

Aus der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe am
Sankt Gertrauden – Krankenhaus in Berlin – Wilmersdorf

Lehrkrankenhaus der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin, Berlin

DISSERTATION

Intraoperative Schnitttrandbeurteilung mit MarginProbe
zur Reduktion der Nachresektionsrate bei
brusterhaltender Operation des Mammakarzinoms

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Julia Christina Tanko
aus Berlin

Datum der Promotion: 26.02.2016

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	4
Tabellenverzeichnis	6
Abkürzungsverzeichnis.....	7
Abstract	8
1. Einleitung	10
1.1 Epidemiologie des Mammakarzinoms.....	10
1.2 Ätiologie des Mammakarzinoms.....	10
1.3 Prognostische und prädiktive Faktoren des Mammakarzinoms	11
1.4 Diagnostik des Mammakarzinoms.....	12
1.4.1 Mammographie und Mammographiescreening	12
1.4.2 Mamasonographie.....	13
1.4.3 Magnetresonanztomographie	13
1.4.4 Diagnostische Sicherung.....	14
1.5 Histologische Differenzierung des Mammakarzinoms	14
1.6 TNM-Klassifikation des Mammakarzinoms.....	16
1.7 Operative Therapie des Mammakarzinoms	18
1.7.1 Mastektomie.....	19
1.7.2 Plastisch-rekonstruktive Eingriffe	19
1.7.3 Brusterhaltende Operation	20
1.7.4 Sentinellymphknoten	21
1.7.5 Axilläre Lymphonodektomie	21
1.8 Intraoperative Schnitttrandbeurteilung.....	22
1.8.1 Präparateradiographie, Präparatesonographie.....	22
1.8.2 Schnellschnitt und Abklatschzytologie.....	22
1.8.3 MarginProbe	23
2. Ziel der Studie.....	25
3. Material und Methoden	26
3.1 Studiendesign und Patientinnen.....	26
3.2 MarginProbe und intraoperative Anwendung	27
4. Ergebnisse	29
4.1 Patientenkollektiv	29
4.2 Nachresektionsrate gesamt.....	31
4.3 Subgruppenanalyse: Nachresektionsrate bei unterschiedlicher Tumormorphologie	33
4.3.1 DCIS	34
4.3.2 Invasiv-duktales Karzinom (NST).....	37

4.3.3 Invasiv-duktales Karzinom (NST) mit begleitendem DCIS	40
4.3.4 Invasiv-lobuläres Karzinom	42
4.4 Subgruppenanalyse: Grading der Tumoren.....	44
4.5 Subgruppenanalyse: Dichteindices der Brust.....	46
4.6 Subgruppenanalyse: Tumorausdehnung	49
4.7 Subgruppenanalyse: Alter der Patientinnen	52
4.8 Subgruppenanalyse: Body-Mass-Index.....	54
4.9 Untersuchung einer Beeinflussung von MarginProbe durch Drahtmarkierung	56
4.10 Entferntes Volumen während der Primäroperation.....	57
5. Diskussion	58
6. Literatur	66
Lebenslauf.....	79
Publikationsliste	80
Eidesstattliche Versicherung.....	81
Danksagung.....	82

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: MarginProbe: Konsole und Messsonde	27
Abbildung 2: Intraoperative Beurteilung der Schnittträger mit MarginProbe	28
Abbildung 3: Anzahl der Operationen mit MarginProbe, aufgeteilt nach Operateuren	29
Abbildung 4: Anzahl der Operationen ohne MarginProbe, aufgeteilt nach Operateuren.....	30
Abbildung 5: Veränderung der Nachresektionsrate durch Anwendung von MarginProbe	32
Abbildung 6: Morphologische Verteilung der Karzinome in der MarginProbe-Gruppe	33
Abbildung 7: Morphologische Verteilung der Karzinome in der Vergleichsgruppe	34
Abbildung 8: Nachresektionsrate beim DCIS mit Anwendung von MarginProbe im Vergleich zur Gesamtstudiengruppe	35
Abbildung 9: Nachresektionsrate beim DCIS ohne Anwendung von MarginProbe im Vergleich zur Gesamtstudiengruppe	36
Abbildung 10: Nachresektionsraten beim DCIS im Vergleich.....	37
Abbildung 11: Nachresektionsrate der invasiv-duktaalen Karzinome mit Anwendung von MarginProbe im Vergleich zur Gesamtstudiengruppe.....	38
Abbildung 12: Nachresektionsrate der invasiv-duktaalen Karzinome ohne Anwendung von MarginProbe im Vergleich zur Gesamtstudiengruppe.....	39
Abbildung 13: Nachresektionsrate der invasiv-duktaalen Karzinome im Vergleich	39
Abbildung 14: Nachresektionsrate bei invasiv-duktaalen Karzinomen mit begleitendem DCIS mit Anwendung von MarginProbe im Vergleich zur Gesamtstudiengruppe.....	40
Abbildung 15: Nachresektionsrate bei invasiv-duktaalen Karzinomen mit begleitendem DCIS ohne Anwendung von MarginProbe im Vergleich zur Gesamtstudiengruppe	41
Abbildung 16: Nachresektionsrate bei invasiv-duktaalen Karzinomen mit begleitendem DCIS im Vergleich.....	42
Abbildung 17: Nachresektionsrate bei invasiv-lobulären Karzinomen mit Anwendung von MarginProbe im Vergleich zur Gesamtstudiengruppe.....	43
Abbildung 18: Nachresektionsrate bei invasiv-lobulären Karzinomen ohne Anwendung von MarginProbe im Vergleich zur Gesamtstudiengruppe.....	43
Abbildung 19: Nachresektionsrate bei invasiv-lobulären Karzinomen im Vergleich	44
Abbildung 20: Verteilung des Tumorgradings in der MarginProbe-Gruppe.....	45
Abbildung 21: Nachresektions- und Mastektomierate in der MarginProbe-Gruppe in Abhängigkeit vom Differenzierungsgrads des Karzinoms	46

Abbildung 22: Verteilung der verschiedenen Dichteindices der Brust in der MarginProbe-Gruppe	47
Abbildung 23: Nachresektionsrate in Abhängigkeit von der Brustdrüsendichte in der MarginProbe-Gruppe	48
Abbildung 24: Mastektomierate in Abhängigkeit von der Brustdrüsendichte in der MarginProbe-Gruppe	49
Abbildung 25: Anzahl der Patientinnen nach Tumorausdehnung	50
Abbildung 26: Nachresektionsrate in Abhängigkeit von der TumorgroÙe.....	51
Abbildung 27: Mastektomierate in Abhängigkeit zur TumorgroÙe	52
Abbildung 28: Altersverteilung	53
Abbildung 29: Nachresektionsrate in Abhängigkeit vom Alter	54
Abbildung 30: Gruppierung der Patientinnen in Abhängigkeit vom BMI	55
Abbildung 31: Nachresektionsrate in Abhängigkeit vom BMI mit Anwendung von MarginProbe im Vergleich zur Gesamtstudiengruppe.....	56
Abbildung 32: R0- und Nachresektionsrate bei drahtmarkierten Tumoren im Vergleich zur Gesamt-Nachresektionsrate.....	57

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht etablierter und einiger neuerer Prognosefaktoren (nach Kreienberg) ⁵	12
Tabelle 2: Klassifikation der invasiven Mammakarzinome (nach WHO 2003).....	15
Tabelle 3: TNM-Klassifikation des Mammakarzinoms	16
Tabelle 4: Präfixe und Suffixe der TNM-Klassifikation.....	18
Tabelle 5: Subgruppenanalyse.....	25
Tabelle 6: Patientinnencharakteristika im Vergleich	30
Tabelle 7: Zusammenfassung der ACR-Werte	47
Tabelle 8: Einteilung der BMI-Werte gemäß der WHO	54
Tabelle 9: Durchschnittliches entferntes Volumen in der Primäroperation	57

Abkürzungsverzeichnis

ACR	American College of Radiology
AGO	Arbeitsgemeinschaft gynäkologische Onkologie
BCS	Breast Conserving Surgery
BEOP	Brusterhaltende Operation
BI-RADS	Breast Imaging Reporting and Data System
BMI	Body-Mass-Index
BRCA	Breast cancer gene
DCIS	Duktales Carcinoma in situ
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EGF	Epidermal Growth Factor
et al.	Et alii (und andere)
Her-2/neu	Human epidermal growth factor receptor 2
inv.	Invasiv
Ki-67	Antigen Ki-67
LIN	Lobuläre Neoplasie
M.	Musculus
mGy	Milligray
MIB-1	Monoklonaler Antikörper zur immunhistochemischen Anfärbung von Ki-67
MRT	Magnetresonanztomographie
NACT	Neoadjuvante Chemotherapie
NOS	Not otherwise specified
NST	No special type
OP	Operation
p53	Protein p53
S-Phase	Synthesephase
SLNB	Sentinellymphknoten-Biopsie
TNM	Tumor, Nodes (Lymphknoten), Metastasen
TRAM	Transverse Rectus Abdominis Muscle
vs.	Versus
WHO	World Health Organization

Abstract

Hintergrund: Bei etwa 70 % aller Frauen mit invasivem oder präinvasivem Mammakarzinom wird heutzutage eine brusterhaltende Operation (BEOP) durchgeführt. Bei 20–50 % der Patientinnen ist nach der primären Tumorentfernung eine weitere Operation erforderlich, um eine Resektion in sano zu erreichen. Mit MarginProbe wurde eine neue Technik zur intraoperativen Schnitttrandbeurteilung entwickelt, die auf dem Prinzip der Radiofrequenzspektroskopie beruht. In dieser Studie haben wir untersucht, ob es durch die Anwendung von MarginProbe auch im klinischen Alltag zu der in der Literatur beschriebenen Reduktion der Nachresektionsrate kommt.

Methodik: Es handelt sich um eine prospektive, klinische Studie: MarginProbe wurde bei 150 Patientinnen angewendet, die zwischen November 2012 und Juni 2013 durch eine BEOP im Brustzentrum City Berlin behandelt wurden. Die Daten wurden mit den Daten von 172 Patientinnen verglichen, die von Dezember 2011 bis Mai 2012 ohne die Anwendung von MarginProbe operiert wurden. Die Nachresektionsraten der beiden Gruppen wurden miteinander verglichen. Ebenso wurde untersucht, ob die Messergebnisse von MarginProbe durch Tumormorphologie, -grading, -größe, Brustdichte, Alter, Body-Mass-Index (BMI) oder durch die Anwendung einer präoperativen Drahtmarkierung beeinflusst werden.

Ergebnisse: Durch die Anwendung von MarginProbe konnte die Nachresektionsrate signifikant um 51 % von 29,7 % auf 14,6 % reduziert werden. In der Subgruppe der Duktalen Carcinoma in situ (DCIS) konnte die Nachresektionsrate um etwa zwei Drittel von 66,7 % auf 23,1 % gesenkt werden (geringe Fallzahlen, knapp nicht signifikant). Bei der Subgruppe der invasiv-lobulären Karzinome reduzierte sich die Nachresektionsrate von 37,0 % auf 19,0 %. Das Messergebnis wird nicht durch Grading oder Größe des Tumors, Brustdichte, Alter, BMI oder Drahtmarkierung beeinflusst.

Schlussfolgerung: Durch die Anwendung von MarginProbe kommt es zu einer signifikanten Reduktion der Nachresektionsrate. Die Anwendung ist nicht auf invasive Karzinome beschränkt oder wird durch die von uns untersuchten Faktoren beeinflusst.

Background: A breast conserving therapy (BCS) is performed in about 70% of patients with intraductal and invasive breast cancer. As much as 20-50% of all patients with BCS need to undergo a second operation in order to receive a free margin. In this study we tested the clinical performance of MarginProbe (Dune Medical Devices), a novel device for intraoperative margin evaluation to reduce the rate of re-excisions.

Methods: A prospective clinical trial was performed: The device was applied to 150 lumpectomy specimen from consecutive patients with BCS treated between November 2012 until June 2013. The re-excision rate was compared to the re-excision rate of a historical group of 172 patients treated with BCS in the period December 2011 until May 2012, without the application of the device. We analyzed whether MarginProbe is affected by morphology (histological tumor type), grading, size of the tumor, breast density, age, body-mass-index or the use of wire-marker.

Results: Due to the application of MarginProbe the re-excision rate decreased significantly by 51% from 29.7% to 14.6%. In the subgroup of intraductal carcinoma (DCIS) the re-excision rate was reduced about two thirds from 66.7% to 23.1%. In the subgroup of invasive lobular carcinomas the re-excision rate decreased from 37.0% to 19.0%. MarginProbe is not affected by grading, tumor size, breast-density, age, body-mass-index or wire-marker application.

Conclusion: MarginProbe is an effective tool for detecting positive margins during BCS and significantly decreases the re-excision rate. It is not limited to invasive carcinoma but also detects involved margins in DCIS as well as invasive lobular carcinoma. It does not interfere with any of the factors we examined.

1. Einleitung

1.1 Epidemiologie des Mammakarzinoms

Etwa 220.000 Frauen erkranken jährlich in Deutschland an Krebs. Dabei stellt das Mammakarzinom mit rund 72.000 Neuerkrankungen pro Jahr die mit Abstand häufigste Malignomerkrankung der Frau dar.¹

Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 64 Jahren. Circa jede vierte Frau ist bei Diagnosestellung jünger als 55 Jahre, jede zehnte Frau sogar jünger als 45 Jahre.² Das mittlere Lebenszeitrisiko einer Frau an einem Mammakarzinom zu erkranken, liegt momentan bei 12 %. Das heißt, eine von acht Frauen erkrankt im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs.

Im Jahr 2008 sind 17.000 Frauen an dieser Erkrankung bzw. ihren Folgen verstorben.¹ Damit ist das Mammakarzinom die häufigste Todesursache der Frau bezogen auf Krebserkrankungen und, nach kardiovaskulären Erkrankungen, auf Platz vier der Gesamttodesursachenstatistik.³

Allerdings muss erwähnt werden, dass trotz der gestiegenen Erkrankungszahlen heute deutlich weniger Frauen am Mammakarzinom versterben als noch vor 20 Jahren.² Das ist zum einen auf die verbesserte Früherkennung, aber hauptsächlich auch auf die verbesserte operative und medikamentöse Therapie zurückzuführen.²

1.2 Ätiologie des Mammakarzinoms

Als größte Risikofaktoren gelten das Geschlecht und das Alter. Bei Frauen tritt das Mammakarzinom etwa 100 Mal häufiger als bei Männern auf.⁴ Das Risiko, an einem Mammakarzinom zu erkranken, steigt mit zunehmendem Alter an. So liegt die altersspezifische Inzidenz zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr etwa fünfmal höher als zwischen dem 35. und 40. Lebensjahr.⁵

Weiterhin spielt die Dauer der Östrogenexposition eine große Rolle. Zwar sind Östrogene nicht unmittelbar DNA-toxisch, aber man geht davon aus, dass die potentiell kanzerogene Wirkung in einem ständigen Proliferationsstimulus der Epithelzellen besteht, der sie anfälliger für genetisch fixierte Veränderungen während der Teilungsphase macht.⁶ Demzufolge sind eine frühe

Menarche, eine späte Menopause, Nulliparität, bzw. hohes Alter bei Erstparität, fehlende Laktation genauso wie Übergewicht als Quelle endogener Hormonzufuhr (durch die fettgewebsassoziierte Aromatase für die Umwandlung der Androgene in Östrogene) wichtige Risikofaktoren für die Entstehung eines Mammakarzinoms.^{7,8,9,10} Aber auch exogene, langjährige Hormonzufuhr erhöht das Risiko. Nach Einnahme von Östrogenen und Gestagenen über einen Zeitraum von fünf oder mehr Jahren im Sinne einer Hormonersatztherapie in der Menopause ist die Anzahl von Mammakarzinomen um ein Drittel erhöht.¹¹ Die Anwendung von oraler Kontrazeption erhöht das Risiko für die Entwicklung eines prämenopausalen Mammakarzinoms.^{12,13,14,15} Der Effekt ist am stärksten ausgeprägt, wenn die Einnahme vor dem 20. Lebensjahr bzw. vor der ersten ausgetragenen Schwangerschaft erfolgte.^{16,17,18}

Natürlich spielen auch familiäre und genetische Faktoren eine tragende Rolle. Bei etwa 5 % der an Brustkrebs erkrankten Frauen findet sich eine Mutation in einem der beiden Tumorsuppressorgene BRCA1 oder BRCA2 (Breast cancer gene). Sie werden autosomal dominant vererbt und sind 1994 das erste Mal beschrieben worden.^{19,20} Die betroffenen Frauen erkranken im Schnitt 20 Jahre früher an einem Mammakarzinom als Frauen ohne familiäres Risiko. Insgesamt haben sie ein lebenslanges Mammakarzinomrisiko von 50–80 %. Auch das Risiko an einem Ovarialkarzinom zu erkranken, ist deutlich erhöht.^{20,21} Bei weiteren 5 % der betroffenen Frauen werden Mutationen in noch unbekanntem oder gerade entdeckten Genen angenommen.

Weitere Risikofaktoren sind Karzinomvorerkrankungen in der Eigenanamnese (Ovarial-, Endometrium-, Kolonkarzinom), ein kontralaterales Mammakarzinom oder auch eine erfolgte Radiatio der Brustwand. Sie erhöhen das Risiko für das Entstehen eines Mammakarzinoms auf das Zwei- bis mehr als Vierfache.⁶

Eine hohe mammographische Dichte der Brust (ACR III und IV) ist ein individueller Risikofaktor von hoher Bedeutung.⁴ Auch Rauchen und Alkoholkonsum sind eigenständige Risikofaktoren für Brustkrebs.²²

1.3 Prognostische und prädiktive Faktoren des Mammakarzinoms

Prognosefaktoren stellen eine Vorhersage für den von einer Therapie unbeeinflussten Krankheitsverlauf dar.²³ Für das Mammakarzinom gibt es etliche etablierte Prognosefaktoren, von denen Therapieentscheidungen abhängen können. Hinzu kommen zahlreiche neuere,

tumorbiologische Prognosefaktoren, deren Einfluss auf die Erkrankung teilweise unzureichend untersucht oder (noch) nicht ausreichend standardisiert sind.²⁴ Eine Übersicht einiger Prognosefaktoren zeigt Tabelle 1.

Tabelle 1: Übersicht etablierter und einiger neuerer Prognosefaktoren (nach Kreienberg)⁵

Etablierte Prognosefaktoren	Neuere (tumorbiologische) Prognosefaktoren
TNM-Status: <ul style="list-style-type: none"> - Tumorgröße (maximaler Durchmesser) - Axillärer Lymphknotenstatus 	Proliferation und Ploidie: <ul style="list-style-type: none"> - Wachstumsfraktion (Ki-67, MIB-1) - S-Phase - Ploidie
Morphologie: <ul style="list-style-type: none"> - Grading - Histologischer Typ - Vaskuläre Invasion 	Onkogene, Supressorgene: <ul style="list-style-type: none"> - Her-2/neu-Oncoprotein (c-erb-B2) - p53 - c-myc - EGF-Rezeptor
Hormonrezeptorstatus	Invasion und Metastasierung: <ul style="list-style-type: none"> - Plasminogenaktivator uPA (Urokinasetyp) - Plasminogenaktivatorinhibitor PAI-1 - Kathepsine D, B, L und deren Inhibitoren - Adhäsionsmoleküle (z. B. Integrine, DC44) - Genexpressionsprofile - Cyclin D,E

1.4 Diagnostik des Mammakarzinoms

1.4.1 Mammographie und Mammographiescreening

Die Mammographie ist eine röntgenologische Darstellung der Brust in zwei Ebenen (kranio-kaudal und oblique). Die applizierte Strahlendosis liegt mit 1–2 mGy im Niedrigdosisbereich.²⁵ Sie ist immer noch das wichtigste bildgebende Verfahren zur Diagnostik von Veränderungen der weiblichen Brust.²⁶ Besonders frühe Tumorstadien und Krebsvorstufen können in der

Mammographie erkannt werden.

Zwischen 2005 und 2008 wurde in Deutschland das Mammographie-Screening eingeführt. Frauen zwischen 50 und 69 Jahren werden zweijährlich zur Mammographieuntersuchung eingeladen.²⁷ Ziel ist es, Karzinome schon in früheren Stadien zu entdecken, um weniger radikal operieren zu müssen und damit die Heilungschancen zu verbessern. Infolgedessen soll die Brustkrebssterblichkeit reduziert und die gesundheitsbezogene Lebensqualität verbessert werden.^{28,29,30} Eine Morbiditätsreduktion ist gesichert. Die Zahlen schwanken zwischen 15–30 %.³¹ Eine Senkung der Gesamtmortalität konnte nicht nachgewiesen werden, ist fallzahlenbedingt durch das Screening auch nicht zu erwarten.

Neben dem Screening wird bei allen Risikopatientinnen auch schon vor dem 50. Lebensjahr regelmäßig eine Brustkrebs-Früherkennung durchgeführt, die u. a. mit einer Mammographie einhergeht.

1.4.2 Mammasonographie

Die Mammasonographie ist seit einigen Jahren fester Bestandteil in der Mammadiagnostik. Sie dient nicht nur der Abklärung unklarer mammographischer oder klinischer Befunde, sondern hat sich auch als Standard zur Beurteilung von Zysten oder Abszessen etabliert.^{27,32}

Als alleinige Screeningmethode zur Früherkennung hat sich die Mammasonographie nicht bewährt. Indiziert ist sie zur Abklärung klinisch nicht palpabler, aber mammographisch auffälliger Befunde (BI-RADS 0, III, IV, V).^{2,27} Außerdem wird bei einer hohen Brustdichte (ACR III und IV) aufgrund der verminderten Sensitivität der Mammographie eine Sonographie angeschlossen.^{2,27,33} Einen besonderen Stellenwert nimmt sie auch bei Frauen unter 30 Jahren, in der Schwangerschaft oder während der Stillzeit ein, bei denen aufgrund der Strahlenexposition eine relative Kontraindikation gegen die Mammographie besteht.^{32,34}

Bei Frauen unter 40 mit einem klinisch auffälligem Befund gilt die Mammasonographie als Methode der ersten Wahl.^{35,36}

1.4.3 Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist ein Schnittbildverfahren, das auf dem physikalischen Prinzip der Kernspinresonanz beruht. Bei der Diagnostik der Mamma wird üblicherweise ein Kontrastmittel-MRT durchgeführt, welches die Brustdrüse in dünnen

Schichten abbildet. In Arealen mit erhöhter Vaskularisierung, erhöhter Gefäßpermeabilität und in vergrößerten interstitiellen Räumen, die typisch für Malignome sind, zeigt sich eine vermehrte Kontrastmittelanreicherung.³⁷ Diese können hoch sensitiv dargestellt werden, allerdings zeigen sich solche Veränderungen auch bei verschiedenen gutartigen Veränderungen (z. B. Entzündungen), so dass das MRT nur eine mäßige Spezifität nachweisen kann und nicht routinemäßig zur Diagnostik der Mamma eingesetzt werden sollte.^{38,39} Indikationen für das Kontrastmittel-MRT sind unter anderem: unklare Ausbreitung des Tumors in der konventionellen Diagnostik besonders bei lobulären Karzinomen, Tumorsuche bei Lymphknotenmetastasen und fehlendem Primarius oder Verdacht auf Multizentrität.² Nur beim invasiv-lobulärem Mammakarzinom konnte durch den präoperativen Einsatz einer Mamma-MRT eine Reduktion der Nachresektionsrate erreicht werden, allerdings zugunsten einer erhöhten Mastektomie rate.⁴⁰ Eine Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens oder des Gesamtüberlebens durch den Einsatz des präoperativen MRT gelang bisher nicht.⁴¹

1.4.4 Diagnostische Sicherung

Bei einem Verdacht auf eine maligne Neoplasie in der Bildgebung erfolgt die histologische Sicherung mittels Stanzbiopsie, Vakuumbiopsie oder offener Exzisionsbiopsie. Die Probegewinnung erfolgt Ultraschall- oder Mammographie-gesteuert, in Ausnahmefällen auch MRT-gesteuert.^{27,35}

1.5 Histologische Differenzierung des Mammakarzinoms

Das Mammakarzinom wird gemäß der aktuellen WHO-Klassifikation in präinvasive Karzinome und in invasive Karzinome unterteilt.⁴² Zu den prä-invasiven Karzinomen zählen das Duktale Carcinoma in situ (DCIS), welches sich aus dem Epithel der Milchgänge entwickelt, und die lobuläre Neoplasie (LIN), die sich aus den Lobuli entwickeln und die früher gebräuchlichen Begriffe der atypischen lobulären Hyperplasie und des lobulären Carcinoma in situ zusammenfasst. Bei beiden Formen wird die Integrität der Basalmembran gewahrt, jedoch besitzt besonders das DCIS ein hohes Potential, in ein invasives Karzinom überzugehen. Bei der lobulären Neoplasie sind häufig ein multizentrisches und ein bilaterales Auftreten zu beobachten. Sie gilt als sogenannte Indikatorläsion für ein erhöhtes Karzinomrisiko.²

Bei den invasiven Karzinomen kommt das invasiv-duktale Karzinom mit 60–70 % am häufigsten vor, gefolgt von dem invasiv-lobulärem Karzinom mit 10-14 %.^{43,44} Darüber hinaus

gibt es zahlreiche weitere histopathologisch unterschiedliche Typen, die in Tabelle 2 zusammengefasst sind.

Tabelle 2: Klassifikation der invasiven Mammakarzinome (nach WHO 2003)⁴⁵

- Invasiv-duktales Karzinom, not otherwise specified (NOS)
- Invasiv-lobuläres Karzinom
- Tubuläres Karzinom
- Invasiv-kribiformes Karzinom
- Medulläres Karzinom
- Muzinöses Karzinom und andere muzinreiche Tumoren
- Neuroendokrine Tumoren
- Invasiv-papilläres Karzinom
- Invasiv-mikropapilläres Karzinom
- Apokrines Karzinom
- Metaplastisches Karzinom
- Lipidreiche Karzinome
- Sekretorisches Karzinom
- Onkozytäres Karzinom
- Adenoid-zystisches Karzinom
- Azinuszell-Karzinom
- Glykogenreiches Karzinom
- Sebazeöses Karzinom
- Inflammatorisches Karzinom

Das invasiv-duktales Karzinom umfasst eine heterogene Gruppe von Tumoren, die nicht andersorts klassifiziert werden können und daher auch als „not otherwise specified (NOS)“ oder als „no special type (NST)“ klassifiziert werden.^{46,47} Die Prognose ist abhängig von der Größe des Primärtumors, dem Lymphknotenstatus sowie zahlreichen anderen histo- und zytomorphologischen Faktoren. Eine positive Hormonrezeptorexpression ist in 70–80 % gegeben. Eine Amplifikation von HER-2/neu liegt in 15–25 % vor.⁵

Das invasiv-lobuläre Karzinom ist ein kleinzelliges, diffus infiltrierendes Karzinom und ist durch seine Multifokalität (9–31 %) und seine Bilateralität (6–47 %) gekennzeichnet. Die Prognose ist

mit der des invasiv-duktalem Karzinoms in etwa vergleichbar. Ein positiver Rezeptorstatus ist fast immer gegeben, eine HER-2/neu-Überexpression ist dagegen sehr selten.⁵

Tubuläre Karzinome, invasiv-kribiforme Karzinome, muzinöse Karzinome und das adenoid-zystische Karzinom haben eine bessere Prognose als die übrigen Karzinome mit einer 5-Jahre-Überlebensrate bis zu 80–100 %.^{47,48}

Bei allen invasiven Karzinomen erfolgt eine Graduierung nach Elston und Ellis. Es wird zwischen gut (G1), mittelgradig (G2) und schlecht (G3) differenzierten Karzinomen unterschieden.⁴⁹ Zugrunde liegende Kriterien sind die Tubulusausbildung, die Kernpolymorphie sowie die Mitoserate.⁵⁰

Weiterhin werden regelhaft spezielle Zusatzuntersuchungen wie die Bestimmung des Hormonrezeptor- sowie des HER-2/neu-Status durchgeführt.^{51,52}

1.6 TNM-Klassifikation des Mammakarzinoms

Die Einteilung maligner Tumoren der Mamma erfolgt mittels der TNM-Klassifikation, die in Tabelle 3 zusammengefasst ist.

Tabelle 3: TNM-Klassifikation des Mammakarzinoms⁵³

T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tx	Tumor nicht beurteilbar
Tis	Carcinoma in situ
Tis (DCIS)	Duktales Carcinom in situ
Tis (LCIS)	Lobuläres Carcinoma in situ
Tis (Paget)	M. Paget der Mamille ohne nachweisbaren Tumor
T1	Tumor ≤ 2 cm
T1 mic	Mikroinvasion von ≤ 0,1 cm
T1a	> 0,1–0,5 cm
T1b	> 0,5 cm–1 cm
T1c	> 1–2 cm
T2	Tumor > 2–5 cm

T3	Tumor > 5 cm
T4	Tumor jeder Größe mit Infiltration der Brustwand/Haut
T4a	Infiltration der Brustwand (Rippen, Intercostalmuskulatur, Serratusmuskel, nicht auf die Pektoralismuskulatur)
T4b	Hautödem/Ulzeration, Satellitenknötchen der Haut
T4c	Beide Kriterien von T4a und T4b
T4d	Inflammatorisches Karzinom
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen vorhanden
Nx	Keine Beurteilung der Lymphknoten möglich
N1	Metastasen in beweglichen, ipsilateralen axillären Lymphknoten (LK) der Level I und II
pN1mi	Mikrometastasen, > 0,2 mm ≤ 2 mm
pN1a	1–3 axilläre Lymphknoten befallen
pN1b	Lymphknoten befallen entlang der A. mammaria interna, klinisch nicht erkennbar
pN1c	pN1a und pN1b
N2a	Metastase(n) in ipsilateralen axillären LK der Level I und II, untereinander oder an andere Strukturen fixiert
N2b	Metastase(n) in klinisch erkennbaren ipsilateralen LK entlang der A. mammaria interna in Abwesenheit klinisch erkennbarer axillärer Lymphknotenmetastasen
N3a	Metastase(n) in ipsilateralen infraklavikulären LK (Level III) mit oder ohne Beteiligung der axillären LK der Level I und II
N3b	Metastase(n) in klinisch erkennbaren ipsilateralen LK entlang der A. mammaria interna in Anwesenheit klinisch erkennbarer axillärer LK-Metastasen der Level I und II
N3c	Metastase(n) in ipsilateralen supraclavikulären LK mit oder ohne Beteiligung der axillären LK oder der LK entlang der A. mammaria interna
M0	Keine Fernmetastasen vorhanden
M1	Fernmetastasen vorhanden
V0	Keine Tumorzellen im venösen System vorhanden
V1	Mikroskopischer Einbruch ins venöse System
V2	Makroskopischer Einbruch ins venöse System

L0	Keine Tumorzellen im lymphatischen System vorhanden
L1	Einbruch ins lymphatische System
R0	Kein Resttumor
R1	Resttumorgewebe mikroskopisch nachgewiesen
R2	Resttumor makroskopisch erkennbar

Zudem kann die Tumorformel durch Präfixe oder Suffixe genauer spezifiziert werden.

Tabelle 4: Präfixe und Suffixe der TNM-Klassifikation

Präfixe	Suffixe
C = klinische Diagnose	M = multifokal/multizentrisch
P = pathologische Diagnose	Sn = Sentinellymphknoten
R = Rezidiv	
Y = Zustand nach neoadjuvanter Therapie	
A = Autopsie	

1.7 Operative Therapie des Mammakarzinoms

Die Therapie des Mammakarzinoms steht auf drei Pfeilern: Erstens die stadiengerechte Operation, mit dem Ziel, den Tumor im Gesunden, d. h. mit ausreichendem Sicherheitsabstand, zu entfernen. Zweitens die neoadjuvante, adjuvante oder palliative Radiatio und drittens das große Feld der systemischen Therapie, welches die Chemotherapie, die Antikörpertherapie und auch die antihormonelle Therapie umfasst.

Die operative Therapie des Mammakarzinoms hat sich in den letzten Jahrzehnten wesentlich verändert. Ende des letzten Jahrhunderts sah man das Mammakarzinom als vorwiegend lokoregionär fortschreitenden Tumor an und hat ihn entsprechend radikal operiert. Die von Rotter und Halsted Ende des 19. Jahrhunderts publizierte Methode umfasste die Entfernung der gesamten Brustdrüse unter Mitnahme großer Hautareale sowie komplette Resektion des M. pectoralis major und minor und aller axillären Lymphknoten.⁵ Erst Mitte der 70er Jahre des letzten Jahrhunderts erkannte man, dass auch eingeschränkte Operationsverfahren (Tylektomie) mit nachfolgender Radiatio der Restbrust zu vergleichbaren Ergebnissen führten.⁵⁴ Dieses Vorgehen hat sich seit Anfang der 80er Jahre etabliert und bildet noch heute die Grundlage der operativen Therapie des Mammakarzinoms.⁵⁵

1.7.1 Mastektomie

Bei Kontraindikationen gegen eine brusterhaltende Operation oder auf Wunsch der Patientin wird auch heute noch bei 20–40 % aller Patientinnen eine Mastektomie durchgeführt.²

Kontraindikationen für ein brusterhaltendes Vorgehen sind: diffuse, ausgedehnte Kalzifikationen oder ausgedehntes assoziiertes DCIS, inflammatorisches Mammakarzinom und inkomplette Tumorentfernung trotz bereits durchgeführter Nachresektion(en). Als relative Kontraindikationen gelten Multizentrität des Tumors und Ablehnung der nachfolgenden Bestrahlung.^{5,56,57}

Bei der modifizierten radikalen Mastektomie wird das gesamte Brustdrüsengewebe, die Haut und der Mamillen-Areola-Komplex sowie die Pektoralisfaszie entfernt. In Hinblick auf die psychosoziale Gesundheit der Patientin muss bei Planung der Operation eine spätere Rekonstruktionsmöglichkeit beachtet werden.

Bei der technisch anspruchsvolleren hautsparenden Mastektomie wird die gesamte Brustdrüse inklusive der Muskelfaszie entfernt, jedoch wird der Hautmantel mit dem darunterliegenden subkutanen Fettgewebe und wenn möglich der Mamillen-Areola-Komplex belassen. In Langzeitstudien und Metaanalysen zeigt diese Mastektomieform ähnliche Rezidivraten wie die modifizierte radikale Mastektomie.^{58,59} Prospektive, randomisierte Studien stehen jedoch noch aus.

1.7.2 Plastisch-rekonstruktive Eingriffe

Da die operative Behandlung des Mammakarzinoms zu einer erheblichen Beeinträchtigung der psychosozialen Gesundheit und der körperlichen Integrität führen kann, wurden eine Reihe von onkoplastischen Rekonstruktionsverfahren entwickelt. Der Wiederaufbau der Brust kann im Rahmen der Primäroperation erfolgen oder im Intervall.⁶⁰

Der Aufbau kann mittels körpereigenen Materials erfolgen (z. B. thorakoepigastrische Lappenplastik, Latissimus-dorsi-Lappenplastik, TRAM-Lappenplastik) oder mittels allogenen Prothesen und Expandern.⁶¹ Welches Verfahren Anwendung findet, hängt nicht nur von den persönlichen Vorstellungen und Vorlieben der Patientin und des Operateurs ab, sondern auch von der Größe der Brust, den Narben- und Gewebsverhältnissen oder auch, ob eine Strahlentherapie geplant oder bereits erfolgt ist.⁶²

Einen Einfluss auf den weiteren Krankheitsverlauf oder die Früherkennung von Lokalrezidiven hat die Brustrekonstruktion nicht.^{63,64}

1.7.3 Brusterhaltende Operation

Die brusterhaltende Operation ist heutzutage die Methode der Wahl, da sie bei adäquater adjuvanter Bestrahlung der Brust gleichwertige Ergebnisse bezüglich des Überlebens wie die Mastektomie zeigt.^{55,65,66,67} Wichtigste Voraussetzung dafür ist die vollständige Entfernung des Tumors mit einem ausreichend großen freien Schnitttrand (R0-Resektion).⁶⁸ Ansonsten ist das Risiko eines lokoregionären Rezidivs, trotz nachfolgender Therapien wie Chemotherapie, Radiatio etc., signifikant erhöht.^{69,70} Das Risiko, nach brusterhaltender Operation ein Rezidiv zu entwickeln, liegt heute bei Einsatz einer modernen adjuvanten Systemtherapie bei maximal 5 %, wenn allseits freie Resektionsränder erreicht werden konnten, und erhöht sich auf bis zu 25 %, wenn dies nicht der Fall war.⁷¹ Allerdings wird bei sicher negativer Absetzungsebene die Lokalrezidivrate durch Erweiterung der Resektion nicht noch weiter gesenkt.^{72,73} Ein mikroskopisch freier Schnitttrand bei invasiven Karzinomen, auch mit begleitendem DCIS, wird inzwischen als ausreichend angesehen.⁷³ Das gilt für alle Tumortypen und jede Tumorbiologie und ist unabhängig vom Alter der Patientin oder einer geplanten endokrinen Therapie. Die Voraussetzung ist eine moderne adjuvante Strahlen- und Systemtherapie. Auch wenn dieses Vorgehen bereits von der Arbeitsgemeinschaft gynäkologische Onkologie (AGO) und den amerikanischen Leitlinien empfohlen wird, ist es in der deutschen S3-Leitlinie noch nicht verankert.^{2,74,75} So wird bei invasiven Karzinomen derzeit noch ein freier Resektionsrand von einem Millimeter und beim alleinigem DCIS von zwei Millimetern gefordert.^{2,35,76} Auch für die Wirksamkeit der adjuvanten Strahlentherapie und systemischen Therapien ist die R0-Resektion von immenser Bedeutung.² So können die positiven Effekte der Boost-Bestrahlung des Tumorbettes nur beobachtet werden, wenn der Tumor sicher in sano entfernt wurde.⁷⁷

Heutzutage wird bei etwa 70 % aller Frauen mit Mammakarzinom eine brusterhaltende Operation (BEOP) durchgeführt.²³ Bei 20–50 % dieses Patientenkollektivs ist nach der primären Tumorentfernung eine Zweit- oder Drittoperation erforderlich, um eine Resektion in sano zu erreichen.^{78,79,80} Dies geht mit erheblichen psychosozialen Beeinträchtigungen der Patientin, schlechterem kosmetischem Ergebnis, einem erhöhten Risiko postoperativer Wundheilungsstörungen oder Infektion und erhöhten Kosten einher. Eventuelle systemische Therapien können erst verspätet begonnen werden. Zudem steigt

das Risiko, ein lokoregionäres Rezidiv zu entwickeln, mit der Anzahl der für eine R0-Resektion benötigten Operationen.^{79,81,82,83}

Die Zufriedenheit von Patientinnen nach brusterhaltender Operation hängt von vielen Variablen ab. Zwei der wichtigsten Faktoren sind das Volumen des entnommenen Gewebes und die Durchführung einer Zweitoperation.^{84,85}

1.7.4 Sentinellymphknoten

Da der axilläre Lymphknotenstatus einer der wichtigsten Faktoren für die Prognose des invasiven Mammakarzinoms und entscheidend für das weitere Procedere ist, gehört die Bestimmung desselben zur operativen Therapie dazu.^{86,87,88}

Neben der Einführung der brusterhaltenden Operation war die Einführung der Sentinellymphknoten-Biopsie (SLNB) der größte Fortschritt in der operativen Therapie des Mammakarzinoms.⁸⁹ Die SLNB ist bei klinisch nodal-negativen Patientinnen die Therapie der Wahl.⁹⁰ Der sogenannte „Wächterlymphknoten“ ist der erste Lymphknoten im Lymphabflussgebiet der Mamma. Eine lymphatische Tumorzellverschleppung findet sich zuerst hier, bevor andere Lymphknoten befallen werden. Nach präoperativer Radionuklid-Markierung wird gezielt der oder die Sentinellymphknoten entnommen. Nur bei einem histologischen Nachweis einer Lymphknotenmetastase wird eine axilläre Lymphonodektomie angeschlossen, ansonsten sollte darauf verzichtet werden.² Auch bei einer ausschließlichen Mikrometastasierung kann auf eine axilläre Lymphonodektomie verzichtet werden.²

Die Sentinellymphknoten-Biopsie ist im Bezug auf das Staging gleichwertig zur Axilladisektion, ist jedoch mit einer signifikant geringeren Morbidität assoziiert.^{91,92,93}

1.7.5 Axilläre Lymphonodektomie

Bei der axillären Lymphonodektomie müssen mindestens zehn axilläre Lymphknoten aus dem Level I und II entfernt werden.⁹⁴ Da eine Dissektion im Bereich des Level III mit einer stark erhöhten Morbidität einhergeht und ein Befall der Lymphknoten dort bei unauffälligem Level I und II mit 0,2 % sehr selten ist, sollte darauf routinemäßig verzichtet werden.⁹⁵ Die wichtigsten Folgeprobleme einer axillären Lymphonodektomie sind: Sensibilitätsstörungen, Schmerzen, Einschränkungen der Beweglichkeit und der Kraft und Entwicklung von Ödemen.⁹⁶

1.8 Intraoperative Schnittrandbeurteilung

Die Schnittränder werden intraoperativ klinisch durch den Operateur mittels Palpation und Sichtprüfung, per Bildgebung (Präparateradiographie, -sonographie) oder mittels Schnellschnittuntersuchung durch den Pathologen beurteilt.⁹⁷

Zahlreiche Studien haben sich mit der Frage beschäftigt, welche Patientinnen bzw. welche Tumorcharakteristika ein erhöhtes Risiko für positive Schnittränder haben. In mehreren Studien zeigte sich eine signifikante Assoziation zwischen Tumorgröße und positiven Schnitträndern sowie zwischen dem Alter der Patientin, dem Nodalstatus, Einbruch in Lymphgefäße oder auch dem Vorhandensein einer ausgedehnten intraduktalen Komponente.⁸² Eine Studie konnte keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Alter, Tumorgröße, Lymphknotenstatus oder Tumorstadium zeigen.⁹⁸

1.8.1 Präparateradiographie, Präparatesonographie

Nicht palpable, nur radiographisch darstellbare Läsionen wie man sie z. B. häufig beim DCIS in Form von Mikrokalzifikationen findet, werden präoperativ mammographisch drahtmarkiert. Intraoperativ erfolgt standardmäßig die Präparateradiographie zur Bestätigung, dass alle Herde miterfasst und mit ausreichend Sicherheitsabstand entfernt wurden.⁹⁹ Erfolgte die Drahtmarkierung mittels Ultraschall, sollte eine Präparatesonographie erfolgen.⁵

Durch die Präparateradiographie findet keine direkte Beurteilung der Schnittränder statt, es kann nur beurteilt werden, ob die Läsion radiographisch randbildend ist oder nicht, weshalb die Präparateradiographie auch eine wesentlich geringere Sensitivität und Spezifität als die intraoperative Schnellschnittuntersuchung aufweist.^{71,100}

1.8.2 Schnellschnitt und Abklatschzytologie

Bei der Schnellschnittuntersuchung werden sieben Mikrometer dünne Gefrierschnitte aus repräsentativen Abschnitten des zu untersuchenden Gewebes angefertigt, gefärbt und anschließend mikroskopisch beurteilt.^{101,102} Durch regelhafte Anwendung eines intraoperativen Schnellschnitts können positive Schnittränder während der laufenden Operation mit hoher Sensitivität und hoher Spezifität erkannt und gleich reseziert werden.^{103,104} Nachfolgend kommt es zur signifikanten Reduzierung von Zweitoperationen.^{105,106,107} Probleme dieser Methode liegen im Qualitätsverlust durch die Gefrierschnitte und der damit verbundenen Inkonsistenz zur

endgültigen Histologie einerseits und andererseits in dem hohen Zeit-, Kosten- und Personalaufwand.^{108,109} Aufgrund der diskontinuierlichen, segmentförmigen Ausbreitung und der damit verbundenen erschwerten histologischen Beurteilbarkeit des DCIS findet der Schnellschnitt dort keine Anwendung.

Bei der sogenannten Abklatschzytologie werden die sechs Seiten des Exzidats auf jeweils einen Objektträger gepresst. Da Tumorzellen am Glas adhärenter haften als Adipozyten, können so eventuell vorhandene Tumorzellen zytologisch auf dem Objektträger nachgewiesen werden.^{110,111}

1.8.3 MarginProbe

MarginProbe (Dune Medical Devices) ist ein neu entwickeltes Gerät zur intraoperativen Bestimmung der Resektionsränder. Es soll die Erkennung von malignen Zellen an oder nahe der Oberfläche der entnommenen Gewebeprobe in Echtzeit ermöglichen.

Wenn eine Zelle maligne entartet, kommt es zu zahlreichen Veränderungen auf molekularbiologischer Ebene: Unter anderem kommt es zur Depolarisation der Zellmembran, zur Verschiebung der Kern-Plasma-Relation zugunsten des Zellkerns, zur Neoangiogenese und zum Verlust der normalen Zell-Zell-Kommunikation, der Kontaktinhibition und der Zytokohäsivität.¹¹² Diese Phänomene sind seit Jahrzehnten erforscht und mittels Hochfrequenz-Spektroskopie messbar.^{113,114,115,116} Jedes Gewebe zeigt dabei bestimmte messbare Unterschiede, hat quasi seine eigene „elektromagnetische Signatur“.

Dieses Phänomen macht sich MarginProbe zunutze: Es misst diese Unterschiede noch während der laufenden Operation am OP-Tisch mittels eines Hochfrequenzsensors. Die vom Gewebe empfangenen Signale werden analysiert und mit der umfangreichen Datenbank abgeglichen. Da die Bewertung in Echtzeit erfolgt, soll so dem Operateur die Entscheidung zur intraoperativen Nachresektion ermöglicht werden.¹¹⁷

Die Messsonde hat eine Messtiefe von einem Millimeter und misst einen Durchmesser von sieben Millimetern. Jede Messung dauert anderthalb Sekunden, was die OP-Zeit insgesamt im Schnitt um sieben bis acht Minuten verlängert.^{118,119} Gemessen werden die sechs Seiten der

Gewebeprobe nach vorgegebener Reihenfolge. Pro Seite sollten laut Hersteller, je nach Größe der Gewebeprobe, fünf bis acht Messungen vorgenommen werden.

In vorangegangenen Studien konnte eine Reduktion von Zweiteingriffen von über 55 % erreicht werden.^{120,121} Es konnte gezeigt werden, dass eine hohe Spezifität und eine Sensitivität vorliegt. Pappo et al. zeigten, dass bei einer Tumorgröße von fünf Millimetern und darüber eine Sensitivität von 100 % besteht, diese jedoch auf bis zu 56 % absinken kann, je kleiner der Tumor ist. Die Spezifität liegt bei bis zu 87 %.¹¹⁹ Anscheinend hat die Beschaffenheit der untersuchten Gewebeprobe einen Einfluss auf die Spezifität, je homogener das Gewebe, desto höher ist auch die Spezifität.¹¹⁹ In einer anderen Studie lagen die Sensitivität bei 71 % und die Spezifität bei 68 %, wobei die Spezifität bei Patientinnen mit negativen Schnitträndern bei 54 % und bei Patientinnen mit positiven Schnitträndern bei 79 % lag.¹¹⁸

Die Anwendung von MarginProbe ist laut Hersteller nicht auf invasive Karzinome limitiert. Präinvasive Formen werden ebenso erkannt wie unterschiedliche Tumorentitäten.¹²²

Auch zeigen sich keine Effekte an dem untersuchten Gewebe, das eine Untersuchung durch den Pathologen erschweren oder gar unmöglich machen würde.¹¹⁹

Durch die Anwendung von MarginProbe wurde in vorherigen Studien nicht signifikant mehr Gewebenvolumen entnommen. Die Differenz lag, nach Abschluss der operativen Therapie, im Durchschnitt bei 8,5 Kubikzentimetern bei einem entnommenen Gesamtvolumen von knapp 87,5 Kubikzentimetern.¹²¹

2. Ziel der Studie

Hauptziel der Studie war, zu untersuchen, ob durch die Anwendung von MarginProbe im klinischen Alltag die in der Literatur beschriebenen Reduktion der Nachresektionsrate zu erreichen ist.

Als Nebenziele wurde die Beeinflussung der Messergebnisse von MarginProbe anhand der Nachresektionsrate durch verschiedene Faktoren untersucht, um prädiktive Faktoren für Nachresektionen und eingeschränkte diagnostische Qualität herausfiltern zu können (Tabelle 5).

Als weiteres Nebenziel wurde der Einfluss der MarginProbe-Anwendung auf das kosmetische Ergebnis anhand des entnommenen Gewebevolumens untersucht.

Tabelle 5: Subgruppenanalyse

- Nachresektionsrate bei verschiedenen Tumormorphologien:
 1. DCIS
 2. Invasiv-duktales Karzinom
 3. Invasiv-duktales Karzinom mit begleitendem DCIS
 4. Invasiv-lobuläres Karzinom
- Nachresektionsrate bei verschiedener Tumordifferenzierung (G1–G3)
- Nachresektionsrate bei verschiedenen mammographischen Dichteindizes der Brust (Dichteindex nach ACR 1–4)
- Nachresektionsrate bei unterschiedlicher Tumorausdehnung
- Nachresektionsrate in Abhängigkeit vom Alter der Patientinnen
- Nachresektionsrate in Abhängigkeit vom BMI der Patientinnen
- Einschränkung der Funktion von MarginProbe bei Drahtmarkierung des Tumors
- Kosmetisches Ergebnis anhand des entnommenen Gewebevolumens

3. Material und Methoden

Bei der vorgelegten Studie handelt es sich um eine prospektiv klinische Studie zur Untersuchung der Nachresektionsrate bei Patientinnen mit präinvasivem und invasivem Brustkrebs, die brusterhaltend und unter Anwendung von MarginProbe operiert wurden.

Zur statistischen Auswertung der erhobenen Daten wurden zum einen der exakte Test nach Fisher (Vergleich von zwei Gruppen) wie auch der exakte Test nach Fisher-Freeman-Halton (Vergleich von mehreren Kategorien) angewandt. Bei einem Ergebnis von $p < 0,05$ wird von einem statistisch signifikanten Ergebnis ausgegangen.

3.1 Studiendesign und Patientinnen

Im Zeitraum vom 22. November 2012 bis zum 11. Juni 2013 wurden alle Patientinnen, die sich im Sankt Gertrauden-Krankenhaus, Brustzentrum City, Berlin, einer brusterhaltenden Operation (BEOP) unterzogen haben, intraoperativ mit MarginProbe untersucht. Da bei medizinischen Geräten in Deutschland keine Zulassung erforderlich ist, haben die Patientinnen keine gesonderte Aufklärung unterschreiben müssen, wurden aber im Rahmen der üblichen OP-Aufklärung über die Anwendung informiert und haben hierbei ihr Einverständnis auch schriftlich dokumentiert (informed and written consent). Die Ergebnisse wurden prospektiv in ein standardisiertes Protokoll eingetragen.

Die Anzahl der intraoperativ durchgeführten Messzyklen lag im Ermessen des Operateurs. Ebenso stand es dem jeweiligen Operateur frei, sich nach dem Ergebnis von MarginProbe zu richten oder sich im Einzelfall dagegen zu entscheiden. Die üblichen Maßnahmen zur Beurteilung freier Schnittränder (Palpation, Schnellschnittuntersuchung, Präparateröntgen, Präparatesonographie) wurden wie gewohnt durchgeführt.

Postoperativ wurde das gewonnene Gewebe in üblicher Art und Weise durch den Pathologen untersucht. Besondere Anfärbungen oder immunhistochemische Untersuchungen wurden nur angefertigt, wenn der Pathologe die Notwendigkeit dazu sah. Ein tumorfreier Abstand zum Schnittrand von einem Millimeter bei invasiven Karzinomen (auch bei begleitendem DCIS) und von zwei Millimetern bei reinem DCIS wurde in Übereinstimmung zu den zur Studienzeit aktuellen deutschen Leitlinien als ausreichend angesehen.²

Die Daten wurden durch Auswertung der Studienprotokolle und der Patientenakten in eine Excel-Datenbank eingegeben.

Zum Vergleich wurden Daten von allen Patientinnen am Sankt Gertrauden-Krankenhaus in dem Zeitraum vom 1. Dezember 2011 bis zum 15. Mai 2012 erhoben, die am Sankt Gertrauden-Krankenhaus eine brusterhaltende Operation erhalten haben und ohne die Anwendung von MarginProbe operiert wurden. Hier erfolgte die Erhebung der Daten ausschließlich mittels Aktenauswertung. Die histologischen Befunde waren während der gesamten Untersuchungszeiträume standardisiert entsprechend der S3-Leitlinie und der AGO-Therapieempfehlung.

3.2 MarginProbe und intraoperative Anwendung

MarginProbe besteht aus einer Konsole und einer sterilen Einwegmesssonde, die mittels eines Kabels miteinander verbunden sind (Abbildung 1).



Abbildung 1: MarginProbe: Konsole und Messsonde

In der Sonde befindet sich ein Radiofrequenzspektroskop. Für die Messung wird die Spitze der Sonde an die extrakorporale Gewebeprobe gehalten. Durch Drücken des Messknopfes erzeugt die Sonde selbstständig ein Vakuum, wodurch das Gewebe angesaugt wird (Abbildung 2).



Abbildung 2: Intraoperative Beurteilung der Schnittränder mit MarginProbe

Während des Messzyklus sendet die Sonde elektromagnetische Hochfrequenzsignale aus, die nach Reflexion durch das Gewebe wieder aufgefangen und in der Konsole nach einem vom Hersteller unter Verschluss gehaltenen Algorithmus analysiert und mit den Datensätzen der verschiedenen Geweben in der integrierten Datenbank abgeglichen werden.

Danach erfolgt die Bewertung in malignes (positiv) oder normales Brustdrüsengewebe (negativ), welches sowohl visuell in einem Display als Balkendiagramm als auch als akustisches Signal dargestellt wird.

Ein Messzyklus dauert 1,5 Sekunden. Die Messsonde hat eine Messtiefe von einem Millimeter und misst einen Durchmesser von sieben Millimetern. Gemessen werden die sechs Seiten der Gewebeprobe nach vorgegebener Reihenfolge: superior (kranial), inferior (kaudal), anterior (ventral), deep (dorsal), lateral und medial. Pro Seite sollten laut Hersteller, je nach Größe der Gewebeprobe, fünf bis acht Messungen durchgeführt werden.

4. Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

Im Zeitraum vom November 2012 bis zum Juni 2013 wurden insgesamt 152 Patientinnen mit dem Einsatz von MarginProbe operiert. Bei zwei Patientinnen wurde keine Messung durchgeführt, so dass die Daten nicht ausgewertet werden konnten: Bei einer Patientin bestand nach neoadjuvanter Chemotherapie (NACT) eine klinische Vollremission, bei der anderen Patientin war die Probe nach Auffassung des Operateurs zu klein, um eine Messung mit MarginProbe durchzuführen.

Insgesamt wurden die Eingriffe von acht verschiedenen Operateuren durchgeführt, wobei der Großteil der Operationen (126 = 84 %) von vier Operateuren ausgeführt wurde (Abbildung 3).

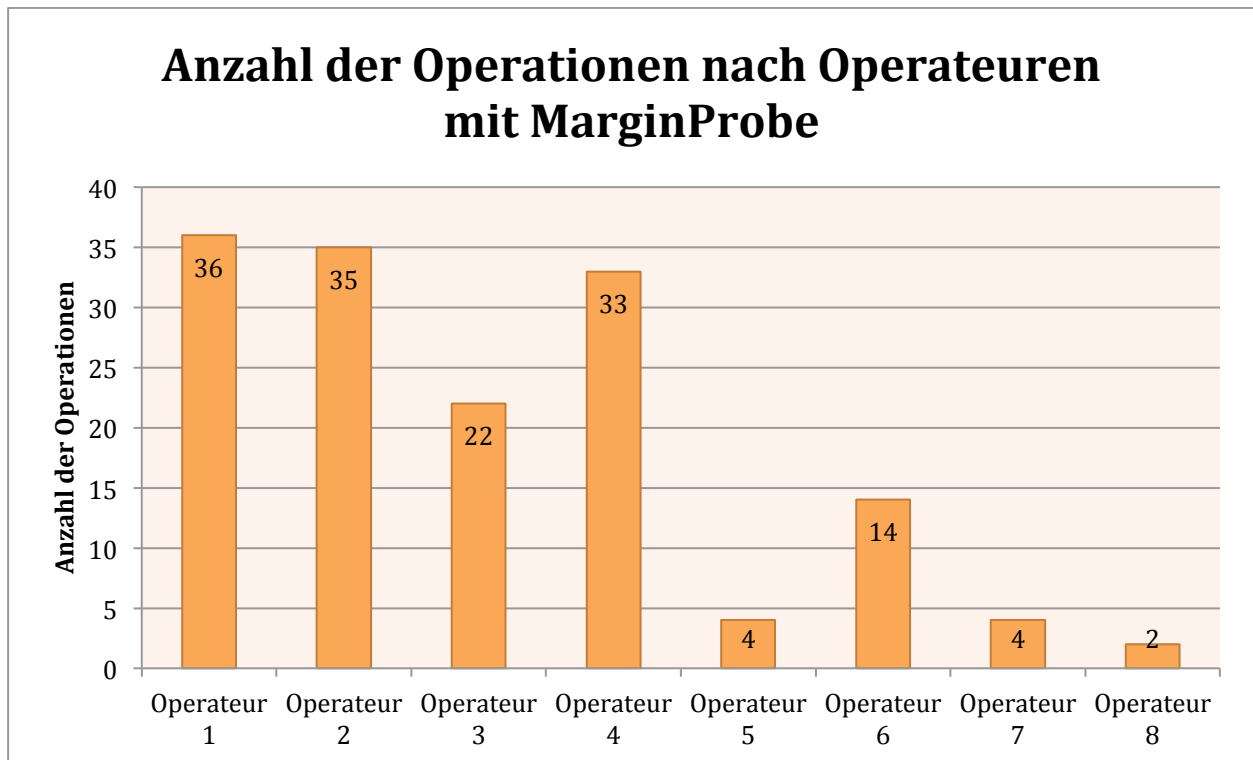


Abbildung 3: Anzahl der Operationen mit MarginProbe, aufgeteilt nach Operateuren

In der Kontrollgruppe wurden vom Dezember 2011 bis Mai 2012 insgesamt 172 Patienten ohne die Anwendung von MarginProbe operiert. Die Operationen wurden insgesamt von acht verschiedenen Operateuren durchgeführt, wobei nicht alle Operateure identisch mit denen der MarginProbe-Gruppe sind: Fünf Operateure haben sowohl in der MarginProbe-Gruppe, als auch in der Kontrollgruppe operiert. Auch in der Kontrollgruppe wurde der Hauptteil der Operationen (155 = 90%) von vier Operateuren ausgeführt, von denen drei Operateure auch in der MarginProbe-Gruppe zu den Hauptoperateuren gehören (Abbildung 4).

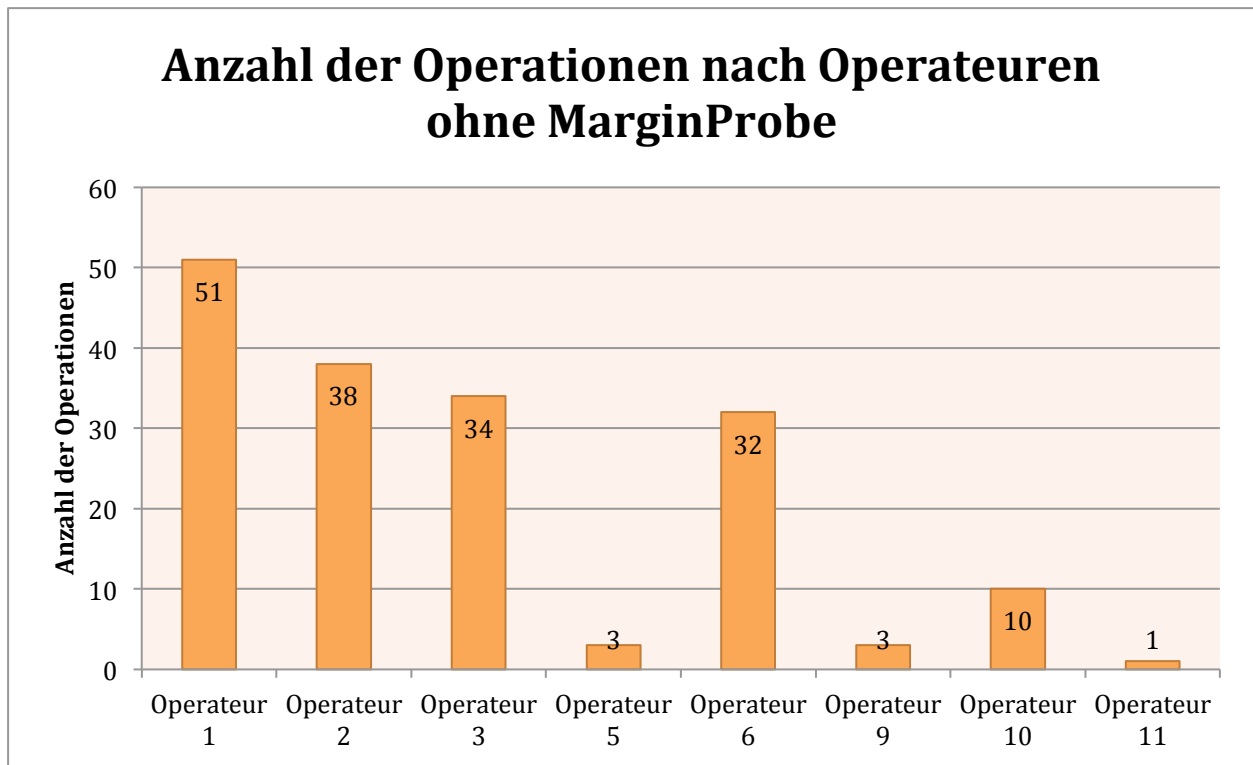


Abbildung 4: Anzahl der Operationen ohne MarginProbe, aufgeteilt nach Operateuren

Tabelle 6 zeigt einen Vergleich verschiedener Charakteristika zwischen der Studiengruppe und der Vergleichsgruppe. Man sieht, dass zwischen den beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede bestehen.

Tabelle 6: Patientinnencharakteristika im Vergleich

	MarginProbe-Gruppe	Vergleichsgruppe	p-Wert
Anzahl Patientinnen	150	172	
Invasive Karzinome	137	154	0,705
Davon:			
Invasiv-duktral	68	75	0,857
Invasiv-duktral + DCIS	38	40	
Invasiv-lobulär	21	27	
DCIS	13	18	0,705
Grading			
G1	33	34	0,852
G2	89	106	
G3	26	32	

Tumorgröße			
< 0,5 cm	7	8	0,962
0,5–1 cm	28	31	
1–2 cm	65	68	
2–5 cm	42	52	
> 5 cm	8	7	
Alter			
20–29	1	1	0,377
30–39	6	5	
40–49	25	22	
50–59	37	55	
60–69	39	51	
70–79	34	28	
80–89	6	10	
> 90	2	0	
BMI			
< 18,5	3	4	0,706
18,5–24,9	82	89	
25,0–29,9	36	52	
> 30	25	26	

4.2 Nachresektionsrate gesamt

Bei 117 Patienten (78 %) in der MarginProbe-Gruppe konnte mit der Primäroperation eine R0-Situation erreicht werden, während bei 33 Patientinnen weitere Operationen folgen mussten. Bei 22 Patientinnen erfolgte eine Nachresektion, einmal musste zweimal nachreseziert werden. Insgesamt elfmal wurde eine Mastektomie durchgeführt, wobei bei vier Patientinnen vorher eine Nachresektion erfolgte und dann als dritte Operation mastektomiert wurde. Diese Patientinnen wurden sowohl als „Nachresektion“ als auch als „Mastektomie“ gezählt. Bei vier Patientinnen wurde in der Tumorkonferenz aus medizinischer Sicht eine Nachresektion empfohlen, die jedoch aus anderen (z. B. persönlichen) Gründen nicht durchgeführt wurde. Diese Patientinnen wurden bei Berechnung der Nachresektionsrate nicht mitgezählt.

In der Kontrollgruppe konnte bei 116 Patientinnen (67,4 %) auf eine Folgeoperation verzichtet werden. Bei 51 Patientinnen wurde nachreseziert, bei sieben Patientinnen erfolgten zwei Nachresektionen. Neun Patientinnen wurden mastektomiert, wobei bei vier Patientinnen vorher eine Nachresektion und erst dann die Mastektomie durchgeführt wurden.

Durch die Anwendung von MarginProbe kam es zu einer signifikanten Reduktion der Anzahl von Patientinnen, die eine Nachresektion benötigten, um knapp 51 %: Die Nachresektionsrate konnte von 29,7 % (41/172) in der Vergleichsgruppe auf 14,6 % (22/150) in der mit MarginProbe operierten Gruppe gesenkt werden ($p = 0,001$).

In der MarginProbe-Gruppe musste bei einer Patientin, in der Vergleichsgruppe bei sieben Patientinnen zweimal nachreseziert werden, um einen R0-Status zu erreichen. Das heißt, um bei allen Patientinnen eine In-sano-Resektion zu erreichen, wurden in der MarginProbe-Gruppe 23 zusätzliche Operationen und in der Kontrollgruppe 58 zusätzliche Operationen benötigt, was einer Nachresektionsrate von 15,3 % bzw. 33,7 % entspricht. Auch hier wurde mit MarginProbe eine signifikante Reduktion der Nachresektionsrate von 53 % erreicht ($p = 0,001$) (Abbildung 5).

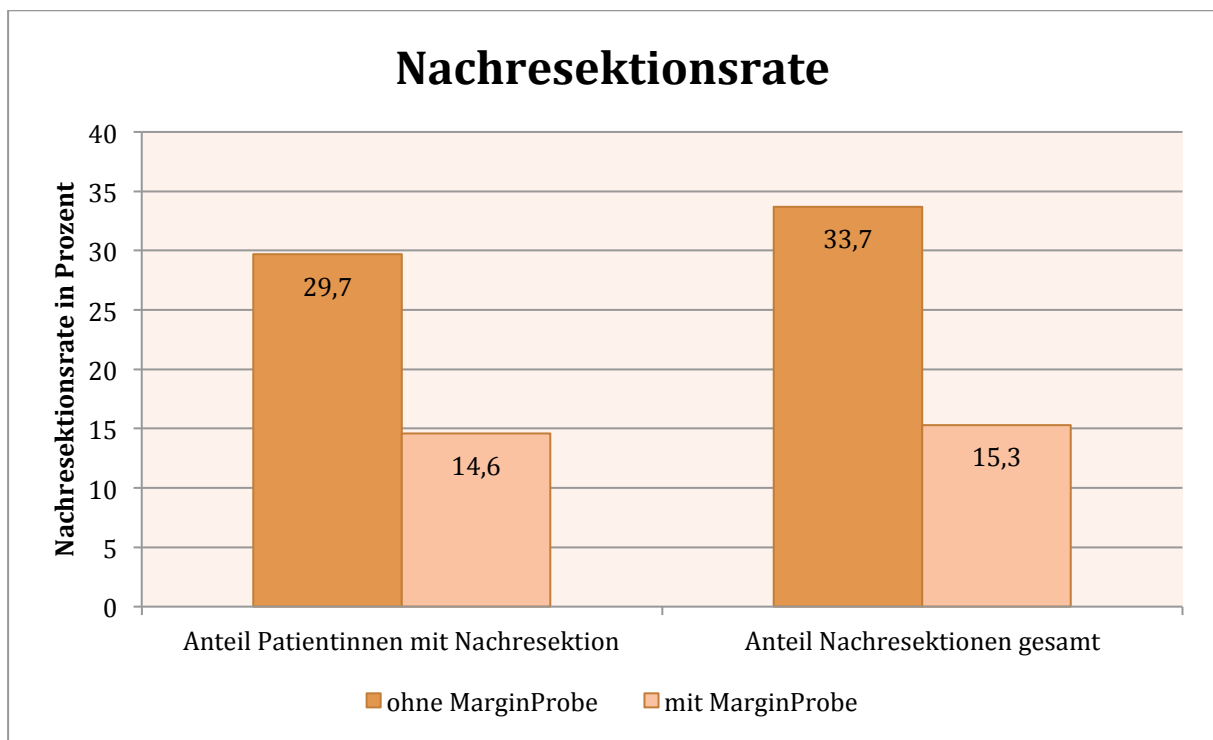


Abbildung 5: Veränderung der Nachresektionsrate durch Anwendung von MarginProbe

4.3 Subgruppenanalyse: Nachresektionsrate bei unterschiedlicher Tumormorphologie

Die morphologische Verteilung in der MarginProbe-Gruppe stellt sich wie folgt dar: 68 (45,3 %) der Karzinome waren invasiv-duktral (NST), 38 (25,3 %) waren invasiv-duktral (NST) mit DCIS-Anteilen, 13 (8,7 %) waren reine DCIS und 21 (14 %) waren invasiv-lobuläre Karzinome. Weitere zehn Karzinome (6,7 %) gehörten einem anderen Tumortyp an: muzinös (2), invasiv-tubulär (2), tubulolobulär (1), intermediär-differenziert mit DCIS (1), invasiv-kribiform (1), invasiv-duktral und invasiv-lobulär (1), medullär mit DCIS (1), mikropapillär (1) (Abbildung 6).

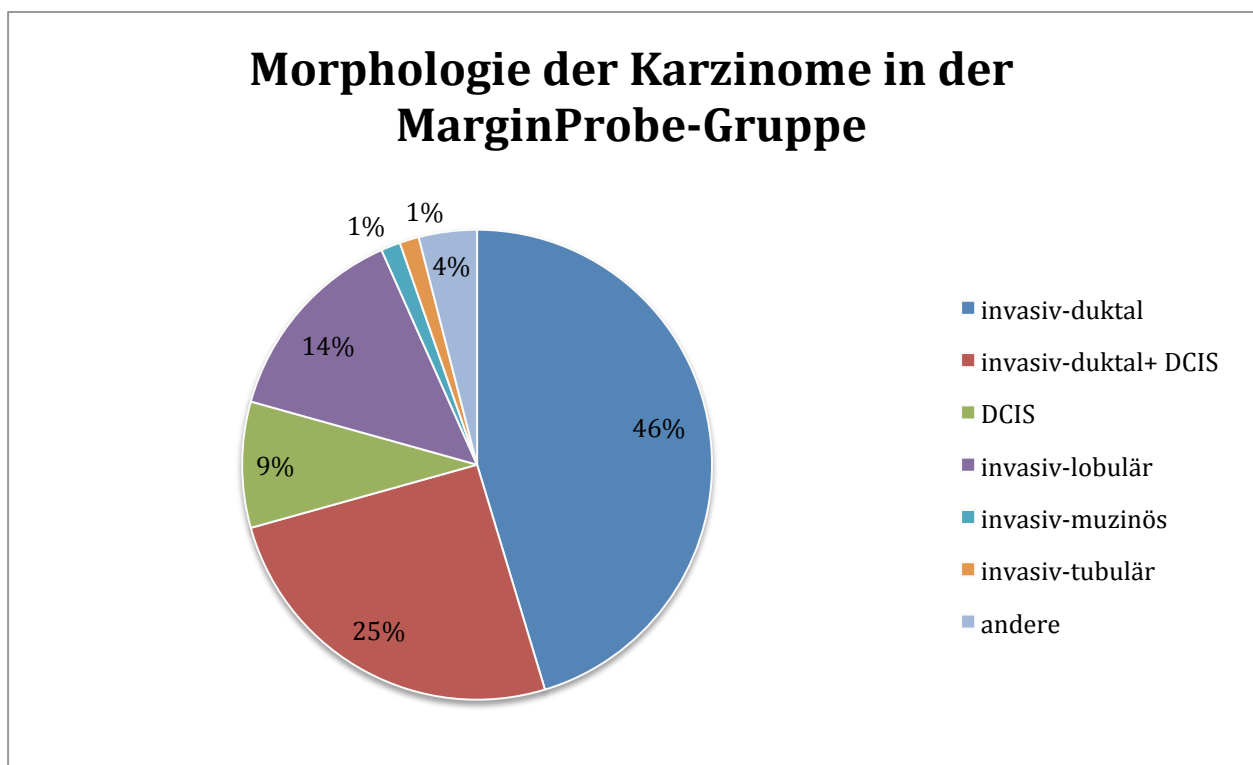


Abbildung 6: Morphologische Verteilung der Karzinome in der MarginProbe-Gruppe

Die morphologische Verteilung in der Vergleichsgruppe ist ähnlich der mit MarginProbe operierten Gruppe: 75 (44 %) der Karzinome waren invasiv-duktral (NST), 40 (23 %) hatten zudem noch DCIS-Anteile, 18 (11 %) waren reine DCIS, 27 (16 %) waren invasiv-lobulär, vier (2 %) waren invasiv-muzinös sowie zwei (1 %) invasiv-tubulär. Weitere sieben (4 %) Karzinome gehörten einer anderen Morphologie an: invasiv-duktral plus invasiv-lobulär plus DCIS (1), invasiv-kribiform mit DCIS (1), invasiv-muzinös mit DCIS (1), invasiv-tubulär mit DCIS (2), papillär (1) und ein Phylloides tumor (Abbildung 7).

Morphologie der Karzinome in der Vergleichsgruppe

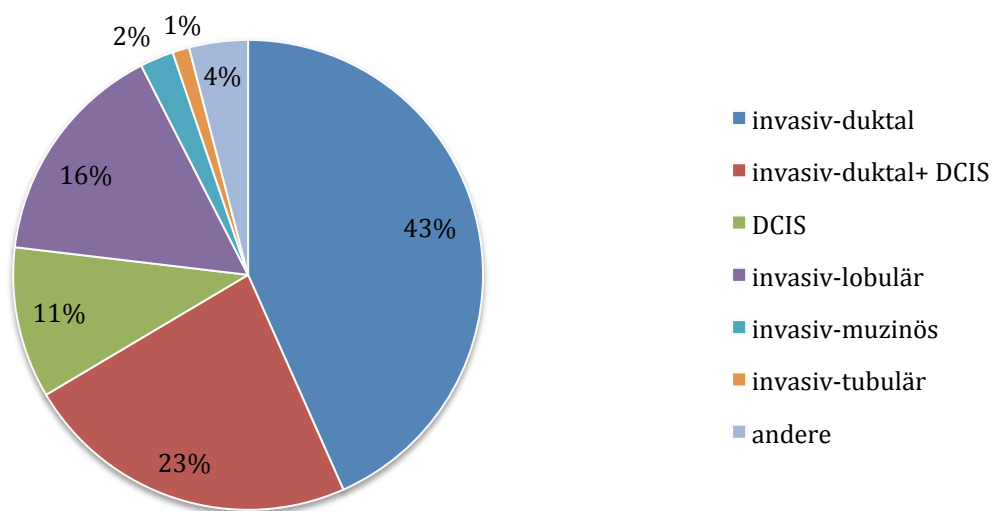


Abbildung 7: Morphologische Verteilung der Karzinome in der Vergleichsgruppe

4.3.1 DCIS

In dem Patientenkollektiv, das mit MarginProbe operiert wurde, waren 13 Patientinnen von einem reinen DCIS betroffen. Von diesen 13 Patientinnen wurde bei sechs Patientinnen (46 %) in der ersten Operation eine R0-Situation erreicht. Bei drei Patientinnen wurde eine Nachresektion durchgeführt, dreimal wurde eine sekundäre Mastektomie angeschlossen. In der Kontrollgruppe wurde bei 18 Patientinnen ein DCIS diagnostiziert. Fünfmal (28 %) wurden bei der Primäroperation tumorfreie Schnittränder erreicht, bei elf Patientinnen musste nachreseziert werden, wobei bei einer Patientin zweimal nachreseziert werden musste und bei einer anderen Patientin die sekundäre Mastektomie angeschlossen wurde. Zwei Patientinnen wurden nach der ersten Operation direkt mastektomiert.

Es zeigt sich eine höhere Nachresektionsrate bei reinem DCIS im Vergleich zur Gesamtgruppe aller mit MarginProbe Operierten (Abbildung 8). Dieser Unterschied ist jedoch statistisch nicht signifikant ($p = 0,423$ Nachresektionsrate Patientinnen, $p = 0,438$ Anzahl Nachresektionen gesamt).

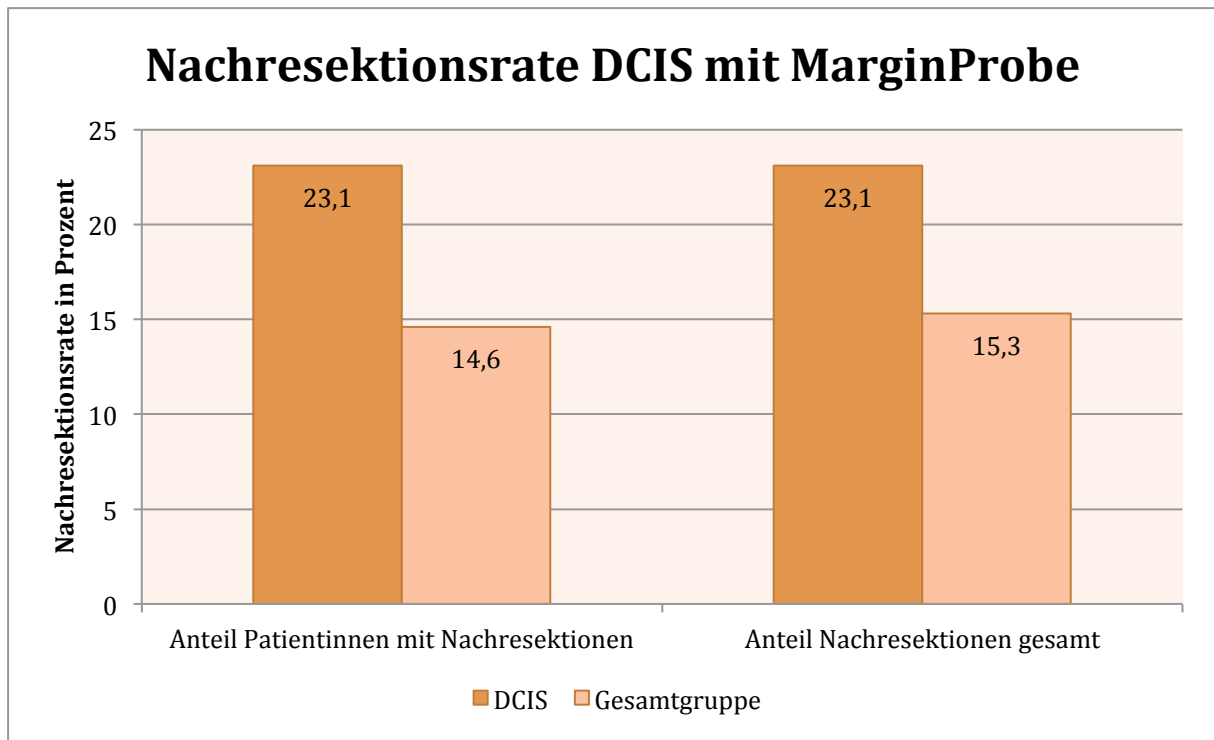


Abbildung 8: Nachresektionsrate beim DCIS mit Anwendung von MarginProbe im Vergleich zur Gesamtstudiengruppe

Auch in der Kontrollgruppe lässt sich ein ähnlicher, allerdings statistisch signifikanter Unterschied der Nachresektionsraten (DCIS vs. Gesamtgruppe) darstellen ($p = 0,014$ Nachresektionsrate Patientinnen, $p = 0,009$ Anzahl Nachresektionen gesamt) (Abbildung 9).

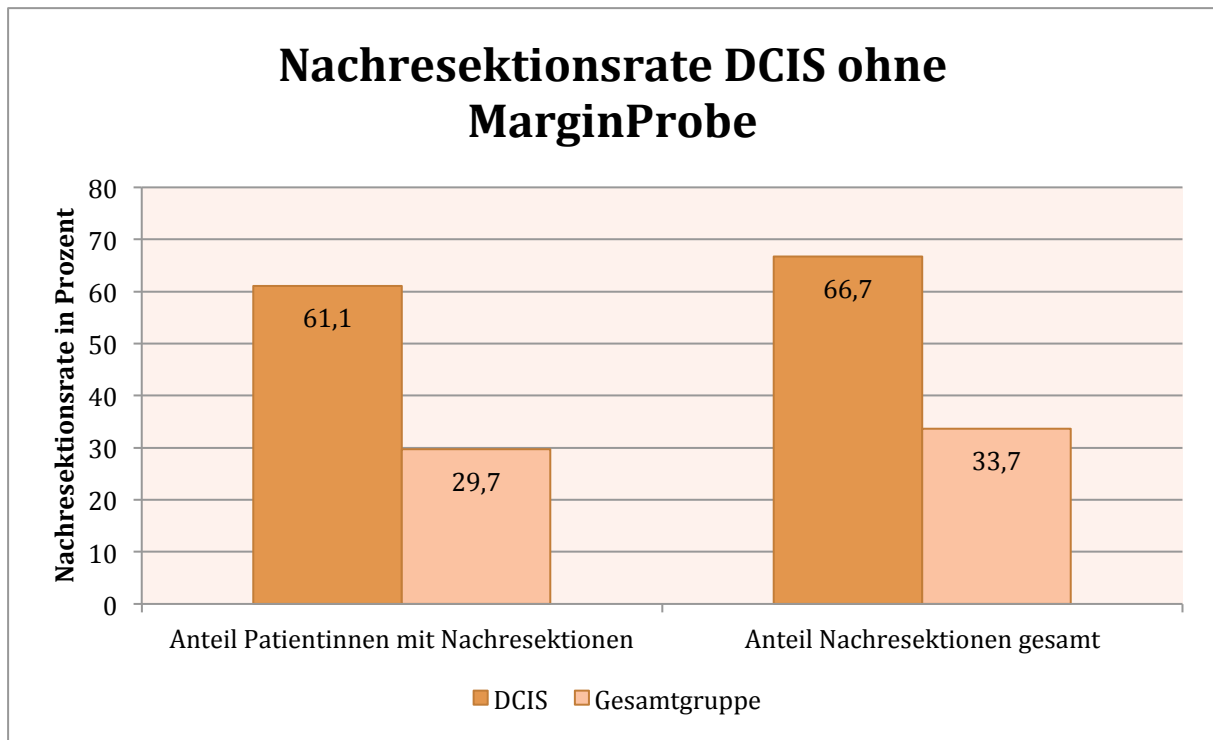


Abbildung 9: Nachresektionsrate beim DCIS ohne Anwendung von MarginProbe im Vergleich zur Gesamtstudiengruppe

Im direkten Vergleich (mit/ohne MarginProbe operiert) der nur von einem DCIS betroffenen Patientinnen zeigt sich durch die Anwendung von MarginProbe eine deutliche, allerdings aufgrund der niedrigen Fallzahlen knapp nicht signifikante Reduktion der Nachresektionsrate um 51,4 % von 61,1 % (11/18) auf 23,1 % (3/13) ($p = 0,067$). Wenn man die Anzahl der benötigten Operationen zugrunde legt, zeigt sich eine signifikante Reduktion der Nachresektionsrate um 65,4 % von 66,7 % (12 zusätzliche Operationen bei 18 Patientinnen) auf 23,1 % (3 zusätzliche Operationen bei 13 Patientinnen) ($p = 0,029$) (Abbildung 10).

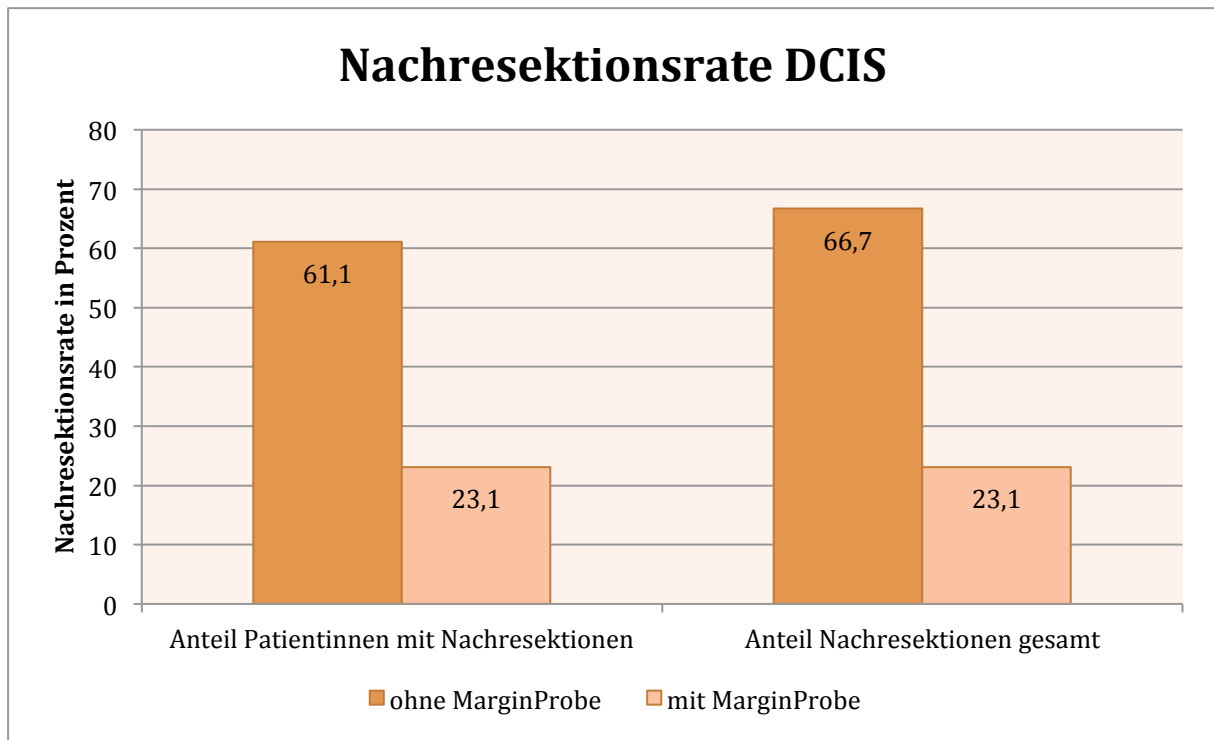


Abbildung 10: Nachresektionsraten beim DCIS im Vergleich

4.3.2 Invasiv-duktales Karzinom (NST)

In der mit MarginProbe operierten Gruppe waren 68 der Karzinom histomorphologisch invasiv-duktales Karzinome. In dieser Gruppe musste bei einer Patientin (1,5 %) eine Nachresektion durchgeführt werden. Im Vergleich zur Gesamtgruppe zeigt sich bei invasiv-duktales Karzinomen eine statistisch signifikant niedrigere Nachresektionsrate ($p = 0,014$ Nachresektionsrate Patientinnen, $p = 0,002$ Anzahl Nachresektionen gesamt) (Abbildung 11).

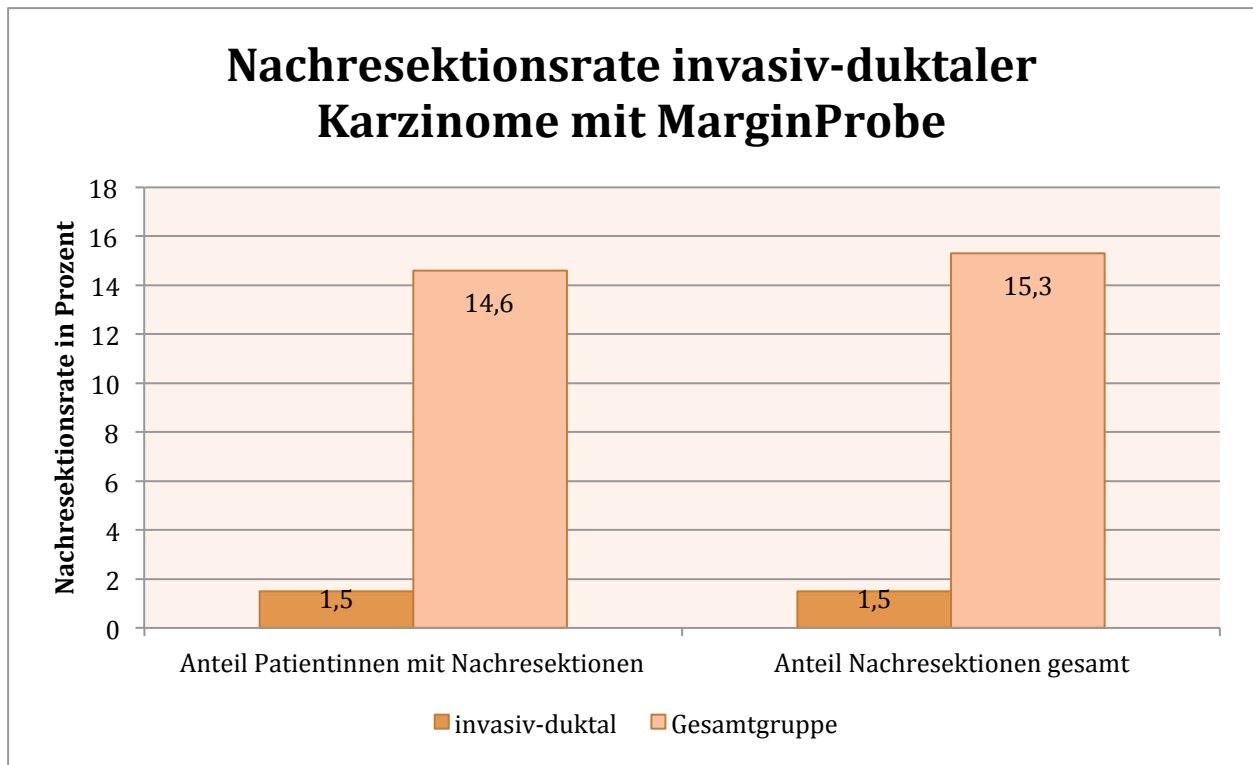


Abbildung 11: Nachresektionsrate der invasiv-duktales Karzinome mit Anwendung von MarginProbe im Vergleich zur Gesamtstudiengruppe

In der Kontrollgruppe benötigten von 75 Patientinnen elf Patientinnen (14,7 %) eine Nachresektion. Auch hier zeigt sich im Vergleich mit der Gesamtgruppe eine statistisch signifikant geringere Nachresektionsrate ($p = 0,016$ Nachresektionsrate Patientinnen, $p = 0,002$ Anzahl Nachresektionen gesamt) (Abbildung 12).

In beiden Gruppen wurde jeweils bei zwei Patientinnen eine Mastektomie durchgeführt.

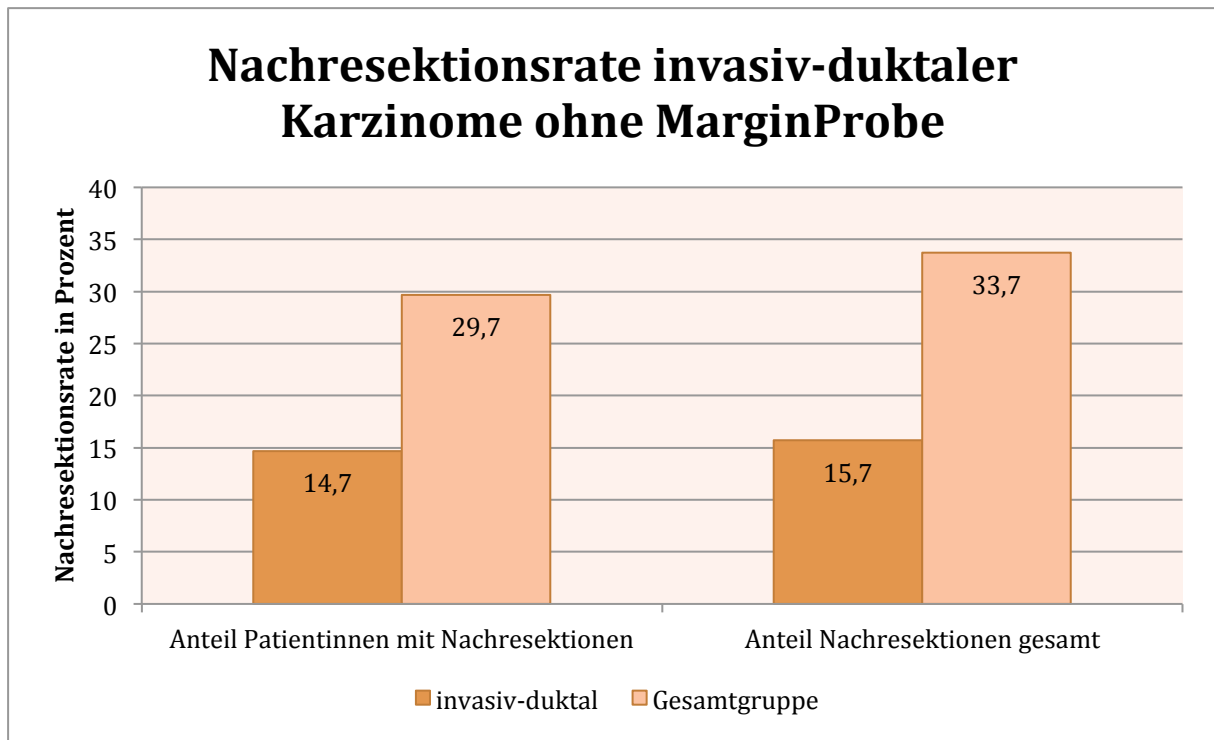


Abbildung 12: Nachresektionsrate der invasiv-duktales Karzinome ohne Anwendung von MarginProbe im Vergleich zur Gesamtstudiengruppe

Im direkten Vergleich der mit und ohne MarginProbe Operierten zeigt sich in dieser Gruppe eine statistisch signifikante Reduktion der Nachresektionsrate um knapp 90 % von 14,7 % auf 1,5 %. ($p = 0,005$) (Abbildung 13).

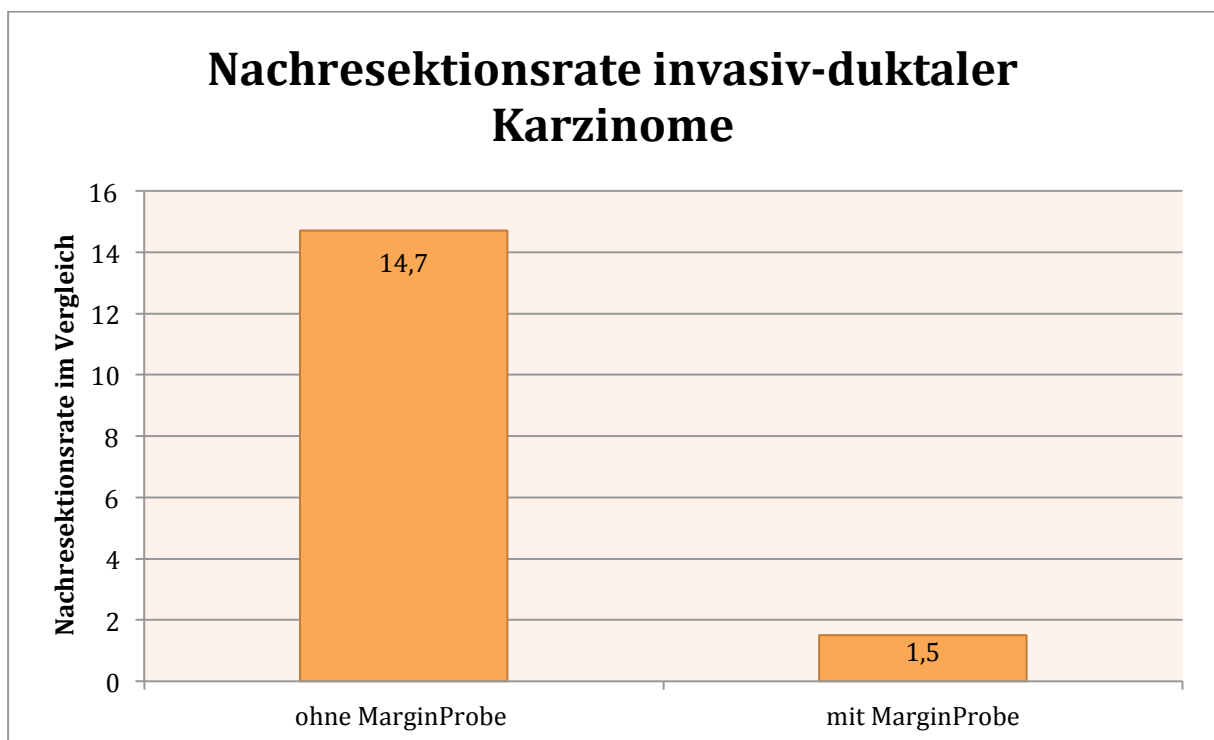


Abbildung 13: Nachresektionsrate der invasiv-duktales Karzinome im Vergleich

4.3.3 Invasiv-duktales Karzinom (NST) mit begleitendem DCIS

In der MarginProbe-Gruppe hatten 38 Patientinnen histologisch ein invasiv-duktales Karzinom mit begleitendem DCIS, wovon bei 14 Patientinnen eine Nachresektion erfolgen musste. In der Kontrollgruppe hatten 40 Patientinnen die gleiche Histologie, bei 15 Patientinnen musste eine Nachresektion durchgeführt werden.

In dieser Subgruppe zeigen sich sowohl in der mit MarginProbe Operierten, als auch in der Vergleichsgruppe deutlich höhere Nachresektionsraten als in der Gesamtgruppe (Abbildung 14 und 15). Der Unterschied ist in der MarginProbe-Gruppe signifikant ($p = 0,004$ Nachresektionsrate Patientinnen, $p = 0,002$ Anzahl Nachresektionen gesamt), in der ohne ben Gruppe jedoch nicht ($p = 0,348$ Nachresektionsrate Patientinnen, $p = 0,202$ Anzahl Nachresektionen gesamt).

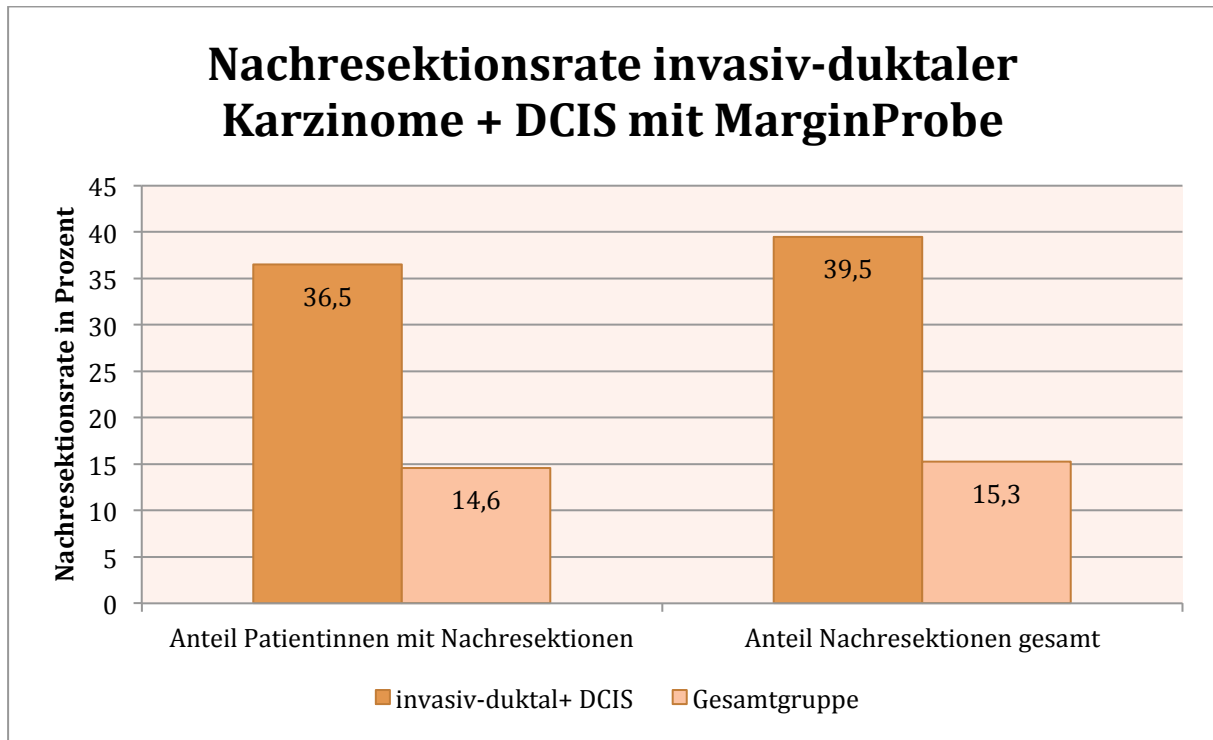


Abbildung 14: Nachresektionsrate bei invasiv-duktales Karzinomen mit begleitendem DCIS mit Anwendung von MarginProbe im Vergleich zur Gesamtstudiengruppe

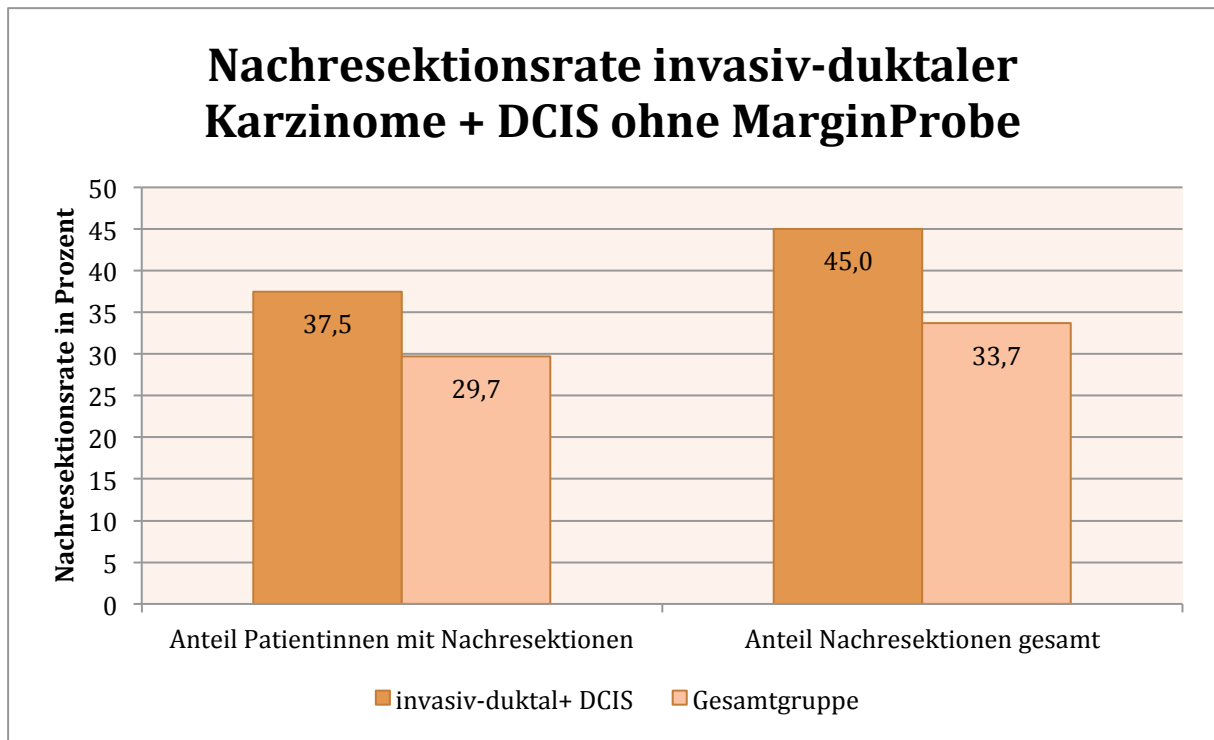


Abbildung 15: Nachresektionsrate bei invasiv-duktales Karzinomen mit begleitendem DCIS ohne Anwendung von MarginProbe im Vergleich zur Gesamtstudiengruppe

Bei Patientinnen mit einem invasiv-duktales Karzinom mit begleitendem DCIS zeigt sich eine in etwa gleich hohe, statistisch nicht signifikant unterschiedliche, Nachresektionsrate der mit MarginProbe operierten Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe (p = 0,999 Nachresektionsrate Patientinnen, p = 0,653 Anzahl Nachresektionen gesamt) (Abbildung 16).

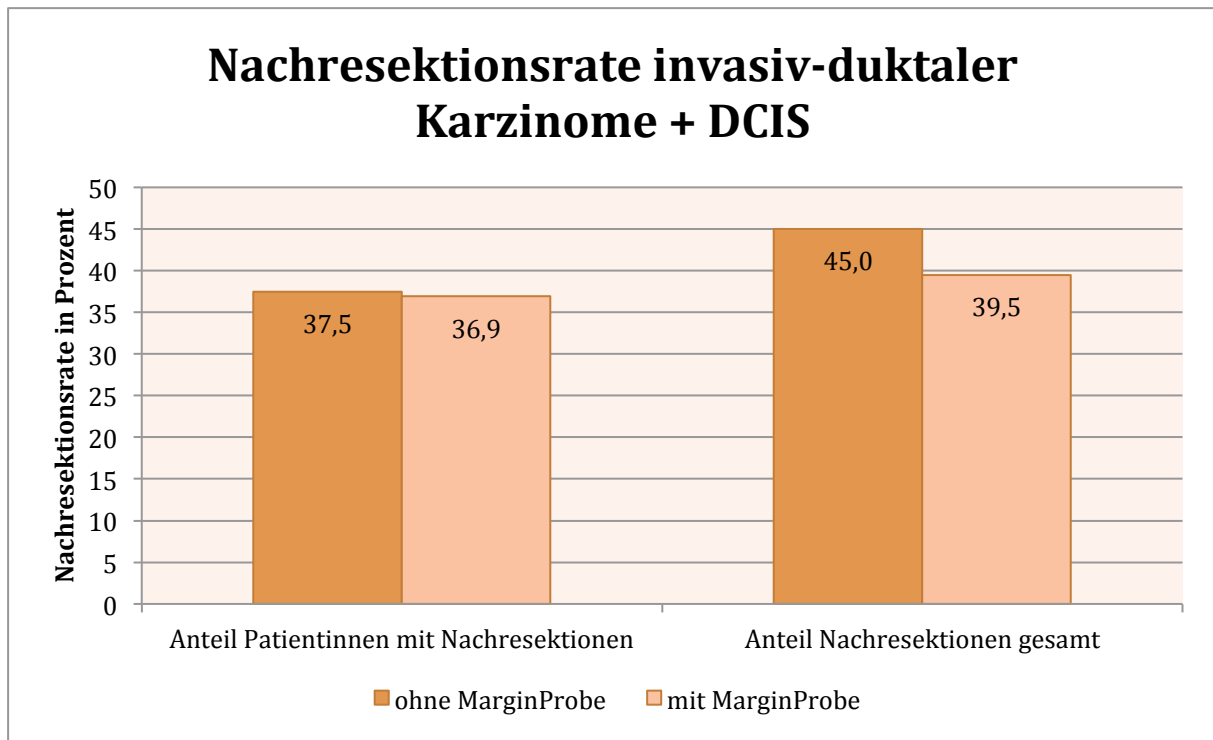


Abbildung 16: Nachresektionsrate bei invasiv-duktales Karzinomen mit begleitendem DCIS im Vergleich

4.3.4 Invasiv-lobuläres Karzinom

Histomorphologisch hatten 21 Patientinnen in der MarginProbe-Gruppe ein invasiv-lobuläres Karzinom. Bei vier Patientinnen musste eine Nachresektion durchgeführt werden. Eine Patientin musste zweimal nachreseziert werden. Bei insgesamt zwei Patientinnen wurde eine sekundäre Mastektomie angeschlossen. In der Vergleichsgruppe wurde bei 27 Patientinnen ein invasiv-lobuläres Karzinom diagnostiziert. Zehn Patientinnen benötigten eine Nachresektion, bei zwei Patientinnen wurde zweimal nachreseziert.

In der mit MarginProbe operierten Gruppe zeigt sich eine statistisch nicht signifikante, erhöhte Nachresektionsrate im Vergleich zur Gesamtgruppe ($p = 0,531$ Nachresektionsrate Patientinnen, $p = 0,346$ Anzahl Nachresektionen gesamt) (Abbildung 17).

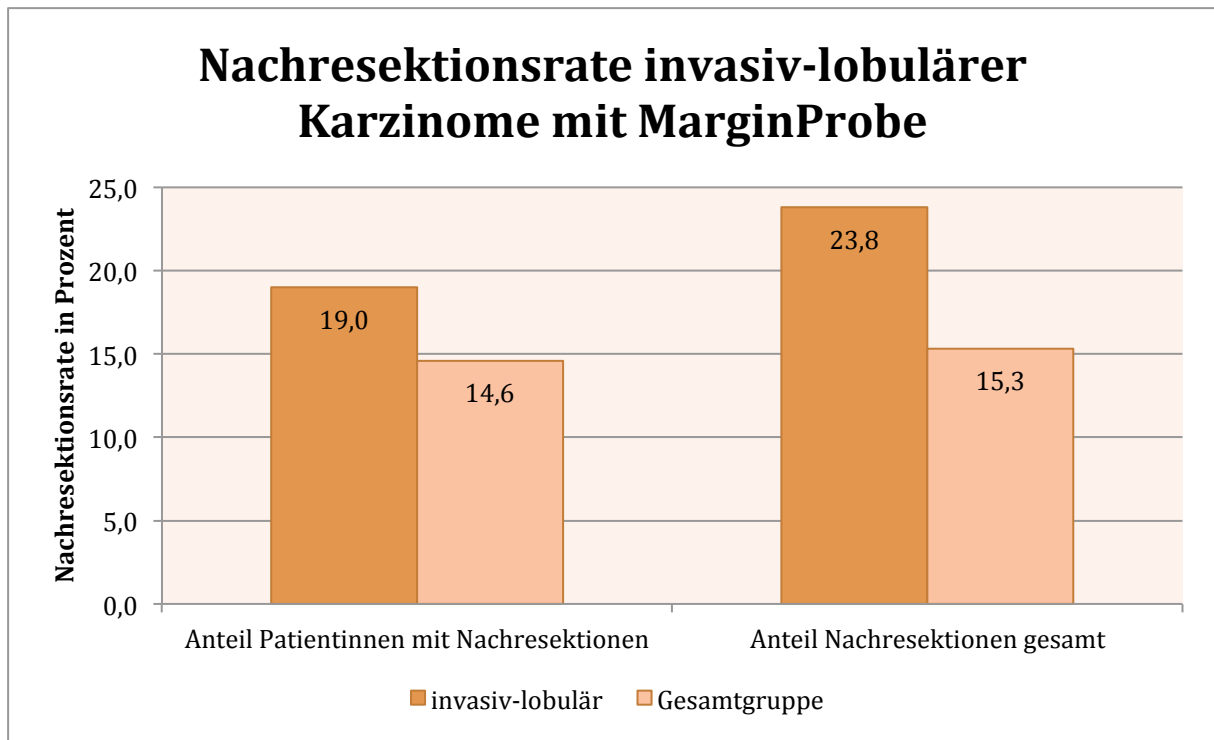


Abbildung 17: Nachresektionsrate bei invasiv-lobulären Karzinomen mit Anwendung von MarginProbe im Vergleich zur Gesamtstudiengruppe

Auch in der Vergleichsgruppe zeigt sich eine nicht signifikant höhere Nachresektionsrate im Vergleich zur Gesamtgruppe ($p = 0,502$ Nachresektionsrate Patientinnen, $p = 0,286$ Anzahl Nachresektionen gesamt) (Abbildung 18).

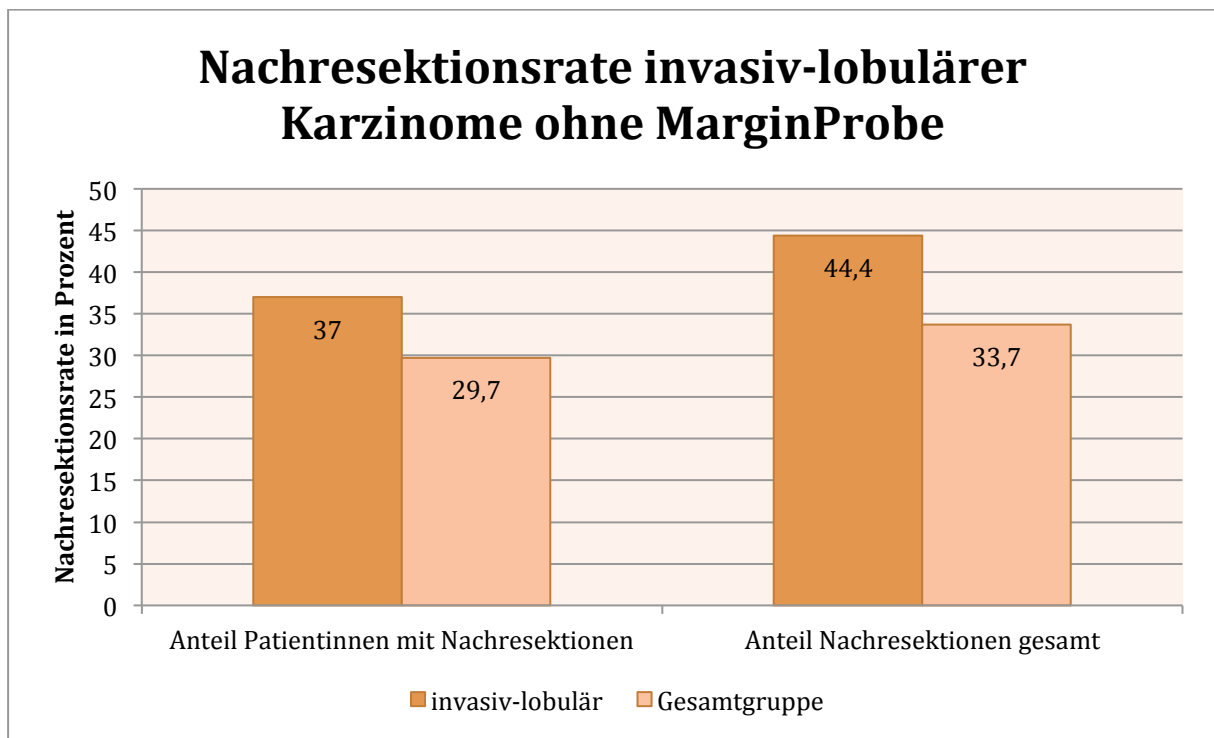


Abbildung 18: Nachresektionsrate bei invasiv-lobulären Karzinomen ohne Anwendung von MarginProbe im Vergleich zur Gesamtstudiengruppe

Im direkten Vergleich zeigt sich zwar eine deutliche, aber statistisch nicht signifikante Reduktion der Nachresektionsrate um knapp 49 % (Anzahl der nachresezierten Patientinnen), bzw. 46 % (Anzahl der benötigten Operationen) ($p = 0,213$ Nachresektionsrate Patientinnen, $p = 0,224$ Anzahl Nachresektionen gesamt) (Abbildung 19).

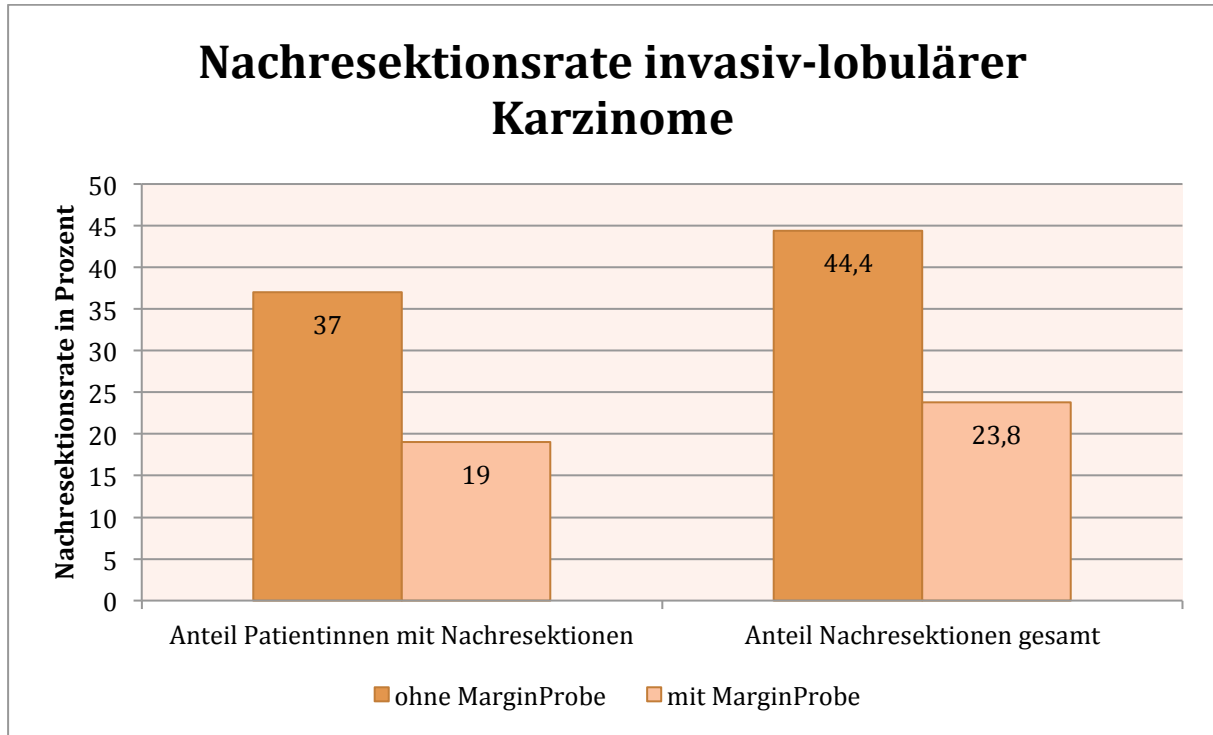


Abbildung 19: Nachresektionsrate bei invasiv-lobulären Karzinomen im Vergleich

4.4 Subgruppenanalyse: Grading der Tumoren

In der MarginProbe-Gruppe hatten 33 Patientinnen (22 %) ein gut differenziertes Karzinom (G1), 89 Patientinnen (59 %) ein mittelgradig differenziertes Karzinom (G2) und 26 Patientinnen (17 %) ein schlecht differenziertes Karzinom (G3) (Abbildung 20). Bei zwei Patientinnen gab es keine histologische Angabe zum Tumorgrading.

Verteilung des Tumorgradings in der MarginProbe-Gruppe

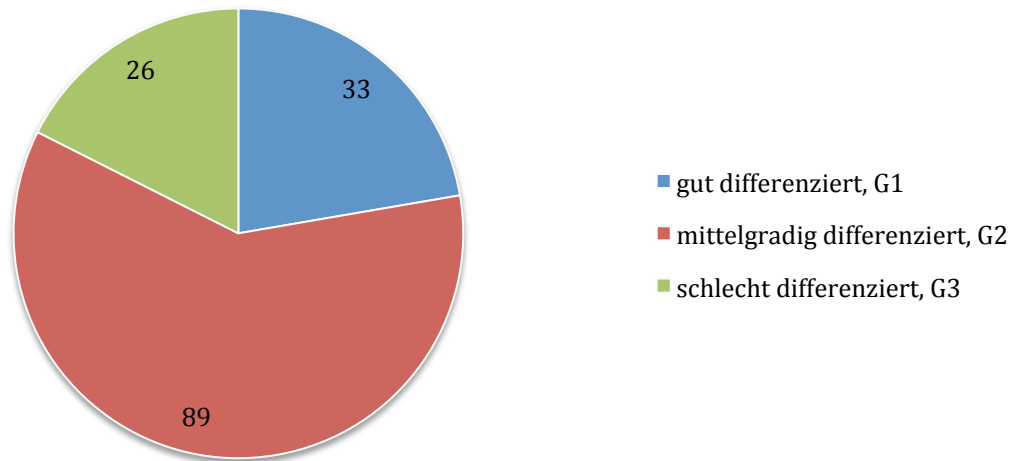


Abbildung 20: Verteilung des Tumorgradings in der MarginProbe-Gruppe

In der Gruppe der gut differenzierten Karzinome musste bei fünf Patientinnen (12 %) eine Nachresektion und bei drei Patientinnen (9,1 %) eine sekundäre Mastektomie durchgeführt werden. Bei den mittelgradig differenzierten Tumoren wurde bei 16 Patientinnen (18 %) eine Nachresektion und bei fünf Patientinnen (5,6 %) eine Mastektomie durchgeführt. In der Patientengruppe der schlecht differenzierten Karzinome wurde bei einer Patientin eine Nachresektion durchgeführt (3,8 %), während drei Patientinnen eine Mastektomie benötigten (11,5 %).

Im Vergleich sowohl zur Gesamtgruppe als auch untereinander zeigt sich kein signifikanter Unterschied, weder in der Nachresektions- noch in der Mastektomierate ($p = 0,212$ für die Nachresektionsrate, $p = 0,458$ für die Mastektomierate) (Abbildung 21).

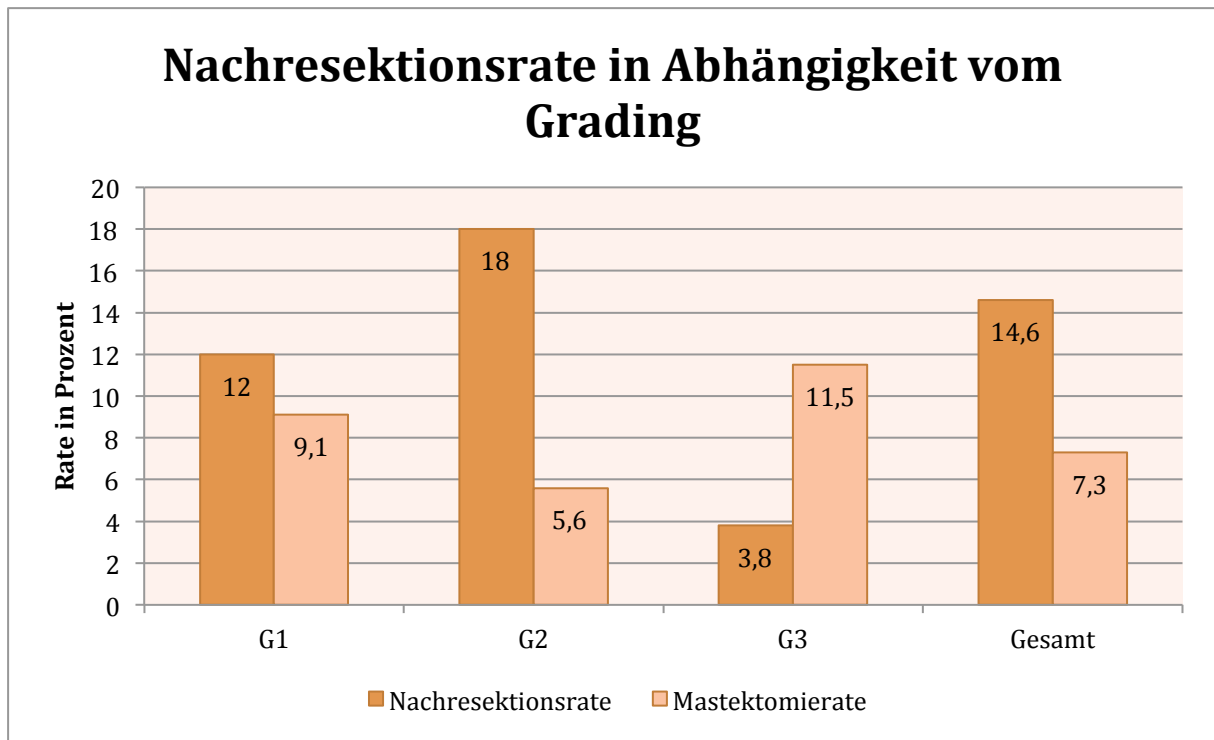


Abbildung 21: Nachresektions- und Mastektomierate in der MarginProbe-Gruppe in Abhängigkeit vom Differenzierungsgrads des Karzinoms

4.5 Subgruppenanalyse: Dichteindices der Brust

Um die Dichte der Brust zu bestimmen, wurde die mammographische Einteilung nach ACR (= American College of Radiology) zugrunde gelegt. Bei 22 Patientinnen war in den Akten keine mammographische Brustdrüsendichte dokumentiert. Bei den meisten davon handelte sich um Patientinnen, die über das Screening-Programm identifiziert wurden. Dort wird in der Bewertung der Mammographie die ACR nicht mitgeteilt. Andere Patientinnen kamen mit bereits auswärtig histologisch gesicherten Herdbefunden oder im Ausland angefertigten Mammographien in die Klinik. Die Verteilung der verschiedenen Dichtetypen der übrigen 128 Patientinnen zeigt Abbildung 22.

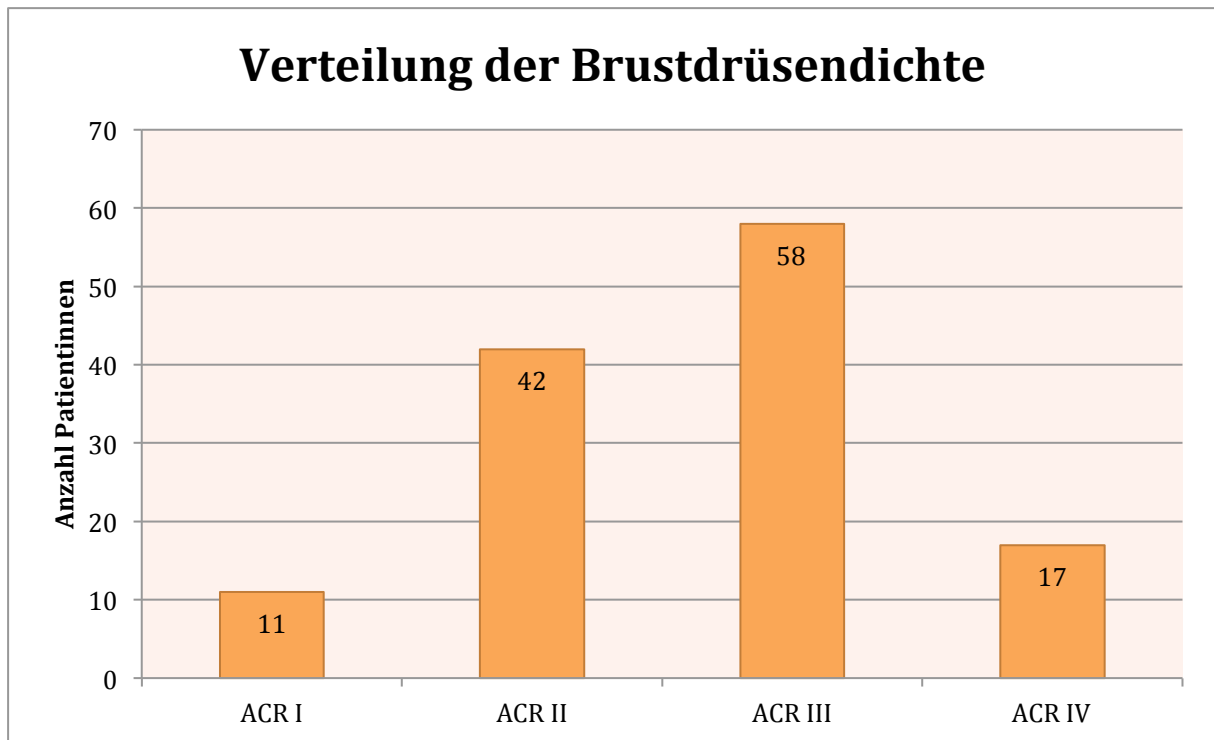


Abbildung 22: Verteilung der verschiedenen Dichteindices der Brust in der MarginProbe-Gruppe

Nicht immer war die ACR eindeutig definiert, so gab es die Angaben ACR I–II, ACR II–III und ACR III–IV. Aufgrund der ansonsten zu geringen Patientenzahlen wurden die Gruppen wie folgt zusammengefasst:

Tabelle 7: Zusammenfassung der ACR-Werte

ACR I	entspricht ACR I
ACR II	entspricht ACR II und ACR I–II
ACR III	entspricht ACR III und ACR II–III
ACR IV	entspricht ACR IV und ACR III–IV

Von den elf Patientinnen in der ACR-I-Gruppe musste bei einer Patientin (9,1 %) eine Nachresektion erfolgen, eine Mastektomie wurde bei keiner Patientin durchgeführt. In der Patientengruppe mit ACR II wurde bei sechs Patientinnen (14,3 %) eine Nachresektion durchgeführt und bei einer Patientin (2,4 %) eine Mastektomie. Bei der ACR-III-Gruppe wurden elf Patientinnen (19,0 %) nachreseziert und bei fünf Patientinnen (8,6 %) sekundär mastektomiert. Von den 17 Patientinnen, die eine ACR IV haben, wurde bei einer Patientinnen eine Nachresektion (5,9 %) und bei vier Patientinnen (23,5 %) eine Mastektomie durchgeführt (Abbildung 23 und 24).

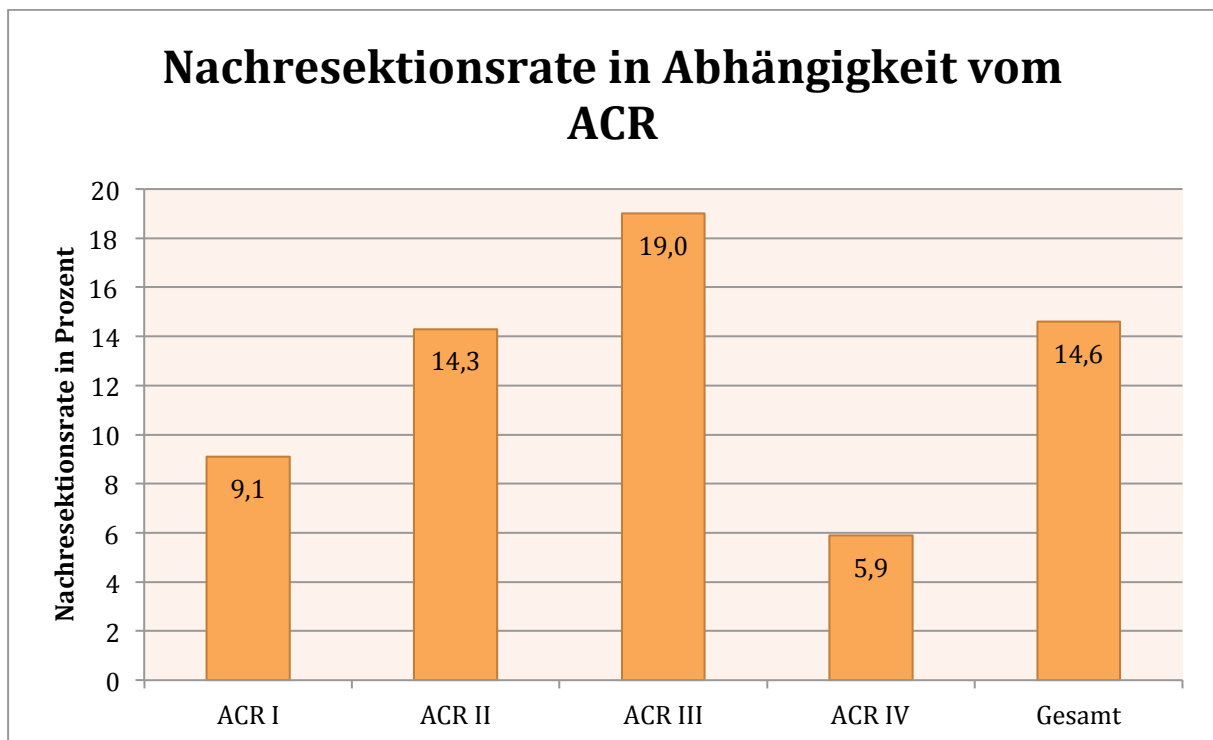


Abbildung 23: Nachresektionsrate in Abhängigkeit von der Brustdrüsendichte in der MarginProbe-Gruppe

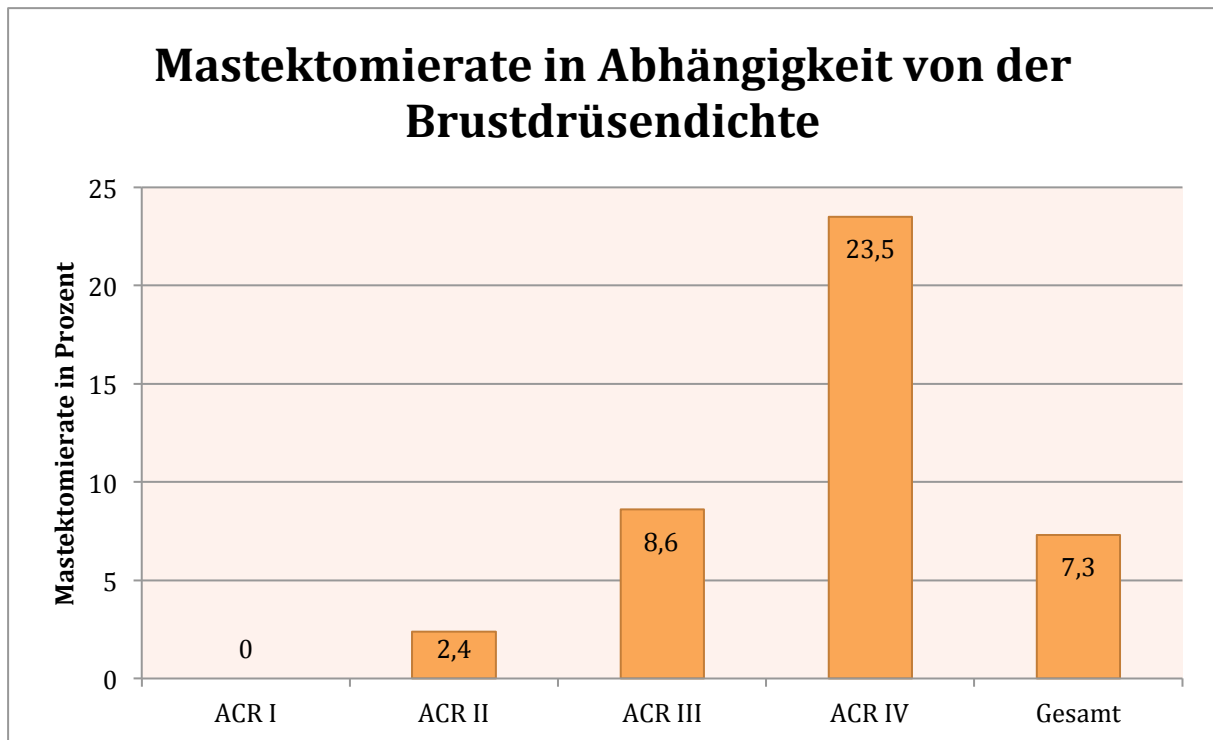


Abbildung 24: Mastektomierate in Abhängigkeit von der Brustdrüsendichte in der MarginProbe-Gruppe

Es zeigen sich weder signifikante Unterschiede in der Nachresektionsrate untereinander noch zeigt sich ein signifikanter Unterschied im Vergleich der einzelnen ACR-Gruppen zu der Gesamt-Nachresektionsrate ($p = 0,679$). Allerdings zeigt sich mit zunehmender Brustdrüsendichte eine, statistisch allerdings nicht signifikante, Zunahme der Mastektomierate ($p = 0,565$).

4.6 Subgruppenanalyse: Tumorausdehnung

Die Gruppierung nach der Tumorausdehnung lehnt sich an die aktuelle TNM-Klassifikation an. In der ohne MarginProbe operierten Gruppe gab es bei einer Patientin keine Angabe zur Tumorgöße. Die Verteilung der übrigen Patientinnen zeigt Abbildung 25. Bei bi- oder multifokalem Mammakarzinom wurde der Herd mit der größten Ausdehnung als Grundlage genommen. Es wurde nicht zwischen DCIS und invasivem Karzinom unterschieden. Bei gleichzeitigem Vorliegen von DCIS und einem invasivem Tumor wurde auch hier nur der größte Herd betrachtet, ungeachtet der Tatsache, ob dieser das DCIS oder das invasive Karzinom war.

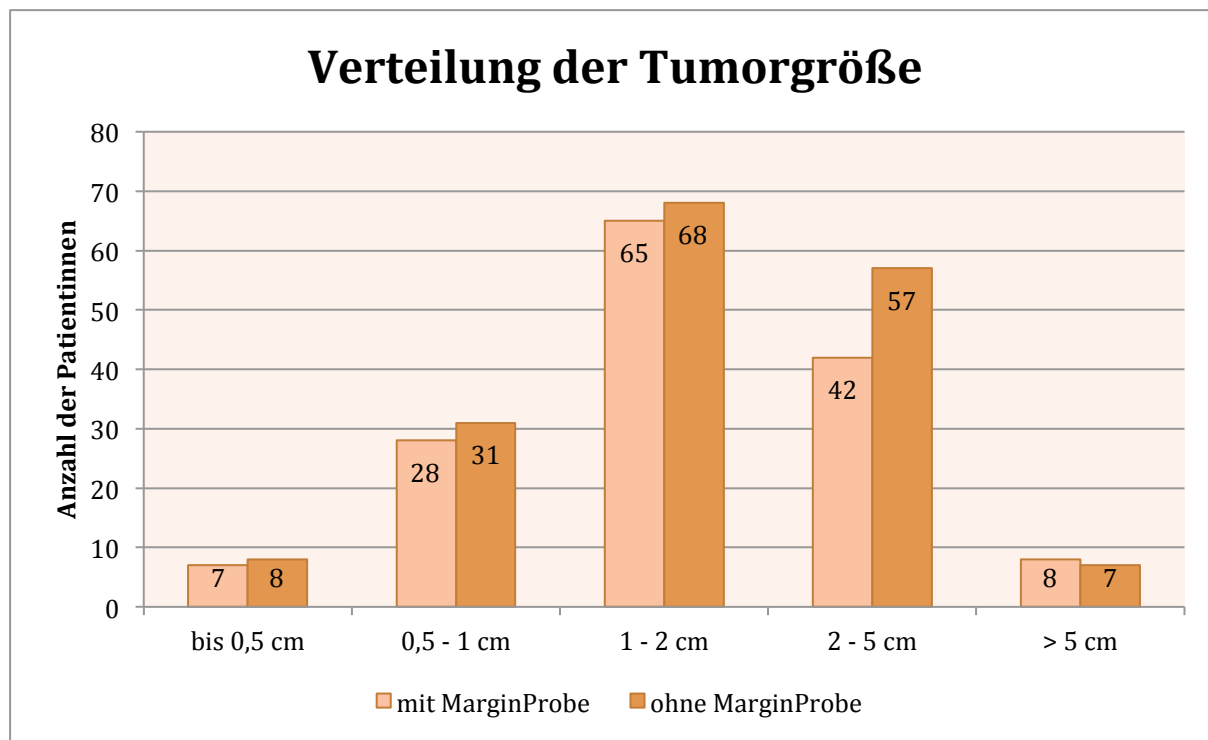


Abbildung 25: Anzahl der Patientinnen nach Tumorausdehnung

Bei einer Tumorgröße unter 0,5 Zentimeter, entsprechend einem Tumorstadium T1a, musste bei einer Patientin (14,3 %) eine Nachresektion durchgeführt werden, und bei keiner Patientin erfolgte eine Mastektomie. In der Vergleichsgruppe ohne MarginProbe wurden von acht Patientinnen vier nachreseziert und auch bei keiner Patientin eine Mastektomie durchgeführt.

Bei einer Tumorgröße von 0,5 bis einem Zentimeter, entsprechend T1b, wurde in der MarginProbe-Gruppe bei drei Patientinnen (10,7 %) eine Nachresektion durchgeführt, während in der Kontrollgruppe bei vier Patientinnen (12,9 %) eine Nachresektion erfolgte. In beiden Gruppen musste bei keiner Patientin eine Mastektomie durchgeführt werden.

Bei einem Tumorstadium T1c (1-2cm) wurden von 65 Patientinnen in der MarginProbe-Gruppe bei acht Patientinnen (12,3 %) eine Nachresektion und bei einer Patientin zwei Nachresektionen (13,9 %) durchgeführt. Bei zwei Patientinnen (3,1 %) erfolgte die sekundäre Mastektomie. In der entsprechenden Kontrollgruppe erfolgte eine Nachresektion bei 13 Patientinnen (19,1 %) und zwei Nachresektionen bei einer Patientin (20,6 %). Eine Mastektomie erfolgte bei einer Patientin (1,6 %).

Bei einer Tumorgröße von zwei bis fünf Zentimetern (T2) wurde in der MarginProbe-Gruppe bei neun Patientinnen (21,4 %) eine Nachresektion durchgeführt, bei einer Patientin erfolgten zwei Nachresektionen (23,8 %). Eine sekundäre Mastektomie erfolgte bei sechs Patientinnen. In der Kontrollgruppe erfolgte im Tumorstadium T2 bei 26 Patientinnen (45,6 %) eine Nachresektion,

bei vier Patientinnen musste zweimal nachreseziert werden (52,6 %). Eine sekundäre Mastektomie erfolgte bei fünf Patientinnen (8,5 %).

Bei einer Tumorgöße von mehr als fünf Zentimetern musste in der mit MarginProbe operierten-Gruppe bei einer Patientin (12,5 %) eine Nachresektion und bei drei Patientinnen (37,5 %) eine Mastektomie durchgeführt werden. In der Kontrollgruppe war bei vier Patientinnen (57,1 %) eine Nachresektion und bei zwei Patientinnen zwei Nachresektion (85,7 %) notwendig. Eine Mastektomie wurde bei drei Patientinnen (42,9 %) durchgeführt (Abbildungen 26 und 27).

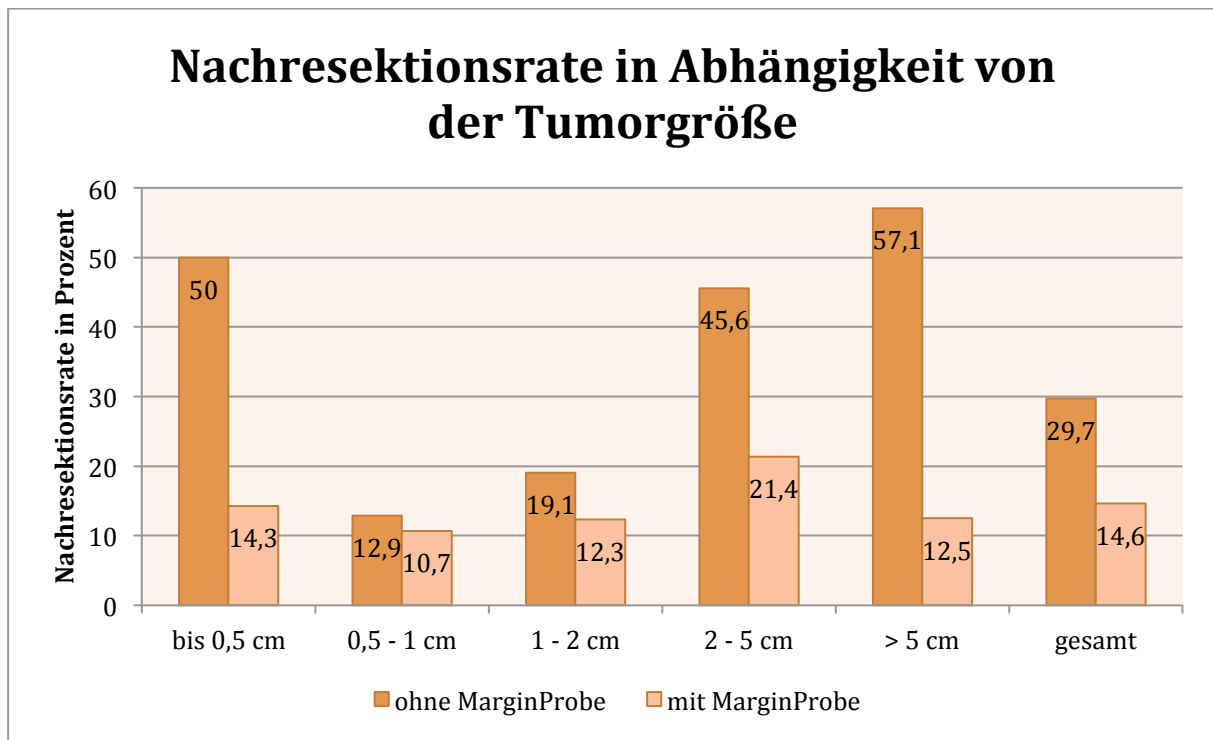


Abbildung 26: Nachresektionsrate in Abhängigkeit von der Tumorgöße

Zwar zeigt sich, dass bei jeder Tumorgöße eine Reduktion der Nachresektionsrate durch die Anwendung von MarginProbe erreicht werden konnte, allerdings ist der Unterschied nur bei einer Tumorgöße von zwei bis fünf Zentimetern statistisch signifikant ($p = 0,012$). Auch zeigt sich, dass die Anwendung von MarginProbe nicht durch die Tumorgöße beeinflusst wird, so sind die Unterschiede der Nachresektionsraten untereinander nicht signifikant ($p = 0,684$).

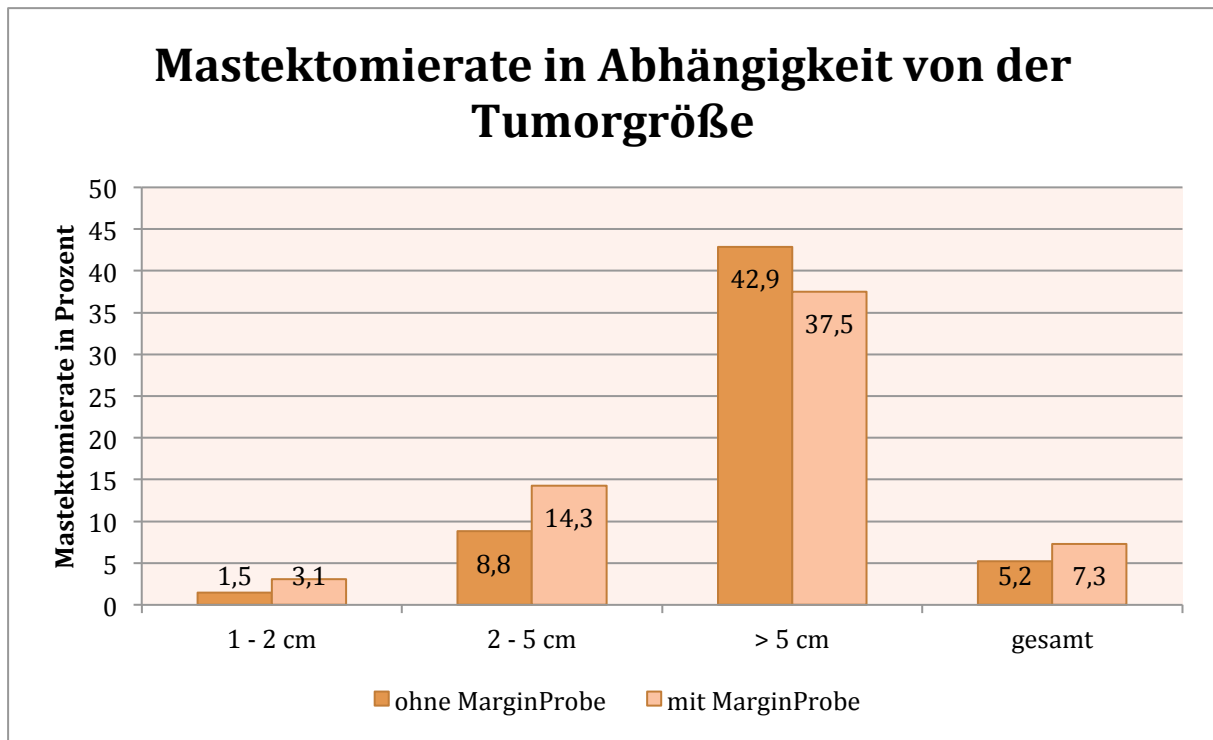


Abbildung 27: Mastektomierate in Abhängigkeit von der Tumorgröße

Mit Zunahme der Tumorgröße steigt auch die Mastektomierate an. Während in den Tumorstadien T1a und T1b keine Patientin mastektomiert werden musste, wurde bei einer Tumorgröße von über fünf Zentimetern bei etwa 40 Prozent der Patientinnen eine Mastektomie durchgeführt. Diese Zunahme ist statistisch signifikant ($p = 0,002$), allerdings in ähnlicher Weise auch ohne die Anwendung von MarginProbe zu beobachten ($p = 0,004$). In beiden Gruppen (mit/ohne MarginProbe operiert) zeigt sich eine etwa gleich hohe, statistisch nicht signifikant unterschiedliche, Mastektomierate ($p > 0,5$ für alle Tumorgrößen).

4.7 Subgruppenanalyse: Alter der Patientinnen

In der mit MarginProbe operierten Gruppe war die jüngste Patientin 24 Jahre alt, die älteste 96 Jahre. Im Mittelwert waren die Patientinnen 60,88 Jahre alt.

In der Vergleichsgruppe, die ohne Anwendung von MarginProbe operiert wurde, war die jüngste Patientin 29 Jahre alt und die älteste 86 Jahre. Im Mittelwert waren die Patienten 60,3 Jahre alt.

Die Altersverteilung zeigt Abbildung 28.

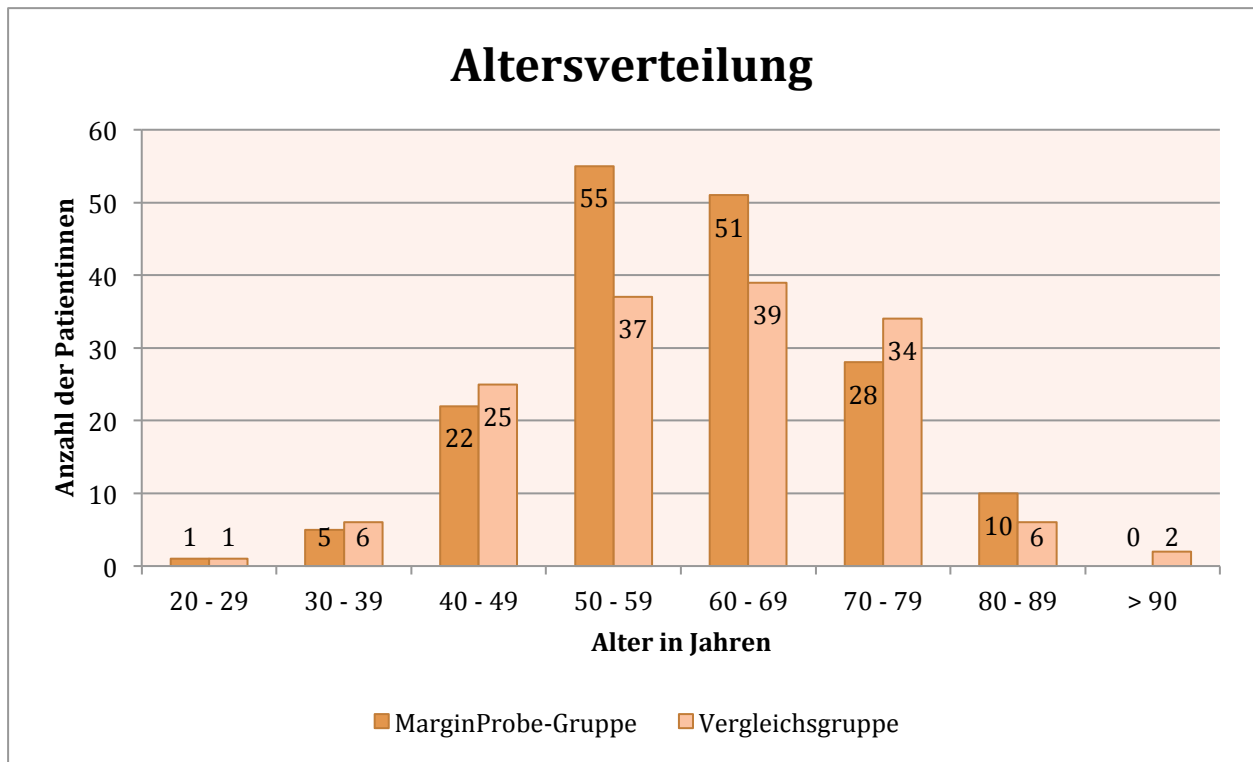


Abbildung 28: Altersverteilung

In der Altersgruppe der Zwanzig- bis Neunundzwanzigjährigen befand sich in der MarginProbe-Gruppe nur eine Patientin, die keine Nachresektion benötigte. Auch in der Gruppe der Dreißig- bis Neununddreißigjährigen musste bei keiner Patientin eine Nachresektion durchgeführt werden. Bei den Vierzig- bis Neunundvierzigjährigen wurde bei vier Patientinnen (16,0 %) eine Nachresektion durchgeführt und bei den Fünfzig- bis Neunundfünfzigjährigen bei sieben Patientinnen (18,9 %). In der Gruppe der Sechzig- bis Neunundsechzigjährigen musste auch bei sieben Patientinnen (18,0 %) nachreseziert werden. Bei den Siebzig- bis Neunundsiebzigjährigen musste bei drei Patientinnen (8,8 %) und bei den Achtzig- bis Neunundachtzigjährigen bei einer Patientin (16,7 %) nachreseziert werden. Bei den über Neunzigjährigen musste bei keiner der beiden Patientinnen eine Nachresektion vorgenommen werden (Abbildung 29).

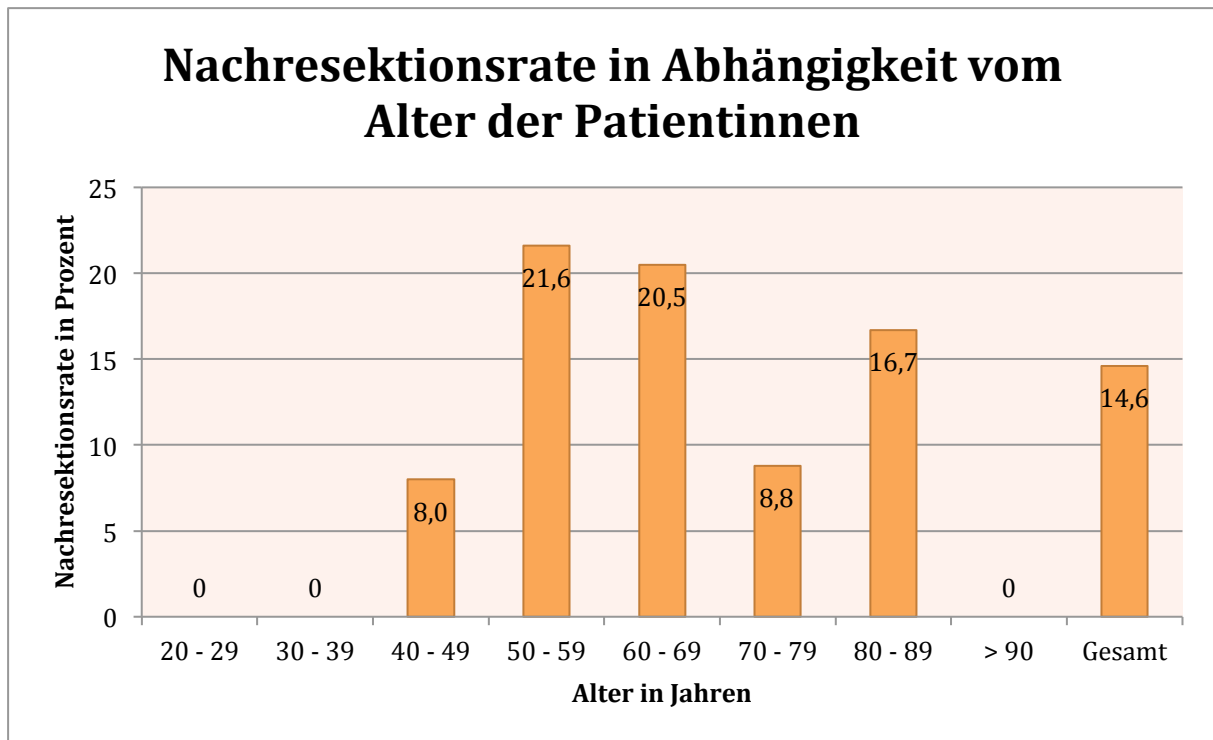


Abbildung 29: Nachresektionsrate in Abhängigkeit vom Alter

Es zeigen sich keine statistisch signifikant unterschiedlichen Nachresektionsraten bezüglich des Alters ($p = 0,856$).

4.8 Subgruppenanalyse: Body-Mass-Index

Aus der Größe und dem Gewicht der Patientinnen wurde der Body-Mass-Index (BMI) nach folgender Formel bestimmt: $\frac{\text{Gewicht in kg}}{(\text{Größe in m})^2}$

Die Gruppierung erfolgte gemäß der Adipositas-Klassifizierung der WHO 2008:¹²³

Tabelle 8: Einteilung der BMI-Werte gemäß der WHO

BMI (in kg/m^2)	Kategorie
< 18,5	Untergewicht
18,5–24,9	Normalgewicht
25,0–29,9	Übergewicht
$\geq 30,0$	Adipositas per magna

Die Verteilung nach BMI zeigt Abbildung 30. Bei vier Patientinnen konnte der BMI nicht errechnet werden, da entweder keine Angaben zu Gewicht, Größe oder beidem dokumentiert waren.

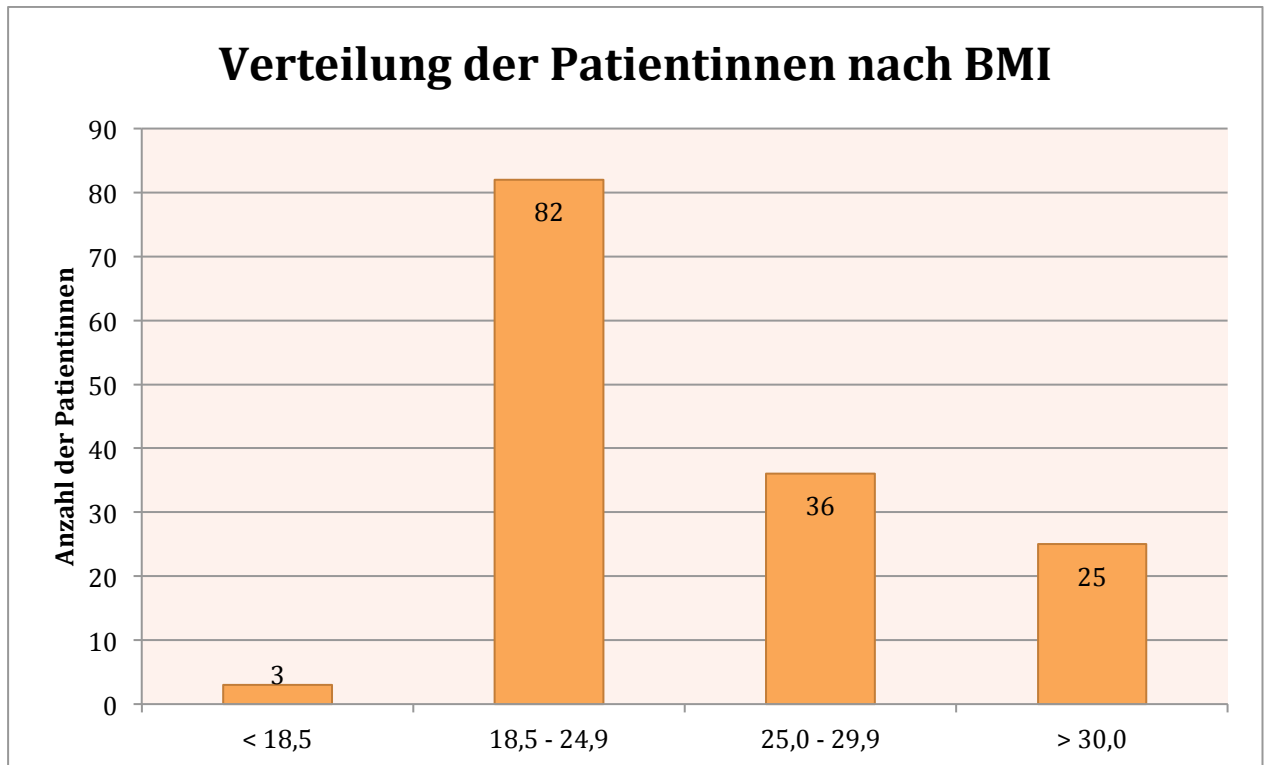


Abbildung 30: Gruppierung der Patientinnen in Abhängigkeit vom BMI

Bei einem BMI von weniger als 18,5 wurde bei keiner der drei betroffenen Patientinnen eine Nachresektion durchgeführt. Bei der Gruppe der Normalgewichtigen wurde bei insgesamt zwölf Patientinnen (14,6 %) eine Nachresektion durchgeführt. Bei den Patientinnen mit einem BMI zwischen 25 bis 29,9 musste bei fünf Patientinnen (13,9 %) und bei den adipösen Patientinnen mit einem BMI größer 30 bei vier Patientinnen (16 %) eine Nachresektion durchgeführt werden (Abbildung 31).

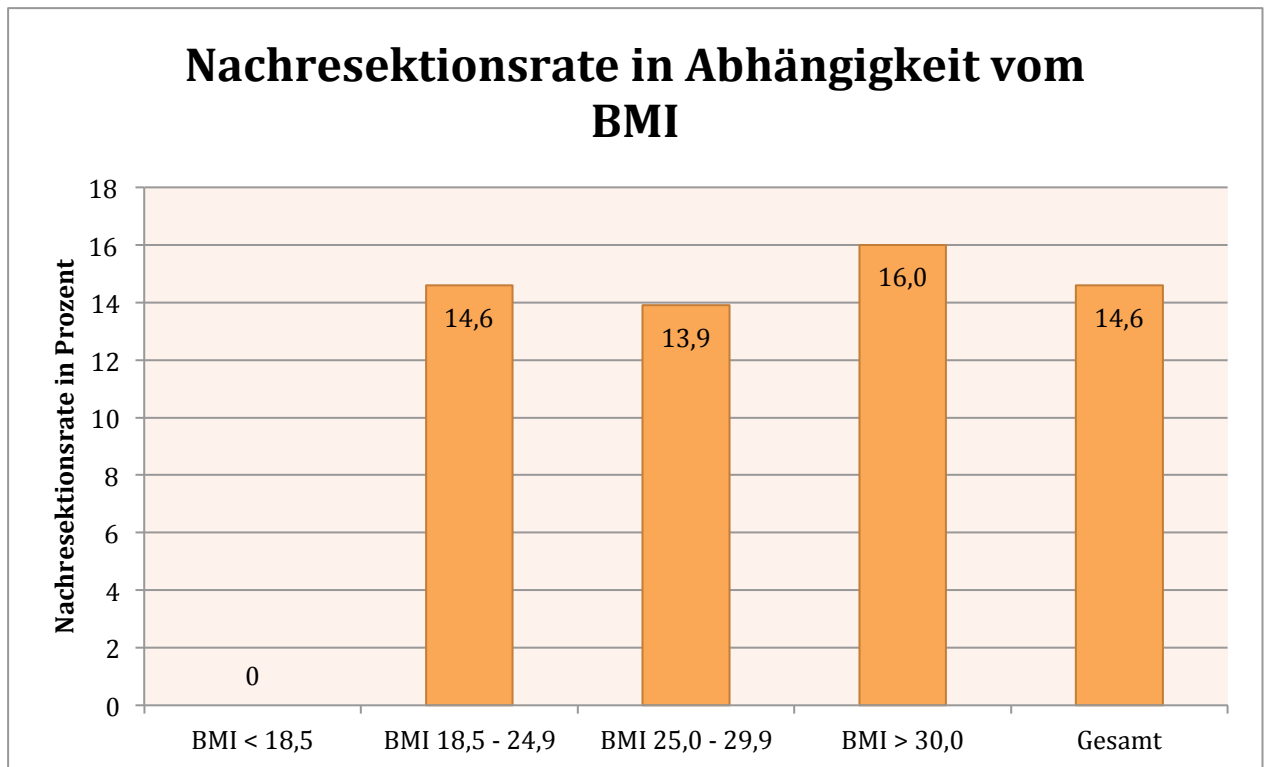


Abbildung 31: Nachresektionsrate in Abhängigkeit vom BMI mit Anwendung von MarginProbe im Vergleich zur Gesamtstudiengruppe

Es zeigen sich keine signifikanten Unterschiede in den Nachresektionsraten bezogen auf den Body-Mass-Index, weder untereinander noch im Vergleich mit der Gesamtgruppe ($p = 0,999$).

4.9 Untersuchung einer Beeinflussung von MarginProbe durch Drahtmarkierung

Bei 59 Patientinnen wurde der nicht palpable Tumor präoperativ sonographisch oder mammographisch durch einen Draht markiert. In 45 Fällen war der Tumor durch die Haut palpabel und 46 Mal wurde eine zusätzliche sonographische Markierung vorgenommen. Einmal gab es keine Angabe über die präoperative Markierung des Tumors.

Bei Patientinnen, bei denen der Tumor präoperativ mit einem Draht markiert wurde, konnte bei 45 Patientinnen (76,3 %) eine Resektion im Gesunden bei der ersten Operation erreicht werden. Bei acht Patientinnen (13,6 %) erfolgte eine Nachresektion. Sowohl die R0- Rate als auch die Nachresektionsraten sind in der drahtmarkierten Gruppe vergleichbar mit der gesamten Studienpopulation, wie Abbildung 32 zeigt (keine Signifikanz, $p = 0,179$).

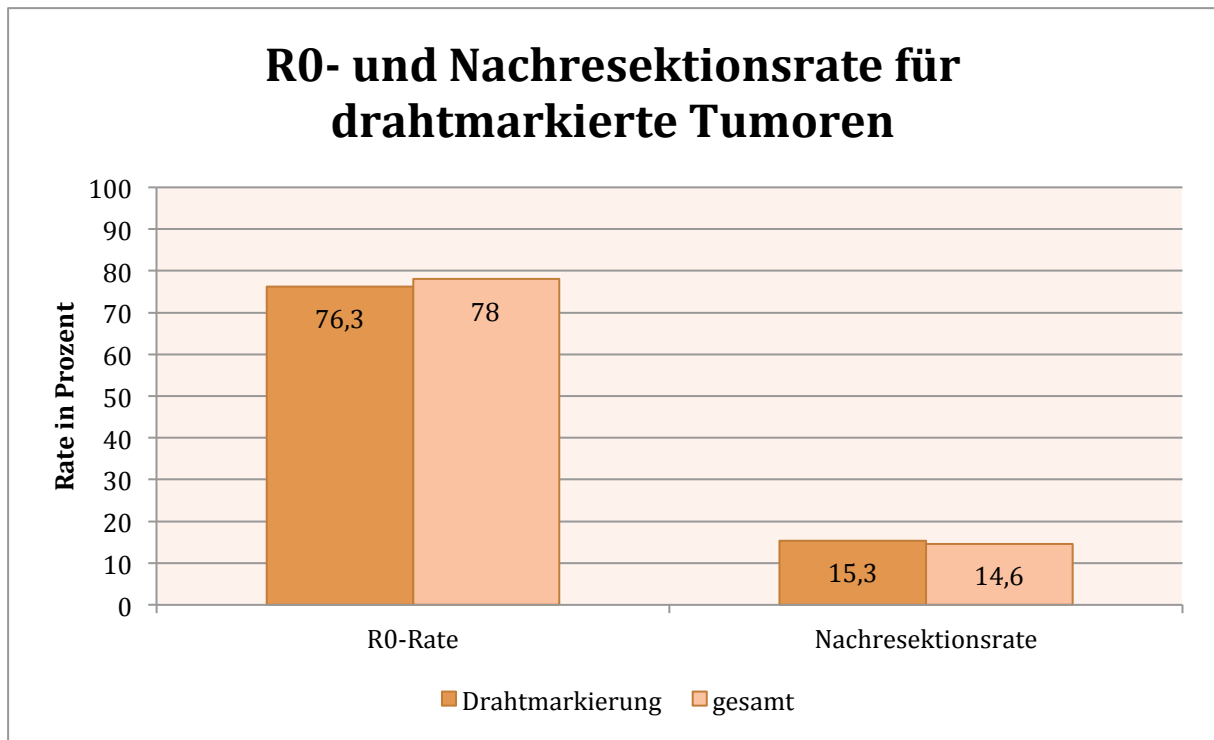


Abbildung 32: R0- und Nachresektionsrate bei drahtmarkierten Tumoren im Vergleich zur Gesamt-Nachresektionsrate

4.10 Entferntes Volumen während der Primäroperation

Im Durchschnitt wurden während der Primäroperation $47,3 \text{ cm}^3$ Gewebe entfernt, wobei $41,3 \text{ cm}^3$ auf das Hauptpräparat und knapp 6 cm^3 auf intraoperative entnommene Nachresektate entfallen. Tabelle 8 zeigt die während der Primäroperation durchschnittlich entnommenen Volumina.

Tabelle 9: Durchschnittliches entferntes Volumen in der Primäroperation

Entferntes Gewebe gesamt	$47,3 \text{ cm}^3$
Hauptpräparat	$41,3 \text{ cm}^3$
Intraoperative Nachresektate basierend auf MarginProbe-Analyse	$1,8 \text{ cm}^3$
Intraoperative Nachresektate basierend auf Schnellschnitt	$4,2 \text{ cm}^3$

5. Diskussion

Die brusterhaltende Operation ist heute die operative Methode der Wahl zur Behandlung des invasiven und präinvasiven Mammakarzinoms.⁵⁵ Da die Methode bei vollständiger Entfernung des Tumors und adäquater adjuvanter Therapie die gleiche Überlebens- und lokoregionäre Rezidivrate zeigt wie die Mastektomie, werden in Deutschland etwa 70 % aller betroffenen Patientinnen unter Erhalt der Brust operiert.²³ Ein Risikofaktor für das Auftreten eines lokoregionären Rezidivs ist das Verbleiben von Tumorresten in der Brust.^{69,70}

Es haben sich zahlreiche direkte sowie indirekte Methoden zur intraoperativen Bestimmung des Schnittrandes etabliert, die teilweise gleichzeitig angewendet werden.

Zur indirekten Bestimmung des Schnittrandes gehören die intraoperative Palpation durch den Operateur sowie die bildgebenden Verfahren, wie die Präparateradiographie und -sonographie sowie die intraoperative Sonographie. Als Goldstandard zur intraoperativen Beurteilung der Schnittränder gilt die Schnellschnittuntersuchung, die jedoch sehr personal- und kostenintensiv ist und außerdem beim DCIS und dem invasiv-lobulären Karzinom an ihre Grenzen stößt.^{107,108}

Als neue Methode zur direkten intraoperativen Bestimmung der Schnittränder wurde MarginProbe entwickelt. Mittels Hochfrequenz-Spektroskopie werden die Zellen an der Oberfläche des Exzidats in Hinsicht auf ihre Malignität beurteilt.

Es konnte gezeigt werden, dass MarginProbe auch im klinischen Alltag zu einer signifikanten Reduktion der Nachresektionsrate von knapp 30 % auf unter 15 % führt. Das entspricht einer relativen Reduktion der Nachresektionsrate von knapp 51 %, womit die Zahlen der bisher durchgeführten Studien bestätigt werden können.^{120,121}

Wie schneidet MarginProbe im Vergleich mit anderen, zurzeit angewandten Methoden zur intraoperativen Schnittrandbeurteilung ab?

Bei der häufig angewandten intraoperativen Schnellschnittuntersuchung werden während der laufenden Operation Gefrierschnitte angefertigt und durch den Pathologen beurteilt. Das Ergebnis wird telefonisch mitgeteilt und bei positiven Schnitträndern kann der Operateur direkt eine Nachresektion durchführen. Die gepoolte Sensitivität liegt bei 83 ± 13 % und die Spezifität bei 95 ± 8 %.¹¹⁰ Durch Anwendung der Schnellschnittuntersuchung kann eine Reduktion der Nachresektionsrate von 66 % bis 71 % erreicht werden.^{110,124} Nachteile dieser Methode sind zum einen der hohe Zeitaufwand, so wird die OP-Zeit durchschnittlich um 27 Minuten verlängert,

und zum anderen das Auftreten von Artefakten durch den Gefriervorgang und damit einhergehend eine gewisse Inkonstanz zum endgültigen pathologischen Ergebnis. Auch wird während der Schnellschnittuntersuchung nur ein kleiner Anteil des Exzidats untersucht, der dann für die endgültige Histologie nicht mehr zur Verfügung steht.¹²⁵ Eine geringe Tumorgröße, neoadjuvante Therapie, Mikrokalzifizierung und eine intraduktale Komponente führen zu einer erhöhten falsch-negativen Rate.¹²⁶

Auch bei der sogenannten Abklatschzytologie (touch preparation cytology) erfolgt intraoperativ eine Beurteilung der Schnittländer durch den Pathologen. D'Halluin hat nach Untersuchung von knapp 400 Patientinnen eine Sensitivität von 88,6 %, eine Spezifität von 92,2 % für die Abklatschzytologie nachweisen können.¹²⁷ Es zeigen sich allerdings große Schwankungen bezüglich des positiven prädiktiven Wertes von 21 % bis zu 74 %, was auf die unterschiedliche Erfahrung des Untersuchers zurückzuführen ist.¹²⁵ Die Methode funktioniert bei invasiven Karzinomen, genauso wie beim DCIS.¹¹¹ Allerdings wurden die meisten falsch-negativen Ergebnisse bei Tumoren mit einer In-situ-Komponente beobachtet.¹¹⁰ Auch kann nur eine Aussage über Zellen direkt an der Oberfläche getroffen werden. Esbona hat in einer Review-Arbeit mit über 2200 untersuchten Tumoren (invasiv und präinvasiv) eine signifikante Reduktion der Nachresektionsrate von 68 % zeigen können.¹¹⁰ Die Anwendung dauert im Schnitt etwa 10 Minuten.¹²⁷ Somit ist die Abklatschzytologie eine kosteneffektive und wenig zeitaufwendige Möglichkeit der intraoperativen Schnitttrandbeurteilung und bezüglich der Reduktion der Nachresektionsrate der intraoperativen Schnellschnittuntersuchung gleichzusetzen.

Manche Autoren empfehlen die gleichzeitige Anwendung von Abklatschzytologie und Schnellschnitt, wodurch eine R0-Rate von 89–91 % erreicht werden soll.^{110,128}

Sowohl die intraoperative Schnellschnittuntersuchung als auch die Abklatschzytologie sind etablierte und effektive Methoden zur Reduktion der Nachresektionsrate. Allerdings sind sie zeitaufwendig und sehr von der Erfahrung des Untersuchers abhängig. Ebenso müssen auch die strukturellen Voraussetzungen gegeben sein (z. B. Pathologisches Institut im Haus), um die Untersuchung durchführen zu können. Ein großer Nachteil der Schnellschnittuntersuchung ist auch die Limitation auf invasive Karzinome und die eingeschränkte Beurteilbarkeit in die Tiefe bei der Abklatschzytologie.

Eine andere Methode zur intraoperativen Schnittrandbeurteilung ist die Präparateradiographie, die in der Regel beim intraduktalen Carcinoma in situ Anwendung findet, allerdings nur indirekte Rückschlüsse auf den Schnittrand zulässt. Der Mikrokalk, bzw. der bei der stereotaktischen Vakuumbiopsie gelegte Clip, werden präoperativ mammographisch mit einem Draht markiert. Intraoperativ werden die Schnittränder des Exzidats durch den Radiologen mittels Präparateradiographie beurteilt und dem Operateur telefonisch mitgeteilt. Während Lee und Carter die alleinige Präparateradiographie zur Beurteilung der Schnittränder als insuffizient erachteten, da bei 44 % der radiologisch als negativ eingeschätzte Schnittrand sich in der Histologie als positiv herausstellte, konnten Buggi et al. eine Nachresektionsrate von 10,3 % erreichen.^{129,130} Allerdings wurde dafür in der intraoperativen Mammographie ein Abstand von 15 Millimetern zwischen Tumor und Schnittrand gefordert. Das dürfte einem relativ großen Resektionsvolumen entsprechen, was in dieser Studie allerdings nicht erfasst wurde. Zu beachten ist, dass nur eine zweidimensionale Aufnahme des entnommenen Gewebes angefertigt wird, wodurch es zur verzerrten Darstellung der Schnittränder kommen kann. Außerdem können kleine Läsionen genauso wie nicht kalzifizierte Anteile durch das Röntgen nicht identifiziert werden.¹²⁵

Chagpar et al. haben bei 109 Patientinnen mit einem DCIS die Präparateradiographie mit einer makroskopischen Beurteilung durch den Pathologen kombiniert und konnten dadurch bei 84 % der Patientinnen durch eine intraoperativ durchgeführte Nachresektion eine ursprüngliche R1-Resektion in eine R0-Resektion umwandeln.¹³¹ Das entnommene Gewebe wurde zunächst wie oben beschrieben zur Lokalisation der Läsion geröntgt. Danach wurden drei bis fünf Millimeter dicke Schnitte angefertigt, die sowohl nochmals radiographisch als auch makroskopisch durch den Radiologen untersucht wurden. Von 109 Patientinnen wurde bei 59 Patientinnen intraoperativ ein positiver oder zu knapper Schnittrand diagnostiziert. Bei 44 Patientinnen wurde direkt eine Nachresektion durchgeführt, wodurch bei 37 Patientinnen in der endgültigen Histologie ein R0-Status erreicht werden konnte. Allerdings wurden von den 15 Patientinnen, bei denen trotz intraoperativ positivem Schnittrand keine Nachresektion durchgeführt wurde, bei zehn Patientinnen (67 %) in der endgültigen Histologie ebenso ein freier Schnittrand diagnostiziert. Auch die falsch negative Rate lag in dieser Studie bei über 34 %. Insgesamt konnte durch die Kombination von Präparateradiographie und makroskopischer Beurteilung durch den Pathologen eine Nachresektionsrate von 29 % erreicht werden. Trotz der recht aufwendigen Untersuchung kann weder die Nachresektionsrate, noch die Anzahl der falsch positiven und falsch negativen Patientinnen in dieser Studie überzeugen, so dass die

Beurteilung des Schnittrandes in dieser Kombination von Schnellschnitt und radiologischer Untersuchung der geschnittenen Präparate keinen Einzug in den klinischen Alltag gefunden hat.

Obwohl die Ultraschalluntersuchung in der Diagnostik des Mammakarzinoms routinemäßig durchgeführt wird, findet die intraoperative Sonographie erst seit kurzem in den Leitlinien Erwähnung. Eggemann et al. haben eine Studie mit knapp 500 Patientinnen zur Evaluation des intraoperativen Ultraschalls durchgeführt und konnten eine ähnliche Reduktion der Nachresektionsrate wie durch die Anwendung von MarginProbe erreichen.¹³² Bei dieser Technik findet keine präoperative Drahtmarkierung des (nicht palpablen) Tumors statt. Anstelle dessen wird im OP-Saal der Tumor prä- und intraoperativ per Ultraschall dargestellt. Und auch die Präparatesonographie wird durch den Operateur selbst durchgeführt. Die OP-Zeit verlängert sich im Schnitt um vier Minuten.¹³³ Die Schnittränder in der Kontrollgruppe wurden mittels Palpation beurteilt, ohne andere Methoden zur intraoperativen Schnittrandbeurteilung, wie z. B. den Schnellschnitt, zusätzlich einzusetzen. Es konnte eine Reduktion der Nachresektionsrate von 52,6 % (signifikant für palpable Tumoren) bzw. 50,8 % (nicht signifikant für nicht palpable Tumoren) erreicht werden. Auch Krekel et al. konnten innerhalb einer prospektiven und randomisierten Studie, allerdings bei einer kleineren Anzahl an Patientinnen (134 Patientinnen), eine signifikante Reduktion der Nachresektionsrate von knapp 61 % von 28 % auf 11 % durch die Anwendung des intraoperativen Ultraschalls gegenüber der alleinigen Beurteilung durch Palpation des Operateurs erreichen. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass durch den Einsatz des intraoperativen Ultraschalls weniger Gewebe entnommen wurde als in der Kontrollgruppe.¹³³ Allerdings ist die Sensitivität dieser Methode bei invasiv-lobulären Karzinomen ebenso wie bei einer intraduktalen Komponente signifikant reduziert, was insofern verständlich ist, da sowohl das invasiv-lobuläre Karzinom als auch das DCIS sonographisch schlechter darstellbar sind.^{132,134}

Der intraoperative Ultraschall ist eine weitere gute, kostengünstige und wenig zeitaufwendige Methode zur intraoperativen Beurteilung der Schnittränder. Der Operateur kann schon in vivo den Tumor beurteilen und kann durch die Operation geleitet werden. Dadurch, dass die Präparatesonographie im OP-Saal angewendet werden kann, umgeht man den Umweg über eine dritte Person, so dass eine eventuelle Nachresektion sehr gezielt erfolgen kann. Allerdings wird durch diese Methode der Schnittrand nur indirekt beurteilt. Beim DCIS (begleitend oder alleine) sowie beim invasiv-lobulären Karzinom stößt der Ultraschall an seine Grenzen und die Anwendung ist nur eingeschränkt möglich.

MarginProbe detektiert nicht nur invasive Karzinome, sondern auch präinvasive Formen wie das DCIS, dessen intraoperative Schnittrandbeurteilung durch die segmentförmige Ausbreitung und die schwierige Abgrenzbarkeit zum gesunden Gewebe erschwert ist und bisher nur indirekt durch die Präparateradiographie möglich war. So zeigt sich beim reinen DCIS ohne Anteile eines invasiven Karzinoms eine statistisch signifikant höhere Nachresektionsrate im Vergleich zur Gesamtgruppe (61,1 % versus 29,7 %). Zwar zeigt sich auch in der Gruppe der mit MarginProbe Operierten eine erhöhte Rate an Nachresektion im Vergleich zur Gesamtgruppe (23,1 % versus 14,6 %), allerdings ist dieser Unterschied statistisch nicht signifikant.

Durch die Anwendung von MarginProbe konnte auch bei Patientinnen, die nur von einem DCIS betroffen sind eine deutliche, allerdings aufgrund der niedrigen Fallzahlen knapp nicht signifikante ($p = 0,067$) Reduktion der Nachresektionsrate um gut 51 % von 61 % auf 23 % erreicht werden. Unsere Zahlen sind vergleichbar mit denen der erst kürzlich veröffentlichten Studie von M. Thill et al., in der bei reinem DCIS eine Reduktion der Nachresektionsrate um 56 % von 39 % auf 17 % erreicht werden konnte. Aufgrund der größeren Anzahl der analysierten Patientinnen war dieser Unterschied signifikant.¹²²

Bei der weiteren Analyse der Nachresektionsraten bei unterschiedlichen Tumormorphologien konnte nur bei den invasiv-duktalem Karzinomen eine signifikante Reduktion der Nachresektionsrate erreicht werden, wobei die Nachresektionsrate bei den invasiv-duktalem Karzinomen generell niedriger ist, als im Vergleich zur Gesamtgruppe.

Die Schnittränder des invasiv-lobulären Karzinoms sind aufgrund ihres lobulären Wachstumsmusters schwierig durch Palpation oder Schnellschnittuntersuchung beurteilbar, was sich in beiden Studiengruppen auch in der höheren Nachresektionsrate im Vergleich zur Gesamtgruppe zeigt. Durch die Anwendung von MarginProbe konnte zwar eine deutliche, allerdings nicht signifikante, Reduktion der Nachresektionsrate um knapp 49 % erreicht werden, was wahrscheinlich wieder den niedrigen Patientinnenzahlen geschuldet ist.

Auffällig hoch sind die Nachresektionsraten beim invasiv-duktalem Karzinom mit gleichzeitig bestehender intraduktaler Komponente. Hier kam es durch die Anwendung von MarginProbe zu keiner Reduktion der Nachresektionsrate, wie man aufgrund der übrigen Ergebnisse hätte erwarten können. Woran liegt das? Eine mögliche Fehlerquelle könnte die zum Teil sehr unterschiedliche Reaktion des Operateurs auf das Messergebnis sein. Während einige Operateure

bei einem positiven Messergebnis regelhaft nachresezierten, erfolgte bei anderen keine Reaktion. Die Nachresektionsrate bei positivem Messergebnis von MarginProbe reicht von 18 bis 89 %. Das mag an der verschiedenen Akzeptanz von MarginProbe liegen oder auch an dem Glauben an das eigene operative Können. Gerade bei begleitenden intraduktalen Anteilen wird die tatsächliche Tumorgröße häufig unterschätzt, was einen unabhängigen Risikofaktor für eine R1-Resektion darstellt.¹³⁵ Da die Bereitschaft zur Nachresektion bei einem vorher als klein eingestuften invasiv-duktalem Karzinom geringer ist als z. B. beim invasiv-lobulären Karzinom oder bekanntem DCIS, mag in dieser Gruppe der Fehler von größerer Bedeutung sein.

MarginProbe scheint nicht durch andere Faktoren, wie z. B. Tumorgrading, Brustdrüsendichte, Tumorgröße oder Alter und Gewicht der Patientin, beeinflusst zu werden. So zeigen sich keine signifikanten Unterschiede der Nachresektionsraten in den untersuchten Subgruppen: Insgesamt zeigen sich keine signifikanten Unterschiede in der Nachresektionsrate bei unterschiedlich differenzierten Tumoren, auch im Vergleich zur Gesamtgruppe. Bei den schlecht differenzierten Tumoren zeigt sich zwar eine verminderte, statistisch nicht signifikante, Nachresektionsrate im Vergleich zum Gesamtkollektiv, allerdings zugunsten einer leicht, jedoch auch nicht signifikant, erhöhten Mastektomierate.

Es ist bekannt, dass mit zunehmender Brustdrüsendichte das Risiko für eine weitere Operation signifikant ansteigt.¹³⁶ Auch in der MarginProbe-Gruppe zeigt sich mit zunehmender Brustdrüsendichte ein Anstieg der Nachresektionsrate sowie der Mastektomierate (ebenso wie bei den nicht mit MarginProbe untersuchten). Dieser Unterschied ist nicht signifikant, auch nicht im Vergleich zur Gesamtnachresektionsrate, woraus man schlussfolgern kann, dass MarginProbe nicht durch dichtes Brustdrüsengewebe beeinflusst wird.

Es zeigt sich, dass MarginProbe nicht durch die Tumorgröße beeinflusst wird, so sind die Unterschiede der Nachresektionsraten in den unterschiedlichen Tumorstadien untereinander nicht signifikant ($p = 0,684$). Im Vergleich zu der ohne MarginProbe operierten Gruppe zeigt sich unabhängig von der Tumorgröße eine Reduktion der Nachresektionsrate zwischen 17 % und 78 %, die aufgrund der relativ kleinen Patientinnenzahlen allerdings nur in der Gruppe mit Tumoren von zwei bis fünf Zentimetern statistisch signifikant ist.

Auch das Alter oder das Gewicht der Patientinnen spielen offenbar keine Rolle bei der Anwendung von MarginProbe, so zeigen sich keine signifikanten Unterschiede der

Nachresektionsraten in den verschiedenen Gruppen oder im Vergleich mit der Gesamtnachresektionsrate.

Ob der Tumor mit einem Draht markiert wurde, beeinflusst das Messergebnis nicht, so zeigen sich vergleichbare Nachresektionsraten in beiden Gruppen.

Im Durchschnitt wurden durch die Anwendung von MarginProbe 1,8 cm³ (3,8 %) mehr Brustdrüsengewebe entfernt. Allerdings sagen Durchschnittswerte wenig über das kosmetische Ergebnis bei der einzelnen Patientin aus. Da keine Patientinnenbefragungen oder Untersuchungen bezüglich des kosmetischen Ergebnisses durchgeführt wurden, kann bei diesem Studiendesign wenig über das tatsächliche Ergebnis ausgesagt werden. Rivera et al. haben gezeigt, dass es durch die Anwendung von MarginProbe zu keinen signifikanten Unterschieden im kosmetischen Ergebnis kommt.¹²¹ Da in dieser Studie durchschnittlich 8,5 Kubikzentimeter zusätzliches Gewebe entnommen wurden, also mehr als viermal so viel wie bei uns mit 1,8 Kubikzentimetern, kann man davon ausgehen, dass auch bei uns keine relevanten Unterschiede im kosmetischen Ergebnis feststellbar wären. Allerdings wurde bei Rivera et al. insgesamt mehr Volumen entfernt (47,3 cm³ vs. 87,5 cm³).

Negativ anzumerken sind die hohen Kosten des Gerätes und insbesondere der Sonden. Außerdem handelt es sich um Einwegsonden, wodurch viel Abfall anfällt. Da zurzeit für das reine DCIS nach den deutschen Leitlinien ein Sicherheitsabstand von zwei Millimetern gefordert wird, zeigt MarginProbe mit einer Messtiefe von einem Millimeter hier eine gewisse Limitation.

Mögliche Fehlerquellen und Nachteile dieser Studie liegen zum einen bei der relativ kleinen Studienpopulation, die zur genauen Analyse der Subgruppen nicht ausreichend war. Auch gibt es in Bezug auf die Anwendung von MarginProbe viele Variable: Die Anzahl der intraoperativ durchgeführten Messzyklen lag allein im Ermessen des Operateurs. Da sie nicht dokumentiert wurden, konnten sie im Nachhinein nicht eruiert werden. Bei der relativ großen Anzahl von Operateuren kann man annehmen, dass es hier zu erheblichen Schwankungen kam. Vom Hersteller empfohlen sind fünf bis acht Messzyklen pro Seite, die in dieser Studie sicher nicht immer eingehalten wurden. Da MarginProbe in einem Durchmesser von sieben Millimetern misst, liegt es nahe, dass mit Zunahme der durchgeführten Messzyklen auch die Sensitivität steigt. Auch die schon erwähnten unterschiedlichen Reaktionen auf das Messergebnis stellen eine mögliche Fehlerquelle dar. In folgenden Studien sollten diese Variablen besser standardisiert werden.

Ebenso ist die Frage nicht abschließend geklärt, warum in dieser Studie die Nachresektionsrate beim invasiv-duktalem Karzinom mit Begleit-DCIS entgegen den Erwartungen nicht durch MarginProbe beeinflusst wurde; hier sollten weitere Untersuchungen folgen.

Zusammenfassend kann man sagen, dass die Anwendung von MarginProbe nicht durch Faktoren wie Tumorgrading, Tumorgröße, Brustdrüsendichte, Alter, BMI oder präoperative Drahtmarkierung des Tumors limitiert ist. MarginProbe erkennt invasive Karzinome, ebenso wie präinvasive Formen. Es ist überall verfügbar und mit wenig Zeitaufwand durchführbar. Die Anwendung ist nicht von der Erfahrung des Untersuchers abhängig. Auch ist der Operateur nicht auf die Zusammenarbeit mit anderen Fachrichtungen angewiesen. Mit einem durchschnittlich mehr entfernten Volumen von nur 1,8 Kubikzentimetern konnte eine Reduktion der Nachresektionsrate um 51 % erreicht werden.

Gerade bei Tumoren wie dem DCIS oder dem invasiv-lobulären Karzinom, bei denen andere direkte Methoden der Schnitttrandbeurteilung, wie der intraoperative Schnellschnitt, an ihre Grenzen stoßen und bei denen nur die indirekte Beurteilung durch bildgebende Verfahren möglich ist, stellt MarginProbe eine weitere Methode zur intraoperativen Schnitttrandbeurteilung dar.

6. Literatur

- ¹ Krebs in Deutschland 2007/2008, Zentrum für Krebsregisterdaten, 8. Auflage. Robert-Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. 2012.
- ² Kreienberg, R., Albert, U.-S., Follmann, M., Kopp, I., Kühn, T., Wöckel, A., Zemmler, T., et al.: Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. AWMF-Register-Nummer: 032 – 045OL, 2012.
- ³ Todesursachenstatistik 2011, Fachserie 12, Reihe 4. Statistisches Bundesamt Wiesbaden.
- ⁴ Weiss, J.R., Moysich, K.B., Swede, H.: Epidemiology of male breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005; 14 (1): 20–26.
- ⁵ Kreienberg, R., Jonat, W., Vol, T., Möbus, V., Alt, D.: Management des Mammakarzinoms. 3. Auflage. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2006.
- ⁶ Baltzer, J., Friese, J., Graf, M., Wolff, F.: Praxis der Gynäkologie und Geburtshilfe, Das komplette Praxiswissen in einem Band. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2004.
- ⁷ Beral, V., Bull, D., Pirie, K., Reeves, G., et al.: Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. *The Lancet Oncology.* 2012; 13 (11): 1141–1151.
- ⁸ Shapiro, S., Strax, P., Venet, L., Fink, R.: The search for risk factors in breast cancer. *Am J Public Health Nations Health.* 1968; 58 (5): 820–835.
- ⁹ Calle, E.E., Rodriguez, C., Walker-Thurmond, K., Thun, M.J.: Overweight, obesity, and mortality from cancer in prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med.* 2003; 348 (17): 1625–1638.
- ¹⁰ Reeves, G.K., Pirie, K., Beral, V., Green, J., Spencer, E., Bull, D.: Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study. *BMJ.* 2007; 335: 1134.
- ¹¹ Beral, V., Bull, D., Doll, R., Key, T., Peto, R., Reeves, G.: Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52 705 women with breast cancer and 108 411 women without breast cancer. *The Lancet.* 1997; 350 (9084): 1047–1059.
- ¹² Rosenberg, L., Zhang, Y., Coogan, P.F., Strom, B.L., Palmer, J.R.: A Case-Control Study of Oral Contraceptive Use and Incident Breast Cancer. *Am J Epidemiol.* 2009; 169: 473–479.
- ¹³ Romineu I., Berlin J.A., Golditz, G.: Oral contraceptives and breast cancer: review and metaanalysis. *Cancer.* 1990; 66: 2253–2263.

- ¹⁴ Thomas D.B.: Oral contraceptives and breast cancer. Review of the epidemiologic literature. *Contraception*. 1991; 43: 597–642.
- ¹⁵ IARC monographs programme finds combined estrogen-progestogen contraceptive and menopausal therapy are carcinogenic to humans. IARC, 2005; http://www.iarc.fr/ENG/Press_Releases/pr167a.html.
- ¹⁶ Kahlenborn C., Modugno F., Potter D.M., Severs W.B.: Oral contraceptive use as a risk factor for premenopausal breast cancer: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2006; 81 (10): 1290–1302.
- ¹⁷ Grabrick, D.M., Hartmann, L.C., Cerhan, J.R.: Risk of breast cancer with oral contraceptive use in women with a family history of breast cancer. *JAMA*. 2000; 284: 1791–1798.
- ¹⁸ Kumle, M., Weiderpass, E., Braaten, T., Persson, I., Adami, H.O., Lund, E.: Use of oral contraceptives and breast cancer risk: the Norwegian-Swedish Women's Lifestyle and Health Cohort Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2002; 11: 1375-1381.
- ¹⁹ Miki, Y., Swensen, J., Shattuck-Eidens, D., Futreal, P.A., Harshman, K., Tavtigian, S., Liu, Q., Cochran, C., Bennett, L.M., Ding, W., et al.: A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science*. 1994; 266 (5182): 66–71.
- ²⁰ Antoniou, A., Pharoah, P.D., Narod, S., Risch, H.A., Exfjord, J.E., Hopper, J.L., Loma, N., Olsson, H., Johannsson, O., Borg, A., Pasini, B., Radice, P., Manoukian, S., Eccles, D.M., Tang, N., Olah, E., Anton-Culver, H., Warner, E., Lubinski, J., Gronwald, J., Gorski, B., Tulinius, H., Thoriacius, S., Eerola, H., Nevanlinna, H., Syrjoski, K., Kallioniemi, O.P., Thompson, D., Evans, C., Peto, J., Lalloo, F., Evans, D.G., Easton, D.F.: Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet*. 2003; 72 (5): 1117–1130.
- ²¹ Goldberg J. I., Borgen P. I.: Breast cancer susceptibility testing: past, present and future. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2006; 6 (8): 1205–1214.
- ²² Beral, V., Bull, D., Doll, R., Peto, R., Reeves, G., Skegg, D., Colditz, G., Hulka, B., La Vecchia, C., Magnusson, C., Muller, A., Peterson, B., Pike, M., Thomas, D., Van Leeuwen, M., et al., Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer: Alcohol, tobacco and breast cancer – collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58 515 women with breast cancer and 95 067 women without the disease. *Br J Cancer*. 2002; 87 (11): 1234–1245.
- ²³ Janni, W., Gerber, B., Sommer, H., Untch, M., Krause, A., Dian, D., Runnebaum, I., Rack, B., Frise, K.: Therapie des primären, invasiven Mammakarzinoms. *Deutsches Ärzteblatt*. 2005;102 (41): A2795–A2804.
- ²⁴ Fitzgibbons, P.L., Page, D.L., Weaver, D., Thor, A.D., Allred, D.C., Clark, G.M., Ruby, S.G., O'Malley, F., Simpson, J.F., Connolly, J.L., Hayes, D.F., Edge, S.B., Lichter, A., Schnitt, S.J.: Prognostic Factors in Breast Cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med*. 2000; 124: 966–978.

- ²⁵ Dronkers, D.J., Hendriks, J.H.C.L., Holland, R., Rosenbusch, G.: Radiologische Mammadiagnostik. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 1999.
- ²⁶ Kolb, T.M., Lichy, J., Newhouse, J.H.: Comparison of the performance of screening mammography, physical examination and breast US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27,825 patient evaluations. *Radiology*. 2002; 225 (1): 165–175.
- ²⁷ Albert U.S., und die Mitglieder der Planungskommission und Arbeitsgruppenleiter der Konzentrierten Aktion Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland: Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland, 1. Aktualisierung 2008. München: Zuckschwerdt Verlag, 2008.
- ²⁸ Michaelson, J. S., Satija, S., Kopans, D., Moore, R., Silverstein, M., Comegno, A., Hughes, K., Taghian, A., Powell, S., Smith, B.: Gauging the impact of breast carcinoma screening in terms of tumor size and death rate. *Cancer*. 2003; 98 (10): 2114–2124.
- ²⁹ Engel, J., Kerr, J., Schlesinger-Raab, A., Sauer, H., Holzel, D.: Quality of life following breast-conserving therapy or mastectomy: results of a 5-year prospective study. *Breast J*. 2004; 10 (3): 223–231.
- ³⁰ Albert, U.S., Koller, M., Wagner, U., Schulz, K. D.: Survival chances and psychological aspects of quality of life in patients with localized early stage breast cancer. *Inflamm Res*. 2004; 53 (2): 136–141.
- ³¹ Duffy, S. W., Tabar, L., Olsen, A. H., Vitak, B., Allgood, P. C., Chen, T. H., Yen, A. M., Smith, R. A.: Absolute numbers of lives saved and overdiagnosis in breast cancer screening, from a randomized trial and from the Breast Screening Programme in England. *J Med Screen*. 2010; 17 (1): 25–30.
- ³² Yang, W., Dempsey, P.J.: Diagnostic breast ultrasound: current status and further directions. *Radiol Clin North Am*. 2007; 45 (5): 845–861.
- ³³ Nothacker, M., Duda, V., Hahn, M., Warm, M., Degenhardt, F., Madjar, H., Weinbrenner, S., Albert, U.S.: Early detection of breast cancer: benefits and risks of supplemental breast ultrasound in asymptomatic women with mammographically dense breast tissue. A systematic review. *BMC Cancer*. 2009; 9: 335.
- ³⁴ Jackson, V.P., Reynolds, H.E., Hawes, D.R.: Sonography of the breast. *Semin Ultrasound CT MR*. 1996; 17 (5): 460–475.
- ³⁵ NICE. National Institute for Clinical Excellence (NICE): Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment. 2009.
- ³⁶ Madjar, H., Ohlinger, R., Mundinger, A., Watermann, D., Frenz, J., Bader, W., Schulz-Wendlandt, R., Degenhardt, F.: BI-RADS analoge DEGUM Kriterien von Ultraschallbefunden der Brust – Konsensus des Arbeitskreises Mammasonographie der DEGUM. *Ultraschall in Med*. 2006; 27: 374–379.
- ³⁷ Heywang-Köbrunner, S.H., Hacker, A., Sedlacek S.: Magnetic resonance imaging: the evolution of breast imaging. *Breast*. 2013; 2: 77–82.

- ³⁸ Houssami, N., Ciatto, S., Macaskill, P., Lord, S. J., Warren, R. M., Dixon, J. M., Irwig, L.: Accuracy and surgical impact of magnetic resonance imaging in breast cancer staging: systematic review and meta-analysis in detection of multifocal and multicentric cancer. *J Clin Oncol.* 2008; 26 (19): 3248–3258
- ³⁹ Mariscotti, G., Houssami, N., Durando, M., Bergamasco, L., Campanino, P.P., Ruggieri, C., Regini, E., Luparia, A., Bussone, R., Sapino, A., Fonio, P., Gandini, G.: Accuracy of mammography, digital breast tomosynthesis, ultrasound and MR imaging in preoperative assessment of breast cancer. *Anticancer Res.* 2014; 34 (3): 1219–1225.
- ⁴⁰ Houssami, N., Turner, R., Morrow, M.: Preoperative magnetic resonance imaging in breast cancer: meta-analysis of surgical outcomes. *Ann Surg.* 2013; 257 (2): 249–255.
- ⁴¹ Houssami, N., Turner, R., Macaskill, P., Turnbull, L.W., McCready, D.R., Tuttle, T.M., Vapiwala, N., Solin, L.J.: An individual person data meta-analysis of preoperative magnetic resonance imaging and breast cancer recurrence. *J Clin Oncol.* 2014; 32 (5): 382–401.
- ⁴² Frank, G.A., Danilova, N.V., Andreeva, Iulu, Nefedova, N.A.: WHO classification of tumors of the breast, 2012. *Arkh Patol.* 2013 Mar–Apr; 75 (2): 53–63.
- ⁴³ Remmele, W. *Pathologie. Band 4.* Berlin, Heidelberg: Springer Verlag, 1999.
- ⁴⁴ Martinez, V., Assopardi, J.G.: Invasive lobular carcinoma of the breast: incidence and variants. *Histopathology.* 1979; 3: 467–488
- ⁴⁵ WHO. World Health Organization. Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. In: Tavassoli F.A., Devilee P., eds. IARC Press. 2003; Lyon: 9–112.
- ⁴⁶ Fisher, E.R., Gregorio, R.M., Fisher, B.: The pathology of invasive breast cancer. *Cancer.* 1975; 36: 1–85.
- ⁴⁷ Ellis, I.O., Galea, M., Bronghton, N., Locker, A., Blamey, R.W., Elston, C.W.: Pathological prognostic factors in breast cancer. II. Histological type. Relationship with survival in a large study with long-term follow up. *Histopathology.* 1992; 20: 479–489.
- ⁴⁸ O'Malley B.A., Pinder S.E.: *Breast Pathology.* Philadelphia PA: Churchill Livingstone Elsevier, 2006.
- ⁴⁹ Elston, C.W., Ellis, I.O.: Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology.* 1991; 19 (5): 403–410.
- ⁵⁰ Bässler, R., Böcker, W., Hermanek, P., Pickartz, H., Prechtel, K., Schauer, A., Schnürch, H.G., Stegner, H.E.: Die gegenwärtige Situation des Grading beim Mammakarzinom. *Pathologie.* 1992; 13: 130–134.
- ⁵¹ Hammond, M.E., Hayes, D.F., Dowsett, M., Allred, D.C., Hagerty, K.L., Badve, S., Fitzgibbons, P.L., Francis, G., Goldstein, N.S., Hayes, M., Hicks, D.G., Lester, S., Love, R.,

Mangu, P.B., McShane, L., Miller, K., Osborne, C.K., Paik, S., Perlmutter, J., Rhodes, A., Sasano, H., Schwartz, J.N., Sweep, F.C., Taube, S., Torlakovis, E.E., Valenstein, P., Viale, G., Visscher, D., Wheeler, T., Williams, R.B., Wittliff, J.L., Wolff, A.C.: American Society of Clinical Oncology/College Of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010; 28 (16): 2784–2795.

⁵² Wolff, A. C., Hammond, M.E., Schwartz, J.N., Hagerty, K.L., Allred, D.C., Cote, R.J., Dowsett, M., Fitzgibbons, P.L., Hanna, W.M., Langer, A., McShane, L.M., Paik, S., Pegram, M.D., Perez, E.A., Press, M.F., Rhodes, A., Sturgeon, C., Taube, S.E., Tubbs, R., Vance, G.H., van de Vijver, M., Wheeler, T.M., Hayes, D.F.: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2007; 25 (1): 118–145.

⁵³ Wittekind, C., Meyer, H.-J.: *TNM-Klassifikation maligner Tumoren.* 7. Auflage. Weinheim: Wiley-VCH Verlag, 2010.

⁵⁴ Atkins, H., Hayward, J.L., Klugman, D.J., Wayte, A.B.: Treatment of early breast cancer: a report after ten years of clinical trial. 1972; 2 (5811): 423–429.

⁵⁵ Fisher, B., Anderson, S., Bryant, J., Margolese, R.G., Deutsch, M., Fisher, E.R., Jeong, J.H., Wolmark, N.: Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, Impektomy and lumpektomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *New England Journal.* 2002. 347 (16): 1233–1241.

⁵⁶ Fisher, B., Anderson, S.: Conservative surgery for the management of invasive and noninvasive carcinoma of the breast: NSABP trials. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. *World J Surg.* 1994; 18 (1): 63–69.

⁵⁷ Voogd, A. C., Nielsen, M., Peterse, J. L., Blichert-Toft, M., Bartelink, H., Overgaard, M., van Tienhoven, G., Andersen, K.W., Sylvester, R.J., van Dongen, J.A.; Danish Breast Cancer Cooperative Group. Breast Cancer Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer: Differences in risk factors for local and distant recurrence after breast-conserving therapy or mastectomy for stage I and II breast cancer: pooled results of two large European randomized trials. *J Clin Oncol.* 2001; 19 (6): 1688–1697.

⁵⁸ Missana, M.C., Laurent, I., Germain, M., Lucas, S., Barreau, L.: Long-term results after 400 skin-sparing mastectomies. *J Visc Sur.* 2013; 150 (5): 313–320.

⁵⁹ Agrawal, A., Grewal, M., Sibbering, D.M., Courtney, C.A.: Surgical and oncological outcome after skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction. *Clin Breast Cancer.* 2013; 13 (6): 478–481.

⁶⁰ Audretsch, W., Rezai, M., Kolotas, Ch., Zamboglou, N., Schnabel, T., Bojar, H.: Tumor-specific immediate reconstruction (TSIR) in breast cancer patients. *Perspectives in Plast Surg.* 1998; 11: 1.

⁶¹ Herrmann, U., Audretsch, W.: *Praxis der Brustoperationen.* Berlin, Heidelberg: Springer Verlag, 1996.

- ⁶² Calabrese, C., Distante, V., Orzalesi, L., et al.: Immediate reconstruction with mammoplasty in conservative breast cancer treatment: Long-term results. *Focus Rec Breast Cancer Surg, Osp Ital Chir.* 2001; 7: 38–46.
- ⁶³ Lanitis, S., Tekkis, P.P., Sgourakis, G., Dimopoulos, N., Al Mufti, R., Hadjiminias, D.J.: Comparison of skin- sparing mastectomy versus non-skin-sparing mastectomy for breast cancer: a meta-analysis of observational studies. *Ann Surg.* 2010; 251 (4): 632–639.
- ⁶⁴ Potter, S., Brigic, A., Whiting, P.F., Cawthorn, S.J., Avery, K.N., Donovan, J.L., Blazeby, J.M.: Reporting clinical outcomes of breast reconstruction: a systematic review. *J Natl Cancer Inst.* 2011; 103 (1): 31–46.
- ⁶⁵ NIH consensus conference. Treatment of early-stage breast cancer. *JAMA.* 1991; 265: 391–395.
- ⁶⁶ Neff, P.T., Bear, H.D., Pierce, C.V., Grimes M.M., Fleming M.D., Neifeld, J.P., Arthur, D., Horsley, J.S. 3rd, Lawrence, W. Jr., Kornstein, M.J.: Long-Term Results of Breast Conservation Therapy for Breast Cancer. *Annals of surgery.* 1996. 223 (6): 709–717.
- ⁶⁷ Veronesi, U., Cascinelli, N., Mariani, L., Greco, M., Saccozzi, R., Luini, A., Aguilar, M., Marubini, E.: Twenty- year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med.* 2002; 347 (16): 1227–1232.
- ⁶⁸ Renton, S.C., Gazet, J.C., Ford, H.T., Corbishley, C., Sutcliffe, R.: The importance of the resection margin in conservative surgery for breast cancer. *Eur J Surg Oncol.* 1996; 22 (1): 17–22.
- ⁶⁹ Houssami, N., Macaskill, P., Marinovich, M. L., Dixon, J. M., Irwig, L., Brennan, M. E., Solin, L. J.: Meta-analysis of the impact of surgical margins on local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy. *Eur J Cancer.* 2010; 46 (18): 3219–3232.
- ⁷⁰ Huston, T.L., Simmons, R.M.: Locally recurrent breast cancer after conservation therapy. *Am J Surg.* 2005; 189: 229–235.
- ⁷¹ Singletary, S.E.: Surgical margins in patients with early-stage breast cancer with breast conservation surgery. *Am J Surg.* 2002; 184: 383–393.
- ⁷² Russo, A.L., Arvold, N.D., Niemierko, A., Wong, J.S., Bellon, J.R., Puniglia, R.S., Golshan, M., Troyan, S.L., Brock, J.E., Harris, J.R.: Margin status and the risk of local recurrence in patients with early-stage breast cancer treated with breast-conserving therapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2013; 140 (2): 253–261.
- ⁷³ Houssami, N., Macaskill, P., Marinovich, M.L., Morrow, M.: The association of surgical margins and local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 2014; 21 (3): 717–730.
- ⁷⁴ www.ago-online.de, Leitlinien/Empfehlungen, Mamma, Version 13.1.0 (März 2013).

- ⁷⁵ Moran, M.S., Schnitt, S.J., Giuliano, A.E., Harris, J.R., Khan, S.A., Horton, J., Klimberg, S., Chavez - MacGregor, M., Freedman, G., Houssami, N., Johnson, P.L., Morrow, M.: Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014; 88 (3): 553–564.
- ⁷⁶ Dunne, C., Burke, J.P., Morrow, M., Kell, M.R.: Effect of margin status on local recurrence after breast conservation and radiation therapy for ductal carcinoma in situ. *J Clin Oncol.* 2009; 27 (10): 1615–1620.
- ⁷⁷ Jones, H.A., Antonini, N., Hart, A.A., Peterse, J.L., Horiot, J.C., Collin, F., Poortmans, P.M., Oei, S.B., Collette, L., Strulkmans, H., Van den Bogaert, W.F., Fourquet, A., Jager, J.J., Schinagi, D.A., Wárlám-Rodenhuis, C.C., Bartelinks, H.: Impact of pathological characteristics on local relapse after breast-conserving therapy: a subgroup analysis of the EORTC boost versus no boost trial. *J Clin Oncol.* 2009; 27 (30): 4939–4947.
- ⁷⁸ McCahill, L.E., Single, R.M., Aiello Bowles, E.J., Feigelson, H.S., James, T.A., Barney, T., Engel, J.M., Onitilo, A.A.: Variability in reexcision following breast conservation surgery. *JAMA.* 2012; 307: 467–475.
- ⁷⁹ Mennes, T.S., Tartter P., Vleiweiss, I., Godbold, J.H., Estabrook, A., Smith, S.R.: The consequence of multiple re-excisions to obtain clear lumpectomy margins in breast cancer patients. *Ann Surg Oncol.* 2005; 12 (11): 881–885.
- ⁸⁰ Tafra, L., Fine, R., Whitworth, P., Berry, M., Woods, J., Ekborn, G., Gass, J., Beitsch, P., Dodge, D., Han, L., Potruch, T., Francescatti, D., Oetting, L., Smith, J.S., Snider, H., Kleban, D., Chagpar, A., Akbari, S.: Prospective randomized study comparing cryo-assisted and needle-wire localization of ultrasound visible breast tumors. *Am J Surg.* 2006; 192: 462–470.
- ⁸¹ Aziz, D., Rawlinson, E., Narod, S.A., Sun, P., Lickley, H.L., McCready, D.R., Holloway, C.M.: The role of re-excision for positive margins in optimizing local disease control after breast-conserving surgery for cancer. *Breast J.* 2006; 12: 331.
- ⁸² Tartter, P.I., Kaplan, J., Bleiweiss, I., Gajdos, C., Kong, A., Ahmed, S., Zapetti, D.: Lumpectomy, margins, re-excision, and local recurrence of breast cancer. *Am J Surg.* 2000; 179: 81.
- ⁸³ Anscher, M.S., Jones, P., Prosnitz, L.R., Blackstock, W., Hebert, M., Reddick, R., Tucker, A., Dodge, R., Leight, G. Jr., Iglehart, J.D., et al.: Local failure and margin status in early-stage breast carcinoma treated with conservation surgery and radiation therapy. *Ann Surg.* 1993; 218: 22.
- ⁸⁴ Cochrane, R.A., Valasiadou, P., Wilson, A.R.M., Al-Ghazal, S.K., Macmillan, R.D.: Cosmesis and satisfaction after breast-conserving surgery correlates with the percentage of breast volume excised. *British Journal of Surgery.* 2003; 90 (12): 1505–1509.
- ⁸⁵ Chan, S.W.W., Chueng, P.S.Y., Lam, S.H.: Cosmetic outcome and percentage of breast volume excision in oncoplastic breast conserving surgery. *World Journal of Surgery.* 2010; 34 (7): 1447–1452.

- ⁸⁶ Carter, C.L., Allen, C., Henson, D.E.: Relation of tumor size, lymph node status and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer*. 1989; 63: 181–187.
- ⁸⁷ Rosen, P.P., Groshen, S., Kinne, D.W., Norton, L.: Factors influencing prognosis in node-negative breast carcinoma: analysis of 767 T1N0M0/ T2N0M0 patients with long-term follow up. *J Clin Oncol*. 1993; 11: 2090–2100.
- ⁸⁸ Lyman, G.H., Giuliano, A.E., Somerfield, M.R., Benson, A.B. 3rd, Bodurka, H.J., Cochran, A.J., Cody, H.S. 3rd, Edge, S.B., Galper, S.B., Hayman, J.A., Kim, T.Y., Perkins, C.L., Podoloff, D.A., Sivasubramaniam, V.H., Turner, R.R., Wahl, R., Weaver, D.L., Wolff, A.C., Winer, E.P.: American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005; 23 (30): 7703–772.
- ⁸⁹ Kuehn, T., Bembenek, A., Decker, T., Munz, D. L., Sautter-Bihl, M.L., Untch, M., Wallwiener, D.: A concept for the clinical implementation of sentinel lymph node biopsy in patients with breast carcinoma with special regard to quality assurance. *Cancer*. 2005; 103 (3): 451–461.
- ⁹⁰ Mansel, R. E., Fallowfield, L., Kissin, M., Goyal, A., Newcombe, R.G., Dixon, J.M., Yiangou, C., Horgan, K., Bundred, N., Monypenny, I., England, D., Sibbering, M., Abdullah, T.I., Barr, L., Chetty, U., Sinnett, D.H., Fleissig, A., Clarke, D., Ell, P.J.: Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. *J Natl Cancer Inst*. 2006; 98 (9): 599–609.
- ⁹¹ Krag, D.N., Anderson, S.J., Julian, T.B., Brown, A.M., Harlow, S.P., Costantino, J.P., Ashikaga, T., Weaver, D.L., Mamounas, E.P., Jalovec, L.M., Frazier, T.G., Noyes, R.D., Robidoux, A., Scarth, H.M., Wolmark, N.: Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2010; 11 (10): 927–933.
- ⁹² Fleissig, A., Fallowfield, L.J., Langridge, C.I., Johnson, L., Newcombe, R.G., Dixon, J.M., Kissin, M., Mansel, R.E.: Post-operative arm morbidity and quality of life. Results of the ALMANAC randomised trial comparing sentinel node biopsy with standard axillary treatment in the management of patients with early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2006; 95 (3): 279–293.
- ⁹³ Veronesi, U., Paganelli, G., Viale, G., Luini, A., Zurrada, S., Galimberti, V., Intra, M., Veronesi, P., Robertson, C., Maisonneuve, P., Renne, G., De Cicco, C., De Lucia, F., Gennari R.: A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med*. 2003; 349 (6): 546–553.
- ⁹⁴ Jonat, W., Maass, N.: *Mammakarzinom – aktuelle Diagnostik und Therapie*. 2. Auflage. Bremen: UNI-MED Verlag, 2005.
- ⁹⁵ Rosen, P.P., Lesser, M.I., Kinne, D.W., Beattie, E.J.: Discontinuous or „skip“ metastases in breast carcinoma: analysis of 1228 axillary dissections. *Annals of surgery*. 1983; 197: 276–283.

- ⁹⁶ Kuehn, T., Klauss, W., Darsow, M., Regele, S., Flock, F., Maiterth, C., Dahlbender, R., Wndet, J., Kreienberg, R.: Long-term-morbidity following axillary dissection in breast cancer patients-clinical assessment, significance for life quality and the impact of demographic, oncologic and therapeutic factors. *Brest Cancer Res Treat.* 2000; 64: 275–286.
- ⁹⁷ Chagpar, A., Yen, T., Sahin, A. Hunt, K.K., Whitman, G.J., Ames, F.C., Ross, M.I., Meric-Bernstam, F., Babiera, G.V., Singletary, S.E., Kuerer, H.M.: Intraoperative margin assessment reduces reexcision rates in patients with ductal carcinoma in situ treated with breast-conserving surgery. *Am J Surgery.* 2003; 186 (4): 371–377.
- ⁹⁸ Horiguchi, J., Lino, U., Takei, J., Maemura, M., Yokoe, T., Niibe, H., Yamakawa, M., Nakajima, T., Oyama, T., Morishita, Y.: Surgical margin and breast recurrence after breast-conserving therapy. *Oncol Reports.* 1999; 6: 135–138.
- ⁹⁹ Schmachtenberg, C., Engelken, F., Fischer, T., Bick, U., Poellinger, A., Fallenberg, E.M.: Intraoperative specimen radiography in patients with nonpalpable malignant breast lesions. *Rofo.* 2012;184 (7): 635–42.
- ¹⁰⁰ Weber, W.P., Engelberger, S., Viehl, C.T., Zanetti-Dallenbach, R., Kuster, S., Dirnhofner, S., Wruk, D., Oertli, D., Marti, W.R.: Accuracy of frozen section analysis versus specimen radiography during breast-conserving surgery for nonpalpable lesions. *Worl J Surg.* 2008; 32 (12): 2599–2606.
- ¹⁰¹ Remmele, W. Pathologie. Band 1. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag, 1999.
- ¹⁰² Riede, U.-N., Werner, M., Schaefer, H.-E.: Allgemeine und spezielle Pathologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag 2004.
- ¹⁰³ Noguchi, M., Minami, M., Earshi, M., Taniya, T., Miyazaki, I., Mizukami, Y., Nonomura, A., Nishijima, H., Takanaka, T., Kawashima, H., Saito, Y., Takashma, C., Nakamura, S., Michigishi, T., Yokoyama, K.: Pathologic assessment of surgical margins on frozen and permanent sections in breast conserving surgery. *Breast Cancer.* 1995; 2: 27–33.
- ¹⁰⁴ Weber, S., Storm, F.K., Stitt, J., Mahvi, D.M.: The role of frozen section analysis of margins during breast conservation surgery. *Cancer J Sci Am.* 1997; 3: 273–277.
- ¹⁰⁵ Sauter, E.R., Hoffmann, J.P., Otter, F.D., Kowalyshyn, M.J., Litwin, S., Eisenberg, B.L.: Is frozen section analysis of reexcision lumpectomy margins worthwhile? Margin analysis in breast reexcisions. *Cancer.* 1994; 73 (10): 2607–2612.
- ¹⁰⁶ Riedl, O., Fitzal, F., Mader, N., Dubsy, P.: Intraoperative frozen section analysis for breast-conserving therapy in 1016 patients with breast cancer. *Eur J Oncol.* 2009; 35 (3): 264–270.
- ¹⁰⁷ Olson, T.P., Harter, J., Munoz, A., Mahvi, D.M., 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 (10): 2953–2960.
- ¹⁰⁸ Rogers, C., Klatt, E.C., Chandrasoma, P.: Accuracy of frozen-section diagnosis in a teaching hospital. *Arch Pathol Lab Med.* 1987; 111 (6): 514–517.

- ¹⁰⁹ Torp, S.H., Skjørten, F.J.: The reliability of frozen section diagnosis. *Acta chir scand.* 1990; 156 (2): 127–130.
- ¹¹⁰ Esbona, K., Li, Z., Wilke, L.G.: Intraoperative imprint cytology and frozen section pathology for margin assessment in breast conservation surgery: a systematic review. *Ann Surg Oncol.* 2012; 19 (10): 3236–3245.
- ¹¹¹ Cox, C.E., Hyacinthe, M., Gonzalez, R.J., Lyman, G., Reintgen, D., Ku, N.N., Miller, M.S., Greenberg, H., Niconia, S.V.: Cytologic evaluation of lumpectomy margins in patients with ductal carcinoma in situ: clinical outcome. *Ann Surg Oncol.* 1997; 4 (8): 644–649.
- ¹¹² Riede, U.-N., Köhler, G., Orłowska-Volk, M., Schwarzkopf, G.: *Taschenatlas der allgemeinen Pathologie.* Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1998.
- ¹¹³ Gabriel, S., Lau, R.W., Gabriel, C.: The dielectric properties of biological tissue II: Measurements in the frequency range 10 Hz to 20 GHz. *Phy Med Biol.* 1996; 41: 2251.
- ¹¹⁴ Foster, K.R., Schepps, J.L.: Dielectric properties of tumor and normal tissue at radio through microwace frequencies. *J Microw Power.* 1981; 16: 107.
- ¹¹⁵ Morimoto, T., Kimura, S., Konishi, Y., Komaki, K., Uyama, T., Monden, Y., Kinouchi, Y., Iritani, T.: A study oft he electrical bio-impedance of tumors. *J Inv Surg.* 1993; 6: 25.
- ¹¹⁶ Joines, W.T., Zhang, Y., Li, C., Jirtle, R.L.: The measured electrical properties of normal and malignan human tissues from 50 to 900MHz. *Med Phys.* 1994; 21: 547.
- ¹¹⁷ Dune Medical Devices™, <http://dunemedical.com/dune/> (Abfrage: 2.12.2013).
- ¹¹⁸ Karni, T., Pappo, I., Sandbank, J., Lavon, O., Kent, V., Spector, R., Morgenstern, S., Lelcuk, S.: A device for real-time, intraoperative margin assessment in breast-conservation surgery. *Am J Surg.* 2007; 194: 467–473.
- ¹¹⁹ Pappo, I., Spector, R., Schindel, A., Morgenstern, S., Sandbank, J., Leider, L.T., Schneebaum, S., Leicuk, S., Karni, T.: Diagnostic performance of a novel device for real-time margin assessment in lumpectomy specimens. *J Surg Res.* 2010; 160 (2): 277–281.
- ¹²⁰ Allweis, T.M., Kaufman, Z., Leicuk, S., Pappo, I., Karni, T., Schneebaum, S., Spector, R., Schindel, A., Hershko, D., Zilberman, M., Sayfan, J., Berlin, Y., Hadary, A., Olsha, O., Paran, H., Gutman, M., Carmon, M.: A prospective, randomized, controlled, multicenter study of a real-time, intraoperative probe for positive margin detection in breast-conserving surgery. *Am J Surg.* 2008; 196: 483–489.
- ¹²¹ Rivera, R. J., Holmes, D.R., Tafta, L.: Analysis of the Impact of Intraoperative Margin Assessment with Adjunctive Use of MarginProbe versus Standard of Care on Tissue Volume Removed. *Int J Surg Oncol.* 2012; Article ID 868623, 4 pages, doi 10.1155/2012/868623.
- ¹²² Thill, M., Dittmer, C., Baumann, K., Friedrichs, K., Blohmer, J.-U.: Margin Probe®-Final results of the German post-market study in breast conserving surgery of ductal carcinoma in situ. *The Breast.* 2014; 23: 94–96.

- ¹²³ http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html (Abfrage 5.4.2014).
- ¹²⁴ Weber, W.P., Engelberger, S., Viehl, C.T., Zanetti-Dallenbach, R., Kuster, S., Dirnhofner, S., Wruk, D., Oertli, D., Marti, W.R.: Accuracy of frozen section analysis versus specimen radiography during breast-conserving surgery for nonpalpable lesions. *World J Surg.* 2008; 32 (12): 2599–2606.
- ¹²⁵ Angarita, F.A., Nadler, A., Zerhouni, S., Escallon, J.: Periooperative measures to optimize margin clearance in breast conserving surgery., *Surg Oncol.* 2014, <http://dx.doi.org/10.1016/j.suronc.2014.03.002>.
- ¹²⁶ Riedl, O., Fitzal, F., Mader, N., Dubsy, P., Rudas, M., Mittlboeck, M., Gnant, M., Jakesz, R.: Intraoperative frozen section analysis for breast-conserving therapy in 1016 patients with breast cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2009; 35 (3): 264–270.
- ¹²⁷ D'Halluin, F., Tas, P., Rouquette, S., Bendavid, C., Foucher, F., Meshba, H., Blanchot, J., Coué, O., Levèque, J.: Intra-operative touch preparation cytology following lumpectomy for breast cancer: a series of 400 procedures. *Breast.* 2009; 18 (4): 258–253.
- ¹²⁸ Mair, S., Lash, R.H., Suskin, D., Mendelsohn, G.: Intraoperative surgical specimen evaluation: frozen section analysis, cytologic examination, or both? A comparative study of 206 cases. *Am J Clin Pathol.* 1991; 96 (1): 8–14.
- ¹²⁹ Lee, C.H., Carter, D.: Detecting residual tumor after excisional biopsy of impalpable breast carcinoma: efficacy of comparing preoperative mammograms with radiographs of the biopsy specimen. *AJR Am J Roentgenol.* 1995; 164: 81–86.
- ¹³⁰ Buggi, F., Mingozzi, M., Curcio, A., Rossi, C., Nanni, O., Bedei, L., Sanna, P.A., Veltri, S., Folli, S.: Intra-operative radiological margins assessment in conservative treatment for non-palpable DCIS: correlation to pathologic examination and re-excision rate. SpringerPlus. 2013; 2: 243.
- ¹³¹ Chagpar, A., Yen, T., Sahin, A., Hunt, K.K., Whitman, G.J., Ames, F.C., Ross, M.I., Meric-Bernstam, F., Babiera, G., Singletary, S.E., Kuerer, H.M.: Intraoperative margin assessment reduces reexcision rates in patients with ductal carcinoma in situ treated with breast conserving surgery. *Am J Surg.* 2003; 186: 371–377.
- ¹³² Eggemann, H., Ignatov, T., Beni, A., Cost, S.D., Ortmann, O., Ignatov, A.: Intraoperative Ultrasound in the Treatment of Breast Cancer. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2013; 73 (10): 1028–1034.
- ¹³³ Krekel, N.M., Haloua, M.H., Lopes Cardozo, A.M., de Wit R.H., Bosch, A.M., de Widt-Levert, L.M., Muller, S., van der Veen, H., Bergers, E., de Lange de Klerk, E.S., Meijer, S., van den Tol, M.P.: Intraoperative ultrasound guidance for palpable breast cancer excision (COBAL T trial): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2013; 14 (1): 48–54.
- ¹³⁴ Pan, H., Wu, N., Ding, H., Ding, Q., Dai, J., Ling, L., Chen, L., Zha, X., Liu, X., Zhou, W., Wang, S.: Intraoperative ultrasound guidance is associated with clear lumpectomy margins for breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2013; 8 (9): e74028.

¹³⁵ Meier-Meitlinger, M., Rauh, C., Adamietz, B., Fasching, P.A., Schwab, S.A., Haeberle, L., Hein, C.M., Bani, M.R., Lux, M.P., Hartmann, A., Wachter, D.L., Uder, M., Schulz-Wendtland, R., Beckmann, M.W., Heusinger, K.: Accuracy of radiological tumour size assessment and the risk for re-excision in a cohort of primary breast cancer patients. *Eur J Surg Oncol.* 2012; 38 (1): 44–51.

¹³⁶ Bani, M.R., Lux, M.P., Heusinger, K., Wenkel, E., Magener, A., Schulz-Wendtland, R., Beckmann, M.W., Fasching, P.A.: Factors correlating with reexcision after breast-conserving therapy. *Eur J Surg Oncol.* 2009; 35 (1): 32–37.

LEBENS LAUF

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

Publikationsliste

Poster:

1. Blohmer, J.U., Tanko, J., Groß, J., Völker, R.: MarginProbe device is able to reduce re-excision rate of breast conserving surgery in invasive and pre-invasive breast cancer independent from any patient or tumor related factors. San Antonio Breast Cancer Symposium. Dec. 2013; P1-16-06

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Julia Tanko, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: ‚Intraoperative Schnittrandbeurteilung mit MarginProbe zur Reduktion der Nachresektionsrate bei brusterhaltender Operation des Mammakarzinoms‘ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht.

Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s. o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Danksagung

Ich danke Prof. Dr. Jens-Uwe Blohmer für die freundliche Überlassung des interessanten Themas und die gute Betreuung. Probleme und Fragen konnten jederzeit schnell in konstruktiven Gesprächen gelöst werden.

Meiner guten Freundin Dr. Andrea Mues möchte ich für Ihre vielen hilfreichen Tipps und Informationen danken und dafür, dass sie jederzeit ein offenes Ohr für mich hatte.

Bei meinem Bruder Niclas Dewitz und meiner lieben Kollegin Dr. Rike Born bedanke ich mich für das Lektorieren dieser Arbeit und die ehrliche Meinung hierzu.

Ein weiterer Dank gilt meinen Eltern, besonders meiner verstorbenen Mutter, die mich auf meinem bisherigen Lebensweg begleitet und unterstützt und mich zu dem gemacht haben, was ich bin.

Ein ganz besonderer Dank gilt auch meinem Sohn Mahe, der so oft zurückstecken musste und für den ich trotzdem die beste Mutter auf der ganzen Welt bin. Ohne ihn hätte ich nicht durchgehalten.