

Aus dem Institut für Radiologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Wertigkeit der Präparateradiographie für die Bestimmung des
R0-Status bei der operativen Therapie von Mammakarzinomen

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Constanze Schmachtenberg

aus Düsseldorf

Gutachter/in:

1. PD Dr. Felix Diekmann
2. PD Dr. Karl Ludwig
3. PD Dr. Dag Wormanns

Datum der Promotion: 01. Februar 2013

Inhaltsverzeichnis

1 EINLEITUNG	3
1.1 <i>Epidemiologie des Mammakarzinoms</i>	3
1.2 <i>Anatomie und Histologie der Mamma</i>	4
1.3 <i>Pathologie und Histopathologie der Mamma</i>	5
1.4 <i>Bildgebende Verfahren in der Mammadiagnostik</i>	9
1.4.1 <i>Die Mammographie</i>	9
1.4.2 <i>Die Mammasonographie</i>	10
1.4.3 <i>Die Magnetresonanztomographie</i>	10
1.5 <i>Chirurgisches Vorgehen beim Mammakarzinom</i>	11
2 HERLEITUNG DER FRAGESTELLUNG	13
3 MATERIAL UND METHODEN	16
3.1 <i>Studienaufbau</i>	16
3.2 <i>Präparateradiographie in zwei Ebenen</i>	16
3.3 <i>Einschlusskriterien und Patientenkollektiv</i>	18
3.4 <i>Technische Daten der eingesetzten Mammographiesysteme</i>	20
3.5 <i>Auswertemodalitäten</i>	20
3.6 <i>Auswertekriterien</i>	20
3.7 <i>Statistische Methoden</i>	21
4 ERGEBNISSE	23
4.1 <i>Bildbeispiele</i>	23
4.2 <i>Auswertung der Pathologie- und Operationsberichte</i>	28
4.2.1 <i>Die Genauigkeit der Präparateradiographie in den einzelnen Tumorguppen</i>	29
4.3 <i>Auswertung der radiologischen und histologischen Abstandsmessungen</i>	30
4.3.1 <i>Auswertung der Richtungsangaben</i>	30

4.3.2 Korrelation der minimalen Abstandsmessungen aus Radiologie und Histologie	32
4.3.3 Korrelation der Richtungsangaben aus Radiologie und Histologie	33
4.3.4 Wilcoxon – Vergleich der Abstandsmessungen aus Radiologie und Histologie	34
4.3.5 Kappa-Maß.....	37
5 DISKUSSION	39
6 ZUSAMMENFASSUNG	50
LITERATURVERZEICHNIS	52
ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	60
TABELLENVERZEICHNIS	61
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	62

1 Einleitung

Die Anforderungen an moderne Brustzentren erfordern zunehmend eine optimierte interdisziplinäre Zusammenarbeit. In wenigen Bereichen ist diese Zusammenarbeit so gefragt wie in der intraoperativen Präparateradiographie, die sich zu einem Standardverfahren in der brusterhaltenden Chirurgie nicht-palpabler Brustläsionen entwickelt hat. Dabei soll noch während der Operation herausgefunden werden, ob eine Nachresektion in eine bestimmte Richtung notwendig ist [1]. Das Zusammenspiel von Radiologie, Gynäkologie und Pathologie ist hier also besonders wichtig und dies sollte, da die Patientin während der Präparateradiographie in Narkose verbleibt, möglichst mit geringem Zeitaufwand erfolgen. Die Präparateradiographie muss zumeist vom Radiologen so beurteilt werden, dass der Operateur weiß, ob und in welche Richtung noch nachreseziert werden sollte.

Gegenstand der vorliegenden Studie ist es, die Genauigkeit der Präparateradiographie in Hinsicht auf verschiedene Aspekte zu evaluieren. Diese werden in Kapitel 2, Herleitung der Fragestellung, näher erläutert.

1.1 Epidemiologie des Mammakarzinoms

Das Mammakarzinom stellt in Deutschland mit 29% die häufigste maligne Erkrankung der Frau dar [2, 3]. Jährlich erkranken etwa 57.000 Frauen neu an Brustkrebs, etwa 18.000 sterben an den Folgen dieser Erkrankung [4]. Das mittlere Lebenszeitrisiko einer Frau an Brustkrebs zu erkranken, liegt zurzeit in Deutschland bei 9,2%, d.h. etwa jede 11. Frau entwickelt im Laufe ihres Lebens ein Mammakarzinom [2, 3]. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 62 Jahren und damit etwa 7 Jahre unter dem mittleren Erkrankungsalter für Krebs insgesamt [5]. In den letzten 40 Jahren wurde ein starker Anstieg der Brustkrebsinzidenz beobachtet. Katalinic et al. postulieren, dass sich die Brustkrebshäufigkeit in den letzten 30 Jahren sogar verdoppelt hat. Dies entspricht einem Anstieg um 2,5% pro Jahr [5]. Leicht gegenläufig verhält sich dazu seit etwa Mitte der 90er Jahre die Brustkrebsmortalität. Die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. kann dabei vor allem einen Rückgang in den jüngeren Altersklassen verzeichnen. Während sich bei den über 75-jährigen kein Rückgang einstellt, ging die Mortalität bei den unter 50-jährigen um 20-30%, bei den 50-74-jährigen um 10-15% zurück. Mit dem Rückgang der Mortalität hat sich auch die

relative 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit verbessert und liegt zurzeit, über alle Tumorstadien gesehen, bei 79% [2].

Das Risiko, an Brustkrebs zu erkranken, steigt mit zunehmendem Lebensalter – zumindest bis zum 70. Lebensjahr. Während die Inzidenz in der Altersgruppe von 35-39 Jahren 50/100.000 beträgt, liegt sie in der Altersgruppe von 60-64 Jahren bei 300/100.000, d.h. sie nimmt um den Faktor 6 zu und bleibt in allen darüber liegenden Altersklassen konstant bzw. nimmt wieder leicht ab [5]. Risikofaktoren sind dabei eine früh einsetzende Menarche (< 12. Lebensjahr), eine spät einsetzende Menopause (> 55. Lebensjahr), ein hohes Alter bei der ersten Geburt (> 35. Lebensjahr), Kinderlosigkeit sowie jegliche Art einer benignen Brustdrüsenerkrankung [6]. Ebenso gelten ionisierende Strahlung, Rauchen und regelmäßiger Alkoholkonsum als Gefährdung [4]. Des Weiteren steht möglicherweise eine erhöhte Exposition des Brustdrüsengewebes gegenüber Östrogenen in einem Zusammenhang mit einer erhöhten Brustkrebsinzidenz bei der Einnahme von östrogenhaltigen Hormonersatzpräparaten in der Postmenopause. Darüber hinaus wird Adipositas aufgrund der vermehrten Östrogensynthese im Fettgewebe als Risikofaktor angesehen [7]. Die Einnahme oraler Antikonzeptiva ist mit einem vorübergehend leicht erhöhten Brustkrebsrisiko verbunden [4].

In etwa 5-10% liegt die Ursache der Brustkrebserkrankung in einer Keimbahnmutation der Brustkrebsgene BRCA1 und BRCA2. Diese kodieren beide für Proteine, die bei der DNA-Reparatur mitwirken. Das kumulative Risiko für Gen-Defekt-Trägerinnen liegt bis zum 70. Lebensjahr bei bis zu 80%. Daher wird Frauen, bei denen eine Mutation im BRCA1- oder BRCA2-Gen festgestellt wird, häufig zur prophylaktischen Mastektomie geraten [6].

1.2 Anatomie und Histologie der Mamma

Die Mamma besteht aus Drüsengewebe, der Glandula mammaria, und aus Stroma, welches Binde- und Fettgewebe bilden. In der ruhenden Mamma macht das Stroma etwa 80% des Gesamtvolumens aus. Das Drüsengewebe setzt sich aus 10-20 Einzeldrüsen zusammen. Dabei mündet jede Einzeldrüse über zahlreiche Ausführungsgänge auf der Brustwarze. Die Endstücke jeder einzelnen Drüse sind in der nicht laktierenden Brust rudimentär und werden durch lockeres, zellreiches Bindegewebe in einem Läppchen (Lobulus) zusammengehalten [8].

An jeden Lobulus schließt sich ein terminaler Ductus an, welcher intra- und extralobuläre Abschnitte aufweist. Besondere Bedeutung haben dabei die intralobulären Abschnitte. Diese enthalten Stammzellen, von denen der Umbau der Drüse für die Laktation ausgeht [8]. Auf der anderen Seite ist das Epithel der intralobulären Abschnitte Ursprung der meisten Mammakarzinome [6, 7].

Mit zunehmendem Alter kommt es zu der sogenannten Altersinvolution der Mamma. Diese beginnt bereits vor der Menopause mit der allmählichen Verkleinerung der Lobuli und setzt sich nach der Menopause mit dem Abfall von Progesteron und Östrogen weiter fort, bis die Lobuli fast vollständig atrophieren. Auch das interlobuläre Stroma bildet sich in der Postmenopause zurück, während gleichzeitig der relative Anteil an Fettgewebe in der Brust zunimmt [8]. In der Mammographie erleichtert der höhere Anteil an Fettgewebe die Diagnostik insofern, als dass Fettgewebe weniger strahlendicht ist als faserreiches Bindegewebe und so suspektere Befunde leichter beurteilt werden können [9-11]. Die großen und mittleren Gänge, die terminalen Ductus und die einzelnen Lappen bleiben erhalten und damit auch der Entstehungsort für Karzinome.

1.3 Pathologie und Histopathologie der Mamma

Histopathologisch werden invasive von nicht-invasiven, also In-situ-Karzinomen, unterschieden. Diese treten hauptsächlich als duktale oder lobuläre, seltener als andere histologische Entitäten, auf. Dabei werden die In-situ-Karzinome durch eine intakte Basalmembran begrenzt. Eine lymphogene oder hämatogene Metastasierung ist damit praktisch ausgeschlossen. Die Prognose der In-situ-Karzinome ist bedeutend besser als die der invasiven Karzinome, welche die Basalmembran bereits durchbrochen haben. Die In-situ-Karzinome werden als Vorläufer der invasiven Karzinome angesehen [6]. Einen Überblick über die einzelnen Karzinomtypen gibt Tabelle 1.

Klassifikation der Mammakarzinome	
Nicht-invasive Karzinome	Lobuläres Carcinoma in situ (LCIS) (ca. 5%) Duktales Carcinoma in situ (DCIS) (ca. 95%)
Invasive Karzinome	Duktal, nicht weiter spezifizierbar (ca. 60%) Lobulär (ca. 10-20%) Sonstige: <ul style="list-style-type: none"> • medullär (< 1-7%) • Gallertkarzinom (2%) • tubulär (2-7%) • papillär (< 1-2%) • Morbus Paget der Mamille mit invasiv duktalem Mammakarzinom • weitere Subtypen

Tab. 1: *Klassifikation der Mammakarzinome mit Häufigkeiten in %* [6]

Es werden zwei In-situ-Karzinome unterschieden. Zum einen das lobuläre Carcinoma in situ (LCIS), das mit ca. 5% der In-situ-Karzinome erfasst ist, und zum anderen das duktales Carcinoma in situ (DCIS), welches etwa 95% der In-situ-Karzinome ausmacht [6]. Beide entstehen zum größten Teil in den Epithelien der terminalen duktulobulären Einheiten (TDLE). Das DCIS wächst regelhaft in den großen Milchgängen weiter [7]. Das LCIS entwickelt sich über Zwischenstufen vor allem in den lobulären Drüsenendstücken weiter. Nach WHO-Definition wird die bisher als LCIS bezeichnete Pathologie als „Lobuläre intraepitheliale Neoplasie“ in die Stufen LIN I-III eingeteilt [12]. Das LCIS bzw. LIN tritt häufig multifokal auf. In 30-40% der Fälle werden auch Herde in der kontralateralen Mamma entdeckt. In der Mammographie finden sich in 20-40% der Fälle lobuläre Mikroverkalkungen im LCIS-umgebenden gesunden Mammagewebe [6]. Diese geben meistens einen Hinweis auf das zusätzliche Vorhandensein eines invasiven Mammakarzinoms [7].

Etwa 10% der invasiven Mammakarzinome stellt das invasiv-lobuläre Mammakarzinom (ILC) dar [7]. Dieses ist oft klinisch und mammographisch schwer zu diagnostizieren [13]. Makroskopisch ist das ILC zum Zeitpunkt der Diagnosestellung meistens schon 2-5 cm groß und schlecht von der Umgebung abgrenzbar. Das auch histologisch fassbare dissoziierte Wachstum ist auf die für dieses Karzinom typische Mutation im E-

Cadherin-Gen zurückzuführen. Diese führt zu einem geringeren Zusammenhalt der Epithelkomplexe und damit zu der typischen Anordnung der Tumorzellen in einem Gänsemarsch- bzw. Schießscheibenmuster um die Ausführungsgänge [6]. Das invasiv lobuläre Karzinom imponiert also vor allem durch eine Architekturstörung. Ebenso wie für das LCIS ist auch für das ILC ein multizentrisches und bilaterales Wachstum charakteristisch [13].

Das DCIS breitet sich segmental im Drüsenbaum aus und kann sogar über Kurzschlüsse auf benachbarte Lappen übergreifen [6]. Das Gangsystem wird durch solide, kribiforme oder papilläre Epithelformationen ausgeweitet. Die Läppchen sind häufig aufgetrieben und zum Teil gar nicht mehr als Läppchen identifizierbar [6]. Mammographisch ist ein DCIS häufig durch seine duktales Mikroverkalkungen erkennbar. In 30-50% der Fälle entwickelt sich ein DCIS innerhalb von 10 Jahren zu einem invasiv duktales Karzinom (IDC) [14].

Das invasiv duktales Karzinom (IDC) stellt mit ca. 60% den häufigsten histologischen Typ dar. Es umfasst eine Gruppe infiltrativ wachsender Mammakarzinome, die sich vom Epithel der terminalen Gangsysteme herleiten und keiner anderen Kategorie invasiver Mammakarzinome zugeordnet werden kann und daher auch als „nicht weiter spezifizierbar“ bezeichnet wird. Makroskopisch imponieren diese Karzinome als knotige Zellverbände mit harter Konsistenz und grau-weißlicher Schnittfläche. Sie können sich entweder unregelmäßig begrenzt mit strahlenförmigen Ausläufern in das umgebende Fettgewebe oder umschrieben präsentieren [7].

Zu den seltenen histologischen Karzinomtypen werden unter anderem das medulläre, das tubuläre, das papilläre und das gallertige Mammakarzinom gezählt. Diese Sonderformen treten bevorzugt nach der Menopause auf, sind langsam wachsend und haben eine bessere Prognose [7]. Der Morbus Paget ist eine seltene intraepidermale Manifestation eines duktales Mammakarzinoms im Bereich der Mamille. Dabei muss sich das duktales Karzinom nicht unbedingt in unmittelbarer Nähe zur Mamille befinden, sondern kann auch räumlich weit entfernt sein [7].

Entsprechend der Verteilung des Drüsengewebes innerhalb der Brust entstehen 50% der In-situ- und der invasiv wachsenden Karzinome im äußeren oberen Quadranten, je 10% in den restlichen Quadranten und etwa 20% im Mamillenbereich [6].

Der Verlauf eines Mammakarzinoms kann anhand wichtiger Prognosefaktoren abgeschätzt werden. Zu diesen zählen unter anderem der Tumortyp, die Ausbreitung bzw. das Staging, der Malignitätsgrad (Grading) und der Lymphknotenstatus. Die 10-

Jahres Überlebensraten liegen für das IDC bei 30%, für das ILC bei 35% und für die seltenen Karzinome bei 60% [6].

Die Ausbreitung bzw. das Staging eines Tumors wird mit der pTNM-Klassifikation definiert. Eine Übersicht gibt Tabelle 2.

Primärtumor (pT)	
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Karzinom in situ (duktales oder lobuläres) oder Morbus Paget ohne Tumor
T1	Tumor ≤ 2 cm in größter Ausdehnung
T1mic	Mikroinvasion < 0,1 cm
T1a	> 0,1 cm, aber < 0,5 cm in größter Ausdehnung
T1b	> 0,5 cm, aber < 1 cm in größter Ausdehnung
T1c	> 1 cm, aber < 2 cm in größter Ausdehnung
T2	Tumor > 2 cm, aber < 5 cm in größter Ausdehnung
T3	Tumor > 5 cm in größter Ausdehnung
T4	Tumor jeder Größe mit direkter Ausdehnung auf die Brustwand oder die Haut
T4a	Mit Ausdehnung auf die Brustwand
T4b	Mit Ödem oder Ulzeration der Haut oder Tumorsatelliten der Haut
T4c	T4a und T4b gemeinsam
T4d	Inflammatorisches Karzinom
Regionäre Lymphknoten (pN)	
pNx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
pN0	Keine regionären Lymphknoten
pN1	Metastasen in beweglichen, ipsilateralen axillären Lymphknoten
pN1a	Nur Mikrometastase (keine > 0,2 cm)
pN1b	Metastase im Lymphknoten, zumindest eine > 0,2 cm
pN2	Metastasen in ipsilateralen axillären Lymphknoten, untereinander oder an andere Strukturen fixiert
pN3	Metastase(n) in Lymphknoten entlang der A. mammaria interna
Fernmetastasen (M)	
Mx	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tab. 2: TNM-Klassifikation des Mammakarzinoms nach [13]

Der Lymphnotenstatus stellt den wichtigsten prognostischen Faktor dar. Ist kein Lymphknoten von Tumorzellen befallen, so liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei 80%. Ungünstige Prognosefaktoren stellen zusätzlich Blutgefäßeinbrüche sowie ein Mamillen- und/oder Hautbefall dar [6].

1.4 Bildgebende Verfahren in der Mammadiagnostik

1.4.1 Die Mammographie

Die Mammographie stellt in der Mammadiagnostik zurzeit das wichtigste bildgebende Verfahren dar. Ihre Anwendung findet sie vor allem in der Brustkrebsfrüherkennung, der Abklärung auffälliger Befunde und in der Nachsorge [13].

Eine Mammographie im Rahmen einer Brustkrebsfrüherkennung kann entweder individualisiert, z.B. bei Patientinnen mit familiärer Belastung (risikoadaptierte Früherkennung), oder im Rahmen eines Screenings erfolgen [15]. Das Ziel der Mammographie ist dabei, Auffälligkeiten in einem möglichst frühen Stadium zu entdecken und damit letztendlich die Mortalität des Mammakarzinoms zu senken [13]. Die International Agency of Research on Cancer (IARC) der World Health Organization (WHO) konnte zeigen, dass mit einem ausschließlichen Mammographie-Screening in der Altersgruppe von 50-69 Jahren von einer Reduktion der Brustkrebssterblichkeit um 35% ausgegangen werden kann [16]. Einige europäische Länder, wie Schweden, Norwegen, die Niederlande oder Großbritannien, blicken bereits auf Erfahrungen im Brustkrebscreening von über 10 Jahren zurück [15]. Auch in Deutschland wurde zwischen 2005 und 2008 ein flächendeckendes Mammographie-Screeningprogramm für Frauen im Alter zwischen 50 und 69 Jahren eingeführt [17, 18]. Diese haben damit alle 2 Jahre das Recht auf eine Mammographie [15, 18]. Zurzeit machen etwa 54% der Frauen dieser Altersgruppe von dem Screening Gebrauch [19].

Der Mammographie kommt eine kurative Bedeutung zu, sobald ein abklärungsbedürftiger Befund (z.B. ein tastbarer Tumor, Schmerzen, suspektes Hautveränderungen, Sekretion sowie auffällige klinische, mammographische oder sonographische Befunde bei der Voruntersuchung) näher beurteilt werden muss. Die Sensitivität der kurativen Mammographie wird in der Literatur mit 85-93% angegeben [20, 21].

Auch in der Nachsorge kommt der Mammographie eine bedeutende Rolle zu. In den ersten 3 Jahren nach erfolgter brusterhaltender Operation sollte die betroffene Brust

jedes halbe Jahr und die kontralaterale Brust einmal jährlich mammographiert werden [22].

Die Sensitivität der Mammographie in der Tumordetektion ist stark abhängig von der Parenchymdichte der Brust. Drüsenläppchen, Bindegewebe und Tumore sind ähnlich röntgendicht und unterscheiden sich in der Mammographie deutlich vom Fettgewebe, welches nur eine geringe Röntgendichte aufweist. So ist es in einer jungen Brust mit einem homogenen, dichten Drüsenkörper viel schwieriger, tumoröse Veränderungen zu entdecken, als in der Brust einer älteren Frau, in der die Involution bereits begonnen hat oder sogar schon abgeschlossen ist. Die mammographische Beurteilbarkeit nimmt also mit zunehmender Altersinvolution zu [23]. Die Sensitivität der Mammographie kann damit je nach Dichtetyp von > 98% bis 42% reichen [24].

1.4.2 Die Mammasonographie

Zur weiteren Beurteilung palpabler oder mammographisch detektierter Herdbefunde wird die Mammasonographie herangezogen. Sie stellt ein breit verfügbares, günstiges bildgebendes Verfahren mit dem fehlenden Einsatz ionisierender Strahlung dar und dient daher auch besonders der Abklärung von Tastbefunden bei jungen, schwangeren oder stillenden Frauen [25]. Besonders sensitiv ist die Sonographie in der Differenzierung von Zysten und soliden Herdbefunden [26]. Eine maligne Veränderung präsentiert sich in der Sonographie mit einer unscharfen Randbegrenzung, einer inhomogenen Binnenstruktur, einem hyperechogenen Randsaum, einem dorsalen Schallschatten und einer gestörten Umgebungsarchitektur. Zudem sind die Läsionen meistens wenig elastisch und damit auch kaum komprimierbar. Zusätzlich kann mit einer optionalen Dopplersonographie eine vermehrte Durchblutung des Tumors erfasst werden [27].

1.4.3 Die Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie der Brust stellt in der Bildgebung das einzige dynamische Verfahren zur Diagnostik des Mammakarzinoms dar. Den Frauen wird ein i.v. Kontrastmittel gespritzt, welches sich im Vergleich zum übrigen Mammagewebe in malignen Läsionen schneller und stärker anreichert und sich auch ebenso viel schneller wieder auswäscht. Grund dafür sind die größere Anzahl an Blutgefäßen und deren größere Kaliber in malignen Läsionen. Ebenso weisen diese eine höhere

mikrovaskuläre Permeabilität auf [28]. Die Sensitivität der MR-Mammographie wird mit > 98% angegeben und ist damit so hoch wie für kein anderes bildgebendes Verfahren in der Mammadiagnostik [22]. Zugleich ist allerdings die Spezifität dieses Verfahrens relativ gering. Dies liegt daran, dass auch gutartige Veränderungen der Brust, wie Fibroadenome oder Papillome, gut vaskularisiert sind und sich damit stark mit Kontrastmittel anreichern können [28]. Indikationen für eine MR-Mammographie stellen ein präoperatives lokales Staging, ein Follow-up nach brusterhaltender Therapie, die Primärtumorsuche beim CUP-Syndrom („carcinoma of unknown primary“), das Monitoring unter neoadjuvanter Therapie und Hochrisikokonstellationen dar. Die MR-Mammographie wird präoperativ häufig herangezogen zum Nachweis bzw. Ausschluss von Multifokalität und Multizentrität [29-33]. Weiter kann häufig postoperativ in der Mammographie bzw. Sonographie nur schwer zwischen Narbengewebe und einem möglichen Rezidiv unterschieden werden. Die MR-Mammographie kann auch in diesem Fall meist Aufschluss geben [34].

1.5 Chirurgisches Vorgehen beim Mammakarzinom

Ist die Diagnose „Mammakarzinom“ im Rahmen einer Biopsie gesichert und ein primär metastasiertes Karzinom mittels Röntgen-Thorax, einer Skelettszintigraphie und einer Sonographie des Abdomens ausgeschlossen, so erfolgt die chirurgische Resektion des Mammakarzinoms in kurativer Absicht [35].

Grundsätzlich gibt es zwei chirurgische Verfahren in der Therapie des Mammakarzinoms – die Mastektomie und die brusterhaltende Therapie. Dabei hat sich die brusterhaltende Therapie in den letzten Jahren zunehmend etabliert und wird heute in mindestens 70% der Fälle angestrebt [35]. Es gilt mittlerweile als gesichert, dass die brusterhaltende Therapie gleiche Überlebensraten wie die Mastektomie erzielt [22, 36, 37]. Im Gegensatz zur Mastektomie ist die brusterhaltende Therapie jedoch immer an eine Strahlentherapie gebunden [35]. Einzige Limitation der brusterhaltenden Therapie ist das lebenslang bestehende erhöhte Risiko für ein Lokalrezidiv [38, 39]. Nach Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. ist eine brusterhaltende Therapie in der Regel durchführbar bei lokal begrenzten, nicht-invasiven Karzinomen der Brust (DCIS, LCIS), bei invasiven Karzinomen mit günstiger Relation von Tumorgröße zu Brustvolumen und bei invasiven Karzinomen mit intraduktaler Begleitkomponente, solange die Resektionsränder im Gesunden verlaufen [22]. Kontraindikationen für eine

brusterhaltende Operation und damit Indikation zur Mastektomie sind: Multizentrität, das Vorliegen eines inflammatorischen Karzinoms, Kontraindikationen für eine Strahlentherapie und eine extensive intraduktale Komponente [35]. Zudem wird eine Mastektomie in der Regel durchgeführt, wenn nach erfolgter brusterhaltender Chirurgie ein R1-Status (mikroskopischer Residualtumor) vorlag [40-42].

In der brusterhaltenden Chirurgie wird die Segmentektomie von der Lumpektomie unterschieden. Bei der Segmentektomie wird das entsprechende Segment, in dem sich das Mammakarzinom befindet, mit der darüber liegenden Haut und der darunter liegenden Muskelfaszie entfernt. Bei der Lumpektomie hingegen wird nur die entsprechende Pathologie mit einem „Sicherheitssaum“ in alle Raumrichtungen reseziert [43].

Präoperativ werden die nicht-palpablen Brustläsionen sonographisch, mammographisch oder MR-gestützt mit einem Draht markiert, um dem Chirurgen eine bessere Orientierung zu geben. Dabei sollte die Markierungsnadel möglichst nicht mehr als 10 mm von der abklärungsbedürftigen Läsion entfernt sein. Nur so ist eine gewebesparende und kosmetisch günstige Entnahme möglich [35].

2 Herleitung der Fragestellung

Ziel der brusterhaltenden Therapie ist es, den Tumor mit negativem Resektionsrand, d.h. im Gesunden, zu entfernen, denn das Lokalrezidivrisiko steht mit einem positiven Resektionsrand in direktem Zusammenhang [44-47]. Der R-Status (Residual-Status) ist somit als wichtiger prognostischer Faktor im Rahmen der brusterhaltenden Therapie zu werten. Angaben aus der Literatur spiegeln jedoch wider, wie schwierig es ist, den Mammatumor im Rahmen der ersten Exzision vollständig zu entfernen: Bei 20-60% der primären Exzisionen liegt ein positiver Resektionsrand vor [48-52]. Dies liegt nicht zuletzt auch daran, dass im Rahmen von Mammographie-Screenings mittlerweile schon sehr kleine Brustläsionen entdeckt werden, die meistens intraoperativ noch nicht einmal gesehen bzw. getastet werden können [53]. Daher ist es wichtig, intraoperativ Techniken zur Verfügung zu haben, mit denen fraglich in-sano operierte Anteile erkannt und noch während der Operation mithilfe einer Nachresektion behandeln werden können. So kann den Patientinnen oft eine Reexzision in einer zweiten Operation erspart werden, bei der in der Regel auch mehr Gewebe entnommen werden muss als bei der direkten intraoperativen Reexzision [48, 54]. Ein solches Verfahren stellt die intraoperative Präparateradiographie dar, die heute standardmäßig in der Mammachirurgie nicht-palpabler Brustläsionen durchgeführt wird [55].

Die Präparateradiographie ist die Röntgenaufnahme des Mammaexzidates. Sie dient dem Nachweis der sicheren und vollständigen Entfernung mammographisch erkennbarer Läsionen. Einzelne Hersteller haben sich darauf spezialisiert, Röntgengeräte nur für diesen Zweck zu entwickeln [56]. Wenn solche Geräte direkt im OP oder in OP-Nähe aufgestellt werden, kann ohne wesentliche Zeitverzögerung für die Patientin eine radiologische Beurteilung der Schnittränder durchgeführt werden.

Der Chirurg markiert das Präparat während der Exzision an mindestens zwei verschiedenen Seiten (z.B. mit Clips) und ermöglicht so dem Radiologen anschließend in der Präparateradiographie die entsprechende räumliche Orientierung [57]. Untersucht wird dann, ob die Zielläsion auch tatsächlich entfernt wurde, d.h. das präparate-radiographische Bild wird mit der präoperativen Mammographie verglichen.

Je nachdem, ob eine Segmentektomie oder eine Lumpektomie durchgeführt wurde, wird die Präparateradiographie in einer oder zwei Ebenen durchgeführt. Da bei einer Segmentektomie das gesamte Segment, in dem ein pathologischer Befund liegt, operiert wird, erscheint es ausgeschlossen, dass der ventrale und dorsale Schnittrand

zu knapp reseziert werden. Daher ist es in diesen Fällen ausreichend, eine Präparateradiographie in nur einer Ebene durchzuführen. Bei einer Lumpektomie ist hingegen ein mangelnder Sicherheitssaum in allen Raumrichtungen möglich. Eine Präparateradiographie wird hier entsprechend zumeist in mindestens 2 Ebenen durchgeführt, um alle Seiten des Präparates möglichst gut beurteilen zu können [58]. Postoperativ wird das Mammaexzidat histologisch genau untersucht. Dabei werden - ebenso wie in der Präparateradiographie – die minimalen Abstände zwischen Tumor und Resektionsrand in allen Raumrichtungen (anterior, posterior, superior, inferior, medial und lateral) ausgemessen.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die intraoperative Präparateradiographie bei Brustkrebspatientinnen unter Berücksichtigung von unterschiedlichen Histologien zu evaluieren. Dabei soll auf die folgenden Fragestellungen eingegangen werden:

1. Wie genau ist die Präparateradiographie in der Beurteilung des intraoperativen Resektions-Status insgesamt und für verschiedene Histologien? Zeigt die Präparateradiographie beispielsweise in einer Tumorgruppe bessere Ergebnisse als in einer anderen?
2. Wie ändert sich die Genauigkeit der Präparateradiographie, wenn für die Abstandsmessung des Tumors zum Resektionsrand ein größeres Cut-Off gewählt wird? Sollte schon ab einer größeren Abstandsmessung eine Tumordinfiltration in den Resektionsrand als wahrscheinlich angegeben und damit schon „früher“ eine intraoperative Nachresektion empfohlen werden?
3. Gibt es Unterschiede in den Abstandsmessungen (Tumor zum Resektionsrand) zwischen Histologie und Radiologie? Wie gut korrelieren diese Messungen miteinander und sind beispielsweise Tendenzen zu erkennen, dass in der einen Fachrichtung größere Abstände gemessen werden als in der anderen?
4. Wie gut korrelieren die Richtungsangaben aus Radiologie und Histologie? Wird ein als „knapp reseziert“ beschriebener Resektionsrand auch in seiner räumlichen Orientierung richtig zugeordnet und stimmt er mit der Richtungsangabe der Histologie überein?

5. Ändert sich die Genauigkeit der Präparateradiographie, wenn die Präparate theoretisch gesehen in nur einer Ebene geröntgt werden? Bringt die Aufnahme in einer zweiten Ebene für die Diagnose einen Nutzen?

6. Wie sehr ist die Diagnose in der Präparateradiographie vom jeweils befundenden Radiologen abhängig bzw. wie sehr stimmen die Ergebnisse verschiedener Radiologen miteinander überein?

3 Material und Methoden

3.1 Studienaufbau

Die vorliegende Studie war retrospektiv angelegt und wurde von der Ethikkommission der Charité Berlin positiv beschieden (Antragsnummer EA 1/216/10). Das Einverständnis aller Patientinnen zur wissenschaftlichen Verwendung der Bilddaten lag vor.

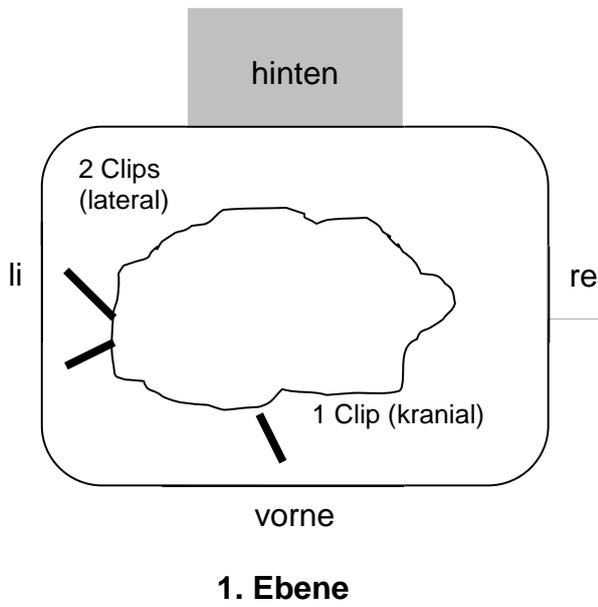
Von allen in die Studie eingeschlossenen Patientinnen wurden die präparateradiographischen Bilder von drei Radiologen – Oberärzte am Institut für Radiologie der Charité Campus Mitte mit mehrjähriger Erfahrung in der Präparateradiographie – ausgewertet. Die Ergebnisse der Radiologen wurden anschließend mit den histopathologischen Befunden des Instituts für Pathologie der Charité Campus Mitte verglichen und ausgewertet. Diese wurden als Goldstandard angesehen.

3.2 Präparateradiographie in zwei Ebenen

Präoperativ wurden bei allen Patientinnen die entsprechenden Läsionen mit einem Draht markiert. Dies erfolgte mammographisch in zwei Ebenen oder sonographisch. Der Draht diente dem Operateur zur besseren Orientierung. Nach Exzision des Präparates wurde dieses mit drei Clips markiert. Dabei wurden bei allen Präparaten jeweils der kraniale Resektionsrand mit einem Clip und der laterale Resektionsrand mit zwei Clips markiert.

Die Präparateradiographien erfolgten in zwei Ebenen. Für die erste Ebene wurde das Präparat mit der dorsalen Seite (Faszie) zum Detektor hin platziert und so orientiert, dass die beiden lateralen Clips jeweils nach links (Präparat der linken Mamma) bzw. nach rechts (Präparat der rechten Mamma) zeigten. Anschließend wurde das Präparat für die Aufnahme in der zweiten Ebene entlang der latero-medialen Achse um 90 Grad so gedreht, dass der kraniale (einzelne) Clip nach oben zeigte, d.h. in der Mitte oben auf dem Präparat sichtbar wurde. In der ersten Ebene wurde die Kompression gerade so gewählt, dass die Oberfläche des Präparates abgeflacht wurde. Die zweite Ebene wurde nur minimal zur Fixierung komprimiert, so dass die nach vorne zeigende Faszienebene nicht gekrümmt erschien, sondern noch tangential getroffen wurde. Abbildung 1 verdeutlicht die Aufnahmen in beiden Ebenen.

Präparateradiographie links



Präparateradiographie rechts

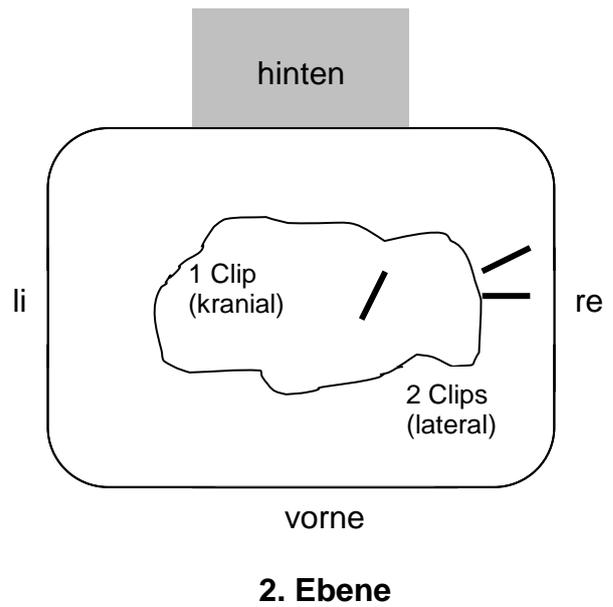
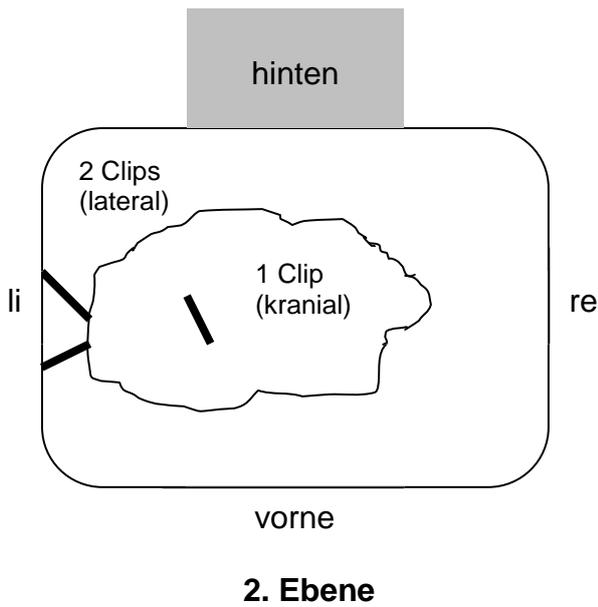
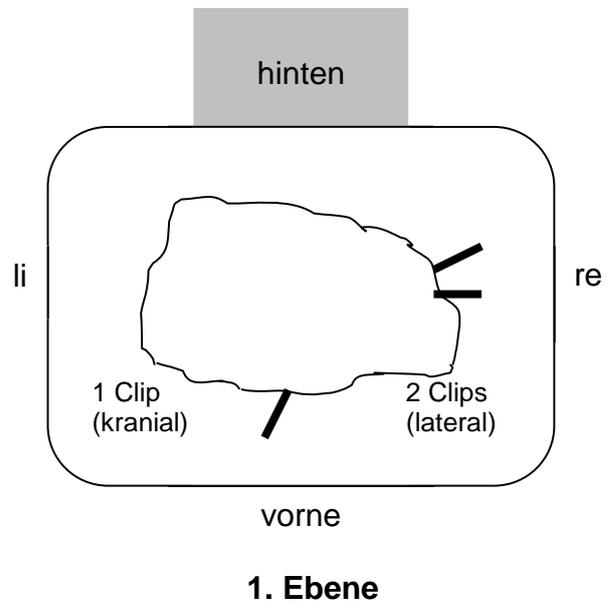


Abb. 1: Schemazeichnung für das Röntgen von Präparaten in 2 Ebenen

3.3 Einschlusskriterien und Patientenkollektiv

Eingeschlossen wurden insgesamt 291 Brustkrebspatientinnen, die im Zeitraum von Januar 2008 bis August 2010 an der Charité brusterhaltend operiert wurden. Ausgeschlossen wurden Patientinnen, die mit der Diagnose eines Carcinoma in situ brusterhaltend operiert wurden, sowie Patientinnen, bei denen eine primäre Ablatio durchgeführt wurde. 14 Patientinnen wurden beidseits operiert und bei 7 Patientinnen wurde ein bifokales Karzinom in zwei Präparaten entfernt. Somit konnten bei 291 Patientinnen insgesamt 312 Präparate in die Studie einbezogen werden.

Gemäß ihrer Diagnose wurden die Präparate in 4 verschiedene Gruppen eingeteilt:

- Invasiv-duktales Karzinom in Kombination mit einem duktalem Carcinoma in situ (IDC+DCIS)
- Invasiv-duktales Karzinom ohne In-situ-Komponente (IDC)
- Invasiv-lobuläres Karzinom (ILC)
- Seltene Mammakarzinome

Von den insgesamt 312 Präparaten flossen nur 266 in die Auswertung mit ein, da 46 Präparate aus den folgenden Gründen ausgeschlossen werden mussten:

- Bei 34 Präparaten war die Clipmarkierung unzureichend. Teilweise waren gar keine Clips im Präparat enthalten, teilweise nur einzelne Clips oder mehr als drei Clips, so dass sich die Radiologen in den Präparaten nicht mehr orientieren konnten.
- 5 Präparate waren nicht vollständig abgebildet. Eine Randbeurteilung war somit unmöglich.
- Bei 3 Patientinnen konnten die Bilder nicht abgerufen werden.
- Bei 2 weiteren Patientinnen kam es aufgrund technischer Probleme zum Ausfall des Mammographiegerätes.
- Bei 2 Patientinnen lag nur ein Ultraschallbild des Präparates vor.

Somit flossen insgesamt 115 Präparate mit invasiv-duktalem Karzinom in Kombination mit einem duktalem Carcinoma in situ, 75 Präparate mit invasiv-duktalem Karzinom, 57 Präparate mit invasiv-lobulärem Karzinom und 19 Präparate mit seltenen Mammakarzinomen in die Auswertung ein. Die Gruppe der seltenen Mammakarzinome umfasste invasiv-muzinöse, invasiv-papilläre, neuroendokrine, invasiv-tubuläre und apokrine Karzinome. Eine Übersicht aller eingeschlossenen Präparate gibt Tabelle 3.

Eingeschlossene Präparate	
Diagnose	Anzahl
IDC+DCIS	115
IDC	75
ILC	57
Seltene Mammakarzinome:	
• papillär	6
• muzinös	6
• tubulär	3
• neuroendokrin	2
• apokrin	2
Gesamt	266

Tab. 3: *Eingeschlossene Präparate und ihre Diagnosen*

Das Alter der Patientinnen lag zwischen 26 und 87 Jahren. Das Durchschnittsalter betrug 60 Jahre (siehe Abb. 2).

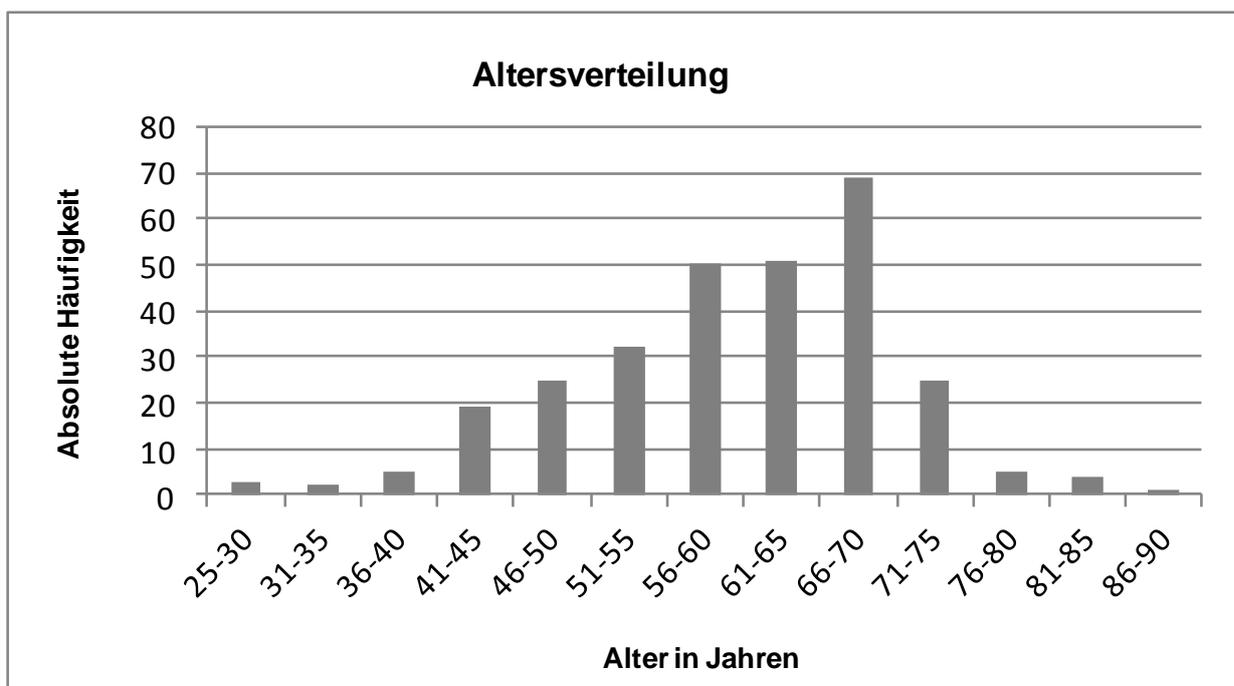


Abb. 2: *Altersverteilung des Patientenkollektivs*

3.4 Technische Daten der eingesetzten Mammographiesysteme

Die Aufnahmen wurden von drei verschiedenen Mammographiegeräten erstellt, dem Siemens Inspiration, Siemens Novation und dem GE Senographe 2000D. Die Auswertung aller digitalen Präparateradiographien erfolgte dann an der Workstation GE RA 1000 im Institut für Radiologie der Charité Campus Mitte. Bei der Auswertung der Messungen musste am Ende darauf geachtet werden, Bilder, die vom Siemens Inspiration bzw. dem Siemens Novation erstellt wurden, noch durch die Vergrößerungsfaktoren 1,4039 bzw. 1,6582 zu dividieren, da diese an der GE-Workstation nicht erkannt und verrechnet wurden.

3.5 Auswertemodalitäten

Die Bilder wurden von drei Oberärzten des Instituts für Radiologie der Charité Campus Mitte ausgewertet, die alle über eine langjährige Erfahrung in der Präparateradiographie verfügen. Reader 1 verfügt über 13 Jahre Erfahrung, Reader 2 über 9 Jahre und Reader 3 über 11 Jahre.

Um einen Wiedererkennungseffekt auszuschließen und den Datenschutz zu gewährleisten, wurden alle Bilder anonymisiert. Bei der Auswertung der Bilder war der Raum den radiologischen Ansprüchen entsprechend abgedunkelt. Alle präparateradiographischen Bilder konnten über das Programm Centricity Ris 4i aufgerufen werden. Von den in die Auswertung eingeflossenen Präparaten lagen bei 249 digitale Präparateradiographien in zwei Ebenen vor, bei 17 in nur einer Ebene. Die Beurteilung der Bilder durch einen Radiologen erfolgte immer in Abwesenheit der beiden anderen Reader. Bereits vorhandene präparateradiographische Befunde durften bei der Beurteilung nicht herangezogen werden. Allerdings durften die Reader präoperative Mammographien und Drahtmarkierungen zur besseren Orientierung in den präparateradiographischen Bildern heranziehen. Ein Zeitrahmen wurde für die Auswertung nicht vorgegeben.

3.6 Auswertekriterien

Die Aufgabe der Reader war es, zunächst zu beurteilen, ob der entsprechende Herd jeweils im Präparat enthalten war. Danach musste bei allen Läsionen der minimale Abstand zum Resektionsrand in beiden Ebenen gemessen und mit der entsprechenden Lokalisation angegeben werden.

Retrospektiv wurden die entsprechenden Pathologie-Berichte ausgewertet. Dabei wurde zum einen der von der Histologie definierte minimale Abstand aus dem Primärresektat notiert, zum anderen die Abstände, die von den Radiologen als minimal definiert wurden.

Intraoperativ wurden die Präparate meistens zusätzlich makroskopisch und manchmal auch schnellschnittbefundlich durch einen Pathologen beurteilt. Aus OP-Berichten konnte retrospektiv herausgefunden werden, in welche Richtungen evtl. nachreseziert wurde und ob diese Nachresektion auf Empfehlung des Radiologen oder auf Empfehlung des Pathologen erfolgte. Aus den Pathologieberichten war retrospektiv ersichtlich, ob diese Ränder tatsächlich nicht in-sano-reseziert wurden oder ob eine intraoperativ erfolgte Nachresektion aufgrund einer fehlenden Tumordinfiltration in den primären Resektionsrand überflüssig war. Der definitive postoperative R-Status wurde anschließend für alle Patientinnen notiert.

3.7 Statistische Methoden

Für jeden Reader wurden die Daten getrennt tabellarisiert und anonymisiert. In die statistische Auswertung flossen jeweils der vom Reader gemessene kleinste Abstand aus beiden Ebenen mit Richtungsangabe, der entsprechende Abstand aus der Histologie und der kleinste Abstand aus der Histologie mit entsprechender Richtungsangabe ein.

Ebenfalls flossen die bereits oben beschriebenen Informationen aus OP- und Pathologieberichten über die intraoperative Beurteilung der Resektionsränder durch Radiologen und Pathologen sowie der postoperative definitive R-Status mit ein. Aus diesen Angaben wurden die Sensitivität und Spezifität auf zwei unterschiedliche Arten berechnet. Zum einen erfolgte die Berechnung nur für die Präparateradiographie, d.h. es wurde simuliert, dass der intraoperative Schnittrand nur durch einen Radiologen beurteilt wird. Zum anderen wurde die Berechnung in der Kombination „Präparateradiographie“ und „makroskopische Schnittrandbeurteilung durch den Pathologen“ durchgeführt, d.h. das übliche Vorgehen in der Klinik wurde abgebildet.

Bei der Auswertung der Messungen wurde zunächst für jeden der Reader separat berechnet, in wie viel Prozent der Fälle die Richtung des minimalen Abstands korrekt erkannt wurde, d.h. radiologischer und histologischer minimaler Abstand übereinstimmten.

Anschließend wurden die Ergebnisse der drei Radiologen in zwei Auswertungen mit einbezogen. Zum einen wurde nur die Abstandsmessung aus der 1. Ebene mit entsprechender Richtungsangabe ausgewertet, zum anderen wurde jeweils die kleinere Abstandsmessung aus beiden Ebenen mit entsprechender Richtungsangabe ausgewertet. Die Auswertungen erfolgten sowohl für alle Tumore zusammen als auch für jede der vier Tumoruntergruppen getrennt. Mit den Werten wurden anschließend die folgenden Tests durchgeführt:

Mit dem Wilcoxon-Test für verbundene und nicht normalverteilte Stichproben sollte herausgefunden werden, ob es Unterschiede in den Messungen von Radiologie und Pathologie gibt, dass beispielsweise in einer Fachrichtung größere Abstände gemessen werden als in der anderen. Dazu wurde jeweils die minimale Messung aus der Radiologie mit der in der Richtung entsprechenden Messung aus der Pathologie verglichen.

Darüber hinaus sollte untersucht werden, inwieweit die minimalen Abstandsmessungen in Radiologie und Histologie miteinander korrelieren. Dazu wurde mit der Intraklassen-Korrelation jeweils die minimale Abstandsmessung aus der Radiologie mit jener aus der Pathologie verglichen und der Intraklassen-Korrelationskoeffizient (ICC) berechnet, welcher neben der Korrelation zusätzlich das mittlere Niveau beider Variablen berücksichtigt.

Ebenso sollte die Richtungsangabe des minimalen Abstands aus der Radiologie auf ihre Korrelation mit der Richtungsangabe des minimalen Abstands aus der Pathologie untersucht werden. Dies erfolgte über die Berechnung des Kontingenzkoeffizienten C_{korr} ($= C/C_{\text{max}}$) nach Pearson. C_{max} beträgt 0,913 und entsprechend ergaben sich die korrigierten Kontingenzkoeffizienten C_{korr} .

Mit dem Kappamaß sollte zuletzt herausgefunden werden, ob es einen Unterschied zwischen den einzelnen Readern in der Festlegung der Richtung des minimalen Abstands gibt. Dabei wurde jeweils nur die Richtung des kleinsten Abstands aus beiden Ebenen ausgewertet.

Für die statistische Auswertung der Studie wurden die Softwareprogramme PASW Statistics 18 und Excel (Microsoft) verwendet. Für alle Signifikanzprüfungen wurde ein Signifikanzniveau $p < 0,05$ festgelegt. Als Goldstandard wurden die Abstandsmessungen in der Histologie angesehen.

4 Ergebnisse

4.1 Bildbeispiele

Nachfolgend werden die Präparateradiographien von vier Patientinnen jeweils in beiden Ebenen präsentiert. Die Abbildungen 3a und 3b zeigen das Präparat aus der linken Brust einer Patientin mit der Diagnose eines intraduktalen Karzinoms in Kombination mit einem DCIS. Bei dieser Patientin wurde intraoperativ über die Präparate-radiographie nach anterior eine Tumordinfiltration in den Resektionsrand diagnostiziert. Postoperativ wurde in der histologischen Aufarbeitung zusätzlich nach superior und posterior ein R1-Status festgestellt und die Patientin musste sich einer zweiten Operation unterziehen. In der ersten Ebene gaben Reader 1 und 3 den minimalen Abstand zum Resektionsrand nach dorsal mit 9 bzw. 8 mm an. Reader 2 legte sich auf 9 mm nach ventral fest. In der zweiten Ebene gaben Reader 1 und 2 den minimalen Abstand mit 14 bzw. 9 mm nach kranial und Reader 3 mit 9 mm nach lateral an. Somit erkannten die Reader in diesem Beispiel die Resektionsränder mit den kleinsten Abständen in ihrer Richtung. Allerdings bemerkte keiner der Reader die Tumordinfiltration in den Resektionsrand, sondern es wurden insgesamt deutlich zu große Abstände gemessen.

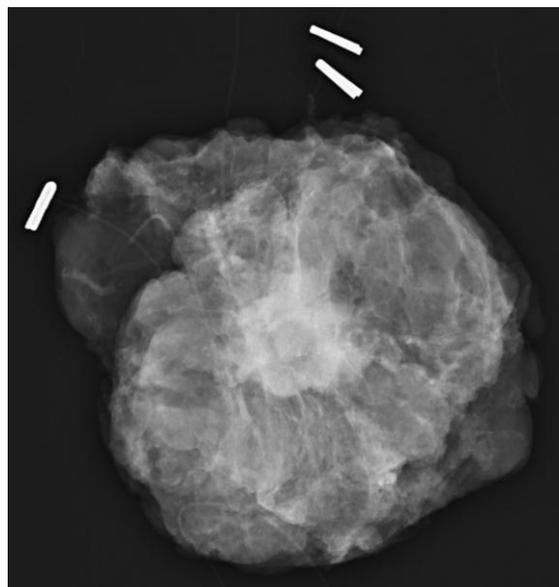


Abb. 3a: Bildbeispiel Pat. 1: 1. Ebene links

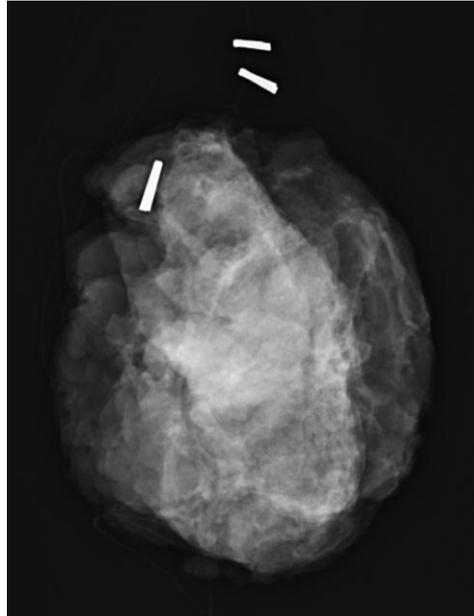


Abb. 3b: *Bildbeispiel Pat. 1: 2. Ebene links*

Die Abbildungen 4a und 4b zeigen die Präparateradiographien einer Patientin mit intraduktalem Karzinom der linken Brust. Bei dieser Patientin wurde intraoperativ nach inferior eine Tumorerfiltration in den Resektionsrand festgestellt und auch die drei Reader gaben in der ersten Ebene den minimalen Abstand mit 5, 5 und 1 mm jeweils nach inferior an und erkannten damit die Seite des Präparates, die nicht im Gesunden reseziert wurde, korrekt. In der zweiten Ebene gaben Reader 1 und 3 den minimalen Abstand mit 3 bzw. 0 mm nach anterior und Reader 2 mit 0 mm nach dorsal an. In der histologischen Aufarbeitung stellte sich allerdings ein Abstand zum Resektionsrand von 10 mm nach anterior und 8 mm nach posterior heraus. Die Reader haben damit die Abstände des intraduktales Karzinoms zum Tumorrund nach anterior und posterior unterschätzt.

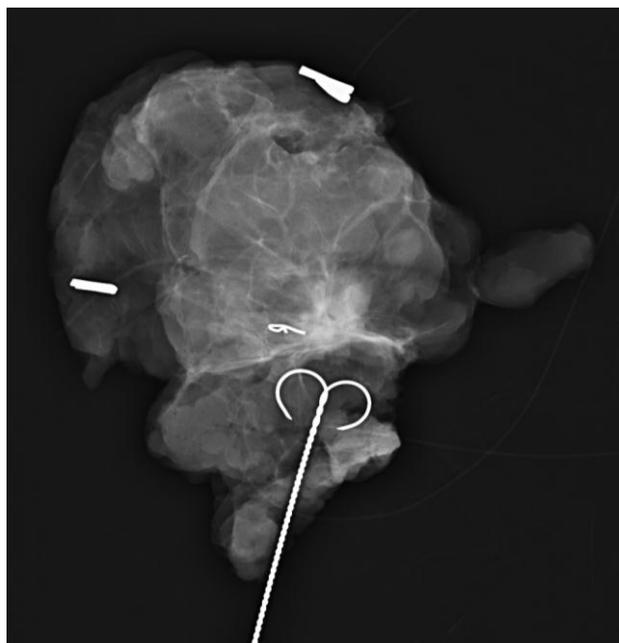


Abb. 4a: Bildbeispiel Pat. 2: 1. Ebene links

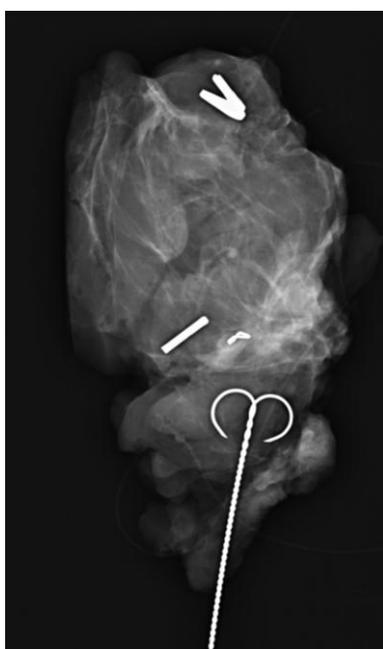


Abb. 4b: Bildbeispiel Pat. 2: 2. Ebene links

Die Abbildungen 5a und 5b zeigen die Präparateradiographien einer Patientin mit intralobulärem Karzinom der linken Brust. Bei dieser Patientin wurde intraoperativ zusätzlich ein Schnellschnitt durchgeführt. In der Präparateradiographie wurde medial eine Tumorerfiltration in den Resektionsrand festgestellt, im Schnellschnitt zusätzlich noch nach inferior, posterior und lateral. Die drei Reader stimmten in ihren Aussagen

gut überein. Alle gaben in der ersten Ebene den minimalen Abstand zum Resektionsrand nach dorsal an (12, 11 und 8 mm) und in der zweiten Ebene legten sich die Reader auf einen minimalen Abstand nach medial fest mit 8, 11 und 3 mm.

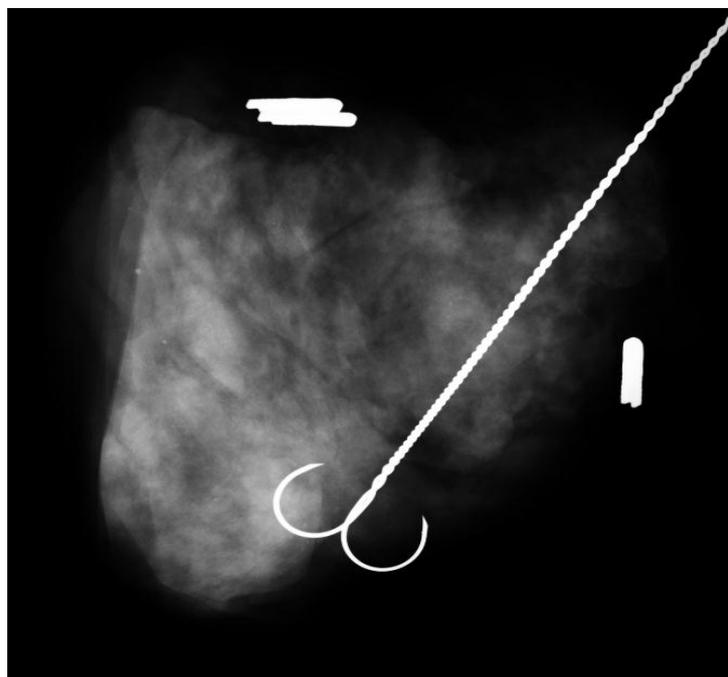


Abb. 5a: Bildbeispiel Pat. 3: 1. Ebene links

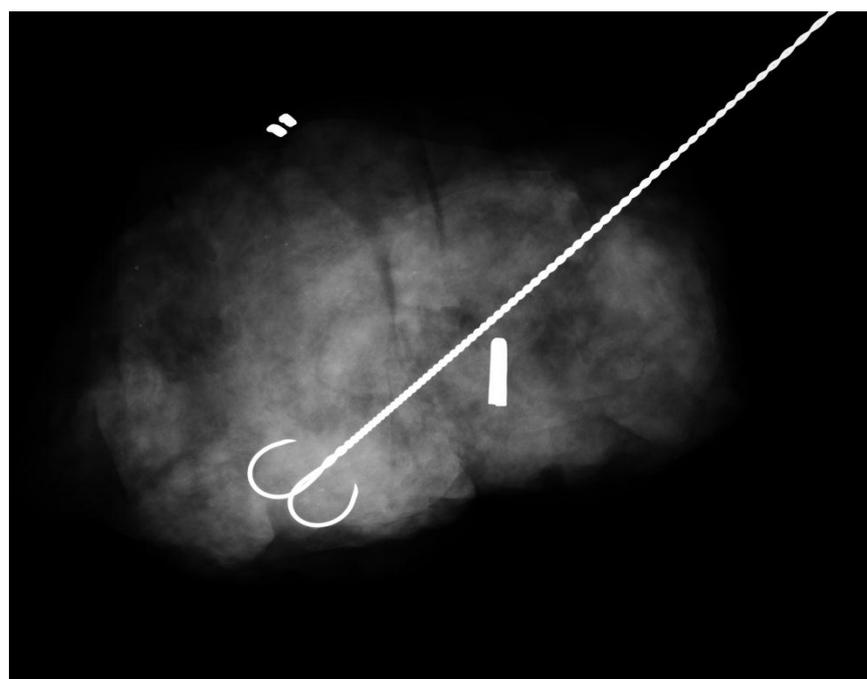


Abb. 5b: Bildbeispiel Pat. 3: 2. Ebene links

Die Abbildungen 6a und 6b zeigen die Präparateradiographien einer Patientin mit intraduktalem Karzinom in Kombination mit einem DCIS in der rechten Brust. Bei dieser Patientin wurde in der Präparateradiographie medial eine Tumordinfiltration in den Resektionsrand diagnostiziert und entsprechend wurde intraoperativ nachreseziert. In einem zusätzlichen Schnellschnitt wurde keine weitere Tumordinfiltration erkannt. Postoperativ wurde allerdings in der histologischen Aufarbeitung festgestellt, dass auch nach superior eine R1-Resektion vorlag. Die Patientin musste sich damit einer zweiten Operation unterziehen. Auch die drei Reader gaben den minimalen Abstand nach medial an, allerdings mit sehr abweichenden Längenangaben. So gab Reader 1 in der ersten Ebene 17 mm nach medial und in der zweiten Ebene 11 mm nach medial an, während Reader 3 jeweils 2 und 7 mm angab. Reader 2 legte sich in der ersten Ebene auf 0 mm nach medial und in der zweiten Ebene auf 15 mm nach superior fest.

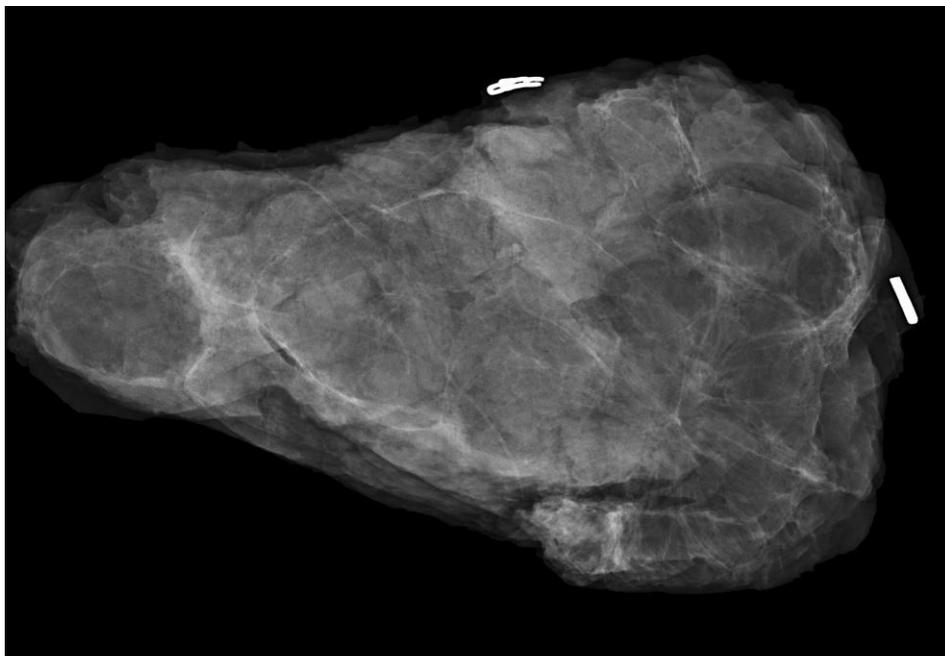


Abb. 6a: *Bildbeispiel Pat. 4: 1. Ebene rechts*

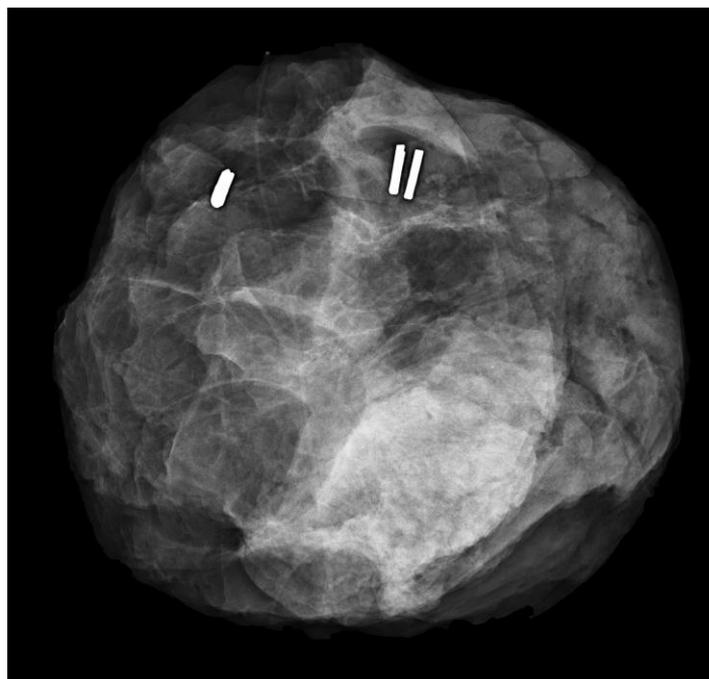


Abb. 6b: Bildbeispiel Pat. 4: 2. Ebene rechts

4.2 Auswertung der Pathologie - und Operationsberichte

Insgesamt 153 Präparate waren intraoperativ primär nicht in-sano-reseziert. Von diesen wurden 47 in der Präparateradiographie erkannt, in 29 weiteren Fällen wurde die Tumorerfiltration in den Resektionsrand durch die zusätzliche makroskopische Schnitt-randbeurteilung durch den Pathologen festgestellt. Somit wurde in 76 Fällen durch direkte intraoperative Nachresektion ein R0-Status erreicht, bei den übrigen 77 Präparaten lag postoperativ ein R1-Status vor. Einen Überblick gibt Tabelle 4.

Intra- und postoperativer Resektionsstatus der Präparate	
	Anzahl
Intraoperativ nicht in-sano	153
In Präparateradiographie erkannt	47
In Kombination mit Makroskopie erkannt	76
Intraoperativ in-sano	113
R1 postoperativ	77
R0 postoperativ	189

Tab. 4: Anzahl der intraoperative in-sano- bzw. nicht in-sano-resezierten Präparate und der postoperativen R1- und R0-Resektionen

4.2.1 Die Genauigkeit der Präparateradiographie in den einzelnen Tumorgruppen

Tabelle 5 zeigt die Sensitivitäten und Spezifitäten bzw. positiven und negativen prädiktiven Werte für alle Tumorgruppen – sowohl für die Präparateradiographie allein als auch in Kombination mit einer intraoperativen makroskopischen Schnittrandbeurteilung durch den Pathologen. Werden alle Histologien zusammen betrachtet, so erreicht die intraoperative Präparateradiographie insgesamt eine Sensitivität von 0,31 und eine Spezifität von 0,75 sowie einen positiven prädiktiven Wert von 0,63 und einen negativen prädiktiven Wert von 0,45. Die höchste Sensitivität (0,5) und Spezifität (0,86) erreicht die Präparateradiographie bei der Schnittrandbeurteilung der seltenen Tumore. Danach folgen das IDC und das ILC mit Werten von 0,42/0,68 bzw. 0,36/0,81. Die geringste Sensitivität wird mit 0,22 beim IDC in Kombination mit einem DCIS erreicht. Die Spezifität ist mit 0,78 in dieser Tumorgruppe jedoch recht hoch.

Die positiven prädiktiven Werte reichen von 0,48 für das IDC bis 0,86 für die seltenen Tumore, die negativen prädiktiven Werte von 0,32 für das IDC mit DCIS bis 0,63 für das IDC. Damit zeigt die Präparateradiographie in allen Tumorgruppen nur geringe Sensitivitäten und geringe negative prädiktive Werte, im Gegensatz dazu aber umso höhere Spezifitäten und positive prädiktive Werte. Die intraoperative makroskopische Schnittrandbeurteilung durch den Pathologen führt in allen Tumorgruppen zu einer Zunahme der Sensitivität. Am stärksten ist dabei die Zunahme der Sensitivität beim ILC von 0,36 auf 0,68. Gleichzeitig führt die zusätzliche makroskopische Schnittrandbeurteilung auch zu einer geringen Abnahme der Spezifität in allen Tumorgruppen. Der positive und negative prädiktive Wert nehmen durch die zusätzliche makroskopische Betrachtung nur geringfügig zu (von 0,63 auf 0,67 bzw. 0,45 auf 0,5 für alle Tumorgruppen zusammen).

Sensitivität/Spezifität und positiver/negativer prädiktiver Wert					
		Sensitivität	Spezifität	PPW	NPW
Nur Präparate- radiographie	Alle Tumore	0,31	0,75	0,63	0,45
	IDC	0,42	0,68	0,48	0,63
	IDC mit DCIS	0,22	0,78	0,68	0,32
	ILC	0,36	0,81	0,69	0,51
	Seltene Tumore	0,50	0,86	0,86	0,50
Präparateradio- graphie mit Makroskopie	Alle Tumore	0,50	0,67	0,67	0,50
	IDC	0,61	0,58	0,50	0,68
	IDC und DCIS	0,37	0,75	0,76	0,35
	ILC	0,68	0,69	0,72	0,64
	Seltene Tumore	0,58	0,86	0,88	0,55

Tab. 5: Sensitivität/Spezifität und positiver/negativer prädiktiver Wert für die einzelnen Tumorguppen

4.3 Auswertung der radiologischen und histologischen Abstandsmessungen

4.3.1 Auswertung der Richtungsangaben

Reader 1 erkannte die Richtung des minimalen Abstands zum Resektionsrand in 153 Präparaten richtig, Reader 2 in 125 Präparaten und Reader 3 in 168 Präparaten. Damit erkannten die Reader in durchschnittlich 55,89% der Fälle die Richtung des minimalen Abstands korrekt. In 44,11% wurde die Richtung des minimalen Abstands zum Resektionsrand falsch angegeben. Am besten hat Reader 3 abgeschnitten, der in 63,16% der Fälle die Richtung des minimalen Abstands erkannte und in 36,84% eine falsche Richtung angab. Tabelle 6 gibt eine Übersicht.

Richtig/falsche Richtungsangaben für den minimalen Abstand				
	Reader 1	Reader 2	Reader 3	Durchschnitt
Richtig	153 (57,52%)	125 (46,99%)	168 (63,16%)	148,67 (55,89%)
Falsch	113 (42,48%)	141 (53,01%)	98 (36,84%)	117,33 (44,11%)

Tab. 6: Richtig/falsche Richtungsangaben für den minimalen Abstand

Nach den Kriterien des Institutes für Radiologie der Charité muss zwingend eine Nachresektion durchgeführt werden, wenn in der Präparateradiographie ein Abstand

zum Resektionsrand von ≤ 1 mm gemessen wird – bei Vorliegen eines DCIS sogar schon ab ≤ 5 mm. Optional, d.h. in Besprechung mit dem Operateur, kann eine Nachresektion bei einer Abstandsmessung von ≤ 5 mm und bei Vorliegen eines DCIS von ≤ 10 mm durchgeführt werden. In Tabelle 7 wird aufgezeigt, wie oft die Reader im Durchschnitt die Diagnose „in-sano-reseziert“ bzw. „nicht in-sano-reseziert“ nach diesen beiden Bedingungen hätten stellen müssen und wie oft sie dabei richtig bzw. falsch lagen. Größere Abstände zum Resektionsrand von ≤ 5 mm bzw. ≤ 10 mm (DCIS) führen insbesondere zu einer Abnahme der falsch-negativen Diagnosen von 31,58% auf 14,29%. Andererseits führt dies auch zu einer Abnahme der richtig-negativen und einer Zunahme der falsch-positiven Diagnosen um jeweils etwa 10%. Dennoch nehmen auch die richtig-positiv erkannten Tumordinfiltrationen in den Resektionsrand um etwa 10% zu. In 9,77% der Fälle mit Abstandsmessungen von ≤ 1 mm bzw. ≤ 5 mm und in 16,92% der Fälle mit Abstandsmessungen von ≤ 5 mm bzw. ≤ 10 mm wurde die Tumordinfiltration in den Resektionsrand richtig erkannt, allerdings in der falschen Richtung angegeben.

Genauigkeit der Präparateradiographie bei unterschiedlichen Abständen zum Resektionsrand - Durchschnitt aller Reader	
≤ 1 mm/≤ 5 mm	≤ 5 mm/≤ 10 mm
96,33 (36,21%) „nicht in-sano-reseziert“ 43 (16,17%) richtig-positiv 26 (9,77%) in falscher Richtung erkannt 27,33 (10,27%) falsch-positiv 169,67 (63,79%) „in-sano-reseziert“ 85,67 (32,21%) richtig-negativ 84 (31,58%) falsch-negativ	169,33 (63,66%) „nicht in-sano-reseziert“ 70 (26,32%) richtig-positiv 45 (16,92%) in falscher Richtung erkannt 54,33 (20,43%) falsch-positiv 96,67 (36,34%) „in-sano-reseziert“ 58,67 (22,06%) richtig-negativ 38 (14,29%) falsch-negativ

Tab. 7: Verteilung der Resektionsrandbeurteilungen (in-sano bzw. nicht in-sano-reseziert) der Reader, wenn bei allen Tumoren mit DCIS ab einer Messung von ≤ 5 mm bzw. ≤ 10 mm und bei allen anderen Tumoren ab einer Messung von ≤ 1 mm bzw. ≤ 5 mm nachreseziert worden wäre.

4.3.2 Korrelation der minimalen Abstandsmessungen aus Radiologie und Histologie

Tabelle 8 zeigt die Intraklassen-Korrelationskoeffizienten (ICC) der einzelnen Reader für die jeweiligen Tumoruntergruppen – zum einen für den kleinsten Abstand aus beiden Ebenen, zum anderen für den kleinsten Abstand aus der 1. Ebene. Mit Werten zwischen 0,246 und 0,323 ergibt sich bei den Messungen des kleinsten Abstands aus beiden Ebenen für alle Tumorgruppen zusammen nur eine geringe Korrelation. Die Korrelationen werden für Reader 1 und 3 für die Werte aus der 1. Ebene geringer, bei Reader 2 zeigen die Messwerte aus der 1. Ebene und die Messwerte des kleinsten Abstands aus beiden Ebenen die gleiche Korrelation. In den Tumoruntergruppen ist das Bild nicht einheitlich: In den Gruppen „DCIS+IDC“ und „IDC“ sind die Korrelationen für die minimalen Abstandsmessungen aus beiden Ebenen größer, für das ILC und im Wesentlichen auch für die seltenen Karzinome ergeben sich für die Werte aus der 1. Ebene bessere Korrelationen. Allerdings sind in diesen Gruppen nicht alle Korrelationen signifikant (vgl. Tabelle 8), wohingegen in den Gruppen „IDC+DCIS“ und „IDC“ alle Korrelationen mit $p < 0,05$ signifikant sind. Werden die einzelnen Tumoruntergruppen betrachtet, so sind die Korrelationen zwischen radiologischen und histologischen Abstandsmessungen für die seltenen Karzinome mit Werten bis zu 0,475 und das IDC mit Werten bis 0,392 am größten. Danach folgt die Gruppe „IDC+DCIS“ mit Werten bis 0,326. Die geringsten Korrelationen liegen beim ILC mit Werten bis 0,26 vor.

Intraklassen-Korrelationskoeffizient (ICC)					
		Kleinster Abstand aus beiden Ebenen		Kleinster Abstand aus 1. Ebene	
Alle Karzinome	<i>Reader 1</i>	0,276	p = 0,000	0,227	p = 0,000
	<i>Reader 2</i>	0,246	p = 0,000	0,246	p = 0,000
	<i>Reader 3</i>	0,323	p = 0,000	0,277	p = 0,000
IDC+DCIS	<i>Reader 1</i>	0,326	p = 0,000	0,207	p = 0,013
	<i>Reader 2</i>	0,203	p = 0,014	0,172	p = 0,033
	<i>Reader 3</i>	0,278	p = 0,001	0,191	p = 0,020
IDC	<i>Reader 1</i>	0,356	p = 0,001	0,252	p = 0,014
	<i>Reader 2</i>	0,285	p = 0,006	0,283	p = 0,007
	<i>Reader 3</i>	0,392	p = 0,000	0,382	p = 0,000
ILC	<i>Reader 1</i>	0,100	p = 0,228	0,208	p = 0,058
	<i>Reader 2</i>	0,192	p = 0,074	0,258	p = 0,025
	<i>Reader 3</i>	0,238	p = 0,036	0,260	p = 0,024
Seltene Karzinome	<i>Reader 1</i>	0,258	p = 0,136	0,363	p = 0,058
	<i>Reader 2</i>	0,278	p = 0,118	0,391	p = 0,044
	<i>Reader 3</i>	0,475	p = 0,017	0,298	p = 0,101

Tab. 8: Intraklassen-Korrelationskoeffizienten für jeden der drei Reader in allen Tumorgruppen. Korreliert wurde zum einen die kleinste Abstandsmessung aus beiden Ebenen, zum anderen nur die kleinste Abstandsmessung aus der 1. Ebene mit der kleinsten Abstandsmessung aus der Histologie.

4.3.3 Korrelation der Richtungsangaben aus Radiologie und Histologie

Tabelle 9 zeigt die Korrelationen der Richtungsangaben des minimalen Abstands aus Radiologie und Histologie zum einen für den kleinsten Abstand aus beiden Ebenen, zum anderen für den kleinsten Abstand aus der 1. Ebene. Für alle Tumorgruppen zusammen erreichen die Korrelationen Werte bis 0,675. Tendenziell lässt sich auch für die einzelnen Tumoruntergruppen beobachten, dass die Korrelationen für die minimalen Messwerte aus beiden Ebenen besser sind als die Korrelationen für die Messwerte aus der 1. Ebene. Die höchsten Korrelationen zeigt die Gruppe der „seltene Karzinome“ mit Werten bis 0,912. Danach folgen die Gruppen „ILC“ und „IDC+DCIS“ mit ähnlichen Korrelationen bis 0,793 (ILC) und 0,758 (IDC+DCIS). Die geringste Korrelation zwischen radiologischer und histologischer Richtungsangabe zeigt die Gruppe des „IDC“. Allerdings sind die Korrelationen in dieser Gruppe mit Werten bis 0,68 immer

noch recht hoch. Die Korrelationen sind für die Gruppen „alle Karzinome“ und „IDC+DCIS“ hoch signifikant. Für die übrigen Tumoruntergruppen liegen die p-Werte teilweise jedoch deutlich über 0,05. Diese Korrelationen zeigen damit keine Signifikanz (vergleiche Tabelle 9).

Kontingenzkoeffizient $C_{\text{kor}} (nach Pearson)$					
		Kleinster Abstand aus beiden Ebenen		Kleinster Abstand aus 1. Ebene	
Alle Karzinome	<i>Reader 1</i>	0,675	$p < 0,001$	0,559	$p < 0,001$
	<i>Reader 2</i>	0,644	$p < 0,001$	0,512	$p < 0,001$
	<i>Reader 3</i>	0,669	$p < 0,001$	0,558	$p < 0,001$
IDC+DCIS	<i>Reader 1</i>	0,728	$p < 0,001$	0,687	$p < 0,001$
	<i>Reader 2</i>	0,750	$p < 0,001$	0,636	$p < 0,001$
	<i>Reader 3</i>	0,758	$p < 0,001$	0,693	$p < 0,001$
IDC	<i>Reader 1</i>	0,674	$p = 0,007$	0,591	$p = 0,191$
	<i>Reader 2</i>	0,562	$p = 0,245$	0,529	$p = 0,591$
	<i>Reader 3</i>	0,680	$p = 0,005$	0,556	$p = 0,403$
ILC	<i>Reader 1</i>	0,793	$p < 0,001$	0,692	$p = 0,046$
	<i>Reader 2</i>	0,664	$p = 0,130$	0,629	$p = 0,308$
	<i>Reader 3</i>	0,743	$p = 0,003$	0,559	$p = 0,746$
Seltene Karzinome	<i>Reader 1</i>	0,835	$p = 0,393$	0,838	$p = 0,363$
	<i>Reader 2</i>	0,909	$p = 0,018$	0,778	$p = 0,498$
	<i>Reader 3</i>	0,912	$p = 0,013$	0,862	$p = 0,055$

Tab. 9: Korrelation der Richtungsangaben aus Radiologie und Histologie für alle Reader in den einzelnen Tumorgruppen – jeweils für den kleinsten Abstand aus beiden Ebenen und die Richtungsangabe nur aus der 1. Ebene.

4.3.4 Wilcoxon – Vergleich der Abstandsmessungen aus Radiologie und Histologie

Mit dem Wilcoxon-Test wurde der Unterschied in den Abstandsmessungen zwischen Radiologie und Histologie für jeden der drei Reader in allen Tumoruntergruppen geprüft. Dabei wurde jeweils die Messung aus der Radiologie mit der histologischen Abstandsmessung in der gleichen Richtung verglichen. Negative/positive Ränge bedeuten, dass die Abstandsmessung in der Histologie im Vergleich zur Radiologie

kleiner/größer war. Bindungen entsprechen gleichen Abstandsmessungen in Radiologie und Histologie.

Reader 1 hat verglichen mit der Histologie in den Präparateradiographien tendenziell größere Abstände gemessen. Dabei waren allerdings die Ergebnisse für das IDC, sowohl für den minimalen Abstand aus beiden Ebenen als auch den minimalen Abstand aus der 1. Ebene, nicht mehr signifikant. Für die Werte aus der 1. Ebene waren die Ergebnisse zusätzlich für das ILC und die seltenen Karzinome nicht mehr signifikant. Die Ergebnisse für alle Karzinome und das IDC+DCIS waren hingegen mit $p < 0,001$ hoch signifikant.

Reader 2 hat beim minimalen Abstand aus der 1. Ebene tendenziell größer gemessen als die Histologie. Bei den Messungen des minimalen Abstands aus beiden Ebenen ist bei Reader 2 die Anzahl der positiven und negativen Ränge für das IDC, das ILC und die seltenen Karzinome relativ ausgeglichen. Eine Tendenz, dass die Radiologie oder eher die Histologie größere Abstände gemessen hat, ist daraus nicht ersichtlich. Zudem sind die Ergebnisse für diese Tumoruntergruppen mit p-Werten deutlich über 0,05 nicht mehr signifikant. Auch das Ergebnis der seltenen Karzinome von Reader 2 ist für die Werte aus der 1. Ebene nicht mehr signifikant. Allerdings sind die Ergebnisse für alle Karzinome und für das IDC+DCIS, wie auch schon bei Reader 1, hoch signifikant.

Auch bei Reader 3 waren die Anzahl der positiven und negativen Ränge, sowohl für die kleinsten Abstände aus beiden Ebenen als auch für die Abstände aus nur einer Ebene, relativ ausgeglichen. Allerdings sind auch hier nur die Ergebnisse für alle Karzinome der kleinsten Abstände aus beiden Ebenen und die kleinsten Abstände aus der 1. Ebene für das IDC signifikant.

Die meisten Bindungen erreicht Reader 2. Tabelle 10 fasst die Ergebnisse des Wilcoxon-Tests für den kleinsten Wert aus beiden Ebenen zusammen, Tabelle 11 zeigt die Ergebnisse des Wilcoxon-Tests für die Werte aus der 1. Ebene.

Wilcoxon – kleinster Wert aus beiden Ebenen					
		Neg. Ränge	Pos. Ränge	Bindungen	p-Wert
Reader 1	<i>Alle Karzinome</i>	174	77	15	<0,001
	<i>IDC+DCIS</i>	82	26	7	<0,001
	<i>IDC</i>	47	25	3	0,304
	<i>ILC</i>	32	21	4	0,050
	<i>Seltene Karzinome</i>	13	5	1	0,034
Reader 2	<i>Alle Karzinome</i>	132	101	33	0,002
	<i>IDC+DCIS</i>	63	33	19	0,001
	<i>IDC</i>	32	39	4	0,870
	<i>ILC</i>	28	23	6	0,249
	<i>Seltene Karzinome</i>	9	6	4	0,139
Reader 3	<i>Alle Karzinome</i>	113	129	24	0,009
	<i>IDC+DCIS</i>	50	52	13	0,302
	<i>IDC</i>	36	36	3	0,108
	<i>ILC</i>	21	32	4	0,083
	<i>Seltene Karzinome</i>	6	9	4	0,628

Tab. 10: Anzahl der Über- und Unterschätzungen der einzelnen Reader in allen Tumorguppen für den kleinsten Abstand aus beiden Ebenen. Negative Ränge entsprechen Überschätzungen der Radiologen, positive Ränge Unterschätzungen und Bindungen entsprechen gleichen Messungen in Radiologie und Histologie.

Wilcoxon – kleinster Wert aus 1. Ebene					
		Neg. Ränge	Pos. Ränge	Bindungen	p-Wert
Reader 1	<i>Alle Karzinome</i>	183	73	10	<0,001
	<i>IDC+DCIS</i>	88	22	5	<0,001
	<i>IDC</i>	51	23	1	0,059
	<i>ILC</i>	32	22	3	0,060
	<i>Seltene Karzinome</i>	12	6	1	0,105
Reader 2	<i>Alle Karzinome</i>	166	77	23	<0,001
	<i>IDC+DCIS</i>	76	27	12	<0,001
	<i>IDC</i>	44	28	3	0,047
	<i>ILC</i>	35	17	5	0,002
	<i>Seltene Karzinome</i>	11	5	3	0,062
Reader 3	<i>Alle Karzinome</i>	118	122	26	0,082
	<i>IDC+DCIS</i>	55	47	13	0,904
	<i>IDC</i>	28	41	6	0,013
	<i>ILC</i>	23	31	3	0,076
	<i>Seltene Karzinome</i>	12	4	3	0,078

Tab. 11: Anzahl der Über- und Unterschätzungen der einzelnen Reader in allen Tumorguppen für die Abstandsmessung aus der 1. Ebene. Negative Ränge entsprechen Überschätzungen der Radiologen, positive Ränge Unterschätzungen und Bindungen entsprechen gleichen Messungen in Radiologie und Histologie.

Tabelle 12 zeigt 6 Beispiele, bei denen zum einen intraoperativ eine Tumordinfiltration in den Resektionsrand nicht erkannt wurde, zum anderen aber auch die Reader in der entsprechenden Richtung einen deutlich zu großen Abstand angegeben haben. Dies verdeutlicht – wenn auch nur exemplarisch – die geringe Sensitivität, Korrelation und den niedrigen negativen prädiktiven Wert.

Präparateradiographisch nicht erkannte Tumordinfiltration in den Resektionsrand			
	Diagnose	R1-Lokalisation	Durchschnittliche Messung der Reader
1.	IDC mit DCIS	medial	13,6 mm
2.	IDC mit DCIS	lateral	14,5 mm
3.	IDC mit DCIS	superior	15,0 mm
4.	IDC	superior	17,6 mm
5.	ILC	superior	15,0 mm
6.	Papilläres Karzinom	superior	13,5 mm

Tab. 12: 6 Beispiele für intraoperativ nicht erkannte Tumordinfiltration in den Resektionsrand und deutliche Überschätzungen der Reader

4.3.5 Kappa-Maß

Mit dem Kappa-Maß für nominal skalierte Daten wurde die Übereinstimmung der drei Reader in ihrer Festlegung auf die Richtung des minimalen Abstands geprüft.

Tabelle 13 zeigt die Auswertung der Kappa-Werte.

Kappa-Werte			
	Reader 1/ Reader 2	Reader 1/ Reader 3	Reader 2/ Reader 3
Alle Karzinome	0,257 p < 0,001	0,396 p < 0,001	0,291 p < 0,001
IDC+DCIS	0,332 p < 0,001	0,413 p < 0,001	0,378 p < 0,001
IDC	0,192 p < 0,001	0,435 p < 0,001	0,126 p = 0,016
ILC	0,188 p = 0,002	0,351 p < 0,001	0,297 p < 0,001
Seltene Karzinome	0,235 p = 0,021	0,214 p = 0,051	0,356 p = 0,001

Tab. 13: Kappa-Werte für die Übereinstimmung der drei Reader in ihrer Festlegung auf die Richtung des minimalen Abstands

Die Kappa-Werte lagen für alle Karzinome zusammen zwischen 0,257 (Reader 1 und 2) und 0,396 (Reader 1 und 3) und sprechen damit für eine geringe Übereinstimmung unter den Readern. Auch in den einzelnen Tumoruntergruppen sind die Werte ähnlich schwach. Die größte Übereinstimmung besteht zwischen Reader 1 und 3 für das IDC mit einem Kappa-Wert von 0,435. Bis auf die Gruppe der seltenen Karzinome zeigen Reader 1 und 3 auch in den anderen Tumoruntergruppen bessere Übereinstimmungen als Reader 1 und 2 und Reader 2 und 3. Die geringste Übereinstimmung zeigen Reader 1 und 2 in der Beurteilung des ILC mit einem Kappa-Maß von 0,188. Die Kappa-Werte sind weitestgehend hoch signifikant. Nur die Übereinstimmung von Reader 1 und 3 in der Beurteilung der seltenen Karzinome liegt mit $p = 0,051$ knapp über dem Signifikanzniveau von $p = 0,05$.

5 Diskussion

Die Präparateradiographie ist zurzeit das Standardverfahren zur intraoperativen Schnitttrandbeurteilung nicht palpabler, drahtmarkierter Brustläsionen und nimmt eine zentrale Stellung in der brusterhaltenden Chirurgie ein [59]. In der Literatur werden hinsichtlich der Wirksamkeit der Präparateradiographie unterschiedliche Meinungen vertreten [60, 61]. Verschiedene Studien untersuchen die Genauigkeit der Präparateradiographie und versuchen Konzepte zu entwickeln, diese zu verbessern [54, 55, 60-65]. In unserer Studie wurde die Genauigkeit der Präparateradiographie für spezielle Tumorgruppen (IDC mit DCIS, IDC, ILC und seltene Tumore) evaluiert. Andere Arbeitsgruppen untersuchten die Wirksamkeit der Präparateradiographie bisher nur für das IDC und das DCIS [54, 55, 62]. Allerdings ist auch in dem hier untersuchten Datensatz die Gruppe der IDC deutlich überrepräsentiert, da dies der häufigste Mammatumor ist. 71% aller Läsionen sind IDC in Kombination mit einem DCIS und IDC allein, was in etwa der aus der Literatur bekannten Häufigkeit des IDC in der Grundgesamtheit entspricht [6, 7]. Die Ergebnisse für alle Tumorgruppen zusammen werden damit sehr von den Ergebnissen des IDC in Kombination mit einem DCIS und des IDC allein beeinflusst. Gleichzeitig sind andere Tumorgruppen im Vergleich deutlich unterrepräsentiert – vor allem die Gruppe der seltenen Karzinome. Die nach ihrer natürlichen Verteilung unterschiedlich großen Tumorgruppen werden in der Auswertung allerdings alle miteinander verglichen. Um gleich große Tumorgruppen zu schaffen, hätte ein deutlich größeres Patientinnen-Kollektiv rekrutiert werden müssen. Ebenso hätten aus den „überrepräsentierten“ Gruppen wiederum Patientinnen ausselektiert werden müssen. Hierbei stellt sich die Frage, nach welchen Kriterien diese Selektion hätte vorgenommen werden sollen.

Bei der Interpretation unserer Ergebnisse sollten zusätzlich folgende Aspekte/Limitationen der Studie berücksichtigt werden.

Keine Evaluation des Pathologie-Goldstandards: In dieser Studie wurde die Pathologie als Goldstandard festgelegt. Sicher gibt es auch in der Pathologie, wie in dieser Studie mit den Kappa-Werten zwischen verschiedenen Radiologen gezeigt wird, Messunterschiede und eventuell auch Orientierungsfehler von Pathologe zu Pathologe. Der Pathologie-Goldstandard wurde im Rahmen der retrospektiven Arbeit nicht

evaluiert. Die Präparate in dieser Studie wurden entsprechend der klinischen Routine von unterschiedlichen Pathologen bearbeitet. Im Rahmen einer prospektiven Studie hätten alle Präparate von dem gleichen Pathologen beurteilt werden können. Der durch den Einsatz mehrerer Pathologen entstehende Bias hätte dadurch eingeschränkt werden können.

Präparatesonographie: Es wurden 22 Präparate eingeschlossen, bei denen zusätzlich zur Präparateradiographie noch eine Präparatesonographie durchgeführt wurde. Insbesondere bei Läsionen, die keinen Mikrokalk enthalten, stellt die intraoperative Präparatesonographie bei der Beurteilung der Resektionsränder teilweise eine Erleichterung dar [65]. In dieser Studie wurden allerdings nur die Präparateradiographien ausgewertet, auch wenn noch eine zusätzliche Präparatesonographie vorlag. Somit entsprechen die Ergebnisse nicht vollständig der klinischen Realität, weil die zusätzliche Präparatesonographie zu einer Verbesserung der Einschätzung des Resektionsrandes führen kann. Da jedoch in der Praxis bei nur 8% der Präparate eine zusätzliche Sonographie durchgeführt worden war, kann eine entsprechend geringe Beeinflussung der Ergebnisse durch eine zusätzliche Berücksichtigung der Präparatesonographie angenommen werden.

Sonographische Drahtmarkierung: 97 der 266 Präparate wurden präoperativ nicht stereotaktisch bzw. mammographisch, sondern sonographisch drahtmarkiert. Somit wurde bei immerhin knapp 36,5% die sonographische Drahtmarkierung gewählt. Prinzipiell wird die sonographisch gesteuerte Drahtmarkierung von vielen Radiologen gegenüber der mammographisch gesteuerten Markierung bevorzugt. Somit ist aus dieser Zahl nicht sicher abzuleiten, ob von vornherein bei vielen Tumoren die mammographische Abgrenzbarkeit vielleicht der sonographischen unterlegen war. Die sonographische Drahtmarkierung wird vor allem bei Läsionen ohne Mikroverkalkungen durchgeführt und ist in diesen Fällen laut Literatur auch der stereotaktischen bzw. mammographischen Drahtmarkierung überlegen [66]. Möglicherweise wäre bei diesen Präparaten eine zusätzliche Auswertung der Präparatesonographie sinnvoll, war jedoch nicht Gegenstand der vorliegenden Studie.

In dieser Studie wurden 153 Präparate primär nicht in-sano-reseziert (58%). 113 Läsionen wurden primär in-sano-reseziert (42%). Von den 153 nicht in-sano-resezierten

Präparaten wurden 47, also etwa ein Drittel, in der intraoperativen Präparateradiographie erkannt. Weitere 29 nicht im Gesunden entfernte Läsionen wurden durch die intraoperative makroskopische Schnittrandbeurteilung durch den Pathologen erkannt. Somit konnte etwa die Hälfte aller primär nicht in-sano-resezierten Präparate noch intraoperativ in einen R0-Status überführt werden. Bei den übrigen 77 Präparaten (29%) lag postoperativ ein R1-Status vor. In diesen Fällen musste in einer zweiten Operation nachreseziert werden. Damit stimmen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit gut mit denen von Mazouni et al. überein, bei denen von 164 Präparaten 103 (63%) primär nicht in-sano-reseziert wurden und davon 34 (33%) in der Präparateradiographie erkannt wurden. Ihre Untersuchungen erfolgten fast ausschließlich am DCIS allein und in Kombination mit einem IDC [54].

Diese Ergebnisse machen jedoch deutlich, wie wichtig es ist, das intraoperative Erkennen einer Tumordinfiltration in den Resektionsrand zu verbessern:

Für alle Tumorgruppen zusammen erreichte die Präparateradiographie in der vorliegenden Studie nur eine Sensitivität von 31%. Noch geringer war die Sensitivität beim IDC in Kombination mit einem DCIS mit nur 22%. Eine zusätzliche intraoperative Schnittrandbeurteilung durch den Pathologen führt zu einer Zunahme der Sensitivität auf 50%, d.h. 50% der primär nicht in-sano-resezierten Mammakarzinome werden intraoperativ bemerkt und führen zur direkten Nachresektion. Die andere Hälfte wird R1-reseziert. Die hohe Rate nicht erkannter Tumordinfiltrationen in den Resektionsrand, insbesondere beim DCIS, ist bereits aus anderen Studien bekannt [54, 55, 67-69] und lässt sich unter anderem mit der Tumorbiologie des DCIS erklären. Es ist bekannt, dass das DCIS nicht unbedingt nur an den Stellen wächst, an denen mammographisch Mikrokalk zu erkennen ist [70]. Darüber hinaus sind beim DCIS häufig „skip lesions“ zu beobachten, d.h. das DCIS wächst diskontinuierlich in den Milchgängen [70]. Wurde ein Bereich vom DCIS entfernt, kann trotzdem benachbart noch ein weiteres Areal gefunden werden. Diese Überlegungen haben außerdem dazu geführt, dass beim DCIS nach brusterhaltender Therapie normalerweise eine Strahlentherapie empfohlen wird, obwohl es sich im eigentlichen Sinn nicht um einen invasiven Tumor handelt [22].

Anders zeigen sich die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit hinsichtlich der Spezifität: Für alle Tumorgruppen zusammen erreicht die Präparateradiographie eine Spezifität von 75%, für die seltenen Tumoren sogar von 86%. Durch die zusätzliche makroskopische Schnittrandbeurteilung durch den Pathologen nimmt die Spezifität geringfügig ab, d.h. mehr Frauen, die primär in-sano-reseziert wurden, werden „unnötig“

nachreseziert. Es sollte jedoch überlegt werden, ob dieser Verlust an Spezifität einem Zugewinn an Sensitivität durch die intraoperative makroskopische Schnitttrandbeurteilung von immerhin 19% nicht nachzustellen ist. Dieser Zusammenhang spiegelt sich auch im positiven und negativen prädiktiven Wert wider. Der positive prädiktive Wert liegt in der vorliegenden Arbeit für alle Tumorgruppen zusammen bei 63%. Wird daher in der Präparateradiographie ein knapper Resektionsrand beschrieben, so kann mit 63% Wahrscheinlichkeit davon ausgegangen werden, dass auch tatsächlich eine Tumordinfiltration in den Resektionsrand vorliegt. Es ist die Frage zu stellen, weshalb der positive prädiktive Wert nicht höher liegt. Dabei darf allerdings nicht vergessen werden, dass in der Präparateradiographie nicht alles „tumorsuspekte“ zwangsläufig einen Tumor darstellt. So können beispielsweise sichtbare Ausläufer als Teil des Tumors angesehen werden. Histologisch handelt es sich allerdings nur um eine benigne, vom Tumor ausgelöste desmoplastische Reaktion [71]. Darüber hinaus kann in der Präparateradiographie teilweise nicht unterschieden werden, ob Mikrokalkareale Bestandteil des Tumors sind oder ob es sich um benigne Veränderungen handelt [67]. Üblicherweise werden Mikrokalkareale entfernt, was in solchen Fällen zu einer Verschlechterung des positiven prädiktiven Wertes führen kann. Es ist bekannt, dass ein geringer Abstand von Mikrokalk zum Resektionsrand und Multifokalität ein hohes Risiko für eine R1-Resektion darstellen [54].

Der negative prädiktive Wert lag in der vorliegenden Arbeit bei nur 45%. Wird in der Präparateradiographie eine Tumordinfiltration in den Resektionsrand ausgeschlossen, kann demnach mit nur 45% Wahrscheinlichkeit davon ausgegangen werden, dass auch histologisch keine Tumordinfiltration vorliegt. Auch andere Studien kommen zu dem Ergebnis, dass die Ausbreitung eines Tumors – besonders in situ – mammographisch und präparateradiographisch häufig unterschätzt wird [54, 55, 67-69], was diesen niedrigen Wert erklärt.

Der Vergleich mit anderen Studien ergibt teils vergleichbare [54, 72], teils bessere Ergebnisse der Präparateradiographie in der Einschätzung des R-Status [61]. Saarela et al. kommen in ihrer prospektiven Studie an 66 Präparaten zu vergleichbaren Ergebnissen (Sensitivität 33%, Spezifität 79%, positiver prädiktiver Wert 53%) [72]. Des Weiteren erkannten Mazouni et al. in nur 33% die Tumordinfiltration in den Resektionsrand intraoperativ und erreichten damit einen vergleichbar niedrigen negativen prädiktiven Wert von 50% [54].

Andere Ergebnisse erhielten Ciccarelli et al. An 102 Patientinnen mit malignen Brustläsionen wurde mit der Präparateradiographie eine Sensitivität von 66%, eine Spezifität von 86%, ein positiver prädiktiver Wert von 74% und ein negativer prädiktiver Wert von 81% erreicht [61]. Werden diese Werte mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit verglichen, fallen insbesondere die deutlichen Unterschiede in der Sensitivität und im negativen prädiktiven Wert auf. Wird die Anzahl der Primärresektate mit bzw. ohne Tumordinfiltration in den Resektionsrand verglichen, liegt auch hier ein deutlicher Unterschied zu den Ergebnissen dieser Arbeit vor. Während bei Ciccarelli et al. in 37% der Primärresektate eine Tumordinfiltration vorlag, waren es in dieser Arbeit 58%. Auf der anderen Seite lag bei Ciccarelli et al. in 63% der Primärresektate keine Tumordinfiltration vor – in der vorliegenden Arbeit waren es nur 42%. Der Unterschied im negativen prädiktiven Wert und in der Sensitivität ergibt sich insbesondere dadurch, dass Ciccarelli et al. auf deutlich weniger falsch-negative Fälle kommen (13% vs. 39%). Zusätzlich erreichen sie einen höheren Anteil richtig-negativer Fälle (54% vs. 32%). Die Anteile der richtig-positiven und der falsch-positiven sind hingegen relativ ähnlich zu den vorliegenden Ergebnissen. In ihrer Arbeit machen Ciccarelli et al. keine Angaben über die Histologien der malignen Läsionen und den angestrebten Sicherheitsabstand ihrer chirurgischen Exzisionen. Aufgrund der oben dargelegten Daten kann allerdings vermuten werden, dass sie ihre Tumore generell weiträumiger exzidieren, als dies an der Charité gehandhabt wird.

Insgesamt muss überlegt werden, mit welchem radiologisch gemessenen Abstand zum Resektionsrand die Wahrscheinlichkeit einer R1-Resektion minimiert wird – bei gleichzeitig minimaler Beeinträchtigung des kosmetischen Ergebnisses. Mazouni et al. und Britton et al. arbeiteten in ihren Studien verschiedene radiologische Cut-Offs für die Abstandsmessungen heraus und kamen zu übereinstimmenden Ergebnissen [54, 55].

Mazouni et al. haben jeweils für verschiedene radiologische Cut-Offs die Sensitivitäten und Spezifitäten berechnet. Dabei ergab ein radiologischer Cut-Off von 5 mm eine Sensitivität von 50% und eine Spezifität von 74%. Ein radiologischer Cut-Off von 10 mm ergab eine Zunahme der Sensitivität auf 75% und eine Abnahme der Spezifität auf 41%. Insgesamt kommen sie zu dem Schluss, dass beim Vorhandensein eines DCIS ein radiologischer Abstand zum Resektionsrand von mindestens 10 mm und bei unbekannter Diagnose von 5 mm angestrebt werden sollte [54]. Britton et al. erzielten in ihrer Arbeit vergleichbare Ergebnisse. Bei einer radiologischen Abstandsmessung von

> 11 mm kann mit 77% Wahrscheinlichkeit von einer R0-Resektion ausgegangen werden [55] – der negative prädiktive Wert würde daher deutlich verbessert.

Im Institut für Radiologie der Charité wird bei Vorliegen eines invasiven Karzinoms ohne Hinweis auf ein DCIS bei einer Abstandsmessung von < 1 mm zwingend eine Nachresektion durchgeführt. Bei einer Abstandsmessung von < 5 mm zum Resektionsrand ist eine Nachresektion optional, d.h. die Entscheidung erfolgt in Absprache mit dem Operateur. Bei Vorliegen eines reinen DCIS oder bei Hinweisen auf eine extratumorale DCIS-Komponente wird bei einer radiologischen Abstandsmessung von < 5 mm zwingend und bei < 10 mm optional eine Nachresektion durchgeführt. Bei diesen Angaben ist allerdings zu beachten, dass sie nicht definitiv festgelegt sind und dass die Empfehlung zur Nachresektion sehr vom befundenden Radiologen und somit von seiner subjektiven Einschätzung abhängt. Ein einheitliches Vorgehen mit tendenziell größeren Abstandsmessungen (≥ 5 mm bei Tumoren ohne DCIS-Komponente und ≥ 10 mm bei Tumoren mit DCIS-Komponente) sollte allerdings angestrebt werden. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass durch größere Abstandsmessungen die richtig-negativen Diagnosen der Radiologen um etwa 10% abnehmen und die falsch-positiven Diagnosen um etwa 10% zunehmen. Dennoch nehmen die falsch-negativen Resektionsrandbeurteilungen um etwa 17% ab und die richtig-positiven um etwa 10% zu. Diese Ergebnisse und auch die Ergebnisse von Mazouni et al. und Britton et al. zeigen, dass die Abstandsmessungen, ab denen eine Nachresektion empfohlen werden sollte, höher liegen müssen, um insbesondere eine bessere Sensitivität und einen besseren negativen prädiktiven Wert zu erreichen.

Durchschnittlich wurde der minimale Abstand in 56% der Fälle von den Readern in der Richtung korrekt erkannt. Ausgewertet wurde dabei, ob die Richtung des minimalen Abstands aus der Histologie in einer der beiden Ebenen von den Readern angegeben wurde – unabhängig davon, ob es sich um den kleinsten Abstand aus beiden Ebenen handelte. Die Wahrscheinlichkeit der Reader richtig zu liegen wurde erhöht, wenn beispielsweise die Tumordinfiltration in mehr als einen Rand reichte bzw. mehrere Ränder den gleichen minimalen Abstand zur Läsion zeigten. Die Ergebnisse werden zusätzlich aufgewertet, wenn bedacht wird, dass immerhin 6 verschiedene Resektionsränder beurteilt werden mussten. Dies unterstreichen auch die Ergebnisse des Kontingenzkoeffizienten C_{korrr} . Werte von fast 0,7 für alle Karzinome und von über

0,9 für die seltenen Karzinome sprechen für eine gute Korrelation zwischen den Richtungsangaben für den minimalen Abstand aus Radiologie und Histologie.

Anders sehen die Ergebnisse der Abstandsmessungen aus. Der Wilcoxon-Test zeigt, wie sehr die Messungen in der Präparateradiographie vom jeweils befundenden Radiologen abhängen. So hat Reader 1 im Vergleich zur Histologie tendenziell größere Abstände gemessen. Reader 2 hat nur in der 1. Ebene größer gemessen. Ansonsten kann – wie auch bei Reader 3 – nicht festgestellt werden, dass tendenziell in der Radiologie oder in der Histologie größer gemessen wurde. Aus dem Wilcoxon-Test lassen sich nur grobe Richtungen ablesen. Genaue Angaben, um wie viel größer bzw. kleiner gemessen wurde, ist aus diesem Test nicht ersichtlich. Einen Hinweis darauf geben allerdings die Ergebnisse der Intraklassen-Korrelation (ICC). Bei Korrelationen, die bei allen Readern für alle Karzinome zusammen nur knapp über 0,3 lagen, kann davon ausgegangen werden, dass die Abweichungen beim Wilcoxon-Test, sowohl in positive als auch in negative Richtung, relativ deutlich sind. Insgesamt haben die Reader, insbesondere wenn ein IDC in Kombination mit einem DCIS vorlag, größer gemessen als in der Histologie. Bei allen anderen Tumorgruppen waren die Verhältnisse zwischen positiven und negativen Rängen relativ ausgeglichen. Diese Ergebnisse unterstreichen die bereits weit verbreitete Erkenntnis, dass die Ausdehnung eines DCIS in der Präparateradiographie oft unterschätzt wird [54, 55, 68, 69, 73]. Daher sollte – wie oben beschrieben – bei Vorliegen eines DCIS die Läsion auch generell mit einem größeren Randsaum reseziert werden [54, 55]. Bei den anderen Tumorgruppen ist keine so deutliche Tendenz ersichtlich. Dies bedeutet auch, dass anhand eines gemessenen Abstands in der Radiologie nicht abgeschätzt werden kann, ob der tatsächliche histologische Abstand darüber oder darunter liegt. Ähnliches beschreiben Britton et al. in ihrer Arbeit mit einem „wide overlap“. Bei zahlreichen Präparaten, bei denen in der Präparateradiographie ein ausreichender Randsaum gemessen wurde, fand sich in der histologischen Aufarbeitung ein knapper Resektionsrand und umgekehrt [55].

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass die Richtungsangaben in Radiologie und Histologie gut korrelieren, die Übereinstimmung in den Abstandsmessungen jedoch sehr enttäuschend sind. Wie lassen sich diese Ergebnisse erklären?

Zunächst muss erwähnt werden, dass die Orientierung in den Präparateradiographien nicht immer optimal war. Allein 34 Präparate, d.h. etwa 11%, mussten aufgrund schlechter Clipmarkierung aus der Studie ausgeschlossen werden. Bei den übrigen Präparaten war es für die Reader retrospektiv teilweise schwierig, die Clipmarkierungen – wie in Kapitel 3 „Material und Methoden“ beschrieben – eindeutig zuzuordnen. Hängen die Clipmarkierungen z.B. an einem Faden, können sie in der retrospektiven Auswertung fehlgedeutet werden. Der Radiologe „vor Ort“, der das Präparat direkt auflegt, kann sich deutlich leichter orientieren. Zusätzlich hilft die Drahtmarkierung bei der Orientierung, da die Richtung des Drahtes Hinweise darauf gibt, wie das Präparat in der Brust lag. In der vorliegenden Studie konnten sich die Radiologen im Grunde nur anhand der Clipmarkierung in den Präparaten orientieren. Da diese insbesondere bei Clips an Fäden leicht variabel sind, ist eine Fehlinterpretation der Präparateanordnung nicht abwegig. In einer prospektiv angelegten Studie wären diese Bias von vornherein ausgeschlossen, was möglicherweise zu besseren Ergebnissen in der Präparateradiographie führt.

Ein weiterer Punkt, der zu einer geringen Übereinstimmung in Radiologie und Histologie geführt haben kann, ist das von Graham et al. beschriebene „pancake phenomenon“ [73]: Nach Exzision aus der Brust verlieren die Präparate ihre 3-dimensionale Anordnung – vor allem durch fast 50% Verlust in ihrer Höhe. Beispielhaft ist dies in Abbildung 7 dargestellt.

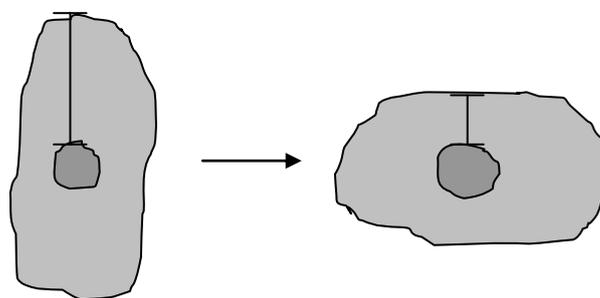


Abb. 7: „Pancake phenomenon“ – Abflachen der Präparate in der Präparateradiographie: Ein Aufrichten des Präparates für die Aufnahme in der 2. Ebene führt zu einem deutlichen Verlust in der Höhe und einer Zunahme in der Breite des Präparates. Der eigentliche minimale Abstand wird nicht mehr erkannt.

Dieses Abflachen der Präparate stellt ein generelles Problem in der Präparateradiographie dar. Abbildung 8 zeigt, wie auch Projektionsphänomene zu falschen Messungen in der Präparateradiographie führen können.

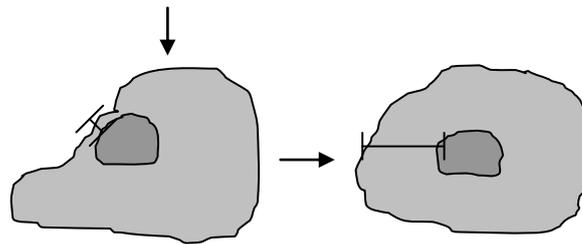


Abb. 8: Projektionsphänomene in der Präparateradiographie: Wird das abgebildete Präparat in Richtung des oberen Pfeils geröntgt, so wird der minimale Abstand aufgrund von Projektionsphänomenen verpasst.

Eine Möglichkeit, Abflachen und Projektionsphänomene der Präparate zu minimieren, stellen Nia et al. vor: Die Präparate werden auf eine sogenannte T-TRAX-Platte, welche Röntgenstrahlen fast vollständig durchlässt, aufgespickt und wie gehabt in zwei Ebenen geröntgt. Mit diesem System soll erzielt werden, die 3-dimensionale Anordnung der Präparate aus der Brust beizubehalten und so letztendlich genauere Aussagen zu den jeweiligen Resektionsrändern machen zu können [63]. Der Nutzen dieses Verfahren sollte in einer prospektiven Studie näher untersucht werden.

Letztlich kann die in der Präparateradiographie ausgeübte Kompression auf die Präparate auch einen Einfluss auf die Längenmessung haben. Grunert et al. weisen in ihrer Arbeit darauf hin, dass durch eine gekrümmte Auflageplatte mögliche Kompressionsphänomene vermieden und damit womöglich auch die Resektionsränder in der Präparateradiographie genauer beurteilt werden können [74].

Untersuchungen zur Inter-Reader-Reliabilität in der Präparateradiographie finden sich in der Literatur kaum. In der vorliegenden Arbeit mussten die drei Radiologen unabhängig voneinander 266 Präparateradiographien in zwei Ebenen auswerten. Die Kappa-Werte wurden jeweils für die Richtung des kleinsten Abstands aus beiden Ebenen berechnet und zeigen nur eine geringe Übereinstimmung unter den Readern. Als mögliche Ursache sind dafür wiederum die oben aufgelistete Punkte anzuführen – insbesondere

eine erschwerte Orientierung in den Präparaten aufgrund ihrer uneinheitlichen Ausrichtung. Es muss allerdings auf eine wesentliche Limitation der vorliegenden Arbeit hingewiesen werden – insbesondere bei der Interpretation der Kappa-Werte: Die Reader mussten sich bei der Auswertung der Präparateradiographien auf einen minimalen Abstand festlegen. Nicht selten kommt es allerdings vor, dass nicht nur ein Rand sondern mehrere knapp reseziert wurden. In diesen Fällen kann beispielsweise nicht ausgeschlossen werden, dass die Radiologen drei richtige, aber verschiedene „knappe Ränder“ angegeben haben und damit in der Auswertung überhaupt nicht übereinstimmen. Daher müssen die Kappa-Werte sehr kritisch betrachtet werden.

Die Präparateradiographie ist von zentraler Bedeutung bei der intraoperativen Schnitt-randbeurteilung nicht-palpabler Brustläsionen. Die vorliegende Arbeit sowie Studien anderer Arbeitsgruppen zeigen jedoch zahlreiche Limitationen der Präparateradiographie. Wie also lässt sich das Verfahren der Präparateradiographie verbessern in einer Zeit, in der noch keine etablierte Alternative gefunden wurde?

Wie bereits oben erwähnt, sollte das Röntgen und das Markieren der Präparate mit höchster Sorgfalt durchgeführt werden. Nur eine eindeutige Clipmarkierung und Anordnung der Präparate in der Präparateradiographie können unnötige Orientierungsfehler vermeiden.

Präoperativ könnte allerdings auch schon mit einer genaueren Drahtmarkierung der jeweiligen Läsion begonnen werden – unter Umständen auch mit mehr als einem Draht [75-77]. Des Weiteren können Orientierungsfehler seitens der Chirurgen mit einer kurzen aber genauen Besprechung der mammographischen bzw. sonographischen Drahtmarkierung mit dem Operateur vermieden werden.

Darüber hinaus ist die präoperative Diagnose von besonderer Bedeutung – insbesondere ob ein DCIS vorhanden ist oder nicht. So schlagen Mazouni et al. beispielsweise vor, anhand von Nomogrammen, die das Vorliegen von Mikrokalk und Multifokalität, die BI-RADS-Klassifikation (Breast Imaging-Reporting and Data System zur Klassifikation von Mammaläsionen anhand des Mammographiebefundes) und radiologische Abstandsmessungen berücksichtigen, für jede Patientin einen individuellen Score zu errechnen. Dieser spiegelt das Risiko einer möglichen R1-Resektion wider [54]. Bei einer hohen Risikoeinschätzung würde somit von vornherein die Läsion mit einem größeren Randsaum reseziert und das Risiko für eine R1-Resektion entsprechend minimiert.

Andere Ideen stammen aus der intraoperativen Gefrierschnittanalyse [78, 79]: Weber et al. konnten mit ihrem Vergleich von 80 intraoperativen Gefrierschnitten mit 35 Präparateradiographien zeigen, dass der intraoperative Gefrierschnitt in Genauigkeit, Sensitivität und Spezifität der Präparateradiographie überlegen ist. Auch wenn die konsequente Durchführung des intraoperativen Schnellschnittes die Anzahl der Zweit-Operationen eventuell verringern und damit auch eine enorme wirtschaftliche Entlastung für Krankenhäuser darstellen würde, konnte sich dieses Verfahren vor allem aufgrund verlängerter und damit wiederum teurerer Operations- und Anästhesiezeiten nicht gegen die Präparateradiographie durchsetzen [55]. Die Option zur intraoperativen Schnellschnittdiagnose, wenn beispielsweise Läsionen, sowohl in der Präparateradiographie als auch in der Präparatesonographie, nur schwer abgrenzbar sind, sollte allerdings immer bestehen. Die Möglichkeit einer intraoperativen Lamellierung der Präparate durch den Pathologen und die anschließende Präparateradiographie der Gewebeschnitte würde sehr wahrscheinlich eine deutliche Erleichterung in der intraoperativen Schnittrandbeurteilung bedeuten, wäre aber zugleich aus den oben genannten Gründen wenig praktikabel.

Die Limitationen der Präparateradiographie lassen es notwendig erscheinen, neue und genauere Verfahren für die intraoperative Schnittrandbeurteilung nicht-palpabler Brustläsionen zu entwickeln. Einen Ausblick könnte dabei die intraoperative Tomosynthese der Präparate darstellen. Dieses Verfahren würde die Vorteile einer Schnellschnittdiagnostik und die einer Präparateradiographie von Gewebeschnitten vereinen. Im Institut für Radiologie der Charité wird zurzeit die intraoperative Präparatetomosynthese schon eingeführt. Ab einer repräsentativen Fallzahl sollte die Tomosynthese zwingend mit der Präparateradiographie verglichen werden, da ein dreidimensionaler Eindruck der Präparate die Genauigkeit des Verfahrens möglicherweise entscheidend verbessern kann.

6 Zusammenfassung

Die Präparateradiographie nicht palpabler, drahtmarkierter Brustläsionen hat sich mittlerweile zu einem Standardverfahren in der brusterhaltenden Chirurgie entwickelt. Ziel der vorliegenden Studie war es, die intraoperative 2-Ebenen-Präparateradiographie bei Brustkrebspatientinnen unter Berücksichtigung von verschiedenen Histologien zu evaluieren.

Die Studie wurde von der zuständigen Ethikkommission genehmigt. Drei Reader werteten zwei Ebenen von 266 Präparateradiographien retrospektiv erneut aus. Erfasst wurden die Richtung und die Entfernung des minimalen Abstands der Läsion zum Präparaterand. Die Ergebnisse der Reader wurden anschließend mittels Intraklassen-Korrelationskoeffizienten und Kontingenzkoeffizienten C auf ihre Korrelation mit den histopathologischen Befunden untersucht und anhand des Wilcoxon-Tests mit jenen verglichen. Zudem wurde die Übereinstimmung der Reader mit dem Kappa-Maß geprüft.

Bei 115 Präparaten lag ein invasiv-duktales Karzinom in Kombination mit einem duktalem Carcinoma in situ vor (43%). 75 Präparate enthielten ein invasiv-duktales (28%) und 57 Präparate ein invasiv-lobuläres Karzinom (21%) sowie 19 Präparate seltene Karzinome (7%). Sensitivität und Spezifität bzw. positiver und negativer prädiktiver Wert liegen bei den seltenen Tumoren bei 0,5/0,86 bzw. 0,86/0,5, beim invasiv-duktalem Karzinom bei 0,42/0,68 bzw. 0,48/0,63, beim invasiv-lobulären Karzinom bei 0,36/0,81 bzw. 0,69/0,51 und beim invasiv-duktalem Karzinom mit DCIS bei 0,22/0,78 bzw. 0,68/0,32. Durchschnittlich wurde bei 148,67 (55,89%) der Präparateradiographien von den drei Readern die Richtung des minimalen Abstands in mindestens einer der beiden Ebenen richtig angegeben. Größere Abstände zum Resektionsrand von ≤ 5 mm bzw. ≤ 10 mm (DCIS) führen insbesondere zu einer Abnahme der falsch-negativen Diagnosen, d.h. nicht erkannter Tumorinfiltration in den Resektionsrand, von 31,58% auf 14,29%. Andererseits führt dies auch zu einer Abnahme der richtig-negativen und einer Zunahme der falsch-positiven Diagnosen jeweils um etwa 10%. Dennoch nehmen auch die richtig-positiv erkannten Tumorinfiltrationen in den Resektionsrand um etwa 10% zu. Die Kontingenzkoeffizienten liegen zwischen 0,68 (IDC) und 0,912 (seltene Karzinome) und zeigen damit eine relativ gute Korrelation der Richtungsangaben zwischen Radiologie und

Histologie. Die Abstandsmessungen in Radiologie und Histologie korrelieren weniger gut: Der Intraklassen-Korrelationskoeffizient liegt hier nur zwischen 0,1 (ILC) und 0,475 (seltene Karzinome). Mit dem Wilcoxon-Test konnte gezeigt werden, dass die Abstandsmessungen in der Präparateradiographie insbesondere bei Vorliegen eines DCIS größer sind als in der Histologie. Die Ergebnisse in den anderen Tumorgruppen zeigen allerdings keine deutlichen Tendenzen.

Insgesamt profitieren die Radiologen von der präparateradiographischen Aufnahme in der zweiten Ebene. Die Richtungsangaben aus Radiologie und Histologie korrelieren deutlich besser, wenn die Präparate in zwei Ebenen geröntgt werden. Außerdem korrelieren die Abstandsmessungen in Radiologie und Histologie insbesondere bei Vorliegen eines IDC, mit oder ohne DCIS-Komponente, besser, wenn den Radiologen eine zweite Ebene zur Verfügung steht. Beim ILC und den seltenen Karzinomen würde nach den Ergebnissen der Abstandsmessungen auch die Aufnahme in nur einer Ebene ausreichen. Die Kappa-Werte liegen für alle Karzinome zusammen zwischen 0,257 und 0,396, was nur einer geringen Übereinstimmung unter den Readern entspricht.

Die Präparateradiographie stellt sich insgesamt als ein Verfahren mit relativ guter Spezifität und hohem positiven prädiktiven Wert dar, weist jedoch insbesondere bei Vorliegen eines DCIS eine geringere Sensitivität und einen geringeren negativen prädiktiven Wert auf. Ein positives Ergebnis in der Präparateradiographie spricht mit hoher Wahrscheinlichkeit für eine histologische R1-Resektion, ein negatives Ergebnis in der Präparateradiographie schließt einen R1-Status hingegen nicht aus.

Literaturverzeichnis

1. Diekmann F, Grebe S, Bick U, Winzer KJ, Paepke S, Hamm B. Intraoperative digital radiography for diagnosis of nonpalpable breast lesions. *Rofo* 2000;172:969-71.
2. Robert-Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. *Krebs in Deutschland*. 5. Auflage. Saarbrücken 2006.
3. Schulz-Wendtland R., Sinn H-P. *Radiologische Diagnostik des Mammakarzinoms, Teil 1: Pathologie und Röntgenmammographie*. *Der Radiologe* 2004;44:517-540.
4. Robert-Koch-Institut. *Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland. Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes*. 2010;181:77-82.
5. Katalinic A, Bartel C. *Epidemiologie Mammakarzinom*. Institut für Krebs Epidemiologie e.V. an der Universität zu Lübeck. 2006;<http://www.krebsregister-sh.de/datenbank/Epidemiologie%20Mammakarzinom%202006.pdf>
6. Böcker W, Denk H, Heitz PU. *Pathologie*. 3. Auflage. München, Urban&Fischer 2004:1011-1021.
7. Riede UN, Schäfer HE, Werner M. *Allgemeine und spezielle Pathologie*. Stuttgart, Thieme 2004:973-979.
8. Benninghoff A, Drenckmann D. *Anatomie. Band 2*, 16. Auflage. München, Urban & Fischer Verlag 2001:791-796.
9. Carney P, Miglioretti D, Yankaskas B, et al. *Individual and combined effects of age, breast density, and hormone replacement therapy use on the accuracy of screening mammography*. *Ann Intern Med* 2003;138:168-75.

10. Pisano E, Gatsonis C, Hendrick E, et al. *Diagnostic performance of digital versus film mammography for breast-cancer screening*. N Engl J Med 2005;353:1773-1783.
11. Kolb T, Lichy J, Newhouse J. *Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27825 patient evaluations*. Radiology 2002;225:165-75.
12. Fattaneh A, Devilee T, Devilee P. *Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs*. World Health Organization Classification of Tumours 2003;432:60-62.
13. Funke M, Villena C. *Bildgebende Diagnostik des Mammakarzinoms*. Der Radiologe 2008;48:601-614.
14. Page DL, Dupont WD, Rogers LW, et al. *Intraductal carcinoma of the breast: follow-up after biopsy only*. Cancer 1982;49:751-8.
15. Schulz-Wendtland R, Becker N, Bock K, Anders K, Bautz W. *Mammographiescreening*. Der Radiologe 2007;47:359-370.
16. Vainio H, Bianchini F. *IARC handbooks of cancer prevention*. Vol. 7: Breast Cancer Screening. Lyon 2002.
17. Diekmann S, Diekmann F. *Mammographiescreening in Deutschland*. Der Radiologe 2008;48:17-25.
18. Kassenärztliche Bundesvereinigung: *Einführung eines bundesweiten Mammographie-Screening-Programms*. Dtsch Ärztebl 2004;101:Beilage Heft 4.
19. Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. *Krebs in Deutschland 2005/2006. Häufigkeiten und Trends*. 7. Ausgabe. Berlin 2010.
20. Barlow WE, Lehman CD, Zheng Y, et al. *Performance of diagnostic mammography for women with signs or symptoms of breast cancer*. J Natl Cancer Inst 2002;94:1151-9.

21. Eltahir A, Jibril JA, Squair J, et al. *The accuracy of „one-stop“ diagnosis for 1,110 patients presenting to a symptomatic breast clinic.* JR Coll Surg Edinb 1999;44:226-30.
22. Informationszentrum für Standards in der Onkologie (ISTO) der deutschen Krebsgesellschaft e. V. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die *Diagnostik, Therapie, und Nachsorge des Mammakarzinoms.* 1. Aktualisierung. Berlin 2008.
23. Reiser M, Kuhn FP, Debus J. *Radiologie.* 2. Auflage. Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 2006:544-546.
24. Pisano E, Hendrick R, Yaffe M. *Diagnostic Accuracy of Digital versus Film Mammography: Exploratory Analysis of Selected Population Subgroups in DMIST.* Radiology 2008;246:376-383.
25. Bassett LW, Ysrael M, Gold RH, Ysrael C. *Usefulness of mammography and sonography in women less than 35 years of age.* Radiology 1991;180:831-5.
26. Bassett LW, Kimme-Smith C. *Breast sonography.* AJR Am J Roentgenol 1991;156:449-55.
27. Watermann D, Madjar H, Sauerbrei W, Hirt V, Prömpeler H, Stickeler E. *Assessment of breast cancer vascularisation by Doppler ultrasound as a prognostic factor of survival.* Oncol Rep 2004;11:905-10.
28. Bauer M, Weingard K. *Konventionelle und MR-Mammographie.* Der Gynäkologe 2003;37:1121-1134.
29. Bedrosian I, Mick R, Orel SG. *Changes in the surgical management of patients with breast carcinoma based on preoperative magnetic resonance imaging.* Cancer 2003;98:468-73.
30. Fischer U, Kopka L, Grabbe E. *Breast carcinoma: effect of preoperative contrast-enhanced MR imaging on the therapeutic approach.* Radiology 1999;213:881-8.
31. Lehman CD, Gatsonis C, Kuhl CK, et al. *MRI evaluation of the contralateral breast in women with recently diagnosed breast cancer.* N Engl J Med 2007;356:1295-303.

32. Liberman L, Morris EA, Kim CM, et al. *MR imaging findings in the contralateral breast of women with recently diagnosed breast cancer.* AJR Am J Roentgenol 2003;180:333-41.
33. Liberman L, Morris EA, Dershaw DD, Abramson AF, Tan LK. *MR imaging of the ipsilateral breast in women with percutaneously proven breast cancer.* ARJ Am J Roentgenol 2003;180:901-10.
34. Seely JM, Nguyen ET, Jaffey J. *Breast MRI in the Evaluation of Locally Recurrent or New Breast Cancer in the Postoperative Patient: Correlation of Morphology and Enhancement Features with the BI-RADS Category.* Acta Radiol 2007;28:1-8.
35. Winzer KJ. *Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms.* Der Chirurg 2005;76:803-818.
36. Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. *Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer.* N Engl J Med 2002;347:1233-41.
37. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. *Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer.* N Engl J Med 2002;347:1227-32.
38. Singletary SE. *Surgical margins in patients with early-stage breast cancer treated with breast conservation therapy.* Am J Surg 2002;184:383-393.
39. Keskek MK, Kothari M, Ardehali B, Betambeau N, Nasiri N, Gui GP. *Factors predisposing to cavity margin positivity following conservation surgery for breast cancer.* Eur J Surg Oncol 2004;30:1058-1064.
40. Pittinger TP, Maronian NC, Poulter CA, Peacock JL. *Importance of margin status in outcome of breast-conserving surgery of carcinoma.* Surgery 1994;116:605-608.
41. Apantaku LM. *Breast-conserving surgery for breast cancer.* Am Fam Physician 2002;66:2271-2278.

42. Gage I, Schnitt SJ, Nixon AJ, et al. *Pathologic margin involvement and the risk of recurrence in patients treated with breast-conserving therapy*. *Cancer* 1996;78:1921-1928.
43. Silva OE, Zurrida S. *Brustkrebs: Diagnostik und Therapie*. München, Urban & Fischer 2005:183.
44. Obrist P, Brunhuber T, Ensinger C, Zelger BG, Dünser M, Buchberger W. *Pathologische Aufarbeitung von Mammabiopsaten*. *Der Radiologe* 2002;42:1-5.
45. Anscher MS, Jones P, Prosnitz LR, et al. *Local failure and margin status in early-stage breast carcinoma treated with conservation surgery and radiation therapy*. *Ann Surg* 1993;218:22-8.
46. Boyages J, Recht A, Connolly JL, et al. *Early breast cancer: predictors of breast recurrence for patients treated with conservative surgery and radiation therapy*. *Radiother Oncol* 1990;19:29-41.
47. Morrow M. *Margins in breast-conserving therapy: have we lost sight of the big picture?* *Expert Rev Anticancer Ther* 2008;8:1993-6.
48. Klimberg VS, Harms S, Korourian S. *Assessing margin status*. *Surg Oncol* 1999;8:77-84.
49. Azu M, Abrahamse P, Katz MA, Jaggi R, Morrow M. *What is adequate margin for breast-conserving surgery? Surgeon attitudes and correlates*. *Ann Surg Oncol* 2010;17:558-63.
50. Dillon MF, Hill AD, Quinn CM, McDermott EW, O'Higgins N. *A pathologic assessment of adequate margin status in breast-conserving therapy*. *Ann Surg Oncol* 2006;13:333-9.
51. Waljee JF, Hu ES, Newman LA, Alderman AK. *Predictors of re-excision among women undergoing breast-conserving surgery for cancer*. *Ann Surg Oncol* 2008;15:1297-303.

52. Chadwick DR, Shorthouse AJ. *Wire-directed localisation biopsy of the breast: an audit of the results and analysis of the factors influencing therapeutic value in the treatment of breast cancer.* Eur J Surg Oncol 1997;23:128-33.
53. 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 2011;202:387-94.
54. Mazouni C, Rouzier R, Balleyguier C, et al. *Specimen radiography as predictor of resection margin status in non-palpable breast lesions.* Clin Radiol 2006;61:789-96.
55. Britton PD, Sonoda LI, Yamamoto AK, Koo B, Soh E, Goud A. *Breast surgical specimen radiographs: How reliable are they?* European Journal of Radiology 2010;79:245-9.
56. Muttalib M, Tisdall M, Scawn R, Shousha S, Cummins RS, Sinnott HD. *Intra-operative specimen analysis using faxitron microradiography for excision of mammographically suspicious, non-palpable breast lesions.* Breast 2004;13:307-15.
57. Bauer M, Madjar H. *Mammographie.* Der Radiologe 2000;40:1114-1123.
58. Rebner M, Pennes DR, Baker DE, Adler DD, Boyd P. *Tow-View Specimen Radiography in Surgical Biopsy of Nonpalpable Breast Masses.* AJR Am J Roentgenol.1987;149:283-5.
59. Albert US. *Stufe-3-Leitlinie, Brustkrebsfrüherkennung in Deutschland, 1. Aktualisierung 2008.* München, W. Zuckschwerdt Verlag 2008.
60. Bimston DN, Bebb GG, Wagman LD. *Is specimen mammography beneficial?* Arch Surg 2000;135:1083-6.
61. Ciccarelli G, Di Virgilio MR, Menna S, et al. *Radiography of the surgical specimen in early stage breast lesions: diagnostic reliability in the analysis of the resection margins.* Radiol Med 2007;112:366-76.

62. Graham RA, Homer MJ, Sigler CJ, et al. *The efficacy of specimen radiography in evaluating the surgical margins of impalpable breast carcinoma.* AJR Am J Roentgenol 1994;162:33-6.
63. Nia, A.D., B; Kubale, R, *Entwicklung eines Standardverfahrens zur Beschreibung des freien Resektionsrandes bei brusterhaltender Therapie des Mammakarzinoms.* MTADialog, 2009: p. 24-26.
64. Stomper PC, Davis SP, Sonnenfeld MR, Meyer JE, Greenes RA, Eberlein TJ. *Efficacy of specimen radiography of clinically occult noncalcified breast lesions.* AJR Am J Roentgenol 1988;151:43-7.
65. Tan KY, Tan SM, Chiang SH, Tan A, Chong CK, Tay KH. *Breast specimen ultrasound and mammography in the prediction of tumor-free margins.* ANZ J Surg 2006;76:1064-7.
66. Köhler J, Krause B, Grunwald S, et al. *Ultrasound and mammography guided wire marking of non-palpable breast lesions: analysis of 741 cases.* Ultraschall Med 2007;28:283-90.
67. Homer MJ, Safaii H, Smith TJ, Marchant DJ. *The relationship of mammographic microcalcifications to histologic malignancy: radiologic-pathologic correlation.* AJR Am J Roentgenol 1989;153:1187-1189.
68. Holland R, Hendriks JH, Vebeek AL, Mravunac M, Schuurmans Stekhoven JH. *Extent, distribution, and mammographic/histological correlations of breast ductal carcinoma in situ.* Lancet 1990;335:519-522.
69. Mai KT, Yazdi HM, Ford JC, Matzinger FR. *Predictive value of extent and grade of ductal carcinoma in situ in radiologically guided core biopsy for the status of margins in lumpectomy specimens.* Eur J Surg Oncol 2000;26:646-51.
70. Poellinger A, Diekmann S, Dietz E, Bick U, Diekmann F. *In patients with DCIS: is it sufficient to histologically examine only those tissue specimens that contain microcalcifications?* Eur Radiol 2008;18:925-30.

71. Stomper PC, Davis SP, Weidner N, Meyer JE. *Clinically occult noncalcified breast cancer: serial radiologic-pathologic correlation in 27 cases*. Radiology 1988;169:621-626.
72. Saarela AO, Rissanen TJ, Lähteenmäki KM, et al. *Wire-guided excision of non-palpable breast cancer: determinants and correlations between radiologic and histologic margins and residual disease in re-excisions*. Breast 2001;10:28-34.
73. Graham RA, Homer MJ, Katz J, Rothschild J, Safaii H, Supran S. *The pancake phenomenon contributes to the inaccuracy of margin assessment in patients with breast cancer*. Am J Surg 2002;184:89-93.
74. Grunert JH, Wiechmann U, Gmelin E. *Kompressionsfreie Mammapräparateradiographie in zwei Ebenen mit Hilfe eines Radiographiecontainers*. Rofo 2003;175:413-7.
75. Cordiner CM, Litherland JC, Young IE. *Does the insertion of more than one wire allow successful excision of large clusters of malignant calcification?* Clin Radiol 2006;61:686-90.
76. Liberman L, Kaplan J, Van Zee KJ, et al. *Bracketing wires for preoperative breast needle localisation*. Am J Roentgenol 2001;177:565-72.
77. Kaufman CS, Jacobson L, Bachman B, Kaufman LB. *Encircling guidedwire facilitates complete excision of image-localized breast lesions*. Am J Surg 2003;186:413-5.
78. Olson TP, Harter J, Munoz A, Mahvi DM, 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 2007;14:2953-60.
79. Weber WP, Engelberger S, Viehl CT, et al. *Accuracy of frozen section analysis versus specimen radiography during breast-conserving surgery for nonpalpable lesions*. World J Surg 2008;32:2599-606.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	<i>Schemazeichnung für das Röntgen von Präparaten in 2 Ebenen</i>	17
Abbildung 2:	<i>Altersverteilung des Patientenkollektivs.....</i>	19
Abbildung 3a:	<i>Bildbeispiel Patientin 1: 1. Ebene links.....</i>	23
Abbildung 3b:	<i>Bildbeispiel Patientin 1: 2. Ebene links.....</i>	24
Abbildung 4a:	<i>Bildbeispiel Patientin 2: 1. Ebene links.....</i>	25
Abbildung 4b:	<i>Bildbeispiel Patientin 2: 2. Ebene links.....</i>	25
Abbildung 5a:	<i>Bildbeispiel Patientin 3: 1. Ebene links.....</i>	26
Abbildung 5b:	<i>Bildbeispiel Patientin 3: 2. Ebene links.....</i>	26
Abbildung 6a:	<i>Bildbeispiel Patientin 4: 1. Ebene rechts.....</i>	27
Abbildung 6b:	<i>Bildbeispiel Patientin 4: 2. Ebene rechts.....</i>	28
Abbildung 7:	<i>„Pancake phenomenon – Abflachen der Präparate in der Präparateradiographie.....</i>	46
Abbildung 8:	<i>Projektionsphänomene in der Präparateradiographie.....</i>	47

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	<i>Klassifikation der Mammakarzinome.....</i>	6
Tabelle 2:	<i>TNM-Klassifikation des Mammakarzinoms.....</i>	8
Tabelle 3:	<i>Eingeschlossene Präparate und ihre Diagnosen.....</i>	19
Tabelle 4:	<i>Anzahl der intraoperativ in-sano- bzw. nicht in-sano-resezierten Präparate und der postoperativen R1- und R0-Resektionen.....</i>	28
Tabelle 5:	<i>Sensitivität/Spezifität und positiver/negativer prädiktiver Wert für die einzelnen Tumorgruppen.....</i>	30
Tabelle 6:	<i>Richtig/falsche Richtungsangaben für den minimalen Abstand.....</i>	30
Tabelle 7:	<i>Genauigkeit der Präparateradiographie bei unterschiedlichen Abständen zum Resektionsrand – Durchschnitt aller Reader.....</i>	31
Tabelle 8:	<i>Intraklassen-Korrelationskoeffizient (ICC).....</i>	33
Tabelle 9:	<i>Kontingenzkoeffizient C (nach Pearson).....</i>	34
Tabelle 10:	<i>Wilcoxon – kleinster Wert aus beiden Ebenen.....</i>	36
Tabelle 11:	<i>Wilcoxon – kleinster Wert aus 1. Ebene.....</i>	36
Tabelle 12:	<i>Präparateradiographisch nicht erkannte Tumorerfiltration in den Resektionsrand.....</i>	37
Tabelle 13:	<i>Kappa-Werte.....</i>	37

Abkürzungsverzeichnis

BRCA 1 und 2	Breast Cancer 1- und 2-Gene
LCIS	Lobuläres Carcinoma in situ
DCIS	Duktales Carcinoma in situ
TDLE	Terminale duktulobuläre Einheiten
ILC	Invasiv lobuläres Carcinom
IDC	Invasive duktales Carcinom
pTNM	Pathological tumor node metastasis
mic	Microinvasion
IARC	International Agency of Research on Cancer
WHO	World Health Organization
CUP	Carcinoma of unknown primary
MR	Magnetresonanz
R1-Status	Mikroskopischer Residualtumor
R-Status	Resektionsstatus / Residual-Status
ICC	Intraklassen-Korrelationskoeffizient
C _{korrr}	Korrigierter Kontingenzkoeffizient
BI-RADS	Breast Imaging-Reporting and Data System

Erklärung

Ich, Constanze Schmachtenberg, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Wertigkeit der Präparateradiographie für die Bestimmung des R0-Status bei der operativen Therapie von Mammakarzinomen“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Datum

Unterschrift

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Danksagung

Mein Dank gilt ganz besonders Herrn PD Dr. med. Felix Diekmann für die Überlassung des Promotionsthemas und die sehr gute Betreuung. Seine große Hilfsbereitschaft und hervorragende Unterstützung hat mich stets motiviert und die Arbeit vorangetrieben.

Ebenso danke ich Frau Dr. med. Susanne Diekmann und Frau Dr. med. Eva Maria Fallenberg für die Befundung der Präparateradiographien und den damit verbundenen zeitlichen Aufwand.

Für ihre Hilfe bei der statistischen Auswertung danke ich Herrn Dr. rer. nat. Ekkehart Dietz und Frau Dipl.-Math. Maryna Verba.

Meinen Eltern und Geschwistern bin ich sehr verbunden für die vielseitige Unterstützung, die Ermöglichung meines Studiums und den steten Rückhalt auf dem Weg meines beruflichen Werdegangs.