

**Aus der Universitäts- Frauenklinik mit Poliklinik Tübingen  
Abteilung Allgemeine Geburtshilfe und Frauenheilkunde  
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. D. Wallwiener**

## **Zytologische Schnelldiagnose des Mammakarzinoms**

**INAUGURAL – DISSERTATION**

**zur**

**Erlangung des Doktorgrades der Medizin**

**DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT**

**der Eberhard Karls Universität**

**zu Tübingen**

**vorgelegt**

**von**

**Sven Kehl**

**aus**

**Böblingen**

**2006**

**Dekan: Professor Dr. C. D. Claussen**

**1. Berichterstatter: Professor Dr. M. Menton**

**2. Berichterstatter: Professor Dr. Dr. h.c. H.-R. Tinneberg**

*Wer sich zu wichtig für kleine Aufgaben hält, ist meist zu klein  
für wichtige Aufgaben.*

*Jacques Tati*

*Meiner Familie*

# Inhalt

## **I. Einführung in die Thematik Seite 1**

---

1. Einleitung
2. Historische Entwicklung der Punktionszytologie
3. Vorteile der Punktionszytologie
4. Komplikationen der Punktionszytologie

## **II. Die Technik der Feinnadelpunktion Seite 8**

---

1. Definition
2. Materialgewinnung und Ausstrich
3. Fixierung und Färbung

## **III. Zytologie der weiblichen Brustdrüse Seite 13**

---

1. Die Anatomie der weiblichen Brustdrüse
2. Das zytologische Bild der gesunden weiblichen Brust
  - 2.1. Zelltypen der gesunden weiblichen Brust
3. Das maligne Zellbild
  - 3.1. Wertigkeit der Malignitätskriterien
  - 3.2. Zytologische Malignitätskriterien
4. Das zytologische Bild gut- und bösartiger Brustveränderungen
  - 4.1. Gutartige Veränderungen
  - 4.2. Bösartige Veränderungen
5. Beurteilung des zytologischen Bildes
  - 5.1. Einteilung
  - 5.2. Kriterien der Beurteilung

## **6. Diagnostische Fallen**

- 6.1. Risiko einer falsch-positiven Diagnose
- 6.2. Risiko einer falsch-negativen Diagnose

## **IV. Fragestellung Seite 45**

---

## **V. Material und Methodik Seite 47**

---

### **1. Patientenkollektiv**

### **2. Datenblatt**

### **3. Imprint**

### **4. Färbung**

- 4.1. Verdünnungsreihe
- 4.2. Optimierung des Färbevorganges
- 4.3. Erweiterung des Färbevorganges

### **5. Ablauf**

## **VI. Ergebnisse Seite 61**

---

### **1. Patientenkollektiv**

### **2. Befunde**

### **3. Befunde der verschiedenen Methoden**

- 3.1. Gesamtergebnisse
- 3.2. Ergebnisse ohne Verwendung von Mayers-Hämalaun
- 3.3. Ergebnisse mit Verwendung von Mayers-Hämalaun

**VII. Diskussion **Seite 79****

---

**1. Fragestellung/ Indikation**

**2. Material und Methodik**

2.1. Patientenkollektiv

2.2. Imprint

2.3. Färbung

2.4. Ablauf

**3. Ergebnisse**

3.1. Patientenkollektiv

3.2. Befunde

3.3. Befunde der verschiedenen Methoden

**VIII. Zusammenfassung **Seite 99****

---

**IX. Abbildungen und Tabellen **Seite 101****

---

**X. Literaturverzeichnis **Seite 103****

---

**XI. Danksagung **Seite 112****

---

**XII. Lebenslauf **Seite 113****

---

## **1. Einleitung**

Brustkrebs, die maligne Veränderung der weiblichen Brustdrüse, war, ist und bleibt eine medizinische und soziale Herausforderung.

Die Präsenz dieser bösartigen Geschwulst variiert von einer Erkrankung die allein durch chirurgische Intervention geheilt werden kann, bis zu einem disseminierten Geschehen, das aufgrund eines metastatischen Wachstums trotz jeglicher therapeutischen Anstrengung einen letalen Verlauf nimmt.

Brustkrebs ist nicht nur eine Erkrankung, die zahlreiche medizinische Untersuchungen und physische Beschwerden nach sich zieht, sondern besitzt auch eine nicht zu unterschätzende psychosexuelle Problematik. Denn für viele Frauen ist der Verlust der eigenen Brust gleichbedeutend mit dem Verlust ihrer eigenen sexuellen Identität.

Diese Vielzahl von Problemen, die unmittelbar mit dem Brustkrebs verknüpft sind, führten zu einer multidisziplinären Anstrengung mit dem Ziel, den Prozess der Karzinogenese zu einem frühest möglichen Zeitpunkt zu entdecken.

Bei der Diagnostik pathologischer Veränderungen der weiblichen Brust war man früher ausschließlich auf die Inspektion, Palpation und die histologische Untersuchung nach Gewebsentnahme angewiesen. Somit war ein operativer Eingriff in allen Fällen unumgänglich. Die Folge war, dass bei zahllosen Frauen im Laufe ihres Lebens multiple Gewebsentnahmen durchgeführt wurden, was nicht nur kosmetische, sondern auch konsistenzverändernde Auswirkungen ( narbige Gewebsumwandlungen ) mit sich brachte.

Mit der Einführung der Mammographie und anderen Methoden der Mammadiagnostik waren nicht nur zusätzliche Methoden in die Klinik eingeführt worden, sondern zugleich auch die Notwendigkeit einer taktisch-diagnostischen Neuorientierung gegeben. Für die mammographische Diagnostik, speziell für die Langzeitbeobachtung, wirkt sich die Traumatisierung des Brustgewebes durch operative Gewebsentnahmen nachteilig aus. Vom Standpunkt dieser Methode aus sind also alle nicht unbedingt zwingenden Gewebsentnahmen unerwünscht. Angesichts der jedoch existierenden

Fehlerquoten dieser indirekten Methoden resultiert durch diese Ungewissheit ein ungutes Gefühl.

Diese Lücke zwischen den indirekten diagnostischen Methoden und der histologischen Diagnostik am operativ gewonnenen Gewebe wird von der Punktionszytologie ausgefüllt. Sie gestattet die Gewinnung von Zellmaterial bestimmter Gewebsbezirke. Da die Mehrheit der Brustveränderungen gutartig ist und die operativ gewonnene Diagnose ökonomische und methodische Defizite aufweist, wird die Punktionszytologie als diagnostische Methode der Wahl bei palpablen Brustveränderungen angesehen. (73)

Um dieselbe Validität bei nicht palpablen Brustveränderungen wie die operative Methode zu erlangen, müssen noch weitere Beweise erbracht werden. Die Problematik liegt hier in dem entscheidenden Ziel, exakt die Stelle der Veränderung zu lokalisieren und somit repräsentatives Material zu erlangen. Stereotaktische Apparaturen geben Hoffnung, dieses Ziel zu erreichen.

Der weitverbreitete Gebrauch des Mammographie Screenings hat dazu geführt, dass neben immer mehr kleinst invasiven und In Situ Karzinomen auch eine Reihe von proliferativen Brustveränderungen, die im Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko für karzinomatöse Entartung stehen, frühzeitig erkannt werden. So stehen heutzutage nicht mehr nur die Unterscheidung zwischen gut- und bösartigen Veränderungen im Mittelpunkt, sondern auch die Detektierung von proliferativen und prämaligen Brustveränderungen.

Um all den Anforderungen einer für die Patientin optimalen diagnostischen und therapeutischen Behandlung gerecht zu werden, muss man ein individuelles Konzept entwickeln. Hierzu ist es unerlässlich die vorhandenen Methoden, sowie deren Vor- und Nachteile, zu kennen und diese gegeneinander abzuwägen. Denn nur so ist es möglich, der Patientin eine Behandlung anzubieten, die für sie den größten Erfolg mit den kleinsten Nachteilen bringt.

**2. Historische Entwicklung der Punktionszytologie (92)**

Seit über 100 Jahren hat sich die diagnostische Histopathologie auf die Untersuchung von Probeexzisionen konzentriert.

Doch auch die Gewinnung von Zellmaterial aus Tumoren durch Punktion und Aspiration zu diagnostischen Zwecken ist seit langem bekannt. So hat WARD bereits 1912 die Lymphknotenpunktion bei der Diagnostik der Lymphoblastome vorgeschlagen. Weiterhin berichtete GUTHRIE 1921 über Lymphknotenpunktionen bei M. Hodgkin.

1926 begannen MARTIN und ELLIS am Memorial Hospital in New York die Punktionszytologie routinemäßig bei allen palpablen verdächtigen Tumoren einzusetzen. Neben Lymphknoten und Neubildungen des Nasen-Rachen-Raumes punktierten sie Tumoren des Skeletts, der Lunge, der Prostata, der Schilddrüse und vor allem der Brust.

Die Vorteile der Punktionszytologie wurden in der einfachen Handhabung, der schnellen Durchführbarkeit, im geringen Aufwand für Arzt und Patienten und in der minimalen Belastung des Patienten gesehen.

Trotz dieser Vorteile und den vielversprechenden Ergebnissen die veröffentlicht wurden bildete die Punktionszytologie eine Vielzahl von kritischen Kontroversen. Pathologen stellten nur widerwillig anhand von zytologischen Bildern, die sich auf einzelne Zellen beschränkten, die Diagnose eines Mammakarzinomes und Chirurgen fürchteten die Möglichkeit einer falsch-positiven Diagnose. Ein weiterer Kritikpunkt war die Befürchtung der Verschleppung von Tumorzellen durch die Punktionszytologie.

Ungeachtet dessen erlangte diese Methode immer größere Verbreitung und um 1950 kam es zu einer breiten klinischen Anwendung an mehreren Zentren in Europa.

In **Frankreich** beschäftigten sich neben FOGHER, vor allem CORNILLOT und VERHAIGHE in Lille, G.CASTELAIN und S.CASTELAIN sowie ZAJDELA in Paris, DE THÉ und BONNEAU in Marseille sowie MARSAN und BERTINI sehr

intensiv mit der Feinnadelbiopsie. Die Aussage der Punktionszytologie wurde besonders in den Fällen für wertvoll erachtet, bei denen man präoperativ bestrahlen wollte, vor der Bestrahlung jedoch eine Bestätigung der Malignität des Tumors wünschte. ZAJDELA (109) hingegen verzichtete auf eine besondere Indikationsstellung und wendete die Punktionszytologie ab 1954 bei allen palpablen Tumoren an.

In **Schweden** sind es vor allem zwei Kliniken, die sich sehr intensiv mit der Punktionszytologie beschäftigen. Neben SONDERSTRÖM in Lund haben besonders FRANZEN und ZAJICEK am Radiumhemmet in Stockholm durch ihre Untersuchungen an einem riesigen veröffentlichten Zahlenmaterial eine notwendige statistische Grundlage geschaffen. Gerade von ihnen gingen auch die entscheidenden Impulse zur Anwendung der Aspirationszytologie in Deutschland aus. Auch FRANZEN und ZAJICEK wendeten die Punktionszytologie bei allen palpablen Tumoren an.

Neben GIBSON und SMITH, sowie TRIBE haben in **England** vor allem WEBB (106) und FURNIVAL, HUGHES, HOCKING, REID und BLUMGART (41) 1975 über ihre Erfahrungen mit der Punktionszytologie berichtet. WEBB sieht die Indikation zur Anwendung der Aspirationszytologie bei jedem tastbaren Knoten als gegeben an. Er meinte sogar bei sicheren zytologischen Diagnosen auf einen Schnellschnitt verzichten zu können. Bei schnell wachsenden, großen Karzinomen erschien ihm die punktionszytologische Abklärung der Geschwulst wesentlich ungefährlicher hinsichtlich einer örtlichen Tumorzellaussaat, als die Abklärung durch Probeexzision. Auch FURNIVAL (38) wendete die Punktionszytologie bei allen palpablen Veränderungen der Brustdrüse an. Er fand es vorteilhaft präoperativ über die Dignität der Geschwulst Bescheid zu wissen, im Sinne des Operateurs und des Patienten.

In **Deutschland** kommen erste größere Erfahrungsberichte über die Anwendung der Punktionszytologie bei Brustdrüsenveränderungen aus radiologischen Zentren. Das Interesse der Radiologen hatte zwei Ursachen. Einerseits den diagnostischen Eingriff vor der damals noch gängigen präoperativen Bestrahlung möglichst klein zu halten und andererseits die Lücke, die durch die Versagerquote der Mammographie besteht, zu schließen.

Aufgrund der ausgezeichneten Ergebnisse, die durch die Tripel-Diagnostik ( kombinierte Anwendung von klinischer, mammographischer und zytologischer Untersuchung ) bei Brustdrüsenveränderungen erzielt werden, erweiterten KREUTZER, BOQUOI und MEYER das Anwendungsgebiet der Punktionszytologie, indem sie die Abklärung gutartiger Tumoren in den Indikationskatalog mit aufnahmen. Alle Gruppen in Deutschland (11,12,35,91, 92), vor allem Arbeitsgruppen an gynäkologischen Kliniken, die im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen und der Nachsorge bei operierten Patientinnen täglich mit den Problemen der Mammadiagnostik konfrontiert werden, haben die Erfahrung gemacht, dass diese Methode imstande ist, Lücken der klinischen und mammographischen Diagnostik zu schließen. In einzelnen Arbeiten wurde der Versuch beschrieben (11,49), auch nicht palpable Veränderungen der Brustdrüse in den Indikationskatalog der Aspirationszytologie aufzunehmen. Es handelt sich dabei vor allem um suspekte Mammographiebefunde, wie Mikroverkalkungen und Verdichtungen mit „spiculae“, aus deren Umgebung durch Aspirieren Zellmaterial gewonnen wird. Die Gefahr, nicht repräsentatives Material zu erhalten, ist dabei noch zu groß, so dass nur der positive Befund als Aussage gewertet werden kann. Ein negatives Ergebnis könnte ein irriges Sicherheitsgefühl entstehen lassen, das einer Verschleppung der Diagnose Vorschub leistet.

Wie bei jeder Methode gibt es auch Grenzen, die gekannt und beachtet werden müssen. Bei der Feinnadelpunktionszytologie, wie sie heute praktiziert wird handelt es sich um eine junge Medizin, mit einem noch zu füllenden Erfahrungsschatz. So veröffentlichten 1984 HAJDU und MELAMED eine Warnung vor einem übermäßigen Vertrauen in die Feinnadelpunktionszytologie, was in den folgenden Ausgaben der Acta cytologica zu einer beachtenswerten Debatte führte. (6) Diese Gedanken wurden auf einem Symposium über die Bedeutung und die Grenzen der Aspirationszytologie bei der Diagnose von Primärtumoren weiterverfolgt und diskutiert. HAJDU moderierte dieses von einer Reihe von internationalen Experten besuchte Symposium. Dass man sich der Grenzen eines diagnostischen Vorgehens bewusst ist, ist von höchster

Wichtigkeit und das Ergebnis zunehmender Erfahrung und des Beherrschens der Technik.

Die zwei grundlegenden Voraussetzungen, von denen der Erfolg der Feinnadelpunktion abhängt, sind ein repräsentatives Material und eine hohe Qualität bei der Präparation. Wenn diese Voraussetzungen nicht vollständig erfüllt sind können keine definitiven Schlüsse gezogen werden. (78)

### **3. Vorteile der Punktionszytologie**

Der Einsatz der Feinnadelpunktion bietet klare Vorteile für den Patienten, den Arzt und schließlich auch für das Gesundheitswesen. Die Technik ist relativ schmerzlos, erlaubt eine schnelle Diagnose und ist zudem günstig. (4,9) Sofern sie erfahrene und gut ausgebildete Ärzte anwenden, kann sie oftmals eine eindeutige Diagnose liefern und dabei die Genauigkeit der Histopathologie erreichen. Doch sollte man betonen, dass die Aspirationszytologie kein Ersatz für die herkömmliche Histopathologie mit chirurgischer Materialgewinnung sein kann oder sein will; man sollte sie als sehr brauchbare Ergänzung betrachten, und sie wird auch ebenso unverzichtbar werden. (78)

Diese Methode hat gegenüber der chirurgischen Biopsie mehrere Vorteile: Die *Kostenreduzierung* als ein wichtiges Argument kommt durch eine günstigere Durchführung im Vergleich zur Probeexzision (53), einer verbesserten Bettenauslastung (89) und wie amerikanische Studien zeigten vor allem dadurch zustande, dass sie dem Chirurgen die Entscheidungsfreiheit gibt, die Patienten in stationäre und ambulante Patienten und dem entsprechenden Procedere einzuteilen. (62,97)

Des weiteren *minimiert* sie eventuell auftretende *physische und psychische Unannehmlichkeiten des Patienten*, da keine größeren kosmetischen Makel und parenchymatöse Narbenveränderungen zu erwarten sind. Dies führt auch dazu, dass diese diagnostische Methode von Patientinnen eher angenommen wird und so eine gefährliche Verzögerung in der Detektion eines malignen

Geschehens verhindert wird. Eine Verzögerung vor allem aus dem Grund, dass viele Patientinnen eine Operation und auftretende Narben fürchten und sich so erst später zu einer Untersuchung begeben. (73)

Ebenso *vermindert* sie bei einem positiv malignen Ergebnis eines nicht palpablen *Befundes die Anzahl erneuter Mammographien*.

Weiterhin liefert sie schnelle genaue Resultate, stellt eine therapeutische Maßnahme für die Beseitigung von Zysten dar und repräsentiert nicht zuletzt eine geeignete Methode, wenn eine chirurgische Biopsie nicht möglich ist.

#### **4. Komplikationen der Punktionszytologie**

Trotz einer geringen Inzidenz an Komplikationen können gelegentlich Hämatome, Blutungen oder Infektionen auftreten. (14,48)

Die Möglichkeit einer Tumorzellverschleppung entlang des Stichkanals stiftete anfangs Verwirrung, die noch durch gelegentliche Berichte vergrößert wurde, nach denen an Entnahmestellen von Probeexzisionen oder Kore-Nadel-Punktionen Tumorimplantate gefunden wurden. (47,104)

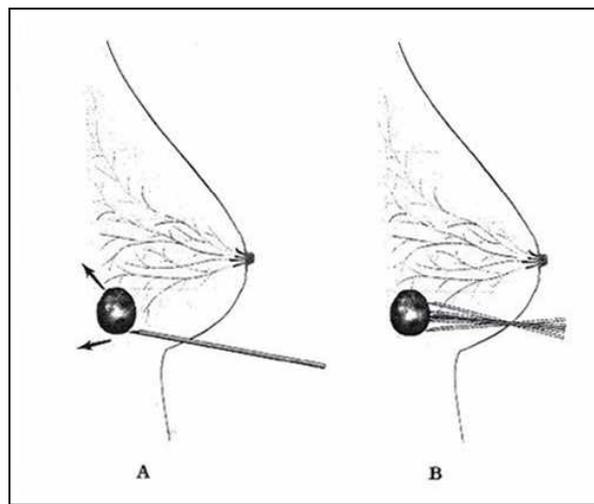
ROUSSEL et al (39) sichtet die Literatur und trugen alle Fälle von Tumorimplantationen im Stichkanal nach intraabdominellen Biopsien zusammen. Sie fanden zehn Fälle, in denen es nach dem Einsatz von feinen Nadeln ( 21 G oder weniger ) zu einer Tumorzellaussaat gekommen war. Mehrfache Punktionen, größere Nadeln und das Fehlen von normalem Parenchym über der Läsion scheinen das Risiko zu erhöhen. Der Trend zur Rückkehr zu Kore-Nadeln ist deshalb möglicherweise bedenklich. (78)

Die wenigen ernststen Komplikationen schmälern zwar die klinische Bedeutung der Punktionszytologie nicht, doch sollten sie daran erinnern, die Indikation zu jeglichem invasiven Vorgehen immer streng zu stellen.

## 1. Definition

Für die Feinnadelaspirationsbiopsie ( FNAB ) bedient man sich einer 21-G ( gauge ) oder einer kleineren Nadel, um zytologisches Material zu gewinnen. Durch die zytologische Befundung des Aspirates erhält man die Diagnose. Es ist wichtig zwischen der FNAB und der Kore-Nadel-Biopsie zu unterscheiden. ( **siehe Abbildung 1** ) Im Gegensatz zur FNAB, bei der Zellmaterial für die zytologische Beurteilung gewonnen wird, dient die Kore-Nadel-Biopsie der Gewinnung von Gewebefragmenten, die histologisch aufgearbeitet werden und somit der histologischen Diagnostik dienen. Im Vergleich dieser beiden Methoden schneidet die FNAB hinsichtlich der Genauigkeit, der geringeren falsch-negativen Rate und der geringeren Schmerzhaftigkeit besser ab. (17,42,51,93) Durch den kleineren Durchmesser der Nadel ist es der FNAB möglich durch sanfte Vor- und Rückwärtsbewegungen in verschiedene Richtungen Material zu sammeln. ( **B** ) Dadurch ist die Wahrscheinlichkeit, repräsentatives Material zu verpassen minimiert. Bei der Kore-Nadel-Biopsie kann so eine kleine mobile Masse und damit das zu untersuchende Ziel verpasst werden. ( **A** )

**Abbildung 1:** Kore-Nadel-Biopsie ( A ) und FNAB ( B )



## **2. Materialgewinnung und Ausstrich**

Eine grundlegende Voraussetzung für den Erfolg der FNAB liegt in der Materialgewinnung. Ziel muss es sein, viel repräsentatives Zellmaterial zu gewinnen, um eine anschließende zytologische Beurteilung zu ermöglichen.

Palpable Veränderungen und nicht-palpable Veränderungen der Brustdrüse stellen das Einsatzgebiet der FNAB dar.

Bei palpablen Veränderungen stellt sich die Gewinnung durch den tastbaren Befund leichter dar. Um ausreichendes Zellmaterial zu gewinnen, sollten mehrere Aspirationen durchgeführt werden. Obwohl die erste Aspiration die größte Zellzahl bietet, führt nur die mehrfache Durchführung zu einer optimalen Probe. Suspekte Veränderungen, die größer als 3 cm sind, sollten an mehreren Stellen aspiriert werden. (73)

Bei nicht-palpablen Veränderungen stellt sich die Zellgewinnung ungleich schwerer dar, da diese nicht direkt zugänglich sind. Daher werden hierbei die Mammographie ( Standardmammographie oder stereotaktische Führung ) oder die Mammasonographie benutzt, um die Stelle der Veränderung zu lokalisieren. (73)

Das gewonnene Material wird aus der Kanüle auf einen Objektträger ausgespritzt und vorsichtig ausgestrichen. Zum Ausstreichen wird ebenfalls ein Objektträger im 90° Winkel verwendet. Hierbei besteht die Gefahr, dass durch zu viel Druck ausgestrichen wird und dabei Zellkerne, besonders in den randständigen Regionen des Präparates, zerquetscht werden. (92)

### **3. Fixierung und Färbung**

Bei der FNAB werden zwei grundsätzlich verschiedene Fixierungs- und Färbemethoden eingesetzt.

Die Lufttrocknung, an die sich eine hämatologische Färbung wie die MGG ( May-Grünwald-Giemsa )-, die Jenner-Giemsa- oder die Wright- Färbung oder auch die Diff-Quick- Färbung ( Harleco, Philadelphia ) anschließt oder die Alkoholfixierung, der eine Papanicolaou ( Pap )- oder H & E ( Hämatoxylin & Eosin )- Färbung folgt.

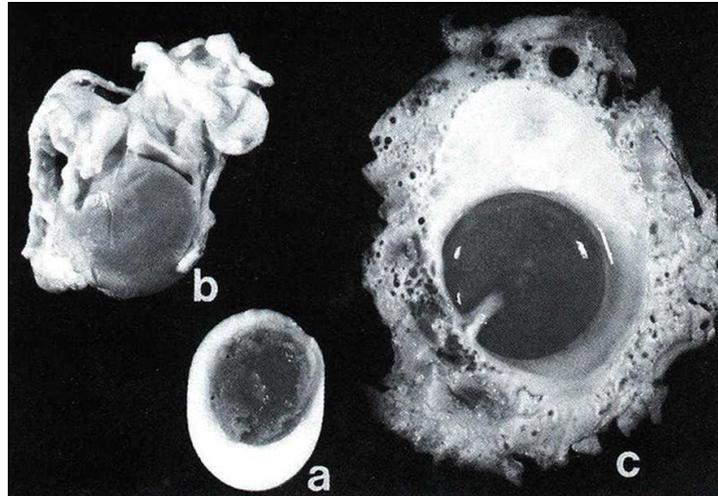
Der Effekt auf die Zellen durch Lufttrocknung und Feuchtfixierung ist verständlich, wenn man sich, wie in **Abbildung 2** dargestellt, ein Spiegelei, ein pochiertes und ein hartgekochtes Ei ansieht.

Das hartgekochte Ei ( **a** ) entspricht einer Zelle, wie sie sich im Gewebeschnitt darstellt. Das pochierte Ei ( **b** ) entspricht einer alkoholfixierten Zelle im zytologischen Präparat. Das Spiegelei ( **c** ) zeigt das Erscheinungsbild einer Zelle in einem luftgetrockneten Ausstrich.

Bei der Lufttrocknung sind Zytoplasma und Kern auf der Glasoberfläche ausgebreitet, die Zelle erscheint größer als bei der Alkoholfixierung. Dies ist deshalb bei der zytologischen Diagnose sehr hilfreich, da die Kernvergrößerung, eines der wichtigsten Malignitätskriterien, noch verstärkt.

(78)

**Abbildung 2:** Zellfixierung: Drei Eier gleichen Gewichts verdeutlichen die verschiedenen Fixierungsmethoden bei Einzelzellen



Die gebräuchlichsten Färbemethoden auf dem Gebiet der Mammazytologie sind MGG und Pap.

Am häufigsten wird wohl MGG angewandt. (40,109) Sie bietet neben dem Vorteil der einfacheren Färbetechnik die Möglichkeit, das Punktat bereits 30 Minuten nach der Punktion beurteilen zu können. Die Färbung von Zellkern und Zytoplasma ist sehr intensiv. Außerdem kommt es zu einer guten Färbung der extrazellulären Substanzen wie Schleim, Sekret sowie der Erythrozyten und Granulozyten. (109)

Eine differenziertere Aussage über die Kernstrukturen wird durch die Anfärbung nach Papanicolaou erreicht.

Beide Methoden haben ihre Vor- und Nachteile. Daher ist es am sinnvollsten, sich mit beiden Methoden vertraut zu machen und sie als ergänzend anzusehen, um die jeweiligen Vorteile nutzen zu können.

**Tabelle 1:** Vergleich von luftgetrockneten und feuchtfixierten Ausstrichen

	<b>Luftgetrocknet ( MGG )</b>	<b>Feuchtfixiert ( Pap )</b>
<b>Abhängigkeit von der Ausstrichtechnik</b>	Stark	Mäßig
<b>Der „trockene“ Ausstrich</b>	Gute Fixierung	Antrocknungsfehler
<b>Der „nasse“ Ausstrich</b>	Artefakte	Gute Fixierung
<b>Gewebsfragmente</b>	Zellen kaum zu erkennen, da Grundsubstanz stark angefärbt	Einzelzellen gut erkennbar
<b>Zell- und Kerngröße</b>	Vergrößert; Unterschiede übertrieben dargestellt	Vergleichbar dem Gewebsschnitt
<b>Zytoplasmadetails</b>	Gut dargestellt	Schlecht dargestellt
<b>Kerndetails</b>	Unterschied zur gewohnten Pap- Färbung	Exzellente dargestellt
<b>Nukleolen</b>	Nicht immer abgrenzbar	Gut dargestellt
<b>Stromakomponente</b>	Gut erkennbar und oft differenziert gefärbt	Schlecht dargestellt
<b>Teils nekrotisches Gewebe</b>	Schlechte Erkennbarkeit von Kerndetails	Gute Erkennbarkeit von einzelnen intakten Zellen

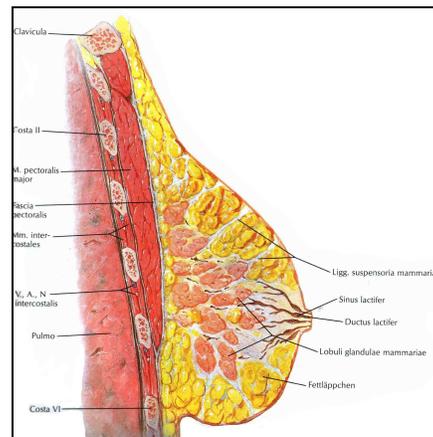
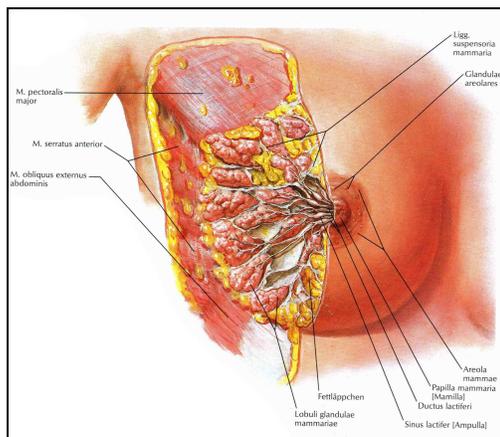
### 1. Die Anatomie der weiblichen Brustdrüse (67)

Das Gesamtorgan Mamma besteht aus einem drüsigen Anteil, der Brustdrüse im eigentlichen Sinn, zudem aus reichlich Fett- und Bindegewebe, sowie der Haut mit Warzenhof ( Areola mammae ) und Brustwarze ( Papilla mammaria ).

Die menschliche Brustdrüse besteht aus 12-25 einzelnen Milchdrüsen. Diese „Drüsenlappen“ enthalten jeder ein baumartig verzweigtes Ausführungsgangsystem. An den Enden der Gänge sitzen die sezernierenden Drüsenschläuche.

Die 12-25 Hauptausführungsgänge ( Milchgänge ) münden unabhängig voneinander auf der Brustwarze aus. Sie laufen strahlig auf die Brustwarze zu. Die Milchdrüsen kann man als stark modifizierte apokrine Schweißdrüsen betrachten. Die 12-25 Lappen der menschlichen Brustdrüse sind unabhängige, zusammengesetzte tubuloalveoläre Drüsen, die durch Binde- und Fettgewebe voneinander getrennt sind. Jeder Lappen entsendet einen einzigen Ausführungsgang ( Ductus lactifer = Milchgang ) zur Brustwarze. Kurz vor der Mündung erweitert sich der Milchgang zum Milchsäckchen ( Sinus lactifer ).

#### **Abbildung 3 und Abbildung 4:** Anatomie der weiblichen Brustdrüse (67)



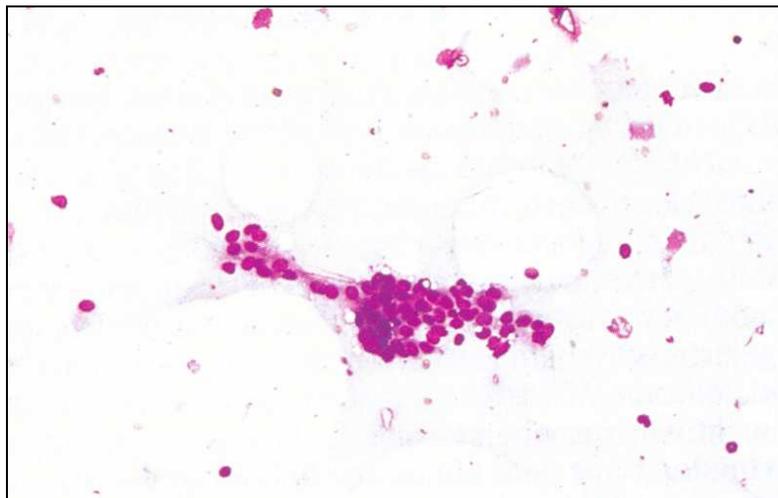
## 2. Das zytologische Bild der gesunden weiblichen Brust

Das **normale gutartige Zellbild** der weiblichen Brust zeigt gewöhnlich folgende Charakteristika

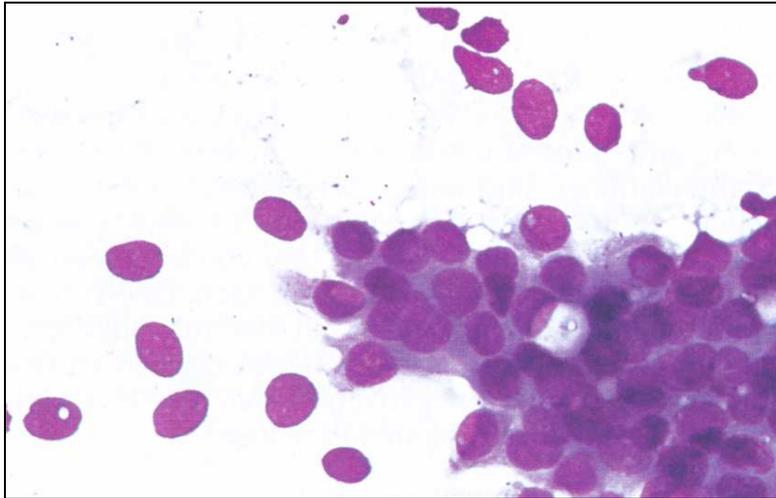
- Insgesamt **geringer Zellgehalt**
- **Flache Sheets** und Verbände von Duktusepithelien mit kleinen, gleichförmigen Kernen
- Dazwischen in Gruppen liegende **Myoepithelien**
- **Einzeln liegende, nackte, ovale Zellkerne**, abgegrenzt von Epithelverbänden

(78)

**Abbildung 5:** Normales Zellbild: Benigner, relativ zellarmer Ausstrich mit einem Duktuszellverband und verstreut liegenden nackten ovalen Zellkernen, MGG-Färbung, 1:160 Vergrößerung



**Abbildung 6:** Normales Zellbild: Benigner, regelmäßiger Verband von Duktusepithelien mit recht hoher Kernplasmarelation und nackten ovalen Zellkernen, MGG- Färbung, 1:400 Vergrößerung



Für dieses bei der normalen, gutartigen Brustdrüse vorliegende Zellbild sind vor allem zwei Zellpopulationen, das Duktusepithel im Verband und die verstreut liegenden nackten Zellkerne (nackte Bipolare), charakteristisch. (66,110) Es kann jedoch zyklus- und altersbedingte Unterschiede aufweisen. Differenzen in der quantitativen Präsenz der Zellen können somit auf das jeweilige Verhältnis der zellulären und fibrösen Komponenten zurückgeführt werden.

Dies unterstreicht die Wichtigkeit des Bemühens, die Wahrscheinlichkeit repräsentatives Material zu gewinnen, so hoch wie möglich zu gestalten.

**Mit diesem Vorgang steht und fällt die Richtigkeit der Beurteilung des Ausstrichpräparates und somit die Befundung.**

## 2.1. Zelltypen der gesunden weiblichen Brust

### *Die Epithelzellen der Milchgänge und des Drüsengewebes*

Die Duktus- bzw. die Lobulusepithelzellen stellen sich durch einen vorwiegend ovalen, regelmäßig geformten, chromatindichten Kern dar, der von einem

schmalen Zytoplasmasaum umgeben wird. (92) Das Zytoplasma ist spärlich, gut erkennbar, doch unscharf begrenzt. Es erscheint blass und kann in der Giemsa-Färbung feine blaue Granula zeigen.

Die Duktusepithelkerne sind in den Verbänden, die gelegentlich noch tubuläre oder lobuläre Strukturen erkennen lassen, unregelmäßig verteilt.

Einzelne liegende Duktus- bzw. Lobulusepithelzellen fehlt meist der Zytoplasmasaum. Diese sind im Vergleich zu den einzeln liegenden bipolaren Kernen meist etwas größer. Auch epitheliale Fragmente aus größeren Zellen kommen manchmal vor. Sie stellen sich als einschichtige Sheets von gleichmäßig angeordneten, etwas größeren Zellen mit gleichförmigen Kernen dar.

Bei der Papanicolaou-Färbung können häufig Nucleoli sichtbar werden. Der Durchmesser der Zellkerne bei der Giemsa-Färbung beträgt  $8,4 \pm 2 \mu\text{m}$ . Bei der Papanicolaou-Färbung sind die Kerne um den Faktor 1,2 kleiner, wie die karyometrischen Messungen von (78) gezeigt haben.

#### *Die bipolaren Zellkerne*

Diese als nackte Kerne in ihrer typischen ovalen, bipolaren Form einzeln vorzufindenden Zellkerne haben eine Größe von  $6-8 \mu\text{m}$  und sind somit im Durchschnitt kleiner als die Duktusepithelien. Die Kernvariationen sind bei den bipolaren Kernen wesentlich weniger stark ausgeprägt als bei den Duktusepithelien. Des Weiteren ist zu bemerken, dass die Zellgrenzen sehr glatt und deutlich sind und das Chromatin dicht und gleichmäßig verteilt ist.

Dahingegen kommen Nucleolen nicht vor. Neben diesen mit einem homogenen und feinen Chromatin ausgestalteten Kernen gibt es auch kleinere, pyknotische Kerne. So unterscheidet beispielsweise MURAD (92) helle und dunkle Kerne.

Die Zahl der einzeln liegenden Kerne hängt vom Zellgehalt des intralobulären Bindegewebes ab. Die alkalische Phosphatase-Färbung ist hierbei negativ.

(72,102)

Der Ursprungsort dieser Kerne war lange Zeit fraglich, doch mittlerweile scheint es sicher, dass sie dem Myoepithel, der äußeren Epithelschicht, entstammen.

(78) Daher werden sie auch von verschiedenen Autoren als Myoepithelien bezeichnet. (11,111)

#### *Apokrine Epithelmetaplasien*

Apokrine Epithelmetaplasien, ein in Punktaten häufig auftretender Zelltyp, sind schweißdrüsenähnliche Epithelverbände, die als papilläre Wucherungen besonders in kleinen Drüsen, aber auch als einzige zelluläre Bestandteile im Sekret größerer Zysten vorkommen können.

Die Zellgrenzen sind immer sehr deutlich zu erkennen und die runden, hellen Zellkerne liegen in Zellmitte.

Des Weiteren finden sich im zyanophil gefärbten Zytoplasma oft zahlreiche kleinkörnige, rotgefärbte Einschlüsse, deren Herkunft noch nicht endgültig geklärt sind. (92)

#### *Die Schaumzelle*

Die Schaumzelle leitet ihren Namen von dem schaumig erscheinenden Zytoplasma ab. Dieses für die Zellart typische Aussehen wird von zahlreichen kleinen Vakuolen im Zytoplasma hervorgerufen. Die Zellen sind sehr größenvariabel. Die runden Kerne mit deutlicher Kernmembran und fein granuliertem Chromatin liegen meist exzentrisch im Zytoplasma. Gelegentlich kann auch eine Mehrkernigkeit beobachtet werden.

Nicht sicher geklärt ist die Frage nach der Herkunft der Schaumzellen.

Einerseits wird proklamiert, dass sie epithelialer Herkunft entsprechen, (50) andererseits dass sie histiozytärer Herkunft sind. Für beide Theorien gibt es Hinweise. (92)

So spricht die morphologische Ähnlichkeit bestimmter Umwandlungsformen von Schaumzellen mit Histiozyten für eine histiozytäre Herkunft, zumal Schaumzellen phagozytieren können.

Dahingegen gibt es wohl bekannte Punktate, in denen man einen lückenlosen Übergang von der Duktusepithelzelle zur Schaumzelle verfolgen kann.

*Die Fettzelle*

Die Fettzelle kommt meist im Verband vor. Sie weist deutliche Zellgrenzen auf. Der kleine dunkle randständige Kern ist gut zu erkennen, während das Zellinnere optisch leer erscheint. (92)

*Die Fibrozyten*

Die Fibrozyten, die Elementarzellen des lockeren Bindegewebes, liegen im Punktat oft im Verband als große Stromastücke vor. Diese Gewebsverbände sind am Ende meist aufgefasert, so dass man deutlich die länglichen, faserartigen Bindegewebszellen neben den kollagenen Faserelementen sehen kann. Die zentral gelegenen Kerne sind rund, oval oder spindelig. Diese Zellelemente sind selten in Punktaten zu sehen. (92)

*Die Riesenzellen*

Die Riesenzellen stellen keinen einheitlichen Zelltyp dar. Allen gemeinsam ist jedoch ihre Mehrkernigkeit, durch die sie sich deutlich von allen anderen Zellen unterscheiden.

Neben einem offensichtlich vermehrten Vorkommen von Riesenzellen während der Schwangerschaft und der frühen Nachgeburtsperiode findet man vor allem in Punktaten von Entzündungen mehrkernige Riesenzellen, im Granulationsgewebe Fremdkörperriesenzellen und gelegentlich auch Riesenzellen im Zystensekret.

Ein- und mehrkernige Riesenzellen, die im Gegensatz zu den vorher beschriebenen Riesenzellen als atypische Tumorzellen anzusehen sind, kann man oft in Punktaten von Mammakarzinomen finden. Riesenzellen mit extrem bizarren Kernformen kann man in Punktaten von bestrahlten Karzinomen finden. (92)

### **3. Das maligne Zellbild**

#### **3.1. Wertigkeit der Malignitätskriterien bei Tumorzellen**

Es gibt kein zytologisches Malignitätskriterium, das allein für sich imstande wäre, eine Tumorzelle der weiblichen Brustdrüse mit Sicherheit zu identifizieren. Eine sichere Aussage wird durch das Vorhandensein mehrerer Malignitätskriterien erreicht.

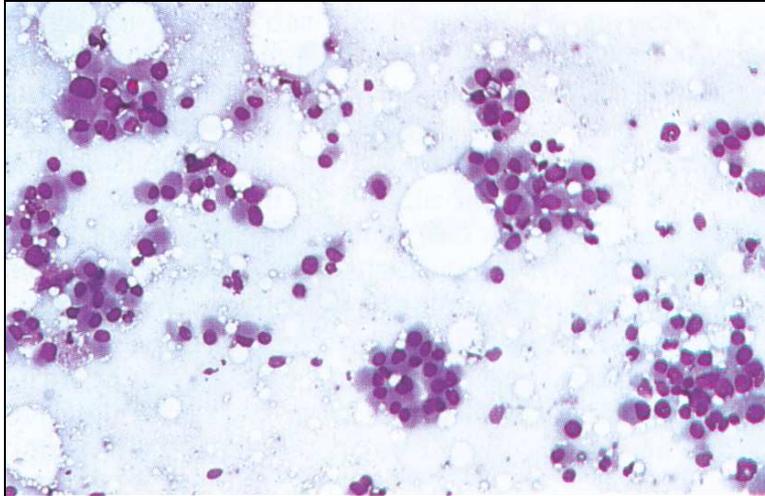
Dabei sind die in der Zytologie bekannten Kriterien im Bereich der Mammazytologie sehr ungleichwertig. (101)

Die zytologische Diagnostik bösartiger Brustdrüsenveränderungen stützt sich deshalb beinahe ausschließlich auf die Beurteilung der Kernveränderungen:

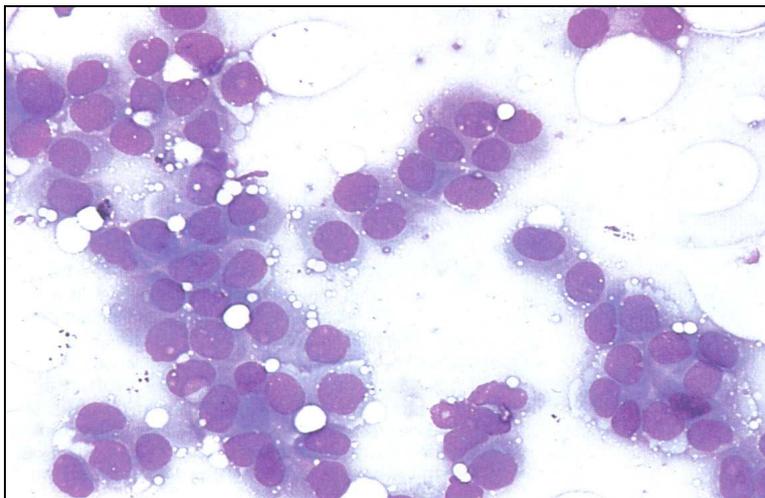
Somit sind die  
Kernvergrößerung  
und die  
Polymorphie

in der Mammazytologie die wichtigsten Malignitätskriterien.  
(11,27,46,88,106,109)

**Abbildung 7:** Typisch malignes Erscheinungsbild: Mäßig zellreicher Ausstrich mit eher dissoziiert liegenden Zellen und einigen aufgelockerten Verbänden, MGG- Färbung, 1:160 Vergrößerung



**Abbildung 8:** Typisch malignes Erscheinungsbild: Zellen mit geringer Zellhaftung, reichlich Zytoplasma, vergrößerten exzentrisch liegenden Kernen und dem Fehlen von nackten, ovalen Zellkernen, MGG- Färbung, 1:400 Vergrößerung



### **3.2. Zytologische Malignitätskriterien**

#### *Die Kerngröße*

Die Kerne der Tumorzellen sind meist um ein Mehrfaches größer als die Kerne normaler Duktusepithelien. Dabei werden Kerndurchmesser von 12-40  $\mu$  erreicht. Ein Größenvergleich ist hierbei durch die stets vorhandenen Erythrozyten, die etwa 7,5  $\mu$  groß sind, immer möglich. Selbst bei einem recht uniformen Kernbild kann von der Größe her ein Tumorzellkern meist identifiziert werden.

Eine Ausnahme macht das kleinzellige Karzinom, bei dem die Kerngröße etwa der Größe eines normalen Epithelzellkerns entspricht. Die Gefahr einer Fehldiagnose ist dementsprechend hoch. Unter Beachtung einer mäßiggradigen Polymorphie und der für Tumorzellen typischen Dissoziation der Kerne sollte man jedoch zur richtigen Diagnose finden.

#### *Die Polymorphie*

Die Bezeichnung Polymorphie, im gleichen Sinne wird auch der Ausdruck Pleomorphie angewandt, wird in der Literatur häufig für zwei Begriffe gebraucht. (92)

Einmal um die Variabilität in der Kerngestalt auszudrücken, zum anderen, um die unterschiedlichen Kerngrößen, die sogenannte Anisokaryose, zu bezeichnen. Beides trifft auf die Mehrzahl der Tumorzellkerne beim Mammakarzinom zu. Gewisse Grade der Polymorphie begegnen uns auch gelegentlich beim Fibroadenom und der proliferierenden Mastopathie. Hierdurch kann die Abgrenzung zum Karzinom sehr schwer werden. Jedoch finden sich in diesen Punktaten meist reichlich unauffällige Zellkerne.

### *Die Nucleoli*

Die Nucleoli können in Tumorzellkernen sowohl vermehrt als auch vergrößert sein. Ihr deutliches Sichtbarwerden im Kern ist jedoch nicht typisch für das Vorliegen von Tumorzellkernen, man kann sie auch in proliferierenden Epithelien beobachten. Lediglich Nucleoli von außergewöhnlicher Größe sprechen für das Vorliegen eines Tumorzellkernes. (92) Andererseits spricht auch das Fehlen sichtbarer Nucleoli nicht gegen das Vorliegen maligner Kerne. Bei Färbung der Kerne mit May-Grünwald-Giemsa erscheinen die Nucleoli schwach bläulich, bei der Papanicolaou-Färbung sind sie dunkler und heben sich dadurch deutlich vom hellen Chromatin ab.

### *Atypische Kernformen*

Als Zeichen gestörter Kernteilungsvorgänge (44) werden in Tumorzellen manchmal bis zu 8 kleine Kerne gefunden. Zwischen mehreren Kernen können verschieden große Kernfragmente liegen.

Ganz bizarre Kernfiguren wie Kleeblattform, großvakuolige, blasige Kernformen und andere werden bei bestrahlten Tumorzellen gesehen.

Als eine Störung der Karyogenese mit darauffolgender Polyploidie wird die Entstehungsursache der Tumorriesenkerne angesehen. (44) Die Größe dieser Kerne geht noch weit über die Größe normaler Tumorzellkerne hinaus und kann Kerndurchmesser von 50 µm erreichen.

### *Atypische Mitosen*

Atypische Mitosen werden selten gesehen bzw. als solche erkannt. Dagegen findet man vermehrt unauffällige Mitosefiguren in den verschiedenen Kernteilungsstadien.

Des Weiteren spielen Malignitätskriterien wie Hyperchromasie und Vergrößerung der Chromatinstruktur in der Mammazytologie nur eine untergeordnete Rolle. (92)

### *Indirekte Malignitätskriterien*

Als indirekte Malignitätskriterien sind folgende zytologische Besonderheiten zu werten:

- Typische disseminierte Verteilung der Kerne
- Kernreichtum

Durch den Verlust der interzellulären Kohäsion kommt es bei Karzinomen zu einer Auflösung des Zellverbandes und dadurch zu einer abnormalen Verteilung der Tumorzellkerne im Ausstrich. Die Kerne liegen völlig dissoziiert im Punktat. (111) Jedoch können die Kerne auch in Gruppen auftreten, wie es besonders beim zytologischen Bild des Gallertkarzinoms auffällt, bzw. können die Kerne verklumpen. Die Kernklumpen sind jedoch für die Diagnosestellung als Einzelzeichen nur bedingt verwertbar, da durch die Materialdichte der einzelne Kern nicht mehr sicher beurteilt werden kann.

Die Punktate bösartiger Brustdrüsenveränderungen sind meist sehr kernreich. Durch die Auflösung des Zellverbandes lassen sich die Tumorzellkerne besonders gut durch die Punktation gewinnen.

## **4. Das zytologische Bild gut- und bösartiger Brustveränderungen**

### **4.1. Gutartige Veränderungen**

#### *Fibroadenom (73,78)*

Das zytologische Bild des Fibroadenoms ist sehr zellreich und weist epitheliale und stromale Elemente auf. Das Zellbild besteht aus zwei Zelltypen, den großen Epithelzellen und kleineren isoliert liegenden Zellkernen ( nackte Bipolare ).

Die flachen Verbände von gleichmäßig angeordneten Epithelzellen sind groß und verzweigt und entsprechen dem histologischen Erscheinungsbild.

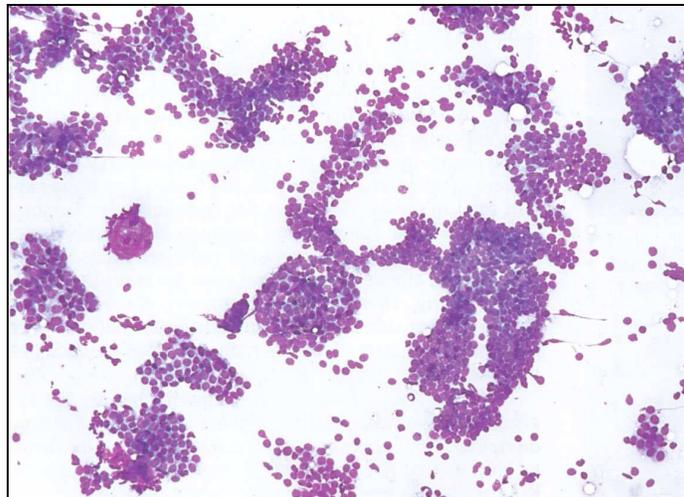
Charakteristisch sind die fingerförmigen Ausstülpungen, die hirschgeweihartige Züge aufweisen. Die Kerne der epithelialen Zellen sind üblicherweise geringfügig größer als die aus normalem Duktusepithel. Sie sind gleichförmig, haben ein gleichmäßiges, feingranuliertes Chromatinmuster und oft ein oder zwei kleine Nukleolen.

Die nackten Bipolare, die in ihrer Form von spindelförmig bis fibroblastenartig variieren können, sind im typischen Fall recht zahlreich und gleichmäßig verteilt im Hintergrund zu finden. Manchmal sind auch viele Epithelzellen mit apokriner Differenzierung, die auch Sheets bilden, vorhanden sowie eine große Anzahl schaumig vakuolierter Makrophagen, was an eine zystische Komponente denken lässt.

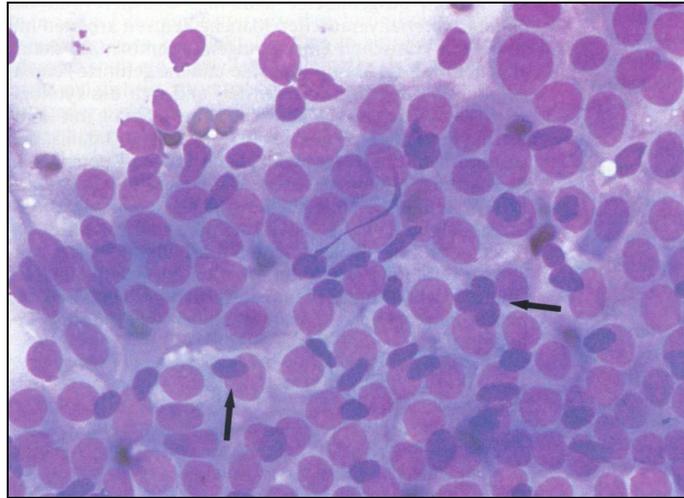
Fibromyxoide Stromafragmente kommen ebenfalls häufig vor und färben sich beispielsweise in der MGG- Färbung violett bis hellrot, zeigen eine fibrilläre Struktur und enthalten spindelige, fibroblastenartige Zellkerne.

Ein dünner Film myxoider Grundsubstanz kann als Hintergrundniederschlag vorhanden sein.

**Abbildung 9:** Fibroadenom: Sehr zellreicher Ausstrich. Zahlreiche einschichtige Verbände oder fingerförmige Strukturen sowie viele verstreut liegende nackte ovale Zellkerne, MGG- Färbung, 1:160 Vergrößerung



**Abbildung 10:** Benigner, flacher Zellverband von Duktusepithelien ( Sheet ), mit kleineren und dunkleren Kernen von Myoepithelien, die zwischen den Duktusepithelzellen liegen ( Pfeile ), MGG- Färbung, 1:400 Vergrößerung



#### Zytomorphologie des Fibroadenoms

- Hoher Zellgehalt
- Große einschichtige Zellverbände ( Sheets ) gleichförmiger Epithelzellen mit hirschgeweihartigen Ausziehungen
- Zahlreiche isoliert liegende, nackte Zellkerne ( nackte Bipolare )
- Fragmente von myxoidem Stroma

#### *Gutartige epitheliale Hyperplasie*

Es handelt sich hierbei um keine zytologische Diagnose. Es ist lediglich ein beschreibender Vorgang von Zellbildern, die gutartigen Epithelproliferationen verschiedenen Typs, wie man sie im histologischen Schnittpräparat sieht, entsprechen. (59,79) Es gibt eine Reihe von Veränderungen in komplexen Läsionen des Drüsengewebes, darunter die epitheliale Hyperplasie vom duktalem, lobulären oder gemischtem Typ unterschiedlicher Ausprägung und Ausdehnung. Weiterhin gibt es hyperplastisches Epithel mit oder ohne zytologische Atypien. Die epitheliale Hyperplasie und Atypie haben oft eine

Verbindung zu malignen Veränderungen und zeigen eine enge Korrelation zu klinischen und mammographischen Befunden.

### **Zytomorphologie bei gutartigen Epithelproliferationen**

- Zahlreiche epitheliale Zellen
- Vorherrschen der zwei Zellpopulationen: Sheets und auch Haufen von Epithelzellen sowie isoliert liegende nackte Bipolare
- Schaumzellen und/ oder epitheliale Zellen vom oxyphilen/ apokrinen Typ
- Leichte epitheliale Atypien können vorkommen
- Stromafragmente

### *Fibrozystische Veränderungen*

Es handelt sich um eine Variante des üblichen gutartigen Zellbilds, bei dem Schaumzellen ( Makrophagen ) und Sheets von Duktusepithelzellen vom oxyphilen oder apokrinen Typ zusätzlich zu den üblichen Zellpopulationen ( Duktusepithel und nackte Bipolare ) vorkommen.

Die Schaumzellen zeigen ein weites, fein vakuolisiertes Zytoplasma, das pigmentiert sein kann. Die kleinen, runden Kerne liegen zentral. Es handelt sich bei diesen Zellen wohl eher um degenerierte Epithelzellen aus der Wand erweiterter Drüsengänge als um Makrophagen histiozytären Ursprungs.

Die duktaalen Zellen vom oxyphilen oder apokrinen Typ besitzen ein weites, dichtes, fein granuliertes, eosinophiles Zytoplasma, das sich in der MGG-Färbung grau- blau anfärbt. Die Kerne sind rund, die Kerngröße kann erheblich variieren, die Nukleolen sind oft prominent. Doch ist die Kernoberfläche glatt und gleichmäßig und das Chromatin gleichmäßig fein granuliert, so dass diese Zellformen keinen Verdacht auf Malignität erwecken sollten.

Die fibrozystische Mastopathie ist keine zytologische Diagnose, da diese Veränderungen oft ungenau umschrieben sind und somit das umgebende Bindegewebe durchaus eine Hyperplasie, Atypie oder auch einen malignen Tumor verbergen kann. Ein Malignitätsausschluss ist lediglich für das kleine Areal, das punktiert worden ist, möglich.

**Zytomorphologie der fibrozystischen Mastopathie**

- Duktusepithel
- Nackte Bipolare
- Schaumzellen ( Makrophagen )
- Sheets von Duktusepithelzellen vom oxyphilen oder apokrinen Typ

*Zysten*

Die Sedimentausstriche sind oft nahezu zellfrei oder enthalten Schaumzellen in großer Zahl sowie Epithelzellen, üblicherweise vom oxyphilen Typ, oft mit degenerativen Veränderungen. In der Zystenflüssigkeit zeigen sich oft zahlreiche Granulozyten, selbst wenn klinisch keine Entzündungszeichen vorhanden sind.

**Zytomorphologie einfacher Zysten**

- Völliges Verschwinden des Knotens nach Aspiration der Flüssigkeit
- Fehlen von Blut in der aspirierten Flüssigkeit
- Zelldetritus, Schaumzellen und oxyphile/ apokrine Zellformen

*„Lipom“*

Läsionen dieser Art sind keine echten Lipome, sondern eine fokale Hypertrophie des Fettgewebes. (78) Innerhalb einer fibrösen Abkapselung in der Brustdrüse zeigt sich die fokale Fettgewebshypertrophie als diskrete, rundliche, relativ weiche Masse.

**Zytomorphologie eines „Lipoms“**

- Fettvakuolen und/ oder Fettgewebsfragmente, bei mehrfachen Punktionen  
Fett
- ( gut abgrenzbare, weiche Raumforderung )
- („leeres“ Gefühl bei der Aspiration)

*Mastitis (71,103)*

Eine chronische lokalisierte Entzündung in der Brustdrüse ist unüblich, sie kann aus einer persistierenden akuten Mastitis resultieren, eine Reaktion auf verbliebene Sekrete bei der fibrozystischen Mastopathie oder der Duktektasie oder auch als Folge eines vorangegangenen operativen Eingriffs.

**Zytomorphologie einer Mastitis**

- Gutartiges Zellbild mit zwei Zellpopulationen
- Entzündungszellen, chronisch und / oder akut
- Regenerative Epithelveränderungen
- Epitheloidzellen, vielkernige Riesenzellen und viele Plasmazellen ( granulomatöse Mastitis )

*Brustdrüsengewebe während Schwangerschaft und Stillperiode (36,43)*

Das zytologische Bild während der Schwangerschaft ist sehr zellreich, dabei überwiegen azinäre Epithelzellen. Diese Zellen zeigen reichlich dünnes Zytoplasma mit deutlicher Vakuolenbildung und feiner Granulierung. Die Kerne sind rund, liegen zentral und haben deutliche kleine Nukleolen. Die Zellhaftung ist schlecht und es finden sich viel isoliert liegende Zellen. Diese Kriterien könnten den Verdacht auf ein malignes Geschehen lenken, insbesondere als auch eine Anisokaryose vorhanden ist und die isoliert liegenden nackten Bipolaren eher wenig auffallen. Allerdings ist das Chromatin fein granuliert und gleichmäßig verteilt, die Kerne gleichförmig rund mit glatter Oberfläche. Der Hintergrund mit reichlich Fettsekret in Form von zahlreichen Vakuolen ist charakteristisch und weist schon auf die Tatsache hin, dass der Ausstrich aus einer aktiv sezernierenden Drüse stammt.

**Zytomorphologie während Schwangerschaft und Stillperiode**

- Zellreiches Bild mit vorwiegend azinären Zellen, dünnem Zytoplasma mit deutlicher Vakuolenbildung und feiner Granulierung
- Zentral liegende runde Kerne mit Nukleolen
- Teilweise isoliert liegende Zellen bei mäßiger Zellhaftung
- Reichlich Fettvakuolen im Hintergrund

**4.2. Bösartige Veränderungen***Nicht- invasives Duktales Karzinom (65)*

Das duktales Carcinoma in situ ( DCIS ) kann in verschiedenen Formen vorliegen.

➤ *Großzelliger Typ ( Komedokarzinom )*

Die Zellen des DCIS vom großzelligem Typ sind recht groß, polymorph und zeigen alle üblichen zytologischen Malignitätskriterien. Das Zytoplasma ist oft weit und eosinophil wie bei oxyphilen Zellen. Die Karzinomdiagnose ist recht sicher, auch wenn nur wenige Tumorzellen im Ausstrich vorhanden sind. Der reichlich vorhandene nekrotische Detritus und die vakuolisierten Makrophagen, die oft Hämosiderinpigment enthalten, entsprechen den „Komedozapfen“, die man im histologischen Schnitt sieht und die charakteristisch für das Komedokarzinom sind. Kalkinkrustationen kommen ebenfalls in den Ausstrichen vor. Durch bestimmte, oben aufgeführte zytologische Kriterien kann zwar der Eindruck eines invasiven Wachstums entstehen, ist jedoch im Feinnadelpunktat nie auszuschließen.

**Zytomorphologie des DCIS vom Komedotyp**

- Unterschiedlicher Zellgehalt
- Neoplastische Zellen in unregelmäßigen Verbänden und auch isoliert liegend

- Große, polymorphe Zellen mit deutlichen Malignitätskriterien
- Nekrotischer Detritus, Lymphozyten und vakuolisierte Makrophagen.

➤ *Papillärer Typ (75)*

Es ist schwierig, das gut differenzierte papilläre Karzinom, in situ oder invasiv, vom intraduktalen Papillom zu unterscheiden. Das Vorkommen von myoepithelialen Kernen legt die Diagnose des gutartigen Papilloms nahe, während die Kernvergrößerungen, die Kernpolymorphie, ein schlechter Zellzusammenhalt und das nekrotische Material eher ein malignes Geschehen favorisieren. Auch ist es nicht möglich, sich nur aufgrund der zytologischen Kriterien festzulegen, ob ein gut differenziertes papilläres Karzinom invasiv oder nicht invasiv ist. Aus diesen Gründen ist eine zytologische Diagnose eines papillären Tumors nur als vorläufig zu sehen, die endgültige Diagnose bleibt der Histologie vorbehalten.

**Zytomorphologie des DCIS vom Papillären Typ**

- Sehr zellreiche Ausstriche
- Papilläre Verbände, manchmal mit zentralem fibrovaskulärem Stamm
- Zylinderzellen in Reihen, Palisaden und auch isoliert liegend,
- Kernvergrößerungen unterschiedlichen Ausmaßes, Polymorphie, Atypien
- Fehlen von isoliert liegenden nackten Bipolaren
- Makrophagen und Epithelzellen mit Zytoplasmavakuolen
- Nekrotischer Detritus

➤ *Kribriformer Typ*

Die Gewebsarchitektur, die man in den Ausstrichen findet, ist durch die Epithelproliferation in einem vorbestehenden Lumen zu erklären. Sie ist nicht primär ein Hinweis auf Malignität. An Malignität ist aber wegen der zytologisch erkennbaren Atypien und vor allem wegen der nekrotischen Materialien zu denken. Myoepitheliale Zellen fehlen innerhalb der Sheets von atypischen

Epithelien. Große Epithelverbände zeigen manchmal runde Löcher wie bei einem kribriformen Muster, doch können ähnliche Bilder auch durch Artefakte in anderen Formen von Hyperplasien entstehen, sie sind deshalb kein verlässliches diagnostisches Kriterium. Verkalkungen kommen vor. Eine Abgrenzung von der epithelialen Hyperplasie, insbesondere von der atypischen Hyperplasie ist schwierig bis unmöglich.

**Zytomorphologie des DCIS vom kribriformen Typ**

- Epithelzellen in Verbandslagerung in Form von einschichtigen Sheets, ballförmigen oder papillären Fragmenten
- Unterschiedlich ausgeprägte, relativ leichte epitheliale Atypien
- Nekrotischer Detritus, oft mit Kalkinkrustationen
- Makrophagen, oft mit Pigmentierung ( Hämosiderin )

**Die folgenden Kriterien gelten als Hinweis auf ein invasives Wachstum in jeder der verschiedenen Varianten des DCIS:**

- Abgewinkelte, unregelmäßige Verbände von epithelialen Zellen
- Unregelmäßige Stromafragmente, insbesondere in der Nachbarschaft von unregelmäßigen Epithelfragmenten
- Fibroblasten/-zyten verteilt im Hintergrund, abzugrenzen von den nackten Bipolaren
- Einzelne oder in Gruppen liegende Tumorzellen vor einem fettigen, schaumigvakuolisierten ( nicht nekrotischen ) Hintergrund.

*Nicht- invasives Lobuläres Karzinom ( LCIS )*

Das Aufstellen von verlässlichen zytologischen Kriterien für die Diagnostik im Feinnadelpunktat stellt sich als sehr schwer heraus. Salhany und Page stellen insbesondere die intrazytoplasmatische Lumina als die verlässlichsten Zeichen heraus, um zytologisch sowohl invasive als auch nicht invasive lobuläre Läsionen zu erkennen.

*Invasives Duktales Karzinom*

Das invasive duktales Karzinom, das mit 75% aller invasiven Mammakarzinome der am häufigsten vertretene Karzinomtyp darstellt, ist von einer Reihe verschiedener Ausprägungsgrade abhängig, die je nachdem das zytologische Bild prägen. Der Grad der Differenzierung, das Ausmaß der Stromareaktion, das Nichtvorhanden- oder Vorhandensein von Nekrosen und die Anwesen- oder Nichtanwesenheit von Entzündungszellen beeinflussen die Zytomorphologie. (73)

Üblicherweise erhält man aus einem Karzinom zellreicheres Material als aus normalem Drüsengewebe. Allerdings enthält das sklerotische Karzinom oft sehr wenig Zellen oder überhaupt kein Zellmaterial.

Wichtige Veränderungen der Gewebsarchitektur sind bereits in der Übersichtsvergrößerung erkennbar. Verbände von atypischen Zellen sind unregelmäßig gebaut und oft kantig begrenzt. Kleine Verbände sowie Zellgruppen und -reihen kommen ebenso vor wie isoliert liegende Zellen. Viele duktales Karzinome zeigen offensichtliche zytologische Malignitätskriterien wie Kernvergrößerung und Kernpolymorphie, unregelmäßige Chromatinverteilung, prominente Nukleolen, Haufenbildung innerhalb der Verbände und Zelldissoziation ( herabgesetzte Zellhaftung ). (34) Unregelmäßigkeit und bizarr geformte Kerne sind wichtige Hinweise auf Malignität ( Kernausstülpungen, gekerbte oder gefaltete Kerne usw. ). Allerdings haben viele Mammakarzinome auch ein recht monomorphes Bild, wobei Kernabnormalitäten sehr diskret ausgeprägt sein können (54,58,60,82)

Die zwei wichtigsten Malignitätskriterien sind deshalb die Kernvergrößerung ,die in einem luftgetrockneten Ausstrich eher überdeutlich dargestellt und deshalb gut zu erkennen ist, sowie die Auflösung von epithelialen Verbänden in einzeln liegende Zellen oder kleine Zellgruppen. Die typischen nackten Bipolaren des normalen Brustdrüsengewebes fehlen. (78) In schlecht differenzierten Karzinomen ist die Lagerung der Zellen oft durchwegs dissoziiert. Häufiger kommen die Tumorzellen sowohl in Verbänden als auch isoliert liegend vor. Die Kerne sind unregelmäßig verteilt, überlappen sich in den Tumorzellverbänden,

oft zeigt sich auch eine Tendenz zu mikroazinären Lagerungsformen. Isolierte Tumorzellen haben charakteristischerweise ein gut erhaltenes Zytoplasma, wobei aber auch Ausnahmen möglich sind, insbesondere beim infiltrierenden lobulären Mammakarzinom. Lymphozytenkerne und bindegewebige Zellen aus dem Tumorstroma kommen vor und dürfen nicht für die nackten bipolaren Zellkerne, die typisch für das benigne Zellbild sind, gehalten werden. Eine Nekrose ist bereits ein deutlicher Hinweis auf ein malignes Geschehen. Nekrotische Areale sind besonders charakteristisch für das duktales In situ-Karzinom und finden sich hier häufiger als beim invasiven Karzinom.

### **Zytomorphologie des invasiv duktales Karzinoms**

- Hoher Zellgehalt
- Population von atypischen Epithelzellen
- Unregelmäßige Verbände von atypischen Zellen
- Herabgesetzte Zellhaftung der Epithelzellen ( dissoziierte Lagerung )
- Vergrößerte und unregelmäßige Kerne in unterschiedlicher Ausprägung
- Einzeln liegende Zellen mit erhaltenem Zytoplasma
- Fehlen der isoliert liegenden nackten Zellkerne ( die typisch für ein benignes Zellbild sind )
- Nekrotische Areale ( von großer Bedeutung, sofern vorhanden )

### *Invasives lobuläres Karzinom (73,78)*

Die Mehrzahl der invasiven lobulären Karzinome zeigt reichlich desmoplastisches Stroma, die Tumorzellen finden sich in kleinen Gruppen und einzelnen Strängen, dicht eingeeengt von dem reichlich vorhandenen dichten, kollagenen Stroma. Die Ausstriche enthalten deshalb meist sehr wenig Zellen, die sowohl isoliert liegen als auch kleine Verbände bilden können. Die kleinen Tumorzellen haben oft kein erhaltenes Zytoplasma mehr, die Kerne zeigen eine gegenseitige Abplattung ( nuclear moulding ), insbesondere innerhalb der Zellstränge. Die Kerne sind nur geringfügig größer als die von gutartigen Zellen und zeigen keine wesentliche Anisokaryose. Die Kernform ist

charakteristischerweise unregelmäßig, eher eckig als rund, gefaltet eingedellt und gekerbt. Kollagenfragmente kommen in Nachbarschaft der Tumorzellen vor.

Die Zellen mancher lobulärer Karzinome haben reichlich Zytoplasma und zeigen intrazytoplasmatische Schleimpfropfe, so dass sie wie Siegelringzellen erscheinen können.

### **Zytomorphologie des invasiv lobulären Karzinoms**

- Unterschiedlicher, meist geringer bis mäßiger Zellgehalt
- Die Zellen liegen isoliert und in kleinen Verbänden, oftmals auch in kurzen Reihen
- Wenig Zytoplasma, unscharf begrenzt, oft fehlend
- Kleine, dunkle, relativ uniforme Kerne
- Unregelmäßige Kernmembran

### *Tubuläres Karzinom (10,21)*

Die Kernmorphologie erscheint normalerweise eher unauffällig. Im Gegensatz zu dem, was oft in anderen invasiven Karzinomen gefunden wird, weisen gut differenzierte tubuläre Karzinome keine signifikanten zytologischen Atypien auf. Weiterhin ist es nicht ungewöhnlich, dass man bei diesem Karzinomtyp, aufgrund seiner komplexen Natur, neben zytologischen Kriterien, die für eine Malignität sprechen auch solche findet, die für die Gutartigkeit stehen. (73) Bondeson und Lindholm (10) haben nach ausführlicher retrospektiver Kontrolle der Zytomorphologie von 34 tubulären Karzinomen festgestellt, dass grooved nucleoli ( kaffeebohnenartige Einkerbungen ) und ein vakuolenhaltiges Zytoplasma, wie man es auch bei lobulären Karzinomen vorfindet, ein Warnsignal sein sollten. Sie gelten aber nicht als diagnostische Kriterien. (10) Viele tubuläre Karzinome haben ein lockeres, zellreiches Stroma ähnlich dem normalen intralobulären Bindegewebe. Die Ausstriche enthalten oft auch nackte Bipolare, die wahrscheinlich aus diesem Stroma stammen. Des weiteren

können häufig Myoepithelien im Hintergrund gefunden werden.  
(21,26,27,45,47,48,104)

**Zytomorphologie des tubulären Karzinoms**

- Mäßig zellreiche Ausstriche
- Zellen überwiegend in Verbandslagerung, keine auffällige Dissoziation
- Abgewinkelte Epithelverbände und tubuläre Formationen
- Überwiegend gleichförmige, gering atypische Epithelzellen
- Nackte Bipolare sind oft vorhanden

*Muzinöses Karzinom (33,99,100)*

Schleimbildende Karzinome können runde, gut umschriebene Läsionen sein und deshalb klinisch für ein Fibroadenom oder eine Zyste gehalten werden. Kernvergrößerung und Polymorphie sind nur gering bis mäßig ausgeprägt, die Tumorzellen haben reichlich Zytoplasma, der Schleim färbt sich violett bis blau in der MGG- Färbung, ist jedoch bei der HE- und der Pap- Färbung weniger auffällig. Manche muzinösen Karzinome zeigen intrazytoplasmatischen Schleim, die Zellen erhalten dadurch ein siegelringzellähnliches Aussehen. Die Unterscheidung von einer Metastase etwa aus dem Gastrointestinaltrakt ist gelegentlich schwierig.

**Zytomorphologie des muzinösen Karzinoms**

- Variable Zellzahl
- Reichlich Schleim im Hintergrund ( oft schon makroskopisch erkennbar )
- Atypische Zellen in kleinen soliden Zellverbänden, -gruppen und isoliert liegend
- Monomorphes Zellbild

*Medulläres Karzinom (73,78)*

Wie das muzinöse Karzinom zeigt das medulläre Karzinom klinisch eher einen rundlichen, gut umschriebenen Tumor. Die Zytologie indes ist ähnlich dem Komedokarzinom, denn die Zellen bei beiden Tumoren haben reichlich Zytoplasma und große polymorphe und deutlich maligne Kerne. Der Verlust der Zellhaftung ist jedoch beim medullären Karzinom ausgeprägter. Neben bizarren nackten Zellkernen können auch zahlreiche Lymphozyten in den Ausstrichen vorkommen. Dieses Auftreten von Lymphozyten kann auch nur einer fokalen lymphozytären Infiltration entsprechen und muss somit vorsichtig beurteilt werden.

**Zytomorphologie des medullären Karzinoms**

- Sehr zellreiche Ausstriche
- Unregelmäßige Zellverbände und isolierte Zellen
- Große polymorphe und eindeutig maligne Kerne
- Viele Lymphozyten ( medulläres Karzinom mit lymphozytärer Infiltration )
- Bizarre nackte Zellkerne

*Papilläres Karzinom*

Die Zytomorphologie des papillären Karzinoms ist ausführlich beschrieben. (5,25,32,56,57,75,77) Eine hohe Zellzahl ist sehr charakteristisch für diesen Karzinomtyp. Weiterhin kann ein blutig tingierter Hintergrund mit hämosiderinspeichernden Makrophagen vorgefunden werden. Kernvergrößerungen, die Kernpolymorphie, ein schlechter Zusammenhalt und das nekrotische Material sprechen für ein malignes Geschehen, während die Anwesenheit von myoepithelialen Kernen die Diagnose eines gutartigen Papilloms nahe legt. (75)

**Zytomorphologie des papillären Karzinoms**

- Sehr zellreiche Ausstriche
- Papilläre Verbände, manchmal mit zentralem fibrovaskulärem Stamm
- Zylinderzellen in Reihen, Palisaden und auch isoliert liegend
- Kernvergrößerungen unterschiedlichen Ausmaßes, Polymorphie, Atypien
- Fehlen von isoliert liegenden nackten Bipolaren
- Makrophagen und Epithelzellen mit Zytoplasmavakuolen
- Nekrotischer Detritus

*„Inflammatorisches“ Karzinom*

Der klinische Begriff des inflammatorischen Mammakarzinoms fasst eine diffuse Raumforderung der Mamma ohne umschriebenen Tastbefund mit Verdickung und Rötung der Haut zusammen, was auf eine intralymphatische Tumorausbreitung mit Lymphstase und Ödem schließen lässt.

Entzündungszellen finden sich nicht. (78) Das zytologische Bild ähnelt dem des invasiven duktales Karzinoms. (73)

**Zytomorphologisches Bild**

- Variable Zellzahl
- Nekrose im Hintergrund
- Tumorzellen, mit Kennzeichen eines duktales Karzinoms

## **5. Beurteilung des zytologischen Bildes**

### **5.1. Einteilung (92)**

Für die Beurteilung eines zytologischen Bildes erfolgt die Unterteilung in drei Gruppen:

- |                              |                |
|------------------------------|----------------|
| 1) unauffälliges Zellbild    | ▶ unverdächtig |
| 2) zweifelhaftes Zellbild    | ▶ zweifelhaft  |
| 3) Tumorzellen               | ▶ positiv      |
| 4) Material nicht auswertbar |                |

In der Literatur werden in Anlehnung an Papanicolaou vier bzw. fünf Klassen oder Gruppen der Beurteilung (12,35) beschrieben. Dabei handelt es sich um Befundbeschreibungen wie „atypische Zellen, Hyperplasie, nicht ganz normale Zellen, unklare Zellen, maligne Erscheinungen, tumorverdächtig“.

Diese Umschreibungen könnte man eventuell in dem Begriff des „zweifelhaften Zellbildes“ ansiedeln.

### **5.2. Kriterien der Beurteilung (92)**

#### *Das unauffällige Zellbild*

Der Begriff „unauffälliges Zellbild“ beinhaltet, dass die im Ausstrich vorhandenen Zellen bzw. Kerne in bestimmten Grenzen weder polymorph noch auffallend vergrößert sind, wobei jedoch einzelne Atypien möglich sein können. Bei der Beurteilung müssen folgende zytologische Befunde noch im Rahmen des unauffälligen Zellbildes gesehen werden:

- Ein unauffälliges Zellbild kann sehr kernreich sein, wie wir es besonders bei Punktaten aus Fibroadenomen kennen. Gerade bei den Punktaten aus Fibroadenomen findet man zum Teil erhebliche Kernvariationen der

Duktusepithelien, jedoch überschreitet die Kerngröße meist nicht 11  $\mu\text{m}$  ( Erythrozytendurchmesser 7,5  $\mu\text{m}$  ). Auch die Kerndurchmesser von apokrinen Zellmetaplasien können erhebliche Unterschiede aufweisen.

- In den Kernen sonst unauffälliger Duktusepithelien und Myoepithelien findet man gelegentlich Vakuolen.
- Durch hormonelle Einflüsse, wie z.B. eine Schwangerschaft, kann es zu einer vermehrten Vakuolisierung der Kerne, zu Mehrkernigkeit der Schaumzellen, zu einer Vergrößerung der Duktusepithelien und zu deutlich sichtbaren Nukleoli in den Epithelkernen kommen.

#### *Das zweifelhafte Zellbild*

Der Begriff das „zweifelhafte Zellbild“ bedeutet, dass man bei dem vorliegenden Präparat keine sichere Aussage machen kann. Das zytologische Bild lässt sich nicht sicher interpretieren und könnte bei folgenden Befunden zu der Aussage „zweifelhaftes Zellbild“ führen:

- Wenige Zellen, die zum Teil verändert erscheinen ( vergrößert oder polymorph ). Eine Ähnlichkeit mit Tumorzellen hinsichtlich der Kerngestalt und Kerngröße kann gegeben sein.
- Alle Kerne sind verändert, meist vergrößert, Nukleolen sind sichtbar und vergrößert. Ursache kann hormonell oder entzündlich bedingt sein oder eine Reaktion auf einen Fremdkörper darstellen.
- Neben einem hohen Anteil normal aussehender Kerne gibt es eine beachtliche Menge deutlich vergrößerter Kerne, die zum Teil zusätzlich noch eine gewisse Polymorphie zeigen, wie man es gelegentlich bei Fibroadenomen, proliferierenden Mastopathien und bei einem Carcinoma in situ lobulare sehen kann.
- Hoher Anteil von Histozyten, deren Kerne sehr größenvariabel sind. Meist sind die Kerne von einem blassen, feinvakuoligen unscharf begrenzten Zytoplasma umgeben. Gerade durch ihre Kerngröße sind die Histozyten oft nur sehr schwer von Tumorzellkernen zu unterscheiden.

- Das kleinzellige Mammakarzinom, dessen Zellkerne hinsichtlich der Größe von normalen Duktusepithelien kaum zu unterscheiden sind. Dieses Karzinom ist sehr selten
- Bei manchen Karzinomen bieten die Zellkerne ein monomorphes Bild und erschweren so ihre Identifizierung als Tumorzellkerne.

Bei all diesen beschriebenen Zellbildern besteht die Möglichkeit, die Gutartigkeit der Erkrankung nicht zu erkennen und eine falsch- positive Aussage zu machen, oder aber die Tumorzellen als solche nicht zu identifizieren und eine falsch- negative Aussage zu machen

#### *Tumorzellen*

Der Begriff „Tumorzellen“ ist eine eindeutige Aussage über die Dignität, die beinhaltet, dass es sich bei der Gewebsveränderung um ein Karzinom, ein Sarkom, eine Metastase oder ein Rezidiv handelt. Das zytologische Bild der Tumorzellen unterscheidet sich meist so erheblich vom zytologischen Bild einer gutartigen Veränderung, dass in einem Großteil der Fälle die zytologische Diagnose auf den ersten Blick gestellt werden kann.

#### *Material nicht auswertbar*

Von einer zytologischen Befundung sollten ausgeschlossen werden:

- Schlecht ausgestrichene Punktate
- Mangelhaft fixierte Ausstriche
- Schlecht gefärbte Punktate
- Zellmaterial, das nur in Klumpen zur zytologischen Untersuchung vorliegt
- Mangelhaft gekennzeichnete Punktate
- Punktate von soliden Tumoren, deren Ausstrich zellfrei ist.

Ein zellfreies Punktat ist kein Punktat, das dem Begriff „unauffälliges Zellbild“ gerecht wird. Man kann das geringe Vorliegen mit stark fibrosierten Brustdrüsenveränderungen oder ähnlichem erklären, sollte jedoch in diesem Fall den Befund anderweitig abklären.

## **6. Diagnostische Fallen**

### **6.1. Risiko einer falsch-positiven Diagnose (78,83,84)**

#### *Atypische epitheliale Hyperplasie*

Die große Zahl von Epithelzellen, von denen ein Teil vergrößerte atypische Kerne zeigt, kann den Verdacht auf einen malignen Tumor lenken. Neben einer möglichen Anisokaryose und einer unregelmäßigen Lagerung der Kerne findet man jedoch keine Dissoziation. Die Kernoberfläche ist regelmäßig und glatt, die Nukleoli sind nicht prominent ( Ausnahme in oxyphilen Zellen ). Doch sollte die Anwesenheit von nackten bipolaren Kernen vor einer positiven Diagnose bewahren.

Bei etwas deutlicher epithelialer Atypie sollte eine histologische Klärung empfohlen werden, da es zeitweilig schwierig bis unmöglich ist, zytologisch zwischen der atypischen Hyperplasie, dem lobulären Carcinoma in situ, dem kleinzelligen duktalem Carcinoma in situ und einigen hochdifferenzierten invasiven Karzinomen, z.B. dem tubulären Karzinom, zu unterscheiden. Ist dieses Zellbild mit zwei Zellpopulationen vorhanden, darf man nie eine definitive Malignitätsdiagnose stellen, unabhängig von einer eventuellen epithelialen Atypie.

#### *Fibroadenom*

Epitheliale Veränderungen können bei manchen Fibroadenomen außerordentlich alarmierend aussehen. So zeigen einige Fibroadenome, vor allen Dingen in der Wachstumsphase, deutliche Kernvergrößerungen mit Anisokaryose, die durch Quetsch- oder Antrocknungsartefakte noch verstärkt werden können. Solche Bilder können zu falsch-positiven Befunden führen. Zusätzlich können Epithelverbände durch zu starken Druck beim Aufstreichen

des Materials aufgebrochen sein, was oft eine Zelldissoziation wie bei malignen Veränderungen vortäuscht.

Eine falsch-positive Diagnose lässt sich nur dadurch vermeiden, dass man das Übersichtsbild genau betrachtet und insbesondere die Anwesenheit von nackten Bipolaren als Hinweis einer gutartigen Veränderung registriert. Das myxoide Stroma als Charakteristikum für ein Fibroadenom ist ebenfalls ein hilfreiches Kriterium.

#### *Papilläre Läsionen*

Es ist schwierig, das gut differenzierte papilläre Karzinom, in situ oder invasiv, vom intraduktalen Papillom zu unterscheiden. Das Vorkommen von myoepithelialen Kernen legt die Diagnose des gutartigen Papilloms nahe, während die Kernvergrößerungen, die Kernpolymorphie, ein schlechter Zellzusammenhalt und das nekrotische Material eher ein malignes Geschehen favorisieren. Auch ist es nicht möglich, sich nur aufgrund der zytologischen Kriterien festzulegen, ob ein gut differenziertes papilläres Karzinom invasiv oder nicht invasiv ist. Aus diesen Gründen ist eine zytologische Diagnose eines papillären Tumors nur als vorläufig zu sehen, die endgültige Diagnose bleibt der Histologie vorbehalten. (75)

#### *Regenerative epitheliale Atypie*

Bei Anwesenheit von Entzündungszellen, insbesondere Granulozyten, sollte eine epitheliale Veränderung mit Vorsicht interpretiert werden.

#### *Schwangerschaft und Laktation*

Das Zellbild mit verstreut liegenden Zellen kann bei geringer Vergrößerung durchaus an ein Karzinom erinnern. Doch sprechen die gleichförmig runden Kerne, das unauffällige Chromatin und vor allem die Fettsekretion im Hintergrund für ein gutartiges Geschehen.

*Veränderungen des duktales Epithels in Zysten*

Duktales Epithelzellen vom oxyphilen Typ, wie man sie in Zystenflüssigkeit findet, können sehr auffällig aussehen. Wenn die Flüssigkeit nicht hämorrhagisch ist und nach Entleerung der Zyste kein Tastbefund mehr zu erheben ist, ist die Wahrscheinlichkeit einer malignen Veränderung verschwindend gering. (23)

*Hautanhangsgebilde*

Die Zellbilder eines Syringocystadenoma papilliferum imitiert das Bild eines Mammakarzinoms.

**6.2. Risiko einer falsch-negativen Diagnose***Tumoren mit zentraler Nekrotisierung oder Sklerosierung*

Die Ausstriche sind nahezu zellfrei. Die Unterscheidung zwischen einem szirrhösen Karzinom und einem sklerosierendem Fibroadenom sowie zwischen einem nekrotischen Tumoranteil und einer Duktektasie kann eine histologische Klärung erforderlich machen.

*Ein kleines Karzinom, das durch eine gutartige Läsion verdeckt wird*

Die gutartige Läsion könnte etwa ein Lipom, eine Zyste oder eine knotige Fibroadenose sein. Dieses Problem kann man nur bewältigen durch regelmäßige mammographische Untersuchungen.

*Hochdifferenziertes Karzinom*

Insbesondere tubuläre Karzinome können ein Problem darstellen, da viele tubuläre Karzinome ein lockeres, zellreiches Stroma ähnlich dem normalen intralobulären Bindegewebe haben. In Ausstrichen solcher Tumoren sind oft isolierte, nackte Zellkerne enthalten, die wahrscheinlich aus diesem Stroma stammen.

Gelegentlich enthalten tubuläre Karzinome große zusammenhängende Sheets von epithelialen Zellen. Das kann zur Fehldiagnose Fibroadenom führen, insbesondere da sowohl die Kernvergrößerungen als auch die Atypien in beiden Läsionen vorkommen können. Allerdings fehlen die isoliert liegenden Bipolaren oder sind nur vereinzelt vorhanden und Fragmente von myxoidem Stroma.

In den meisten Fällen ist das Gesamtbild jedoch ausreichend atypisch, um eine histologische Klärung zu empfehlen.

*Kleinzelliges Karzinom*

Zellen des infiltrierenden lobulären Karzinoms haben oft einheitlich kleine Kerne bei geringem Zellgehalt wegen des desmoplastischen Stromas.

Anhand dieser Zellarmut mit den kleinen Verbänden und den auch möglich vorhandenen isolierten nackten Zellkernen, kann dies leicht für eine gutartige Mammadysplasie gehalten werden. Lobuläre Karzinome stellen die Mehrheit der falsch negativen Diagnosen in der Mammazytologie, wenn man technisch unbrauchbare Punktate nicht mit einrechnet. (54,58,61)

Die unregelmäßige Kernform, die Tendenz, Reihen oder Verbände mit Abplattung der Kerne ( nuclear moulding ) zu bilden, und das Fehlen von nackten Bipolaren sind diagnostische Kriterien, die wegweisend für ein malignes Geschehen sind.

Des Weiteren ist auch die Unterscheidung zwischen einem lobulären und duktalem Karzinom nicht immer möglich, da ebenso manche duktalem Karzinome gleichförmige kleine Tumorzellen aufweisen.

*Komplexe proliferative Läsionen*

Bei undeutlich umschriebenen komplexen Läsionen mit epithelialer Hyperplasie mit oder ohne Atypie, die kleine Anteile eines In situ- oder auch invasiven Karzinoms enthalten können, kann man nicht sicher von einer repräsentativen Zellgewinnung ausgehen. Ein enges Zusammenspiel mit klinischem und mammographischem Befund ist unabdingbar.

Die Punktionszytologie als ein wesentliches und bedeutsames Instrument der präoperativen Diagnostik ist reichlich untersucht worden. Doch gerade angesichts der umfassenden Literatur, die die Bedeutsamkeit der Punktionszytologie unterstreicht (1,7,18,19,22,24,29,30,55,64,74,94,105,108), stellt sich die Frage, ob es nicht noch andere Möglichkeiten gibt, die zytologische Diagnostik im klinischen Alltag zu nutzen.

Gibt es neben der punktionszytologischen Technik noch andere Möglichkeiten an Zellmaterial für Untersuchungen zu gelangen?

Muß die Zytodiagnostik auf die Ebene der präoperativen Diagnostik beschränkt sein?

Oder kann sie noch von weiter reichendem Nutzen sein?

Wong et al (107) untersuchten, ob die Imprintzytologie eine zuverlässige Methode darstellt, Zellen von Nebenschilddrüsengewebe zu gewinnen und durch eine anschließende zytologische Untersuchung eine valide Diagnose zu bekommen. Hierzu wurden Imprintpräparate von 15 Nebenschilddrüsengeweben, 10 Schilddrüsengeweben, 8 lymphoretikulären Geweben und von zwei Fettgeweben angefertigt. Diese wurden dann unabhängig voneinander von zwei Untersuchern, einer davon mit nur begrenzter zytologischer Erfahrung befundet. Die sehr hohe Treffgenauigkeit dieser Studie unterstreicht die Notwendigkeit, die Imprintzytologie als weitere Zusatzalternative zur Zellgewinnung näher zu betrachten. So wird beispielsweise die Anwendungsmöglichkeit der Imprintzytologie im intraoperativen Bereich gesehen. Im Vergleich zur Gefrierschnitttechnik sind die Imprintpräparate schneller, günstiger und unter einem technisch weniger aufwendigen Verfahren zu gewinnen. Zudem wird das untersuchte Gewebe in seiner Intaktheit unbeschadet belassen und steht für weitere Untersuchungen zur Verfügung. (95)

Die klassischen Färbemethoden auf dem Gebiet der Mammadiagnostik stellen die Methoden nach Papanicolaou und die May-Grünwald-Giemsa-Färbung dar. Diese benötigen jedoch viel Zeit, bis sie ihren endgültigen Färbeefferkt erlangt

haben. In der Zwischenzeit wurden mehrere Färbemethoden entwickelt, die eine Befundung von Zellmaterial innerhalb kürzester Zeit erlauben. Im Karolinska Institut Stockholm wird seit geraumer Zeit eine Färbemethode im Zusammenhang mit Mammapunktionszytologien verwendet, die innerhalb weniger Minuten das Erstellen einer zytologischen Diagnose ermöglicht.

Angesichts dieser Entwicklungen stellen sich uns mehrere Fragen:

1. Stellt die Imprintzytologie eine geeignete Methode dar, ausreichendes Zellmaterial von intraoperativen Mammapräparaten zu gewinnen?
2. Ist eine Schnellfärbemethode imstande, valide Aussagen innerhalb kürzester Zeit zu garantieren?
3. Kann im Zusammenschluß eine intraoperativ gewonnene Imprintzytologie, die mit einer Schnellfärbung behandelt wird, valide Aussagen treffen und somit der histologischen Schnellschnittdiagnose von benefit sein?

Im Zuge der aufkommenden Fragen wurde ein Studienkonzept entwickelt und folgende These aufgestellt:

**„Ergänzende zytologische Schnelldiagnose zur histologischen Schnellschnittdiagnose bringt einen diagnostischen Vorteil“.**

## **Ergänzende zytologische Schnelldiagnose zur histologischen Schnellschnittdiagnose bringt einen diagnostischen Vorteil**

Um die Frage zu klären, ob eine zusätzliche zytologische Diagnose zur histologischen Schnellschnittuntersuchung von Vorteil ist, wird bei Patientinnen, die zur histologischen Abklärung eines Mammabefundes operiert werden, eine Imprintzytologie durchgeführt.

Nach Befundung des mit der Schnellfärbung behandelten Imprintes, wird diese mit der histologischen Schnellschnittdiagnose, der histologischen Enddiagnose, sowie dem Befund des mit der konventionellen Färbung behandelten Imprintes verglichen.

Ebenso werden die üblichen Personaldaten und bedarfsweise Mammographiebefunde und Sonographiebefunde erst nach erfolgter zytologischer Beurteilung in einem eigens kreierten Datenblatt vermerkt.

### **1. Patientenkollektiv**

Das Patientenkollektiv entspricht dem Patientengut einer universitären Frauenklinik mit Mammazentrum.

Die Gemeinsamkeit des Kollektives besteht in der Notwendigkeit einer operativen Abklärung eines Mammabefundes. Hierbei finden keine weiteren Vorselektionen statt. Altersangaben der Patientinnen, vorhandene Ergebnisse von Voruntersuchungen ( Sonographie, Mammographie ) und die klinische Verdachtsdiagnose sind Parameter, die erst nach der zytologischen Schnellfärbung und deren Beurteilung bekannt werden.

## **2. Datenblatt**

Zu Beginn der Studie wurde ein Datenblatt ( **Abbildung 11** ) entwickelt, auf dem sämtliche Untersuchungsbefunde, sowie vorbestehende Befunde der Patientinnen vermerkt werden können.

Auf diese Weise wird ein anschließender Vergleich der Ergebnisse der verschiedenen Methoden erleichtert.

Nachdem der Befund der Schnellfärbung des Imprintes vorliegt und dieser vermerkt wurde, werden die restlichen Resultate in das Datenblatt übernommen und können nun einem anschließenden Vergleich unterzogen werden.

## **3. Imprint**

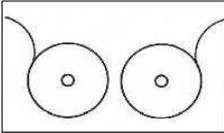
Ein abzuklärender Mammabefund, der als Schnellschnitt in die Pathologie gelangt, wird vom Pathologen eröffnet und ein Objektträger sanft auf die Stelle des verdächtigen Areals getupft.

Ziel dieses Vorganges ist es, möglichst die Zellen, die verdächtig sind, auf den Objektträger zu platzieren und eine weitere Untersuchung anzuschließen.

Dabei werden für jedes abzuklärende Präparat vier Objektträger mit dem so gewonnenen Zellmaterial bereitet. Die ersten beiden Objektträger werden mit konventionellen Färbemethoden behandelt, wohingegen der dritte und vierte Objektträger mit der Schnellfärbung gefärbt wird.

Es wird somit einerseits versucht herauszufinden, ob das Gewinnen von Zellmaterial mit der Imprintmethodik aussagekräftig ist und andererseits, ob die Schnellfärbung in Kombination mit der Imprinttechnik eine schnellschnittadäquate Aussage liefern kann.

Abbildung 11 : Datenblatt

	Nr.	
<b>Imprint</b>		
<p><b>Name</b> : .....</p> <p><b>Vorname</b> : .....</p> <p><b>Geburtsdatum</b> : .....</p> <p><b>Klinik</b> : .....</p>		
<b>Mammographie</b>		
<input type="checkbox"/> ..... ..... .....		
<b>Sonographie</b>		
<input type="checkbox"/> ..... ..... .....		
<b>Imprint</b>		
Quick stain <input type="checkbox"/> Pap.+MGG <input type="checkbox"/>		
Abnahmeort Tumor <input type="checkbox"/> Ränder <input type="checkbox"/> Lymphknoten <input type="checkbox"/> Sentinel LKN <input type="checkbox"/>		Bild ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>
Zytologische Diagnose <input type="checkbox"/> Quick stain ..... ..... ..... <input type="checkbox"/> Pap.+MGG ..... ..... .....		
<b>Histologische Schnellschnittdiagnose</b>		
<input type="checkbox"/> ..... ..... ..... .....		
<b>Endgültige histologische Diagnose</b>		
<input type="checkbox"/> ..... ..... ..... .....		
Datum :		

#### **4. Färbung**

Im Karolinska Institut in Stockholm/Schweden wird seit geraumer Zeit eine Schnellfärbung basierend auf Giemsa und Grünwald verwendet, mit der Punktionszytologien gefärbt und umgehend danach befundet werden können. Diese wurde von uns modifiziert, um eine Schnellfärbung von Imprintzytologien vornehmen zu können.

##### **Quick stain – Färbung**

###### **1.Schritt:**

- May-Grünwald ( 2/3 ) und Methanol ( 1/3 ) mischen (1)
- Giemsa und Aqua dest. im Verhältnis 1:1 mischen (2)

###### **2.Schritt:**

Präparat mit der Lösung (1) bedecken und 2 min einwirken lassen

###### **3.Schritt:**

Präparat **gut** mit Aqua dest. abspülen

###### **4.Schritt:**

Präparat mit der Lösung (2) bedecken und 2 min einwirken lassen

###### **5.Schritt:**

Präparat **gut** mit Aqua dest. abspülen

Unmittelbar nach dem letzten Vorgang kann das Präparat befundet werden.

Diese Schnellfärbung ermöglicht es uns, innerhalb kürzester Zeit, ca. 5 min, eine Beurteilung eines zytologischen Präparates durchzuführen.

Im Vergleich zu konventionellen Färbemethoden, der MGG ( May-Grünwald-Giemsa )- Färbung oder der Färbemethode nach Papanicolaou, die einen längeren Zeitraum zur Ausbildung ihres vollen Färbeeffektes benötigen, bedeutet dies einen erheblichen Zeitgewinn und somit die Aussicht auf weitere Anwendungsmöglichkeiten.

#### **4.1 Verdünnungsreihe**

Um für unsere Zwecke, der zytologischen Befundung eines Mammaimprintes, das optimale Mischungsverhältnis zu erlangen, haben wir eine Verdünnungsreihe aufgestellt.

Hierzu wurden von zwei Patientinnen Imprintpräparate angefertigt und mit den Mischungsverhältnissen

- May-Grünwald : Methanol im Verhältnis 2 :1
- May-Grünwald : Methanol im Verhältnis 3 :1
- May-Grünwald : Methanol im Verhältnis 4 :1

gefärbt und anschließend in ihrer Qualität und Aussagekraft miteinander verglichen.

Hierbei stellten wir fest, dass ein Mischungsverhältnis von May-Grünwald : Methanol im Verhältnis 2 :1 den erforderlichen Kriterien am besten gerecht wird. Dieses Verhältnis setzt man am geeignetsten dadurch um, indem man für zwei Objektträger ( mit dem zytologischen Material eines Patienten ) 4 ml May-Grünwald- Lösung und 2 ml Methanol verwendet. So gewährleistet man eine

gleichmäßige Bedeckung des Objektträgers und hält gleichzeitig den ökonomischen Verbrauch niedrig.

Für die 1:1 Mischung von Giemsa und Aqua dest. halten wir eine Menge von jeweils 4 ml für optimal.

#### **4.2 Optimierung des Färbevorganges**

Nach der Befundung von 10 Patientinnen im Laufe der Studie versuchten wir die bis zu diesem Zeitpunkt erreichten Färbeergebnisse zu verbessern. Die Ergebnisse und die Qualität war zwar recht gut, dennoch war eine gelegentlich auftretende Überfärbung von Zellen und ein verfärbter Hintergrund zu bemängeln.

Durch eine Intensivierung des Abspülvorganges mit Aqua dest versuchten wir dieses Problem zu beheben, was auch eindrucksvoll gelang.

Eine weiterhin sporadisch auftretende Überfärbung von Zellen und Zellgruppen führten wir auf Färbegeschehen zurück, die mit dem Material und vor allem der Dichte dessen zusammenhängen und nicht auf den Färbevorgang schließen lassen.

Es war jederzeit möglich, bei ausreichendem Material, eine geeignete Färbung zu erreichen.

#### **4.3 Erweiterung des Färbevorganges**

Im Verlauf der Studie stellten wir fest, dass das Erkennen von Fibroadenomen die Hauptschwierigkeit in der Befundung darstellt. Aus diesem Grunde suchten wir nach Möglichkeiten, die ein Erkennen einfacher gestalten.

Nachdem 68 Patientinnen befundet wurden, haben wir mit der Mayers-Hämalaun- Färbung ein weiteres Färbeelement in den Färbevorgang aufgenommen.

Die Mayers-Hämalaun-Lösung färbt Myoepithelien in den Fibroadenomverbänden an. Dadurch ist es für den beurteilenden Arzt einfacher,

diese als solche zu erkennen und somit die Spezifität dieser Methode zu erhöhen. Dazu muss die Mayers-Hämalaun-Lösung jedoch vorher filtriert werden.

Um den bisherigen Verlauf der Studie nicht ganz zu ändern, wurde die zusätzliche Mayers-Hämalaun-Färbung folgenderweise ins Programm übernommen:

Nach dem Imprint wird eins der zwei Objektträger, die für die Schnellfärbung vorgesehen sind mit der filtrierten Mayers-Hämalaun-Lösung für wenige Sekunden bedeckt und dann mit einer bereiteten 2%igen Pufferlösung abgespült. Unmittelbar danach wird auch dieser Objektträger mit der Schnellfärbung behandelt und anschließend bewertet.

**Abbildung 12:** Fibroadenomverband ohne Mayers-Hämalaun,  
1:160 Vergrößerung

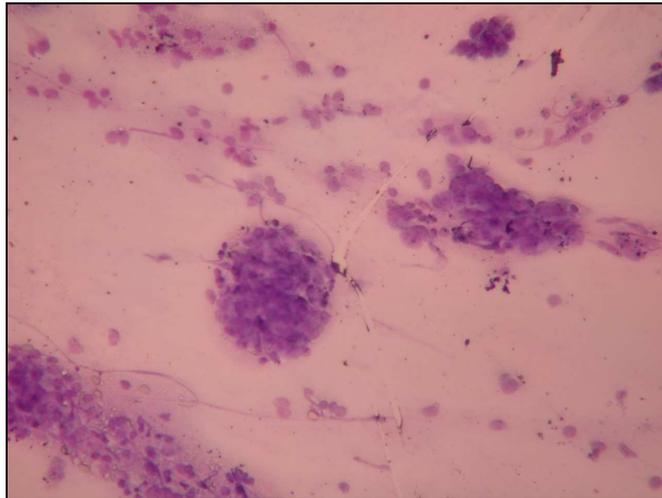
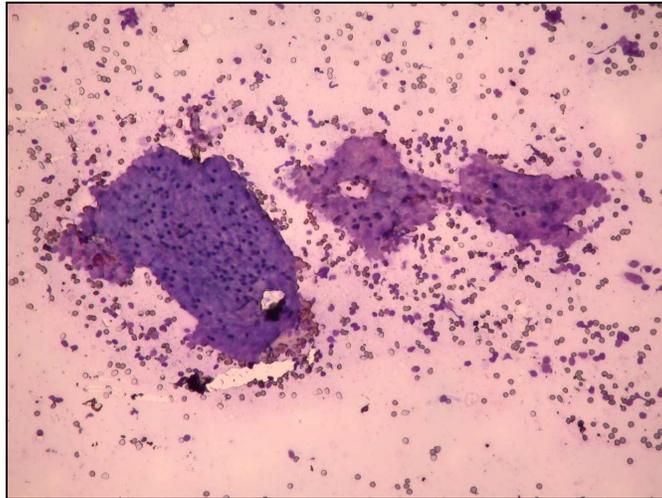


Abbildung 13: **Fibroadenomverband mit Mayers-Hämalaun**  
( bessere Darstellung der Myoepithelien ) ,  
1:160 Vergrößerung



## 5. Ablauf

Um statistisch korrekte Schlussfolgerungen ziehen zu können, wurde der Ablauf so gestaltet, dass der Zytologe, der die Diagnose stellt, keine Vorinformationen über das Imprintpräparat einer Patientin erhält. Weder das Alter der Patientin, die klinische Verdachtsdiagnose, noch der sonographische oder der mammographische Vorbefund sind bekannt.

Auf diese Weise wird gewährleistet, dass nur anhand von zytologischen Kriterien eine Diagnose gestellt wird und somit eine Aussage über die Sensitivität und Spezifität dieser Methode getroffen werden kann.

### *Material*

Wenn eine Patientin aufgrund eines Mammabefundes operiert wird, wird dieser vom Operateur entfernt und als Schnellschnitt, mit der Bitte um histologische Abklärung, in die Pathologie gebracht.

Der Pathologe färbt das Präparat mit Tusche an, um sich so in einer folgenden mikroskopischen Untersuchung anhand der Tuschemarkierungen einen besseren Eindruck über die Präparatgrenzen machen zu können. Danach eröffnet er das Präparat und kann nun schon makroskopisch wichtige Aussagen über das Präparat treffen.

Einerseits gilt es, die Dignität des Präparates zu bestimmen und andererseits die Frage zu klären, ob das Präparat im Gesunden entfernt wurde.

Um die Dignität beurteilen zu können, wird versucht, den Schnitt so zu setzen, dass das Tumorzentrum getroffen wird. Anhand von Konsistenz und Aussehen kann nun makroskopisch und nach Anfertigung von Gefrierschnitten mikroskopisch eine Schnellschnittdiagnose getroffen werden. Für die zytologische Beurteilung ist es ebenso von Bedeutung, dass das Tumorzentrum getroffen wird, denn nur so können für den Imprint repräsentative Zellen gewonnen werden.

Weiterhin werden knapp am Resektionsrand ein weiterer oder mehrere weitere Schnitte gesetzt. Anhand des makroskopischen Sicherheitsabstandes zum gesunden Gewebe und nach der mikroskopischen Untersuchung kann beurteilt werden, ob der Tumor im Gesunden entfernt wurde.

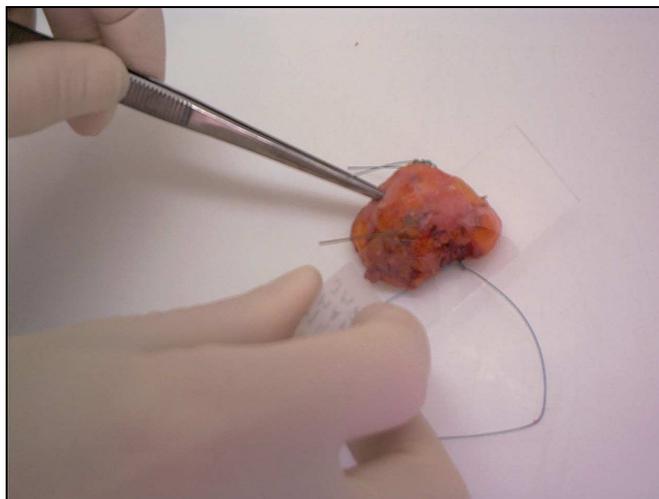
Nachdem der Pathologe den Tumor eröffnet hat, kann vom Tumorzentrum ein Imprint gewonnen werden. Dabei wird das Präparat mit sanftem Druck auf den Objektträger gebracht ( je nach Beschaffenheit auch umgekehrt ) und es werden auf diese Art die zu untersuchenden Zellen gewonnen. Je nach Technik bzw. Beschaffenheit des Tumors kann dies durch einfaches Tupfen oder wenn nötig durch Streifen auf den Objektträger geschehen. Dies ist ein sehr wichtiger Vorgang, denn hier wird der Grundstein für eine effektive zytologische Befundung gelegt, da je nach Qualität der Ausführung eine mehr oder weniger ausreichende Anzahl von Zellen erfasst wird.

Die Sicherheit der Befundung wird indes dadurch erhöht, dass pro Patient zwei Imprintpräparate hergestellt werden. Somit werden insgesamt vier Imprintpräparate angefertigt, wobei die ersten beiden für die konventionelle Färbung und die anderen für die Schnellfärbung vorgesehen sind.

**Abbildung 14:** Schnellschnittpräparat



**Abbildung 15:** Gewinnen einer Imprintzytologie durch sanftes Tupfen



### *Färbung*

Die hergestellten Mamma- Imprintzytologien der Patientin können nun gefärbt werden.

#### ➤ Zytologische Schnellfärbung

Eines der für die Schnellfärbung vorgesehenen Objektträger wird mit der filtrierten Mayers-Hämalaun-Lösung für wenige Sekunden bedeckt und danach mit der Pufferlösung sorgfältig abgespült.

Daraufhin wird dieser und der andere für die Schnellfärbung vorgesehene Objektträger mit der vorbereiteten Lösung (1), dem Gemisch aus 4 ml May-Grünwald und 2 ml Methanol, flächig bedeckt.

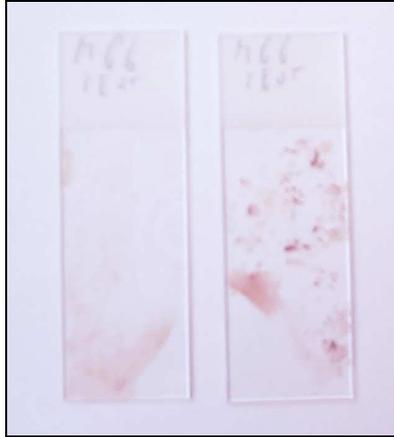
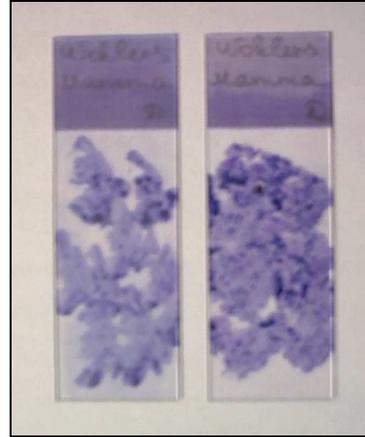
Nach 2 min wird mit Aqua dest. intensiv und sorgfältig gespült, um eine optimale Ausgangsposition für die nachfolgende Befundung zu schaffen.

Anschließend wird mit der Lösung (2), dem 1:1 Gemisch aus Giemsa und Aqua dest. ( jeweils 4 ml ), wiederum für 2 min gefärbt.

Unmittelbar nach der nochmaligen intensiven Spülung mit Aqua dest. kann der Befund erhoben werden.

#### ➤ Konventionelle MGG/ Pap- Färbung

Die zwei für die konventionelle MGG/ Pap- Färbung vorgesehenen Imprintpräparate werden den Zytologieassistentinnen übergeben. Diese färben die Imprintpräparate entsprechend der konventionellen Methoden nach Papanicolaou und der hämatologischen MGG-Färbung. Das mit der MGG-Färbung behandelte Präparat kann schon nach 30 min befundet werden.

**Abbildung 16:** ungefärbtes Imprintpräparat**Abbildung 17:** gefärbtes Imprintpräparat

### *Diagnosenstellung*

Die gefärbten Schnellschnittpräparate werden vom Zytologen befundet. Hierbei trifft er lediglich anhand der zytologischen Kriterien eine Diagnose, ohne über etwaig bestehende Vorbefunde oder Angaben über die Patientin zu verfügen. Dem Pathologen, der die Schnellschnittdiagnose treffen muss, sowie dem Zytologen, der die ersten beiden Imprintzytologien, die mit der konventionellen Färbung behandelt wurde, diagnostiziert, sind Angaben über die Patientin und vorhandene Vorbefunde bekannt.

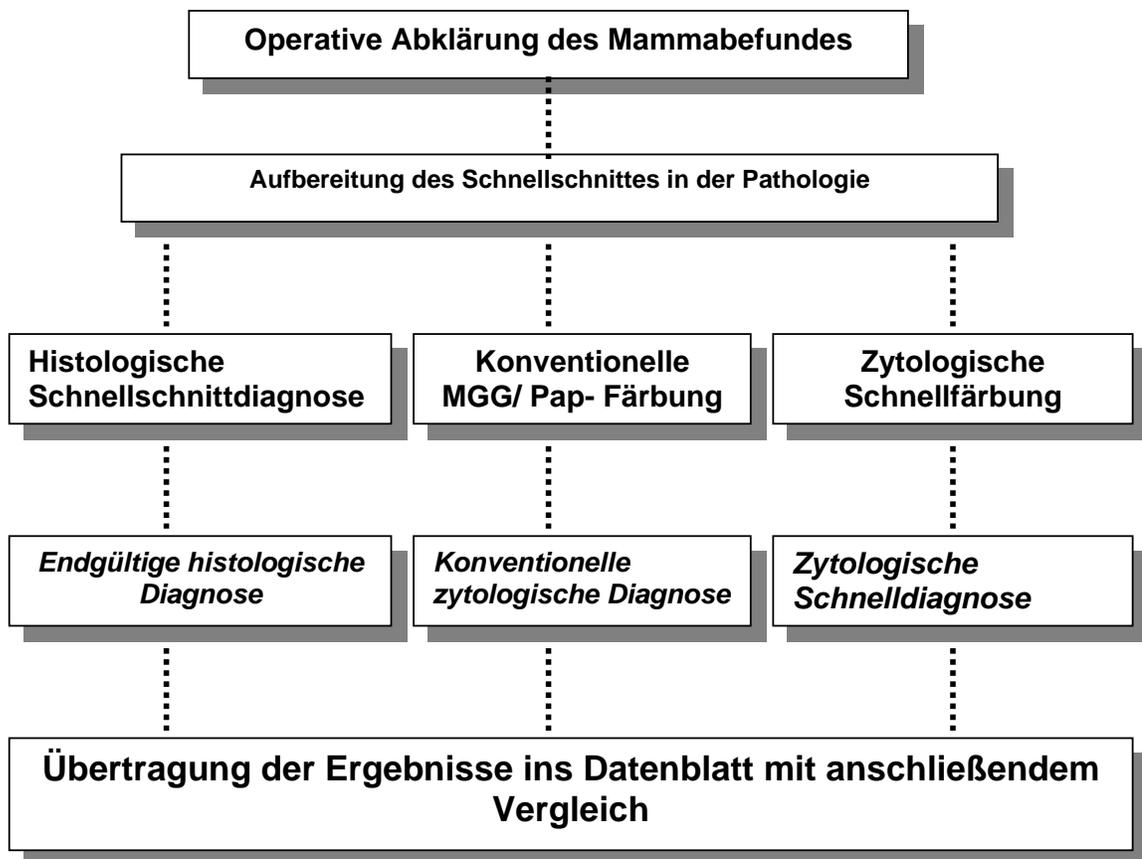
### *Retrospektiver Vergleich*

Die Diagnose der mit der Schnellfärbung behandelten Imprintzytologie wird in das erstellte Datenblatt vermerkt. Erst nach diesem Schritt werden die Schnellschnittdiagnose des Pathologen, die endgültige histologische Diagnose und der Befund des mit der konventionellen Färbung behandelten Imprintpräparat in das Datenblatt übernommen.

Des weiteren werden sämtliche Personalangaben der Patientin, sowie vorhandene Vorbefunde, wie Sonographiebefund und Mammographiebefund, notiert.

Anhand dieser Angaben können Vergleiche zwischen den einzelnen Methoden der Diagnosenstellung gezogen werden.

**Abbildung 18:** Ablauf



**1. Patientenkollektiv**

Bei 111 Patientinnen wurde eine Imprintzytologie im Rahmen eines operativen Eingriffs an der Mamma durchgeführt und befundet.

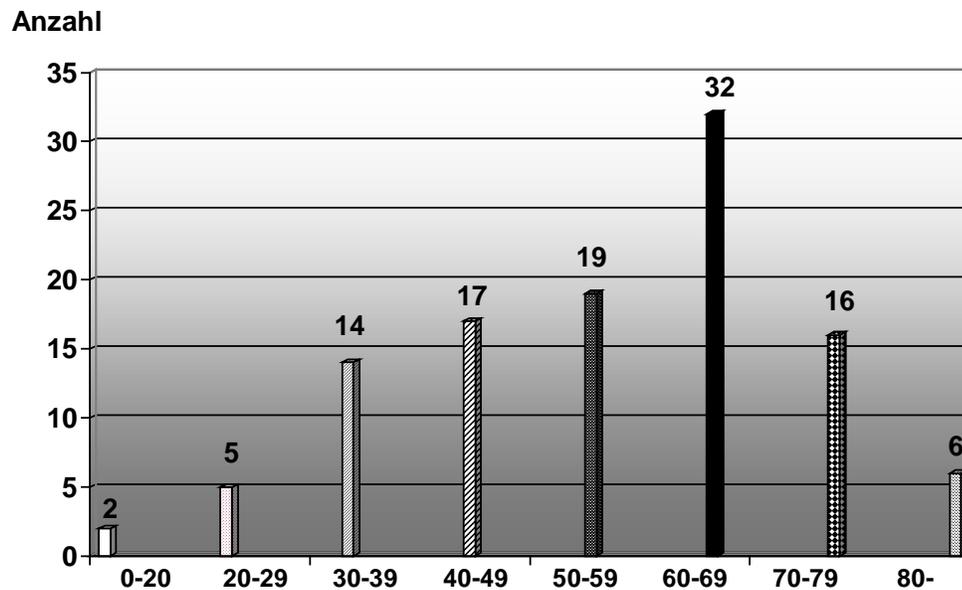
Die Ergebnisse wurden mit der histologischen Schnellschnittdiagnose, der histologischen Enddiagnose und der zytologischen Routinediagnostik verglichen.

*Alter der Patientinnen*

Die Patientinnen waren zwischen 19-91 Jahre alt.

Die zahlenmäßig größte Altersschicht stellen die Frauen zwischen 60-69 Jahren dar, von denen 32 diagnostiziert werden mussten. Weiterhin mussten 19 Frauen zwischen 50-59 Jahren, 17 zwischen 40-49 Jahren, 16 zwischen 70-79 Jahren, 14 zwischen 30-39 Jahren und 6 über 80 Jahren operativ abgeklärt werden.

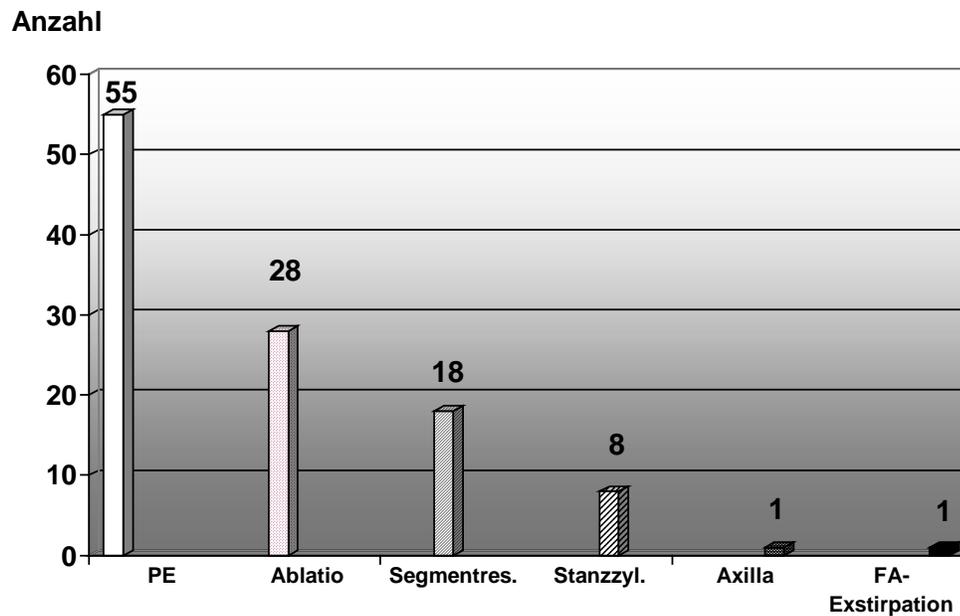
Lediglich 5 zwischen 20-29 und 2 Patientinnen unter 20 Jahren kamen mit abklärungsbedürftigem Mammabefund zur Operation.

**Diagramm 1:** Anzahl der Patientinnen pro Altersgruppe

#### *Operationstyp*

Die Operation kann unter verschiedenen Gesichtspunkten mehr oder weniger radikal durchgeführt werden.

Die Mehrzahl der Patientinnen ( insgesamt 55 ) erhielt eine Probeexzision. Darüber hinaus wurde die histologische Abklärung im Verlaufe von Ablationen ( 28 ), Segmentresektionen im Zuge einer brusterhaltenden Therapie ( 18 ) sowie Exzisionen aus Stanzzy lindern ( 8 ) notwendig. Lediglich ein Axillenpräparat und eine Fibroadenomexstirpation mussten histologisch aufgearbeitet werden.

**Diagramm 2:** Anzahl der durchgeführten Operationstypen

#### *OP-Indikation pro Altersgruppe*

Im Vergleich fällt auf, dass in bestimmten Altersgruppen eine Häufung entsprechender Operationsdurchführungen gefunden wird.

Von den 55 durchgeführten Mamma- Probeexzisionen wurden allein 13 bei Frauen zwischen 50 und 59 Jahren durchgeführt. Bei den 60-69 Jährigen stellte dies insgesamt 12 mal, bei den 40-49 Jährigen 9 mal die Therapie der Wahl dar.

8 Probeexzisionen wurden bei Patientinnen zwischen 30 und 39, bei Frauen zwischen 70 und 79 7 mal notwendig. Bei den 20-29 Jährigen wurde nur viermal, bei den Frauen unter 20 nur zweimal eine Probeexzision nötig. Keine Probeexzision wurde bei Patientinnen, die älter als 80 sind, durchgeführt.

Es mussten insgesamt 28 Ablationen durchgeführt werden. 12 Ablationen entfallen auf Patientinnen, die zwischen 60 und 69 Jahre alt sind. 5 Ablationen wurden bei den über 80 Jährigen, 4 bei den 30-39 Jährigen, jeweils 3 bei den

40-49 und den 70-79 Jährigen und lediglich eine bei den 50-59 Jährigen gemacht.

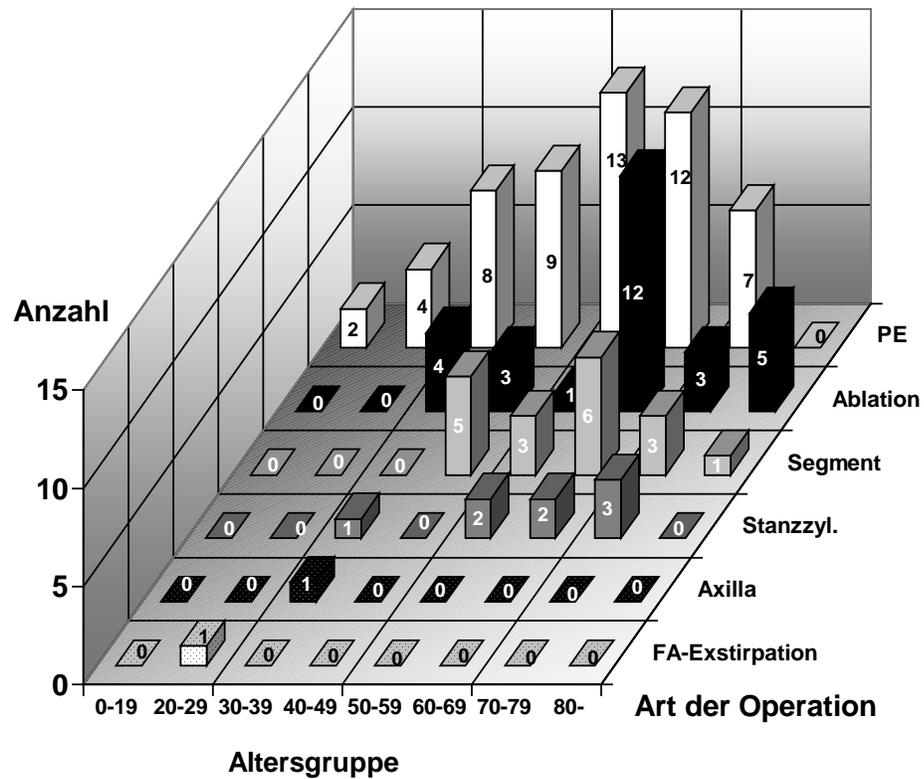
Keine Ablatio ist bei Patientinnen unter 30 notwendig gewesen.

Im Rahmen einer brusterhaltenden Therapie ( BET ) wurde insgesamt 18 mal eine Segmentresektion durchgeführt. 6 mal stellte dies bei den 60-69 alten Frauen, 5 mal bei den 40-49 Jahre alten Frauen, jeweils 3 mal bei den 50-59 und den 70-79 Jahre alten Frauen und einmal bei Frauen über 80 Jahren die Methode der Wahl dar. Bei Patientinnen, die jünger als 40 waren, wurde keine Segmentresektion durchgeführt.

Von den 8 Stanzzyklindern, die entnommen wurden, wurden bei Frauen zwischen 70 und 79 Jahren 3, bei Frauen zwischen 50-59 und 60-69 jeweils 2 und eine bei einer Frau zwischen 30-39 Jahren entnommen.

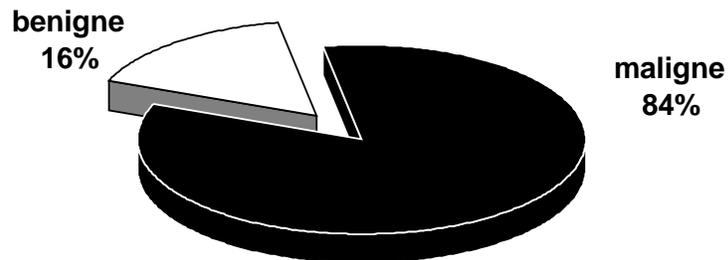
Bei den Patientinnen jünger als 30, älter als 80 und den zwischen 40-49 wurde kein Stanzzyylinder entnommen.

Das einzigste Axillenpräparat wurde einer 38 jährigen Frau ( Gruppe 30-39 Jahren ) entnommen und die einzigste Fibroadenomexstirpation einer 23 jährigen Patientin ( Gruppe 20-29 Jahren).

**Diagramm 3:** Anzahl der verschiedenen Operationstypen pro Altersgruppe

## 2. Befunde

Bei den insgesamt 111 Patientinnen ergab die endgültige Abklärung des Mammabefundes bei 93 Frauen einen malignen ( 84 % ) und bei 18 Frauen einen negativen Befund ( 16 % ).

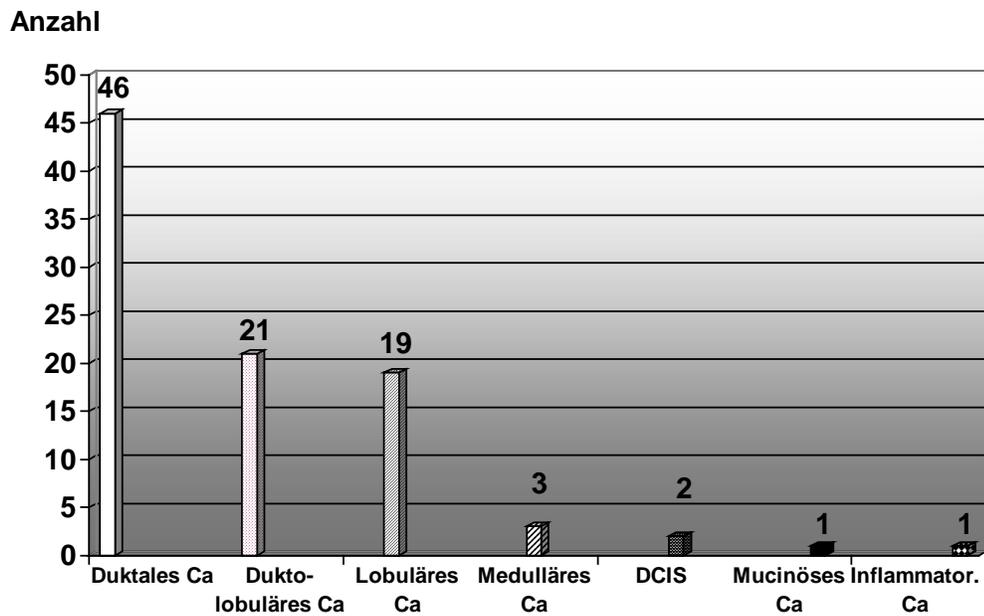
**Diagramm 4:** Dignität der Gesamtheit

#### *Charakter der positiven Befunde*

Bei 93 Patientinnen ergab die endgültige histologische Diagnose einen malignen Befund. Der Ursprungsort dieses malignen Geschehens gehörte bei 46 Frauen zum duktalem System.

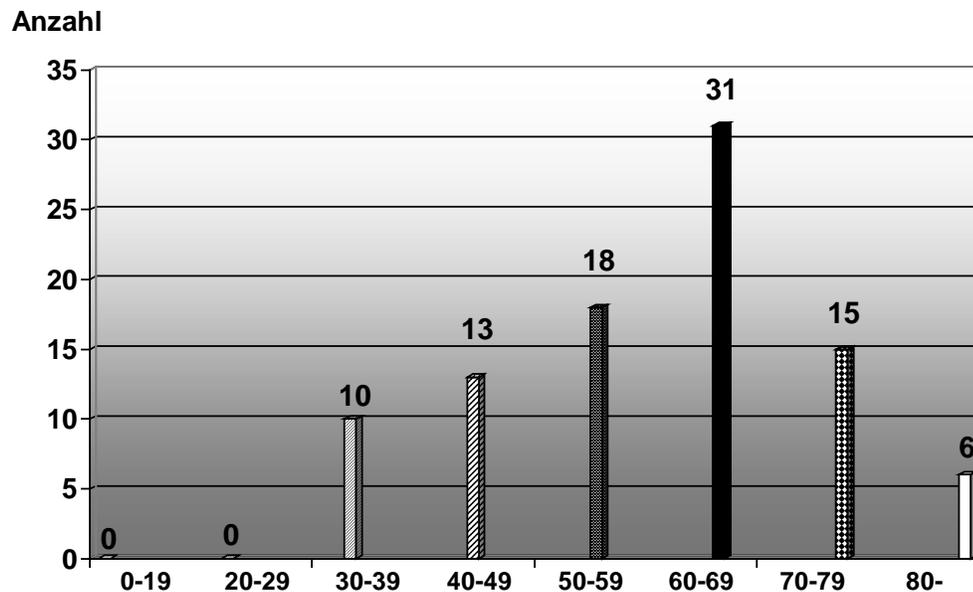
Bei 21 Frauen konnten dukto-lobuläre Komponenten nachgewiesen werden und somit stellt das dukto-lobuläre Karzinom den am zweithäufigsten gefundenen Tumor dar.

Weiterhin wurden 19 lobuläre Karzinome, 3 medulläre Karzinome, 2 DCIS und jeweils ein muzinöses und ein inflammatorisches Karzinom entdeckt.

**Diagramm 5:** Anzahl der verschiedenen Karzinomtypen

#### *Verteilung der positiven Befunde auf die Altersgruppen*

Wenn man sich die Verteilung der malignen Befunde hinsichtlich der entsprechenden Altersgruppen näher betrachtet, so fällt auf, dass sich 70 von 91 positiven Befunden ( 77 % ) in der Gruppe der Patientinnen befindet, die älter als 50 Jahre sind. Davon konnten 18 maligne Befunde ( 20 % ) bei den 50-59 Jährigen, 31 ( 34 % ) bei den 60-69 Jährigen, 15 ( 16 % ) bei den 70-79 Jährigen und 6 positive Befunde ( 7 % ) bei Frauen über 80 erhoben werden. Während bei den 40-49 Jährigen noch 13 ( 14 % ) und bei den 30-39 Jährigen 10 maligne Befunde ( 9 % ) diagnostiziert wurden, konnte bei Frauen, die jünger als 30 sind, kein bösartiges Geschehen nachgewiesen werden.

**Diagramm 6:** Positive Befunde pro Altersgruppe

#### *Karzinomtypen in den verschiedenen Altersgruppen*

Die gefundenen Karzinomtypen variieren untereinander in ihrer Verteilung auf die verschiedenen Altersgruppen.

So konnten von den insgesamt 46 gefundenen duktaalen Karzinomen 16 bei Patientinnen gefunden werden, die zwischen 60 und 69 Jahre alt sind. 9 wurden bei den 40-49 Jährigen, 10 bei den 50-59 Jährigen, 7 bei den 30-39 Jährigen und jeweils 2 bei Frauen in der 7ten Lebensdekade und bei den über 80 Jährigen gefunden.

Die Karzinome mit dukto-lobulären Komponenten verteilten sich insgesamt gleichmäßig auf Frauen zwischen dem 40sten und 79sten Lebensjahr. Es wurden 7 Karzinome bei den 60-69 Jährigen, 5 bei den 50-59 Jährigen, 4 bei den 40-49 Jährigen und 3 bei den 70-79 Jährigen entdeckt. Ein dukto-lobuläres Karzinom lag zudem noch bei einer Frau im dritten Lebensjahrzehnt und eines, bei einer Patientin über 80 Jahre vor.

Die Mehrzahl der lobulären Karzinome ( 8 ) fand man bei den 70-79 Jährigen. Danach folgen die 60-69 Jährigen mit 6 gefundenen lobulären Karzinomen und

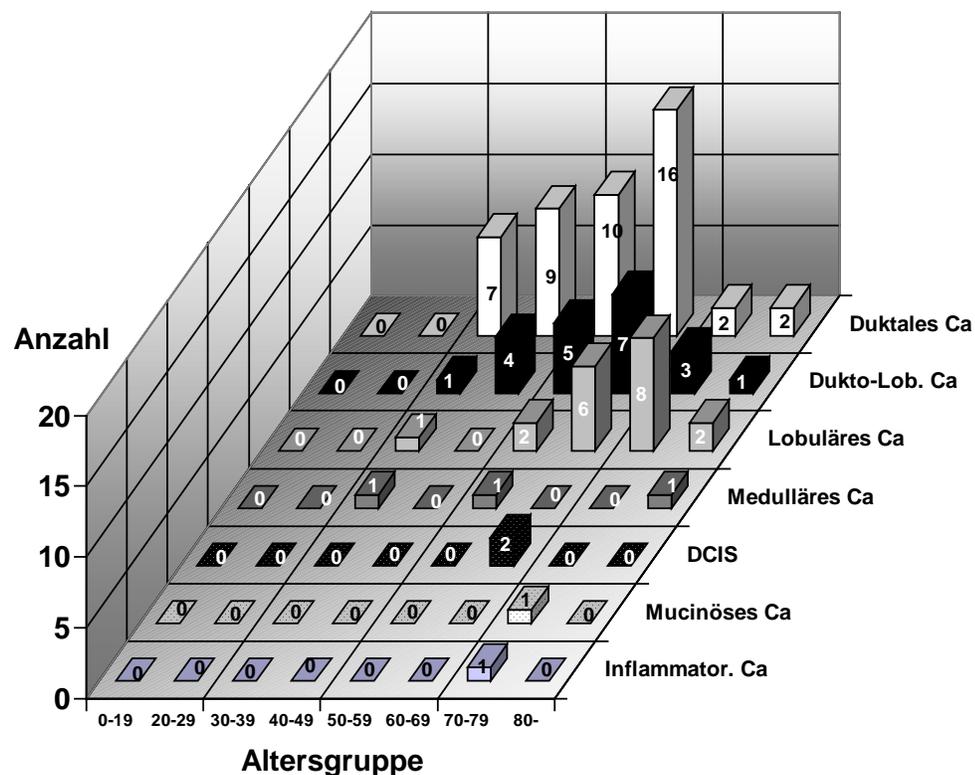
jeweils zwei solcher Karzinome mussten bei Patientinnen der fünften Lebensdekade und den über 80 Jährigen diagnostiziert werden. Ein Karzinom mit dieser Histologie wurde bei einer 34 jährigen Frau ( Gruppe 30-39 Jahren ) entdeckt.

Die drei gefundenen medullären Karzinome verteilen sich auf Frauen des dritten und fünften Lebensjahrzehntes und den über 80 Jährigen.

Die zwei DCIS wurden bei Frauen des sechsten Lebensjahrzehntes gefunden. Lediglich ein inflammatorisches und ein muzinöses Karzinom musste diagnostiziert werden. Dies war bei Patientinnen der siebten Lebensdekade der Fall.

Bei Frauen, die jünger als 30 Jahre alt sind, konnte überhaupt kein Karzinom nachgewiesen werden.

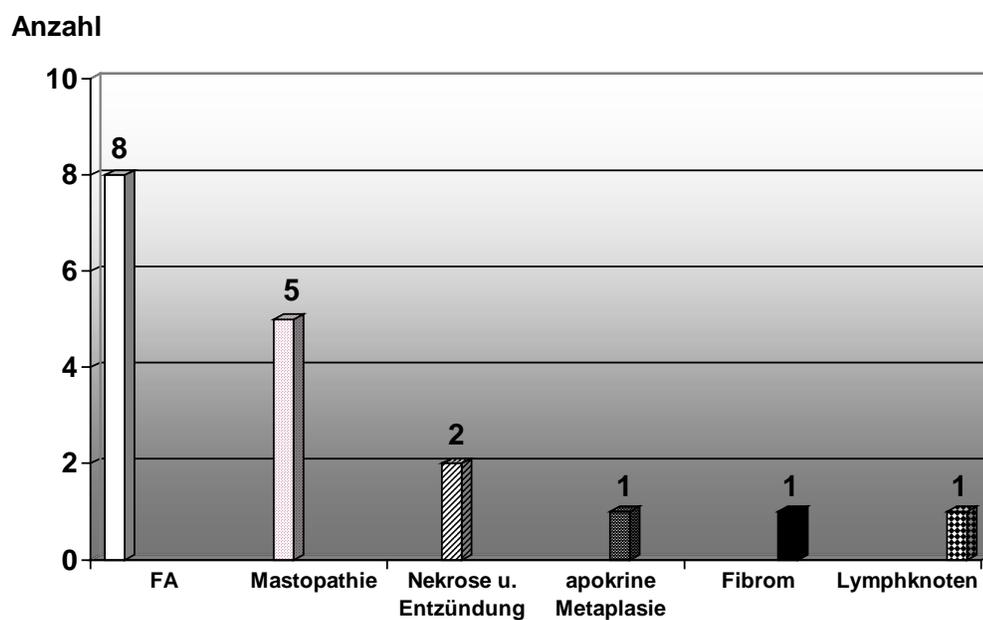
**Diagramm 7:** Anzahl der verschiedenen Karzinomtypen pro Altersgruppe



*Charakter der negativen Befunde*

Bei den 18 negativen Befunden handelte es sich fast zur Hälfte um Fibroadenome ( 8 ). Schließlich konnten noch 5 Mastopathien, 2 Nekrosen/ Entzündungen und je ein Fibrom, ein Lymphknoten und eine apokrine Metaplasie festgestellt werden.

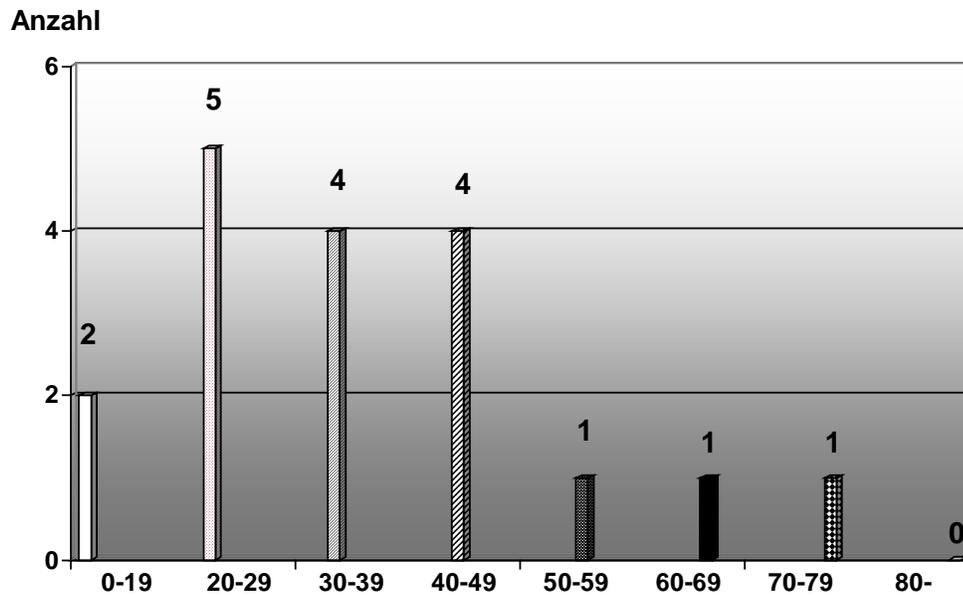
**Diagramm 8:** Anzahl der verschiedenen gutartigen Veränderungen

*Verteilung der negativen Befunde auf die Altersgruppen*

Die Verteilung der als unauffällig diagnostizierten Befunde hat im Gegensatz zum malignen Geschehen ihre Häufigkeitsspitzen in jüngeren Altersgruppen. 5 gutartige Veränderungen wurden bei Frauen der 2 Lebensdekade und jeweils 4 bei 30-39 Jährigen und 40-49 Jährigen gefunden werden. 2 negative Befunde konnten bei den unter 20 Jährigen verifiziert werden. Jeweils ein gutartiger Befund bei Frauen in ihrem 5ten, 6ten und 7ten Lebensjahrzehnt war das Resultat der histologischen Untersuchung.

Bei den über 80 Jahre alten Frauen konnte kein gutartiger Befund gestellt werden.

**Diagramm 9:** Negative Befunde pro Altersgruppe



*Anzahl der verschiedenen gutartigen Veränderungen je Altersgruppe*

Von den insgesamt 111 untersuchten Präparaten konnten lediglich 18 als unauffällig befundet werden.

Den Löwenanteil dieses Anteils machen die Fibroadenome ( insgesamt 8 ) aus. Diese benigne Veränderung ist vorwiegend bei Frauen jüngeren Alters zu finden. Sie konnte bei vier 20-29 Jährigen, bei zwei Frauen unter 20 und je einmal bei einer 30-39 Jährigen und einer 40-49 Jährigen nachgewiesen werden.

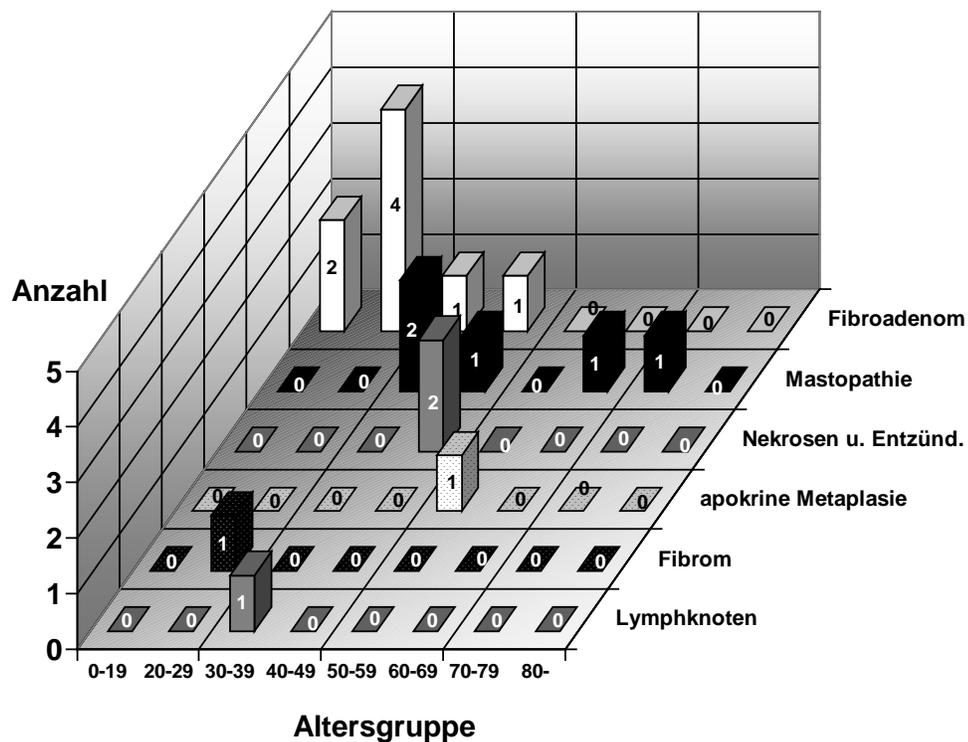
Die 5 vorgefundenen Mastopathien verteilen sich auf die 30-39 Jährigen ( 2 ), die 40-49 Jährigen ( 1 ), die 60-69 Jährigen ( 1 ) und die 70-79 Jährigen ( 1 ).

Die 2 Nekrosen/ Entzündungen sind bei den 40-49 Jährigen vorzufinden.

Zudem konnte bei den 20-29 Jahre alten Patientinnen ein Fibrom, bei den 30-

39 Jahre alten Patientinnen ein unauffälliger Lymphknoten und bei den 50-59 Jährigen eine apokrine Metaplasie diagnostiziert werden.

**Diagramm 10:** Anzahl der verschiedenen benignen Veränderungen pro Altersgruppe



### 3. Befunde der verschiedenen Methoden

Die endgültige histologische Diagnose zeigt, dass von den 111 untersuchten Schnellschnitten 93 eine positiv maligne Veränderung und 18 einen unauffälligen Befund aufweisen.

Hierbei sei erwähnt, dass bei einer Patientin die endgültige histologische Diagnose einen negativen Befund lieferte, der in der Routinezytodiagnostik als positiv gewertet wurde. Nach nochmaliger histologischer Untersuchung der Patientin konnte der von der Zytologie als positiv bewertete Befund als positiv

bestätigt werden. Sowohl die histologische Schnellschnittdiagnose, als auch die endgültige histologische Diagnose lieferten hierbei einen falsch negativen Befund.

Die zytologische Schnelluntersuchung mit der Schnellfärbung konnte hier aufgrund geringen Zellmaterials auf den Objektträgern keine Aussage liefern und geht als nicht verwertbarer Befund in die Statistik ein.

### 3.1. Gesamtergebnisse

#### *Gesamtergebnisse der zytologischen Schnelluntersuchung*

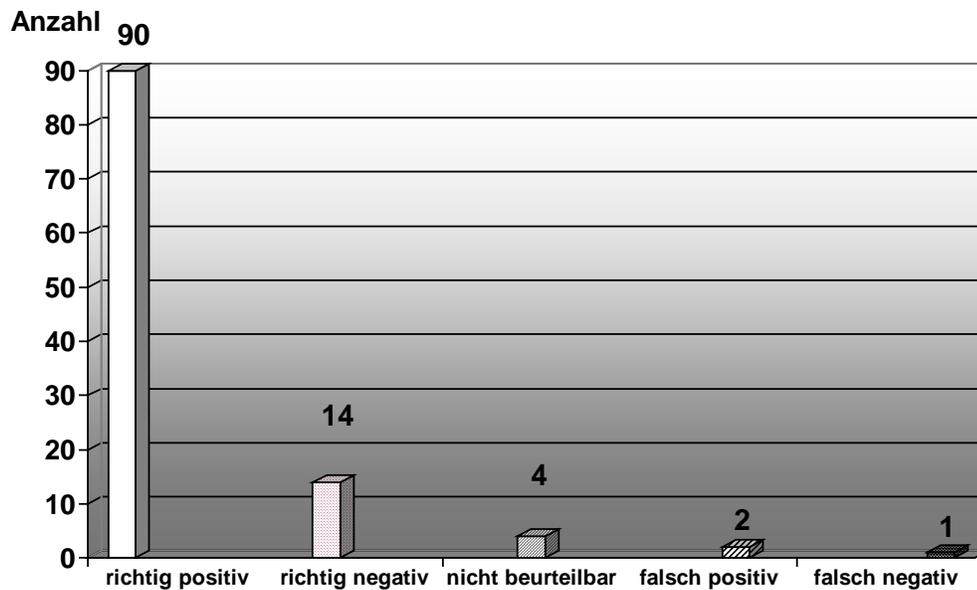
Die **zytologische Schnelluntersuchung**, im Vergleich zu den anderen Methoden ohne anamnestische Angaben durchgeführt, hat eine **Sensitivität von 97 %** und eine **Spezifität von 78 %**.

Es wurden von den 93 positiv malignen histologischen Endbefunden 90 als positiv erkannt. Ein Präparat wurde fälschlich als negativ beurteilt.

Von den 18 unauffälligen Präparaten wurden 14 als solche erkannt. 2

Schnellschnitte wurden fälschlicherweise positiv bewertet.

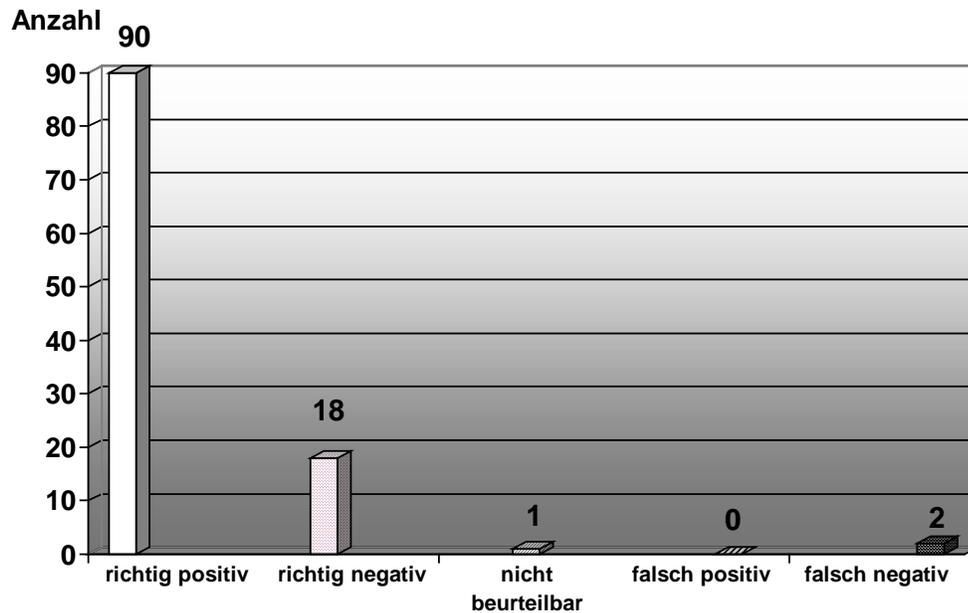
4 Präparate konnten nicht beurteilt werden, da zu wenig Zellmaterial auf den Objektträgern vorhanden war, um eine sichere Diagnose stellen zu können.

**Diagramm 11:** Gesamtergebnisse der zytologischen Schnelluntersuchung*Gesamtergebnisse der histologischen Schnellschnittuntersuchung*

Die **histologische Schnellschnittuntersuchung** kann eine **Sensitivität von 97 %** und eine **Spezifität von 100 %** aufweisen. Somit wurden alle 18 unauffälligen Präparate als solche erkannt.

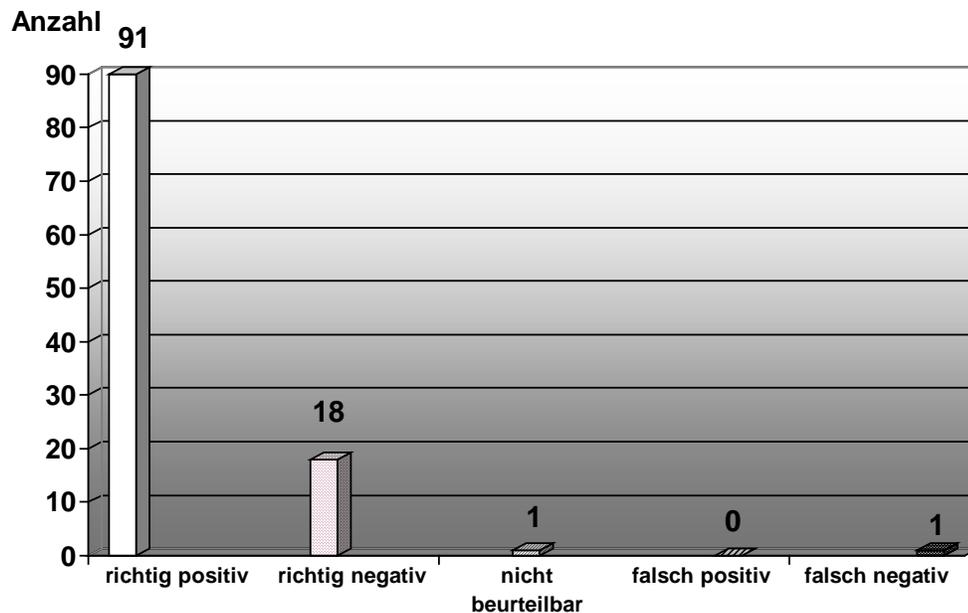
Neben den 90 Schnellschnitten, die richtig positiv diagnostiziert wurden, gab es zwei Präparate, die falsch negativ befundet wurden, darunter ein Schnellschnitt, der in der endgültigen histologischen Diagnose auch als falsch negativ beurteilt wurde. Ein Präparat war nicht geeignet für eine histologische Schnellschnittuntersuchung dar.

**Diagramm 12:** Gesamtergebnisse der histologischen Schnellschnittuntersuchung



#### *Gesamtergebnisse der zytologischen Routinediagnostik*

Bei der **zytologischen Routinediagnostik**, bei der es sich nicht um eine Schnellfärbemethode handelt, konnte eine **Spezifität von 100 %** erzielt werden. Von den 93 positiven Befunden wurden 91 als positiv bewertet und somit eine **Sensitivität von 98 %** erreicht. Ein Präparat wurde fälschlicherweise als negativ beurteilt und eines konnte aufgrund geringen Zellmaterials nicht befundet werden.

**Diagramm 13:** Gesamtergebnisse der zytologischen Routinediagnostik

### 3.1. Ergebnisse ohne Verwendung von Mayers-Hämalaun

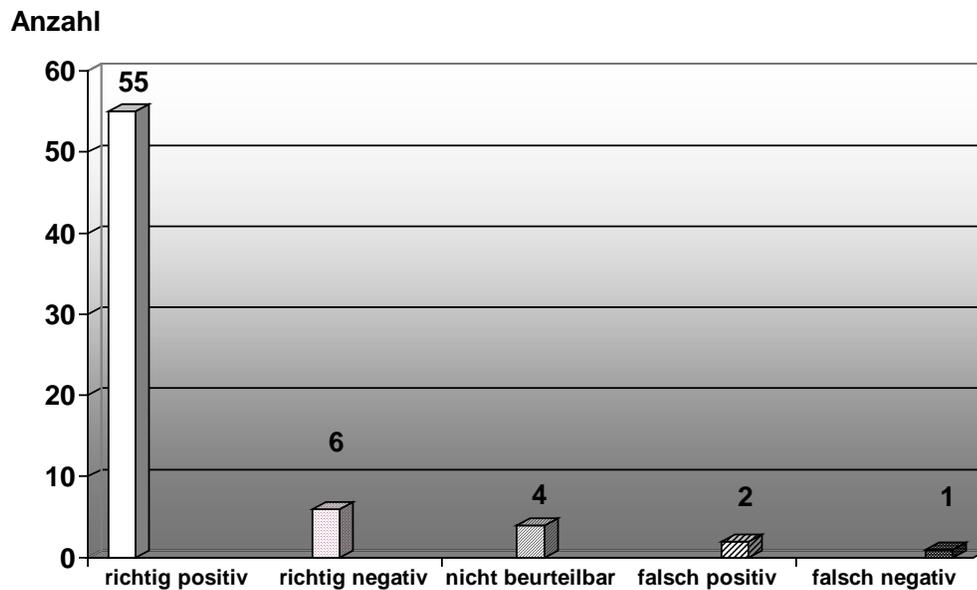
#### *Ergebnisse der zytologischen Schnelluntersuchung*

Die **zytologische Schnelldiagnose ohne Verwendung der Mayers-Hämalaun-Färbung** ergab eine **Sensitivität von 95 %** und eine **Spezifität von 60 %**.

Im Verlauf der Studie wurden die Imprintpräparate von 68 Patientinnen ohne Verwendung von Mayers-Hämalaun gefärbt.

Von den bis zu diesem Zeitpunkt 58 vorliegenden malignen Histologiebefunden wurden 55 als solche erkannt. Bei zwei der vorliegenden positiven Schnellschnitten konnte aufgrund geringen Zellmaterials keine Diagnose getroffen werden. Ein Präparat wurde fälschlich als negativ bewertet.

6 der 10 unauffälligen Schnellschnittpräparate wurden korrekt als negativ befundet, während zwei fälschlicherweise als positiv und zwei nicht beurteilt werden konnten.

**Diagramm 14:** Ergebnisse ohne Verwendung von Mayers-Hämalaun

### 3.2. Ergebnisse mit Verwendung von Mayers-Hämalaun

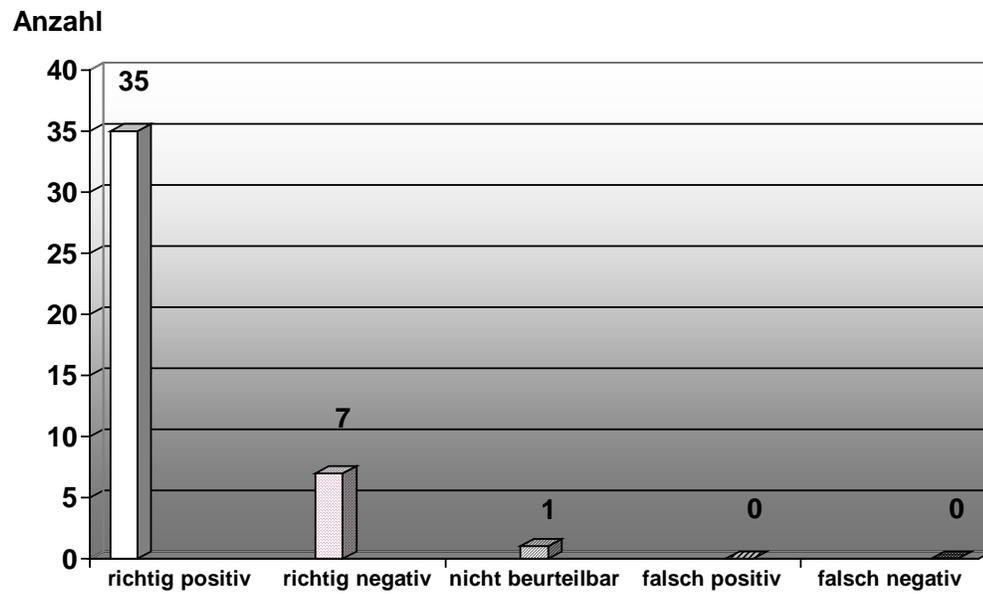
#### *Ergebnisse der zytologischen Schnelluntersuchung*

Die **zytologische Schnelldiagnose mit Verwendung der Mayers-Hämalaun-Färbung** ergab eine **Sensitivität von 100 %** und eine **Spezifität von 88 %**.

Nach 68 Patientinnen wurde die zusätzliche Mayers-Hämalaun-Färbung in den Ablauf übernommen, mit der dann noch insgesamt 43 Patientinnen befundet wurden.

Mit Verwendung dieser zusätzlichen Färbung vor der Schnellschnittfärbung konnten alle 35 danach untersuchten malignen Imprintpräparate als solche erkannt werden.

Von den 8 unauffälligen Präparaten konnte bei 7 die richtige Diagnose „unverdächtig“ gestellt werden. Bei einem Präparat konnte wegen unzureichender Zellzahl keine Diagnose gemacht werden.

**Diagramm 15:** Ergebnisse mit Verwendung von Mayers-Hämalaun

### 1. Fragestellung/ Indikation

Die Punktionszytologie ist nachgewiesenermaßen eine verlässliche Methode in der präoperativen Mammadiagnostik. (7,18,24,29,30,55,73)

Das Wissen um die Möglichkeiten der Mammazytologie veranlasste in der Vergangenheit viele Untersuchungen. Unter anderem wurden Methoden untersucht, die versuchten, an Zellmaterial für die zytologische Untersuchung zu gelangen. Hierbei wurde festgestellt, dass die Touch Imprint Methode zur Zellgewinnung bei Punktionszytologien (52) wie bei operativ gewonnenen Präparaten (8) eine hilfreiche Methode darstellt, repräsentatives Zellmaterial zu erhalten.

Ebenso gibt es zahlreiche Versuche, weitere Färbemethoden zu entwickeln, die das Anwendungsgebiet und die Möglichkeiten der Mammazytologie erweitern. So wurden neben den klassischen Färbemethoden nach Papanicolaou und May-Grünwald-Giemsä mehrere Schnellfärbemethoden entwickelt, die eine schnellere zytologische Begutachtung ermöglichen.

Weiterhin untersuchten Studien, ob eine intraoperativ gewonnene Zytologie bei verschiedenen Gewebetypen eine vergleichsweise valide Aussage wie die Histologie treffen kann. (15,28) Das Ergebnis dieser Untersuchungen stellte den Stellenwert einer intraoperativ gewonnenen Zytologie heraus und betonte, dass sie der histologischen Schnellschnittuntersuchung, die ebenfalls fehlerhafte Diagnosen liefert (15,28,90), von benefit sein kann.

In Anbetracht dieser Kenntnisstände erscheint es sinnvoll zu untersuchen, ob eine Touch Imprint Zytologie eines intraoperativ gewonnenen Mammapräparates, das mit einer Schnellfärbung behandelt wird, die histologischen Schnellschnittdiagnose unterstützen kann. Gerade auf dem Gebiet der Mammadiagnostik ist gelegentlich die histologische Schnellschnittdiagnose nicht möglich und von verschiedenen Faktoren ( Karzinomtyp, Zustand des entnommenen Gewebes und Qualifikation des Untersuchers ) abhängig. (90)

Eine zusätzliche zytologische Schnelldiagnose könnte so der Diagnosefindung und der Diagnosesicherheit dienen und dem Patienten somit ein zweizeitiges operatives Therapievorgehen ersparen.

## 2. Material und Methodik

### 2.1 Patientenkollektiv (90)

Das Patientenkollektiv entspricht dem Patientengut einer universitären Frauenklinik mit Mammazentrum, das sich einer operativen Abklärung eines verdächtigen Befundes unterziehen musste.

Die Indikation zur operativen Abklärung eines verdächtigen Befundes besteht, wenn auch nur eine der präklinisch eingesetzten diagnostischen Methoden einen tatsächlich verdächtigen Befund, also auch die alleinige Palpation, ergibt.

Auch bei offenbar fibroadenomatösen Knoten rät man zur Exstirpation, wenn die Knoten größer als 1-1,5 cm sind, bei farbkodierten Doppler-Untersuchungen des Blutflusses Unregelmäßigkeiten gefunden werden oder es sich generell um ältere Frauen handelt.

Der mastopathische Knoten sollte ebenfalls exstirpiert werden, wenn er isoliert palpabel ist, solide Anteile aufweist und sich nicht durch die einschlägige Therapie der Mastopathie beeinflussen lässt, sondern ungeachtet zyklischer Vorgänge bei prämenopausalen Frauen in konstanter Größe persistiert oder gar größer wird.

Bei den genannten Entscheidungen zum aktiven Vorgehen ist noch der individuelle Risikostatus, sowie die Einstellung der Patientin zu berücksichtigen. Auch die Angst kann eine eindeutige Indikation zur Exstirpation darstellen. Im Zweifelsfalle sollte besser einmal zu viel als zu wenig operativ aktiv vorgegangen werden. Die reaktiven Veränderungen im späteren Mammographiebild sind kein Grund zu einer eventuell gefährlichen Zurückhaltung. Beweis für ein karzinomatöses Wachstum beziehungsweise Ausschluß des letzteren können nur durch Gewebsentnahmen und qualifizierte histologische Untersuchung erbracht werden. Auch die differentialdiagnostische Abgrenzung gegen ein Sarkom ist wichtig. Es ist in der Regel nicht zulässig, Mammographiebefunde oder zytologische Befunde als Legitimation für primär ablative oder strahlentherapeutische Maßnahmen zu betrachten.

## 2.2 Imprint

Die Imprintmethodik wurde in der Literatur in Verbindung mit den verschiedensten Gewebearten schon ausführlich beschrieben. (8,52,107)

Die Aussagekraft dieser Methode ist jedoch an mehrere Faktoren geknüpft, die es in der Herstellung eines intraoperativ gewonnenen Imprintpräparates unbedingt zu beachten gilt.

Ungenügendes Zellmaterial ist der Hauptgrund für inadäquate Imprintpräparate, die eine Befundung unmöglich machen. Des weiteren gelten Präparate, die wegen Blut oder anderen Sekreten die entsprechende Zellmorphologie nicht erkennen lassen als technisch ungenügend und können nicht beurteilt werden. (2,98)

Um dies zu vermeiden ist besonders bei der Imprintgewinnung große Sorgfalt für eine spätere Befundung wichtig. Der Objektträger sollte mit sanftem Druck auf das Tumorzentrum gebracht werden. Das Ziehen des Objektträgers über das Tumorzentrum stellte sich als nicht zufriedenstellend heraus, da hier durch Wischartefakte das Zellbild Schwierigkeiten bei der Befundung verursachen kann.

Die korrekte Abnahmestelle des Imprintes, das Vergewissern über eine ausreichende Zellanzahl und die technische Ausführung des Imprintes stellen die wesentlichen Eckpfeiler dar, ein technisch suffizientes Imprintpräparat zu bekommen und die Anzahl technisch ungenügender Präparate zu minimieren.

## 2.3 Färbung

Die klassischen Färbemethoden auf dem Gebiet der Mammadiagnostik stellen die Methoden nach Papanicolaou und May-Grünwald-Giemsa dar. Diese benötigen jedoch einige Zeit, bis sie ihren endgültigen Färbeeffect erlangt haben. Für weitere Anwendungsgebiete der Mammazytologie ist es somit erforderlich, Färbetechniken zu entwickeln, die eine schnellere Befundung

möglich machen. Dieses Vorhaben führte zu vielen verschiedenen Schnellfärbemethoden, mit dem gemeinsamen Ziel einer schnelleren zytologischen Diagnosestellung. (15,73,80,81)

Die von uns verwendete Schnellfärbemethode basiert auf einer Schnellfärbung, die im Karolinska Institut Stockholm verwendet wird. Diese wurde nach unseren Bedürfnissen modifiziert und erweitert.

Bei der Färbung gilt es zu beachten, dass nach jedem Färbevorgang gut mit Aqua dest. abgespült wird, um Färbeartefakte und eine Überfärbung der Zellen zu vermeiden. Beides erschwert die nachfolgende Befundung und kann diese sogar unmöglich machen.

Durch die Erweiterung des Färbevorganges mit Hinzuziehen der Mayers-Hämalaun-Lösung wird dem diagnostizierenden Zytologen erleichtert, Fibroadenome und somit gutartige Veränderungen zu erkennen. Die Mayers-Hämalaun-Lösung färbt Myoepithelien, ein Kennzeichen von Gutartigkeit, in Verbänden an und macht so die Differentialdiagnose zu bösartigen Geschehen einfacher. Das Identifizieren von Myoepithelien ist ein hilfreiches Mittel zwischen gut- und bösartigen Veränderungen zu unterscheiden, wenn diese vom morphologischen Gesichtspunkt aus schwierig zu differenzieren sind. (20) Die Gegenwart von Myoepithelzellen in Färbungen ist signifikant, da Myoepithelzellen in malignen Veränderungen fehlen. (34)

## **2.4 Ablauf**

Um den klinischen Routineablauf nicht zu beeinflussen, wurde der Ablauf so gestaltet, dass Patientinnen, die sich der operativen Abklärung eines verdächtigen Mammabefundes unterziehen mussten, in die Untersuchung aufgenommen wurden. Es fand keinerlei Selektion des Patientengutes statt. Anhand des täglichen Operationsplanes wurden in Frage kommende Patientinnen ausgewählt und entsprechend intraoperativ anfallend Präparate aus dem Operationssaal direkt in die Pathologie zur schnellschnittdiagnostischen Untersuchung gebracht. Dies hat den klinischen Alltag in keiner Weise behindert, war vielmehr von praktischem Vorteil, da sie

die Diagnosenstellung des Pathologen, welche für den weiteren operativen Fortgang von Entscheidung ist, beschleunigte.

Sobald der Pathologe das Präparat zugeschnitten hat, konnte der Imprint für die zytologische Untersuchung angefertigt werden.

Es haben somit keinerlei Verzögerungen der Diagnosefindung und Diagnosenstellung für den normalen klinischen Ablauf stattgefunden.

Die Imprintpräparate konnten nunmehr mit den verschiedenen Färbemethoden bearbeitet werden und anschließend vom Zytologen begutachtet werden.

Zur Diagnosestellung konnte der Pathologe auf weitere Informationen über die Patientin beziehungsweise des Präparates zurückgreifen ( Alter, Verdachtsdiagnose, frühere Befunde etc ).

Der Zytologe, der die Schnelldiagnose treffen musste, konnte solche Angaben nicht in seine Überlegungen einbeziehen. Dadurch wollte man erreichen, dass lediglich anhand von zytologisch- morphologischen Kriterien, unabhängig von wegweisenden zusätzlichen Informationen, eine Diagnose getroffen wird und damit auch die Aussagekraft dieser Methode besser beurteilt werden kann.

Der Zytologe, der das mit der klinischen Routinefärbung behandelte Imprintpräparat bewerten musste, konnte wie der Pathologe auf Vorinformationen zurückgreifen.

### **3. Ergebnisse**

#### **3.1 Patientenkollektiv**

##### Alter der Patientinnen

Es wurden von insgesamt 111 Patientinnen Schnellschnittpräparate untersucht und befundet. Das Alter der Patientinnen erstreckte sich von 19-91 Jahren.

Im Einzelnen wurden 32 Frauen zwischen 60-69 Jahren, 19 Frauen zwischen 50-59 Jahren, 17 zwischen 40-49 Jahren, 16 zwischen 70-79 Jahren, 14 zwischen 30-39 Jahren, 6 über 80 Jahren, 5 zwischen 20-29 und 2 Patientinnen unter 20 Jahren operativ abgeklärt.

Da sich das Patientengut aus Patientinnen rekrutierte, die einen verdächtigen Befund abklären lassen mussten und dieses Patientengut zusätzlich dem einer universitären Frauenklinik mit Mammazentrum entspricht, kann man davon ausgehen, dass der Anteil von positiv malignen Befunden den der negativen überwiegt.

Das Risiko, an Brustkrebs zu erkranken, nimmt mit zunehmendem Alter zu und ist zudem noch von vielen weiteren Faktoren abhängig. Das Erkrankungsrisiko beträgt zur Zeit 9-10%. Der Altersgipfel bewegt sich zwischen 50 und 60 Jahren. Weiterhin führt der Brustkrebs in der Altersgruppe von 35-45 Jahren die Todesursachenstatistik bei Frauen an. (90)

In unserer Untersuchung ergab sich ein Altersgipfel bei den 60-69 Jährigen und eine gleichmäßige Verteilung bei den Frauen des 30sten, 40sten, 50sten und 70sten Lebensjahrzehntes.

Bei sehr jungen Frauen wurde kaum eine operative Abklärung notwendig, was auch der Pathogenese des Karzinoms entspricht.

Wenn man diese Zahlen betrachtet und mit den in der Literatur gängigen Zahlen vergleicht, so entsprechen die in unserer Untersuchung resultierende Ergebnisse denen der Literatur. (90)

#### *OP-Typ (90)*

Die Gewebeentnahme soll, soweit von der Größe her möglich, von vornherein die vollständige Entfernung des suspekten Gewebes einschließlich einer gewissen Gewebsmanschette unverdächtigen Gewebes anstreben, mit der Ausnahme der histologischen Diagnosesicherung vor neoadjuvanter Chemotherapie.

Je nach Situation wird man zunächst ausschließlich eine Gewebeentnahme durchführen oder schon primär einen größeren Zweiteingriff planen, der bei entsprechendem Schnellschnittresultat umgehend angeschlossen wird.

Sofern die primäre Befundausdehnung eine diagnostische Gewebsgewinnung „im Gesunden“ unmöglich macht, ist die Stanz- /Drill- /Vakuum-Biopsie

vorzuziehen, vor allem dann, wenn eine neoadjuvante Chemotherapie ( zum „down staging“ ) geplant ist.

Bei großen Befunden, mit Malignitätsverdacht, ist es ebenfalls besser, nur eine Stanz- /Drill- oder Vakuumbiopsie vorzunehmen als mit einer vielleicht retrospektiv nicht zwingenden Quadrantenresektion Brustdeformierungen in Kauf zu nehmen. Die eigentliche Tumorentfernung im Gesunden wäre bei erwiesener Malignität dann Sache der definitiven Operation.

Bei der indizierten Entfernung eines Knotens ist zu berücksichtigen, dass suspekte Knoten als Ganzes inklusive eines Mantels von Umgebungsgewebe (  $\geq 0,5$  cm Dicke ) entfernt werden müssen.

Unter bestimmten Voraussetzungen kann auch die ein- oder doppelseitige subkutane Mastektomie mit prä- oder subpektoraler Inlayeinlage oder Eigengewebsaufbau ( TRAM-Lappen ) präventiv, diagnostisch oder therapeutisch indiziert sein. Hier ist ein sehr strenger Maßstab anzulegen.

Eine Indikation für die einseitige subkutane Mastektomie kann beim Riesenfibroadenom und Cystosarcoma phylloides gegeben sein. Bei Zustand nach Mammakarzinomerkrankung der anderen Seite kann schon eine schlecht kontrollierbare Brust ( auch mammographisch ) eine Indikation abgeben.

Das operative Ziel, die malignen Veränderungen zu entfernen, lässt sich in Abhängigkeit von den jeweiligen Gegebenheiten in verschiedener, zunehmend radikaler Weise erreichen.

Brusterhaltende Operationsformen stellen die Tumorektomie, die Segmentresektion und die Quadrantenresektion dar.

Die Ablation der weiblichen Brustdrüse, die frühere Standardtherapie, wird heute nur noch dann durchgeführt, wenn die Voraussetzungen für die brusterhaltende Therapie nicht gegeben sind und der vorliegende Befund diese Operation möglich macht.

Im Zuge unserer Untersuchung erhielten wir 55 Mamma- Probeexzisionen, 28 Ablationen, 18 Segmentresektionen, 8 Stanzzyllindern, ein Axillenpräparat und eine Fibroadenomexstirpation.

Diese Zahlen weichen nicht von den Leitlinien, die in der Literatur genannt werden, ab, um einen abklärungsbedürftigen Befund zu untersuchen und gegebenenfalls zu therapieren.

#### *OP-Typ pro Altersgruppe*

Die erfolgten Mamma- Probeexzisionen verteilten sich auf 13 Frauen zwischen 50 und 59 Jahren, 12 Frauen zwischen 60-69 Jahren, 9 Frauen zwischen 40-49 Jahren, 8 Frauen zwischen 30 und 39 Jahren, 7 Frauen zwischen 70 und 79 Jahren, 4 Frauen zwischen 20-29 Jahren und bei zwei Frauen unter 20. Keine Probeexzision wurde bei Patientinnen die älter als 80 sind durchgeführt. Diese Verteilung weist das gleiche Muster auf, wie die für den Brustkrebs charakteristischen Altersgipfel.

Die 28 Ablationes entfallen auf 60-69 Jahre alte Patientinnen ( 12 ), auf über 80 Jährige ( 5 ), auf 30-39 Jährige ( 4 ), auf 40-49 Jährige ( 3 ), auf 70-79 Jährige ( 3 ) und auf eine 54 jährige Patientin. Keine Ablatio wurde bei Patientinnen unter 30 durchgeführt.

Die Ablation der weiblichen Brustdrüse wird dann angewendet, wenn die Voraussetzungen für die brusterhaltende Therapie nicht gegeben sind und der Sicherheitsaspekt gegenüber kosmetischen Aspekten überwiegt. Das Vorfinden dieser Operationsmethode bei den eher älteren Frauen ist mit der höheren Wahrscheinlichkeit, ein fortgeschrittenes Karzinom vorzufinden und dem eher geringeren Interesse an kosmetischen Gesichtspunkten zu erklären. Die vier durchgeführten Ablationes bei den jungen Patientinnen im dritten Lebensjahrzehnt sind auf die fehlende Möglichkeit einer brusterhaltenden Therapie zurückzuführen. In diesen Fällen hatte die Sicherheit höhere Priorität als kosmetische Gesichtspunkte.

Die Verteilung der brusterhaltenden Therapie ( 6 bei den 60-69 Jahre alten Frauen, 5 bei den 40-49 Jahre alten Frauen, jeweils 3 bei den 50-59 und den 70-79 Jahre alten Frauen und einmal bei Frauen über 80 Jahren, keine bei

unter 40 Jahre alten Patientinnen) liegt in dem in der Literatur beschriebenen Bereich.

3 Stanzzyylinder wurden bei 70-79 Jährigen, jeweils 2 bei 50-59 Jährigen und 60-69 Jährigen und eine bei einer 30-39 Jährigen entnommen. Bei den Patientinnen jünger als 30, älter als 80 und den zwischen 40-49 wurde kein Stanzzyylinder entnommen.

Das einzige Axillenpräparat wurde einer 30-39 jährigen Frau entnommen, wohingegen die einzige Fibroadenomexstirpation bei einer 20-29 jährigen Patientin durchgeführt wurde. In manchen Fällen ist durch präklinisch eingesetzte diagnostische Methoden der wahrscheinliche Histologiebefund schon ersichtlich. Weitere Informationen, wie zum Beispiel das Alter, weisen den Weg zur Diagnose. Bei sehr jungen Frauen ist es somit wahrscheinlich, dass es sich eher um einen gutartigen Befund handelt. Doch auch in diesen Fällen muss eine zuverlässige Abklärung erfolgen. In diesen Fällen kann jedoch auf die sicherheitsbedingte Gewebsmanschette verzichtet werden und am Rande des Tumors präpariert werden und auf die mechanische Schonung verzichtet werden.

### **3.2 Befunde**

#### *Dignität der Gesamtheit*

Bei den 111 Schnellschnittpräparaten zeigte die endgültige histologische Diagnose in 93 Fällen ein bösartiges und in 18 Fällen ein gutartiges Geschehen. Somit waren 84% der Schnellschnitte maligne und 16% benigne. Da es sich um Patientinnen einer universitären Frauenklinik mit Mammazentrum handelt und zudem bei vielen offensichtlich gutartigen Befunden ( präoperative Diagnostik, Alter, makroskopischer Operationsbefund ) eine Schnellschnittdiagnose als nicht erforderlich angesehen wird, ist das

Überwiegen von malignen Geschehen in diesem Zusammenhang nicht verwunderlich.

#### *Charakter der positiven Befunde*

Es gilt zu beachten, dass es sich real bei 30-50% um Mischtypen handelt. Dennoch können die Karzinome histologisch in die vorherrschenden Komponenten eingeteilt werden.

Das duktale Karzinom hat einen Gesamtanteil von 50-70% (7,73,90) der invasiven Karzinome. Das DCIS ( duktale Carcinoma in Situ ) ist eine vor der Invasion stehende Veränderung, die bis zu 15-20% der nicht-benigen Mamma-Tumoren ausmacht. (90)

Das lobuläre Karzinom ist in 0,7-15% (7,31,90), das medulläre Karzinom in 3-7% (7,87), das papilläre Karzinom in 1-7% (7,85,90), das muzinöse Karzinom in 1-6% (7,90,86), das tubuläre Karzinom in 1-15% (3,7,90) die vorherrschende Komponente und in 1-2% (7,73,90) ist das inflammatorische Karzinom der histologische Endbefund.

In unserer Untersuchung konnten in 93 Fällen bösartige Veränderungen nachgewiesen werden, die zum duktalem, inklusive der DCIS, ( insgesamt 48 mal / entspricht 52% am Gesamtanteil ), dukto-lobulären ( 21 / 23% ), lobulären ( 19 / 20% ), medullären ( 3 / 3% ) und muzinösen System ( 1 / 1% ) zugeordnet werden konnten, sowie einem inflammatorischen Karzinom ( 1% ).

Vergleicht man die in unserer Untersuchung erhaltenen Zahlen und vergleicht sie mit den in der Literatur beschriebenen (7,90), so fällt auf, dass diese kongruent sind und keine wesentlichen Unterschiede zu bemerken sind. Dies ist wiederum ein Hinweis, dass das untersuchte Kollektiv repräsentativ für die Gesamtheit ist, obwohl sie eine Stichprobe und keine Auszählung aller Karzinome darstellt.

*Verteilung der positiven Befunde auf Altersgruppen*

31 Frauen in der Altersschicht der 60-69 Jährigen, 18 Frauen in der Altersschicht der 50-59 Jährigen, 15 Frauen in der Altersschicht der 70-79 Jährigen, 13 Frauen in der Altersschicht der 40-49 Jährigen, 10 Frauen in der Altersschicht der 30-39 Jährigen und 6 Frauen über 80 hatten einen malignen Befund. Frauen, die jünger als 30 sind, hatten keine bösartige Veränderung. Das Erkrankungsrisiko von Mammakarzinom nimmt mit dem Alter hin zu und ist dementsprechend eher bei älteren Frauen zu finden. Der Altersgipfel bewegt sich zwischen 50 und 60 Jahren. Weiterhin ist der Brustkrebs in der Altersgruppe von 35-45 Jahren bei Frauen oftmals zu diagnostizieren und stellt die häufigste Todesursache dar. (90)

Unsere Untersuchung wies ebenso eine häufigere Prävalenz bei älteren Frauen auf, während bei Frauen unter 30 Jahren kein maligner Befund anzutreffen ist. Ein Altersgipfel ist in der durchgeführten Untersuchung bei den 60-69 Jährigen und ebenso ein leichter Peak bei den jungen Frauen im dritten Lebensjahrzehnd vorzufinden.

Die Verteilung der positiven Befunde auf die Altersgruppen ist demnach entsprechend der in der Literatur vorliegenden Daten.

*Karzinomtypen in verschiedenen Altersgruppen*

Duktale Karzinome kamen bei den 60-69 Jährigen ( insgesamt 16 ), bei den 50-59 Jährigen ( 10 ), bei den 40-49 Jährigen ( 9 ), bei den 30-39 Jährigen ( 7 ) und jeweils 2 bei Frauen in der 7ten Lebensdekade und bei den über 80 Jährigen vor.

In der Literatur wird ein Vorkommen des duktales Karzinoms vom 20sten bis zum 90sten Lebensjahr beschrieben. Am häufigsten ist das duktales Karzinom jedoch bei Frauen Mitte bis Ende 50. (73)

Im Gegensatz zur Literatur haben in unserer Untersuchung Frauen unter 30 keine maligne Veränderungen. Die Häufigkeitsverteilungen des duktales

Karzinoms, die die Literatur beschreibt, entsprechen in Großen und Ganzem denen unserer Studie und geben einen Hinweis auf die Repräsentativität unserer Daten.

Die Karzinome mit vorherrschender dukto-lobulärer Komponente verteilten sich gleichmäßig auf Frauen zwischen dem 40sten und 79sten Lebensjahr. 7 solcher Karzinome bei den 60-69 Jährigen, 5 bei den 50-59 Jährigen, 4 bei den 40-49 Jährigen und 3 bei den 70-79 Jährigen konnten diagnostiziert werden.

Ein dukto-lobuläres Karzinom lag zudem noch bei einer Frau im dritten Lebensjahrzehnt und eines bei einer Patientin über 80 Jahren vor.

Lobuläre Karzinome fand man bei den 70-79 Jährigen ( insgesamt 8 ), bei den 60-69 Jährigen ( 6 ) und jeweils zweimal bei Patientinnen der fünften Lebensdekade und den über 80 Jährigen. Ein lobuläres Karzinom wurde bei einer 30-39 jährigen Frau entdeckt.

Die Literatur beschreibt eine Prävalenz des lobulären Karzinoms bei Frauen zwischen 26 und 86 Jahren, mit einem Median bei Frauen zwischen 45 und 57. (31) Wie in der Literatur beschrieben, ist auch in unserer Untersuchung das lobuläre Karzinom sowohl bei sehr alten Frauen, als auch bei jungen Frauen anzutreffen. Ebenso weichen die restlichen Zahlen kaum von denen der Literatur ab.

Die drei in unserer Studie gefundenen medullären Karzinome verteilen sich auf Frauen des dritten und fünften Lebensjahrzehntes und den über 80 Jährigen. In der Literatur wird beschrieben, dass das medulläre Karzinom bei sehr jungen Patientinnen von 21 Jahren bis zu älteren Frauen mit 95 Jahren vorkommen kann. Das Durchschnittsalter beträgt 50 Jahre für das medulläre Karzinom. (87) Der Vergleich der Zahlen der Literatur mit denen unserer Studie unterstreicht das weitreichende Prävalenzaltersspektrum dieses Karzinomtyps.

Lediglich ein inflammatorisches und ein muzinöses Karzinom musste diagnostiziert werden. Dies war bei Patientinnen der siebten Lebensdekade der

Fall. Bei Frauen, die jünger als 30 Jahre alt sind, konnte überhaupt kein Karzinom nachgewiesen werden.

Das muzinöse Karzinom ist laut Literatur das Karzinom der älteren Frau. Das durchschnittliche Alter der Frauen, die unter einem muzinösen Karzinom leiden ist 60 Jahre. (86) Ebenso verhält es sich in unserem Fall. Das einzig vorhandene muzinöses Karzinom ist bei einer Frau im 7ten Lebensjahrzehnt vorzufinden.

Die zwei gefundenen DCIS wurden bei zwei 63 Jahre alten Frauen diagnostiziert. Der Altersdurchschnitt beim DCIS liegt laut Literatur (90) bei 51-59 Jahren. Dementsprechend liegen unsere Werte in dem der Literatur genannten Bereich.

#### *Charakter der negativen Befunde*

Bei den 18 negativen Befunden handelte es sich um Fibroadenome ( insgesamt 8 / entspricht 44,5% ), Mastopathien ( 5 / 28% ), Nekrosen/ Entzündungen ( 2 / 11% ) und jeweils ein Fibrom ( 5,5% ), einen Lymphknoten ( 5,5% ) und eine apokrine Metaplasie ( 5,5% ).

Die in unserer Untersuchung erhaltene Verteilung der Ursachen einer gutartigen Veränderung entspricht der in der Literatur beschriebenen. Das Fibroadenom stellt hierbei neben der Mastopathie die am häufigsten auftretende Veränderung dar.

#### *Verteilung der negativen Befunde auf Altersgruppen*

In der zweiten Lebensdekade sind 5, in der dritten und vierten Lebensdekade jeweils 4, in der sechsten 3, bei den unter 20 Jährigen 2 und in der fünften und siebten Lebensdekade jeweils eine gutartige Veränderung gefunden worden. Bei den über 80 Jahre alten Frauen konnte keine gutartige Diagnose gestellt werden.

Im Gegensatz zu den bösartigen Veränderungen sind gutartige Veränderungen vor allem bei jüngeren Frauen anzutreffen. Dementsprechend liegen die

Altersgipfel bei unter 50 Jahren. Kennzeichnend ist weiterhin eine geringe Prävalenz bei den alten bis sehr alten Patientinnen.

*Anzahl der verschiedenen gutartigen Veränderungen je Altersgruppe*

Annähernd die Hälfte der 18 unauffälligen Befunde sind Fibroadenome. Bei Frauen unter 20 ( insgesamt 2 ), den 20-29 Jährigen ( 4 ), den 30-39 Jährigen ( 1 ) und einer 46 jährigen Frau.

Mastopathien wurden bei 30-39 Jährigen ( 2 ), den 40-49 Jährigen ( 1 ), den 60-69 Jährigen ( 1 ) und den 70-79 Jährigen ( 1 ) Patientinnen gefunden.

Bei 40-49 Jährigen wurden zwei Nekrosen/ Entzündungen gefunden.

Weiterhin konnte bei einer Patientin, die der Gruppe der 20-29 Jahre alten Frauen angehört, ein Fibrom, bei den 30-39 Jahre alten Patientinnen ein unauffälliger Lymphknoten und bei den 50-59 Jährigen eine apokrine Metaplasie diagnostiziert werden.

Die Verteilung der Fibroadenome auf jüngere Frauen ist charakteristisch für diese Erkrankung. Fibroadenome sind Veränderungen der Mamma, die bei Frauen unter 25 am meisten vorkommen. (73) Das Fibroadenom kann jedoch auch bei sehr alten Frauen vorkommen. Das mittlere Alter liegt jedoch bei circa 30 Jahre. (69) Aufgrund des reichen Vorkommens dieser Veränderung bei jungen Frauen, wird postuliert, dass allein das Alter für die korrekte Diagnose eines Fibroadenoms wegweisend ist. (73)

### **3.3 Gesamtergebnisse**

*Gesamtergebnisse der zytologischen Schnellschnittuntersuchung*

Die zytologische Schnellschnittuntersuchung hat eine Sensitivität von 97 % und eine Spezifität von 78 %.

90 der 93 positiven Befunde konnten korrekt als maligne erkannt werden. 14 der 18 unauffälligen Präparate wurden richtig diagnostiziert.

Bei vier Präparaten konnte aufgrund einer insuffizienten Imprintzytologie keine Diagnose gestellt werden.

Zwei Präparate wurden fälschlicherweise als positiv, eines als falsch negativ befundet.

Die vier Präparate, die nicht beurteilt werden konnten, zeigten spärliches Zellmaterial und ließen repräsentative Zellen vermissen. Ungenügendes Zellmaterial ist der Hauptgrund für inadäquate Imprintpräparate, die eine Befundung unmöglich machen. Weiterhin sind Präparate, die mit Überlagerungen behaftet sind, schwer zu bewerten. Bei solchen Präparaten kann oftmals keine Diagnose getroffen werden. Sie müssen als technisch ungenügend beurteilt werden. (2,22,69) Dies unterstreicht die Notwendigkeit, bei der Imprintgewinnung auf eine korrekte Durchführung zu achten.

Bei den zwei Präparaten, die fälschlicherweise als positiv befundet wurden, handelt es sich jeweils um ein regressiv verändertes Fibroadenom. Bei beiden Patientinnen handelte es sich um 1978 geborene junge Frauen Anfang 20. Bei der ersten Patientin zeigten Vorsorgeuntersuchungen Auffälligkeiten, die zwar auf ein Fibroadenom hinwiesen, aber histologisch abgeklärt werden mussten. Intraoperativ zeigte die Mammaprobeexzision histologisch ein regressiv verändertes Fibroadenom.

Bei der zweiten Frau zeigten Vorsorgeuntersuchungen ein eindeutiges Fibroadenom. Dementsprechend war eine Fibroadenomexstirpation vorgesehen. Histologisch zeigte sich auch in diesem Fall ein regressiv verändertes Fibroadenom. Da der Zytologe bei der Diagnosestellung des zytologischen Schnellschnittpräparates auf keine Vorinformationen zurückgreifen konnte und zudem das regressiv veränderte Fibroadenom zytologisch schwer zu befunden sein kann, wurde aufgrund hoher Zellzahl und polymorpher Zellen fälschlicherweise eine positiv maligne Diagnose gestellt.

Das Fibroadenom ist oftmals zytologisch schwer zu erkennen und stellt den diagnosestellenden Zytologen vor Probleme. (30,55,76,70,69)

Bei der Befundung des Fibroadenoms gilt es große Sorgfalt walten zu lassen, denn das zytologische Bild eines Fibroadenoms kann Kriterien einer Malignität aufweisen, die zur falsch-positiven Diagnose führen können. (13,16,32,63,73)

Das Fibroadenom stellt die in der Literatur am häufigsten beschriebene Veränderung dar, die zu einer falsch-positiven Diagnose führt. (22,69)

Das Vorhandensein von nackten Bipolaren, stromalen Fragmenten und hirschgeweihartigen Ausziehungen können auf die Gutartigkeit der Läsion hinweisen. Des weiteren ist die Abwesenheit von nekrotischem Hintergrund und isolierten, pleomorphen Epithelzellen hilfreich, ein Fibroadenom von einem Karzinom zu unterscheiden. (17,73)

Die meisten Fibroadenome weisen andererseits jedoch ein charakteristisches zytologisches Bild auf. Unter diesen Berücksichtigungen ist das Fibroadenom eines der wenigen benignen Veränderungen, bei denen man anhand des zytologischen Bildes eine genaue Diagnose stellen kann. (69)

Die Diagnose „Malignität“ hat weitreichende Konsequenzen und sollte daher in Relation zu anderen Untersuchungen und Kriterien getroffen werden. So kann ein gut ausgebildeter Zytologe die Rate falsch-positiver Diagnosen durch Kenntnis der entsprechenden Fehlermöglichkeiten vermindern. (13,16,32) Das Alter kann zudem ein wichtiger Aspekt sein, der zur Diagnose „Fibroadenom“ beziehungsweise „gutartige Veränderung“ führt. (73)

Bei den beiden falsch-positiven Fällen in unserer Studie handelte es sich um sehr junge Frauen, bei denen allein schon das Alter hinweisend hätte sein können. Zudem zeigten die präoperativen Untersuchungen eindeutige Hinweise für eine gutartige Veränderung. Bei einer Patientin waren die Voruntersuchungen dermaßen eindeutig, dass die Operationsindikation Fibroadenomexstirpation geheißen hat. Doch aufgrund des Studienablaufes, der dem diagnosestellenden Zytologen der Schnellfärbung keine Vorinformationen gestattete, musste die Diagnose aufgrund des zytologischen Bildes getroffen werden.

Durch Verwendung der später eingeführten zusätzlichen Mayers-Hämalaun-Färbung hätten Myoepithelzellen kennbar gemacht werden können, die zur Diagnose Fibroadenom geführt hätten.

Bei dem falsch-negativen Befund handelt es sich um das Schnellschnittpräparat einer 58 jährigen Patientin. Vorbefunde ( Mammographie- suspekter Herdbefund, Sonographie- Karzinomverdacht ) wiesen einen eindeutigen Karzinomverdacht auf. Die histologische Schnellschnittdiagnose und der endgültige histologische Befund ergaben ein vorliegendes lobuläres Karzinom. Das lobuläre Karzinom stellt die Ursache der meisten falsch-negativen Diagnosen dar. (30) Der Grund für das Missinterpretieren dieses histologischen Typs liegt unter anderem im Fehlen von pleomorphen Zellkernen und dichter Zellhaufen.

Die Kenntnis der Voruntersuchungen hätte auch in diesem Fall dem Zytologen eine Hilfestellung zur richtigen Diagnose geben können.

#### *Gesamtergebnisse der histologischen Schnellschnittuntersuchung*

Die histologische Schnellschnittuntersuchung hat eine Sensitivität von 97 % und eine Spezifität von 100 %.

Von den 93 positiven Schnellschnitten wurden 91 erkannt. Sämtliche 18 unauffällige Präparate wurden richtig befundet.

Des weiteren wurden zwei Präparate fälschlicherweise negativ bewertet. Ein Präparat stellte sich als nicht geeignet für eine histologische Schnellschnittuntersuchung dar.

Bei dem ersten falsch-negativ bewerteten Schnellschnittpräparat handelt es sich um den Schnellschnitt einer 61 jährigen Patientin. Die endgültige histologische Diagnose revidierte die Schnellschnittdiagnose „kein Karzinom“ und diagnostizierte ein invasives duktales Karzinom. Die zytologische Schnelldiagnose sowie die Routinezytologie mit der Schnellfärbung stellten die richtige Diagnose „maligne“.

Bei der zweiten falsch-negativen Diagnose handelt es sich um das Präparat einer 70 jährigen Frau. Die histologische Schnellschnittdiagnose war unauffällig

und stellte lediglich eine fibröse Mastopathie fest. Ebenso war die endgültige histologische Diagnose unauffällig. Die zytologische Schnellschnittdiagnose konnte wegen eines ungeeigneten Präparates nicht gestellt werden. Die zytologische Routinediagnostik stellte hingegen eine positive Diagnose. Lediglich aufgrund dieses Ergebnisses wurde eine erneute Mammaprobeexzision durchgeführt. Diesmal wurde die Diagnose eines inflammatorischen Karzinoms gestellt. An diesem im Laufe der Studie vorgekommenem Fall zeigt sich die Qualitätsverbesserung durch eine ergänzende zytologische Diagnosestellung.

#### *Gesamtergebnisse der zytologischen Routinediagnostik*

Die zytologische Routinediagnostik hat eine Spezifität von 100 % und eine Sensitivität von 98 %.

91 der 93 positiven Befunde wurden richtig bewertet, während ein Präparat fälschlicherweise als negativ beurteilt wurde. Ein Präparat konnte aufgrund geringen Zellmaterials nicht befundet werden.

Bei dem falsch-negativen Befund handelt es sich um das Präparat einer 58-jährigen Frau. Sowohl die zytologische Schnelldiagnose, wie die histologische Schnellschnittdiagnose diagnostizierten ein Karzinom. Die endgültige histologische Diagnose enthüllte ein duktales Karzinom, das im Gesunden entfernt wurde.

#### **3.4 Ergebnisse der zytologischen Schnelluntersuchung ohne Verwendung von Mayers-Hämalaun**

Die zytologische Schnelldiagnose ohne Verwendung der Mayers-Hämalaun-Färbung ergab eine Sensitivität von 95 % und eine Spezifität von 60 %.

Bei den Schnellschnittpräparaten von 68 Patientinnen fand die Schnellfärbung ohne Verwendung von Mayers-Hämalaun statt.

Von den davon 58 positiv malignen Histologien wurden 55 als solche erkannt.

Bei zwei vorliegenden positiven Schnellschnitten konnte aufgrund geringen Zellmaterials keine Diagnose getroffen werden. Ein Präparat wurde fälschlich als negativ bewertet.

6 der 10 unauffälligen Schnellpräparate wurden richtigerweise als negativ befundet, während zwei fälschlicherweise als positiv und zwei nicht beurteilt werden konnten.

Von einer zusätzlichen Mayers-Hämalaun-Färbung würden die Präparate profitieren, die Myoepithelien aufweisen und so das Erkennen dieser Zellen vereinfachen. Charakteristisch ist dieses Vorhandensein vor allem bei Fibroadenomen und erleichtert das diffizile Erkennen dieser gutartigen Veränderung. (34,37) Die zwei fälschlicherweise als maligne befundenen Fibroadenome hätten von einer zusätzlichen Mayers-Hämalaun-Färbung profitieren können.

Das falsch-negativ diagnostizierte lobuläre Karzinom hätte hingegen keinen diagnostischen Vorteil von einer zusätzlichen Myoepithelmarkierung gehabt. In diesem Fall stellten morphologische Schwierigkeiten, die in der zytologischen Natur des lobulären Karzinomes begründet liegen (30), das Problem dar.

### **3.5 Ergebnisse der zytologischen Schnelluntersuchung mit Verwendung von Mayers-Hämalaun**

Die zytologische Schnelldiagnose mit Verwendung der Mayers-Hämalaun-Färbung ergab eine Sensitivität von 100 % und eine Spezifität von 88 %.

Es wurden noch insgesamt 43 Schnellpräparate mit der zusätzlichen Anwendung von Mayers-Hämalaun gefärbt.

Alle 35 malignen Befunde dieser insgesamt 43 Imprintzytologien wurden erkannt. Von den restlichen 8 Präparaten, die eine unauffällige histologische Morphologie aufwiesen, konnte bei 7 die richtige Diagnose „unauffällig“ gestellt werden. Bei einem Präparat konnte wegen unzureichender Zellzahl keine Diagnose gestellt werden. Dabei handelte es sich um ein Imprintpräparat eines nekrotisch und entzündlich veränderten Mammaabladates.

Die höhere Sensitivität und Spezifität der zytologischen Schnelldiagnose ist trotz kleiner Fallzahl bei der Verwendung der Mayers-Hämalaun- Färbung vor allem auf die im Verlauf der Studie gewonnenen Erfahrungen zurückzuführen.

Das Erkennen charakteristischer Kriterien maligner Morphologien, die im Zusammenhang mit dieser neuen Technik auftraten, wurde so verbessert.

Bei den 8 unauffälligen Präparaten handelte es sich um Fibroadenome ( insgesamt 3 ), Mastopathien ( 2 ) und jeweils einem Fibrom und einem nekrotisch entzündlichen Mammapräparat. In diesen Fällen konnte die zusätzliche Mayers-Hämalaun- Färbung und das damit einfachere Erkennen von vorhandenen Myoepithelien, sowohl bei den Fibroadenomen als auch bei den Mastopathien von großer Hilfe sein.

Das Verwenden dieser zusätzlichen Färbung minimiert die falsch-positiv Rate und ist somit ein wichtiges Element in diesem Prozess der Diagnosestellung von intraoperativen Imprintzytologien.

Die histologische Schnellschnittuntersuchung zur intraoperativen Abklärung von Mammatumoren ist seit vielen Jahren „gold standard“. Nicht immer ist das aufzubereitende Material jedoch für die Schnellschnittuntersuchung geeignet oder stellt den Pathologen durch Verarbeitungs- oder Färbeartefakte vor eine schwierige Aufgabe unter enormen Zeitdruck. Um eine zusätzliche Information zur intraoperativen Diagnose zu gewinnen, wurde die Imprint- Technik mit einer Schnellfärbung basierend auf Giemsa- Grünwald zur Herstellung zytologischer Präparate kombiniert.

Die Imprint- oder Abklatschzytologie ist in der Literatur für verschiedenste Organe beschrieben. Die zytologischen Präparate bei uns wurden durch sanftes Aufdrücken des Mammatumorzentrum auf einen zuvor beschrifteten Objektträger gewonnen, welcher anschließend luftgetrocknet und schnellgefärbt wurde. Unmittelbar nach der einfach durchzuführenden, ca. 5 Minuten in Anspruch nehmenden Färbung mit verdünnter Giemsa- und Grünwaldlösung konnten die Präparate gemäß der mammazytologischen Kriterien als „unverdächtig“, „zweifelhaft“ oder „positiv“ bewertet werden. Die zytologische Diagnose erfolgte ohne Kenntnis der klinischen Verdachtsdiagnose. Die zytologischen Ergebnisse wurden mit den histologischen Ergebnissen verglichen.

Insgesamt wurde bei **111 Patientinnen** eine Imprint- Zytologie der Mamma durchgeführt. 93 mal wurde histologisch eine maligne und 18 mal eine benigne Läsion nachgewiesen.

Die **zytologische Schnelluntersuchung** erkannte 90 der 93 malignen Veränderungen mit zusätzlich einem falsch- negativen Ergebnis sowie 14 der 18 benignen Befunde korrekt. 4 Präparate konnten aufgrund ungenügenden Zellmaterials nicht ausreichend beurteilt werden.

Die Sensitivität der zytologischen Schnelluntersuchung lag demnach bei 97, die Spezifität jedoch bei ungenügenden 78 ( jedoch kleine Fallzahl ).

Die **histologische Schnellschnittdiagnose** stimmte bei 91 der 93 Patientinnen mit malignem Mammatumor sowie bei allen 18 Patientinnen mit

benigner Mammaveränderung mit der endgültigen histologischen Diagnose überein. Die Sensitivität lag hier bei 97 und die Spezifität bei 100.

Bei der **zytologischen Routinediagnostik** wurden 91 der 93 positiven Präparate als „maligne“ erkannt. Ebenso wurden alle 18 gutartige Präparate als solche diagnostiziert. Die Sensitivität beläuft sich somit auf 98, während die Spezifität optimale 100 beträgt. Ein Präparat wurde fälschlicherweise als negativ beurteilt und eines konnte aufgrund geringen Zellmaterials nicht befundet werden.

Die zytologische Schnelluntersuchung stellt eine zusätzliche Information zur histologischen Schnellschnittdiagnose mit guter Sensitivität jedoch zu optimierender Spezifität dar.

Um die Spezifität der mammazytologischen Schnelluntersuchung zu verbessern kommen Färbevarianten in Frage.

Die zytologische Schnelluntersuchung der Mama ist eine schnelle und kostengünstige Möglichkeit, in Kombination mit der histologischen Schnellschnittuntersuchung die Sensitivität bezüglich maligner Mammaprozesse zu verbessern.

**Abbildungen:**

<b>Abbildung 1:</b> Kore-Nadel-Biopsie ( A ) und FNAB ( B )	<b>Seite 8</b>
<b>Abbildung 2:</b> Zellfixierung	<b>Seite 11</b>
<b>Abbildung 3+4:</b> Anatomie der weiblichen Brustdrüse	<b>Seite 13</b>
<b>Abbildung 5+6:</b> Normales Zellbild	<b>Seite 14/16</b>
<b>Abbildung 7+8:</b> Typisch malignes Erscheinungsbild	<b>Seite 20</b>
<b>Abbildung 9:</b> Fibroadenom	<b>Seite 24</b>
<b>Abbildung 10:</b> Benigner, flacher Zellverband von Duktusepithelien	<b>Seite 25</b>
<b>Abbildung 11:</b> Datenblatt	<b>Seite 50</b>
<b>Abbildung 12:</b> Fibroadenomverband ohne Mayers-Hämalaun	<b>Seite 54</b>
<b>Abbildung 13:</b> Fibroadenomverband mit Mayers-Hämalaun	<b>Seite 55</b>
<b>Abbildung 14:</b> Schnellschnittpräparat	<b>Seite 57</b>
<b>Abbildung 15:</b> Gewinnen einer Imprintzytologie	<b>Seite 57</b>
<b>Abbildung 16+17:</b> ungefärbtes/gefärbtes Imprintpräparat	<b>Seite 58</b>
<b>Abbildung 18:</b> Ablauf	<b>Seite 60</b>

**Tabellen:**

<b>Tabelle 1:</b> Vergleich von luftgetrockneten und feuchtfixierten Ausstrichen	<b>Seite 12</b>
---	-----------------

**Diagramme:**

<b>Diagramm 1:</b> Anzahl der Patientinnen pro Altersgruppe	<b>Seite 62</b>
<b>Diagramm 2:</b> Anzahl der durchgeführten Operationstypen	<b>Seite 63</b>
<b>Diagramm 3:</b> Anzahl der verschiedenen Operationstypen pro Altersgruppe	<b>Seite 65</b>
<b>Diagramm 4:</b> Dignität der Gesamtheit	<b>Seite 66</b>
<b>Diagramm 5:</b> Anzahl der verschiedenen Karzinomtypen	<b>Seite 67</b>
<b>Diagramm 6:</b> Positive Befunde pro Altersgruppe	<b>Seite 68</b>
<b>Diagramm 7:</b> Anzahl der verschiedenen Karzinomtypen pro Altersgruppe	<b>Seite 69</b>
<b>Diagramm 8:</b> Anzahl der verschiedenen gutartigen Veränderungen	<b>Seite 70</b>
<b>Diagramm 9:</b> Negative Befunde pro Altersgruppe	<b>Seite 71</b>
<b>Diagramm 10:</b> Anzahl der verschiedenen benignen Veränderungen pro Altersgruppe	<b>Seite 72</b>
<b>Diagramm 11:</b> Gesamtergebnisse der zytologischen Schnellschnittuntersuchung	<b>Seite 74</b>
<b>Diagramm 12:</b> Gesamtergebnisse der histologischen Schnellschnittuntersuchung	<b>Seite 75</b>
<b>Diagramm 13:</b> Gesamtergebnisse der zytologischen Routinediagnostik	<b>Seite 76</b>
<b>Diagramm 14:</b> Ergebnisse ohne Verwendung von Mayers-Hämalaun	<b>Seite 77</b>
<b>Diagramm 15:</b> Ergebnisse mit Verwendung von Mayers-Hämalaun	<b>Seite 78</b>

1. Albert U.S., Duda V.F., Goerke K., Schulz K.-D.: Value of imprint cytology from ultrasound-guided, high-speed, large-core biopsies of breast tumors. A comparison of cytologic and histopathologic findings. *Acta Cytol* 42: 458, 1998.
2. Al-Kaisi, N.: The spectrum of the "gray zone" in breast cytology. A review of 186 cases of atypical and suspicious cytology. *Acta Cytol* 38: 898-908, 1994.
3. Anderson J.A., Carter D., Linnell F.: A symposium on sclerosing duct lesions of the breast. *Pathol Annu* 21: 145-179, 1986.
4. Azavedo E., Svane G., Auer G.: Stereotactic fine-needle biopsy in 2594 mammographically detected non-palpable lesions. *Lancet* 1: 1033-1036, 1989.
5. Baroales R.H., Suhrland M.J., Stanley M.W.: Papillary neoplasms of the breast: fine needle aspiration findings in cystic and solid cases. *Diagn Cytopathol* 10: 336-341, 1994.
6. Bell D.A., Hajdu S.I., Urban J.A., Gaston J.P.: Role of aspiration cytology in the diagnosis and management of mammary lesion in office practice. *Cancer* 51: 1182-1189, 1983.
7. Berg J.W., Hutter R.V.: Prevalance of histologic types of breast cancer. *Cancer* 75: 257-268, 1995.
8. Blumenfeld W., Hashmi N., Sagerman P.: Comparison of aspiration, touch and scrape preparations simultaneously obtained from surgically excised specimens: Effect of different methods of smear preparation on interpretive cytologic features. *Acta Cytol* 42, 1998.
9. Bondeson L.: Aspiration cytology of radiation-induced changes of normal breast epithelium. *Acta Cytol* 31: 309-370, 1987.
10. Bondeson L., Lindhohn K.: Aspiration cytology of tubular breast carcinoma. *Acta Cytol* 34:15-20, 1990.
11. Boquoi E., Kreuzer G.: Punktionscytologie der Mamma. *Dtsch. Arztebl.* 45: 3227, 1974.
12. Bothmann H., Rummel H., Kubli F.: Punktionscytologie bei Erkrankungen der weiblichen Brustdrüse. *Diagnostik* 7: 791, 1974.
13. Butler K.R., Cason Z., Nick T.G. et al: Fibroadenoma versus fibrocystic change. Differential characteristics. *Acta Cytol* 37: 807, 1993. Abstract.

14. Catania S., Boccato P., Bono A. et al: Pneumothorax: a rare complication of fine needle aspiration biopsy of the breast. *Acta Cytol* 33: 140, 1989.
15. Chang M.C., Chen R.D., Ho W.L.: Intraoperative cytology: the use of Liu's stain for immediate diagnosis. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi ( Taipei )* 51: 368-375, 1993.
16. Chen K.T.K.: Aspiration cytology of breast fibroadenoma with atypia. *Diagn Cytopathol* 82: 283-288, 1992.
17. Cheung P.S., Yan K.W., Alagaratham J.T.: The complementary role of fine needle aspiration cytology and tru-cut needle biopsy in the management of breast masses. *Aust NZ J Surg* 57: 615-620, 1987.
18. Chhieng D.C., Saigo P.E., Tan L.K.: Fine needle aspiration ( FNA ) cytology of invasive lobular carcinoma ( ILC ): Classic type and variants with histologic correlation. *Acta Cytol* 9: ???, 1997.
19. Ciarmiello G., Lamon S., Dal Pos R., Di Falco G., Gava A. , et al: Breast cancer cytologic typing accuracy: Review of 2003 cases. *Acta Cytol* 42: 467, 1998.
20. Ciatto S., Cariaggi P., Bulgares P.: The value of routine cytologic examination of breast cyst fluids. *Acta Cytol* 31: 301-304, 1987.
21. Cleary P.M.G., Mayze J.D.: Recognition of tubular breast carcinoma on fine needle aspiration cytology. *Acta Cytol* 36: 773, 1992.
22. Collaco L.M., De Lima R.S., Werner B., Torres L.F.B.L.: Value of fine needle aspiration in the diagnosis of breast lesions. *Acta Cytol* 43: 587-592, 1999.
23. Cowen P.N., Benson E.A.: Cytologic study of fluid from breast cysts. *Br J Surg* 66: 209-211, 1979.
24. Dawson A.E., Mulford D.K., Janiga D.A., Logan-Young W.: Breast carcinoma in women under 35: Detection by mammography and diagnosis by fine needle aspiration cytology. *Acta Cytol* 5: 416-418, 1996.
25. Dei Tos A.P., Della-Giustina D.: Aspiration biopsy cytology of malignant papillary neoplasms. *Diagn Cytopathol* 8: 580-584, 1992.
26. Dei Tos A.P., Della-Giustina D., Martin V.D., et al: Aspiration biopsy cytology of tubular carcinoma of the breast. *Diagn Cytopathol* 11: 146-150, 1994.

27. De la Torre M., Lindholm K., Lindgren A.: Fine needle aspiration cytology of tubular breast carcinoma and radial scar. *Acta Cytol* 38: 884-890, 1994.
28. De Rosa G., Boschi R., Boscaino A., Petrella G., Vetrani A., Palombini L., Pettinato G.: Intraoperative cytology in breast cancer diagnosis: comparison between cytologic and frozen section techniques. *Diagn Cytopathol* 9: 623-631, 1993.
29. De Waal J.C., Sauer C., Baur S., Keiditsch E.: Experience with fine needle aspiration cytology of the breast: An analysis of 3178 cases. *Acta Cytol* 42: 470, 1998.
30. Dey P., Luthra U.K.: False negative cytologic diagnosis of breast carcinoma. *Acta Cytol* 43: 801-805, 1999.
31. Dixon J.M., Anderson T.J., Page D.L. et al: Infiltrating lobular carcinoma of the breast: an evaluation of the incidence and consequence of bilateral disease. *BrJ Surg* 70: 513-516, 1983.
32. Dua N.K., Montana J., Sirkin B. et al: Aspiration cytology of the breast: an analysis of 865 cases. *NY State J Med* 83: 867-869, 1983.
33. Duane G.B., Kanter M.H., Branigan T., Chang C.: A morphologic and morphometric study of cells from colloid carcinoma of the breast obtained by fine-needle aspiration. Distinction from other breast lesions. *Acta Cytol* 3: 742-750, 1987.
34. Dziura B.R., Bonfiglio T.A.: Needle cytology of the breast, A quantitative and qualitative study of the cells of benign and malignant ductal neoplasia. *Acta Cytol* 23: 320-340, 1979.
35. Evers R., Fishedick O.: Die Punktionsbiopsie des Mammakarzinoms. *Fortschr. Röntgenstr.* 118: 466, 1973.
36. Finley J.L., Silverman J.F., Lannin D.R.: Fine-needle aspiration cytology of breast masses in pregnant and lactating women. *Diagn Cytopathol* 5: 255-259, 1989.
37. Fischler D., Sneige N., Ordonez N. et al: Tubular cancer of the breast (TBC): cytological features in fine needle aspiration and application of monoclonal anti-smooth muscle actin in diagnosis. *Diagn Cytopathol* 10: 120-125, 1994.
38. Furnival C.M., Hughes H.E., Hocking M.A., Reid M.M.W., Blumgart L.H.: Aspiration cytology in breast cancer, its relevance to diagnosis. *Lancet* 6: 446, 1975.

39. Frable W.J.: Needle aspiration of the breast. *Cancer* 53: 677 -676, 1984.
40. Geier G., Schumann R.: Die Punktionscytologie im Rahmen der Diagnostik tastbarer Mammaveränderungen. *Geburtsh. u. Frauenheilk.* 34: 294, 1974.
41. Gershon-Cohen J.: Atlas of mammography. Springer, Berlin, Heidelberg 1970.
42. Gonzalez E., Grafton W.D., Morris D.M. et al: Diagnosing breast cancer using frozen sections from tru-cut needle biopsies. *Ann Surg* 202: 696-701, 1985.
43. Grenko R.T., Lee K.P., Lee K.R.: Fine needle aspiration cytology of lactating adenoma of the breast. A comparative light microscopic and morphometric study. *Acta Cytol* 34: 21-26, 1990.
44. Grundmann E.: Allgemeine Cytologie. Thieme, Stuttgart 1964.
45. Gupta R.K., Dowle C.: Fine needle aspiration cytology of tubular carcinoma of the breast in a young woman. *Diagn Cytopathol* 7: 72-74, 1991.
46. Hajdu S.I, Melamed M.R.: The diagnostic value of aspiration smears. *A.J.C.P.* 59: 350, 1973.
47. Harter L.P., Curtis J.S., Ponto G., Craig P.: Malignant seeding of the needle track during stereotaxic core needle biopsy. *Radiology* 185: 713-717, 1992.
48. Helvie M.A., Ikeda D.M., Adler D.D.: Localization and needle aspiration of breast lesions: complications in 370 cases. *Am J Roentgenol* 157: 711-714, 1991.
49. Hennig K., Johansson H., Rimstein A., Stenkvist B.: X-ray and fine-needle biopsy in diagnosis of non-palpable breast lesions. *Acta zytol. (Philad.)* 19: 7, 1975.
50. Hofmann W.D., Kern G.: Die mikroskopische Untersuchung von Brustdrüsensekreten. *Geburtsh. u. Frauenheilk.* 30: 525, 1970.
51. Innes D.J. Jr, Feldman P.S.: Comparison of diagnostic results obtained by fine needle aspiration cytology and tru-cut or open biopsies. *Acta Cytol* 27: 350-354, 1983.
52. Jacobs T.W., Silverman J.F., Schroeder B., Raza S., Baum J.K., Schnitt S.J.: Accuracy of Intraoperative Touch Imprint ( TI ) cytology of breast

- core needle biopsy ( CNB ) specimens of nonpalpable lesions. *Acta Cytol* 13: 416-418, 1997.
53. Kaminsky D.B.: Aspiration biopsy in the context of the new medicare fiscal policy. *Acta Cytol* 28: 333-336, 1984.
54. Kern W.H.: The diagnosis of breast cancer fine-needle aspiration smears. *J A M A* 241: 1125-1127, 1979.
55. Kim A., Lee J., Choi J.S., Won N.H., Koo B.H.: Fine needle aspiration cytology of the breast: Experience at an outpatient breast clinic. *Acta Cytol* 44, 2000.
56. Kini S., Miller J.M., Hamburger J.I. et al: Cytopathology of papillary carcinoma of the thyroid by fine needle aspiration biopsy. *Acta Cytol* 24: 511-521, 1980.
57. Kline T.S., Karman V.: Papillary carcinoma of the breast: a cytomorphologic analysis. *Arch Pathol Lab Med* 110: 189-191, 1986.
58. Kline T.S., Kline I.K.: Guides to clinical aspiration biopsy. Breast. Igaku-Shoin New York, 1989.
59. Kreuzer G.: Aspiration biopsy cytology in proliferating benign mammary dysplasia. *Acta Cytol* 22: 128-131, 1978.
60. Kreuzer G., Zajicek J.: Cytologic diagnosis of tumours from aspiration biopsy smears. III. Studies of 200 carcinomas with false negative or doubtful cytologic reports. *Acta Cytol* 76: 249-252, 1972.
61. Lamb J., Anderson T.J.: Influence of cancer histology and the success of fine needle aspiration of the breast. *J. Clin Pathol* 42: 733-735, 1989.
62. Lannin D.R., Silverman J.F., Walker C. et al: Cost-effectiveness of needle biopsy of the breast. *Am Surg* 203: 474-480, 1986.
63. Layfield L., Glasgow B.J., Cramer H.: Fine needle aspiration in management of breast mass. *Pathol Annu* 24: 23-62, 1989.
64. Leiman G.: Squamous carcinoma of the breast. Diagnosis by aspiration cytology. *Acta Cytol* 26: 201-209, 1982.
65. Lindholm K.: Cytology versus histology in carcinoma in situ of the breast and the role of fine-needle aspiration cytology in the treatment of carcinoma in situ. In: Goertler K., Feichter G.E., Witte S. (eds) *New frontiers in cytology. Modern aspects of research and practice.* Springer, Berlin, 1988.

66. Linsk J., Kreuzer G., Zajicek J.: Cytologic diagnosis of mammary tumours from aspiration biopsy smears II. Studies on 210 fibroadenomas and 210 cases of benign dysplasia. *Acta Cytol* 16: 130-138, 1972.
67. Lippert, H.: *Lehrbuch der Anatomie: 139 Tabellen / Herbert Lippert.* – 4.,völlig überarbeitete Auflage, Urban und Schwarzenberg, 1996
68. Lofgren M., Andersson I., Bondenson L. et al: X-ray guided fine needle aspiration for the cytologic diagnosis of non-palpable breast lesions. *Cancer* 61: 1032-1037, 1988.
69. Lopez-Ferrer P., Jimenez-Heffernan J.A., Vicandi B., Ortega L., Viquer J.M.: Fine needle aspiration cytology of breast fibroadenoma. A cytohistologic correlation study of 405 cases. *Acta Cytol* 43: 579-586, 1999.
70. Lorenzana R., Bur M.: Diagnosis of fibroadenoma on breast fine needle aspirates using Thinprep preparations. *Acta Cytol*, 1996
71. Macansh S., Greenberg M., Barraclough B., Pacey F.: Fine needle aspiration cytology of granulomatous mastitis. Report of a case and review of the literature. *Acta Cytol* 34: 38-42, 1990.
72. Marasa L., Tomasino R.M.: Aspiration cytology of the breast II. Significance of bipolar naked nuclei. *Pathologica* 74: 193-200, 1982.
73. Masood S.: *Cytopathology of the breast.*
74. Masood S.: Fine needle aspiration of the breast: A practical approach to diagnosis of carcinoma. *Acta Cytol* 42: 283-284, 1998.
75. Naran S., Simpson J., Gupta R.K.: Cytologic diagnosis of papillary carcinoma of the breast in needle aspirates. *Diagn Cytopathol* 4: 33-37, 1988.
76. Nayar R., Mulford C.K., Dawson A.E.: Atypical breast aspirates with features of fibroadenoma: clinical, mammographic und histologic correlation. *Acta Cytol* 4: 275, 1997.
77. Nguyen G.K., Redburn J.: Aspiration cytology of papillary carcinoma of the breast. *Diagn Cytopathol* 8: 511-516, 1992.
78. Orell S., Sterrett G., Walters M., Whitaker D.: *Punktionszytologie.* Thieme, Stuttgart-New York, 1999.
79. Page D., Anderson T.: *Diagnostic histopathology of the breast.* Churchill Livingstone, Edinburgh, 1987.

80. Pak H.Y., Yokota S., Teplitz R.L., Shaw S.L., Werner L.J.: Rapid staining techniques employed in fine needle aspiration of the lung. *Acta Cytol* 25: 178-184, 1981.
81. Pak H.Y., Yokota S., Teplitz R.L.: Rapid staining techniques employed in fine needle aspirations. *Acta Cytol* 27: 81 -82, 1983.
82. Peterse J.L., Koolman-Schellekens M.A., van de Peppel-van de Ham T., van Heerde P.: Atypia in fine-needle aspiration cytology of the breast: a histologic follow-up study of 301 cases. *Semin Diagn Pathol* 6: 126-134, 1989.
83. Peterse J.L., Thunnissen F.B., van Heerde P.: Fine needle aspiration cytology of radiation-induced changes in nonneoplastic breast lesions. Possible pitfalls in nonneoplastic breast lesions. Possible pitfalls in cytodiagnosis. *Acta Cytol* 33: 176-180, 1989.
84. Pilotti S., Rilke F., Delpiano C., Di Pietro S., Guzzon A.: Problems in fine needle aspiration biopsy cytology of clinically or mammographically uncertain breast tumours. *Tumori* 68: 407-412, 1982.
85. Ramos C.V., Doeghart C., Restrapo G.L.: Intracystic papillary carcinoma of the male breast. *Arch Pathol Lab Med* 109:858-861,1985.
86. Rasmussen B.B., Rose C., Christensen I.B.: Prognostic factors in primary mucinous breast carcinoma. *Am J Clin Pathol* 87:155-160, 1987.
87. Richardson R.W.: Medullary carcinoma of the breast. A reevaluation of 95 cases of breast cancer with inflammatory seroma. *Cancer* 61:2503-2510,1988.
88. Rosen P., Hajdu S.I., Robbins G., Foote F.W.: Diagnosis of carcinoma of the breast by aspiration biopsy. *Surg. Gynec. Obstet.* 134: 837, 1972.
89. Salter D.R., Bassett A.A.: Role of needle aspiration in reducing the number of unnecessary breast biopsies. *Can J Surg* 24: 311-313, 1981.
90. Schmidt-Matthiesen H., Bastert G., Wallwiener D.: *Gynäkologische Onkologie*, 6.Auflage, Schattauer, Stuttgart-New York, 2000.
91. Schöndorf H.: Die Bedeutung der Punktionscytologie bei der Abklärung verdächtiger Befunde in der Mamma. *Therapiewoche* 26: 812, 1976.
92. Schöndorf, H.: *Die Aspirationszytologie der Brustdrüse*. F.K:Schattauer, Stuttgart-New York, 1982.

93. Shabot M.M., Goldberg I.M., Schick P. et al: Aspiration cytology is superior to tru-cut needle biopsy in stabilizing the diagnosis of clinically suspicious breast masses. *Ann Surg* 196: 122-126, 1982.
94. Shimimizu M., Hirokawa M., Kanahara T. and Mamabe T.: Fine needle aspiration cytology of the breast: A cytologic-histologic review of over- and underdiagnosed cases. *Acta Cytol* 42: 568, 1998.
95. Silverberg S.G.: Intraoperative cytology: Promise, practice and problems. *Diagn Cytopathol* 13: 386-387, 1995.
96. Silverman J.F.: Breast. In: Bibbo M, ed. *Comprehensive Cytopathology*. Philadelphia, Pa, WB Saunders Co, 703-770, 1991.
97. Silverman J.F., Lannin D.R., O'Brian K. et al: The triage of fine needle aspiration biopsy of palpable breast masses. Diagnostic accuracy and cost-effectiveness. *Acta Cytol* 31: 731-736, 1987.
98. Sneige N.: Fine-needle aspiration of the breast: A review of 1995 cases with emphasis on diagnostic pitfalls. *Diagn Cytopathol* 9: 106-112, 1993.
99. Stanley M.W., Tani E.M., Skoog L.: Fine needle aspiration of fibroadenomas of the breast with atypia: a spectrum including cases that cytologically mucinous carcinoma. *Diagn Cytopathol* 6: 375-382, 1990.
100. Stanley M.W., Tani E.M., Skoog L.: Mucinous breast carcinoma and mixed mucinous-infiltrating ductal carcinoma: a comparative cytologic study. *Diagn Cytopathol* 5: 134-138, 1989.
101. Takahashi M.: *Color atlas of cancer cytology*. Igaku Shoin Ltd., Tokio 1971.
102. Tsuchiya S., Maruyama Y., Koike Y., Yamada K., Kobayashi Y., Kagaya A.: Cytologic characteristics and origin of naked nuclei in breast aspirate smears. *Acta Cytol* 31: 285-290, 1987.
103. Vassilakos P.: Tuberculosis of the breast: cytologic findings with fine-needle aspiration. *Acta cytol* 17: 160, 1973.
104. Youngson B.H., Liberman L., Rosen P.P: Epithelial displacement in surgical breast specimens following stereotaxic core biopsy. *Mod Pathol* 8: 29A, 1995.
105. Wang H.H., Ducatman B.S.: Fine needle aspiration of the breast: A probabilistic approach to diagnosis of carcinoma. *Acta Cytol* 42: 285-289, 1998.

106. Webb J.: The diagnostic cytology of breast carcinoma. Brit. J. Surg. 57: 259, 1970.
107. Wong et al: Imprint cytology of parathyroid tissue in relation to other tissues of the neck and mediastinum. Acta Cytol 44: 109-113, 2000
108. Younger C., Vallery S., Goulet R.J., Cramer H.: Intraoperative imprint cytology of breast lumpectomy margins: An analysis of 100 cases. Acta Cytol 42: 313-315, 1999.
109. Zajdela A., Ghossein N.A., Pilleron J.P., Ennuyer A.: The value of aspiration cytology in the diagnosis of breast cancer: experience at the Fondation Curie. Cancer 35: 499, 1975.
110. Zajicek J.: Aspiration biopsy cytology. Part I. Cytology of supradiaphragmatic organs. Monographs in Clinical Cytology, Vol.4. S. Karger, Basel, 1974.
111. Zajicek J.: Punktionscytologische Diagnostik und Veränderungen der Brustdrüse. Wien. klin. Wschr. 82: 603, 1970.

**Herrn Professor Dr. med. D. Wallwiener** danke ich dafür, dass er es mir ermöglicht hat, an der Universitäts- Frauenklinik Tübingen meine Dissertation zu schreiben.

**Herrn Professor Dr. med. M. Menton** danke ich für die Überlassung des interessanten Themas und der Unterstützung, die mir vieles erleichterte.

Mein ganz besonderer Dank gilt meiner unmittelbaren Betreuerin **Frau Dr. med. S. Menton**, die durch ihre Unterstützung das Zustandekommen erst möglich gemacht hat und zu jeder Zeit mit Rat und Tat zur Verfügung stand.

Weiterhin möchte ich noch den zytologischen Assistentinnen des zytologischen Labors der Universitäts- Frauenklinik Tübingen um **Frau S. Gomerell** für ihre Mitarbeit danken.

# Lebenslauf

## PERSÖNLICHE ANGABEN

---

Name, Vorname: **Kehl, Sven**  
Geboren am... 01. März 1978 in Böblingen  
Konfession: Römisch- Katholisch  
Staatsangehörigkeit: Deutsch

## SCHULBILDUNG

---

1984 – 1985 Vogt-Heß-Grundschule Herrenberg  
1985 – 1988 Grundschule Kuppingen-Oberjesingen  
1988 – 1997 Andreae-Gymnasium Herrenberg  
**20.Juni 1997** **Allgemeine Hochschulreife** **Note: 1,5**

## ZIVILDIENTST

---

08/1997 – 08/1998 Rettungsdienst, Deutsches Rotes Kreuz

## AUSBILDUNG

---

08/1997 – 09/1997 Ausbildung zum Rettungshelfer  
08/1997 – 07/1998 Ausbildung zum Rettungssanitäter

## HOCHSCHULBILDUNG

---

09/1998 – 11/2004 Eberhard Karls Universität Tübingen  
**11.11.2004** **Ärztliche Prüfung** **Note: sehr gut**

## BERUFLICHE WEITERBILDUNG

---

Seit 01/2005 Marienhospital Stuttgart, Frauenklinik

## AUSLAND / PRAKTISCHES JAHR

---

02/2003 – 03/2003 Gynecology and Obstetrics;  
Queen Elizabeth University Hospital of the West Indies,  
Bridgetown, **Barbados**  
10/2003 – 11/2003 Gynäkologie und Geburtshilfe;  
Städtisches Krankenhaus Sindelfingen

- 12/2003 – 02/2004 Gynäkologie und Geburtshilfe;  
Kantonspital Aarau, **Schweiz**
- 02/2004 – 05/2004 Innere Medizin;  
Städtisches Krankenhaus Sindelfingen
- 06/2004 – 09/2004 Chirurgie;  
Kantonspital Uri, **Schweiz**

### **EXTRACURRICULÄRE AKTIVITÄTEN**

---

- 09/1998 – 12/2004 Nebenamtliche Tätigkeit als Rettungssanitäter beim  
Rettungsdienst, Deutsches Rotes Kreuz
- 11/2001 – 11/2002 Wissenschaftliche Hilfskraft an der  
Universitäts-Frauenklinik Tübingen
- 09/2005 Kolposkopie-Diplom  
(Dreiländertagung: 18. Jahrestagung für Kolposkopie und  
Zervixpathologie), Freiburg

### **VERÖFFENTLICHUNGEN**

---

- Menton S., M. Menton, **S. Kehl**, A. Bergmann, U. Krainick, N. Fersis, D. Wallwiener: Zur Bedeutung eines HPC- negativen Tests ( Hybrid capture II )  
54. Kongreß der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe  
Düsseldorf, 10. -14. September 2002  
Arch. Gynecol. Obstet. 267 ( 2002 ) 54
- Menton S., M. Menton, **S. Kehl**, U. Vogel, A. Bergmann, U. Krainick, N. Fersis, D. Wallwiener: Cytological Quick-Stain for Breast Cancer Detection  
87. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pathologie  
23. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Zytologie  
Bamberg, 11. -14. Juni 2003  
Pathol. Res. Pract. 199/4 ( 2003 ) 210
- Menton S., M. Menton, **S. Kehl**, U. Vogel, A. Bergmann, U. Krainick, N. Fersis, D. Wallwiener: Schnelfärbung für die zytologische  
Brustkrebstdiagnostik  
Verh. Dtsch. Ges. Zyt. 23 ( 2003 ) 90-91