

Aufwand, Zuverlässigkeit und histologische Ergebnisse der MR-gesteuerten Vakuumbiopsie suspekter Mammabefunde – retrospektive Auswertung von 389 Interventionen

Effort, Accuracy and Histology of MR-Guided Vacuum Biopsy of Suspicious Breast Lesions – Retrospective Evaluation after 389 Interventions

Autoren

U. Fischer¹, L. Schwethelm¹, F. T. Baum¹, S. Luftner-Nagel¹, J. Teubner²

Institute

¹ Diagnostisches Brustzentrum Göttingen

² Diagnostisches Brustzentrum Heidelberg

Key words

- carcinoma
- breast
- biopsy
- MR imaging
- MR mammography
- MR-guided vacuum biopsy

Zusammenfassung



Die Zielsetzung dieser Studie war es, Aufwand, Zuverlässigkeit, histologische Befunde und Stellenwert der MR-gesteuerten Vakuumbiopsie (10 Gauge, 9 Gauge) in der Abklärung auffälliger magnetresonanztomografischer Befunde der Brust zu evaluieren. 389 MR-gesteuerte Vakuumbiopsien auffälliger MR-Befunde der Brust wurden bei 365 Patientinnen durchgeführt. Die Interventionen erfolgten entweder mit dem Vacora-System (10G, Fa. Bard) oder mit dem ATEC-System (9G, Fa. Suros). Retrospektiv wurden die Anzahl der entnommenen Zylinder, die Dauer der Interventionen, Komplikationen und die histologischen Ergebnisse sowie deren Korrelation mit dem histopathologischen Resultat nach offener Biopsie bzw. dem Befund bei Verlaufskontrolle ausgewertet. Es erfolgten 341 einseitig unilokuläre, 12 einseitig bilokuläre und 12 bilateral unilokuläre MR-gesteuerte Vakuumbiopsien. Bei 27 Patientinnen (3,9%) konnte die geplante Vakuumbiopsie nicht durchgeführt werden. Die durchschnittliche Anzahl entnommener Zylinder betrug 15,1 (range 4–75) bei 10G- und 14,6 (range 4–38) bei 9G-Technik. Der zeitliche Aufwand (table time) lag bei 43,2 min (range 17–95 min). Die Histologie der Biopsate ergab einen konkordanten benignen Befund in 231 Fällen (59,4%), einen Borderline-Befund in 50 Fällen (12,8%), einen malignen Befund in 106 Fällen (DCIS 30 [7,7%], invasives Karzinom 76 [19,5%]) und einen diskordanten Befund in 2 Fällen (0,5%). Die Rate relevanter Komplikationen betrug weniger als 1%. Die MR-gesteuerte Vakuumbiopsie stellt ein zuverlässiges Verfahren zur perkutan-biopsischen Abklärung unklarer, ausschließlich in der MRT nachweisbarer Befunde dar. Es erlaubt den Verzicht auf eine primäre offene Biopsie und konsekutiv die Reduktion unnötiger Operationen. Unterschiede bei Verwendung von 10G- oder 9G-Systemen sind marginal.

Abstract



The aim of this study was to evaluate the effort, accuracy, histological diagnoses and value of MR-guided vacuum biopsy (10-gauge, 9-gauge) as the diagnostic procedure for suspicious breast lesions visible on MRI alone. 389 MR-guided vacuum biopsies of suspicious MRM findings were performed in 365 patients either with a Vacora system (10G, Bard Company) or an ATEC system (9G, Suros Company). The retrospective study included the number of specimens, the table time, the complication rate, and the histopathological results for open biopsy and the findings after follow-up. The study included 341 unilateral unilocular, 12 unilateral bilocular and 12 bilateral unilocular MR-guided vacuum biopsies. In 27 patients (3.9%) the planned intervention was canceled because the lesion could not be reproduced. The average number of specimens was 15.1 (range 4–75) with the 10G technique and 14.6 (range 4–38) with the 9G technique. The table time was 43.2 min (range 17–95 min). Histology revealed concordant benign lesions in 231 cases (59.4%), borderline lesions in 50 cases (12.8%), malignant tumors in 106 cases (DCIS 30 [7.7%], invasive carcinoma 76 [19.5%]), and discordant findings in 2 cases (0.5%). The complication rate was less than 1%. MR-guided vacuum biopsy of the breast is an effective method for the minimally invasive percutaneous evaluation of suspicious breast lesions seen on MRI alone. As a consequence, primary open biopsy can be avoided and the rate of unnecessary surgical interventions reduced. There were no major differences between 10G and 9G vacuum biopsy systems.

eingereicht 13.8.2008

akzeptiert 17.5.2009

Bibliografie

DOI 10.1055/s-0028-1109532

Online-Publikation: 2009

Fortschr Röntgenstr © Georg

Thieme Verlag KG Stuttgart ·

New York · ISSN 1438-9029

Korrespondenzadresse

Prof. Uwe Fischer

Diagnostisches Brustzentrum

Göttingen

Bahnhofsallee 1 d + e

37081 Göttingen

Tel.: ++49/551/8 20 74 11

Fax: ++49/551/8 20 74 12

brustzentrum-goettingen@web.

de

Einleitung

Die KM-gestützte MR-Mammografie weist die höchste Sensitivität im Nachweis invasiver Mammakarzinome auf [1–4]. Aktuelle Studien belegen zudem, dass sie den anderen bildgebenden Verfahren auch in der Detektion intraduktaler Tumoren überlegen ist [5, 6]. Der Indikationsbereich der MR Mammografie erstreckt sich inzwischen über das lokale prätherapeutische Staging beim Mammakarzinom, über die Früherkennung bei Frauen mit Hochrisikoprofil, das Staging unter neoadjuvanter Chemotherapie bis hin zu postoperativen Differenzierung potenziell narbiger Veränderungen und zur Primärtumorsuche beim CUP-Syndrom. Zudem kompensiert die MR-Mammografie die Limitationen der Röntgenmammografie bei Frauen mit dichten Gewebestrukturen und sonografisch eingeschränkter Beurteilbarkeit in idealer Weise [7].

Mit Blick auf nationale und internationale Empfehlungen sollten suspekta Befunde der Brust bevorzugt perkutan bioptisch und nicht durch eine primäre diagnostische Exzision abgeklärt werden [8, 9]. Für entsprechende Befunde in der MRT, die mammografisch und sonografisch kein eindeutiges Korrelat aufweisen, ist folglich eine Abklärung durch eine MR-gesteuerte perkutane Biopsie indiziert. Zur Reduktion der Quote von Fehlpunktionen wird hierbei ausdrücklich der Einsatz der Vakuumbiopsie empfohlen [9]. Inzwischen stehen unterschiedliche Systeme zur MR-gesteuerten Vakuumbiopsie zur Verfügung und verschiedene Arbeitsgruppen haben über ihre ersten Erfahrungen berichtet [10–13]. In der vorliegenden retrospektiven Studie werden die Ergebnisse von 389 MR-gesteuerten Vakuumbiopsien, die mit 2 unterschiedlichen Systemen (10G, 9G) durchgeführt wurden, präsentiert, um Aufwand, Zuverlässigkeit, histologische Befunde und Stellenwert der Methode im Rahmen der Abklärung auffälliger, ausschließlich in der MR sichtbarer Befunde zu evaluieren.

Material und Methode

In einer retrospektiven Studie erfolgte die Auswertung von 392 Patientinnen, die sich mit einem Befund der Kategorie MRM-BIRADS 4 oder 5 zur MR-gesteuerten Vakuumbiopsien vorstellten. Die vorausgegangenen diagnostischen MR-Mammografien erfolgten zum Teil in auswärtigen Instituten (n=208; 53,5%), zum Teil in der eigenen Abteilung (n=181; 46,5%). Die Indikationen zu den MR-Untersuchungen betrafen das prätherapeutische Staging bei Patientinnen mit Mammakarzinom (n=17), Untersuchungen bei Frauen mit hoher Gewebedichte im Mammogramm im Rahmen der Früherkennung (n=267), die postoperative Abklärung von potenziell narbigen Veränderungen im Rahmen der Tumornachsorge (n=100) und die Primärtumorsuche bei Patientinnen mit CUP-Syndrom (n=8).

Die in der eigenen Abteilung durchgeführten diagnostischen MR-Mammografien erfolgten in Bauchlage unter Verwendung einer dedizierten offenen Oberflächenspule (MRI Device, 4 Kanal) an einem 1,5T-Ganzkörpermagneten (Signa HDX der Fa. GE Healthcare, Solingen) mit folgenden Untersuchungsparametern: T2-Inversion-Recovery-Sequenz in 2-D-Technik (TR 6925 ms, TE 67 ms, Inv. Time 150 ms, Matrix 512×224, FOV 38 cm, Schichtdicke 2,5 mm, Angulierung axial, Messzeit 4:51), anschließend T1-Gradienten-Echo-Sequenz Vibrant in 3-D-Technik (TR 8,4 ms, TE 4,1 ms, Matrix 512×512, FOV 38 cm,

Schichtdicke 2,5 mm, Angulierung axial, Messzeit 1:26 repetitiv einmalig vor und 5-mal nach i.v. Gabe von 0,1 mmol Gd-DTPA/kg Körpergewicht). Das Postprocessing umfasste eine obligate Bildsubtraktion der 2. Messung nach KM-Gabe abzüglich der Nativbilder (Frühsubtraktion), fakultativ auch eine Subtraktion der 1. Messung nach KM-Gabe abzüglich der Nativaufnahmen (Frühsubtraktion). Die Signalanalyse erfolgte in Maximum der Anreicherung einer als suspekt erachteten Läsion mit einer angemessenen Region-of-Interest (ROI) von 2–5 Pixel.

In allen Fällen erfolgte eine Befundverschlüsselung der abzuklärenden Läsionen in Abhängigkeit vom magnetresonanztomografischen Erscheinungsbild: In Anlehnung an die ACR-Terminologie wurde unterschieden zwischen Fokus/Foci (Läsionen <5 mm Durchmesser), Herdbefunden (raumfordernde Veränderungen ≥5 mm) und nicht raumfordernden Läsionen (sog. Non-mass-like lesions) [14]. Herdbefunde wurden zusätzlich nach dem sog. Göttingen-Score, bei dem für verschiedene morphologische und dynamische Kriterien in Abhängigkeit vom Befund Punkte vergeben werden, evaluiert. Aus der Gesamtpunktzahl wurde eine MRM-BIRADS-Kategorisierung abgeleitet [15]. Die Indikation zur MR-gesteuerten Vakuumbiopsie wurde ausschließlich in solchen Fällen gestellt, in denen es weder mammografisch noch sonografisch ein zuverlässiges bildgebendes Korrelat zum auffälligen Befund in der MRT gab. In diesem Zusammenhang wurde bei allen 181 Patientinnen, die in der eigenen Abteilung vordiagnostiziert wurden, vor der geplanten MR-gesteuerten Vakuumbiopsie eine Second-Look-Sonografie in Kenntnis der genauen Tumorgröße und -lage durchgeführt. Im präsentierten Kollektiv wurde auf die Second-Look-Sonografie bei Patientinnen, die von externen Untersuchern zugewiesen wurden, aus mehreren Gründen verzichtet: Prinzipiell wurden diese Patientinnen bereits auswärts durch die zuweisenden Kolleginnen und Kollegen einer gezielten Zweitsonografie unterzogen, sodass die Ultraschalluntersuchung nicht ein drittes Mal in der eigenen Abteilung durchgeführt wurde.

Die MR-gesteuerte Vakuumbiopsie erfolgte an dem o.g. 1,5T-System unter zusätzlicher Verwendung einer spulenintegrierten Punktionsvorrichtung (MRI Device) und in definierten Einzelfällen mit weit medialem Sitz der abzuklärenden Läsion unter Verwendung einer offenen 8-Kanal-Spule mit medialem Zugangsweg (Fa. GE HealthCare). Für einseitig unilokuläre Interventionen kam als Zielvorrichtung eine sog. Post-and-Pillar-Einheit zum Einsatz. Dieses System erlaubt eine stufenlose Verschiebung der Nadelhalterung in x- und y-Achse (Abb. 1a). Bei einseitig bilokulärer Intervention wurde ein würfelförmiges Gridsystem eingesetzt, da mit dieser Vorrichtung nach erfolgter Intervention die entsprechende Koaxialkanüle belassen und eine weitere Läsion bioptisch abgeklärt werden kann. Ermöglicht wird dies durch den Einsatz perforierter Würfel, die manuell an verschiedenen Stellen in ein Kunststoff-Raster integriert werden können (Abb. 1b) [16]. Nach adäquater Positionierung der Patientinnen in Bauchlage und Fixierung der abzuklärenden Mamma(e) erfolgte eine dynamische T1-gew. GE-Messung (Vibrant in 3-D-Technik: TE 4,1 ms, TR 8,4 ms, Matrix 512×512, FOV 38 cm, Schichtdicke 2,5 mm, Angulierung axial, Messzeit 1:26 repetitiv einmalig vor und 3-mal nach i.v. Gabe von 0,1 mmol Gd-DTPA/kg Körpergewicht). Anschließend wurde eine Frühsubtraktion zur Reproduzierbarkeit des abzuklärenden Befunds durchgeführt. Ließ sich dieser nicht eindeutig verifizieren oder kam es frühzeitig zu einer Befundverschiebung aufgrund von Bewegungsartefakten, so

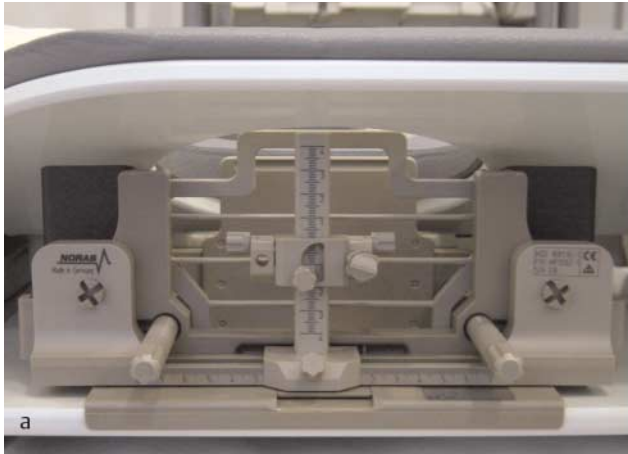


Abb. 1 a, b Punktionsvorrichtungen für die MR-gesteuerte Vakuumbiopsie der Mamma. In eine dedizierte offene Mamma-Oberflächenspule integriertes, in x- und y-Richtung stufenlos verschiebbares Post-and-Pillar-



System a. Rastersystem mit frei positioniertem Punktionswürfel (Pfeil) nach Integration in eine offene Mamma-Oberflächenspule b.

wurde die Intervention beendet. Bei eindeutiger Reproduzierbarkeit folgte eine Berechnung geeigneter Punktions-Koordinaten für die x- und y-Achse, indem der Abstand zwischen willkürlich als Nullpunkt platziertem Kontrastmittelgefülltem Marker und der anreichernden Läsion ermittelt wurde. Die Kalkulation der z-Achse (Befundtiefe) erfolgte mit der Distanzfunktion am Monitor als Strecke zwischen Kutis und Punktionsziel [15]. Die Gewebeentnahme erfolgte ohne definierte Selektionskriterien entweder mit dem 9G-System Vacora (Fa. Medicor, Kempten, Deutschland) oder mit dem 10G-System ATEC (Automated Tissue Excision and Collection, Fa. Suros Surgical Systems, Indianapolis, USA) sowie im Rahmen einer Probestellung in einem Fall mit einem MR-kompatiblen Ethicon Mammotome mit 8G-Nadelsystem (Fa. Siemens, Erlangen) [15]. Der wesentliche Unterschied zwischen den Systemen besteht in dem Umstand, dass das Vacora-System zur Entnahme des gewonnenen Einzelzylinders komplett aus der Koaxialkanüle entnommen und entleert werden muss, während das ATEC- und das Mammotome-System unter Belassen der Vakuumbiopsienadel eine konsekutive Gewinnung der Gewebezylinder erlauben. Periinterventionell wurde üblicherweise nach Entnahme der Gewebezylinder eine erneute Kontroll-MRT (\pm Kontrastmittel) zur Dokumentation der repräsentativen Lage des Resektionsbetts bzw. zur Frage eventuell verbliebener Tumoranteile durchgeführt. Nach Beendigung der Gewebeentnahme wurde in Einzelfällen ein Coil oder Clip zur Markierung der Entnahmestelle über die liegende Koaxialnadel abgeworfen. Zur Verwendung kam hierbei entweder ein Coil (MReye, Fa. Cook, Mönchengladbach), ein Clip (Tumark Professional, Fa. Somatex, Teltow) oder ein US-sichtbarer Clip (Mammo Mark, Fa. Ethicon Endo-Surgery, Norderstedt) je nach Ermessen des Untersuchers. Die Vorgehensweise der MR-gesteuerten Vakuumbiopsie erfolgte in Anlehnung an die Empfehlungen der AG Mammadiagnostik der Deutschen Röntgengesellschaft für MR-gesteuerte Interventionen [17].

Die Auswertung umfasste für beide Systeme (9G, 10G) die Tischliegezeit der Patientinnen, die Anzahl der entnommenen Gewebezylinder und die peri-/postinterventionelle Abschätzung der repräsentativen Gewebeentnahme (Kategorien: komplett entfernt, partiell entfernt, nicht repräsentativ).

Die Kategorisierung der Vakuumexzidate erfolgte nach der histologischen B-Klassifikation in 5 Stufen, wobei im Rahmen der

Evaluation die Klassen B1 und B2 als benigne gewertet wurden [18]. Bei diesen Frauen wurde eine einmalige MR-Kontrolle zur Statuserhebung in 6 Monaten empfohlen. Ausgewertet wurden hierbei u.a. die Compliance der Patientinnen und das Ergebnis der Kontroll-MRT. Die Klasse B3 wurde als separate Gruppe gewertet. Hier erfolgten in Abhängigkeit vom Ergebnis der radiologisch-pathologischen Konferenz eine operative Befundentfernung oder eine MR-Kontrolle nach 6 Monaten. Befunde der Kategorie B4 traten nicht auf. Patientinnen mit Befunden der Kategorie 5a und 5b wurden einer operativen Abklärung zugeführt. Die Ergebnisse der B-Klassifikation wurden mit denen der endgültigen histopathologischen Aufarbeitung nach offener Biopsie verglichen. Für die durchgeführten MR-gesteuerten Vakuumbiopsien wurde der positive prädikative (PPV) berechnet.

Die Erfassung der Komplikationen erfolgte obligat durch eine telefonische Nachfrage bei der Patientin am ersten Werktag nach der Intervention. Sie erfasste unerwünschte Nebenaspekte (Nachblutung, Notwendigkeit eines ärztlichen Konsils) zum Zeitpunkt der Befragung. Zusätzlich erfolgte eine Befragung aller Frauen mit gutartigen Befunden zum Zeitpunkt der Kontroll-MRT nach 6 Monaten. Hierbei wurde nach Schmerzen über einen Zeitraum von mehr als 1 Woche nach der Intervention gefragt.

Ergebnisse



Im Zeitraum von Mai 2003 – Dezember 2007 wurde bei 392 Patientinnen die Indikation zu 416 MR-gesteuerten Vakuumbiopsien gestellt. In 12 Fällen der in der eigenen Abteilung vordiagnostizierten 181 Patientinnen (6,6%) fand sich in der gezielten Second-Look-Sonografie eine korrespondierende Läsion zum Befund in der MRT, sodass primär eine US-gesteuerte Stanzbiopsie erfolgte. Diese ergab in 5 Fällen einen malignen Befund, sodass auf die MRT-gesteuerte Intervention verzichtet wurde. In den restlichen 7 Fällen, in denen die US-Stanzbiopsie einen gutartigen Befund ergab, schloss sich später bei potenziellem Mismatch die geplante MR-gesteuerte Vakuumbiopsie an. Hierbei fand sich in 1 Fall ein DCIS und in 2 Fällen ein invasives Karzinom. In 4 Fällen wurde das gutartige Ergebnis der primär stanzbiopsischen Abklärung bestätigt.

22 Befunde (5,6%) waren im Rahmen der Intervention nicht reproduzierbar (n=21) oder lagen derart ungünstig (n=1), dass die geplante Gewebeentnahme nicht durchgeführt werden konnte. Bei fehlender Reproduzierbarkeit erfolgte in allen Fällen nach 6 Monaten eine MR-Kontrolle, die in keinem Fall einen auffälligen und durch Biopsie abzuklärenden Befund ergab. Im Falle der ungünstigen Lage wurde der Befund nach MR-gesteuerter Drahtmarkierung operativ abgeklärt. In 2 Fällen musste die Intervention aufgrund einer periinterventionellen Befundverschiebung durch motorische Unruhe der Patientinnen primär abgebrochen werden. In beiden Fällen wurde die Vakuumbiopsie innerhalb der nächsten 2 Tage erfolgreich durchgeführt.

Insgesamt wurden somit 389 technisch erfolgreiche MR-Vakuumbiopsien bei 365 Patientinnen durchgeführt. Bei diesen Patientinnen erfolgte in 341 Fällen eine unilokuläre Intervention. Bei 12 Frauen wurde die Vakuumbiopsie simultan bilateral und bei 10 Patienten simultan bifokal durchgeführt. Bei weiteren 2 Patientinnen erfolgten 2 MR-gesteuerte Vakuumbiopsien zu unterschiedlichen Zeitpunkten. Die Befunde betrafen 17 Foci, 269 Herdbefunde und 103 nicht raumfordernde Veränderungen in der diagnostischen MR-Mammografie [17].

Es erfolgten 166 Vakuumbiopsien mit dem ATEC-System, 222 Interventionen mit VACORA und im Rahmen einer Probestellung eine Vakuumbiopsie mit dem Mammotome. Die Anzahl der entnommenen Gewebezylinder lag für ATEC bei 14,6 Proben (range 4–38) und für VACORA bei 15,1 Proben (range 4–75). Die Tischliegezeit betrug durchschnittlich 43,2 min bei unilokulärer Abklärung und 57,4 min (range 41–88) bei bilokulärer Intervention. Sie lag mit dem ATEC-System bei unilokulärer Intervention bei durchschnittlich 39,1 min (range 17–71 min) und mit VACORA bei 46,3 min (range 19–95 min). Periinterventionelle Kontrollen zur Frage der Repräsentativität der Gewebeentnahme erfolgten in 230 Fällen nach erneuter KM-Gabe. Kontrastmittelgestützte Kontrollen erfolgten in 22% der Foci, 70% der Herdbefunde und 37% der nicht raumfordernden Veränderungen. Die Entscheidung, ob eine Kontrolle ohne oder mit Kontrastmittel erfolgte, lag im Ermessen des Untersuchers. Sie orientierte sich nicht an definierten Kriterien. Nach KM-gestützter Kontrolle wurde der Befund in 101 Fällen als „komplett entfernt“ und in 129 Fällen als „inkomplett entfernt“ eingestuft. In 159 Fällen erfolgte die Kontrolle der korrekten Lage des Resektionsbetts ohne erneute KM-Gabe. Hiervon wurden 49 als komplett und 109 als inkomplett kategorisiert. In 1 Fall wurde die Gewebeentnahme als „fraglich repräsentativ“ eingestuft. Bei dieser Patientin erfolgte eine Wiedervorstellung außerhalb empfohlener Intervalle nach 3 Monaten zur MR-gesteuerten Re-Vakuumbiopsie. Diese ergab den Befund eines tubulären Mammakarzinoms. Die periinterventionelle Einschätzung, dass ein Befund durch die Vakuumbiopsie „komplett“ entfernt wurde, erwies sich in der Gruppe der operierten Frauen mit Mammakarzinom, in der die Zuverlässigkeit dieser Aussage am konkretesten geprüft werden konnte, in nur 28,6% der Fälle als zutreffend. Hierbei ergaben sich keine Unterschiede zwischen dem VACORA- und dem ATEC-System. Im Vergleich beider Systeme fand sich ebenso keine Häufung der Anzahl kontrastmittelgestützter versus nicht kontrastmittelgestützter Kontrollen oder der Einschätzung kompletter versus inkompletter Gewebeentnahmen zugunsten des einen oder des anderen Systems.

Als relevante Komplikationen wurden Blutungen nach Entlassung aus der Abteilung (n=4), behandlungsbedingte Hämato-

me, die zu einer ärztlichen Vorstellung führten (n=2) und persistierende Schmerzen über einen Zeitraum von mehr als 7 Tagen nach der Intervention (n=2) erfasst. Diese 8 Komplikationen verteilten sich je zur Hälfte auf den Einsatz des ATEC- und des VACORA-Systems. Operationspflichtige Komplikationen oder postinterventionelle Entzündungen traten nicht auf. Die Gesamtanzahl an Komplikationen (n=8) entspricht einer Quote von 2,2%. Hinsichtlich der Verteilung ergaben sich hierbei keine Unterschiede zwischen dem VACORA- und dem ATEC-System. Nicht schmerzhaftes Hämatom sowie kutane Verfärbungen der Mamma im Rahmen der Hämatomresorption gingen nicht in die Quote der Komplikationen ein.

Von den insgesamt 50 applizierten intramammären Markern (40 Coils, 8 Clips, 3 US-sichtbare Clips) konnten 49 (98%) anhand der postinterventionellen Mammografie als metalllichte Struktur eindeutig verifiziert werden. In einem Fall verkeilte sich ein Coil unbemerkt in der Koaxialkanüle, sodass er nicht intramammär abgelegt wurde. Alle 3 ultraschallkompatiblen Mammo-Mark-Clips konnten sonografisch zuverlässig detektiert werden.

Histologisch ergaben sich 78 Befunde der histopathologischen Klassifikation B1 und 155 Befunde der Klassifikation B2 (• **Abb. 2a–d**, • **Abb. 3a–d**). In einem Fall einer Kategorie B1 mit postinterventionell als „nicht repräsentativ“ eingestuftem Gewebeentnahme erfolgte die Re-Vakuumbiopsie – wie bereits erwähnt – vorzeitig nach 3 Monaten. Histologisch lag in diesem Fall ein 6 mm großes tubuläres Karzinom vor. In einem zweiten Fall erfolgte trotz B1-Läsion die operative Befundentfernung im Rahmen der ohnehin notwendigen OP eines Indextumors. Auch in diesem Fall zeigte sich histologisch ein Karzinom, sodass insgesamt 2 falsch negative Punktionen (0,5%) im Kollektiv dokumentiert wurden. Diese beiden Interventionen erfolgten in der Anfangsphase der MR-gesteuerten Interventionen in den Jahren 2003 und 2004, wobei die Untersucher vor Beginn der Studie keine Erfahrung mit der MR-gesteuerten Vakuumbiopsie besaßen.

Von den verbleibenden 231 Interventionen mit benigner Histologie stellten sich 155 der Patientinnen zu einer MR-Kontrolle nach 6–12 Monaten vor. Hierbei zeigte sich in keinem Fall ein Größenprogress der primär vakuumbiopsisch abgeklärten Läsion. Die restlichen 76 Patientinnen folgten der Empfehlung zur MR-Kontrolle nach 6 Monaten nicht. Somit lag die Compliance hinsichtlich der Wiedervorstellung zur Kontroll-MRT nach MR-gesteuerter Vakuumbiopsie mit benignem histopathologischen Resultat bei 67,1%.

Befunde mit biologisch unklarem Potenzial (histologische Kategorie B3) traten in 50 Fällen auf. In Abhängigkeit von der bildgebenden Konstellation und dem histopathologischen Befund wurde in einer radiologisch-pathologischen Konferenz in 29 Fällen eine anschließende operative Befundabklärung initiiert, die bei 25 Patientinnen benigne Läsionen und bei den restlichen 3 Patientinnen (6% Befundunterschätzung) jeweils ein intraduktales Mammakarzinom ergab. Die genaue Auflistung der histopathologischen Befunde einschließlich der Ergebnisse nach offener Biopsie ist in • **Tab. 1** dargestellt.

In 30 Fällen ergab das Ergebnis der histopathologischen Untersuchung der Vakuumbiopsate ein intraduktales Mammakarzinom (histologische Kategorie B5a). In allen Fällen erfolgte eine operative Befundentfernung, die in 19 Fällen ein DCIS bestätigte und in 6 Fällen (20% Befundunterschätzung) histologisch ein invasiv-duktales Mammakarzinom ergab. Bei 5 Patientinnen war die Läsion durch die Vakuumbiopsie bereits

	gesamt	ohne OP	mit OP	Histologie nach OP	
				benigne	maligne
ADH	6	1	5	4	1 ¹
CLIS/LIN	8	4	4	4 ²	0
Papillom	25	14	11	10 ³	1 ¹
Phylloides tumor	1	1	0	0	0
radiäre Narbe	10	1	9	8	1 ¹
gesamt	50	21	29	26	3

Tab. 1 Histopathologisch als B3-Läsion eingestufte Gewebeproben nach MR-gesteuerter Vakuumbiopsie. Aufschlüsselung nach OP und Histologie.

¹ DCIS.

² Alle histologisch CLIS.

³ Davon 2 mit Atypien.

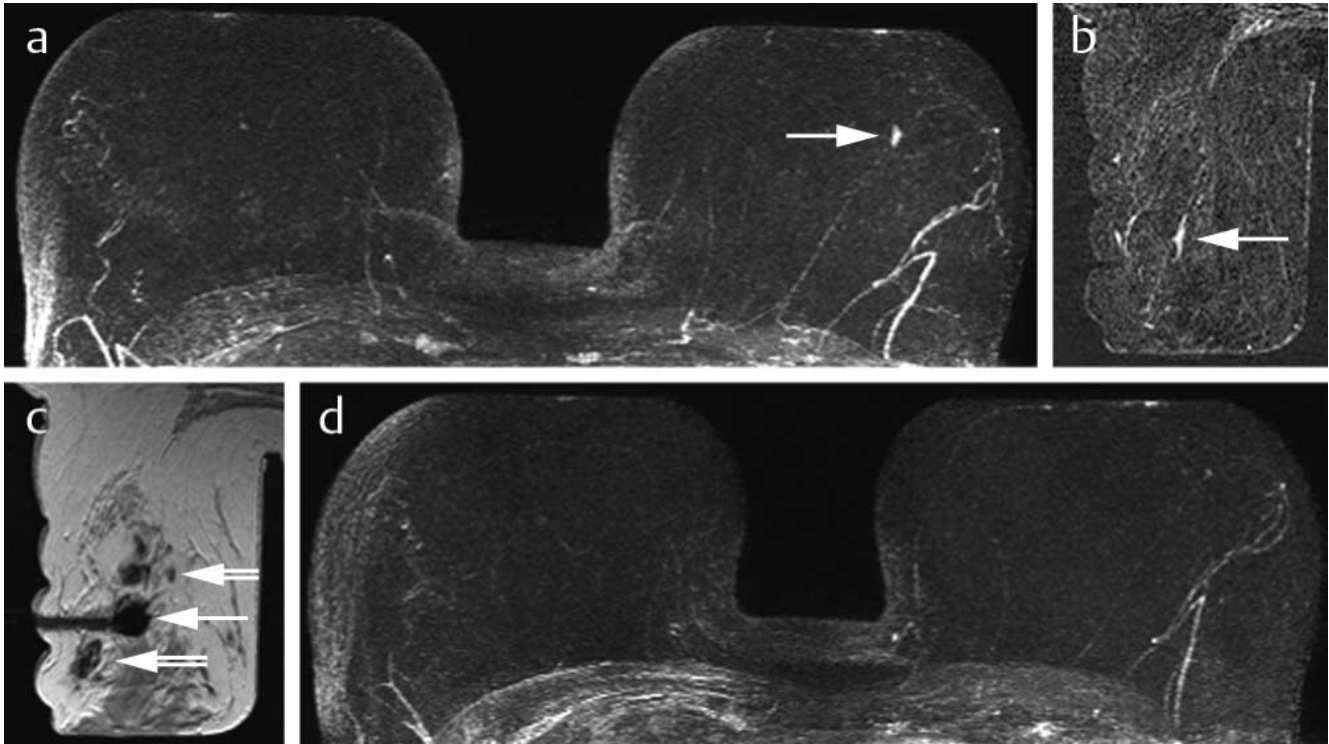


Abb. 2 a–d Papillom. MR-gesteuerte Vakuumbiopsie mit kompletter Befundentfernung. KM-gestützte MR-Mammografie mit 4 mm großer länglicher Läsion links zentral (Pfeil). Keine weiteren Auffälligkeiten. MRM-BIRADS 4 a. MR-gesteuerte perkutane Vakuumbiopsie mit Reproduzierbarkeit des auffälligen Befunds in der Subtraktionsdarstellung (Pfeil, b). MR-

Dokumentation der Resektionshöhle (Pfeil) sowie der liegenden Koaxialkanüle nach Entnahme von 6 Gewebezylindern. Nebenbefundlich umschriebene Signalauslöschungen durch das applizierte Lokalanästhetikum (Doppelpfeile) c. Histologie: Milchgangpapillom. In der Kontroll-MRT nach 6 Monaten komplette Entfernung der anreichernden Läsion links zentral d.

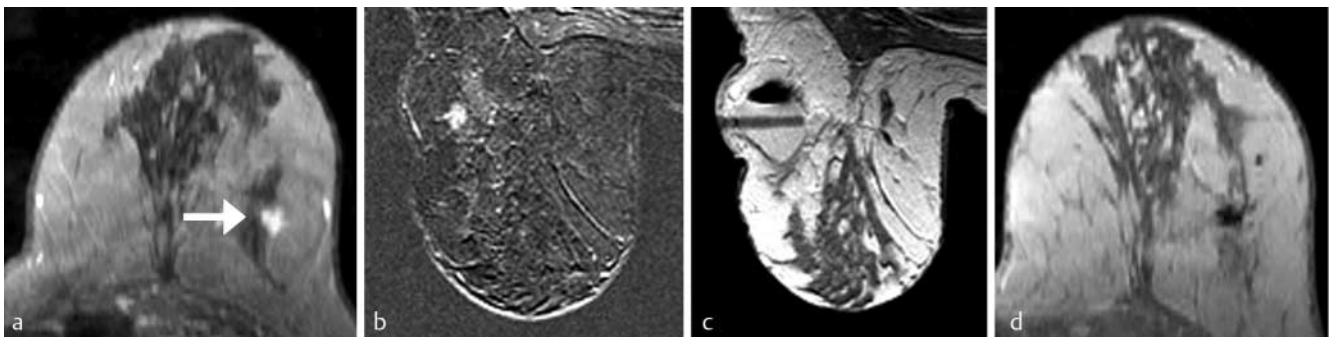


Abb. 3 a–d Duktale Hyperplasie. Kompletterentfernung. Hypervaskularisierte Läsion in den lateralen Abschnitten der linken Mamma (T1-Bild nach KM-Gabe, Pfeilmarkierung, a). Reproduzierbarkeit des Befunds in der Bildsubtraktion unter Interventionsbedingungen b und Dokumentation der Resektionshöhle (Spiegelbildung bei Hämatom mit Luftüberstand) nach

MR-Vakuumbiopsie mit einer erneuten T1-GE-Sequenz c. Histologie: Duktale Hyperplasie. Kontroll-MRT nach 6 Monaten mit narbigen Residuen im Bereich der durchgeführten Vakuumbiopsie ohne verbleibendes Enhancement nach KM-Gabe (T1-Bild nach KM-Gabe, d).

	gesamt	Tumorstadium nach OP				
		pTis	pT1a	pT1b	pT1c	≥pT2
B5a	30	24 ¹	6	–	–	–
B5b	76	0	17 ²	19 ³	25	15
gesamt	106	24	23	19	25	15

Tab. 2 Histopathologisch als B5-Läsion eingestufte Gewebeprobe nach MR-gesteuerter Vakuumbiopsie. Aufschlüsselung nach postoperative Histologie.

¹ Davon 5 Fälle mit kompletter Entfernung in der Vakuumbiopsie.

² Davon 4 Fälle mit kompletter Entfernung in der Vakuumbiopsie.

³ Davon 3 Fälle mit kompletter Entfernung in der Vakuumbiopsie.

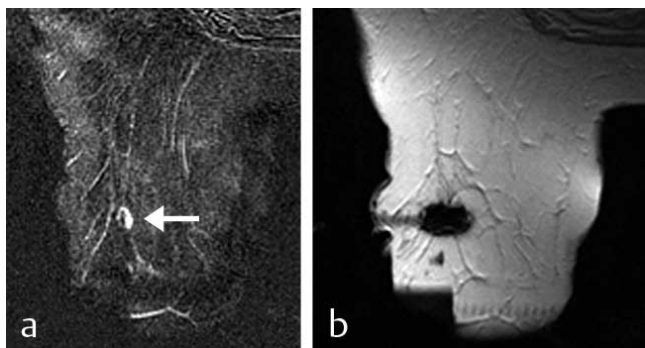


Abb. 4 a, b High-grade-DCIS. Komplette Entfernung durch MR-gesteuerte Vakuumbiopsie. Subtraktionsaufnahme unter Interventionsbedingungen mit 4 mm großer, hypervaskularisierter Läsion (Pfeil, a). T1-Sequenz nach Beendigung der Intervention mit Entnahme von 12 Gewebezylindern. Dokumentation der Resektionshöhle b. Histologie der Gewebeprobe: High-grade-DCIS, Kategorie B5a. Histologie der anschließenden offenen Biopsie: Resektionshöhle ohne nachweisbaren Resttumor.

vollständig entfernt und es konnte operativ kein Resttumor nachgewiesen werden (▶ **Abb. 4a, b**). Diese Fälle wurden in der Auswertung der histologischen Ergebnisse nach offener Biopsie als Tumoren im Stadium pTis gewertet (▶ **Tab. 2**).

Vakuumbiopsie ergab sich in 76 Fällen primär ein invasives Karzinom der histologischen Kategorie B5b. Die anschließende offene Biopsie ergab 44 invasiv-duktales Karzinome, 22 invasiv-lobuläre Karzinome und 10 Karzinome einer anderen Entität (Gallertkarzinom 1, tubuläres Karzinom 9). In 7 Fällen lag bei der Aufarbeitung des Operationspräparats kein Tumorrest mehr vor. Die endgültige Verschlüsselung des T-Stadiums dieser Tumoren erfolgte in Abhängigkeit von der Tumorgöße in der diagnostischen MR-Mammografie (▶ **Tab. 2**). Die gemessenen Tumorgößen lagen in diesen Fällen zwischen 3 und 7 mm (Mittel: 5,5 mm).

Die Verteilung der postoperativen Tumorstadien zeigt einen Anteil von 27 intraduktalen Tumoren und 84 invasiven Karzinomen. Hierbei machte der Anteil der frühen Karzinomstadien (DCIS+ invasive Karzinome ≤10 mm) 63,9% aus. Ein negativer Nodalstatus fand sich bei 91,9% der Patientinnen.

Für die durchgeführten MR-gesteuerten Vakuumbiopsien ergab sich ein PPV von 27,3%.

Diskussion



In den Anfängen der MR-Mammografie beschränkte sich die Abklärung auffälliger magnetresonanztomografischer Befunde, die klinisch und mit anderen bildgebenden Verfahren okkult waren, auf die operative Entfernung nach MR-gesteuerter Hakendrahtmarkierung. Hierbei wurde in 45–56% der Fälle ein

maligner Tumor histologisch verifiziert. In den verbleibenden 44–55% erfolgte bei den betreffenden Patientinnen bei falsch positivem MR-Befund eine unnötige Operation [19–21].

Erste Einsätze perkutan-biopsischer Verfahren konzentrierten sich in Ermangelung anderer Punktionsvorrichtungen auf einfache semiautomatische Stanzbiopsien. Diese waren aufgrund der quantitativ geringen Menge entnommenen Gewebes jedoch mit einer relativ hohen Fehlerquote behaftet [22–25]. Letztendlich konnte sich die MR-gesteuerte Stanzbiopsie zur Abklärung ansonsten okkulten MR-Befunde nicht durchsetzen.

Mit der Einführung der Vakuumbiopsie, die primär zur stereotaktischen Abklärung von Mikroverkalkungen im Mammogramm konzipiert wurde, lag auch der Einsatz dieses Verfahrens in der MRT nahe [26]. Inzwischen sind alle auf dem Markt verfügbaren Vakuumbiopsie-Systeme auch in MR-kompatiblen Versionen einsetzbar.

Die bisherigen Mitteilungen über den Einsatz der MR-Vakuumbiopsie zeigen, dass diese Form der Befundabklärung bei vorhandener Expertise zügig, sicher und komplikationsarm durchgeführt werden kann [10–12]. In der Zusammenschau der bisher mitgeteilten Erfahrungen und Ergebnisse sowie der hier präsentierten Daten kann von folgenden Fakten ausgegangen werden:

Zur Durchführung MR-gesteuerter Interventionen ist adäquates Equipment notwendig. Hierzu zählen in erster Linie MR-kompatible Zielvorrichtungen in Kombination mit einer offenen Oberflächenspule sowie ein MR-taugliches Vakuumbiopsiesystem. Bezüglich der ärztlichen Erfahrung sehen die aktuellen S3-Leitlinien eine Anzahl von 30 MR-gesteuerten Vakuumbiopsien pro Jahr und Untersucher vor, um von einer ausreichend hohen Expertise ausgehen zu können [9]. Bisherige Studien und die vorgelegte Auswertung belegen, dass die MR-gesteuerte Biopsie einer Lernkurve bedarf und aus einer entsprechenden Expertise ein akzeptabler zeitlicher und methodischer Aufwand für eine MR-gesteuerte Vakuumbiopsie resultiert [27].

Die Indikation zur MR-gesteuerten Vakuumbiopsie ist in solchen Konstellationen gegeben, in denen magnetresonanztomografisch ein Befund der Kategorie MRM-BIRADS IV oder V vorliegt und klinisch, mammografisch und sonografisch kein eindeutig korrespondierender Befund besteht [9]. Prinzipiell sollte hierbei jedoch vor der MR-Intervention nochmals eine gezielte Second-Look-Sonografie in Kenntnis des auffälligen MR-Befunds erfolgen. Systematische Studien an größeren Kollektiven zum Stellenwert des Second-Look-US von primär ausschließlich in der MRT nachweisbaren Läsionen liegen bisher allerdings nicht vor. Im eigenen Kollektiv erlaubte die gezielte Sonografie in über 6% der Patientinnen eine Reproduzierbarkeit des MR-Befunds. In diesen Fällen ist eine Abklärung durch eine US-gesteuerte Stanzbiopsie möglich. Findet sich hierbei

histopathologisch jedoch kein kompatibler Befund (Mismatch), so ist eine MR-gesteuerte Intervention unumgänglich.

Etwa 5% der als abklärungsbedürftig eingestuften Läsionen waren im Rahmen der geplanten Intervention nicht reproduzierbar, sodass auf eine entsprechende perkutan-biopsische Abklärung verzichtet werden musste. Die Tatsache, dass bei den entsprechenden Patientinnen im Rahmen weiterer Kontrollen keine auffälligen Befunde erhoben wurden, legt den Schluss nahe, dass es sich bei diesen primär auffälligen Befunden um hormonell induzierte Mehranreicherungen handelte.

Fehlpointionen bei malignen Befunden (falsch negative Ergebnisse) traten in einer Größenordnung von unter 1% auf. Diese Rate entspricht der Größenordnung von Fehlbiopsien bei stereotaktischen Vakuumbiopsien. Sicherheitshalber ist daher bei einer Diskrepanz zwischen dem MR-Befund (MRM-BIRADS 4 und 5) und dem histopathologischen Ergebnis (Kategorie B1, B2) eine Kontroll-MRT nach 6 Monaten ratsam. Diese Empfehlung spiegelt sich auch in der aktuellen Empfehlung zur Durchführung MR-gesteuerter Interventionen der AG Mammadiagnostik der Deutschen Röntgengesellschaft wider [17]. Alternativ ist in solchen Situationen natürlich auch eine Re-Intervention in Erwägung zu ziehen. Der PPV betrug für das selektionierte Kollektiv 27%. Dies entspricht den Angaben aus der Literatur, die zwischen 22 und 37% rangieren [26, 28].

In ca. 25% der MR-gesteuerten Vakuumbiopsien sind maligne Befunde der histopathologischen Kategorien B5a und B5b zu erwarten. In diesen Fällen können die anschließende prätherapeutische Aufklärung adäquat erfolgen, eine notwendige Lymphadenektomie in Sentineltechnik geplant und befundabhängig potenzielle Änderungen der therapeutischen Strategie prospektiv festgelegt und intraoperativ umgesetzt werden. Benigne Befunde treten in durchschnittlich 65% der Fälle auf [11–13]. Bei diesen Patientinnen entfällt die alternativ notwendige operative Befundabklärung. Konsekutiv wird bei diesen Patientinnen somit eine unnötige offene Biopsie vermieden.

Befunde mit unklarem biologischem Potenzial (histologisch Befunde der Kategorie B3) finden sich durchschnittlich in 10% der Fälle [11–13]. Hierbei handelt es sich – wie auch die Daten der vorgelegten Studie belegen – bevorzugt um radiäre Narben, Papillome, lobuläre Neoplasien und ADH. Sie müssen ausführlich zur Frage einer ergänzenden operativen Befundabklärung in interdisziplinären Konferenzen besprochen werden [29]. Mit Blick auf die vorliegenden Daten ist für einige der Tumorentitäten dieser Gruppe in 10–20% der Fälle mit dem histopathologischen Befund eines intraduktalen oder invasiven Karzinoms zu rechnen [30, 31]. In der präsentierten Studie betrug die Quote maligner Tumoren in dieser Gruppe 10,3%, wobei histologisch ausschließlich intraduktale Karzinome und keine invasiven Tumorformen vorlagen. Im Sinne der sekundären Prävention haben diese Fälle üblicherweise eine exzellente Prognose. Der vakuumbiopsische Nachweis und die Entfernung eines Papilloms oder einer radiären Narbe ohne histopathologischen Karzinomhinweis in der offenen Biopsie stellen im Gegensatz hierzu eine primäre Prävention dar, da Läsionen mit definiertem Lebenszeitrisiko für die Entstehung oder Koinkidenz von Brustkrebs entfernt werden sollten. Die im Rahmen der Karzinomtherapie zum Einsatz kommenden Behandlungsmethoden (Lymphadenektomie, Strahlentherapie, Chemotherapie, Hormontherapie) entfallen in dieser Konstellation komplett.

Bisher gibt es keine klaren Indikationen zur Markierung der Resektionshöhle nach Vakuumbiopsie durch einen Clip oder Coil. Nach eigenen Erfahrungen erscheint bei Vorliegen eines Fokus oder einer raumfordernden Läsion eine postinterventionelle Clip-/Coilplatzierung sinnvoll, da hierdurch das Zentrum des potenziell durch eine Operation zu entfernenden Areals markiert wird. Bei nicht raumfordernden Veränderungen wird in der eigenen Arbeitsgruppe allerdings eine sekundäre, unmittelbar präoperativ durchzuführende MR-gesteuerte Drahtmarkierung operationsrelevanter Eckpunkte präferiert. Unabhängig hiervon lassen sich Resektionshöhlen nach Vakuumbiopsie auch sonografisch oder in der MRT innerhalb eines Zeitraums von 1–2 Wochen postinterventionell nach eigenen Erfahrungen zuverlässig detektieren und markieren.

Im untersuchten Kollektiv konnten in über 10% der Fälle maligne Tumoren durch die Vakuumbiopsie primär komplett entfernt werden. Die im Rahmen der diagnostischen MR-Mammografie gemessenen Tumorgrößen lagen in diesen Fällen zwischen 3 und 7 mm (Mittel: 5,5 mm). Perspektivisch erwächst in Kenntnis dieser Daten die Überlegung, ob suspekta Befunde in der MRT in einer Größenordnung zwischen 3–7 mm eventuell interventionell durch eine primär großvolumigere Biopsie in toto entfernt werden können. Differenzialdiagnostisch beträfe dies Papillome und radiäre Narben, aber auch kleine DCIS-Manifestationen und Karzinome im Stadium pT1a und pT1b. In diesem Zusammenhang liegen bereits zahlreiche Mitteilungen über stereotaktische Einsätze mit dem ABBI-System oder dem Site-Select-System vor [32–34]. Sie scheiterten allerdings daran, dass die exakte Tumorausdehnung und insbesondere potenzielle, den Indextumor umgebende intraduktale Tumormanifestationen nicht zuverlässig in der Röntgenmammografie identifizierbar waren und sind. Die MR-Mammografie böte diesbezüglich insbesondere in solchen Konstellationen, in denen kein (MRM-Dichtotyp I) oder nur ein sehr geringes fleckförmig, nicht konfluierendes Enhancement des Parenchyms (MRM-Dichtotyp II) vorliegt, wesentlich günstigere Voraussetzungen zur konkreten Beurteilung der Tumorumgebung [7, 34]. In zukünftigen Studien wird daher zu prüfen sein, ob auf der Basis eines zuverlässigen lokalen MR-Stagings für zu definierende Befundkonstellationen eine ausschließlich interventionelle Karzinomentfernung möglich sein wird.

Literatur

- 1 *Sardanelli F, Giuseppetti GM, Panizza P et al.* Sensitivity of MRI versus Mammography for Detecting Foci of multifocal, multicentric Breast Cancer in fatty and dense Breasts using the Whole-Breast Pathologic Examination as a Gold Standard. *AJR* 2004; 183: 1149–1157
- 2 *Bluemke DA, Gatsonis CA, Chen MH et al.* Magnetic resonance imaging of the breast prior to biopsy. *JAMA* 2004; 292: 2735–2742
- 3 *Kriege M, Brekelmans CT, Boetes C et al.* Efficacy of MRI and mammography for breast-cancer screening in women with a familial or genetic. *N Engl J Med* 2004; 351: 427–437
- 4 *Bedrosian I, Mick R, Orel SG et al.* Changes in the surgical management of patients with breast carcinoma based on preoperative magnetic resonance imaging. *Cancer* 2003; 98: 468–473
- 5 *Berg WA, Gutierrez L, NessAiver MS et al.* Diagnostic Accuracy of Mammography, Clinical Examination, US, and MR Imaging in Preoperative Assessment of Breast Cancer. *Radiology* 2004; 233: 830–849
- 6 *Kuhl C, Schrading S, Bieling H et al.* MRI for diagnosis of pure ductal carcinoma in situ: a prospective observational study. *The Lancet* 2007; 370: 485–492
- 7 *Fischer U, Baum F, von Heyden D.* MR Mammographie – aktueller Stand 2005. In: Felix R, Hänninen EL (Hrsg). *Mammadiagnostik*. ABW Wissenschaftsverlag, 2005: 63–81

- 8 Perry N, Broeders M, de Wolf C et al. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition – summary document. *Annals of Oncology* 2008; 19: 614–622
- 9 Albert US, Altland H, Duda V et al. Kurzfassung der aktualisierten Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland 2008. *Fortschr Röntgenstr* 2008; 180: 455–466
- 10 Schradang S, Simon B, Wardelmann E et al. MR-gesteuerte Vakuumbiopsie der Mamma. *Fortschr Röntgenstr* 2007; 179: 155 (aktualisierte Daten, persönliche Mitteilung)
- 11 Liberman L, Bracero N, Morris E et al. MRI-guided 9-gauge vacuum-assisted breast biopsy: initial clinical experience. *AJR* 2005; 185: 183–193
- 12 Perlet C, Heywang-Köbrunner SH, Heinig A et al. Magnetic resonance-guided, vacuum-assisted breast biopsy: results from a European multicenter study of 538 lesions. *Cancer* 2006; 106: 982–990
- 13 Viehweg P, Bernerth T, Heinig A et al. MR-guided intervention in women at high hereditary risk of breast cancer due to both family and personal history of breast cancer. *Breast J* 2006; 12: 549–558
- 14 American College of Radiology (ACR). ACR-BI-RADS® – MRI of the breast. In: ACR Breast Imaging Reporting and Data System. Breast Imaging Atlas. In: Reston VA (Hrsg.) 2003
- 15 Fischer U, von Heyden D, Vosschenrich R et al. Signal characteristics of malignant and benign lesions in dynamic 2D-MRT of the breast. *Fortschr Röntgenstr* 1993; 158: 287–292
- 16 Fischer U. MR-gesteuerte Interventionen. In: Fischer U, Baum F (Hrsg.). Diagnostische Interventionen der Mamma. Stuttgart New York: Thieme, 2008: 86–126
- 17 Qualitätssicherung „MR-gesteuerte Interventionen“. Empfehlungen der AG Mammadiagnostik der Deutschen Röntgengesellschaft, Konsensus 2007.
- 18 www.drg.de/mammaAG/QS_MRM_Intervention.pdf
- 19 Boecker W. Preneoplasia of the Breast. München: Elsevier, 2006
- 20 Orel GS, Schnall MD, Newman RW et al. MR imaging-guided localization and biopsy of breast lesions: initial experience. *Radiology* 1994; 193: 97–102
- 21 Heywang-Köbrunner SH, Huynh AT, Viehweg P et al. Prototype breast coil for MR-guided needle localization. *J Comput Assist Tomogr* 1994; 18: 876–881
- 22 Fischer U, Vosschenrich R, Bruhn H et al. MR-guided localization of suspected breast lesions detected exclusively by postcontrast MRI. *J Comput Assist Tomogr* 1995; 19: 63–66
- 23 Fischer U, Rodenwaldt J, Hundertmark C et al. MRT-gestützte Biopsie und Lokalisation der Mamma. *Radiologe* 1997; 37: 692–701
- 24 Fischer U, Vosschenrich R, Keating D et al. MR-guided biopsy of suspicious breast lesions with a simple stereotactic add-on device for surface coils. *Radiology* 1994; 192: 272–273
- 25 Liberman L. Percutaneous magnetic resonance imaging guided breast biopsy. In: Morris EA, Liberman L (Hrsg). *Breast MRI: diagnosis and intervention*. New York, NY: Springer, 2005: 297–315
- 26 Heywang-Köbrunner SH, Schaumlöffel U, Götz L et al. Vacuum punch biopsy under digital stereotaxic control, a new procedure in percutaneous diagnostic incision and excision biopsy of mammographic findings: initial experience. *Fortschr Röntgenstr* 1997; 167: 280–288
- 27 Liberman L, Morris EA, Dershaw DD et al. Fast MRI-guided vacuum-assisted breast biopsy: initial experience. *AJR* 2003; 181: 1283–1293
- 28 Liberman L, Benton CL, Dershaw DD et al. Learning curve for stereotactic breast biopsy: how many cases are enough? *AJR* 2001; 176: 721–727
- 29 Lehman CD, DePeri ER, Peacock S et al. Clinical Experience with MRI-Guided Vacuum-Assisted Breast Biopsy. *AJR* 2005; 184: 1782–1787
- 30 Decker T, Böcker W. Histologische Begutachtung der minimal invasiven Biopsie. In: Fischer U, Baum F (Hrsg). *Interventionen der Mamma*. Thieme Verlag, 2008: 183–200
- 31 Liberman L, Tornos C, Huzjan R et al. Is surgical excision warranted after benign, concordant diagnosis of papilloma at percutaneous breast biopsy? *AJR* 2006; 186: 1328–1334
- 32 Kennedy M, Masterson AV, Kerin M et al. Pathology and clinical relevance of radial scars: a review. *J. Clin Pathol* 2003; 56: 721–724
- 33 Liberman L. Advanced Breast Biopsy Instrumentation (ABBI): analysis of published experience. *AJR* 1999; 172: 1413–1416
- 34 Smathers RL. Advanced Breast Biopsy Instrumentation device: Percentages of lesion and surrounding tissue removed. *AJR* 2000; 175: 801–803
- 35 Barranger E, Marpeau O, Chopier J et al. Site-select procedure for non-palpable breast lesions: feasibility study with a 15-mm cannula. *J Surg Oncol* 2005; 90: 14–19
- 36 Boyd NF, Guo H, Martin LJ et al. Mammographic Density and the Risk and Detection of Breast Cancer. *N Engl J Med* 2007; 356: 227–236