

Aus der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Klinikdirektorin: Frau Prof. Dr. med. Tanja N. Fehm

**Hormon- und HER2-Rezeptorstatus beim Mammakarzinom:
Bestimmung an der sonografisch gesteuerten Stanzbiopsie und
Vergleich mit dem Exzisionspräparat unter Berücksichtigung der
Tumorheterogenität**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Janet Ivonne Török

2024

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 N. Fehm

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Stephan Baldus

Meiner geliebten Familie gewidmet

Zusammenfassung

Die sonografisch gesteuerte Stanzbiopsie ist ein fester Bestandteil der präoperativen Abklärungsdiagnostik von unklaren Brustbefunden. Zusammen mit der histologischen Untersuchung der Gewebeproben ermöglicht die Stanzbiopsie zuverlässige, präzise Diagnosen und erlaubt darüber hinaus eine umfangreiche Primärdiagnostik bei Mammakarzinomen für eine gezielte Therapieplanung. Um Brustkrebspatientinnen eine individuell maßgeschneiderte Therapie anzubieten, ist es umso wichtiger, dass die Stanzbiopsie verlässliche Informationen liefert, die ansonsten erst die Untersuchung der operativ entfernten Karzinome ergeben würde. Zu diesen zählen u. a. die Hormonrezeptoren für Östrogen (ER) und Progesteron (PR) sowie der humane epidermale Wachstumsfaktorrezeptor 2 (HER2). Diese können Aufschluss über die Wirkung einer bestimmten Systemtherapie geben und erlauben eine vorausschauende Einschätzung des weiteren Krankheitsverlaufs.

Im Rahmen der vorliegenden retrospektiven Studie wurden die diagnostische Genauigkeit der Stanzbiopsie im Vergleich mit den operativ entfernten Mammakarzinomen sowie mögliche Faktoren, die die Aussagekraft der Stanzbiopsie beeinflussen können, untersucht. Dem Vergleich von sonografisch gesteuerten Stanzbiopsien mit den dazugehörigen Exzisionspräparaten lagen 223 adjuvant behandelte Mammakarzinome sowie eine kleine als Subgruppe geführte, neoadjuvant therapierte Mammakarzinome aus der Zeit zwischen Januar 2002 und Dezember 2005 zugrunde. Im Vergleich mit den Exzisionspräparaten ergab die Stanzbiopsie eine hohe Sensitivität und Spezifität zur Bestimmung der Hormonrezeptoren ER (94,9 % und 85,4 %) und PR (95,2 % und 86,8 %) sowie für HER2 (75,0 % und 96,2 %). Vergleichbare Ergebnisse lagen für den positiven und den negativen Vorhersagewert von ER (96,1 % und 81,4 %), PR (95,2 % und 86,8 %) und HER2 (77,4 % und 95,7 %) vor. Somit bestätigen sie die Stanzbiopsie nicht nur als zuverlässiges, sondern auch als genaues Untersuchungsverfahren. Obwohl eine hohe Rate an Übereinstimmungen vorlag, traten ebenfalls Unterschiede bezüglich der Histologie und der biologischen Eigenschaften der Mammakarzinome auf – jeweils 14 diskrepante ER (7,1 %) und PR (7,1 %) sowie 15 diskrepante HER2 (7,0 %) –, die nicht auf technische Faktoren zurückzuführen waren aber möglicherweise für einzelne Rezeptoren mit dem Grading der Mammakarzinome zusammenhängen. Nach Alpha-Adjustierung bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Grading und PR ($p = 0,002$).

Maligne Tumore, wie das Mammakarzinom, sind z. T. komplexe Tumore, die heterogene Tumorareale aufweisen können. Obwohl die Stanzbiopsie zuverlässig ein umschriebenes Tumorareal repräsentiert, definiert sie möglicherweise nicht den gesamten Tumor oder das komplette Ausmaß der Tumorerogenität.

Abstract

Sonographically guided core needle biopsy is an essential part of the preoperative diagnosis of unclear breast tumors. Together with a pathological examination of the tissue samples, core needle biopsy enables reliable and precise diagnoses and allows comprehensive primary diagnosis of breast carcinomas for targeted therapy planning. To offer breast cancer patients an individually tailored therapy, it is important that the core needle biopsy provides reliable information that would otherwise only be obtained by examining the surgically removed tumor. This includes the hormone receptors for estrogen (ER) and progesterone (PR) as well as the human epidermal growth factor receptor 2 (HER2), because they can provide information about the effect of a systemic treatment and allow a predictive assessment of the further course of the disease.

In this retrospective study the diagnostic accuracy of the core needle biopsy with the corresponding surgically removed tumors and possible factors, that may influence the significance of the biopsy, were investigated. The comparison of sonographically guided core needle biopsies with the corresponding tumors was based on 223 breast carcinomas and a small subgroup of neoadjuvantly treated patients from the period between January 2002 and December 2005. Compared with the data derived from the removed total tumors, the core needle biopsy showed high sensitivity and specificity for the determination of the hormone receptors ER (94.9 % and 85.4 %) and PR (95.2 % and 86.8 %) and for HER2 (75.0 % and 96.2 %). Comparable results were available for the positive and negative predictive value: ER (96.1 % and 81.4 %), PR (95.2 % and 86.8 %) and HER2 (77.4 % and 95.7 %). These findings confirm the core needle biopsy as a reliable and accurate procedure. Although there was a high rate of biomarker concordance, we also found differences in the histology and biological characteristics of the breast carcinomas – respectively 14 discrepant ER (7.1 %) and PR (7.1 %) and 15 discrepant HER2 (7.0 %) compared with the data derived from the total tumor, which were not due to technical factors, but maybe related to the grading of the breast carcinomas. After alpha adjustment, there was a significant correlation between grading and PR ($p = 0.002$).

Malignant tumors such as breast carcinoma are sometimes complex tumors that may have heterogeneous tumor areas. Although the core needle biopsy reliably represents a defined tumor area, it may not reflect the entire tumor or the full extent of tumor heterogeneity.

Abkürzungsverzeichnis

ADAPT	Adjuvant Dynamic marker – Adjusted Personalized Therapy
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ACR.	American College of Radiology
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
AT	Anthrazyklin und Taxan
CAP	College of American Pathologists
BI-RADS	Breast Imaging and Reporting Data System
BRCA	Breast Cancer associated Gene
CLIS	Carcinoma lobulare in situ
DCIS	Duktales carcinoma in situ
Disk.	Diskrepanz
DD	Differentialdiagnose
ER	Östrogenrezeptor
FISH	Floureszenz-in-situ-Hybridisierung
G	Grading der Mammakarzinome
H&E	Hämatoxylin-Eosin-Färbung
HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2
HR	Hormonrezeptor (ER und/oder PR)
IHC	Immunhistochemie
IRS	Immunreaktiver Score
LSAB	Labeled-Strept-Avidin-Biotin
Konk.	Konkordanz
MHz	Megahertz
MR	Magnetresonanz
NPW	Negativer prädiktiver Wert
NST	No special type Mammakarzinom
pCR	Pathologische Komplettremission
PPW	Positiver prädiktiver Wert
PR	Progesteronrezeptor
SKT	Schnellkochtopf
TNBC	Triple-negatives Mammakarzinom
V. a.	Verdacht auf

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG UND ZIELE DER ARBEIT.....	1
1.1	Epidemiologische Daten des Mammakarzinoms.....	2
1.2	Risikofaktoren für ein Mammakarzinom.....	2
1.3	Diagnostik des Mammakarzinoms	3
1.3.1	Anamnese und klinische Brustuntersuchung	3
1.3.2	Die Sonografie als Untersuchungsverfahren der Brust.....	3
1.3.3	Die sonografisch gesteuerte Stanzbiopsie als minimal-invasives Interventionsverfahren	5
1.3.3.1	Aufklärung der Patientinnen	5
1.3.3.2	Biopsiesysteme und Nadelstärke.....	6
1.3.3.3	Lagerung der Patientinnen.....	8
1.3.3.4	Durchführung der sonografisch gesteuerten Stanzbiopsie	9
1.4	Histopathologische Untersuchung der Mammakarzinome.....	11
1.4.1	Histologie der Mammakarzinome	11
1.4.2	Grading der Mammakarzinome	12
1.4.3	Hormonrezeptorstatus	12
1.4.4	HER2-Rezeptorstatus	13
1.4.5	Ki-67	14
1.5	Therapie des Mammakarzinoms	15
1.5.1	Lokale Therapie des Mammakarzinoms.....	16
1.5.2	Systemische Therapie des Mammakarzinoms	16
1.5.2.1	Endokrine Systemtherapie	16
1.5.2.2	Antikörpertherapie	17
1.5.2.3	Adjuvante und neoadjuvante Chemotherapie.....	17
1.6	Ziele der vorliegenden Arbeit	18
2	MATERIAL UND METHODEN.....	20
2.1	Studiendesign und Ethikvotum	20

2.2	Untersuchungsgut	20
2.3	Datenmanagement.....	20
2.4	Erhobene Daten	22
2.5	Nachweis und Bestimmung der Rezeptoren in der Praxis	24
2.5.1	Immunhistochemischer Nachweis der Rezeptoren.....	24
2.5.2	Auswertung und Interpretation der Hormonrezeptoren	25
2.5.3	Auswertung und Interpretation des HER2-Status.....	26
2.6	Statistische Auswertung	27
3	ERGEBNISSE.....	29
3.1	Übersicht der Stanzbiopsien im Untersuchungszeitraum.....	29
3.1.1	„Falsch-negative“ Befunde der Stanzbiopsie.....	30
3.1.2	„Unklare Befunde“ der Stanzbiopsie.....	30
3.2	Studienkohorte der adjuvant und neoadjuvant behandelten Mammakarzinome..	31
3.3	Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in der Stanzbiopsie.....	35
3.4	Nachweis der Rezeptoren an der Stanzbiopsie bei adjuvant behandelten Mammakarzinomen	35
3.4.1	Nachweis des ER-Status in der Stanzbiopsie.....	35
3.4.2	Nachweis des PR-Status in der Stanzbiopsie	36
3.4.3	Nachweis des HER2-Status in der Stanzbiopsie	37
3.5	Faktoren, die die Aussagekraft der sonografisch gesteuerten Stanzbiopsie beeinflussen können.....	39
3.5.1	Anzahl der mithilfe der Stanzbiopsie gewonnenen Gewebeproben.....	39
3.5.2	Länge der mithilfe der Stanzbiopsie gewonnenen Gewebeproben.....	40
3.5.3	Tumorstadium und Karzinomgröße	41
3.5.4	Anzahl der Karzinomherde (solitäres vs. multiples Mammakarzinom).....	43
3.5.5	Histologie der Mammakarzinome	45
3.5.6	Grading der Mammakarzinome	48

3.6	Das neoadjuvant behandelte Mammakarzinom.....	50
3.6.1	Diagnosesicherung in der Stanzbiopsie	50
3.6.2	Primär neoadjuvante Therapie der Mammakarzinome	50
3.6.3	Prä- und post-neoadjuvante Charakteristika der Mammakarzinome	51
3.6.3.1	Tumorstadium der Mammakarzinome.....	51
3.6.3.2	Histologie der Mammakarzinome	51
3.6.3.3	Grading der Mammakarzinome	52
3.6.3.4	Tumorregression der Mammakarzinome	53
3.6.4	Prä- und post-neoadjuvanter ER-Status.....	53
3.6.5	Prä- und post-neoadjuvanter PR-Status	54
3.6.6	Prä- und post-neoadjuvanter HER2-Status	55
4	DISKUSSION	57
4.1	Die Wertigkeit der sonografisch gesteuerten Stanzbiopsie	57
4.1.1	Tumorhistologie in der Stanzbiopsie.....	57
4.1.2	Hormon- und HER2-Rezeptorstatus in der Stanzbiopsie.....	58
4.1.3	Einflussfaktoren aufgrund der Gewebeeigenschaften der Stanzbiopsie.....	59
4.1.4	Einflussfaktoren aufgrund der Eigenschaften der Mammakarzinome	60
4.1.5	Weitere Einflussfaktoren, die die Aussagekraft der Stanzbiopsie beeinflussen können.....	62
4.1.6	Die Bedeutung der Stanzbiopsie für die adjuvante Therapie	65
4.2	Tumorheterogenität in der Stanzbiopsie	67
4.3	Die Bedeutung der Stanzbiopsie für die neoadjuvante Therapie.....	71
4.4	Schlussfolgerung.....	76
5	ANHANG ZUR LSAB-METHODE DER IMMUNHISTOCHEMIE	78
6	ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	80
7	TABELLENVERZEICHNIS	82
8	LITERATURVERZEICHNIS.....	84

1 Einleitung und Ziele der Arbeit

Das Mammakarzinom ist eine bösartige Erkrankung der Brustdrüse, ausgehend von den Epithelzellen der terminalen Milchgänge am Übergang zu den Drüsenläppchen. Grundsätzlich wird zwischen präinvasiven und invasiven Mammakarzinomen unterschieden. Während bei präinvasiven „In-situ“-Mammakarzinomen die Tumorzellen bzw. Zellverbände innerhalb der Milchgänge und Drüsenläppchen der Brustdrüse örtlich begrenzt bleiben, durchbrechen invasive Mammakarzinome die Basalmembran, wachsen unkontrolliert, infiltrieren umgebende Nachbarstrukturen und haben das Potential zu metastasieren. Diese Mammakarzinome weisen eine umfangreiche Variationsbreite an histologischen und biologischen Eigenschaften mit unterschiedlichem Behandlungsbedarf auf. Mithilfe der sonografisch gesteuerten Stanzbiopsie werden wesentliche Merkmale der Mammakarzinome erfasst, um die Art und die Notwendigkeit der Brustkrebstherapie gezielt zu planen. Zu diesen zählen u. a. die Rezeptoren für die Hormone Östrogen (ER) und Progesteron (PR) sowie der humane epidermale Wachstumsfaktorrezeptor 2 (HER2). So können die Patientinnen ermittelt werden, die bei einem Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinom von einer endokrinen Therapie oder/und bei einem HER2-positiven Mammakarzinom von einer zielgerichteten Antikörpertherapie profitieren. Zugleich werden Patientinnen erfasst, bei denen die Therapie keinen Behandlungserfolg erzielt und möglicherweise eine Chemotherapie notwendig ist. Damit Patientinnen mit einem Mammakarzinom eine wirkungsvolle Behandlung erhalten, sind daher präzise und zuverlässige Informationen über die sonografisch gesteuerte Stanzbiopsie erforderlich, die den gesamten Tumor widerspiegeln, wie es sonst am operativen Hauptpräparat üblich ist. In der heute angewendeten Präzisionsmedizin stellt das Mammakarzinom zu Recht keine einzelne Erkrankung dar, sondern vielmehr eine heterogene Erkrankung mit unterschiedlichem Behandlungsbedarf, je nach Mammakarzinom-Typ. Im Rahmen dieser Arbeit wurde daher die Aussagekraft der sonografisch gesteuerten Stanzbiopsie für den Nachweis des Hormon- und HER2-Rezeptorstatus bei Mammakarzinomen im Vergleich mit den operativen Exzisionspräparaten unter Berücksichtigung der Tumorerheterogenität untersucht.

1.1 Epidemiologische Daten des Mammakarzinoms

Mit rund 30 % aller Krebsneuerkrankungen ist das Mammakarzinom die häufigste Tumorerkrankung bei Frauen [1]. Im Jahr 2018 wurden in Deutschland 69.900 Neuerkrankungen registriert. Basierend auf 166,4 Neuerkrankungen pro 100.000 Personen erkrankt 1 von 8 Frauen im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs [1]. Jährlich sterben etwa 18.000 Frauen an den Folgen der Erkrankung.

1.2 Risikofaktoren für ein Mammakarzinom

Einer der wichtigsten populationsbezogenen Risikofaktoren ist das fortgeschrittene Alter. Zuletzt traten die höchsten Neuerkrankungsraten in einem Alter zwischen 65 und 69 Jahren oder nach dem 75. Lebensjahr auf [1].

Bei einem Teil der betroffenen Frauen liegen genetische Veränderungen vor. Am häufigsten handelt es sich um Keimbahnmutationen in den Hochrisikogenen BRCA1 und BRCA2 (engl. Breast Cancer associated Gene). Genträgerinnen mit einer BRCA1-Mutation erkranken häufiger an einem dreifach negativen Mammakarzinom (triple negative breast cancer, TNBC), gekennzeichnet durch das Fehlen der Hormonrezeptoren (ER und PR) sowie dem humanen epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor 2 [2]. Wohingegen ein Hormonrezeptor-positives und zugleich HER2-negatives Mammakarzinom häufiger bei BRCA2-Genträgerinnen auftritt [3].

Darüber hinaus sind hormonelle Faktoren bekannt, die mit einer verlängerten endogenen [4, 5] oder exogenen Östrogenexposition [6] einhergehen und damit die Entwicklung eines Mammakarzinoms beeinflussen.

Verhaltens- und Lebensweisen wie regelmäßiger Alkoholkonsum [7–9], Übergewicht und Bewegungsmangel [8–10] rücken zunehmend in den Vordergrund. Sie werden mit einem gehäuften Auftreten eines Hormonrezeptor-positiven, daher hormonabhängigen Mammakarzinoms nach der Menopause in Verbindung gebracht.

1.3 Diagnostik des Mammakarzinoms

1.3.1 Anamnese und klinische Brustuntersuchung

Eine umfassende Brustdiagnostik beinhaltet eine sorgfältige klinische Untersuchung, bildgebende Verfahren und interventionelle Methoden [11].

Die klinisch-palpatorische Untersuchung beider Brüste, einschließlich der Lymphabflusswege, erfolgt im Seitenvergleich mit den Fingerkuppen oder durch flaches Auflegen der Hände. Auf diese Weise können die Konsistenz und eine eventuell vorliegende Knotenbildung und/oder Asymmetrie der Brust beurteilt werden. Parallel wird auf Veränderungen der Haut (Einziehung der Haut oder „Orangenhaut“) sowie der Mamillen (Einziehung der Mamille oder blutige Sekretion) geachtet. Diese können auf das Vorliegen einer Brustkrebserkrankung hinweisen. Anamnestisch erhobene Informationen zu aktuell vorliegenden Beschwerden, einer zurückliegenden Brustkrebserkrankung sowie der familiären Disposition erlauben darüber hinaus eine Einschätzung des Risikos an einem Mammakarzinom zu erkranken.

1.3.2 Die Sonografie als Untersuchungsverfahren der Brust

Als wichtigste komplementäre Untersuchung wird die Sonografie vornehmlich bei auffälligen Tastbefunden und klinischen Beschwerden sowie zur Bewertung abnormer Befunde aus der Mammografie und Magnetresonanztomografie der Brust (MR-Mammografie) genutzt. Da keine Röntgenstrahlung eingesetzt wird, ist die Sonografie insbesondere bei jungen Frauen vor dem 40. Lebensjahr und während der Schwangerschaft das Untersuchungsverfahren der ersten Wahl. Besonders bei dichtem Brustdrüsengewebe ist die Beurteilbarkeit der Mammografie eingeschränkt und die Sensitivität zum Nachweis eines Mammakarzinoms reduziert [12, 13]. Gerade bei diesen Frauen kann eine ergänzende Sonografie zu einer höheren Erkennungsrate von okkulten Mammakarzinomen führen, die ansonsten in der Mammografie unentdeckt blieben [14–17].

Anhand definierter sonomorphologischer Beurteilungskriterien (z. B. Größe, Form, Kontur, Begrenzung, Echogenität, Schallfortleitung und Ausrichtung eines Befundes in Bezug auf die Haut) [18] kann sicher zwischen soliden und zystischen Läsionen unterschieden werden [19, 20]. Die genaue Analyse der Befunde erlaubt außerdem eine

Dignitätseinschätzung, ob eine Läsion benigne, suspekt oder maligne imponiert [18, 21]. Für die abschließende Beurteilung der erhobenen Befunde wird das geltende Breast Imaging-Reporting and Data System (BI-RADS[®]) des American College of Radiology (ACR) herangezogen und einer definierten Kategorie mit Hinweis zur Malignitätswahrscheinlichkeit sowie einer entsprechenden Handlungsempfehlung zugeordnet [22]. Hat die Ultraschalluntersuchung einen abklärungsbedürftigen und für das Vorliegen einer malignen Läsion verdächtigen Befund (Malignitätswahrscheinlichkeit $> 2\%$ bis $< 95\%$) definiert als BI-RADS[®]-Klassifikation der Kategorie 4 oder einen hochgradigen Verdacht für das Vorliegen eines Mammakarzinoms (Malignitätswahrscheinlichkeit $\geq 95\%$) ergeben, entsprechend einer Kategorie 5, so ist eine weiterführende Diagnostik und Gewebegewinnung notwendig.

Für die handgeführte Sonografie wird bei einer kleinen Brust die Rückenlage und bei einer größeren Brust eine 30° Schrägposition empfohlen [20]. Der ipsilaterale Arm liegt hinter dem Kopf, ggf. kann eine Lagerungshilfe unter die Schulter gelegt werden. In dieser Position ist die Brust an der Thoraxwand verteilt und flacht in Richtung Brustwand ab. Auf diese Weise ist die Brust weniger verschieblich und ihre Gewebedicke verringert sich mit besseren Untersuchungsbedingungen. Verwendet wird ein Hochfrequenz-Linearschallkopf (von 7,5 MHz bis 18 MHz) [19]. Das Auftragen von Kontaktgel vermeidet Luft zwischen dem Schallkopf und der Haut, wodurch Artefakte minimiert werden. Für einen optimalen Abbildungsmaßstab sollte die Endringtiefe des Ultraschalls so gewählt werden, dass die Thoraxwand am hinteren Bildrand gerade noch abgebildet wird und der Fokus auf die zu untersuchende Region eingestellt ist. Unter moderater Schallkopfkompensation wird die gesamte Brust systematisch, bis ins kleinste Detail untersucht, sodass eine lückenlose Darstellung der Drüsenläppchen und Milchgänge, einschließlich des retromamillären Gewebes gewährleistet ist. Genaue Kenntnisse über die Anatomie der Brustdrüse sind hierfür unerlässlich. Die Schallkopfführung kann „mäanderförmig“ mit sagittaler Schallkopfposition oder bei transversaler Schallkopfposition longitudinal ausgerichtet sein [20]. Zur besseren Darstellung der retromamillär gelegenen Milchgänge auf Höhe des Mamillen-Areola-Komplexes kann das Einschwenken des Schallkopfes senkrecht zum Milchgang (antiradiär) oder entlang des Ganges (radiär) genutzt werden.

1.3.3 Die sonografisch gesteuerte Stanzbiopsie als minimal-invasives Interventionsverfahren

Bei sämtlichen krankheitsverdächtigen oder unklaren Befunden der Kategorie BI-RADS 4 und BI-RADS 5 ist die histologische Abklärung und Sicherung der Diagnose unvermeidbar. Weitverbreitet und häufig angewendet sind minimal-invasive Biopsien, die entweder unter mammografischer Stereotaxie, die vorrangig zur Abklärung von Mikrokalk genutzt wird oder unter Ultraschallsicht sowie gelegentlich mithilfe der MR-Mammografie durchgeführt werden. Wann immer ein auffälliger Befund sonografisch sicher in zwei Ebenen darstellbar ist, ist eine sonografisch gesteuerte Stanzbiopsie zur Feststellung der Diagnose indiziert, um zwischen einem benignen und einem malignen Befund zu unterscheiden sowie die Diagnose eines Mammakarzinoms vor der Behandlung zu sichern [11]. Da die meisten in der Mammografie oder MR-Mammografie entdeckten Tumore ebenfalls sonografisch sichtbar und unter sonografischer Führung gut zugänglich sind, ist die sonografisch gesteuerte Stanzbiopsie eine oftmals angewendete und bevorzugte Methode für die Gewebegewinnung. Ein wesentlicher Vorteil der Stanzbiopsie ist die diagnostische Genauigkeit, die bei guter Reproduzierbarkeit der Befunde eine hohe Sensitivität (> 90 %) und Spezifität (bis zu 100 %) erreicht [23–32]. Damit ist die Stanzbiopsie einer offenen chirurgischen Probenentnahme ebenbürtig und sollte möglichst immer bevorzugt werden. Narbenbildung und Deformität der Brust, die die spätere Beurteilbarkeit in der Bildgebung einschränken können, werden bei gutartigen Befunden vermieden. Für den klinischen Alltag sind die schnelle ambulante Durchführbarkeit sowie die geringen Kosten im Vergleich zu anderen Biopsietechniken von Vorteil [33]. Da keine Röntgenstrahlen zum Einsatz kommen und die Brust nicht komprimiert werden muss, ist dieser Eingriff weniger belastend und in geringerem Maße schmerzhaft. Komplikationen kommen selten vor [23, 27, 34, 35]. Zu den häufigsten Komplikationen zählen die Wundinfektion und das Hämatom in der Brust [27, 36].

1.3.3.1 Aufklärung der Patientinnen

Vor einer sonografisch gesteuerten Stanzbiopsie werden zunächst die vorliegenden Befunde noch einmal kritisch überprüft und mit der Mammografie sowie einer eventuell durchgeführten MR-Mammografie korreliert. In einem Arzt/Ärztin-Patientinnen-Gespräch werden der genaue Ablauf der Stanzbiopsie und mögliche Risiken und Komplikationen erläutert. Neben der ausführlichen Aufklärung dient das Gespräch vor

allem dem Ausschluss von Risikofaktoren wie einer vorliegenden Allergie auf lokale Betäubungsmittel oder einer erhöhten Blutungsneigung. Zusätzlich zur mündlichen Aufklärung wird das schriftliche Einverständnis der Patientin eingeholt und ihr ein Informationsblatt zum Mitnehmen ausgehändigt, welches den Ablauf der Stanzbiopsie sowie möglicherweise auftretende Komplikationen nochmals verständlich erklärt.

Die Aufklärung der Patientinnen beinhaltet Folgendes:

- den genauen Ablauf der Stanzbiopsie mit Entnahme von mehreren Gewebeprobe; ein Hinweis auf das Geräusch bei der Gewebeentnahme („Click“-Ton) ist hilfreich;
- kleine Befunde ($\leq 0,5$ cm) erfordern eine Clipmarkierung, die dem sicheren Wiedererkennen und Auffinden des Befundes in den bildgebenden Kontrollen sowie den Operationspräparaten bei primär operativer Behandlung, aber auch nach neoadjuvanter Therapie eines Mammakarzinoms dient;
- mögliche Komplikationen und Risiken der Gewebeentnahmen sind Schmerzen, Mastitis, eine prolongierte Blutung und Nachblutung, operationsbedürftige Hämatome, eine Unverträglichkeit oder eine allergische Reaktion auf Lokalanästhetika, ferner die Perforation von angrenzendem Gewebe wie der Lunge mit Ausbildung eines Pneumothorax;
- bei Einnahme von bestimmten Antikoagulanzen ist ggf. eine Pausierung oder Umstellung auf ein Ersatzpräparat wie bei Phenprocoumon erforderlich, um das Risiko einer Blutung und Nachblutung zu reduzieren;
- unter bestimmten Umständen können zusätzliche Biopsien oder sogar eine chirurgische Exzision zur Klärung notwendig sein; dies kann der Fall sein, wenn keine eindeutige histologische Korrelation mit dem erwarteten Befund gegeben ist oder Läsionen mit unsicherem biologischem Verhalten und einem gewissen Entartungspotential vorliegen [37], die mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko einhergehen und operativ entfernt werden müssen.

1.3.3.2 Biopsiesysteme und Nadelstärke

Mittlerweile wurden zahlreiche Biopsiesysteme und -nadeln in unterschiedlicher Nadelstärke und Länge entwickelt. Zu differenzieren sind automatische sowie halbautomatische Biopsiesysteme [38]. Halbautomatische Biopsiesysteme erfordern ein manuelles Verschieben der Biopsienadel in die abklärungsbedürftige Läsion, wohingegen bei vollautomatischen Biopsiesystemen die Biopsienadel unmittelbar vor

dem abklärungsbedürftigen Befund platziert und erst über Knopfdruck mit hoher Geschwindigkeit in diesen „geschossen“ wird. Neben sterilen Einwegsystemen (Biopsiegerät inklusive Nadel) sind ebenso wiederverwendbare Biopsiegeräte mit sterilen Einwegnadeln erhältlich. Gleichwohl wird die Entnahme von ≥ 3 Gewebeprobe mit einer ≤ 14 Gauge starken Biopsienadel (entspricht einem Nadeldurchmesser von 2,1 mm gemäß ISO-Norm) empfohlen, um eine repräsentative Gewebegewinnung zu gewährleisten [11].

Im Brustzentrum des Universitätsklinikums Düsseldorf wird ein vollautomatisches Biopsiesystem der Firma BARD® Magnum® mit variabler Eindringtiefe von 15 oder 22 mm verwendet (Abb. 1). Dieses ist ein federbetriebenes und wiederverwendbares Biopsiesystem mit sterilen Einwegnadeln, die in das Biopsiegerät eingelegt werden. Die dazugehörige 14 Gauge-Biopsienadel besteht aus zwei Teilen, einer inneren Koaxialnadel mit scharfer Spitze und einer eingeschliffenen Kammer sowie einer äußeren Hohl- nadel (Abb. 2).

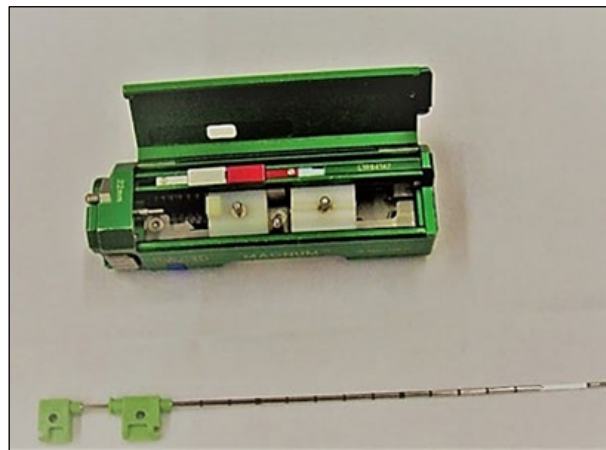


Abb. 1: Biopsiegerät der Firma BARD® Magnum® mit Biopsienadel

Bei geöffneter Abdeckung des Biopsiegerätes sind zwei Stifte für die Halterung der Biopsienadel zu sehen, die dem Transport der Nadel während der Biopsie dienen.

Quelle: Alle Fotografien zur sonografisch gesteuerten Stanzbiopsie entstammen aus dem Brustzentrum des Universitätsklinikums Düsseldorf.

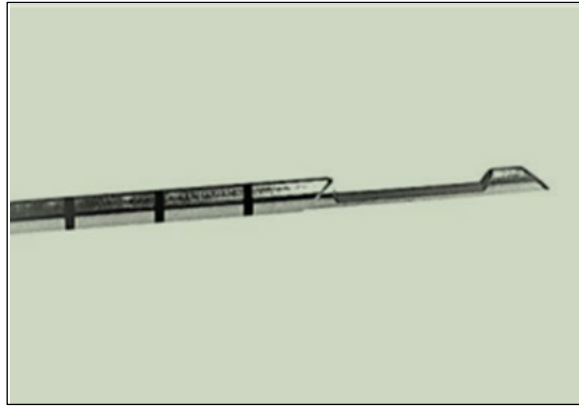


Abb. 2: Biopsienadel Bard® Magnum®

Die innere Koaxialnadel mit eingeschliffener Kammer, in der das herausgetrennte Gewebe geborgen wird.

Nach dem manuellen Spannen des Gerätes wird die Biopsienadel in die Nadelhalterung eingelegt. Ein Sicherheitshebel verhindert das unkontrollierte Auslösen des Nadelvorschubs und muss zuvor von S („safe“, gesichert) auf F („fire“, schussbereit) umgestellt werden. Durch Betätigung des Knopfs wird der Biopsievorgang ausgelöst und die Nadel mithilfe des Federmechanismus mit einer Geschwindigkeit von etwa 100 km/h herausgeschossen. Bei diesem Mechanismus dringt die innere Nadel in den abklärungsbedürftigen Herdbefund ein und gleichzeitig schiebt sich die äußere Nadel darüber und trennt einen Gewebszylinder heraus, der in der eingearbeiteten Kammer der inneren Nadel geborgen wird. Nach erneutem Spannen des Gerätes sowie der Umstellung des Sicherheitshebels können weitere Gewebeproben entnommen werden.

1.3.3.3 Lagerung der Patientinnen

Für einen geeigneten Zugangsweg ist die richtige Lagerung der Patientin essenziell und erleichtert den Biopsievorgang. Daher erfolgt die Stanzbiopsie ausschließlich im Liegen. Die Patientin liegt auf dem Rücken am Rand der Untersuchungs-liege. Der punktionsseitige Arm der Patientin wird neben oder hinter dem Kopf verschränkt in einer entspannten Haltung gelagert (Abb. 3). Lagerungshilfen, z. B. anatomisch angepasste Kissen, können unterstützend verwendet werden. Die Untersuchungs-liege ist von beiden Seiten aus zugänglich und ermöglicht einen ipsilateralen Punktionszugang. Der punktierende Arzt oder die Ärztin sitzt auf „Brust-zu-Brust-Höhe“ in einer entspannten Haltung. Der Ultraschallmonitor ist frei einsehbar.



Abb. 3: Injektion der Lokalanästhesie unter sonografischer Sichtkontrolle

Gleichzeitig ist die optimale Lagerung der Patientin mit verschränktem Arm hinter dem Kopf sowie der frei einsehbare Ultraschallmonitor zu erkennen.

1.3.3.4 Durchführung der sonografisch gesteuerten Stanzbiopsie

Die Stanzbiopsie wird unter sterilen Bedingungen über eine kleine Hautinzision durchgeführt. Zu diesem Zweck wird der lineare Hochfrequenzschallkopf (von 7,5 bis 18 MHz) desinfiziert und mit einem sterilen Überzug versehen. Zusätzlich benötigtes Material wird auf einer sterilen Unterlage bereitgestellt (Abb. 4).

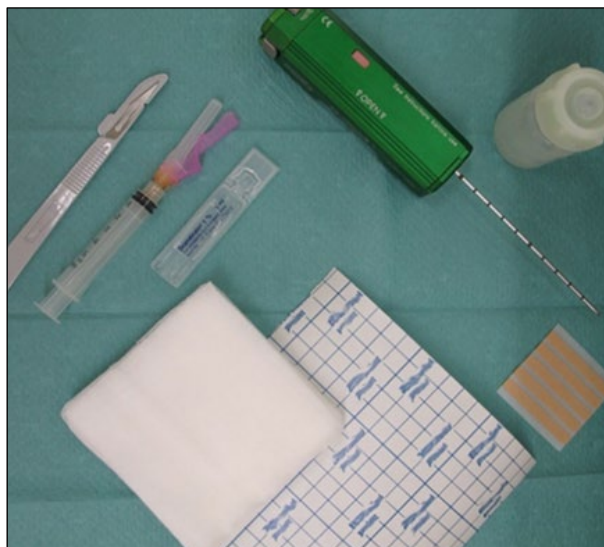


Abb. 4: Materialien für die Stanzbiopsie

Abgesehen von dem Biopsiesystem einschließlich der Biopsienadel werden eine Ampulle Scandicain 1 % für die lokale Anästhesie, ein Spitzskalpell für die Hautinzision, ein mit neutral gepufferter Formalinlösung gefülltes Gefäß für die Gewebefixierung sowie mehrere sterile Kompressen und Verbandsmaterial für den Druckverband benötigt.

Nach sorgfältiger Hautdesinfektion und Lokalanästhesie der Haut erfolgt mit dem Spitzskalpell eine 2 bis 3 mm große Hautinzision. Über diese wird die Biopsienadel unter sonografischer Sichtkontrolle (Echtzeitkontrolle) parallel zu dem Schallkopf und der Thoraxwand vor den zu biopsierenden Befund geschoben (Abb. 5). Durch das Drehen des Schallkopfs um 90 Grad wird die korrekte Nadelposition vor dem Befund in der zweiten Ebene kontrolliert.



Abb. 5: Vorschieben der Biopsienadel unter sonografischer Sichtkontrolle

Vor dem Auslösen der Biopsie („Prefire“) durch den Nadelvorschub wird zunächst die exakte Nadellage vor dem Befund kontrolliert und bilddokumentiert (Abb. 6). Unmittelbar nach der Gewebeentnahme („Postfire“) wird die genaue Nadellage mit Abbildung der Nadelspitze innerhalb der abklärungsbedürftigen Läsion erneut kontrolliert und sonografisch bilddokumentiert (Abb. 7). Bei diesem Vorgang wird mit hoher Geschwindigkeit ein Stanzzyylinder herausgetrennt und in der Nadelkammer geborgen.

Nach der Stanzbiopsie wird die Punktionsstelle komprimiert und ein steriler Wundverband angelegt. Die gewonnenen Gewebeproben werden in neutral gepufferter Formalinlösung der kooperierenden Pathologie übergeben.

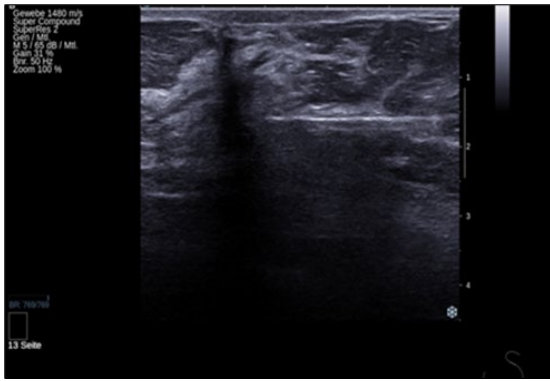


Abb. 6: „Prefire“-Dokumentation
Sonografische Bilddokumentation der Nadellage vor der Gewebeentnahme.

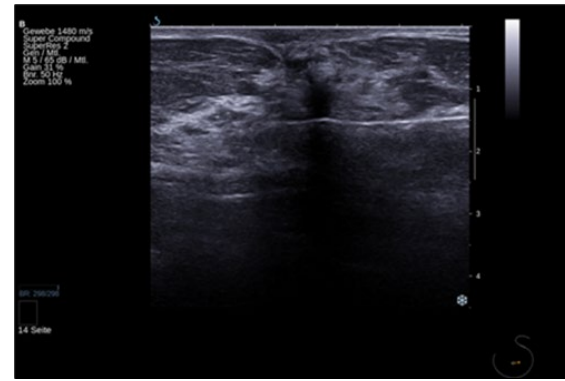


Abb. 7: „Postfire“-Dokumentation
Sonografische Bilddokumentation der Nadellage nach der Gewebeentnahme.

Die histologische Untersuchung ergab ein invasiv-duktales/NST-Mammakarzinom.

1.4 Histopathologische Untersuchung der Mammakarzinome

Wesentliche Aufgabe der histologischen Untersuchung ist die Sicherung der Diagnose. Bestätigt sich in der Stanzbiopsie ein Mammakarzinom, werden für das weitere klinische Vorgehen relevante Merkmale der Mammakarzinome bereits an den Gewebeproben der Stanzbiopsie erfasst. Zunächst erfolgt eine makroskopische Begutachtung der Gewebeproben mit Angabe der Anzahl und der Länge der Stanzzyylinder, einschließlich der Entnahmelokalisation (Seitenangabe, Quadrant in der Brust oder nach dem Uhrzeigerprinzip). Die umfangreiche makroskopische Begutachtung von operativ entfernten Mammakarzinomen dient neben der exakten Größenbestimmung der Mammakarzinome auch zur topografischen Orientierung zu vorausgegangenen Biopsien sowie zur Lokalisation von Markierungen, die eventuell interventionell eingebracht wurden. Anhand von repräsentativen Schnittstufen der Gewebeproben sowie der Operationspräparate werden wesentliche histologische Veränderungen der Mammakarzinome erkannt und mithilfe von immunhistochemischen und ggf. molekularpathologischen Zusatzuntersuchungen genau untersucht.

1.4.1 Histologie der Mammakarzinome

Mammakarzinome weisen ein breites Spektrum histologisch unterschiedlicher Phänotypen auf. Invasiv-duktale Mammakarzinome sind der häufigste Karzinomtyp (50 bis 80 %) [11]. Es handelt sich um heterogene Adenokarzinome, die unzureichende histologische Merkmale für die Zuordnung zu einem speziellen Tumortyp aufweisen und

daher mittlerweile den invasiven Mammakarzinomen ohne besondere Merkmale (NST/no special type/kein spezieller Typ) zugeordnet werden [39]. Ein gleichzeitig vorliegendes duktales Carcinoma in situ (DCIS) findet sich bei rund 80 % der NST-Mammakarzinome [39]. Auch Mischtypen aus einem nicht speziellen NST-Typ und einem speziellen Karzinomtyp sind möglich. Mammakarzinome mit charakteristischen Merkmalen eines speziellen Typs kommen seltener vor. Zu diesen zählen u. a. das invasiv-lobuläre Mammakarzinom (5 bis 15 %) sowie tubuläre, papilläre und muzinöse Mammakarzinome [39].

1.4.2 Grading der Mammakarzinome

Das histologische Grading der Mammakarzinome beinhaltet die Angabe eines Malignitäts- und Differenzierungsgrads zur Einschätzung, inwieweit sich die Karzinome von dem regulären Brustdrüsengewebe unterscheiden. Anhand pathomorphologischer Merkmale (Tubulusbildung, Kernpleomorphismus und Mitosen) wird das Grading der Mammakarzinome in drei Stufen (G1, G2, G3) angegeben [40]. Sind die Tumorzellen stark verändert und schlecht differenziert, d. h. auch aggressiver, ist das Grading hoch (G3). Niedrig hingegen ist das Grading bei gut differenzierten und weniger aggressiven G1-Mammakarzinomen.

1.4.3 Hormonrezeptorstatus

Immunhistochemische Färbungen ergänzen die histopathologische Tumordiagnostik, um spezifische Oberflächenproteine, die Antigene, durch Bindung eines Antikörpers an das jeweilige Antigen zu markieren und dadurch sichtbar zu machen.

Bei Mammakarzinomen erlaubt diese Methode u. a. eine Unterteilung in Hormonrezeptor-positive und Hormonrezeptor-negative Mammakarzinome. Bei Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinomen sind Rezeptoren für die Hormone Östrogen und/oder Progesteron, jeweils allein oder beide Rezeptoren gemeinsam, vorhanden. Damit lässt sich die Wirksamkeit einer antihormonellen Therapie vorhersagen, die bei Hormonrezeptor-negativen Mammakarzinomen, bei denen beide Rezeptoren fehlen, keinen wirkungsvollen Effekt erzielt. Um Patientinnen zu ermitteln, die von einer antihormonellen Behandlung profitierten, wurde in einer gemeinsamen Leitlinie der American Society of Clinical Oncology (ASCO) und des College of American Pathologists (CAP) die Rezeptorpositivität mit $\geq 1\%$ immunreaktiver

Tumorzellkerne für den ER und/oder den PR allein oder gemeinsam definiert [41, 42]. Darüber hinaus werden der prozentuale Anteil der positiv gefärbten Tumorzellen und die Färbeintensität genannt, ggf. mit Angabe eines immunhistochemischen Scores z. B. dem Allred-Score oder dem Immunreaktiven Score (IRS) [11].

1.4.4 HER2-Rezeptorstatus

Bei etwa 20 % der Mammakarzinome liegt eine Vervielfältigung des HER2-Gens vor, die eine Überexpression des humanen epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors 2 (HER2-Status) bewirkt, der sonst in normalen Brustepithelzellen lediglich geringfügig exprimiert wird [43]. Das vermehrte Vorhandensein von HER2-Rezeptoren stimuliert die Zellteilung und das Tumorwachstum der Mammakarzinome [44]. Es wird daher mit einem aggressiveren Krankheitsverlauf als üblich sowie einem erhöhten Risiko für Metastasen und Tumorrezidiven in Verbindung gebracht [43, 44]. Eine zielgerichtete Therapie gegen den HER2-Rezeptor kann den Krankheitsverlauf von Patientinnen mit einem HER2-positiven Mammakarzinom, die eine Vermehrung der HER2-Rezeptoren aufweisen, im Gegensatz zu HER2-negativen Mammakarzinomen, bei denen der HER2-Rezeptor nicht vermehrt vorliegt, entscheidend beeinflussen.

Zum Nachweis HER2-positiver und HER2-negativer Mammakarzinome wird als primäres Untersuchungsverfahren die Immunhistochemie empfohlen [45]. Anders als bei der nukleären Färbung der Hormonrezeptoren werden die HER2-Rezeptoren mithilfe eines standardisierten HercepTest™ an der Zellmembran nachgewiesen. Die Intensität und das Ausmaß der Färbung werden auf einer Skala von 0 bis 3 ausgedrückt, graduiert als HER2-negatives Mammakarzinom: Score 0 und Score 1, HER2-zweifelhaft/unklares Mammakarzinom: Score 2+ sowie ein HER2-positives Mammakarzinom: Score 3+ (Tabelle 1) [45].

Bei einem in der Immunhistochemie unklaren HER2-Status entsprechend einem Score von 2+ werden weiterführende In-situ-Hybridisierungen z. B. die Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) ergänzt, um die HER2-Gene, die ein Mammakarzinom gebildet hat, nachzuweisen [45].

Immunhistochemisches Reaktionsmuster	Score	Bewertung
Keine Membranreaktion oder schwache inkomplette Membranreaktion $\leq 10\%$ der invasiven Tumorzellen	0	HER2-negativ
Schwache inkomplette Membranreaktion $> 10\%$ der invasiven Tumorzellen	1+	HER2-negativ
Schwache oder mäßige zirkuläre Membranreaktion $> 10\%$ der invasiven Tumorzellen oder starke zirkuläre Membranreaktion $\leq 10\%$ der invasiven Tumorzellen	2+	HER2-unklar
Gleichmäßige, intensive zirkuläre Membranreaktion in $> 10\%$ der invasiven Tumorzellen	3+	HER2-positiv

Tabelle 1: Auswertung und Interpretation der Immunhistochemie zum Nachweis des humanen epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors 2 (HER2-Status)

Bei der Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung wird eine mit Fluoreszenzfarbstoff markierte (daher FISH), komplementäre DNA-Sonde verwendet, die sich nach dem Schlüssel-Schloss-Prinzip an die HER2-Gene der Krebszelle anpasst und auf diese Weise markiert. Je mehr Kopien des HER2-Gens vorhanden sind, desto mehr HER2-Rezeptoren haben die Tumorzellen gebildet. Das Verhältnis von markierten HER2-Gen-Signalzahlen gegenüber den Chromosom-17-Signalzahlen im Zellkern, auf dem das HER2-Gen lokalisiert ist, werden ausgezählt und als Amplifikationsrate (HER2-Ratio), entsprechend den HER2-Gensignalen gegenüber den Chromosom-17-Signalen, erfasst. Nur Patientinnen mit einem HER2-positiven Mammakarzinom, aufgrund der HER2-Expression in der Immunhistochemie oder der HER2-Genamplifikation in der In-situ-Hybridisierung profitieren von einer zielgerichteten Antikörperbehandlung.

1.4.5 Ki-67

Die Aktivität und damit die Wachstumsgeschwindigkeit der Mammakarzinome kann mit dem Proliferationsmarker Ki-67, der während der Zellteilung exprimiert wird, erfasst werden [46]. Als innovativer immunhistochemischer Biomarker (ausgedrückt im Prozentsatz der Zellen im Zellzyklus) wird Ki-67 herangezogen, um zwischen Mammakarzinomen mit guter Prognose und aggressiveren Mammakarzinomen, die eine zusätzliche Chemotherapie erfordern, zu unterscheiden [47–51]. Als Surrogatmarker wird Ki-67 für die Einteilung der Mammakarzinome in die von Goldhirsch et al. definierten molekularen Subtypen herangezogen, was ansonsten durch

Genexpressionsprofile, die nicht immer verfügbar sind, erfolgen würde [52]. Die meisten Luminal A-ähnlichen Mammakarzinome (ER- und/oder PR-positiv, HER2-negativ, Ki-67 niedrig) profitieren von einer antihormonellen Therapie ohne Chemotherapie. Wohingegen für Luminal B-ähnliche Mammakarzinome, die Hormonrezeptor-positiv und HER2-negativ (gleichzeitig Ki-67 hoch) oder Hormonrezeptor-positiv und zugleich HER2-positiv Mammakarzinome (mit jeglichem Ki-67) umfassen, in Abhängigkeit von Ki-67 eine Chemotherapie empfohlen wird [77, 78]. Aufgrund der nicht allgemein anerkannten Standardisierung der Grenzwertdefinition, welcher Prozentsatz eine hohe versus niedrige Proliferationsrate definiert [11, 46, 50, 53, 54], wurde die routinemäßige Bestimmung von Ki-67 für die klinische Praxis lange nicht empfohlen. In den Jahren 2011/2012 wurde erstmals für selektierte Fälle die Empfehlung für die Ki-67-Bestimmung in den AGO-Leitlinien (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie) ausgesprochen [55]. Hierbei handelt es sich um eine Gemeinschaft der „Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe und der Deutschen Krebsgesellschaft“ (Kommission Mamma), die maßgeblich an den Leitlinien zur Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms beteiligt ist. Heutzutage wird Ki-67 routinemäßig bereits an der Stanzbiopsie bestimmt.

1.5 Therapie des Mammakarzinoms

Die Therapie des Mammakarzinoms hat sich zu einem umfangreichen Behandlungskonzept entwickelt, um Patientinnen mit einem Mammakarzinom bestmöglich zu behandeln. Zur Entscheidung über die Art und Notwendigkeit der Therapie werden prognostische und prädiktive Faktoren berücksichtigt, die eine vorausschauende Einschätzung des natürlichen individuellen Krankheitsverlaufs und der Wirksamkeit einer systemischen Therapie erlauben. Die Tumgröße und -histologie, der Lymphknotenbefall, das histologische Grading der Mammakarzinome sowie das Alter der Patientinnen zählen zu den Prognosefaktoren [56]. Die Hormonrezeptoren für Östrogen und Progesteron, der HER2-Status sowie Ki-67 hingegen zu den prädiktiven Faktoren [56]. Eine effektive Therapie kann die Prognose von Brustkrebspatientinnen verbessern, sodass prädiktive Faktoren ebenfalls einen prognostischen Effekt erzielen. Grundsätzlich zu unterscheiden ist die lokale und die systemische Therapie. Behandlungsziel ist die Heilung der Erkrankung und möglicher Mikrometastasen, um eine Metastasierung und Karzinomrezidive langfristig zu verhindern.

1.5.1 Lokale Therapie des Mammakarzinoms

Um dieses Ziel zu erreichen und auf diese Weise das lokale Rezidivrisiko zu senken, muss der Tumor vollständig im gesunden Gewebe mit tumorfreien Resektionsrändern (R0-Status) entfernt werden [11, 57]. Die Behandlung der Wahl ist ein brusterhaltendes Vorgehen (BET), das vergleichbare [58] und z. T. bessere Überlebensraten [59] im Vergleich zur Mastektomie erreicht, bei der die Brustdrüse vollständig entfernt wird.

Wird Gewebe während einer noch laufenden Operation untersucht, handelt es sich um eine Schnellschnittuntersuchung. In diesem Fall wird das Exzisionspräparat nicht in Formalin fixiert, stattdessen werden Gefrierschnitte angefertigt, gefärbt und direkt beurteilt. Die Ergebnisse der Schnellschnittuntersuchung beeinflussten das weitere operative Vorgehen und das Ausmaß der Operation unmittelbar. Die postoperative Nachbestrahlung der operierten Brust senkt das Rückfallrisiko sowie die brustkrebspezifische Mortalität [60].

1.5.2 Systemische Therapie des Mammakarzinoms

Die lokale Brustkrebsbehandlung wird bei nahezu allen Patientinnen um eine systemische Therapie ergänzt, um möglicherweise vorliegende Tumorzellen im Körper systemisch zu bekämpfen und damit das Rückfallrisiko zu verringern. Dazu zählen die endokrine Therapie, die Antikörpertherapie und die Chemotherapie.

1.5.2.1 Endokrine Systemtherapie

Die endokrine Therapie wird Patientinnen mit einem ER-positiven und/oder PR-positiven Mammakarzinom empfohlen [61]. In Abhängigkeit vom Menopausenstatus werden Antiöstrogene, die den Östrogenrezeptor hemmen oder Aromatasehemmer, die allein oder sequenziell mit einem Antiöstrogen verabreicht werden können, eingesetzt [61, 62]. Bei einem Teil der Patientinnen wird eine Ovarialsuppression in Erwägung gezogen, falls die Patientin prämenopausal ist. Die endokrine Therapie sollte für mindestens 5 Jahre fortgeführt werden und wird bei guter Verträglichkeit und erhöhtem Rezidivrisiko auf 10 Jahre erweitert.

Der Östrogenrezeptor gilt als starker prädiktiver Faktor für die Wirkung einer endokrinen Therapie, der die Langzeitergebnisse durch Senkung der lokalen Rezidivrate und kontralateraler Karzinome bei ER-positiven Brustkrebs verbessert [63, 64].

Unabhängig von ER ist ein positiver Progesteronrezeptor mit einem weniger invasiven Karzinomphänotyp assoziiert, der besser auf eine endokrine Therapie anspricht und bei dem ein Therapieversagen später auftritt als bei PR-negativen Mammakarzinomen [65].

1.5.2.2 Antikörpertherapie

Der Krankheitsverlauf von Patientinnen mit einem HER2-positiven Mammakarzinom wird mit einer ungünstigen Prognose in Verbindung gebracht. HER2-positive Mammakarzinome sind oftmals G2- oder G3-Mammakarzinome und mit einem aggressiven Tumorwachstum sowie einem negativen Hormonrezeptorstatus verbunden [44, 66]. Gerade bei diesen Patientinnen ist eine antihormonelle Therapie wirkungslos und eine Chemotherapie in Kombination mit einer Antikörpertherapie indiziert [67, 68]. Der HER2-Rezeptor ist der einzige prädiktive Faktor für eine zielgerichtete Antikörpertherapie. Hierbei reagieren speziell modifizierte, humanisierte Antikörper (z. B. Trastuzumab) gezielt mit dem Wachstumsfaktorrezeptor HER2 und hemmen das Tumorzellwachstum [69]. Pertuzumab ist ebenfalls ein humanisierter monoklonaler Antikörper. Wie Trastuzumab hemmt er den HER2-Rezeptor, nutzt aber eine andere Bindungsstelle, um eine antikörperabhängige Zytotoxizität zu induzieren [69].

1.5.2.3 Adjuvante und neoadjuvante Chemotherapie

Die Chemotherapie hindert verstreute Tumorzellen an ihrer Teilung. Sie kann direkt vor der Operation (neoadjuvante Chemotherapie, NACT) oder postoperativ (adjuvante Chemotherapie) eingeleitet werden. Anders als in der Vergangenheit wird eine Chemotherapie heutzutage bevorzugt als neoadjuvante Systemtherapie bei jenen Patientinnen durchgeführt, bei denen man bereits anhand der Ergebnisse der Stanzbiopsie sowie einer gewissen Tumorgröße weiß, dass eine Chemotherapie notwendig ist [68].

Die lokale Wirksamkeit einer neoadjuvanten Chemotherapie kann mittels einer geeigneten Bildgebung zunächst kontrolliert und abschließend am Operationspräparat anhand der Tumorregression festgelegt werden [70]. Diese erreicht im Optimalfall einen Rückgang der Mammakarzinome im Sinne einer pathologischen Komplettremission (pCR), bei der keine Tumorzellen mehr nachweisbar sind [71] und damit ungeachtet einer schlechten Ausgangslage die Prognose der Patientinnen verbessert [71, 72]. Dies betrifft häufig junge Frauen mit einem aggressiven G3-Mammakarzinom, Hormonrezeptor-negative und HER2-positive Mammakarzinome und Patientinnen mit einem triple-negativen Mammakarzinom [73]. Insbesondere für diese Patientinnen liefert die

Stanzbiopsie wichtige Informationen noch vor Einleitung der systemischen Therapie. Zugleich bietet die Informationen über den Effekt einer neoadjuvanten Therapie eine zusätzliche Möglichkeit, die post-neoadjuvante Behandlung individuell angepasst fortzuführen.

Dies sind einige der Gründe, warum gegenwärtig, bis auf Ausnahmefälle, vorzugsweise eine neoadjuvante Therapie eingeleitet wird, die in der Vergangenheit Patientinnen mit einem ausgedehnten, primär inoperablen Mammakarzinom und Patientinnen mit einem aggressiven, schnell fortschreitenden Mammakarzinom mit Entzündungszeichen, dem sogenannten „inflammatorischen“ Mammakarzinom, empfohlen wurde, um das Ausmaß des Karzinoms zu verringern und damit eine brusterhaltende Operation zu ermöglichen.

1.6 Ziele der vorliegenden Arbeit

Das Ziel der vorliegenden Arbeit bestand in einem retrospektiven Vergleich von sonografisch gesteuerten Stanzbiopsien mit den dazugehörigen Operationspräparaten beim Mammakarzinom für den Nachweis der Hormonrezeptoren für Östrogen (ER-Status) und Progesteron (PR-Status) sowie dem humanen epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor 2 (HER2-Status), um die diagnostische Aussagekraft der Stanzbiopsie und überdies möglicher Faktoren, die zu einem diskrepanten Ergebnis zwischen der Stanzbiopsie und dem Exzisionspräparat führen können, zu untersuchen. Zu diesem Zweck wurden Patientinnen mit einem Mammakarzinom ausgewählt, bei denen gemäß der zum Erkrankungszeitpunkt (Januar 2002 bis Dezember 2005) geltenden Empfehlungen und Leitlinien als Behandlungsstandard eine primär operative und im Zuge dessen eine systemische bzw. adjuvante Therapie eingeleitet wurde. Somit beeinflusste kein Therapieeffekt die operativ entfernten Mammakarzinome, um die Ziele dieser Arbeit zu untersuchen. Für einen Großteil der Brustkrebspatientinnen hat sich die neoadjuvante Therapie des Mammakarzinoms zu einem Behandlungsstandard entwickelt. Aus diesem Grund wurden neoadjuvant behandelte Mammakarzinome als kleine Subgruppe dieser Arbeit inkludiert.

Anhand retrospektiv erhobener Daten von Mammakarzinomen aus dem Brustzentrum des Universitätsklinikums Düsseldorf werden in der vorliegenden Arbeit folgende Ziele aufgegriffen:

1. Untersuchung der Wertigkeit der sonografisch gesteuerten Stanzbiopsie für den Nachweis des Hormon- und HER2-Rezeptorstatus im Vergleich mit den Exzisionspräparaten bei adjuvant behandelten Mammakarzinomen.
2. Untersuchung von möglichen Faktoren, die die Aussagekraft der sonografisch gesteuerten Stanzbiopsie für den Nachweis des Hormon- und HER2-Rezeptorstatus bei adjuvant behandelten Mammakarzinomen beeinflussen können. Dazu zählen die Gewebeeigenschaften der Stanzbiopsie (die Anzahl und die Länge der Stanzzyylinder) sowie die Eigenschaften der Mammakarzinome wie Karzinomgröße in cm, Karzinomherde (solitäres oder multiples Mammakarzinom), die Histologie und das Grading der Mammakarzinome.
3. Die Bedeutung der Tumorheterogenität für die Aussagekraft der sonografisch gesteuerten Stanzbiopsie und darüber hinaus in Bezug auf die adjuvante und neoadjuvante Therapie des Mammakarzinoms.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign und Ethikvotum

Es handelt sich um eine retrospektive, nicht interventionelle Studie.

Die Studiendurchführung wurde von der Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität in Düsseldorf geprüft und beurteilt. Die Studiennummer lautet 4511.

2.2 Untersuchungsgut

In die Studie eingeschlossen wurden adjuvant behandelte Mammakarzinome sowie eine kleine Subgruppe neoadjuvant behandelter Mammakarzinome von Brustkrebspatientinnen aus dem Zeitraum von Januar 2002 bis Dezember 2005. Die Diagnosestellung und Behandlung der Patientinnen erfolgten am Brustzentrum des Universitätsklinikums Düsseldorf. Voraussetzung war ein mithilfe der sonografisch gesteuerten Stanzbiopsie und im operativen Hauptpräparat gesichertes invasives Mammakarzinom. Aus diesem Grund mussten alle Patientinnen zum Zeitpunkt der Datenerhebung eine operative Therapie erhalten haben, die entweder als brusterhaltende Therapie, als Mastektomie (vollständige Entfernung der Brustdrüse) oder als Operation an Narben nach einer bereits vorausgegangenen Operation zur Behandlung einer Brustkrebserkrankung durchgeführt wurden, unabhängig davon, ob ein Schnellschnittverfahren angewendet wurde oder nicht.

Von der Studie exkludiert wurden:

- „falsch-negative“ Befunde in der Stanzbiopsie,
- „unklare“ Befunde in der Stanzbiopsie,
- präinvasive Mammakarzinome ohne invasiven Karzinomanteil,
- Metastasen und andere maligne Grunderkrankung in der Brust sowie
- Lymphknotenbiopsien und andere minimal-invasive Interventionen an der Brust.
- Darüber hinaus Mammakarzinome mit einem gänzlich unbekanntem Rezeptorstatus.

2.3 Datenmanagement

Bei Vorliegen von bilateralen, multifokalen (mehrere Karzinome in einem Quadranten der Brust) und multizentrischen Mammakarzinomen (Karzinome in mehr als einem Quadranten der Brust) gelang es teilweise, die Präparate anhand topografischer Merkmale

den dazugehörigen Mammakarzinomen in den jeweiligen Operationspräparaten zuzuordnen. Diese Merkmale betrafen die Einblutung in die ehemalige Stanzhöhle oder die ausgestanzt imponierenden Areale sowie die Lokalisation der Karzinome nach dem Uhrzeigerprinzip in Projektion auf die Brust. Auf diese Weise konnten die Mammakarzinome für jede Seite und für die unterschiedlichen Lokalisationen in einer Brust einzeln gewertet werden.

Das Tumorkollektiv adjuvant behandelter Mammakarzinome wird in Abb. 8 zusammengefasst.

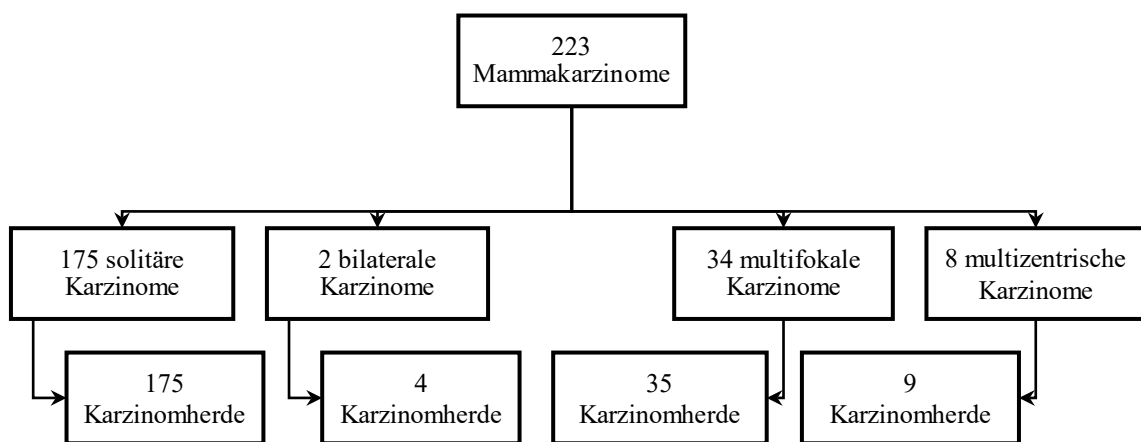


Abb. 8: Tumorkollektiv adjuvant behandelter Mammakarzinome

Unter den multifokalen und multizentrischen Mammakarzinomen fanden sich 28 bifokale Mammakarzinome (12,6 %) sowie Mammakarzinome mit 3 (2,2 %) und ≥ 4 Karzinomherden (4,9 %).

Abb. 9 veranschaulicht das Tumorkollektiv neoadjuvant behandelter und als Subgruppe geführter Mammakarzinome.

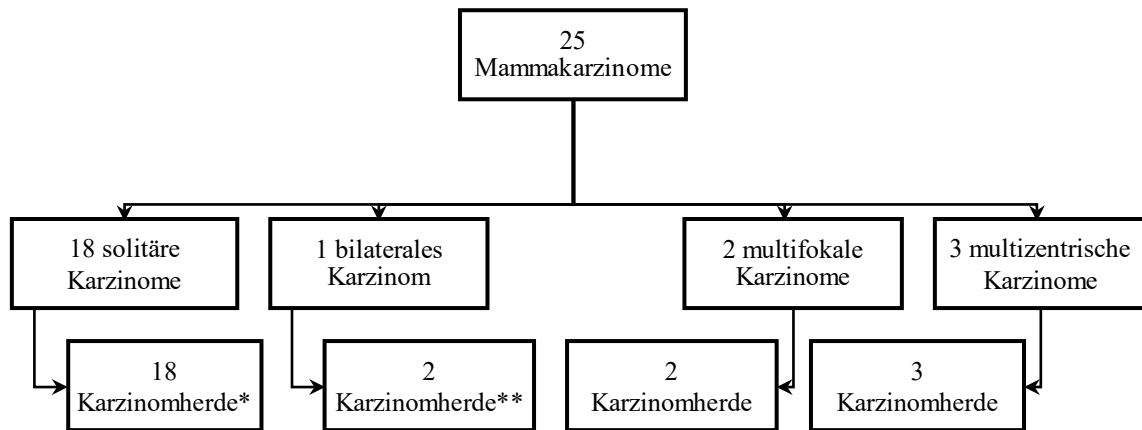


Abb. 9: Tumorkollektiv neoadjuvant behandelter Mammakarzinome

*Bei zwei solitären Mammakarzinomen traten post-neoadjuvant nur Residuen des vordiagnostizierten Mammakarzinoms auf, die als ein Herdbefund aufgefasst wurden.

**Das bilaterale Mammakarzinom trat ebenfalls beidseits multizentrisch auf.

2.4 Erhobene Daten

Die Datenerhebung entstammt aus dem senologischen Logbuch der Mammainterventionen im Brustzentrum, Aktenrecherche im Archiv des Universitätsklinikums sowie aus den Befunden des Instituts für Pathologie.

Folgende Daten wurden erhoben:

- Erfassung aller sonografisch gesteuerten Stanzbiopsien zwischen Januar 2002 und Dezember 2005, einschließlich der histologischen Resultate.
- Das Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung mithilfe der sonografisch gesteuerten Stanzbiopsie.
- Die Anzahl der mithilfe der sonografisch gesteuerten Stanzbiopsie entnommenen Gewebezyylinder
- sowie die Gesamtlänge der Gewebezyylinder in cm, die entweder als genaue Angabe der Stanzzyylinderlänge in cm im pathologischen Bericht genannt oder als Addition der Einzellängen der Gewebezyylinder erfasst wurden.
- Die histologische Klassifikation der invasiven Mammakarzinome in der Stanzbiopsie und dem dazugehörigen Exzisionspräparat, einschließlich gleichzeitig vorliegender präinvasiver Mammakarzinome (DCIS und CLIS).

- Die Anzahl der Karzinomherde (solitäres oder multiples Mammakarzinom),
- die genaue Karzinomgröße des jeweils stanzbiotisch gesicherten Karzinomherdes in cm sowie
- das pathologische Tumorstadium der Exzisionspräparate, welches unterteilt wurde in ein pT1 bis pT4-Stadium:
 - T1-Stadium für Mammakarzinome < 2 cm Größe
 - T1a: > 0,1 bis 0,5 cm,
 - T1b: > 0,5 bis 1,0 cm,
 - T1c: > 1,0 bis 2,0 cm,
 - T2-Stadium für Mammakarzinome von 2 bis 5 cm,
 - T3-Stadium für Karzinome, die > 5 cm waren, und das
 - T4-Stadium für jede Karzinomgröße bei Infiltration von Nachbarstrukturen wie die Haut oder Brustwand, genauer:
 - T4a: Infiltration der Brustwand,
 - T4b: Hautödem oder Ulzeration,
 - T4c: T4a und T4b,
 - T4d: entzündliches Mammakarzinom.
- Das Grading der Mammakarzinome, welches aufgrund histologischer Merkmale der Mammakarzinome drei Malignitätsgrade (G1 bis G3) beinhaltete:
 - G1: für gut differenzierte Mammakarzinome,
 - G2: für mäßig differenzierte Mammakarzinome und
 - G3: für schlecht differenzierte Mammakarzinome.
- Anders als bei adjuvant behandelten Mammakarzinomen wurde für die neoadjuvante Subgruppe das klinische „c“ Tumorstadium zum Zeitpunkt der diagnostischen Stanzbiopsie vor Einleitung der Therapie (prä-neoadjuvant) sowie das T-Stadium der operativen Hauptpräparate nach Abschluss der neoadjuvanten Therapie (post-neoadjuvant) mit „y“ pT-Stadium genannt.
- Der Effekt einer neoadjuvanten Therapie wurde mit dem histologischen Regressionsgrad nach Sinn in Tabelle 2 erfasst [70].

Regressionsgrade	Histologischer Tumoreffekt
Grad 0	kein morphologischer Effekt
Grad 1	vermehrte Tumorsklerose mit herdförmiger resorptiver Entzündung und/oder zytopathische Effekte
Grad 2	weitgehende Tumorsklerose mit fokalen invasiven Tumorrest $\leq 0,5$ cm
Grad 3	kein invasiver Resttumor
Grad 4	tumorfrei

Tabelle 2: Histologischer Regressionsgrad der Mammakarzinome nach Sinn nach neoadjuvanter Therapie

2.5 Nachweis und Bestimmung der Rezeptoren in der Praxis

Da die Bestimmung des Hormon- und HER2-Rezeptorstatus in der Regel nicht grundsätzlich sowohl an der Stanzbiopsie als auch am Exzisionspräparat erfolgte, wurde die jeweils fehlende Immunhistochemie und falls notwendig eine weiterführende FISH-Analyse an Paraffinschnitten ergänzt und darüber hinaus unter Berücksichtigung der zwischen dem Erkrankungs- und Untersuchungszeitpunkt optimierten Verdünnung der verwendeten Antikörper für einen Teil der Mammakarzinome wiederholt aufbereitet. Da hierfür z. T. tiefere Schnittstufen notwendig waren, in denen teilweise keine invasiven Tumorzellen mehr vorlagen, kam es zu einem Fallverlust einzelner Rezeptoren der Mammakarzinome und für die gesamte Stichprobe.

2.5.1 Immunhistochemischer Nachweis der Rezeptoren

Zum Nachweis der spezifischen Hormonrezeptoren des Mammakarzinoms wurden der SP1 Clone der Firma DCS für den Östrogenrezeptor und der SP2 Clone der Firma DCS für den Progesteronrezeptor verwendet. Der HER2-Status wurde immunhistochemisch mit einem HercepTest™ der Firma Dako (Clone c-erbB-2) erfasst und – falls erforderlich – durch die In-situ-Hybridisierung ergänzt.

Alle standardisierten Arbeitsschritte der Immunhistochemie nach der Labeled-Strept-Avidin-Biotin-Methode (LSAB-Methode) wurden im Institut für Pathologie am Universitätsklinikum Düsseldorf durchgeführt und sind im Anhang zur LSAB-Methode der Immunhistochemie einsehbar.

2.5.2 Auswertung und Interpretation der Hormonrezeptoren

Zwei erfahrene Ärztinnen werteten die immunhistochemischen Färbungen und FISH-Analysen der Mammakarzinome aus. Strittige Fälle wurden von einem Oberarzt mitbeurteilt.

Die Auswertung und Interpretation der Hormonrezeptoren beinhaltet die Angabe des Immunreaktiven Scores in Tabelle 3 [74]. Ein Hormonrezeptor-positives Mammakarzinom wurde mit $\geq 1\%$ immunreaktiver Tumorzellen für ER und/oder PR definiert, entsprechend einem IRS von 1.

Prozentsatz positiver Zellkerne	Punkte	Färbeintensität der Zellkerne	Punkte
Keine positiven Tumorzellkerne	0	Keine Färbereaktion	0
1 - < 10 % positive Tumorzellkerne	1	Schwache Färbereaktion	1
10 - 50 % positive Tumorzellkerne	2	Mäßige Färbereaktion	2
51 - 80 % positive Tumorzellkerne	3	Starke Färbereaktion	3
> 80 % positive Tumorzellkerne	4		

Tabelle 3: Auswertung und Interpretation der Immunhistochemie zum Nachweis der Hormonrezeptoren anhand des Immunreaktiven Scores

Aus dem Prozentsatz positiv gefärbter Tumorzellkerne (0 bis 4 Punkte) und der Färbeintensität (0 bis 3 Punkte) konnte der Immunreaktive Score (IRS) Punktwerte von 0 bis 12 erreichen.

Abb. 10 und Abb. 11 zeigen immunhistochemische Färbungen der Hormonrezeptoren und deren Interpretation anhand des Immunreaktiven Score für einzelne adjuvant behandelte Mammakarzinome dieser Arbeit.

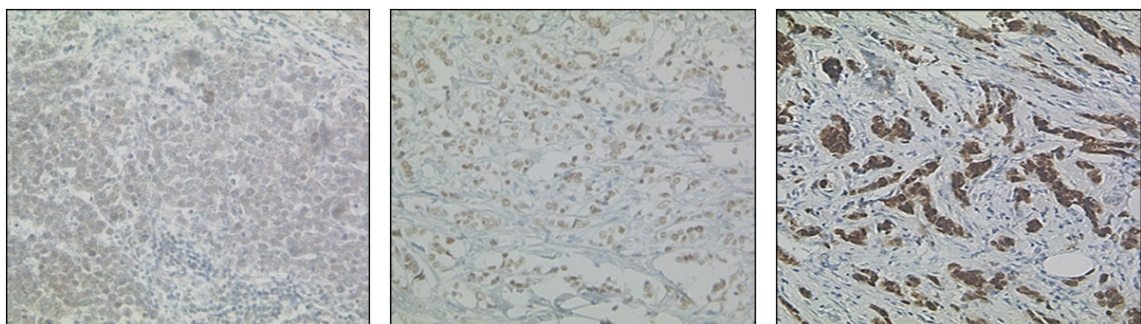


Abb. 10: Immunhistochemische Färbung und Interpretation des ER-Status

ER-Status von rechts nach links: ER-negatives Mammakarzinom (IRS = 0), mittig ER-positives Mammakarzinom (IRS = 9). Beide lichtmikroskopischen Bilder in 200-facher Vergrößerung sowie ein ER-positives Mammakarzinom (IRS = 12) in 100-facher Vergrößerung.

Quelle: Alle lichtmikroskopischen Fotografien entstammen dem Institut für Pathologie des Universitätsklinikums Düsseldorf.

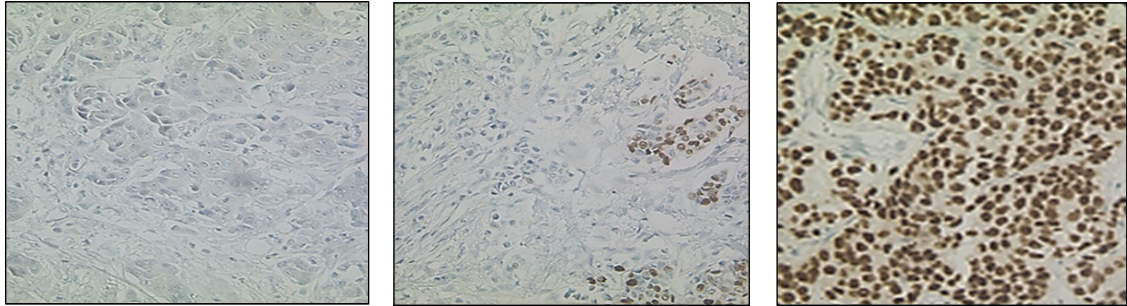


Abb. 11: Immunhistochemische Färbung und Interpretation des PR-Status

PR-Status von rechts nach links: PR-positives Mammakarzinom (IRS = 1), mittig PR-positives Mammakarzinom (IRS = 4), beide lichtmikroskopischen Bilder in 200-facher Vergrößerung sowie ein PR-positives Mammakarzinom (IRS = 12) in 100-facher Vergrößerung.

2.5.3 Auswertung und Interpretation des HER2-Status

Die Beurteilung des immunhistochemischen HER2-Status basierte auf den Empfehlungen der ASCO/CAP aus dem Jahr 2007, die eine Membranreaktion von 30 % der invasiven Tumorzellen forderte [75]. Eine HER2-Ratio $> 2,2$ definierte ein HER2-positives Mammakarzinom aufgrund der Genamplifikation in der FISH-Analyse [75].

Abb. 12 zeigt immunhistochemische Färbungen zum Nachweis des HER2-Status.

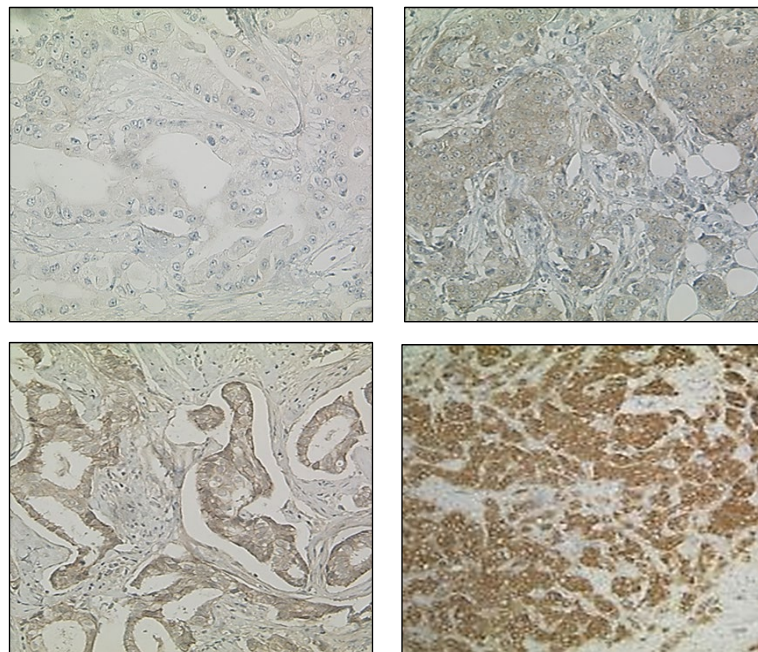


Abb. 12: Immunhistochemische Färbung und Interpretation des HER2-Status

HER2-Status in der oberen Reihe: HER2-negative Mammakarzinome mit einem Score 0 (rechts) und Score 1 (links) in 200-facher Vergrößerung. In der unteren Reihe ein HER2-unklares Mammakarzinom, entsprechend einem Score 2 (rechts) sowie ein HER2-positives Mammakarzinom Score 3+ (links) in 100-facher Vergrößerung.

2.6 Statistische Auswertung

Die Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mit dem statistischen Programm IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS Statistics) Version 28.0.1.1 für Microsoft Windows. Zusätzlich wurden die Anwendungen Excel und Word von Microsoft eingesetzt.

Merkmale des Datensatzes wurden als Häufigkeiten von Ausprägungen (Anzahl, n) untersucht und mithilfe von Diagrammen grafisch dargestellt. Diese Ergebnisse werden als prozentualer Anteil, als Mittelwert (M) mit entsprechender Standardabweichung (Standarddeviation, SD), dem Minimum und dem Maximum berichtet. Die Mediane werden mithilfe von Kastengrafiken veranschaulicht.

Die Normalverteilung der Daten bei Mammakarzinomen mit einem übereinstimmenden und diskrepanten Rezeptorstatus wurde mit dem Shapiro-Wilk-Test überprüft. Bei Ergebnissen mit einem Signifikanzniveau $< 0,05$ waren die untersuchten Variablen nicht normalverteilt.

Die Sensitivität und Spezifität der sonografisch gesteuerten Stanzbiopsie für den Nachweis der Rezeptoren für Östrogen (ER-Status), Progesteron (PR-Status) und dem humanen epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor 2 (HER2-Status) im Vergleich mit den Exzisionspräparaten wurde herangezogen, um die „richtig-positiven“ bzw. „richtig-negativen“ und in der Stanzbiopsie als solche erkannten Mammakarzinome zu erfassen. Zusätzlich wurde der positive („PPW“, positiver prädiktiver Wert) und der negative Vorhersagewert („NPW“, negativer prädiktiver Wert) berechnet, der Aufschluss über den tatsächlichen Rezeptorstatus geben kann, wenn dieser in der Stanzbiopsie positiv oder negativ ist.

Über Kreuztabellen wurde die Verteilung abhängiger und unabhängiger Variablen verdeutlicht und ein Chi-Quadrat-Test – bei geringen Fallzahlen (bei einem Erwartungswert von höchstens 20 % mit einer erwarteten Zellhäufigkeit $< 5,0$ % in einer Zelle oder mehreren Zellen) – der exakte Test nach Fisher berechnet. Bei einem signifikanten Ergebnis wurde die Effektstärke mit dem Phi-Koeffizienten hinzugezogen.

Für den Vergleich von ordinalskalierten Variablen bei zwei unabhängigen Gruppen – Mammakarzinome mit einem konkordanten Rezeptor und Mammakarzinome mit einem

diskrepanter Rezeptor – wurde die exakte Signifikanz des Mann-Whitney-U-Tests für zwei unabhängige Stichproben berechnet.

Darüber hinaus wurde überprüft, ob ein Einfluss statistisch signifikant war, d. h., ob er unter ein akzeptables Niveau der Irrtumswahrscheinlichkeit fällt. Um die Wahrscheinlichkeit eines Fehler 1. Art zu begehen und dadurch ein nicht signifikantes Ergebnis als „falsch signifikant“ zu interpretieren, wurde das Alphaniveau von ursprünglich 5 % für multiple statistische Tests (Alphaniveau dividiert durch die Anzahl der Tests) auf einen p-Wert von $< 0,008$ anstatt $< 0,05$ angepasst – weshalb ein Ergebnis von $p < 0,008$ für die vorliegende Arbeit als signifikant gilt.

3 Ergebnisse

3.1 Übersicht der Stanzbiopsien im Untersuchungszeitraum

In dem Zeitraum von Januar 2002 bis Dezember 2005 wurden im Brustzentrum des Universitätsklinikums Düsseldorf insgesamt 836 sonografisch gesteuerte Stanzbiopsien zur Abklärung von unklaren oder malignitätsverdächtigen Befunden in der Brust, an postoperativen Narben der Brust, dem Sternum oder der parasternalen Region sowie an Lymphknoten durchgeführt (Abb. 13). Bei 355 Stanzbiopsien (42,5 %) wurde eine Brustkrebskrankung festgestellt. Unter diesen befanden sich 328 invasive (39,2 %) und 27 präinvasive Mammakarzinome (3,2 %), z. T. mit (mikroinvasiven) Übergang in ein invasives Mammakarzinom. Darüber hinaus wurden auch andersartige maligne Grunderkrankungen (2,3 %) wie das Non-Hodgkin-Lymphom oder Metastasen eines Ovarialkarzinoms, Mammakarzinoms, Bronchialkarzinoms und malignen Melanoms in der Stanzbiopsie nachgewiesen.

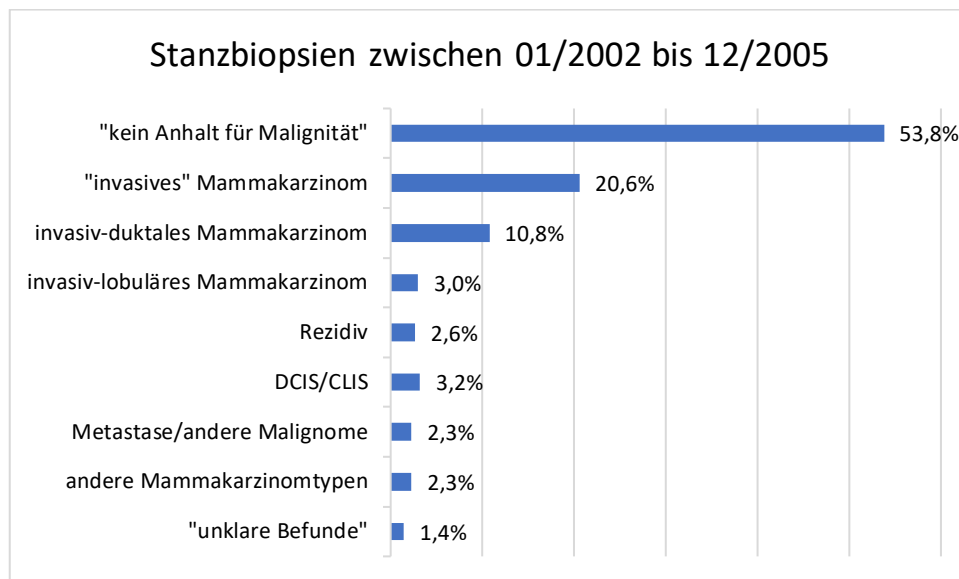


Abb. 13: Histologische Befunde sonografisch gesteuerter Stanzbiopsien aus dem Brustzentrum des Universitätsklinikums Düsseldorf bei Frauen mit einem abklärungsbedürftigen Befund zwischen 01/2002 und 12/2005

3.1.1 „Falsch-negative“ Befunde der Stanzbiopsie

Bei 450 Stanzbiopsien (53,8 %) lagen in der Stanzbiopsie keine Anhaltspunkte für ein Mammakarzinom vor. Aus den Befunden der klinischen Untersuchung sowie anhand der Bildgebung bestand bei 15 Stanzbiopsien (3,3 %) der klinische Verdacht auf das Vorliegen eines malignen Befunds, der sich im operativen Hauptpräparat bestätigte. Abb. 14 verdeutlicht, inwiefern sich die klinischen Verdachtsdiagnosen bestätigten.

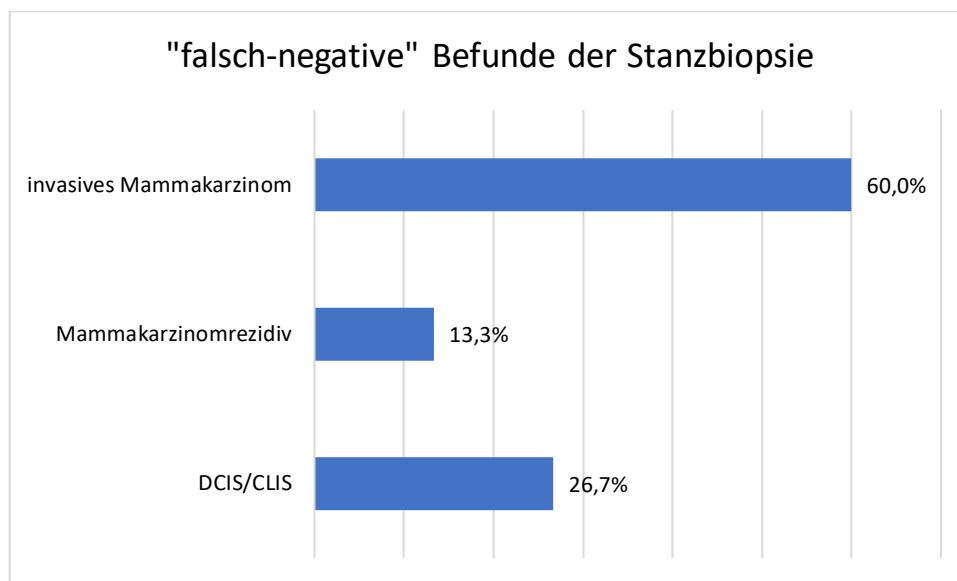


Abb. 14: Histologie der Exzisionspräparate bei einem initial „falsch-negativen“ Ergebnis der sonografisch gesteuerten Stanzbiopsie

3.1.2 „Unklare Befunde“ der Stanzbiopsie

In einzelnen Fällen (1,4 %) war die Aussagekraft der Stanzbiopsie eingeschränkt oder nicht repräsentativ. Bei diesen Fällen erfolgte die abschließende Diagnosestellung anhand der histologischen Untersuchung der Exzisionspräparate.

Diese Ergebnisse sind in Tabelle 4 gelistet.

Fall	„unklare Befunde“ der Stanzbiopsie	Postoperatives Ergebnis
1	nicht eindeutig	invasiv-duktales Karzinom mit DCIS, non high grade
2	nicht eindeutig	gering differenziertes Karzinom
3	keine Aussage möglich	invasiv-lobuläres Karzinom mit CLIS
4	Stanzbiopsie nicht repräsentativ (nur Fettgewebe)	unbekannt
5	V. a. Mammakarzinom	Invasives Mammakarzinom
6	V. a. tubuläres Mammakarzinom	unbekannt
7	V. a. Plattenepithelkarzinom	Plattenepithelkarzinom
8	duktales Neoplasie ohne sichere Differenzierung, Differentialdiagnose (DD) DCIS	DCIS, non high grade
9	V. a. Mammakarzinom	Invasives Mammakarzinom
10	intraduktale Epithelproliferation DD DCIS	unbekannt
11	hochdifferenzierter papillär epithelialer Tumor mit Empfehlung zur Schnellschnittdiagnostik	Mischkarzinom mit papillärer und duktaler Komponente
12*	V. a. Phylloides tumor	unbekannt

Tabelle 4: Histologie der Exzisionspräparate bei einem initial „unklaren“ Befund in der sonografisch gesteuerten Stanzbiopsie

*Bei dem unter Fall 12 genannten Phylloides tumor handelt es sich um einen epithelialen Tumor und nicht um ein Mammakarzinom.

3.2 Studienkohorte adjuvant und neoadjuvant behandelte Mammakarzinome

Von 328 Stanzbiopsien mit einem invasiven Mammakarzinom wurden 223 adjuvant und 25 neoadjuvant behandelte Mammakarzinome im Rahmen dieser Arbeit aufgegriffen (Abb. 15).

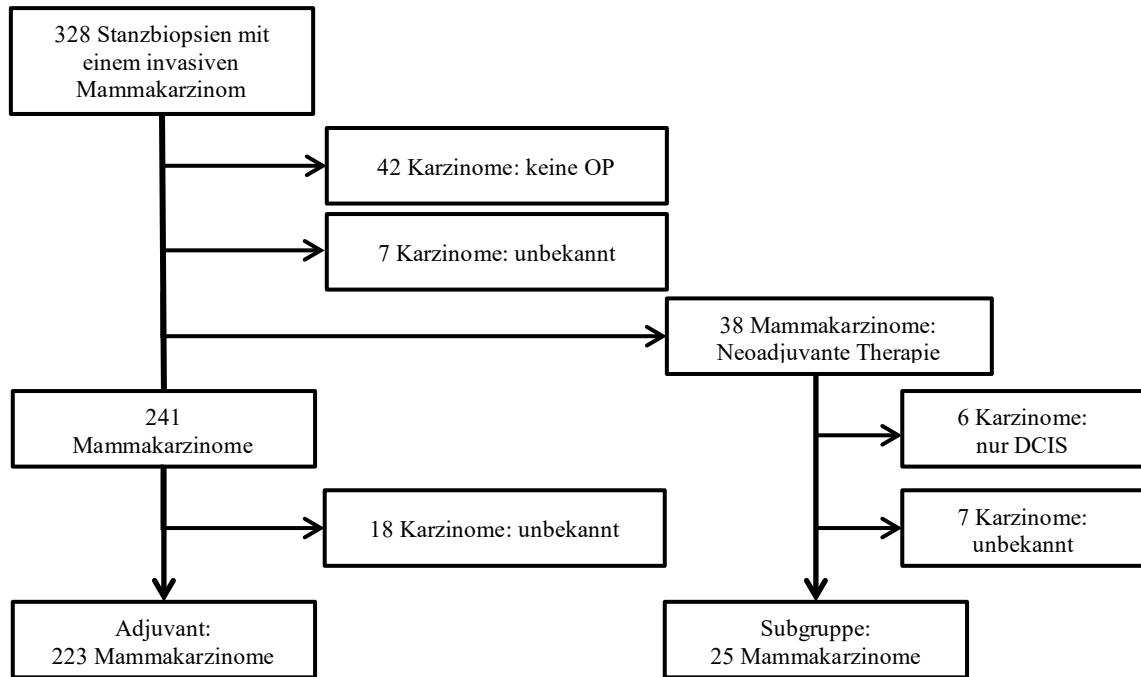


Abb. 15: Studienkohorte adjuvant behandelter Mammakarzinome sowie neoadjuvant behandelter und als Subgruppe geführter Mammakarzinome

Für einen Teil der untersuchten Mammakarzinome waren die Ergebnisse für einzelne Rezeptoren an der Stanzbiopsie und/oder dem dazugehörigen Exzisionspräparat aufgrund fehlender invasiver Tumorzellen für den immunhistochemischen Nachweis oder die FISH-Analysen unbekannt. Die Untersuchung der Stanzbiopsie im Vergleich mit dem dazugehörigen Exzisionspräparat basiert auf Mammakarzinomen mit einem für beide Verfahren bekannten Rezeptorstatus.

Die Verteilung der Rezeptoren, einschließlich der unbekanntenen Rezeptoren, bei adjuvant behandelten Mammakarzinomen wird in Tabelle 5 gelistet.

Ergebnisse

Rezeptor		Stanzbiopsie (n)	Exzidat (n)	Karzinome (n)
ER-Status	ER-positiv	162	166	198
	ER-negativ	46	42	
	ER-unbekannt	15	15	
	ER-Gesamt	223	223	
PR-Status	PR-positiv	152	153	198
	PR-negativ	56	55	
	PR-unbekannt	15	15	
	PR-Gesamt	223	223	
HER2-Status in der IHC	HER2-positiv	28	28	220
	HER2-unklar	33	32	
	HER2-negativ	162	160	
	HER2-unbekannt	0	3	
	HER2-Gesamt	223	223	
HER2-Status nach FISH	HER2-positiv	34	32	215
	HER2-negativ	188	183	
	HER2-unbekannt	1	8	
	HER2-Gesamt	223	223	

Tabelle 5: Verteilung der Rezeptoren für Östrogen (ER-Status), Progesteron (PR-Status) und dem Wachstumsfaktorrezeptor 2 (HER2-Status) basierend auf 223 adjuvant behandelten Mammakarzinomen

Für jeweils 25 Mammakarzinome war der ER- und PR-Status unbekannt. Dies betraf 10 Mammakarzinome mit einem unbekanntem Rezeptorstatus der Stanzbiopsie und weitere 10 Mammakarzinome am operativen Hauptpräparat. Für 5 Mammakarzinome waren die Hormonrezeptoren der Stanzbiopsie und dem dazugehörigen Exzisionspräparat unbekannt.

Die Verteilung der Rezeptoren für die als Subgruppe geführten Mammakarzinome demonstriert Tabelle 6.

Rezeptor		Stanzbiopsie (n)	Exzidat (n)	Karzinome (n)
ER-Status	ER-positiv	12	12	15
	ER-negativ	6	5	
	ER-unbekannt	7	8	
	ER-Gesamt	25	25	
PR-Status	PR-positiv	13	10	16
	PR-negativ	6	8	
	PR-unbekannt	6	7	
	PR-Gesamt	25	25	
HER2-Status in der IHC	HER2-positiv	7	8	25
	HER2-unklar	6	3	
	HER2-negativ	12	14	
	HER2-unbekannt	0	0	
	HER2-Gesamt	25	25	
HER2-Status nach FISH	HER2-positiv	8	9	25
	HER2-negativ	17	16	
	HER2-unbekannt	0	0	
	HER2-Gesamt	25	25	

Tabelle 6: Verteilung der Rezeptoren für Östrogen (ER-Status), Progesteron (PR-Status) und dem Wachstumsfaktorrezeptor 2 (HER2-Status) basierend auf 25 neoadjuvant behandelten Mammakarzinomen

Für 15 Mammakarzinome war der prä- und post-neoadjuvante ER-Status vollständig bekannt, unbekannt hingegen für 5 Mammakarzinome der Stanzbiopsie oder dem Exzisionspräparat. Für weitere 5 Mammakarzinome war der ER-Status beider Präparate unbekannt. In Bezug auf den PR-Status lag für 5 Mammakarzinome ein unvollständiger sowie bei weiteren 4 Mammakarzinomen ein für beide Karzinompräparate unbekannter Rezeptor-Status vor.

3.3 Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in der Stanzbiopsie

Der Altersgipfel zum Zeitpunkt der Diagnosestellung mithilfe der sonografisch gesteuerten Stanzbiopsie lag bei 63 Jahren. Die jüngste Patientin war 24 Jahre, die älteste 90 Jahre alt.

Abb. 16 stellt die Altersverteilung zum Zeitpunkt der Diagnose dar.

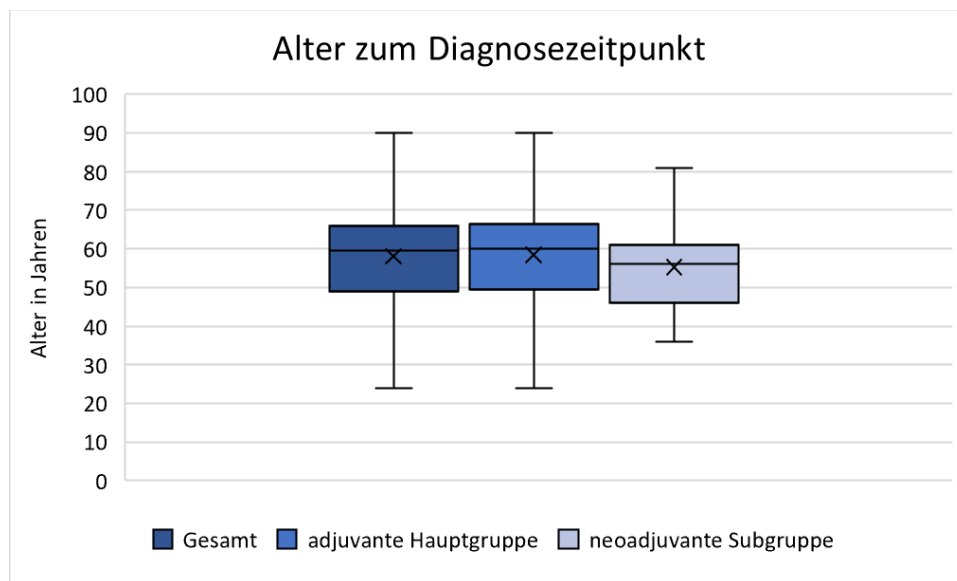


Abb. 16: Alter der Patientinnen mit einem adjuvant sowie neoadjuvant behandelten und als Subgruppe geführten Mammakarzinom zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in der Stanzbiopsie

3.4 Nachweis der Rezeptoren an der Stanzbiopsie bei adjuvant behandelten Mammakarzinomen

3.4.1 Nachweis des ER-Status in der Stanzbiopsie

Für die Analyse des Östrogenrezeptors (ER-Status) lagen 198 von 223 adjuvant behandelten Mammakarzinomen mit einem für die Stanzbiopsie und dem dazugehörigen Operationspräparat bekanntem Östrogenrezeptor zugrunde.

Für 184 Mammakarzinome (92,9 %) war der ER-Status übereinstimmend ER-positiv (149 Mammakarzinome, 75,3 %) oder ER-negativ (35 Mammakarzinome, 17,7 %). ER-Diskrepanz lag bei 14 Mammakarzinomen vor (7,1 %). Hierbei erwiesen sich in der Stanzbiopsie 8 von 157 ER-positiven Mammakarzinomen als „falsch“ ER-negativ

(5,1 %) sowie 6 von 41 ER-negativen Mammakarzinomen als „falsch“ ER-positiv (14,6 %).

Damit erreichte die Stanzbiopsie eine Sensitivität von 94,9 % sowie eine Spezifität von 85,4 % für den Nachweis des Östrogenrezeptors. 96,1 % der ER-positiven (PPV) sowie 81,4 % der ER-negativen Mammakarzinome (NPV) wurden in der Stanzbiopsie richtig vorhergesagt.

Tabelle 7 zeigt die Verteilung ER-positiver und ER-negativer Mammakarzinome in der Stanzbiopsie und dem dazugehörigen Exzisionspräparat.

ER-Status der Stanzbiopsie	ER-Status im Exzisionspräparat					
	ER-positiv		ER-negativ		ER-Gesamt	
	<i>n</i>	% (ER+)	<i>n</i>	% (ER–)	<i>n</i>	% (Gesamt)
ER-positiv	149	94,9	6	14,6	155	78,3
ER-negativ	8	5,1	35	85,4	43	21,7
ER-Gesamt	157	100,0	41	100,0	198	100,0

Tabelle 7: ER-positive (ER+) und ER-negative (ER–) Mammakarzinome der Stanzbiopsie im Vergleich mit den Exzisionspräparaten vor Einleitung einer adjuvanten Therapie

3.4.2 Nachweis des PR-Status in der Stanzbiopsie

Die Analyse des Progesteronrezeptors (PR-Status) basiert auf 198 von 223 adjuvant behandelten Mammakarzinomen mit einem in beiden Verfahren (Stanzbiopsie und Exzisionspräparat) bekannten PR-Status.

PR-Konkordanz (92,9 %) lag bei 138 PR-positiven (69,7 %) und 46 PR-negativen Mammakarzinomen vor (23,2 %). Bei 14 Mammakarzinomen (7,1 %) war der PR-Status diskrepant mit jeweils 7 von 145 „falsch“ PR-positiven (4,8 %) und 7 von 53 „falsch“ PR-negativen Mammakarzinomen (13,2 %).

Sowohl die Sensitivität und die Spezifität als auch der positive und negative Vorhersagewert der Stanzbiopsie für den PR-Status betragen 95,2 % bzw. 86,8 %.

In Tabelle 8 werden PR-positive und PR-negative Mammakarzinome der Stanzbiopsie den Ergebnissen der dazugehörigen Exzisionspräparate gegenübergestellt.

PR-Status der Stanzbiopsie	PR-Status im Exzisionspräparat					
	PR-positiv		PR-negativ		PR-Gesamt	
	<i>n</i>	% (PR+)	<i>n</i>	% (PR-)	<i>n</i>	% (Gesamt)
PR-positiv	138	95,2	7	13,2	145	73,2
PR-negativ	7	4,8	46	86,8	53	26,8
PR-Gesamt	145	100,0	53	100,0	198	100,0

Tabelle 8: PR-positive (PR+) und PR-negative (PR-) Mammakarzinome der Stanzbiopsie im Vergleich mit den Exzisionspräparaten vor Einleitung einer adjuvanten Therapie

3.4.3 Nachweis des HER2-Status in der Stanzbiopsie

Für den immunhistochemischen Nachweis des humanen epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor 2 (HER2-Status) lagen die Ergebnisse von 220 von 223 Mammakarzinomen zugrunde.

Die Verteilung des HER2-Status in der Immunhistochemie wird in Tabelle 9 verdeutlicht.

HER2-Status der Stanzbiopsie	Immunhistochemischer HER2-Status im Exzisionspräparat							
	HER2-negativ		HER2-unklar		HER2-positiv		HER2-Gesamt	
	<i>n</i>	% (HER2-)	<i>n</i>	% (HER2-unklar)	<i>n</i>	% (HER2+)	<i>n</i>	% (Gesamt)
HER2-negativ	137	85,6	23	71,9	2	7,1	162	73,6
HER2-unklar	20	12,5	7	21,9	4	14,3	31	14,1
HER2-positiv	3	1,9	2	6,2	22	78,6	27	12,3
HER2-Gesamt	160	100,0	32	100,0	28	100,0	220	100,0

Tabelle 9: Immunhistochemisch HER2-negative (HER2-), HER2-unklare und HER2-positive (HER2+) Mammakarzinome der Stanzbiopsie gegenüber den Exzisionspräparaten vor Einleitung einer adjuvanten Therapie

Der HER2-Status war überwiegend bei HER2-negativen, immunhistochemisch graduiert als Score 0 und Score 1+ (137 von 160 Mammakarzinome; 85,6 %) und HER2-positiven Mammakarzinomen, entsprechend einem Score 3+ (22 von 28 Mammakarzinome; 78,6 %) einheitlich (Tabelle 9). Bei einem unklaren HER2-Status, graduiert als Score 2+ waren die Übereinstimmung sowie die Trennschärfe reduziert – insbesondere für HER2-negative Mammakarzinome.

Nach ergänzenden FISH-Analysen lagen für 176 HER2-negative (81,9 %) und 24 HER2-positiv (11,2 %) Mammakarzinome übereinstimmende Ergebnisse vor, basierend auf 215 Mammakarzinomen in Tabelle 10.

HER2-Status der Stanzbiopsie nach FISH	HER2-Status im Exzisionspräparat nach FISH					
	HER2-positiv		HER2-negativ		HER2-Gesamt	
	<i>n</i>	% (HER2+)	<i>n</i>	% (HER2–)	<i>n</i>	% (Gesamt)
HER2-positiv	24	75,0	7	3,8	31	14,4
HER2-negativ	8	25,0	176	96,2	184	85,6
HER2-Gesamt	32	100,0	183	100,0	215	100,0

Tabelle 10: Verteilung HER2-positiver (HER2+) und HER2-negativer (HER2–) Mammakarzinome in Zusammenschau der Immunhistochemie und FISH-Analysen vor Einleitung einer adjuvanten Therapie

In Zusammenschau der Ergebnisse der Immunhistochemie und der FISH-Analysen betrug die gesamtprozentuale Übereinstimmung 93,0 %. HER2-Diskrepanz trat bei 15 Mammakarzinomen (7,0 %) auf, darunter befanden sich 8 von 32 „falsch“ HER2-negative (25 %) und 7 von 183 „falsch“ HER2-positiv Mammakarzinome (3,8 %) in der Stanzbiopsie.

Die Sensitivität sowie die Spezifität der Stanzbiopsie für den HER2-Status betrugen 75,0 % und 96,2 %. 77,4 % der HER2-positiven (PPW) sowie 95,7 % der HER2-negativen Mammakarzinome (NPW) wurden mithilfe der Stanzbiopsie richtig vorhergesagt.

3.5 Faktoren, die die Aussagekraft der sonografisch gesteuerten Stanzbiopsie beeinflussen können

Zunächst wurden die Gewebeeigenschaften der Stanzbiopsie untersucht. Zu diesen zählten die Anzahl der Gewebeproben und die kumulative Gesamtlänge der Stanzzyylinder.

3.5.1 Anzahl der mithilfe der Stanzbiopsie gewonnenen Gewebeproben

Für 115 von 223 Mammakarzinomen war die Anzahl der entnommenen Gewebeproben bekannt. Bei 108 Mammakarzinomen wurden die Stanzbiopsien stattdessen unter „mehrere“ Gewebeproben zusammengefasst.

In der Regel wurden die Mammakarzinome 1- bis 4-mal biopsiert, wobei in einzelnen Fällen die Entnahme von zusätzlichen Gewebeproben notwendig war – so bei einem ausgedehnten, konfluierenden, teils nekrotischen Mammakarzinom, das bis zu 9 Stanzbiopsien erforderte. Im Durchschnitt wurden 3 Stanzbiopsien ($M = 2,98$, $SD = 1,21$) entnommen. Unter Berücksichtigung des unvollständigen Datensatzes für die Stanzzyylinderanzahl mit nur wenigen Fallzahlen bei Mammakarzinomen mit einem diskrepanten Rezeptorstatus wurden bei ER-Diskrepanz 2 bis 3, bei PR-Diskrepanz 3 bis 4 und bei HER2-Diskrepanz 1 bis 5 Gewebeproben entnommen. Signifikante Unterschiede zwischen der Anzahl der entnommenen Gewebeproben und Mammakarzinomen mit ER- ($p = 0,533$), PR- ($p = 0,375$) oder HER2-Diskrepanz ($p = 0,912$) waren nicht ermittelbar.

Die Verteilung der Stanzzyylinderanzahl bei Mammakarzinomen mit Rezeptor-Diskrepanz und Rezeptor-Konkordanz wird in Abb. 17 grafisch dargestellt.

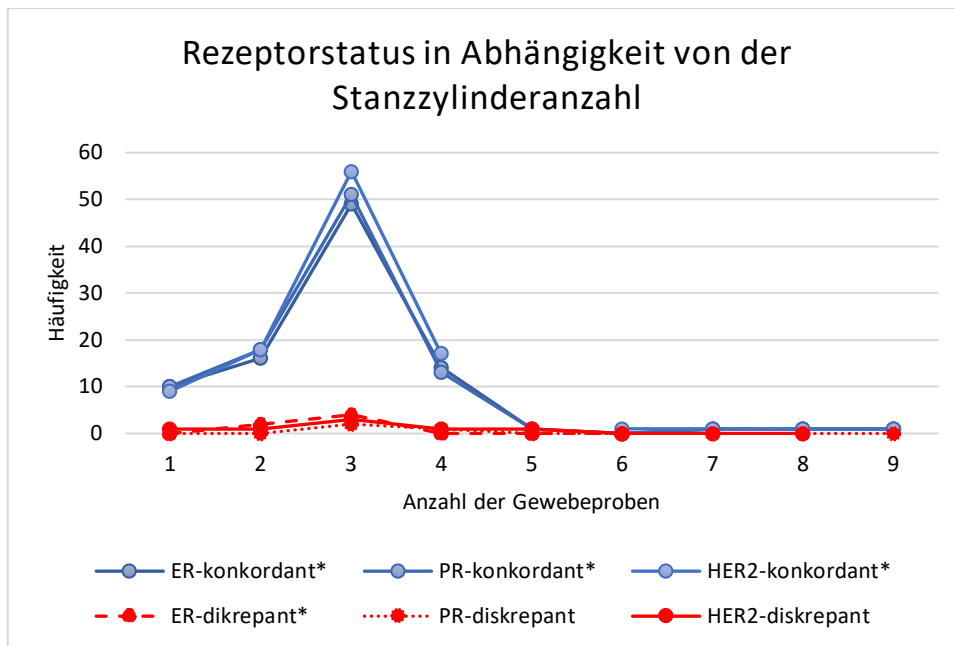


Abb. 17: Verteilung der Stanzzylinderanzahl bei adjuvant behandelten Mammakarzinomen mit einem übereinstimmenden und diskrepanten Rezeptorstatus

*Diese Daten waren nicht normalverteilt.

3.5.2 Länge der mithilfe der Stanzbiopsie gewonnenen Gewebeprobe

Die mithilfe der Stanzbiopsie gewonnenen Gewebeprobe waren zwischen 0,1 cm und 9,0 cm lang mit einem Mittelwert von 3,26 cm ($SD = 1,55$ cm). Alle Angaben zur Länge der Gewebeprobe in cm entsprechen kumulativen Werten, da bei jedem Biopsievorgang, in Abhängigkeit vom gewählten Nadelvorschub, maximal 1,5 cm oder 2,2 cm lange oder kleinere Gewebezyylinder herausgetrennt werden können.

Die Gesamtlänge, der mithilfe der Stanzbiopsie gewonnenen Gewebeprobe betrug bei Mammakarzinomen mit ER-Diskrepanz 3,71 cm ($SD = 1,35$ cm) und bei ER-Konkordanz 3,21 cm ($SD = 1,59$ cm). Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Länge der Gewebeprobe und zwischen Mammakarzinomen mit einem übereinstimmenden und nicht übereinstimmenden ER-Status ($p = 0,134$).

Vergleichbare Ergebnisse lagen für den PR-Status vor und hinsichtlich der Unterschiedlichkeit ohne statistische Signifikanz ($p = 0,708$).

Für die Stanzzylinderlänge bei Mammakarzinomen mit HER2-Diskrepanz ($M = 2,97$ cm, $SD = 1,26$ cm) und HER2-Konkordanz ($M = 3,27$ cm, $SD = 1,58$ cm) war ebenfalls kein signifikanter Unterschied ermittelbar ($p = 0,625$).

Daraus lässt sich schließen, dass die Gewebeeigenschaften der Stanzbiopsie einen differenten Rezeptorstatus nicht hinreichend begründen.

Die Gesamtlänge der Gewebeproben bei Mammakarzinomen mit einem übereinstimmenden und diskrepanten Rezeptor veranschaulicht Abb. 18.

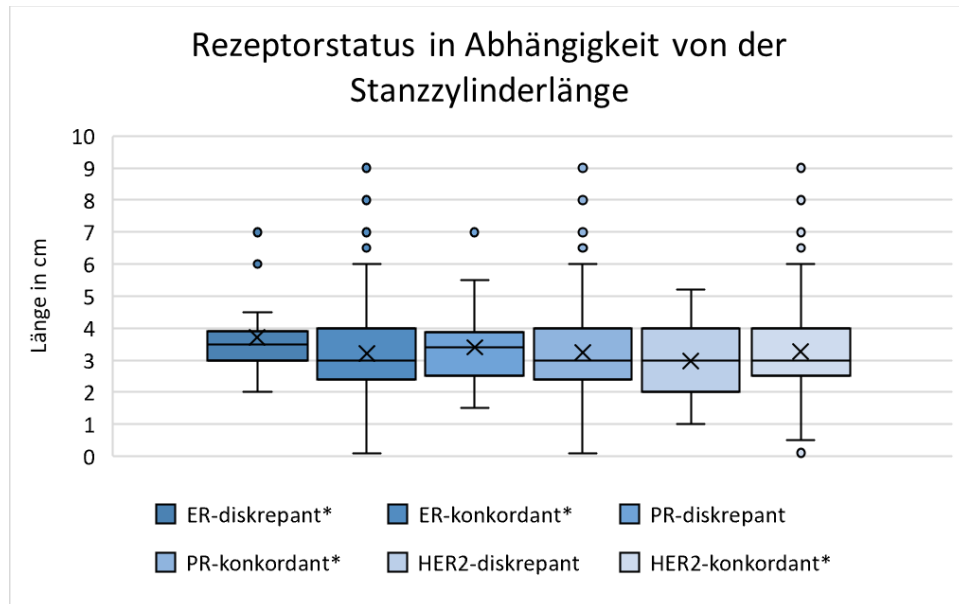


Abb. 18: Verteilung der kumulativen Stanzzylinderlänge in cm bei adjuvant behandelten Mammakarzinomen mit einem übereinstimmenden und diskrepanten Rezeptorstatus
*Diese Daten waren nicht normalverteilt.

Nachfolgend wurden die Eigenschaften der Mammakarzinome – die Karzinomgröße, die Karzinomherde (solitäres vs. multiples Mammakarzinom), die Tumorhistologie und das Grading der Mammakarzinome – untersucht.

3.5.3 Tumorstadium und Karzinomgröße

Die Diagnosestellung mithilfe der Stanzbiopsie erfolgte vorwiegend in einem prognostisch günstigen pT1- und pT2-Tumorstadium (Abb. 19).

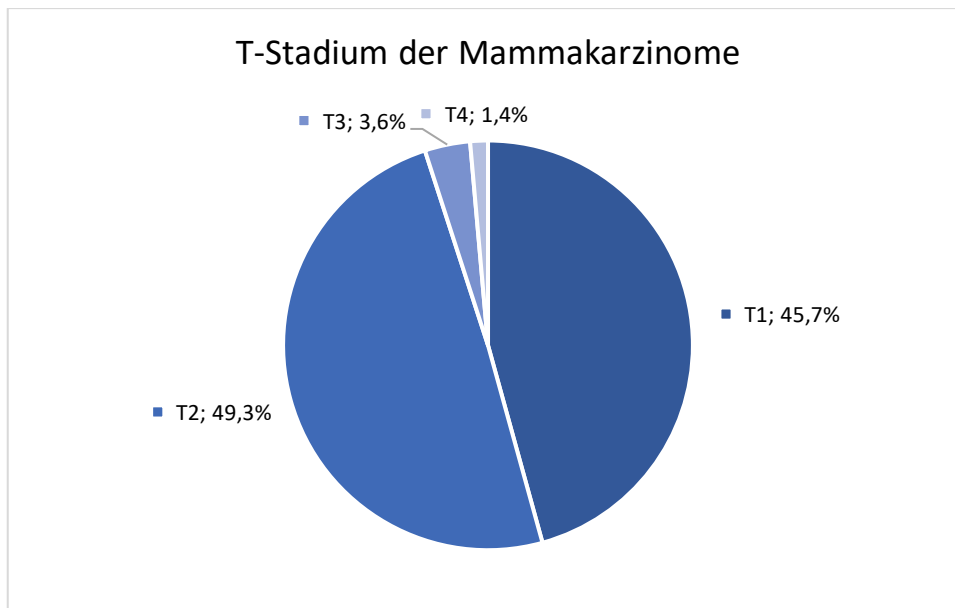


Abb. 19: T-Stadium zum Zeitpunkt der Diagnosestellung mithilfe der Stanzbiopsie vor Einleitung einer adjuvanten Therapie

ER-Diskrepanz fand sich bei Mammakarzinomen in einem pT1 und pT2-Stadium, keine ER-Diskrepanz unter den größeren Mammakarzinomen in einem pT3 und pT4-Stadium. Demgegenüber wiesen einzelne fortgeschrittene und zum Teil die Nachbarstrukturen infiltrierende pT4-Mammakarzinome PR- und HER2-Diskrepanz auf.

Die durchschnittliche Karzinomgröße in cm betrug 2,36 cm ($SD = 1,71$ cm). Das kleinste Mammakarzinom war 0,4 cm groß. Einmalig wurde ein 20 cm großes, konfluierendes Mammakarzinom bemessen, welches sowohl in der Stanzbiopsie als auch im Exzisionspräparat ER- und PR-positiv sowie HER2-negativ war.

Mammakarzinome mit ER-Diskrepanz ($M = 2,06$ cm, $SD = 0,92$ cm) waren gegenüber den Mammakarzinomen mit ER-Konkordanz ($M = 2,37$ cm, $SD = 1,82$ cm) geringfügig kleiner, aber nicht signifikant unterschiedlich ($p = 0,569$).

Vergleichbare Ergebnisse lagen für den PR-Status vor, mit geringen, aber statistisch nicht signifikanten Unterschieden ($p = 0,147$) zwischen Mammakarzinomen mit PR-Diskrepanz ($M = 1,96$ cm, $SD = 1,89$ cm) und PR-Konkordanz ($M = 2,38$ cm, $SD = 1,81$ cm).

Anders als bei den Hormonrezeptoren betrug die durchschnittliche Karzinomgröße bei HER2-Diskrepanz 2,45 cm ($SD = 1,44$ cm) gegenüber den Mammakarzinomen mit HER2-Konkordanz mit 2,37 cm ($SD = 1,75$ cm). Mammakarzinome mit HER2-Diskrepanz waren dementsprechend geringfügig größer und traten in einem fortgeschrittenen Tumorstadium auf. Ein statistisch signifikanter Unterschied war allerdings nicht ermittelbar ($p = 0,872$).

Die Karzinomgröße bei Rezeptor-Diskrepanz und Rezeptor-Konkordanz hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Aussagekraft der Stanzbiopsie.

Diese Ergebnisse werden in Abb. 20 veranschaulicht.

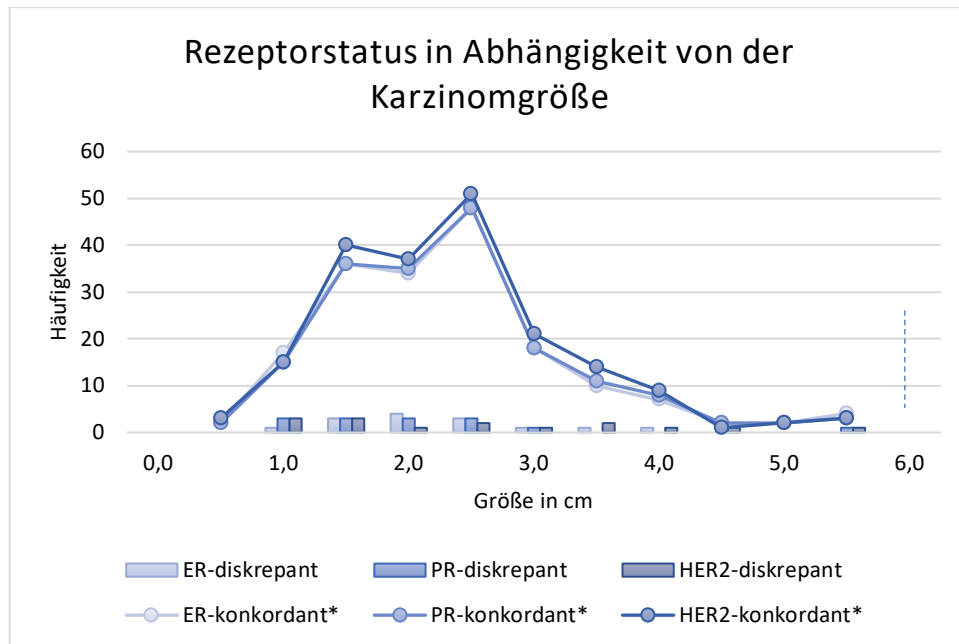


Abb. 20: Verteilung der Karzinomgröße in cm bei adjuvant behandelten Mammakarzinomen mit einem übereinstimmenden und diskrepantem Rezeptorstatus
 (einmaliges, 20 cm großes Mammakarzinom hier der Übersichtlichkeit halber nicht dargestellt)
 *Die Daten folgten keiner Normalverteilung.

3.5.4 Anzahl der Karzinomherde (solitäres vs. multiples Mammakarzinom)

Da in dieser Stichprobe insbesondere unter den diskrepannten Hormonrezeptoren überwiegend solitäre Mammakarzinome auftraten, wurden die Karzinome in solitäre und multiple Mammakarzinome mit mehr als einem Tumorherd – unabhängig davon, ob die Tumore in einem Quadranten der Brust (multifokal) oder in mehr als einem Quadranten der Brust (multizentrisch) auftraten – zusammengefasst.

Nur ein bifokales Mammakarzinom (7,1 %) wies neben solitären Mammakarzinomen (92,9 %) ER-Diskrepanz auf.

Tabelle 11 verdeutlicht den nicht signifikanten Zusammenhang zwischen solitären und multiplen Mammakarzinomen und dem ER-Status ($p = 0,310$).

		ER-Konkordanz		ER-Diskrepanz		ER-Gesamt	
		<i>n</i>	% (ER-Konk.)	<i>n</i>	% (ER-Disk.)	<i>n</i>	% (Gesamt)
Karzinome	solitär	142	77,2	13	92,9	155	78,3
	multiple	42	22,8	1	7,1	43	21,7
	Gesamt	184	100,0	14	100,0	198	100,0

Tabelle 11: Zusammenhang zwischen solitären und multiplen Mammakarzinomen und dem ER-Status vor Einleitung einer adjuvanten Therapie

PR-Diskrepanz trat ebenfalls überwiegend (85,7 %) bei solitären Mammakarzinomen auf (Tabelle 12). Ein signifikanter Zusammenhang zwischen solitären und multiplen Mammakarzinomen und dem PR-Status bestand nicht ($p = 0,738$).

		PR-Konkordanz		PR-Diskrepanz		PR-Gesamt	
		<i>n</i>	% (PR-Konk.)	<i>n</i>	% (PR-Disk.)	<i>n</i>	% (Gesamt)
Karzinome	solitär	143	77,7	12	85,7	155	78,3
	multiple	41	22,3	2	14,3	43	21,7
	Gesamt	184	100,0	14	100,0	198	100,0

Tabelle 12: Zusammenhang zwischen solitären und multiplen Mammakarzinomen und dem PR-Status vor Einleitung einer adjuvanten Therapie

Anders als bei den Hormonrezeptoren war der Anteil von multiplen, zum Teil ausgedehnten Mammakarzinomen bei HER2-Diskrepanz höher, aber zwischen Mammakarzinomen mit HER2-Konkordanz und HER2-Diskrepanz statistisch nicht signifikant unterschiedlich ($p = 0,083$).

Tabelle 13 visualisiert die Verteilung des HER2-Status bei solitären und multiplen Mammakarzinomen.

		HER2-Konkordanz		HER2-Diskrepanz		HER2-Gesamt	
		<i>n</i>	% (HER2-Konk.)	<i>n</i>	% (HER2-Disk.)	<i>n</i>	% (Gesamt)
Karzinome	solitär	164	82,0	9	60,0	173	80,5
	multiple	36	18,0	6	40,0	42	19,5
	Gesamt	200	100,0	15	100,0	215	100,0

Tabelle 13: Zusammenhang zwischen solitären und multiplen Mammakarzinomen und dem HER2-Status vor Einleitung einer adjuvanten Therapie

Unter den Mammakarzinomen mit HER2-Diskrepanz befanden sich: bifokale (4 Mammakarzinome, 26,7 %), und multizentrische Mammakarzinome (1 Mammakarzinom, 6,7 %) sowie 1 Re-Rezidiv im Bereich der Thoraxwand.

3.5.5 Histologie der Mammakarzinome

Invasiv-duktales und invasiv-lobuläres Mammakarzinome traten mit 70,9 % (158 Mammakarzinome) und 13,5 % (30 Mammakarzinome) am häufigsten auf. Für einen Großteil der invasiven Mammakarzinome erfolgte die abschließende Zuordnung des histologischen Phänotyps an den Operationspräparaten (Abb. 21).

Überdies wurden 40 von 105 DCIS (38,1 %) und 2 von 20 CLIS (10,0 %) bereits in der Stanzbiopsie festgestellt.

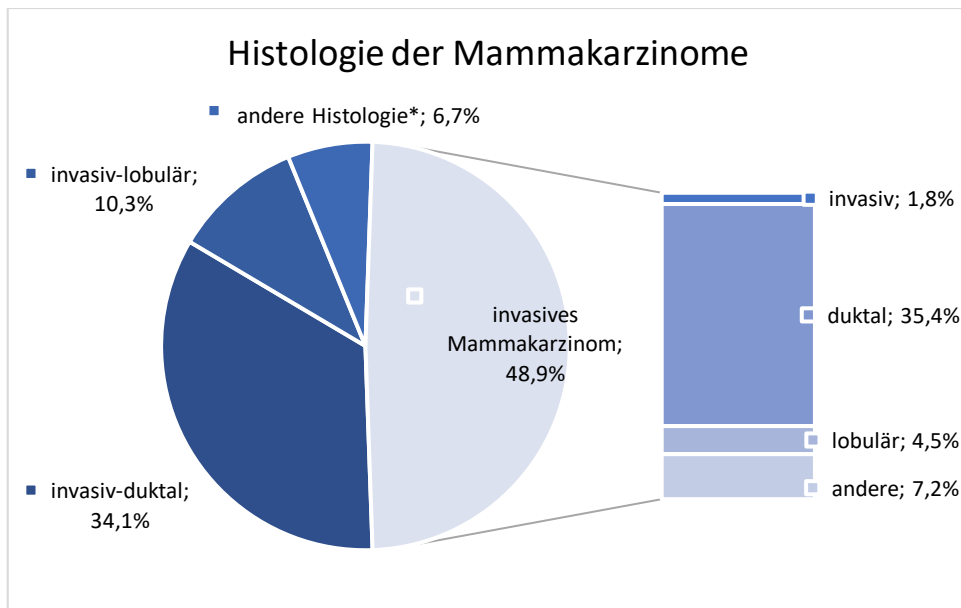


Abb. 21: Histologische Klassifikation adjuvant behandelter Mammakarzinome an der Stanzbiopsie und in Zusammenschau mit dem Exzisionspräparat

*Mammakarzinome eines „anderen“ Subtypus umfassten: tubuläre, papilläre, muzinöse medulläre, metaplastische sowie Mammakarzinome mit apokriner Differenzierung und Karzinome mit tubulär-gemischter oder duktal-lobulärer Komponente.

Im Exzisionspräparat wiesen einzelne invasiv-duktale Mammakarzinome der Stanzbiopsie histologische Merkmale eines gemischten und medullären Mammakarzinoms auf (3 von 76 Mammakarzinome, 4 %) und weitere invasiv-lobuläre Mammakarzinome Merkmale eines invasiv-duktales oder gemischten Mammakarzinoms (3 von 23 Mammakarzinome, 13,0 %).

Obwohl 30 Mammakarzinome eine lobuläre Histologie aufwiesen, fanden sich nur wenige lobuläre Mammakarzinome mit einem diskrepanten Rezeptorstatus. Aus diesem Grund wurden Mammakarzinome mit „anderen“ histologischen Eigenschaften, einschließlich des lobulären Mammakarzinoms, zusammengefasst und für die nachfolgenden Berechnungen für die Tumorphistologie den invasiv-duktales Karzinomen gegenübergestellt.

Diesbezüglich lagen nicht signifikante Unterschiede für den ER-Status vor ($p = 0,070$). Unter den Mammakarzinomen mit ER-Diskrepanz fanden sich vorwiegend invasiv-duktales (92,9 %) sowie ein papilläres Mammakarzinom (7,1 %). Mammakarzinome mit einem übereinstimmenden ER-Status hingegen wiesen ein breites Spektrum von histologischen Merkmalen auf (Tabelle 14).

		ER-Konkordanz		ER-Diskrepanz		ER-Gesamt	
		<i>n</i>	% (ER-Konk.)	<i>n</i>	% (ER-Disk.)	<i>n</i>	% (Gesamt)
Histologie	duktal/NST	127	69,0	13	92,9	140	70,7
	„andere“	57	31,0	1	7,1	58	29,3
	Gesamt	184	100,0	14	100,0	198	100,0

Tabelle 14: Zusammenhang zwischen der Tumorhistologie und dem ER-Status bei adjuvant behandelten Mammakarzinomen

ER-Konkordanz fand sich bei: duktalem (69,0 %), lobulären (14,1 %), tubulären (6,5 %), histologisch gemischtem (5,4 %), medullären (1,6 %) sowie muzinösen (0,5 %), metaplastischen (0,5 %), papillären (0,5 %) und Mammakarzinomen mit apokriner Differenzierung (0,5 %). In Einzelfällen (1,1 %) lag keine histologische Subtypisierung vor.

Mammakarzinome mit eher selten auftretender Histologie wie das metaplastische (1 Mammakarzinom, 7,1 %) oder medulläre Mammakarzinom (3 Mammakarzinome, 21,4 %) wiesen einen diskrepananten PR-Status auf (Tabelle 15). Ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Tumorhistologie und dem PR-Status bestand nicht ($p = 0,123$).

		PR-Konkordanz		PR-Diskrepanz		PR-Gesamt	
		<i>n</i>	% (PR-Konk.)	<i>n</i>	% (PR-Disk.)	<i>n</i>	% (Gesamt)
Histologie	duktal/NST	133	72,3	7	50,0	140	70,7
	„andere“	51	27,7	7	50,0	58	29,3
	Gesamt	184	100,0	14	100,0	198	100,0

Tabelle 15: Zusammenhang zwischen der Tumorhistologie und dem PR-Status bei adjuvant behandelten Mammakarzinomen

Anders als bei den Hormonrezeptoren wiesen neben invasiv-duktalem und invasiv-lobulären Mammakarzinomen auch Mammakarzinome vom tubulären Typ HER2-Diskrepanz auf (Tabelle 16). Ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Tumorhistologie und dem HER2-Status bestand nicht ($p = 0,140$).

Somit beeinflusste das breite Spektrum von histologischen Karzinomtypen nicht die Aussagekraft der Stanzbiopsie für den Nachweis der Rezeptoren.

		HER2-Konkordanz		HER2-Diskrepanz		HER2-Gesamt	
		<i>n</i>	% (HER2-Konk.)	<i>n</i>	% (HER2-Disk.)	<i>n</i>	% (Gesamt)
Histologie	duktal/NST	145	72,5	8	53,3	153	71,2
	„andere“	55	27,5	7	46,7	62	28,8
	Gesamt	200	100,0	15	100,0	215	100,0

Tabelle 16: Zusammenhang zwischen der Tumorhistologie und dem HER2-Status bei adjuvant behandelten Mammakarzinomen

Unter den Mammakarzinomen mit HER2-Diskrepanz befanden sich: tubuläre (3 Mammakarzinome; 20,0 %), histologisch gemischte (2 Mammakarzinome; 13,3 %) und lobuläre Karzinome (1 Mammakarzinom; 6,7 %) sowie ein lokales Re-Rezidiv (6,7 %).

3.5.6 Grading der Mammakarzinome

Für 222 von 223 Mammakarzinome war das histologische Grading bekannt. Dies fehlte jedoch für ein triple-negatives Mammakarzinom vom medullären Typ mit einem ausgeprägten lymphatischen Begleitinfiltrat.

Die mäßig differenzierten G2 (149 Mammakarzinome, 67,1 %) und schlecht differenzierten G3-Karzinome (52 Mammakarzinome, 23,4 %) überwogen (Abb. 22).

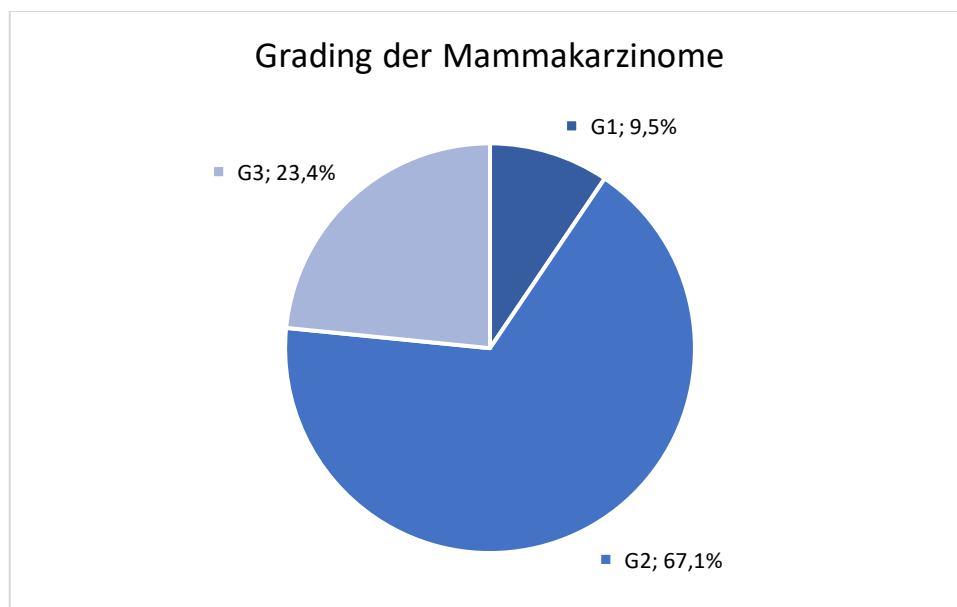


Abb. 22: Verteilung des Gradings bei adjuvant behandelten Mammakarzinomen

Aufgrund der geringen Fallzahlen von gut differenzierten G1-Mammakarzinomen mit einem diskrepanten Rezeptorstatus wurden für die nachfolgenden Berechnungen G1 und mäßig differenzierte G2-Mammakarzinome zusammengefasst und den schlecht differenzierten G3-Mammakarzinomen gegenübergestellt.

Jeweils 7 G2 (50,0 %) und 7 G3-Karzinome (50,0 %) wiesen einen unterschiedlichen ER-Status auf. Nach Alpha-Adjustierung ist das Ergebnis für den ER-Status als statistisch nicht signifikant zu bezeichnen ($p = 0,020$).

		ER-Konkordanz		ER-Diskrepanz		ER-Gesamt	
		<i>n</i>	% (ER-Konk.)	<i>n</i>	% (ER-Disk.)	<i>n</i>	% (Gesamt)
Grading	G1/G2	145	79,2	7	50,0	152	77,2
	G3	38	20,8	7	50,0	45	22,8
	Gesamt	183	100,0	14	100,0	197	100,0

Tabelle 17: Zusammenhang zwischen dem Grading der Mammakarzinome und dem ER-Status vor Einleitung einer adjuvanten Therapie

Der PR-Status hingegen war insbesondere bei G3-Mammakarzinomen diskrepant (Tabelle 18). Das Verhältnis von weniger aggressiven G1 und G2 gegenüber aggressiven G3-Mammakarzinomen war statistisch signifikant ($p = 0,002$, $\Phi = 0,245$). PR-Diskrepanz trat signifikant häufiger bei G3-Mammakarzinomen auf. Der Zusammenhang zwischen dem Grading der Mammakarzinome und PR-Diskrepanz war unter Berücksichtigung der Effektstärke aber gering.

		PR-Konkordanz		PR-Diskrepanz		PR-Gesamt	
		<i>n</i>	% (PR-Konk.)	<i>n</i>	% (PR-Disk.)	<i>n</i>	% (Gesamt)
Grading	G1/G2	147	79,9	5	38,5	152	77,2
	G3	37	20,1	8	61,5	45	22,8
	Gesamt	184	100,0	13	100,0	197	100,0

Tabelle 18: Zusammenhang zwischen dem Grading der Mammakarzinome und dem PR-Status vor Einleitung einer adjuvanten Therapie

Im Detail betraf PR-Diskrepanz 1 G1-Mammakarzinom (7,7 %) und 4 mäßig differenzierte G2-Mammakarzinome (30,8 %).

In Bezug auf den HER2-Status trat HER2-Diskrepanz bei G1- und G2-Mammakarzinomen häufiger auf. Der Anteil von G3-Mammakarzinomen unter den Mammakarzinomen mit HER2-Diskrepanz fiel – im Vergleich mit den Hormonrezeptoren – geringer aus (Tabelle 19). Zwischen weniger aggressiven G1- und G2-Mammakarzinomen sowie aggressiven G3-Mammakarzinomen und dem HER2-Status lag kein statistisch signifikanter Zusammenhang vor ($p > 0,999$).

Das Grading der Mammakarzinome beeinflusste die Aussagekraft der Stanzbiopsie für den Nachweis des Progesteronrezeptors hingegen nicht für den Östrogenrezeptor- und HER2-Status.

		HER2-Konkordanz		HER2-Diskrepanz		HER2-Gesamt	
		<i>n</i>	% (HER2-Konk.)	<i>n</i>	% (HER2-Disk.)	<i>n</i>	% (Gesamt)
Grading	G1/G2	152	76,4	12	80,0	164	76,6
	G3	47	23,6	3	20,0	50	23,4
	Gesamt	199	100,0	15	100,0	214	100,0

Tabelle 19: Zusammenhang zwischen dem Grading der Mammakarzinome und dem HER2-Status vor Einleitung einer adjuvanten Therapie

Im Detail betraf HER2-Diskrepanz 5 G1- (33,3 %) und 7 G2-Mammakarzinome (46,7 %).

3.6 Das neoadjuvant behandelte Mammakarzinom

3.6.1 Diagnosesicherung in der Stanzbiopsie

Mithilfe der sonografisch gesteuerten Stanzbiopsie wurden 1 bis 5 Gewebeproben ($M = 2,45$, $SD = 1,29$) mit einer durchschnittlichen Länge von 2,98 cm, ($SD = 1,50$ cm) entnommen.

3.6.2 Primär neoadjuvante Therapie der Mammakarzinome

Bei 22 Mammakarzinomen (88,0 %) wurde eine neoadjuvante Chemotherapie eingeleitet, die in Einzelfällen mit Trastuzumab (1 Mammakarzinom) oder einer Radiotherapie (1 Mammakarzinom) kombiniert wurde. In den übrigen Fällen wurde eine endokrine Therapie eingeleitet (3 Mammakarzinome, 12,0 %). Bei 2 Mammakarzinomen war zusätzlich zur endokrinen Therapie eine Brustbestrahlung notwendig.

3.6.3 Prä- und post-neoadjuvante Charakteristika der Mammakarzinome

3.6.3.1 Tumorstadium der Mammakarzinome

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung waren die Mammakarzinome bereits lokal fortgeschritten, entsprechend einem cT4-Stadium (32,0 %), teilweise exulzierierend oder mit einer entzündlich-inflammatorischen Begleitreaktion (Abb. 23).

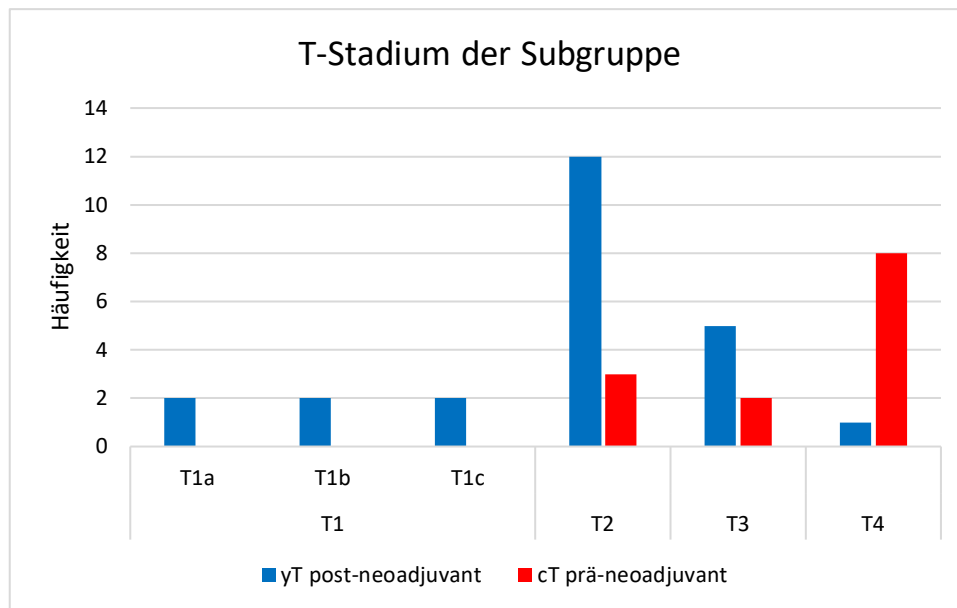


Abb. 23: Verteilung des cT-Stadium zum Zeitpunkt der Diagnosestellung an der Stanzbiopsie gegenüber dem post-neoadjuvanten ypT-Stadium mit Down-Staging der Mammakarzinome

Bei 2 Mammakarzinomen in einem cT4-Stadium handelte es sich um inflammatorische G3-Mammakarzinome, entsprechend einem T4d-Stadium, die der Übersichtlichkeit halber nicht dargestellt werden. Für ein Narbenrezidiv wurde kein T-Stadium genannt.

3.6.3.2 Histologie der Mammakarzinome

Der führende Tumorhistologie der diagnostischen Stanzbiopsie und der post-neoadjuvanten Exzisionspräparate war das invasiv-duktales NST-Mammakarzinom (Abb. 24).

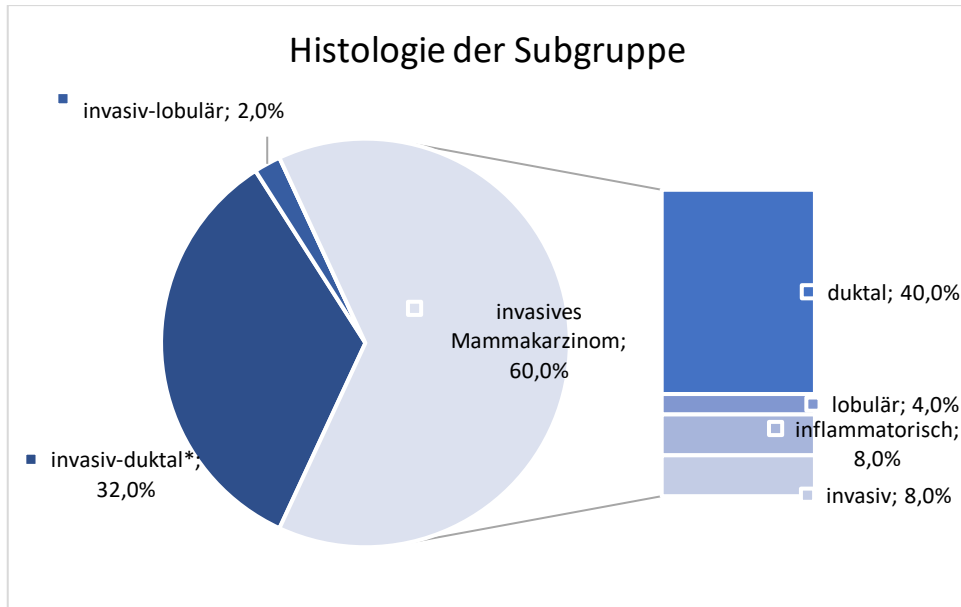


Abb. 24: Histologische Klassifikation neoadjuvant behandelter Mammakarzinome an der Stanzbiopsie und in Zusammenschau mit dem post-neoadjuvanten Exzisionspräparat

*Post-neoadjuvant erwies sich 1 invasiv-duktales Karzinom als ein histologisch gemischtes Mammakarzinom.

3.6.3.3 Grading der Mammakarzinome

Es handelte sich um mäßig und schlecht differenzierte G2- und G3-Mammakarzinome (Abb. 25).

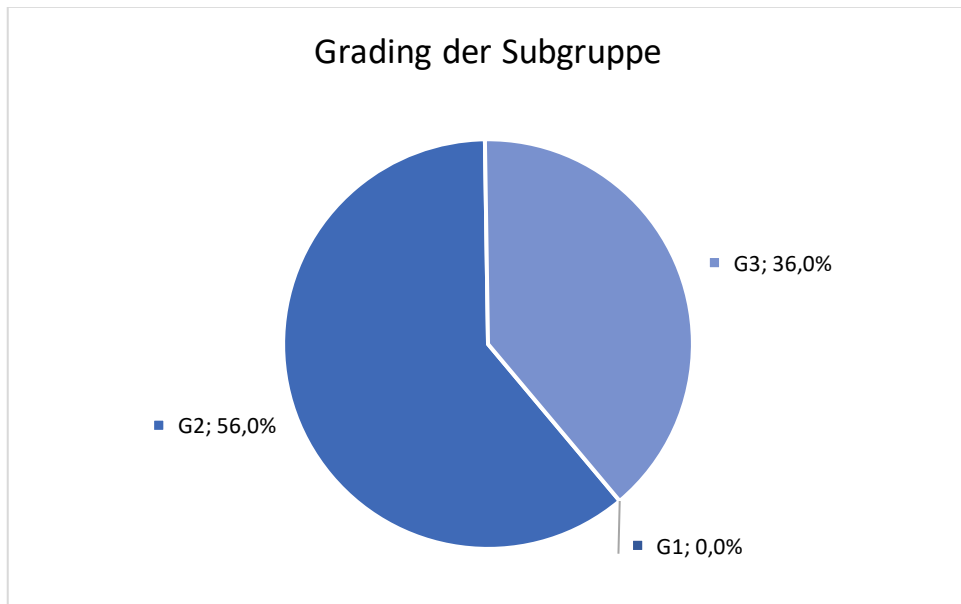


Abb. 25: Grading neoadjuvant behandelter Mammakarzinome

Für 2 Mammakarzinome (8,0 %) war das Grading der Mammakarzinome unbekannt.

3.6.3.4 Tumorregression der Mammakarzinome

Die histologische Regression nach einer neoadjuvanten Therapie, vergleichbar mit dem lokalen Therapieeffekt, visualisiert Abb. 26.

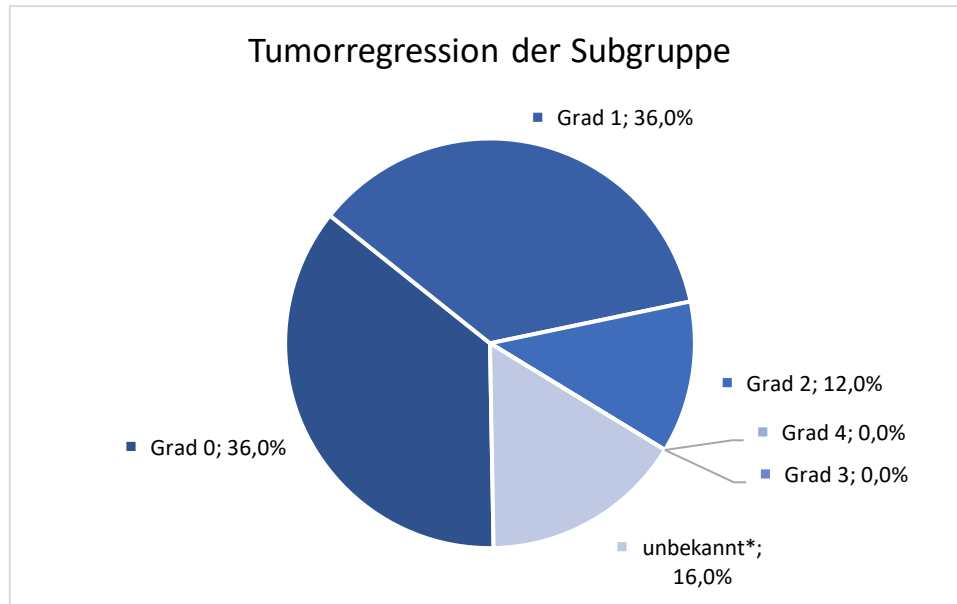


Abb. 26: Histologische Tumorregression nach Sinn nach neoadjuvanter Therapie

*Für 4 Mammakarzinome war der Regressionsgrad unbekannt. Für diese Mammakarzinome fanden sich in den post-neoadjuvanten Exzisionspräparaten invasive Residualkarzinome von 1,5 bis 7,5 cm. Daher kann von einem geringen oder keinem Therapieeffekt entsprechend einem Regressionsgrad 0 oder Grad 1 ausgegangen werden.

3.6.4 Prä- und post-neoadjuvanter ER-Status

Für 15 von 25 Mammakarzinomen war der ER-Status der prä-neoadjuvanten Stanzbiopsie und dem post-neoadjuvanten Exzisionspräparat bekannt.

Für diese Mammakarzinome blieb der ER-Status unter neoadjuvanter Therapie für 10 ER-positive (66,7 %) und 5 ER-negative Mammakarzinome (33,3 %) konstant (Tabelle 20).

Prä-neoadjuvanter ER-Status der Stanzbiopsie	Post-neoadjuvanter ER-Status im Exzisionspräparat					
	ER-positiv		ER-negativ		ER-Gesamt	
	<i>n</i>	% (ER+)	<i>n</i>	% (ER-)	<i>n</i>	% (Gesamt)
ER-positiv	10	100,0	0	0,0	10	66,7
ER-negativ	0	0,0	5	100,0	5	33,3
ER-Gesamt	10	100,0	5	100,0	15	100,0

Tabelle 20: Verteilung des ER-Status in der diagnostischen Stanzbiopsie und dem post-neoadjuvanter Exzisionspräparat

3.6.5 Prä- und post-neoadjuvanter PR-Status

Für 16 von 25 Mammakarzinome war der prä- und post-neoadjuvante PR-Status vollständig.

Anders als beim Östrogenrezeptor zeigten 2 initial PR-positive Mammakarzinome einen veränderten PR-Status (12,5 %) und waren post-neoadjuvant PR-negativ (Tabelle 21). Für diese Mammakarzinome blieben der ER- und HER2-Status unverändert ER-positiv und HER2-negativ.

Prä-neoadjuvanter PR-Status der Stanzbiopsie	Post-neoadjuvanter PR-Status im Exzisionspräparat					
	PR-positiv		PR-negativ		PR-Gesamt	
	<i>n</i>	% (PR+)	<i>n</i>	% (PR-)	<i>n</i>	% (Gesamt)
PR-positiv	8	100,0	2	25,0	10	62,5
PR-negativ	0	0,0	6	75,0	6	37,5
PR-Gesamt	8	100,0	8	100,0	16	100,0

Tabelle 21: Verteilung des PR-Status in der diagnostischen Stanzbiopsie und dem post-neoadjuvanter Exzisionspräparat

3.6.6 Prä- und post-neoadjuvanter HER2-Status

Der immunhistochemische HER2-Status war vollständig bekannt (Tabelle 22).

Unter neoadjuvanter Therapie blieb der immunhistochemische HER2-Status bei 12 HER2-negativen (48,2 %) und 7 HER2-positiven (28,0 %) Mammakarzinomen unverändert.

Prä-neoadjuvanter HER2-Status der Stanzbiopsie	Immunhistochemischer HER2-Status im Exzisionspräparat post-neoadjuvant							
	HER2-negativ		HER2-unklar		HER2-positiv		HER2-Gesamt	
	<i>n</i>	% (HER2-)	<i>n</i>	% (HER2-unklar)	<i>n</i>	% (HER2+)	<i>n</i>	% (Gesamt)
HER2-negativ	12	85,7	0	0,0	0	0,0	12	48,0
HER2-unklar	2	14,3	3	100,0	1	12,5	6	24,0
HER2-positiv	0	0,0	0	0,0	7	87,5	7	28,0
HER2-Gesamt	14	100,0	3	100,0	8	100,0	25	100,0

Tabelle 22: Verteilung des HER2-Status in der Immunhistochemie der Stanzbiopsie und dem post-neoadjuvanen Exzisionspräparat

Bei 6 Mammakarzinomen (24,0 %) mit einem unklaren HER2-Status wurde eine zusätzliche FISH-Analyse durchgeführt. Danach lag für ein einzelnes Mammakarzinom ein diskrepanter HER2-Status vor und war post-neoadjuvant HER2-positiv – aufgrund der Genamplifikation. Die übrigen Mammakarzinome blieben aufgrund der Immunhistochemie oder der fehlenden Genamplifikation in der FISH-Analyse übereinstimmend HER2-negativ.

Die Verteilung des HER2-Status in der Immunhistochemie und in Zusammenschau mit den Ergebnissen der FISH-Analysen wird in Tabelle 23 zusammengefasst.

Prä-neoadjuvanter HER2-Status der Stanzbiopsie nach FISH	Post-neoadjuvanter HER2-Status im Exzisionspräparat nach FISH					
	HER2-positiv		HER2-negativ		HER2-Gesamt	
	<i>n</i>	% (HER2+)	<i>n</i>	% (HER2-)	<i>n</i>	% (Gesamt)
HER2-positiv	8	88,9	0	0,0	8	32,0
HER2-negativ	1	11,1	16	100,0	17	68,0
HER2-Gesamt	9	100,0	16	100,0	25	100,0

Tabelle 23: Prä- und post-neoadjuvanter HER2-Status in Zusammenschau der Ergebnisse der FISH-Analyse und der Immunhistochemie

Bei geringer Stichprobengröße neoadjuvant behandelter Mammakarzinome wiesen einzelne Mammakarzinome post-neoadjuvant einen differenten PR-Status (von PR-positiv zu PR-negativ) sowie einen differenten HER2-Status (von HER2-negativ zu HER2-positiv) auf. Der ER-Status blieb unter neoadjuvanter Therapie konstant.

4 Diskussion

4.1 Die Wertigkeit der sonografisch gesteuerten Stanzbiopsie

Als eine der ältesten und weitverbreiteten Techniken der Gewebegewinnung ist die sonografisch gesteuerte Stanzbiopsie gegenwärtig eine Standardmethode in der Abklärungsdiagnostik unklarer Brustbefunde [11]. Wesentliche Vorteile der Stanzbiopsie gegenüber anderen Interventionen sind die schnelle ambulante Durchführbarkeit und die fehlende Strahlenbelastung. Die kontinuierliche sonografische Echtzeitkontrolle der Nadellage gewährleistet eine präzise und zuverlässige Probenentnahme aus tastbaren sowie nicht tastbaren Befunden. Bestätigt sich die Diagnose eines Mammakarzinoms, werden histologische und biologische Tumoreigenschaften bereits aufgrund der Stanzbiopsie erfasst, um eine individuell wirkungsvolle Behandlung einzuleiten.

Erste Ergebnisse zur Stanzbiopsie wurden bereits in den frühen 1990er-Jahren veröffentlicht [23, 36]. Parker et al. nutzten ein automatisches Biopsiesystem mit einer 14 Gauge-starken Nadel. Die diagnostische Genauigkeit der Stanzbiopsie wurde durch eine chirurgische Exzision histologisch verifiziert. Falsch-negative Befunde wurden in regelmäßigen Intervallkontrollen ausgeschlossen. Weitere in der Literatur publizierte Daten bestätigen die hohe Sensitivität der Stanzbiopsie in der Abklärungsdiagnostik unklarer Brustläsionen sowie der Diagnose eines Mammakarzinoms [24, 25, 28, 29, 31, 32]. Die Mammakarzinome der vorliegenden Arbeit wurden aufgrund einer operativen Exzision der Befunde bestätigt. Falsch-positive Befunde lagen nicht vor. Die Rate „falsch-negativer“ Ergebnisse betrug 3,3 % unter 450 Stanzbiopsien. Sie war im Vergleich zu älteren publizierten Ergebnissen mit 1,25 % [24], 1,7 % [76], 2,0 % [35], 2,4 % [29] geringfügig erhöht. Allerdings führten wir, anders als in den zuvor genannten Publikationen, keine Follow-up-Kontrollen durch, um „falsch-positive“ und „falsch-negative“ Befunde der Stanzbiopsie im Langzeitverlauf zu überprüfen.

4.1.1 Tumorhistologie in der Stanzbiopsie

In den meisten Fällen kann der histologische Karzinomtyp in der Stanzbiopsie zuverlässig vorhergesagt werden (83 bis 100 %) [77–81]. Diese Vorhersage ist insbesondere bei speziellen Karzinomsubtypen zutreffend, bei denen mindestens 90 % des Tumors das charakteristische histologische Muster eines Karzinomtyps aufweisen [78]. Schwieriger

hingegen ist die Beurteilung, ob ein gemischtes Mammakarzinom aus einem speziellen und einem nicht speziellen Karzinomtyp – wie das tubuläre Mischkarzinom, das stellenweise eine histologische Ähnlichkeit zu duktalem NST-Karzinomen zeigt – vorliegt [82, 83]. Diesbezüglich ist eine abschließende Zuordnung spezieller Mammakarzinome oft erst an den Operationspräparaten möglich [11]. Im Vergleich der eigenen Daten mit ausgewählten Publikationen [79–81] war die Vorhersage der Tumorhistologie eingeschränkt und erfolgte bei 48,9 % der invasiven Mammakarzinome am Exzisionspräparat. Ein Teil der invasiv-duktalem Mammakarzinome (34,1 %) sowie eine Reihe der Mammakarzinome vom speziellen Typ z. B. das lobuläre Mammakarzinom (10,3 %) wurden hingegen bereits in der Stanzbiopsie erkannt, obwohl andere Arbeiten von einer eingeschränkten Vorhersage für das invasiv-lobuläre Mammakarzinom ausgehen [77, 83, 84]. Ungeachtet der genauen Vorhersage der Tumorhistologie anhand der Stanzbiopsie kann eine eindeutige Tumordifferenzierung in der Stanzbiopsie z. T. schwierig sein, wenn – wie im vorliegenden Untersuchungsgut – eine große Zahl spezieller und nicht spezieller Karzinomtypen, Mischkarzinome und begleitender Tumorstufen auftritt, die in der Stanzbiopsie möglicherweise nicht oder nur unzureichend erfasst wurden.

Obwohl es nicht die Fragestellung dieser Arbeit war, fiel als Nebenbefund auf, dass ein Teil der präinvasiven Mammakarzinome bereits in der Stanzbiopsien nachgewiesen wurde, obgleich die diagnostische Genauigkeit für den Nachweis eines DCIS – im Vergleich zu invasiven Karzinomen – geringer ist [78]. Gründe dafür können ein „*Undersampling*“ (Unterabtastung) der Karzinomperipherie sein, wo das DCIS häufiger entdeckt wird [28] oder eine Unterschätzung des DCIS vor dem Hintergrund eines invasiven Mammakarzinoms [78]. Wiederum können auch Tumorübergänge eines DCIS in ein invasives Mammakarzinom unentdeckt bleiben, wenn diese in der Stanzbiopsie nicht erfasst wurden [79, 80].

4.1.2 Hormon- und HER2-Rezeptorstatus in der Stanzbiopsie

Für den immunhistochemischen Nachweis des ER-Status werden hohe Übereinstimmungsraten von 90 bis 98 % genannt [28, 79, 80, 85–87]. Die Werte für den PR-Status sind geringer (77 bis 89 %) [86, 87]. Die hohe Übereinstimmungsrate von 92,9 % für den ER-Status ist im Einklang mit den Daten der Literatur, erzielte für den PR-Status – PR-Konkordanz in ebenfalls 92,9 % – hingegen bessere Ergebnisse mit einer

hohen Sensitivität und Spezifität für den ER- (94,9 % bzw. 85,4 %) und PR-Status (95,2 % bzw. 86,8 %). Damit bestätigen die vorliegenden Ergebnisse den zuverlässigen Nachweis der Hormonrezeptoren anhand der Stanzbiopsie.

In Bezug auf den HER2-Status war eine hohe Übereinstimmung bei immunhistochemisch HER2-negativen (85,6 %) und HER2-positiven (78,6 %) Mammakarzinomen erkennbar. Vergleichbar mit in der Literatur beschriebenen Ergebnissen trat HER2-Diskrepanz insbesondere bei Mammakarzinomen mit einem unklaren (Score 2+) und einem negativen HER2-Status auf [88, 89]. Diesbezüglich ist bekannt, dass sich HER2-Diskrepanz häufiger in der Immunhistochemie als in der Genamplifikation bemerkbar macht [90]. Zusätzliche FISH-Analysen dienen der Validierung eines immunhistochemisch unklaren HER2-Status [44, 45, 75, 91–93]. Damit ist eine Dichotomisierung in HER2-negative und HER2-positive Mammakarzinome möglich. Dies ist insofern wichtig, weil HER2-negative und HER2-unklare Mammakarzinome ohne Genamplifikation nicht von einer Antikörpertherapie profitieren. Im Vergleich zu den Hormonrezeptoren waren die Sensitivität (75,0 %) und der PPW (77,4 %) für den HER2-Status geringfügig vermindert, wiederum für die Spezifität (96,2 %) und den NPW (95,7 %) zuverlässig sowie genau.

4.1.3 Einflussfaktoren aufgrund der Gewebeeigenschaften der Stanzbiopsie

Für die genaue Beurteilung von Stanzbiopsien ist eine ausreichende, repräsentative Gewebemenge in guter Gewebequalität notwendig [78] – optimal sind ≥ 4 [80] bzw. 3 [30] bis 5 Biopsien [24]. Die Genauigkeit der Stanzbiopsie in Korrelation mit dem Exzisionspräparat kann mit zunehmender Stanzzyylinderanzahl gesteigert werden und erreicht im Optimalfall 100 %, wenn 5 Stanzzyylinder entnommen werden [80, 94]. Die Verwendung von kleinkalibrigen Nadeln sowie die Entnahme von wenigen Proben mit geringer Gewebemenge können wiederum die Sensitivität der Stanzbiopsie verringern [24, 76].

Obwohl die Anzahl der Stanzbiopsien genau untersucht wurde, befassen sich nur wenige Autoren mit der Länge der Stanzbiopsien. Einige analysierten das Stanzzyindervolumen und stellten fest, dass unter Berücksichtigung des theoretischen Kammervolumens der Biopsienadel mit 5 Stanzbiopsien nur ein Volumen von 2,5 Stanzbiopsien erreicht wurde

[94]. Eine zuverlässige Diagnosestellung erfolgte bereits in der ersten Stanzbiopsie und erreichte zusammen mit einer zweiten Stanzbiopsie 96 % [94].

Andrade et al. haben sich mit dem Karzinomanteil in einem Stanzzyylinder in Abhängigkeit von der Stanzzyylinderlänge beschäftigt [81]. In zwischen 0,4 bis 3,8 cm langen Stanzbiopsien ($M = 1,67$ cm) war der im Stanzzyylinder erfasste Tumoranteil – bei einer durchschnittlichen Karzinomgröße von 3,5 cm – nur 0,1 bis 2,6 cm lang ($M = 1,11$ cm) und damit kleiner als das tatsächlich entnommene Gewebe. Für die im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Mammakarzinome wurde, wie in den zuvor genannten Publikationen und den Leitlinien empfohlen, eine 14 Gauge-starke Biopsienadel verwendet. Anhand durchschnittlich 3 Stanzbiopsien betrug die kumulative Stanzzyylinderlänge 3,26 cm (SD 1,55 cm). In Bezug auf die Stanzzyylinderanzahl erwies sich der Hormon- und HER2-Rezeptorstatus bei Mammakarzinomen mit nur einer einzelnen Gewebeprobe als übereinstimmend. Rezeptor-Diskrepanz fand sich hingegen bei mehrfach gestanzten Mammakarzinomen (bis zu 5 Stanzbiopsien). Allerdings konnte nur ein Teil der Mammakarzinome für die Auswertung der Stanzzyylinderanzahl herangezogen werden. Die kumulative Gesamtlänge der Stanzbiopsien betrug 0,1 cm bis 9,0 cm und erbrachte auch bei den kleinsten Gewebeproben übereinstimmende Resultate. Genauer besehen waren die Stanzbiopsien bei ER-Diskrepanz (3,71 cm gegenüber 3,21 cm) und PR-Diskrepanz (3,40 cm gegenüber 3,23 cm) sogar geringfügig größer unter Beachtung der Tatsache, dass der Mann-Whitney-U-Test formal nicht zur Berechnung von Mittelwertunterschieden verwendet wird. Die Unterschiede in der Anzahl und der Größe der Stanzbiopsien waren bei Mammakarzinomen mit einem übereinstimmenden und diskrepanten Hormon- und HER2-Rezeptorstatus statistisch nicht signifikant.

4.1.4 Einflussfaktoren aufgrund der Eigenschaften der Mammakarzinome

Einige Publikationen nehmen Bezug auf die durchschnittliche Größe der Mammakarzinome, jedoch gibt es nur eine spärliche Anzahl von Veröffentlichungen, die die Tumorgröße in Bezug auf die Genauigkeit der Stanzbiopsie untersuchten. Unter der Annahme, dass im zentralen Tumoranteil desmoplastisches Gewebe und nur wenige Tumorzellen vorliegen, wird für zuverlässige und repräsentative Ergebnisse der

Stanzbiopsie bei größeren Mammakarzinomen ab einem pT2-Stadium lediglich die Entnahme von mehr Stanzbiopsien als üblich empfohlen [95].

In Bezug auf das Grading der Mammakarzinome war ein statistisch signifikantes Ergebnis für den PR-Status ermittelbar ($p = 0,002$), jedoch nicht für den ER- und HER2-Status. ER- und PR-Diskrepanz fand sich hauptsächlich bei G2- und G3-Karzinomen und trat bei G3-Mammakarzinomen mit PR-Diskrepanz wesentlich häufiger auf. Hierzu ergaben Untersuchungen von mehrfachen Stanzbiopsien an Mammakarzinomen ebenfalls häufiger einen diskrepanten PR-Status (9,2 %) als einen diskrepanten ER- (2,5 %) und HER2-Status (5,9 %). ER- und HER2-Diskrepanz trat vermehrt bei G2- und G3 invasiv-duktalem NST-Mammakarzinomen auf, ein diskrepanter PR-Status trat hingegen unabhängig vom Grading auf [96]. Obwohl das Ergebnis für das Grading der Mammakarzinome und dem PR-Status signifikant war, spielen vermutlich mehrere Faktoren eine Rolle, weswegen der PR-Status in der Stanzbiopsie vorsichtig interpretiert werden sollte [86].

HER2-positive Mammakarzinome sind in der Regel invasiv-duktales G3-Karzinome und Hormonrezeptor-negativ, wobei im vorliegenden Untersuchungsgut auch Hormonrezeptor-positive und HER2-negative G2- und G3-Mammakarzinome vorkamen. Demgegenüber wiesen 5 G1-Mammakarzinome HER2-Diskrepanz auf, obwohl ein diskrepanter HER2-Status eher von G2- und G3-Mammakarzinomen erwartet wird [96]. Lokal fortgeschrittene Mammakarzinome in einem pT3- und pT4-Stadium dagegen waren oftmals G2- und G3-Karzinome und darüber hinaus in beiden Präparaten (Stanzbiopsie und Exzisionspräparat) vorwiegend konkordant sowie HER2-negativ.

Die Erkenntnisse der letzten Jahre erlauben gegenwärtig eine Vorhersage der im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Rezeptoren für einen Teil der Mammakarzinome anhand des histologischen Typs und des Malignitätsgrades [96]. Diese Vorhersage bezieht sich insbesondere auf G1-Karzinome mit tubulärer, muzinöser und klassisch-lobulärer Morphologie. Bekannt ist überdies, dass sie in der Regel ER-positiv und HER2-negativ sind. Dagegen sind nur 2 % der G3-Mammakarzinome ER-positiv [131]. Aus diesem Grund wird mittlerweile eine Wiederholung des HER2-Tests für Hormonrezeptor-positive G1-Mammakarzinome empfohlen, wenn der initiale HER2-Status positiv ausfiel und für G3-Mammakarzinome, wenn die Stanzbiopsie nur geringe repräsentative Tumoranteile enthält oder die Präparate möglicherweise nicht adäquat fixiert wurden [45]. Die beschriebene Vorhersage trifft gleichfalls auf einen Teil der untersuchten

Mammakarzinome zu, denn alle tubulären und muzinösen G1-Mammakarzinome waren ER-positiv und größtenteils HER2-negativ. Invasiv-lobuläre Mammakarzinome waren Hormonrezeptor-positiv und HER2-negativ, unabhängig vom Grading. ER-Diskrepanz fand sich häufig bei G2- und G3-Mammakarzinomen vom nicht speziellen Typ mit einem schwach-positiven ER-Status wie in der Literatur beschrieben [96].

4.1.5 Weitere Einflussfaktoren, die die Aussagekraft der Stanzbiopsie beeinflussen können

Grundsätzlich kann die Durchführung der Stanzbiopsie bei einer geringen Tumorgröße, gesteigerter Tumormobilität, bei tief lokalisierten oder zentral gelegene Läsionen in einer großen Brust erschwert sein [25, 26]. Auch eine punktionsbedingte Hämatombildung kann die Sicht auf den Tumor oder die Biopsienadel eingeschränken und damit die Biopsie erschweren. Die Erfahrung und Zielsicherheit des interventionell tätigen Arztes/Ärztin sind nicht nur bei technisch schwierigen Stanzbiopsien von Vorteil. Ebenso sollte das Biopsiegerät in einem technisch einwandfreien Zustand sein.

Für 14 Mammakarzinome (7,1 %) war die Immunhistochemie des Östrogenrezeptors diskrepanz. Darunter befanden sich 6 ER-negative Mammakarzinome, die in der Stanzbiopsie ER-positiv waren. Dazu wird in verschiedenen Publikationen die Tendenz des „*Up-Scorings*“, einer Aufwertung der Stanzbiopsie, angeführt [77, 86, 97]. Durch die schnelle Fixation der Gewebeproben bleiben mehr Antigene erhalten, mit denen ein immunhistochemisch gebundener Östrogenrezeptor nachgewiesen werden kann [78, 98–100]. Die ER-Expression ist demnach wahrscheinlich auf die bessere Fixation der Stanzbiopsien im Vergleich zu den Operationspräparaten zurückzuführen. Dies kann wiederum auch bedeuten, dass die Immunhistochemie anhand der Stanzbiopsie zuverlässiger diejenigen Patientinnen ermittelt, die von einer endokrinen Therapie profitieren [101].

In Erwägung zu ziehen ist, dass Stanzbiopsien aus der Tumorperipherie – im Vergleich zum Tumorzentrum – eine Region mit gesteigerter Stoffwechselaktivität, die eine erhöhte ER-Expression vortäuschen kann, die aber möglicherweise nicht der tatsächlich vorliegenden Expression im Tumorzentrum entspricht [79, 98, 102].

Anders ist dies beim „*Edge Effekt*“, einer unspezifischen Braunfärbung des peripheren Gewebes, da auch das Zytoplasma und die Zellmembran bräunlich gefärbt werden. Bei

Stanzbiopsien, die am Rand der Gewebeprobe Tumorgewebe enthalten, kann die Braunfärbung am Rand der Präparate als erhöhte ER-Positivität fehlinterpretiert werden [98, 99].

Technische bzw. präanalytische Faktoren wie die Fixationszeit und das Fixiermittel, die Wahl eines geeigneten Antikörpers sowie die Ischämiezeit können die immunhistochemische Färbung beeinflussen und werden nachfolgend näher beschrieben [41, 87, 101, 103]. Die Fixation im Tumorrinneren tritt im Vergleich zum Tumorrand verzögert ein und kann zu Artefakten sowie zu Fehlinterpretation führen [98, 101, 102]. Diesbezüglich könnte man annehmen, dass die heterogene Fixation der Mammakarzinome mit einer verzögerten Fixation bzw. Unterfixation des Tumorkerns zu einer Abnahme der Hormonrezeptoren und zu einem falsch-negativen ER-Status führt. Eine optimale Fixierung bedeutet, dass eine ausreichende Proteinvernetzung durch Formalin vorliegt, die nur mit Fixationszeiten von mindestens 6 Stunden für Stanzbiopsien und 12 Stunden für die Operationspräparate in 10%igem Formalin erreicht wird, sollte aber 72 Stunden nicht überschreiten [41, 45, 104, 105]. Wird die empfohlene Fixationszeit überschritten, kann dies ebenfalls zu einem falsch-negativen Ergebnis führen [41]. Darüber hinaus kann eine verzögerte Fixierung aufgrund einer verlängerten kalten Ischämiezeit (die Zeit nach der Entnahme des Exzidates bis zur Fixation) mit dem Fortschreiten der Ischämie zu einer verminderten Expression der Östrogen- und Progesteronrezeptoren führen [106]. Allerdings liegen auch Untersuchungen vor, die keine wesentlichen Unterschiede bedingt durch die Fixations- und Ischämiezeiten fanden [107]. Stattdessen wird die mechanische Verletzung und eine Devaskularisierung des Tumors während einer ausgedehnten Operation, z. B. einer Mastektomie als ein weiterer Grund für Rezeptor-Diskrepanz genannt [108].

Der zuverlässige Nachweis eines Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinoms gelingt ausschließlich bei Verwendung eines geeigneten Antikörpers. Der eingesetzte SP1-Klon zum Nachweis des Östrogenrezeptors gilt als robust und klinisch validiert [41, 103]. In Untersuchungen von Nadji et al. zeigte der Östrogenrezeptor eine einheitliche Färbung, wohingegen der Progesteronrezeptor fokale oder heterogene Areale der Antikörperfärbung aufwies, die im Tumorrinneren nebeneinanderlagen [109]. PR-Heterogenität innerhalb eines Tumors wird häufig beobachtet [87, 97, 100, 110]. Die verminderte Stabilität des PR-Antikörpers gegenüber technischen Schwankungen und der PR-spezifische Verlust bei Tumornekrosen sind mögliche Gründe dafür [87, 109].

Unter Berücksichtigung, dass ein intraoperatives Schnellschnittverfahren an schockgefrorenen, nicht fixierten Geweben zu Gefrierartefakten führt und daher für die Immunhistochemie ungeeignet ist, stellt sich die Frage, ob das bei 60 Mammakarzinomen (26,9 %) angewendete Schnellschnittverfahren die diskrepanten Ergebnisse der vorliegenden Arbeit begründen kann. Ein zusätzlich berechneter exakter Test nach Fisher für die unterschiedliche Aufbereitung der Exzisionspräparate – Gefrierschnitt gegenüber einer adäquaten Fixation – und der Verteilung der Mammakarzinome mit Rezeptor-Diskrepanz und Rezeptor-Konkordanz war nicht signifikant. Er wäre aber für den PR-Status ohne Korrektur des Alphaniveaus grenzwertig als nicht signifikant zu bezeichnen ($p = 0,055$). Diesbezüglich wurde nur in wenigen älteren Publikationen der Einfluss von Gefrierschnitten auf die Rezeptoranalyse untersucht und ergab keine statistische Signifikanz [111, 112].

Die zuvor genannten Faktoren können ebenso die Immunhistochemie des HER2-Status beeinflussen und damit zu HER2-Diskrepanz führen [44, 89, 103, 106], wenn z. B. die Fixationszeit verkürzt ist [113]. Der verwendete HercepTest™ weist mit der Anwendung eines modifizierten Bewertungssystems eine hohe Spezifität von 93 % auf [92]. Dennoch besteht die Möglichkeit, dass HER2-positive Tumorzellen in einem dominant HER2-negativen Mammakarzinom oder umgekehrt in der Stanzbiopsie unterrepräsentiert werden [114]. Auch die Fehlinterpretation eines HER2-negativen Mammakarzinoms bei einem gleichzeitig vorliegenden HER2-positiven DCIS ist nicht auszuschließen [44, 115, 116].

Bei Einhaltung der empfohlenen Richtlinien korreliert die HER2-Expression in der Regel mit dem HER2-Genstatus [44, 91], obwohl für einzelne Mammakarzinome auch eine HER-2-Expression ohne Genamplifikation sowie eine Genamplifikation ohne HER2-Expression beschrieben wurden [117]. Andererseits kann ein immunhistochemisch falsch-positives Ergebnis in der Stanzbiopsie sowie ein falsch-negatives Resultat am Exzisionspräparat [89] von der Einschätzung des Untersuchers abhängen [118].

Zusätzliche FISH-Analysen bieten eine genaue Bestimmung der HER2-Genamplifikation, Einschränkungen können sich bei Vorliegen einer Polysomie des Chromosoms 17 ergeben. Das Vorliegen von 3 oder mehr Kopien – anstatt der üblichen einen Genkopie – kann die Unterscheidung zwischen einer HER2-Genamplifikation und einer erhöhten Genanzahl, die nicht mit einer HER2-Amplifikation zusammenhängt, beeinträchtigen

[43, 117]. Eine zielgerichtete Antikörpertherapie wäre in diesem Fall nicht gerechtfertigt und mit Nebenwirkungen ohne Therapieeffekt verbunden.

4.1.6 Die Bedeutung der Stanzbiopsie für die adjuvante Therapie

Von Mammakarzinomen mit stark-positiver Färbung und einem eindeutig positiven Hormonrezeptor-Status wird eine hohe Korrelation erwartet. Diesbezüglich ist bekannt, dass eine schwach-positive Immunreaktion häufiger mit Hormonrezeptor-Diskrepanz einhergehen kann [78, 119]. ER-Diskrepanz betraf hauptsächlich Mammakarzinome mit einem schwach-positiven ER-Status, entsprechend einem IRS von 1 und 2, wohingegen PR-Diskrepanz bei jeglichem IRS auftrat (IRS 1 bis IRS 12). Mammakarzinome mit einem schwach-positiven Östrogenrezeptor erwiesen sich am operativen Hauptpräparat als triple-negative Mammakarzinome, welche aufgrund ihrer Tumorbiologie und Prognose einer anderen Behandlung bedürfen und besser auf eine Chemotherapie ansprechen als auf eine endokrine Therapie. Die Definition eines Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinoms aufgrund von 1 % immunreaktiver Tumorzellen kann daher mit einer Fehleinschätzung eines ER-negativen als ER-positives Mammakarzinom einhergehen, bei dem eine endokrine Therapie keinen wirkungsvollen Effekt erzielt [120]. Für die Hormonrezeptoren werden diesbezüglich der prozentuale Anteil und die Färbeintensität der immunreaktiven Zellen erfasst, um nicht nur zwischen einem Hormonrezeptor-positiven und Hormonrezeptor-negativen Mammakarzinomen zu unterscheiden, sondern ebenso weiter in Hormonrezeptor-positive (≥ 10 % positive Tumorzellen) und gering Hormonrezeptor-positive Mammakarzinome (1 bis 9 % positive Tumorzellen) zu differenzieren [11].

Obwohl der ER-Status als stärkster prädiktiver Faktor für das Ansprechen auf eine endokrine Therapie gilt, sind sowohl der ER- als auch der PR-Status für die weitere Therapie bedeutend. ER-positive und PR-negative Mammakarzinome sprechen weniger gut auf eine endokrine Therapie gegenüber ER-positiven und zugleich PR-positiven Mammakarzinomen an, sodass ER und PR als unabhängige prädiktive Faktoren anzusehen sind [121]. Der Östrogenrezeptor fungiert als nukleärer Transkriptionsfaktor für Östrogen-regulierte Gene und als Koaktivator für andere Transkriptionsfaktoren innerhalb sowie außerhalb des Zellkerns [122]. Zu den von Östrogen regulierten Genen zählt u. a. der Progesteronrezeptor, dessen Synthese an Östrogen und den Östrogenrezeptor gekoppelt ist. Dies würde die Theorie, dass ein negativer PR-Status

einen nicht funktionalen Östrogenrezeptor widerspiegelt, stärken. Demzufolge sind die meisten Mammakarzinome ER- und PR-positiv oder ER- und PR-negativ und selten ER-positiv aber PR-negativ [123]. ER-negative und zugleich PR-positive Mammakarzinome sind auf eine heterogene Antigenverteilung, einen falsch-negativen ER-Status oder einen falsch-positiven PR-Status zurückzuführen [124]. Ungeachtet dessen waren einzelne Mammakarzinome dieser Arbeit ER-negativ und zugleich PR-positiv – genauer 3 Mammakarzinome in der Stanzbiopsie (1,4 %) und 6 Mammakarzinome im Exzisionspräparat (2,7 %).

Interessanterweise besteht eine Art Wechselwirkung zwischen den einzelnen Rezeptoren. Dazu gehört auch die Regulation des HER2-Rezeptors durch den Östrogenrezeptor – und umgekehrt [43]. Bekannt sind zwei Formen des Östrogenrezeptors – ER- α und ER- β – von denen angenommen wird, dass sie eine entgegengesetzte Funktion bei der Zellproliferation, Apoptose, Angiogenese und Tumorwachstum übernehmen [122]. Dies ist insofern bedeutsam, da bei ER-positiven Mammakarzinomen, die in der Regel von einer endokrinen Therapie profitieren, bei hohem ER- α und niedrigem ER- β eine Therapieresistenz oder ein vermindertes Therapieansprechen bei ER-positiven und zugleich HER2-positiven Mammakarzinomen auftreten kann [122]. Eine Blockade des Hormonrezeptors für Östrogen kann in diesem Fall eine Hochregulierung des HER2-Status bewirken [43]. Für diese und für ER-positive und zugleich HER2-positive Mammakarzinome mit einem schwach-positiven PR-Status ist eine endokrine Therapie mit einem Aromatasehemmer, die vergleichbar ist mit einem Östrogenentzug, anstatt einem Antiöstrogen empfehlenswert [123].

Für die zielgerichtete Antikörpertherapie von Patientinnen mit einem HER2-positiven Mammakarzinom ist bekannt, dass vor allem Patientinnen mit Mammakarzinomen in einem T1-Stadium sowie kleinere Karzinome in einem T1b-Stadium von der Therapie profitieren [125]. Um diese und Patientinnen mit einem fortgeschrittenen HER2-positiven Mammakarzinomen zuverlässig zu ermitteln, erfolgte inzwischen eine Herabstufung auf > 10 % anstatt > 30 % der Tumorzellen mit einer intensiven Membranfärbung in der Immunhistochemie. Die HER2-Ratio wurde zudem ebenfalls auf $\geq 2,0$ oder $\leq 2,0$ mit einer gewissen HER2-Signalzahl pro Tumorzelle (mittlere HER2-Signalzahl ≥ 6) zur Definition eines HER2-positiven Mammakarzinoms aufgrund der Genamplifikation herabgesetzt [93].

4.2 Tumorheterogenität in der Stanzbiopsie

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit spiegeln die Heterogenität des Mammakarzinoms wider, die nicht nur mit einer umfangreichen Vielfalt in der Tumormorphologie zwischen den Karzinomen einhergeht, sondern ebenso innerhalb der Tumore variabel ist, mit z. T. signifikanten Unterschieden in Bezug auf die Notwendigkeit und die Wirkung der Behandlung [90, 116, 126].

Die Karzinomentstehung scheint ein komplexer zellulärer Vorgang zu sein, bei dem neben genetischen Faktoren Anpassungsvorgänge und Selektion innerhalb eines gewebespezifischen Ökosystems zusammenwirken. Zwei wesentliche Theorien erlauben Erklärungsansätze für die intratumorale Heterogenität des Mammakarzinoms: die Stammzellhypothese und das klonale Selektionsmodell. Beiden Theorien gemeinsam ist die Tumorentstehung aus Ursprungszellen, die sich im Laufe ihrer Entwicklung verändern und ein Proliferationspotenzial entwickeln [126]. Ein Aspekt der Stammzellhypothese ist die hierarchische Anordnung der Stammzellen. Von diesen weist ein Teil der Zellen, die gleichzeitig therapieresistent sind, die Fähigkeit auf, sich in alle Zelltypen zu differenzieren und demzufolge das Tumorwachstum, den Krankheitsverlauf sowie die Tumorheterogenität anzutreiben [126]. Ein Großteil der Tumorzellen an der Hierarchiebasis ist entdifferenziert und nicht an der Tumorentstehung beteiligt [126]. Anders sieht es beim Selektionsmodell aus. Offensichtlich sind Tumorzellen instabiler als gesunde Zellen. Genetische und nicht genetische Ereignisse führen zu Zellveränderungen, die neutral, schädlich oder von Wachstums- und Überlebensvorteil für die Tumorzellen sein können. Das Ergebnis ist eine Krebszellenpopulation aus Subpopulationen klonalen Ursprungs. Die Selektion führt zur Expansion der Klonpopulation mit einem Überlebensvorteil, die als genetische Variante auch Therapien abfangen kann [126, 127]. Darüber hinaus gibt es Hinweise, dass sogenannte „Treibermutationen“ bereits zu Beginn der Tumorentwicklung einen Wachstumsvorteil mit Tumorprogress bis zur Metastasierung bieten [90]. Weitere Mutationen während der Tumorprogredienz können zusätzliche Veränderungen bewirken, die mit einer Wende von therapielevanten Tumormerkmalen einhergehen können [90].

Klonsubpopulationen innerhalb eines Mammakarzinoms können z. T. eine „geografische Heterogenität“ der verschiedenen Regionen innerhalb eines Tumors bewirken [90, 126]. Nach Guo et al. wirken sich frühe klonale Mutationen auf sämtliche Tumorregionen aus, wohingegen späte subklonale Mutationen zu einer räumlichen Tumorheterogenität

innerhalb eines Tumors führen können [128]. Untersuchungen von Gerlinger et al. belegten, dass bis zu 69 % der Mutationen durch einzelne Biopsien nicht erfasst werden [129]. Es sind mehrfache Biopsien desselben Tumors notwendig, um eine „geografische Heterogenität“ zu offenbaren. Das Fortschreiten eines DCIS als nicht obligatorische Karzinomvorstufe, wenn diese nicht behandelt wird, kann als zeitlicher Faktor der Heterogenität betrachtet werden, d. h. als „temporale Tumorheterogenität“ [126].

In Bezug auf die im Rahmen dieser Arbeit untersuchten invasiven Mammakarzinome lagen gleichzeitig begleitende DCIS und CLIS vor. Dabei fiel auf, dass vor allem bei ER- und HER2-Diskrepanz in 64,3 % und 60,0 % ein begleitendes DCIS vorlag. Diesbezüglich wird in einer Publikation erwähnt, dass der Verlust der HER2-Positivität im Rahmen des Fortschreitens eines DCIS auftreten kann oder während der Tumorentwicklung eines HER2-negativen Mammakarzinoms aus einem HER2-negativen Klon im DCIS abstammt [130]. Womöglich sind phäno- und genotypische Unterschiede zwischen einem DCIS und einem gleichzeitig vorliegenden invasiven Mammakarzinom auf eine klonale Selektion innerhalb einer Tumorzellsubpopulation zurückzuführen. Obwohl in diesem Fall beide Tumorentitäten derselben Ursprungszelle entstammen und klonal miteinander verwandt sind, entwickeln sich zwei unterschiedliche Krankheitsbilder, die eine spezifische Therapie erfordern.

Von den eher selten auftretenden bilateralen Mammakarzinomen wird dagegen angenommen, dass es sich um zwei unabhängige, demnach nicht miteinander verwandte Mammakarzinome handelt, die als unterschiedliche Erkrankungen adäquat behandelt werden sollten [131–133].

Der Effekt der „*Field Cancerization*“ wurde ursprünglich beim oralen Plattenepithelkarzinom beschrieben [134, 135], er kann aber ebenso die Brustdrüse betreffen [136]. Ein „Feld“ entsteht durch genetische Veränderungen in einer Stammzelle, ist also monoklonalen Ursprungs, auch wenn die „Felder“ mehrere Zentimeter voneinander entfernt liegen. Ein „Feld“ enthält präneoplastische Epithelzellen und kann zur Entwicklung eines Karzinoms in einem zusammenhängenden Feld führen [136, 137]. Klinisch relevant wäre in diesem Fall, dass „Felder“ mit präkanzerösen Eigenschaften nach einer Operation des Primärtumors in der Brust verbleiben und ein malignes Potenzial und damit ein zusätzliches Risiko für ein Mammakarzinomrezidiv entwickeln können.

Das Vorhandensein von Subklonen wurde auch bei multifokalen Mammakarzinomen beobachtet, bei denen die einzelnen Karzinomherde derselben klonalen Population entstammten [138]. Da in der Regel zwischen den einzelnen Tumorherden gesundes Brustdrüsengewebe liegt, wird davon ausgegangen, dass die subklonalen Tumorzellen die Entfernung innerhalb des gesunden Brustgewebes überwinden können und klonale „Sweeps“ bilden, bei denen ein Klon alle anderen Tumorzellen in einem Tumorherd ersetzt [138]. Weiterführende Analysen an den am weitesten voneinander entfernt liegenden Tumormanifestationen eines multizentrischen oder multifokalen DCIS gelangten allerdings zu dem Ergebnis, dass eine multizentrische bzw. multifokale Tumormanifestationen eines gut differenzierten G1-DCIS nicht klonalen Ursprungs ist, wohingegen ein unifokales G2- und G3-DCIS auf einen klonalen Ursprung zurückzuführen ist [136, 137]. Demzufolge könnten sich im Verlauf der Erkrankung aus jedem nicht klonalen DCIS-Fokus voneinander unabhängige Mammakarzinome entwickeln. In den vorliegenden Daten war ein gehäuftes Auftreten von präinvasiven Mammakarzinomen bei schlecht differenzierten G2- und G3-Mammakarzinomen erkennbar. Allerdings traf diese Beobachtung nur bedingt auf den HER2-Status zu, denn die aggressiven G3-Mammakarzinome und Karzinomrezidive traten ohne einem begleitenden DCIS auf.

Der Einfluss der temporalen Tumorheterogenität auf die vorliegenden Ergebnisse kann anhand dieser Arbeit nicht hinreichend erklärt werden. Möglicherweise wirkten mehrere der hier beschriebenen Theorien bei der Entstehung eines invasiven Mammakarzinoms und einem begleitenden DCIS mit.

Eine geografische Heterogenität kann den Hormon- und HER2-Rezeptorstatus innerhalb eines Mammakarzinoms betreffen [114, 116]. Das Vorliegen von $\geq 1\%$ ER- und/oder PR-positiver Tumorzellen definiert ein Hormonrezeptor-positives Mammakarzinom. Mammakarzinome mit 99 % ER-negativen Subklonen neben 1 % ER-positiven Tumorzellen wären demnach für eine endokrine Therapie geeignet, wenngleich mit vermindertem Therapieeffekt im Vergleich zu stark ER-positiven Karzinomen [90].

Die Kenntnis über eine ER-negative Subklonpopulation innerhalb eines ER-positiven Mammakarzinoms würde die Entscheidung, ob eine rein endokrine Therapie oder eine endokrine Therapie mit einer zusätzlichen Chemotherapie indiziert ist, beeinflussen.

Andere Autoren fanden häufiger eine PR- statt eine ER-Heterogenität, allerdings auch eine heterogene Expression, die mehrere Rezeptoren u. a. den HER2-Status betraf [116]. Dies ist insofern wichtig, da eine antihormonelle Therapie oder eine HER2-Therapie

einen selektiven Druck auf nicht sensible Tumorklone ausüben kann, der zu einer Proliferation von unsensiblen, nicht auf die Therapie ansprechenden Tumorzellen und darüber hinaus sogar zu einer Therapieresistenz führen kann [90, 116].

Anders als in den zuvor genannten Publikationen beziehen sich Lindström et al. auf den Hormon- und HER2-Rezeptorstatus der Metastasen eines Mammakarzinoms. Die Metastasen der Mammakarzinome wiesen während der Tumorprogression einen veränderten Rezeptorstatus auf, der vor allem mit einem veränderten Hormonrezeptorstatus einherging, genauer in 32,4 % für den ER, in 40,7 % für den PR sowie in 14,5 % für den HER2-Status [139]. Möglicherweise verursachen Klonpopulationen die Instabilität des Östrogenrezeptors während der gesamten Tumorprogression der Mammakarzinome bis hin zur Metastasierung. Dies würde das Umschlagen ER-positiver Primärtumore in ER-negative Metastasen erklären – ein Phänomen, welches nach einer alleinigen endokrinen Therapie und einer endokrinen Therapie in Kombination mit einer Chemotherapie häufiger auftrat [139].

Eine mäßige PR- sowie eine geringe HER2-Überstimulation beschreiben Greer et al. bei heterogenen Mammakarzinomen [102]. Eine heterogene HER2-Expression erkannten sie insbesondere bei großen ($M = 4,5$ cm) und multifokalen bzw. multizentrischen Mammakarzinomen. Diesbezüglich berichtet eine andere Studie über ein gehäuftes Auftreten von Rezeptorheterogenität bei multizentrischen und multifokalen Mammakarzinomen, wenn neben dem Haupttumor gleichzeitig ein Mammakarzinom vom speziellen Typ oder ein DCIS vorliegt [140]. In der zuvor genannten Studie war Rezeptorheterogenität mit einem verkürzten krankheitsfreien Überleben assoziiert. Aus diesem Grund werden zusätzliche Rezeptoranalysen sämtlicher Karzinomherde eines multifokalen und multizentrischen Mammakarzinoms empfohlen, um einen homogenen sowie einen heterogenen Rezeptorstatus der einzelnen Karzinomherde zu erkennen. In der klinischen Praxis wird diese Empfehlung bereits angewandt. Für die im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Mammakarzinome war dies nur bedingt möglich, sodass es sich bei einem Teil der multifokalen und multizentrischen Mammakarzinome auch um homogene Mammakarzinome handeln kann. Im Rahmen der statistischen Analyse der Karzinomherde (solitäres vs. multiples Mammakarzinom) und der Karzinomgrößen des jeweils stanzbiologisch gesicherten Haupttumors ließ sich zwischen Mammakarzinomen mit einem konkordanten und diskordanten Rezeptorstatus kein signifikantes Ergebnis feststellen. Auffallen ist allerdings, dass multiple Karzinomherde und geringfügig

größere Mammakarzinome vermehrt bei Mammakarzinomen mit einem diskrepanten HER2-Status auftraten.

Gründe für HER2-Diskrepanz können eine HER2-Heterogenität mit wenigen HER2-positiven Zellen in einem dominant HER2-negativen Tumor und umgekehrt sein [114]. Zudem besteht die Möglichkeit, dass eine HER2-positive Klonpopulation innerhalb eines HER2-negativen Mammakarzinoms existiert. Darüber hinaus kann eine Antikörpertherapie durch Selektion eines HER2-negativen Klons ebenfalls zu einem Wechsel des HER2-Status führen. Dieser kann allerdings auch im Rahmen der natürlichen Tumorprogression ohne Therapiewirkung auftreten [43, 66, 90, 114].

Da die Tumorheterogenität weiterhin eine große klinische Herausforderung darstellt, ist zu evaluieren, ob die Stanzbiopsie die Tumorheterogenität ausreichend repräsentieren kann und wie viele Biopsien für eine aussagestarke Repräsentation der Tumorheterogenität notwendig wären, um eine optimale Behandlung zu gewährleisten.

4.3 Die Bedeutung der Stanzbiopsie für die neoadjuvante Therapie

Patientinnen mit einem Mammakarzinom erhalten derzeit eine maßgeschneiderte Behandlung, die in der Vergangenheit stetig verbessert und dem aktuellen Forschungsstand angepasst wurde. Dies fundiert, warum mittlerweile die meisten primären, nicht metastasierten Mammakarzinome oftmals neoadjuvant behandelt werden, wenn eine Chemotherapie indiziert ist. Anthrazyklin- und Taxan-basierte (AT-basierte) Chemotherapien erzielen insbesondere bei jungen Patientinnen mit einem Hormonrezeptor-negativen und HER2-positiven, nicht metastasierten, G3-Mammakarzinomen oder triple-negativen Mammakarzinomen eine effektive Wirkung [68]. Eine neoadjuvante Antikörpertherapie wird wie bei der adjuvanten Behandlung bei HER2-positiven Tumoren empfohlen. Bei gesteigertem Rezidivrisiko wie z. B. bei Mammakarzinomen in einem cT2- bis cT4-Stadium und bei Vorliegen von Lymphknotenmetastasen wird die doppelte Blockade des HER2-Rezeptors zusätzlich zur neoadjuvanten Chemotherapie empfohlen [68].

Im Rahmen der kürzlich durchgeführten ADAPT-Studie (adjuvante dynamische Markerangepasste personalisierte Therapie) ist die primär endokrine Systemtherapie zu nennen [141]. In dieser Studie wurden der Proliferationsmarker Ki-67 als dynamischer Marker

sowie ein definierter Risikoscore herangezogen, um Patientinnen mit einem Hormonrezeptor-positiven und HER2-negativen Mammakarzinomen mit intermediärem Rezidivrisiko zu ermitteln, die von einer adjuvanten Chemotherapie profitieren und solche, bei denen die Chemotherapie zurückgehalten werden kann. Mithilfe der sonografisch gesteuerten Stanzbiopsie wurde der initiale Ki-67 zu Beginn und nach Abschluss einer endokrinen Induktionstherapie herangezogen. Ki-67 diente in diesem Fall zur Erfassung des Therapieeffekts ($Ki-67 > \text{oder} \leq 10\%$), genauer zur Erfassung der erwarteten Wirkung einer Chemotherapie bzw. ob eine Chemotherapie den Krankheitsverlauf sowie die Langzeitprognose der Patientinnen wesentlich verbessern würde. Als Surrogatmarker wurde Ki-67 bislang für die Einteilung der Mammakarzinome in die molekularen Subtypen mit entsprechendem Behandlungsbedarf erfasst, genauer besehen, welche systemische Behandlung am effektivsten ist, aber auch, ob die Therapie neoadjuvant eingeleitet werden sollte [50, 51]. Für die Zukunft bedeutet dies, dass dynamische Marker genutzt werden, die eine individuell wirkungsvolle Therapie vorhersagen können und darüber hinaus, dass die zuverlässige Aussagekraft der sonografisch gesteuerten Stanzbiopsie nicht nur im Rahmen der Primärdiagnostik von Mammakarzinomen von enormem Nutzen ist.

Die Wirkung der neoadjuvanten Chemotherapie, d. h. die klinische Tumorremission wird in bildgebenden Verlaufskontrollen anhand der Tumorgröße gemessen. Bei weitestgehender Tumorrückbildung erlaubt der Regressionsgrad nach Sinn eine Einschätzung des histologischen Therapieerfolgs nach neoadjuvanter Therapie [70]. Dieser ist allerdings vom Stromaanteil der Karzinome abhängig und kann im Rahmen der histologischen Beurteilung ggf. unterschätzt werden [70]. Tumorverkleinerung bei stromaarmen Mammakarzinomen bedeutet nicht, dass in gleichem Maße eine Reduktion der Tumorzellen vorliegt. Demgegenüber neigt ein Teil der Mammakarzinome zu einer spontanen Regression im Tumorzentrum. Bei invasiv-duktalem Mammakarzinomen mit einem gleichzeitig vorliegenden und überwiegenden DCIS kann der Therapieeffekt wiederum geringfügig überschätzt werden [70].

Neoadjuvante Therapien können Veränderungen auf histologischer oder molekularer bzw. tumorbiologischer Ebene bewirken, die in der kontrollierenden Bildgebung nicht sichtbar und nicht messbar sind. Betreffen sie therapierelevante Biomarker wie den Hormon- und HER2-Rezeptorstatus, kann unter Umständen eine Umstellung der Therapie notwendig sein. In Bezug auf die im Rahmen dieser Arbeit untersuchten

neoadjuvant behandelten Mammakarzinome war für einzelne Mammakarzinome ein veränderter PR- und HER2-Status erkennbar.

Bisher veröffentlichte Studien zum Effekt der neoadjuvanten Chemotherapie auf den Hormon- und HER2-Rezeptorstatus erbrachten widersprüchliche Ergebnisse. Der Hormonrezeptorstatus (ER und/oder PR) konvertierte in 8 bis 33 % oder er blieb post-neoadjuvant unverändert [142]. Oftmals erwies sich der prä- und der post-neoadjuvante PR-Status als diskrepant [142]. Dies bestätigte sich in einer Publikation mit signifikanten Veränderungen des PR-Status, verbunden mit einem Verlust der Rezeptorpositivität post-neoadjuvant– aber ohne wesentlichen Wandel des ER- und HER2-Status [143]. Der PR-Status veränderte sich signifikant in Richtung PR-Negativität und weniger in Richtung PR-Positivität, wenn zuvor eine neoadjuvante Chemotherapie zur Behandlung von G1- und G2-Mammakarzinomen eingeleitet wurde [144]. Der ER-Status hingegen veränderte sich bei Mammakarzinomen, die nur partiell auf eine neoadjuvante Systemtherapie ansprachen und anders als beim PR-Status unabhängig vom Grading der Mammakarzinome. Eine selektive Zytotoxizität der Chemotherapie auf PR-exprimierende Zellen könnte den Wechsel von prä-neoadjuvant PR-positiven zu post-neoadjuvant PR-negativen Mammakarzinomen begründen [143].

Post-neoadjuvante HER2-Diskrepanz trifft häufiger in der Immunhistochemie auf, die mit einem Verlust der HER2-Expression bei gleichzeitig positiven HER2-Status aufgrund der Genamplifikation in der FISH-Analyse [142, 144, 145] oder mit einer Zunahme der HER2-Expression bei gleichzeitig stabiler Genamplifikation einhergehen kann [145]. Dies fundiert die Theorie, dass die neoadjuvante Chemotherapie einen Verlust oder eine Down-Regulation der HER2-Proteinexpression der Mammakarzinome bewirkt, die Residualkarzinome aber dennoch in der Lage sind das HER2-Gen zu amplifizieren [145].

Über molekulare Veränderungen des ER-Status in 12 %, PR-Status in 14,5 % und HER2-Status in 7,1 % in Richtung Hormonsensitivität des ER-Status und Negativität des HER2-Status nach einer Anthrazyklin-basierten Chemotherapie in Kombination mit einer Antikörpertherapie bei HER2-positiven Mammakarzinomen berichten Gahlaut et al. [146]. Die differenzierte Chemosensibilität von Hormonrezeptor-positiven und Hormonrezeptor-negativen Klonen in einem Mammakarzinom erlaubt einen Erklärungsansatz für die Konvertierung des ER-Status von ER-negativ in ER-positiv nach einer neoadjuvanten Chemotherapie [142, 146]. Hormonrezeptor-negative Mammakarzinome reagieren empfindlicher auf eine neoadjuvante Chemotherapie als

Hormonrezeptor-positive Mammakarzinome und verbleiben im Residualtumor mit dem Effekt der Hormonrezeptor-Konvertierung von prä-neoadjuvant Hormonrezeptor-negativ in post-neoadjuvant Hormonrezeptor-positiv [147, 148]. Ein anderer Erklärungsansatz wäre, dass geringere Östrogenspiegel bei Brustkrebspatientinnen unter einer neoadjuvanten Chemotherapie eine Down-Regulation der Hormonrezeptor-positiven mit Zunahme der Hormonrezeptor-negativen Tumorzellen bewirken [146]. In Bezug auf den HER2-Status wird die Selektion von unsensiblen bzw. therapieresistenten Klonen einer HER2-positiven Klonpopulation in einem dominant HER2-negativen Tumor genannt, die insofern sie therapieresistent sind unter einer neoadjuvanten Chemotherapie proliferieren. In diesem Fall würde der HER2-Status von prä-neoadjuvant HER2-negativ in post-neoadjuvant HER2-positiv umschlagen. Umgekehrt können HER2-positive Mammakarzinome nach einer Behandlung mit Trastuzumab ihren positiven HER2-Status durch Selektion eines HER2-negativen Klons verlieren [43].

In der voranstehend genannten Studie veränderten zudem invasiv-duktales NST-Mammakarzinome ihre Morphologie in 16,3 % mit Zunahme der gemischt-lobulären und metaplastischen Tumorhistologie. Neben regressiv veränderten Tumorzellen mit Tumorsklerose wurden einzelne invasiv-lobuläre Mammakarzinome sowie morphologisch gemischte Karzinome nachgewiesen, wobei hier anzumerken ist, dass die post-neoadjuvante Fibrose ebenfalls eine lobuläre Morphologie annehmen kann [146]. Der Malignitätsgrad der Mammakarzinome veränderte sich aufgrund der post-neoadjuvant verminderten Mitosezahl mit Zunahme von gut und mäßig differenzierten G1- und G2-Residualkarzinomen. Der Anteil von aggressiveren G3-Mammakarzinomen nahm nach neoadjuvanter Therapie ab, obwohl teilweise auch eine Konvertierung in aggressivere Residualtumore (13,8 %) eintrat.

In Bezug auf den Langzeitverlauf neoadjuvant therapierter Patientinnen kann das krankheitsfreie Überleben mit einer post-neoadjuvanten endokrinen Therapie verbessert werden, obgleich der Hormonrezeptor post-neoadjuvant konstant positiv bleibt oder in einen Hormonrezeptor-negativen Status wechselt [149]. Diesbezüglich liegen auch Ergebnisse mit einer signifikant schlechteren Überlebensrate bei Verlust der Hormonrezeptor-Positivität vor, die unabhängig von einer endokrinen Therapie im post-neoadjuvant Verlauf auftrat [147]. In dieser Studie veränderte sich der Hormonrezeptorstatus in 18,4 % und der HER2-Status in 9,5 % überwiegend in Richtung Rezeptor-Negativität sowie in triple-negative Mammakarzinome in 12,8 % [147].

Eine neoadjuvante Chemotherapie kann molekulare und histologische Veränderungen bewirken, die nicht nur den Primärtumor, sondern auch seine Metastasen betreffen kann. Diesbezüglich untersuchten Niikura et al. molekulare Veränderungen von HER2-konkordanten und HER2-diskrepanten Metastasen eines HER2-positiven primären Mammakarzinoms [150]. Sie fanden eine Abnahme der HER2-Positivität bei Metastasen nach einer neoadjuvanten Chemotherapie – unabhängig von einer zusätzlichen Antikörpertherapie – aber wiederum keinen Verlust der HER2-Positivität der Metastasen nach einer zielgerichteten Antikörpertherapie ohne Chemotherapie, obwohl dies zu erwarten wäre. HER2-positive Primärkarzinome wiesen wiederum HER2-negative Metastasen auf, unabhängig von einer neoadjuvanten Antikörpertherapie. Entgegen der voranstehend beschriebenen Studie wurde in anderen Arbeiten von einer Abnahme der HER2-Positivität bei Residualkarzinomen berichtet, wenn zuvor eine zielgerichtete Antikörpertherapie mit Trastuzumab neoadjuvant verabreicht wurde [142].

Aus den zuvor genannten Studien und aufgrund der eigenen Ergebnisse bei einer vergleichsweise kleinen neoadjuvant therapierten Subgruppe wird deutlich, dass molekulare Veränderungen unter neoadjuvanter Therapie bei einem Teil der Patientinnen auftreten können, die für die post-neoadjuvante Therapie äußerst relevant sind. Ein Wechsel des Hormonstatus in Richtung Hormonrezeptor-Positivität bietet die Möglichkeit einer endokrinen Therapie im post-neoadjuvanten Verlauf mit besserem Outcome der Patientinnen. Da ein Großteil der Patientinnen mit einem Hormonrezeptor-negativen Mammakarzinom mit einer neoadjuvanten Chemotherapie behandelt wird, stellt sich für diese Patientinnen die Frage, die Rezeptorbestimmung am Residualtumor ggf. zu wiederholen, um möglicherweise vorliegende Veränderungen der Hormonrezeptoren zu erkennen. Darüber hinaus wäre bei HER2-positiven Mammakarzinomen eine erneute Bestimmung des HER2-Status, einschließlich einer FISH-Analyse empfehlenswert, wenn die neoadjuvante Chemotherapie mit einer Antikörpertherapie kombiniert wurde.

4.4 Schlussfolgerung

Die Behandlung von Brustkrebspatientinnen orientiert sich zunehmend an personalisierten und individuellen Therapiestrategien. Daher rückte in den letzten Jahren die Frage nach der Notwendigkeit und dem Ausmaß der Therapie deutlich in den Fokus der klinischen Forschung. Inzwischen fundieren neue Erkenntnisse, dass neben den in der vorliegenden Arbeit untersuchten konventionellen Faktoren (ER, PR und HER2) zusätzlich innovative Biomarker (z. B. Ki-67) die Entscheidung unterstützen, welche Therapie am effektivsten ist und ob die Therapie als neoadjuvante Therapie eingeleitet wird. Alle Faktoren zusammen verbessern mittlerweile die vorausschauende Prognoseeinschätzung für Brustkrebspatientinnen und bieten ihnen zusätzlich die Möglichkeit, nicht nur eine optimale Therapie, sondern ebenfalls eine sehr präzise und wirksame Behandlung zu erhalten. Für das vorliegende Untersuchungsgut wurden die zum Zeitpunkt der Diagnosestellung geltenden Empfehlungen für die Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms berücksichtigt und standardisierte Methoden angewendet. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung war die Bestimmung von Ki-67 vor allem aufgrund der Grenzwertdiskussion, die seine Validierung für den klinischen Alltag einschränke, keine Standardmethode. Aus diesem Grund wurde Ki-67 in der vorliegenden Arbeit nicht berücksichtigt, was eine Schwäche der Arbeit ist.

Die neoadjuvante Chemotherapie hat sich erst im Laufe der letzten Jahre zum Behandlungsstandard für einen Großteil der Mammakarzinome entwickelt und löst inzwischen weitestgehend die langjährig angewendete adjuvante Chemotherapie ab. Bei gutem Therapieansprechen kann gegenwärtig eine Komplettremission erreicht werden, die aber vergleichbare Studien – wie die vorliegende Analyse der adjuvant behandelten Patientinnen mit einem Mammakarzinom – nicht mehr möglich macht. Der Erkrankungszeitpunkt und damit das Alter der untersuchten Mammakarzinome waren für die Ziele der Arbeit von Vorteil. Mit dem heutigen Wissen hätten die Hinzunahme von Ki-67 sowie der Ausbau der neoadjuvanten behandelten Subgruppe sicherlich weitere interessante Erkenntnisse und Diskussionspunkte ergeben.

Eine Kernaussage dieser Arbeit ist die zuverlässige und genaue Aussagekraft der sonografisch gesteuerten Stanzbiopsie beim Mammakarzinom. Ein Grund für Befunddiskrepanz kann die intratumorale Heterogenität der Mammakarzinome sein. Obwohl die sonografisch gesteuerte Stanzbiopsie zuverlässig ein umschriebenes

Tumorareal repräsentiert, definiert sie möglicherweise nicht den gesamten Tumor oder das komplette Ausmaß der Tumorheterogenität.

Für die Zukunft stellt sich die Frage, wie viele Biopsien oder Re-Biopsien für eine aussagestarke Repräsentation der Tumorheterogenität notwendig wären.

5 Anhang zur LSAB-Methode der Immunhistochemie

Verwendet wurde die Labeled-(Strept)-Avidin-Biotin-Methode, die sich die hohe Affinität des Avidin zu Biotin zunutze macht. Avidin, ein Glykoprotein mit vier Bindungsstellen für Biotin, wird aus Reinheitsgründen gentechnisch aus dem Bakterium *Streptomyces avidinii* hergestellt und heißt Streptavidin. Biotin, ein wasserlösliches Vitamin, wird mit einem Sekundärantikörper gekoppelt, d. h. „biotinyliert“, und fungiert als Brückenantikörper. Diese Brücke schafft eine Verbindung zwischen dem Primärantikörper und dem Komplex. Der Primärantikörper bindet an das Antigen, das in diesem Fall die gesuchte Zellstruktur ist, der biotinylierte Sekundärantikörper richtet sich gegen den Primärantikörper. Der an Peroxidase gekoppelte Avidin-Biotin-Komplex bindet mit den freien Stellen des Avidinmoleküls an das Biotin des Sekundärantikörpers. Mithilfe einer Substrat-Chromogenlösung lässt sich nun der Antigen-Antikörperkomplex einfärben. Die Primärantikörper wurden in einem Verdünnungsmedium (Normal Antibody Diluent) in die gewünschte Konzentration verdünnt. Verwendet wurden Clone SP1 für ER Fa. DCS, Clone SP2 für PR Fa. DCS, Testkit HercepTest™ Fa. DAKO (Clone c-erbB-2).

Von in Formalin fixierten und in Paraffin eingebetteten Gewebeproben wurden mithilfe eines Mikrotoms 2-4µ dicke Paraffinschnitte angefertigt. Diese wurden auf silanisierte Objektträger (HistoBond®; Fa. Marienfeld) gebracht. Nach einer zehnminütigen Trocknung im Brutschrank bei 100 °C (bzw. einer Lagerung der Schnitte über Nacht bei 58 °C) konnte mit der Immunhistochemie fortgefahren werden. Danach erfolgte die Entparaffinierung durch 15-minütiges Inkubieren in Xylol und die Rehydratation der Schnitte in der absteigenden Alkoholreihe und Spülung mit Leitungswasser.

Zur Vorbehandlung im Schnellkochtopf sei Folgendes ausgeführt: Für die Antigendemaskierung wurde die Hitzedemaskierung im Dampfdruckkochtopf durchgeführt. Zu diesem Zweck wurde in einem handelsüblichen Schnellkochtopf (SKT) Citratpuffer auf höchster Stufe erhitzt und die Schnitte wurden in die heiße Pufferlösung gestellt. Für die Herstellung des Citratpuffers wurden 21 g Zitronensäure in 10 l Aqua dest gelöst. Der pH-Wert wurde mit 25 ml Natronlauge auf 6 eingestellt. Nach 15-minütigem Kochen wurde der SKT von der Kochplatte genommen und kühlte für weitere 5 Minuten ab. Anschließend wurde der SKT unter fließendes kaltes Wasser gestellt und man ließ den entstandenen Druck entweichen. Die Schnitte wurden herausgenommen und

mit einem TRIS-Puffer gespült. Zur Herstellung des TRIS-Puffers wurden 6,1 g TRIS in 50 ml Aqua dest gelöst. 41 ml des gelösten Puffers wurde mit 1N-Salzsäure auf einen pH-Wert von 7,6 eingestellt und dann mit Aqua dest auf 1000 ml aufgefüllt.

Um die endogene Peroxidase anschließend zu blockieren, wurden die Schnitte 10 Minuten lang mit 3 % H₂O₂ (Fa. Merck 8597) inkubiert sowie mit Leitungswasser gespült. Anschließend wurde bei Raumtemperatur eine 15-minütige Inkubation mit Avidin (1 Hühnereiweiß + 100 ml Aqua dest). Anschließend wurden die Schnitte mit Leitungswasser abgespült.

Die Mammakarzinomschnitte wurden für weitere 15 Minuten bei Raumtemperatur mit Biotin (0,02 % d-Biotin) inkubiert (Fa. Sigma 4501).

Zur Erhöhung der Stringenz wurden die Schnitte mit Triton-Aqua dest (0,03 % Triton X-100) gespült (Fa. Merck 8603).

Die Schnitte wurden dann bei Zimmertemperatur mit den primären Antikörpern inkubiert (Östrogen 60 Minuten, Progesteron 30 Minuten, HER2/neu 30 Minuten) und nach dem Spülen mit Triton-Aqua dest mit dem biotinylierten Sekundärantikörper für 15 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert.

Nach dem Spülen mit Triton-Aqua dest wurden die Präparate mit dem Tertiärantikörper (labeled streptavidin) für 15 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert und zur Darstellung der Rezeptoren Diaminobenzidin für 10 Minuten bei Raumtemperatur hinzugefügt. Daraus resultierte ein braunes Farbprodukt an der Stelle des gesuchten Rezeptors.

Nach der Spülung mit Leitungswasser wurden die Schnitte 6 Minuten lang mit Mayers Hämalaun gegengefärbt und es erfolgten die Dehydratation mit der aufsteigenden Alkoholreihe sowie eine abschließende Inkubation im Xylol und Eindecken der Schnitte.

6 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Biopsiegerät der Firma BARD® Magnum® mit Biopsienadel	7
Abb. 2: Biopsienadel Bard® Magnum®	8
Abb. 3: Injektion der Lokalanästhesie unter sonografischer Sichtkontrolle	9
Abb. 4: Materialien für die Stanzbiopsie	9
Abb. 5: Verschieben der Biopsienadel unter sonografischer Sichtkontrolle	10
Abb. 6: „Prefire“ Dokumentation der Nadellage vor der Gewebeentnahme	11
Abb. 7: „Postfire“ Dokumentation der Nadellage nach der Gewebeentnahme.....	11
Abb. 8: Tumorkollektiv adjuvant behandelter Mammakarzinome	21
Abb. 9: Tumorkollektiv neoadjuvant behandelter Mammakarzinome	22
Abb. 10: Immunhistochemische Färbung und Interpretation des ER-Status.....	25
Abb. 11: Immunhistochemische Färbung und Interpretation des PR-Status.....	26
Abb. 12: Immunhistochemische Färbung und Interpretation des HER2-Status.....	26
Abb. 13: Histologische Befunde sonografisch gesteuerter Stanzbiopsien aus dem Brustzentrum des Universitätsklinikums Düsseldorf bei Frauen mit einem abklärungsbedürftigen Befund zwischen 01/2002 und 12/2005	29
Abb. 14: Histologie der Exzisionspräparate bei einem initial „falsch-negativen“ Ergebnis der sonografisch gesteuerten Stanzbiopsie.....	30
Abb. 15: Studienkohorte adjuvant behandelter Mammakarzinome sowie neoadjuvant behandelte und als Subgruppe geführte Mammakarzinome.....	32
Abb. 16: Alter der Patientinnen mit einem adjuvant sowie neoadjuvant behandelten und als Subgruppe geführten Mammakarzinom zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in der Stanzbiopsie	35
Abb. 17: Verteilung der Stanzzyylinderanzahl bei adjuvant behandelten Mammakarzinomen mit einem übereinstimmenden und diskrepanten Rezeptorstatus	40
Abb. 18: Verteilung der kumulativen Stanzzyylinderlänge in cm bei adjuvant behandelten Mammakarzinomen mit einem übereinstimmenden und diskrepanten Rezeptorstatus	41
Abb. 19: T-Stadium zum Zeitpunkt der Diagnosestellung mithilfe der Stanzbiopsie vor Einleitung einer adjuvanten Therapie	42

Abbildungsverzeichnis

- Abb. 20: Verteilung der Karzinomgröße in cm bei adjuvant behandelten Mammakarzinomen mit einem übereinstimmenden und diskrepanten Rezeptorstatus43
- Abb. 21: Histologische Klassifikation adjuvant behandelter Mammakarzinome an der Stanzbiopsie und in Zusammenschau mit dem Exzisionspräparat46
- Abb. 22: Verteilung des Gradings bei adjuvant behandelten Mammakarzinomen.....48
- Abb. 23: Verteilung des cT-Stadium zum Zeitpunkt der Diagnosestellung an der Stanzbiopsie gegenüber dem post-neoadjuvanten ypT-Stadium mit Down-Staging der Mammakarzinome.....51
- Abb. 24: Histologische Klassifikation neoadjuvant behandelter Mammakarzinome an der Stanzbiopsie und in Zusammenschau mit dem post-neoadjuvanten Exzisionspräparat52
- Abb. 25: Grading neoadjuvant behandelter Mammakarzinome.....52
- Abb. 26: Histologische Tumorregression nach Sinn nach neoadjuvanter Therapie ...53

7 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Auswertung und Interpretation der Immunhistochemie zum Nachweis des humanen epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors 2 (HER2-Status).....	14
Tabelle 2: Histologische Regression der Mammakarzinome nach Sinn nach neoadjuvanter Therapie.....	24
Tabelle 3: Auswertung und Interpretation der Immunhistochemie zum Nachweis der Hormonrezeptoren anhand des Immunreaktiven Scores	25
Tabelle 4: Histologie der Exzisionspräparate bei einem initial „unklaren“ Befund in der sonografisch gesteuerten Stanzbiopsie	31
Tabelle 5: Verteilung der Rezeptoren für Östrogen (ER-Status), Progesteron (PR-Status) und dem Wachstumsfaktorrezeptor 2 (HER2-Status) basierend auf 223 adjuvant behandelten Mammakarzinomen	33
Tabelle 6: Verteilung der Rezeptoren für Östrogen (ER-Status), Progesteron (PR-Status) und dem Wachstumsfaktorrezeptor 2 (HER2-Status) basierend auf 25 neoadjuvant behandelten Mammakarzinomen.....	34
Tabelle 7: ER-positive (ER+) und ER-negative (ER-) Mammakarzinome der Stanzbiopsie im Vergleich mit den Exzisionspräparaten vor Einleitung einer adjuvanten Therapie.....	36
Tabelle 8: PR-positive (PR+) und PR-negative (PR-) Mammakarzinome der Stanzbiopsie im Vergleich mit den Exzisionspräparaten vor Einleitung einer adjuvanten Therapie.....	37
Tabelle 9: Immunhistochemisch HER2-negative (HER2-), HER2-unklare und HER2-positive (HER2+) Mammakarzinome der Stanzbiopsie gegenüber den Exzisionspräparaten vor Einleitung einer adjuvanten Therapie	37
Tabelle 10: Verteilung HER2-positiver (HER2+) und HER2-negativer (HER2-) Mammakarzinome in Zusammenschau der Immunhistochemie und FISH-Analysen vor Einleitung einer adjuvanten Therapie.....	38
Tabelle 11: Zusammenhang zwischen solitären und multiplen Mammakarzinomen und dem ER-Status vor Einleitung einer adjuvanten Therapie	44
Tabelle 12: Zusammenhang zwischen solitären und multiplen Mammakarzinomen und dem PR-Status vor Einleitung einer adjuvanten Therapie	44
Tabelle 13: Zusammenhang zwischen solitären und multiplen Mammakarzinomen und dem HER2-Status vor Einleitung einer adjuvanten Therapie.....	45
Tabelle 14: Zusammenhang zwischen der Tumorhistologie und dem ER-Status bei adjuvant behandelten Mammakarzinomen	47

Tabelle 15: Zusammenhang zwischen der Tumorhistologie und dem PR-Status bei adjuvant behandelten Mammakarzinomen	47
Tabelle 16: Zusammenhang zwischen der Tumorhistologie und dem HER2-Status bei adjuvant behandelten Mammakarzinomen	48
Tabelle 17: Zusammenhang zwischen dem Grading der Mammakarzinome und dem ER-Status vor Einleitung einer adjuvanten Therapie.....	49
Tabelle 18: Zusammenhang zwischen dem Grading der Mammakarzinome und dem PR-Status vor Einleitung einer adjuvanten Therapie.....	49
Tabelle 19: Zusammenhang zwischen dem Grading der Mammakarzinome und dem HER2-Status vor Einleitung einer adjuvanten Therapie	50
Tabelle 20: Verteilung des ER-Status in der diagnostischen Stanzbiopsie und dem post-neoadjuvanten Exzisionspräparat.....	54
Tabelle 21: Verteilung des PR-Status in der diagnostischen Stanzbiopsie und dem post-neoadjuvanten Exzisionspräparat.....	54
Tabelle 22: Verteilung des HER2-Status in der Immunhistochemie der Stanzbiopsie und dem post-neoadjuvanten Exzisionspräparat.....	55
Tabelle 23: Prä- und post-neoadjuvanter HER2-Status in Zusammenschau der Ergebnisse der FISH-Analyse und der Immunhistochemie	56

8 Literaturverzeichnis

1. Krebs in Deutschland für 2017/2018. 13. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2021. <https://doi.org/10.25646/8353>
2. William D. Foulkes, M.B., B.S., Ph.D., Ian E. Smith, M.D., and Jorge S. Reis-Filho, M.D., Ph.D.: Triple-Negative Breast Cancer | NEJM. (2010)
3. Hodgson, A., Turashvili, G.: Pathology of Hereditary Breast and Ovarian Cancer. *Front Oncol.* 10, (2020). <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.531790>
4. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer: Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. *Lancet Oncol.* 13, 1141–1151 (2012). [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70425-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70425-4)
5. Lord, S.J., Bernstein, L., Johnson, K.A., Malone, K.E., McDonald, J.A., Marchbanks, P.A., Simon, M.S., Strom, B.L., Press, M.F., Folger, S.G., Burkman, R.T., Deapen, D., Spirtas, R., Ursin, G.: Breast cancer risk and hormone receptor status in older women by parity, age of first birth, and breastfeeding - a case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 17, 1723–1730 (2008). <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-07-2824>
6. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *The Lancet.* 394, 1159–1168 (2019). [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31709-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31709-X)
7. Suzuki, R., Ye, W., Rylander-Rudqvist, T., Saji, S., Colditz, G.A., Wolk, A.: Alcohol and postmenopausal breast cancer risk defined by estrogen and progesterone receptor status: a prospective cohort study. *J Natl Cancer Inst.* 97, 1601–1608 (2005). <https://doi.org/10.1093/jnci/dji341>
8. Barnes, B.B.E., Steindorf, K., Hein, R., Flesch-Janys, D., Chang-Claude, J.: Population attributable risk of invasive postmenopausal breast cancer and breast cancer subtypes for modifiable and non-modifiable risk factors. *Cancer Epidemiol.* 35, 345–352 (2011). <https://doi.org/10.1016/j.canep.2010.11.003>
9. Tamimi, R.M., Spiegelman, D., Smith-Warner, S.A., Wang, M., Pazaris, M., Willett, W.C., Eliassen, A.H., Hunter, D.J.: Population Attributable Risk of Modifiable and Nonmodifiable Breast Cancer Risk Factors in Postmenopausal Breast Cancer. *Am J Epidemiol.* 184, 884–893 (2016). <https://doi.org/10.1093/aje/kww145>
10. Enger, S.M., Ross, R.K., Paganini-Hill, A., Carpenter, C.L., Bernstein, L.: Body Size, Physical Activity, and Breast Cancer Hormone Receptor Status: Results from Two Case-Control Studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 9, 681–687 (2000)
11. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des

- Mammakarzinoms, Version 4.4, 2021, AWMF Registernummer: 032-045OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/>. (2021)
12. Mueller-Schimpfle, M.P., Brandenbusch, V.C., Degenhardt, F., Duda, V., Madjar, H., Mundinger, A., Rathmann, R., Hahn, M.: Zur Problematik der mammografisch dichten Brust – Positionspapier des AK Mammasonografie der DEGUM. *Senologie - Zeitschrift für Mammadiagnostik und -therapie*. 13, 76–81 (2016). <https://doi.org/10.1055/s-0042-106030>
 13. Madjar, H.: Role of Breast Ultrasound for the Detection and Differentiation of Breast Lesions. *Breast Care (Basel)*. 5, 109–114 (2010). <https://doi.org/10.1159/000297775>
 14. Buchberger, W., DeKoekkoek-Doll, P., Springer, P., Obrist, P., Dünser, M.: Incidental findings on sonography of the breast: clinical significance and diagnostic workup. *AJR. American journal of roentgenology*. (2013). <https://doi.org/10.2214/ajr.173.4.10511149>
 15. Nothacker, M., Duda, V., Hahn, M., Warm, M., Degenhardt, F., Madjar, H., Weinbrenner, S., Albert, U.-S.: Early detection of breast cancer: benefits and risks of supplemental breast ultrasound in asymptomatic women with mammographically dense breast tissue. A systematic review. *BMC Cancer*. 9, 335 (2009). <https://doi.org/10.1186/1471-2407-9-335>
 16. Ohuchi, N., Suzuki, A., Sobue, T., Kawai, M., Yamamoto, S., Zheng, Y.-F., Shiono, Y.N., Saito, H., Kuriyama, S., Tohno, E., Endo, T., Fukao, A., Tsuji, I., Yamaguchi, T., Ohashi, Y., Fukuda, M., Ishida, T., J-START investigator groups: Sensitivity and specificity of mammography and adjunctive ultrasonography to screen for breast cancer in the Japan Strategic Anti-cancer Randomized Trial (J-START): a randomised controlled trial. *Lancet*. 387, 341–348 (2016). [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00774-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00774-6)
 17. Brem, R.F., Lenihan, M.J., Lieberman, J., Torrente, J.: Screening Breast Ultrasound: Past, Present, and Future. *American Journal of Roentgenology*. (2015). <https://doi.org/10.2214/AJR.13.12072>
 18. Madjar, H., Ohlinger, R., Mundinger, A., Watermann, D., Frenz, J.P., Bader, W., Schulz-Wendtland, R., Degenhardt, F.: BI-RADS analoge DEGUM Kriterien von Ultraschallbefunden der Brust - Konsensus des Arbeitskreises Mammasonographie der DEGUM. *Ultraschall Med*. 27, 374–379 (2006). <https://doi.org/10.1055/s-2006-926943>
 19. Buck, N., Order, B., Schäfer, F.: Aktueller Stand in der Mammasonografie. *Radiologie up2date*. 10, 15–31 (2010). <https://doi.org/10.1055/s-0029-1243836>
 20. Mundinger, A., Madjar, H.: Mammasonografie Update. *Lege artis - Das Magazin zur ärztlichen Weiterbildung*. 6, 107–134 (2016). <https://doi.org/10.1055/s-0034-1392231>
 21. Riffel, J.: Aktueller Stand der Mammasonografie. *Radiologie up2date*. 21, 59–75 (2021). <https://doi.org/10.1055/a-1256-0431>

22. American College of Radiology. Breast imaging reporting and data system (BI-RADS). Reston, VA: American College of Radiology, 2003. Aktualisierung 2013 und 2016.
23. Parker, S.H., Jobe, W.E., Dennis, M.A., Stavros, A.T., Johnson, K.K., Yakes, W.F., Truell, J.E., Price, J.G., Kortz, A.B., Clark, D.G.: US-guided automated large-core breast biopsy. *Radiology*. 187, 507–511 (1993). <https://doi.org/10.1148/radiology.187.2.8475299>
24. Memarsadeghi, M., Pfarl, G., Riedl, C., Wagner, T., Rudas, M., Helbich, T.H.: Die Wertigkeit der 14-Gauge Ultraschall-gezielten Stanzbiopsie bei Brustläsionen: Eigene Resultate im Vergleich mit der Literatur. *Rofo*. 175, 374–380 (2003). <https://doi.org/10.1055/s-2003-37822>
25. Crystal, P., Koretz, M., Shcharynsky, S., Makarov, V., Strano, S.: Accuracy of sonographically guided 14-gauge core-needle biopsy: Results of 715 consecutive breast biopsies with at least two-year follow-up of benign lesions. *J. Clin. Ultrasound*. 33, 47–52 (2005). <https://doi.org/10.1002/jcu.20089>
26. Buchberger, W., Niehoff, A., Obrist, P., Retzl, G., Dünser, M.: Ultraschallgezielte Stanzbiopsie der Mamma: Technik, Ergebnisse, Indikationen. *Der Radiologe*. 42, 25–32 (2002). <https://doi.org/10.1007/s117-002-8113-9>
27. Apesteguía, L., Pina, L.J.: Ultrasound-guided core-needle biopsy of breast lesions. *Insights Imaging*. 2, 493–500 (2011). <https://doi.org/10.1007/s13244-011-0090-7>
28. Badoual, C., Maruani, A., Ghorra, C., Lebas, P., Avigdor, S., Michenet, P.: Pathological prognostic factors of invasive breast carcinoma in ultrasound-guided large core biopsies-correlation with subsequent surgical excisions. *Breast*. 14, 22–27 (2005). <https://doi.org/10.1016/j.breast.2004.07.005>
29. Youk, J.H., Kim, E.-K., Kim, M.J., Oh, K.K.: Sonographically guided 14-gauge core needle biopsy of breast masses: a review of 2,420 cases with long-term follow-up. *AJR Am J Roentgenol*. 190, 202–207 (2008). <https://doi.org/10.2214/AJR.07.2419>
30. Vega Bolívar, A., Alonso-Bartolomé, P., Ortega García, E., Garijo Ayensa, F.: Ultrasound-guided core needle biopsy of non-palpable breast lesions: a prospective analysis in 204 cases. *Acta Radiologica*. 46, 690–695 (2005). <https://doi.org/10.1080/02841850500225740>
31. Schulz-Wendtland, R., Adamietz, B., Meier-Meitingner, M., Fasching, P., Uder, M.: Sonographisch gezielte Stanzbiopsie: 15 Jahre Follow-up. *Senologie - Zeitschrift für Mammadiagnostik und -therapie*. 7, A164 (2010). <https://doi.org/10.1055/s-0030-1262136>
32. Schoonjans, J.M., Brem, R.F.: Fourteen-gauge ultrasonographically guided large-core needle biopsy of breast masses. *J Ultrasound Med*. 20, 967–972 (2001). <https://doi.org/10.7863/jum.2001.20.9.967>

33. Liberman, L., Feng, T.L., Dershaw, D.D., Morris, E.A., Abramson, A.F.: US-guided core breast biopsy: use and cost-effectiveness. *Radiology*. 208, 717–723 (1998). <https://doi.org/10.1148/radiology.208.3.9722851>
34. Schueller, G., Schueller-Weidekamm, C., Helbich, T.H.: Accuracy of ultrasound-guided, large-core needle breast biopsy. *Eur Radiol*. 18, 1761 (2008). <https://doi.org/10.1007/s00330-008-0955-4>
35. Liberman, L.: Percutaneous Imaging-Guided Core Breast Biopsy. *American Journal of Roentgenology*. 174, 1191–1199 (2000). <https://doi.org/10.2214/ajr.174.5.1741191>
36. Parker, S.H.: Percutaneous large core breast biopsy. *Cancer*. 74, 256–262 (1994)
37. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO) Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome AGO_2022D_06_Laesionen_unsicheres_Potential.pdf, https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2022/Einzeldateien/AGO_2022D_06_Laesionen_unsicheres_Potential.pdf
38. Sittek, H., Kessler, M., Untch, M., Reiser, M.: Minimal-invasive Biopsie und präoperative Markierung suspekter Mammaläsionen. *GGR*. 44, 69–83 (2004). <https://doi.org/10.1159/000076860>
39. Lakhani S.R., Ellis I.O., Schnitt S.J., Tan P.H., van de Vijver M.J. (Eds.): WHO Classification of Tumours of the Breast. IARC: Lyon 2012. Aktualisierung Dezember 2018.
40. Elston, C.W., Ellis, O.: pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. 8
41. Hammond, M.E.H., Hayes, D.F., Dowsett, M., Allred, D.C., Hagerty, K.L., Badve, S., Fitzgibbons, P.L., Francis, G., Goldstein, N.S., Hayes, M., Hicks, D.G., Lester, S., Love, R., Mangu, P.B., McShane, L., Miller, K., Osborne, C.K., Paik, S., Perlmutter, J., Rhodes, A., Sasano, H., Schwartz, J.N., Sweep, F.C.G., Taube, S., Torlakovic, E.E., Valenstein, P., Viale, G., Visscher, D., Wheeler, T., Williams, R.B., Wittliff, J.L., Wolff, A.C.: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Immunohistochemical Testing of Estrogen and Progesterone Receptors in Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 28, 2784 (2010). <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.25.6529>
42. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO) Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome: 2020D 04_Pathologie.pdf, https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2020/PDF_DE/2020D%2004_Pathologie.pdf
43. Gutierrez, C., Schiff, R.: HER 2: Biology, Detection, and Clinical Implications. *Arch Pathol Lab Med*. 135, 55–62 (2011). <https://doi.org/10.1043/2010-0454-RAR.1>

44. Ross, J.S., Slodkowska, E.A., Symmans, W.F., Pusztai, L., Ravdin, P.M., Hortobagyi, G.N.: The HER-2 receptor and breast cancer: ten years of targeted anti-HER-2 therapy and personalized medicine. *Oncologist*. 14, 320–368 (2009). <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2008-0230>
45. Wolff, A.C., Hammond, M.E.H., Allison, K.H., Harvey, B.E., Mangu, P.B., Bartlett, J.M.S., Bilous, M., Ellis, I.O., Fitzgibbons, P., Hanna, W., Jenkins, R.B., Press, M.F., Spears, P.A., Vance, G.H., Viale, G., McShane, L.M., Dowsett, M.: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. *Arch. Pathol. Lab. Med.* (2018). <https://doi.org/10.5858/arpa.2018-0902-SA>
46. Kreipe, H.: Ki67-Tumorheterogenität vs. Assayheterogenität. *Pathologe*. 39, 272–277 (2018). <https://doi.org/10.1007/s00292-018-0502-2>
47. Soliman, N.A., Yussif, S.M.: Ki-67 as a prognostic marker according to breast cancer molecular subtype. *Cancer Biol Med*. 13, 496–504 (2016). <https://doi.org/10.20892/j.issn.2095-3941.2016.0066>
48. Petrelli, F., Viale, G., Cabiddu, M., Barni, S.: Prognostic value of different cut-off levels of Ki-67 in breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 64,196 patients. *Breast Cancer Res. Treat.* 153, 477–491 (2015). <https://doi.org/10.1007/s10549-015-3559-0>
49. Inic, Z., Zegarac, M., Inic, M., Markovic, I., Kozomara, Z., Djuricic, I., Inic, I., Pupic, G., Jancic, S.: Difference between Luminal A and Luminal B Subtypes According to Ki-67, Tumor Size, and Progesterone Receptor Negativity Providing Prognostic Information. *Clin Med Insights Oncol*. 8, 107–111 (2014). <https://doi.org/10.4137/CMO.S18006>
50. Gnant, M., Harbeck, N., Thomssen, C.: St. Gallen 2011: Summary of the Consensus Discussion. *Breast Care (Basel)*. 6, 136–141 (2011). <https://doi.org/10.1159/000328054>
51. Cheang, M.C.U., Chia, S.K., Voduc, D., Gao, D., Leung, S., Snider, J., Watson, M., Davies, S., Bernard, P.S., Parker, J.S., Perou, C.M., Ellis, M.J., Nielsen, T.O.: Ki67 Index, HER2 Status, and Prognosis of Patients With Luminal B Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst*. 101, 736–750 (2009). <https://doi.org/10.1093/jnci/djp082>
52. Goldhirsch, A., Wood, W.C., Coates, A.S., Gelber, R.D., Thürlimann, B., Senn, H.-J.: Strategies for subtypes—dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol*. 22, 1736–1747 (2011). <https://doi.org/10.1093/annonc/mdr304>
53. Jackisch, C., Harbeck, N., Huober, J., von Minckwitz, G., Gerber, B., Kreipe, H.-H., Liedtke, C., Marschner, N., Möbus, V., Scheithauer, H., Schneeweiss, A., Thomssen, C., Loibl, S., Beckmann, M.W., Blohmer, J.-U., Costa, S.-D., Decker, T., Diel, I., Fasching, P.A., Fehm, T., Janni, W., Lück, H.-J., Maass, N., Scharl, A., Untch, M.: 14th St. Gallen International Breast Cancer Conference 2015:

- Evidence, Controversies, Consensus – Primary Therapy of Early Breast Cancer: Opinions Expressed by German Experts. *Breast Care (Basel)*. 10, 211–219 (2015). <https://doi.org/10.1159/000433590>
54. Mengel, M., Wasielewski, R. von, Wiese, B., Rüdiger, T., Müller-Hermelink, H.K., Kreipe, H.: Inter-laboratory and inter-observer reproducibility of immunohistochemical assessment of the Ki-67 labelling index in a large multi-centre trial. *The Journal of Pathology*. 198, 292–299 (2002). <https://doi.org/10.1002/path.1218>
 55. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO) Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome, https://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/g_mamma_11_1_0_d_10_pathology.pdf
 56. Prognostische und prädiktive Faktoren Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO) Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome
AGO_2022D_05_Prognostische_und_praediktive_Faktoren.pdf, https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2022/Einzeldateien/AGO_2022D_05_Prognostische_und_praediktive_Faktoren.pdf
 57. Houssami, N., Macaskill, P., Marinovich, M.L., Morrow, M.: The Association of Surgical Margins and Local Recurrence in Women with Early-Stage Invasive Breast Cancer Treated with Breast-Conserving Therapy: a Meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 21, 717–730 (2014). <https://doi.org/10.1245/s10434-014-3480-5>
 58. Veronesi, U., Cascinelli, N., Mariani, L., Greco, M., Saccozzi, R., Luini, A., Aguilar, M., Marubini, E.: Twenty-Year Follow-up of a Randomized Study Comparing Breast-Conserving Surgery with Radical Mastectomy for Early Breast Cancer, <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa020989>
 59. Christiansen, P., Carstensen, S.L., Ejlersen, B., Kroman, N., Offersten, B., Bodilsen, A., Jensen, M.-B.: Breast conserving surgery versus mastectomy: overall and relative survival—a population based study by the Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). *Acta Oncologica*. 57, 19–25 (2018). <https://doi.org/10.1080/0284186X.2017.1403042>
 60. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10 801 women in 17 randomised trials. *Lancet*. 378, 1707–1716 (2011). [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61629-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61629-2)
 61. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO) Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome 2020D 10_Adjuvante endokrine Therapie.pdf, https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2020/PDF_DE/2020D%2010_Adjuvante%20endokrine%20Therapie.pdf
 62. Goldhirsch, A., Winer, E.P., Coates, A.S., Gelber, R.D., Piccart-Gebhart, M., Thürlimann, B., Senn, H.-J., Albain, K.S., André, F., Bergh, J., Bonnefoi, H.,

- Bretel-Morales, D., Burstein, H., Cardoso, F., Castiglione-Gertsch, M., Coates, A.S., Colleoni, M., Costa, A., Curigliano, G., Davidson, N.E., Di Leo, A., Ejlertsen, B., Forbes, J.F., Gelber, R.D., Gnant, M., Goldhirsch, A., Goodwin, P., Goss, P.E., Harris, J.R., Hayes, D.F., Hudis, C.A., Ingle, J.N., Jassem, J., Jiang, Z., Karlsson, P., Loibl, S., Morrow, M., Namer, M., Kent Osborne, C., Partridge, A.H., Penault-Llorca, F., Perou, C.M., Piccart-Gebhart, M.J., Pritchard, K.I., Rutgers, E.J.T., Sedlmayer, F., Semiglazov, V., Shao, Z.-M., Smith, I., Thürlimann, B., Toi, M., Tutt, A., Untch, M., Viale, G., Watanabe, T., Wilcken, N., Winer, E.P., Wood, W.C.: Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol.* 24, 2206–2223 (2013). <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt303>
63. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *The Lancet.* 365, 1687–1717 (2005). [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)66544-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66544-0)
64. Pan, H., Gray, R., Braybrooke, J., Davies, C., Taylor, C., McGale, P., Peto, R., Pritchard, K.I., Bergh, J., Dowsett, M., Hayes, D.F.: 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. *New England Journal of Medicine.* 377, 1836–1846 (2017). <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1701830>
65. Bardou, V.-J., Arpino, G., Elledge, R.M., Osborne, C.K., Clark, G.M.: Progesterone Receptor Status Significantly Improves Outcome Prediction Over Estrogen Receptor Status Alone for Adjuvant Endocrine Therapy in Two Large Breast Cancer Databases. *JCO.* 21, 1973–1979 (2003). <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.09.099>
66. Ross, J.S., Fletcher, J.A., Linette, G.P., Stec, J., Clark, E., Ayers, M., Symmans, W.F., Pusztai, L., Bloom, K.J.: The HER-2/neu Gene and Protein in Breast Cancer 2003: Biomarker and Target of Therapy. *The Oncologist.* 8, 307–325 (2003). <https://doi.org/10.1634/theoncologist.8-4-307>
67. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO) Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome 2020D 11_Adjuvante zytostatische und zielgerichtete Therapien.pdf, https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2020/PDF_DE/2020D%2011_Adjuvante%20zytostatische%20und%20zielgerichtete%20Therapien_mit%20Literatur.pdf
68. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) AGO_2023D_12_Neoadjuvante_systemische_Therapie.pdf, https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2023/Einzeldateien/AGO_2023D_12_Neoadjuvante_systemische_Therapie.pdf
69. von Minckwitz, G., Procter, M., de Azambuja, E., Zardavas, D., Benyunes, M., Viale, G., Suter, T., Arahmani, A., Rouchet, N., Clark, E., Knott, A., Lang, I., Levy, C., Yardley, D.A., Bines, J., Gelber, R.D., Piccart, M., Baselga, J.: Adjuvant

- Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 377, 122–131 (2017). <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1703643>
70. Sinn, H.P., Schmid, H., Junkermann, H., Huober, J., Leppien, G., Kaufmann, M., Bastert, G., Otto, H.F.: Histologische Regression des Mammakarzinoms nach primärer (neoadjuvanter) Chemotherapie. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 54, 552–558 (1994). <https://doi.org/10.1055/s-2007-1022338>
71. Minckwitz, G. von, Fontanella, C.: State of the art in neoadjuvant therapy of breast cancer. *EJC Suppl.* 11, 284–285 (2013). <https://doi.org/10.1016/j.ejcsup.2013.07.043>
72. von Minckwitz, G., Untch, M., Blohmer, J.-U., Costa, S.D., Eidtmann, H., Fasching, P.A., Gerber, B., Eiermann, W., Hilfrich, J., Huober, J., Jackisch, C., Kaufmann, M., Konecny, G.E., Denkert, C., Nekljudova, V., Mehta, K., Loibl, S.: Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J. Clin. Oncol.* 30, 1796–1804 (2012). <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.8595>
73. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO) Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome 2020D 12_Neoadjuvante systemische Therapie.pdf, https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2020/PDF_DE/2020D%2012_Neoadjuvante%20systemische%20Therapie.pdf
74. Remmele, W., Stegner, H.E.: [Recommendation for uniform definition of an immunoreactive score (IRS) for immunohistochemical estrogen receptor detection (ER-ICA) in breast cancer tissue]. *Pathologe.* 8, 138–140 (1987)
75. Wolff, A.C., Hammond, M.E.H., Schwartz, J.N., Hagerty, K.L., Allred, D.C., Cote, R.J., Dowsett, M., Fitzgibbons, P.L., Hanna, W.M., Langer, A., McShane, L.M., Paik, S., Pegram, M.D., Perez, E.A., Press, M.F., Rhodes, A., Sturgeon, C., Taube, S.E., Tubbs, R., Vance, G.H., van de Vijver, M., Wheeler, T.M., Hayes, D.F., American Society of Clinical Oncology, College of American Pathologists: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 25, 118–145 (2007). <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.09.2775>
76. Dillon, M.F., Hill, A.D.K., Quinn, C.M., O’Doherty, A., McDermott, E.W., O’Higgins, N.: The Accuracy of Ultrasound, Stereotactic, and Clinical Core Biopsies in the Diagnosis of Breast Cancer, With an Analysis of False-Negative Cases. *Ann Surg.* 242, 701–707 (2005). <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000186186.05971.e0>
77. Cahill, R.A., Walsh, D., Landers, R.J., Watson, R.G.: Preoperative profiling of symptomatic breast cancer by diagnostic core biopsy. *Ann. Surg. Oncol.* 13, 45–51 (2006). <https://doi.org/10.1245/ASO.2006.03.047>
78. Rakha, E.A., Ellis, I.O.: An overview of assessment of prognostic and predictive factors in breast cancer needle core biopsy specimens. *J Clin Pathol.* 60, 1300–1306 (2007). <https://doi.org/10.1136/jcp.2006.045377>

79. Usami, S., Moriya, T., Amari, M., Suzuki, A., Ishida, T., Sasano, H., Ohuchi, N.: Reliability of prognostic factors in breast carcinoma determined by core needle biopsy. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 37, 250–255 (2007). <https://doi.org/10.1093/jjco/hym021>
80. Tamaki, K., Sasano, H., Ishida, T., Miyashita, M., Takeda, M., Amari, M., Tamaki, N., Ohuchi, N.: Comparison of core needle biopsy (CNB) and surgical specimens for accurate preoperative evaluation of ER, PgR and HER2 status of breast cancer patients. *Cancer Sci.* 101, 2074–2079 (2010). <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2010.01630.x>
81. Andrade, V.P. de, Gobbi, H.: Accuracy of typing and grading invasive mammary carcinomas on core needle biopsy compared with the excisional specimen. *Virchows Arch.* 445, 597–602 (2004). <https://doi.org/10.1007/s00428-004-1110-5>
82. Denley, H., Pinder, S., Elston, C., Lee, A., Ellis, I.: Preoperative assessment of prognostic factors in breast cancer. *Journal of clinical pathology.* 54, 20–4 (2001)
83. Harris, G.C., Denley, H.E., Pinder, S.E., Lee, A.H.S., Ellis, I.O., Elston, C.W., Evans, A.: Correlation of Histologic Prognostic Factors in Core Biopsies and Therapeutic Excisions of Invasive Breast Carcinoma. *The American Journal of Surgical Pathology.* 27, 11 (2003)
84. Deshpande, A., Garud, T., Holt, S.D.: Core biopsy as a tool in planning the management of invasive breast cancer. *World J Surg Oncol.* 3, 1 (2005). <https://doi.org/10.1186/1477-7819-3-1>
85. Erggelet, J., Grosse, R., Holzhausen, H.-J., Hauptmann, S., Thomssen, C.: Correlation of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2), Estrogen Receptor (ER), and Progesterone Receptor (PR) Expression as Predicted by Core Biopsy with the Immunohistochemical Results of Surgical Breast Cancer Specimens. *BRC.* 2, 94–98 (2007). <https://doi.org/10.1159/000101429>
86. Arnedos, M., Nerurkar, A., Osin, P., A'Hern, R., Smith, I.E., Dowsett, M.: Discordance between core needle biopsy (CNB) and excisional biopsy (EB) for estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PgR) and HER2 status in early breast cancer (EBC). *Ann Oncol.* 20, 1948–1952 (2009). <https://doi.org/10.1093/annonc/mdp234>
87. Chen, X., Sun, L., Mao, Y., Zhu, S., Wu, J., Huang, O., Li, Y., Chen, W., Wang, J., Yuan, Y., Fei, X., Jin, X., Shen, K.: Preoperative core needle biopsy is accurate in determining molecular subtypes in invasive breast cancer. *BMC Cancer.* 13, 390 (2013). <https://doi.org/10.1186/1471-2407-13-390>
88. Dekker, T.J.A., Smit, V.T.H.B.M., Hooijer, G.K.J., Van de Vijver, M.J., Mesker, W.E., Tollenaar, R. a. E.M., Nortier, J.W.R., Kroep, J.R.: Reliability of core needle biopsy for determining ER and HER2 status in breast cancer. *Ann. Oncol.* 24, 931–937 (2013). <https://doi.org/10.1093/annonc/mds599>
89. Lebeau, A., Turzynski, A., Braun, S., Behrhof, W., Fleige, B., Schmitt, W.D., Grob, T.J., Burkhardt, L., Hölzel, D., Jackisch, C., Thomssen, C., Müller, V., Untch, M.: Reliability of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2

- Immunohistochemistry in Breast Core Needle Biopsies. *JCO*. 28, 3264–3270 (2010). <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.25.9366>
90. Joseph, C., Papadaki, A., Althobiti, M., Alsaleem, M., Aleskandarany, M.A., Rakha, E.A.: Breast cancer intratumour heterogeneity: current status and clinical implications. *Histopathology*. 73, 717–731 (2018). <https://doi.org/10.1111/his.13642>
 91. Varga, Z., Noske, A., Ramach, C., Padberg, B., Moch, H.: Assessment of HER2 status in breast cancer: overall positivity rate and accuracy by fluorescence in situ hybridization and immunohistochemistry in a single institution over 12 years: a quality control study. *BMC Cancer*. 13, 615 (2013). <https://doi.org/10.1186/1471-2407-13-615>
 92. Taucher, S., Rudas, M., Mader, R.M., Gnant, M., Dubsy, P., Roka, S., Bachleitner, T., Kandioler, D., Steger, G., Mittlböck, M., Jakesz, R.: Prognostic markers in breast cancer: the reliability of HER2/neu status in core needle biopsy of 325 patients with primary breast cancer. *Wien. Klin. Wochenschr*. 116, 26–31 (2004)
 93. Wolff, A.C., Hammond, M.E.H., Hicks, D.G., Dowsett, M., McShane, L.M., Allison, K.H., Allred, D.C., Bartlett, J.M.S., Bilous, M., Fitzgibbons, P., Hanna, W., Jenkins, R.B., Mangu, P.B., Paik, S., Perez, E.A., Press, M.F., Spears, P.A., Vance, G.H., Viale, G., Hayes, D.F., American Society of Clinical Oncology, College of American Pathologists: Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J. Clin. Oncol*. 31, 3997–4013 (2013). <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.50.9984>
 94. Schulz-Wendtland, R., Aichinger, U., Krämer, S., Tartsch, M., Kuchar, I., Magener, A., Bautz, W.: Sonographisch gezielte Stanzbiopsie: Wie viele Biopsiezylinder sind notwendig? *Fortschr Röntgenstr*. 175, 94–98 (2003). <https://doi.org/10.1055/s-2003-36599>
 95. Cavaliere, A., Sidoni, A., Scheibel, M., Bellezza, G., Brachelente, G., Vitali, R., Bucciarelli, E.: Biopathologic profile of breast cancer core biopsy: is it always a valid method? *Cancer Letters*. 218, 117–121 (2005). <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2004.07.041>
 96. Singh, K., Wang, Y., Marketkar, S., Kalife, E.T., Steinhoff, M.M.: Comparison of estrogen receptor, progesterone receptor and HER2 results in concurrent ipsilateral samples with invasive breast carcinoma: a retrospective study of 246 biopsies from 119 patients. *Hum. Pathol*. 65, 123–132 (2017). <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2017.04.016>
 97. Meattini, I., Bicchierai, G., Saieva, C., De Benedetto, D., Desideri, I., Becherini, C., Abdulcadir, D., Vanzi, E., Boeri, C., Gabbrielli, S., Lucci, F., Sanchez, L., Casella, D., Bernini, M., Orzalesi, L., Vezzosi, V., Greto, D., Mangoni, M., Bianchi, S., Livi, L., Nori, J.: Impact of molecular subtypes classification concordance between preoperative core needle biopsy and surgical specimen on early breast cancer management: Single-institution experience and review of

- published literature. *Eur J Surg Oncol.* 43, 642–648 (2017). <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2016.10.025>
98. Sutela, A., Vanninen, R., Sudah, M., Berg, M., Kiviniemi, V., Rummukainen, J., Kataja, V., Kärjä, V.: Surgical specimen can be replaced by core samples in assessment of ER, PR and HER-2 for invasive breast cancer. *Acta Oncol.* 47, 38–46 (2008). <https://doi.org/10.1080/02841860701441822>
 99. Douglas-Jones, A.G., Collett, N., Morgan, J.M., Jasani, B.: Comparison of core oestrogen receptor (ER) assay with excised tumour: intratumoral distribution of ER in breast carcinoma. *J. Clin. Pathol.* 54, 951–955 (2001)
 100. Zidan, A., Christie Brown, J.S., Peston, D., Shousha, S.: Oestrogen and progesterone receptor assessment in core biopsy specimens of breast carcinoma. *J Clin Pathol.* 50, 27–29 (1997)
 101. Mann, G.B., Fahey, V.D., Feleppa, F., Buchanan, M.R.: Reliance on Hormone Receptor Assays of Surgical Specimens May Compromise Outcome in Patients With Breast Cancer. *JCO.* 23, 5148–5154 (2005). <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.02.076>
 102. Greer, L.T., Rosman, M., Mylander, W.C., Hooke, J., Kovatich, A., Sawyer, K., Buras, R.R., Shriver, C.D., Tafra, L.: Does Breast Tumor Heterogeneity Necessitate Further Immunohistochemical Staining on Surgical Specimens? *Journal of the American College of Surgeons.* 216, 239–251 (2013). <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2012.09.007>
 103. Gown, A.M.: Current issues in ER and HER2 testing by IHC in breast cancer. *Modern Pathology.* 21, S8–S15 (2008). <https://doi.org/10.1038/modpathol.2008.34>
 104. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO) Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome, https://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2017-03/AGO_deutsch/PDF_Gesamtdati_deutsch/Alle_aktuellen_Empfehlungen_2017.pdf
 105. Allison, K.H., Hammond, M.E.H., Dowsett, M., McKernin, S.E., Carey, L.A., Fitzgibbons, P.L., Hayes, D.F., Lakhani, S.R., Chavez-MacGregor, M., Perlmutter, J., Perou, C.M., Regan, M.M., Rimm, D.L., Symmans, W.F., Torlakovic, E.E., Varella, L., Viale, G., Weisberg, T.F., McShane, L.M., Wolff, A.C.: Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: ASCO/CAP Guideline Update. *JCO.* 38, 1346–1366 (2020). <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02309>
 106. Khoury, T., Sait, S., Hwang, H., Chandrasekhar, R., Wilding, G., Tan, D., Kulkarni, S.: Delay to formalin fixation effect on breast biomarkers. *Mod Pathol.* 22, 1457–1467 (2009). <https://doi.org/10.1038/modpathol.2009.117>
 107. Apple, S., Pucci, R., Lowe, A.C., Shintaku, I., Shapourifar-Tehrani, S., Moatamed, N.: The Effect of Delay in Fixation, Different Fixatives, and Duration of Fixation in Estrogen and Progesterone Receptor Results in Breast Carcinoma. *Am J Clin Pathol.* 135, 592–598 (2011). <https://doi.org/10.1309/AJCPB1RIT5YXMRIS>

108. Hasson, J., Luhan, P.A., Kohl, M.W.: Comparison of estrogen receptor levels in breast cancer samples from mastectomy and frozen section specimens. *Cancer*. 47, 138–139 (1981)
109. Nadji, M., Gomez-Fernandez, C., Ganjei-Azar, P., Morales, A.R.: Immunohistochemistry of estrogen and progesterone receptors reconsidered: experience with 5,993 breast cancers. *Am. J. Clin. Pathol.* 123, 21–27 (2005). <https://doi.org/10.1309/4wv79n2ghj3x1841>
110. Lorgis, V., Algros, M.P., Villanueva, C., Chaigneau, L., Thierry-vuillemin, A., Nguyen, T., Demarchi, M., Bazan, F., Sautiere, J.L., Maissonnette-Lescot, Y., Ringenbach, F., Bontemps, P., Pivot, X.: Discordance in early breast cancer for tumour grade, Estrogen Receptor, Progesteron Receptors and Human Epidermal Receptor-2 status between core needle biopsy and surgical excisional primary tumour. *The Breast*. 20, 284–287 (2011). <https://doi.org/10.1016/j.breast.2010.12.007>
111. Shimada, A., Kimura, S., Abe, K., Nagasaki, K., Adachi, I., Yamaguchi, K., Suzuki, M., Nakajima, T., Miller, L.S.: Immunocytochemical staining of estrogen receptor in paraffin sections of human breast cancer by use of monoclonal antibody: comparison with that in frozen sections. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 82, 4803–4807 (1985)
112. Bridges, K.G., Keshgegian, A.A., Kumar, H.A., Neal, H.S.: Influence of surgical technique on estrogen and progesterone receptor determinations in breast cancer. *Cancer*. 51, 2317–2320 (1983)
113. Lebeau, A., Turzynski, A., Braun, S., Behrhof, W., Fleige, B., Schmitt, W.D., Grob, T.J., Burkhardt, L., Hölzel, D., Jackisch, C., Thomssen, C., Müller, V., Untch, M.: Reliability of human epidermal growth factor receptor 2 immunohistochemistry in breast core needle biopsies. *J Clin Oncol*. 28, 3264–3270 (2010). <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.25.9366>
114. Hanna, W., Nofech-Mozes, S., Kahn, H.J.: Intratumoral heterogeneity of HER2/neu in breast cancer--a rare event. *Breast J.* 13, 122–129 (2007). <https://doi.org/10.1111/j.1524-4741.2007.00396.x>
115. Lester, S.C., Bose, S., Chen, Y.-Y., Connolly, J.L., de Baca, M.E., Fitzgibbons, P.L., Hayes, D.F., Kleer, C., O'Malley, F.P., Page, D.L., Smith, B.L., Tan, L.K., Weaver, D.L., Winer, E.: Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Invasive Carcinoma of the Breast. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 133, 1515–1538 (2009). <https://doi.org/10.1043/1543-2165-133.10.1515>
116. Allott, E.H., Geradts, J., Sun, X., Cohen, S.M., Zirpoli, G.R., Khoury, T., Bshara, W., Chen, M., Sherman, M.E., Palmer, J.R., Ambrosone, C.B., Olshan, A.F., Troester, M.A.: Intratumoral heterogeneity as a source of discordance in breast cancer biomarker classification. *Breast Cancer Res.* 18, (2016). <https://doi.org/10.1186/s13058-016-0725-1>
117. Murthy, S., Sandhya, D., Ahmed, F., Goud, Ki., Dayal, M., Suseela, K., Rajappa, S.: Assessment of HER2/Neu status by fluorescence in situ hybridization in

- immunohistochemistry-equivocal cases of invasive ductal carcinoma and aberrant signal patterns: A study at a tertiary cancer center. *Indian Journal of Pathology and Microbiology*. 54, 532 (2011). <https://doi.org/10.4103/0377-4929.85087>
118. Tsuda, H., Kurosumi, M., Umemura, S., Yamamoto, S., Kobayashi, T., Osamura, R.Y.: HER2 testing on core needle biopsy specimens from primary breast cancers: interobserver reproducibility and concordance with surgically resected specimens. *BMC Cancer*. 10, 534 (2010). <https://doi.org/10.1186/1471-2407-10-534>
119. Pekmezci, M., Szpadarska, A., Osipo, C., Erşahin, Ç.: The Effect of Cold Ischemia Time and/or Formalin Fixation on Estrogen Receptor, Progesterone Receptor, and Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 Results in Breast Carcinoma. *Patholog Res Int*. 2012, (2012). <https://doi.org/10.1155/2012/947041>
120. Prabhu, J.S., Korlimarla, A., Desai, K., Alexander, A., Raghavan, R., Anupama, C., Dendukuri, N., Manjunath, S., Correa, M., Raman, N., Kalamdani, A., Prasad, M., Gopinath, K.S., Srinath, B.S., Sridhar, T.S.: A Majority of Low (1-10%) ER Positive Breast Cancers Behave Like Hormone Receptor Negative Tumors. *J Cancer*. 5, 156–165 (2014). <https://doi.org/10.7150/jca.7668>
121. Obr, A., Edwards, D.P.: The Biology of Progesterone Receptor in the Normal Mammary gland and in Breast Cancer. *Mol Cell Endocrinol*. 357, 4–17 (2012). <https://doi.org/10.1016/j.mce.2011.10.030>
122. Osborne, C.K., Schiff, R.: Estrogen-Receptor Biology: Continuing Progress and Therapeutic Implications. *JCO*. 23, 1616–1622 (2005). <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.10.036>
123. Cui, X., Schiff, R., Arpino, G., Osborne, C.K., Lee, A.V.: Biology of progesterone receptor loss in breast cancer and its implications for endocrine therapy. *J. Clin. Oncol*. 23, 7721–7735 (2005). <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.09.004>
124. Foley, N.M., Coll, J.M., Lowery, A.J., Hynes, S.O., Kerin, M.J., Sheehan, M., Brodie, C., Sweeney, K.J.: Re-Appraisal of Estrogen Receptor Negative/Progesterone Receptor Positive (ER-/PR+) Breast Cancer Phenotype: True Subtype or Technical Artefact? *Pathol. Oncol. Res*. 24, 881–884 (2018). <https://doi.org/10.1007/s12253-017-0304-5>
125. O’Sullivan, C.C., Bradbury, I., Campbell, C., Spielmann, M., Perez, E.A., Joensuu, H., Costantino, J.P., Delaloge, S., Rastogi, P., Zardavas, D., Ballman, K.V., Holmes, E., de Azambuja, E., Piccart-Gebhart, M., Zujewski, J.A., Gelber, R.D.: Efficacy of Adjuvant Trastuzumab for Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Early Breast Cancer and Tumors ≤ 2 cm: A Meta-Analysis of the Randomized Trastuzumab Trials. *J Clin Oncol*. 33, 2600–2608 (2015). <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.60.8620>
126. Martelotto, L.G., Ng, C.K., Piscuoglio, S., Weigelt, B., Reis-Filho, J.S.: Breast cancer intra-tumor heterogeneity. *Breast Cancer Res*. 16, 210 (2014). <https://doi.org/10.1186/bcr3658>

127. Gerlinger, M., Swanton, C.: How Darwinian models inform therapeutic failure initiated by clonal heterogeneity in cancer medicine. *Br J Cancer*. 103, 1139–1143 (2010). <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605912>
128. Guo, M., Peng, Y., Gao, A., Du, C., Herman, J.G.: Epigenetic heterogeneity in cancer. *Biomark Res*. 7, 23 (2019). <https://doi.org/10.1186/s40364-019-0174-y>
129. Gerlinger, M., Rowan, A.J., Horswell, S., Larkin, J., Endesfelder, D., Gronroos, E., Martinez, P., Matthews, N., Stewart, A., Tarpey, P., Varela, I., Phillimore, B., Begum, S., McDonald, N.Q., Butler, A., Jones, D., Raine, K., Latimer, C., Santos, C.R., Nohadani, M., Eklund, A.C., Spencer-Dene, B., Clark, G., Pickering, L., Stamp, G., Gore, M., Szallasi, Z., Downward, J., Futreal, P.A., Swanton, C.: Intratumor Heterogeneity and Branched Evolution Revealed by Multiregion Sequencing. *New England Journal of Medicine*. 366, 883–892 (2012). <https://doi.org/10.1056/NEJMoal113205>
130. Cowell, C.F., Weigelt, B., Sakr, R.A., Ng, C.K.Y., Hicks, J., King, T.A., Reis-Filho, J.S.: Progression from ductal carcinoma in situ to invasive breast cancer: Revisited. *Mol Oncol*. 7, 859–869 (2013). <https://doi.org/10.1016/j.molonc.2013.07.005>
131. Song, F., Li, X., Song, F., Zhao, Y., Li, H., Zheng, H., Gao, Z., Wang, J., Zhang, W., Chen, K.: Comparative genomic analysis reveals bilateral breast cancers are genetically independent. *Oncotarget*. 6, 31820–31829 (2015). <https://doi.org/10.18632/oncotarget.5569>
132. Saad, R.S., Denning, K.L., Finkelstein, S.D., Liu, Y., Pereira, T.C., Lin, X., Silverman, J.F.: Diagnostic and prognostic utility of molecular markers in synchronous bilateral breast carcinoma. *Mod. Pathol*. 21, 1200–1207 (2008). <https://doi.org/10.1038/modpathol.2008.35>
133. Teixeira, M.R., Ribeiro, F.R., Torres, L., Pandis, N., Andersen, J.A., Lothe, R.A., Heim, S.: Assessment of clonal relationships in ipsilateral and bilateral multiple breast carcinomas by comparative genomic hybridisation and hierarchical clustering analysis. *Br J Cancer*. 91, 775–782 (2004). <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602021>
134. Slaughter, D.P., Southwick, H.W., Smejkal, W.: Field cancerization in oral stratified squamous epithelium; clinical implications of multicentric origin. *Cancer*. 6, 963–968 (1953)
135. Braakhuis, B.J.M., Tabor, M.P., Kummer, J.A., Leemans, C.R., Brakenhoff, R.H.: A genetic explanation of Slaughter's concept of field cancerization: evidence and clinical implications. *Cancer Res*. 63, 1727–1730 (2003)
136. Foschini, M.P., Morandi, L., Leonardi, E., Flamminio, F., Ishikawa, Y., Masetti, R., Eusebi, V.: Genetic clonal mapping of in situ and invasive ductal carcinoma indicates the field cancerization phenomenon in the breast. *Hum. Pathol*. 44, 1310–1319 (2013). <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2012.09.022>
137. Asioli, S., Morandi, L., Cavatorta, C., Cucchi, M.C., Foschini, M.P.: The impact of field cancerization on the extent of duct carcinoma in situ (DCIS) in breast tissue

- after conservative excision. *Eur J Surg Oncol.* 42, 1806–1813 (2016).
<https://doi.org/10.1016/j.ejso.2016.07.005>
138. Yates, L.R., Gerstung, M., Knappskog, S., Desmedt, C., Gundem, G., Loo, P.V., Aas, T., Alexandrov, L.B., Larsimont, D., Davies, H., Li, Y., Ju, Y.S., Ramakrishna, M., Haugland, H.K., Lilleng, P.K., Nik-Zainal, S., McLaren, S., Butler, A., Martin, S., Glodzik, D., Menzies, A., Raine, K., Hinton, J., Jones, D., Mudie, L.J., Jiang, B., Vincent, D., Greene-Colozzi, A., Adnet, P.-Y., Fatima, A., Maetens, M., Ignatiadis, M., Stratton, M.R., Sotiriou, C., Richardson, A.L., Lønning, P.E., Wedge, D.C., Campbell, P.J.: Subclonal diversification of primary breast cancer revealed by multiregion sequencing. *Nat Med.* 21, 751–759 (2015).
<https://doi.org/10.1038/nm.3886>
139. Lindström, L.S., Karlsson, E., Wilking, U.M., Johansson, U., Hartman, J., Lidbrink, E.K., Hatschek, T., Skoog, L., Bergh, J.: Clinically Used Breast Cancer Markers Such As Estrogen Receptor, Progesterone Receptor, and Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Are Unstable Throughout Tumor Progression. *JCO.* 30, 2601–2608 (2012).
<https://doi.org/10.1200/JCO.2011.37.2482>
140. Li, S., Wu, J., Huang, O., He, J., Chen, W., Li, Y., Chen, X., Shen, K.: Association of Molecular Biomarker Heterogeneity With Treatment Pattern and Disease Outcomes in Multifocal or Multicentric Breast Cancer. *Frontiers in Oncology.* 12, (2022)
141. Nitz, U., Gluz, O., Kreipe, H.H., Christgen, M., Kuemmel, S., Baehner, F.L., Shak, S., Aktas, B., Braun, M., Lüdtkke-Heckenkamp, K., Forstbauer, H., Grischke, E.-M., Nuding, B., Darsow, M., Schumacher, C., Krauss, K., Malter, W., Thill, M., Warm, M., Wuerstlein, R., Kates, R.E., Harbeck, N.: The run-in phase of the prospective WSG-ADAPT HR+/HER2– trial demonstrates the feasibility of a study design combining static and dynamic biomarker assessments for individualized therapy in early breast cancer. *Ther Adv Med Oncol.* 12, 1758835920973130 (2020). <https://doi.org/10.1177/1758835920973130>
142. van de Ven, S., Smit, V.T.H.B.M., Dekker, T.J.A., Nortier, J.W.R., Kroep, J.R.: Discordances in ER, PR and HER2 receptors after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Cancer Treat. Rev.* 37, 422–430 (2011).
<https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2010.11.006>
143. Kinsella, M.D., Nassar, A., Siddiqui, M.T., Cohen, C.: Estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), and HER2 expression pre- and post- neoadjuvant chemotherapy in primary breast carcinoma: a single institutional experience. *Int J Clin Exp Pathol.* 5, 530–536 (2012)
144. Kasami, M., Uematsu, T., Honda, M., Yabuzaki, T., Sanuki, J., Uchida, Y., Sugimura, H.: Comparison of estrogen receptor, progesterone receptor and Her-2 status in breast cancer pre- and post-neoadjuvant chemotherapy. *Breast.* 17, 523–527 (2008). <https://doi.org/10.1016/j.breast.2008.04.002>
145. Li, P., Liu, T., Wang, Y., Shao, S., Zhang, W., Lv, Y., Yi, J., Wang, Z.: Influence of Neoadjuvant Chemotherapy on HER2/neu Status in Invasive Breast Cancer.

- Clinical Breast Cancer. 13, 53–60 (2013).
<https://doi.org/10.1016/j.clbc.2012.09.011>
146. Gahlaut, R., Bennett, A., Fatayer, H., Dall, B.J., Sharma, N., Velikova, G., Perren, T., Dodwell, D., Lansdown, M., Shaaban, A.M.: Effect of neoadjuvant chemotherapy on breast cancer phenotype, ER/PR and HER2 expression - Implications for the practising oncologist. *Eur. J. Cancer.* 60, 40–48 (2016).
<https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.03.006>
147. Jin, X., Jiang, Y.-Z., Chen, S., Yu, K.-D., Shao, Z.-M., Di, G.-H.: Prognostic value of receptor conversion after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients: a prospective observational study. *Oncotarget.* 6, 9600–9611 (2015)
148. Tacca, O., Penault-Llorca, F., Abrial, C., Mouret-Reynier, M.-A., Raoelfils, I., Durando, X., Achard, J.-L., Gimbergues, P., Curé, H., Chollet, P.: Changes in and Prognostic Value of Hormone Receptor Status in a Series of Operable Breast Cancer Patients Treated with Neoadjuvant Chemotherapy. *The Oncologist.* 12, 636–643 (2007). <https://doi.org/10.1634/theoncologist.12-6-636>
149. Hirata, T., Shimizu, C., Yonemori, K., Hirakawa, A., Kouno, T., Tamura, K., Ando, M., Katsumata, N., Fujiwara, Y.: Change in the hormone receptor status following administration of neoadjuvant chemotherapy and its impact on the long-term outcome in patients with primary breast cancer. *Br J Cancer.* 101, 1529–1536 (2009). <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605360>
150. Niikura, N., Liu, J., Hayashi, N., Mittendorf, E.A., Gong, Y., Palla, S.L., Tokuda, Y., Gonzalez-Angulo, A.M., Hortobagyi, G.N., Ueno, N.T.: Loss of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) Expression in Metastatic Sites of HER2-Overexpressing Primary Breast Tumors. *J Clin Oncol.* 30, 593–599 (2012).
<https://doi.org/10.1200/JCO.2010.33.8889>

Danksagung

Allen, die am Gelingen der Arbeit beteiligt waren, möchte ich an dieser Stelle vielmals danken.

Zunächst sei meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. med. Tanja N. Fehm für die großzügige Unterstützung und die wertvollen Anregungen in den letzten Zügen der Arbeit gedankt.

Mein aufrichtiger Dank gilt meiner Betreuerin Frau Dr. med. Svyetlana Mohrmann für die hervorragende und freundliche Betreuung. Mit ihrer ständigen Gesprächsbereitschaft stand sie mir für eine lange Zeit immer beratend sowie motivierend bei.

Herrn Prof. Dr. med. Baldus danke ich insbesondere für die Übernahme des Zweitgutachtens und seine wertvolle Mitarbeit beim Lesen des Rohmanuskriptes.

Besonders dankbar bin ich Frau Dr. med. Evelyn Ting und Frau Dr. med. Inga Boeck für Ihre Unterstützung bei der Auswertung der im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Rezeptoren.

Ich danke allen Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen des Instituts für Pathologie, die neben ihrer arbeitstäglichen Routine die immunhistochemischen und molekularpathologischen Untersuchungen durchführten.

Auch bei den Menschen, die an dieser Stelle namentlich nicht genannt wurden, mir jedoch während der Dissertation sowie in allen Lebenslagen beistanden, möchte ich mich von Herzen bedanken.