

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

**Minimal invasive Mammadiagnostik: Entwicklung eines
In-vitro-Modells zur diagnostisch-therapeutischen
Befund-Exstirpation mittels großlumiger
Vakuumbiopsiesysteme unter Ultraschallkontrolle**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

Medizinische Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Ina Charlotte Majer
aus Tübingen

2006

Dekan: Professor Dr. C. D. Claussen

1. Berichterstatter: Professor Dr. D. Wallwiener

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. P. Kristen

Widmung

Meinen lieben Eltern Bea und Martin - für ihr bedingungsloses Vertrauen und ihre uneingeschränkte Unterstützung in allen Dingen des Lebens.

1	EINLEITUNG	1
1.1	EINFÜHRUNG IN DIE THEMATIK	1
1.2	EINFÜHRUNG IN DIE MINIMAL-INVASIVE MAMMADIAGNOSTIK UND DIE VERFÜGBAREN BIOPSIEMETHODEN	2
1.2.1	<i>Feinnadel-Aspirationszytologie (FNA)</i>	3
1.2.2	<i>Nadelstanzbiopsie (Hochgeschwindigkeitsbiopsie, HGS)</i>	4
1.2.3	<i>Drillbiopsie</i>	5
1.2.4	<i>Vakuumbiopsie</i>	5
1.2.5	<i>Stereotaktische Exzisionsbiopsie</i>	7
1.2.6	<i>Die offene Exzisionbiopsie</i>	7
1.3	INDIKATIONEN ZUR ULTRASCHALLGEFÜHRTEN VB AM UNIVERSITÄTS- BRUSTZENTRUM TÜBINGEN	8
1.4	BILDGEBUNG	9
1.5	DAS FIBROADENOM ALS INDIKATORLÄSION ZUR KOMPLETTENTFERNUNG BENIGNER BEFUNDE DER BRUST	12
1.6	DIE ZIELSETZUNG DIESER ARBEIT	13
1.6.1	<i>Entwicklung eines Simulationsmodells für benigne Mammaläsionen.....</i>	13
1.6.2	<i>Evaluation der sonographischen Komplettentfernung benigner Mammabefunde mit der HH-Mammotome®-VB</i>	13
1.6.3	<i>Erstellung von Normkurven</i>	14
2	MATERIAL UND METHODEN	15
2.1	DIE ENTWICKLUNG DER GELMODELLE	15

2.1.1	<i>Anforderungen an das Gelmodell</i>	15
2.1.2	<i>Chemische Zusammensetzung der Modelle</i>	15
2.2	DAS HANDHELD MAMMOTOME®	17
2.2.1	<i>Technische Daten</i>	17
2.2.2	<i>Nadelgrößen</i>	20
2.3	DAS ULTRASCHALLGERÄT	20
2.3.1	<i>Technische Daten des Ultraschallgerätes</i>	20
2.3.2	<i>Durchführung der Ultraschalluntersuchung</i>	21
2.4	PRINZIP UND DURCHFÜHRUNG DER ULTRASCHALLGEFÜHRTEN VB MIT DEM HH-MAMMOTOME®	21
2.4.1	<i>Vorbereitung des HH-Mammotomes®</i>	21
2.4.2	<i>Durchführung an der Patientin</i>	21
2.4.3	<i>Durchführung am Phantom</i>	28
2.5	DATENERHEBUNG	29
3	ERGEBNISSE	31
3.1	ENTWICKLUNG EINES SIMULATIONMODELLS FÜR BENIGNE MAMMALÄSIONEN	31
3.1.1	<i>Entwicklung der Gelmodelle</i>	31
3.1.2	<i>Putenfleisch als Brustdrüsenparenchymmodell</i>	40
3.2	EVALUATION SONOGRAPHISCHER KOMPLETTENTFERNUNG BENIGNER MAMMABEFUNDE MIT DER HH-MAMMOTOME®-VB	41
3.3	ERSTELLUNG VON NORMKURVEN	42
3.3.1	<i>Normwerte</i>	43
4	DISKUSSION	46

4.1	DISKUSSION VON MATERIAL UND METHODEN	46
4.1.1	<i>Limitationen bei der Entwicklung der Gelmodelle</i>	<i>46</i>
4.1.2	<i>Limitationen der Methode</i>	<i>47</i>
4.1.3	<i>Diskussion der VB unter 3D-Sonographie</i>	<i>50</i>
4.2	DISKUSSION DER ERGEBNISSE	51
4.2.1	<i>Korrelation der Ergebnisse am Modell mit In-vivo-Studien</i>	<i>51</i>
4.2.2	<i>Indikationen</i>	<i>51</i>
4.3	AUSBLICK	53
4.3.1	<i>Weiterentwicklung der VB-Technologie</i>	<i>53</i>
4.3.2	<i>Neue Methoden zur minimal invasiven Exstirpation von Mammabefunden</i>	<i>54</i>
4.4	SCHLUSSFOLGERUNG	54
5	ZUSAMMENFASSUNG	56
6	LITERATUR	58

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Daten (ITV Denkendorf) der Gelmodelle	17
Tabelle 2: Normwertetabelle 11 G-Nadel	43
Tabelle 3: Normwertetabelle 8 G-Nadel	44
Tabelle 4: Detaillierte Auflistung der Versuchsreihen, 11 G-Nadel	45

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Das HH-Mammotome®	19
Abbildung 2: US-geführte VB an Patientin	19
Abbildung 3: Mammotome-System, Darstellung der Modi	19
Abbildung 4: Darstellung einer 8 G-Nadel	20
Abbildung 5 - 9: Komplettextirpation unter US-Sicht	24 - 26
Abbildung 10: Entnahme eines Biopsiezylinders	26
Abbildung 11: Darstellung der 14 G-, 11 G-, 8 G-Biopsiezylinder	27
Abbildung 12: Modell der Testreihe 2 im US	33
Abbildung 13: Modell der Testreihe 4 im US	34
Abbildung 14: Modell der Testreihe 6 im US	35
Abbildung 15: 3D-Volumenausmessung	36
Abbildung 16: Nadel beim Schneiden durch Modell	36
Abbildung 17: Mammaparenchym im US	37
Abbildung 18: Vergleich Puten- und Rindfleisch im US; Putenfleisch	37
Abbildung 19: Vergleich Puten- und Rindfleisch im US; Rindfleisch	38
Abbildung 20: Endgültiges Modell im US	38
Abbildung 21: Gelmodelle, Durchmesser 4 - 20 mm	39
Abbildung 22: Klassisches Fibroadenom im US	40
Abbildung 23: Fragmentiertes Gelmodell	41

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ABBI	Advanced Breast Biopsy Instrumentation
ACNB	Accelerated Core Needle Biopsy
ADH	Atypische duktale Hyperplasie
AG Mimi	Arbeitsgemeinschaft minimalinvasive Mammaintervention
BI-RADS®	Breast Imaging Reporting And Data System
Ca	Karzinom
CT	Computertomographie
2D/3D/4D	Dimension
DCIS	Duktales Carcinoma in situ
Fa.	Firma
FA	Fibroadenom
FNA	Feinnadelaspirationszytologie
G	Gauge
g/cm ³	Gramm pro Kubikzentimeter
Gew%	Gewichtprozent
HGS	Hochgeschwindigkeitsstanzbiopsie
HH	Handheld
HHVB	Handheld Vakuumbiopsie
KM	Kontrastmittel
mPas	Mega-Pascal
MR	Magnetresonanz
MRT	Magnetresonanztomographie
NaCl	Natriumchlorid
OP	Operation
Tab.	Tabelle
US	Ultraschall
VB	Vakuumbiopsie
Z.n.	Zustand nach

1 Einleitung

1.1 Einführung in die Thematik

In Deutschland erkranken nach Auskunft des Robert Koch Instituts in Berlin jährlich rund 50.000 Frauen an Brustkrebs. Damit ist dieser Tumor die häufigste Erkrankung bei Frauen und für knapp 20.000 aller Todesfälle bei Frauen verantwortlich. D.h. jede achte Frau in Mitteleuropa erkrankt im Laufe ihres Lebens an einem Mamma-Karzinom, die Inzidenz ist nach wie vor steigend.

Bei der Bekämpfung von Brustkrebs ist die Früherkennung von zentraler Bedeutung. Nach Daten der Europäischen Union können die Überlebenschancen, gemessen an der 5-Jahres-Überlebensrate, bei ca. 90 Prozent liegen, sofern der Tumor bei seiner Erstdiagnose ausschließlich in der Brust lokalisiert ist. Mit der Bildung von Metastasen sinken die Überlebenschancen auf ca. 20 Prozent. Diese Zahlen verdeutlichen die Notwendigkeit einer effektiven Früherkennung und Diagnostik. So hat sich in den letzten Jahren fast allerorts eine Diagnostik aus dem klinischen Befund, der Röntgenmammographie und der perkutanen Gewebeentnahme, durchgesetzt. Ergänzend werden die Mammasonographie und die KM-gestützte MR-Mammographie bei gezielten Indikationen eingesetzt (10), (12), (15), (20), (56), (58).

Den größten Stellenwert nimmt jedoch die Mammographie als effektivste Methode zum Erkennen nicht tastbarer Brusttumore oder Strukturveränderungen ein. Zahlreiche, vor allem in Skandinavien großangelegte, Screening Untersuchungen beweisen eine Senkung der Mortalität von Brustkrebs durch regelmäßige, qualitätsgesicherte Mammographie um bis zu 30 Prozent (45).

Folge des vermehrten Einsatzes der Mammographie ist die höhere Rate von falsch-positiven Befunden und die damit verbundene steigende Anzahl von Biopsien (56). Bis Mitte der 80er Jahre konnte Gewebe zur histologischen Untersuchung mehrheitlich nur durch eine offene Biopsie gewonnen werden. Mittlerweile ist jedoch die Exzisionsbiopsie durch die weniger invasiven, für die Patientin also schonenderen, sowie kostengünstigeren und zur Planung des

weiteren operativen Vorgehens sinnvollerer minimal invasiven Biopsietechniken weitgehend abgelöst worden (10), (12), (15), (16).

So wird aktuell von den S-3-Leitlinien gefordert, dass > 90% aller Frauen mit Mamma-Ca bereits im Vorfeld aufgrund einer hinreichenden Gewebeentnahme ihre Diagnose kennen. Hierdurch soll des weiteren die Anzahl unnötiger offener Biopsien reduziert werden (59), (14), (9). Außerdem bietet sich hierdurch dem Operateur ein übersichtliches Operationsfeld, Techniken, wie die Sentinel-Node-Darstellung sind bei einzeitigem Operieren erfolgreicher durchführbar. Von entscheidendem Vorteil ist nicht zuletzt eine bessere und detaillierte Aufklärung der Patientin, eine optimierte Planung von OP und weiteren Therapieoptionen, z.B. auch der präoperativen Systemtherapie, sowie der nicht zu vernachlässigende psychologische Benefit einer früher gestellten Diagnose für die Patientin.

1.2 Einführung in die minimal-invasive Mammadiagnostik und die verfügbaren Biopsiemethoden

Die perkutanen Mikrobiopsieverfahren haben die offene Biopsie von ihrer Stellung als Methode der Wahl zur histologischen Sicherung von aus der Bildgebung unklaren oder suspekten Mammaläsionen vollständig verdrängt (32), (61), (37), (49), (48).

Durch die minimal-invasiven Biopsietechniken können die Forderungen der europäischen Leitlinien für Mammopathologie erfüllt werden, nach denen mindestens 90% aller Mamma-Karzinome präoperativ gesichert sein sollen (39), (52). Des weiteren ist die perkutane Biopsie ein Verfahren, das schneller, kostengünstiger und weniger invasiv als eine offene Exzision ist, d.h. in diesem Falle auch risikoärmer bezüglich Komplikationen wie Infektionen oder Narkosenebenwirkungen (39). Zur Einführung der Biopsieinstrumente ist nur eine kleine Hautinzision vonnöten, so dass die geringfügige Narbenbildung keine oder in seltenen Fällen minimale Einschränkungen in der sicheren Beurteilung der mammographischen Folgeuntersuchungen nach sich zieht. Nicht zu vernachlässigen sind die kosmetischen Vorteile, die dieses Verfahren

beinhaltet, sowohl die narbigen Veränderungen betreffend, wie auch die Tatsache, dass aufgrund der geringen Gewebeentnahme Brustdeformitäten nahezu ausgeschlossen sind.

Die perkutane Biopsie kann bei benignen Mammaläsionen unnötige/überflüssige offene Exzisionen verhindern und bei malignen Befunden eine optimale Behandlungs- und Operationsplanung ermöglichen (39).

Für eine optimale Betreuung der Patientinnen wird die genaue Kenntnis der verschiedenen diagnostischen und therapeutischen Optionen vorausgesetzt.

Die folgende Darstellung ist eine aktuelle Übersicht der Indikationen, sowie der Vor- und Nachteile der einzelnen diagnostischen Mamma-Interventionen.

Die zugelassenen gängigen Methoden zur perkutanen Gewebegewinnung sind die

- Feinnadel-Aspirationszytologie (FNA)
- Hochgeschwindigkeitsstanzbiopsie (HGS)
- Vakuumbiopsie (VB)
- stereotaktische Exzisionsbiopsie oder ABBI (Advanced Breast Biopsy Instrumentation)

1.2.1 Feinnadel-Aspirationszytologie (FNA)

Bei der Feinnadelaspirationszytologie wird mit einer dünnen 22-25 Gauge dicken Nadel Zellmaterial aus einer verdächtigen Läsion aspiriert. Dieses Verfahren kann eine ausreichende Sensitivität bei sehr hoher Spezifität erreichen. Voraussetzung ist jedoch, dass sowohl der Untersucher als auch der das Material interpretierende Pathologe über große Erfahrung verfügen (27).

Zur Entnahme des Zellmaterials wird die Nadel bis zur Läsion vorgeschoben und dort dann schnell vor und zurück bewegt, wodurch die Zellen aus dem verdächtigen Befund herausgelöst werden. Eine fächerförmige Bewegung soll ein möglichst großen Anteil der Läsion abdecken. Mit einer Spritze muss während der Aspiration ein Unterdruck in der Nadel erzeugt werden.

In der Regel kommt die FNA heute nur noch zur zytologischen Abklärung von palpablen oder sonographisch suspekten Befunden oder zur Entlastung von

Zysten zur Anwendung. Eine sichere Differenzierung zwischen nicht-invasiven und invasiven malignen Tumoren, ein Tumorgrading sowie eine Rezeptorbestimmung sind mit diesem Verfahren in aller Regel nicht möglich (10), (12), (15), (16), (21).

Die Feinnadel-Aspirationszytologie zeichnet sich durch eine sehr hohe Spezifität von 0,96-1,00 aus, so dass bei einem malignen Zytologiebefund mit großer Sicherheit von einem bösartigen Geschehen ausgegangen werden kann. Andererseits wiederum lässt ein benigner Befund trotz adäquatem Zellmaterial keinen Malignitätsausschluss mit Sicherheit zu, so dass es in diesem Fall obligatorisch einer weiteren histologischen Abklärung bedarf.

1.2.2 Nadelstanzbiopsie (Hochgeschwindigkeitsbiopsie, HGS)

Hierbei werden im Gegensatz zu der Aspirationszytologie ganze Gewebezylinder entnommen, die dann histologisch untersucht werden. Dies ermöglicht zwar eine genauere Aussage zum Aufbau des gewonnenen Gewebes (z.B. die Differenzierung von In-Situ-Karzinomen und invasiven Malignomen oder die Identifizierung von Mikroverkalkungen) im Gegensatz zu der Aspirationszytologie, bei der lediglich zwischen benigne und maligne unterschieden werden kann, jedoch sind auch diesem Verfahren diagnostische Grenzen gesetzt. Die Differenzierung zwischen einer atypischen duktalem Hyperplasie (ADH) und dem duktalem Carcinoma in situ (DCIS) ist nicht möglich.

Zur Stanzbiopsie setzt man spezielle Hochgeschwindigkeitsbiopsie-Pistolen ein, nachdem die Schneidbiopsienadel zunächst unmittelbar vor der Läsion platziert wurde. Durch das Auslösen eines Federmechanismus schiebt sich eine innere Nadel mit Höchstgeschwindigkeit in das Gewebe vor. Anschließend schiebt sich die Außennadel über die innere schneidende Nadel und stantzt somit den Gewebezylinder aus. Die besten Resultate wurden bislang mit 14-Gauge-Nadeln erzielt, wobei grundsätzlich auch das Benutzen von 16 bzw. 18 Gauge möglich ist. In der Regel versucht man aus den verschiedenen Regionen einer

Läsion drei oder mehr Zylinder zu gewinnen, um dadurch die Sensitivität des Verfahrens zu erhöhen (28). Nach einer Studie von Schulz-Wendtland et al kann ab einer Auswertung von 5 Zylindern die größte Diagnosesicherheit erreicht werden (57). Bei der stereotaktischen Stanzbiopsie werden Spezifitäten bis 99% erreicht, bei der sonographisch gesteuerten Stanzbiopsie wird über Spezifitäten von bis zu 100% berichtet (48), (56).

Das Verfahren ist zuverlässig und kostengünstig. Nachteil der Stanzbiopsie ist der Verlust von Gewebematerial durch den großen Anteil an Blut an den gewonnenen Biopsiezylindern. Leider ist bislang das Einbringen eines Markierungsclips in eine vollständig geräumte Biopsiehöhle nicht möglich.

1.2.3 Drillbiopsie

Bei der Drillbiopsie wird eine Bohrkanüle mit einem Durchmesser von 2,3 mm an eine Bohrmaschine angebracht. Mit einer Drehzahl von bis zu 60.000 Umdrehungen/Minute bohrt sich die Kanüle in das Gewebe. Hierbei handelt es sich um das traumatisierendste und schmerzhafteste Verfahren der transkutanen Biopsiemethoden. Das Verfahren ist obsolet.

1.2.4 Vakuumbiopsie

Die VB ist ein relativ neues Verfahren, das ursprünglich zur radiologischen Entfernung bzw. mikrooptischen Sicherung von Mikrokalk entwickelt wurde, da mit der konventionellen Stanzbiopsie zur Abklärung von unklaren Mikroverkalkungen häufig eine sehr große Anzahl von Stanzzyindern entnommen werden muss, um eine ausreichend hohe Sensitivität zu erreichen. Dies bedeutet einen hohen Zeitaufwand, sowie eine große Belastung für die Patientin. Mit Hilfe der VB ist es nun möglich in kurzer Zeit mit großlumigen 14 G-, 11 G und 8 G-Nadeln eine größere Menge Gewebe zu entnehmen, ohne dass die Nadel jedes Mal neu in das Brustgewebe eingeführt werden muss. Hierdurch wird die Anzahl der zur Diagnosestellung notwendigen

Biopsiezylinder, der Zeitaufwand und die Belastung der Patientinnen herabgesetzt. Mittlerweile ist das Verfahren in der radiologischen Routinediagnostik fest etabliert, insbesondere bei der Abklärung von unklaren Mikrokalkbefunde BI-RADS[®] 3 - 4 (3), (42), (43).

Genau wie die Hochgeschwindigkeitsstanze erlaubt auch die VB neben der histologischen Untersuchung des entnommenen Gewebematerials die Bestimmung der Rezeptoren, was für die weitere Behandlung einer Patientin mit Mamma-Karzinom hinsichtlich Chemotherapie und Bestrahlung von entscheidender Bedeutung ist (10), (12), (15), (16), (20), (21), (37), (49).

1997 wurde das HH-Mammotome[®] (Ethicon Endo-Surgery Inc., Cincinnati, Ohio) entwickelt, das die mikrooptische Sicherung von Mammaläsionen mit unterschiedlichen bildgebenden Verfahren erlaubt. Auch hier ist das Hauptindikationsgebiet nach wie vor die mammographisch gesteuerte stereotaktische Biopsie von Mikroverkalkungen. Des weiteren bietet sich neben der konventionellen mammographischen Sichtkontrolle auch die kernspintomographische Bildgebung an, da die Biopsienadel nur einmal positioniert werden muss, und so die eigentliche Gewebeentnahme außerhalb des Kernspintomographen durchgeführt werden kann. Dank der Entwicklung kleinerer und mobilerer Biopsiegeräte kann die VB, insbesondere das Mammotome[®] mit einer handgeführten Variante der Biopsienadel, auch unter US-Sicht genutzt werden, so dass den Patientinnen eine komplikationsarme und ambulant praktikable Biopsiemethode zur Verfügung steht, die durch die großen Gewebeproben sichere Diagnosen zulässt.

Seit 2002 steht dem Untersucher ein weiteres Vakuumbiopsie-System, Vacora[®] (Fa. Bard), zur Verfügung.

Die Studiendaten dieser Arbeit wurden jedoch ausschließlich mit dem HH Mammotome[®] gewonnen.

1.2.5 Stereotaktische Exzisionsbiopsie

Die perkutane stereotaktisch gezielte Stanzbiopsie wurde Ende der 80er Jahre entwickelt und ist seitdem eine weit verbreitete Methode zur Entnahme von möglichst großen Gewebeprobe. Die computergestützte digitalisierte Mammographie dient bei der stereotaktischen Exzisionsbiopsie der Bildgebung. Die für die Gewebeentnahme notwendigen Stereotaxievorrichtungen können entweder mit einem herkömmlichen Mammographiesystem eingesetzt werden, oder sie stehen als separates Gerät mit integriertem Lagerungstisch zur Verfügung (26).

Ziel der stereotaktischen VB sowie der stereotaktischen Exzisionsbiopsie, wie z.B. die ABBI (Advanced Breast Biopsy Instrumentation), ist die Entnahme möglichst großer Gewebevolumenta, um eine Operation zu vermeiden und die Grenzen der anderen minimal-invasiven Biopsiemethoden zu umgehen.

Indikationen zur stereotaktisch gesteuerten Stanzbiopsie stellen ausschließlich die Abklärung mammographisch nachweisbarer suspekter Herdbefunde, insbesondere jedoch Mikroverkalkungen mit relativ hohem Malignomverdacht der Kategorie BI-RADS[®] 4 dar (48), (51), (13). Der wesentliche Vorteil dieser Methode besteht in ihrer sehr geringen falsch-negativen Rate bei - im Vergleich zur offenen Biopsie - geringer Invasivität. Laut Studien können Sensitivitäten im Nachweis maligner Mammatumoren von bis zu 97% und Spezifitäten von 99% erreicht werden (24), (4). Demnach ergeben sich für die stereotaktische Exzisionsbiopsie und die stereotaktische VB dieselben Indikationen, allerdings ist bei der stereotaktischen Exzisionsbiopsie entsprechend einer offenen Biopsie mit größeren Risiken bezüglich Blutungen, Schmerzen und vasovagalen Reaktionen zu rechnen. Thoraxwandnahe Befunde, sowie eine sehr kleine Brust mit einer Kompressionsdicke unter 30 mm schränken den Einsatz dieses Verfahrens ein.

1.2.6 Die offene Exzisionsbiopsie

Bis in die 90-er Jahre war die offene chirurgische Exzisionsbiopsie Methode der Wahl zur Abklärung verdächtiger Mammabefunde und wurde erst in den letzten

Jahren zunehmend von den weniger invasiven Nadelbiopsieverfahren verdrängt. Nach wie vor gibt es jedoch klinische Situationen, in denen die offene Biopsie noch immer Goldstandard ist. Kann bei einer Stanzbiopsie kein diagnostisch verwertbares Material gewonnen werden oder ergibt sich eine erhebliche Diskrepanz zwischen histologischem Befund und der bildgebenden Diagnostik, z.B. findet sich bei stark malignomverdächtigem Herd (BI-RADS® 5) in der perkutanen Biopsie ein benigner Befund, muss dringend eine offene Biopsie angeschlossen werden.

1.3 Indikationen zur ultraschallgeführten VB am Universitäts-Brustzentrum Tübingen

Die VB ist ein Verfahren, das die zuverlässige Abklärung suspekter Tastbefunde, sowie die weitestgehende Entfernung benigner Befunde ermöglicht. Vor allem für die ängstliche oder familiär belastete Patientin bedeutet diese Methode eine Erleichterung und erspart ihr engmaschige Kontrolluntersuchungen. Zudem kann man eine offene Biopsie mit den üblichen Risiken einer Operation, wie Infektionen oder Narkoseschwierigkeiten, umgehen, eine wiederum schwer beurteilbare Narbe vermeiden, sowie rasch zu den anschließenden Routine-Vorsorgeintervallen übergehen (39). Einige Läsionen, die mit der Hochgeschwindigkeitsstanzbiopsie nicht ausreichend beurteilt werden können – z.B. Atypische duktale Hyperplasie (ADH) versus DCIS oder DCIS versus invasives Karzinom – finden in der VB durch die deutlich größere Gewebeentnahmemenge eine sicherere Differenzierung, wie in einigen Studien belegt werden konnte (6), (7), (8), (31), (54).

Das Mammotome® ermöglicht zudem, die Markierung des Tumors mit einem Clip während der Biopsie. Dies ist insbesondere für Patientinnen mit einem primären Mammakarzinom, die mit einer neoadjuvanten Chemotherapie behandelt werden sollen, von großem Vorteil. Unter dieser Therapie treten Komplettremissionen des pathologischen Befundes bei heute bis zu 20% der Patientinnen auf. Eine Komplettremission in der Bildgebung erzielt ein noch größerer Anteil der Patientinnen. Oftmals ergeben sich bei dieser zunehmend häufiger eingesetzten Therapieform erhebliche Schwierigkeiten für die operative

Planung. Die Clipmarkierung im Zentrum des Tumors bietet eine entscheidende Orientierungshilfe (39).

Im Jahr 2004 wurde von der Arbeitsgemeinschaft Minimalinvasive Mammainterventionen (AG MiMi) der Deutschen Gesellschaft für Senologie eine Konsensusempfehlung zu Anwendung und Indikationen der Vakuumbiopsie der Brust unter Ultraschallsicht entwickelt, die nun 2005 veröffentlicht wurde. Bei dem Konsensus, der z.T. auf dem oben beschriebenen Indikationskatalog von 2002 basiert, handelt es sich um eine gemeinsame Expertenempfehlung und keine Leitlinie, da für modifizierte Methoden die Datenlage noch nicht eindeutig ist und somit noch keine Stellung bezogen werden kann (41).

1.4 Bildgebung

Je nachdem welches Biopsieverfahren gewählt wird, kann der Eingriff bildgebend durch Röntgen, Ultraschall oder Magnetresonanztomographie kontrolliert werden. Die Wahl der Bildgebung hängt in ersten Linie von der Darstellbarkeit des Befundes, dem möglichen Zugangsweg, der vorhandenen Geräteausstattung und nicht zuletzt von der von Patient und Arzt bevorzugten Methode ab. Die Stereotaxie kann bei jeder Art mammographisch auffälliger Befunde zum Einsatz kommen. Bei Mikroverkalkungen ist sie die Methode der Wahl, wohingegen die Sonographie primär bei soliden Befunden zum Einsatz kommt. Vorteile der sonographischen Bildgebung sind die einfache Dokumentation der korrekten Nadellage und das korrekte Biopsieren des Befundes im Gegensatz zu der mammographischen Stereotaxie, bei der ausschließlich die richtige Nadelprojektion dokumentiert werden kann. Des weiteren wird die Patientin keiner Strahlenbelastung ausgesetzt. Durch die feste Installation der Biopsieinstrumente und des großen Stereotaxietisches ist das Ausmaß der Untersuchungsareale, wie z.B. der Axilla oder anderer schwer zugänglicher Befundlokationen in der Brust, eingeschränkt. Ein weiterer Vorteil der Sonographie, insbesondere bei dem hohen Auflösungsvermögen moderner

Ultraschallgeräte, liegt demnach in der einfacheren und flexibleren Handhabung, dem geringeren Zeit- und Personalaufwand und der Tatsache, dass 80% aller biopsiewürdigen soliden Mammaläsionen bzw. Architekturstörungen ultrasonographisch darstellbar sind (14).

Die Grenzen dieser Untersuchungsmethode werden durch die Erfahrung des Untersuchers, die sich in Treffsicherheit und Zeitaufwand widerspiegeln, gesetzt. Des Weiteren ist der Punctionserfolg abhängig von der Größe der Läsion. Kleinere Befunde (< 5 mm) sind mit geringerer Treffsicherheit punktierbar als größere (≥ 10 mm).

Bei ausschließlich MR-tomographisch sichtbaren Befunden kommt neuerdings die MRT-gesteuerte VB zum Einsatz.

In der Röntgenmammographie führten früher eine unheitliche Terminologie, eine gewisse Variabilität in der Befundinterpretation und das Fehlen definierter Entscheidungen hinsichtlich des diagnostischen und/oder therapeutischen Procedere gelegentlich zu Mängeln. Das sog. Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS[®]) wurde vom American College of Radiology (ACR) im Jahre 1998 in der 3. Auflage veröffentlicht und bietet erstmals ein ideales Hilfsmittel zur Reduktion dieser Mängel. In die 4. Auflage wurde 2003 neben der BI-RADS[®]-Befundung der Mammographie auch die BI-RADS[®]-Klassifikation für den Ultraschall und die Kernspintomographie aufgenommen. Ziel ist die Standardisierung, Objektivierung und einheitliche Terminologie in der Mammadiagnostik.

Bei den BI-RADS[®]-Kategorien handelt es sich um eine Dignitätseinstufung von Mammaläsionen, die sich anhand von sonographischen, mammographischen und MR-tomographischen Kriterien orientiert und so eine Einschätzung des Befundes abgibt und das Procedere empfiehlt.

Für alle drei Methoden gilt folgende Kategorisierung (19):

- BI-RADS[®] 1: kein beschreibenswerter Befund (Karzinomrisiko 0%)
- BI-RADS[®] 2: beschreibenswerter benigner Befund (Karzinomrisiko 0%)
- BI-RADS[®] 3: wahrscheinlich benigner Befund (Karzinomrisiko $\leq 2\%$)

- BI-RADS® 4: wahrscheinlich maligner Befund (Karzinomrisiko 3 – 94%)
- BI-RADS® 5: hochsuspekter Befund (Karzinomrisiko \geq 95%)
- BI-RADS® 6: Karzinom histologisch verifiziert

Für die Sonographie, dem Verfahren der 1. Wahl im Rahmen der interventionellen Mammadiagnostik, erklärt sich die BI-RADS®-Klassifikation folgendermassen:

Die Kategorie BI-RADS® 1 spricht sonographisch für einen negativen Befund, ohne Auffälligkeiten. Für eine größere Sicherheit bei fraglicher Inhomogenität wird die Korrelation von US und Mammographie empfohlen.

BI-RADS® 2 bedeutet die sonographische Annahme eines gutartigen Befundes, es besteht kein Anhalt für Malignität. Als Läsion kommen Zysten, post-operative Veränderungen, intramammäre Lymphknoten, Implantate oder im Follow-up wahrscheinlich unveränderte Fibroadenome in Frage.

BI-RADS® 3 geht von einem wahrscheinlich benignen Befund aus, ein kurzes Kontroll-Intervall wird jedoch empfohlen. Die Wahrscheinlichkeit für Malignität beträgt $<$ 2%. Die Läsion stellt sich sonographisch solide, glatt begrenzt, oval mit horizontaler Orientierung und verdrängendem Wachstum dar. Hierbei kann beispielsweise eine nicht tastbare, komplizierte Zyste oder eine gruppierte Zyste vorliegen.

Kategorie BI-RADS® 4 bedeutet, dass es sich um einen abklärungsbedürftigen Befund handelt. Die Malignitätswahrscheinlichkeit beträgt 3 – 94%. Im US findet sich eine solide Läsion ohne Kriterien für ein Fibroadenom oder einen anderen wahrscheinlich benignen Befund. Die perkutane Biopsie zur histologischen Abklärung wird empfohlen.

BI-RADS® 5 ist hochgradig verdächtig für eine maligne Mammaläsion. Die Malignitätswahrscheinlichkeit beträgt hierbei \geq 95%.

Bei BI-RADS® 6 liegt ein gesicherter maligner Befund vor. Die adäquate Behandlung muss unverzüglich begonnen werden.

1.5 Das Fibroadenom als Indikatorläsion zur Kompletentfernung benigner Befunde der Brust

Das FA ist der häufigste benigne Tumor der Mamma. Mit einem Altersgipfel von ca. 30 – 35 Jahren ist es die typische Mammaläsion der jungen Frau. FAe sind gutartige, abgerundete, solitär oder multipel auftretende Tumore aus epithelialen Anteilen der Lobuli und Mesenchym, die peri- und intrakanalikulär wachsen. Das Epithel kann durch diesen Wachstumsdruck vollständig zurückgedrängt sein, andere FAe neigen zu degenerativen Veränderungen, wie Verkalkungen.

Pathogenetisch wird eine hormonelle Dysregulation der Gonadotropine, Östrogene und Gestagene vermutet.

In der Diagnostik stellt sich das FA als ein derber, häufig ovaler bis rundlicher, gut umschriebener Tumor dar. Meist ist es glatt und verschieblich. Ein Plateauphänomen ist nicht auslösbar. Sonographisch weist das FA glatte Randkonturen auf und ist homogen echoarm. In der Mammographie findet sich eine ebenso glatt begrenzte Verdichtung, die nur schwer von einer Zyste zu unterscheiden ist.

Zur Sicherung der Diagnose und zur weiteren Therapieplanung ist eine zytologische oder histologische Untersuchung vonnöten.

Differentialdiagnostisch ähnelt das FA klinisch, sonographisch und mammographisch am ehesten einer prall gefüllten Makrozyste, aber auch ein medulläres Mammakarzinom oder ein schnell wachsender Phylloides-Tumor sollten stets in Betracht gezogen werden.

Bei jungen Frauen unter 25 Jahren kann ein durch Sonographie, Mammographie und Zyto- bzw. Histologie gesichertes FA beobachtet werden. Bei Größenzunahme, diagnostischer Unsicherheit oder Karzinophobie der Patientin, sowie bei älteren Patientinnen muss es exstirpiert werden. Das kosmetisch beste Ergebnis wird bei einer Entfernung über einen Areolarrandschnitt erzielt.

Das FA ist sonographisch gut in 2 Ebenen abgrenzbar und eignet sich somit als benigne Brustläsion, die diagnostisch-therapeutisch mittels VB exstirpiert

werden kann. Des Weiteren lassen sich die Gewebezylinder von FAen intraoperativ makroskopisch gut von normalem Drüsengewebe abgrenzen.

1.6 Die Zielsetzung dieser Arbeit

Diese Arbeit wurde im Rahmen eines Forschungsprojekts des AKF-Programms mit folgender Zielsetzung durchgeführt. (Antrag 47-0-0: Wertigkeit neuer mikroinvasiver Biopsietechniken unter dreidimensionaler Ultraschallsicht für Diagnostik und Therapie benigner und maligner Mammaläsionen; in Zusammenarbeit mit dem Brustzentrum der Universitäts-Frauenklinik Tübingen, des Pathologischen Instituts der Universität Tübingen, sowie des Instituts für Textil- und Verfahrenstechnik in Denkendorf).

1.6.1 Entwicklung eines Simulationsmodells für benigne Mammaläsionen

In Zusammenarbeit mit dem Institut für Textil- und Verfahrenstechnik in Denkendorf (ITV) soll ein Simulationsmodell entwickelt werden, das einem benignen Mammabefund entspricht. Dieses Modell soll aus modernen Gelmaterialien angefertigt werden, die der Konsistenz und Schneidbarkeit eines FAs entsprechen und das gleiche Verhalten im Ultraschall aufweisen. Mit diesem Modell soll die Möglichkeit der Exstirpation benigner Mammabefunde mit der HH-Mammotome[®] Vakuumbiopsie unter Ultraschallkontrolle evaluiert werden.

1.6.2 Evaluation der sonographischen Komplettentfernung benigner Mammabefunde mit der HH-Mammotome[®]-VB

Anhand der Gelmodelle soll herausgefunden werden, ob sich die Vakuumbiopsie mit dem HH-Mammotome[®] zur Exstirpation benigner definierter Mammabefunde eignet.

Überprüft werden soll des Weiteren, ob und inwiefern der Einsatz von 3D-Ultraschall eine Verbesserung der Untersuchungsbedingungen bezüglich Nadelpositionierung und Beurteilung der Biopsiehöhle bedeutet.

1.6.3 Erstellung von Normkurven

Ein weiteres Ziel dieser Dissertation ist die Erstellung von Normkurven, welche die Abhängigkeit von Tumordurchmesser und der Mindestanzahl zur Entfernung erforderlicher Vakuumbiopsiezyylinder pro Nadelgröße veranschaulichen sollen. Es soll untersucht werden, welche Nadelgröße sich am besten zur Entfernung der unterschiedlichen Befunddurchmesser eignet.

Prospektiv zielen die Untersuchungen auf die Erarbeitung eines Indikationskatalogs für die eventuell therapeutische Anwendung der ultraschallgeführten Vakuumbiopsie und wie auch der 3D-Mammasonographie bei minimal invasiven Mammainterventionen.

2 Material und Methoden

2.1 Die Entwicklung der Gelmodelle

In Kooperation mit dem Institut für Textil- und Verfahrenstechnik in Denkendorf wurde ein Simulationsmodell entwickelt, welches dem Befund eines FAs entspricht.

2.1.1 Anforderungen an das Gelmodell

Das Modell sollte aus modernen Gelmaterialien angefertigt werden, die der Konsistenz einer benignen Mammaläsion (FA) entsprechen und sich in gleicher Weise sonographisch darstellen lassen, d.h. in Echogenität und Schallschattenverhalten übereinstimmen. Des Weiteren sollte die Schneidbarkeit der Modelle durch das Mammotome[®]-Messer mit der eines benignen Mammabefundes vergleichbar sein. Gleich einem FA wurde eine glatt begrenzte, ovale, zweigelappte Form angestrebt.

2.1.2 Chemische Zusammensetzung der Modelle

In mehreren Testreihen wurde von dem Institut in Denkendorf die chemische Zusammensetzung der Gelmaterialien erprobt bis die erwünschten Anforderungen an das Modell erfüllt wurden.

Elastosil RT 625 (Fa. Wacker Chemie GmbH Burghausen, 81737 München) ist ein gießbarer, additionsvernetzender Zweikomponenten-Silikonkautschuk mit einer Viskosität von ca. 45.000 [mPas] bei einer Raumtemperatur von 23°C und einer Dichte von 1,1 [g/cm³] bei ebenfalls 23°C.

Mit Hilfe einer Farbcodierung in Violett und Dunkelgrün heben sich die Modelle besser von der Umgebung des als Brustphantom dienenden Putenfleisches ab und erleichtern somit die spätere Inspektion der Biopsiehöhle und das Aufsuchen von möglichen Residuen nach unvollständiger Entfernung des Gelmodells.

Die von dem Institut verwendeten Antrachinonfarbstoffe werden u.a. zum Färben von resorbierbaren chirurgischen Nähfäden wie Vicryl[®] (Ethicon Products, 22851 Norderstedt) und Maxon[®] (B. Braun, 34212 Melsungen) eingesetzt. Die exakte Zusammensetzung der Färbung besteht bei diesen Gelmodellen aus 0,04 Gew% zusammen mit DC green bzw. DC violett (Fa. Warner-Jenkinson, jetzt Sensient Color Group, Sensient Technologies Corporation, Milwaukee, WI, USA).

Zur Beurteilung der vom Institut für Textil- und Verfahrenstechnik vorgelegten Testreihen wurden die unterschiedlichen Modelle jeweils entsprechend der späteren Versuche in Putenfleisch-Phantome implantiert, ultrasonographiert und mit dem Mammotome[®] vakuumbiopsiert, um den Verantwortlichen des Instituts in Denkendorf genaue Rückmeldung zur Verbesserung der Silikonmodelle erstatten zu können.

Die endgültigen Versuchsmodelle wurden aus Elastosil RT 625 (Komp. A + Komp. B = 9:1), einem Zweikomponenten-Silikonkautschuk, mit einer maximalen Metrik von 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18 und 20 mm angefertigt.

In der folgenden Tabelle sind die detaillierten Daten der einzelnen Modelle mit Gewicht, Größe, Dichte und Volumen dargestellt.

Tabelle 1: Darstellung von Größe, Gewicht, Dichte und Volumen der jeweiligen Modelle, Institut für Textil- und Verfahrenstechnik Denkendorf (Quelle: ITV Denkendorf)

Daten der Gelmodelle

Modell [mm]	Gewicht [g]	Dichte [g/cm³]	Volumen [cm³]	Volumen [mm³]
2		1,1	0,0000	0,0
4	0,0162	1,1	0,0147	14,7
6	0,052	1,1	0,0473	47,3
8	0,121	1,1	0,1100	110,0
10	0,235	1,1	0,2136	213,6
12	0,405	1,1	0,3682	368,2
14	0,64	1,1	0,5818	581,8
16	0,95	1,1	0,8636	863,6
18	1,348	1,1	1,2255	1225,5
20	1,859	1,1	1,6900	1690,0

2.2 Das Handheld Mammotome[®]

2.2.1 Technische Daten

Anwendungsteil Typ CF: Mammotome[®] HH handgeführte Halterung mit Kabeln, (Ethicon Endo-Surgery, Inc Cincinnati, OH 45242-2839 USA)

Technische Daten des Mammotome[®]:

- Spannung: 230/240 Volt
- Abmessungen: 46 x 74 x 132 cm (inkl. Kontrollmodul)
- Bildschirm: Touchscreen-Farbdisplay (15,88 cm)
- Software: Es sind drei Arbeitsmodi wählbar:
 - Positionierungsmodus: Computergesteuerte Bewegung der Schneidevorrichtung zur

Systeminitialisierung oder um die Nadelöffnung während der Platzierung sichtbar zu machen.

- Gewebe-Entnahmemodus (automatisch oder manuell): Computergesteuerte Probeentnahme per Knopfdruck. Automatisches Vorschieben des Rotationsmessers, dann automatische Aktivierung des Vakuums und Transport der Gewebeprobe in der Probeentnahmekammer in der Mitte der Nadel.
- Nadelentleerungsmodus (automatisch oder manuell): Computergesteuerte Rotation der Schneidevorrichtung von 1100 Umdrehungen/Minute.

Das Mammotome[®]-System setzt sich aus folgenden Einzelteilen zusammen:

- Mammotome[®] Kontrollmodul, 230 V (SCM23)
- Mammotome[®] HH handgeführte Nadel
- Mammotome[®] HH Software-Paket (SCMH2)
- Mammotome[®] Vakuumsystem
- Vakuumkanister
- Mammotome[®] Stützarm zur Kabelführung (SCMA1)
- Mammotome[®] Fußschalter (MFSW1)
- Mammotome[®] Wagen (SCMC1)

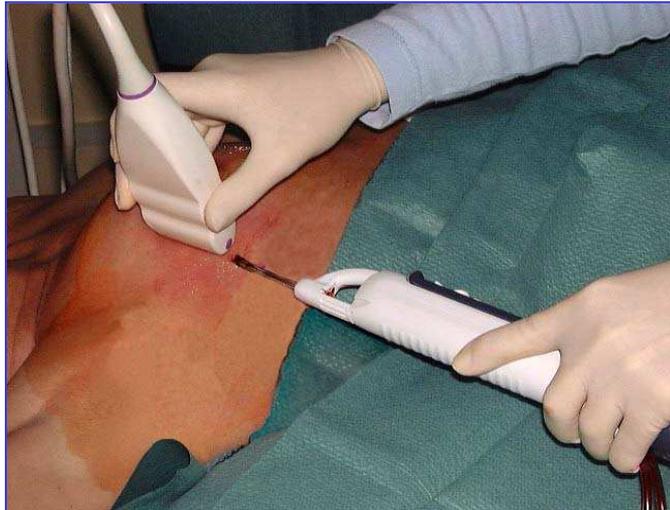


Abbildung 2: US-geführte VB an Patientin (Quelle: Dr. U. Krainick-Strobel).

Abbildung 1: Das HH-Mammotome® für US-gesteuerte VB (Quelle: Ethicon Endosurgery).



Abbildung 3: Das HH-Mammotome®-System, Monitor mit unterschiedlichen Modi; unten links: Modus „Gewebeentnahme“ (Quelle: Ethicon Endosurgery).

2.2.2 Nadelgrößen

Evaluiert wurden folgende Nadelgrößen: Mammotome[®] HH Nadel 11 G, 8 G

- Technische Daten der Mammotome[®] HH Nadel 11 G (MHH K1):
Für die 11 G-Nadel beträgt die Größe der Gewebeentnahmekammer 19,4 mm x 3 mm, das Gewebevolumen/Zylinder 100 mg.
- Technische Daten der Mammotome[®] HH Nadel 8 G (MHH K8):
Für die 8 G-Nadel beträgt die Größe der Gewebeentnahmekammer 23 mm x 4 mm und das Gewebevolumen/Zylinder 300 mg.

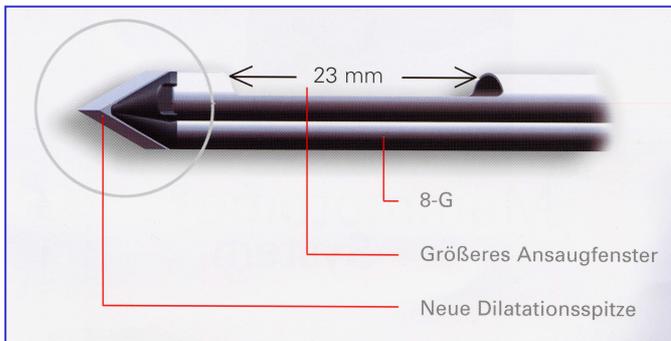


Abbildung 4: Darstellung einer 8 G-Nadel mit Ansaugfenster und Dilatationsspitze (Quelle: Ethicon Endosurgery).

2.3 Das Ultraschallgerät

2.3.1 Technische Daten des Ultraschallgerätes

Bei dem Ultraschallgerät Voluson 730 (Kretztechnik, 45768 Marl) handelt es sich um ein hochauflösendes Ultraschallgerät.

- Daten:
Kretztechnik Type Voluson 730, Nr. A06074, Protection Class I, 230 Volt, 1010 VA, 50/60 Hz, Made in Austria (4871 Zipf, Österreich)
- Bildschirm:

Sony PGM-100 P1MP, Trinitron Color Graphic Monitor, 100-120 Volt, 50/60 Hz, 1,8 A, (Sony, Tokyo 141-0001, Japan)

Die Daten werden digital auf der Festplatte des Ultraschallgerätes gespeichert. Zum Datentransfer befindet sich ein CD-Rom-Laufwerk mit Brenner im Gerät.

2.3.2 Durchführung der Ultraschalluntersuchung

Der Raum sollte zunächst abgedunkelt werden, um optimale Sichtverhältnisse zu ermöglichen. Der Befund wird mit dem 2D-US-Kopf in 3 verschiedenen Ebenen ausgemessen und danach wird das Volumen durch das Ultraschallgerät mittels 3D-Funktion berechnet.

2.4 Prinzip und Durchführung der ultraschallgeführten VB mit dem HH-Mammotome[®]

2.4.1 Vorbereitung des HH-Mammotomes[®]

Die HH-Mammotome[®]-Nadel wird in die Halterung eingesetzt und die Vakuumschläuche mit dem restlichen Vakuumsystem einschließlich Vakuumkanister konnektiert. Nun wird das Mammotome[®] eingeschaltet und das Initialisieren der Nadel kann erfolgen. Für jeden Untersucher ist es möglich, ein individuelles Untersuchungsprofil einzurichten. Die Nadelgröße wird gewählt bzw. bestätigt. Die Initialisierung bedeutet einen Test für das problemlose Vor- und Zurückfahren der Schneidevorrichtung, was auf dem Kontrollmodul verfolgt werden kann. Nach kurzem Spülen des Systems mit sterilem NaCl wird die Schneidevorrichtung durch Druck auf den Touchscreen oder Fußschalter in den Modus Nadelpositionierung gebracht.

2.4.2 Durchführung an der Patientin

Nach der Begrüßung der Patientin erfolgt die ausführliche Aufklärung der Patientin über den Untersuchungsablauf und mögliche Risiken, wie Blutungen, Hämatome, Infektion oder Verletzungen von Haut und Brustwand. Eine vorausgegangene Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern muss

aufgrund der erhöhten Blutungsneigung dringend ausgeschlossen werden. Des Weiteren wird die Patientin bei Anstreben einer Komplettentfernung darauf hingewiesen, dass die Untersuchung unter Studienbedingungen erfolgt und somit für eine sonographische und vor allem eine histologische Komplettentfernung der Läsion nicht garantiert werden kann.

Nachdem die Patientin bequem und optimal für das Biopsieverfahren gelagert wurde, wird zunächst der Befund in 3 Ebenen ausgemessen, um danach eine sorgfältige oberflächliche und tiefe Lokalanästhesie mit 8-10 ml Scandicain® 2% (Astra Zeneca, 22851 Wedel) vorzunehmen. Die tiefe peritumorale Anästhesie wird mit einer 22 G-Nadel unter Ultraschallsicht vorgenommen, so dass bei der Patientin völlige Schmerzfreiheit erreicht wird.

Nach einer gründlichen Hautdesinfektion mit Octenisept® (Schülke & Mayr GmbH, 22851 Norderstedt) und sterilem Abdecken, erfolgt eine 4 mm große Hautinzision mit einem spitzen Skalpell, durch welche die Biopsienadel in geschlossenem Zustand („Positionierungsmodus“) in die Brust geschoben wird. Die Nadel besteht aus einer Außennadel, in der sich die Öffnung der Gewebeentnahmekammer befindet, und einer Innennadel, die das rotierende Schneidemesser darstellt.

Das Mammotome®, welches sich schon im Positionierungsmodus befindet, kann nun unter Ultraschallsicht direkt unter der Läsion positioniert werden. Die Nadelspitze sollte mindestens 0,5 cm hinter dem Befund zu sehen sein, um zu gewährleisten, dass die Läsion direkt über der Nadelöffnung liegt. Ist die korrekte Lage der Nadel gewährleistet, kann entweder über das Kontrollmodul oder den Fußschalter auf den Modus „Gewebeprobe“ gewechselt werden, woraufhin die Schneidevorrichtung zurückgefahren wird. Unter US-Sicht kann nun mit der VB begonnen werden, indem das Vakuum aufgebaut wird und umliegende Gewebe in die Gewebekammer gesaugt wird. Durch Verschieben des Rotationsmessers wird ein Gewebezylinder ausgeschnitten. Das Vakuum zieht nun die Biopsieprobe aus der Nadel in eine spezielle Entnahmekammer, über welche sie von einer Hilfsperson mit einer anatomischen Pinzette entnommen werden kann. Hierfür muss die Nadel nicht aus der Mamma entfernt werden.

Die Nadel wird nun zur Entfernung des Befundes wiederholt zwischen 10-Uhr- und 2-Uhr-Position gedreht. Das Blut wird aus der Biopsiehöhle in das Vakuumschlauchsystem abgesaugt. Bei den gewonnenen Gewebezyclindern lässt sich das weißlich derbe FA-Gewebe meist gut vom Fettgewebe unterscheiden.

Im US-Bild soll die Nadel direkt unter dem Befund liegen. Man kann das Vorfahren der Schneidevorrichtung im Bild gut verfolgen. Nach Annahme der sonographischen Kompletentfernung werden zur Sicherheit noch 4 - 6 weitere Gewebezyclinder im Uhrzeigersinn entnommen.

Vor Abschluss der Untersuchung wird durch Aktivierung des „Vakuummodus“ noch einmal sorgfältig das Blut aus der Biopsiehöhle gesaugt.

Durch kurzfristiges Zurückziehen der Biopsienadel während der Biopsie lässt sich am Besten evaluieren, ob sich noch sonographisch sichtbare Anteile des FA in der Mamma befinden. Wenn nach Abschluss der Untersuchung sonographisch keine FA-Anteile mehr darstellbar sind, spricht man von einer sonographischen Kompletentfernung des Befundes.

Nach Entfernen der Nadel werden die Wundränder der kleinen Inzision sorgfältig für die kommenden 5 Tage mit Steristrips adaptiert. Zudem erhält die Patientin einen Kompressionsverband für 24 Stunden. Des weiteren wird die Patientin dazu angehalten, das biopsierte Areal für 20 Minuten zu komprimieren, sowie sich bei zunehmender Temperatur, Schwellung und starken Schmerzen sofort wieder vorzustellen.

Die histologische Aufarbeitung der Gewebezyclinder beinhaltet üblicherweise eine Fixierung in 4%-igem Formalin und eine anschließende Paraffineinbettung. Die Zylinder werden dann der Längsachse nach geschnitten und mit Hämatoxylin gefärbt, bevor sie vom Pathologen befundet werden. Am nächsten Tag steht in der Regel die Diagnose fest.

Die Abbildungen 5 – 9 stellen den Vorgang einer Befund-Exstirpation mittels VB an einer Patientin unter US-Sicht dar.

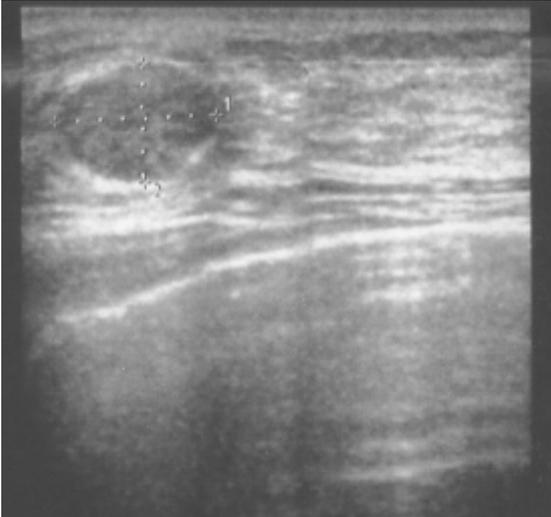


Abbildung 5: US-Bild, Ausmessen eines Fas, Längs- und Querdurchmesser.

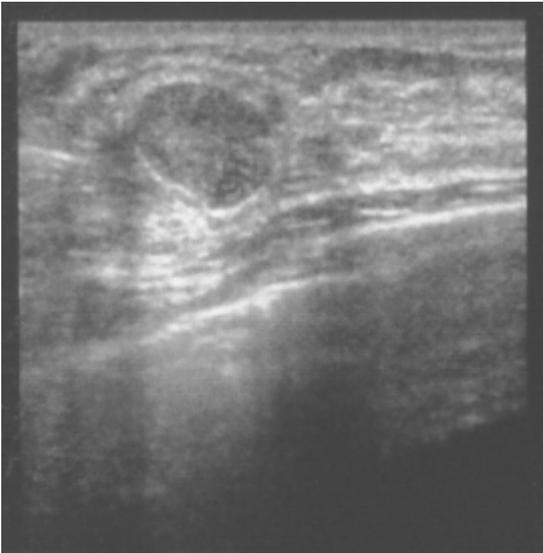


Abbildung 6: Einführen der VB-Nadel unter den Befund.

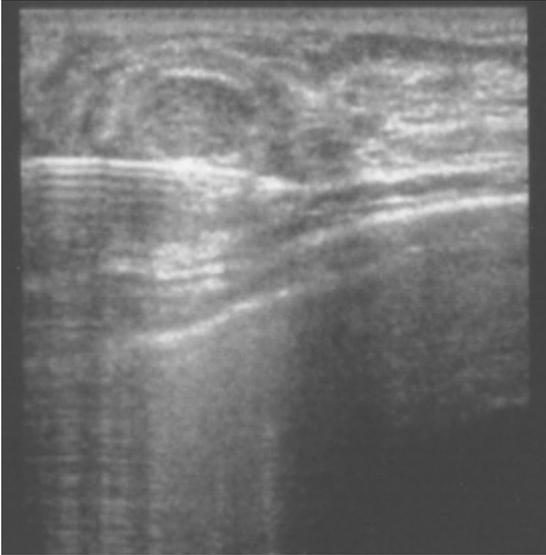


Abbildung 7: Schnitt in den Befund und Aufbau des Vakuums. Das FA wird nun entfernt.

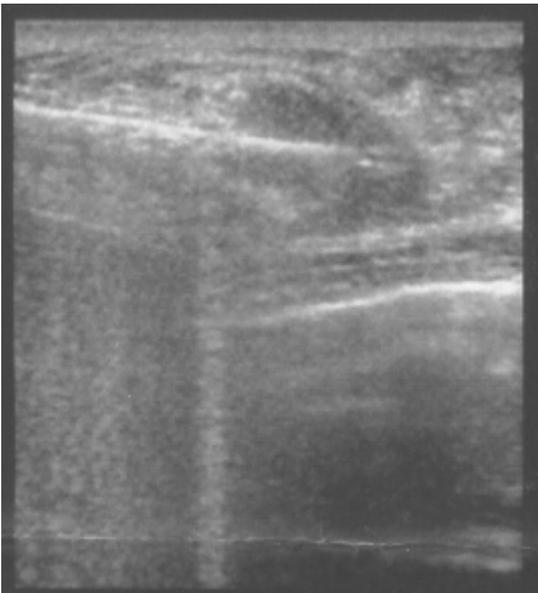


Abbildung 8: Exstirpation des Fas. Darstellung der VB-Nadel in der zunehmend größeren Biopsiehöhle. Deutliche Reduktion des Befundes.

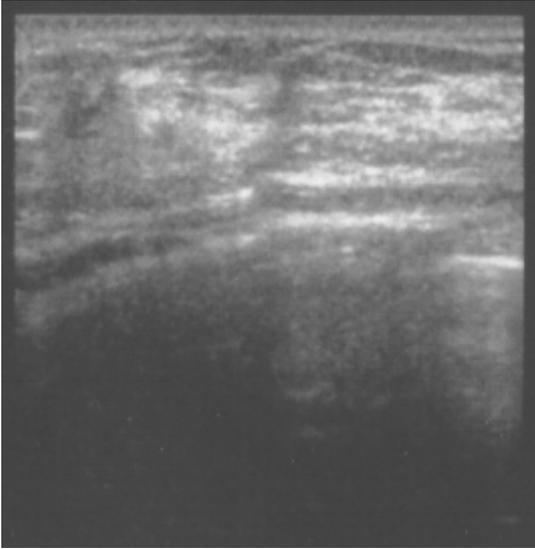


Abbildung 9: Sonographische Kompletterentfernung eines FAs, d.h. Darstellung des Befundes sonographisch nicht mehr möglich.

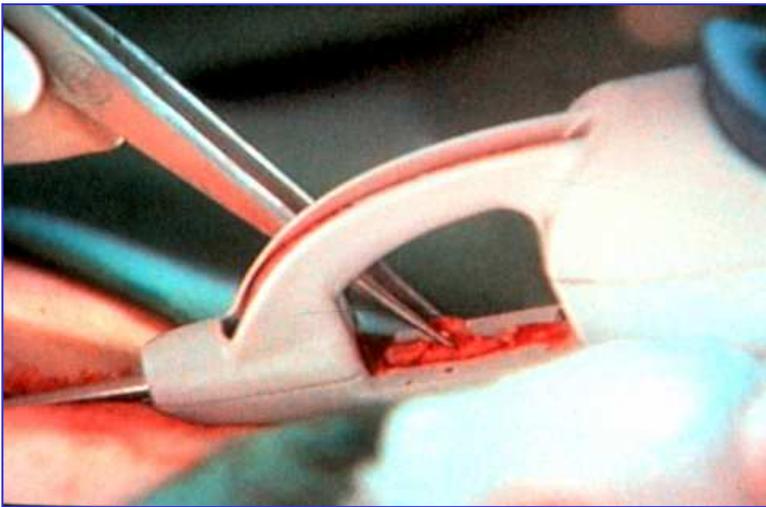


Abbildung 10: Prinzip der VB; Entnahme eines Biopsiezylinders aus der Gewebeentnahmekammer.

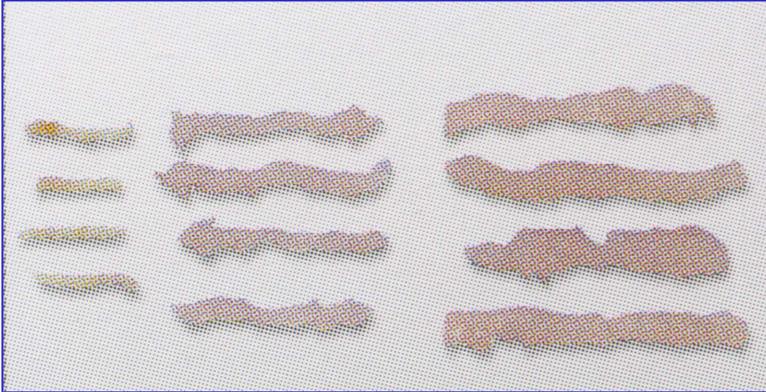


Abbildung 11: 14 G, 11 G, 8 G Biopsiezylindergrößen (Quelle: Ethicon Breast Care).

2.4.2.1 Material für die Durchführung an der Patientin

- 1 x 22 G-Nadel, Sterican[®] (B. Braun, 34212 Melsungen)
- 1 x 10 ml Spritze, Injekt[®] (B. Braun, 34212 Melsungen)
- Lokalanästhetikum Scandicain[®] 2% (Astra Zeneca, 22880 Wedel) 8 - 10 ml
- 1 x NaCl (0,9%)
- Sterile Abdecktücher, Foliodrape[®] 75 x 90 cm (IVF Hartmann AG, 8212 Neuhausen, Schweiz)
- Desinfektionsspray, Softasept[®] N (B. Braun, 34212 Melsungen)
- Steriles Tuch um Zylinder abzulegen
- Formaldehydbehälter, Aponorm[®] verpackt (Wepa Apothekenbedarf GmbH & Co. KG, 56204 Hillscheid)
- 1 sterile anatomische Pinzette
- 1 spitze Skalpell, Cutfix[®] Surgical Disposable Scalpel (B. Braun, 34212 Melsungen)
- 10 sterile Mullkompressen, Setpack 10 x 10 cm (Lohmann + Rauscher International GmbH & Co. KG, 56579 Rengsdorf)
- 3 - 4 Steristrips, Leukostrip Wundnahtstreifen 4 Stück 26 x 102 mm (Smith + Nephew plc Medical Ltd., Corporate Headquarters, London, WC2N 6LA, UK)

- Klebeverband, Fixomull[®] strech (BSN medical GmbH & Co KG, 22771 Hamburg)
- 1 steriles Tupfer-Set (5 Stk.) No. 4 eigroß (IVF Hartmann AG, 8212 Neuhausen, Schweiz)
- Octenisept[®] farblos (Schülke & Mayr GmbH, 22851 Norderstedt), wässriges Schleimhaut- und Wundantiseptikum

2.4.3 Durchführung am Phantom

Zunächst erfolgt die Präparation der Gelmodelle in die frische Putenbrust. Dies geschieht von caudal in eine nach Möglichkeit enge Biopsiehöhle, um unnötigen Lufteinschluss zu vermeiden. Für jedes Modell wird ein neuer Biopsiekanal in das Drüsenparenchymmodell geschaffen, wodurch sichergestellt werden soll, dass sich die Biopsiekanäle nicht kreuzen. So kann eine artifizielle Fragmentierung der Proben ausgeschlossen werden. Danach werden die Gelmodelle mit dem 2D- und 3D-US-Kopf ausgemessen und die Werte in den Excel[®]-Tabellen (Microsoft Corporation, Redmond WA, USA) dokumentiert. Die Mammotome[®]-Nadel wird genau wie bei der Patientin auch direkt unter dem Modell positioniert und die Zylinder werden nach oben beschriebenen Prinzip entnommen und zur nachstehenden Kontrolle auf einem OP-Tuch abgelegt. Es sollte beachtet werden, dass man in der Faserrichtung des Drüsenparenchymmodells biopsiert. Nach Annahme einer sonographischer Kompletentfernung werden noch 4 - 6 weitere Zylinder im Uhrzeigersinn entnommen. Zuletzt erfolgt die Eröffnung der Biopsiehöhle mit einem Skalpell und die Inspektion auf mögliche Residuen, sowie die Dokumentation in die Tabellen. Alle Biopsien wurden von einer in der minimal-invasiven Mammadiagnostik und Mammasonographie erfahrenen Gynäkologin durchgeführt.

2.5 Putenfleisch als Brustdrüsenmodell

Als Brustmodell dienen Putenfleischstücke, die dem humanen Mammagewebe in Ultraschallverhalten bezüglich Homogenität, Echogenität und Schneidbarkeit am ähnlichsten sind. Andere Fleischsorten, wie z.B. Rindfleisch, weisen eine

inhomogenere Binnenstruktur auf, so dass sich das Schallverhalten hier stark von humanem Mammagewebe unterscheidet. Evaluiert wurden Stücke in der Größe von 800 – 1200 g bei unterschiedlichen Temperaturen.

Bei der Präparation mit Hilfe eines Skalpells ist darauf zu achten, die Biopsiehöhle möglichst klein zu halten, um unnötiges Verschieben der Modelle in der Höhle sowie Lufteinschluss zu verhindern.

Nach Annahme der sonographischen Kompletentfernung, d.h. sonographisch war das Modell nicht mehr nachweisbar, wurde die Biopsiehöhle mit dem Skalpell eröffnet und sorgfältig auf Residuen inspiziert.

In einer weiteren Versuchsreihe wurde Gewebekleber in die Biopsiehöhle installiert, um die oben genannten negativen Nebeneffekte wie die Verschieblichkeit der Modelle und unnötigen Lufteinschluss zu minimieren.

2.5 Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte durch Auswertung von Erhebungsbögen in Form von Excel-Tabellen.

Die Versuchsreihen wurden für jede einzelne Gelmodellgröße (maximaler Längsdurchmesser 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20 mm), mit jeweils beiden Nadelgrößen (8 G, 11 G), sowie jeweils mit der 2D- und 3D-US-Sonde durchgeführt. Aus den unterschiedlichen Ergebnissen der Versuchsreihen wurde der Median gebildet.

Die wichtigsten Parameter der Tabellen sind hier noch einmal aufgelistet:

- (1) Verwendete Nadelgröße
- (2) Offizielle Gelmodellgröße nach Vorgaben des Institutes in Denkendorf
- (3) Volumen des Befundes mit der 2D-Sonde
- (4) Volumen des Befundes mit der 3D-Sonde
- (5) Gesamtzahl der entnommenen Zylinder
- (6) Anzahl der Zylinder, die den Befund enthalten
- (7) Zylinderanzahl bis zur Annahme der Kompletentfernung

(8) Anzahl der befallenen Kontrollzylinder

(9) Biopsiehöhle vollständig befundfrei: ja/nein

3 Ergebnisse

3.1 Entwicklung eines Simulationmodells für benigne Mammaläsionen

3.1.1 Entwicklung der Gelmodelle

In mehreren Testreihen wurde am Institut in Denkendorf die chemische Zusammensetzung der verwendeten Gelmaterialien erprobt, bis die erwünschten Anforderungen an das Modell erfüllt wurden.

In Konsistenz und Schneidbarkeit sollten die Modelle denen eines FAs entsprechen, und das gleiche Verhalten wie ein solches im Ultraschall aufweisen.

Chemische Zusammensetzung der Modelle:

Elastosil RT 625 (Fa. Wacker Chemie GmbH Burghausen, 81737 München) ist ein gießbarer, additionsvernetzter Zweikomponenten-Silikonkautschuk mit einer Viskosität von ca. 45.000 [mPas] bei einer Raumtemperatur von 23°C und einer Dichte von 1,1 [g/cm³] bei ebenfalls 23°C.

Mit Hilfe der ausgewählten Farbcodierung in Violett und Dunkelgrün heben sich die Modelle optimal von der Umgebung des als Brustphantom dienenden Putenfleisches ab und erleichtern somit die spätere Inspektion der Biopsiehöhle und das Aufsuchen von möglichen Residuen nach evtl. unvollständiger Entfernung des Gelmodells.

Die exakte Zusammensetzung der Färbung besteht bei diesen Gelmodellen aus 0,04 Gew% zusammen mit DC green bzw. DC violett.

Zur Beurteilung der vom Institut für Textil- und Verfahrenstechnik (ITV) vorgelegten Testreihen wurden die unterschiedlichen Modelle jeweils entsprechend der späteren Versuche in Putenfleisch-Phantome implantiert, ultrasonographiert und mit dem HH-Mammotome[®] (8 G-, 11 G-Nadel) vakuumbiopsiert, um den Kooperationspartnern in Denkendorf genaue Rückmeldung zur Modifizierung der Silikonmodelle geben zu können.

3.1.1.1 Testreihe 1

Für die 1. Testreihe wurden die folgenden Stoffe jeweils rein und unverdünnt erprobt:

- **Chronoflex 75D:**

Das Material stellte sich in seiner Ursprungsform als zu hart heraus und entsprach somit in seiner Konsistenz nicht den nötigen Anforderungen an ein FA-ähnliches Modell.

- **Chronoflex 90A:**

Chronoflex 90 A wies in seiner reinen Form die gleichen Mängel wie Chronoflex 75D auf und war somit ebenfalls nicht für die endgültige Modellentwicklung geeignet.

- **Chronoflex 85A:**

Chronoflex 85 A war deutlich weicher als die vorangegangenen Stoffe und entsprach bezüglich der Konsistenz annähernd den Anforderungen. Diese Konsistenz führte jedoch wiederum zu einer starken dorsalen Schallauslöschung, so dass der Befund nach dorsal nicht abgrenzbar war.

Demnach eignete sich keiner der oben genannten Stoffe in seiner reinen, ungemischten Form für die Entwicklung der Modelle.

3.1.1.2 Testreihe 2

- **Silikon (Fa. Wacker), bestehend aus Elastosil M 4440 + 2% Härter T:**

Die Abgrenzbarkeit des Silikons stellte sich als sehr gut heraus, ebenso entsprach die Konsistenz des Stoffes der eines FA, woraus ein ähnliches Verhalten bezüglich der Schneidbarkeit mit der VB-Nadel folgte. Die

Schneidvorrichtung der VB-Nadel ließ sich im Befund jedoch nicht verfolgen. Der dorsale Randsaum des vorläufigen Modells war echoreicher als der eines klassischen FAs.

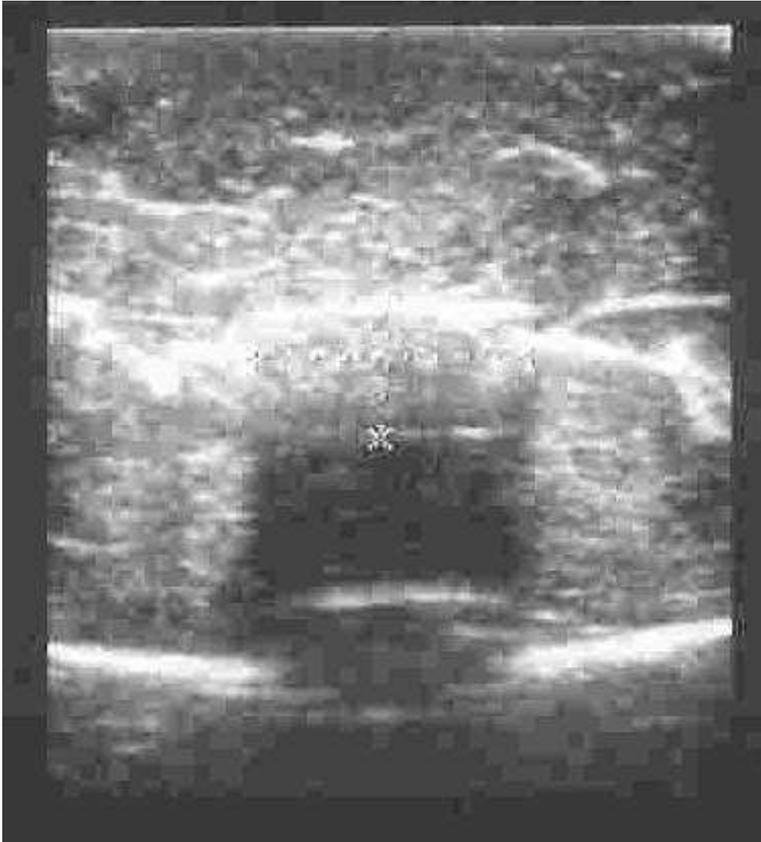


Abbildung 12: US-Bild, Silikonmodell Testreihe 2. Der dorsale Randsaum stellt sich echoreicher dar als bei einem klassischen FA, außerdem herrscht totale dorsale Schallauslöschung.

3.1.1.3 Testreihe 3

- **Silikon (Fa. Wacker), bestehend aus Elastosil RT 622 + Härter (9:1):**
Die Ergebnisse dieses Silikons entsprachen bezüglich der Abgrenzbarkeit unter US-Sicht weitestgehend den vorangegangenen aus Testreihe 2. Die Haftung im Gewebe war jedoch deutlich stärker durch

die Texturierung der Modelle. Die Konsistenz erwies sich beim Schneiden mit der VB-Nadel jedoch als zu hart, was zu einem Blockieren der Nadel führte und sich damit als nicht praktikabel für die nachfolgenden Untersuchungen herausstellte.

3.1.1.4 Testreihe 4

- **Silikon (Fa. Wacker), bestehend aus Elastosil M4440 + Härter T 1,5%:**

Die Modelle dieses Materials entsprachen ebenfalls nicht den Anforderungen.

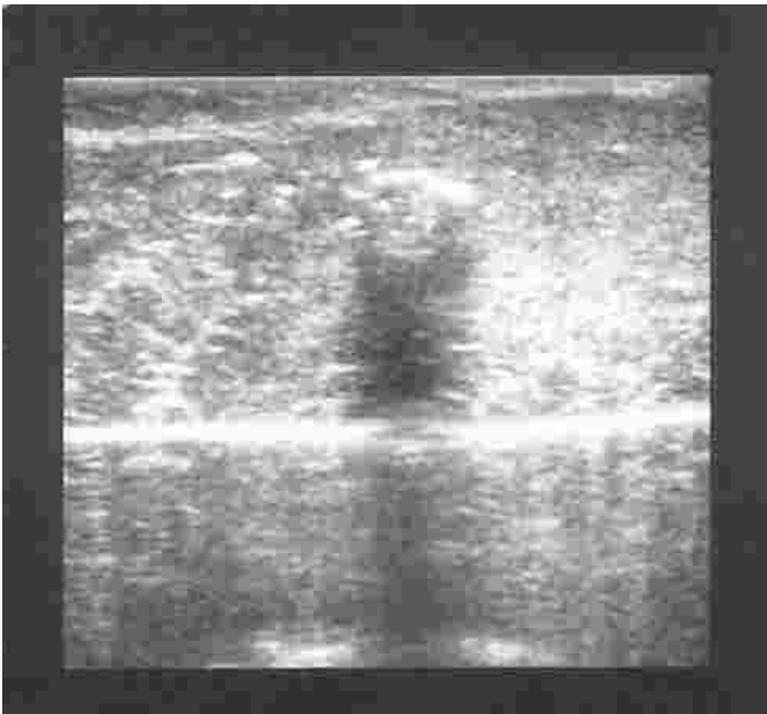


Abbildung 13: US-Bild, Modell Testreihe 4. Modell zu echoreich und nicht erwünschte dorsale Schallauslöschung.

3.1.1.5 Testreihe 5

- **Silikon (Fa. Wacker), bestehend aus Elastosil M4000 + 2% Härter T40:**

Diese Modelle entsprachen ebenfalls nicht den Anforderungen.

3.1.1.6 Testreihe 6

- **Silikon (Fa. Wacker), bestehend aus Elastosil RT 625 (Komp. A + Komp. B = 9:1):**

Dieses Silikongemisch erwies sich in allen erforderlichen Kriterien als ein optimaler Stoff für die Modelle. In Konsistenz, US-Verhalten und Schneidbarkeit mit der VB-Nadel entspricht Elastosil RT 625 in dem oben angegebenen Mischverhältnis einem FA und ist somit als Silikonmodell für die Versuche optimal geeignet.

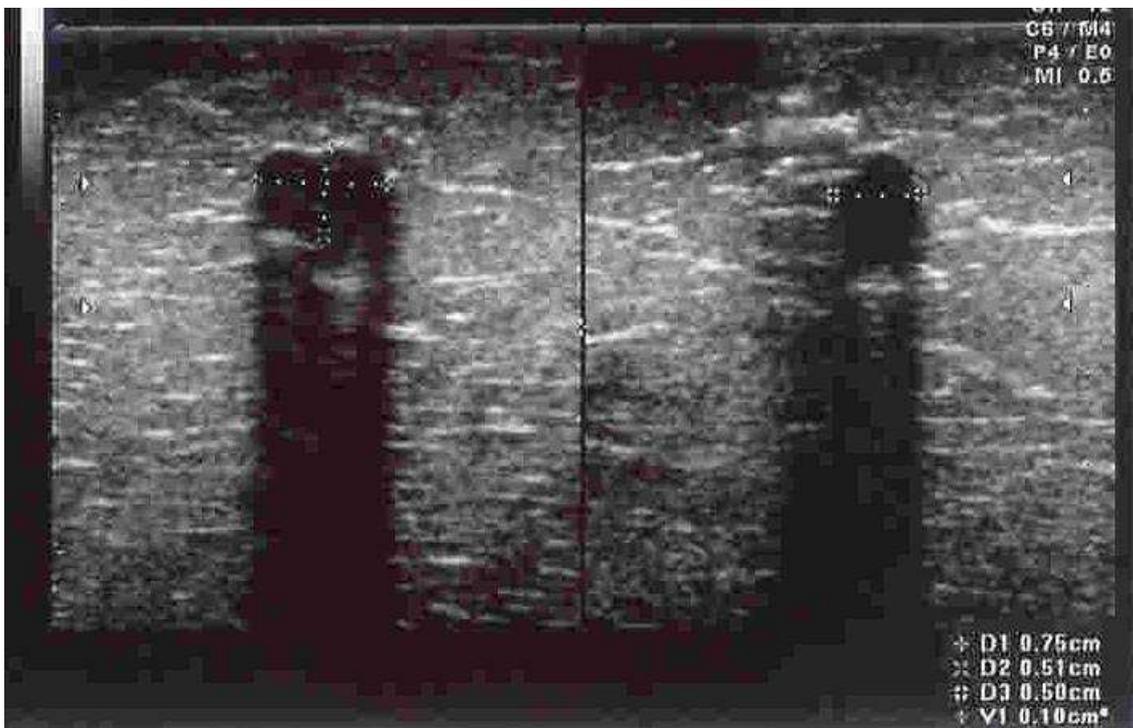


Abbildung 14: US-Bild, Modell Testreihe 6. Verhalten im US entspricht dem eines klassischen FA: endgültiges Testmodell.

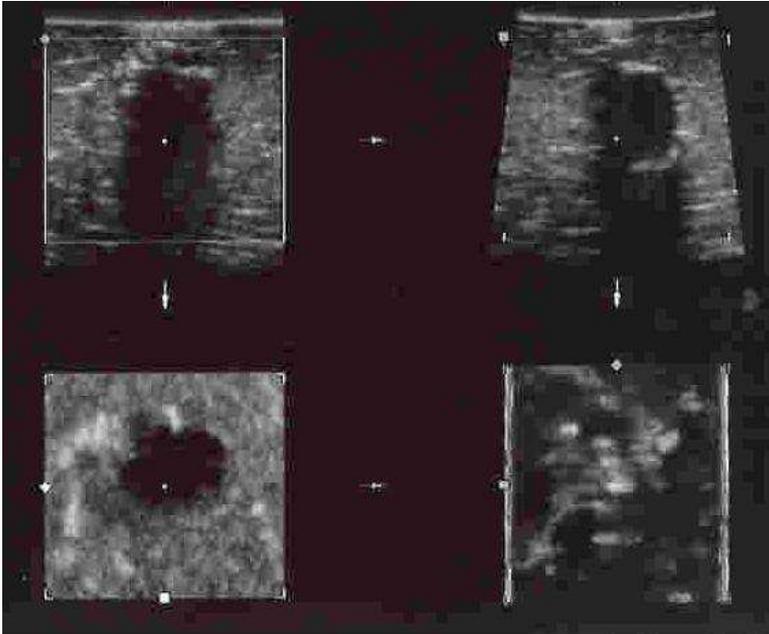


Abbildung 15: US-Bild, Modell Testreihe 6. 3D-Volumenausmessung eines Gelmodells mit maximalem Längsdurchmesser von 10 mm.

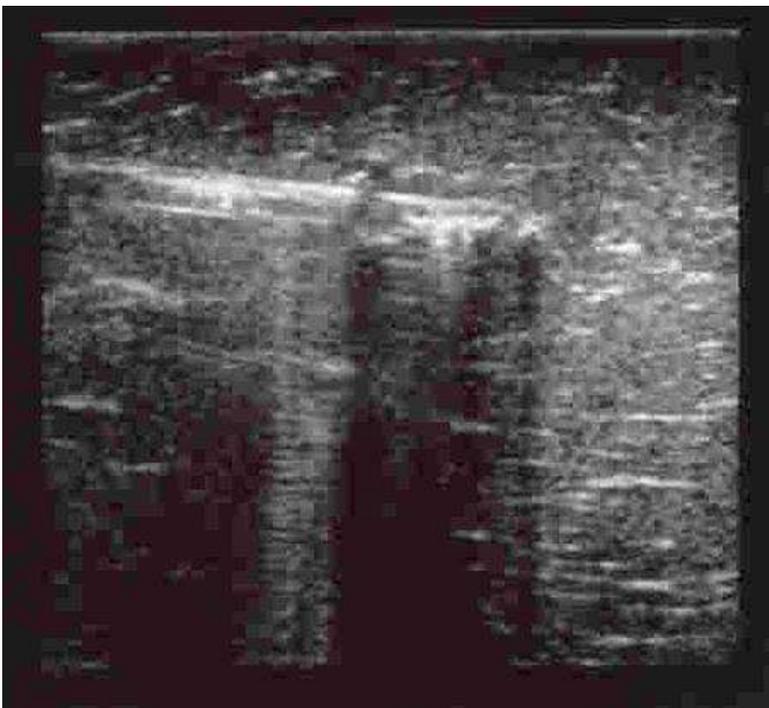


Abbildung 16: US-Bild, Nadel beim Schneiden durch ein 6 mm Modell (maximaler Längsdurchmesser).

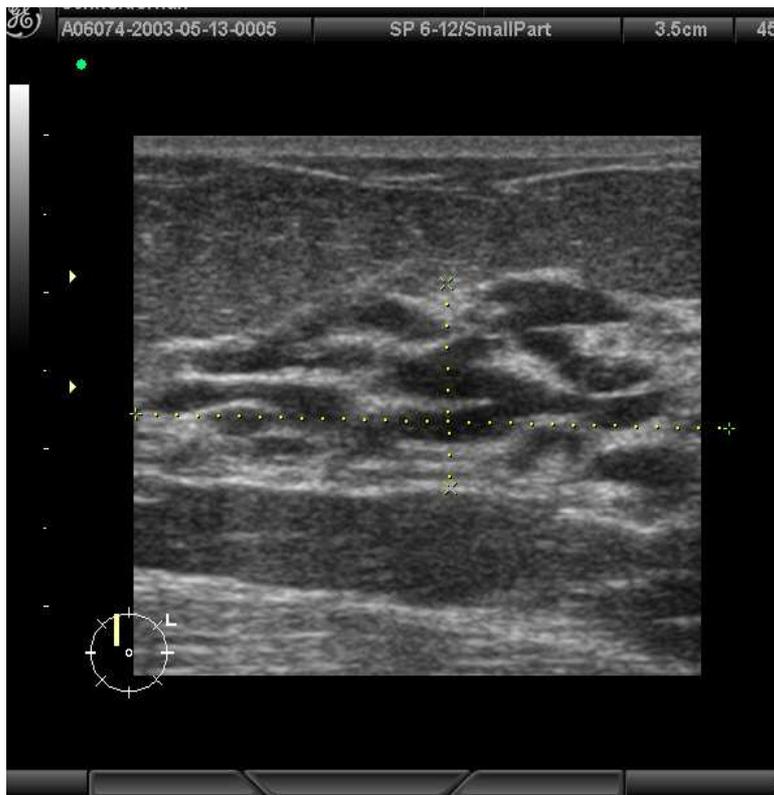


Abbildung 17: Mammaparenchym bestehend aus echoarmem Fettgewebe und größtenteils echoreichem Drüsenparenchym und Bindegewebssepten (Cooperligamente).

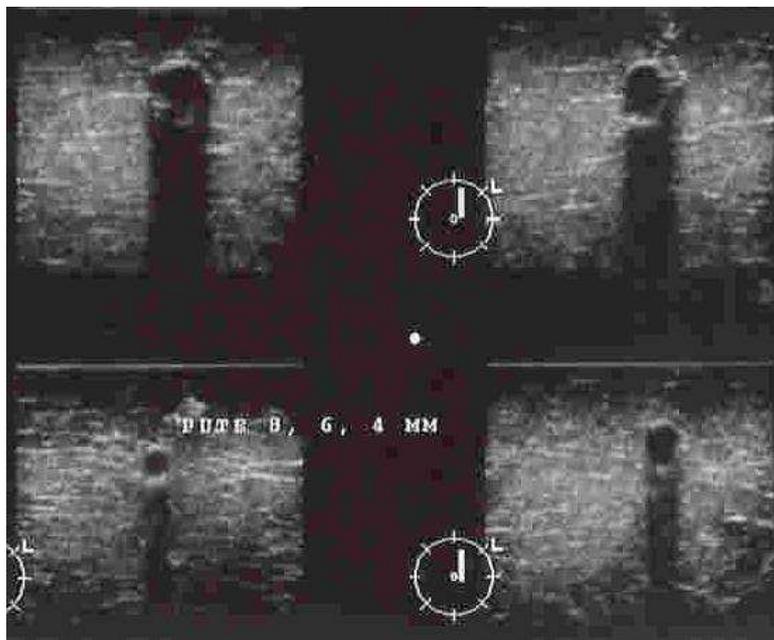


Abbildung 18: Vergleich Puten- und Rindfleisch. Hier US-Darstellung von Putenfleisch, welches in Echogenität dem von weiblichem Brustdrüsengewebe weitestgehend entspricht.

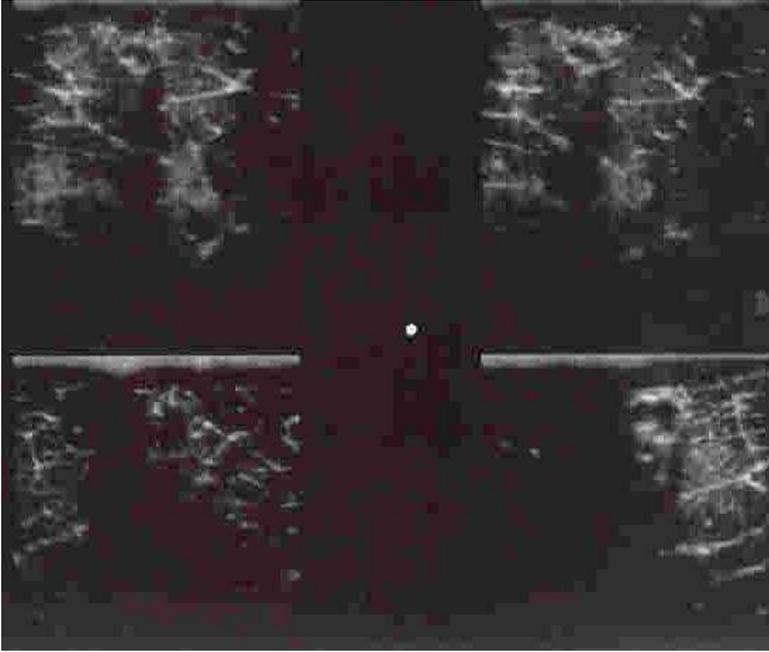


Abbildung 19: Vergleich Puten- und Rindfleisch als Brustphantomgewebe. Hier US-Darstellung von Rindfleisch.

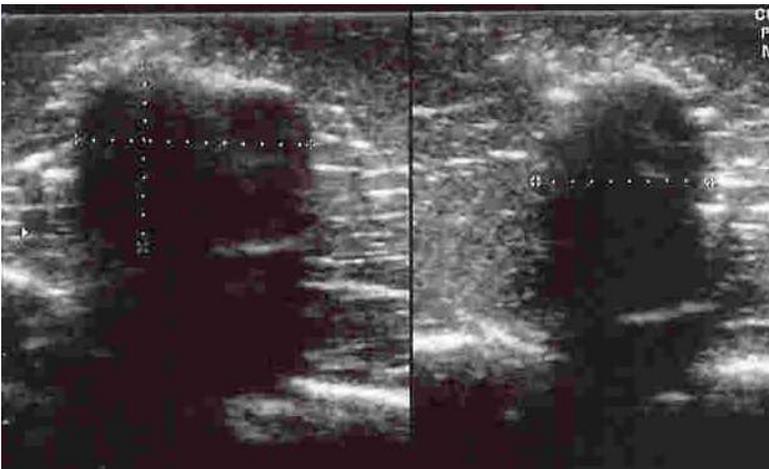


Abbildung 20: US-Bild des endgültigen Modells.

Das Modell erfüllt nun die erforderlichen Kriterien, es ist glatt abgegrenzt und entspricht in seinem Verhalten bezüglich dorsaler Schallverstärkung, lateralem Schallschatten, sowie in Homogenität dem eines klassischen FAs.

Es wurden nun Modelle aus Elastosil RT 625 (Komp. A + Komp. B = 9:1) mit einem maximalen Durchmesser von 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18 und 20 mm angefertigt.

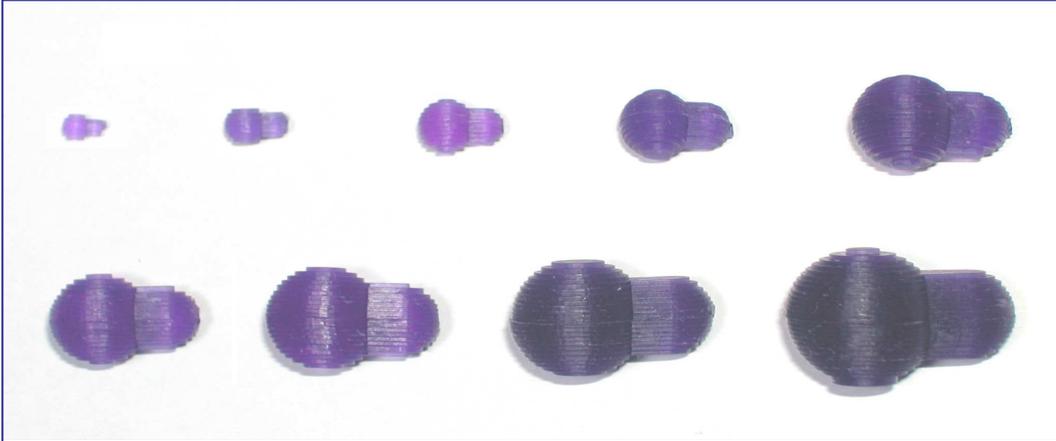


Abbildung 21: Gelmodelle, Durchmesser 4 – 20 mm, Farbe Violett, texturierte Oberfläche.



Abbildung 22: Klassisches FA im US. FA glatt begrenzt, ovaläre horizontale und polylobulierte Ausdehnung, dorsale Schallverstärkung, feiner Randsaum.

3.1.2 Putenfleisch als Brustdrüsenparenchymmodell

Als Brustmodell dienten Putenfleischstücke, die dem humanen Mammagewebe in Ultraschallverhalten bezüglich Homogenität und Echogenität und Schneidbarkeit am ähnlichsten sind. Andere Fleischsorten wie z.B. Rindfleisch wiesen eine inhomogenere Binnenstruktur auf, sodass sich das Schallverhalten hier stark von humanem Mammagewebe unterschieden hat. Am besten eigneten sich für die Biopsien mit dem HH-Mammotome® Stücke in der Größe von 800-1200 g. Waren die Fleischstücke kleiner als 800 g ließen sich keine guten Versuchsbedingungen herstellen, die Implantation der Gelmodelle war nicht möglich. Des Weiteren war die Temperatur des Fleisches von großer

Bedeutung. Je kälter das Fleisch war, desto leichter ließ es sich präparieren und mit der VB-Nadel biopsieren.

Beim Implantieren der Gelmodelle in das Putenphantom mit dem Skalpell war darauf zu achten, die Biopsiehöhle möglichst klein zu halten, um unnötiges Verschieben der Modelle in der Höhle, sowie Lufteinschlüsse zu verhindern.

In einer weiteren Versuchsreihe wurde Gewebekleber in die Biopsiehöhle installiert, um die oben genannten negativen Nebeneffekte wie die Verschieblichkeit der Modelle und unnötigen Lufteinschluss zu minimieren. Dieser Ansatz erbrachte keine entscheidende Verbesserung.

Die Lagerung des Putenphantoms auf für den Untersucher optimale Höhe war von entscheidender Bedeutung für den Ablauf der Untersuchung. Da sonst zur Komplettentfernung von Läsionen oft längere Zeit in unbequemer Haltung gearbeitet werden muss.



Abbildung 23: fragmentiertes Gel-Modell (Durchmesser 14 mm), vakuumbiopsiert mit einer 8 G-Nadel, Anzahl der entnommenen Zylinder: 25, 19 Zylinder enthalten das Gel-Modell (Quelle: Dr. U. Krainick-Strobel, I. Majer).

3.2 Evaluation sonographischer Komplettentfernung benigner Mammabefunde mit der HH-Mammotome®-VB

Diese Arbeit am In-vitro-Modellen zeigte, dass die sonographische Komplettentfernung einer Läsion mit großlumigen VB-Nadeln möglich ist.

Es wurden Gelmodelle mit einem Durchmesser von 4 – 20 mm in Putenphantome implantiert und jeweils mit einer 11 G- und 8 G-Nadel sowohl unter 2D- als auch unter 3D-US-Sicht vakuumbiopsiert.

In den Versuchsreihen zeigte sich, dass sich die 11 G-Nadel zur Entfernung von kleinen Läsionen bis maximal 6 – 8 mm Durchmesser eignet. Ab 8 mm Läsionsdurchmesser kommt es zu einem exponentiellen Anstieg der Anzahl der zu entnehmenden Zylinder. Ab einem Durchmesser von 10 mm sollte nur noch die 8 G-Nadel Anwendung finden, wenn eine Komplettextirpation angestrebt wird.

Sowohl für die 11 G- als auch für die 8 G-Nadel bestätigte sich, dass trotz der sonographischen Annahme der Komplettentfernung in der Biopsiehöhle noch Gelmodellreste auffindbar waren (siehe Tabelle 4). Aufgrund dieser Ergebnisse empfehlen wir, nach sonographischer Annahme der Komplettentfernung 4 – 6 Zylinder im Uhrzeigersinn zu entnehmen.

3.3 Erstellung von Normkurven

Die Normkurven wurden für jede Gelmodellgröße (4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20 mm) Volumen erstellt und sollen dem Anwender einen Anhalt geben, für welchen Läsionsdurchmesser er am besten welche Zylinderanzahl mit welcher Nadel entfernt.

3.3.1 Normwerte

3.3.1.1 11 G-Nadel

Tabelle 2: Anzahl der zu entfernenden Zylinder bei Tumordurchmessern von 4 – 14 mm bis zur sonographischen Komplettentfernung. Drei Versuchsreihen unter 2D- und 3D-Sicht. Bei einem Durchmesser von 16 mm wurde die Versuchsreihe abgebrochen, da hier mit der 11 G-Nadel keine sonographische Komplettentfernung mehr zu erreichen war.

Max. Längsdurchmesser der Modelle [mm]	Gesamtanzahl der entfernten Zylinder		
	2D-US	2D-US	3D-US
	Testreihe 1	Testreihe 2	Testreihe 3
4	2	8	6
6	21	12	10
8	14	17	10
10	31	22	18
12	34	30	10
14	33	41	

3.3.1.2 8 G-Nadel

Die Versuche mit der 8 G-Nadel wurden zunächst auch parallel in 3D-Sonographie durchgeführt. Hier zeigte sich, dass sich kein Benefit bezüglich Beurteilung der Biopsiehöhle, Darstellung der Nadel und der Untersuchungsdauer ergab. Die Untersuchung verlängerte sich hierdurch sogar. Im folgenden wurde deshalb auf die Durchführung unter 3D-Kontrolle verzichtet.

Tabelle 3: Anzahl der zu entfernenden Zylinder bei Tumordurchmessern von 4 – 20 mm bis zur sonographischen Komplettentfernung. Zwei Versuchsreihen unter 2D-US-Sicht. Aus den Testreihen 1 und 2 wurde der Mittelwert gebildet.

Max. Längsdurchmesser der Modelle [mm]	Gesamtanzahl der entfernten Zylinder (2D-US) Median aus Testreihe 1 und 2
4	3
6	7
8	9
10	13
12	16
14	25
16	28
18	35
20	40

Die 8 G Nadel ist zur Exstirpation von Befunden bis zu einer Größe von 10 bis maximal 18 mm sehr gut geeignet.

Tabelle 4: Detaillierte Auflistung der Versuchsreihen bezüglich Anzahl entfernter Zylinder pro Gelmodell mit der 11 G-Nadel.

Länge der Modelle [mm]	Gesamtanzahl der zu entfernenden Zylinder		Zylinder, die Befund enthalten		Zylinder bis zur Annahme der Komplettentfernung		Zylinder nach Komplettentfernung		Anzahl befallener Kontrollzylinder		Biopsiehöhle vollständig befundfrei (Inspektion)	
4	2	8	1	1	2	6	0	2	0	0	Ja	Ja
6	21	12	10	4	17	6	4	6	0	1	Ja	Ja
8	14	17	8	9	8	11	6	6	2	0	Ja	Ja
10	31	22	24	19	27	19	6	3	1	1	Ja	Nein
12	34	30	24	25	28	24	6	6	1	1	Ja	Ja
14	33	41	29	34	*	34	6	7	1	4	Nein	Nein
16	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
18	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
20	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*

*) die Versuchsreihe musste aufgrund des großen maximalen Längsdurchmesser abgebrochen werden.

Die Werte verstehen sich als Anhaltspunkte für den Biopsierenden, da immer nur vom maximalen Längsdurchmesser einer Läsion ausgegangen wird. Eine besondere Polyglobulierung oder ein ausgedehnter Tiefendurchmesser der Läsion findet keine Berücksichtigung.

4 Diskussion

4.1 Diskussion von Material und Methoden

In dieser Arbeit wurde ein Simulationsmodell zur Entfernung benigner Mammaläsionen durch ein Vakuumbiospiesystem entwickelt. Es wurden Normkurven ermittelt, die die Anzahl zu entnehmender Zylinder pro Läsionsdurchmesser zum Erzielen der diagnostisch-therapeutischen Komplettentfernung angeben. Diese stellen für den Untersucher eine wichtige Information dar, wenn er die Komplettexstirpation eines Befundes anstrebt. Die Methode in vitro und in vivo evaluiert. Wichtiges Ergebnis dieser Arbeit besteht darin, dass Läsionen > 2 cm mit den zur Verfügung stehenden Nadelgrößen nicht sicher exstirpierbar sind. Die Arbeit liefert für den Anwender in Form der Normwerttabellen einen Anhalt, wie viele Zylinder er bei einer z.B. 10 mm messenden Läsion entnehmen muss, um von einer Komplettexstirpation ausgehen zu können. Dem Anwender wird zur maximalen Sicherheit empfohlen, nach der Annahme einer Komplettentfernung noch 4 – 6 weitere Biopsiezylinder im Uhrzeigersinn zu entnehmen.

4.1.1 Limitationen bei der Entwicklung der Gelmodelle

Das Model sollte in der Konsistenz einer benignen Mammaläsion (FA) entsprechen und in gleicher Weise sonographisch in Echogenität und Schallschattenverhalten mit einer solchen übereinstimmen. Ein weiteres wichtiges Kriterium für die Tauglichkeit des Modells stellte die Schneidbarkeit durch das Messer der VB-Nadel dar.

Bei der Entwicklung des Gelmodells zeigten sich im Verlauf technische Schwierigkeiten. Die Anforderungen, die an die Simulationsmodelle gestellt wurden, konnten größtenteils erfüllt werden.

Insbesondere die Materialbeschaffenheit der Silikonmodelle in Kombination mit der Ultraschallsichtbarkeit bereitete Probleme. Die Konsistenz des Gelmaterials stellte sich in den Versuchen als geringfügig zu hart heraus, das Schneiden war

erschwert, was in einem Teil der Versuchsreihen zu einem Blockieren der Nadel führte.

Einen weiteren limitierenden Faktor stellte das Putenphantom dar. Bei fortschreitender Versuchsdauer und damit steigender Temperatur des Fleisches gestaltete sich die Präparation zunehmend schwierig, die Modelle hatten dann weniger Griff, das warme und weiche Putenfleisch führte leicht zu einer Verstopfung der Biopsienadel.

Bei Putenstücken kleiner als 800 g ließen sich keine guten Versuchsbedingungen herstellen, die Präparation war erschwert.

Das Verschieben der Silikonmodelle in der Biopsiehöhle, sowie der Lufteinschluss, welche sich vor allem bei den größeren Modellen > 1 cm fanden, erschwerten die sonographische Sicht und die Probenentnahme. Diese Störphänomene konnten durch eine möglichst klein gehaltene Biopsiehöhle und gekühltes Fleisch reduziert werden.

4.1.2 Limitationen der Methode

Die VB als Methode für die diagnostisch-therapeutische Entfernung gutartiger Läsionen ist in einigen Punkten limitiert. So wird insbesondere bei der Absicht der Kompletentfernung eine große Expertise des Anwenders gefordert. Außerdem sollte dieses Verfahren nur an Zentren mit ausreichender Erfahrung in der interventionellen Mammadiagnostik angewandt werden. Als erschwerend bzw. prolongierend für das Verfahren sind erfahrungsgemäß extrem mastopathische Mammae, brustwand- und hautnah gelegene Befunde dar. Bisher existieren nur wenige Erfahrungen mit Komplikationen, wobei diese denen der ACNB gleichen. Jedoch kann es bei der HHVB gelegentlich zu stärkeren Blutungen während des Eingriffs kommen, welche dann zwar keine operative Revision erfordern, dafür aber während der Untersuchung und in der Nachbeobachtung erschweren können.

Bei der Durchführung der Methode, insbesondere wenn eine Komplettextirpation angestrebt wird, ist darauf zu achten, dass sich die Mammotome[®]-Nadel und der zu biopsierende Befund in der Längsachse zum Ultraschallkopf befinden. Hierdurch kann pro Zylinder das größte

Läsionsvolumen entnommen werden. Werden dagegen die Läsionen von der Nadel tangential getroffen, verlängert sich durch das niedrigere Befundvolumen pro entnommenem Zylinder die Untersuchungsdauer, und die Zahl der Biopsiezylinder bis zum Erreichen der Komplettexstirpation steigt an.

Aus den Untersuchungsergebnissen geht hervor, dass mit der Größenzunahme der Läsionen gleichermaßen eine Verlängerung der Untersuchungsdauer zu verzeichnen ist. Des Weiteren stehen die nach der VB in der Tumorphöhle verbleibenden Residuen in direktem Zusammenhang mit zunehmender Tumorgroße.

So nähert man sich bei großen FAen (> 2 cm) der Operationszeit für eine ambulante offene Exzision. Weiterhin stellt das Gewicht des Handgriffs für den Untersucher bei längerer Untersuchungszeit ein Problem dar. Es kommt zu Ermüdungserscheinungen.

Im Vergleich zu der radiologischen VB existieren für die sonographisch geführte VB noch keine Empfehlungen bezüglich der Zahl der zu entnehmenden Biopsiezylinder.

Die Studiendaten dieser Arbeit an In-vitro-Modellen zeigen, dass nach der sonographischen Komplettentfernung der Läsion noch 4-5 weitere Zylinder im Uhrzeigersinn entnommen werden sollten.

4.1.2.1 VB versus offene Exzisionsbiopsie

VB und offene Exzisionsbiopsie unterscheiden sich in wesentlichen Punkten wie Indikationen, Kosten, Dauer der OP, benötigtem Personal und dem ästhetischen Ergebnis.

So ist ein entscheidender Vorteil der offenen Exzisionsbiopsie gegenüber den perkutanen Entnahmeverfahren, dass der Zugangsweg frei gewählt werden und das Exzisionsvolumen dem Befund optimal angepasst werden kann, wodurch höchste Sensitivität und Spezifität erreicht werden. In der Hand eines erfahrenen Chirurgen ist die offene Probeentnahme ein sicheres und relativ komplikationsarmes Verfahren. Bei der offenen Biopsie gibt es im allgemeinen nicht die intraoperative Kontrolle durch den Ultraschall.

Im Gegensatz hierzu ist jedoch das Komplikationsrisiko der offenen Exzisionsbiopsie gegenüber den minimal invasiven Methoden deutlich erhöht und entspricht dem aller anderen offenen chirurgischen Eingriffen. Zu den häufigsten Komplikationen gehören die Gefahren einer Vollnarkose, die vor allem für ältere Patientinnen mit speziellen Narkoserisiken von Tragweite sein können, sowie Blutungen und lokale oder systemische Infektionen. Einen weiteren Nachteil bei der offenen chirurgischen Biopsie stellt die stärkere äußere und innere Narbenbildung dar, welche dann insbesondere auf die Beurteilung zukünftiger Mammographien negative Auswirkungen haben können. Dagegen finden sich bei den minimal invasiven Verfahren in der Regel hervorragende kosmetische Ergebnisse, die Hautnarben sind nach 6 Monaten kaum noch zu erkennen (22).

Hinsichtlich der Betriebswirtschaftlichkeit bedeutet die ambulante Durchführbarkeit einer VB in Lokalanästhesie gegenüber der offenen Exzision Vorteile. So können beispielsweise durch die Verlagerung außerhalb des Operationssaales, diese Räumlichkeiten größeren Eingriffen zur Verfügung gestellt und effektiver verplant werden (11). Des Weiteren ist der Personalaufwand für die HHVB (1 Operateur, 1 Pflegekraft) im Vergleich zur offenen Tumorektomie in Vollnarkose deutlich geringer. Die Materialaufwendungen müssen jedoch kritisch betrachtet werden. So belaufen sich die Kosten für die Einmalmaterialien derzeit für das komplette Biopsiebesteck des HH-Mammotomes[®] einschließlich der Nadel auf 281,25 Euro (22). Die gesetzlichen Krankenkassen haben über die Bezahlung noch nicht endgültig verhandelt. In den USA wurden hierzu schon detaillierte Kosten-Nutzen-Analysen publiziert (43).

Auch hier sollten weiterführende Studien unter standardisierten Bedingungen untersuchen (evtl. auch unter Einschluss alternativer Biopsiegeräte wie z.B. Vacora[®], Bard), ob sich die HHVB als chirurgisches Instrument durchsetzen kann.

4.1.2.2 VB versus ACNB

Neben einer gründlichen Abwägung der Vor- bzw. Nachteile von VB und offener Exzision ist die Abgrenzung der VB von der ACNB von Bedeutung. Wird die Entnahme einer großen Gewebemenge angestrebt, ist die VB gegenüber der ACNB im Vorteil. Durch das einmalige bzw. seltenere Plazieren der großlumigen Nadel bei der VB und die ständige Blutabsaugung aus dem biopsierten Areal während der Gewebeentnahme verbessert sich die Qualität der Diagnose.

Die Durchführung einer VB ist jedoch zeitaufwendiger und mit einem höheren Blutungsrisiko verbunden. Hinzu kommen die annähernd zehnfachen Materialkosten gegenüber der ACNB, was eine sorgfältige Indikationsstellung des Verfahrens notwendig macht (61), (39).

4.1.3 Diskussion der VB unter 3D-Sonographie

Zum Zeitpunkt der Datenerhebung stellte die 3D-Sonographie aufgrund der unzureichenden Technik keinerlei Hilfe für die Routinediagnostik dar. Limitiert wurde das Verfahren in erster Linie durch einen zu langsamen Bildaufbau, welcher es dem Untersucher kaum ermöglichte, für die anschließende VB verwertbare Sonogramme anzufertigen. Einen für das Verfahren ebenso einschränkenden Faktor stellte die damals mangelhafte Bildauflösung der 3D-Technik dar.

Der 3D-US-Kopf erschwert durch seine Größe gerade bei sehr zierlichen Patientinnen die Untersuchung. Bei langer Untersuchungsdauer stellt das Gewicht des 3D-US-Kopfes ein Problem dar.

Dies könnte sich durch die Weiterentwicklung der 3D-Technologie ändern. So besitzt z.B. das Folgegerät des Voluson 730, der Voluson expert[®] (Kretztechnik, 45768 Marl, jetzt General electrics) einen wesentlich schnelleren Bildaufbau und eine höhere Auflösung, so dass die Bildqualität deutlich verbessert ist.

Ob durch die 3D-Sonographie für das VB-Verfahren jedoch ein wirklicher Benefit erreicht werden kann, müssen weitere Studien zeigen.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

4.2.1 Korrelation der Ergebnisse am Modell mit In-vivo-Studien

Diese Arbeit konnte zeigen, dass sich Läsionen bis maximal 10 mm Durchmesser mit der 11 G-Nadel exstirpieren lassen. Bei Befunden bis maximal 18 mm Durchmesser gelang die Exsorption mit einer 8 G-Nadel. Diese Zahlen werden durch die vorhandene Literatur zur sonographisch kontrollierten Exsorption bestätigt. Sperber et al. erreichten mit der 11 G-Nadel bei Läsionen bis 1,5 cm Durchmesser eine sonographische Komplettresektionsrate von 100%. Bei Läsionen > 1,5 – 2 cm betrug die Komplettresektionsrate nur noch 55% (n=56, Follow-up von 2 Jahren bei Läsionen < 2 cm 87%, bei Läsionen > 2 cm nur noch 68%) (62).

Zu den gleichen Ergebnissen kamen auch Hahn, Krainick-Strobel et al. in einer retrospektiven Studie von 2004 (22), welche belegt, dass bei insgesamt 480 Eingriffen mit der HHVB die Komplettentfernung von FAen nach einem durchschnittlichen Follow-up von 3 Monaten mit einer Größe von < 2 cm in insgesamt 87% der Fälle unter sonographischen Kriterien möglich war. Bei einer Läsionsgröße > 2 cm war eine Komplettentfernung in der sonographischen Nachuntersuchung jedoch nur in 68% der Fälle erreichbar. Johnson et al. (33), Fine et al. (17), (18) und March et al. (44) berichten über ähnliche Ergebnisse.

Zu diskutieren wären als weitere limitierende Faktoren für eine Komplettentfernung größerer Läsionen u.a. die Struktur des Gewebes (Putenfleisch bzw. Struktur des Brustgewebes in-vivo), die Stärke des effektiven Vakuums im Gewebe, die Schärfe der Biopsienadel und zusätzlich bei der Anwendung an der Patientin, in welchem Maße diese den Eingriff toleriert (22).

4.2.2 Indikationen

Mit dieser Arbeit wurde durch ein In-vitro-Modell bestätigt, dass die sonographische Komplettentfernung bestimmter Befunde möglich ist.

Im Konsensuspapier zu Anwendung und Indikationen der Vakuumbiopsie der Brust unter Ultraschallsicht der im Dezember 2002 gegründeten

Arbeitsgemeinschaft minimalinvasive Mammainterventionen (AG MiMi) der Deutschen Gesellschaft für Senologie wurde bei den 4 Hauptindikationen für die VB zwischen diagnostischen und diagnostisch-therapeutischen Indikationen unterschieden (41).

Indikationen zur diagnostisch repräsentativen VB stellen 1. Z.n. Stanzbiopsie bei weiter bestehendem Karzinomverdacht (BI-RADS® 4 und 5, Mismatch der Ergebnisse aus bildgebender Diagnostik und Histologie) und 2. suspekten Befunden (BI-RADS® 4 und 5) um 5 mm Durchmesser dar. Indikationen zur diagnostischen Resektion umfassen 3. intraduktale/intrazystische Vegetationen (z.B. singuläre Papillome), sowie 4. die Resektion eindeutig benignen, aber symptomatischer Befunde (z.B. symptomatische FAe oder rezidivierende Zysten).

Denkbar, jedoch nicht in den Konsensus aufgenommen, wäre die Indikation der VB zur diagnostischen Resektion bei V.a. auf narbige Fibrosen und Liponekrosen sowie zum Ausschluss eines Rezidivs (BI-RADS® 4) bei Z.n. brusterhaltender Operation. Des Weiteren liegen derzeit noch keine sicheren Daten zum Nutzen der VB bei der Abklärung unklarer Tastbefunde und sog. mastopathischer Areale (BI-RADS® 3 und 4) vor, ebenso wenig bezüglich der sonographisch geführten VB bei sonographisch nachweisbarem Mikrokalk.

Über weitere seltenere Indikationen für die VB, wie die Reduktion und Resektion einer symptomatischen Galaktozele oder eines symptomatischen Hämatoms (z.B. vor Radiatio nach brusterhaltender Therapie) besteht nach wie vor Unklarheit.

Es ist nicht zu vernachlässigen, dass die Durchführung einer VB zur Entfernung bzw. Reduktion des Hämatoms für manche Patientinnen eine weniger belastende und somit gute Alternative zu einer operativen Revision darstellen kann. Gleiches könnte auch für durch Operationen entstandene Fettgewebnekrosen oder narbige Fibrosen, die die Patientin stören oder beängstigen, gelten.

Alle oben genannten möglichen Indikationen für die Durchführung einer ultraschallgeführten VB können derzeit nicht als allgemein gültige Indikationen

gesehen werden und sollten weiter wissenschaftlich evaluiert werden. Momentan sind diese Fälle mit Sicherheit den spezialisierten Zentren vorbehalten und fordern in der Regel ein interdisziplinäres Konsil (41).

4.3 Ausblick

4.3.1 Weiterentwicklung der VB-Technologie

Durch eine Weiterentwicklung der VB-Technologie wurde eine Verbesserung bezüglich der bequemerer Handhabung und schnelleren Durchführbarkeit der Untersuchung erreicht.

Seit 2005 existiert das Mammotome[®] EX, das Folgemodell des HH-Mammotomes[®], mit einer optimierten Software, wodurch eine schnellere Gewebeentnahme ermöglicht wird. Dies ist besonders relevant für die Entnahme von sehr vielen Zylindern, bei welcher mit dem herkömmlichen Gerät auch die deutlich längere Untersuchungszeit einen limitierenden Faktor darstellen kann. Des Weiteren ist das Gewicht des Handgriffs geringer, was für den Untersucher die Handhabung erleichtert, ebenso wie die Tatsache, dass sich statt der zwei Kabel nur noch eines am Handgriff befindet. Durch die Neugestaltung der Probeentnahmekammer wurde außerdem die Gewebeentnahme für die Assistenz vereinfacht. Weiterhin ist die Bedienung über die Tasten am Handgriff wesentlich komfortabler geworden, so dass sie eine Alternative zur Nutzung des Fußpedals darstellen.

Abschließend lässt sich hierzu sagen, dass mit der Optimierung des HH-Mammotome[®] zum Mammotome[®] EX eine deutliche Verbesserung für den Untersuchungsablauf ermöglicht wurde.

Auch hinsichtlich des Brustdrüsenmodells wird die Zukunft Verbesserungen bringen. Anstelle des Putenmodells wird aktuell in Kooperation mit dem Institut für Textil- und Verfahrenstechnik in Denkendorf ein Phantom entwickelt, welches der weiblichen Brust, sowie dem Rumpf nachempfunden ist. Auf diese Weise ist es dem Anwender möglich an einem deutlich realitätsnäheren Objekt die verschiedenen minimal invasiven Techniken zu erlernen.

4.3.2 Neue Methoden zur minimal invasiven Exstirpation von Mammabefunden

Alternativ zur offenen Exzision und anderen Methoden, wie beispielsweise der VB, befindet sich seit einiger Zeit die Nutzung von Hitze- und Kälteelementen als ein weiteres Verfahren zur Entfernung benigner Mammaläsionen in der Erprobung.

Mittels der Kryoablation lassen sich benigne Mammaläsionen, in den vorliegenden Studien meistens FAe, in ihrer Größe reduzieren oder gar eliminieren. Die Kryoproben werden unter Ultraschallkontrolle plaziert. Nach 2 Zyklen kann laut Studien häufig ein zufrieden stellendes Ergebnis erzielt werden (35).

Bislang liegen Ergebnisse bis zu einem maximalen Längsdurchmesser von 42 mm in den Studien von Kaufman et al. vor, welche belegen, dass sich mittels Kälte FAe auf deutlich in der Größe reduzieren oder ganz entfernen lassen. Nach 12 Monaten waren bei 75% der behandelten Patientinnen keine FAe palpierbar (34). Die Kryoablation lässt sich ambulant in Lokalanästhesie durchführen, die Nebenwirkungen sind als gering einzustufen (34).

In den Studien von Kaufman et al. zeigten sich die Patientinnen aufgrund der geringen Schmerzen, sowie dem guten kosmetischen Ergebnis hochzufrieden mit dem neuen Verfahren (35).

Zu den Kosten liegen zu diesem Zeitpunkt noch keine Einschätzungen vor.

Ob sich die Kryoablation als Alternative zu den bisherigen Verfahren bei der Entfernung benigner Mammaläsionen etablieren kann, müssen weitere Studien zeigen.

4.4 Schlussfolgerung

Anhand des hier entwickelten Gelmodells konnte die Durchführbarkeit von Komplettextirpationen bestimmter Mammaläsionen durch großlumige VB-Systeme nachgewiesen werden.

Die angefertigten Normkurven mit dem Gel-Putenphantom geben dem Kliniker eine Hilfe gegeben bei der Durchführung von diagnostisch-therapeutischen VBs mit dem Ziel der sonographischen Kompletentfernung. Benigne Befunde bis ca. 18 mm sind durch die VB exstirpierbar. Beide VB-Nadelgrößen, die 8 G und die 11 G, sind in die Routine integrierbar, wobei die 8 G bei Mikrobiopsien mit dem Ziel der Kompletentfernung geeigneter zu scheint.

Abschließend lässt sich zusammenfassen, dass es sich bei der ultraschallgeführten VB um ein patientinnenfreundliches, ambulant durchführbares Verfahren zur Diagnostik mit der Möglichkeit zur diagnostisch-therapeutischen Exstirpation ausgewählter Läsionen handelt. Sie stellt somit eine wertvolle Ergänzung zu den bereits etablierten Biopsieverfahren dar. Weitere Studien müssen nun die Ergebnisse belegen und ergänzen.

Ein signifikanter Benefit der 3D-Sonographie bei der Durchführung der VB der Mamma konnte bisher nicht festgestellt werden. Dies müssten weitere Studien zeigen.

5 Zusammenfassung

Fragestellung:

Es sollte ein Simulationsmodell entwickelt werden, mit dem die Entfernung benigner Mammaläsionen mittels VB imitiert werden kann.

Außerdem wurden Normwertetabellen ermittelt. Diese sollten angeben, welche Mindestanzahl zu entfernender Zylinder pro Tumolvolumen zur Komplettextzision benötigt wird. Ein weiteren Punkt stellte die Klärung der Frage nach der maximalen Tumorgöße, die komplett exstirpiert werden kann, sowie nach der optimalen Nadelgröße zur Entfernung, dar.

Des weiteren wurde evaluiert, ob die 3D-Mammasonographie in Kombination mit der großlumigen VB zu einer präziseren Diagnosesicherung und minimal invasiven Therapie benigner Mammaläsionen eingesetzt werden kann.

Material und Methode:

In Zusammenarbeit mit dem Zentrum für Textil- und Verfahrenstechnik in Denkendorf (ITV) wurde ein Gel-Simulationsmodell entwickelt, mit dem die Entfernung benigner Mammaläsionen (Fibroadenom) mittels VB imitiert werden kann. Hergestellt wurden zweigelappte ovaläre Modelle aus flexiblem, mit dem Mammotome[®]-Messer schneidbarem Kunststoffmaterial. Weitere Anforderungen an das Modell waren gute Schallreflexion bei geringer dorsaler Schallauslöschung im US. Folgendes Modell wurde ausgewählt: Elastosil RT 625 (Zweikomponenten-Silikonkautschuk). Das Modell wurde in Gussformen von 4 mm bis 20 mm Längsachse produziert. Die Silikonmodelle wurde anschließend in Putenfleisch implantiert und unter 2D- und 3D-US mit 11 G- und 8 G-Nadeln mittels Mammotome[®] vakuumbiopsiert. Nach Annahme sonographischer Komplettextzision wurden 4 – 6 weitere Zylinder im Uhrzeigersinn entnommen und die Biopsiehöhle auf Residuen inspiziert.

Ergebnisse:

Es wurde ein Simulationsmodell entwickelt, welches dem Fibroadenom als Indikatorläsion für benigne Mammaläsionen entspricht. Die Mindestzahl der zu entfernenden Zylinder pro Tumolvolumen, die maximale Tumorgöße zur Komplettexzision und die optimale Nadelgröße wurden ermittelt. Es wurden Normkurven angefertigt, die die zu entfernende Zylinderanzahl pro Befundlängsachse für die jeweilige Nadelgröße angeben. Befunde bis zu einer Längsachse von 10 – 12 mm können sonographisch mit der 11 G-Nadel exstirpiert werden, Befunde mit einer Längsachse von maximal 18 mm mit der 8 G-Nadel. Die 3D-US-Kontrolle trug nicht signifikant zur Verbesserung der Untersuchung bei. Die 8 G-Nadel ermöglicht eine schnellere und vollständigere Exstirpation eines Befundes, da die Gewebefraktionierung deutlich geringer ist. Die Modelle (entsprechend benigne Befunde) bis maximal 18 mm sind durch die VB exstirpierbar.

Diskussion:

Durch die angefertigten Normkurven mit dem Gel-Putenphantom ist dem Kliniker eine Hilfe gegeben bei der Durchführung von VBs mit dem Ziel der sonographischen Komplettentfernung.

Schlussfolgerung:

Mit der HHVB ist die Komplettentfernung der Modelle bzw. Fibroadenome unter sonographischen Kriterien bis zu einer Befundgröße von maximal 18 mm im Längsdurchmesser möglich. Die Methode könnte eine gute Alternative zur offenen Exzision, wenn erforderlich, darstellen.

6 Literatur

1. American College of Radiology (ACR) Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS™) 4th Edition. Reston, (VA) American College of Radiology;2003
2. Baez E, Huber A, Vetter M, Hackeloer BJ (2003). Minimal invasive complete excision of benign breast tumors using a three-dimensional ultrasound-guided mammotome vacuum device. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:267-272
3. Beck RM, Gotz L, Heywang-Koebrunner SH (2000). Stereotaxic vacuum core breast biopsy-experience of 560 patients: *Swiss Surg* 2000;6:108-110.
4. Berg WA, Hruban RH, Kumar D, Singh HR, Brem RF, Gatewood OMB (1996). Lesions from mammographic-histopathologic correlation of large-core needle breast biopsy: *Radiographics* 1996;16:1111-1130.
5. Bick U, Diekmann S, Diekmann F (2001). Diagnostische Mammainterventionen: *Radiologie up2date* 2001;3:215-232.
6. Burak WE, Owens KE, Tighe MB, Kemp L, Dinges SA, Hitchcock CL, Olsen J (2000). Vacuum-assisted stereotactic breast biopsy: histologic underestimation of malignant lesions: *Arch Surg* 2000;135:700-703.
7. Cangiarella J, Waisman J, Symmans FW, Gross J, Cohen JM, Wu H, Axelrod D (2001). Mamotome core biopsy for mammary microcalcification: *Cancer* 2001;91:173-177.
8. Darling MLR, Smith DN, Lester SC, Kaelin C, Sellend DL, Denison CM, DiPiro PJ, Rose DI, Rhei E, Meyer JE (2000). Atypical ductal hyperplasia and ductal carcinoma in situ as revealed by large-core needle breast biopsy: results of surgical excision: *AJR* 2000;715:1341-1346.
9. DEGUM-Leitlinien für Mammasonographie: www.degum.de
10. Dershaw DD, Liberman L (1998). Stereotactic breast biopsy: indications and results: *Oncology* 1998;12:907-916.
11. Dewitt E (2003). Ambulante Operationen – Situation in Deutschland. *Gebfra* 2003;63:86-87.
12. Dronkers DJ (1992). Stereotactic core biopsy of breast lesions: *Radiology* 1992;188:631-634.

13. Elverog EI, Lechner MC, Nelson MT (1993). Nonpalpable breast lesions: correlation of stereotactic large-core needle biopsy and surgical biopsy results: *Radiology* 1993;188:543-545.
14. EUSOMA: Position Paper, The requirements of a specialist breast unit, *EUSOMA: European Journal of Cancer* 36, 2000;2288-2293.
15. Fajardo LL, Jackson VP, Hunter TB (1992). Interventional procedures in diseases of the breast: needle biopsy, pneumocystography, and galactography: *AJR* 1992;158:1231-1238.
16. Fersis N, Smyczek-Garyga B, Krainick U, Mielke G, Müller-Schimpfle M, Kiesel L, Wallwiener D (2000). Klinische Erfahrungen mit perkutanen Biopsien der Brust und deren histologischen Beurteilung: *Zentralbl Gynäkol* 2000;123:132-135.
17. Fine RE, Beth A, Boyd BA, Pat W, Whitworth PW, Kim JA, Harness JK, Burak WE (2002). Percutaneous removal of benign breast masses using a vacuum-assisted hand-held device with ultrasound guidance. *The American Journal of Surgery* 2002;184:332-336.
18. Fine RE, Whitworth PW, Kim JA, Harness JK, Boyd BA, Burak WE (2003). Low-Risk palpable breast masses removed using a vacuum-assisted hand-held device. *The American Journal of Surgery*, 2003;186(4):362-367.
19. Fischer U, Baum F (2005). *Trainer Mammadiagnostik, Fallsammlung – 100 dokumentierte Kasuistiken*; Herausgegeben von Uwe Fischer und Friedemann Baum; ISBN 3-13-139031-X; 2005 Georg Thieme Verlag KG; Stuttgart; S. 1
20. Fischer U, Kopka L, Grabbe E (1999). Breast carcinoma: effect of preoperative contrast-enhanced MR imaging on the therapeutic approach: *Radiology* 1999;213:881-888.
21. Gisvold JJ, Goellner JR, Grant CS, Donohue JH, Sykes MW, Karsell PR, Coffey SL, Jung S (1994). Breast Biopsy: a comparative study of stereotactically guided core and excisional techniques: *AJR* 1994;162:815-820.
22. Hahn M, Krainick U, Peisker U, Krapfl E, Paepke S, Scheler P, Duda V, Petrich S, Gnauert K, Hoffmann J (2004). Eignet sich das Handheld Mamotome zur kompletten Entfernung benigner Läsionen der Brust?: *Geburtsh Frauenheilk* 2004;64:719-722.
23. Hahn M, Scheler P, Kuner RP: Evaluation von Komplikationen unter stereotaktischer Vakuumbiopsie der Brust. *Gebfra* 2000 Abstract P2.03.23.

24. Head JF, Hayens AE, Elliott MC, Elliott RL (1996). Stereotactic localization and cor needle biopsy of nonpalpable breast lesions: two-year follow-up of a prospective study. *Am Surg.* 1996;62:1018-1023.
25. Helbich TH, Buchberger W, Rudas M und die Mitglieder der Austrian Breast Imaging Study Group (ABISG) (2002). Konsensuspapier: stereotaktisch und Ultraschall gezielte Vakuumbiopsie von Brustläsionen. *Rofo* 2002;174 (4):517-522.
26. Heywang-Köbrunner SH, Schaumlöffel U, Götz L, Buchmann J, Lampe D, Methfessel G, Spielmann RP (1997). Vakuumstanzbiopsie unter digitaler Stereotaxie – ein neues Verfahren zur perkutanen diagnostischen Inzisions- und Exzisionsbiopsie mammographischer Befunde – erste Erfahrungen. *Fortschr Röntgenstr* 1997;167:280-288.
27. Heywang-Köbrunner S, Schreer I (1996). Bildgebende Mammadiagnostik. Georg Thieme Verlag Stuttgart 1996, 1. Auflage. Kapitel 6. Transkutane Biopsiemethoden, Feinnadel-Aspirationszytologie, S. 107.
28. Heywang-Köbrunner S, Schreer I (1996). Bildgebende Mammadiagnostik. Georg Thieme Verlag Stuttgart 1996, 1. Auflage. Kapitel 6. Transkutane Biopsiemethoden, Stanzbiopsie, S. 107.
29. Heywang-Köbrunner SH, Schreer I, Decker TH, Böcker W (2003). Interdisciplinary consensus on the use and technique of vacuum-assisted stereotactic breast biopsy. *Eur J Radiol.* 2003 Sept; 47(3):232-236.
30. Huber S, Wagner M, Medl M, Czembirek H (2003). Benign breast lesions: minimally invasive vacuum-assisted biopsy with 11-gauge needles patient acceptance and effect on follow-up imaging findings. *Radiology* 2003; 226(3):783-790.
31. Jackman RJ, Burbank F, Parker SH, Evans WP, Lechner MC, Richardson TR, Tocino I, Wray AB (1997). Atypical ductal hyperplasia diagnosed at stereotactic breast biopsy: improved reliability with 14-gauge, directional vacuum-assisted biopsy. *Radiology* 1997;204:485-488.
32. Jäger HJ, Schatz TH, Mehring UM, Kubasch M, Hennings S, Gissler HM, Sporn HD, Mathias KD (2000). Ergebnisse der stereotaktischen Mammabiopsie bei mammographisch suspekten Läsionen: *Fortschr Röntgenstr* 2000;172:346-353.
33. Johnson AT, Henry-Tillman RS, Smith LF, Harshfield D, Korourian S, Brown H, Lane S, Colvert M, Klimberg VS (2002). Percutaneous excisional biopsy. *American J Surg.* 2002;184:550-554.
34. Kaufman CS, Bachmann B, Littrup PJ, Freeman-Gibb LA, White M, Carolin K, Francescatti D, Stocks LH, Smith JS, Henry CA, Bailey L, Harness JK,

- Simmons R (2004). Cryoablation treatment of benign breast lesions with 12-month follow-up: Am J Surg. 2004 Oct;188(4):340-348.
35. Kaufmann CS, Bachmann B, Littrup PJ, White M, Carolin KA, Freeman-Gibb L, Francescatti D, Stocks LH, Smith JS, Henry CA, Bailey L, Harness JK, Simmons R (2002). Office-based ultrasound-guided cryoablation of breast fibroadenomas: Am J Surg. 2002 Nov;184(5):394-400.
36. Kettritz U, Rotter K, Schreer I, Murauer M, Schulz-Wendtland R, Peter D, Heywang-Köbrunner S (2004). Stereotactic vacuum-assisted breast biopsy in 2874 patients. Cancer Jan 15, 2004;100(2):245-251.
37. Kopans DB (1993). Review of stereotactic large-core needle biopsy and surgical biopsy results in non-palpable breast lesions: Radiology 1993;189:34-40.
38. Krainick U, Fersis N, Majer I, Siegmann K, Hierlemann H, Janzen J, Wallwiener D (2002). Antrag 47-0-0: Wertigkeit neuer mikroinvasiver Biopsietechniken unter dreidimensionaler Ultraschallsicht für Diagnostik und Therapie benigner und maligner Mammaläsionen. AKF (angewandte klinische Forschung)-Forschungsprojekt der Universität Tübingen, Poster 85; 10/2002 AKF-Abschlusskolloquium.
39. Krainick U, Meyberg-Solomayer G, Majer I, Berning S, Hess S, Krauss K, Schiebeler A, Smyczek-Gargya B, Janzen J, Müller-Schimpfle M, Wallwiener D und Fersis N (2002). Minimal invasive Mammabiopsien: Die Vakuumbiopsie (VB) mit dem Handheld (HH) Mammotome™ unter Ultraschallsicht – Erfahrungen und Indikationsspektrum des Brustzentrums Tübingen. Geburtsh Frauenheilk 2002;62:346-350.
40. Krainick-Strobel U, Majer I, Wallwiener D (2005). Die Ultraschall (US)-geführte Vakuumbiopsie (VB) der Brust: Entwicklung eines Simulationsmodells, Auswertung von Patientinnenuntersuchungen, Erarbeitung des Indikationsspektrums und Konsensusempfehlung zur Anwendung der Methode. Abstract zur Präsentation auf der XIV. Akademischen Tagung deutschsprechender Hochschullehrer in der Gynäkologie und Geburtshilfe, 14. – 15. Oktober 2005 in Basel. S. 21.
41. Krainick-Strobel U, Hahn M, Duda VF, Paepke S, Peisker U, Petrich S, Scheler P, Schwarz-Böcker U, Sinn HP, Heywang-Köbrunner S, Schreer I (2005). Konsensusempfehlung zu Anwendung und Indikationen der Vakuumbiopsie der Brust unter Ultraschallsicht. Arbeitsgruppe Minimalinvasive Mammainterventionen : Geburtshilfe Frauenheilk 2005; 5: 526-529.
42. Liberman L (2000). Centennial dissertation. Percutaneous imaging-guided core breast biopsy: state of the art at the millennium (2000). AJR-Am-J-Roentgenol. 2000 May;174(5):1191-9

43. Liberman L (2000). Clinical management issues in percutaneous core breast biopsy: *Radiol Clin North Am* 2000;38:791-807.
44. March DE, Coughlin BF, Barham RB, Goulart RA, Klein SV, Bur ME, Frank JH, Makari-Judson G (2003). Breast masses: Removal of all us evidence during biopsy by using a handheld vacuum-assisted Device-Initial experience. *Radiology* 2003;227(2):549-555.
45. Nystrom L, Rutqvist LE, Wall S, Lindgren A, Lindqvist M, Ryden S, Andersson I, Bjurstam N, Fagerberg G, Frisell J (1993). Breast Cancer Screening with Mammography: Overview of Swedish randomised Trials: *Lancet* 1993 (4);341(8851):973-978.
46. Obenauer S, Fischer U, Baum F, Grabbe E (2002). Indikationen zur perkutanen stereotaktischen Vakuumbiopsie der Mamma: *Der Radiologe* 2002;42:11-18.
47. Obenauer S, Fischer U, Baum F, Dammert S, Füzesi L, Grabbe E (2001). Stereotaktische Vakuumstanzbiopsie zur Abklärung von gruppiertem Mikrokalk der Kategorie BI-RADS™ 3: *Fortschr Röntgenstr* 2001;173:696-701.
48. Parker SH, Burbank F, Jackman RJ (1994). Percutaneous large-core breast biopsy: a multi-institutional study: *Radiology* 1994;193:359-364.
49. Parker SH, Dennis MA, Stavros AT (1995). Critical pathways in percutaneous breast intervention: *Radiographics* 1995;15:946-950.
50. Parker S, Klaus AJ, Mc Wey, Schilling KJ, Cupples TE, Duchesne N, Guenin MA, Harness J (2001). Sonographically guided directional vacuum-assisted breast biopsy using a handheld device. *AJR* 2001;177:405-408.
51. Parker SH, Lovin JD, Jobe WE, Burke BJ, Hopper KD, Yakes WF (1991). Nonpalpable breast lesions: stereotactic automated large-core biopsies: *Radiology* 1991;180:403-407.
52. Perry N, on behalf of the EUSOMA working party (2001). Quality Assurance in the diagnosis of breast disease; *European Journal of Cancer* 2001;37:721-727.
53. Perry N, Broeders M, de Wolff C, Törnberg S (2001). European Guidelines for Quality Assurance in Mammography Screening. 3rd ed. Luxemburg: European commission; EUREF January 2001;3.
54. Philpotts LE, Lee CH, Horvarth LJ, Lange RC, Carter D, Tocino I (2000). Underestimation of breast cancer with 11-gauge vacuum suction biopsy: *AJR* 2000;175:1047-1050.

55. Scheler P, Pollow B, Hahn M, Kuner RP, Fischer A, Hoffmann G (2000). Die handgeführte Vakuumsaugbiopsie von Mammaläsionen unter sonographischer Kontrolle-erste Erfahrungen. Zentralbl Gynakol 2000;122:472-75.
56. Schultz-Wendtlandt R, Aichinger U, Krämer S, Lang N, Bautz W (2001). Mammographisch/stereotaktisch gezielte Vakuum-/Exzisionsbiopsie . Interventionelle Methoden in der Mammadiagnostik: Der Radiologe 2001;41:379-384.
57. Schultz-Wendtland R, Aichinger U, Krämer S, Tartsch M, Kuchar I, Magener A, Bautz W (2003). Sonographisch gezielte Stanzbiopsie: Wie viele Zylinder sind notwendig?: Fortschr Röntgenstr 2003;175:94-98.
58. Schultz-Wendtland R, Bauer M, Krämer S, Büttner A, Lang N (1994). Stereotaxie – Eine Methode zur Punktion, Stanzbiopsie und Markierung kleinster mammographischer Herdbefunde: Gyn Prax 1994;18:505-518.
59. Schulz K-D, Koller M, Lorenz W, Kreienberg R, Fischer R, Albert U-S, die Mitglieder der Planungskommission und Leiter der Arbeitsgruppen "Konzentrierte Aktion Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland". Kurzfassung der Stufe-3-Leitlinie „Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland“. Elsevier – Urban & Fischer, Z.ärztl. Fortbild. Qual. Gesundh.wes. (2004) 98:361-373.
60. Siegmann KC, Wersebe A, Fischmann A, Fersis N, Vogel U, Clausen CD, Müller-Schimpfle M (2003). Stereotaktische Vakuumbiopsie mammographisch detektierter Läsionen – Erfolg, histologische Sicherheit, Patientenakzeptanz und BI-RADS™-korrelierte Indikationsoptimierung: Fortschr Röntgenstr 2003;175:99-104.
61. Sittek H, Schneider P, Perlet C, Baudrexel C, Reiser M (2002). Minimal-invasive Interventionen in der Mamma: Vergleich unterschiedlicher Biopsiesysteme am Brustparenchymmodell: Radiologe 2002;42:6-10.
62. Sperber F, Blank A, Metser U, Flusser G, Klausner JM, Lev-Chelouche D (2003). Diagnosis and treatment of breast fibroadenomas by ultrasound-guided vacuum-assisted biopsy. Arch Surg. 2003 Jul;138(7):796-800.

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Diethelm Wallwiener

An erster Stelle danke ich herzlichst meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. D. Wallwiener für die Bereitstellung des Themas und die kompetente fachliche Betreuung, die diese Arbeit ermöglichten, sowie seine großartige Unterstützung und Hilfe.

Frau Dr. med. Ute Krainick-Strobel

Von Herzen möchte ich mich bei meiner Freundin und Betreuerin Dr. med. Ute Krainick-Strobel bedanken. Mit großem Engagement begleitete sie mich durch diese Doktorarbeitszeit. Ihre menschliche Art und unermüdliche Hilfe ist außergewöhnlich und ich verdanke ihr weit mehr als die ausgezeichnete Betreuung dieser Dissertation.

Herrn Dr. Doser und Herrn Dr. Hierlemann

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Dr. Doser und Herrn Dr. Hierlemann von dem Institut für Textil- und Verfahrenstechnik in Denkendorf für ihre unverzichtbare Mitarbeit. Ausnahmslos konnte man sich auf ihre Unterstützung verlassen und sie waren stets bei neu aufkommenden Problemen gute Ansprechpartner.

Und nicht zuletzt möchte ich mich von Herzen bei meinen Eltern und Brüdern Christian und Johann bedanken, bei meinem Freund Thomas und bei meinen Freundinnen Stefanie, Regine und Carolin für die liebevolle Begleitung meiner Doktorarbeit.

CURRICULUM VITAE

Name: Ina Charlotte Majer
geb.: 19.02.1979 in Tübingen
Familienstand: ledig
Eltern: Dr. med. Martin Majer
Beate Majer, geb. Schmidt

Schulbildung:
1985 - 1989 Grundschole Innenstadt/Silcherschole in Tübingen
1989 - 1998 Uhlandgymnasium in Tübingen
Juni 1998 Abitur

Studiengang:
WS 1998 – SS 2005 Humanmedizin an der Universität Tübingen
SS 2000 Ärztliche Vorprüfung
SS 2001 1. Staatsexamen
WS 2003/04 2. Staatsexamen
SS 2004/ WS 2004/05 Praktisches Jahr
Chirurgie in Friedrichshafen
Pädiatrie in Friedrichshafen
Innere Medizin in Chur/Schweiz
13.05.2005 3. Staatsexamen und Erhalt der Approbation

Publikationen / Präsentationen:

Krainick, U.; Meyberg-Solomeyer, G.; Majer, I.; et al.: Minimal invasive Mammabiopsien: Die Vakuumbiopsie (VB) mit dem Handheld (HH) Mammotome® unter Ultraschallsicht – Erfahrungen und Indikationsspektrum des Brustzentrums Tübingen; Geburtsh Frauenheilk 2002; 62: 346-350.

Krainick-Strobel U, Majer I, Huber B et al.: Ist die minimal-invasive diagnostisch therapeutische Exstirpation benigner Mammaläsionen mit der Ultraschallgeführten Vakuumbiopsie möglich? Entwicklung eines Gel-Simulationsmodells und Erstellung von Normkurven zur Komplettentfernung benigner Mammaläsionen. Einreichung im September 2005 bei Ultrasound in medicine and biology.

Präsentation auf der XIV. Akademischen Tagung deutschsprechender Hochschullehrer in der Gynäkologie und Geburtshilfe, 14. – 15. Oktober 2005 in Basel. S. 21: Die Ultraschall (US) – geführte Vakuumbiopsie (VB) der Brust. Entwicklung eines Simulationsmodells, Auswertung von

Patientinnenuntersuchungen, Erarbeitung des Indikationsspektrums und
Konsensusempfehlung zur Anwendung der Methode. U. Krainick-Strobel, I.
Majer, D. Wallwiener, Tübingen.