



Frauenklinik und Poliklinik der Technischen Universität München,

Klinikum rechts der Isar

**Untersuchungen zur Nachresektionsrate beim frühen, operablen  
Mammakarzinom bei 222 Patientinnen mit 263 Herdbefunden des IBZ der  
Technischen Universität München.**

**Retrospektive Analyse von Januar 2008 bis September 2011.**

**Lara Franziska Maier**

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines

**Doktors der Medizin**

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst. J. Rummeny

Prüfende/-r der Dissertation:

1. Prof. Dr. Marion B. Kiechle (schriftliche Beurteilung)  
Prof. Dr. Jürgen E. Gschwend (mündliche Prüfung)
2. Priv.-Doz. Dr. Markus Niemeyer

Die Dissertation wurde am 26.10.2017 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die promotionsführende Einrichtung Fakultät für Medizin am 01.08.2018 angenommen.

# Inhaltsverzeichnis

<b>I</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>I</b>
<b>II</b>	<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>II</b>
<b>III</b>	<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>III</b>
<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1	Ausgangssituation	
1.1.1	Die Rolle der brusterhaltenden Therapie	2
1.2	Histopathologische Klassifikation	
1.2.1	Carcinoma in situ	4
1.2.2	Invasives Mammakarzinom	5
1.3	Präoperative Bildgebung	6
1.4	Intraoperative Tumorlokalisation	9
1.5	Intraoperative Schnitttrandbestimmung	9
1.6	Veränderungen der Anforderungen an eine R0-Resektion	11
1.7	R1-bedingende Faktoren	13
1.8	Leitlinien bezüglich brusterhaltender Operation und Erreichen einer R0-Situation	15
1.9	Hypothesen	16
<b>2</b>	<b>Material &amp; Methoden</b>	<b>17</b>
2.1	Untersuchungsmaterial	17
2.1.1	Untersuchungsparameter	17
2.1.2	Fehlende Werte	21
2.2	Methodik und statistische Auswertung	23
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>24</b>
3.1	Gesamtkollektiv	24
3.1.1	Unterschiede in der Größenbestimmung	32
3.2	Analyse des ersten Kollektivs: „Residualkarzinom in erster Nachresektion vorhanden?“	37
3.3	Analyse des zweiten Kollektivs: „Mehr als eine Nachresektion?“	39

<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	43
4.1	Analyse relevanter Faktoren des Kollektives „Residualkarzinom in erster Nachresektion vorhanden?“	43
4.2	Analyse relevanter Faktoren des Kollektives „wiederholte Nachresektion?“	49
4.3	Präoperative Bildgebung – univariat signifikante Faktoren der ersten und zweiten Analyse in besonderem Hinblick auf den Einsatz einer MRT	52
4.4	Etablierte Techniken und innovative Modalitäten der intraoperativen Tumorlokalisation	56
4.5	Etablierte Techniken und innovative Modalitäten der intraoperativen Schnitttrandbeurteilung	58
4.6	Ist es möglich, einen R0-/R1-Status zu definieren?	60
4.7	Stellenwert der multimodalen Therapie im Rahmen einer brusterhaltenden Segmentexzision	63
4.8	Limitationen	64
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b>	65
	<b>Literaturverzeichnis</b>	68
	<b>Danksagung</b>	79

## I Abkürzungsverzeichnis

Abb	Ausbreitungsbestimmung
BET	Brusterhaltende Therapie
cm, cm <sup>3</sup>	Zentimeter, Kubikzentimeter
Ca	Karzinom
DCIS	duktales Carcinoma in situ
DIC	Duktales invasives Karzinom
EBCTCG	Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group
EIC	extensive intraduktale Komponente
G	Grading
Hb	Herdbefund
IBZ	Interdisziplinäres Brustzentrum
InvCa	Invasives Karzinom
KI	Konfidenzintervall
MG	Mammographie
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl
n.a.	not available
NOS	not other specified
LCIS	lobuläres Carcinoma in situ
LIC	Lobuläres invasives Karzinom
5-J-LRR	5-Jahres-Lokalrezidivrate
Nr	Nachresektion
Op	Operation
OR	Odds Ratio
Pr	Präparateradiographie
ROLL	Radioguides Occul Lesion Localization
SG, Sono, US	Sonographie / Ultraschall
Sr	Schnitttrand
TNM	Tumor, Nodes, Metastasis
>	größer als
<	kleiner als

## II Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Wertigkeit der MRT verglichen mit Sensitivität und Spezifität der Sono- und Mammographie zur Diagnostik des Mammakarzinom	8
Tabelle 2	Diagnostische Wertigkeit des Schnellschnittes und der Präparateradiographie zur intraoperativen Schnittrandbeurteilung	11
Tabelle 3	Einfluss der Tumorbiologie auf die operative Empfehlung zur Erlangung eines R0-Status	14
Tabelle 4 a-b)	<b>a)</b> Übersicht über die retrospektiv nicht vollständig ermittelbaren Faktoren aufgrund fehlender Werte <b>b)</b> Übersicht der präoperativ metrisch nicht erfassten Herdbefunde in der Sonographie, Mammographie und in der MRT	21, 22
Tabelle 5 a-c)	Anzahl der durchgeführten MRT-Bildgebungen und deren Einfluss auf eine Änderung des primären Operationsplanes (Gesamtkollektiv, erste und zweite Analyse)	26, 27
Tabelle 6	Volumen der Nachresektate (DCIS oder invasives Karzinom) und insgesamt exzidiertes Volumen des Brustparenchyms	30
Tabelle 7	Vergleich der präoperativen Größenbestimmung des 1. und 2. Herdbefundes zwischen Sonographie, Mammographie und MRT mit der endgültigen histopathologischen Metrik (invasives Karzinom/DCIS )	31
Tabelle 8	Übereinstimmung der präoperativen Größenbestimmung des ersten und zweiten Herdbefundes zwischen Sonographie, Mammographie und MRT	31
Tabelle 9	Übereinstimmung der präoperativen Größenbestimmung des ersten Herdbefundes in Abhängigkeit von dem Auffinden noch vorhandener Residuen bei der Nachresektion	31
Tabelle 10	Grundgesamtheit der ersten Analyse des Kollektives „Residual-Karzinom in erster Nachresektion vorhanden?“	35
Tabelle 11	Univariate Analyse des Kollektives „Residual-Karzinom in erster Nachresektion vorhanden?“	36
Tabelle 12	Multivariate Analyse des Kollektives „Residual-Karzinom in erster Nachresektion vorhanden?“	37
Tabelle 13	Grundgesamtheit der zweiten Analyse des Kollektives „mehr als eine Nachresektion?“	37
Tabelle 14	univariate Analyse des Kollektives „mehr als eine Nachresektion?“	39
Tabelle 15	multivariate Analyse des Kollektives „mehr als eine Nachresektion?“	40
Tabelle 16	p-Levels, OR, 5-95%-KI univariat signifikanter Faktoren für noch vorhandene Residuen	45
Tabelle 17	p-Levels, OR, 5-95%-KI univariat signifikanter Faktoren mehrerer Nachresektionen	50

### III Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Verteilung der invasiven und nicht-invasiven Karzinome im Gesamtkollektiv (n=263)	24
Abbildung 2	Verteilung der histologischen Subtypen im Gesamtkollektiv (n=263)	24
Abbildung 3	Ausmaß der DCIS-Komponenten anhand des histopathologischen Berichtes der R1-Resektionen (n=263)	25
Abbildung 4	präoperative Befunde der Sonographie, Mammographie und der MRT bezogen auf die Ausbreitungsbestimmung der Läsionen (n=263)	27
Abbildung 5	Anzahl der befallenen Schnittränder anhand der histopathologischen Untersuchung nach der 1. Operation (n=262)	28
Abbildung 6	Einteilung der Nachresektate anhand der histopathologischen Untersuchung (1.Nachresektion: n=263; 2.Nachresektion: n=38)	29
Abbildung 7	Modalität der in der ersten Operation verwendeten Drahtmarkierung (n=259)	29
Abbildung 8	intraoperatives Vorgehen zur Vermeidung einer R1-Situation in der 1.Operation (n=258)	30
Abbildung 9 a-b)	Darstellung der präoperativen Größenbestimmung des 1. und 2. Herdbefundes zwischen Sonographie, Mammographie und MRT mit der endgültigen histopathologischen Metrik (invasives Karzinom/DCIS)	33
Abbildung 10 a-b)	Vergleich der präoperativen Größenbestimmung des ersten und zweiten Herdbefundes zwischen Sonographie, Mammographie und MRT	34

# 1 Einleitung

## 1.1 Ausgangssituation

In der operativen Therapie des frühen Mammakarzinoms ist das Operationsziel die Entfernung des Karzinoms im gesunden tumorumgebenden Gewebe mit einem als ausreichend deklarierten Sicherheitsabstand. Dieser wird histopathologisch als Resektionsstatus klassifiziert und beschreibt das Vorhandensein von Residuen an den Schnitträndern:

- **Rx** Das Vorhandensein von Residualtumor kann nicht beurteilt werden
- **R0** Kein Residualtumor, Tumor im Gesunden entfernt
- **R1** Mikroskopischer Residualtumor, mindestens bis an die Absetzungsränder heranreichend
- **R2** Makroskopischer Residualtumor
  - **R2a** Makroskopischer Residualtumor, mikroskopisch nicht bestätigt
  - **R2b** Makroskopischer Residualtumor, mikroskopisch bestätigt

Eine R0-Situation gilt als Faktor zur Minimierung der Lokalrezidive und trägt damit zu einem verlängerten Gesamtüberleben der Patientin bei (Houssami et al., 2010; EBCTCG 2006; Leong et al., 2004; Sobin et al., 2010).

Nach bisherigem Wissensstand bedingt eine R1-Situation ein erhöhtes Lokalrezidivrisiko und erfordert eine Nachresektion (St. Gallen Consensus 2012; EBCTCG 2006). Die erforderliche Dimension des Sicherheitsabstandes ist über die letzten Jahre wiederholt zumeist retrospektiv untersucht worden und international uneinheitlich charakterisiert (Dillon et al., 2006; Dillon et al., 2007; Singletary 2002; Morrow 2009; St. Gallen Consensus 2012; Glöggler 2012; McCahill et al., 2011; Waljee et al., 2008; Mann et al., 2010). Zudem wurden vielfach tumorbiologische Faktoren für die Empfehlung, welcher Schnittrand erforderlich ist, hinzugezogen (Übersicht siehe *Tab. 3.*)

Durchschnittlich wird von 40% (15-82%) befallener Schnittränder berichtet, dies jedoch ohne präzise Definition eines positiven Absetzungsrandes (Sheikh et al., 2011b; Shin et al., 2012b; van Pleijhuis et al., 2009; Waljee et al., 2008; Keskek et al., 2004;

Méndez et al., 2006; van N. den Broek et al., 2007; Neuschatz et al., 2002; Lovrics et al., 2010). Einzig eine Meta-Analyse von Houssami et al. determiniert auf der Basis von 33 Studien, dass zwar der Randstatus (positiv versus negativ), nicht jedoch der Abstand zum Schnittrand einen Einfluss auf die Lokalrezidivrate besitzt (Houssami et al., 2014).

In circa 50% der darauffolgenden Nachresektionen wird kein Residualkarzinom mehr nachgewiesen, womit sich jede zweite Folgeoperation retrospektiv als unnötig erweist (Méndez et al., 2006; Cao et al., 2005; Neuschatz et al., 2002; Lovrics et al., 2010; Russo et al., 2013; Kotwall et al., 2007). Es resultiert, neben großer Verunsicherung der Patientinnen, ein oft eingeschränktes kosmetisches Ergebnis, da in bis zu 30% eine brusterhaltende Therapie durch Folgeoperationen nicht mehr möglich ist (Lovrics et al., 2010).

Ziel dieser Arbeit ist es, die nach aktuellem Wissensstand für das Erzielen einer R0-Resektion zu beachtenden Faktoren monoinstitutionell zu untersuchen und daraus Schlussfolgerungen zu ziehen, um ein verbessertes operatives Ergebnis zu erreichen. Das adäquate operative Vorgehen mit dem Ziel, einen als sicher anzusehenden Abstand bei brusterhaltender Resektion zu erreichen, wird multifaktoriell beeinflusst und ist Gegenstand aktueller Untersuchungen. Im Folgenden sollen diese Faktoren diskutiert werden.

### **1.1.1 Die Rolle der brusterhaltenden Therapie**

Standard in der Therapie des Mammakarzinoms ist entweder eine modifiziert radikale Mastektomie oder eine brusterhaltende Gewebeexzision unterschiedlichen Ausmasses (BET) mit anschließender Radiotherapie beziehungsweise systemische Chemotherapie. Durch zahlreiche Langzeit-Studien konnte die Gleichwertigkeit beider Therapieformen bewiesen werden, wodurch sich in den letzten Jahrzehnten das Verhältnis stark zugunsten letzterer verschob (Fisher et al., 2002; Veronesi et al., 2002; Jatoi und Proschan, 2005; Glöggler 2012; Bauerfeind 2011). Ursächlich hierfür sind unter anderem ein verbessertes kosmetisches Ergebnis und die damit einhergehende geringere psychische Belastung der Patientinnen (Bauerfeind 2011). So wurden nach Angaben der Deutschen Krebsgesellschaft im Jahr 2011 bereits 76% aller Mammakarzinome brusterhaltend therapiert (Holger P. et al., 2012). Indikationen für



eine BET sind günstige Relationen von Tumorgröße zu Brustvolumen, sowie jede Situation in der bei brusterhaltender Therapie eine R0-Resektion gewährleistet werden kann. Sie sollte aufgrund des höheren Risikos für eine R1-Situation nicht bei multizentrischen Läsionen oder wiederholten Nachresektionen erfolgen (Glöggler 2012; Bauerfeind 2011).

Ziel der Strahlentherapie ist eine Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle und damit des Gesamtüberlebens. Eine Metaanalyse mit 42000 Patientinnen aus 78 Studien untersuchte den ergänzenden Effekt einer Strahlentherapie bei brusterhaltender Operation im Vergleich zu einer ausschließlich chirurgischen Therapie. Die Lokalrezidivrate nach 5 Jahren konnte durch eine Bestrahlung von 26% auf 7% gesenkt werden. Die 15-Jahres-Überlebensrate verbesserte sich von 30,5% auf 35,8%. Eine adjuvante Bestrahlung hatte, unabhängig von der gewählten operativen Therapie, einen indirekt proportionalen Effekt auf das Gesamtüberleben der Patientinnen (EBCTCG 2006). Auch bei sicherer R0-Resektion konnte nach 10 Jahren eine Reduktion der Lokalrezidivrate von 25-40% auf <3-10% nachgewiesen werden (Bauerfeind 2011; Morrow et al., 2012). Pilewskie et al beobachtete bei 535 triple-negativen Patientinnen eine Rezidivrate von 4,7% bei <2 mm Abstand und 3,7% bei >2 mm (2014). Nach Abschluss einer Chemotherapie konnte, mit Bezug auf die Tumorgröße, kein statistischer Unterschied festgestellt werden.

## **1.2 Histologische Klassifikation**

Histologische Unterschiede der Tumore des Brustdrüsenparenchyms sind durch typische Wachstums- und Ausbreitungsmuster gekennzeichnet, die maßgeblich das erforderliche Resektionsausmaß und -muster sowie den angestrebten Sicherheitsabstand zum Schnittrand bestimmen.

Mammakarzinome werden eingeteilt in Präkanzerosen, sogenannte Carcinomata in situ, und invasive Karzinome, die wiederum in histopathologische Subgruppen unterteilt sind. Die Erstellung eines individuellen Therapieplanes orientiert sich unter anderem an diesen Untergruppen.

### **1.2.1 Carcinoma in situ**

Diese Zellverbände sind durch eine intakte Basalmembran mit einer verminderten Anzahl noch vorhandener Myoepithelzellen vom Brustdrüsengewebe getrennt. Sie lassen sich in ein duktales (DCIS) und ein lobuläres (LCIS) Carcinoma in situ einteilen. Das duktales Carcinoma in situ kommt mit 85-95% häufiger vor als das lobuläre (5-15%) (Böcker et al., 2012; Stauber und Weyerstahl 2007) Es wird auch als „extensive intraduktales Komponente“ (EIC) bezeichnet. DCIS entstehen überwiegend in den terminalen duktulo-lobulären Einheiten (TDLE), von dort breiten sie sich kontinuierlich segmental nach mamillenwärts sowie in die Peripherie aus. Zwischen den Gängen und Lobuli kann es zu Kurzschlüssen kommen, wodurch es sich in einem weiteren Lappen entwickeln und somit zu extensiven Läsionen führen kann (Böcker et al., 2012). Abhängig von der Größe der Läsion präsentiert es sich in 10-50% multizentrisch, imponiert also in mehreren Herden in unterschiedlichen Quadranten. Es tritt in 10-15% bilateral auf. Mammographisch manifestiert es sich durch duktales Mikroverkalkungen (>70%), welche nur selten klinisch präsent werden (Kumar et al., 2005; Kiechle 2011). Oftmals ist es mit einem invasiven Karzinom vergesellschaftet. Nach heutigem Wissensstand gehen die meisten der extensiven high-grade und viele der low-grade DCIS in ein invasives Wachstum über (Kumar et al., 2005).

Das lobuläre Carcinoma in situ wird zu den lobulären Neoplasien gerechnet. Es wird nicht als Präkanzerose definiert, jedoch als Indikator für ein erhöhtes Risiko an Brustkrebs zu erkranken angesehen (1% pro Jahr). Das LCIS entsteht ebenfalls in den TDLE's, von dort aus neigt es in 50-60% zu multifokalem, also in multiplen Herden innerhalb eines Quadranten imponierendem, sowie in 20-40% zu bilateralem Wachstum (Kiechle 2011; Böcker et al., 2012).

Histopathologisch entsprechen LCIS einem lobulär-invasiven Karzinom. Beiden ist gemein, dass sie die Fähigkeit zur Transkription eines Membranproteins verloren haben, das für die epitheliale Zelladhäsion verantwortlich ist. Durch den Verlust präsentieren sich die malignen Zellen dissoziiert und weit verteilt. LCIS und invasive Karzinome besitzen häufig dieselben genetischen Veränderungen. LCIS werden als Prädiktor einer malignen Neoplasie angesehen (van Vos et al., 1997; Kumar et al., 2005; Böcker et al., 2012).

### **1.2.2 Invasives Mammakarzinom**

90% aller invasiven Mammakarzinome können in einen duktalem und einen lobulären Typ unterschieden werden, die mit 10% selteneren Erscheinungsformen des duktalem Typ werden als tubulär, medullär, papillär, inflammatorisch und muzinös bezeichnet. Sie werden unter anderem auf die Expression des Östrogenrezeptors, Progesteronrezeptor und des „humanen epidermalen Wachstumsfaktor“ untersucht. Ein Karzinom wird als triple-negativ eingestuft, wenn es keine therapierelevante Expression aufweist. Das invasiv-duktalem Karzinom (DIC) ist die häufigste diagnostizierte Neoplasie des Brustdrüsenparenchyms. 60% der DIC werden als heterogene Adenokarzinomgruppe unter „not otherwise specified“ (NOS) zusammengefasst. Diese Gruppe besitzt keine speziellen histologischen Merkmale, der Kernatypiegrad und die Mitosehäufigkeit variieren stark. Bei >20% wird begleitend eine extensive DCIS-Komponente mit korrelierendem Grading vorgefunden (Kiechle 2011; Kumar et al., 2005). Die Ausbreitung erfolgt kontinuierlich über das Gangsystem der Brust, über Kurzschlüsse ist auch hier ein leichtes Übergreifen möglich. Das invasiv-lobuläre Karzinom nimmt ca 5-15% aller malignen Mammakarzinome ein (Böcker et al., 2012; Kumar et al., 2005; Kiechle 2011). Sie tendieren zu multizentrischem, multifokalem und bilateralem Wachstum (Kumar et al., 2005; Böcker et al., 2012). Als diffuser, selten palpabler Tumor mit nur geringen Stromaanteilen sind lobuläre Karzinome oft schwer zu diagnostizieren und imponieren klinisch größer (Silverstein et al., 1994). Es resultiert ein höheres Risiko inadäquater Schnittränder (27-29% in der 1.; 17% in der zweiten Operation) (van N. den Broek et al., 2007; Mann et al., 2010).

### **1.3 Präoperative Bildgebung**

Essentiell für eine präzise Exzision ist eine exakte präoperative Bildgebung der Läsion. Je genauer diese ist, desto sicherer kann eine R0-Resektion erreicht werden. Sonographie, Mammographie und die Magnetresonanztomographie (MRT) unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Sensitivität und Spezifität (Meier-Meitinger et al., 2012; Hieken et al., 2001; Dillon et al., 2007; Schelfout et al., 2004) (Vgl. Tab. 1).

Die Sonographie ist flexibel und kostengünstig in der Lage, das Wachstumsmuster und die Metrik einzuschätzen (van Pleijhuis et al., 2009). Kleine, solide Herde werden sehr exakt im Brustultraschall verzeichnet, doch die Sensitivität reduziert sich bei extensiven DCIS-Komponenten (Tresserra et al., 1999; Schlossbauer et al., 2008).

Die Spezifität wird mit 80% angegeben (Gerhardus et al., 2005).

Die Mammographie hat sich als flächendeckendes Screening-Instrument etabliert. Nach den interdisziplinären S3-Leitlinien für Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms sollte sie bei klinisch auffälligem Befund ab dem 40. Lebensjahr durchgeführt werden (St. Gallen Consensus 2012).

Dershaw et al. untersuchte retrospektiv die mammographische Detektionsrate bei Mammakarzinomen mit intraduktalen Komponenten. Bei einem ausschließlichen Vorkommen von DCIS wurden diese in bis zu 68% der Befunde detektiert – bei einer Koinzidenz mit invasiven Anteilen sank die Sensitivität jedoch auf 30% ab. Durch technische Weiterentwicklungen steigerten sich die Angaben zur Sensitivität und Spezifität der Mammographie auf bis zu 94% und 93% (Schlossbauer et al., 2008; Rauscher et al., 2008; Gerhardus et al., 2005). Sie ermöglicht die Angabe der Tumorgröße und dessen Grenzen ebenso wie die Erfassung von Informationen zu Multizentrität, -fokalität und Mikroverkalkungen (Dershaw und Kinne, 1989; Shin et al., 2012b). Wurden letztere präoperativ entdeckt, so erhöht sich das Risiko einer R1-Situation (36% versus 11%) (Reedijk et al., 2012). Nachteil der Mammographie ist, dass auffällige Herdbefunde durch die Kompression der Brust und den variierenden Abstand zum Film schwer lokalisier- und nachvollziehbar sein können (Boyd NF et al., 2007). Da 10-20% der duktaalen Karzinome keine Mikroverkalkungen ausbilden und bei einer hohen mammographischen Dichte die Sensitivität der Mammographie absinkt (Boyd NF et al., 2007), wird in diesen Fällen eine ergänzende Sonographie empfohlen. Sie gilt als Zusatzuntersuchung zur Abklärung klinisch oder mammographisch unklarer, nicht palpabler Befunde (Ikeda und Andersson, 1989; Lehman et al., 2007; St. Gallen Consensus 2012; Nothacker et al., 2009).

Sono- und Mammographie unterschätzen tendenziell die Ausdehnung der Herdbefunde, da diffuse und multifokale/-zentrische Läsionen durch sie limitiert dargestellt werden können und die mammographische Projektionsrichtung selten dem maximalen Tumordurchmesser entspricht (Deurloo et al., 2006; Meier-Meitingner et al., 2012; Schelfout et al., 2004; Hieken et al., 2001; Dillon et al., 2007; Reedijk et al., 2012).

Der Einsatz einer präoperativen MRT wird unter konkreten Untersuchungssituationen empfohlen (St. Gallen Consensus 2012; Lawrence 2010; Sardanelli 2010a; Linda et al., 2008). Es gilt, dass sie als Ergänzung zur "Optimierung der lokoregionären Ausbreitung" in Einzelfällen zur therapeutischen Entscheidungshilfe beitragen kann. Voraussetzung ist, dass "die Möglichkeit einer MRT-gestützten Intervention vorhanden ist", um eine unnötige Erweiterung der BET durch „willkürliche Über- und Unterschätzung“ zu vermeiden (St. Gallen Consensus 2012). Ursächlich für letztere sind das Vorkommen von LCIS, benignen Läsionen, einer Neoangiogenese, duktalem Komponenten und Fibrose (Shin et al., 2012a; van der Schouten Velden et al., 2009; Kumar et al., 2006).

Die Reliabilität bezüglich der Detektion der intraduktalen Komponenten durch eine MRT werden kontrovers diskutiert (Sardanelli et al. 2010b; Houssami et al. 2008; Hata et al., 2004; van der Schouten Velden et al., 2009; van Goethem et al., 2007).

Eine MRT wird empfohlen bei Verdacht auf ein multifokales oder -zentrales Wachstum und bei einer Größendiskrepanz über einem Zentimeter in Sono- und Mammographie. Weiterhin eignet ihr Einsatz bei jungen Frauen mit dichtem, fibroglandulärem Brustgewebe und lobulären oder Hochrisiko-Karzinomen. In diesen Fällen bietet sie wichtige Informationen zur therapeutischen Entscheidungsfindung (Sardanelli 2010b, Sardanelli 2010a; Schelfout et al., 2004; Lord et al., 2007; Blair et al., 2006; Bhattacharyya et al., 2008).

Die Vorteile einer MRT werden auch von Mann et al. hervorgehoben (2010), der den Effekt eines präoperativen Einsatzes auf die Nachresektions-Rate von lobulären Karzinomen untersuchte. Sie reduzierte sich durch Einsatz der MRT von 27% auf 9% (relative Risikoreduktion über 50%) bei einer geringeren Rate an Mastektomien.

Schlossbauer et al. erachtet sie als sinnvolle Erweiterung der präoperativen Bildgebung (2008). In einer systematischen Vergleichsstudie zur Wertigkeit der

bildgebenden Verfahren in der Mammadiagnostik von Hochrisikopatientinnen untersuchte er die genannten drei Standard-Modalitäten. Die MRT detektierte Herdbefunde mit der größten diagnostischen Genauigkeit und Sensitivität, verglichen mit Sono- und Mammographie. Bedingt durch die hohe Sensitivität von 71-100% bei einer geringeren Spezifität von 81-97% (Schlossbauer et al., 2008; Gerhardus et al., 2005) wurden 32-55% aller malignen, okkulten Herdbefunde ausschließlich durch die MRT entdeckt. Dies führte jedoch, verglichen mit der Mammographie, 3-4 Mal häufiger zur Biopsie benigner Läsion (Schlossbauer et al., 2008; Sardanelli, 2010b).

**Tabelle 1: Wertigkeit der MRT verglichen mit Sensitivität und Spezifität der Sono- und Mammographie zur Diagnostik des Mammakarzinom**

<b>MRT</b>		<b>Quelle</b>
Sensitivität	71-100%	Schlossbauer '08; Gerhardus '05
Spezifität	81-97%	
Erkennen multizentrischer Läsionen	18%	Elshof '10
Erkennen okkulter Läsionen	18-55%	Schlossbauer '08; Sardanelli '10; Elshof '10
Biopsie benigner Läsionen	3-4 x häufiger als bei der Mammographie	Schlossbauer '08
Positiv prädiktiver Wert	32-66%%	Houssami '08
lobuläres invasives Karzinom:		
- Nachresektionsrate ohne MRT	27%	Mann '10
- Nachresektionsrate mit MRT	9%	
<b>Sonographie</b>		
Sensitivität	13-65%	Schlossbauer '08; Gerhardus '05
Spezifität	80%	Tresserra '99
<b>Mammographie</b>		
Sensitivität	30-94%	Schlossbauer '08; Rauscher '08;
Spezifität	61-93%	Gerhardus '05

Aufgrund der individuellen Vor- und Nachteile wird eine Kombination der verschiedenen Techniken mit anschließender Biopsie zur Diagnosesicherung und Optimierung der präoperativen Planung empfohlen.

#### 1.4 Intraoperative Tumorlokalisation

Karzinome des Brustdrüsenparenchyms imponieren erst ab einer Größe von 1,5-2 cm als palpabler Herdbefund (Anees B. Chagpar et al., 2006). Viele Läsionen oder kleinere Satellitenherde sind klinisch okkult, doch in der Bildgebung bereits sichtbar. Die Drahtmarkierung (per Ultraschall, Mammographie oder MRT) wird in diesen Fällen als leitliniengerechter Standard der intraoperativen Tumorlokalisation verwendet (Albert et al., 2008) und ist im klinischen Alltag fest etabliert. Trotz der präoperativen Markierung treten positive Absetzungsrän­der in 14-42% auf. Diese Studien werten jedoch bereits ein Abstand von 3 mm als „positiv“ (Postma et al., 2012; Medina-Franco et al., 2008; Chadwick DR und Shorthouse AJ, 1997; Burkholder et al., 2007). Kritisiert wird die Drahtmarkierung unter anderem durch Rick und Pleijus et al. (2009), da keine dreidimensionale Darstellung der unterschiedlichen, stark variierenden Ausbreitung des nicht palpablen Befundes möglich sei. Weiterhin könne sich der Draht dislozieren oder verformen.

Neue Modalitäten der intraoperativen Tumorlokalisation wie die „Radioguided Occult Lesion Localization“ (ROLL) werden derzeit neben dem intraoperativen Brustultraschall und der Fluoreszenztomographie auf ihre klinische Anwendbarkeit hin überprüft (Vgl. 4.4) (Postma et al., 2012; Medina-Franco et al., 2008; Ale A et al., 2013; van Pleijhuis et al., 2009; Kumar und Alavi, 2004).

## **1.5 Intraoperative Schnittrandbestimmung**

Eine intraoperative Schnittrandbestimmung wird regelmäßig im Rahmen einer BET durchgeführt. Intraoperativ können Informationen über den Resektionsstatus gewonnen werden. Der histopathologische Schnellschnitt und die radiologische Kontrolle des Präparates stellen dabei die am häufigsten eingesetzten Verfahren dar. Ein Überblick ihrer diagnostischen Wertigkeit zeigt *Tab. 2*.

Bei einem intraoperativen Schnellschnitt wird das Exzidat eingefroren, aufbereitet und durch einen Pathologen hinsichtlich der Dignität, der Größe und der Ausdehnung einschließlich des Randstatus beurteilt (Rodolfo Laucirica, 2005; Rogers et al., 1987; St. Gallen Consensus 2012). Leitliniengerecht sollte das Verfahren nur durchgeführt werden, wenn die Möglichkeit einer intraoperativen Konsequenz im Sinne einer Nachresektion vorhanden ist. Kritisiert werden die Ausbildung von Artefakten, die

Kosten sowie die Beanspruchung von durchschnittlich 30 min zusätzlicher Operationszeit (Rodolfo Laucirica, 2005; Riedl et al., 2009).

Studien beschreiben eine Absenkung der Nachresektions-Rate auf 9-19,3% (Jorns et al., 2012; Esbona et al., 2012; Shin et al., 2012b; Weber et al., 2008). Die Sensitivität eines Schnellschnittes beträgt 58-100% bei einer Spezifität von 78-100%, falsch-positive Werte werden meist durch atypische Zellen und Artefakte verursacht. Sie treten in 0,03-22% auf (Olson et al., 2007; Esbona et al., 2012; van Pleijhuis et al., 2009; Weber et al., 2008; Mendonça Munhoz A et al., 2009). Der tatsächliche Nutzen dieses Verfahrens wird diskutiert (Shin et al., 2012a; Cabioglu et al., 2007; Novita et al., 2012).

Dichtes Drüsengewebe, nicht palpable Tumore sowie Mikroverkalkungen und der Einsatz neoadjuvanter systemischer Therapien führen zu falsch-negativen Ergebnissen (Olson et al., 2007; Esbona et al., 2012; Rogers et al., 1987; Riedl et al., 2009). Der endgültige Status des Schnittrandes wird an dem in Paraffin eingebetteten Exzidat evaluiert, dies entspricht dem heutigen Standard (St. Gallen Consensus 2012). Diese Prozedur beansprucht mehrere Tage (Rodolfo Laucirica 2005; Olson et al., 2007).

Insbesondere bei Vorliegen suspekter Mikroverkalkungen wird die Präparateradiographie angewendet (Fischer und Hermann 2003). Dabei wird das markierte Präparat, je nach Verfahren, komplett in zwei Ebenen oder in einzelne Scheiben geschnitten geröntgt. Somit können intra- und präoperative Aufnahmen verglichen und gerade bei okkulten Befunden Informationen zur Lokalisation, der Ausdehnung und dem Randstatus erhoben werden (McCormick et al., 2004; Cabioglu et al., 2007; Chagpar et al., 2003, Chagpar et al., 2003; Rubio et al., 2000; Oakley und Going 1995). Durch die Möglichkeit der sofortigen Nachresektion bei einer R1-Situation konnten Studien eine Reduktion der Zweitoperationen auf 5-37,1% belegen (McCormick et al., 2004; Cabioglu et al., 2007; Chagpar et al., 2003; Butler-Henderson et al., 2014; Weber et al., 2008; Bathla et al., 2011).

Durch atypische, nicht nekrotisierende DCIS, die radiologisch nicht darstellbar sind und in 10-20% auftreten, stößt das Verfahren an seine Grenzen (Ikeda und Andersson, 1989; Chagpar et al., 2003). Der positiv prädiktive Wert beträgt bis zu 98% bei einem



negativ prädiktiven Wert von nur 32%. Die Sensitivität und Spezifität werden mit 60-62% und 60-95% angegeben (Graham R.A. et al., 1994; Weber et al., 2008).

Alternative Methoden der intraoperativen Überprüfung des Schnittrandes (u.a. „Imprint cytology“, sonographische Darstellung) werden auf ihren klinischen Nutzen hin überprüft (Vgl. Kapitel 4.5).

**Tabelle 2: Diagnostische Wertigkeit des Schnellschnittes und der Präparateradiographie zur intraoperativen Schnittrandbeurteilung**

<b>Schnellschnitt</b>		<b>Quelle</b>
Sensitivität	58-100%	Esbona '12; Pleijhuis '09; Olson '07; Weber '08 Munhoz '09; Butler-Henderson '14
Spezifität	78-100%	
positiv prädiktiver Wert	91,94%	
negativ prädiktiver Wert	98,32%	
falsch positiver Wert	0,03-22%	Shin '12; Riedl '09; Olson '07
falsch negativer Wert	5-9%	
Nachresektionsrate	9-19,3%	
<b>Präparateradiographie</b>		Jorns '12; Shin '12; Esbona '12; Weber '08
Sensitivität	60-62%	
Spezifität	60-95%	Graham '94
positiv prädiktiver Wert	98%	Weber '08
negativ prädiktiver Wert	32%	Chagpar '03; Ikeade '98
falsch negativer Wert		
Nachresektionsrate	5-37,1%	u.a. Butler-Henderson '14; Bathla '11; Weber '08; Chagpar '03

## 1.6 Veränderungen der Anforderungen an eine R0-Resektion

Die Definition adäquater Absetzungsrän­der und einer R0-Situation im Rahmen einer BET sind seit Jahren Gegenstand internationaler Diskussionen (Vgl. Tab. 3). Pittinger et al. definierte 1994 einen Abstand von 3 mm als ausreichend (Pittinger et al., 1994). Daraufhin entwickelte Silverstein et al. 1996 den "Van Nuys Pathology Index" (VNPI) mit dem Ziel, durch die Klassifikation des DCIS eine Prognose hinsichtlich möglicher Lokalrezidive zu erstellen (2008). Dieser Index setzt sich aus der Tumorg­röße, dem Abstand zum Schnittrand sowie dem histopathologischen Grading zusammen. Mit steigendem VNPI-Score steigt das Rezidivrisiko. Ein signifikanter Unterschied wurde festgestellt für >10 mm verglichen mit 1-9 mm Resektionsabstand. In Abhängigkeit davon variiert die operative Empfehlung. Seit der Entwicklung des VNPI wurde die Notwendigkeit dieses großen Abstandes kritisch hinterfragt. Unter anderem scheint es

mit Hilfe des synergistischen Effektes einer adjuvanten Radiotherapie keinen Zusammenhang zwischen einem weiteren Sicherheitsabstand und einer geringeren Rezidivrate zu geben (Singletary, 2002; Zavagno et al., 2008; Morrow und Katz, 2012; Dunne et al., 2009). Retrospektive Studien konnten keinen Nachteil einer BET gegenüber einer Mastektomie nachweisen. Abdulkarim et al. sieht sie sogar durch die zusätzliche Anwendung adjuvanter Therapieverfahren im Vorteil bei zugleich besserem kosmetischem Resultat (5-Jahres-Lokalrezidivrate (5-J-LRR)): 96% BET; 90% Mastektomie) (Abdulkarim et al., 2011).

2004 ergab die „Studie 06“ des „National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project“ (NSABP), dass tumorfreie Ränder im Rahmen einer R0-Resektion bei einer BET gegeben seien, sobald der Schnittrand frei von malignen Zellen ist (Fisher et al., 2002). Im Jahr 2007 beobachtete Dillon et al. Residualkarzinome in 17% bei 2-5 mm und 64% bei 1-2 mm Abstand. Er empfahl daraufhin einen Mindestabstand von 5 mm (Dillon et al., 2007). Die Empfehlung des NSABP bestätigten andere Studien mehrfach (Singletary 2002; Fisher et al., 2002; Morrow et al., 2012; Park et al., 2000; Houssami et al., 2014; Revesz und Khan 2011).

McCahill et al. folgend erhöhten sich die Lokalrezidivraten bei < 1 mm Abstand deutlich, bei 2-5 mm wurde kein Einfluss auf die Lokalrezidivrate nachgewiesen. Er schließt darauf, dass die Lokalrezidivraten hier vorrangig multifaktoriell durch die Tumorbiologie bestimmt (2011) sind. Wang et al. wiederum sprach sich, basierend auf einer aus 21 Studien bestehenden Metaanalyse im Jahr 2012, für einen Resektionsabstand von 10 mm bei DCIS aus (2012), wohingegen in der internationalen Literatur zum aktuellen Zeitpunkt 2 mm empfohlen werden (Morrow 2009; Bauerfeind 2011; St. Gallen Consensus 2012; Dunne et al., 2009; Freedman et al., 1999).

Unklar blieb, ob eine Differenzierung zwischen intraduktalem und invasivem Karzinom erfolgen sollte.

Bei bestehender Diskussion unterliegt die Einschätzung einer histopathologischen R0-Situation, mit konsekutiver Nachresektion, der Erfahrung des verantwortlichen Chirurgen auf Grundlage der mikro- und makroskopischen Begutachtung und präoperativen Befunden (Azu et al., 2010).

## **1.7 R1-bedingende Faktoren**

Positive oder knappe Absetzungsränder sind multifaktoriell verursacht. DCIS stellen ebenso durch ihr diskontinuierliches Wachstum als auch aufgrund des möglichen Übergangs in ein invasives Karzinom (Kiechle 2011; Kumar et al., 2005) einen besonderen Risikofaktor dar.

Bis zu 48-59% aller Nachresektionen erfolgen aufgrund intraduktaler Komponenten (Morrow 2009; Neuschatz et al., 2002; Chagpar et al., 2003; Cheng et al., 1997). Bei Vorliegen von DCIS/EIC steigt das Risiko einer R1-Resektion mit der Größe, den extensiven Begleitkomponenten und einem aggressiveren Grading (St. Gallen Consensus 2012; Dunne et al., 2009; Morrow, 2009; Freedman et al., 1999; Zavagno et al., 2008; Dillon et al., 2007; Wang et al., 2012; Wazer et al., 1999).

Darüber hinaus stellen auch Multifokalität und –zentrität (Reedijk et al., 2012; Lovrics et al., 2010; Sheikh et al., 2011a; Shin et al., 2012b; Meier-Meitingner et al., 2012; Waljee et al., 2008) sowie die Tumorgröße (Reedijk et al., 2012; Lovrics et al., 2010; Shin et al., 2012b; Meier-Meitingner et al., 2012; Dillon et al., 2007; Cellini et al., 2004; Sioshansi et al., 2012) bekannte ursächliche Einflussgrößen dar. Mit der Varianz des histologischen Subtyps und dem Grading geht ein unterschiedliches Ausbreitungsmuster einher. Ein disseminiertes Wachstum kann einen Risikofaktor darstellen (Reedijk et al., 2012).

Der Einfluss der Tumorbiologie auf die operative Empfehlung zur Erlangung eines R0-Status wird in *Tab. 3* dargestellt (Ciocca RM et al., 2008; Dillon et al., 2007; Dunne et al., 2009; Freedman et al., 1999; Keskek et al., 2004; Lord et al., 2007; McCormick et al., 2004; Michael et al., 2011; Olson et al., 2007; Pilewskie et al., 2014; van Vos et al., 1997; Veronesi et al., 2002; Weinberg et al., 2004).

Sheikh et al. widmete sich dem Zusammenhang zwischen positiven Absetzungsrändern in Abhängigkeit zu ihrer Lokalisation (2011b). Die Begrenzung nach anterior und posterior wurde gehäuft beobachtet, doch scheint dies durch die anatomischen Resektionsgrenzen begründet.

Die Anzahl der befallenen Schnittränder wird in einigen Studien als Risikofaktor angegeben (Dillon et al., 2007; Swanson et al., 2002; Park et al., 2000).

Analysen weiterer Faktoren, wie der Tumorlokalisierung, einer Lymphknoteninvasion oder ein Lymph-/Gefäßeinbruch, führten zu keinen eindeutigen Ergebnissen (van N. den Broek et al., 2007; Dillon et al., 2006; Sioshansi et al., 2012; Sheikh et al., 2011b).

Die Relevanz des Risikofaktors „Alter“ ist nicht hinreichend bestätigt. Studienabhängig

wird er als irrelevant (Sheikh et al., 2011a), aufgrund der häufiger durchgeführten BET vor allem bei jungen Patientinnen als risikobehaftet (Sheikh et al., 2011b; Cellini et al., 2004; Wazer et al., 1999) oder bei älteren Patientinnen mit positivem Lymphknotenbefall als ursächlich für befallene Schnittränder angesehen (Waljee et al., 2008).

Da die Kenntnis über die Metrik und das Wachstumsmuster eines Herdbefundes essentiell sind für dessen präzise Exzision, werden auch Größendifferenzen in der präoperativen Bildgebung als unabhängige Risikofaktoren gewertet (Shin et al., 2012b). Dies gilt aufgrund des oft diffusen Wachstumsmusters gerade bei lobulären Karzinomen (Sheikh et al., 2011a; Shin et al., 2012b; Waljee et al., 2008; Keskek et al., 2004; Meier-Meitinger et al., 2012; Luu et al., 1999).

**Tabelle 3: Einfluss der Tumorbiologie auf die operative Empfehlung zur Erlangung eines R0-Status**

Faktor	n=	5J-Lr-Rate	p-Wert	OR (5-95%-KI)	Empfehlung	Quelle
<b>pT</b>	303		0,008		ME falls pT>21 mm	u.a. Keskek '99
<b>Multifokalität</b>	607		<0,001	10,9 (5,8-21,0)	gegebenenfalls ME	u.a. Meier-Meitinger '12
<b>LIC</b>	714		0,008	2,73 (1,39-5,36)	gegebenenfalls ME	Walljee '08
<b>LCIS</b>	2894	6%	NS		BET	Ciocca '08
<b>DIC 1 mm</b>	533	7%	NS		BET	Park '00
<b>&lt;3 mm</b>	161	3%			BET	Pittinger '94
<b>DCIS – Entfernung zu Schnittrand</b>						
1 mm	1239	10,4%	<0,05	2,89 (1,3-8,1)	2 mm	Dunne '09
2 mm	207	5,8%	NS	1,51 (0,51-5,0)	Abstand	Morrow '09
	1262	7%	<0,05		2 mm	Freedman '99
<3 mm	1520		<0,005	1,96 (1,23-3,14)	Abstand	Zavagno '08
>5 mm	135		0,03	6,67 (1,84-37,85)		Dillon '07
10 mm	7564			0,46 (0,29-0,69)	2 mm Abstand	Wang '12
					5 mm Abstand	
					10 mm Abstand	
<b>HER2 positiv</b>	500		0,02	2,8 (1,3-5,9)	gegebenenfalls ME	u.a. Meier-Meitinger '12

5J-Lr-Rate=Lokalrezidivrate nach 5 Jahren; NS=nicht signifikant; pT=Tumorgröße; LIC/DIC=Lobuläres/duktales invasives Karzinom; LCIS/DCIS=lobuläres/duktales Carcinoma in situ; ME=Mastektomie; BET = Brusterhaltende Therapie

## 1.8 Leitlinien bezüglich brusterhaltender Operation und Erreichen einer R0-Situation

Die deutschen Leitlinien bestätigen, dass im Rahmen einer BET negative Absetzungsränder das Risiko eines Lokalrezidives reduzieren. Uneinigkeit besteht in der exakten Definition des Sicherheitsabstandes. Die interdisziplinäre S3-Leitlinie zur Behandlung des Mammakarzinoms von 2012 empfiehlt einen mikroskopisch gemessenen Sicherheitsabstand von mindestens 1 mm für sowohl invasive als auch intraduktale Komponenten (St. Gallen Consensus 2012; Houssami et al., 2010). Bei Vorliegen einer extensiven DCIS-Komponente sei ein Abstand von 2 mm indiziert (Bauerfeind, 2011; St. Gallen Consensus 2012).

Die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) definiert keinen Mindestabstand aufgrund der immer stärker werdenden Evidenz, dass mit Hilfe (neo)adjuvanter Therapieverfahren eine suffiziente lokale Kontrolle auch bei knapp positiven Absetzungsrändern erreicht werden kann (Glögger 2012).

Zu beachten ist, dass der bestätigte lokale Effekt einer multimodalen Therapie nur bei gegebener R0-Situation erzielt wird (Houssami et al., 2014; Fisher B et al., 1989) bei der auch eine zusätzliche Gewebsexzision keinen Nutzen erbringt (St. Gallen Consensus 2012).

## **1.9 Hypothesen**

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, institutsspezifisch die Faktoren herauszuarbeiten, die zu einer oder mehrfachen Nachresektionen führen. Damit sollen Ansätze erarbeitet werden zur Verbesserung der R1-Problematik. Ziel ist es, die Nachresektionsraten beim frühen, operablen Mammakarzinom zu senken.

Die folgenden Hypothesen bilden die Grundlage der Bearbeitung des Themas:

- Die Nachresektionsrate beim operablen Mammakarzinom ist durch messbare und beeinflussbare Faktoren bestimmt.
- Es ist mit vertretbarem Aufwand möglich, die R1-Resektionsrate signifikant zu senken.
- Aus der Analyse und Identifikation der Risikofaktoren für eine R1-Resektion ergeben sich praktische Konsequenzen für die primäre Operationsplanung und um mehrfache Nachresektionen zu vermeiden.
- Lokale Sicherheit ist nicht gleichbedeutend mit onkologischer Sicherheit.

## **2 Material & Methoden**

## **2.1. Untersuchungsmaterial**

Die Untersuchung wurde monozentrisch durchgeführt. Es wurden retrospektiv die Daten von 222 Patientinnen aus den archivierten Unterlagen des interdisziplinären Brustzentrums (IBZ) des Klinikums rechts der Isar erfasst und analysiert. Einschlusskriterium war eine zwischen Januar 2008 und September 2011 erfolgte Diagnose eines Mammakarzinoms mit anschließender Operation und mindestens einer Nachresektion aufgrund einer R1-Situation. Der Fokus wurde auf den R1-charakterisierenden Herdbefund gelegt, nicht auf die einzelne Patientin. Das Kollektiv wies 263 Herdbefunde mit R1-Charakter auf. Definierend für eine R1-Situation waren Tumorzellen, die im endgültigen histopathologischen Befund mikroskopisch bis 2 mm an den Schnittrand heranreichten. Das Gesamtkollektiv wurde in weitere Kollektive unterteilt:

Primär wurde das Kollektiv mit histologisch gesicherten Residuen in der Nachresektion mit dem Kollektiv verglichen, in dem kein Tumorresiduum nachweisbar war.

Die zweite Analyse untersuchte, ob sich statistisch signifikante Faktoren für mehr als eine benötigte Nachresektion definieren ließen. Das Gesamtkollektiv wurde hinsichtlich der Anzahl an Operationen aufgeteilt. Das Kollektiv mit nur einer Nachresektion wurde demjenigen mit mehr als einer Nachresektion gegenübergestellt.

### **2.1.1 Untersuchungsparameter**

Erfasst wurden

#### **I. Relevante tumorspezifische Faktoren**

- histologischer Typ
- Vorhandensein einer EIC/DCIS-Komponente
- Multifokalität/-zentrizität (nach histopathologischem Befund)
- Metrik des Herdbefundes anhand des histopathologischen Berichtes (pT)
- Grading (G<sub>1-3</sub>)
- Tumorlokalisation
- Lymphknoten-Status (N1)
- Lymphgefäßeinbruch (L1)

- Gefäßeinbruch (V1)
- Vorhandensein und Ausmaß einer LCIS-Komponente
- Lokalisation und Anzahl befallener Schnittränder bei invasivem Karzinom (in der ersten Operation)
- Lokalisation und Anzahl befallener Schnittränder bei DCIS-Komponente (in der ersten Operation)

Als histologischer Typ wurde unterschieden zwischen duktalem, lobulärem sowie duktal-lobulärem invasivem Karzinom, DCIS und „divers gemischten“-Karzinomgruppen (NOS). Zusätzlich wurde erfasst, ob es sich um einen rein invasiven, einen ausschließlichen Carcinoma in situ-Herd oder um eine Mischform handelte.

Multifokalität/-zentrität waren gegeben, wenn histopathologisch mehrere Herdbefunde im ipsilateralen Exzidat beschrieben wurden, unabhängig davon ob nur ein Tumorherd oder alle randbildend waren. Die Erfassung multizentrischer Läsionen, also multipler Herdbefunde in mehreren Quadranten, erfolgte gemeinsam mit multifokalen Befunden.

Eine Lymphangiosis carcinomatosa stellte sich in zwei Fällen randbildend dar, sie wurde einem invasiven Karzinom zugeordnet. Da randbildende LCIS eine nur sehr kleine Fallzahl bildeten (n=4), wurden sie in der Auswertung der Daten nicht gesondert berücksichtigt, sondern unter randbildenden DCIS subsummiert. Bei 3,5% (n=9) wurden LCIS entweder nur stanzbioptisch, jedoch nicht mehr im Tumorpräparat, oder ausschließlich in den Exzidaten und nicht bereits präoperativ diagnostiziert. Diese Situationen zählten als „LCIS-positiv“.

Der Parameter „Grading“ bezieht sich auf die histologische Einteilung der invasiven Mamma-Karzinome, nicht auf Präkanzerosen. Im Falle einer gemischt nicht-invasiven und invasiven Situation beziehen sich Grading und histologischer Typ auf den invasiven Anteil. In 4,5% (n=12) stimmten der histologische Befund des Stanzbioptates und die postoperative Diagnose am Tumorpräparat nicht überein oder es waren seltene Formen gemischter Malignome. Dieses Kollektiv wurde als „divers gemischte Karzinome“ bezeichnet und analysiert. Ausnahme waren duktal-lobuläre Subtypen, sie stellten ein eigenes Kollektiv dar.



Im Rahmen der Operationsplanung erfolgte präoperativ die Erfassung der Größenausdehnung (per Sono-/Mammographie oder MRT) des Befundes. Um das gemessene Tumolvolumen (in  $\text{cm}^3$ ) zwischen den Modalitäten vergleichen zu können, wurden die Volumina der sich entsprechenden Herde voneinander subtrahiert. Differenzen zwischen den Bildgebungsmodalitäten konnten auf diese Weise erfasst werden. Kamen multifokale/-zentrische Herdbefunde vor, so wurden maximal drei Läsionen pro Brust in ihrer Größenausdehnung und Ausbreitung notiert (per Sono-/Mammographie oder MRT). Um die präoperative mit der endgültigen Metrik vergleichen zu können, wurde auch der randbildende Herd in seiner histopathologischen Ausdehnung (in  $\text{cm}^3$ ) erfasst.

## II. Relevante Faktoren für die primäre Operationsplanung

- Metrik des Herdbefundes anhand präoperativer Bildgebung
- Differenzen zwischen Sono-/Mammographie und MRT
- Modalität einer Drahtmarkierung (Sono-/Mammographie, MRT)
- Geplantes operatives Vorgehen (Segmentexzision, Quadrantenresektion, Hemi-/Mastektomie)
- Einfluss einer MRT-Bildgebung auf den bestehenden Operationsplan

In vier Fällen wurde die Drahtmarkierung durch eine Kombination von Sonographie mit jeweils der Mammographie oder MRT durchgeführt, sie wurden der Sonographie zugeordnet. Für eine aussagekräftigere statistische Auswertung wurde das unterschiedliche operative Vorgehen in den zwei Kollektiven „Segmentexzision“ und „Mastektomie“ (Quadrantenresektion, Hemi- und Mastektomie) zusammengefasst.

Zur intraoperativen Bestimmung eines karzinomfreien Schnittrandes wurde das entnommene Tumorpräparat entweder radiologisch per Präparateradiographie, histopathologisch per Schnellschnitt oder auch kombiniert untersucht. Wurden die Techniken nicht beansprucht, kann davon ausgegangen werden, dass in diesen Fällen außer Inspektion und Palpation keine intraoperative Kontrolle des Absetzungsrandes zur Anwendung kam. Ein intraoperativer R1-Status führte zur erneuten Gewebsexzision mit dem Ziel der Erlangung eines R0-Status. Dieses intraoperative Vorgehen wurde für die erste, für die R1-Situation ursächliche Operation exakt erfasst.

Alle nachfolgenden Operationen wurden dahingehend unterteilt, ob eine Präparateradiographie oder ein Schnellschnitt erfolgte.

III. Auf die Nachresektionen bezogene Parameter anhand des histopathologischen Berichtes

- Operatives Vorgehen (Segmentexzision, Mastektomie, Teilresektion der Pectoralis-Muskulatur, Resektion des Nippel-Areola-Komplex)
- histologisches Ergebnis (Residuen?)
- Metrik der Residuen in  $\text{cm}^3$
- Metrik des resezierten Gewebes pro Operation/gesamt in  $\text{cm}^3$
- Anzahl befallener Schnittländer in den darauf folgenden Nachresektionen
- Multizentrität/-fokalität

### **2.1.2 Fehlende Werte**

Bis auf wenige Ausnahmen (n=4; 1,52%) führte das IBZ des Klinikum rechts der Isar die Diagnosestellung, die Operationen und alle weiteren Therapien durch. Eine in den

nachfolgenden Betrachtungen von der Gesamtanzahl 263 abweichende Angabe erklärt sich durch fehlende Werte oder nicht durchgeführte Untersuchungen (Vgl. Tab. 4a).

In 24 von 263 (8 bi-; 16 multifokale Herdbefunde) Fällen war es anhand des histopathologischen Berichtes nicht möglich, den als R1-beschriebenen Herd zu identifizieren. In diesen Situationen floss der größte gemessene Herd mit in die Analyse ein.

Nach erstmaliger Operation enthielt der histopathologische Bericht in 19 sowie bei weiteren Nachresektionen in 42 Fällen keine exakte Größenangabe. Diese Fälle wurden als „metrisch nicht erfasst“ notiert.

Bildmorphologisch waren retrospektiv vereinzelt keine exakten metrischen Angaben, sondern ausschließlich deskriptive Beschreibungen der auffälligen Gewebeverdichtungen vorhanden. Eine detaillierte Auflistung der präoperativ nicht erfassten Herdbefunde findet sich in *Tab. 4b*.

Non-mass-Enhancements gingen nicht in die Wertung eines Herdbefundes ein. Diese in ihrer Ausdehnung nicht erfassten Raumforderungen wurden in der statistischen Auswertung nicht berücksichtigt. Bei einer Patientin stellte das Karzinom einen Zufallsbefund im Rahmen einer Galaktographie dar, die präoperative Bildgebung fand daher reduziert statt.

**Tabelle 4a: Übersicht über die retrospektiv nicht vollständig ermittelbaren Faktoren aufgrund fehlender Werte**

Datensatz	n= vorhandene Daten	n= fehlende Daten	Grund
Anzahl der Nachresektionen	262	1	nicht im IBZ (n=1)
LK-Status positiv/negativ	247	16	n.a.

<b>MRT vorhanden ja/nein</b>	261	2	primäre Operation nicht im IBZ
<b>Änderung der primären Operationsplanung bedingt durch einen MRT-Befund ja/nein</b>	256	7	primäre Operation nicht im IBZ (n=3) n.a. (n=4)
<b>Detektion des 1. Herdbefundes:</b>			
- sonographisch	240	23	n.a.(n=1); nicht im IBZ (n=2) Galaktographie (n=1) metrisch nicht erfasst (n=19)
- mammographisch	184	79	n.a. (n=4) Galaktographie (n=1) metrisch nicht erfasst (n=74)
- in der MRT	129	132	n.a. (n=114) nicht im IBZ (n=2) metrisch nicht erfasst (n=16)
<b>Ausbreitungsbestimmung des Herdbefundes:</b>			
- sonographisch	257	6	n.a. (n=3); nicht im IBZ (n=2) Galaktographie (n=1)
- mammographisch	256	7	n.a. (n=3); nicht im IBZ (n=3) Galaktographie (n=1)
- in der MRT	148	115	n.a. (n=113) nicht im IBZ (n=2)
<b>Modalität der verwendeten Drahtmarkierung (Sono-/Mammographie; MRT) in 1.Op</b>	259	4	n.a. (n=1) nicht im IBZ (n=3)
<b>Intraoperatives Vorgehen (Schnellschnitt, Präparateradiographie) in der 1.Op</b>	258	5	n.a. (n=2); nicht im IBZ (n=3)
<b>Histopathologische erfasste Metrik des Herdbefundes nach der 1.Op:</b>			
- invasives Karzinom	176	6	n.a.
- DCIS	169	13	n.a.
<b>Anzahl der befallenen Schnittträger in 1. / 2. / 3. Operation:</b>			
- DCIS	262 / 262 / 261	1 / 1 / 2	n.a.
- invasives Karzinom	262 / 262 / 261	1 / 1 / 2	n.a.
<b>histopathologische Metrik der Residuen (Nachresektionen) erfasst/nicht erfasst</b>	221	42	n.a. (n=17) entweder invasives Karzinom oder DCIS beschrieben (n=25)
<b>Volumen des entnommenen Gewebes:</b>			
- nach 1.Operation	257	6	n.a. (n=5), nicht im IBZ (n=1)
- insgesamt	257	6	n.a. (n=5), nicht im IBZ (n=1)
<b>Histopathologischer Bericht identifiziert den R1-ursächlichen Herd nicht (1.Op):</b>			
- bifokal		8	n.a.
- multifokal		16	n.a.

**Tab 4b: Übersicht der präoperativ metrisch nicht erfassten Herdbefunde in der Sonographie, Mammographie und in der MRT**

	Sonographie; n=	Mammographie; n=	MRT; n=
<b>Mikrokalk</b>	2	39	
<b>Herdbefund</b>	4	11	7
<b>NOS</b>	12	23	7
<b>Remission</b>	1	1	2

<b>metrisch nicht erfasster Zweitbefund</b>	9	10	21
<b>Gesamt</b>	28	84	37

NOS=not other specified; Remission=post Chemotherapie

## 2.2 Methodik und statistische Auswertung

Die statistische Datenanalyse und das Erstellen von Diagrammen wurden mit dem Programm „IBM Statistics SPSS 20“ durchgeführt, sowie mit Microsoft Excel 2010. Für den statistischen Vergleich der gebildeten Kollektive kam der Chi<sup>2</sup>-Test für nominal und ordinal verteilte Daten und der Mann-Whitney-Test für intervall-skalierte Daten zur Anwendung. Das Signifikanzniveau betrug  $\alpha=0,05$ .

Die Analyse beider Kollektive war identisch in ihrem Vorgehen. Faktoren, welche im Chi<sup>2</sup>-/Mann-Whitney-Test mit  $p \leq 0,05$  statistisch signifikant waren, wurden erneut durch ein lineares Regressionsmodell daraufhin geprüft. Für bestehende Faktoren wurde anschließend ein multivariates logistisches Regressionsmodell entwickelt.

Aus rechentechnischen Gründen treten geringfügige Rundungsdifferenzen auf.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Gesamtkollektiv

In der vorliegenden Analyse wurden die Daten von 263 als R1-charakterisierten Herdbefunden bei 222 Patientinnen ausgewertet. Das entspricht der Anzahl aller R1-Situationen, die zwischen Januar 2008 und September 2011 am interdisziplinären Brustzentrum des Klinikum rechts der Isar auftraten. Bei 1030 invasiven und nicht-invasiven Mammakarzinomen, die in diesem Zeitraum operiert wurden entspricht dies einer R1-Rate von 25,53 %.

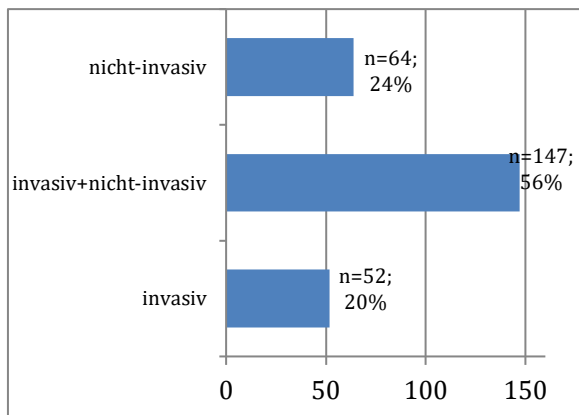
Das Gesamtkollektiv bestand aus Patientinnen mit 56% (n=147) gemischt invasiven und nicht-invasiven sowie 20% (n=52) mit rein invasiven Karzinomen. In 24% (n=64) zeigten sich DCIS (Vgl. Abb. 1). LCIS stellten in 13,7% (n=36 der Herdbefunde) Teildiagnosen dar, diese waren jedoch nur in 1,5% (n=4) randbildend. Sie wurden den randbildenden DCIS zugeordnet, da sie aufgrund der geringen Anzahl keine statistische Aussagekraft besaßen.

Histologisch gesichert teilten sich die invasiven Karzinome zu 44% (n=117) in den duktalem und zu 11% (n=29) in den lobulären Typ auf (Vgl. Abb. 2).

29% (n=76) aller R1-Herdbefunde wiesen ein extensives DCIS-Wachstum auf. 10% (n=26) der DCIS befanden sich karzinombegleitend in der Randzone und 14% (n=37) innerhalb des invasiven Karzinoms (Vgl. Abb. 3). Aus 263 randbildenden Herdbefunden bildeten G<sub>2</sub>-Tumore die größte Gruppe mit 46,4% (n=122), gefolgt von 35,3% (n=93) high-grade G<sub>3</sub>- sowie 18,3% (n=48) low-grade G<sub>1</sub>-Karzinomen. Nodalpositivität trat in 35,6% (n=88), Lympheinbrüche in 8,7% (n=23) und Gefäßeinbrüche in 0,8% (n=2) auf.

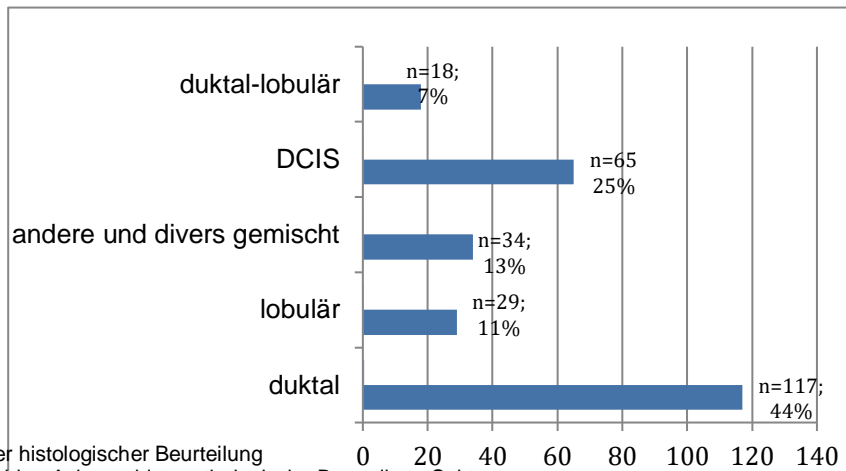
Die überwiegende Lokalisation der R1-bildenden Herde war zu 35,7% (n=94) cranio-lateral bei mit 34,3% (n=90) fast ebenso vielen quadranten-übergreifenden Befunden. Cranio- wie caudo-medial waren mit 12,9 (n=34) und 11,4% (n=30) annähernd gleich verteilt, caudo-laterale Herde kamen in 5,7% (n=15) vor.

Abbildung 1: Verteilung der invasiven und nicht-invasiven Karzinome im Gesamtkollektiv (n=263)



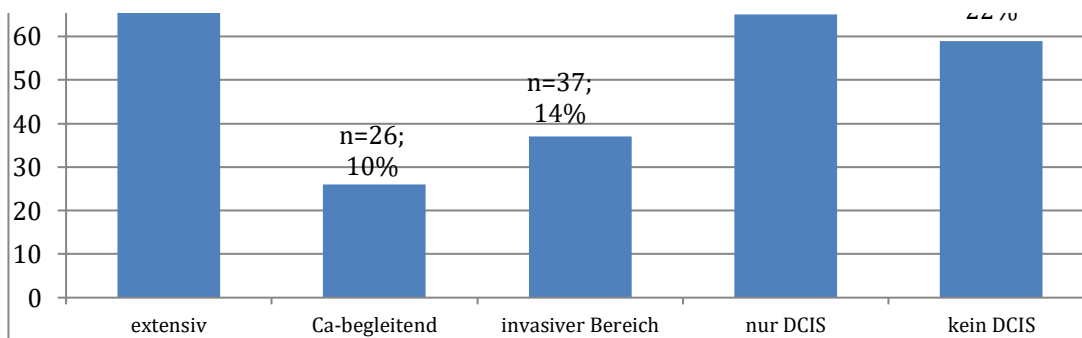
nach endgültiger histologischer Beurteilung  
 invasiv = invasives Karzinom, nicht-invasiv = Carcinoma in situ  
 x-Achse = Anzahl, y-Achse = histopathologische Beurteilung

Abbildung 2: Verteilung der histologischen Subtypen im Gesamtkollektiv (n=263)



nach endgültiger histologischer Beurteilung  
 x-Achse = Anzahl, y-Achse = histopathologische Beurteilung Subtypen  
 n=76;

Abbildung 3: Ausmaß der DCIS-Komponenten anhand des histopathologischen Berichtes der R1-Resektionen (n=263)



x-Achse = DCIS-Komponenten; y-Achse = Anzahl; Ca-begleitend=Karzinom-begleitend  
 invasiver Bereich=DCIS im Bereich des invasiven Tumor,

Die MRT war Bestandteil der

präoperativen Bildgebung in 49% (n=129). In 86 dieser Situationen (34% aller Patientinnen mit MRT) wurde der zuvor bestehende Operationsplan auf Basis der zusätzlich gewonnenen Informationen (Metrik, Herdzahl) verändert. In zwei Fällen fand die erste Operation nicht im IBZ statt. Postoperativ kam die MRT in 8% (n=20) zum Einsatz, indes wurden in nur einem Fall verbliebene Residuen erkannt. Eine genaue Übersicht zum Einsatz der MRT-Bildgebung ist der *Tab. 5 a-c*) zu entnehmen.

Die Diagnose eines multifokalen/-zentrischen Karzinoms wurde präoperativ in 24% (n=63) gestellt. Histopathologisch hingegen wurde diese in 33,8% (n=89) nach der ersten Operation nachgewiesen, also 10% häufiger als präoperativ angenommen. Die zweite Operation (= Nachresektion) ergab in weiteren 12,9% (n=34) mehr als einen Herdbefund (im selben Quadranten oder quadrantenübergreifend).

Die in der Bildgebung erfolgte Ausbreitungsbestimmung war in der Sonographie (53,6%; n=141) ebenso wie in der Mammographie (65,8%; n=173) überwiegend unifokal. Fand ergänzend eine MRT statt, so ergab diese zu 20,5% (n=54) unifokale, zu 19% (n=50) multifokale Herdbefunde (*Vgl. Abb. 4*). Diese Ergebnisse führten in 213 Situationen (81%) zu einer primären Segmentexzision in der ersten Operation, verglichen mit 13,7% (n=36) der randbildenden Herde, die primär abladiert wurden und 5,3% (n=14) mit einer Quadranten- oder Hemimastektomie.

Der prozentuale Anteil der Mastektomien steigerte sich von 24,3% (n=64) in der ersten auf 66,7% (n=30) in der zweiten Nachresektion. Entsprechend verringerte sich die Anzahl an Segmentexzisionen von 64,3% (n=169) auf 17,8% (n=8).

**Tabelle 5a-c): Anzahl der durchgeführten MRT-Bildgebungen und deren Einfluss auf eine Änderung des primären Operationsplanes (Gesamtkollektiv, erste und zweite Analyse)**



a) Gesamtkollektiv

<b>MRT vorhanden</b>	<b>n=129 (49%)</b>	<b>Änderung des Op-Plans durch MRT</b>	<b>n=86 (34%)</b>
<b>MRT nicht vorhanden</b>	n=112 (43%)	<b>Op-Plan beibehalten</b>	n=170 (66%)
<b>MRT nur postoperativ</b>	n=20 (8%)	<b>gesamt</b>	n=256 (100%)
<b>gesamt</b>	<b>n=261 (100%)</b>		

a) Kollektiv: „Residual-Karzinom vorhanden?“

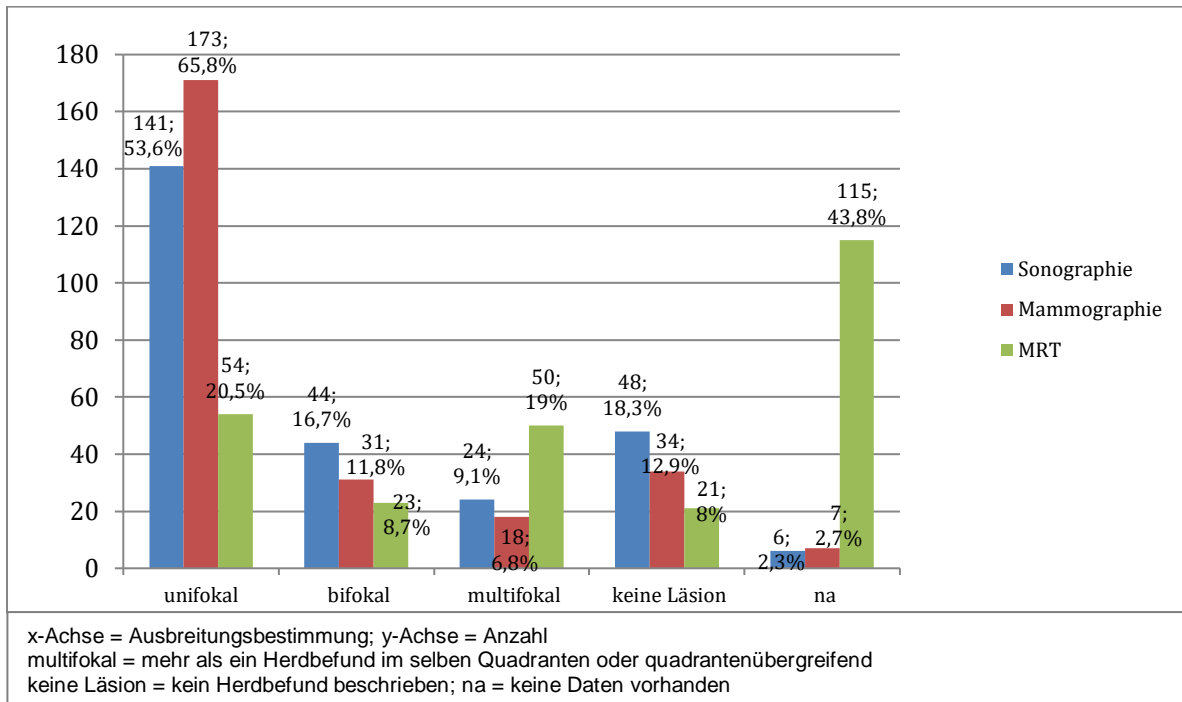
	<b>Residual-Ca vorhanden</b>	<b>Kein Residual-Ca vorhanden</b>	<b>p-Wert</b>
<b>MRT vorhanden</b>	n=58 (50,4%)	n=71 (48,6%)	0,254
<b>MRT nicht vorhanden</b>	n=45 (39,1%)	n=67 (45,9%)	
<b>postoperativ</b>	n=12 (10,5%)	n=8 (5,5%)	
<b>gesamt</b>	<b>n=115 (100%)</b>	<b>n=146 (100%)</b>	
<b>Änderung des Op-Plans durch MRT = ja</b>	n=45 (39,8%)	n=41 (28,7%)	0,064
<b>Op-Plan wurde beibehalten</b>	n=68 (60,2%)	n=102 (71,3%)	
<b>gesamt</b>	<b>n=113 (100%)</b>	<b>n=143 (100%)</b>	

b) Kollektiv: „mehr als eine Nachresektion?“

	<b>Mehr als eine Nachresektion</b>	<b>Nur eine Nachresektion</b>	<b>p-Wert</b>
<b>MRT vorhanden</b>	n=17 (39,5%)	n=112 (51,6%)	0,294
<b>MRT nicht vorhanden</b>	n=7 (16,3%)	n=93 (42,9%)	
<b>postoperativ</b>	n=19 (44,2%)	n=12 (5,5%)	
<b>gesamt</b>	<b>n=43 (100%)</b>	<b>n=217 (100%)</b>	
<b>Änderung des Op-Plans durch MRT = ja</b>	n=15 (34,9%)	n=71 (33,5%)	1
<b>Op-Plan wurde beibehalten</b>	n=28 (65,1%)	n=141 (66,5%)	
<b>gesamt</b>	<b>n=43 (100%)</b>	<b>n=212 (100%)</b>	

„Änderung/Beibehaltung des Op-Plans durch MRT“ bezogen auf n=255 Daten

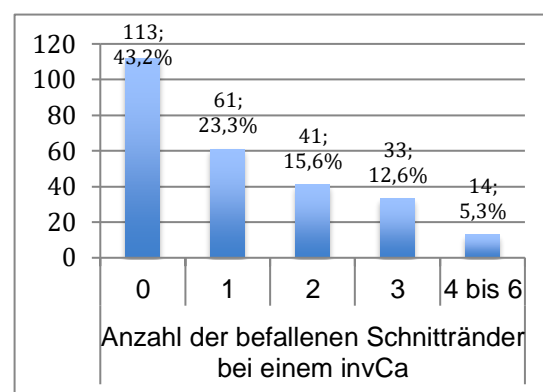
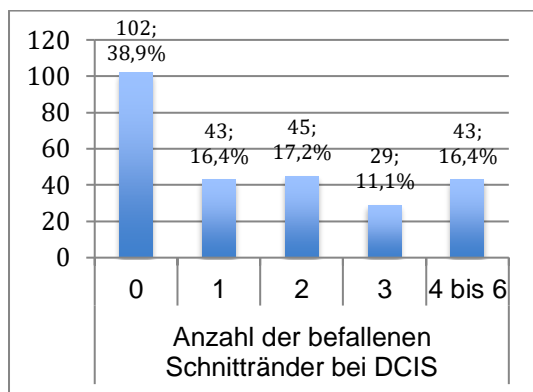
Abbildung 4: präoperative Befunde der Sonographie, Mammographie und der MRT bezogen auf die Ausbreitungsbestimmung der Läsionen (n=263)



Das in der ersten Nachresektion entnommene Gewebe wurde erneut histopathologisch untersucht. 55,5% (n=146) der Patientinnen waren bereits nach der ersten Operation tumorfrei. In 9,9% (n=26) konnten histologisch Residuen eines invasiven Karzinoms, in 26,2% (n=69) ein DCIS nachgewiesen werden (Vgl. Abb. 6). LCIS/andere Präkanzerosen waren in 1,5% (n=4) trotz erfolgter Exzision weiter existent.

Bei Betrachtung der endgültigen Anzahl der mit DCIS oder einem invasiven Karzinom befallenen Schnittländer reichten die entarteten Zellen meist nur an ein bis zwei Schnittseiten nahe an den Rand heran oder berührten diesen direkt (Vgl. Abb. 5).

Abbildung 5: Anzahl der befallenen Schnittländer anhand der histopathologischen Untersuchung nach der 1. Operation (n=262)



invCa = invasives Karzinom

36,7% (n=95) der R1-Herdbefunde wurden ohne Drahtmarkierung als Tastbefund gesichert (Vgl. Abb. 7). Im Falle einer präoperativen Sondierung kam überwiegend die Mammographie (29,3%; n=76) zum Einsatz, gefolgt von Sonographie (25,1%, n=65) und MRT (8,9%, n=23).

Eine Überprüfung des Schnittrandes noch während der Operation erfolgte in 70% (n=180) aller Operationen. Der intraoperative Schnellschnitt war dabei die meist verwendete Modalität, sie führte in 24% (n=61) auch zu einer direkten Nachresektion in der ersten Operation, in 9% (n=24) hatte sie keine Konsequenzen (Vgl. Abb. 8). Eine intraoperative Präparateradiographie hatte in 17% (n=44) keine, in 18% (n=47) eine sofortige Nachresektion zur Folge.

R1-verursachte Folgeoperationen bedingten die zusätzliche Exzision von durchschnittlich 7,16 cm<sup>3</sup> (5-95%-KI: 6,09-1842,23 cm<sup>3</sup>) Gewebe pro Patientin (n=257). Da bei Mastektomien die Menge an entnommenem Parenchym sehr viel größer als bei Segmentexzisionen war, betrug der Median des insgesamt nachresezierten Gewebes 43,03 cm<sup>3</sup> (Vgl. Tab. 6).

Histopathologisch ließen sich in diesen Folgeoperationen 0,00-4,91 cm<sup>3</sup> eines DCIS (n=179) und 0,00-0,84 cm<sup>3</sup> eines invasiven Karzinomes (n=152) nachweisen. In beiden Kollektiven belief sich der Median auf 0,00 cm<sup>3</sup>, aufgrund der signifikanten Rate (55,5%, n=146) an Zweit- und Drittoperationen ohne Tumorrest.

Abbildung 6: Einteilung der Nachresektate anhand der histopathologischen Untersuchung (1.Nachresektion: n=263; 2.Nachresektion: n=38)

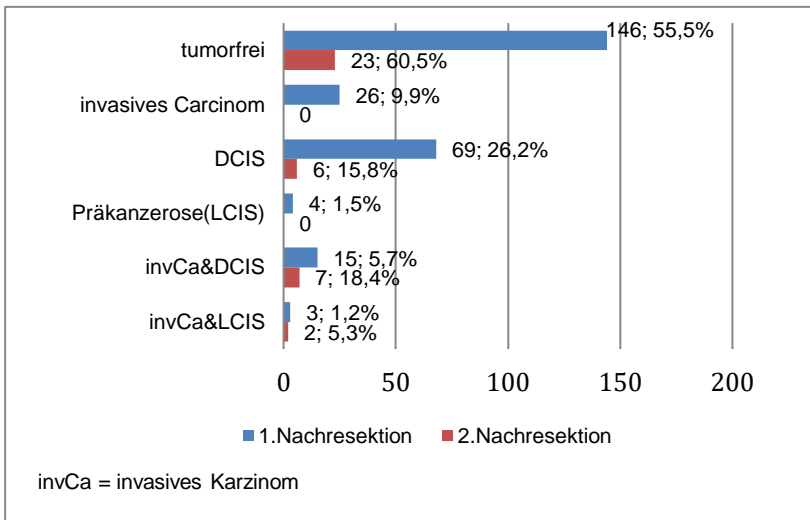


Abbildung 7: Modalität der in der ersten Operation verwendeten Drahtmarkierung (n=259)

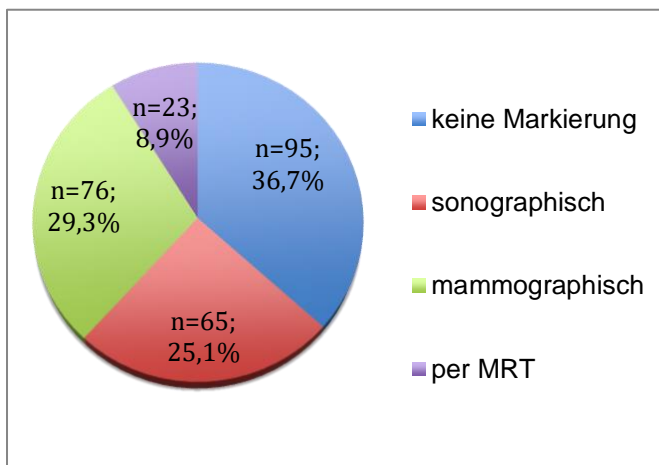


Abbildung 8: intraoperatives Vorgehen zur Vermeidung einer R1-Situation in der 1.Operation (n=258)

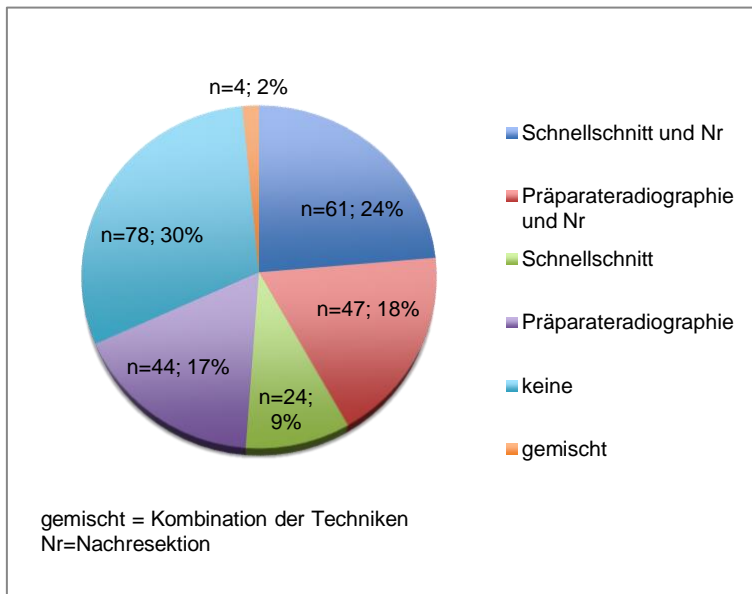


Tabelle 6: Volumen der Nachresektate (DCIS oder invasives Karzinom) und insgesamt exzidiertes Volumen des Brustparenchyms

	n=gültig	Mittelwert	Median	5.-95.-KI
<b>Metrik DCIS 1. Nr (<math>cm^3</math>)</b>	179	0,1	0,00	0,00-4,91
<b>Metrik invCa 1. Nr (<math>cm^3</math>)</b>	152	0,78	0,00	0,00-0,836
<b>Metrik exzidiertes Gewebe 1. Nr (<math>cm^3</math>)</b>	257	5,96	33,12	5,23-1531,00
<b>Metrik exzidiertes Gewebe gesamt (<math>cm^3</math>)</b>	257	7,16	43,03	6,09-1842,23

Nr = Nachresektion; invCa = invasives Karzinom

### 3.1.1 Unterschiede in der Größenbestimmung

Sonographisch gemessen betrug der Median des ersten Herdbefundes 1,07 cm<sup>3</sup> (n=240; 5-95%-KI=0,00-10,42 cm<sup>3</sup>), mammographisch 1,76 cm<sup>3</sup> (n=184; 5-95%-KI=0,00-19,62 cm<sup>3</sup>) und 1,77 cm<sup>3</sup> (n=133; 5-95%-KI=0,00-24,80 cm<sup>3</sup>) in der MRT. Letztere zeigte die größte Streuung der Werte auf. Der Median der histopathologisch erfassten DCIS-Hauptbefunde belief sich auf 3,14 cm<sup>3</sup> (n=169; 5-95%-KI=0,00-39,94 cm<sup>3</sup>), verglichen mit 1,77 cm<sup>3</sup> (n=176; 5-95%-KI=0,00-33,97 cm<sup>3</sup>) bei dem eines invasiven Karzinom. Siehe hierzu *Abb. 9a, 9b* sowie *Tab. 7*. Die Unterschiede zwischen den Bildgebungsmodalitäten der ersten beiden Herdbefunde sind in *Tab. 8* sowie *Abb. 10a & 10b* aufgezeigt. Für eine bessere Übersicht wurden statistische Ausreisser graphisch nicht berücksichtigt.

**Tabelle 7: Vergleich der präoperativen Größenbestimmung des 1. und 2. Herdbefundes zwischen Sonographie, Mammographie und MRT mit der endgültigen histopathologischen Metrik (invasives Karzinom/DCIS)**

	Sonographie	Mammographie	MRT	pT DCIS	pT invCa
<b>1. Herdbefund</b>					
n=Anzahl	240	184	129	169	176
Median (cm <sup>3</sup> )	1,07	1,76	1,77	3,14	1,77
5-95%-KI(cm <sup>3</sup> )	0,00-10,42	0,00-19,62	0,00-24,79	0,00-39,94	0,00-33,97
<b>2. Herdbefund</b>					
n=Anzahl	24	12	26		
Median (cm <sup>3</sup> )	0,5	0,86	0,78		
5-95%-KI(cm <sup>3</sup> )	0,12-29,05		0,18-3,23		
%-Übereinstimmung mit pT DCIS	34,1%	56,1%	56,4%		
%-Übereinstimmung mit pT invCa	60,4%	99,4%	100%		

**Tabelle 8: Übereinstimmung der präoperativen Größenbestimmung des ersten und zweiten Herdbefundes zwischen Sonographie, Mammographie und MRT**

	<b>SG-MRT 1. Hb</b>	<b>SG-MG 1. Hb</b>	<b>MG-MRT 1. Hb</b>
<b>1. Herd</b>			
n=Anzahl	103	175	77
Median ( $cm^3$ )	-0,63	0,00	-0,5
5-95%-KI ( $cm^3$ )	-11,73-3,3	-10,99-3,19	-10,49-6,79
<b>2. Herd</b>			
n=Anzahl	10	7	7
Median ( $cm^3$ )	-0,27	0,00	0,00
5-95%-KI ( $cm^3$ )	-3,14	-0,61	-1,06

**Hb=Herdbefund; SG=Sonographie; MG=Mammographie**  
 Die präoperative Größenbestimmung durch die MRT und die Mammographie wurden jeweils von der der Sonographie subtrahiert, entsprechend wurde die durch die MRT bestimmte Metrik von der der Mammographie subtrahiert.  
 Hb=Herdbefund

**Tabelle 9: Übereinstimmung der präoperativen Größenbestimmung des ersten Herdbefundes in Abhängigkeit von dem Auffinden noch vorhandener Residuen bei der Nachresektion**

	<b>SG-MRT 1. Hb</b>	<b>SG-MG 1. Hb</b>	<b>MG-MRT 1. Hb</b>
<b>Residuen nicht vorhanden</b>			
n=Anzahl	61	98	47
Median ( $cm^3$ )	-0,38	-0,12	-0,42
5-95%-KI ( $cm^3$ )	-9,21-3,33	-12,5-3,12	-6,1-3,14
<b>Residuen vorhanden</b>			
n=Anzahl	42	77	30
Median ( $cm^3$ )	-1,48	0,00	-1,23
5-95%-KI( $cm^3$ )	-11,93-0,63	-10,92-4,83	-12,28-6,79

Hb=Herdbefund; SG=Sonographie; Mg=Mammographie

Die Mammographie dokumentierte zuverlässig sowohl intraduktale Komponenten als auch das Vorkommen invasiver Karzinome. Mikrokalk ausbildende Läsionen wurden in 39 Situationen ausschließlich mammographisch erkannt. In keinem Fall führte die MRT und in nur zwei Situationen der Brustultraschall zum Befund von Mikrokalk.

Die gesammelten Daten des Brustultraschalles erfassten in 34,1% die tatsächliche Ausdehnung intraduktaler Komponenten (Median 1,07 cm<sup>3</sup> versus 3,14 cm<sup>3</sup>). Die Mammographie stimmte in 56,1% überein (Median 1,76 cm<sup>3</sup> versus 3,14 cm<sup>3</sup>). Lag eine MRT vor, so entsprach die angegebene Metrik dem genauen histopathologischen Wert zu 56,4% (Median 1,77 cm<sup>3</sup> versus 3,14 cm<sup>3</sup>). Die Metrik duktaler invasiver Karzinome (1,77 cm<sup>3</sup>) wurde sonographisch in 60,4%, mammographisch in 99,4% und mit der MRT in 100% korrekt angegeben (Vgl. Tab. 7).

Im Vergleich der metrischen Angaben aller Modalitäten zur Erfassung des ersten Herdbefundes, unabhängig von der histologischen Klassifikation, korrespondierten die Sono- und Mammographie. Sie gaben durchschnittlich eine geringere Ausdehnung an als in der MRT (Differenzen der Mediane: Median<sub>Sonographie-Mammographie</sub>=0,00 cm<sup>3</sup>; Median<sub>Sonographie-MRT</sub>=0,63 cm<sup>3</sup>; Median<sub>Mammographie-MRT</sub>=0,5 cm<sup>3</sup>). Eine MRT erfasste die Herdbefunde nicht exakt, doch entsprachen die großen Streuungswerte (5-95%-KI: 0,00-24,79 cm<sup>3</sup>) der tatsächlichen histopathologischen Ausdehnung der invasiven Karzinome (5-95%-KI: 0,00-33,97 cm<sup>3</sup>) und Präkanzerosen (5-95%-KI: 0,00-39,94 cm<sup>3</sup>) (Vgl. Tab. 7, 8). Bei ausschließlicher Betrachtung der Patientinnen mit verbliebenen Residuen (Vgl. Tab. 9) zeigte sich, dass eine präoperative Größendifferenz (Sonographie-MRT=1,38 cm<sup>3</sup>; Mammographie-MRT=1,23 cm<sup>3</sup>) besonders ausgeprägt war.

Die Metrik der Sono- und Mammographie stimmten oft überein (n=175; Median=0,00; 5-95%-KI= -10,99-3,19 cm<sup>3</sup>) (Vgl. Tab. 8 und 9).



Abbildung 9a & 9b: Darstellung der präoperativen Größenbestimmung des 1. und 2. Herdbefundes zwischen Sonographie, Mammographie und MRT mit der endgültigen histopathologischen Metrik (invasives Karzinom/DCIS)

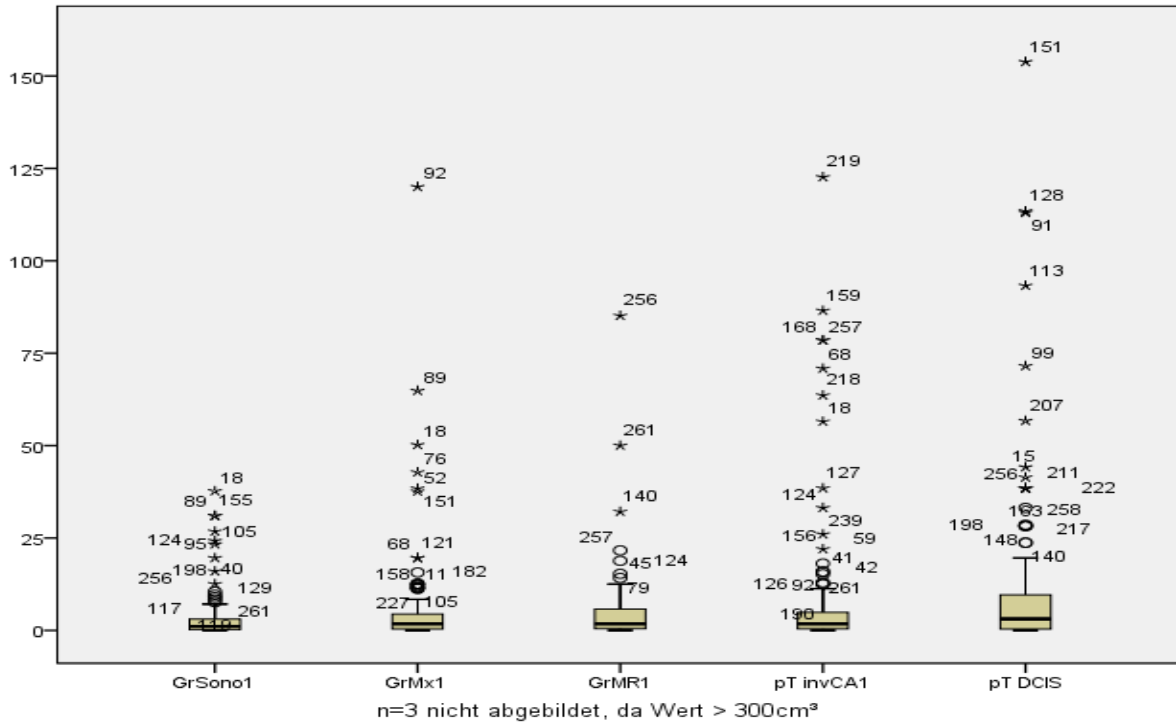


Abb. 9a: Übersicht

x-Achse = Modalität, y-Achse = Volumen (cm<sup>3</sup>); GrSono1 = Metrik 1. Herd in der Sonographie; GrMx1 = Metrik 1. Herd in der Mammographie; GrMR1 = Metrik 1. Herd in der MRT; pTinvCA1 = histopathologische Größe des 1. Herd invasives Karzinom; pTDCIS = histopathologische Größe des 1. Herd DCIS

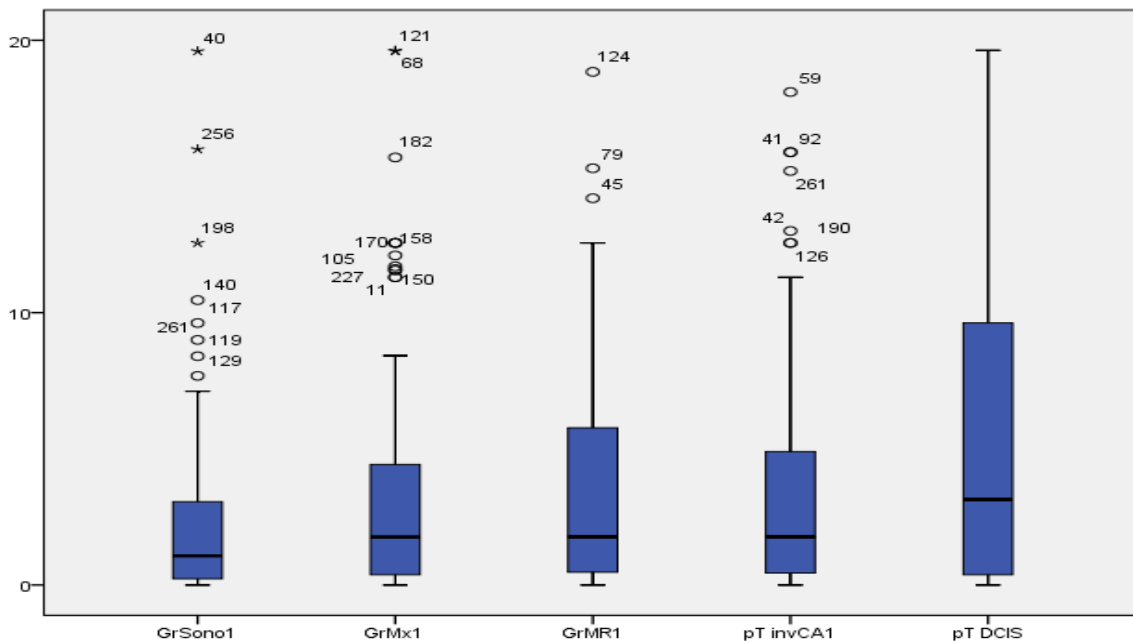
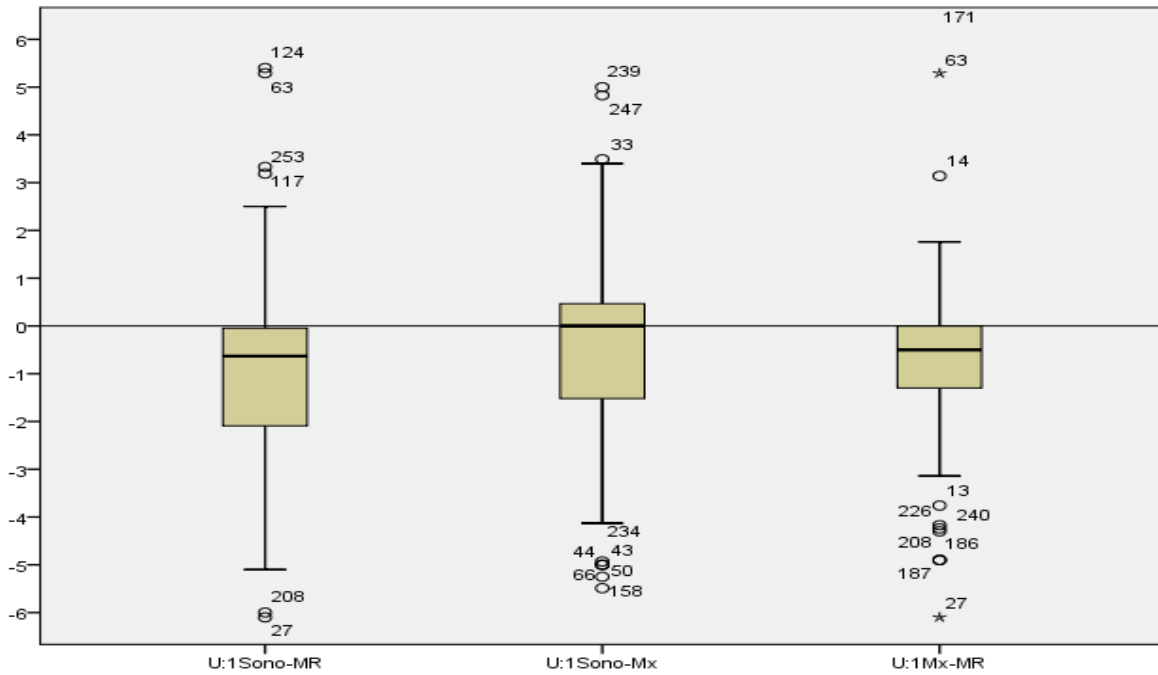


Abb. 9b: vergrößerte Darstellung

x-Achse = Modalität, y-Achse = Volumen (cm<sup>3</sup>); GrSono1 = Metrik 1. Herd in der Sonographie; GrMx1 = Metrik 1. Herd in der Mammographie; GrMR1 = Metrik 1. Herd in der MRT; pTinvCA1 = histopathologische Größe des 1. Herd

Abbildung 10a & 10b: Vergleich der präoperativen Größenbestimmung des ersten und zweiten Herdbefundes zwischen Sonographie, Mammographie und MRT

Abb. 10a:



x-Achse = Modalität, y-Achse = Volumen (cm<sup>3</sup>); U = Unterschied; Sono = Sonographie; Mx = Mammographie; MR = MRT; 1 = jeweils auf den ersten Herdbefund bezogen; die zweite genannte Modalität wurde von der Ersten subtrahiert

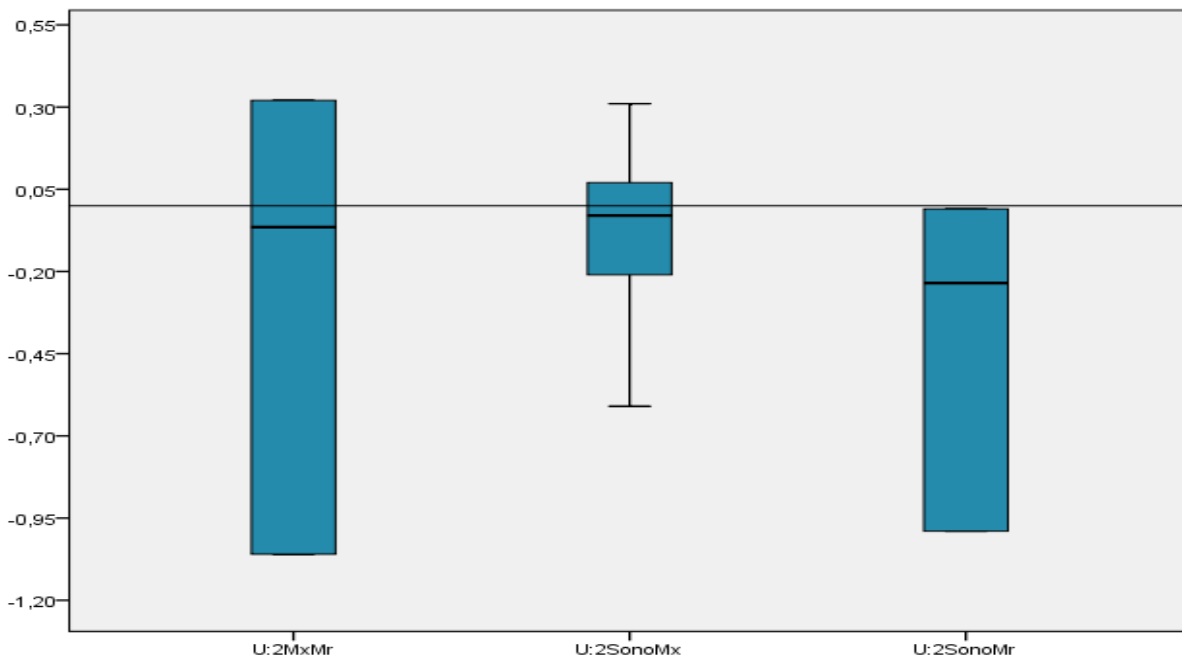


Abb. 10b:

x-Achse = Modalität, y-Achse = Volumen (cm<sup>3</sup>); U = Unterschied; Sono = Sonographie; Mx = Mammographie; Mr = MRT;  
2 = jeweils auf den zweiten Herdbefund bezogen; die zweite genannte Modalität wurde von der Ersten subtrahiert

### 3.2 Analyse des ersten Kollektivs: „Residualkarzinom in erster Nachresektion vorhanden?“

Tabelle 10: Grundgesamtheit der ersten Analyse des Kollektivs „Residual-Karzinom in erster Nachresektion vorhanden?“

Residuen vorhanden?		
Ja	Nein	Gesamt
n=117 (44,5%)	n=146 (55,5%)	n=263 (100%)

Ausgehend von 263 randbildenden Herden konnten in 117 Fällen (44,5%) Residuen in einer Nachresektion gefunden werden, 146 Operationen (55,5%) blieben residuenfrei (Vgl. Tab. 10). Tab. 11 fasst die univariat signifikanten Ergebnisse der ersten Analyse zusammen. Die Wahrscheinlichkeit eines Residualkarzinom erhöhte sich bei Vorliegen extensiver intraduktaler Komponenten (EIC) oder ausschließlichen DCIS-Komponenten (OR 1,85; 5-95%-KI: 1,01-3,39; p=0,05). Ein rein invasiver Befall besaß statistisch keinen Einfluss (p=0,38). Die Wahrscheinlichkeit sank bei einem unifokalen Karzinom (1. OP: OR 0,56; 5-95%-KI: 0,36-0,94; p=0,03; 2. OP: p=<0,001) sowie bei einer geplanten Segmentexzision in der 1.Operation (OR 0,51; 5-95%-KI: 0,27-0,95; p=0,03).

Mit steigender Anzahl (>3) befallener Schnittränder erhöhte sich, sowohl bei DCIS als auch bei einem invasiven Karzinom, das Risiko von Residuen. In 64,5% und 84% waren kein bis maximal zwei Schnittränder betroffen (Vgl. Abb. 5). Die

Wahrscheinlichkeit, durch eine Ablation in der ersten Nachresektion auf verbliebenes Tumorgewebe zu treffen, erhöhte sich ebenfalls (OR 2,64; 5-95%-KI: 1,47-4,72;  $p < 0,001$ ).

Eine Diskrepanz zwischen Sonographie und MRT ( $p\text{-Chi} = 0,036$ ) stellte sich als signifikant risikosteigernd dar, eine als unifokale bestimmte Ausbreitungsbestimmung in der MRT (OR 0,33; 5-95%-KI: 0,15-0,74;  $p = 0,01$ ) als signifikant risikosenkend. Die Durchführung einer MRT hatte keinen signifikanten Einfluss auf das spätere Auffinden von Residuen ( $p = 0,254$ ,  $p = 0,063$ ) (Vgl. Tab. 5c).

**Tabelle 11: Univariate Analyse des Kollektives „Residual-Karzinom in erster Nachresektion vorhanden?“**

<b>UNIVARIAT</b>			
<b>Faktor</b>	<b>OR (5-95%-KI)</b>	<b>p-Wert (lineare Regression)</b>	<b>p-Wert gesamt (Chi<sup>2</sup>)</b>
<b>DCIS</b>			0,007
nein	0,71 (0,34-2,51)	<b>0,38</b>	
nur/extensive DCIS	1,85 (1,01-3,39)	<b>0,05</b>	
Im invasiven Bereich/begleitend	<i>Referenz</i>		
<b>pathologische Multizentrität nach 1. Op</b>			0,036
nein	0,56 (0,36-0,94)	<b>0,03</b>	
ja	<i>Referenz</i>		
<b>pathologische Multizentrität nach 2. Op</b>			< 0,001
nein	0,08 (0,03-0,24)	<b>&lt;0,001</b>	
ja	<i>Referenz</i>		
<b>n = SR DCIS in 1. Op</b>			0,038
kein SR	0,47 (0,25-0,87)	<b>0,15</b>	
1-2 SR	0,52 (0,28-0,99)	<b>0,04</b>	
> 3 SR	<i>Referenz</i>		
<b>n = SR DCIS 2. Op</b>			< 0,001
<b>n = SR invCa 1. Op</b>			0,004
<b>n = SR invCa 2. Op</b>			< 0,001
<b>Art der 1. Operation</b>			0,004

Segmentexzision	0,51 (0,27-0,95)	<b>0,03</b>
Ablatio mammae	<i>Referenz</i>	
<b>Art der 1. Nr</b>	<b>&lt; 0,001</b>	
Mastektomie	2,64 (1,47-4,72)	<b>&lt;0,001</b>
Teilresektion	<i>Referenz</i>	
<b>Metrik des 1. Nr</b>	<b>&lt; 0,001</b>	
<b>Unterschied Sonographie-MRT 1. Herd</b>	<b>0,036</b>	
<b>Ausbreitungsbestimmung MRT</b>	<b>0,039</b>	
n.a.	0,41 (0,14-1,17)	<b>0,10</b>
unifokal	0,33 (0,15-0,74)	<b>0,01</b>
bifokal	0,73 (0,27-1,97)	<b>0,53</b>
multifokal	<i>Referenz</i>	

In der multivariaten Analyse blieben vier unabhängige Faktoren für das Vorfinden von Residuen in der zweiten Operation bestehen (Vgl. Tab. 12). Extensive DCIS und das ausschließliche Vorkommen von DCIS (OR=3,06; 5-95%-KI: 1,49-6,31; p=0,002) erhöhten, neben der Durchführung einer Mastektomie als Nachresektion (OR=2,35; 5-95%-KI: 1,23-4,47; p=0,01), das Risiko signifikant.

Im Falle einer primären Segmentexzision verringerte es sich (OR=0,38; 5-95%-KI: 0,19-0,76; p=0,006), dies galt auch für uni- oder bifokale Befunde nach einem zweiten Eingriff (OR=0,08, 5-95%-KI: 0,02-0,23; p<0,001).

**Tabelle 12: multivariate Analyse des Kollektives „Residual-Karzinom in erster Nachresektion vorhanden?“**  
**MULTIVARIAT**

<b>Faktor</b>	<b>OR (5-95%-KI)</b>	<b>p-Wert (lineare Regression)</b>
<b>extensive/nur DCIS</b>	3,06 (1,49-6,31)	0,002
<b>Kein multizentrischer Befund nach 1. Nachresektion</b>	0,08 (0,02-0,23)	< 0,001
<b>Segmentexzision in 1. Op</b>	0,38 (0,19-0,76)	0,006
<b>Mastektomie als Nachresektion</b>	2,35 (1,23-4,47)	0,01

### 3.3 Analyse des zweiten Kollektivs: „Mehr als eine Nachresektion?“

Tabelle 13: Grundgesamtheit der zweiten Analyse des Kollektivs „mehr als eine Nachresektion?“

Mehr als eine Nachresektion?		
Nur eine Nachresektion	Mehr als eine Nachresektion	Gesamt
218 (83%)	44 (16,8%)	262 (100%)

83,2% der Herdbefunde (n=218) waren nach der ersten Nachresektion residuenfrei. 16,8% (n=44) der Befunde führten zu weiteren Operationen (2 Nachresektionen: n=40; >2 Nachresektionen: n=4) (Vgl. Tab. 13), 66,7% davon waren Mastektomien. Insgesamt wurden mit 39,5% bei weniger als der Hälfte Residuen gefunden. Eine Übersicht der univariaten und multivariaten Analyse ist Tab. 13-15 zu entnehmen.

Das Vorkommen eines rein invasiven Karzinom verringerte gegenüber DCIS die Wahrscheinlichkeit multipler Operationen (OR 0,22, 5-95%-KI: 0,05-1,03; p=0,011), doch bestand dieser Faktor nicht in der multivariaten Analyse (p=0,055) (Vgl. Tab. 14).

Lag histopathologisch nach erfolgter Resektion keine Multizentrität/-fokalität vor, so sank das Risiko multipler Exzisionen (OR 0,09; 5-95%-KI: 0,04-0,2; p<0,001) ebenfalls. Die statistische Signifikanz war jedoch nur für die Nachresektionen gegeben.

G<sub>2</sub>-Tumore führten signifikant seltener zu mehreren Operationen als eine G<sub>3</sub>-Situation (OR 0,41; 5-95%-KI: 0,19-0,87; p=0,02). Auch die Größe des Herdbefundes, unabhängig davon, ob nicht-invasiv oder invasiv, wirkte sich auf die Anzahl der Eingriffe aus (p=0,026; p=0,05).

Waren mehrere Operationen indiziert, so imponierte der Tumor durchschnittlich sehr viel kleiner (invasives Karzinom: n=14; Median: 0,34 cm<sup>3</sup>; p=0,026; 5-95%-KI: 0,00-26,00; DCIS: n=30; Median: 0,64 cm<sup>3</sup>; p=0,05; 5-95%-KI: 0,00-33,16). Die Metrik des insgesamt entnommenen Gewebes erreichte mit p<0,001 das geforderte Signifikanzniveau.

Ein weiterer Risikofaktor war eine erhöhte Anzahl der mit DCIS/invasivem Karzinom befallenen Schnittränder nach der ersten Nachresektion (p<0,001; p=0,042).

Die Drahtmarkierung des Herdbefundes erreichte im Chi<sup>2</sup> -Test das Signifikanzniveau (p=0,042), nicht jedoch in der univariaten linearen Regressionsanalyse.

Innerhalb des Kollektives „mehr als eine Nachresektion“ erhielten Patientinnen ohne präoperative MRT weniger Nachresektionen im Vergleich zu Patientinnen mit präoperativem MRT (ohne MRT, mehr als eine Nachresektion: n=7; 16,3%; mit MRT, mehr als eine Nachresektion: n=17; 39,5%) (Vgl. Tab. 5c). Der Einsatz der MRT beeinflusste die Anzahl der Resektionen statistisch weder uni- noch multivariat ( $p=1$ ). In der MRT als bifokal imponierende Herde stellten sich, im Gegensatz zu multifokalen Befunden, als wesentlichen Risikofaktor für multiple Eingriffe dar (OR 3,9; 5-95%-KI: 1,16-13,11;  $p=0,03$ ).

Bei Bestehen einer präoperativen Größendiskrepanz zwischen einem Brustultraschall und einer MRT wirkte sich diese signifikant auf die Anzahl der erneuten Operationen aus ( $p=0,02$ ).

**Tabelle 14: univariate Analyse des Kollektives „mehr als eine Nachresektion?“**

<b>UNIVARIAT</b>			
<b>Faktor</b>	<b>OR (5-95%-KI)</b>	<b>p-Wert (lineare Regression)</b>	<b>p-Wert gesamt (Chi<sup>2</sup>)</b>
<b>Invasiv</b>			0,011
invCa	0,22 (0,05-1,03)	<b>0,055</b>	
invCa + DCIS	1,52 (0,7-1,03)	<b>0,3</b>	
DCIS	<i>Referenz</i>		
<b>pathologische Multizentrität nach 2. Op</b>			< 0,001
nein	0,09 (0,04-0,20)	<b>&lt;0,001</b>	
ja	<i>Referenz</i>		
<b>Grading</b>			0,05
G <sub>1</sub>	0,93 (0,4-2,17)	<b>0,86</b>	
G <sub>2</sub>	0,41 (0,19-0,87)	<b>0,02</b>	
G <sub>3</sub>	<i>Referenz</i>		
<b>pT invCa 1. Herd</b>			<b>0,026</b>
<b>pT DCIS 1. Herd</b>			<b>0,05</b>
<b>Metrik insgesamt</b>			<b>&lt; 0,001</b>
<b>n = SR DCIS in 1. Nr</b>	9,01 (4,01-20,57)	<b>&lt;0,001</b>	< 0,001
<b>n = SR invCa in 1. Nr</b>	2,33 (1,22-4,45)	<b>0,11</b>	< 0,001
<b>Markierung Herdbefund 1. Op</b>			0,042
keine Markierung	0,85 (0,28-2,6)	<b>0,78</b>	
Sonographie	0,24 (0,06-0,98)	<b>0,47</b>	
Mammographie	0,96 (0,31-2,98)	<b>0,94</b>	
MRT	<i>Referenz</i>		

<b>Unterschied Sonographie-MRT 1. Herd</b>		<b>0,02</b>
<b>Ausbreitungs- bestimmung MRT</b>		0,031
n.a.	2,29 (0,61-8,56)	<b>0,22</b>
unifokal	0,76 (0,22-2,68)	<b>0,67</b>
bifokal	3,9 (1,16-13,11)	<b>0,03</b>
multifokal	<i>Referenz</i>	

Markierung Herdbefund 1.Op = Art der Drahtmarkierung; invCa=invasives Karzinom; SR = Schnitttrand; Nr = Nachresektion; Pathologische Multizentrität nach 1./2. Op = anhand endgültiger histologischer Beurteilung; Grading = anhand histopathologischem Bericht; n.a.= not available (kein Wert vorhanden); pT invCa/DCIS 1. Herd = endgültige histopathologische Größenbestimmung des ersten Herdes

Als unabhängige Variablen blieben in der multivariaten logistischen Regressionsanalyse zwei dieser Faktoren bestehen (Vgl. Tab. 15). Das Risiko mehrfacher Eingriffe verringerte sich bei rein invasiven Karzinomen (OR 0,17; 5-95%-KI: 0,03-0,88; p=0,035) und wenn sich nach der ersten Nachresektion histopathologisch kein Hinweis auf Multizentrität ergab (OR 0,092; 5-95%-KI: 0,04-0,21; p<0,001)

**Tabelle 15: multivariate Analyse des Kollektives „mehr als eine Nachresektion?“**

<b>MULTIVARIAT</b>		
<b>Faktor</b>	<b>OR (5-95%-KI)</b>	<b>p-Wert (lineare Regression)</b>
<b>rein invasives Karzinom</b>	0,17 (0,03-0,88)	0,035
<b>keine pathologische Multizentrität nach 2. Op</b>	0,092 (0,04-0,21)	< 0,001



## **4 Diskussion**

Das Operationsziel der brusterhaltenden Therapie des Mammakarzinoms ist, das Tumorgewebe im gesunden Gewebe mit ausreichend tumorfreien Absetzungsrändern zu exzidieren. Ein positiver Absetzungsrand nach einer BET gilt als der wichtigste Risikofaktor für ein Lokalrezidiv. Die Folge befallener beziehungsweise knapper Absetzungsränder sind oft Nachresektionen. Durchschnittlich jede zweite dieser Folgeoperationen bleibt dabei residuenfrei und hätte somit vermieden werden können. Sie resultieren in einem kosmetisch unbefriedigenden Ergebnis und in Unsicherheit seitens der Patientinnen. Weiterhin stellen sie eine zusätzliche krankenhausesökonomische Belastung dar.

Ziel dieser Arbeit ist es, Risikofaktoren für zwei unterschiedliche Untersuchungskollektive zu identifizieren. Die erste Analyse stellte Patientinnen ohne verbliebene Residuen denen gegenüber, bei deren Folgeoperation Tumorreste gefunden wurden. Die zweite Analyse überprüfte die Patientinnen hinsichtlich der für mehr als eine Nachresektion ursächlichen Faktoren.

### **4.1 Analyse relevanter Faktoren des Kollektivs „Residualkarzinom in erster Nachresektion vorhanden?“**

DCIS/EIC und ein multizentrisches Wachstumsverhalten (Morrow 2009; Reedijk et al., 2012; Lovrics et al., 2010; Shin et al., 2012b; Meier-Meitingner et al., 2012; Yerushalmi et al., 2012; Wazer et al., 1999; Sheikh et al., 2011a; Waljee et al., 2008) konnten in vorangegangenen Studien als die wichtigsten Parameter für das Vorhandensein von Residuen nach einer Segmentexzision identifiziert werden. Auch in der hier durchgeführten univariaten Analyse erhöhten DCIS/EIC durch ihr inkohärentes Wachstumsverhalten das Risiko postoperativ verbliebener Residuen signifikant (OR: 1,85; 5-95%-KI: 1,01-3,39;  $p=0,05$ ).

Konsistent mit der aktuellen Literatur verringerte sich das Risiko, wenn anhand des histopathologischen Berichtes kein multi- sondern ein unifokales Karzinom (OR: 0,56; 5-95%-KI: 0,36-0,94;  $p=0,03$ ) oder nach der ersten Nachresektion ein unifokales Wachstum beschrieben wurde (OR: 0,08; 5-95%-KI: 0,03-0,24;  $p<0,001$ ). Eine Übersicht der in dieser Arbeit und in der internationalen Literatur ausgewiesenen univariat signifikanten Faktoren für verbliebene Residuen kann *Tab.16* entnommen werden.

Die histopathologisch bestimmte Größe der invasiven und nicht invasiven Tumore wird als relevanter Faktor angegeben (Reedijk et al., 2012; Lovrics et al., 2010; Shin et al., 2012b; Meier-Meitingner et al., 2012; Dillon et al., 2007; Cellini et al., 2004). Ein fortgeschrittener Tumor wächst tendenziell lokal irregulär begrenzt, wodurch ein R0-Status schwerer zu erreichen ist, als bei einem Karzinom in einem Frühstadium. In der ersten Analyse erreichten weder die Metrik eines invasiven Karzinoms ( $p=0,087$ ) noch die eines DCIS ( $p=0,084$ ) das Signifikanzniveau.

Bei Vorliegen von invasiven Tumoren glich die präoperativ bildgebend beschriebene Metrik annähernd der tatsächlichen histopathologischen (Sonographie= $1,07 \text{ cm}^3$ ; Mammographie= $1,76 \text{ cm}^3$ ; MRT= $1,77 \text{ cm}^3$ ; pT= $1,77 \text{ cm}^3$ ). Eine multimodale Bildgebung führte zur Detektion der meisten invasiven Tumore in frühen pT1c-Stadien und ermöglichte eine exakte Größenbestimmung und Resektion einer teils irregulären Tumormetrik.

Ausgenommen sind extensive DCIS-Komponenten. Aufgrund von falsch negativen Ergebnissen der Bildgebung zeigte sich eine Unterschätzung der tatsächlichen intraduktalen Anteile (Vgl. Kapitel 4.3).

Die Arbeitsgruppe um Wazer et al. konnte der Tumormetrik keinen Einfluss auf Tumorreste zuweisen ( $p=0,23$ ) (1999). Sioshansi et al. sieht im Gegensatz dazu in der Tumormetrik einen wichtigen Faktor und bezeichnet darüber hinaus einen positiven Lymphknotenbefall sowie einen negativen Hormonrezeptorstatus als prädisponierend (2012). Diese beiden Faktoren können in der vorliegenden Arbeit nicht verifiziert werden. Ein nodal positiver Befund erreichte keine statistische Signifikanz ( $p=0,141$ ). Der Hormonrezeptorstatus wurde nicht erfasst.

Invasiv-lobuläre Tumore werden infolge ihres diffusen, schwer einschätzbaren Wachstums durchgehend als risikoe erhöhend bewertet (Sheikh et al., 2011a; Shin et al., 2012b; Waljee et al., 2008; Keskek et al., 2004; Meier-Meitingner et al., 2012; Luu et al., 1999), konnten jedoch aufgrund der geringen Kohortengröße in dieser Arbeit als Einzelfaktor nicht bestätigt werden.

Dem vorselektierten Patientengut war gemein, dass mindestens zwei Operationen stattgefunden hatten. Da die Tendenz zu einer primären Mastektomie bei einem stanzbiologisch gesicherten lobulären Karzinom stärker ausgeprägt erscheint (Luu et al., 1999), war in diesen Fällen keine Indikation für einen weiteren Eingriff gegeben.

Die Anzahl der befallenen Schnittränder stellte sich sowohl im DCIS-Kollektiv als auch bei invasiven Karzinomen in beiden Operationen als univariat signifikant für Residuen dar. Bei bis zu zwei befallenen Rändern war das Risiko im Vergleich zu einem multiplen Befall signifikant geringer ( $n_{\text{DCIS-befallene Schnittränder}}=1-2$ : OR=0,52; 5-95%-KI: 0,28-0,99;  $p=0,04$ ). Auch Swanson et al. untersuchte 2002 diesen Zusammenhang. In seinen Untersuchungen traten Residuen in Folgeoperationen erst bei mehreren positiven Schnitträndern zu 38-65% häufiger auf. Bei freien oder vereinzelt positiven Absetzungsändern wurden sie histopathologisch in bis zu 33% der untersuchten Befunde beschrieben (Swanson et al., 2002). Park et al. postulierte, dass die Lokalrezidivrate als Folge von nicht resezierten malignen Zellen proportional mit der am Schnittrand auffindbaren Tumormenge ansteigt (2000). In einer weiteren Studie stand nicht die Anzahl, sondern erneut die Tumormetrik in einer direkten Beziehung zu noch vorhandenem Tumorgewebe (Dillon et al., 2007).

Eine Segmentexzision als präzise an der segmentalen Ausrichtung des Gangsystems ausgerichtetem primär gewähltem Operationsverfahren senkte das Risiko für verbliebene Residuen uni- und multivariat signifikant ab (OR=0,51; 5-95%-KI:0,27-0,95; p=0,03).

Entscheidungsgrundlage für ein brusterhaltendes Verfahren ist die Möglichkeit des Erreichens einer R0-Resektion. Das impliziert unter anderem ein günstiges Verhältnis von Brust- zu Tumolvolumen und ein möglichst unifokales Wachstum (Yerushalmi et al., 2012). Liegt ein fortgeschrittener, aggressiver und multifokal/–zentral wachsender Tumor vor, wird eher eine primäre Mastektomie indiziert. Da unter anderem EIC/DCIS, Multifokalität und –zentrität sowie das Grading (Reedijk et al., 2012) die R1- und damit die Lokalrezidivrate erhöhen, kann die beschriebene Risikoreduktion in Zusammenhang stehen mit einer Vorselektion durch das gewählte operative Verfahren.

Darüber hinaus erfordert das Erreichen einer R0-Situation bei vorhandenen kosmetischen Ansprüchen eine präzise präoperative Planung. Diese spiegelt sich in einem geringeren Risiko verbliebender Residuen wider. Sabel et al. argumentiert, dass eine erfolgreiche brusterhaltende Therapie eine detaillierte Vorbereitung eines bewusst gewählten Patientengutes voraussetzt (2011).

Erfolgte die zweite Operation in Form einer Mastektomie, so wirkte sich diese als risikosteigernd für das histopathologische Auffinden von Residuen (OR=2,64; KI:1,47-4,72; p=0,01) aus. Das Risiko einer erneuten insuffizienten Exzision reduzierte sich entgegengesetzt proportional zu dem resezierten Volumen.

Lovrics et al. beschreibt, dass eine Entnahme von  $>167 \text{ cm}^3$  einen senkenden Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit einer R1-Situation darstellt (OR 2,4; 5-95%-KI: 1,3-4,4; p=0,005) (2010). Bei einer Mastektomierate von 33,3% nimmt Lovrics et al. dabei retrospektiv Bezug auf den primären Randstatus. Diese Arbeit konzentrierte sich jedoch ausschließlich auf bereits bestätigte R1-Situationen, nach erfolgter Exzision, in Zusammenhang mit dem Auffinden von Residuen.

Zu beachten ist, dass der Median des in der ersten Nachresektion sowie des insgesamt entnommenen Gewebes der 263 Patientinnen  $33,12 \text{ cm}^3$  und  $43,03 \text{ cm}^3$

betrug. Der Mittelwert der gefundenen Residuen für DCIS betrug 0,1 cm<sup>3</sup> und für ein invasives Karzinom 0,78 cm<sup>3</sup>, der Median lag sowohl für DCIS als auch für ein invasives Karzinom bei 0,00 cm<sup>3</sup>. Der Großteil der Patientinnen wies somit keine oder nur noch mikroskopisch kleine Residuen auf (Vgl. Tab. 6).

Dennoch führte der initiale Randstatus in 64 Situationen (24,3%) in der ersten und in 30 (66,7%) in der zweiten Nachresektion zu einer konsekutiven Mastektomie. 35,8% aller Nachresektionen resultierten in einer Mastektomie.

**Tabelle 16: p-Levels, OR, 5-95%-KI univariat signifikanter Faktoren für noch vorhandene Residuen**

Relevante Faktoren 1. Analyse	p-Level	OR (5-95%-KI)	Zustimmende Literatur im Vergleich
(extensive) DCIS	<0,001	3,06 (1,49-6,31)	u.a. Reedijk '12; Meier-Meitinger '12; Shin '12; Sheikh '11; Lovrics '10; Wazer '99
Keine Multizentrität/-fokalität nach 1. Op	0,03	0,56 (0,36-0,94)	u.a. Reedijk '12; Meier-Meitinger '12; Shin '12; Sheikh '11
Keine Multizentrität/-fokalität nach 2. Op	<0,001	0,08 (0,03-0,24)	
1-2 befallene SR DCIS (1. Op)	0,04	0,52 (0,28-0,99)	Cellini '04; Swanson '02; Park '00
Anzahl SR inv.Ca (1. Op)	0,004		Cellini '04; Swanson '02
Segmentexzision in 1. Op	0,006	0,38 (0,19-0,76)	
Mastektomie in 2. Op	0,01	2,64 (1,47-4,72)	Lovrics '10
Metrik 1. Nachresektat	<0,001		Lovrics '10
Unterschied US-MRT	0,036		Shin '12; Meier-Meitinger '12
Abb MRT „unifokal“	0,01	0,33 (0,15-0,74)	Schlossbauer '08

SR = Schnittrand; invCa = invasives Karzinom; US = Ultraschall; Abb = Ausbreitungsbestimmung

In der multivariaten Analyse dieses Kollektives blieb das Vorhandensein von DCIS/EIC (OR=3,06; 5-95%-KI: 1,49-6,31; p=0,002) anhand des histopathologischen Berichtes hochsignifikant bestehen.

10-50% der intraduktalen Komponenten treten multizentrisch, 10-15% sogar bilateral auf (Kiechle, 2011; Kumar et al., 2005). Des Weiteren bilden sich atypische DCIS radiologisch nicht als sichtbarer Mikrokalk ab (Ikeda und Andersson, 1989). Als multivariate Risikofaktoren bestätigten sich multifokal oder -zentrisch wachsende Tumoren, diese jedoch bezogen auf die erste Nachresektion.

In der internationalen Literatur wird „Multizentrität/-fokalität“ regelmäßig mit einer konsekutiven Risikoerhöhung beschrieben (Sheikh et al., 2011a; Reedijk et al., 2012; Lovrics et al., 2010).

Wird eine diffuse Raumforderung in der präoperativen Therapieentscheidung nicht erkannt oder berücksichtigt, so erhöht sich die Wahrscheinlichkeit von intraoperativ verbliebenem Tumorgewebe. Es bleibt zu konstatieren, dass der histopathologische Bericht der erneuten Exzision ungeeignet ist für eine präoperative Risikoevaluation.

Eine Segmentexzision im Rahmen einer BET (OR: 0,38; 5-95%-KI: 0,19-0,76;  $p=0,006$ ) war ebenso wie eine Mastektomie in der Nachresektion (OR: 2,35; 5-95%-KI: 1,23-4,47;  $p= 0,01$ ) multivariat signifikant. Wie vorab beschrieben, kann dies im Zusammenhang stehen mit einer exakteren, präoperativen Planung eines vorselektierten Patientengutes. Eine Mastektomie wirkt sich risikoerhöhend auf Residuen aus, da bei mehr exzidiertem Gewebe einerseits die Wahrscheinlichkeit steigt, in der histopathologischen Untersuchung mikroskopische Tumorrreste nachzuweisen. Weiterhin führen bekannte risikobehaftete bildmorphologische und histopathologische Eigenschaften zur Indikation einer Ablation.

Cellini et al. differenzierte ebenfalls zwischen der Operationstechnik und dem Auffinden von Residuen. Eine Segmentexzision als Nachresektion zeigte in 54%, eine Mastektomie in 63% verbliebene Tumorrreste an (2005).

Eine Mastektomie der Brust kann das Problem eines Lokalrezidivs nicht sicher eliminieren. Randomisierte Studien verglichen eine brusterhaltende Therapie mit einer Mastektomie. Beide Gruppen erhielten eine adjuvante Radiotherapie. Nach Ablation stellte sich kein Vorteil in Bezug auf die Rezidivrate dar. Beide operative Verfahren waren in Kombination mit einer adjuvanten Therapie als gleichwertig anzusehen. Die brusterhaltend therapierten Patientinnen gaben jedoch ein kosmetisch zufriedenstellendes Ergebnis an. Signifikant für Rezidive waren ein nodal-positiver/-negativer Befund (EBCTCG 2006; Fisher et al., 2002; Veronesi et al., 2002), das Grading oder die Metrik (Reedijk et al., 2012) und nicht das operative Vorgehen.

Dieses Ergebnis lässt vermuten, dass andere Eigenschaften als mikroskopische Residuen ein Rezidiv beeinflussen.

Rizzo et al. untersuchte den Effekt einer protektiven, zusätzlichen Gewebeexzision der Operationshöhle („cavity shaving“) auf den Randstatus und das insgesamt entnommene Gewebe. Ausschließlich für duktales Karzinome konnte ein Vorteil nachgewiesen werden (91% versus 62,1%;  $p < 0,001$ ), nicht beim Vorkommen von DCIS.

In Anbetracht des erheblichen Volumens an überflüssig reseziertem Gewebe sollte die Entscheidung zur Nachresektion kritisch hinterfragt werden.

#### **4.2 Analyse relevanter Faktoren des Kollektives „wiederholte Nachresektion“**

Diese Arbeit hat zum Ziel, mögliche Einflussgrößen und Ursachen für wiederholte Nachresektionen zu identifizieren. Am IBZ des Klinikums rechts der Isar wurde eine vergleichsweise geringe Rate an mehrmaligen Exzisionen von 15,3% ( $n=40$ ) mit zwei und 1,5% ( $n=4$ ) mit drei zusätzlichen Operationen erreicht.

Vorangegangene Publikationen berichten von 13-49% mit zwei, beziehungsweise 3-37% mit mindestens drei für das Erlangen einer R0-Situation benötigten Eingriffen (Subhas et al., 2011; Coopey et al., 2011; Cellini et al., 2005; O’Sullivan et al., 2007). In diesen Studien mit 585 (Subhas et al., 2011) und 276 (Cellini et al., 2005) Patientinnen führten die multiplen Operationen zu einer endgültigen Mastektomierate von 40-60%. Dabei wurden in 58-63% der Befunde Residuen aufgefunden.

In dem vorliegenden Patientenkollektiv lag die Anzahl der Tumorresiduen nach der zweiten Nachresektion (39,5%) sowie die gesamte Anzahl an Mastektomien (35,7%) im unteren Bereich der in der Literatur ausgewiesenen Werte. Das Einschlusskriterium und damit die Indikation zu einer erneuten Operation am IBZ des Klinikums rechts der Isar war definiert als ein histopathologisch beschriebener Abstand maligner Zellen zum Schnittrand von maximal 2 mm.

Subhas et al. (2011) führte ebenso wie Cellini et al. (2005) in seiner Studie eine geringere Entfernung von 1 mm als R1-definierend an. Dies kann das im direkten

Vergleich seltenere (Subhas et al: 35,9% versus 58%; Differenz: 22,1%; Cellini et al: 35,9% versus 63%; Differenz: 27,1%) Auffinden von Tumorzellen erklären.

Im Vergleich der für wiederholte operative Eingriffe signifikanten Faktoren mit denen der ersten Analyse zeigen sich viele gemeinsame Prädiktoren (Vgl. Tab.17).

Das alleinige Vorkommen duktaler invasiver Karzinome verringerte das Risiko, mehrere Operationen zu benötigen (OR=0,22; 5-95%-KI: 0,05-1,03; p=0,011). Dieses Ergebnis suggeriert, dass spezielle Tumoreigenschaften ein höheres Risiko multipler Exzisionen bergen.

O'Sullivan et al. untersuchte an 137 Patientinnen die Auswirkungen und Ursachen mehrerer Eingriffe auf das Lokalrezidivrisiko (O'Sullivan et al., 2007). Bei Patientinnen mit mehreren Operationen fanden sich im Vergleich zu denjenigen mit einer einmaligen Nachresektion signifikant mehr intraduktale Komponenten (23,4% versus 12,7%; p<0,0001). Insgesamt traten EIC in seiner Kohorte bei 39,5% aller Frauen mit mehr als zwei, jedoch nur bei 12,9% mit weniger Eingriffen auf.

Cellini et al. verglich wiederholte Nachresektionen bei brusterhaltender Therapie mit Mastektomien (2007). Prädiktor für mehrere Operationen waren neben DCIS und lobulären Karzinomen eine Tumormetrik (DCIS und invasives Karzinom) von >2 cm und die Anzahl der initial befallenen Schnittränder (p=0,03) (Cellini et al., 2004; Cellini et al., 2005).

Diese Einflussgrößen werden auch in der vorliegenden Untersuchung bestätigt. Die Metrik der intraduktalen Komponenten (pT<sub>DCIS</sub>: p=0,005) war ebenso univariat signifikant wie die der invasiven Karzinome (pT<sub>invasives Karzinom</sub>: p=0,026) und der Anzahl der befallenen Schnittränder (n<sub>DCIS-befallene Schnittränder 2.Op.</sub>: OR:9,01; 5-95%-KI: 4,01-20,57; p<0,001 / n<sub>invCa-befallene Schnittränder 2.Op.</sub>: OR:2,33; 5-95%-KI:1,22-4,45; p=0,11). Doch bezogen sich letztere auf den histopathologischen Bericht der ersten Nachresektion.

Sie eignen sich daher nicht, um Risikopatientinnen präoperativ erkennen zu können. O'Sullivan et al. weist darauf hin, dass die Tumormetrik ursächlich sei für das Vorhandensein von Residuen nach der ersten Operation, jedoch nicht für mehrmalige Eingriffe. Hier seien die erwähnten in situ-Komponenten verantwortlich, weniger invasive pT1 oder pT2 Karzinome (O'Sullivan et al., 2007). Karzinome über ein pT2-



Stadium hinaus wurden bei Nachresektionen nur selten erfasst, da in diesen Fällen eine Ablation indiziert war.

Erneut war das Vorhandensein eines unifokalen Karzinoms signifikant risikosenkend (OR: 0,09; 5-95%-KI: 0,04-0,2;  $p < 0,001$ ), doch nimmt die Variable Bezug auf die zweite Operation. Dennoch fügt sich der Faktor unter anderem in die Ausführungen von Coopey et al. ein (2011). Die Daten seiner Studie stellen zwar nicht die Tumormetrik, doch die Multifokalität als stärksten Prädiktor für mehrere Nachresektionen dar (OR: 51,19; 5-95%-KI: 9,95-263,3) an und beschreiben einen nodal positiven Befund (OR: 16,19; 5-95%-KI: 4,73-55,35) als relevant. Ein nodal positiver Befund wurde durch andere Untersuchungen nicht bestätigt (O'Sullivan et al., 2007; Cellini et al., 2005; Subhas et al., 2011).

Diese Arbeit zeigte auf, dass moderat differenzierte  $G_{1/2}$ -Tumore (OR: 0,41; 5-95%-KI: 0,19-0,87;  $p = 0,02$ ) seltener zu Nachresektionen führen als ein  $G_3$ -Status. Gut differenzierte Mammakarzinome tendieren zu einem langsameren, kohärenten Tumorwachstum. Dadurch können sie auch in einem Frühstadium leichter in sano reseziert werden (Subhas et al., 2011; Cellini et al., 2004; Coopey et al., 2011).

Eine präoperative Drahtmarkierung des Herdbefundes war gering signifikant im Chi<sup>2</sup>-Test ( $p = 0,042$ ). Die Risikoreduktion bezog sich auf invasive Karzinome, da DCIS sonographisch nicht reliabel beurteilbar sind. Sonographisch deutlich sicht- und markierbare Tumore sind meist klein und gut abgrenzbar (Tresserra et al., 1999; Schlossbauer et al., 2008; van Pleijhuis et al., 2009). Dadurch wird eine präzise chirurgische Exzision erleichtert, wohingegen mammographisch darstellbare Läsionen eher diffus und unregelmäßig imponieren (Reedijk et al., 2012).

Die Metrik des insgesamt entnommenen Gewebes stellte sich als relevanter Prädiktor dar. Eine primär großzügige Exzision ( $p < 0,001$ ) war signifikant für die spätere Anzahl an Nachresektionen. Die dabei histopathologisch beschriebenen Residuen waren gering (Vgl. Kapitel 4.1). Einige wenige Patientinnen hatten also ausgeprägte verbliebene Herdbefunde, der Großteil jedoch keine mehr vorzuweisen.

Das Vorhandensein eines invasiven, nicht gemischten Karzinoms (OR:0,17; 5-95%-KI:0,03-0,88; p=0,035) sowie ein fehlender histopathologischer Nachweis von Multizentrität/-fokalität (OR: 0,092; 5-95%-KI: 0,04-0,21; p<0,001) nach der ersten Nachresektion waren auch in der multivariaten Analyse signifikant. Aufgrund der geringen Fallzahl von 44 Patientinnen erreichten nur diese Merkmale das geforderte Signifikanzniveau. Beide entsprechen den bekannten Hauptrisikofaktoren (Vgl. Tab.12) (Cellini et al., 2005; Subhas et al., 2011; Coopey et al., 2012; Dillon et al., 2006; Waljee et al., 2008).

Lag ein ausschließlich invasives Karzinom ohne DCIS/EIC vor, erhöhte sich die Wahrscheinlichkeit primär adäquater Schnittränder, da intraduktale Komponenten präoperativ oft insuffizient erfasst werden und diskontinuierlich wachsen. Multizentrale/-fokale Karzinome, sofern sie nicht präoperativ bereits erkannt werden, erschweren durch ihre Diskontinuität eine residuenfreie Resektion.

Die zitierten Studien untersuchten in einer meist univariaten Faktorenanalyse, ob mehrere Nachresektionen eine Auswirkung auf die Rezidivrate besitzen. Einzig O'Sullivan et al. verglich in einer multivariaten Analyse eine gegenüber keiner zusätzlichen Exzision. Die Daten seiner Studie stellten keinen signifikanten Unterschied fest hinsichtlich der Rezidivraten (2007). Sie betragen nach 5 Jahren 2-5,5% mit >2 sowie 1,9-2,5% mit <2 Nachresektionen.

**Tabelle 17: p-Levels, OR, 5-95%-KI univariat signifikanter Faktoren mehrerer Nachresektionen**

Relevante Faktoren	p-Level	OR (5-95%-KI)	zustimmende Literatur
Invasives Karzinom	0,011	0,22 (0,05-1,03)	Subhas '11; O'Sullivan '07 Cellini '05
Multizentrität/-fokalität	<0,001	0,09 (0,4-0,2)	Coopey '11; Cellini '05
Grading G <sub>2</sub>	0,02	0,41 (0,19-0,87)	Subhas '11; Cellini '04
pT invasives Karzinom	0,026		Cellini '05
pT DCIS	0,05		Cellini '05
Anzahl befallener Schnittränder DCIS 1.Nr	<0,001	9,01 (4,01-20,57)	Cellini '05; Cellini '04
Drahtmarkierung per SG in 1. Op	0,047	0,24 (0,06-0,98)	Reedijk '12
Metrik insgesamt exzidiertes Gewebe	<0,001		Subhas '11
Unterschied SG-MRT	0,02		Shin '12; Meier-Meitingner '12
Abb im MRT „bifokal“	0,03	3,9 (1,16-13,11)	

Nr = Nachresektion; Abb = Ausbreitungsbestimmung; SG = Sonographie

### **4.3 Präoperative Bildgebung – univariat signifikante Faktoren der ersten und zweiten Analyse in besonderem Hinblick auf den Einsatz einer MRT**

Die Voraussetzung zur Vermeidung positiver Absetzungsränder ist eine exakte präoperative Planung. Eine insuffiziente präoperative Bildgebung kann zu einer R1-Situation führen (van Pleijhuis et al., 2009).

Sono- und Mammographie neigen, abhängig von der Tumormetrik und –histologie, zur Unterschätzung der exakten Ausdehnung eines Befundes. Sie erfassen seltener diffus oder diskontinuierlich wachsende Karzinome (Reedijk et al., 2012; Dillon et al., 2007; Deurloo et al., 2006; Meier-Meitinger et al., 2012; Hieken et al., 2001) und weisen Streuungswerte auf (van Goethem et al., 2007; Anees et al., 2006). Bezüglich der Reabilität eines MRT-Befundes besteht Inkonsistenz in der internationalen Literatur (Schlossbauer et al., 2008; Houssami et al., 2008; Sardanelli, 2010b).

Die mit DCIS/EIC assoziierten Läsionen entsprachen mit durchschnittlich  $3,14 \text{ cm}^3$  einem ausgeprägten Lokalbefund, jedoch erfasste keine der Modalitäten diesen ausreichend. Für randbildende invasive R1-Herde stimmte im Vergleich dazu die angegebene Metrik ( $\text{Median}_{\text{Sonographie}}: 1,07 \text{ cm}^3$ ;  $\text{Median}_{\text{Mammographie}}: 1,76 \text{ cm}^3$ ,  $\text{Median}_{\text{MRT}}: 1,77 \text{ cm}^3$ ,  $p_{\text{Tinvasives Karzinom}}: 1,77 \text{ cm}^3$ ) sehr exakt mit der tatsächlichen überein. Sie korrespondierten meist mit einem frühen pT1c-Stadium (Vgl. Tab. 7; Abb. 9a 9b).

In den analysierten Untersuchungskollektiven stellte sich eine präoperative Größendifferenz zwischen Sonographie und MRT als einen univariat signifikanten Risikofaktor für spätere Residuen ( $p_1=0,036$ ;  $p_2=0,02$ ) dar. Die Daten einer Studie von Shin et al. unterstützen diese These und definieren einen Unterschied über  $0,5 \text{ cm}^3$  als Prädiktor für R1-Resektionen ( $n=563$ ; OR: 10;  $p<0,001$ ) (2012a). Bei Vorliegen eines rein invasiven Karzinoms ohne DCIS empfehle sich sowohl der Brustultraschall als auch eine MRT als verlässliches Instrument (Shin et al., 2012b).

In dieser Arbeit traten postoperative Residuen gehäuft bei präoperativ ausgeprägten Größendifferenzen zwischen Sono-/Mammographie und MRT auf.

Verblieb Tumorgewebe in der Brust, war die Differenz im Median mehr als dreimal so groß (Median<sub>Sonographie-MRT</sub>: 0,38 cm<sup>3</sup> Differenz *ohne* Residuen; 1,48 cm<sup>3</sup> Differenz *mit* Residuen; Median<sub>Mammographie-MRT</sub>: 0,42 cm<sup>3</sup> Differenz *ohne* Residuen; 1,23 cm<sup>3</sup> Differenz *mit* Residuen) (Vgl. Tab 7, 8 und 9).

In der univariaten Analyse des ersten Untersuchungskollektives „Residualkarzinom vorhanden?“ stellte sich ein in der präoperativen MRT als „unifokal“ bestimmter Herdbefund als risikosenkend bezüglich im Gewebe verbliebener Residuen dar. Eine MRT, bedingt durch die hohe Sensitivität bei geringerer Spezifität, neigt eher zur Über- als zur Unterschätzung einer Läsion (Elshof et al., 2010; Schlossbauer et al., 2008; Sardanelli, 2010a). Bei Vorliegen eines eindeutig unifokalen Befundes, unter Miteinbeziehung des vollständigen histopathologischen Berichtes, war das Risiko postoperativ verbliebener Residuen gering.

In der zweiten univariaten Analyse „mehr als eine Nachresektion“ verhielt sich eine bifokale (OR: 3,9; 5-95%-KI: 1,16-13,11; p=0,03) Ausbreitungscharakterisierung durch die MRT als risikosteigernd gegenüber einem multifokalen Wachstum. Bifokal imponierende Herdbefunde wurden in der Planung einer BET unterschätzt und insuffizient exzidiert, sodass mehrere Eingriffe indiziert waren. Bestand der Verdacht auf Multifokalität/-zentrität, so wurde initial oft eine Mastektomie gewählt.

Die Vor- und Nachteile der präoperativen MRT-Untersuchungen werden diskutiert. Gerade bei intraduktalen Komponenten weist es eine höhere Genauigkeit in der Größenerfassung auf (Shin et al., 2012a; van Goethem et al., 2007; van der Schouten Velden et al., 2009; Pengel et al., 2009). Van Goethem et al. argumentiert, dass eine Brust-MRT die höchste Sensitivität besitze um DCIS/EIC zu erfassen und in der Einschätzung der gesamten Tumormasse überlegen sei gegenüber anderen Modalitäten (2007). In seiner Studie detektierte eine MRT bei 233 Patientinnen 68% aller DCIS/EIC, die Mammographie erreichte 48,5%, eine Ultraschalluntersuchung 34,2%. Kumar et al. beschreibt 40-200% Überschätzung bei intraduktalen Komponenten (2006). Die Tendenz sei bei Östrogen-Rezeptor negativen, gut differenzierten G<sub>1</sub>-Tumoren besonders ausgeprägt. Um eine unnötig extensive Gewebsexzision auf Basis eines ausgeprägten Befundes zu vermeiden, legen viele

Studien leitliniengerecht nahe, die MRT als eine unterstützende Erweiterung der etablierten bildgebenden Techniken anzusehen und stets eine bioptische Diagnosesicherung durchzuführen (Kumar et al., 2005; Schlossbauer et al., 2008). Eine Metaanalyse durch van Schouten et al. ergab eine DCIS-Detektionsrate von 33-100% (2009). Die MRT wich durchschnittlich um 8% von der tatsächlichen Metrik der DCIS/EIC ab, damit war sie der Mammographie mit 29% Deviation überlegen. Trotz der exakteren Angabe von sowohl Präkanzerosen als auch invasiven Brusttumoren wurde keine Outcome-Verbesserung nachgewiesen.

Änderungen des ursprünglichen Operationsplanes durch einen MRT-Bericht besaßen weder in dieser noch in anderen Publikationen eine statistische Aussagekraft ( $p=0,064$ ,  $p=1$ ).

Shin et al. betrachtete retrospektiv den Effekt einer präoperativen MRT bei nicht-invasiven und invasiven Herdbefunden und beobachtete eine reliable Größeneinschätzung von high-grade DCIS und gemischten intraduktalen-invasiven Komponenten. Doch zeigte sich kein Vorteil bei der initialen R1-Rate (23% versus 23,4%;  $p=0,93$ ), der Re-Exzisionsrate (13,1% versus 17,5%;  $p=0,13$ ), dem kosmetischen Ergebnis oder dem Gesamtüberleben (2012).

Auch in dieser Arbeit hatte eine MRT weder auf das Vorhandensein von Residuen noch auf die Anzahl an Nachresektionen einen signifikanten Einfluss. Zwar erhielten relativ gesehen deutlich mehr Patientinnen *mit* einer MRT nur eine Nachresektion, doch ihr Einsatz erreichte in keiner der Analysen das geforderte Signifikanzniveau.

Bisher konnte ein signifikanter Einfluss der MRT weder auf das Gesamtüberleben, noch auf die Anzahl der R1-Resektionen, der Nachresektionen oder der Rezidive dargestellt werden (Sung et al., 2014; Lawrence et al., 2010; van der Schouten Velden et al., 2009; Shin et al., 2012b). Letztere betrug in einer retrospektiven Studie von Lawrence et al nach 8 Jahren gleichermaßen 6% - unabhängig davon, ob eine MRT präoperativ stattfand oder nicht (Lawrence et al., 2008).

In zwei Studien reduzierte sich durch eine MRT die Anzahl der R1-Situationen (8,1% auf 1,6%; OR 0,18; 5-95%-KI: 0,04-0,81;  $p=0,02$ ) (Pengel et al., 2009) sowie der Zweitoperationen (45% auf 28%), doch hatte sie keine Auswirkungen auf die Rezidivraten ( $p=0,33$ ) (Sung et al., 2014).

Da das hier erfasste Patientenkollektiv als Kriterium zwingend R1-Charakter hatte, ist unklar, in wie vielen Situationen auf Basis eines MRT-Befundes präoperativ okkulte oder multizentrische Läsionen dargestellt und suffizient reseziert wurden. Ob das Risiko einzelner Subgruppen mithilfe dieses Verfahrens auf ein durchschnittliches Maß reduziert wurde, kann retrospektiv nicht erhoben werden.

Es gilt zu beachten, dass Faktoren der präoperativen Bildgebung als Prädiktor für mehrere Operationen eine wichtige Stellung einnehmen. Unter Beachtung ihrer technischen Limitationen können die klinisch etablierten Modalitäten (Sono-, Mammographie, MRT) gerade in Kombination wichtige Informationen zur präoperativen Planung bereitstellen.

#### **4.4 Etablierte Techniken und innovative Modalitäten der intraoperativen Tumorlokalisation**

In dieser Arbeit war eine präoperative Drahtmarkierung mit  $p=0,042$  im Chi<sup>2</sup>-Test gering statistisch signifikant. In der univariaten Regressionsanalyse ließ sich kein Einfluss nachweisen. Das klinisch etablierte Verfahren ist aufgrund technischer Limitationen in seiner Sensitivität und Spezifität eingeschränkt (Vgl. Kapitel 1.4). Neue innovative Techniken werden derzeit auf ihren klinischen Nutzen hin überprüft.

Der Einsatz eines Markierungsdrahtes wird kritisch beurteilt (Van Pleijhus et al., 2009). Die mangelnde dreidimensionale Raumerfassung eines potentiell verschiebbaren Drahtes verursache mit 14-42% (Postma et al., 2012; Medina-Franco et al., 2008; Chadwick DR und Shorthouse AJ, 1997; Burkholder et al., 2007) eine inakzeptable Anzahl befallener Schnittränder. Sheikh et al. verglich prospektiv 539 Mammakarzinome, die zu 29% palpatorisch und zu 61% per Drahtmarkierung lokalisiert wurden. Die Lokalisationsmethode hatte keinen Einfluss auf das klinische Ergebnis (2011a). Die R1-Rate betrug gleichermaßen 10%, nach einer Drahtmarkierung traten vermehrt Lokalrezidive auf.

Beim Verfahren der „Radioguided Occult Lesion Localization“ (ROLL) erfolgt eine kontrollierte intratumorale Injektion eines radioaktiven Tracers (Postma et al., 2012)

der anschließend intraoperativ mit Hilfe eines Handsensors („Gamma Probe“) detektiert und der Tumor somit exziiert werden kann (Paganelli et al., 2013). Sajid et al verglich die Technik der Drahtmarkierung mit der der ROLL. Letztere führte dabei seltener zu befallenen Schnitträndern und Nachresektionen bei verkürzter Operationszeit. Die Komplikationsrate und Lokalisationsfähigkeit waren gleichwertig (2012).

Postma et al. wendet ein, dass das Ausmaß des Karzinoms durch den Einsatz des Handsensors zwar gut zu kontrollieren sei, bei gleichbleibenden R1-Raten würde dennoch mehr Gewebe exziiert (2012) und dies bei erhöhtem Zeit- und Kostenaufwand.

Der Brustultraschall wird nicht nur prä-, sondern auch intraoperativ verwendet. Sonographisch können sowohl die Lage, als auch das Exzidat direkt untersucht werden. Jedoch werden dabei nur 50% der nicht palpablen Läsionen visualisiert (Klimberg VS, 2003) und Mikrokalk nicht ausreichend detektiert. Das Verfahren detektiert DCIS/EIC mit einer geringen Sensitivität und Spezifität (Smith et al., 2000). Gegenüber einer Drahtmarkierung verringerte sich die Anzahl der histopathologischen R1-Situationen (definiert als <1mm Abstand) signifikant von 45% auf 11% ( $p < 0,007$ ) (van Rahusen et al., 2002). Eine Publikation von Morris et al. erkannte im Vergleich der beiden Techniken keinen signifikanten Unterschied (Morris et al., 2014).

Eine weitere Technik der in-vivo-Diagnostik ist die „Fluoreszenztomographie“. Spezifische „Ziel-Fluochrome“ bestimmter Biomarker der Karzinogenese werden intratumoral injiziert und mit Hilfe nicht ionisierender Nahinfrarot-Lichtquellen anschließend visualisiert (Ale A et al., 2013; van Pleijhuis et al., 2009). Bei superfiziell gelegenen Tumoren bietet sie ein potentiell schnelles und kostengünstiges Screeningverfahren (Tagaya et al., 2008; Tromberg et al., 2008). Auch bei der Detektion von Mikroverkalkungen konnten durch Bhushan et al vielversprechende Ergebnisse erzielt werden (2008). Die Anwendung soll sich darüber hinaus als Verlaufskontrolle bei systemischer Chemotherapie (Tromberg et al., 2008), wie auch zur postoperativen Rezidivkontrolle eignen (Tagaya et al., 2008; Ale A et al., 2013). Limitationen bestehen in der geringen Tiefenauflösung und Autofluoreszenz des Gewebes (Kijanka et al., 2013).

Die in dieser Arbeit erfassten Herdmarkierungen fanden ausschließlich mit Hilfe eines präoperativ eingeführten Drahtes statt und ein Vergleich mit den beschriebenen Verfahren ist nicht möglich. Bei teils vielversprechenden Ergebnissen der genannten Modalitäten bedarf es weiterer Studien zur Validierung und Überprüfung ihres tatsächlichen klinischen Nutzens.

#### **4.5 Etablierte Techniken und innovative Modalitäten der intraoperativen Schnitttrandbeurteilung**

Die intraoperative Untersuchung der Absetzungsränder bildet eine wertvolle Informationsgrundlage mit Beeinflussung des weiteren chirurgischen Vorgehens. Klinische Standardverfahren sind die Präparateradiographie und der histopathologische Schnellschnitt.

Suspekte Mikroverkalkungen werden vor allem in der Präparateradiographie detektiert. Die Sensitivität und Spezifität liegen bei 60-62% und 60-95%. Demgegenüber ist das Schnellschnittverfahren standardisiert anwendbar mit 58-100% Sensitivität und 78-100% Spezifität (Vgl. Tab. 2). Letzteres erfasst vor allem intraduktale Komponenten.

In dieser Arbeit hatte das intraoperative Vorgehen zur Überprüfung der R0/R1-Situation weder in der ersten ( $p=0,43$ ) noch in der zweiten ( $p=0,29$ ) Analyse einen signifikanten Einfluss auf Residuen oder Nachresektions-Raten.

Beide Modalitäten wurden in etwa gleich häufig verwendet. Dabei führte die histopathologische öfter zu einer direkten Nachresektion als die radiologische Untersuchung (Vgl. Abb. 8). Diese Ergebnisse decken sich mit denen der internationalen Literatur (Vgl. Tab. 2).

Eine Metaanalyse von Butler-Henderson et al. verglich unterschiedliche Methoden der Schnitttrandkontrolle (2014). Die Präparateradiographie führte zu einer geringeren Nachresektionsrate von 5-7,5% ( $p<0,001$ ), der Schnellschnitt war ebenfalls signifikant



( $p=0,002$ ). Letzterer führte häufiger zu einer direkten Nachresektion. Jedoch betrug der Sicherheitsabstand dieser Analyse 5 mm.

Das Schnellschnittverfahren wird meist an akademischen Häusern durchgeführt (Lovrics et al., 2010).

Die „Imprint cytology“ ist eine neue Modalität der Schnittrandkontrolle. Tumorzellen verhalten sich weniger adhärent als das sie umgebende Fettgewebe (Singletary, 2002). So wird auf Glasplatten ein Abklatschpräparat hergestellt und mikroskopisch beurteilt. Die diagnostische Sensitivität / Spezifität betragen in Studien 72-85% / 85-100% mit signifikantem Einfluss auf die Nachresektionsrate ( $p=0,001$ ) (Esbona et al., 2012; Butler-Henderson et al., 2014). Weinberg et al. verglich die „imprint cytology“-Technik mit anderen histopathologischen Verfahren (2004). Bei 1713 Exzidaten verringerte sich die Lokalrezidivrate nach 5 Jahren von 8,8% auf 2,8% ( $p<0,001$ ). Die Reliabilität wird bei Vorliegen atypischer Zellen oder einem lobulären Karzinom eingeschränkt. Das Verfahren ermöglicht keine Einschätzung eines Sicherheitsabstandes, da nur die der Oberfläche aufliegenden Zellen beurteilt werden können (Weinberg et al., 2004; Butler-Henderson et al., 2014).

Die Sensitivität und Spezifität einer sonographischen Kontrolle liegt nach Eggemann et al bei 48,4% und 99,1% (2014). Ein sonographisch bestimmter Abstand von 4 mm entsprach zu 100% einem histopathologischen von mindestens 1 mm. Doch traf diese Übereinstimmung nur bei invasiven, oberflächlichen Karzinomen mit gut differenzierten DCIS-Anteilen zu. Auf gering differenzierte, intraduktale Komponenten oder multifokale Karzinome war sie nicht anwendbar. Hier konnte erst ein sonographischer Abstand von 14 mm zu 100% mit histopathologisch freien Absetzungsändern assoziiert werden.

Die Daten von Ramos et al. zeigen, dass bei einer sonographisch gemessenen Distanz der Tumorzellen zum Absetzungsrand von 2 mm ( $n=223$ ) geringe Nachresektionsraten von 4% erreicht wurden (2009). Der intraoperative Randstatus stimmte in 99,6% mit dem histopathologischen überein. Die Kombination mit einer zusätzlichen makroskopischen Begutachtung des Exzidates erzielte die besten postoperativen Ergebnisse (Butler-Henderson et al., 2014).

Es existiert keine verlässliche Standardmethode zur intraoperativen Schnittrandkontrolle. Die Spannweiten von Sensitivität und Spezifität der bekannten histopathologischen und radiologischen Methoden sind hoch bei klinisch nicht gesichertem Nutzen. Der intraoperative Ultraschall ist limitiert bei EIC/DCIS oder multifokalen Tumoren.

Die Kombination der Präparateradiographie mit einer sonographischen Kontrolle könnte durch die Erfassung sowohl der invasiven als auch der intraduktalen Anteile die Wahrscheinlichkeit negativer Absetzungsränder erhöhen.

Auf Basis der vorliegenden Ergebnisse und Literaturrecherche ist der Nutzen der etablierten Schnittrandkontrolle in Frage zu stellen.

#### **4.6 Ist es möglich, einen R0/R1-Status zu definieren?**

55,5 % aller wegen eines befallenen Schnittrandes durchgeführten Nachresektionen zeigen keinen residualen Tumor und wären somit in retrospektiver Betrachtung nicht notwendig gewesen. 25 Jahre nach Etablierung der brusterhaltenden Therapie ist die exakte Definition eines „negativen Absetzungsrandes“ noch in der Diskussion.

Ausmaß und Anzahl der Nachresektionen sind multifaktoriell bestimmt. In den vergangenen Jahren haben sich durch eine Vielzahl von retrospektiven Analysen (Houssami et al. 2014; McCahill et al., 2011; Morrow et al., 2009) die Grenzen des tumorfreien Operierens zu immer kleiner werdenden Distanzen verschoben. Somit weisen die Leitlinienempfehlungen der vergangenen Jahre auch unterschiedliche Angaben zur Schnittrandfreiheit aus. Klinisch ist dies deutlich in den Unterschieden der Anzahl der durchgeführten Nachresektionen, Segmentexzisionen und Mastektomien bemerkbar (Fisher et al., 2002; McCahill et al., 2012). Ziel der internationalen Diskussionen ist, eine übereinstimmende Definition zur leitliniengerechten und patientenspezifischen Risikobeurteilung in Abhängigkeit vom Resektionsstatus zu erstellen (Wazer et al., 1999; Dillon et al., 2006; Dillon et al., 2007; McCahill et al., 2011; Russo et al., 2013).

Sheikh et al sieht das Auftreten inadäquater Ränder in 10% als unvermeidbar an (2011a). Er verglich 2011 die R1-Raten großer, palpabler Herdbefunde (n=168) mit denen kleiner, ausschließlich in der Bildgebung sichtbarer Läsionen (n=371). Der Absetzungsrand wurde ab <2 mm als positiv gewertet, alle Patientinnen erhielten eine

brusterhaltende Therapie. In beiden Untersuchungskollektiven traten in 10-11% inadäquate Schnittränder auf. Er schloss daraus, dass positive Schnittränder ein Zusammenspiel nicht nur technischer, sondern auch tumorbiologischer Einflussgrößen seien und stets eine Rate von 10% betragen werden. Seine retrospektive Studie untersuchte jedoch nicht, ob die insuffiziente Exzision durch irreguläres Wachstum lokal fortgeschrittener Tumore verursacht wurde, oder durch eine inadäquate intraoperative Lokalisation.

Russo et al. unterstützt diese These (2013). Ein Lokalrezidiv nach 5 Jahren stand in keinem multivariaten Zusammenhang mit dem Abstand zum Absetzungsrand (<0 bis >2 mm versus > 2mm), sondern mit triple-negativen und nodal positiven Tumoren.

Holland et al analysierte 1985 die histopathologischen Berichte von 282 Mastektomiepräparaten. Dabei wurden 20% der Satellitenherde <2 cm entfernt von dem als unifokal beschriebenen Indextumor dargestellt, 43% (16% invasiv, 27% nicht-invasiv) traten mit >2 cm Distanz auf. Ein freier Absetzungsrand kann daher verbliebene Residuen ebenso wenig ausschließen, wie ein positiver Schnittrand diese Residuen garantiert.

Viele Autoren sehen bei knapp positiven Schnitträndern keine zwingende Indikation zur Nachresektion (Méndez et al., 2006; Cao et al., 2005; Neuschatz et al., 2002; Lovrics et al., 2010; Russo et al., 2013).

Bisher konnte einem größeren Abstand zum Schnittrand als dem des „no ink on tumor“ kein positiver Effekt auf die Lokalrezidivrate zugeordnet werden (Houssami et al., 2014; Park et al., 2000; Singletary, 2002; Revesz und Khan, 2011; Morrow et al., 2012). Houssami et al. untersuchte 2014 in einer Metaanalyse mit 33 Studien den Zusammenhang zwischen der Distanz zum Absetzungsrand und Rezidiven bei brusterhaltend operierten, multimodal therapierten Mammakarzinomen. Ein signifikant erhöhtes Risiko zeigten dabei ausschließlich *direkt* befallene Schnittränder (follow up nach 6,6 Jahren: OR 1,96; 5-95%-KI: 1,72-2,24; p<0,001; follow-up nach 8,7 Jahren: OR 2,44; 5-95%-KI: 1,97-3,03; p<0,001) sowie ein Abstand von weniger als 1 mm (follow up nach 8,7 Jahren: OR 1,74; 5-95%-KI: 1,42-2,15; p<0,001). Keiner Distanz darüber hinaus (1, 2, 5 mm) konnte, auch unter Berücksichtigung des Alters, mehrfachen Nachresektionen, LCIS, lobulären Karzinomen oder dem Rezeptorstatus ein signifikanter Einfluss auf die Lokalrezidivrate nachgewiesen werden.

Voraussetzung blieb die vollständige Exzision des Inxextumors in Kombination mit einem adjuvanten Therapieverfahren.

Negative Schnittränder reduzieren die Wahrscheinlichkeit eines Lokalrezidives. Die Anzahl der betroffenen Schnittränder war in dieser Arbeit in der Analyse der 1. Kohorte signifikant für das Auffinden von Residuen. Den Abstand zum Schnittrand über 1 mm zu vergrößern, um einen negativen Schnittrand zu erhalten ist nicht signifikant assoziiert mit einer reduzierten Lokalrezidivrate (Houssami et al., 2014).

Durch eine systemische und strahlentherapeutische Therapie können lokale Effekte erreicht werden, die einem Abstand über 1 mm entsprechen (Bouganim et al., 2013; Fisher B et al., 1989; Russo et al., 2013; St. Gallen Consensus 2012).

Die 2002 ausgesprochene Empfehlung des NSABP, einen R0-Status derart zu definieren als einen „Schnittrand, der an der Schnittfläche frei von malignen Zellen ist“ (Fisher et al., 2002) bestätigt sich.

Limitiert wird diese Aussage durch das Auftreten von extensiven intraduktalen Komponenten. Als multivariat signifikante Risikofaktoren sowohl für das Vorhandensein von Residuen als auch die Notwendigkeit mehrfacher Nachresektionen zeigte die hier vorliegende Arbeit DCIS/EIC und Multizentrität/-fokalität auf. Trotz 2 mm Sicherheitsabstand erhöhte sich das Risiko einer R1-Resektion durch DCIS/EIC signifikant (OR: 3,06, 5-95%-KI: 1,49-6,31; p=0,002), und verringerte sich durch einen unifokalen Herdbefund (Vgl. Tab. 12 & 15). Auch die Anzahl der mit DCIS befallenen Schnittränder war in beiden Analysen univariat signifikant. Fanden sich nach der ersten Nachresektion histopathologisch innerhalb von 2 mm zum Absetzungsrand noch DCIS, so erhöhte sich das Risiko mehrfacher Nachresektionen signifikant (OR: 9,01; 5-95%-KI: 4,01-20,57; p<0,001) (Vgl. Tab. 11 & 14). Diese Ergebnisse implizieren, dass der R0-Status des invasiven Karzinomes („no ink on tumor“) bei intraduktalen und multifokalen Befunden nicht ausreichend ist.

Silverstein et al. zeigte in seinen Analysen, dass ein Abstand von 10 mm dem äquivalenten Effekt einer adjuvanten Radiochemotherapie entspricht (1998). Weitere Autoren sprechen sich für die Einhaltung von mindestens 5-10 mm Distanz aus (Dillon et al., 2007; Wang et al., 2012).

Eine Metaanalyse an 4660 DCIS-Patienten, die sowohl chirurgisch als auch strahlentherapeutisch behandelt wurden, stellte, bezogen auf die Rezidiv- und Überlebensrate, keine signifikante Differenz zwischen einem Abstand von 2 mm und 5 mm fest (Dunne et al., 2009). Patienten mit <1 mm Distanz hatten eine höhere Rate von Lokalrezidiven (10,4%; OR: 2,89; 5-95%-KI: 1,3-8,1) im Vergleich zu 5 mm und darüber hinaus, doch bestand kein Unterschied zwischen 2 und 5 mm. Dieses Ergebnis bestätigen weitere Studien (Morrow, 2009; Zavagno et al., 2008; Bauerfeind, 2011; Freedman et al., 1999).

Mit LCIS betroffenen Schnitträndern konnte bisher kein entsprechender Effekt nachgewiesen werden (Ciocca et al., 2008).

Die in der Literatur ausgewiesenen Werte definieren einen tumorfreien Schnittrand als sinnvoll und vertretbar für ein invasives duktales Karzinom. Eine adjuvante Therapie scheint ab 2 mm Distanz zum Schnittrand in suffizientem Ausmaß eventuell verbliebene mikroskopische Residuen der intraduktalen Karzinome zu kontrollieren. Die Beurteilung der Absetzungsränder muss unter Beachtung der multifaktoriellen Risikofaktoren Multifokalität, -zentrität, Tumorgröße, Differenzierungsgrad und Rezeptor-Status erfolgen.

#### **4.7 Stellenwert der multimodalen Therapie im Rahmen einer brusterhaltenden Segmentexzision**

Eine systemische Chemo-/endokrine Therapie ist in der Lage, mikroskopische Residuen zu kontrollieren und eine relative Risikoreduktion der Lokalrezidivrate von 50% zu erreichen (Coopey et al., 2011; Fisher B et al., 1989; Galimberti et al., 2011; Bouganim et al., 2013). Russo et al wies nach, dass in Kombination mit einer BET ein kumuliertes Rezidivrisiko von 6,4% bei Erreichen des Absetzungsrandes, 0% bei <2 mm und 2,3% bei >2 mm Distanz erreicht werden kann (2013). Eine durch Bouganim et al. veröffentlichte Metaanalyse zeigte, dass eine adjuvante systemische Therapie, unabhängig vom operativen Vorgehen, dem Rezeptorstatus und der Radiotherapie, signifikant die Rezidivrate senkt (2013). Der adjuvanten Strahlentherapie kommt ein ebenso bedeutsamer Stellenwert im Hinblick auf die lokale Tumorkontrolle bei

brusterhaltender Therapie zu (Vgl. Kapitel 1.1.1). Es konnte eine konstante Risikoreduktion der Lokalrezidivrate nachgewiesen werden, unabhängig von Alter, chirurgischem Vorgehen oder tumorbiologischen Eigenschaften (EBCTCG 2006; St. Gallen Consensus 2012).

Eine Metaanalyse durch Petrelli und Barni überprüfte Patientinnen mit DCIS und invasiven Herdbefunden, die sowohl eine chirurgische Exzision als auch eine Radiotherapie erhielten, die Hälfte davon jedoch zusätzlich mit Tamoxifen therapiert wurde. Die Lokalrezidivrate reduzierte sich signifikant bei invasiven Karzinomen mit histopathologisch negativen Schnitträndern in Kombination mit einer Bestrahlung und systemischen Therapie (2011). Dies legt nahe, dass der multimodalen Therapie für die Schnittrandfreiheit und Lokalrezidivrate eine erhebliche Bedeutung beigemessen werden sollte (Pilewskie et al., 2014; Russo et al., 2013, Sheikh et al., 2011a).

Die Möglichkeit der lokalen Kontrolle mikroskopischer Residuen durch eine multimodale Therapie ist demnach ein wichtiger Aspekt bei der Indikationsstellung einer Nachresektion.

#### **4.8 Limitationen**

In dieser Dissertation wurden keine Daten bezüglich des Alters, genetischer Faktoren oder des Rezeptorstatus der Patientinnen erhoben. Einschlusskriterium für die 263 analysierten Datensätze waren ein postoperativ histopathologisch befundeter R1-Status. Ein Schnittrand galt als positiv, sobald die Entfernung maligner Zellen <2 mm zu diesem betrug. Es wurde nicht erfasst, wie sich das Verhältnis der Nachresektionen zum Auffinden von Residuen bei ausschließlicher Betrachtung der direkt betroffenen Schnittränder dargestellt hätte.

Aufgrund von relativ kleinen Fallzahlen verringerte sich die statistische Aussagekraft der zweiten Analyse „mehr als eine Nachresektion“.

## 5. Zusammenfassung

Lösungsansätze um die hohe Nachresektionsrate beim nicht-invasiven und invasiven Mammakarzinom zu senken sind limitiert. In der hier vorliegenden retrospektiven Arbeit von Januar 2008 bis September 2011 mit 263 Herdbefunden bestätigen sich die aus der internationalen Literatur bekannten Risikofaktoren.

Einschlusskriterium für die vorliegende Untersuchung war eine R1-Resektion mit mindestens einer sich daraus ergebenden erneuten Operation. Die R1-Resektion wurde definiert als bis 2 mm zum Absetzungsrand heranreichend. Das Gesamtkollektiv wurde untersucht hinsichtlich histopathologisch nachgewiesener Residuen in der zweiten Operation, sowie für mehr als eine Nachresektion ursächliche Faktoren. Aus der Analyse und Identifizierung dieser Faktoren ergeben sich praktische Konsequenzen zur Selektion von Risikogruppen und einer präoperativen Planung.

Der histopathologische Nachweis intraduktaler Komponenten und multizentrisches Wachstum sind in der multivariaten Analyse Hauptfaktoren für sowohl postoperativ verbliebene Residuen als auch mehrfache Nachresektionen.

Das operative Vorgehen (1.Operation=Segmentexzision: OR=0,38; 5-95%-KI=0,19-0,76; p=0,006; Mastektomie als Nachresektion: OR=2,35; 5-95%-KI=1,23-4,47; p=0,01) hat einen signifikanten Einfluss für verbleibende Tumorreste.

Der histopathologische Bericht der erneuten Exzision ist jedoch nicht für eine präoperative Risikoevaluation geeignet.

Eine steigende Anzahl befallener Schnittränder in der ersten Nachresektion stellt in beiden Analysen einen univariaten Faktor dar. Die Tumorgröße und das Grading sind signifikant für mehrere Operationen.

Im Gegensatz dazu erhöht der Nachweis invasiver Karzinome mit bildmorphologisch und histopathologisch bestätigten unifokalen Ausbreitungsmustern in beiden Kollektiven die Wahrscheinlichkeit einer ausreichenden Resektion.

Eine präoperative Drahtmarkierung hatte in dieser Arbeit keinen signifikanten Einfluss auf Residuen und auf die Gesamtanzahl der Nachresektionen. Eine intraoperative Schnittranduntersuchung hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Anzahl der Nachresektionen.

Voraussetzung für eine Reduktion der Resektionsraten ist eine exakte präoperative Erfassung der Tumormetrik. DCIS/EIC wurden, verglichen mit der tatsächlichen histopathologischen Ausdehnung, durch die Mammographie und die MRT mit 56,1% und 56,4% Übereinstimmung erfasst. Für die Detektion invasiver Karzinome haben sich die genannten Verfahren mit 99,4% (Mammographie) und 100% (MRT) als reliabel erwiesen. Sonographisch ließen sich 34,1% der intraduktalen und 60,4% der invasiven Karzinome exakt abbilden (Vgl. Tab. 7).

Weiterhin stellt eine präoperative Größendifferenz zwischen Sonographie und MRT einen signifikanten Risikofaktor dar. Sie betrug im Median  $0,63 \text{ cm}^3$ . Bei intraoperativ verbliebenem Tumorgewebe lag die Differenz mit  $1,48 \text{ cm}^3$  deutlich über diesem respektive dem Wert residuenfreier Ergebnisse ( $0,38 \text{ cm}^3$ ).

Die MRT bildete den jeweils größeren Tumordurchmesser mit erheblichen metrischen Streuwerten ab (5-95%-KI:  $0,00-19,62 \text{ cm}^3$ ), trotzdem erfasste sie DCIS/EIC reliabler als die anderen bildgebenden Modalitäten. Mammographisch bestimmte Werte wiesen ebenfalls eine große Streubreite auf, doch diese waren statistisch nicht relevant. Unifokale Herdbefunde in der MRT senkten das Risiko von Tumorrest bei der Erstoperation, bifokale erhöhten die Anzahl der Nachresektionen. Es erhielten zwar weniger Patienten mit einer MRT mehr als eine Nachresektion, dennoch zeigte sich, verglichen mit der Kohorte ohne MRT, kein statistischer Unterschied.

Eine Auswirkung auf die Reduktion der R1-Rate durch eine MRT bei nicht-invasivem und invasivem Mammakarzinom konnte in dieser Arbeit nicht dargestellt werden.



In 25,53% aller im erfassten Zeitraum operierten Mammakarzinome wurde die Indikation zur Nachresektion gestellt. Davon ließen sich in 44,5% dieser Nachresektionen histopathologisch Residuen nachweisen (*DCIS/EIC*: Mittelwert=0,1 cm<sup>3</sup>; *invasives Karzinom*: Mittelwert=0,78 cm<sup>3</sup>) (Vgl. Tab. 6). Insgesamt wurde dabei in der ersten (Mittelwert=5,96 cm<sup>3</sup>; Median=33,12 cm<sup>3</sup>; 5-95%-KI:5,23-1531,00 cm<sup>3</sup>) und den weiteren Folgeoperationen (Mittelwert=7,16 cm<sup>3</sup>; Median=43,03 cm<sup>3</sup>; 5-95%-KI:6,09-1842,23 cm<sup>3</sup>) deutlich mehr Brustdrüsenparenchym entnommen.

Ein größerer Mindestabstand als Definition eines negativen Schnittrandes trägt nicht signifikant zu einer reduzierten Lokalrezidivrate bei. Mehrere Studien wiesen nach, dass größere Abstände bei der brusterhaltenden, multimodalen Therapie zu keiner Outcome-Verbesserung beitragen bei reduziertem kosmetischem Ergebnis.

Als R0-Resektion kann bei DCIS/EIC ein Abstand von 2 mm, bei invasiven Karzinomen ein tumorfreier Schnittrand akzeptiert werden. Auch negative Absetzungsränder garantieren keine Abwesenheit von Mikroresiduen und weiteren Satellitenherden. In Studien konnte der positive Effekt einer adjuvanten systemischen oder Strahlentherapie auf die lokale mikroskopische Residuen-Kontrolle, beziehungsweise das Gesamtüberleben, mehrfach belegt werden.

Die BET ist ein etabliertes Verfahren und fester Teil der klinischen Praxis. Tumorlast und die patientenspezifische Tumorbilologie determinieren die klinischen Resultate. In Anbetracht des erheblichen Volumens von Gewebe, in dem kein Tumor nachgewiesen werden konnte, muss die Entscheidung zur Nachresektion stets auf ihren zu erwartenden Nutzen hin überprüft werden. Konsekutiv könnte auf einen relevanten Anteil an Nachresektionen verzichtet werden.

## Literaturverzeichnis

- Abdulkarim BS, Cuartero J, Hanson J, Deschenes J, Lesniak D, Sabri S: Increased Risk of Locoregional Recurrence for Women With T1-2N0 Triple-Negative Breast Cancer Treated With Modified Radical Mastectomy Without Adjuvant Radiation Therapy Compared With Breast-Conserving Therapy, *J. Clin. Oncol.*, Band 29(2011): 2852–2858.
- Albert U, Altland H, Duda VF, Engel J, Geraedts M, Heywang-Köbrunner S, Hölzel D, Kalbheim E, Koller M, König K, Kreienberg R, Kühn T, Lebeau A, Naß-Griegoleit I, Schlake W, Schmutzler R, Schreer I, Schulte H, Schulz-Wendtland R, Wagner U, Kopp I: Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland 2008. *Chirurg*, Band 79(2008): 589–594.
- Ale A, Ermolayev V, Deliolanis NC, Ntziachristos V: Fluorescence background subtraction technique for hybrid fluorescence molecular tomography/x-ray computed tomography imaging of a mouse model of early stage lung cancer, *J. Biomed. Opt.*, Band 18(2013): 056-006
- Anees B, Chagpar, Lavinia P. Middleton, Aysegul A. Sahin, Peter Dempsey, Aman U. Buzdar, Attiqa N., Mirza Fredrick C., Ames Gildy V., Babiera Barry W., Feig Kelly K., Hunt Henry M. Kuerer Funda Meric-Bernstam Merrick I. Ross S. Eva Singletary: Accuracy of Physical Examination, Ultrasonography, and Mammography in Predicting Residual Pathologic Tumor Size in Patients Treated With Neoadjuvant Chemotherapy. *Ann. Surg. Oncol.*, Band 243(2006): 257–265.
- Azu M, Abrahamse P, Katz SJ, Jaggi R, Morrow M: What is an Adequate Margin for Breast-Conserving Surgery? Surgeon Attitudes and Correlates. *Ann. Surg. Oncol.*, Band 17(2010): 558–563.
- Bathla L, Harris A, Davey M, Sharma P, Silva E: High resolution intra-operative two-dimensional specimen mammography and its impact on second operation for re-excision of positive margins at final pathology after breast conservation surgery, *Am. J. Surg.*, Band 202(2011): 387–394.
- Bauerfeind, Tumorzentrum München –. I.: Manual Mammakarzinome. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Bauerfeind TM–I (Hrsg). Zuckschwerdt Verlag, Germering 2011, 360.
- Bhattacharyya M, Ryan D, Carpenter R, Vinnicombe S, Gallagher CJ: Using MRI to plan breast-conserving surgery following neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer, *Br. J. Cancer*, Band 98(2008): 289–293.

- Bhushan KR, Misra P, Liu F, Mathur S, Lenkinski RE, Frangioni JV: Detection of Breast Cancer Microcalcifications Using a Dual-modality SPECT/NIR Fluorescent Probe. *J. Am. Chem. Soc.*, Band 130(2008): 17648–17649.
- Blair S, Mcelroy M, Middleton MS, Comstock C, Wolfson T, Kamrava M, Wallace A, Mortimer J: The efficacy of breast MRI in predicting breast conservation therapy. *J. Surg. Oncol.*, Band 94(2006): 220–225.
- Böcker W, Heitz PU, Aguzzi A: *Pathologie*. Elsevier Urban & Fischer, München 2008, 4. Auflage, 1003-1023.
- Bouganim N, Tsvetkova E, Clemons M, Amir E: Evolution of sites of recurrence after early breast cancer over the last 20 years: implications for patient care and future research. *Breast Cancer Res. Treat.*, Band 139(2013): 603–606.
- Boyd NF, Guo H, Martin LJ, Sun L, Stone J, Fishell E, Jong RA, Hislop G, Chiarelli A, Minkin S, Yaffe MJ: Mammographic Density and the Risk and Detection of Breast Cancer, *N. Engl. J. Med.*, Band 356(2007): 227–236.
- Burkholder HC, Witherspoon LE, Burns RP, Horn JS, Biderman MD: Breast Surgery Techniques: Preoperative Bracketing Wire Localization by Surgeons, *Am. Surg.* Band 73(2007): 574–579.
- Butler-Henderson K, Lee AH, Price RI, Waring K: Intraoperative assessment of margins in breast conserving therapy: A systematic review, *Breast*, Band 23(2014): 112–119.
- Cabioglu N, Hunt KK, Sahin AA, Kuerer HM, Babiera GV, Singletary SE, Whitman GJ, Ross MI, Ames FC, Feig BW, Buchholz TA, Meric-Bernstam F: Role for Intraoperative Margin Assessment in Patients Undergoing Breast-Conserving Surgery. *Ann. Surg. Oncol.*, Band 14(2007): 1458–1471.
- Cao D, Lin C, Woo S, Vang R, Tsangaris TN, Argani P: Separate Cavity Margin Sampling at the Time of Initial Breast Lumpectomy Significantly Reduces the Need for Reexcisions, *Am. J. Surg. Oncol.*, Band 29(2005): 1625–1632.
- Cellini C, Hollenbeck ST, Christos P, Martins D, Carson J, Kemper S, LaVigne E, Chan E, Simmons R: Factors Associated With Residual Breast Cancer After Re-excision for Close or Positive Margins. *Ann. Surg. Oncol.*, Band 11(2004): 915–920.
- Cellini C, Huston TL, Martins D, Christos P, Carson J, Kemper S, Simmons RM: Multiple re-excisions versus mastectomy in patients with persistent residual disease following breast conservation surgery, *Am. J. Surg.*, Band 189(2005): 662–666.
- Chadwick DR, Shorthouse AJ: Wire-directed localization biopsy of the breast: an audit of results and analysis of factors influencing therapeutic value in the treatment of breast cancer, *Eur. J. Surg. Oncol.*, Band 23(1997): 128–133.
- Chagpar A, Yen T, Sahin A, Hunt KK, Whitman GJ, Ames FC, Ross MI, Meric-Bernstam F, Babiera GV, Singletary S, Kuerer HM: Intraoperative margin assessment reduces reexcision rates in patients with ductal carcinoma in situ treated with breast-conserving surgery, *AM. J. Surg.*, Band 186(2003): 371–377.
- Cheng L, Al-Kaisi NK, Gordon NH, Liu AY, Gebrail F: Relationship Between the Size and Margin Status of Ductal Carcinoma In Situ of the Breast and Residual Disease, *J. Natl. Cancer Inst.*, Band 89(1997): 1356–1361.

- Ciocca RM, Li T, Freedman GM, Morrow M: Presence of Lobular Carcinoma In Situ Does Not Increase Local Recurrence in Patients Treated with Breast-Conserving Therapy. *Ann. Surg. Oncol.*, Band 15(2008): 2263–2271.
- Coopey S, Smith BL, Hanson S, Buckley J, Hughes KS, Gadd M, Specht MC: The Safety of Multiple Re-excisions after Lumpectomy for Breast Cancer. *Ann. Surg. Oncol.*, Band 18(2011): 3797–3801.
- Dershaw DD, Kinne AA: Ductal carcinoma in situ: mammographic findings and clinical implications, *Radiology*, Band 170(1989): 411–415.
- Deurloo EE, Klein Zeggelink WFA, Teertstra HJ, Peterse JL, Rutgers EJT, Muller SH, Bartelink H, Gilhuijs KGA: Contrast-enhanced MRI in breast cancer patients eligible for breast-conserving therapy: complementary value for subgroups of patients. *Eur. Radiol.*, Band 16(2006): 692–701.
- Dillon MF, Hill ADK, Quinn CM, McDermott EW, O’Higgins N: A Pathologic Assessment of Adequate Margin Status in Breast-Conserving Therapy. *Ann. Surg. Oncol.*, Band 13(2006): 333–339.
- Dillon MF, Mc Dermott EW, O’Doherty A, Quinn CM, Hill AD, O’Higgins N: Factors Affecting Successful Breast Conservation for Ductal Carcinoma in Situ. *Ann. Surg. Oncol.*, Band 14(2007): 1618–1628.
- Dunne C, Burke JP, Morrow M, Kell MR: Effect of Margin Status on Local Recurrence After Breast Conservation and Radiation Therapy for Ductal Carcinoma In Situ, *J. Clin. Oncol.*, Band 27(2009): 1615–1620.
- Early Breast Cancer Trialists’ Collaborative Group (EBCTCG): Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials, *Lancet*, Band 366(2006): 2087–2106.
- Eggemann H, Ignatov T, Costa SD, Ignatov A: Accuracy of ultrasound-guided breast-conserving surgery in the determination of adequate surgical margins. *Breast Cancer Res. Treat.*, Band 145(2014): 129–136.
- Elshof LE, Rutgers EJT, Deurloo EE, Loo CE, Wesseling J, Pengel KE, Gilhuijs KG: A practical approach to manage additional lesions at preoperative breast MRI in patients eligible for breast conserving therapy: results. *Breast Cancer Res. Treat.*, Band 124(2010): 707–715.
- Esbona K, Li Z, Wilke LG: Intraoperative Imprint Cytology and Frozen Section Pathology for Margin Assessment in Breast Conservation Surgery: A Systematic Review. *Ann. Surg. Oncol.*, Band 19(2012): 3236–3245.
- Faverly DR, Burgers L, Bult P, Holland R: Three dimensional imaging of mammary ductal carcinoma in situ: clinical implications, *Semin. Diagn. Pathol.*, Band 11(1994): 193–198.
- Fischer U, Hermann K: Röntgenmammographie. Verstehen, anwenden und optimieren. Thieme, Stuttgart 2003,
- Fisher B, Redmond C, Dimitrov NV, Bowman D., Legault-Poisson S, Wickerham DL, Wolmark N, Fisher ER, Margolese R, Sutherland C, Glass A, Foster A, Caplan R: A Randomized Clinical Trial Evaluating Sequential Methotrexate and Fluorouracil in the Treatment of Patients with Node-Negative Breast Cancer Who Have Estrogen-Receptor-Negative Tumors, *N. Engl. J. Med.*, Band 8(1989): 473–478.
- Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch Melvin, Fisher ER, Jeong J, Wolmark N: Twenty-Year Follow-up of a Randomized Trial Comparing

Total Mastectomy, Lumpectomy, and Lumpectomy plus Irradiation for the Treatment of Invasive Breast Cancer, *N. J. Engl. Med.*, Band 347(2002): 1233–1241.

- Freedman G, Fowble B, Hanlon, Nicolaou N, Fein D, Hoffman J, Sigurdson E, Boraas M, Goldstein L: Patients with early stage invasive cancer with close or positive margins treated with conservative surgery and radiation have an increased risk of breast recurrence that is delayed by adjuvant systemic therapy, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, Band 44(1999): 1005–1015.
- Galimberti V, Maisonneuve P, Rotmensz N, Viale G, Sangalli C, Sargenti M, Brenelli F, Gentilini O, Intra M, Bassi F, Luini A, Zurrada S, Veronesi P, Colleoni M, Veronesi U: Influence of Margin Status on Outcomes in Lobular Carcinoma. *Ann. Surg. Oncol*, Band 253(2011): 580–584.
- Gerhardus A, Schleberger H, Schlegelberger B, Schwartz FW: BRCA - Erblicher Brust- und Eierstockkrebs. Beratung - Testverfahren - Kosten. Springer Medizin Verlag, 1.Auflage, Berlin, Heidelberg 2005
- Glöggl: Operative Therapie des Mammakarzinoms unter onkologischen Aspekten.[http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-045OL\\_k\\_S3\\_\\_Brustkrebs\\_Mammakarzinom\\_Diagnostik\\_Therapie\\_Nachsorge\\_2012-07.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OL_k_S3__Brustkrebs_Mammakarzinom_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_2012-07.pdf) [Stand: 28.06.2017].
- Graham R.A., Homer M.J., Sigler C.J., Safaii H., Schmid C.H., Marchant D.J., Smith T.J.: The Efficacy of Specimen Radiography in Evaluating the Surgical Margins of Impalpable Breast Carcinoma Surgical Margins, *AJR Am. J. Roentgenol.*, Band 162(1994): 33–36.
- Hata T, Takahashi H, Watanabe K, Takahashi M, Taguchi K, Itoh T, Todo S: Magnetic resonance imaging for preoperative evaluation of breast cancer: a comparative study with mammography and ultrasonography, *J. Am. Coll. Surg.*, Band 198(2004): 190–197.
- Hieken TJ, Harrison J, Herreros J: Correlating sonography, mammography and pathology the in assessment of breast cancer size, *Am. J. Surg.*, Band 182(2001): 351–354.
- Holger P., Ansmann L, Kowalski C: Befragung von Schlüsselpersonen in von der Deutschen Krebsgesellschaft zertifizierten Brustkrebszentren 2011. [http://www.imvr.de/uploads/DKG%20Schl%C3%BCsselpersonenbefragung\\_Ergebnisbericht.pdf](http://www.imvr.de/uploads/DKG%20Schl%C3%BCsselpersonenbefragung_Ergebnisbericht.pdf) [Stand: 28.06.2017].
- Holland R, Veling SH, Mravunac M, Hendriks JH: Histologic multifocality of Tis, T1-2 breast carcinomas. Implications for clinical trials of breast-conserving surgery. *Cancer*, Band 56(1985): 979-970.
- Houssami N, Ciatto S, Macaskill P, Lord SJ, Warren RM, Dixon JM: Accuracy and Surgical Impact of Magnetic Resonance Imaging in Breast Cancer Staging: Systematic Review and Meta-Analysis in Detection of Multifocal and Multicentric Cancer, *J. Clin. Oncol.*, Band 26(2008): 3248–3258.
- Houssami N, Macaskill P, Luke Marinovich M, Morrow M: The Association of Surgical Margins and Local Recurrence in Women with Early-Stage Invasive Breast Cancer Treated with Breast-Conserving Therapy: A Meta-Analysis. *Ann. Surg. Oncol.*, Band 21(2014): 717–730.
- Houssami N, Macaskill P, Marinovich ML, Dixon JM, Irwig L, Brennan ME, Solin LJ: Meta-analysis of the impact of surgical margins on local recurrence in

women with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy., *Eur. J. Cancer*, Band 46(2010): 3219–3232.

- Ikeda DM, Andersson I: Ductal carcinoma in situ: atypical mammographic appearances, *Radiology*, Band 172(1989): 661–666.
- Jatoi I, Proschan MA: Randomized trials of breast-conserving therapy versus mastectomy for primary breast cancer: a pooled analysis of updated results., *Am. J. Clin. Oncol.*, Band 28(2005): 289–294.
- Jorns JM, Visscher D, Sabel M, Breslin T, Healy P, Daignaut S, Myers JL, Wu AJ: Intraoperative Frozen Section Analysis of Margins in Breast Conserving Surgery Significantly Decreases Reoperative Rates: One-Year Experience at an Ambulatory Surgical Center, *Am. J. Clin. Pathol.*, Band 138(2012): 657–669.
- Keskek M, Kothari M, Ardehali B, Betambeau N, Nasiri N, Gui G: Factors predisposing to cavity margin positivity following conservation surgery for breast cancer, *Eur. J. Surg. Oncol.*, Band 30(2004): 1058–1064.
- Kiechle, Marion: Gynäkologie und Geburtshilfe. Kiechle M (Hrsg). Elsevier Urban & Fischer, München 2010, 2. Auflage, 479-501.
- Kijanka M, Warnders F, El Khattabi M, Lub-de Hooge M, van Dam GM, Ntziachristos V, Vries L de, Oliveira S, van Bergen En Henegouwen PM: Rapid optical imaging of human breast tumour xenografts using anti-HER2 VHHs site-directly conjugated to IRDye 800CW for image-guided surgery, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, Band 40(2013): 1718–1729.
- Klimberg VS: Advances in the diagnosis and excision of breast cancer, *Am. Surg.*, Band 69(2003): 11–14.
- Kotwall C, Ranson M, Stiles A, Hamann MS: Relationship between Initial Margin Status for Invasive Breast Cancer and Residual Carcinoma after Re-Excision, *Am. Surg.*, Band 73(2007): 337–343.
- Kumar AS, Chen DF, Au A, Chen Y, Leung J, Garwood ER, Gibbs J, Hylton N, Esserman L: Biologic significance of false-positive magnetic resonance imaging enhancement in the setting of ductal carcinoma in situ, *Am. J. Surg.*, Band 4(2006): 520–524.
- Kumar R, Alavi A: Fluorodeoxyglucose-PET in the management of breast cancer, *Radiol. Clin. North. Am.*, Band 42(2004): 1113–1122.
- Kumar V, Fausto N, Abbas AK, Aster J: Robbins and Cotran pathologic basis of disease. Saunders, Philadelphia 2004, 7<sup>th</sup> edition, 1525
- LaNette F. Smith, Isabel T. Rubio, Ronda Henry-Tillman, Sohelia Korourian: Intraoperative Ultrasound-guided Breast Biopsy. *Am. J. Surg.* 2000 Dec;180(6):419-23, Band 180(2000): 419–423.
- Lawrence JS: Counterinterview: Pre-operative breast MRI (magnetic resonance imaging) is not recommended for all patients with newly diagnosed breast cancer. *The Breast*, Band 19(2010): 7–9.
- Lawrence JS, Orel SG, Hwang W, Harris EE, Schnall MD: Relationship of Breast Magnetic Resonance Imaging to Outcome After Breast-Conservation Treatment With Radiation for Women With Early-Stage Invasive Breast Carcinoma or Ductal Carcinoma in Situ, *J. Clin. Oncol.*, Band 26(2008): 386–391.
- Lehman CD, Gatsonis C, Kuhl CK, Hendrick RE, Pisano ED, Peacock S, Hanna L, Smazal SF, Maki DD, Julian TB, DePeri ER, Bluemke DA, Schnall MD: MRI

Evaluation of the Contralateral Breast in Women with Recently Diagnosed Breast Cancer, *N. Engl. J. Med.*, Band 356(2007): 1295–1303.

- Leong C, Boyages J, Jayasinghe UW, Bilous M, Ung O, Chua B, Salisbury E, Wong AY: Effect of margins on ipsilateral breast tumor recurrence after breast conservation therapy for lymph node-negative breast carcinoma. *Cancer*, Band 100(2004): 1823–1832.
- Linda A, Zuiani C, Londero V, Bazzocchi M: Outcome of initially only magnetic resonance mammography-detected findings with and without correlate at second-look sonography: Distribution according to patient history of breast cancer and lesion size. *The Breast*, Band 17(2008): 51–57.
- Lord S, Lei W, Craft N, Cawson J, Morris I, Walleser S, Griffiths A, Parker S, Houssami N: A systematic review of the effectiveness of magnetic resonance imaging (MRI) as an addition to mammography and ultrasound in screening young women at high risk of breast cancer, *Eur. J. Cancer*, Band 43(2007): 1905–1917.
- Lovrics PJ, Cornacchi SD, Farrokhyar F, Garnett A, Chen V, Franic S, Simunovic M: Technical factors, surgeon case volume and positive margin rates after breast conservation surgery for early-stage breast cancer, *Can. J. Surg.*, Band 53(2010): 305–312.
- Luu HH, Otis CN, Reed WP, JR. Garb JL, Frank JL: The unsatisfactory margin in breast cancer surgery, *Am. J. Surg.*, Band 178(1999): 362–366.
- Mann RM, Loo CE, Wobbles T, Bult P, Barentsz JO, Gilhuijs KGA, Boetes C: The impact of preoperative breast MRI on the re-excision rate in invasive lobular carcinoma of the breast. *Breast Cancer Res. Treat.*, Band 119(2010): 415–422.
- McCahill LE, Single RM, Bowles EJA, Feigelson HS, James TA, Barney T, Engel JM, Onitilo AA: Variability in Reexcision Following Breast Conservation Surgery, *JAMA*, Band 307(2012): 467–47
- McCahill LE, Single R, Ratliff J, Sheehey-Jones J, Gray A, James T: Local recurrence after partial mastectomy: Relation to initial surgical margins, *Am. J. Surg.*, Band 201(2011): 374–378.
- McCormick JT, Keleher AJ, Tikhomirov VB, Budway RJ, Caushaj PF: Analysis of the use of specimen mammography in breast conservation therapy, *Am. J. Surg.*, Band 188(2004): 433–436.
- Medina-Franco H, Abarca-Perez L, García-Alvarez M, Ulloa-Gómez J, Romero-Trejo C, Sepúlveda-Méndez J: Radioguided occult lesion localization (ROLL) versus wire-guided lumpectomy for non-palpable breast lesions: A randomized prospective evaluation, *J. Surg. Oncol.*, Band 97(2008): 108–111.
- Meier-Meitingner M, Rauh C, Adamietz B, Fasching P, Schwab S, Haeberle L, Hein A, Bayer C, Bani M, Lux M, Hartmann A, Wachter D, Uder M, Schulz-Wendtland R, Beckmann M, Heusinger K: Accuracy of radiological tumour size assessment and the risk for re-excision in a cohort of primary breast cancer patients, *Eur. J. Surg. Oncol.*, Band 38(2012): 44–51.
- Méndez JE, Lamorte WW, las Morenas A de, Cerda S, Pistey R, King T, Kavanah M, Hirsch E, Stone MD: Influence of breast cancer margin assessment method on the rates of positive margins and residual carcinoma, *Am. J. Surg.*, Band 192(2006): 538–540.
- Mendonça Munhoz A, Montag E, Eduardo A, Aldrighi CM: Immediate reconstruction following breast-conserving surgery: management of the

positive surgical margins and influence on secondary reconstruction. *The Breast*, Band 18(2009): 47–54.

- Michael S. Sabel: Surgical Considerations in Early-Stage Breast Cancer: Lessons Learned and Future Directions, *Semin. Radiat. Oncol.*, Band 21(2011): 10–19.
- Morris OJ, Knight V, Logan D: Intra-operative ultrasound versus wire-guided localization in the surgical management of non-palpable breast cancer, *Breast Dis.*, Band 34(2014): 157–163.
- Morrow M: Breast conservation and negative margins: how much is enough? *The Breast*, Band 53(2009): 84–86.
- Morrow M, Harris JR, Schnitt SJ: Surgical Margins in Lumpectomy for Breast Cancer „Bigger Is Not Better“, *N. Engl. J. Med.*, Band 367(2012): 79–82.
- Morrow M, Katz SJ: Margins in Ductal Carcinoma In Situ: Is Bigger Really Better?, *N. Natl. Canc. Inst.*, Band 104(2012): 494–495.
- Neuschatz AC, DiPetrillo T, Steinhoff M, Safaii H, Yunes M, Landa M, Chung M, Cady B, Wazer DE: The value of breast lumpectomy margin assessment as a predictor of residual tumor burden in ductal carcinoma in situ of the breast., *Cancer*, Band 94(2002): 1917–1924.
- Nothacker M, Duda V, Hahn M, Warm M, Degenhardt F, Madjar H, Weinbrenner S, Albert U: Early detection of breast cancer: benefits and risks of supplemental breast ultrasound in asymptomatic women with mammographically dense breast tissue. A systematic review, *BMC Cancer*, Band 9(2009): 335.
- Novita G, Filassi, JR, Ruiz CA, Ricci MD, Pincerato KM, Oliveira FHR de, Soares JM, JR, Baracat EC: Evaluation of frozen-section analysis of surgical margins in the treatment of breast cancer., *Eur. J. Gynaecol. Oncol.*, Band 33(2012): 498–501.
- O’Sullivan MJ, Li T, Freedman G, Morrow M: The Effect of Multiple Reexcisions on the Risk of Local Recurrence After Breast Conserving Surgery. *Ann. Surg. Oncol.*, Band 14(2007): 3133–3140.
- Oakley KL, Going JJ: Specimen slice radiography of cancer in breast conserving excisions, Band 48(1995): 1028–1030.
- Olson T, Harter J, Munoz A, Mahvi D, Breslin T: Frozen section analysis for intraoperative margin assessment during breast-conserving surgery results in low rates of re-excision and local recurrence. *Ann. Surg. Oncol.*, Band 14(2007): 2953–2960.
- Paganelli G, Gilardi L, Veronesi U: Improper use of “radioguided occult lesion localization” (ROLL) technique leads to misleading conclusions. *Breast Cancer Res. Treat.*, Band 139(2013): 287–290.
- Park CP, Misumori M, Nixon A, Abram R, James C, Rebecca G, Barbara S: Outcome at 8 years after breast-conserving surgery and radiation therapy for invasive breast cancer: influence of margin status and systemic therapy on local recurrence, *J. Clin. Oncol.*, Band 18(2000): 1668–1675.
- Pengel KE, Loo CE, Teertstra HJ: The impact of preoperative MRI on breast-conserving surgery of invasive cancer: a comparative cohort study. *Breast Cancer Res. Treat.*, Band 116(2009): 161–169.
- Petrelli F, Barni S: Tamoxifen added to radiotherapy and surgery for the treatment of ductal carcinoma in situ of the breast: A meta-analysis of 2 randomized trials, *Radiother. Oncol.*, Band 100(2011): 195–199.



- Pilewskie M, Ho A, Orell E, Stempel M, Chen Y, Eaton A, Patil S, Morrow M: Effect of Margin Width on Local Recurrence in Triple-Negative Breast Cancer Patients Treated with Breast-Conserving Therapy. *Ann. Surg. Oncol*, Band 21(2014): 1209–1214.
- Pittinger TP, Maronian NC, Poulter CA, Peacock JL: Importance of margin status in outcome of breast-conserving surgery for carcinoma, *Surgery*, Band 116(1994): 605–608.
- Postma EL, Verkooijen HM, Esser S, Hobbelink MG, Schelling GP, Koelemij R, Witkamp AJ, Contant C, Diest PJ, Willems SM, Borel Rinkes IHM, Bosch MAAJ, Mali WP, Hillegersberg R: Efficacy of ‘radioguided occult lesion localisation’ (ROLL) versus ‘wire-guided localisation’ (WGL) in breast conserving surgery for non-palpable breast cancer: a randomised controlled multicentre trial. *Breast Cancer Res. Treat.*, Band 136(2012): 469–478.
- Ramos M, Díaz JC, Ramos T, Ruano R, Aparicio M, Sancho M, González-Orús JM: Ultrasound-guided excision combined with intraoperative assessment of gross macroscopic margins decreases the rate of reoperations for non-palpable invasive breast cancer. *The Breast*, Band 22(2013): 520–524.
- Rauscher GH, Johnson TP, Cho YI, Walk JA: Accuracy of Self-Reported Cancer-Screening Histories: A Meta-analysis, *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, Band 17(2008): 748–757.
- Reedijk M, Hodgson N, Gohla G, Boylan C, Goldsmith CH, Foster G, Cornacchi SD, McCready D, Lovrics PJ: A prospective study of tumor and technical factors associated with positive margins in breast-conservation therapy for nonpalpable malignancy, *Am. J. Surg.*, Band 204(2012): 263–268.
- Revesz E, Khan SA: What are safe margins of resection for invasive and in situ breast cancer? *Oncology*, Band 25(2011): 890–895.
- Riedl O, Fitzala F, Maderc N, Dubskeya P, Rudasb M, Mittlboeckd M, Gnanta M, Jakesza R: Intraoperative frozen section analysis for breast-conserving therapy in 1016 patients with breast cancer, *Eur. J. Surg. Oncol.*, Band 35(2009): 264–270.
- Rizzo M, Iyengar R, Gabram SGA, Park J, Birdsong G, Chandler KL, Mosunjac MB: The Effects of Additional Tumor Cavity Sampling at the Time of Breast-Conserving Surgery on Final Margin Status, Volume of Resection, and Pathologist Workload. *Ann. Surg. Oncol.*, Band 17(2010): 228–234.
- Rodolfo Laucirica: Intraoperative assessment of the breast: guidelines and potential pitfalls, *Arch. Pathol. Lab. Med.*, Band 129(2005): 1565–1574.
- Rogers C, Klatt EC, Chandrasoma P: Accuracy of frozen-section diagnosis in a teaching hospital, *Arch. Pathol. Lab. Med.*, Band 111(1987): 514–517.
- Rubio IT, Mirza N, Sahin AA, Whitman G, Kroll SS, Ames FC, Singletary SE: Role of specimen radiography in patients treated with skin-sparing mastectomy for ductal carcinoma in situ of the breast. *Ann. Surg. Oncol.*, Band 7(2000): 544–548.
- Russo AL, Arvold ND, Niemierko A, Wong N, Wong JS, Bellon JR, Punglia RS, Golshan M, Troyan SL, Brock JE, Harris JR: Margin status and the risk of local recurrence in patients with early-stage breast cancer treated with breast-conserving therapy. *Breast Cancer Res. Treat.*, Band 140(2013): 353–361.

- Sajid MS, Parampalli U, Haider Z, Bonomi R: Comparison of radioguided occult lesion localization (ROLL) and wire localization for non-palpable breast cancers: A meta-analysis. *J. Surg. Oncol.*, Band 105(2012): 852–858.
- Sardanelli F: Additional findings at preoperative MRI: a simple golden rule for a complex problem? *Breast Cancer Res. Treat.*, Band 124(2010): 717–721.
- Sardanelli F: Overview of the role of pre-operative breast MRI in the absence of evidence on patient outcomes, *Breast*, Band 19(2010): 3–6.
- Schelfhout K, van Goethem M, Kersschot E, Colpaert C, Schelfhout A, Leyman P, Verslegers I, Biltjes I, van Den Haute J, Gillardin J, Tjalma W, van der Auwera J, Buytaert P, Schepper A de: Contrast-enhanced MR imaging of breast lesions and effect on treatment, *Eur. J. Surg. Oncol*, Band 30(2004): 501–507.
- Schlossbauer T, Hellerhoff K, Reiser M: Wertigkeit der Mamma-MRT als Ergänzung zu Mammographie und Sonographie bei Patientinnen mit erhöhtem Mammakarzinomrisiko. *Radiologe*, Band 48(2008): 351–357.
- Sheikh F, Pockaj B, Wasif N, Dueck A, Gray RJ: Positive margins after breast-conserving therapy: localization technique or tumor biology?, *Am. J. Surg.*, Band 202(2011): 281–285.
- Sheikh F, Rebecca A, Pockaj B, Wasif N, McCullough AE, Casey W, Kreymerman P, Gray RJ: Inadequate Margins of Excision When Undergoing Mastectomy for Breast Cancer: Which Patients are at Risk? *Ann Surg Oncol*, Band 18(2011): 952–956.
- Shin H, Han W, Moon H, Cho N, Moon WK, Park I, Park SJ, Noh D: Nomogram for predicting positive resection margins after breast-conserving surgery. *Breast Cancer Res. Treat.*, Band 134(2012): 1115–1123.
- Shin H, Han W, Moon H, Yom CK, Ahn SK, You J, Kim JS, Chang J, Cho N, Moon WK, Park I, Noh D: Limited Value and Utility of Breast MRI in Patients Undergoing Breast-Conserving Cancer Surgery. *Ann. Surg. Oncol.*, Band 19(2012): 2572–2579.
- Silverstein M, Lagios M, Craig P, Waisman J, Lewinsky B, Colburn W, Poller D: A prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer*, Band 77(1996): 2267–2275.
- Silverstein M, Lewinsky BS, Waisman JR: Infiltrating lobular carcinoma. Is it different from infiltrating duct carcinoma? *Cancer*, Band 73(1994): 1673–1677.
- Singletary SE: Surgical margins in patients with early-stage breast cancer treated with breast conservation therapy, *Am. J. Surg.*, Band 184(2002): 383–393.
- Sioshansi S, Ehdaivand S, Cramer C, Lomme MM, Price LL, Wazer DE: Triple negative breast cancer is associated with an increased risk of residual invasive carcinoma after lumpectomy. *Cancer*, Band 118(2012): 3893–3898.
- Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C: TNM classification of malignant tumours. Wiley-Blackwell, Chichester, West Sussex, UK, Hoboken, NJ 2010
- St. Gallen Consensus: Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-045OL\\_k\\_S3\\_\\_Brustkrebs\\_Mammakarzinom\\_Diagnostik\\_Therapie\\_Nachsorge\\_2012-07.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OL_k_S3__Brustkrebs_Mammakarzinom_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_2012-07.pdf). [Stand: 28.06.2017].
- Stauber M, Weyerstahl T: Duale Reihe Gynäkologie und Geburtshilfe. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2007, 812

- Subhas G, Shah AJ, Gupta A, Cook J, Dubay L, Silapaswan S, Kolachalam R, Kestenberg W, Ferguson, L., Jacobs MJ, Goriel Y, Mittal VK: Review of third and fourth re-excision for narrow or positive margins of invasive and intraductal carcinoma, *Int. Surg.*, Band 96(2011): 18–20.
- Sung JS, Li J, Da Costa G, Patil S, van Zee KJ, Dershaw DD, Morris EA: Preoperative Breast MRI for Early-Stage Breast Cancer: Effect on Surgical and Long-Term Outcomes, *AJR Am. J. Roentgenol.*, Band 202(2014): 1376–1382.
- Swanson GP, Ryneerson K, Symmonds R: Significance of Margins of Excision on Breast Cancer Recurrence, *Am. J. Clin. Oncol*, Band 25(2002): 438–441.
- Tagaya N, Yamazaki R, Nakagawa A, Abe A, Hamada K, Kubota K, Oyama T: Intraoperative identification of sentinel lymph nodes by near-infrared fluorescence imaging in patients with breast cancer. *Am. J. Surg.*, Band 195(2008): 850–853.
- Tresserra F, Feu J, Grases PJ, Navarro B, Alegret X, Fe´rnandez-Cid A: Assessment of breast cancer size: Sonographic and pathologic correlation, Band 27(1999): *J. Clin. Ultrasound*, 485–492.
- Tromberg BJ, Pogue BW, Paulsen KD, Yodh AG, Boas DA, Cerussi AE: Assessing the future of diffuse optical imaging technologies for breast cancer management. *Med. Phys.*, Band 35(2008): 2443.
- van der Schouten Velden AP, Schlooz-Vries MS, Boetes C, Wobbes T: Magnetic resonance imaging of ductal carcinoma in situ: what is its clinical application? A review. *Am. J. Surg.*, Band 198(2009): 262–269.
- van Goethem M, Schelfout K, Kersschot E, Colpaert C, Verslegers I, Biltjes I, Tjalma W, Schepper A de, Weyler J, Parizel P: MR mammography is useful in the preoperative locoregional staging of breast carcinomas with extensive intraductal component, *Eur. J. Radiol.*, Band 62(2007): 273–282.
- van N. den Broek MJC, Sangen LV, Poll-Franse MWPM, Beek GAP, Nieuwenhuijzen AC, Voogd AC: Margin status and the risk of local recurrence after breast-conserving treatment of lobular breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.*, Band 105(2007): 63–68.
- van Pleijhuis RG, Graafland M, Vries J, Bart J, Jong JS, Gooitzen MD: Obtaining Adequate Surgical Margins in Breast-Conserving Therapy for Patients with Early-Stage Breast Cancer: Current Modalities and Future Directions. *Ann. Surg. Oncol.*, Band 16(2009): 2127–2730.
- van Rahusen FD, Brembers AJ, Fabry HF, van AMerongen AH, Boom RP, Meijer S: Ultrasound-guided lumpectomy of nonpalpable breast cancer versus wire-guided resection: a randomized clinical trial. *Ann. Surg. Oncol.*, Band 10(2002): 994–998.
- van Vos CB, Cleton-Jansen. AM, Berx G, Leeuw WJ, ter Haar NT, Roy F, Cornelissel CJ, Peterse JL, van Vijver de MJ: E-cadherin inactivation in lobular carcinoma in situ of the breast: an early event in tumorigenesis, *Br. J. Cancer*, Band 76(1997): 1131–1133.
- Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, Aguilar M, Marubini E: Twenty-Year Follow-up of a Randomized Study Comparing Breast-Conserving Surgery with Radical Mastectomy for Early Breast Cancer, *N. Engl. J. Med.*, Band 347(2002): 1227–1232.

- Waljee JF, Hu ES, Newman LA, Alderman AK: Predictors of Re-excision among Women Undergoing Breast-Conserving Surgery for Cancer. *Ann. Surg. Oncol.*, Band 15(2008): 1297–1303.
- Wang S, Chu H, Shamliyan T, Jalal H, Kuntz KM, Kane RL, Virnig BA: Network Meta-analysis of Margin Threshold for Women With Ductal Carcinoma In Situ, *Natl. Cancer Inst.*, Band 104(2012): 507–516.
- Wazer DE, Schmidt-Ullrich RK, Ruthazer R, DiPetrillo T, Boyle T, Kanski J, Safaii H: The influence of age and extraductal component intraductal histology upon breast lumpectomy margin assessment as a predictor of residual tumor, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Physics*, Band 45(1999): 885–891.
- Weber WP, Engelberger S, Viehl CT, Zanetti-Dallenbach R, Kuster S, Dirnhofer S, Wruk D, Oertli D, Marti WR: Accuracy of Frozen Section Analysis Versus Specimen Radiography During Breast-Conserving Surgery for Nonpalpable Lesions. *World J. Surg.*, Band 32(2008): 2599–2606.
- Weinberg E, Cox C, Dupont E, White L, Ebert M, Greenberg H, Diaz N, Vercel V, Centeno B, Cantor A, Nicosia S: Local recurrence in lumpectomy patients after imprint cytology margin evaluation, *Am. J. Surg.*, Band 188(2004): 349–354.
- Yerushalmi R, Tyldesley S, Woods R, Kennecke HF, Speers C, Gelmon KA: Is breast-conserving therapy a safe option for patients with tumor multicentricity and multifocality?, *Ann. Oncol.*, Band 23(2012): 876–881.
- Zavagno G, Goldin E, Mencarelli R, Capitanio G, Bianco PD, Marconato R, Mocellin S, Marconato G, Belardinelli V, Marcon F, Nitti D: Role of resection margins in patients treated with breast conservation surgery. *Cancer*, Band 112(2008): 1923–1931.

## **Danksagung**

Dr. Stefan Paepke, für die Auswahl des Themas, seine Geduld und Mühe über die Jahre hinweg sowie die angenehme Atmosphäre mit wertvollen Diskussionen.

Meinem Vater für die wertvollen Ratschläge von Anfang an, sein Interesse, seine Liebe und Geduld.

Meine Mutter, ihre Liebe, fortwährende Unterstützung und Bestätigung, für Sie.

Dr. Hannes Winkler, für die treue Beratung, seine unermüdliche Motivation und Antrieb.

Meiner Schwester Carla, Sebastian Haag, meinen lieben Freunden.

