

Aus dem Institut für Klinische Epidemiologie der
Medizinischen Fakultät der
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

(Direktor: Prof. Dr. med. Andreas Stang, MPH)

**Validierung der histopathologischen Befundung von bioptischem
Brustgewebe an Hand von Operationsresektaten
Ergebnisse der DIOS-Studie**

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt der
Medizinischen Fakultät der
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Laura Miriam Ulrike Peter, Ärztin
geboren am 25.07.1984 in Mainz

Gutachter:

1. Prof. Dr. med. Andreas Stang MPH
2. Prof. Dr. med. Christoph Thomssen
3. Prof. Dr. med. Hans-Werner Hense
Westfälische Wilhelms-Universität Münster

Datum der Verteidigung: 22.07.2014

Referat

Zielsetzung: Die B-Kategorie hat sich zur pathologischen Beurteilung von Stanz- und Vakuumbiopsien der Brust international durchgesetzt. Ziel dieser Arbeit war die Validierung von Stanz-/Vakuumbiopsien mit Hilfe des chirurgischen Operationsresektates als Goldstandard unter Verwendung der B-Kategorie als vergleichenden Parameter. Des Weiteren sollte die beobachtete und zufallskorrigierte Übereinstimmung der Befunde von Biopsie und OP-Resektat ermittelt werden. Ein weiteres Ziel war die Aufdeckung möglicher Einflussfaktoren auf die Validität der Stanz-/Vakuumbiopsie.

Methoden: Es wurden Daten der DIOS-Studie von 976 Stanz-/Vakuumbiopsien und 326 operierten Herden analysiert. Nach Ermittlung der B-Kategorie für Biopsie und chirurgisches Resektat erfolgte die Dichotomisierung in die Gruppen B1-B2 und B3-B5. Diese wurden in einer Vier-Felder-Tafel dargestellt, aus der sich Sensitivität und Spezifität als Schätzer der Validität, sowie positiver und negativer prädiktiver Wert als Schätzer der klinischen Nützlichkeit des Tests bestimmen ließen.

Ergebnisse: Die Stanz-/Vakuumbiopsie der Brust weist eine Sensitivität von 0,97 (95% CI 0,94-0,99) und eine Spezifität von 0,24 (95% CI 0,14-0,37) auf. Der positive prädiktive Wert der Stanz-/Vakuumbiopsie beträgt 0,85 (95% CI 0,80-0,88), der negative prädiktive Wert 0,65 (95% CI 0,43-0,84). Die beobachtete Übereinstimmung und der gewichtete Kappa-Wert der fünfstufigen B-Kategorie betragen 0,78 (95% CI 0,73-0,82) bzw. 0,62 (95% CI 0,54-0,69).

Diskussion: Die enttäuschend niedrigen Werte der Spezifität und des negativen prädiktiven Wertes lassen sich durch Unterrepräsentation richtig-negativer Biopsiebefunde in der Vier-Felder-Tafel erklären und sind somit dem Studiendesign und der fehlenden Nachbeobachtung der untersuchten Frauen geschuldet. Bezüglich der Validität ragt aus den Schätzwerten der verschiedenen Biopsieverfahren die sonographische Stanzbiopsie mit deutlich besserer Spezifität von 0,86 (95% CI 0,42-1,00) heraus. Der mögliche Einfluss weiterer Faktoren wie Alter, Brustdichte und Größe der Läsion konnte auf Grund zu geringer Fallzahl nicht sinnvoll abgeschätzt werden.

Schlussfolgerungen: Die Sensitivität der Stanz-/Vakuumbiopsie ist ausgezeichnet, der positive prädiktive Wert gut. Um Spezifität und negativen prädiktiven Wert präziser beurteilen zu können, sind weitere Untersuchungen insbesondere die Nachbeobachtung nicht operierter Probandinnen nötig. Die beobachtete Übereinstimmung und der gewichtete Kappa-Wert belegen eine substanzielle Übereinstimmung der Befunde von Stanz-/Vakuumbiopsie und OP-Resektat. Zur Darstellung der Effekte möglicher Einflussfaktoren bedarf es ebenfalls weiterer Forschung mit größeren Fallzahlen.

Peter, Laura: Validierung der histopathologischen Befundung von bioptischem Brustgewebe an Hand von Operationsresektaten - Ergebnisse der DIOS-Studie, Halle, Univ., Med. Fak., Diss. 73 Seiten, 2014

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Hauptteil.....	4
2.1	Fragestellung und Zielsetzung	4
2.2	Aktueller Forschungsstand.....	5
2.2.1	Goldstandard	6
2.2.2	Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer prädiktiver Wert.....	6
2.2.3	Validierung unter Verwendung der B-Kategorie	11
2.2.4	Beobachtete Übereinstimmung und der gewichtete Kappa-Wert	13
2.2.5	Unterschätzerraten / Falsch-Negativ- und Falsch-Positiv-Rate	14
2.2.6	Erklärungen für falsch-positive und falsch-negative Befunde der Stanz- /Vakuumbiopsie in der Literatur.....	17
2.3	Material und Methoden	18
2.3.1	Einführung	18
2.3.2	Rekrutierung der Patientinnen.....	19
2.3.3	Bildgebende Verfahren	19
2.3.4	Gewinnung des Brustgewebes durch Biopsie	20
2.3.5	Pathologische Aufarbeitung und Begutachtung.....	21
2.3.6	Patientenfragebogen.....	22
2.3.7	Chirurgische Abklärung des Biopsiebefundes	23
2.3.8	Dokumentation der pathologischen Befunde der OP-Resektate.....	23
2.3.9	Datenmanagement / Datenschutz.....	24
2.3.10	Statistische Methoden.....	24
2.3.11	Qualitätssicherung	25
2.4	Ergebnisse.....	25
2.4.1	Charakterisierung der Studienpopulation	25
2.4.2	Zusammenhang zwischen der B-Kategorie der Stanz-/Vakuumbiopsie und der des OP-Resektates	30
2.4.3	Einfluss verschiedener Faktoren auf die Übereinstimmung der histopathologischen Befunde der Stanz-/Vakuumbiopsie mit denen des OP- Resektates	33
2.4.4	Analyse der diskordanten Fälle	35
2.5	Diskussion	38
2.5.1	Interpretation der Ergebnisse und Konsistenz mit anderen Studien	38
2.5.2	Stärken und Limitationen der Arbeit	60
3	Zusammenfassung.....	64
4	Literaturverzeichnis	67
5	Thesen.....	73

Abkürzungsverzeichnis

ADH	atypische duktale Hyperplasie
AEPDT	atypische epitheliale Proliferation duktaler Typ
BIRADS	Breast Imaging Reporting and Data System
BMBF	Bundesministerium für Bildung und Forschung
CI	Konfidenzintervall
CRF	Case Report Form
DE	Diagnostische Exzision
DIOS	Diagnose-Optimierungs-Studie
DCIS	Duktales Carcinoma in situ
FB	Fragebogen
FNA	Feinnadel-Aspiration / Feinnadelbiopsie
HE	Hämatoxylin-Eosin
IKE	Institut für Klinische Epidemiologie
IHC	Immunhistochemie
LIN	lobuläre intraepitheliale Neoplasie
MLU	Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
MRT	Magnetresonanztomographie
NHSBSP	National Health Service Breast Screening Program
NPW	negativer prädiktiver Wert
OA	observed agreement
OP	Operation
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PAS	Periodic Acid Schiff
PatID	Patientenidentifikationsnummer
PPW	positiver prädiktiver Wert
SAS	Statistical Analysis System
SD	Standardabweichung
SOP	Standard Operating Procedure
STARD	The Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy initiative
SZ	Studienzentrum

1 Einleitung

Brustkrebs stellt nach dem Bronchialkarzinom weltweit die zweithäufigste Krebserkrankung (1;2) und die häufigste Krebserkrankung der Frau (1-4) dar (Statistiken dieser Studien z.T. exklusive nicht-melanotische bösartige Neubildungen der Haut C44 ICD-10 (5)). Das Mammakarzinom ist weiterhin die häufigste krebsbedingte Todesursache der Frau (1;2;4;6). Auch in Europa ist das Mammakarzinom die Krebserkrankung mit der zweitgrößten Inzidenz von knapp 421 Tausend Neuerkrankungen im Jahr 2008 (7). Mit etwa 12,3% liegt das Mammakarzinom in Europa auf Platz drei der Statistik krebsbedingter Todesursachen (7;8). Das Risiko, an Brustkrebs zu erkranken, liegt in den westlichen Industrienationen deutlich höher als in weniger entwickelten Ländern (1;2;4;6). Auch in Deutschland handelt es sich beim Mammakarzinom um die häufigste Krebserkrankung der Frau und mit ca. 18% um die häufigste krebsbedingte Todesursache deutscher Frauen (9). Jährlich erkranken in der Bundesrepublik zwischen 55 000 und 64 000 Frauen an Brustkrebs, etwa 18 000 versterben an der Erkrankung (7;10;11).

Das Mammakarzinom tritt gehäuft bei Frauen nach dem fünfzigsten Lebensjahr auf. Die Inzidenz des Mammakarzinoms steigt mit zunehmendem Alter zunächst steil an und flacht dann etwa mit dem Alter des Eintritts in die Menopause ab (1;6;11). Das mittlere Erkrankungsalter in Deutschland wird mit 64 Jahren angegeben (11). Von 1980 bis 2000 ist die altersstandardisierte Inzidenz des Mammakarzinoms in Deutschland von ca. 70 auf ca. 100 Neuerkrankungen pro 100 000 Einwohner pro Jahr angestiegen und blieb seitdem stabil um diesen Wert (11). Auch in anderen Industrienationen wurde eine ähnliche Entwicklung der Brustkrebsinzidenz beschrieben. In den USA wurde ebenfalls in den letzten zwanzig Jahren des vorigen Jahrhunderts ein Anstieg der Inzidenz beobachtet. Seit 2000 zeigte sich dort ein leichter Rückgang der Inzidenz des Mammakarzinoms (12). Die Mortalität verhält sich seit Mitte der 1990-er Jahre in Deutschland rückläufig (11). Das Risiko einer deutschen Frau, in ihre Leben an Brustkrebs zu erkranken, wurde an Hand von Daten aus dem Jahr 2006 auf ca. 11% geschätzt (11).

Eine solide Sicherung der Diagnose vor einem eventuell stattfindenden operativen Eingriff ist gerade bei einer derart häufigen Erkrankung von besonderer Bedeutung. Durch eine präoperative histologische Abklärung auffälliger Bildbefunde können überflüssige chirurgische Interventionen sowie die psychische Belastung der Patientin durch zweizeitiges Vorgehen bei diagnostischer offener Exzision und nachfolgender therapeutischer Operation (OP) vermieden werden (13-22). Insbesondere seit der deutschlandweiten Einführung des Mammographiescreeningprogrammes steigt der Bedarf an möglichst minimal invasiven diagnostischen Verfahren zur histologischen

Abklärung auffälliger Bildbefunde der Brust. Diesbezüglich haben sich in den letzten Jahren die Hochgeschwindigkeitsstanz- und die Vakuumbiopsie als routinemäßig eingesetzte Verfahren etabliert und die diagnostische offene Exzision (DE) (13;18;21;23-26) sowie die Feinnadelbiopsie (Feinnadel-Aspiration (FNA)) (27;28) weitestgehend abgelöst.

Bei der Stanzbiopsie kann im Vergleich zur FNA eine größere Gewebemenge für die pathologische Begutachtung gewonnen werden (29). Vakuumbiopsien ermöglichen die Entnahme noch größerer Gewebszylinder als Stanzbiopsien (18;20;30-33). Ein Vorteil der Stanz-/Vakuumbiopsie im Gegensatz zur FNA ist weiterhin die Möglichkeit der Differenzierung von invasiven und in-situ Karzinomen (34;35). Auch die Bestimmung des Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus ist an Hand des durch Stanz-/Vakuumbiopsie gewonnen Gewebes möglich (18;35). Sie wird in der Interdisziplinären S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms empfohlen (36) und ermöglicht schon präoperativ die Planung einer eventuell durchzuführenden Therapie mit Antiöstrogenen.

Zur histopathologischen Beurteilung des mittels Stanz-/Vakuumbiopsie gewonnen Brustgewebes wird die B-Klassifikation eingesetzt. Diese wurde vom *National Health Service Breast Screening Programme (NHSBSP)* (37) eingeführt und wird auch in den *European Guidelines for Quality Assurance in Breast Cancer Screening and Diagnosis* (35) sowie der Interdisziplinären S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms (36) empfohlen. Die B-Kategorisierung wurde für die Beurteilung von Stanz-/Vakuumbiopsien entwickelt, die im Rahmen eines Screeningprogrammes durchgeführt werden. Mittlerweile wird sie auch für die Beurteilung von kurativen Biopsien, z.B. bei Frauen mit klinischer Symptomatik, eingesetzt und dafür auch in den Leitlinien des *National Health Service Breast Screening Programme* empfohlen (37). Die B-Klassifikation besteht aus den Stufen B1 bis B5, wobei die Kategorie B5 in vier Untergruppen (a bis d) unterteilt wird, sodass es sich insgesamt um ein achtstufiges Klassifikationssystem handelt.

In die Kategorie B1 werden normale sowie nicht interpretierbare Gewebbefunde (z.B. Artefakte durch Blutungen) eingeordnet. Unter die Stufe B2 fallen benigne Befunde wie z.B. Fibroadenome fibrozystische Veränderungen oder die sklerosierende Adenose. Unter der Kategorie B3 werden Läsionen zusammengefasst, die als gutartig gelten, aber mit erhöhtem Risiko zur Entwicklung eines Malignoms einhergehen oder häufiger mit einem Malignom assoziiert sind. Dazu gehören beispielsweise Läsionen mit Atypien wie die atypische duktale Hyperplasie, die radiäre Narbe, die lobuläre intraepitheliale Neoplasie (LIN) oder der Phylloides Tumor. Als B4 werden suspekta Läsionen mit Verdacht auf Malignität bezeichnet. Die Kategorie B5 beinhaltet maligne Läsionen. Es wird weiter unterschieden in in situ Karzinome B5a, invasive Karzinome

B5b, Malignome mit nicht beurteilbarem Invasionsstatus B5c und Malignome, die nicht primär vom Brustgewebe ausgehen B5d wie z.B. Lymphome oder Metastasen anderer Malignome. Eine Übersicht über die B-Kategorie liefert Tab. Nr. 4 (siehe „Material und Methoden“ S.22).

In Anbetracht des häufigen, routinemäßigen Einsatzes der Stanz- und Vakuumbiopsie spielen Zuverlässigkeit und Vorhersagekraft dieser diagnostischen Instrumente eine wichtige Rolle. Die Rate überflüssiger chirurgischer Interventionen durch falsch-positive Biopsieresultate ist so gering wie möglich zu halten, ebenso wie die Anzahl verpasster Therapiemöglichkeiten durch falsch-negative Biopsieergebnisse.

Die vorliegende Arbeit soll mittels des Vergleiches der histopathologischen Befunde der Stanz-/Vakuumbiopsie mit denen des chirurgischen OP-Resektates zur Validierung der Stanz- bzw. Vakuumbiopsie beitragen. Als grundlegender Parameter zur Beurteilung der Übereinstimmung der Befunde von Stanz-/Vakuumbiopsie und OP-Resektat soll die B-Kategorisierung dienen.

2 Hauptteil

2.1 Fragestellung und Zielsetzung

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Validierung der histopathologischen Befundung von bioptisch gewonnenem Brustgewebe an Hand von Patientinnen der Diagnose-Optimierungs-Studie (DIOS). Zentrales Element der Validierung stellt hierbei die B-Kategorie dar (siehe „Einleitung“ S.2 und „Material und Methoden“, Tab. Nr. 4 S. 22). Als Goldstandard zum Vergleich mit den histopathologischen Resultaten der Stanz-/Vakuumbiopsie dient der pathologische Befund des offen chirurgisch gewonnenen Resektates der operierten Patientinnen.

Als Schätzer der Validität der Stanz-/Vakuumbiopsie sollen Sensitivität, Spezifität, zur Einschätzung der klinischen Nützlichkeit auch positiver und negativer prädiktiver Wert berechnet werden. Zur Berechnung dieser Schätzer ist eine Dichotomisierung der histopathologischen Ergebnisse der Stanz-/Vakuumbiopsie sowie des OP-Resektates nötig, um eine Vier-Felder-Tafel erstellen zu können. Die Dichotomisierung wird durch Zusammenfassung der Befunde von B1-B2 bzw. B3-B5 erreicht. Dabei spielt die klinische Relevanz der Befunde die entscheidende Rolle zur Festlegung der Grenzlinie zwischen positivem und negativem Testergebnis. Befunde der Kategorie B1-B2, die normalerweise keine weiteren invasiven Maßnahmen erfordern, werden zusammengefasst. Im Gegensatz dazu findet für Befunde der Kategorie B3-B5 in der Regel eine weitere invasive Abklärung statt, sodass diese für Sensitivitäts- und Spezifitätsanalysen gemeinsam betrachtet werden können.

Des Weiteren soll die Übereinstimmung der Befunde von Stanz-/Vakuumbiopsie mit denen des OP-Resektates durch die Ermittlung der beobachteten Übereinstimmung (*observed agreement (OA)*) und des gewichteten Kappa-Wertes bestimmt werden.

Als Neben aspekt soll untersucht werden, welche Faktoren einen Einfluss auf die Übereinstimmung der Befunde von Stanz-/Vakuumbiopsie und OP-Resektat haben könnten.

Es ergeben sich die folgenden Fragenstellungen:

Hauptfragestellung:

- Wie groß ist die zeitgleich bestimmte Validität der Stanz-/Vakuumbiopsie im Vergleich mit dem Goldstandard OP-Resektat? Welche Werte lassen sich für Sensitivität, Spezifität, positiven und negativen prädiktiven Wert der Stanz-/Vakuumbiopsie aus der dichotomisierten B-Kategorie der Stanz-/Vakuumbiopsie im Vergleich zu der des OP-Resektates bestimmen?

Weitere Fragestellungen:

- Wie groß ist die Übereinstimmung der histopathologischen Befunde von Stanz-/Vakuumbiopsie und OP-Resektat der weiblichen Brust, geschätzt mittels der beobachteten Übereinstimmung und des gewichteten Kappa-Wertes?
- Welche Faktoren haben einen Einfluss auf die Konkordanz der B-Kategorie von Stanz-/Vakuumbiopsie und OP-Resektat?

2.2 Aktueller Forschungsstand

Seit ihrer Einführung Anfang der 1990-er Jahre haben sich Stanz- und Vakuumbiopsie in der Diagnostik auffälliger Bildbefunde der Brust zunehmend durchgesetzt (18;19;21;23;25;30;32;33) und die FNA (24-26;28;30) sowie die diagnostische chirurgische Exzision (DE) (21;23) weitestgehend abgelöst. Besonders die Einführung von Mammographie-Screening-Programmen in vielen Ländern führt zu einer steigenden Anzahl auffälliger Bildbefunde der Brust (38), insbesondere nicht palpabler Befunde (21;23;25;32;39), die eine weitere histopathologische Diagnostik erforderlich machen.

Zur Lokalisation des Befundes, der Steuerung der Biopsienadeln im Brustgewebe und zur Sicherstellung, dass sich die Biopsienadel tatsächlich im bildgebenden Befund befindet, werden verschiedene bildgebende Verfahren eingesetzt. Zum Einsatz kommen Mammographie, Sonographie sowie die Magnetresonanztomographie, die mit der Stanz- oder Vakuumbiopsie kombiniert werden können.

Der breite Einsatz der Stanz-/Vakuumbiopsie erforderte verlässliche Aussagen zu Validität, Reliabilität und Sicherheit der Biopsiemethoden, sodass eine Vielzahl von Studien zu dieser Thematik publiziert wurden. Klassische Verfahren zur Beurteilung der Validität eines diagnostischen Tests sind die Berechnung von Sensitivität und Spezifität. Positiver und negativer prädiktiver Wert spiegeln die klinische Nützlichkeit eines diagnostischen Verfahrens wider. Weitere Informationen zur Übereinstimmung zweier diagnostischer Instrumente liefern Schätzer wie die beobachtete Übereinstimmung (*engl. observed agreement*) und der gewichtete Kappa-Wert verwendet. Weiterhin werden in vielen Studien Unterschätzerraten wie z.B. DCIS-/

atypische duktale Hyperplasie (ADH)-Unterschätzerraten oder die Falsch-negativ-Rate angegeben.

2.2.1 Goldstandard

Als Goldstandard, an dem sich die histopathologischen Ergebnisse der Stanz-/Vakuumbiopsie messen müssen, wird in der Regel das histopathologische Ergebnis des nach der Stanz-/Vakuumbiopsie während einer Operation (OP) gewonnenen Brustgewebes verwendet (z.B. (15;23). Da bei benignen Befunden der Stanz-/Vakuumbiopsie oft keine chirurgische Intervention indiziert ist, liegt für diese Befunde jedoch oft kein Vergleichsbefund im Sinne des Goldstandards „Pathologie des OP-Resektates“ vor. Eine Operation aus rein wissenschaftlichen Zwecken ist ethisch nicht vertretbar, sodass nur einzelne Studien über pathologische Operationsbefunde nach benigner Stanz-/Vakuumbiopsie in größerer Anzahl berichten. Verkooijen et al. (21) empfahlen beispielsweise allen Frauen, deren Ergebnis der stereotaktischen Stanzbiopsie nicht maligne war, eine Nadel-lokalisierte chirurgische Biopsie. Die Autoren ermittelten für die stereotaktische Stanzbiopsie eine Sensitivität (bezüglich eines malignen Befundes) von 0,97 (95% CI 0,95-0,98) sowie eine Spezifität von 0,99 (95% CI 0,97-1,00).

Als Alternative zum OP-Resektat wird bei Patientinnen mit benignem Ergebnis der Stanz-/Vakuumbiopsie als Goldstandard häufig ein *Follow-Up* aus bildgebenden Kontrollen (in der Regel Mammographie und gegebenenfalls Sonographie oder MRT), meist in Kombination mit einer klinischen Untersuchung eingesetzt. So sollen falsch negative pathologische Befunde der Stanz-/Vakuumbiopsie aufgedeckt werden.

Eine Arbeit nutzte die sonographische Vakuumbiopsie zur Validierung der Befunde von sonographischen Stanzbiopsien, was die Autoren selbst als neues, noch nicht belegtes Verfahren bezeichneten (26). Die sonographische Vakuumbiopsie wurde in dieser Studie zur Validierung bei Frauen mit benignen sonographischen Stanzbiopsien eingesetzt. Bei Frauen, die suspekta klinische Befunde aufwiesen, die sich selbst oder deren überweisender Arzt eine weitere Abklärung wünschten, oder bei denen eine Progression des bildgebenden Befundes im Follow-Up entdeckt wurde, wurde die sonographische Vakuumbiopsie zur Validierung der Stanzbiopsie durchgeführt.

2.2.2 Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer prädiktiver Wert

Sensitivität und Spezifität, sind gebräuchliche Schätzer der Validität eines diagnostischen Tests, die sich ebenso wie positiver und negativer prädiktiver Wert aus der Vier-Felder-Tafel berechnen lassen. Folglich ist eine Dichotomisierung des pathologischen Befundergebnisses zur Erstellung einer Vierfelder-Tafel nötig, um oben erwähnte Berechnungen durchführen zu können. Da keine standardisierten Kriterien

zur Durchführung der Dichotomisierung vorliegen, wird diese in verschiedenen veröffentlichten Arbeiten unterschiedlich gehandhabt, was die Vergleichbarkeit der Ergebnisse erschwert.

Besonders Befunde der B-Kategorie 3 bereiten bei der Einordnung in zwei Kategorien (eindeutig maligne versus eindeutig benigne) Schwierigkeiten, erfolgt die Klassifizierung der Pathologie von Stanz-/Vakuumbiopsien gemäß Leitlinien (35;37) sonst doch mittels der B-Kategorie in einem mehr als zweistufigen System. Die Kategorie B3 umfasst eine heterogene Gruppe histopathologischer Läsionen mit unsicherem Malignitätspotenzial (35;37). Dazu gehören unter anderem folgende Läsionen: papilläre Läsionen, ADH, lobuläre intraepitheliale Neoplasie (LIN), Phylloides Tumor, radiäre Narbe, komplexe sklerosierende Läsion. Die Beurteilung dieser Läsionen bereitet Pathologen Schwierigkeiten. In einer Arbeit von Stang et al. (28) wurde die Übereinstimmung der B-Kategorie von Stanz- und Vakuumbiopsien nach Begutachtung durch mehrere Pathologen untersucht. Nicht-Übereinstimmung der Befunde trat mit 49,5% aller Diskordanzen am häufigsten zwischen den Kategorien B2 und B3 auf.

Die Sensitivität der Stanzbiopsie wird in der Literatur mit Werten zwischen 83% und 98% beziffert (40). Für die Vakuumbiopsie wird die Sensitivität mit 96% bis 99% (40) beschrieben. Je nach bildgebendem Verfahren unterscheiden sich jedoch die ermittelten Werte.

Die Ergebnisse der gepoolten Sensitivität, die Bruening et al. (15) in ihrer Übersichtsarbeit ermittelten, sind in Tab. Nr. 1 dargestellt. Die niedrigste Sensitivität der bildgestützten Biopsieverfahren weist hier die MRT-Stanzbiopsie auf (83,3%). Arbeiten zur MRT-Vakuumbiopsie wurden in diese Metaanalyse nicht eingeschlossen. Hohe Sensitivitätswerte erzielen die stereotaktisch und sonographisch gestützten Stanz- und Vakuumbiopsieverfahren, wobei die Präzision der Schätzung für die sonographisch gestützte Vakuumbiopsie geringer ist (breiteres Konfidenzintervall).

Tab. Nr. 1: Gepoolte Sensitivität der verschiedenen Biopsieverfahren nach Bruening et al. (15)

Biopsiemethode	Sensitivität (%)	95%-CI
Stereotaktische Stanzbiopsie	97,8	95,8-98,9
Stereotaktische Vakuumbiopsie	99,2	98,1-99,6
Sonographische Stanzbiopsie	97,7	97,2-98,2
Sonographische Vakuumbiopsie	96,5	81,2-99,4
MRT-Stanzbiopsie	83,3	43,5-96,5
Frei-Hand-Stanzbiopsie	85,8	75,8-92,1

Insgesamt stufen Bruening et al. die Evidenz der Studien als gering ein (15). Die Evidenz der MRT-gestützten Stanzbiopsie wird bei einer eingeschlossenen Studie mit geringer Fallzahl als insuffizient betitelt. Zur Spezifität finden sich in dieser Übersichtsarbeit keine Angaben.

Ein Überblick über die Ergebnisse einiger exemplarischer Studien, die sich mit der Ermittlung von Sensitivität, Spezifität und prädiktiven Werten der Stanz-/Vakuumbiopsie befassen, ist in Tab. Nr. 2 auf Seite 9 und 10 dargestellt. Bei einem Teil der Arbeiten werden auch Angaben zur Spezifität gemacht. Zu beachten ist jedoch, dass die gezeigten Arbeiten unterschiedliche Einschlusskriterien zur Patientenrekrutierung verwendeten, was die direkte Vergleichbarkeit erschwert.

Die Angaben zum positiven prädiktiven Wert der Studien in Tab. Nr. 2 schwanken zwischen 0,27 und 1,0. Die niedrigsten Werte wurden von Fischer et al. (16) für die MRT-Vakuumbiopsie ermittelt. Ein positiver prädiktiver Wert von 1,0 gibt an, dass keine falsch positiven Testergebnisse vorliegen. Für den negativen prädiktiven Wert liegen Ergebnisse von 0,87-0,99 vor (Literaturhinweise siehe Tab. Nr. 2). Den niedrigsten Wert mit 0,87 ermittelten Dhillon et al. (41) in ihrer Arbeit zur stereotaktischen Vakuumbiopsie. Die meisten Ergebnisse anderer Studien liegen über 0,95. Ein negativer prädiktiver Wert von 1,0 impliziert das Fehlen falsch-negativer Befunde.

Tab. Nr. 2: Übersicht der Literatur zu Sensitivität, Spezifität, positivem und negativem prädiktiven Wert

Autor, Jahr	Biopsieverfahren	N Biopsien	Sn* (95%-CI)	Sp* (95%-CI)	PPW* (95%-CI)	NPW* (95%-CI)
Bianchi, 2009 (38)	Stereotaktische VB+	50	0,72-0,97	0,43-1,00	-	-
Brenner, 2001 (42)	Stereotaktische SB	1003	0,92	0,98	0,93	0,97
Britton, 1997 (27)	Stereotaktische, sonographische SB	202	0,89	0,88	1,00	-
Ciatto, 2007 (43)	Stereotaktische, sonographische VB, SB	4035	0,94 (0,93-0,96)	0,88 (0,87-0,90)	0,85 (0,83-0,87)	0,96 (0,95-0,97)
Cipolla, 2006 (44)	Stereotaktische SB	426	0,96	0,93	0,99	-
Crystal, 2005 (45)	Sonographische SB	715	0,96	-	-	-
Delle, 2004 (46)	Sonographische SB	169	0,97	1,00	-	-
Dhillon, 2005 (41)	Stereotaktische VB	150	0,71	1,00	1,00	0,87
Dillon, 2005 (47)	Sonographische, stereotaktische, klinische SB	2427	0,91	-	-	-
Fajardo, 2004 (30)	Stereotaktische, sonographische SB alle	1681	0,89 0,97 0,91	1,00 1,00 1,00	1,00 1,00 1,00	0,96 0,99 0,97
Fischer, 2009 (16)	MRT VB	389	-	-	0,27	-
Han, 2003 (48)	Stereotaktische SB	271	0,82-0,90	-	-	-
Ibrahim, 2001 (34)	Sonographische, stereotaktische SB	298	0,87 (0,78-0,94)	0,99 (0,96-1,00)	0,95 (0,92-1,00)	-
Kettritz, 2004 (13)	Stereotaktische VB	2874	>0,99	-	-	>0,99

* Sn = Sensitivität, Sp = Spezifität, PPW = positiver prädiktiver Wert, NPW = negativer prädiktiver Wert; **M = Metaanalyse, ***R = Review; + = Vakuumbiopsie; ++SB = Stanzbiopsie; #ABBI = advanced breast biopsy instrumentation

Tab. Nr. 2: Übersicht der Literatur zu Sensitivität, Spezifität, positivem und negativem prädiktiven Wert (Fortsetzung)

Autor, Jahr	Biopsieverfahren	N Biopsien	Sn* (95%-CI)	Sp* (95%-CI)	PPW* (95%-CI)	NPW* (95%-CI)
Kirshenbaum 2003 (49)	Stereotaktische SB	506	0,98	0,93	0,86	0,99
Peters, 2008 (50)	Stereotaktische SB	899	1,00	-	-	-
Verkooijen, 2000 (23), M**	Stereotaktische SB	865	0,97	1,00	-	-
Verkooijen, 2002 (21)	Stereotaktische SB	871	0,97 (0,9-0,98)	0,99 (0,97-1,00)	-	0,96
Weber, 2005 (51)	Stereotaktische VB, ABBI# stereotaktisch	413	0,97 0,97	-	-	0,99 0,99
Wiratkapun, 2010 (33)	Stereotaktische VB	64	0,96	-	-	-
Wong, 2003 (29)	Stereotaktische SB	150	0,93-0,96	0,98-1,00	0,98-1,00	0,94-0,97
Youk, 2008 (26)	Sonographische SB	2420	0,96	-	-	-
Yu, 2010 M, R*** (22)	stereotaktische, sonographische, MRT VB	5571	0,98 (0,97-0,98)	0,99 (0,99-0,99)	-	-

* Sn = Sensitivität, Sp =Spezifität, PPW = positiver prädiktiver Wert, NPW = negativer prädiktiver Wert; **M = Metaanalyse, ***R = Review; + = Vakuumbiopsie;
 ++SB = Stanzbiopsie; #ABBI = advanced breast biopsy instrumentation

Es existiert jedoch kein allgemein anerkanntes Kriterium, wie die Zuordnung der pathologischen Resultate der Biopsien in die Gruppen der Vier-Felder-Tafel zu erfolgen hat. Gerade der Umgang mit den schwierig zu beurteilenden Läsionen, wie sie unter der Kategorie B3 zusammengefasst werden, wird sehr unterschiedlich gehandhabt. Diese Tatsache schmälert die Möglichkeit des Vergleiches von Validitätsparametern verschiedener Studien. Tab. Nr. 2 auf den Seiten 9 bis 10 kann daher nur eine Übersicht über Sensitivität, Spezifität und prädiktive Werte liefern.

Die B-Kategorie setzt sich zur pathologischen Beurteilung von Stanz-/Vakuumbiopsien international mehr und mehr durch. Allerdings liegen wenige Arbeiten vor, die die Validität der beiden Biopsieverfahren an Hand der B-Kategorie einschätzen.

2.2.3 Validierung unter Verwendung der B-Kategorie

Britton et al. verwendeten in ihrer Studie die B-Kategorie zur Validierung von sonographisch und stereotaktisch gestützten Stanzbiopsien von Screeningpatientinnen (27). Als Goldstandard diene das pathologische Ergebnis des OP-Resektates bzw. das Ergebnis des *Follow-Up*. Für 111 der 202 Patientinnen lagen histologische Ergebnisse von OP-Resektaten vor. Britton et al. ermittelten eine „absolute Sensitivität“, errechnet als Prozentsatz aller Krebsfälle mit B5-Befund in der Biopsie von 89,3% (27). Für invasive Karzinome bzw. für das DCIS geben sie eine absolute Sensitivität von 93,0% bzw. 66,6% an. Als „komplette Sensitivität“ bezeichnen sie den Prozentsatz aller Krebsfälle mit Befunden von B3-B5 in der Biopsie, den sie mit 93,2% angeben. Für die Spezifität geben die Autoren einen Wert von 88,7% an, beschreiben jedoch nicht explizit, welche Befunde der B-Kategorie Grundlage für die Berechnung waren. Den positiven prädiktiven Wert berechneten Britton et al. für einen B5-Befund der Stanze mit 100%. Die Falsch-negativ-Rate, von den Autoren definiert als den Anteil der Stanzbiopsien mit B2-Befunden und letztlich malignem Befund an allen Krebsfällen der Studie, beträgt in dieser Arbeit 3,9%. In dieser Schätzung der Falsch-negativ-Rate nicht enthalten sind Stanzbiopsien der Kategorie B1, von denen drei weitere im chirurgischen Biopstat einen malignen Befund aufwiesen. Die Berechnung der Validitätsschätzer folgt in dieser Studie keiner einheitlichen Dichotomisierung der Befunde.

Auch Ibrahim et al. verwendeten die B-Kategorie zur Validierung von stereotaktisch und sonographisch gestützten Stanzbiopsien (34). Die Autoren führten zwei weitere modifizierte Gruppen der B-Kategorie ein. Als B2r bezeichneten sie gutartige Befunde, die jedoch nicht sicher repräsentativ für die mammographisch sichtbare Läsion waren. Des Weiteren unterteilten sie die Gruppe B3 in B3a und B3b. Unter B3a wurden benigne Läsionen zusammengefasst, die mit einem Malignom assoziiert sein könnten, wie die radiäre Narbe, die komplex sklerosierende Läsion und intraduktale Papillome.

Als B3b bezeichneten Ibrahim et al. atypische epitheliale Proliferationen wie die atypische duktale Hyperplasie (ADH). Als positives Testergebnis galten in dieser Arbeit Biopsie-Resultate von B3b, B4 und B5. Befunde der Kategorie B2, B2r und B3a wurden als negatives Biopsieergebnis gewertet. 298 Stanzbiopsien wurden durchgeführt, 107 chirurgische Resektate lagen vor (43 davon bei Stanzbiopsien der Kategorie B1-B3a, 65 bei Stanzbiopsien der Kategorie B3b-B5). Die Studie belegt eine Sensitivität der Stanzbiopsie von 87,7% (95%-CI 77,9-94,2%), eine Spezifität von 99,4% (95%-CI 96,4-100,0%) und einen positiven prädiktiven Wert von 98,5% (95%-CI 91,7-100,0%). Wie der *Follow-Up* nicht operierter Patientinnen durchgeführt wurde, wird nicht beschrieben. Lediglich eine mittlere Nachverfolgungszeit von 15,8 Monaten wird angegeben.

Fischer et al. (16) untersuchten mit Hilfe der B-Kategorie 389 MRT-Vakuumbiopsien. Bei Patientinnen mit Befunden der Kategorie B3 wurde je nach Empfehlung einer radiologisch-pathologischen Konferenz eine Operation oder einer MRT-Kontrolle nach sechs Monaten durchgeführt. Die Autoren berichten über zwei Fälle falsch negativer Biopsien der B-Kategorie B1-B2. Von 50 B3-Fällen wurden 29 operiert, von denen wiederum drei Patientinnen ein intraduktales Karzinom aufwiesen. Dies entspricht einer Befundunterschätzung von 6%. Obwohl vermutlich aus den Daten potenziell berechenbar, geben Fischer et al. in ihrer Veröffentlichung an Validitätsschätzern lediglich einen positiven prädiktiven Wert von 27,3% an. Wie die Dichotomisierung in positive und negative Testergebnisse durchgeführt und wie diesbezüglich mit den B3-Läsionen verfahren wurde, wird nicht berichtet.

Die Validierung der stereotaktischen Vakuumbiopsie ist Thema einer Studie von Dhillon et al. (41). Es wurden 150 Vakuumbiopsien durchgeführt und mittels der B-Kategorie beurteilt. Analog zur B-Kategorie der Stanze wurden die OP-Resektate mit H1-H5 beurteilt. Patientinnen mit Biopsiebefunden der Kategorie B4-5 wurden operiert. Bei B3-Befunden erfolgte je nach Entscheidung eines multidisziplinären Teams eine konservative Therapie mit Nachbeobachtung oder eine diagnostische chirurgische Abklärung. 58,7% der Patientinnen zeigten Befunde der Kategorie B1-2. Keine dieser Frauen wurde operiert. Im *Follow-Up* (Median 48 Monate) wurde kein Karzinom entdeckt. Dhillon et al. ermittelten einen positiven prädiktiven Wert von 98%. Eine Patientin wies in der Stanze einen B4-Befund auf, der als falsch-negativer Befund gewertet wurde. Die Autoren schlossen in die Berechnung von Sensitivität, Spezifität und prädiktiven Werten nur die operierten Patientinnen ein. Dabei wurde die Trennlinie zwischen positivem und negativem Befund z.T. an der Invasivität festgemacht, jedoch für die Berechnung der einzelnen Schätzer unterschiedlich gehandhabt. Für die Ermittlung der Sensitivität von 71,4% wurden als positive Biopsiebefunde lediglich die Befunde der Kategorie B5b als Anteil aller im OP-Resektat invasiven Karzinome

verwendet. Ebenso wurde für die Berechnung des positiven prädiktiven Wertes verfahren. Da sich alle Befunde von B5b-Vakuumbiopsien im OP-Präparat als invasive Karzinome erwiesen, erklärt sich der positive prädiktive Wert von 100%. Für die Ermittlung des negativen prädiktiven Wertes von 87% wurden die 27 B5a-Fälle, die sich im OP-Resektat als in situ Karzinome bestätigten, durch alle B5a-Fälle der Vakuumbiopsie mit invasivem oder in situ Karzinom im OP-Resektat dividiert. Nicht in diesem Rechenvorgang enthalten waren die Biopsien mit B5a-Befund, die im OP-Resektat Befunde der Kategorie H2-H4 aufwiesen. Die Spezifität wird mit 100%, ermittelt aus null von null, angegeben, was keiner mathematisch korrekten Rechenoption entspricht. Die Vakuumbiopsien mit B1-B2 Befund, die im *Follow-Up* nachuntersucht wurden, scheinen in die Berechnung nicht eingegangen zu sein.

2.2.4 Beobachtete Übereinstimmung und der gewichtete Kappa-Wert

Zur Beurteilung der Übereinstimmung von Stanz- und Vakuumbiopsien gegenüber dem Referenzstandard werden Schätzer wie die beobachtete Übereinstimmung (*observed agreement*) oder der gewichtete Kappa-Wert eingesetzt. Dieser wurde 1977 von Landis und Koch beschrieben (52). Im Gegensatz zur Sensitivität und Spezifität können mittels der beobachteten Übereinstimmung und des gewichteten Kappa-Wertes auch Testverfahren mit mehrstufigen Variablen aus einer n*k-Tafel verglichen werden. Dies ermöglicht beispielsweise für die fünfstufige B-Kategorie einen Vergleich der Befunde von Stanz-/Vakuumbiopsie und OP-Resektat ohne Dichotomisierung.

Olaya et al. (24) berichten eine Übereinstimmung der pathologischen Befunde von sonographischen und stereotaktischen Biopsien und chirurgischem Resektat in 71,8% der Fälle. Ough et al. (53) ermittelten eine exakte Übereinstimmung der Tumorphistologie von Stanz-/Vakuumbiopsie und OP-Resektat in 86% der Fälle in einem Patientenkollektiv mit 93% malignen Befunden in klinisch und sonographisch gestützten Stanz-, sowie stereotaktisch gestützten Vakuumbiopsien. In der Arbeit von Wiratkaput et al. (33) an 64 Frauen beschreiben die Autoren eine beobachtete Übereinstimmung von 93,8% (95%-Konfidenzintervall (CI) 84,8-98,3) und einen Kappa-Wert von 0,87 (95%-CI 0,68-1,0) der Befunde von stereotaktische Vakuumbiopsien im Vergleich mit dem chirurgischen Resektat bzw. einer mindestens zweijährigen Nachbeobachtung. Dieses Ergebnis entspricht nach der Klassifikation von Landis und Koch (52) einem beinahe perfekten Grad an Übereinstimmung. Eine Übereinstimmung von 93-95% zwischen Pathologie der Biopsie und des OP-Resektates bzw. dem *Follow-Up* berichten Verkooijen et al. in einer Meta-Analyse (23).

Eine Übereinstimmung der Befunde von stereotaktischen und sonographischen Stanzbiopsien mit dem Goldstandard OP-Resektat bzw. *Follow-up* von 84,2% für invasive Karzinome bzw. 82% für das duktales Carcinoma in situ (DCIS) belegen die

Daten von Fajardo et al. (30). Nach einer Klassifizierung der pathologischen Befunde in drei Gruppen (benigne, prä-maligne Befunde (atypische duktale Hyperplasie (ADH), atypische lobuläre Hyperplasie und lobuläre Neoplasie) und maligne Pathologie (DCIS, invasives Mammakarzinom, nicht vom Brustgewebe ausgehendes Karzinom) berichten die Autoren eine Übereinstimmung der Befunde in 97,5% aller untersuchten Fälle, in 99,2% der sonographischen und in 97,2% der stereotaktischen Stanzbiopsien.

Wong et al. (29) ermittelten in ihrer Studie eine Übereinstimmung der pathologischen Ergebnisse von Stanzbiopsie und chirurgischem Resektat bzw. *Follow-Up* in 95,8% der Fälle für Biopsienadeln der Dicke 14 Gauge (G) und 98,2% der Fälle für Nadeln der Größe 16G. Eine Übereinstimmung der Befunde von Biopsie und OP-Resektat bzw. *Follow-Up* von 96% berichten Youk et. al (26) in ihrer Arbeit zur sonographischen Stanzbiopsie. Ciatto et al. (43) ermittelten in ihrer Arbeit eine beobachtete Übereinstimmung von 92,8% (95%-CI 90,3–95,2) für die Stanz- und 91,9% (95%-CI 90,1–93,6) für die Vakuumbiopsie. Je nach bildgebendem Verfahren betragen die Werte 90,4% (95%-CI 88,8–91,9) für sonographisch und 90,4% (95%-CI 88,8–91,9) für stereotaktisch gestützte Biopsien. Übereinstimmung der histologischen Befunde von stereotaktischer Stanzbiopsie und OP-Resektat bzw. *Follow-Up* von 100% für palpable und 88,6% für nicht palpable Läsionen ergab die Arbeit von Cipolla et al. (44).

2.2.5 Unterschätzerraten / Falsch-Negativ- und Falsch-Positiv-Rate

Weiterhin werden für Stanz-/Vakuumbiopsien häufig Unterschätzerraten publiziert. Besonders häufig finden sich in der Literatur Angaben zu ADH- und DCIS-Unterschätzerraten. Sie sind von besonderer klinischer Relevanz, da sie eine Einschätzung des Risikos, dass z.B. bei einer prämaligen Läsion wie der ADH in der Stanz-/Vakuumbiopsie möglicherweise im chirurgischen Resektat ein maligner Befund (in situ oder invasiv) entdeckt wird, ermöglichen und so die Planung weiterer diagnostischer und / oder therapeutischer Maßnahmen beeinflussen.

Zur Beurteilung von Unter- und Überschätzung eines Befundes werden weiterhin die Falsch-negativ- und die Falsch-positiv-Rate verwendet, die sich aus der Vier-Felder-Tafel bestimmen lassen.

Eine Übersicht über die in der Literatur belegten Werte für ADH- und DCIS-Unterschätzerraten liefert Tab. Nr. 3 auf Seite 15. Die Metaanalyse von Bruening et al. (15) gibt einen Überblick über ADH- und DCIS-Unterschätzerraten der verschiedenen Biopsieverfahren.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die ermittelten ADH-Unterschätzerraten der beschriebenen Arbeiten meist höher als die DCIS-Unterschätzerraten liegen. Vakuumbiopsien scheinen geringere ADH- und DCIS-Unterschätzerraten als Stanzbiopsien aufzuweisen.

Tab. Nr. 3: Übersicht der Literatur über ADH- und DCIS-Unterschätzerraten

Autor, Jahr	Biopsieverfahren	N	ADH-UR*	DCIS-UR*
		ADH/DCIS	% (95%-CI)	% (95%-CI)
Bruening, 2010 R**, M*** (15)	stereotaktische SB+	-	43,5 (35,7-51,7)	24,4 (18-32,1)
	stereotaktische VB++		21,7 (17,7-26,4)	13 (11,1-15,1)
	sonographische SB		29,2 (23,4-35,9)	35,5 (27,1-45)
Chapellier, 2006 (54)	stereotaktische VB	7/52	28,6	21,2
Dhillon, 2006 (41)	stereotaktische VB	9/34	11	12
Fajardo, 2004 (30)	stereotaktische SB	53/144	45,3	21,5
	sonographische SB			
Fischer, 2009 (16)	MRT VB	6//30	-	20
Kettritz, 2004 (13)	stereotaktische VB	141/422	24	12
Kim, 2008 (55)	sonographische VB	3/27	33	7
O'Flynn, 2010 R (18)	SB	-	bis zu 56	16 - 55,5
	sonographische VB		20	10
Olaya, 2010 (24)	VB	-/35	-	26,0
Ough, 2011 (53)	klinische,	-/43	-	23
	sonographische SB,			
	stereotaktische VB			
Penco, 2010 (32)	stereotaktische VB	99/800	28,2	17,9
Peters, 2008 (50)	stereotaktische SB	-/185	-	28
Rovera, 2008 (39)	stereotaktische VB	-/58	-	31
Salem, 2009 (25)	stereotaktische VB	11/47	18,2	19,2
Schueller, 2008 R (19)	sonographische SB, VB	-/-	bis zu 56	16-55,5
Teng-Swan, 2008 (20)	stereotaktische VB	61/-	23	-
Verkooijen, 2000 M (23)	stereotaktische SB	84/140	40	15
			26-56)	(8-26)
Verkooijen, 2002 (21)	stereotaktische SB	-/190	-	17 (12-22)
Weber, 2005 (51)	stereotaktische VB	-/40	-	15
Wiratkapun, 2010 (33)	stereotaktische VB	6/9	50	0
Youk, 2008 (26)	sonographische SB	27/126	52	29
Yu, 2010 M, R (22)	stereotaktische, sono- graphische, MRT VB	587/1720	20,9 (0,18-0,25)	11,2 (0,10-0,13)

*ADH-UR = ADH-Unterschätzerrate, DCIS-UR = DCIS-Unterschätzerrate; 95% CI = 95%-CI-Intervall; **R = Review; ***M = Metaanalyse; +SB = Stanzbiopsie; ++VB = Vakuumbiopsie;

In einigen Studien werden so genannte *High-Risk*-Unterschätzerraten oder B3-Unterschätzerraten angegeben, die verschiedene Hoch-Risiko-Läsionen zusammenfassen. Diese sind aus Gründen der Vergleichbarkeit nicht in der Tab. Nr. 3 (S. 15) aufgeführt. Die in der Literatur angegebenen *High-Risk*-Unterschätzerraten schwanken zwischen 3,4% und 35,1% (30;47). Sie sind nur schwierig miteinander zu vergleichen, da in verschiedenen Arbeiten unterschiedliche Läsionen als *High-Risk*-Läsionen definiert und zur Berechnung der entsprechenden Unterschätzerraten zusammengefasst werden, was zu Verzerrung der Unterschätzerraten im Sinne des Spektrumbias führt.

Zum Vergleich mit den Daten der vorliegenden Arbeit hingegen gut geeignet ist die Studie von Fischer et al (16), da die Autoren die B-Kategorie zur Berechnung von Unterschätzung verwenden. In die Studie wurden retrospektiv Frauen mit einem MRM-BIRADS 4 und 5 (56) eingeschlossen. Die Autoren ermittelten eine Unterschätzerrate von B3-Befunden von 6% für MRT-Vakuumbiopsien.

O'Flynn et al. (18) beziffern in ihrer Studie die Falsch-negativ-Rate der sonographischen Stanzbiopsie mit 0-9%. Für die sonographische Vakuumbiopsie beträgt die Falsch-negativ-Rate 0,6-5,2%, für die stereotaktische Vakuumbiopsie 1,3-3,3%.

Dillon et al. (47) beschreiben Falsch-negativ-Raten von 1,7% für sonographisch gestützte Stanzbiopsien, 8,0% für stereotaktisch gestützte Stanzbiopsien und 13,0% für klinisch geführte Stanzbiopsien. Britton et al. beziffern die Falsch-negativ-Rate in ihrer Arbeit zu stereotaktischen und sonographischen Stanzbiopsien mit 3,9%(27). Salem et al. konnten innerhalb eines dreijährigen Follow-Up keine falsch-negativen Befunde feststellen (25). Eine Falsch-negativ-Rate von 0,4% beschreiben Schueller et al. in ihrem Review zu sonographischen Stanz-/Vakuumbiopsien (19). Mit einem Wert von 6% darüber liegt die von Wiratkapun et al. ermittelte Falsch-negativ-Rate stereotaktischer Vakuumbiopsien (33). Fajardo et al. beziffern die Falsch-negativ-Rate stereotaktischer und sonographischer Stanzbiopsien mit 9% (30).

Falsch-negativ- und Falsch-positiv-Raten für stereotaktisch und sonographisch gestützte Stanz- und Vakuumbiopsien ermittelten Ciatto et al. (43). Die Werte wurden jeweils doppelt bestimmt, je nachdem, ob Fälle mit einer niedrigeren histologischen Einstufung nach chirurgischer Resektion als falsch-positiv oder als richtig-positiv eingestuft wurden. Bei Einstufung als falsch-positiv beträgt die Falsch-positiv-Rate 18,5% (95%-CI 16,4–20,5) und die Falsch-negativ-Rate 4,4% (95%-CI 3,4–5,4). Werden diese Fälle als richtig-positiv klassifiziert, wird eine Falsch-positiv-Rate von 15,2% (95%-CI 13,3–17,1) und eine Falsch-negativ-Rate von 4,4% (95%-CI 3,4–5,4) angegeben. Unterschätzung von Malignität beschreiben Ciatto et al. in 26,6% (95%-CI 22,9-30,3) aller Biopsien, in 37,3% (95%-CI 28,9–45,7) der sonographisch und

stereotaktisch gestützten 14 Gauge Stanzbiopsien und in 23,4% (95%-CI 19,4–27,4) der sonographisch und stereotaktisch geführten 11 Gauge Vakuumbiopsien (43).

2.2.6 Erklärungen für falsch-positive und falsch-negative Befunde der Stanz-/Vakuumbiopsie in der Literatur

Falsch-negative Befunde (maligne Histologie im OP-Resektat trotz benignem Befund in der Stanz-/Vakuumbiopsie) werden in der Literatur unterschiedlich begründet. Beschriebene Ursachen für falsch-negative Biopsiebefunde sind:

- technisches Versagen (19;21)
- Missinterpretation von Biopsiegewebe und OP-Resektat (21;30)
- akzidentelle Diagnose maligner Befunde im OP-Resektat (21)
- histologische Heterogenität eines bildgebenden Areals (26)

In einer Review-Arbeit von Schueller et al. (19) zur sonographisch gestützten Stanz-/Vakuumbiopsie werden folgende technische Schwierigkeiten als mögliche Ursache falsch-negativer Befunde aufgeführt: Fehler in der Zielführung der Biopsienadel, schlechte Visualisierung von Läsion oder Biopsienadel in der Sonographie, Mobilität der Läsion, tief sitzende oder zentrale Läsionen in einer großen Brust, dichtes, fibrotisches Gewebe, welches das Passieren der Biopsienadel behindert, Bewegung oder *Incompliance* der Patientin, kleine Läsionen ≤ 5 mm, Verschleierung der Läsion in der Sonographie durch anfallendes Blut. Verkooijen et al. beschreiben das Fehlen des Mikrokalkes in der Präparateradiographie oder Bildnachweis, dass die Läsion nicht von der Biopsienadel penetriert wurde als technische Schwierigkeiten, die zu falsch-negativen Biopsiebefunden führen können (21).

Als Ursachen für falsch-positive Biopsieresultate werden in der Literatur genannt:

- fehlerhafte chirurgische Exzision (21;30)
- pathologische Fehlinterpretation (21;30)
- Komplettentfernung des bildgebenden Befundes durch die Biopsie

Eine mögliche komplette Entfernung von bildgebenden Befunden wird in vielen Studien beschrieben (13;15;16;18;19;21;23;25;26;30-33;39;41;42;47;50;51;57;58). Wie genau eine Komplettentfernung jedoch nachgewiesen oder von beispielsweise einer chirurgisch fehlerhaften Exzision eines Befundes abgegrenzt wird, bleibt unklar. Im Diskussionsteil dieser Arbeit soll ausführlicher auf die Problematik einer möglichen Komplettentfernung eingegangen werden (siehe „Diskussion“ S. 48). Es sei jedoch erwähnt, dass die Meinungen in der Literatur zu dieser Thematik deutlich differieren. Krainick-Strobel et al. setzten beispielsweise die sonographisch gestützte Vakuumbiopsie gezielt zur Entfernung von in der Sonographie auffälligen benignen Befunden ein (58). Die Autoren konnten eine Komplettentfernung benigner Befunde mit einem maximalen Durchmesser von 18 mm in 83,5% der Fälle erreichen. Penco et al

hingegen stellten für die stereotaktisch gesteuerte Vakuumbiopsie fest, dass zwar eine Entfernung von Mikrokalkarealen bis zu einem Durchmesser von 10 mm in 70% der Fälle durch die Vakuumbiopsie realisiert werden kann, die komplette Entfernung des Mikrokalkes aber nicht die komplette Entfernung eines Karzinoms sicherstellen kann (32). Sie bezeichnen die stereotaktische Vakuumbiopsie deshalb ausdrücklich als ein nicht therapeutisches Verfahren, berichten jedoch auch, dass die Kompletterentfernung des Mikrokalkes die Unterschätzerraten und die diagnostische Übereinstimmung verbessert.

2.3 Material und Methoden

2.3.1 Einführung

Zur Bearbeitung der Fragestellung wurden Daten der Diagnose-Optimierungs-Studie (DIOS) verwendet. Dabei handelt es sich um ein vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) gefördertes Projekt (Förderkennzeichen 01ZP0507) des Institutes für Klinische Epidemiologie (IKE) der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg (MLU). Ein positives Votum der Ethik-Kommission vom 22. Mai 2005 lag vor. Die DIOS-Studie verlief über den Zeitraum 1. August 2005 bis 31. Januar 2011. Ziel der Studie war die Ermittlung der Inter- und Intraobserverreliabilität der histopathologischen Beurteilung von Stanz- und Vakuumbiopsien der weiblichen Brust. Weiterhin sollte mittels eines Follow-up-Fragebogens und dem Vergleich der Befunde der Stanz-/Vakuumbiopsie mit denen der chirurgischen Operationsresektate eine Validierung der pathologischen Befundung der Stanz-/Vakuumbiopsien erfolgen (59). Für die vorliegende Arbeit wurden Daten der ersten Förderphase (1. August 2005 bis 31. Juli 2008) verwendet. Planung und Durchführung des Projektes orientierten sich an der *Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy Initiative (STARD)* (60), den *European Guidelines for Quality Assurance in Breast Cancer Screening and Diagnosis* (61), der Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland (62) und der Interdisziplinären Stufe-3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms (63).

Eingeschlossen wurden Patientinnen, die auf Grund eines auffälligen Befundes in der klinischen Untersuchung oder einem bildgebenden Verfahren eine Stanz- oder Vakuumbiopsie der Brust in der Klinik für diagnostische Radiologie des Universitätsklinikums der MLU erhielten. Darunter befanden sich auch Teilnehmerinnen des Mammographiescreeningprogrammes, welches während der Rekrutierungsphase von DIOS begann. Nicht eingeschlossen wurden jedoch Screeningpatientinnen, deren Läsionen sonographisch darstellbar waren, und die

direkt durch den zum Screening zertifizierten Radiologen eine sonographisch gestützte Stanz-/Vakuumbiopsie erhielten.

Die Aufarbeitung und Begutachtung des bioptisch gewonnenen Mammagewebes erfolgte durch die Mitarbeiter des Institutes für Pathologie der hiesigen medizinischen Fakultät sowie Prof. Dr med. W. Böcker und PD Dr. med. T. Decker am Gerhard-Domagk-Institut für Pathologie der Universitätsklinik Münster.

Den Patientinnen wurde zwei Wochen nach der Biopsie ein standardisierter Fragebogen postalisch zugesandt. Fand eine chirurgische Abklärung eines bioptierten Herdes statt, so wurde der histopathologische Befund des OP-Resektates im Institut für Pathologie der MLU oder bei externen Pathologen abgefragt. Die Befunde wurden in ein standardisiertes Case Report Form (CRF) überführt und in eine Datenbank eingegeben.

2.3.2 Rekrutierung der Patientinnen

Die Frauen wurden in der Mammographie-Sprechstunde des Zentrums für Radiologie der Universitätsklinik und in der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Krankenhaus St. Elisabeth und St. Barbara Halle durch direkte Ansprache auf die Teilnahmemöglichkeit an der DIOS-Studie aufmerksam gemacht. Die Aufklärung und das Einholen der Einverständniserklärung erfolgten durch die betreuenden Ärzte der Klinik für Diagnostische Radiologie. Es bestanden die folgenden Ein- und Ausschlusskriterien zur Studienteilnahme:

Einschlusskriterien:

- Frauen mit diagnostizierten Abnormitäten des Brustgewebes, welche innerhalb des Zeitraums vom 24. April 2006 bis zum 31. Juli 2008 zur Stanz- oder Vakuumbiopsie an das Zentrum für Radiologie der Universitätsklinik und Poliklinik für diagnostische Radiologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg überwiesen werden

Ausschlusskriterien

- kein Wohnsitz in Deutschland
- unzureichende Kenntnisse der deutschen Sprache

Zu Abnormitäten des Brustgewebes zählten auffällige Tast- oder Bildbefunde sowie klinische Symptome wie blutige Mamillensekretion, Schmerzen, Mamillenretraktion, Hauteinziehung oder –verdickung, Hautläsionen und axilläre Adenopathie.

2.3.3 Bildgebende Verfahren

An bildgebenden Verfahren kamen die Mammographie, die Sonographie und die Magnetresonanztomographie (MRT) zum Einsatz. Für jede Patientin musste eine

Mammographieaufnahme vorliegen. Wurden zusätzlich Sonographie oder MRT durchgeführt, erfolgte die Dokumentation in der DIOS-Studie nur für das Verfahren, welches bei der Stanz-/Vakuumbiopsie verwendet wurde. Die Ergebnisse der bildgebenden Verfahren sowie der Stanz-/Vakuumbiopsie wurden von den Ärzten der Klinik für Diagnostische Radiologie der MLU schriftlich festgehalten. Dafür wurden in Anlehnung an das *Breast Imaging Reporting and Data System (BIRADS)* (64) entwickelte CRFs für Mammographie, Sonographie, MRT und die Stanz-/Vakuumbiopsie verwendet.

2.3.4 Gewinnung des Brustgewebes durch Biopsie

Die Gewebeentnahmen erfolgten mittels Vakuumstanz- oder Hochgeschwindigkeitsbiopsie, welche vom ärztlichen Personal der Universitätsklinik für diagnostische Radiologie durchgeführt wurden. Die Biopsie wurde durch bildgebende Verfahren (Mammographie, Sonographie, Magnetresonanztomographie (MRT)) gestützt. Folgende vier Methoden wurden angewandt:

- Stereotaktische Vakuumbiopsie
- Sonographisch-gestützte Stanzbiopsie
- Sonographisch-gestützte Vakuumbiopsie
- MRT-gestützte Vakuumbiopsie

Bei der stereotaktischen Vakuumbiopsie wurde das Mammotome der Firma Endo-Surgery (Norderstedt) verwendet. Die Patientinnen wurden auf einem speziellen stereotaktischen Tisch (Fisher Imaging Stereotacit Prone Table, Denver, CO) gelagert. Nadeln der Größe 8 oder 11 Gauge konnten eingesetzt werden. Vor Beginn der Biopsie mussten zwei orthogonale mammographische Aufnahmen vorliegen. Einstichstelle und Winkel waren so zu wählen, dass im Falle eines malignen Befundes die chirurgische Entfernung des Stanzkanals möglich war. Nach der Gewebeentnahme wurden Kontrollmammographien angefertigt. Waren Mikrokalzifikationen radiologisch sichtbar, wurde eine Präparateradiographie der entnommenen Zylinder durchgeführt. Für die sonographisch-gestützte Stanzbiopsie wurde ein programmierbares automatisches Biopsiesystem mit 14 Gauge starken Nadeln verwendet. Die ultraschall-gestützte Vakuumbiopsie wurde bei kleinen Läsionen genutzt. Hierbei kamen die Systeme VacuFlash bzw. BARD (10 Gauge) zum Einsatz. Die Dokumentation der Biopsie umfasste sonographische Bilder vor und nach der Gewebeentnahme, sowie Aufnahmen, die die Biopsienadel vor und im zu entnehmenden Gewebe zeigten.

Die Durchführung der MRT-gestützten Vakuumbiopsien erfolgte mit Hilfe der MRT-Geräte Impact Expert und Vision der Firma Siemens. Zur Entnahme des Gewebes wurden die Biopsiesysteme Mammotome (Ethicon Endosurgery, Hamburg, 11 Gauge Nadel) und VacuFlash, BARD (10 Gauge) eingesetzt. Zur Identifikation des

verdächtigen Gewebsareals und repräsentativer Probenentnahmen wurden vor und nach Biopsie jeweils MRT-Bilder vor und nach der Verabreichung von Kontrastmittel aufgenommen.

2.3.5 Pathologische Aufarbeitung und Begutachtung

Das Biopsiematerial wurde direkt nach der Entnahme in 4% pH-neutral gepuffertem Formalin fixiert und in das Institut für Pathologie transportiert. Dort erfolgte die Aufarbeitung des Mammagewebes durch das Personal des diagnostischen Routine-Labors. Das Gewebe wurde in Paraffinblöcke eingebettet, geschnitten und auf Objektträger aufgebracht. Anschließend wurden standardmäßig Färbungen mit Hämatoxylin-Eosin (HE) und Periodic Acid Schiff (PAS) durchgeführt. Bei Bedarf kamen zusätzlich immunhistochemische Färbemethoden (IHC) zum Einsatz.

Prof. Dr. med. H.-J. Holzhausen (Institut für Pathologie der Universitätsklinik Halle) verwendete zur Begutachtung der Schnitte ein Mikroskop des Typus Olympus BX-41. Die Befunde wurden auf einem standardisierten Case Report Form (CRF) dokumentiert, welches an das Studienzentrum (SZ) weitergeleitet wurde.

Weiterhin erfolgte eine Zweitbegutachtung durch Prof. Dr. med. W. Böcker und PD Dr. med. T. Decker am Gerhard-Domagk-Institut für Pathologie der Universitätsklinik Münster. Auch deren Beurteilung wurde auf einem standardisierten CRF festgehalten und an das SZ zurückgesandt.

Ein zentrales Element der Beurteilung des histologischen Materials stellte die Ermittlung der B-Kategorie dar. Bei der B-Kategorie handelt es sich um ein vom *National Health Service Breast Screening Programme* (37) eingeführtes und in den *European Guidelines for Quality Assurance in Breast Cancer Screening and Diagnosis* (35) empfohlenes Klassifizierungssystem des pathologischen Befundes von Hochgeschwindigkeitsstanz- und Vakuumbiopsien der Brust. Es werden acht Stufen differenziert (siehe Tab. Nr. 4 S. 22).

Tab. Nr. 4: B-Klassifikation (35;37)

Klassifikation	Definition
B1 Normal / nicht interpretierbar	normales oder nicht interpretierbares Gewebe - benignes Parenchym mit / ohne minimalen Veränderungen - Artefakte, ausgedehnte Blutungen
B2 benigne	Benigne Läsionen - fibrozystische Veränderungen - Fibroadenome - sklerosierende Adenose - Gangektasie, Abszess, Fettgewebsnekrose - Zylinderzellmeta- und –hyperplasien ohne Atypie - kleine intraduktale Papillome
B3 gutartig aber mit erhöhtem Risiko für Malignom oder häufiger Assoziation mit Malignom	Läsionen unsicheren Malignitätspotentials - größere / multiple papilläre Läsionen mit / ohne Atypien - radiäre Narbe, komplexe sklerosierende Läsion - lobuläre intraepitheliale Neoplasie (LIN) - atypische duktale Hyperplasie (ADH) - phylloider Tumor - Zylinderzellmeta- und –hyperplasien mit Atypie
B4 suspekt	Verdacht auf Malignität
B5 maligne	Maligne Läsionen a) duktales Karzinom in situ DCIS, LIN (CLIS) vom pleomorphen Subtyp G3, LIN mit Komedonekrosen b) invasives Karzinom c) Invasionsstatus nicht beurteilbar d) anderer maligner Tumor z.B. Lymphom, Metastase, Sarkom

Falls die Einstufung der B-Kategorie der Pathologen aus Halle und Münster nicht übereinstimmte, erfolgte eine telefonische Konsensfindung zwischen den beiden Pathologen, die wiederum auf einem CRF festgehalten wurde. Das Ergebnis dieses Konsenses wurde als endgültige B-Kategorie im Datensatz dokumentiert.

2.3.6 Patientenfragebogen

Zwei Wochen nach der Biopsie wurde den Studienteilnehmerinnen ein Fragebogen zugesandt. Dieser umfasste neben allgemeinen Angaben zur Person auch Fragen zur Regelblutung, Hormontherapie, Empfängnisverhütung, der individuellen und familiären Krankheitsgeschichte, Ernährungsgewohnheiten, Rauchverhalten, Patientenzufriedenheit und gegebenenfalls erfolgter chirurgischer Abklärung des Biopsiebefundes. Traf der Fragebogen nicht innerhalb von zwei Wochen im SZ ein, erkundigte sich ein Mitarbeiter telefonisch bei den Patientinnen nach dem Verbleib desselben.

2.3.7 Chirurgische Abklärung des Biopsiefundes

Die offene chirurgische Abklärung auffälliger Stanzbefunde erfolgte bei dem Großteil der Patientinnen im Zentrum für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Universitätsklinik und Poliklinik für Gynäkologie (Leitung Prof. Dr. med. Chr. Thomssen). Einige Patientinnen wurden an anderen Kliniken operiert (siehe Tab. Nr. 6 S. 29). Die Abfrage der histopathologischen Befunde der OP-Resektate an den pathologischen Instituten erfolgte für Patientinnen, die mindestens eines der folgenden Merkmale aufwiesen:

- Histologie der Biopsie B3 bis B5
- Beantwortung der Frage nach stattgefundener Operation im Fragebogen mit „Ja“
- Empfehlung zur Nachresektion im CRF der Stanz-/Vakuumbiopsie

Die Liste wurde dem Institut für Pathologie der Universitätsklinik der MLU vorgelegt, wo dann die entsprechenden Befunde aus den Datenbanken ausgedruckt und an das SZ zurückgesandt wurden. Gab eine Patientin an, nicht an der Universitätsklinik Halle operiert worden zu sein, so erfolgte eine schriftliche Abfrage der Befunde des OP-Resektates an dem entsprechenden pathologischen Institut durch Prof. Holzhausen. Die Dokumente wurden wiederum an das SZ weitergeleitet. Weil der Fragebogen bereits zwei Wochen nach der Stanz-/Vakuumbiopsie an die Patientinnen verschickt wurde, hatten einige Frauen, als sie den Fragebogen ausfüllten, noch keine genauen Kenntnisse über eine möglicherweise stattfindende Operation. In diesen Fällen wurde bei wahrscheinlicher OP-Indikation (Histologie der Biopsie B3-B5 oder Empfehlung zur Nachresektion im CRF Stanz-/Vakuumbiopsie) die Patientin zu einem späteren Zeitpunkt erneut schriftlich befragt, ob mittlerweile eine OP stattgefunden hatte. Dementsprechend wurden die histologischen Berichte eingeholt.

Die Aufarbeitung und Begutachtung des entnommenen Gewebes erfolgte gemäß den hausinternen Standardabläufen des jeweiligen pathologischen Institutes durch die dortigen Mitarbeiter. Bei Bedarf wurden zusätzlich immunhistochemische Färbungen wie z.B. die Bestimmung des Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus oder der Hercep-Test durchgeführt.

2.3.8 Dokumentation der pathologischen Befunde der OP-Resektate

Auch die histologischen Befunde des chirurgischen OP-Resektates wurden auf einem CRF dokumentiert. Dieser Arbeitsschritt erfolgte im IKE. Um einen einheitlichen Ablauf der Editierung des OP-CRF zu gewährleisten, wurde ein *Standard Operating Procedure (SOP)* erstellt, das die einzelnen Schritte der Erstellung des OP-CRF aus den pathologischen Berichten beschreibt. Auch für die OP-Resektate fand eine Einstufung gemäß der B-Kategorie statt. Die Codierung des OPS-Codes (Operationen- und Prozedurenschlüssel OPS) erfolgte aus den Angaben im Feld „eingesandtes

Material“ auf dem histopathologischen Befund des OP-Resektates mittels des OPS 2009 (65).

2.3.9 Datenmanagement / Datenschutz

Die Datenbanken wurden mit Hilfe von Microsoft Office Access 2003 erstellt. Jeder Patientin wurde eine achtstellige Patientenidentifikationsnummer (PatID) zugewiesen. Um den Datenschutz zu gewährleisten, wurde auf eine strenge Trennung der persönlichen Patientendaten und der Ergebnisse der klinischen Untersuchungen geachtet. Letztere wurden in Hängemappen, lediglich mit der PatID beschriftet, in verschlossenen Aktenschränken aufbewahrt. Persönliche Daten auf Befunden wie den histologischen OP-Berichten oder Mammographieaufnahmen wurden geschwärzt. Auch auf der Datenbankebene wurde diese Trennung eingehalten, sodass Daten, die zu den wissenschaftlichen Analysen verwendet wurden, keine Rückschlüsse auf die Identität der Patientin zuließen. Der Zugang zu der Datenbank wurde vom Systemadministrator des IKE auf die Mitarbeiter der Studie beschränkt.

Weiterhin wurde das Vorliegen der Einverständniserklärung, der CRFs, Versendung und Eintreffen der Fragebögen und OP-Befunde sowie die Versendung der Gewebsschnitte und -blöcke in einer speziellen Ablaufdokumentation festgehalten.

2.3.10 Statistische Methoden

Zur Auswertung der Accessdatenbanken wurde das Statistical Analysis System (SAS) Version 9.1 und Version 9.2 verwendet. An Hand der B-Kategorie wurden Kreuztabellen zum Vergleich der Histologie von Stanz-/Vakuumbiopsie und OP-Resektat erstellt. Beobachtete Übereinstimmung (*observed agreement*) sowie gewichtete kappa-Werte wurden berechnet. Die Interpretation der kappa-Werte erfolgte gemäß Landis und Koch (52).

Die Dichotomisierung der B-Kategorie erfolgte nach klinischer Relevanz. Befunde der Kategorien B1 und B2 bedürfen normalerweise keiner weiteren Diagnostik (ausgenommen manche B1-Befunde z.B. bei nicht interpretierbarem Gewebe). Befunde der Kategorien B3-B5 erfordern in der Regel eine weitere diagnostische Abklärung, die meist chirurgisch erfolgt. Daher wurden Befunde der Kategorie B1-B2 als negatives bzw. Befunde der Kategorien B3-B5 als positives Testergebnis zusammengefasst. Aus der sich ergebenden Vier-Felder-Tafel konnten Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer prädiktiver Wert (PPW, NPW) berechnet werden. Die 95%-Konfidenzintervalle (CI) wurden als exakt binominale Konfidenzintervalle geschätzt.

2.3.11 Qualitätssicherung

Für die Standardisierung der pathologischen Befundung wurde vor Studienbeginn von Prof. Dr. med. Böcker ein Trainingsset mit 20 HE-Schnitten zur Verfügung gestellt, das von den beteiligten Pathologen begutachtet wurde. Im Rahmen eines der ersten Treffen der Beteiligten an DIOS wurde über Diskordanzen diskutiert.

Für die wichtigen Handlungsabläufe wie beispielsweise die Vergabe der PatID, die Versendung von Gewebematerial, das Editieren eingehender Befunde und den Gebrauch der Ablaufdokumentation wurden SOPs verfasst, um Abläufe zu standardisieren. In einer Pilotphase mit fünf Patientinnen wurden diese Handlungsabläufe zu Beginn der Studie getestet und optimiert.

In der Ablaufdokumentation wurde festgehalten, welche Dokumente für eine Patientin bereits im SZ eingegangen waren, sodass schnell nach ausstehenden Befunden recherchiert werden konnte.

Zur Sicherung der Datenqualität durchliefen sämtliche CRFs und Fragebögen ein visuelles Editing, das von geschulten wissenschaftlichen Mitarbeitern des SZ durchgeführt wurde. Implausibilitäten oder Unvollständigkeiten konnten so frühzeitig erkannt werden. Bei implausiblen Angaben im Fragebogen bzw. fehlendem Fragebogen nahmen Mitarbeiter des IKE telefonisch Kontakt mit den Studienteilnehmerinnen auf, um die Ursachen zu klären. Zur Vermeidung eingabebedingter Fehler wurden alle Daten von zwei verschiedenen Personen jeweils komplett eingegeben. Die beiden Datensätze wurden dann mit Hilfe von SAS verglichen, Diskordanzen aufgezeigt und korrigiert. Weiterhin waren in den Access-Datenbanken Plausibilitätsprüfungen integriert, die sicherstellten, dass der eingegebene Wert im richtigen Wertebereich lag. Eine SAS-gestützte Plausibilitätsprüfung wurde in regelmäßigen Abständen durchgeführt.

Auch die Editierung des OP-CRFs aus den pathologischen Befunden des OP-Resektates wurde von zwei gegeneinander verblindeten Personen an zehn Fällen getestet. Da die Einstufung der B-Kategorie des OP-Resektates durch die Mitarbeiter des IKE erfolgte, wurde im Zweifelsfall Prof. Dr. med. H.-J. Holzhausen konsultiert, der als Experte dann die Einstufung vornahm.

2.4 Ergebnisse

2.4.1 Charakterisierung der Studienpopulation

Im Rahmen der ersten Förderphase konnten von 893 registrierten Patientinnen 765 Frauen mit insgesamt 976 bioptierten Herden in die DIOS-Studie eingeschlossen werden. 29 der Probandinnen verweigerten das Ausfüllen des Fragebogens. Diese

gingen als sogenannte Teilverweigerer mit den Ergebnissen aus Bildgebung, Stanz-/Vakuumbiopsie und Histologie in die Studie ein. 98 Patientinnen lehnten die Studienteilnahme komplett ab. Als nicht geeignet erwiesen sich 30 Probandinnen aus verschiedenen Gründen wie z.B. technisch nicht mögliche Durchführung der Stanz-/Vakuumbiopsie oder nicht ausreichende Kenntnis der deutschen Sprache. Die Teilnahmerate inklusive der Teilverweigerer beträgt 88,6%. 83 der Patientinnen mit 94 biopsierten Herden wurden über das Mammographiescreeningprogramm in DIOS eingeschlossen.

468 Herde erfüllten die Kriterien zur Abfrage eines pathologischen OP-Berichtes (siehe „Material und Methoden“ S. 23). Für 415 Herde gingen histopathologische OP-Berichte im SZ ein. Davon ließen sich 326 pathologische Berichte den in DIOS gestanzten Herden von 278 Patientinnen zuordnen (siehe Abb. Nr. 1 S. 27). Darunter befanden sich 35 Patientinnen mit 40 gestanzten Herden, die über das Mammographiescreeningprogramm in DIOS eingeschlossen wurden.

Das Alter der Patientinnen zum Zeitpunkt der Stanz-/Vakuumbiopsie betrug im Mittelwert 55,4 Jahre (Standardabweichung (SD) 11,5). Die Altersverteilung in Zehnjahresschritten ist in Tab. Nr. 5 auf Seite 28 dargestellt. 620 Frauen (63,5 %) wiesen zum Zeitpunkt der Biopsie einen auffälligen Mammographiebefund auf, 331 (34,0%) bzw. 281 (28,8%) auffällige Befunde in MRT bzw. Sonographie. Klinische Symptome zeigten sich bei 171 (17,5%) der Probandinnen. Bei 473 (48,5%) der Patientinnen erfolgte eine stereotaktische Vakuumbiopsie. Darunter waren alle 94 Herde der 83 Frauen, die über das Mammographiescreening eingeschlossen wurden. Weiterhin wurden 197 (20,2%) sonographische Stanzbiopsien, 52 (5,3%) sonographische Vakuumbiopsien sowie 254 (26,0%) MRT-gestützte Vakuumbiopsien durchgeführt. In der Histologie der Stanz-/Vakuumbiopsie wurde für 409 (41,9%) der Herde eine B-Kategorie von B3-B5 ermittelt, was in der Regel zu einer chirurgischen Intervention führt.

Die Altersverteilung, Art des auffälligen Befundes, Art der Stanz-/Vakuumbiopsie und Verteilung der B-Kategorie für alle Biopsien sowie die nachfolgend operierten Herde sind in Tab. Nr. 5 auf Seite 28 dargestellt.

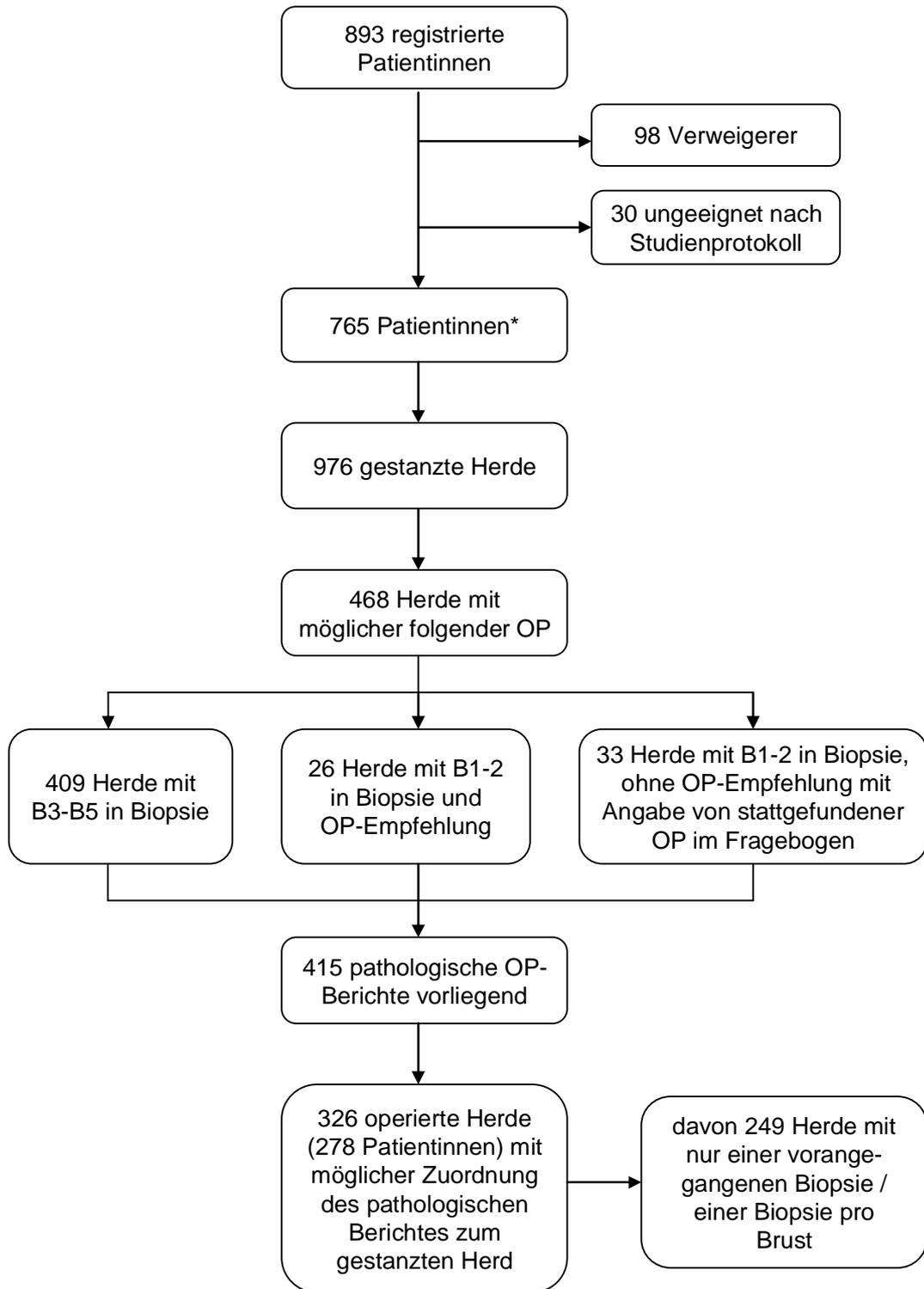


Abb. Nr. 1: Patientenrekrutierung

*davon 83 Screeningpatientinnen und 29 Teilverweigerer (verweigerten das Ausfüllen des Fragebogens)

Tab. Nr. 5: Charakterisierung des Patientenkollektives

		Gesamtheit aller gestanzten Frauen		Chirurgisch abgeklärte Frauen	
Herde (N,%)		976	100,0	326	100,0
davon Screeningherde (N,%)		94	9,6	40	12,3
Alter bei Stanz-/ Vakuumbiopsie* in Jahren (N,%)	(MW, SD) (Min, Max)	55,4 18,2	11,5 88,6	58,0 18,2	10,7 88,6
	<40	70	7,2	12	3,7
	40-49	248	25,4	53	16,3
	50-59	285	29,2	115	35,3
	60-69	288	29,5	107	32,8
	≥70	85	8,7	39	12,0
Auffälliger Befund in	Mammographie (N,%)	620	63,5	246	75,5
	MRT (N,%)	331	34,0	112	34,4
	Sonographie (N,%)	281	28,8	130	39,9
	Klinik (N,%)	171	17,5	101	31,0
Anzahl der Stenzen pro Person	1	582	76,1	228	82,0
	>1	183	23,9	50	18,0
Art der Stanze	Stereotaktische Vakuumbiopsie (N,%)	473	48,5	157	48,1
	Sonographische Stanzbiopsie (N,%)	197	20,2	100	30,7
	Sonographische Vakuumbiopsie (N,%)	52	5,3	15	4,6
	MRT-Vakuumbiopsie (N,%)	254	26,0	54	16,6
B-Kategorie**	B1 (N,%)	84	8,6	2	0,6
	B2 (N,%)	483	49,5	21	6,4
	B3 (N,%)	120	12,3	70	21,5
	B4 (N,%)	1	0,1	0	0,0
	B5a (N,%)	76	7,8	51	15,6
	B5b (N,%)	210	21,5	182	55,8
	B5c (N,%)	1	0,1	0	0,0
	B5d (N,%)	1	0,1	0	0,0

MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung

*Jeder gestanzte Herd fließt in die Altersberechnung ein.

**Bei operierten Herden B-Kategorie der Stanz-/Vakuumbiopsie (nicht des OP-Resektates); B-Kategorie des Konsenses der Pathologen aus Halle und Münster verwendet

Von den 326 operierten Herden wurden 230 im Universitätsklinikum Halle operiert. An auswärtigen Krankenhäusern wurden 96 Herde operativ versorgt.

Tab. Nr. 6: Krankenhaus der chirurgischen Intervention

Krankenhaus	N	%
Universitätsklinikum Halle	230	70,6
St. Elisabeth u. St. Barbara Krankenhaus Halle	73	22,4
Asklepios Klinik Weißenfels	7	2,2
Klinikum St. Georg Leipzig	4	1,2
Krankenhaus Martha-Maria Halle-Dölau	4	1,2
Ameos Klinikum St. Salvator Halberstadt	2	0,6
St. Gertrauden-Krankenhaus Berlin	2	0,6
Helios Klinik Schkeuditz	1	0,3
Carl-von-Basedow-Klinikum Merseburg	1	0,3
Klinikum Bernburg	1	0,3
Herzogin Elisabeth Hospital Braunschweig	1	0,3
Total	326	100,0

Gemäß des Operationen- und Prozedurenschlüssels Version 2009 (OPS) (65) konnten folgende Arten des chirurgischen Eingriffes an Mamma und Lymphgewebe verschlüsselt werden.

Tab. Nr. 7: Art des durchgeführten operativen Eingriffes an Mamma und Lymphgewebe verschlüsselt gemäß OPS 2009 (65)

Art des operativen Eingriffes	OPS-Code	N*	%
Partielle (brusterhaltende) Exzision und Resektion der Mamma und Destruktion von Mammagewebe ohne axilläre Lymphadenektomie	5-870.y	278	67,0
Partielle (brusterhaltende) Exzision der Mamma mit axillärer Lymphadenektomie	5-871.y	41	9,9
Mastektomie ohne axilläre Lymphadenektomie	5-872.y	54	13,0
Mastektomie mit axillärer Lymphadenektomie	2-873.y	42	10,1
Total		415	100,0

*Mehrfachoperation möglich

Die Verteilung der B-Kategorie des OP-Resektates für die 326 operierten Herde ist in Tab. Nr. 8 dargestellt.

Tab. Nr. 8: B-Kategorie des OP-Resektates

B-Kategorie	N	%
B1	0	0,0
B2	62	19,0
B3	33	10,1
B4	0	0,0
B5a	50	15,3
B5b	180	55,2
B5c	0	0,0
B5d	1	0,3
Total	326	100,0

2.4.2 Zusammenhang zwischen der B-Kategorie der Stanz-/Vakuumbiopsie und der des OP-Resektates

Die Übereinstimmung der B-Kategorie der Stanz-/Vakuumbiopsie und der B-Kategorie des OP-Resektates ist in der folgenden Kreuztabelle dargestellt.

Tab. Nr. 9: Vergleich der B-Kategorie der Stanz-/Vakuumbiopsie mit der B-Kategorie des OP-Resektates (achtstufige Klassifikation)

		B-Kategorie des OP-Resektates								N	%
		B1	B2	B3	B4	B5a	B5b	B5c	B5d		
B-Kategorie der Stanz-/Vakuumbiopsie	B1	0	2	0	0	0	0	0	0	2	0,6
	B2	0	13	3	0	0	5	0	0	21	6,4
	B3	0	30	27	0	11	1	0	1	70	21,5
	B4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,0
	B5a	0	6	1	0	31	13	0	0	51	15,6
	B5b	0	11	2	0	8	161	0	0	182	55,8
	B5c	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,0
	B5d	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,0
N		0	62	33	0	50	180	0	1	326	
%		0,0	19,0	10,1	0,0	15,3	55,2	0,0	0,3		100,0

Die beobachtete Übereinstimmung (*observed agreement*) beträgt 0,71 (95% Konfidenzintervall (CI) 0,66-0,76), der gewichtete Kappa-Wert (Kappa) 0,62 (95% CI 0,59-0,72).

Da sich das therapeutische Vorgehen für die verschiedenen B5-Läsionen primär kaum unterscheidet (meist vordringlich chirurgisches Vorgehen) (63), lassen sich diese auch zusammengefasst darstellen.

Tab. Nr. 10: Vergleich der B-Kategorie der Stanz-/Vakuumbiopsie mit der B-Kategorie des OP-Resektates (fünfstufige Klassifikation)

		B-Kategorie des OP-Resektates					N	%
		B1	B2	B3	B4	B5		
B-Kategorie der Stanz-/Vakuumbiopsie	B1	0	2	0	0	0	2	0,6
	B2	0	13	3	0	5	21	6,4
	B3	0	30	27	0	13	70	21,5
	B4	0	0	0	0	0	0	0,0
	B5	0	17	3	0	213	233	71,5
N		0	62	33	0	231	326	
%		0,0	19,0	10,1	0,0	70,9		100,0

Für die fünfstufige B-Kategorisierung ergibt sich ein *observed agreement* von 0,78 (95% CI 0,73-0,82) und ein gewichteter Kappa-Wert von 0,62 (95% CI 0,54-0,69).

Unter der Annahme, dass histologische Läsionen mit einer B-Kategorie von B3 bis B5 im Gegensatz zu Läsionen der Kategorien B1-B2 einer weiterer invasiven diagnostischen bzw. therapeutischen Abklärung bedürfen, also von therapeutischer Relevanz für die Patientin sind, können diese Stufen der B-Kategorisierung zusammengefasst werden. Die Dichotomisierung in B1-B2 und B3-B5 ermöglicht die Darstellung in einer Vier-Felder-Tafel sowie die Berechnung von Sensitivität, Spezifität, positivem und negativem prädiktiven Wert.

Tab. Nr. 11: Vier-Felder-Tafel der B-Kategorie der Stanz-/Vakuumbiopsie versus OP-Resektat

				B-Kategorie OP-Resektat		Summe
				B1-B2	B3-B5	
B-Kat. Stanz-/Vakuumbiopsie	B1-B2	N	15	8	23	
		%*	24,2	3,0	7,1	
	B3-B5	N	47	256	303	
		%	75,8	97,0	92,9	
Summe	N	62	264	326		
	%	100,0	100,00	100,0		

*Prozentangaben als Säulenprozent

Für Sensitivität und Spezifität des Nachweises von B3-B5-Läsionen ergeben sich Werte von 0,97 (95% CI 0,94-0,99) bzw. 0,24 (95% CI 0,14-0,37). Positiver und negativer prädiktiver Wert betragen 0,85 (95% CI 0,80-0,88) bzw. 0,65 (95% CI 0,43-0,84).

Die geringe Spezifität gab Anlass zur Analyse möglicher Ursachen. Diskordanzen könnten durch eine fehlerhafte Zuordnung der histopathologischen Befunde des OP-Resektates zu den gestanzten Herden entstanden sein. Insbesondere bei Patientinnen mit mehreren Stanz-/Vakuumbiopsien einer Brust und nachfolgender Operation bereitete die Zuordnung des OP-Befundes zum bioptierten Herd Schwierigkeiten. Um daraus resultierende mögliche Fehler zu minimieren, wurde eine Subgruppenanalyse durchgeführt. Diese enthält nur solche Patientinnen, die in der DIOS-Studie maximal eine Biopsie pro Brust erhielten. Für diesen Datensatz mit 249 operierten Herden betragen *observed agreement* und Kappa für die fünfstufige B-Kategorisierung 0,75 (95% CI 0,69-0,80) und 0,61 (95% CI 0,52-0,69).

Tab. Nr. 12: Vier-Felder-Tafel der B-Kategorie der Stanz-/Vakuumbiopsie versus OP-Resektat für Patientinnen mit lediglich einer Stanz-/Vakuumbiopsie oder einer Biopsie pro Brust

		B-Kategorie OP-Resektat		Summe	
		B1-B2	B3-B5		
B-Kat. Stanz- /Vakuumbiopsie	B1-B2	N	12	4	16
		%	4,8	1,6	6,4
	B3-B5	N	42	191	233
		%	16,9	76,7	93,6
	Summe	N	54	195	249
		%	21,7	76,3	100,0

Die Sensitivität und Spezifität betragen 0,98 (95% CI 0,95-0,99) bzw. 0,22 (95% CI 0,12-0,36). Positiver und negativer prädiktiver Wert liegen bei 0,82 (95% CI 0,76-0,87) bzw. 0,75 (95% CI 0,48-0,93). Tab. Nr. 13 stellt die berechneten Schätzer für Übereinstimmung und Validität der beiden Gruppen gegenüber.

Tab. Nr. 13: Vergleich der Schätzer für Reliabilität und Validität aller operierten Probandinnen mit denen, die nur eine Stanz-/Vakuumbiopsie bzw. eine Biopsie pro Brust erhielten

bestimmter Parameter		alle operierten Fälle	nur eine Biopsie bzw. eine Biopsie pro Brust
N		326	249
Observed Agreement	absolut	0,78	0,75
	CI*	0,73-0,82	0,69-0,80
Kappa	absolut	0,62	0,61
	CI	0,54-0,69	0,52-0,69
Sensitivität	absolut	0,97	0,98
	CI	0,94-0,99	0,95-0,99
Spezifität	absolut	0,24	0,22
	CI	0,14-0,37	0,12-0,36
Positiver prädiktiver Wert	absolut	0,85	0,82
	CI	0,80-0,88	0,76-0,87
Negativer prädiktiver Wert	absolut	0,65	0,75
	CI	0,43-0,84	0,48-0,93

*CI= 95% Konfidenzintervall

2.4.3 Einfluss verschiedener Faktoren auf die Übereinstimmung der histopathologischen Befunde der Stanz-/Vakuumbiopsie mit denen des OP-Resektates

Das Studienkollektiv wurde für die verschiedenen Variablen in Gruppen stratifiziert. Als Grundlage zur Berechnung von *observed agreement* und Kappa diente jeweils die fünfstufige B-Kategorisierung.

Art der Stanz-/Vakuumbiopsie

Die Berechnung des *observed agreement*, gewichteten Kappa-Wertes, Sensitivität, Spezifität und der prädiktiven Werte erfolgte getrennt nach Art der Stanz-/Vakuumbiopsie. Die Darstellung dieser Auswertung erfolgt in den nächsten beiden Tabellen.

Tab. Nr. 14: Häufigkeitsverteilung der Art der durchgeführten Stanz-/Vakuumbiopsie der operierten Herde sowie *observed agreement* und Kappa für die fünfstufige B-Kategorie der Stanz-/Vakuumbiopsie versus der des OP-Resektates

Art der Stanz-/Vakuumbiopsie	N	%	OA*	95% CI	Kappa	95% CI
stereotaktische Vakuumbiopsie	157	48,2	0,73	0,65-0,79	0,57	0,46-0,68
sonographische Stanzbiopsie	100	30,7	0,94	0,87-0,98	0,76	0,57-0,95
sonographische Vakuumbiopsie	15	4,6	0,73	0,45-0,92	0,61	0,26-0,95
MRT-Vakuumbiopsie	54	16,6	0,63	0,49-0,76	0,52	0,34-0,70
alle Biopsien	326	100,0	0,78	0,73-0,82	0,62	0,54-0,69

*observed agreement

Tab. Nr. 15: Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer prädiktiver Wert der Stanz-/Vakuumbiopsie verglichen mit dem OP-Resektat nach Art der Biopsie

Art der Stanz-/Vakuumbiopsie		Sensitivität	Spezifität	PPW	NPW
stereotaktische Vakuumbiopsie	absolut	0,97	0,15	0,80	0,56
	CI*	0,92-0,99	0,05-0,31	0,73-0,87	0,21-0,86
sonographische Stanzbiopsie	absolut	0,97	0,86	0,99	0,67
	CI	0,91-0,99	0,42-1,00	0,94-1,00	0,30-0,93
sonographische Vakuumbiopsie	absolut	1,00	0,25	0,79	1,00
	CI	0,72-1,00	0,01-0,81	0,49-0,95	0,03-1,00
MRT-Vakuumbiopsie	absolut	0,97	0,18	0,72	0,75
	CI	0,86-1,00	0,04-0,43	0,58-0,84	0,19-0,99
alle Biopsien	absolut	0,97	0,24	0,85	0,65
	CI	0,94-0,99	0,14-0,37	0,80-0,88	0,43-0,84

*CI = 95% Konfidenzintervall

Alter

Es erfolgte eine Stratifizierung nach dem Alter bei erster Stanz-/Vakuumbiopsie in Zehnjahresschritten. Für die Altersgruppen wurde die Häufigkeitsverteilung, sowie *observed agreement* und Kappa für die fünfstufige B-Kategorisierung berechnet. Die Ergebnisse sind in Tab. Nr. 16 dargestellt.

Tab. Nr. 16: Altersverteilung sowie *observed agreement* und Kappa für die fünfstufige B-Kategorie der Stanz-/Vakuumbiopsie versus der des OP-Resektates der operierten Herde

Alter bei erster Biopsie	N	%	OA*	95% CI	Kappa	95% CI
< 40 Jahre	12	3,7	0,75	0,43-0,95	0,69	0,37-1,00
40 - 49 Jahre	53	16,3	0,74	0,60-0,85	0,67	0,51-0,83
50 – 59 Jahre	115	35,3	0,77	0,69-0,85	0,68	0,57-0,79
60 – 69 Jahre	107	32,8	0,78	0,68-0,85	0,45	0,27-0,62
≥ 70 Jahre	39	12,0	0,85	0,69-0,94	0,64	0,38-0,89
alle operierten Herde	326	100,0	0,78	0,73-0,82	0,62	0,54-0,69

*observed agreement

Größe der Läsion in der Bildgebung

Auch die Größe des auffälligen Areals in der Bildgebung könnte einen Einfluss auf die Übereinstimmung der Befunde von Stanz-/Vakuumbiopsie mit denen des bei OP entnommenen Gewebes haben. Die Herde wurden nach Größe in Gruppen unterteilt und jeweils *observed agreement* und Kappa ermittelt.

Tab. Nr. 17: Häufigkeitsverteilung der Größe der Läsion in der Bildgebung sowie *observed agreement* und Kappa für die fünfstufige B-Kategorie der Stanz-/Vakuumbiopsie versus der des OP-Resektates der operierten Herde

Größe der Läsion *	N	%	OA**	95% CI	Kappa	95% CI
< 5 mm	50	15,3	0,48	0,34-0,63	0,27	0,06-0,48
5 – 9 mm	108	33,1	0,74	0,65-0,82	0,64	0,52-0,75
10 – 14 mm	66	20,3	0,89	0,79-0,96	0,78	0,62-0,93
15 – 20 mm	39	12,0	0,92	0,79-0,98	0,68	0,35-1,00
> 20 mm	51	15,6	0,86	0,74-0,94	0,59	0,31-0,87
alle operierten Herde	326	100,0	0,78	0,73-0,82	0,62	0,54-0,69

*fehlende Größenangabe bei 12 Herden (3,7%)

**observed agreement

Brustdichte in der Mammographie

Die Einstufung der Brustdichte in vier Gruppen (nahezu vollständig Fettgewebe, fibroglanduläres Muster, heterogen-dichtes Muster und extrem dicht) erfolgte gemäß BIRADS (66) an Hand der Mammographie. Für die Gruppen wurden die

Häufigkeitsverteilung, sowie *observed agreement* und der gewichtete Kappa-Wert bestimmt.

Tab. Nr. 18: Häufigkeitsverteilung der Brustdichte in der Mammographie sowie *observed agreement* und Kappa für die fünfstufige B-Kategorie der Stanz-/Vakuumbiopsie versus der des OP-Resektates der operierten Herde

Brustdichte in Mammographie*	N	%	OA**	95% CI	Kappa	95% CI
nahezu vollständig Fettgewebe	36	11,0	0,83	0,67-0,94	0,15	0,19-0,49
fibro-glanduläres Muster	139	42,6	0,79	0,71-0,86	0,56	0,42-0,70
heterogen-dichtes Muster	121	37,1	0,73	0,64-0,80	0,64	0,53-0,75
extrem dicht	23	7,1	0,78	0,56-0,93	0,72	0,49-0,96
alle operierten Herde	326	100,0	0,78	0,73-0,82	0,62	0,54-0,69

*keine Angaben zur Brustdichte bei 7 Beobachtungen (2,2%)

**observed agreement

2.4.4 Analyse der diskordanten Fälle

Im folgenden Abschnitt sollen die diskordanten Fälle eingehender analysiert und mögliche Ursachen für eine fehlende Übereinstimmung der histologischen Befunde von Stanz-/Vakuumbiopsie und OP-Resektat erörtert werden.

Bei Patientinnen mit mehreren Biopsien einer Brust in kurzem zeitlichen Abstand und nachfolgender OP war eine eindeutige Zuordnung der Befunde des OP-Resektates zum bioptierten Herd nicht immer möglich. Insbesondere bei durchgeführter Mastektomie wurde jedoch davon ausgegangen, dass bei Mehrfachbiopsien alle gestanzten Herde im OP-Resektat enthalten sind. Da pro OP-CRF nur eine B-Kategorie (die höchst mögliche) vergeben wurde, wurde diese in der vertikal aufgebauten Datenbank allen bioptierten Herden der entsprechenden Brust zugeordnet. Bei beispielsweise zwei durchgeführten Biopsien einer Brust mit den Ergebnissen Herd1: B2 und Herd 2: B5, sowie nachfolgender Einstufung als B5 im OP-Resektat derselben Brust führt dies zu fehlender Übereinstimmung bei Herd 1.

Eine weitere mögliche Ursache für fehlende Konkordanz wäre die komplette Entfernung eines auffälligen Befundes durch die Stanz-/Vakuumbiopsie. Dies würde zu falsch-positiven Ergebnissen führen und die Spezifität senken.

Weiterhin könnte eine nicht für das Stanzareal repräsentative Gewebeentnahme bei OP Grund für Nichtübereinstimmung sein. Die OP-Befunde wurden auf diese Fragestellung hin untersucht. Es konnten Fälle identifiziert werden, bei denen der Pathologe explizit beschrieb, dass sich keine Biopsiehöhle bzw. kein Stanzkanal im OP-Präparat befand. Eine weitere Gruppe bildeten die Herde, bei denen im

pathologischen OP-Bericht kein Stanzkanal erwähnt wurde, eine nicht repräsentative Gewebeentnahme also nicht ausgeschlossen werden kann.

Auch eine neoadjuvant durchgeführte Chemotherapie könnte die Histologie der Brust verändern und zu fehlender Übereinstimmung der Befunde führen.

Des Weiteren könnte eine maligne Vorerkrankung derselben Brust z.B. bei nicht vollständiger Entfernung eine Diskordanz bei nachfolgender Stanz-/Vakuumbiopsie und OP zur Folge haben. Ähnliches wäre möglich, wenn zusätzliche in der Bildgebung auffällige Befunde, für die keine Biopsie in der DIOS-Studie durchgeführt wurde, gemeinsam mit einem DIOS-Herd operiert würden. Auch eine unsichere Korrelation zwischen Befund der Bildgebung und Histologie der Stanz-/Vakuumbiopsie könnte Ursache für fehlende Übereinstimmung der B-Kategorie von Biopsie und OP-Resektat sein.

Bei der Analyse der diskordanten Fälle zeigte sich folgende Häufigkeitsverteilung für die aufgezeigten möglichen Gründe fehlender Konkordanz.

Tab. Nr. 19: Mögliche Ursachen für Diskordanz der B-Kategorie zwischen Stanz-/Vakuumbiopsie und chirurgischem Resektat bei Stanzbefund B1-B2 versus OP-Befund B5 und *vice versa*

Mögliche Ursache für Diskordanz der Befunde	N*	%**
1) Mehrfachstanzen auf einer Seite mit folgender OP	6	27,3
2) mögliche Kompletentfernung des Befundes mit Biopsie (Stanzkanal beschrieben)	16	72,7
3) nicht repräsentative Gewebeentnahme bei OP (Biopsiehöhle / Stanzkanal explizit nicht erfasst)	1	4,6
4) möglicherweise nicht repräsentative Gewebeentnahme bei OP (Stanzkanal nicht beschrieben)	5	22,7
5) neoadjuvante Chemotherapie	2	9,1
6) maligne Vorerkrankung ipsilateral	4	18,2
7) zusätzlicher ipsilateraler Herd operiert, der nicht in DIOS gestanzt wurde	1	4,6
8) unsichere Korrelation zwischen Bildgebung und Histologie der Stanz-/Vakuumbiopsie	1	4,6

*insgesamt 22 Herde, Mehrfachnennungen möglich

**bezieht sich auf die Gesamtzahl von 22 Herden

In einer weiteren Analyse wurden die Beobachtungen mit Diskordanz von B1 oder B2 in der Stanz-/Vakuumbiopsie versus B5 im OP-Resektat und umgekehrt entfernt, für die die Fälle 1, 3 oder 5-8 der Tab. Nr. 19 zuträfen. Für diese Daten betragen das *observed agreement* 0,81 (95% CI 0,76-0,85) und der gewichtete Kappa-Wert 0,71 (95% CI 0,64-0,77). Bei der Berechnung der entsprechenden Vier-Feldertafel ergaben sich für Sensitivität und Spezifität Werte von 0,98 (95% CI 0,96-1,0) bzw. 0,28 (95% CI 0,17-0,42). Positiver und negativer prädiktiver Wert liegen bei 0,87 (95% CI 0,83-0,91) und 0,79 (95% CI 0,54-0,94).

Bei der Analyse der diskordanten Fälle stellte sich weiterhin die Frage, weshalb bei einigen Frauen mit Befunden der Kategorie B1-B2 in der Stanz-/Vakuumbiopsie die Indikation zur Operation gestellt wurde. Da sich diese Frage nicht ohne weiteres aus den Datenbanken beantworten ließ, stellte sich daraufhin die Frage, ob es Merkmale gibt, in denen sich Patientinnen mit B1-B2-Befund in der Stanz-/Vakuumbiopsie, die operiert wurden, von denen die keine chirurgische Intervention erhielten, unterscheiden. Als mögliche Einflussfaktoren auf die Entscheidung der behandelnden Gynäkologen zur Indikationsstellung zur Operation wurden die Art der Stanz-/Vakuumbiopsie, der Status Screeningteilnehmerin, die BIRADS-Klassifikation der Bildgebung, ein auffälliger klinischer Untersuchungsbefund und anamnestische Angaben der Frauen (wie z.B. vor Teilnahme an DIOS durchgemachte bösartige Brusterkrankung oder Krebserkrankungen in der Familie) in Erwägung gezogen. In Tab. Nr. 20 werden diese Merkmale für Patientinnen mit B1-B2 in der Stanz-/Vakuumbiopsie mit bzw. ohne Operation gegenübergestellt.

Tab. Nr. 20 Gegenüberstellung von operierten (N=23) und nicht operierten Herden (N=544) mit Befunden der Kategorie B1-B2 in der Stanz-/Vakuumbiopsie

untersuchter Parameter	operierte Herde B1-B2 in Biopsie		nicht operierte Herde B1-B2 in Biopsie	
	N	%	N	%
Art der Biopsie				
stereotaktische Vakuumbiopsie	9	39,1	259	47,6
sonographische Stanzbiopsie	9	39,1	82	15,1
sonographische Vakuumbiopsie	1	4,4	30	5,5
MRT-Vakuumbiopsie	4	17,4	173	31,8
Screeningpatientin	3	13,0	50	9,2
BIRADS-Klassifikation				
negativ	0	0,0	1	0,2
gutartig	0	0,0	1	0,2
wahrscheinlich gutartig	7	30,4	173	31,8
suspekt	15	65,2	365	67,1
hochgradiger Malignitätsverdacht	1	4,4	4	0,7
auffälliger klinischer Befund	7	30,4	43	7,9
Anamnese				
jemals vorher Brustbiopsie	5	22,7	138	26,9
bösartiger Brusttumor	4	17,4	81	15,3
nicht bösartige Brusterkrankung	6	27,3	206	40,1
Verwandte mit Krebserkrankung	7	31,8	244	47,5
Krebserkrankung der Mutter	3	13,6	129	25,1

In der Gruppe der Patientinnen mit B1-B2-Befunden in der Stanz-/Vakuumbiopsie, die operiert worden sind, sind sonographische Stanzbiopsien verhältnismäßig mehr und stereotaktische und MRT-Vakuumbiopsien verhältnismäßig weniger häufig vertreten. Der Anteil an Screeningpatientinnen liegt in der Gruppe der operierten Herde mit B1-B2-Befund in der Stanz-/Vakuumbiopsie mit 13,0% nur geringfügig über dem Anteil in der Gruppe der nicht operierten Herde. Die Verteilung der BIRADS-Klassifikation unterscheidet sich wenig zwischen den operierten und den nicht operierten Herden mit

B1-B2-Befund in der Stanz-/Vakuumbiopsie. Lediglich der Anteil der Befunde mit hochgradigem Malignitätsverdacht (BIRADS 5) liegt mit 4,4% in der Gruppe der operierten Herde mit B1-B2 in der Stanz-/Vakuumbiopsie versus 0,7% in der Gruppe der nicht operierten Herde etwas höher. Deutlich größer ist mit 30,4% (versus 7,9%) der Anteil an Patientinnen mit klinisch auffälligem Befund unter den operierten Herden. Die anzunehmenden Risikofaktoren für eine weitere operative Abklärung aus der Anamnese der Patientinnen sind bis auf die Angabe eines bösartigen Brusttumors in der Vorgeschichte entgegen den Erwartungen in der Gruppe der nicht operierten Herde häufiger anzutreffen.

2.5 Diskussion

2.5.1 Interpretation der Ergebnisse und Konsistenz mit anderen Studien

Studienpopulation

Die Teilnahmerate von 88,6% der laut Studienprotokoll geeigneten Probandinnen ist ein sehr zufrieden stellendes Ergebnis und beispielsweise vergleichbar mit der Arbeit von Verkooijen et al. (21), die eine ähnliche Teilnahmerate (84,0%) erreichten. Auch in der Anzahl der durchgeführten Stanzbiopsien ist DIOS vergleichbar mit dieser häufig zitierten Studie von Verkooijen et al. Allerdings liegt die Anzahl der operierten Frauen in DIOS deutlich niedriger als in Verkooijens Studie. Während die niederländische Forschergruppe allen Frauen, die in der stereotaktischen Stanzbiopsie weder ein invasives Karzinom, noch ein DCIS aufwiesen, eine nadellokalisierte offene (chirurgische) Exzision empfahl, fand in der DIOS-Studie aus ethischen Gesichtspunkten heraus bei benignen Befunden in Stanz- oder Vakuumbiopsie in der Regel keine weitere chirurgische Abklärung der Befunde statt.

Eine vergleichbare Studiengröße weist auch die Arbeit von Olaya et al. auf (24). Die Autoren konnten 934 Patienten in die Studie einschließen, von denen 234 (25,1%) eine chirurgische Exzision erhielten. In DIOS konnte für 278 von 765 Patientinnen (36,3%) bzw. 326 von 976 gestanzten Herden (33,4%) eine Zuordnung von OP-Bericht zum Biopsiebefund ermittelt werden.

Das mittlere Alter der Frauen mit chirurgisch abgeklärten Läsionen zum Zeitpunkt der Stanz-/Vakuumbiopsie beträgt 58,0 Jahre und liegt etwas unter des 2006 für Deutschland ermittelten mittleren Erkrankungsalters von 64 Jahren (67). Allerdings sind in der Berechnung des mittleren Alters dieser Arbeit auch diejenigen Frauen enthalten, die nicht maligne Befunde in der Stanz-/Vakuumbiopsie aufwiesen und somit für das etwas niedrigere Alter verantwortlich sein könnten. Ihr Anteil liegt bei 28,5%

aller chirurgisch abgeklärten Frauen. Die Altersverteilung zum Zeitpunkt der Stanz-/Vakuumbiopsie mit einem Mittelwert von 55,4 Jahren und einer Spannweite von 18,2 bis 88,9 Jahren ist vergleichbar mit anderen Arbeiten (21;30;34;41;45;49).

Relativ ungewöhnlich ist der Einschluss derart vieler verschiedener Biopsieverfahren. Viele Studien konzentrieren sich entweder auf Stanz- oder auf Vakuumbiopsien oder auf ein bildgebendes Verfahren zur Führung der Biopsie. In DIOS erhielten knapp die Hälfte aller Frauen sowie der operierten Frauen stereotaktisch geführte Vakuumbiopsien. Lediglich etwa fünf Prozent der Biopsien waren sonographische Vakuumbiopsien, sodass die Aussagekraft zu diesem Verfahren durch die geringe Anzahl der Biopsien eingeschränkt ist. Dies erklärt sich durch die Tatsache, dass einige Radiologen des Mammographiescreeningprogrammes die Möglichkeit besitzen, im Falle einer im Screening entdeckten auffälligen Läsion, die sich auch sonographisch darstellen lässt, diese selbst mittels sonographisch gestützter Biopsie zu untersuchen. Diese Patientinnen durchlaufen dann nicht das standardisierte DIOS-Prozedere an der Klinik für Diagnostische Radiologie des Universitätsklinikums.

Auch der Anteil der MRT-Vakuumbiopsien an den operierten Herden ist mit 16,6% relativ gering, obwohl der Anteil dieses Verfahrens an allen biopsierten Herden mit 26,0% deutlich höher liegt. Dies lässt sich dadurch erklären, dass der positive prädiktive Wert des MRT, z.B. bei Fischer et al. mit 27,3% angegeben (16), eher gering ist, also eher falsch-positive Befunde vorliegen. In Anbetracht dieser Kenntnis wird die Indikation zur Operation nach MRT-gestützten Biopsien vermutlich strenger gestellt. Der Anteil der sonographischen Stanzbiopsien an den operierten Herden liegt mit 30,7% etwa zehn Prozent über dem Anteil der sonographischen Stanzbiopsien an allen durchgeführten Stanz-/Vakuumbiopsien.

Die Verteilung der Befunde der B-Kategorie von Stanz-/Vakuumbiopsien ist in Tab. Nr. 5, die der OP-Resektate in Tab. Nr. 8 dargestellt (siehe „Ergebnisse“ S. 28 und S. 29). Die Tab. Nr. 21 gibt die Verteilung der B-Kategorie der Stanz-/Vakuumbiopsien einiger weiterer Studien zum Vergleich wieder.

Tab. Nr. 21: Verteilung der B-Kategorie der Stanz-/Vakuumbiopsie in der Literatur

Autor (Jahr)	N Biopsien	B1 %	B2 %	B3 %	B4 %	B5 %
Bianchi (2011) (68)	26265	2,8	54,0	11,9	2,2	29,1
Britton (1997) (27)	202	5,9	44,6	0,0	4,0	45,5
	*111	6,3	7,2	0,0	5,4	81,8
Dhillon (2006) (41)	150	6,0	52,7	8,7	3,3	29,3
Fischer (2009) (16)	389	20,1	39,8	12,9	0,0	27,3
Ibrahim (2001) (34)	298	20,5	52,0	6,4	2,3	18,7
Vorliegende Arbeit	976	8,6	49,5	12,3	0,1	29,5
	*326	0,6	6,4	21,5	0,0	71,4

*davon operiert

Als Besonderheiten der in der Tabelle aufgeführten Arbeiten und zum Teil Unterschiede zu der vorliegenden Arbeit sind folgende Gegebenheiten zu beachten: Die Arbeiten von Bianchi et al. (68) sowie von Dhillon et al. (41) beziehen sich auf stereotaktische Vakuumbiopsien. In die Studie von Britton et al. (27) wurden ausschließlich Patientinnen aus dem Screeningprogramm eingeschlossen. Fischer et al. (16) untersuchten MRT-gestützte Vakuumbiopsien. Ausschließlich nicht-palpable Läsionen sind in der Arbeit von Ibrahim et al. (34) beinhaltet.

Mit 8,6% B1 und 49,5% B2-Befunden liegt die vorliegende Arbeit im Rahmen der Spannbreite der anderen vorgestellten Studien. Die ermittelten Befunde der Stanz-/Vakuumbiopsie von 12,3% der Kategorie B3 sind vergleichbar mit den Ergebnissen von Bianchi et al. (68) und Fischer et al. (16) und liegen am oberen Ende der Spannbreite der Arbeiten in Tab. Nr. 21. Auch der ermittelte Anteil von 29,5% B5-Befunden der Biopsie ist vergleichbar mit den Studien von Bianchi et al. (68), Dhillon et al. (41) und Fischer et al. (16).

Vergleicht man die Befunde der Stanz-/Vakuumbiopsie der später operierten Patientinnen miteinander, so fällt auf, dass bei Britton et al. (27) keine B3-Befunde ermittelt wurden, während in der vorliegenden Arbeit 21,5% der operierten Frauen in der Stanz-/Vakuumbiopsie einen B3-Befund aufwiesen. Der Anteil der operierten Frauen mit einer Diagnose der Kategorie B5 in der Stanz-/Vakuumbiopsie liegt mit 71,4% in dieser Arbeit etwa 10% unter dem von Britton et al. ermittelten Wert.

Die Verteilung der B-Kategorie des OP-Resektates ist in Tab. Nr. 8 (siehe S. 29) dargestellt. Dhillon et al. (41) verwendeten eine zur B-Kategorie analoge Klassifizierung der pathologischen Befunde des OP-Resektates. Von den 55 operierten Patientinnen dieser Studie wiesen 76,4% Befunde analog der B-Kategorie 5 auf. Dieser Wert ist vergleichbar mit dem Ergebnis dieser Arbeit von 70,8%. Sowohl bei Dhillon et al. als auch in der vorliegenden Arbeit wurden unter den OP-Befunden keine B1-Diagnosen vergeben. 16,4% der pathologischen Ergebnisse des OP-Resektates wurden bei Dhillon et al. analog zur Kategorie B3 eingestuft, während in DIOS 19,0% der pathologischen OP-Resultate in diese Gruppe eingestuft wurden. Dhillon et al. klassifizierten jeweils zwei Befunde (3,6%) analog zu B3 bzw. B4. In der vorliegenden Arbeit wurden im OP-Resektat keine B4-Befunde, jedoch mit 10,1% mehr B3-Befunde als bei Dhillon et al. festgestellt.

Übereinstimmung der Befunde von Stanz-/Vakuumbiopsie im Vergleich zum OP-Resektat – Beobachtete Übereinstimmung und der gewichtete Kappa-Wert

Es konnte eine beobachtete Übereinstimmung von 0,71 (95% Konfidenzintervall (CI) 0,66-0,76), für die achtstufige bzw. von 0,78 (95% CI 0,73-0,82) für die fünfstufige B-Kategorie ermittelt werden (siehe „Ergebnisse“ S. 30 bzw. S. 31). Die beobachtete

Übereinstimmung kann jedoch Fehler durch zufällige Übereinstimmung zweier Testverfahren beinhalten. Der gewichtete Kappa-Wert schätzt Übereinstimmung unter Korrektur dieser Fehlerquelle. Für die achtstufige B-Kategorie wurde ein gewichteter Kappa-Wert von 0,62 (95% CI 0,59-0,72) bzw. für die fünfstufige B-Kategorie von 0,62 (95% CI 0,54-0,69) berechnet. Die ermittelten Kappa-Werte von 0,62 können nach der Einteilung von Landis und Koch (52) als substantielle Übereinstimmung der beiden Testverfahren interpretiert werden. Nach Grouven et al. (69) liegt der ermittelte Kappa-Wert im Bereich einer guten Übereinstimmung.

Die ermittelte Übereinstimmung der B-Kategorie von Stanz-/Vakuumbiopsie und OP-Resektat in dieser Arbeit kann also als derart hochwertig angesehen werden, dass diese es erlaubt, die ermittelten Daten als Grundlage für die Analyse der Validität der Stanz-/Vakuumbiopsie heranzuziehen.

Validität der Stanz-/Vakuumbiopsie

Für die Sensitivität der Stanz-/Vakuumbiopsie im Vergleich zum OP-Resektat nach Dichotomisierung in positive Befunde der B-Kategorie B3-B5 versus negative Befunde der B-Kategorie B1-B2 konnte in der vorliegenden Arbeit ein Wert von 0,97 (95% CI 0,94-0,99) ermittelt werden. Bei einem bestmöglichen Wert von 1,0 kann die geschätzte Sensitivität von 0,97 mit dem relativ schmalen oben angegebenen Konfidenzintervall als ein hervorragendes Ergebnis interpretiert werden. Nach dieser Datenlage erkennt die Stanz-/Vakuumbiopsie 97% der tatsächlich an Brustkrebs erkrankten Frauen als richtig positiv.

Diese Erkenntnis deckt sich mit den Ergebnissen vieler anderer Studien (siehe Tab. Nr. 2. S. 9 und 10), die eine Sensitivität der Stanz-/Vakuumbiopsie von meist über 90% ermittelten (13;21;26;29;30;33;42-47;49-51). Die Angaben schwanken jedoch, je nach Art des Biopsieverfahrens und verwendeter Bildgebung, was später noch genauer diskutiert werden wird.

Die in dieser Arbeit geschätzte Spezifität von 0,24 (95% CI 0,14-0,37) stellt dagegen ein enttäuschendes Ergebnis dar. Mit anderen Worten bedeutet der ermittelte Wert, dass die Stanz-/Vakuumbiopsie von den nach Goldstandard als gesund klassifizierten Frauen, nur 24% als richtig negativ erkennt, jedoch übermäßig viele falsch positive Befunde erzielt. Dies würde zu einer Übertherapie der betroffenen Patientinnen in Form unnötiger Operationen führen.

Leider finden sich in der Literatur deutlich weniger Angaben zur Spezifität, als zur Sensitivität. Ob die Spezifität schlicht nicht berechnet, oder aber vielleicht bei ähnlich niedrigen Werten schlichtweg nicht veröffentlicht wird, lässt sich nicht nachvollziehen. So finden sich in einer Metaanalyse von 107 Studien zur Effektivität von Stanz-/Vakuumbiopsien und chirurgischer Resektion zur Diagnose von Brustläsionen,

durchgeführt von Bruening et al., keine Angaben zur Spezifität (15). Auch in einer weiteren großen Übersichtsarbeit von Bruening et al. (40) finden sich keine Daten zur Spezifität. Des Weiteren wird in beiden Arbeiten die Qualität der eingeschlossenen Studien insgesamt als gering beurteilt. Die Autoren bemängeln außerdem die Darstellung der pathologischen Ergebnisse rein als maligne oder benigne, ohne differenziertere Aufschlüsselung nach Art der histologisch festgestellten Läsion.

Andererseits berichten beispielsweise Fajardo et al. in ihrer Arbeit eine Spezifität von stereotaktischen und sonographischen Stanzbiopsien von 1,0 (30). Allerdings wurden in dieser Studie Patientinnen mit benignem OP-Befund nach auffälliger Stanzbiopsie unter der Annahme der Komplettentfernung des auffälligen Gewebes durch die Stanzbiopsie als richtig positiv eingestuft. So erklärt sich das Fehlen falsch positiver Befunde und damit die Spezifität von 100%. Auch in der Metaanalyse von Verkooijen et al. (23) wird eine Spezifität von 1,0 angegeben. Diese erklären die Autoren durch die Annahme, dass maligne Befunde oder ADH in der Stanzbiopsie mit benignen Befunden im OP-Resektat durch eine Komplettentfernung der Läsion mittels der Stanzbiopsie oder inadäquate chirurgische Entfernung des Areals zustande kämen. Entsprechend wurden diese Befunde als richtig positiv deklariert.

Neben Sensitivität und Spezifität sind jedoch gerade in der klinischen Praxis auch positiver und negativer prädiktiver Wert eines Testes von besonderer Bedeutung. Da aus dem Ergebnis eines diagnostischen Tests die Diagnose resultieren soll, ob eine Erkrankung vorliegt oder nicht, ist es für Arzt und Patient von großer Relevanz, wie hoch die Wahrscheinlichkeit ist, dass bei positivem Testergebnis die entsprechende Erkrankung auch tatsächlich vorliegt (analog für das negative Testergebnis). Aus dieser Perspektive beurteilen positiver und negativer prädiktiver Wert die Einsetzbarkeit eines diagnostischen Instrumentes im klinischen Kontext. Dabei ist jedoch zu beachten, dass positiver und negativer prädiktiver Wert im Gegensatz zu Sensitivität und Spezifität abhängig sind von der Prävalenz der untersuchten Erkrankung.

Der in der vorliegenden Arbeit für die Stanz-/Vakuumbiopsie ermittelte positive prädiktive Wert von 0,85 (95% CI 0,80-0,88) ist vergleichbar mit den Ergebnissen der Studien von Kirshenbaum (49) und Ciatto (43) (siehe Tab. Nr. 2 S. 9 und 10). Höhere Angaben des positiven prädiktiven Wertes von 1,0 finden sich wiederum in der Metaanalyse von Verkooijen (23) und der Arbeit von Fajardo et al. (30). Sie erklären sich ebenso wie die Spezifität von 1,0 durch die Deklaration von malignen Befunden in der Stanz-/Vakuumbiopsie mit benignem OP-Resektat als richtig positive Befunde mit der Begründung von Komplettentfernung des Befundes durch die Stanz-/Vakuumbiopsie bzw. fehlerhafter chirurgischer Exzision der Läsion.

Weniger zufrieden stellend ist der berechnete negative prädiktive Wert von 0,65 (95% CI 0,43-0,84). Im Gegensatz dazu finden sich in der Literatur deutlich höhere Angaben für den negativen prädiktiven Wert der Stanz-/Vakuumbiopsie von 0,87 und höher (siehe Tab. Nr. 2 S. 9 und 10). Eine Ursache für das relativ schlechte Ergebnis des negativen prädiktiven Wertes der vorliegenden Arbeit liegt in der verhältnismäßig geringen Anzahl richtig negativer Biopsiebefunde begründet. Aus ethischen Gesichtspunkten heraus erfolgte bei Probandinnen mit Biopsiebefunden der B-Kategorie B1-B2 in der Regel keine chirurgische Intervention. Ausnahmen bestanden z.B. bei Diskordanz zwischen Bildgebung und Biopsieresultat. Folglich sind mit Goldstandard Operation vergleichbare richtig negative Biopsiebefunde unterrepräsentiert und die wenigen falsch negativen Ergebnisse fallen schwerer ins Gewicht. Um repräsentative Ergebnisse für den negativen prädiktiven Wert ermitteln zu können, wäre eine Nachuntersuchung der Probandinnen mit negativen Biopsieresultaten nötig. Mittels einer bildgebenden Kontrolluntersuchung im festgelegten zeitlichen Verlauf und / oder einem Fragebogen könnte besser zwischen richtig und falsch negativen Ergebnissen der Stanz-/Vakuumbiopsie unterschieden werden. Eine Nachbeobachtung der Probandinnen ist im Studiendesign der DIOS-Studie eingeplant, sprengt jedoch den zeitlichen Rahmen dieser Promotionsarbeit.

Die meisten der zitierten Studien mit negativen prädiktiven Werten von über 0,9 (siehe Tab. Nr. 2 S. 9 und 10) führten eine Nachbeobachtung der Probandinnen mittels bildgebenden Kontrolluntersuchungen oder Fragebögen über einen Zeitraum von sechs bis 24 Monaten durch (13;30;33;42;43;49). Herauszuheben ist der von Verkooijen et al. in einer multizentrischen prospektiven Arbeit ermittelte negative prädiktive Wert von 0,96 (21). Die Autoren empfahlen auch Frauen mit benignen pathologischen Befunden in der stereotaktischen Stanzbiopsie eine nadel-lokalisierte chirurgische Exzision. Von 322 Probandinnen mit benignen Stanzbefunden lehnten lediglich 39 Frauen den chirurgischen Eingriff ab. Folglich sind im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit richtig-negative Befunde weniger unterrepräsentiert. Der negative prädiktive Wert kann durch diese Vorgehen aber auch durch die Nachbeobachtung nicht operierter Patientinnen, wie sie in vielen anderen Arbeiten durchgeführt wurde, präziser geschätzt werden, als dies in der vorliegenden Arbeit, die aus zeitlichen Gründen auf die Nachbeobachtung verzichtete und auf die Ermittlung einer zeitgleichen Validität ausgelegt war, möglich ist.

In Bezug auf die prädiktiven Werte bleibt zu erwähnen, dass diese abhängig von der Prävalenz sind. Je höher die Prävalenz einer Erkrankung im untersuchten Kollektiv ist, desto geringer ist der negative prädiktive Wert. Bei geringer Prävalenz einer Erkrankung ist auch der positive prädiktive Wert geringer. Nach Fletcher, Fletcher und

Wagner ist ein diagnostischer Test klinisch von besonderem Wert, wenn das Vorliegen einer Erkrankung weder sehr wahrscheinlich noch sehr unwahrscheinlich ist (70).

Da in der DIOS-Studie keine Stichprobe aus der Bevölkerung gewählt wurde, sondern sich das Studienkollektiv aus Probandinnen mit auffälligen Befunden in Bildgebung und / oder Klinik zusammensetzt, muss von einer erhöhten Prävalenz des Mammakarzinoms in der Studienpopulation ausgegangen werden. Andererseits wurde versucht, durch Ein- und Ausschlusskriterien relativ wenig weitere Selektion zu betreiben. Eingeschlossen werden konnten alle Patientinnen mit auffälligen Bildbefunden, die im Studienzeitraum im Zentrum für Radiologie der Universitätsklinik und Poliklinik für Diagnostische Radiologie eine Stanz- oder Vakuumbiopsie erhielten. Ausgeschlossen wurden lediglich Frauen mit unzureichenden Deutschkenntnissen oder Wohnsitz außerhalb Deutschlands. Aus dem in Sachsen-Anhalt 2008 beginnenden Mammographiescreeningprogramm wurden lediglich Patientinnen mit stereotaktischer Vakuumbiopsie eingeschlossen. Betrachtet man die Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Biopsiemethoden des Screeningprogrammes, stellt man fest, dass es sich nur bei 1,33% der 2008-2009 in Deutschland im Rahmen des Screeningprogrammes durchgeführten Biopsien um stereotaktische Stanzbiopsien handelt (71). Mit 57,6% dagegen machen sonographisch gestützte Stanzbiopsien den größten Anteil der Biopsien aus. Die relativ geringe Repräsentation sonographisch gestützter Stanz-/Vakuumbiopsien im Studienkollektiv von DIOS erklärt sich wie bereits oben erwähnt aus der Tatsache, dass Radiologen des Screeningprogrammes sonographisch gestützte Stanzbiopsien selbst vornehmen können. Diese Patientinnen werden folglich nicht an die Klinik für Diagnostische Radiologie des Universitätsklinikums weiter verwiesen und tauchen deshalb nicht als Teilnehmerinnen in DIOS auf.

Folglich nehmen wir an, dass die Prävalenz des Mammakarzinoms im Studienkollektiv mit eher kurativem Indikationshintergrund eher höher liegen könnte. Trotzdem ist die Inzidenz maligner Biopsiefunde in DIOS vergleichbar mit anderen Arbeiten.

In der vorliegenden Arbeit fand sich in der Stanz-/Vakuumbiopsie ein Anteil maligner Befunde von 29,5% (siehe Tab. Nr. 21 S.39). Dieser Wert ist vergleichbar mit vielen anderen Arbeiten, die einen Anteil maligner Befunde von 20-31% angeben (13;25;32;33;39;41;51). Es existieren jedoch auch Studien, die einen deutlich höheren Anteil maligner Resultate der Stanz-/Vakuumbiopsie aufweisen wie beispielsweise in den Publikationen von Verkooijen et al. mit 55,0% (21) oder von Youk et al. mit 51,9% (26).

Bei allen Vergleichen der Ergebnisse dieser Arbeit mit anderen Arbeiten muss darauf hingewiesen werden, dass nur wenige der vorgestellten Studien aus der Literatur die B-Kategorie zur Beurteilung der Pathologie der Stanz-/Vakuumbiopsie verwenden. Der

direkte Vergleich kann folglich weder den Resultaten der vorliegenden Arbeit, noch denen der meisten zitierten Studien in ausreichendem Maße gerecht werden.

Eine der wenigen Studien, die die B-Kategorie als Grundlage zur Berechnung von Validitätsmarkern verwendet, stammt von Britton et al. (27). Die Grenzlinie zwischen positivem und negativem Befund der Stanzbiopsie wird jedoch in dieser Arbeit nicht einheitlich gezogen. Sie geben eine absolute Sensitivität als Bruchteil der B5-Ergebnisse in der Biopsie an allen malignen Befunden von 89,3% an. Die Autoren unterscheiden bei den OP-Resektaten lediglich in benigne bzw. maligne Befunde. Wie mit pathologischen Resultaten im OP-Resektat ähnlich einer B-Kategorie B3 umgegangen wird, bleibt unklar. Besser zu vergleichen mit der vorliegenden Arbeit ist die von Britton et al. als „komplett“ bezeichnete Sensitivität von 93,2%, die als Anteil aller Stanzbefunde der B-Kategorien B3-B5 an allen malignen OP-Befunden berechnet wurde (27). Der von den Autoren mit 1,0 angegebene positive prädiktive Wert wurde ausschließlich für B5-Befunde bestimmt. Im Gegensatz dazu wurden in der vorliegenden Arbeit B3-B5-Befunde in der Stanz-/Vakuumbiopsie als Grundlage zur Berechnung des positiven prädiktiven Wertes verwendet. Wendete die Berechnungsmethode von Britton et al. auf die Daten aus DIOS an, ergäbe sich ein positiver prädiktiver Wert für einen B5-Befund in der Biopsie von 0,99.

Gegensätzlich zur vorliegenden Auswertung traten bei Britton et al. keine falsch positiven Befunde auf. Die Autoren geben eine Falsch-negativ-Rate von 3,5% an. Diese beinhaltet jedoch nur B2-Befunde. Ergebnisse der Kategorie B1 wurden nicht hinzugezogen. Erklären lässt sich dies durch das Dilemma, dass unter der Kategorie B1 sowohl normales, als auch beispielsweise durch Artefakte nicht interpretierbares Gewebe zusammengefasst werden (35;37). Aus klinischen Gesichtspunkten ist diese ungenügende Trennung unbefriedigend, da sich aus einem nicht interpretierbaren Gewebeschnitt im Gegensatz zu einem Normalbefund eventuell weitere diagnostische Maßnahmen ergeben. Konsequenter Weise müssten alle B1-Befunde weiter abgeklärt werden. Berechnet man die Falsch-negativ-Rate aus den Daten von Britton et al. für B1 und B2-Befunde, lässt sich ein Wert von 6,8% ermitteln. Die Falsch-negativ-Rate der DIOS-Daten beträgt (allerdings ohne Nachbeobachtung im Gegensatz zu Britton et al.) 2,2%. Falsch-negative Ergebnisse der Kategorie B1 traten in der vorliegenden Arbeit nicht auf.

Eine weitere Studie, die die B-Kategorie zur Validitätsschätzung von sonographisch und stereotaktisch gestützten Stanzbiopsien verwendet, stammt von Ibrahim et al. (34). Wie bereits im Kapitel „Aktueller Forschungsstand“ beschrieben (siehe S. 11), unterschieden die Autoren Befunde der Kategorie B3 noch einmal in B3a und B3b. Als positiv wurden Ergebnisse der B-Kategorie B3b, B4 und B5 gewertet. Von den 65 operierten Patientinnen mit Resultaten in der Stanzbiopsie von B3b-B5 erwiesen sich

64 als maligne. In einem Fall lag ein falsch-positives Stanzergebnis vor. In der vorliegenden Arbeit traten 47 falsch-positive Biopsiebefunde auf, was einer Falsch-positiv-Rate von 75,8% entspricht. Auch dieser scheinbar hohe Wert erklärt sich durch die bereits erläuterte Unterrepräsentation der richtig-negativen Biopsiebefunde. Die von Ibrahim et al. ermittelte Sensitivität von 87,7% (95%-CI 77,9-94,2%) liegt etwas unter dem Ergebnis dieser Arbeit von 0,97 (95% CI 0,94-0,99). Die von den Autoren geschätzte Spezifität von 99,4% (95%-CI 96,4-100,0%) ist hingegen im Gegensatz zu derjenigen der vorliegenden Arbeit von 0,24 (95% CI 0,14-0,37) ein hervorragendes Ergebnis. Allerdings beziehen sich die Autoren zur Berechnung von Sensitivität und Spezifität ausschließlich auf maligne Befunde (B5), wohingegen in der vorliegenden Arbeit die Trennlinie zwischen positiven bzw. negativen Befunde zwischen den Kategorien B2 und B3 gezogen wurde. Folglich wird gerade das schwierige Spannungsfeld von B2- versus B3-Befunden in den Werten für Sensitivität und Spezifität von Ibrahim et al. nicht in vergleichbarer Weise abgebildet.

Auch der von Ibrahim et al. errechnete positive prädiktive Wert von 98,5% (95%-CI 91,7-100,0%) übersteigt die Ergebnisse dieser Arbeit von 0,85 (95% CI 0,80-0,88). Angaben zum negativen prädiktiven Wert finden sich in der Studie jedoch nicht.

Fischer et al. verwendeten die B-Kategorie zur Validierung MRT-gestützter Vakuumbiopsien (16). Im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit wurde eine Nachbeobachtung der Frauen bei Fischer et al. durchgeführt. Die Autoren machen bezüglich der Validitätsschätzer leider nur Angaben zum positiven prädiktiven Wert, den sie mit 27,3% beziffern. Dieser lag für die MRT-gestützten Vakuumbiopsien aus DIOS mit 0,72 (95%-CI 0,58-0,84) deutlich höher. Allerdings wurden von allen im Rahmen von DIOS operierten Läsionen nur 54 (16,6%) zuvor mittels MRT-gestützter Vakuumbiopsie untersucht. Dies erklärt auch das relativ breite Konfidenzintervall des positiven prädiktiven Wertes. Von 50 B3-Befunden in der MRT-Vakuumbiopsie wurden bei Fischer et al. 29 operiert, von denen wiederum drei Patientinnen ein intraduktales Karzinom aufwiesen. Dies entspricht einer B3-Unterschätzer-Rate von 6%. Berechnet man analog die B3-Unterschätzerrate mit den Daten aus DIOS, ergibt sich ein Wert von 7,9% (drei unterschätzte Fälle von insgesamt 38 MRT-Vakuumbiopsien der Kategorie B3).

Die B-Kategorisierung verwenden weiterhin Dhillon et al. in ihrer Studie zur Validierung der stereotaktischen Vakuumbiopsie (41). Das Design der Arbeit ist in einigen Punkten gut vergleichbar mit der vorliegenden Untersuchung. Die Autoren verwendeten die B-Kategorie zur Beurteilung der stereotaktischen Vakuumbiopsie und ein analog mit H1-H5 beziffertes System zur Befundung der chirurgischen Resektate. Es fand jedoch eine Nachbeobachtung über im Median 48 Monate statt. Die Grenze zwischen positivem und negativem Biopsiebefund wird von Dhillon et al. zur Berechnung der

Validitätsschätzer allerdings nicht einheitlich gehandhabt. Zur Berechnung des positiven prädiktiven Wertes von 98% wurden alle malignen Befunde (H5) herangezogen. Lediglich einer von 42 im OP-Resektat als maligne klassifizierten Befunden wies in der Vakuumbiopsie mit einer B-Kategorie von B4 ein falsch-negatives Biopsieresultat auf. Betrachtet man diese Vorgehensweise der Berechnung handelt es sich bei dem ermittelten Wert jedoch eigentlich um die Sensitivität für einen malignen OP-Befund. Weiterhin geben die Autoren folgende Werte für das Merkmal Invasivität an: Sensitivität 71,4%, Spezifität 100%, positiver prädiktiver Wert 100%, negativer prädiktiver Wert 87% (41). Für die Berechnung dieser Schätzer wurden ausschließlich die im OP-Resektat als maligne (in situ oder invasiv) eingestuft Befunde verwertet. Die Trennlinie zwischen positivem und negativem Befund wurde hierzu zwischen den Kategorien B5a und B5b bzw. H5a und H5b gezogen.

Wendet man die Berechnungsgrundlagen der vorliegenden Arbeit auf die Daten von Dhillon et al. an, lassen sich die Ergebnisse der beiden Arbeiten besser miteinander vergleichen. Betrachtet man ausschließlich die operierten Patientinnen (wie in der vorliegenden Arbeit), fällt zunächst auf, dass keine Frauen mit B1 oder B2 Ergebnissen in der Vakuumbiopsie operiert wurden. Legt man die Kriterien für positive und negative Befunde der vorliegenden Arbeit an, existieren folglich weder falsch-negative noch richtig negative Biopsieresultate. Es lässt sich also weder ein negativer prädiktiver Wert noch eine Spezifität berechnen, da der Zähler Null wäre. Die Sensitivität läge bei 100%, da alle im OP-Resektat als maligne eingestuft Befunde in der Vakuumbiopsie eine B-Kategorie von B3-B5 aufwiesen. Der positive prädiktive Wert läge bei 83,6%. Diese beiden Ergebnisse sind vergleichbar mit den ermittelten Werten dieser Arbeit (Sensitivität 0,97 (95% CI 0,94-0,99), positiver prädiktiver Wert 0,85 (95% CI 0,80-0,88)).

Schließt man die Probandinnen aus der Nachverfolgung von Dhillon et al., die nicht operiert wurden, in die Berechnung der Validitätsschätzer ein, lassen sich auch Spezifität und negativer prädiktiver Wert ermitteln. Klassifiziert man Frauen mit Biopsieresultaten der B-Kategorie B1-B2 als richtig-negativ (während der Nachverfolgung wurde kein Fall einer Brustkrebserkrankung diagnostiziert), sowie nicht operierte Frauen mit B3-Befund in der Vakuumbiopsie ohne Krebserkrankung in der Nachbeobachtung als falsch-positiv, ergeben sich folgende Werte: Sensitivität 1,0, Spezifität 0,84, positiver prädiktiver Wert 0,74, negativer prädiktiver Wert 1,0. Ähnliche Werte konnten in der vorliegenden Arbeit für die Sensitivität ermittelt werden. Der positive prädiktive Wert liegt mit 0,85 höher als bei Dhillon et al. Insbesondere die Spezifität sowie der negative prädiktive Wert liegen mit 0,24 (95% CI 0,14-0,37) bzw. 0,65 (95% CI 0,43-0,84) jedoch deutlich unter den oben berechneten Werten aus der von Dhillon et al. publizierten Arbeit. Durch eine Nachbeobachtung der Probandinnen

von DIOS hätten vermutlich deutlich mehr richtig-negative Ergebnisse der Stanz-/Vakuumbiopsie als Grundlage zur Berechnung der Validitätsschätzer gedient. Dadurch hätten insbesondere für Spezifität und negativen prädiktiven Wert bessere Resultate erzielt werden können.

Diskussion zu möglichen Ursachen diskordanter Fälle

Wie bereits im Kapitel „Ergebnisse“ (siehe S. 35) beschrieben, könnten mehrfache Biopsien einer Brust mit einer nachfolgenden Operation die Quelle fehlender Übereinstimmung der pathologischen Befunde von Stanz-/Vakuumbiopsie und OP-Resektat sein. Aus diesem Grund wurde eine Analyse der Probandinnen durchgeführt, die nur eine Stanz-/Vakuumbiopsie bzw. nur eine Biopsie pro Brust erhielten. Die beobachtete Übereinstimmung sowie der gewichtete Kappa-Wert lagen mit Werten von 0,75 (95% CI 0,69-0,80) und 0,61 (95% CI 0,52-0,69) nur geringfügig unter den ermittelten Werten aller teilnehmenden Frauen (0,78 (95% CI 0,73-0,82) bzw. 0,62 (95% CI 0,54-0,69)). Der Einfluss dieser potenziellen Fehlerquelle auf die Übereinstimmung von Befunden der Stanz-/Vakuumbiopsie und des OP-Resektates scheint folglich eher gering zu sein. Die mittels des Kappa-Wertes bestimmte Stärke der Übereinstimmung kann nach Landis et al. als substantiell bezeichnet werden (52). Durch die Beschränkung auf Frauen, die lediglich eine Stanz-/Vakuumbiopsie bzw. eine Biopsie pro Brust erhielten, konnte lediglich der negative prädiktive Wert verbessert werden. Sensitivität und positiver prädiktiver Wert liegen auf ähnlichem Niveau wie bei der Berechnung über alle operierten Fälle. Auch die Spezifität liegt bei einem vergleichbaren enttäuschend niedrigen Wert.

Eine weitere Ursache für nicht übereinstimmende Befunde zwischen Stanz-/Vakuumbiopsie und OP-Resektat könnte die Kompletentfernung maligner Befunde durch die durchgeführte Stanz-/Vakuumbiopsie selbst sein. Die Möglichkeit der Kompletentfernung maligner Befunde wird in der Literatur kontrovers diskutiert.

Viele Arbeiten erwähnen die Möglichkeit der Kompletentfernung von in der Bildgebung oder histologisch auffälligen Arealen durch die Stanz- oder Vakuumbiopsie (13;15;16;18;19;21;25;26;30;31;33;41;72). Die Verifizierung, ob tatsächlich eine komplette Entfernung der histologischen Läsion vorliegt, wird jedoch sehr unterschiedlich gehandhabt. In einigen Arbeiten wird eine Kompletentfernung des auffälligen Areals als Ursache für fehlende Übereinstimmung der Befunde von Stanz-/Vakuumbiopsie und OP-Resektat angenommen (15;21;23;25;26;30;31;39;41;42;50) und zum Teil als Grundlage zur Klassifizierung dieser Befunde als richtig-positiv verwendet (15;21;23;26;30;31).

Kettritz et al. beschreiben eine Kompletentfernung bzw. eine Entfernung des größten Teils des mammographischen Bildbefundes durch die stereotaktische Vakuumbiopsie

bei 53% der 2874 untersuchten Patientinnen (13). Größenabhängig berichten Kettritz et al. über eine Kompletentfernung des Bildbefundes in 76% der Fälle bei Läsionen kleiner zehn Millimeter und in 30% der Fälle bei Läsionen einer Größe von 11-20 mm. Die Kontrolle, ob eine Kompletentfernung des Bildbefundes vorlag, erfolgte in dieser Arbeit durch Mammographie. Ob das komplette histologisch auffällige Areal entfernt wurde, kann nur im Vergleich mit dem chirurgischen Resektat beurteilt werden, welcher jedoch bei benignen Läsionen nicht durchgeführt wurde. Bei Patientinnen mit maligner Vakuumbiopsie oder ADH zeigten sich allerdings im Vergleich mit den chirurgischen Resektaten in der Studie von Kettritz et al. keine falsch-positiven Biopsieresultate (13). O'Flynn et al. beschreiben in einer Übersichtsarbeit zur bildgestützten Brustbiopsie, dass die Vakuumbiopsie mit 8G oder 11G Biopsienadeln eine Kompletentfernung benigner Brustläsionen ermöglicht (18). Sie erwähnen jedoch, dass der therapeutische Einsatz der Vakuumbiopsie zur Entfernung von bildgebenden Befunden gewöhnlicher Weise auf die Entfernung von Fibroadenomen und Papillomen begrenzt wird.

Fischer et al. geben nach Kontrolle durch MRT einen Anteil von Kompletentfernungen von 38,6% der durchgeführten MRT-gestützten Vakuumbiopsien an (16). Allerdings bestätigte sich diese Einschätzung für die nach Biopsie operierten Frauen mit Mammakarzinom nur in 28,6%.

Eine gezielte Kompletresektion benigner Befunde der Brust war Thema einer Studie von Krainick-Strobel et al. (58). Mittels sonographisch gestützter Vakuumbiopsie erzielten die Autoren eine Rate an Kompletresektionen bei Läsionen bis zu 18mm von 83,5%. Die Kontrolle der Kompletentfernung des Befundes erfolgte in dieser Arbeit durch Sonographie. Schueller et al. hingegen postulieren in ihrer Übersichtsarbeit zu sonographischen Biopsien, dass die Kompletentfernung eines bildgebenden Befundes nicht das Ziel einer sonographischen Vakuumbiopsie darstellt (19). Die Autoren geben an, dass eine Kompletentfernung eines Karzinoms durch die Entfernung des bildgebenden Befundes nicht garantiert werden kann. Ihrer Meinung nach ist eine Clip-Markierung des biopsierten Areals zur nachfolgenden chirurgischen Exzision nötig, um die komplette Entfernung eines Malignoms sicherzustellen. Auch Wiratkapun et al. beschreiben für die stereotaktische Vakuumbiopsie zwar die Möglichkeit der kompletten Entfernung von Mikrokalzifikationen, sehen aber nicht dies, sondern die pathologische Diagnosesicherung als das primäre Ziel der Biopsie an (33). Ähnlich positionieren sich Penco et al., die für die stereotaktische Vakuumbiopsie zwar angeben, dass eine Kompletentfernung des Mikrokalkes häufig erreicht werden kann, dies jedoch nicht die komplette Resektion eines malignen Befundes sichern kann (32). Sie beschreiben jedoch, dass die Kompletresektion von Mikrokalzifikationen die Unterschätzung eines malignen Befundes verringern kann und möglicherweise die diagnostische Genauigkeit verbessert.

Eine weitere potenzielle Quelle fehlender Übereinstimmung der Histopathologie von Stanz-/Vakuumbiopsie und OP-Resektat stellt die möglicherweise nicht repräsentative Gewebeentnahme sowohl bei der Stanz-/Vakuumbiopsie als auch bei der Operation dar. Die Einschätzung, wie groß die Verzerrung durch diesen Fehler sein mag, gestaltet sich schwierig. Liegen Mikroverkalkungen vor, so kann zumindest die Repräsentativität der Stanz-/Vakuumbiopsie durch Präparateradiographie der Biopsiezylinder überprüft werden. Die Einlage eines Clips zur Markierung des biopsierten Areals während der Biopsie verbessert vermutlich die chirurgische Genauigkeit, genau das durch die Biopsie untersuchte Areal zu entfernen. Durch anschließende Präparateradiographie kann der Nachweis erbracht werden, dass der Clip im OP-Resektat enthalten ist. Allerdings wurden nicht standardmäßig bei allen Patientinnen Clipmarkierungen durchgeführt. Bei einigen OP-Resektaten wurde im pathologischen Bericht ein sichtbarer Stanzkanal beschrieben. Allerdings wurde dieser Parameter nicht in den OP-CRFs erfasst. Eine gezielte Analyse, bei welchem Anteil der operierten Patientinnen der Stanzkanal nicht im OP-Resektat sichtbar ist, ist folglich leider nicht möglich. Verkooijen et al. beschreiben sieben Fälle von inkorrekt durchgeführter nadel-markierter OP (21). An Hand welcher Kriterien die fehlerhafte Exzision erkannt wurde, wird in der Arbeit jedoch nicht beschrieben. Weiterhin beschreiben die Autoren eine Missinterpretation der Histologie der Stanz-/Vakuumbiopsie als Fehlerquelle (21). Diese Ursache sollte in der vorliegenden Arbeit durch die standardisierte Doppelbefundung der Stanz-/Vakuumbiopsien durch erfahrene Pathologen mit anschließender telefonischer Konsensfindung bei unterschiedlich diagnostizierter B-Kategorie nur eine geringe Rolle spielen. Die OP-Resektate wurden jedoch nicht doppelt befundet.

Schueller et al. erwähnen technische Schwierigkeiten, die zu Diskordanz der Befunde von sonographischen Stanz-/Vakuumbiopsien und OP-Resektat führen können. Dazu gehören den Autoren nach Zielfehler durch schlechte Lokalisierbarkeit der Läsion oder der Biopsienadel, Mobilität der Läsion, tiefere oder zentral gelegene Läsionen insbesondere in einer großen Brust, dichtes fibrotisches Brustgewebe, welches die Nadelpassage erschwert, sehr kleine Läsionen, sowie Bewegung oder fehlende Compliance der Patientin (19).

Auch in der Studie von Fajardo et al. traten maligne Biopsiebefunde auf, die sich im OP-Resektat nicht bestätigten (30). Die Autoren nehmen an, dass es sich bei diesen Fällen um Kompletentfernungen, fehlerhafte pathologische Probenaufarbeitung des OP-Resektates oder ein Versagen, bei der Operation die Läsion zu entfernen, handelt. Weitere Angaben dazu, wie sich diese Annahmen verifizieren lassen, finden sich in der Publikation nicht. Ähnlich geben Youk et al. Kompletentfernung und inadäquate Operation als mögliche Ursache falsch-positiver Befunde an (26).

Wie genau sich eine nicht repräsentative Gewebeentnahme bzw. eine mögliche Komplettentfernung verifizieren lässt, bleibt schwierig zu beantworten. Die Leitlinien des *NHS Cancer Screening Programme* empfehlen bei fraglich falsch-positivem Biopsieresultat die Durchführung eines multidisziplinären Meetings, ggf. eine DNA-Analyse der Gewebe bei möglicher Probenverwechslung (73). Zur Detektion einer möglichen Komplettentfernung werden in den Leitlinien der Vergleich der Läsionsgröße in Biopsie und Bildgebung, sowie die Überprüfung der Sichtbarkeit des Stanzkanales im OP-Resektat vorgeschlagen (73).

Die Durchführung einer neoadjuvanten Chemotherapie nach der Stanz-/Vakuumbiopsie vor einer Operation könnte die Übereinstimmung der pathologischen Befunde von Stanz-/Vakuumbiopsie und OP-Resektat verfälschen. Ähnlich wie bei Rakha et al., die Patienten mit neoadjuvanter Chemotherapie von ihrer Analyse falsch-positiver Befunde ausschlossen (72), wurden in dieser Arbeit die Schätzer nach Ausschluss unter anderem dieser möglichen Fehlerquelle (siehe Ergebnisse S. 36) erneut berechnet. Dabei wurden weiterhin Patientinnen mit ipsilateraler maligner Vorerkrankung, ipsilateraler Mehrfachstanze, zusätzlichen operierten Herden, die nicht in DIOS gestanzt wurden, nicht repräsentativer Gewebeentnahme bei OP und unsicherer Korrelation von Histologie und Bildgebung von der Berechnung ausgeschlossen. Das *observed agreement* lag mit 0,81 (95% CI 0,76-0,85) geringfügig, der gewichtete Kappa-Wert mit 0,71 (95% CI 0,64-0,77) deutlich höher im Vergleich zu den ermittelten Schätzern über alle teilnehmenden Frauen (OA 0,78 (95% CI 0,73-0,82), gewichteter Kappa-Wert 0,62 (95% CI 0,54-0,69)).

Sensitivität, Spezifität und positiver prädiktiver Wert sind vergleichbar mit den Schätzern aller Patientinnen (siehe „Ergebnisse“ S. 31 und S. 36). Der negative prädiktive Wert von 0,79 (95% CI 0,54-0,94) liegt jedoch deutlich über dem Ergebnis von 0,65 (95% CI 0,43-0,84) aller Frauen. Liegt also ein negatives Testergebnis der Stanz-/Vakuumbiopsie vor, kann in der oben vorgestellten Subgruppe mit höherer Wahrscheinlichkeit von einer tatsächlich nicht vorliegenden Erkrankung ausgegangen werden als in der Gruppe aller Patientinnen.

Ein weiterer interessanter Aspekt ist die Korrelation der Befunde von Bildgebung und Histologie. Entsteht hierbei Diskordanz z.B. durch einen benignen Biopsiefund bei malignitätsverdächtiger Bildgebung, liegt der Verdacht nahe, dass mit der Biopsie nicht der in der Bildgebung auffällige Befund entfernt wurde. Erfolgt daraufhin eine Operation, erklärt dies beispielsweise bei dann tatsächlich malignem OP-Befund einen vermeintlich falsch-negativen Biopsiefund. Diese Problematik muss dem klinisch tätigen Arzt zur Sicherheit der Patientinnen stets bewusst sein und zur sorgfältigen Prüfung der Korrelation von Bild- und Pathologiebefund führen. Deshalb wird im Falle von Diskordanz zwischen Bildgebung und Histologie eine multidisziplinäre Diskussion

der entsprechenden Befunde empfohlen (19;20;51). Des Weiteren raten die Autoren vieler Arbeiten in diesen Fällen zur Rebiopsie (31) bzw. zur Operation, um das Übersehen einer Therapieindikation zu vermeiden (19;24;30;31;42;50). In einer Studie von Brenner et al. wurden 165 aller 735 Patientinnen mit benigner stereotaktischer Stanzbiopsie auf Grund von Diskordanz zwischen Bildgebung und Histologie der Stanzbiopsie oder Präferenz von Patientin oder Arzt operiert. Unter diesen Frauen wurden 21 Fälle von Malignomen entdeckt, was einer Rate von 8% der diagnostizierten Krebsfälle in dieser Arbeit entspricht (42). Schueller et al. beschreiben in ihrer Übersichtsarbeit die Häufigkeit der Diskordanz zwischen Bildgebung und Histologie bei sonographischen Stanz- und Vakuumbiopsien mit etwa 3%. Davon wiederum weisen ca. 10% letztendlich ein Malignom auf (19). Diese Erkenntnisse bestärken in dem Vorgehen, sorgfältig auf die Korrelation von Bildgebung und pathologischen Ergebnissen zu achten, sowie im Zweifelsfalle zur Operation zu raten, um Verzögerungen der Diagnose und verpasste Therapiemöglichkeiten zu vermeiden.

Im Kapitel „Ergebnisse“ wurde bereits die Fragestellung angesprochen, weshalb bei einigen Frauen mit einem Befund der Stanz-/Vakuumbiopsie von B1-B2 die Indikation zur Operation gestellt wurde. In Tab. Nr. 20 (siehe S. 37) wurden Patientinnen mit B1-B2-Befund der Stanz-/Vakuumbiopsie mit und ohne nachfolgende Operation gegenüber gestellt. Es fällt auf, dass der Anteil an Patientinnen mit auffälligem klinischen Befund unter den operierten Frauen mit 30,4% deutlich höher ist. Dies könnte dafür sprechen, dass trotz eines Befundes der B-Kategorie von B1-B2 in der Stanz-/Vakuumbiopsie bei deutlichem klinischen Befund eher die Indikation zur Operation gestellt wird, als wenn kein auffälliger Untersuchungsbefund vorliegt.

Erstaunlich ist, dass das Ergebnis der BIRADS-Klassifikation zwischen den beiden Gruppen sich nur wenig unterscheidet. Die Erwartung, dass sich unter den operierten Patientinnen ein deutlich höherer Anteil mit einer BIRADS-Einstufung von „suspekt“ bis „hochgradig malignitätsverdächtig“ befindet, bestätigte sich nicht. Der Anteil als nach BIRADS als „suspekt“ bezeichneter Befunde unter den nicht operierten Patientinnen betrug 65,2% (versus 67,1% bei den nicht Operierten), der Anteil der als „hochgradig malignitätsverdächtig“ eingestuften Befunde 4,4% (versus 0,7 unter den nicht Operierten).

Auch die anamnestischen Angaben der Probandinnen ließen wider Erwartung keine eindeutigen Schlüsse auf die Hintergründe der Indikationsstellung zur Operation zu. Unter den nicht operierten Frauen fanden sich verhältnismäßig sogar weniger Patientinnen mit Verwandten mit Krebs in der Vorgeschichte, Krebserkrankung der Mutter und jemals vorher selbst stattgehabter Brustbiopsie. Lediglich der Anteil an Frauen mit einer bösartigen Brusterkrankung in der Vorgeschichte ist mit 17,4% unter den operierten Frauen etwas höher als bei den nicht Operierten (15,3%).

Allerdings bleibt zu beachten, dass die statistische Aussagekraft der Gegenüberstellung in Tab. Nr. 20 durch die geringe Anzahl von 23 operierten Frauen mit B1-B2-Befund in der Stanz-/Vakuumbiopsie als relativ gering zu betrachten ist.

Die Frage, nach welchen Kriterien bei Patientinnen mit einem Befund der Stanz-/Vakuumbiopsie von B1-B2 die Indikation zur Operation gestellt wird, kann abschließend nicht eindeutig beantwortet werden. Sie hätte sich vermutlich durch Teilnahme an den senologischen Konsilen klären lassen, was jedoch aus organisatorischen Gründen den Mitarbeitern des IKE nicht möglich war.

Einfluss verschiedener Faktoren auf die Übereinstimmung der histopathologischen Befunde der Stanz-/Vakuumbiopsie mit denen des OP-Resektates

Eine Besonderheit der vorliegenden Arbeit ist der Einschluss von vier verschiedenen Biopsieverfahren. Entsprechend erfolgten Subgruppenanalysen getrennt nach Biopsieverfahren (siehe Tab. Nr. 14 S. 33 und Tab. Nr. 15 S. 33). Betrachtet man die gewichteten Kappa-Werte, so liegen diese für die sonographischen Stanz- und Vakuumbiopsien nach Landis et al. im Bereich einer substantiellen Übereinstimmung (52). Stereotaktische und MRT-Vakuumbiopsie finden sich im Bereich moderater Stärke der Übereinstimmung. Die Sensitivität aller Biopsieverfahren liegt hervorragend zwischen 0,97 und 1,0, was sich mit dem Großteil der Angaben in der Literatur in Einklang bringen lässt (siehe Tab. Nr. 2 S. 9 und 10). Die relativ breiten Konfidenzintervalle der Validitätsschätzer der sonographischen Vakuumbiopsie sind der geringen Anzahl dieser Biopsien zuzuschreiben (15 Fälle entsprechen 4,6%). Ähnlich dem Gesamtbild liegt die Spezifität der verschiedenen Biopsietechniken mit Werten zwischen 0,15 und 0,25 enttäuschend niedrig. Einziger positiver Ausreißer ist die sonographische Stanzbiopsie mit einer Spezifität von 0,86. Betrachtet man die Angaben zur Spezifität der verschiedenen Biopsieverfahren in der Literatur, wurden deutlich höhere Werte zur Spezifität ermittelt (siehe Tab. Nr. 2 S. 9 und 10). Allerdings ist dabei zu beachten, dass in einigen Arbeiten unter der Annahme der Kompletzentfernung maligne Biopsiefunde mit benignem OP-Resektat als richtig-positiv klassifiziert wurden (15;21;23;30;33). Des Weiteren wurde im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit in vielen anderen Studien eine Nachbeobachtung der Patientinnen durchgeführt, sodass verhältnismäßig mehr richtig-negative Befunde vorliegen (23;27;29;30;33;41-44;49;51). Dies führt zur Verbesserung der Spezifität und des negativen prädiktiven Wertes, die folglich nicht sinnvoll mit denen der vorliegenden Arbeit verglichen werden können. Die Spezifität der sonographischen Stanzbiopsie von 0,86 reicht noch am ehesten an die Angaben anderer Studien wie, z.B. an Delle et al. von 1,0 (46), Fajardo et al. von 1,0 (30) oder Ibrahim et al. von 0,99 (34) heran.

Auch bezüglich des positiven prädiktiven Wertes, der sich zwischen 0,72 und 0,80 bewegt, liegt die sonographische Stanzbiopsie mit 0,99 deutlich besser. Der negative prädiktive Wert schwankt zwischen 0,56 der stereotaktischen Vakuumbiopsie und 1,00 der sonographischen Vakuumbiopsie. Letzterer ist, wie oben erwähnt, wegen der geringen Anzahl dieser Biopsien und des breiten Konfidenzintervalls des positiven prädiktiven Wertes kaum verwertbar. In der Literatur finden sich deutlich weniger Angaben zu prädiktiven Werten als zur Sensitivität. Den hervorragenden positiven prädiktiven Wert der sonographischen Stanzbiopsie bestätigen beispielsweise Fajardo et al. und Ibrahim et al. (30;34). Dass der positive prädiktive Wert der anderen Biopsieverfahren deutlich niedriger liegt, lässt sich in anderen Studien kaum nachvollziehen. Lediglich Fischer et al. berichten einen positiven prädiktiven Wert der MRT-Vakuumbiopsie von 0,27 (16). Auch die in der vorliegenden Arbeit ermittelten niedrigeren negativen prädiktiven Werte decken sich weniger mit den Berechnungen anderer Autoren, die meist über 0,9 liegen (siehe Tab. Nr. 2 S. 9 und 10).

Weiterhin wurde der Einfluss von Alter, Größe der bildgebenden Läsion sowie der Brustdichte auf die Reliabilität untersucht. Bei teilweise sehr geringen Fallzahlen in den Subgruppen erschien die Analyse der Validitätsschätzer bei zu erwartenden breiten Konfidenzintervallen und geringer Aussagekraft wenig sinnvoll. Betrachtet man die beobachtete Übereinstimmung nach Altersklassen (siehe Tab. Nr. 16 S. 34), so lässt sich kein eindeutiger Trend ausmachen. Lediglich bei den über 70-Jährigen liegt die beobachtete Übereinstimmung mit 0,85 etwas über dem Wert der anderen Altersgruppen. Auch der gewichtete Kappa-Wert bewegt sich in einem engen Intervall substanzieller Übereinstimmung (nach Landis et al. (52)) zwischen 0,64 und 0,69 mit Ausnahme der 60- bis unter 70-Jährigen. Obwohl es sich mit dieser Gruppe zahlenmäßig um die zweitgrößte Altersgruppe handelt, liegt bei mit den anderen Altersgruppen vergleichbarer beobachteter Übereinstimmung der gewichtete Kappa-Wert mit 0,25 (95%-CI 0,27-0,62) deutlich darunter. Die Ursache für dieses Phänomen bleibt unklar.

Olaya et al. fanden in ihrer Arbeit - bei gut mit DIOS vergleichbarer Anzahl an Patientinnen allerdings etwas geringerer Anzahl operierter Frauen - eine Übereinstimmung der Pathologie von Biopsie und OP-Resektat in 71,8% (24). Der Unterschied der Übereinstimmung zwischen unter 50- bzw. 50-Jährigen und älteren Frauen war dabei marginal (72,6% versus 71,4%).

Bezüglich der Größe der bildgebenden Läsion lässt sich eine Tendenz der beobachteten Übereinstimmung feststellen. Je größer die in der Bildgebung sichtbare Läsion ist, desto höher ist die beobachtete Übereinstimmung von Biopsie und OP-Resektat (siehe Tab. Nr. 17 S. 34). Diese Tendenz zeigt sich nicht durchgehend im gewichteten Kappa-Wert. Allerdings sind verhältnismäßig wenig größere Läsionen im

Studienkollektiv vorhanden, sodass der zufällige Fehler, für den der gewichtete Kappa-Wert korrigiert, in diesen Gruppen mehr ins Gewicht fällt. Für Läsionen bis 15mm Größe gibt der gewichtete Kappa-Wert jedoch den beschriebenen Trend wieder.

Diese Beobachtungen bestätigen die Vermutung, dass bei einer größeren Läsion durch die Biopsie sicherer repräsentatives Gewebe entnommen werden kann, als dies bei kleineren Läsionen gelingt. Die bei den größeren Läsionen wieder etwas abfallenden Kappa-Werte könnten dadurch erklärt werden, dass sehr große Läsionen möglicherweise heterogene histologische Veränderungen enthalten könnten. Es wäre beispielsweise denkbar, dass sich ein Malignom nur in einem kleinen Teil einer in der Bildgebung größer sichtbaren Läsion befindet, welches durch die Biopsie eventuell nicht erfasst wird. Dies wäre eine denkbare mögliche Ursache für Diskrepanzen der Befunde von Stanz-/Vakuumbiopsie und OP-Resektat.

Auch Olaya et al. fanden eine mit 81,6% deutlich höhere Übereinstimmung bei Läsionen größer als zehn Millimeter im Vergleich zu 64,6% bei Läsionen kleiner gleich zehn Millimeter (24). Penco et al. beschreiben, dass die Kompletentfernung eines bildgebenden Befundes durch die stereotaktische Vakuumbiopsie mit 70% bei Läsionen unter zehn Millimeter Größe deutlich häufiger vorkommt als bei größeren Befunden (32). Auch bei Rakha et al. waren unter den komplett entfernten Läsionen vorwiegend kleinere mit einer Größe von im Median sechs Millimeter vertreten (72). Dies wäre eine weitere mögliche Ursache für die geringere Übereinstimmung der Pathologie von Stanz-/Vakuumbiopsie und OP-Resektat bei kleineren Läsionen.

Bezüglich der Dichte des Brustgewebes ließe sich vermuten, dass mit zunehmender Dichte der Brust die Zielführung der Biopsienadel schwieriger und damit die Übereinstimmung der Histologie von Biopsie und OP-resektat geringer ausfallen würde. Diese Vermutung bestätigt sich durch die vorliegenden Ergebnisse nicht einheitlich. Zwar nimmt die beobachtete Übereinstimmung mit zunehmender Brustdichte etwas ab (siehe Tab. Nr. 18 S. 35), jedoch gleicht sie für extrem dichtes Brustgewebe mit 0,78 exakt dem Wert aller Patientinnen und liegt sogar etwas höher als für Brustgewebe mit heterogen dichtem Muster. Betrachtet man die Kappa-Werte, so verhält sich die Tendenz genau gegenläufig zur oben postulierten These. Mit zunehmender Brustdichte steigt der Kappa-Wert an. Im Gegensatz dazu wiesen Stang et al. mit zunehmender Brustdichte leicht abfallende Kappa-Werte für die *Interobserver*-Reliabilität von Stanz-/Vakuumbiopsien, die durch verschiedene Pathologen begutachtet wurden, nach (28). Auch hier zeigte sich jedoch ein geringer Anstieg der Kappa-Werte von Brustgewebe mit heterogen-dichtem zu extrem dichtem Muster.

Die Schwierigkeit des Umgangs mit B3-Läsionen

In den meisten publizierten Studien wird zur Validierung der Stanz-/Vakuumbiopsie lediglich in maligne und benigne Befunde unterschieden. Die klinische Relevanz von B3-Läsionen, die meist einer weiteren chirurgischen Diagnostik bedürfen, wird dabei nicht berücksichtigt. Dies ist im Vergleich zu dieser Arbeit eine weitere Erklärung für die ermittelten z.T. enttäuschend niedrigen Validitätsschätzer. Wendet man diese Definition auf die mittels DIOS erhaltenen Daten an, lassen sich diese in folgender Verteilung in einer Vier-Felder-Tafel darstellen.

Tab. Nr. 22: Vier-Felder-Tafel der B-Kategorie der Stanz-/Vakuumbiopsie versus OP-Resektat nach Dichotomisierung B1-4 versus B5

				B-Kategorie OP-Resektat		Summe
				B1-B4	B5	
B-Kat. Stanz- /Vakuumbiopsie	B1-B4	N	75	18	93	
		%	23,0	5,5	28,5	
	B5	N	20	213	233	
		%	61,4	65,3	71,5	
	Summe	N	95	231	326	
		%	29,1	70,9	100,0	

Berechnet man die Validitätsschätzer, ergeben sich die in der folgenden Tabelle aufgeführten Werte.

Tab. Nr. 23: Validitätsschätzer der Stanz-/Vakuumbiopsie nach Dichotomisierung B1-4 versus B5 und 1-2 versus B3-5

Validitätsschätzer	B1-4 vs. B5	B1-2 vs. B3-5
Sensitivität	0,92	0,97
Spezifität	0,78	0,24
Positiver prädiktiver Wert	0,91	0,85
Negativer prädiktiver Wert	0,81	0,95

Lediglich die Sensitivität liegt etwas niedriger als bei der Dichotomisierung in B1-2 versus B3-5. Die Werte aller anderen Schätzer, insbesondere der Spezifität sind deutlich besser. Die Stanz-/Vakuumbiopsie ist folglich gut in der Lage, maligne von nicht malignen Biopsiefunden der Brust zu trennen. Dies deckt sich beispielsweise mit den Angaben von Kettritz et al., die beschreiben, dass invasive Karzinome akkurat durch die stereotaktische Vakuumbiopsie diagnostiziert werden können (13).

Dies löst jedoch nicht das Dilemma des klinisch tätigen Arztes, der eben auch mit pathologischen Ergebnissen der Kategorie B3, also Läsionen mit fraglichem Potenzial

zur Ausbildung eines Malignoms, umgehen muss. Betrachtet man die Fälle, bei denen sich nach Dichotomisierung in B1-2 versus B3-5 keine Übereinstimmung der Befunde fand, so stellt man fest, dass 33 aller 55 dieser Fälle auf Dissens zwischen den Kategorien B2 und B3 entfallen. Dies entspricht 60% aller Fälle mit fehlender Konkordanz bzw. 10,1% aller operierten Frauen. Die klare Zuordnung einer histologischen Läsion zu den Gruppen der B-Kategorie B2 und B3 scheint also Schwierigkeiten mit sich zu bringen.

Dies beschreiben auch Stang et al. an Hand von Daten aus DIOS, die die Interobserverreliabilität von Stanz-/Vakuumbiopsien untersuchen (28). Insgesamt wurden hohe Werte der Übereinstimmung nach Einstufung in die B-Kategorie durch zwei verschiedene Pathologen ermittelt. Die beobachtete Übereinstimmung der fünfstufigen B-Kategorie wird mit 0,87 (95%-CI 0,84-0,89) und der gewichtete Kappa-Wert mit 0,89 (95%-CI 0,86-0,91) angegeben (28). Mit 45,6% stellen die Dissensbefunde zwischen den Kategorien B2 und B3 in dieser Arbeit den größten Anteil an nicht übereinstimmenden pathologischen Ergebnissen (47 von 103) dar.

Bei den in der Kategorie B3 zusammengefassten histologischen Befunden handelt es sich um eine Gruppe heterogener Läsionen wie z.B. papilläre Läsionen mit und ohne Atypien, die radiäre Narbe, die lobuläre intraepitheliale Neoplasie (LIN), die atypische duktale Hyperplasie (ADH) und weitere. Das Potenzial zur malignen Entartung dieser Läsionen ist nicht einheitlich und stellt den Arzt vor die Problematik, eine Entscheidung bezüglich des weiteren Vorgehens treffen zu müssen. Es stellt sich die Frage, ob eine weitere chirurgische Abklärung des Befundes von Nöten ist, oder ob eine Kontrolle mittels klinischen Untersuchungen und bildgebenden Verfahren ausreichend ist.

In einer kleineren Arbeit von Carder et al. wiesen vier von 26 Frauen mit B3-Läsionen und nachfolgender Operation (15,4%) einen malignen Befund im OP-Resektat auf (74). Histopathologisch zeigten sich bei diesen Frauen in der Stanzbiopsie folgende Befunde: atypische epitheliale Proliferation vom duktalem Typ (2x), radiäre Narbe (1x), atypisches Epithel mit granulomatöser Inflammation.

Bianchi et al. veröffentlichten 2011 eine Arbeit, in der sie positive prädiktive Werte für verschiedene B3-Läsionen bestimmten (68). In die multizentrisch, retrospektiv angelegte Studie wurden 3032 stereotaktische Vakuumbiopsien mit pathologischen Befunden der Kategorie B3 eingeschlossen, von denen 1644 (54,2%) operiert wurden. Der positive prädiktive Wert für das Vorliegen eines Malignoms (invasives Karzinom oder DCIS) bei einer Vakuumbiopsie mit B3-Läsion und nachfolgender Operation wird mit 21,2% angegeben. Dies bedeutet einerseits, dass etwa jede fünfte Frau mit B3-Läsion in der Vakuumbiopsie und nachfolgender Operation ein Mammakarzinom aufweist, also ein relativ hohes Risiko der Erkrankung hat. Führt man jedoch bei allen

diesen Frauen eine chirurgische Intervention durch, bedeutet dies andererseits, dass sich vier von fünf Frauen einer überflüssigen Operation unterziehen.

Bianchi et al. führten weiterhin auch Schätzungen des positiven prädiktiven Wertes der verschiedenen B3-Läsionen durch (68). Betrachtet man diese, ist festzustellen, dass sich das Malignitätsrisiko der verschiedenen histologischen Entitäten deutlich voneinander unterscheidet. Die beiden häufigsten histologischen Läsionen der Kategorie B3 sind den Autoren nach die atypische epitheliale Proliferation vom duktalem Typ (AEPDT) (43,9%) und die lobuläre intraepitheliale Neoplasie (LIN) (22,0%) mit positiven prädiktiven Werten von 27,3% bzw. 22,0%. Deutlich niedrigere Werte von 12,7% bzw. 10,6% wurden für die flache epitheliale Atypie (FEA) und die radiäre Narbe ermittelt.

Auch El-Sayed et al. ermittelten prädiktive Werte für B3-Läsionen, die im britischen Screeningprogramm auffällig wurden (75). Eingeschlossen wurden insgesamt 705 Stanzbiopsien mit Befunden der Kategorie B3, davon 523, die eine diagnostische Exzision erhielten und deren komplette histologische Ergebnisse vorlagen. Die häufigsten in der Kategorie B3 diagnostizierten Läsionen sind in dieser Arbeit die AEPDT (36%) und die radiäre Narbe bzw. komplexe sklerosierende Läsion (26%). Der positive prädiktive Wert für das Vorliegen eines Malignoms bei B3-Läsionen in der Stanzbiopsie und durchgeführter Operation beträgt bei El-Sayed et al. 20% (75) und ist damit gut vergleichbar mit den Ergebnissen von Bianchi et al. (68) (s. oben).

Dillon et al. untersuchten prädiktive Werte von B3 und B4-Läsionen sonographischer, stereotaktischer und klinisch geführter Stanz-/Vakuumbiopsien (76). 177 von 211 Patientinnen mit B3-Befund in der Stanz-/Vakuumbiopsie wurden operiert. Bei 21% dieser Frauen zeigte sich im OP-Resektat ein maligner Befund. Von den 49 operierten Patientinnen mit B4-Befund (insgesamt 51) wiesen 90% ein malignes Ergebnis im OP-Resektat auf. Die höchsten Malignitätsraten der histologischen Entitäten innerhalb der B3-Gruppe weisen in dieser Studie die lobuläre Neoplasie mit 44% und die AEPDT mit 35% auf. Niedrigere Malignitätsraten zeigen die radiäre Narbe mit 6% und Papillome mit 14% (76). Die Autoren geben auf Grund ihrer Ergebnisse folgende Empfehlungen für den Umgang mit pathologischen Ergebnissen der Kategorie B3: Patientinnen mit ausschließlich radiärer Narbe können nachbeobachtet werden. Durch die im Gegensatz zu anderen Arbeiten ermittelte höhere Malignitätsrate von Papillomen, insbesondere bei gleichzeitigem Auftreten weiterer B3-Läsionen wie beispielsweise der ADH, wird die chirurgische Exzision von Papillomen empfohlen. Ein operativer Eingriff sollte Patientinnen mit lobulärer Neoplasie nicht grundsätzlich, aber allen Frauen mit lobulärer Neoplasie und auffälliger Bildgebung geraten werden. Ebenso sollte eine chirurgische Abklärung bei AEPDT durchgeführt werden (76).

Ähnliche Ergebnisse veröffentlichten Lee et al. (77). Von 120 Patientinnen mit B3-Läsionen in der Biopsie wurden 96 operiert. Davon wiesen 29 einen malignen Befund auf (30%). Die Malignitätsraten für die AEPDT und LN lagen bei 40% bzw. 46%. Die Autoren empfehlen deshalb die Vorstellung von B3-Befunden bei interdisziplinären Diskussionen und die operative Versorgung der Mehrheit der B3-Läsionen (77).

Rakha et al. untersuchten 1025 B3-Läsionen mit nachfolgendem chirurgischem Eingriff aus dem britischen Screeningprogramm (78). Davon zeigten 177 (17,3%) im OP-Resektat ein DCIS und 85 (8,3%) ein invasives Karzinom, was einem positiven prädiktiven Wert von 25,6% entspricht. Die Autoren berichten über eine höhere Malignitätsrate bei Vorhandensein von Atypien (36,2% bei Atypie vs. 7,1% ohne Atypie). Des Weiteren waren Kalzifikationen in der Mammographie mit einem höheren Risiko für ein Malignom assoziiert als Herdbefunde oder Architekturstörungen (78). Die positiven prädiktiven Werte für die ADH, die LN und das Vorhandensein epithelialer Atypie überhaupt betragen in dieser Arbeit 50,4%, 29,1% und 40,5%. Die Autoren empfehlen die Diskussion von B3-Läsionen in multidisziplinären Diskussionsrunden, die chirurgische Exzision bei Vorhandensein von Atypie, sowie die weitere Trennung der Kategorie B3 in B3a (ohne Atypie) und B3b (mit Atypie).

In der vorliegenden Arbeit wiesen 13 von 120 Patientinnen mit B3-Läsionen in der Stanz-/Vakuumbiopsie und stattgehabter Operation ein malignes OP-Resektat auf. Dies entspricht einer Malignitätsrate von 10,8%. Eine weitere Analyse der einzelnen zu Grunde liegenden Entitäten wurde nicht durchgeführt. Sie wäre prinzipiell aus den vorliegenden Daten berechenbar, erscheint jedoch auf Grund der geringen Fallzahl als statistisch wenig aussagekräftig.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der Umgang mit pathologischen Befunden von B3 in der Stanz-/Vakuumbiopsie trotz zahlreicher Studien weiterhin Schwierigkeiten birgt. Die Heterogenität der in der Kategorie B3 enthaltenen Läsionen gibt wenig Anhaltspunkte für klare Empfehlungen bezüglich des weiteren Vorgehens. Nach intensiver Recherche unter anderem der oben diskutierten Arbeiten erscheint zumindest die chirurgische Exzision von Läsionen mit höherem Malignitätspotenzial wie der AEPDT und der LN sinnvoll. Jeder Fall von B3 in der Biopsie sollte Gegenstand interdisziplinärer Diskussion unter Einbeziehung von Bildgebung, klinischen Befunden und histopathologischem Ergebnis sein.

In Anbetracht der Tatsache, dass in der vorliegenden Arbeit knapp ein Zehntel aller Patientinnen mit B3 Läsion in der Stanz-/Vakuumbiopsie und stattgehabter Operation ein Malignom aufwies, erscheint die Empfehlung eines operativen Vorgehens bei solchen Befunden im Sinne der Sicherheit der Patientinnen für gerechtfertigt. Allerdings muss den Frauen klar kommuniziert werden, wie hoch die Risiken für das Auffinden eines Malignoms sind und, dass sie sich möglicherweise einem unnötigen

Eingriff unterziehen, der keine weiteren therapeutischen Konsequenzen nach sich zieht. Der Patientin muss klar kommuniziert werden, dass ein unauffälliger OP-Befund nach verdächtiger Biopsie nicht zwingend einen Widerspruch in sich selbst darstellt. Es sollte versucht werden, die psychische Belastung von Frauen in dieser Situation durch entsprechende psychologische Betreuung aufzufangen.

2.5.2 Stärken und Limitationen der Arbeit

Studiendesign, Organisation, Patientenkollektiv

Zu den Stärken des Studiendesigns der DIOS-Studie gehört die Orientierung an der STARD-Initiative (60), den *European Guidelines for Quality Assurance in Breast Cancer Screening and Diagnosis* (61), der Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland (62) und der Interdisziplinären Stufe-3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms (36). Das Studiendesign von DIOS und die Studienrationale wurden 2007 von Kluttig et al. publiziert (59).

Weitere Stärken liegen in der Standardisierung von zentralen Handlungsabläufen mittels Handlungsanweisungen (*Standardised Operation Procedure (SOP)*) und der Dokumentation der durchgeführten Untersuchungen (Bildgebung, Pathologie von Biopsie und OP-Resektat) auf standardisierten Protokollen (Case Report Form (CRF)). Weiterhin existierte eine separate Datenbank zur Dokumentation von Studienabläufen, sodass beispielsweise die Versendung von pathologischen Schnittpräparaten oder Fragebögen jederzeit nach zu verfolgen war.

Positiv zu beurteilen ist auch die engmaschige telefonische Nachbeobachtung der Frauen, deren Fragebogen nicht bis zwei Wochen nach Versand im Studienzentrum eingegangen war. Nachteilig im Hinblick auf die Beantwortung der Frage, ob bei einer Frau eine Operation stattgefunden hat, war allerdings die zeitige Versendung des Fragebogens direkt nach der Stanz-/Vakuumbiopsie. Einige Frauen konnten zu diesem frühen Zeitpunkt noch keine Angabe dazu machen, ob eine Operation geplant sei. Dadurch ist eine Unterschätzung der Anzahl der operierten Frauen möglich. Um dem entgegen zu wirken wurde jedoch für potenziell operierte Frauen (Abfragealgorithmus siehe auch „Material und Methoden“ S. 23) in den pathologischen Instituten nach Befunden zu OP-Resektaten gezielt recherchiert.

Konstruktiv bezüglich der Ermittlung von Problemen und Diskussion von Lösungsmöglichkeiten erwiesen sich auch die regelmäßigen Treffen der Hallenser Mitarbeiter/innen, sowie die größeren Konferenzen mit den Kollegen/innen aller beteiligten Institute und Kliniken.

Die hohe Teilnehmerate der Studie ist eine weitere Stärke. Von 863 nach Studienprotokoll geeigneten Frauen nahmen 765 an DIOS teil. Dies entspricht einer

Teilnahmerate von 88,6%. Lediglich 29 Patientinnen (3,8%) verweigerten nach Zustimmung zur Studienteilnahme im nach hinein das Ausfüllen des Fragebogens und gingen als „Teilverweigerer“ zumindest mit den Befunden aus Bildgebung und Pathologie in die Studie ein.

Aus Gründen der Übersichtlichkeit der Datenbanken wurde die Anzahl der aufgenommen Biopsien pro Probandin auf vier begrenzt. Potenzielle weitere durchgeführte Biopsien an einer Frau konnten nicht erfasst werden. Allerdings wurden bei lediglich drei der 765 teilnehmenden Frauen vier Biopsien durchgeführt. Die Wahrscheinlichkeit, dass darüber hinaus während der Studiendauer weitere Biopsien durchgeführt wurden, kann folglich als äußerst gering betrachtet werden.

Sowohl als Stärke, als auch als Limitation der Arbeit kann die Verwendung verschiedener Biopsieverfahren aufgefasst werden. Zum einen können so Aussagen zur Häufigkeit des Einsatzes der verschiedenen Verfahren getroffen werden, zum anderen ist jedoch die Aussagekraft der berechneten Validitätsschätzer abhängig von der Anzahl der durchgeführten Biopsien des jeweiligen Biopsieverfahrens. So ist beispielsweise die sonographische Vakuumbiopsie mit nur 15 Fällen (4,6% aller operierten Herde) verhältnismäßig schwach repräsentiert. Dementsprechend sind die Konfidenzintervalle der Validitätsschätzer breit, insbesondere bei der Spezifität und dem negativen prädiktiven Wert (siehe Tab. Nr. 15 S. 33).

Pathologische Begutachtung

Die pathologische Beurteilung der Biopsiepräparate erfolgte durch Prof. Dr. med. H.-J. Holzhausen (Institut für Pathologie der Universitätsklinik Halle (Saale)), einen erfahrenen, auch für die Begutachtung von Biopsiematerial von Screeningpatientinnen zertifizierten Pathologen. Lediglich einzelne Fälle wurden durch andere ärztliche Mitarbeiter des Institutes für Pathologie befundet.

Eine weitere Stärke der Arbeit liegt in der Doppelbefundung sämtlichen Biopsiematerials durch die beteiligten Referenzpathologen Prof. Dr. med. W. Böcker und PD Dr. med. T. Decker am Gerhard-Domagk-Institut für Pathologie der Universitätsklinik Münster. Stimmt die pathologischen Befunde aus Halle und Münster nicht überein, erfolgte eine Telefonkonferenz zur Konsensbildung und Festlegung der endgültigen B-Kategorie.

Leider konnte eine derartige Doppelbefundung für die OP-Resektate nicht realisiert werden. Diese wurden jeweils in demjenigen Institut befundet, das für die entsprechende Klinik, in der die Frau operiert wurde, zuständig war. In ca. 70% der Fälle war handelte es sich um das Universitätsklinikum Halle (siehe Tab. Nr. 6 S. 29) und somit erfolgte die pathologische Begutachtung ebenfalls durch Prof. Dr. med. H.-J. Holzhausen.

Datenverarbeitung

Als Stärke zu beurteilen ist der sorgfältige Umgang mit den ermittelten Daten durch die Mitarbeiter der DIOS-Studie. Die in Papierform vorliegenden Untersuchungsergebnisse wurden nach einer ersten Editierung durch geschulte wissenschaftliche Mitarbeiter des Institutes von studentischen Hilfskräften und Doktoranden in die Datenbanken eingepflegt. Die Dateneingabe erfolgte jeweils doppelt durch zwei verschiedene Mitarbeiter. Die beiden Datensätze wurden dann mittels eines speziell entwickelten Abgleichprogrammes miteinander verglichen, um Eingabefehler zu minimieren. Auch in die Dateneingabeformulare in Microsoft Office Access 2003 wurden Plausibilitätskontrollen integriert, sodass zufällige fehlerhafte Eingaben von Werten außerhalb des festgelegten Zielbereiches eine sofortige Fehlermeldung nach sich zogen.

Des Weiteren wurde der komplette Datensatz mittels eines in SAS erstellten Programms einer Plausibilitätsprüfung unterzogen. Ermittelte Unstimmigkeiten wurden dann in einer Konferenz der Studienmitarbeiter diskutiert und soweit möglich korrigiert.

OP-Case Report Form

Als Schwäche der Arbeit zu betrachten ist die Tatsache, dass das OP-CRF mit den pathologischen Befunden des OP-Resektates im Gegensatz zu allen anderen CRFs nicht direkt durch den Pathologen ausgefüllt wurde. Das OP-CRF wurde erst deutlich nach Anlauf der Patientenrekrutierung entwickelt und eingeführt. Die Übertragung der histopathologischen Befunde aus den originalen pathologischen Berichten in das OP-CRF erfolgte im Nachhinein konsequent durch die Verfasserin dieser Arbeit. Bestanden Zweifel bezüglich der korrekten Festlegung der B-Kategorie, wurde die B-Kategorie von Prof. Dr. med. H.-J. Holzhausen in einem Treffen persönlich bestimmt. Einblick in die chirurgischen OP-Berichte bestand nicht, sodass insbesondere die OPS-Kodierung vermutlich mit Fehlern behaftet ist, da sie aus den Angaben zum eingesandten Material aus den pathologischen Berichten generiert wurde.

Eine besondere Schwierigkeit stellte die Zuordnung der pathologischen OP-Berichte zu den in DIOS durchgeführten Stanz- und Vakuumbiopsien dar. Insbesondere bei Mehrfachbiopsien einer Brust innerhalb kurzer Zeit vor einer durchgeführten Operation erwies sich die Zuordnung von Biopsie- zu OP-Befund als problematisch. Es wurde dann jeweils die höchst mögliche zu vergebende B-Kategorie des OP-Resektates allen zeitlich und von der Seite der Brust her in Frage kommenden Stanz-/Vakuumbiopsien zugeordnet. Es ist möglich, dass diese Vorgehensweise zu fehlerhafter Übereinstimmung von Biopsie- und OP-Befund und dadurch scheinbar sowohl zu falsch-negativen, als auch falsch-positiven Biopsieergebnissen führen kann. Um diese Fehlerquelle zu minimieren, wurde eine Subgruppenanalyse durchgeführt, in die nur

Frauen mit lediglich einer Stanz-/Vakuumbiopsie bzw. nur einer Stanz-/Vakuumbiopsie pro Brust aufgenommen wurden.

Statistische Analyse

Schwächen der vorliegenden Arbeit liegen in der zahlenmäßig niedrigen Besetzung bestimmter Zellen der Vier-Felder-Tafel, die als Grundlage der Berechnung der Validitätsschätzer dienen. Insbesondere Frauen mit benignen Befunden in der Stanz-/Vakuumbiopsie sind auf Grund fehlender Indikation zur Operation unterrepräsentiert. Das überhaupt Frauen mit einem B2-Befund operiert wurden, berechtigt zu der Annahme, dass bei diesen Frauen besondere Gründe für die Durchführung einer chirurgischen Abklärung des Biopsiebefundes sprachen.

Die Unterrepräsentation von B2-Befunden in der Vier-Felder-Tafel führt zu verzerrter Einschätzung insbesondere von Spezifität und negativem prädiktiven Wert. Diese Limitation könnte durch eine entsprechende Nachbeobachtung der teilnehmenden Frauen gemindert werden. Diese war jedoch für die vorliegende Dissertation nicht vorgesehen, da das Ziel die Ermittlung der zeitgleichen Validität war. Natürlich würde eine prädiktive Validierung mit Nachbeobachtung der Probandinnen eine präzisere Schätzung liefern.

Der Follow-Up wurde im Laufe der DIOS-Studie durch weitere finanzielle Förderung ermöglicht, war aber zum Zeitpunkt der Analyse der Daten der ersten Förderphase für die vorliegende Dissertation noch nicht abgeschlossen und wird Inhalt weiterer Forschung sein.

3 Zusammenfassung

Die B-Kategorie wird mittlerweile international weit verbreitet eingesetzt, um die Histologie von Stanz-/Vakuumbiopsien zu klassifizieren. Es liegen in der Literatur jedoch nur wenige Angaben zur Validität der Biopsieverfahren vor, die auf Basis der B-Kategorie gewonnen wurden. Daher war die Einschätzung der Validität von Stanz- und Vakuumbiopsien an Hand des Vergleiches mit dem chirurgisch gewonnenen Resektat der weiblichen Brust auf Grundlage der B-Kategorisierung vorrangiges Ziel der vorliegenden Arbeit. Verwendet wurden Daten von 976 Biopsien und 326 operierten Herden aus der Diagnose-Optimierungsstudie.

Des Weiteren sollte eine Einschätzung der Übereinstimmung der B-Kategorie von Stanz-/Vakuumbiopsie und OP-Resektat vorgenommen, sowie mögliche Einflussfaktoren auf die Konkordanz der B-Kategorie von Stanz-/Vakuumbiopsie und OP-Resektat ermittelt werden.

Die Ergebnisse bezüglich der Validität der Stanz-/Vakuumbiopsie sind nicht einheitlich. Die ermittelte Sensitivität von 0,97 (95% CI 0,94-0,99) stellt ein hervorragendes Resultat dar. Tatsächlich (nach Goldstandard Operation) erkrankte Frauen werden durch die Stanz-/Vakuumbiopsie zuverlässig erkannt. Auch der berechnete positive prädiktive Wert von 0,85 (95% CI 0,80-0,88) ist ein guter Parameter zur Einschätzung der klinischen Nützlichkeit der Stanz-/Vakuumbiopsie als diagnostisches Instrument. Enttäuschend hingegen ist die niedrige ermittelte Spezifität von 0,24 (95% CI 0,14-0,37). Nach Goldstandard als gesund eingestufte Frauen werden von der Stanz-/Vakuumbiopsie nicht zuverlässig als solche erkannt und werden ggf. einer unangenehmen invasiven Diagnostik unterzogen. Andererseits kann bei einer gefährlichen Erkrankung wie dem Mammakarzinom eventuell auch eine geringere Spezifität zu Gunsten einer hohen Sensitivität hingenommen werden. So werden zumindest erkrankte Frauen zuverlässig erkannt und relativ wenig Falsch-negative Befunde produziert, allerdings auf Kosten der Überdiagnostik durch die geringe Spezifität.

Auch der negative prädiktive Wert von 0,65 (95% CI 0,43-0,84) kann nicht als zufrieden stellend betrachtet werden.

Erklären lassen sich die beiden letzten diskutierten Werte durch die geringere Besetzung einzelner Zellen der Vier-Felder-Tafel, die die Grundlage der Berechnung der Validitätsschätzer darstellt. Frauen mit benignen Befunden in der Stanz-/Vakuumbiopsie werden in der Regel keiner chirurgischen Maßnahme zugeführt. Folglich sind richtig-negative Probanden in der Vier-Felder-Tafel unterrepräsentiert. Eine Möglichkeit, die Einschätzung insbesondere der Spezifität und des negativen prädiktiven Wertes zu verbessern, wäre die Nachbeobachtung der teilnehmenden

Frauen, die sich keinem operativen Eingriff unterzogen. Diese ist im Rahmen von DIOS geplant und bereits begonnen worden.

Als Schätzer für die Übereinstimmung der B-Kategorie von Stanz-/Vakuumbiopsie und OP-Resektat wurden die beobachtete Übereinstimmung und der gewichtete Kappa-Wert bestimmt. Für die fünfstufige B-Kategorisierung wurde ein *observed agreement* von 0,78 (95% CI 0,73-0,82) und ein gewichteter Kappa-Wert von 0,62 (95% CI 0,54-0,69) ermittelt. Nach der Einteilung von Landis und Koch kann eine substantielle Übereinstimmung der beiden Verfahren postuliert werden (52).

Als mögliche Einflussfaktoren auf die Übereinstimmung der Befunde der B-Kategorie von Stanz-/Vakuumbiopsie und OP-Resektat wurden die Art der Biopsie, das Alter der Frauen, die Größe der Läsion in der Bildgebung und Brustdichte in der Mammographie untersucht.

Die Sensitivität aller untersuchten Biopsieverfahren war ausgezeichnet und differiert nur gering zwischen den verschiedenen Verfahren. Nach Stratifizierung für die verschiedenen Biopsiemethoden ergibt sich nur wenig Streuung um die Werte des Gesamtkollektives. Lediglich die Spezifität der sonographischen Stanzbiopsie mit einem Wert von 0,86 (95% CI 0,42-1,00) und der negative prädiktive Wert der sonographischen Vakuumbiopsie von 1,00 (95%-CI 0,03-1,00) heben sich positiv von den anderen ermittelten Daten ab. Letzterer ist auf Grund von sehr geringer Fallzahl der sonographischen Vakuumbiopsie und dem entsprechend sehr breiten Konfidenzintervall jedoch kaum verwertbar.

Die Analyse der Validität in Subgruppen nach Alter, Größe der Läsion und Brustdichte in der Mammographie wurde auf Grund zu geringer Zahlen in den Subgruppen und folglich zu erwartenden breiten, wenig aussagekräftigen Konfidenzintervallen nicht durchgeführt. Eine Einschätzung der Übereinstimmung der Befunde von Stanz-/Vakuumbiopsie und OP-Resektat mittels des *Observed Agreement* und des gewichteten Kappa-Wertes wurde für die beschriebenen Gruppen jedoch vorgenommen. Diese zeigte für das Alter keinen eindeutigen Trend. In Bezug auf die Größe der Läsion in der Bildgebung konnte ein Anstieg des gewichteten Kappa-Wertes mit zunehmender Größe bis zu einer Größe von >10 bis 15mm beobachtet werden. Bei weiterer Größenzunahme setzte sich diese Tendenz jedoch nicht fort. Entgegen unserer Vermutung zeigte sich mit zunehmender Dichte des Brustgewebes in der Mammographie ein Anstieg des gewichteten Kappa-Wertes, dessen Ursache noch unklar ist.

Um den Einfluss dieser Faktoren auf die Validität der Stanz-/Vakuumbiopsie einschätzen zu können, bedarf es weiterer Forschung mit größeren Fallzahlen. Nur so lassen sich ausreichend gut besetzte Subgruppen realisieren, die die Grundlage für eine aussagekräftige Validitätsschätzung bezüglich der zu untersuchenden

Einflussfaktoren darstellen. Mit der durch zusätzliche Fördermittel ermöglichen zweiten Förderphase mit weiterer Rekrutierung von Studienteilnehmerinnen und der Nachbeobachtung der bereits bioptierten Frauen wird DIOS in absehbarer Zeit die Möglichkeit bieten, diese Fragestellungen präziser zu beantworten.

4 Literaturverzeichnis

- (1) Bray F, McCarron P, Parkin DM. The changing global patterns of female breast cancer incidence and mortality. *Breast Cancer Res* 2004; 6(6):229-239.
- (2) Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127(12):2893-2917.
- (3) Tyczynski JE, Bray F, Parkin DM. Breast Cancer in Europe. 2002. European Network of Cancer Registries.
- (4) Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011.
- (5) ICD-10GM Version 2013 Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision -German Modification-. 10. Revision ed. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information, DIMDI, 2012.
- (6) Key TJ, Verkasalo PK, Banks E. Epidemiology of breast cancer. *Lancet Oncol* 2001; 2(3):133-140.
- (7) Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer* 2010; 46(4):765-781.
- (8) Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. *Ann Oncol* 2005; 16(3):481-488.
- (9) Husmann G, Kaatsch P, Katalinic A, Bertz J, Haberland J, Kraywinkel K et al. Krebs in Deutschland 2005/2006 Häufigkeiten und Trends. 7., 11-23. 2010. Berlin, Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.
- (10) Kääh V, Wulf T, Becker N, Borowski M. Mammographie-Screening in Deutschland - Abschlussbericht der Modellprojekte. 2007. Köln, Kooperationsgemeinschaft Mammographie in der ambulanten vertragsärztlichen Versorgung GbR.
- (11) Husmann G, Kaatsch P, Katalinic A, Bertz J, Haberland J, Kraywinkel K et al. Krebs in Deutschland 2005/2006 Häufigkeiten und Trends. 7., 56-59. 2010. Berlin, Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.
- (12) Li CI, Daling JR. Changes in breast cancer incidence rates in the United States by histologic subtype and race/ethnicity, 1995 to 2004. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16(12):2773-2780.
- (13) Kettritz U, Rotter K, Schreer I, Murauer M, Schulz-Wendtland R, Peter D et al. Stereotactic vacuum-assisted breast biopsy in 2874 patients: a multicenter study. *Cancer* 2004; 100(2):245-251.
- (14) White RR, Halperin TJ, Olson JA, Jr., Soo MS, Bentley RC, Seigler HF. Impact of core-needle breast biopsy on the surgical management of mammographic abnormalities. *Ann Surg* 2001; 233(6):769-777.

- (15) Bruening W, Fontanarosa J, Tipton K, Treadwell JR, Lauenders J, Schoelles K. Systematic review: comparative effectiveness of core-needle and open surgical biopsy to diagnose breast lesions. *Ann Intern Med* 2010; 152(4):238-246.
- (16) Fischer U, Schwethelm L, Baum FT, Luftner-Nagel S, Teubner J. [Effort, accuracy and histology of MR-guided vacuum biopsy of suspicious breast lesions--retrospective evaluation after 389 interventions]. *Rofo* 2009; 181(8):774-781.
- (17) Kuo YL, Chang TW. Can concurrent core biopsy and fine needle aspiration biopsy improve the false negative rate of sonographically detectable breast lesions? *BMC Cancer* 2010; 10:371.
- (18) O'Flynn EA, Wilson AR, Michell MJ. Image-guided breast biopsy: state-of-the-art. *Clin Radiol* 2010; 65(4):259-270.
- (19) Schueller G, Schueller-Weidekamm C, Helbich TH. Accuracy of ultrasound-guided, large-core needle breast biopsy. *Eur Radiol* 2008; 18(9):1761-1773.
- (20) Teng-Swan HJ, Tan PH, Hee SW, Su-Lin WJ. Underestimation of malignancy of atypical ductal hyperplasia diagnosed on 11-gauge stereotactically guided Mammotome breast biopsy: an Asian breast screen experience. *Breast* 2008; 17(4):401-406.
- (21) Verkooijen HM. Diagnostic accuracy of stereotactic large-core needle biopsy for nonpalpable breast disease: results of a multicenter prospective study with 95% surgical confirmation. *Int J Cancer* 2002; 99(6):853-859.
- (22) Yu YH, Liang C, Yuan XZ. Diagnostic value of vacuum-assisted breast biopsy for breast carcinoma: a meta-analysis and systematic review. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 120(2):469-479.
- (23) Verkooijen HM, Peeters PH, Buskens E, Koot VC, Borel R, I, Mali WP et al. Diagnostic accuracy of large-core needle biopsy for nonpalpable breast disease: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2000; 82(5):1017-1021.
- (24) Olaya W, Bae W, Wong J, Wong J, Roy-Chowdhury S, Kazanjian K et al. Accuracy and upgrade rates of percutaneous breast biopsy: the surgeon's role. *Am Surg* 2010; 76(10):1084-1087.
- (25) Salem C, Sakr R, Chopier J, Marsault C, Uzan S, Darai E. Accuracy of stereotactic vacuum-assisted breast biopsy with a 10-gauge hand-held system. *Breast* 2009; 18(3):178-182.
- (26) Youk JH, Kim EK, Kim MJ, Oh KK. Sonographically guided 14-gauge core needle biopsy of breast masses: a review of 2,420 cases with long-term follow-up. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 190(1):202-207.
- (27) Britton PD, Flower CD, Freeman AH, Sinnatamby R, Warren R, Goddard MJ et al. Changing to core biopsy in an NHS breast screening unit. *Clin Radiol* 1997; 52(10):764-767.
- (28) Stang A, Trocchi P, Ruschke K, Schmidt-Pokrzywniak A, Holzhausen HJ, Loning T et al. Factors influencing the agreement on histopathological assessments of breast biopsies among pathologists. *Histopathology* 2011; 59(5):939-949.

- (29) Wong TE, Hisham AN. Core needle biopsy of palpable breast lump: the influence of needle size. *Med J Malaysia* 2003; 58(3):399-404.
- (30) Fajardo LL, Pisano ED, Caudry DJ, Gatsonis CA, Berg WA, Connolly J et al. Stereotactic and sonographic large-core biopsy of nonpalpable breast lesions: results of the Radiologic Diagnostic Oncology Group V study. *Acad Radiol* 2004; 11(3):293-308.
- (31) Jackman RJ, Marzoni FA, Jr., Rosenberg J. False-negative diagnoses at stereotactic vacuum-assisted needle breast biopsy: long-term follow-up of 1,280 lesions and review of the literature. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 192(2):341-351.
- (32) Penco S, Rizzo S, Bozzini AC, Latronico A, Menna S, Cassano E et al. Stereotactic vacuum-assisted breast biopsy is not a therapeutic procedure even when all mammographically found calcifications are removed: analysis of 4,086 procedures. *AJR Am J Roentgenol* 2010; 195(5):1255-1260.
- (33) Wiratkapun C, Fusuwanakaya E, Wibulpholprasert B, Lertsittichai P. Diagnostic accuracy of vacuum-assisted stereotactic core needle biopsy for breast lesions. *J Med Assoc Thai* 2010; 93(9):1058-1064.
- (34) Ibrahim AE, Bateman AC, Theaker JM, Low JL, Addis B, Tidbury P et al. The role and histological classification of needle core biopsy in comparison with fine needle aspiration cytology in the preoperative assessment of impalpable breast lesions. *J Clin Pathol* 2001; 54(2):121-125.
- (35) EC Working Group on Breast Screening Pathology. Quality assurance guidelines for pathology. In: Perry N, Broeders M, de Wolf C, Törnberg S, Holland R, von Karsa L, editors. European guidelines for quality assurance in cancer screening and diagnosis. European Union, 2006: 219-312.
- (36) Kreienberg R, Kopp I, Albert U, Bartsch HH, Beckmann MW, Berg D et al. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. 2008. Deutsche Krebsgesellschaft e.V.
- (37) Royal College of Pathologists. NHS Cancer Screening Programmes. Guidelines for non-operative diagnostic procedures and reporting in breast cancer screening. Sheffield: NHSBSP publication, no. 50., 2001.
- (38) Bianchi S, Caini S, Cattani MG, Vezzosi V, Biancalani M, Palli D. Diagnostic concordance in reporting breast needle core biopsies using the B classification-A panel in Italy. *Pathol Oncol Res* 2009; 15(4):725-732.
- (39) Rovera F, Dionigi G, Marelli M, Ferrari A, Limonta G, Corben AD et al. Breast cancer diagnosis: the role of stereotactic vacuum-assisted aspiration biopsy. *Int J Surg* 2008; 6 Suppl 1:S104-S108.
- (40) Bruening W, Schoelles K, Treadwell J, Launderers J, Fontanarosa J, Tipton K. Comparative Effectiveness of Core-Needle and Open Surgical Biopsy for the Diagnosis of Breast Lesions. Comparative Effectiveness Review No. 19. 2009. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, (prepared by ERCI Insitute Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-02-0019).
- (41) Dhillon MS, Bradley SA, England DW. Mammotome biopsy: impact on preoperative diagnosis rate. *Clin Radiol* 2006; 61(3):276-281.

- (42) Brenner RJ, Bassett LW, Fajardo LL, Dershaw DD, Evans WP, III, Hunt R et al. Stereotactic core-needle breast biopsy: a multi-institutional prospective trial. *Radiology* 2001; 218(3):866-872.
- (43) Ciatto S, Houssami N, Ambrogetti D, Bianchi S, Bonardi R, Brancato B et al. Accuracy and underestimation of malignancy of breast core needle biopsy: the Florence experience of over 4000 consecutive biopsies. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 101(3):291-297.
- (44) Cipolla C, Fricano S, Vieni S, Amato C, Napoli L, Graceffa G et al. Validity of needle core biopsy in the histological characterisation of mammary lesions. *Breast* 2006; 15(1):76-80.
- (45) Crystal P, Koretz M, Shcharynsky S, Makarov V, Strano S. Accuracy of sonographically guided 14-gauge core-needle biopsy: results of 715 consecutive breast biopsies with at least two-year follow-up of benign lesions. *J Clin Ultrasound* 2005; 33(2):47-52.
- (46) Delle CL, Terinde R. Three-dimensional ultrasound-validated large-core needle biopsy: is it a reliable method for the histological assessment of breast lesions? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 23(4):393-397.
- (47) Dillon MF, Hill AD, Quinn CM, O'doherty A, McDermott EW, O'higgins N. The accuracy of ultrasound, stereotactic, and clinical core biopsies in the diagnosis of breast cancer, with an analysis of false-negative cases. *Ann Surg* 2005; 242(5):701-707.
- (48) Han BK, Choe YH, Ko YH, Nam SJ, Kim JH, Yang JH. Stereotactic core-needle biopsy of non-mass calcifications: outcome and accuracy at long-term follow-up. *Korean J Radiol* 2003; 4(4):217-223.
- (49) Kirshenbaum KJ, Voruganti T, Overbeeke C, Kirshenbaum MD, Patel P, Kaplan G et al. Stereotactic core needle biopsy of nonpalpable breast lesions using a conventional mammography unit with an add-on device. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 181(2):527-531.
- (50) Peters N, Hoorntje L, Mali W, Borel R, I, Peeters P. Diagnostic performance of stereotactic large core needle biopsy for nonpalpable breast lesions in routine clinical practice. *Int J Cancer* 2008; 122(2):468-471.
- (51) Weber WP, Zanetti R, Langer I, Dellas S, Zuber M, Moch H et al. Mammotome: less invasive than ABBi with similar accuracy for early breast cancer detection. *World J Surg* 2005; 29(4):495-499.
- (52) Landis JR, Koch GG. Measurement of Observer Agreement for Categorical Data. *Biometrics* 1977; 33(1):159-174.
- (53) Ough M, Velasco J, Hieken TJ. A comparative analysis of core needle biopsy and final excision for breast cancer: histology and marker expression. *Am J Surg* 2011; 201(5):692-694.
- (54) Chapellier C, Balu-Maestro C, Amoretti N, Chauvel C, Ben Taarit I, Birtwisle-Peyrottes I. Vacuum-assisted breast biopsies. Experience at the Antoine Lacassagne Cancer Center (Nice, France). *Clin Imaging* 2006; 30(2):99-107.

- (55) Kim HS, Kim MJ, Kim EK, Kwak JY, Son EJ, Oh KK. US-guided vacuum-assisted biopsy of microcalcifications in breast lesions and long-term follow-up results. *Korean J Radiol* 2008; 9(6):503-509.
- (56) American College of Radiology (ACR). Breast Imaging Reporting and Data System Atlas. BI-RADS® – MRI. First ed. Reston, Va: American College of Radiology, 2003.
- (57) Alonso-Bartolome P, Vega-Bolivar A, Torres-Tabanera M, Ortega E, Acebal-Blanco M, Garijo-Ayensa F et al. Sonographically guided 11-G directional vacuum-assisted breast biopsy as an alternative to surgical excision: utility and cost study in probably benign lesions. *Acta Radiol* 2004; 45(4):390-396.
- (58) Krainick-Strobel U. Komplettresektion benigner Mammabefunde mittels ultraschallgeführter großlumiger Vakuumbiopsie: medianes Follow-up von 13 Monaten. *TumorDiagn u Ther* 2010; 31(6):338-342.
- (59) Kluttig A, Trocchi P, Heinig A, Holzhausen HJ, Taege C, Hauptmann S et al. Reliability and validity of needle biopsy evaluation of breast-abnormalities using the B-categorization--design and objectives of the Diagnosis Optimisation Study (DIOS). *BMC Cancer* 2007; 7:100.
- (60) Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM et al. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD initiative. The Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy Group. *Croat Med J* 2003; 44(5):635-638.
- (61) EC Working Group on Breast Screening Pathology. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. 4 ed. European Union, 2006.
- (62) Schulz KD, Albert US. Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland. München: W. Zuckschwerdt Verlag, 2003.
- (63) Kreienberg R, Kopp I, Lorenz W, Budach W, Dunst J, Lebeau A et al. Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms der Frau (Leitlinie). 2004. Deutsche Krebsgesellschaft e.V.
- (64) American College of Radiology (ACR). Breast Imaging Reporting and Data System Atlas (BI-RADS® Atlas). Fourth ed. Reston, Va: American College of Radiology, 2003.
- (65) OPS 2009 Systematisches Verzeichnis Operationen- und Prozedurenschlüssel - Internationale Klassifikation der Prozeduren in der Medizin. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information, 2008.
- (66) American College of Radiology. Breast Imaging Reporting and Data System Atlas. BI-RADS® - Mammography. Fourth ed. Reston, Va: American College of Radiology, 2003.
- (67) Husmann G, Kaatsch P, Katalinic A, Bertz J, Haberland J, Kraywinkel K et al. Brustdrüse der Frau. Krebs in Deutschland 2005/2006 Häufigkeiten und Trends. 7. Ausgabe. Berlin: Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg), 2010: 56-59.
- (68) Bianchi S, Caini S, Renne G, Cassano E, Ambrogetti D, Cattani MG et al. Positive predictive value for malignancy on surgical excision of breast lesions of

- uncertain malignant potential (B3) diagnosed by stereotactic vacuum-assisted needle core biopsy (VANCB): a large multi-institutional study in Italy. *Breast* 2011; 20(3):264-270.
- (69) Grouven U, Bender R, Ziegler A, Lange S. [The kappa coefficient]. *Dtsch Med Wochenschr* 2007; 132 Suppl 1:e65-e68.
- (70) Fletcher, Fletcher, Wagner. Klinische Epidemiologie: Grundlagen und Anwendung. Deutschsprachige Ausg. ed. Wiesbaden: Haerting, J.;Rink, C.; 1999.
- (71) Kooperationsgemeinschaft Mammographie. Qualitätsbericht 2008-2009. Ergebnisse des Mammographie-Screening-Programms in Deutschland. 1-128. 2012. Berlin, Kooperationsgemeinschaft Mammographie.
- (72) Rakha EA, El Sayed ME, Reed J, Lee AH, Evans AJ, Ellis IO. Screen-detected breast lesions with malignant needle core biopsy diagnoses and no malignancy identified in subsequent surgical excision specimens (potential false-positive diagnosis). *Eur J Cancer* 2009; 45(7):1162-1167.
- (73) NHS Cancer Screening Programmes. The Royal College of Pathologists. Reporting, Recording and Auditing B5 Core Biopsies with normal/benign Surgery. NHSBSP Good Practice Guide no. 9 ed. NHS Cancer Screening Programmes, 2007.
- (74) Carder PJ, Liston JC. Will the spectrum of lesions prompting a "B3" breast core biopsy increase the benign biopsy rate? *J Clin Pathol* 2003; 56(2):133-138.
- (75) El Sayed ME, Rakha EA, Reed J, Lee AH, Evans AJ, Ellis IO. Predictive value of needle core biopsy diagnoses of lesions of uncertain malignant potential (B3) in abnormalities detected by mammographic screening. *Histopathology* 2008; 53(6):650-657.
- (76) Dillon MF, McDermott EW, Hill AD, O'doherty A, O'higgins N, Quinn CM. Predictive Value of Breast Lesions of "Uncertain Malignant Potential" and "Suspicious for Malignancy" Determined by Needle Core Biopsy. *Ann Surg Oncol* 2007; 14(2):704-711.
- (77) Lee AH, Denley HE, Pinder SE, Ellis IO, Elston CW, Vujovic P et al. Excision biopsy findings of patients with breast needle core biopsies reported as suspicious of malignancy (B4) or lesion of uncertain malignant potential (B3). *Histopathology* 2003; 42(4):331-336.
- (78) Rakha EA, Lee AH, Jenkins JA, Murphy AE, Hamilton LJ, Ellis IO. Characterization and outcome of breast needle core biopsy diagnoses of lesions of uncertain malignant potential (B3) in abnormalities detected by mammographic screening. *Int J Cancer* 2011; 129(6):1417-1424.

5 Thesen

- (1) Zur histopathologischen Befundung von Stanz-/Vakuumbiopsien findet die B-Kategorie breite Verwendung. Obwohl viele Studien zur Validierung von Stanz-/Vakuumbiopsien durchgeführt wurden, liegen wenig Daten zur Validität der Stanz-/Vakuumbiopsie auf Grundlage der B-Kategorie vor.
- (2) Ziel der Arbeit war die Validierung der Stanz-/Vakuumbiopsie am Goldstandard des chirurgischen Operationsresektates unter Verwendung der B-Kategorisierung, die Abschätzung der Übereinstimmung der Befunde von Stanz-/Vakuumbiopsie und OP-Resektat mittels der beobachteten Übereinstimmung und des gewichteten Kappa-Wertes, sowie die Detektion möglicher Einflussfaktoren auf die Validität des Testverfahrens.
- (3) Untersucht wurden die Daten von 976 Stanz-/Vakuumbiopsien aus der DIOS-Studie, die im Zeitraum vom 24. April 2006 bis zum 31. Juli 2008 an der Universitätsklinik der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg gewonnen wurden, sowie 326 OP-Resektate aus verschiedenen Kliniken.
- (4) Die Sensitivität der Stanz-/Vakuumbiopsie von 0,97 (95% CI 0,94-0,99) ist ausgezeichnet. Der positive prädiktive Wert der Stanz-/Vakuumbiopsie von 0,85 (95% CI 0,80-0,88) kann als gut bezeichnet werden.
- (5) Spezifität von und negativer prädiktiver Wert liegen mit Werten von 0,24 (95% CI 0,14-0,37) bzw. 0,65 (95% CI 0,43-0,84) in dieser Arbeit deutlich hinter den Erwartungen zurück.
- (6) Die niedrigen Werte für Spezifität und negativen prädiktiven Wert liegen im Studiendesign begründet (Unterrepräsentation richtig-negativer Befunde).
- (7) Zur präziseren Schätzung bedarf es weiterer Forschungsanstrengungen mit Nachbeobachtung nicht operierter Studienteilnehmerinnen.
- (8) Als Schätzer der Übereinstimmung der fünfstufigen B-Kategorisierung von Stanz-/Vakuumbiopsie und OP-Resektat wurden ein *observed agreement* von 0,78 (95% CI 0,73-0,82) und ein gewichteter Kappa-Wert von 0,62 (95% CI 0,54-0,69) ermittelt, was einer substantiellen Übereinstimmung entspricht.
- (9) Der Einfluss von Alter, Größe der Läsion in der Bildgebung und Dichte der Brust in der Mammographie auf die Validität konnte durch geringe Fallzahl nicht aussagekräftig bestimmt werden.

Tabellarischer Lebenslauf

Name: Laura Miriam Ulrike Peter

Geburtsdatum: 25. Juli 1984

Geburtsort: Mainz

Staatsangehörigkeit: deutsch

Schulbildung: 1991-1995
Grundschule Martinusschule Mainz
1995-2004
staatl. Gutenberg-Gymnasium Mainz

Schulabschluss: Abitur März 2004 (Durchschnittsnote 1,4)

Ausbildungsweg: 07.06. 2004 – 03.09.2004 Ausbildung zur
Rettungssanitäterin an der Lehranstalt für
Rettungsdienst des Deutschen Roten Kreuzes
Rheinland-Pfalz

WS 2004/05 bis WS 2010/11 Studium der
Humanmedizin an der Martin-Luther-Universität
Halle-Wittenberg
Staatsexamen 30.11.2010 (Gesamtnote gut 2,0)
Approbation als Ärztin 03.12.2010

Beruflicher Werdegang: Assistenzärztin in Weiterbildung zur Fachärztin für
Anästhesie am Krankenhaus St. Elisabeth und
St. Barbara Halle seit 01.04.2011

Halle, den 29.01.2014

Selbstständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und nur unter Verwendung der angegebenen Quellen und Hilfsmittel angefertigt habe.

Ort, Datum

Laura Peter

Erklärung über frühere Promotionsversuche

Hiermit erkläre ich, dass ich keine früheren Promotionsversuche unternommen habe.

Ort, Datum

Laura Peter

Danksagung

Mein erster Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Andreas Stang, der mir an seinem Institut die Möglichkeit gegeben hat, einen Einblick in das wissenschaftliche Arbeiten zu erlangen und mich in meinem Bestreben jederzeit unterstützt hat.

Des Weiteren geht mein Dank an alle Mitarbeiter des Institutes für Klinische Epidemiologie, die mir mit Rat und Tat zur Seite gestanden haben, insbesondere Frau Dr. Andrea Schmidt-Pokrzywniak, Herr Dr. Alexander Kluttig, Frau Anja Zönnchen und Frau Nadine Pietsch.

Meinen Eltern gebührt mein besonderer Dank. Sie haben mir das Medizinstudium und die Promotion ermöglicht und gaben mir während dieser Jahre stets Rückhalt und Unterstützung.

Zu guter Letzt danke ich meinem Partner Max Kleemann für seine aufmunternden Worte, sein Verständnis, wenn diese Arbeit unserer Beziehung wenig Zeit gelassen hat, und dafür, dass er mich in manch unmotivierter Stunde zurück an den Computer getrieben hat. Mit seinem Eintritt in mein Leben und seiner Liebe hat er diesem einen neuen Sinn verliehen.