

Aus der Universitätsfrauenklinik und Poliklinik der Universität Rostock

Direktor: Prof. Dr. med. Bernd Gerber

Anwendung des KliniTray™ Transport- und Röntgen- systems im Vergleich mit der Standard-Präparat- radiographie zur intraoperativen Randbeurteilung bei brusterhaltender Operation des Duktalen Carcinoma in situ: eine prospektiv randomisierte klinische Studie



Inauguraldissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock

Vorgelegt von
Julia Sabrina Vanessa Bollmann
geb. am 31.07.1997 in Hamburg
aus Bremen

Rostock, August 2024

Dekan: Prof. Dr. med. Emil C. Reisinger

Gutachter

1. Gutachterin: Professor Dr.med. Angrit Stachs
Universitätsfrauenklinik und Poliklinik
Klinikum Südstadt Rostock
2. Gutachterin: PD Dr. habil. Änne Glass
Institut für Biostatistik und Informatik in Medizin und
Altersforschung
Universitätsmedizin Rostock
3. Gutachter: Professor Dr. med. Jens-Peter Kühn
Institut und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle
Radiologie
Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus an der TU Dresden

Datum der Einreichung: 15.08.2024

Datum der Verteidigung: 20.05.2025

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	4
Tabellenverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
1 Einleitung	7
1.1 Epidemiologie des DCIS.....	7
1.2 Ätiopathogenese und Risikofaktoren	8
1.3 Histopathologie	8
1.4 Diagnostik des DCIS.....	11
1.5 Therapie des DCIS	13
1.5.1 Intraoperative Schnitttrandbeurteilung und Nachresektion	15
1.6 Prognose des DCIS	16
1.7 Zielsetzung.....	17
2 Material und Methoden	18
2.1 Fallzahlplanung und Randomisierung	18
2.2 Patientenauswahl.....	18
2.3 Patientendaten	19
2.4 Präoperative Diagnosesicherung.....	20
2.5 Operative Therapie.....	20
2.6 Präparatradiographie	22
2.7 Pathologische Aufarbeitung des Resektates.....	23
2.8 Statistische Auswertung.....	24
3 Ergebnisse	26
3.1 Patientencharakteristika	26
3.1.1 Alter bei OP	26
3.1.2 Seitenlokalisierung des DCIS	26
3.1.3 Biopsat-Klassifikation	27
3.2 Präoperative Bildgebung.....	27
3.2.1 Mammographische Größe	27
3.2.2 Morphologie der Mikroverkalkungen	28
3.2.3 Verteilungsmuster des Mikrokalks.....	29
3.2.4 Multifokalität.....	30
3.2.5 Restkalk und Clipmarkierung	30
3.3 Operative Faktoren.....	31
3.3.1 Nachresektion	31
3.3.2 Initiales Resektionsergebnis	31
3.3.3 Finales Resektionsergebnis	32

3.3.4	Folgeeingriffe	32
3.4	Präparatradiographische Faktoren.....	33
3.4.1	Intraoperativer mammographischer Randabstand	33
3.5	Pathologische Faktoren	34
3.5.1	Grading	35
3.5.2	Komedonekrosen.....	35
3.5.3	Histologische DCIS-Größe.....	36
3.5.4	Tumorstadium	36
3.5.5	Präparatgröße.....	37
3.5.6	Lymphknotenstatus.....	38
3.6	Deskriptive Statistik für finales Resektionsergebnis R0-R1	39
3.7	Univariate und multivariate logistische Regression zum Vorhersagewert einer R1-Resektion.....	41
3.8	Aussagekraft der Präparatradiographie	42
3.9	Effekt der Nachresektion	44
3.10	Differenz der mammographischen zur histologischen Größe.....	45
4	Diskussion	47
4.1	Patientenkollektiv	47
4.2	Prädiktive Faktoren für eine R1-Resektion.....	48
4.2.1	Alter.....	48
4.2.2	Histologische Tumorgöße	49
4.2.3	Mammographische Größe	51
4.2.4	Multifokalität.....	53
4.2.5	Präparatgröße.....	54
4.2.6	Mikrokalkmorphologie.....	56
4.2.7	Mikrokalk-Verteilungsmuster	56
4.2.8	Grading.....	57
4.2.9	Komedonekrosen.....	58
4.2.10	Nachresektionen	58
4.3	Intraoperatives Randassessment durch Präparatradiographie.....	59
4.4	Beurteilung der Testgütekriterien der Präparatradiographie.....	64
4.5	Effekt der Nachresektion	66
4.6	Differenz der mammographischen zur histologischen Größe.....	68
4.7	Methodische Schwachpunkte.....	71
4.7.1	Limitationen	71
4.7.2	Definitionen.....	72
4.7.3	Randomisierung.....	72
5	Zusammenfassung und Ausblick	73

6	Thesen.....	76
7	Anhang	77
	7.1 TNM-Klassifikation des Mammakarzinoms.....	77
8	Literatur.....	78
9	Lebenslauf.....	85
10	Eidesstattliche Erklärung.....	86
11	Danksagung	87

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Schema zur Fadenmarkierung der Resektate bei BET nach klinikinternem Standard	21
Abbildung 2:	Aufsicht auf die KliniTray™-Platte mit den Beschriftungsmöglichkeiten.....	21
Abbildung 3:	Präparatradiographie der Studiengruppen	22
Abbildung 4:	Boxplotdiagramm zur Darstellung der mammographischen Größe des Mikrokalks in mm im Standardarm (rot) und der Interventionsgruppe (blau).....	28
Abbildung 5:	Balkendiagramm zur Verteilung der Mikrokalk-Morphologie im Standardarm (rot) und der Interventionsgruppe (blau).....	29
Abbildung 6:	Balkendiagramm zum Verteilungsmuster des Mikrokalk im Standardarm (rot) und der Interventionsgruppe (blau).....	30
Abbildung 7:	Balkendiagramm zur Verteilung der histologischen Gradingstufen in der Standard- (rot) und KliniTray™-Gruppe (blau).....	35
Abbildung 8:	Boxplot-Diagramm zur histologischen Tumorgröße in mm in der Standard- (rot) und KliniTray™-Gruppe (blau).....	36
Abbildung 9:	Balkendiagramm zur Verteilung der Tumorstadien in der Standard- (rot) und KliniTray™-Gruppe (blau).....	37
Abbildung 10:	Boxplot-Diagramm zur Präparatgröße in mm in der Standard- (rot) und KliniTray™-Gruppe (blau).....	38
Abbildung 11:	Flussdiagramm zur intraoperativ beurteilten Präparatradiographie.....	43
Abbildung 12:	Streudiagramm zur Differenz der mammographischen zur histologischen Größe mit Orientierungslinie zur Feststellung einer relevanten histologischen Unterschätzung .	46

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Nukleäres Grading des DCIS nach der Konsensuskonferenz zur Klassifikation des DCIS in Philadelphia (1997)	9
Tabelle 2:	BI-RADS®-Klassifikation.....	12
Tabelle 3:	B-Klassifikation für Stanz- und Vakuumbiopsien.....	20
Tabelle 4:	Patientencharakteristika (Prozente spaltenweise).....	26
Tabelle 5:	Faktoren der präoperativen Bildgebung (Prozente spaltenweise)	27
Tabelle 6:	Operative Faktoren (Prozente spaltenweise)	31
Tabelle 7:	Präparatradiographische Faktoren (Prozente spaltenweise)	33
Tabelle 8:	Pathologische Faktoren (Prozente spaltenweise).....	34
Tabelle 9:	Ausgewählte Merkmale mit vermutetem Einfluss auf das Resektionsergebnis in Bezug auf das tatsächliche finale Resektionsergebnis	40
Tabelle 10:	Univariate und multivariate logistische Regression zum Vorhersagewert einer R1-Resektion	41
Tabelle 11:	Testgütekriterien der intraoperativ beurteilten Präparatradiographie	43
Tabelle 12:	Initiales und finales Resektionsergebnis in Abhängigkeit vom Status der Nachresektion (Prozente spaltenweise)	44
Tabelle 13:	Differenz der mammographischen zur histologischen Größe (Prozente spaltenweise)	45
Tabelle 14:	TNM-Tumorformel des Mammakarzinoms	77

Abkürzungsverzeichnis

ACR	American College of Radiology
ADH	Atypische duktale Hyperplasie
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V.
aOR	Adjustiertes Odds Ratio
ARR	Absolute Risikoreduktion
BET	Brusterhaltende Therapie
BI-RADS®	Breast Imaging Reporting and Data System
BRCA1/2	BRCA1 und BRCA2
CI	Konfidenzintervall
DCIS	Duktales Carcinoma in situ
EPWG	European Pathologist Working Group
FSA	Frozen Section Analysis
G1/G2/G3	Low-/intermediate-/high-grade
ID	Identität
IRS	Immunreaktiver Score
MK	Mikrokalk
MRT	Magnetresonanztomographie
NNT	Number needed to treat
NPW	Negativ prädiktiver Wert
OCT	Optische Kohärenztomographie
OP	Operation
OR	Odds Ratio
PACS	Picture Archiving and Communications Systems
PPW	Positiv prädiktiver Wert
PR	Präparatradiographie
SD	Standardabweichung
SLN	Sentinel-Lymphknoten
TDLU	Terminal duct lobular units
TNM	Tumor (T), Nodes (N) und Metastasen (M)
US/USA	United States of America
WHO	World Health Organisation

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie des DCIS

Das Mammakarzinom ist mit 24,2 % weltweit die häufigste Krebserkrankung der Frau und zugleich mit 15 % die häufigste zum Tode führende Krebserkrankung beim weiblichen Geschlecht [1]. Das Lebenszeitrisiko für Frauen liegt weltweit bei 12,3 % [2], in Deutschland erkrankt ebenfalls eine von acht Frauen im Laufe des Lebens an Brustkrebs [3]. Mittlerweile haben sich die Brustkrebs-Neuerkrankungen in Deutschland auf einem Niveau von ca. 69 000 pro Jahr stabilisiert [3]. Hinzu kommen ca. 6 000 in-situ-Läsionen, zu denen auch das duktales Carcinoma in situ (DCIS) gehört [3]. Dies war jedoch nicht immer so: Im Rahmen der Einführung des deutschlandweiten Mammographie-Screenings im Jahre 2009 stiegen die Zahlen der Brustkrebsdiagnosen stark an [3]. Ähnliches konnte in den USA in den 1990er Jahren beobachtet werden [2, 4]. Davon betroffen waren auch die DCIS-Diagnosen: So lag die Inzidenz vom DCIS im Jahr 1975 noch bei 5,8 pro 100 000 Frauen und stieg bis zum Jahr 2004 auf 32,5 pro 100 000 Frauen an [5]. Seit der Jahrtausendwende hat sich die Inzidenzrate stabilisiert [5]. Dies stimmt mit einer neueren Untersuchung von Oseni et al. überein, die 1990-1994 eine Inzidenz von 5,6 pro 100 000 Frauen zeigte, welche in den Jahren 2010-2014 auf 31,6 pro 100 000 Frauen anstieg [6]. Die meisten Diagnosen werden also bei Frauen zwischen 50 und 69 Jahren gestellt, was auch der aktuell (Stand Mai 2024) im deutschlandweiten Mammographie-Screeningprogramm untersuchten Altersgruppe entspricht [7]. Vor der Einführung des Mammographiescreenings waren von allen Brustkrebsdiagnosen nur 1-2 % dem DCIS zuzuordnen [8]. Mittlerweile sind jedoch über 20-30 % der auffälligen Mammographiebefunde in den USA auf einen DCIS-Befund zurückzuführen [8, 9] und das DCIS macht 20-25 % aller neu diagnostizierten Brustkrebsdiagnosen aus [8].

In Autopsiestudien konnte bei Patientinnen ohne Brustkrebs in der Anamnese eine mediane DCIS-Prävalenz von 8,9 % (0-14,7 %) gefunden werden [10]. Somit liegt der Verdacht nahe, dass viele DCIS subklinisch verlaufen und deshalb unentdeckt bleiben.

Für die reine DCIS-Erkrankung konnte in der US-Bevölkerung eine Brustkrebs-spezifische Langzeitmortalität von 3,3 % nach 20 Jahren festgestellt werden, die unter Ausschluss von kontralateralen Zweitkarzinomen bei 1,7 % liegt [11]. Diese ist vor allem auf unentdeckte (Mikro-)Invasionen, invasive Rezidive und ipsilaterale Zweitkarzinome zurückzuführen [7]. Im Allgemeinen ist dies jedoch ein Zeichen einer erfolgreichen Behandlung und lässt keinesfalls den Rückschluss zu, dass das DCIS eine ungefährliche Erkrankung sei [7]. Dies ist durch einige Studien belegt, in denen der spontane Progress des DCIS nach einer Biopsie in 39-53 % der Fälle innerhalb von 9-10 Jahren zu einem invasiven Karzinom mit entsprechender Mortalität führte [12]. Für weniger gut differenzierte Läsionen (G2/G3) könnte diese Zeit jedoch auch kürzer sein, wie in der Studie von Collins et al. angedeutet ist [13]. Ein auf Populationsdaten basierendes Modell von Chootipongchaivat et al. zeigte ebenfalls eine kürzere mittlere Progressionszeit zum präklinischen Mammakarzinom von 0,2 bis 2,5 Jahren [14].

1.2 Ätiopathogenese und Risikofaktoren

Die Entstehung eines DCIS wird durch genetische Prädisposition wie auch Umwelteinflüsse begünstigt. Es bestehen große Ähnlichkeiten zur Ätiologie des invasiven Mammakarzinoms [15]. Die genetische Prädisposition ist unter anderem auf Mutationen im BRCA1 und BRCA2-Gen zurückzuführen [2, 5, 15]. Zusätzlich sind mehrere Genabschnitte untersucht worden, die sowohl beim invasiven Karzinom als auch beim duktalem Carcinoma in situ scheinbar einen Einfluss auf den Östrogenrezeptorstatus haben [15]. Ebenfalls für eine genetische Komponente spricht das Vorliegen einer positiven Familienanamnese als Risikofaktor (1,4fache Erhöhung des Risikos) [16], wobei unter anderem ein junges Erkrankungsalter der Verwandten das Risiko erhöht [17].

Analog zum invasiven Mammakarzinom ist ein hoher Östrogeneinfluss mit einem höheren Risiko für DCIS assoziiert [2, 16, 18]. Eine vorausgegangene Hormontherapie war in zwei Studien mit einem erhöhten Risiko für DCIS assoziiert [18, 19], während Claus et al. keinen signifikanten Zusammenhang nachweisen konnten [16].

Eine hohe mammographische Brustdichte ist mit einem per se erhöhten Risiko für Brustkrebs vergesellschaftet, bei der Detektion spielt dies jedoch nur eine untergeordnete Rolle [20]. Das Vorhandensein anderer Brustläsionen, die schon biopsiert wurden, erhöht das Risiko für eine DCIS-Erkrankung je nach untersuchtem Patientenkollektiv um das 2- bis 3,5fache [16, 18].

Obwohl starkes Übergewicht für invasive Mammakarzinome und auch das invasive Rezidiv nach DCIS-Erkrankung bei postmenopausalen Frauen einen Risikofaktor darstellt [20, 21], konnte in einer Untersuchung von Trentham-Dietz et al. kein signifikanter Effekt für das Auftreten von Carcinoma in situ der Brust nachgewiesen werden [18].

Die Einnahme von Tamoxifen oder Raloxifen konnte in einigen Studien einen protektiven Effekt zeigen, welcher in anderen Studien jedoch nicht nachweisbar war [5].

1.3 Histopathologie

Das duktales Carcinoma in situ ist histologisch durch entartete Epithelzellen innerhalb der Milchgänge der Brustdrüse charakterisiert. Dabei bleibt die Basalmembran intakt, wodurch sich das DCIS vom invasiven Mammakarzinom unterscheidet [2]. Durch das lokalisierte Wachstum bleibt das periduktales Stroma ohne Invasion [2, 8]. Durch das lokalisierte Wachstum ist eine Metastasierung oder Überschreitung des Brustdrüsengewebes nur im Rahmen einer Mikroinvasion möglich und die DCIS-Erkrankung per se nicht tödlich [22, 23]. Die Entartung führt unter anderem zu einem vermehrten Wachstum und Akkumulation dieser Zellen, sodass die Milchgänge in der mikroskopischen Betrachtung häufig erweitert und mit unzähligen Zellen ausgefüllt sind [22]. Von der atypischen duktalem Hyperplasie (ADH) wird das low-grade DCIS in der Biopsie durch quantitative Kriterien unterschieden: Ein DCIS wird dann diagnostiziert, wenn mindestens zwei Gangstrukturen vollständig und homogen besiedelt sind oder die

Läsion mehr als 2 mm misst [7]. Da auch eine atypische duktale Hyperplasie eine OP-Indikation darstellt, kann die endgültige histologische Einordnung am OP-Präparat vorgenommen werden [7].

Das mikroskopische Wachstumsmuster wird dabei in vier, manchmal auch fünf histologische Subtypen unterteilt: (mikro-)papillär, cribriform, solide und Comedo-Typ [22]. Das Comedo-DCIS weist als Besonderheit zentrale Nekrosen mit Koagulation und Verkalkungen auf, während die Non-comedo-DCIS durch kleinere Zellen und weniger Nekrosen charakterisiert sind [22]. Häufig liegen jedoch Mischformen vor, die in den Klassifikationen bisher kaum berücksichtigt werden, obwohl sie klinisch relevant sind [2, 22]. Papilläres und cribriformes Wachstum ist häufiger mit low-grade-Läsionen assoziiert, während solides oder comedo-artiges Wachstum häufig mit high-grade-Läsionen vergesellschaftet ist [2]. Ebenso konnte linearer Mikrokalk und Mikrokalzifikationen im Allgemeinen in einer Studie von de Roos et al. am ehesten bei Grade 3-DCIS nach der EPWG-Klassifikation gefunden werden [24].

Der Grad der Entartung wird innerhalb der TNM-Klassifikation als Grading (G1 bis 3) charakterisiert. In der S3-Leitlinie Mammakarzinom wird das Grading entsprechend der Einteilung der Konsensuskonferenz zur Klassifikation des DCIS in Philadelphia im Jahr 1997 [25] (siehe Tabelle 1) empfohlen [7]. Diese basiert auf dem Graduierungsschema der WHO [26]. Die Bestimmung sollte sowohl am Biopsiegewebe, als auch dem tatsächlich exzidierten Gewebe durchgeführt werden [7]. Die Einteilung erfolgt anhand der Kernatypie entsprechend der histologischen Merkmale Kernform, Kerngröße, Chromatin, Nukleoli und Mitosen [25]. In der Klassifikation der WHO werden zudem Nekrosen, Kalzifikationen und Architektur beachtet [26]. Darüber hinaus bestehen noch viele weitere Klassifikationen, die das heterogene Bild des DCIS nochmals verstärken und zu einer eingeschränkten Vergleichbarkeit von Studien führen [27].

Tabelle 1: Nukleäres Grading des DCIS nach der Konsensuskonferenz zur Klassifikation des DCIS in Philadelphia (1997)

Kerngrad	Kernform	Kerngröße	Chromatin	Nukleoli	Mitosen
1 Niedrig	monoton und isomorph	1,5-2 Erythrozyten oder Gangepithelzellkern-durchmesser	gewöhnlich diffus, feinkörnig	nur gelegentlich	Selten
2 Intermediär	weder Kerngrad 1 noch 3				
3 Hoch	deutlich pleomorph	gewöhnlich > 2,5 Erythrozyten oder Gangepithelzellkern-durchmesser	Gewöhnlich vesikulär bzw. unregelmäßig	Prominent, häufig multipel	evtl. auffällig
Nach [7]					

Das makroskopische Wachstum geht von den terminal duct lobular units (TDLU) aus und reicht meist segmentförmig entlang der Milchgänge in Richtung Mamille [23]. Aus den Forschungsergebnissen vor der Jahrtausendwende erstellten Allred et al. in ihrem Review folgendes Modell zur Entwicklung von Mammakarzinomen: Aus den TDLU entwickeln sich entfaltete (unfolded) Lobuli, die sich zu einer atypischen duktalem Hyperplasie (ADH) entwickeln. Aus dieser geht wiederum das DCIS hervor und

entwickelt sich dann je nach Grad der Differenzierung eventuell zu einem invasiven Karzinom. Dies erklärt auch die histologische Kontinuität zwischen normalem Gangepithel der TDLU und dem invasiven Mammakarzinom. Dabei nimmt der Proliferationsindex kontinuierlich zu (von 2 % beim TDLU über ca. 5 % bei der ADH auf bis zu 20 % beim high-grade DCIS), der zusätzlich Hormonschwankungen unterliegt [28]. In einer retrospektiven Studie von Thomson et al. konnte bei low-grade (1,8 mm/Jahr) und intermediate-grade DCIS (4,2 mm/Jahr) eine geringere Wachstumsrate als bei high-grade-Läsionen (7,1 mm/Jahr) gefunden werden [29].

Gerade bei low-grade Läsionen wird auch diskontinuierliches Wachstum als sogenannte Skip lesions oder Gaps beobachtet. High-grade-Läsionen zeigen dagegen eher kontinuierliches Wachstum [30]. Dies ist besonders relevant bei der Angabe der Ausdehnung im pathologischen Präparat: Sogenannte Gaps sollen nicht als multifokales Wachstum gewertet werden, sondern als eine Läsion gemessen werden. Zudem erschweren die Gaps die histologische Randbeurteilung [30, 31]. Multifokales Wachstum ist definiert als Auftreten von Lücken kleiner als 4 cm, multizentrisches Wachstum hingegen beschreibt Abstände zweier Läsionen von mehr als 4 cm oder in unterschiedlichen Quadranten [7].

Laut Petridis et al. sind 45-78 % der invasiven Mammakarzinome mit einem DCIS vergesellschaftet [15]. Das Vorhandensein beider Formen innerhalb einer Läsion sowie ähnliche histologische Merkmale legen nahe, dass das DCIS eine Vorstufe ist [12, 32]. In einer Brust mit invasivem Karzinom sind Carcinoma-in-situ-Läsionen ca. 16-mal häufiger anzutreffen, als in einer gesunden Brust [28]. Auch die Verteilung invasiver Ereignisse in der Nachbeobachtung von Patienten mit brusterhaltender operativer Therapie (BET) bei DCIS zeigte in einer Metaanalyse von Barrio et al. nach 10 Jahren fast vierfach so viele invasive Rezidive innerhalb der bereits erkrankten Brust im Vergleich zur kontralateralen Seite [12]. Zudem sind die Randabstände relevant für das Rezidivrisiko, was ebenfalls für das DCIS als Präkanzerose spricht [12].

In einer Follow-up-Studie von Sanders et al. entwickelten 39 % der 28 low-grade DCIS-Patientinnen innerhalb von 30 Jahren ein ipsilaterales invasives Karzinom im gleichen Quadranten der zuvor entnommenen diagnostischen Biopsie [33]. Barrio et al. beschrieben für Patienten mit unerkanntem biopsierten DCIS in 39-53 % eine Entwicklung eines invasiven Mammakarzinoms mit einer mittleren Progressionsdauer von ca. 9-10 Jahren [12], was mit den Ergebnissen von Collins et al. [13] und Betsill et al. [34] übereinstimmt. Die Variation ist jedoch aufgrund der histologischen Heterogenität sehr groß und reicht bis zu 42 Jahren [33].

1.4 Diagnostik des DCIS

Die Diagnostik des DCIS stützt sich auf drei Säulen: digitale Mammographie, Tastuntersuchung und Biopsie [35]. In der gemeinsamen Verwendung aller drei diagnostischen Modalitäten ergibt sich bei Übereinstimmung in über 90 % die richtige Diagnose [36].

Ca. 70-90 % aller DCIS-Läsionen werden zunächst durch das Mammographie-Screening entdeckt [2, 23, 29]. Dies ist darin begründet, dass das DCIS meist klinisch inapparent ist und so häufig als Zufallsbefund in der Mammographie entdeckt wird [2]. Dabei konnte in einer Untersuchung von Ernster et al. in den USA eine Inzidenz von 0,78 DCIS-Erkrankungen auf 1000 Mammographien gefunden werden. Im Erstscreening ist die Rate etwas höher als in Folgeuntersuchungen [9]. In den von Hellerhoff et al. beschriebenen Daten konnte in Deutschland in den Jahren 2008-2009 dieser Trend nicht gefunden werden [37]. In Ergänzung zur Screening-Mammographie in zwei Ebenen (kraniokaudal und mediolateral oblique) werden bei suspektem Mikrokalk Vergrößerungsaufnahmen empfohlen, die der genaueren Größenbestimmung der Läsion dienen [35, 38]. Der Einsatz von digitaler Mammographietechnik kann im Vergleich zur konventionellen Mammographie zur Steigerung der Detektionsrate von low- und intermediate-grade (G1/G2) differenzierten DCIS beitragen [35].

Im Zusammenhang mit dem Mammographiescreening wird auch immer wieder von Überdiagnostik des DCIS berichtet [7]. Diese ist als Diagnose von Läsionen beschrieben, die niemals symptomatisch oder lebensverkürzend geworden wären [7, 37]. Gerade die stark heterogene Progressionswahrscheinlichkeit und -latenz zum invasiven Karzinom führen zur Diskussion der Sinnhaftigkeit des Screenings auf DCIS-Läsionen, da die Mortalitätsreduktion durch Detektion von DCIS wesentlich geringer ist als durch die frühe Entdeckung invasiver Karzinome [37]. Eine erhöhte DCIS-Detektionsrate wird zurzeit jedoch akzeptiert, da damit auch die Rate an detektierten invasiven Karzinomen steigt und zudem high-grade DCIS behandelt werden, die ein erhöhtes Progressionsrisiko zum invasiven Karzinom haben [37].

In der Mammographie ist das DCIS meist durch gruppierte Mikroverkalkungen charakterisiert, die in der genaueren Betrachtung im einzelnen Durchmesser meist zwischen 0,1 bis 1 mm messen und entlang der Gänge liegen. Dies ergibt das typische Bild der segmentalen bzw. linear verzweigten Verkalkungen, die meist pleomorph sind [2, 38]. Diese können nochmals in fein und grob pleomorph unterschieden werden [24]. Zudem sind sie in Größe, Dichte und Form variabel [38]. Die histologischen Subtypen solide oder comedo sind dabei häufiger mit pleomorphem, grobem Mikrokalk verbunden, während mikropapilläre Subtypen eher mit punktuellen, feinem oder amorphem Mikrokalk assoziiert sind [39]. Die Gruppe an Mikroverkalkungen ist meist triangulär oder irregulär angeordnet, während eine runde oder ovale Anordnung eher nicht mit einem DCIS vergesellschaftet ist [40]. Die Rate an Mikrokalk-assoziierten Läsionen reicht je nach Studienpopulation von 71 % bis 98 % [24, 29, 38, 41–44]. Ebenso ist eine mammographische Weichteilveränderung z. B. im Sinne einer Herdläsion, eines Knotens oder prominenter Milchgänge möglich [38]. In einer Untersuchung von de Roos et al. konnten auch Asymmetrien, Architekturstörungen oder spikulierte Läsionen gefunden werden [24]. High-grade (G3)-DCIS

sind dabei häufiger mit Mikrokalk assoziiert als gut differenzierte (G1) DCIS [24]. Der mammographische Befund kann anhand der BI-RADS®-Klassifikation (Breast Imaging Reporting and Data System®) des American College of Radiology (ACR) (siehe Tabelle 2) eingeordnet werden, um den Behandelnden eine Handlungsempfehlung zu geben [45].

Tabelle 2: BI-RADS®-Klassifikation

BI-RADS®		Wahrscheinlichkeit für Malignität	Handlungsempfehlung
Kategorie	Code		
Diagnostik noch nicht abgeschlossen	0	-	Vergleich mit Voraufnahmen bzw. zusätzliche Abklärung erforderlich
Negativ	1	0 %	Weiterhin routinemäßiges Mammographie-Screening
Benigne	2	0 %	Weiterhin routinemäßiges Mammographie-Screening
Wahrscheinlich benigne	3	< 2 %	Kurzfristige Verlaufskontrolle nach sechs Monaten
Suspekt	4	2-95 %	Histologische Abklärung empfohlen
Hochgradig malignomverdächtig	5	> 95 %	Histologische Diagnosesicherung und ggf. Therapieplanung
Bioptisch gesicherte Malignität	6	100 %	Therapieplanung
Modifiziert nach [45, 46]			

In der S3-Leitlinie zum Mammakarzinom wird bei Mikrokalk ohne begleitenden Herdbefund die stereotaktisch gesteuerte Vakuumbiopsie empfohlen [7]. Die Radiographie der entnommenen Biopsate wird ebenso von der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V. (AGO) empfohlen, wie die Markierung der Biopsieregion durch einen Clip, wenn die Läsion komplett entfernt wurde [35]. Die Radiographie soll sicherstellen, dass es sich bei dem entnommenen Gewebe um eine repräsentative Biopsie mit Mikrokalk handelt [36, 38]. Durch die pathologische Beurteilung kann die Läsion eingeordnet, die Diagnose gesichert und eine Therapie geplant werden. Dazu wird das Gewebe anhand der Biopsat-Klassifikation eingeordnet. DCIS werden dabei als B5 eingeordnet und je nach Invasion als B5a (ohne Invasion), B5b (mit invasiven Anteilen) oder B5c (Invasion unklar) klassifiziert [36, 46]. Im definitiven OP-Präparat wird jedoch in 20 % der als reinen DCIS beschriebenen Biopsien eine Invasion festgestellt [38]. Am Biopsiematerial kann ebenfalls der Hormonrezeptorstatus bestimmt werden. Dies hat Auswirkungen auf das gewählte Therapiekonzept und ermöglicht bei positivem Status die Hormontherapie [2, 23]. Die Bestimmung am Operationspräparat ist jedoch vorzuziehen [23]. Die WHO empfiehlt für die Dokumentation der pathologischen Untersuchung die folgenden Parameter: Grading, Nekrosen, Architektur der Milchgänge, Abstand zu Resektionsrändern, Größe, Verteilungsmuster, Mikrokalk und der Hormonrezeptorstatus [47].

1.5 Therapie des DCIS

Die therapeutische Basis stellt die, wenn möglich, lokale Exzision der Läsion dar [35]. Diese kann in Abhängigkeit von weiteren Faktoren wie dem Patientenwunsch, dem allgemeinen Lokalrezidivrisiko und der Tumorhistologie um eine adjuvante Therapie ergänzt werden [35]. Hierbei stehen die Nachbestrahlung und in Abhängigkeit des Hormonrezeptorstatus des DCIS auch die Hormontherapie zur Verfügung [2, 23, 35]. Beide senken das Risiko für Lokalrezidive, haben jedoch keinen Einfluss auf die Mortalität [2, 12]. Bei der Wahl des Operationskonzeptes (brusterhaltend vs. Mastektomie) sind die Faktoren des Tumorgröße-Brust-Verhältnisses, der Multifokalität und die Möglichkeit von adjuvanten Therapieoptionen neben dem Patientenwunsch entscheidend. Hierfür wird eine ausführliche Beratung auch im Hinblick auf das Lokalrezidivrisiko, der möglichen psychischen Belastung, dem kosmetischen Ergebnis und der Lebensqualität empfohlen, um gemeinsam mit der Patientin ein Konzept festzulegen [35, 38]. Besonderes Interesse in der Forschung liegt momentan in dem Ausfindigmachen von Niedrig-Risiko-Patientinnen, die von einer restriktiveren Therapie und sogar dem Konzept Active Surveillance profitieren [48–52].

Die operative Entfernung des entarteten Gewebes stellt seit Beginn der Therapie des DCIS die therapeutische Basis dar [35], weshalb auch die Datenlage zum Spontanverlauf der DCIS-Erkrankung sehr dünn ist. Dabei kann zwischen lokaler Exzision bzw. Lumpektomie und Mastektomie unterschieden werden, wobei in der 20-Jahres-Mortalität die Ergebnisse vergleichbar sind [2]. Giannakeas et al. und Silverstein et al. fanden ebenfalls eine vergleichbare Mortalität, jedoch konnten Silverstein et al. in einer retrospektiven Studie im rezidivfreien Überleben einen signifikanten Vorteil der Mastektomie finden [43, 53]. Während in den 1990er Jahren die Mastektomie den Goldstandard in der Behandlung des DCIS darstellte [12], wurden immer mehr invasive Mammakarzinome zunehmend brusterhaltend operiert [54]. In der Folge wurde auch die Therapie der präinvasiven Läsionen angepasst und die Mastektomie zugunsten der brusterhaltenden Therapie als Standard verlassen [54]. Die Mastektomie wird nun nur noch in besonderen Fällen durchgeführt, beispielsweise bei ungünstigem Tumor-Brust-Verhältnis [2, 7], Vorliegen eines multizentrischen Befundes oder dem Nichterreichen ausreichender Randabstände in der brusterhaltenden Operation [38].

Der histologische Randabstand beim brusterhaltenden Vorgehen in der DCIS-Behandlung ist seit Jahren Gegenstand der Forschung, da dieser maßgeblich das Lokalrezidiv-Risiko beeinflusst und neben der Durchführung einer Radiotherapie auch als einer der wenigen modifizierbaren Risikofaktoren für Rezidive aktiv beeinflusst werden kann [12, 55–58]. In der Literatur variiert der empfohlene minimale Randabstand von keine Tumorzellen am Resektionsrand über ≥ 2 mm [59, 60] bis hin zu ≥ 10 mm, wenn beispielsweise keine adjuvante Therapie angestrebt wird [57, 59–61]. Die S3-Leitlinie zum Mammakarzinom und präinvasiven Läsionen empfiehlt ebenfalls einen Randabstand von ≥ 2 mm, wenn eine Bestrahlung angeschlossen wird [7]. Ein weiterer Abstand von > 2 mm geht mit keinem weiteren Vorteil

hinsichtlich des Lokalrezidivrisikos einher, solange eine Radiotherapie angeschlossen wird [58, 62]. Ab einem Randabstand von ≥ 10 mm hat eine adjuvante Bestrahlung keinen signifikanten Effekt mehr [57, 63].

Die Therapieempfehlung der AGO in der Version von 2023 empfiehlt die Exzision als Basis der DCIS-Therapie, wenn möglich, unter brusterhaltendem Vorgehen [35]. Bei dieser handelt es sich um eine lokale Exzision beziehungsweise dem Wachstumsmuster des DCIS entsprechend eine Segmentresektion [29]. Hierzu wird die präoperative Drahtmarkierung vorgeschlagen [35]. Im Erreichen negativer Ränder ist jedoch auch die radioaktive Markierung nicht unterlegen [2]. Nach Exzision der drahtmarkierten Läsion ist die intraoperative Präparatradiographie vorgesehen, um die Vollständigkeit des Befundes zu überprüfen [35]. Bei randständigen Mikroverkalkungen oder Unvollständigkeit des Befundes wird die sofortige Nachresektion empfohlen [35]. Ziel der Operation sind immer histologisch freie Resektionsränder entsprechend pR0. Die Definition der akzeptierten Resektionsränder war dabei lange Gegenstand der Forschung, ehe man sich in den Leitlinien auf ≥ 2 mm geeinigt hat, sofern eine adjuvante Radiatio geplant ist [7, 62]. Dies stimmt mit vielen weiteren internationalen Leitlinien beispielsweise aus den USA oder Frankreich überein, wobei einige wenige auch geringere Abstände bis hin zu „kein DCIS an farbmarkierter Präparatoberfläche“ akzeptieren [60]. Bei knappem Resektionsrand von < 2 mm im Paraffinschnitt bzw. 1 mm bei DCIS, welches in Begleitung eines invasiven Mammakarzinoms auftritt, sollte eine Nachresektion in Betracht gezogen werden [35]. In die Entscheidung sollten dabei mehrere Faktoren einbezogen werden wie z.B. das Lokalrezidivrisiko und geplante adjuvante Therapien. Ebenso sollte beachtet werden, dass Abstände von < 2 mm zum subkutanen Fettgewebe bzw. Resektion bis auf die Musculus-pectoralis-Faszie tolerabel sind, da diese eine natürliche Barriere für das intraduktale DCIS-Wachstum darstellen [54, 64]. Eine Mastektomie ist nur bei besonders großen Läsionen oder dem Nichterreichen negativer Resektionsränder mit dem brusterhaltenden Vorgehen indiziert [35]. Die axilläre Lymphknotendisektion wird heutzutage bei brusterhaltender Therapie nicht standardmäßig durchgeführt [35]. Bei geplanter Ablatio ist jedoch eine Sentinel-Lymphknoten-Biopsie durchaus indiziert, da bei einer in der Pathologie nachgewiesenen Invasion, wie sie in ca. 20 % der in der Stanzbiopsie diagnostizierten DCIS in der abschließenden Histologie gefunden wird, die nachträgliche Untersuchung durch Sentinel-Lymphknoten nicht mehr möglich ist [7].

Folgeeingriffe werden immer dann erforderlich, wenn in der primären Operation keine ausreichenden Randabstände erreicht werden konnten, beziehungsweise das Gesamttherapiekonzept ein zu hohes Risiko für Rezidive birgt und eine weitere Nachresektion in Form von nochmaliger lokaler Exzision oder der Mastektomie notwendig werden. Je nach Studie variiert die Rate an Folgeoperationen (Ouldamer et al.: 39,1 % Folgeeingriffe, davon ca. in der Hälfte aller Fälle Mastektomien, Thomas et al.: 30 % Folgeeingriffe, davon 1/3 Mastektomie und 2/3 nochmals BET, Ciccarelli et al.: 20 % Folgeeingriffe) [65–67]. Als signifikanter Risikofaktor für Folgeeingriffe gilt unter anderem die präoperative Größenunterschätzung von mehr als 10 mm [68], sowie die zunehmende Tumorgöße und das jüngere Patientenalter [69]. Die Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Bestrahlung oder Hormontherapie muss in Risiko-

Nutzen-Abwägung getroffen werden [35].

Eine Bestrahlung wird nach brusterhaltender Operation als adjuvante Ganzbrustbestrahlung empfohlen und kann in Abhängigkeit des Randabstandes zum gesunden Gewebe Einfluss auf das ipsilaterale Rezidivrisiko haben und dieses um bis zu 50 % reduzieren [35]. Insgesamt konnte jedoch kein Einfluss auf das Gesamtüberleben gefunden werden [35].

Die adjuvante endokrine Systemtherapie kann ebenfalls einen Effekt auf das ipsi- sowie auch kontralaterale Rezidivrisiko haben, wenngleich dieser geringer ist als bei der Radiotherapie. Darüber hinaus besteht jedoch ebenso wie bei der Radiotherapie kein Effekt auf das Gesamtüberleben [7, 35]. Als Präparat kommt unter anderem der Estrogenrezeptormodulator Tamoxifen zum Einsatz [35].

1.5.1 Intraoperative Schnittrandbeurteilung und Nachresektion

Dem Erreichen von tumorfreien Resektaträndern kommt in der brusterhaltenden Therapie des DCIS eine sehr hohe Bedeutung zu, da dadurch suffizient Folgeoperationen und Lokalrezidive vermieden werden können. Die Wichtigkeit der Vermeidung von Lokalrezidiven liegt darin, dass rund 50 % aller Rezidive als invasives Karzinom auftreten [35, 70]. Die S3-Leitlinie empfiehlt für non-palpable Läsionen keine histologische Schnellschnittuntersuchung, sondern die Präparatradiographie der einzelnen Schichten oder des gesamten unfixierten Präparates, ggf. auch noch vor der Einbettung in Paraffin, zur Darstellung des Mikrokalks [7].

Die intraoperative Schnittrandbeurteilung steht seit Jahren in der Diskussion, da bisher kein Verfahren gefunden wurde, was praktikabel und effizient genug ist, um positive Ränder innerhalb der primären Operation sicher zu identifizieren und eine sofortige Nachresektion durchzuführen. In einer Metaanalyse von St. John et al. zum Randassessment bei Brustkrebsoperationen war die Präparatradiographie dem Gefrier-Schnellschnitt und auch der Zytologie in den Punkten Sensitivität und Spezifität unterlegen [71]. Neben dem histologischen Schnellschnitt, der neben dem erhöhten Zeitaufwand und hohen Kosten auch die entsprechende Infrastruktur voraussetzt und zum Gewebeerlust für die finale Pathologie führt, ist auch die Zytologie ressourcenintensiv. Ebenso ist die intraoperative Ultraschalldiagnostik aufgrund der Mikroverkalkungen des DCIS ungeeignet [72]. In Ermangelung geeigneter Alternativen scheint die Präparatradiographie unter aktuellen Gesichtspunkten die beste Möglichkeit der intraoperativen Randbeurteilung. Diese ist Gegenstand aktueller Studien, da sie im Vergleich zum Gefrierschnellschnitt zu einer verkürzten Operationszeit führen kann [73], personell weniger Aufwand bedeutet (telemetrische Befundung) und das Präparat kaum verändert. Erschwerend für die Verlässlichkeit ist vor allem die mammo-graphische Unterschätzung durch eine mögliche Diskrepanz von Mikrokalk-Ausdehnung und der tatsächlichen histologischen Größe [59, 66, 70, 74, 75]. Dem wird mit im Vergleich zum histologischen angestrebten Randabstand mit erweiterten Randabständen des Mikrokalks in der Beurteilung entgegen gewirkt. In einem aktuellen systematischen Review zur intraoperativen Präparatradiographie beim DCIS von Versteegden et al. konnte jedoch keine generelle Empfehlung für die Durchführung einer

Präparatradiographie zum intraoperativen Randassessment ausgesprochen werden. Ein Verbesserungsbedarf bestehe laut Versteegden et al. vor allem in der Orientierung der Seiten des Resektates, die für die einheitliche interdisziplinäre Kommunikation zwischen Operateur*innen, Radiolog*innen und Patholog*innen hinsichtlich einer potenziellen Nachresektion zur Reduktion von R1-Rändern essentiell ist [75]. Für genau diese Verbesserung wurde unter anderem die KliniTray™-Platte konzipiert, eine strahlendurchlässige seitenorientierte Styropor-Platte, welche die interdisziplinäre Kommunikation bezüglich des Randstatus durch präzisere Angaben verbessern soll. In einer Studie von Jamaris et al. konnte durch die Anwendung der Transport- und Röntgenplatte von KliniTray™ eine signifikante Reduktion der Re-Exzisionen beim invasiven Mammakarzinom erreicht werden [76].

Die Rate an postoperativen positiven Rändern nach BET beim DCIS variiert in der Literatur zwischen 20 % bis 70 % [2, 67, 75]. Dabei ist die Reduktion der initialen R1-Rate in einzelnen Studien zu beachten, die durch eine intraoperative Nachresektion erreicht werden konnte: Rua et al. (35 % zu 29 %), Fouche et al. (52 % zu 28 %) und Weber et al. (58 % zu 45 %) [75]. Hierfür ist die intraoperative Randbeurteilung essenziell. In der eigenen Voruntersuchung durch Lange et al. aus den Jahren 2009 bis 2011 lag die klinikinterne R1-Resektionsrate bei 51,6 % [77].

Als Risikofaktor für positive Ränder und konsekutive Folgeeingriffe gilt die Tumorgröße [69]. Auch in einem Review von Singletary et al. erwies sich die zunehmende Tumorgröße als assoziiert mit positiven Resektionsrändern bei der brusterhaltenden Operation von frühen Formen des Brustkrebs [70]. Ebenso fanden sich in der univariaten Analyse Hinweise auf einen Zusammenhang von intraduktaler Ausbreitung und randständigem Tumorgewebe, was sich in der multivariaten Analyse jedoch nicht bestätigen ließ [70].

1.6 Prognose des DCIS

Zum Spontanverlauf einer DCIS-Erkrankung liegen kaum Daten vor, da die Therapie der Wahl schon früh die Mastektomie war [8]. Auch heutzutage werden suspekte Läsionen zumindest biopsiert, sodass auch hier eine artifizielle Gewebeschädigung mit konsekutiver Veränderung des Spontanverlaufs auftritt [5]. Aktueller Gegenstand der Forschung ist die Selektion von Patientinnen mit einem geringen spontanen Progress, sogenannte low-risk DCIS, die nur überwacht oder einer deutlich weniger radikalen Therapie bedürfen. Jedoch gibt es auch immer wieder Rückschläge, wie zum Beispiel eine Studie von Pilewskie et al. zeigt, die ein Patientinnenkollektiv mit potenziellem low-risk DCIS exzidiert hat und dabei in 20 % invasive Mammakarzinome fand [12, 78]. Dies zeigt die Wichtigkeit der Auswahl der Patientinnen für die reine Überwachung, denn jede Verzögerung in der Diagnose eines invasiven Karzinoms kann zum Progress führen und somit einen Unterschied im Überleben bedeuten [79, 80]. Auch aufgrund des bis zu 50 %igen Risikos des Übergangs in ein invasives Mammakarzinom ist das Konzept der Active Surveillance nur im Rahmen von Studien empfohlen [12].

1.7 Zielsetzung

Vor dem dargestellten Hintergrund ergibt sich bei dem Duktalen Carcinoma in situ als Präkanzerose eine eindeutige Behandlungsindikation, die jedoch auch dem Krankheitsstadium gerecht werden sollte. Eine operative brusterhaltende Therapie stellt zum jetzigen Zeitpunkt den Goldstandard dar und kann gegebenenfalls mit einer Radio- und/oder endokrinen Therapie kombiniert werden. Die adjuvante Therapie wird jedoch zumeist aufgrund des postoperativen Ergebnisses entschieden, sodass den tumorfreien Resektionsrändern eine hohe Bedeutung zukommt. Zusätzlich konnte in einigen Studien der tumorfreie Resektionsrand als wichtiger prognostischer Faktor für ein langes rezidivfreies Überleben gesichert werden [70]. Besonders wichtig ist die Vermeidung eines Rezidivs, da dieses in ca. 50 % invasiv ist [15]. Neben dem Erhalt der Brust ist also ein tumorfreier Resektionsrand oberstes Ziel der operativen Therapie. Aktuell wird die Präparatradiographie in den deutschsprachigen Leitlinien empfohlen [35]. Doch das intraoperative Prozedere des Resektionsrand-Assessments und die einzuhaltenden radiologischen Randabstände in der Präparatradiographie sind seit Jahren Gegenstand der Forschung. Eine Voruntersuchung an der Universitätsfrauenklinik Rostock ergab eine R1-Resektionsrate von 51,6 % nach brusterhaltender Therapie des DCIS mit der Konsequenz einer hohen Zweitoperationsrate [77].

Ein systematischer Review von Versteegden et al. zur Präparatradiographie beim DCIS stellte zudem einen Verbesserungsbedarf hinsichtlich der Orientierung der Seiten des Resektates fest, um die interdisziplinäre Kommunikation zwischen Operateur*innen, Radiolog*innen und Patholog*innen weniger fehleranfällig zu machen [75]. Ziel der durchgeführten Studie ist die Reduktion von R1-Resektionen und Folgeeingriffen durch die Anwendung einer räumlich markierten Gewebe-Transport- und Röntgenplatte KliniTray™ der Firma Klinika Medical GmbH (Usingen, Deutschland), die im Vergleich zur Fadenmarkierung die Aussagekraft der intraoperativen Präparatradiographie verbessern soll. Dazu sollen anhand der vorliegenden Arbeit die Hypothese und folgende Fragen untersucht werden:

Hypothese: Durch die Verwendung einer räumlich markierten Röntgenplatte lässt sich bei der intraoperativen Präparatradiographie die Lokalisation des knappsten Resektionsrandes präzise angeben. Dadurch wird eine exakte intraoperative Nachresektion ermöglicht.

Frage 1: Besteht ein Unterschied im finalen OP-Ergebnis R0-Resektion bei intraoperativer Präparatradiographie eines fadenmarkierten versus eines auf einer räumlich markierten Röntgenplatte befestigten Resektates?

Frage 2: Eignet sich die Präparatradiographie als intraoperatives Randassessment um eine R1-Resektion vorherzusagen?

Frage 3: Wodurch wird die R1-Resektion von mikrokalkassozierten DCIS-Läsionen im vorliegenden Patientenkollektiv beeinflusst?

Frage 4: Wird die finale R1-Resektionsrate durch die intraoperative Nachresektion beeinflusst?

2 Material und Methoden

Es handelt sich bei der Arbeit um eine prospektiv angelegte, monozentrische Studie an 122 aufgenommenen Patientinnen, welche im Zeitraum vom 12.01.2017 bis 21.10.2020 in der Universitätsfrauenklinik am Klinikum Südstadt in Rostock wegen eines Mikrokalk-assoziierten DCIS primär brusterhaltend operiert wurden. Die Patientinnen wurden präoperativ gescreent und bei Einverständnis eingeschlossen und einer Studiengruppe zugeordnet. Das Studienprotokoll wurde von der zuständigen Ethikkommission der Universitätsmedizin Rostock genehmigt (A 2016-0149) und die Studie wurde beim Deutschen Register klinischer Studien erfasst (DRKS000115227).

2.1 Fallzahlplanung und Randomisierung

Die Fallzahlplanung wurde mit der Study planning Software nQuery7,0 module PTT0 (Statistical Solutions Ltd., Cork, Ireland) durchgeführt. Unter der Annahme, dass die R1-Resektionsrate bei herkömmlicher Vorgehensweise mit Fadenmarkierung und intraoperativer Präparatradiographie bei 52 % liegt [77] und durch Einsatz des KliniTray™-Systems auf 26 % reduziert werden kann, wurde die Fallzahl pro Gruppe mit 55 Patienten berechnet. Dazu wurde der zweiseitige Chi-Quadrat-Test angewendet, der Fehler 1. Art mit $\alpha = 0,05$ und die Power von 80 % festgelegt. Somit wurde berechnet, dass für ein signifikantes Ergebnis eine Aufnahme von insgesamt 110 Patienten randomisiert in zwei Gruppen (Standard und KliniTray™) notwendig ist. Die Randomisierung erfolgte 1:1 als permutierte Block-Randomisierung in den Standard-Arm (Fadenmarkierung nach Institutsstandard) und den experimentellen Arm (Anwendung der KliniTray™-Platte). Durch einen unabhängigen Statistiker (Prof. G. Kundt) wurden Randomisierungsbriefumschläge mit fortlaufender Nummer und der entsprechenden Gruppenzugehörigkeit erstellt. Nach Erhalt der Einwilligung durch die Patientinnen wurde eine zufällige Nummer (Studien-ID) vergeben und es erfolgte die Öffnung des jeweiligen Briefumschlages mit entsprechender Nummer und Studiengruppenzugehörigkeit durch einen unabhängigen Studienarzt.

2.2 Patientenauswahl

Als Einschlusskriterien wurden definiert:

- Unterschriebene Einverständniserklärung
- Histologisch gesichertes Mikrokalk-assoziiertes DCIS bzw. invasiv duktales Mammakarzinom mit überwiegender DCIS-Komponente (Stanzbiopsie, Vakuumbiopsie)
- Laut mammographischer Tumorgöße geplante BET
- Alter ≥ 18 Jahre

Ausschlusskriterien waren:

- Nicht-mikrokalkassoziertes (intraduktales) Mammakarzinom
- Vorherige Operation (diagnostische Exzision)
- Primär geplante Ablatio

Diese Kriterien wurden in dem oben genannten Zeitraum von 122 Patientinnen erfüllt, so dass die Daten für die Studie erhoben wurden. Zwei fortlaufende Nummern wurden aufgrund von Verlust des Umschlages nicht vergeben. Durch das sorgfältige vorherige Screening der Patientinnen musste im Nachhinein keine Patientin ausgeschlossen werden. Jedoch gab es vereinzelt fehlende Werte, sodass für einige Auswertungen einzelne Fälle ausgeschlossen werden mussten. Dies wird in den jeweiligen Kapiteln eingangs erwähnt.

2.3 Patientendaten

Die Daten wurden zunächst aus den Patientenakten entnommen und anonymisiert in einer Excel-Tabelle dokumentiert. Dabei wurden folgende Parameter festgehalten:

- Fortlaufende Fallzahl in Übereinstimmung mit der Randomisierungsnummer
- Geburtsdatum
- Studiengruppe (Standard/KliniTray™)
- Betroffene Körperseite und Tumorlokalisation innerhalb der Brust
- Restkalk und Clipmarkierung nach Biopsie
- Biopsat-Klassifikation
- Alter bei OP
- Intraoperative Präparatradiographie (engster Randabstand mit Seitenangabe)
- Intraoperative Nachresektion
- Initiales und finales OP-Ergebnis
- Mikrokalk (Größe, Art, Verteilungsmuster, Multifokalität)
- Pathologie (Randabstände mit Seitenangabe, Komedonekrosen, Lymphknoten-Status, Präparatgröße in längster Ausdehnung, Tumorstadium, Tumorgröße, Grading, Hormonrezeptorstatus)
- Eventuelle Folgeeingriffe

2.4 Präoperative Diagnosesicherung

Die Mammographie-Befunde wurden entsprechend der international üblichen Einteilung BI-RADS® klassifiziert. Gemäß der AGO-Leitlinie zum DCIS [35] wurde bei einem suspekten Mikrokalkbefund in der Mammographie zur weiteren Abklärung unter stereotaktischer Kontrolle eine minimal-invasive Vakuumbiopsie durchgeführt [7]. Nach der Biopsie stellte man durch eine Kontrollaufnahme fest, ob Restkalk verblieben war. Sofern die Kalkgruppe durch die Biopsie vollständig entfernt wurde oder nur wenig Mikrokalk verblieb, wurde zur Markierung der Biopsiehöhle eine Clipmarkierung durchgeführt. Die histopathologische Beurteilung der Biopsate erfolgte in der Partnerschaft der Fachärzte für Pathologie am Klinikum Südstadt, Rostock, wo auch die Einordnung in die Biopsat-Klassifikation (siehe Tabelle 3) vorgenommen wurde. Zudem erfolgte die Einordnung bezüglich des Vorhandenseins von Komedonekrosen und bei ausreichend Biopsiematerial eine erste immunhistochemische Einordnung zu Hormonrezeptoren.

Tabelle 3: B-Klassifikation für Stanz- und Vakuumbiopsien

Kategorie	Definition	Diagnosen
B1	nicht verwertbar oder Normalgewebe	Physiologische Veränderungen
B2	benigne Läsion	Herdbefunde wie Fibroadenom, Lipom etc. oder radiologisch relevanter Mikrokalk
B3	benigne Läsion mit unsicherem biologischem Potenzial	Läsionen mit erhöhtem Risiko eines assoziierten DCIS oder invasiven Karzinoms oder potenziell heterogene Läsionen mit Risiko des unvollständigen Samplings
B4	malignitätsverdächtig	-
B5	Malignom	B5a: in-situ-Karzinom B5b: invasives Karzinom B5c: nicht zu entscheiden, ob in-situ oder invasives Wachstum B5d: Malignom anderer Histogenese oder Metastase
Modifiziert nach [7]		

2.5 Operative Therapie

Entsprechend der S3-Leitlinie Mammakarzinom und der AGO-Leitlinie zum DCIS wurde die vollständige Exzision angestrebt. Diese ist abhängig von der Relation der vermuteten Tumorgöße zum gesamten Brustvolumen brusterhaltend oder als primäre Ablatio geplant [7, 35]. Entsprechend des Ausschlusskriteriums primäre Ablatio wurden alle Patientinnen, die in die Studie eingeschlossen wurden, primär brusterhaltend operiert. Zunächst erfolgte unter radiographischer Kontrolle die Drahtmarkierung des Herdbefundes. Nach einer mammographischen Lagekontrolle in zwei Ebenen erfolgte die Exzision des Befundes mit einliegender Drahtmarkierung in Segmentresektionstechnik. Dabei orientierte man sich an der präoperativ festgestellten Lokalisation und vermuteten Tumorausdehnung. Die Präparation erfolgte ventral bis in das Unterhautfettgewebe und dorsal bis auf die Faszie des M. pectoralis major. Das

Resektat wurde dann entsprechend der Randomisierung entweder mit einer Fadenmarkierung (3 Fäden hautwärts, 2 Fäden peripher, 1 Faden mamillenwärts) versehen (für Details siehe Abbildung 1) oder auf der räumlich markierten Kunststoffplatte von KliniTray™ befestigt (für Details siehe Abbildung 2) und zur Präparatradiographie transportiert.

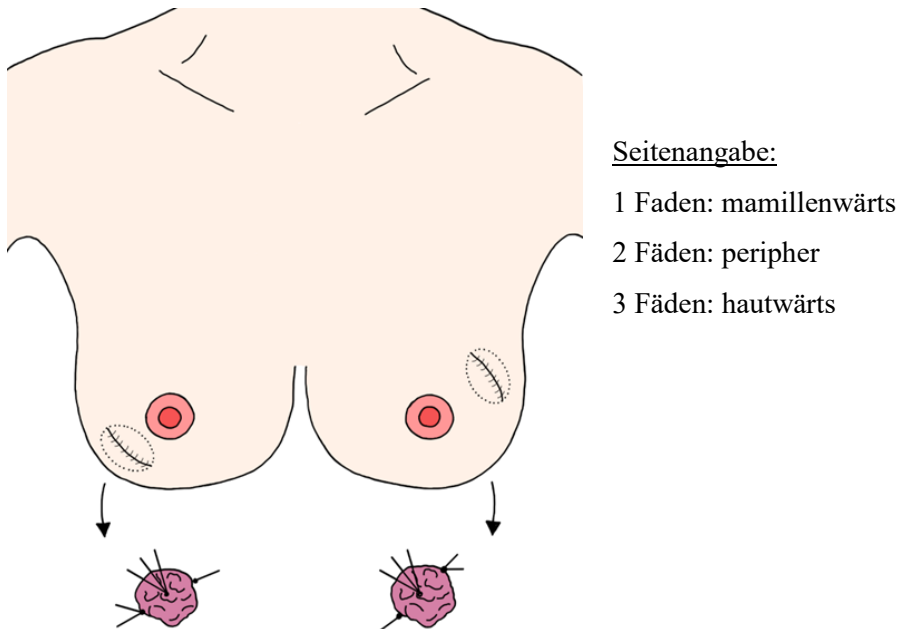


Abbildung 1: Schema zur Fadenmarkierung der Resektate bei BET nach klinikinternem Standard
Modifiziert nach [81]

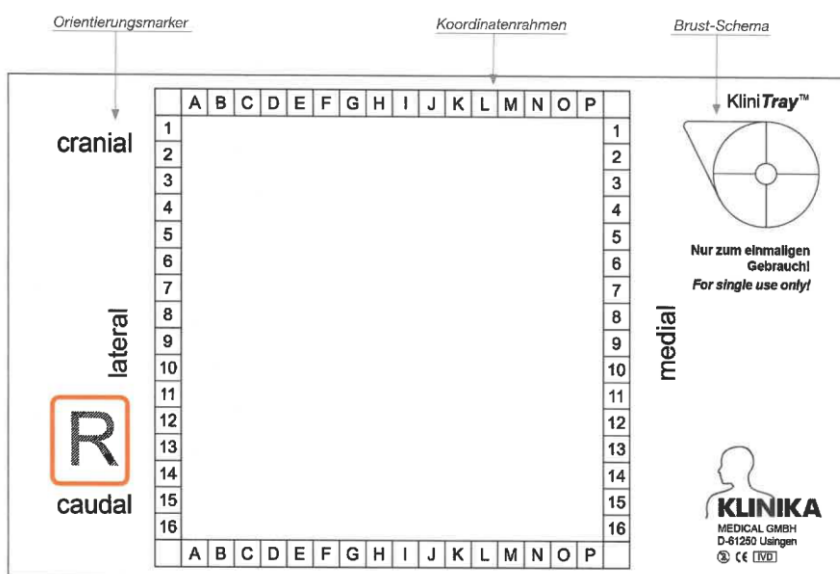


Abbildung 2: Aufsicht auf die KliniTray™-Platte mit den Beschriftungsmöglichkeiten
Quelle: Gebrauchsanleitung KliniTray™ (Stand 21. Juli 2024)

Hier wurde eine Durchleuchtung im ventrodorsalen Strahlengang durchgeführt und durch einen Radiolog*in sogleich befundet. Der minimale Randabstand des Restkalks oder, bei Nicht-Vorhandensein von Restkalk, des Clips wurde telefonisch in den Operationssaal übermittelt. In Abhängigkeit des minimalen

Abstandes wurde bei Abständen über 5 mm zu allen Rändern die Wunde verschlossen oder bei Abständen kleiner als 5 mm die Nachresektion in die Richtung(en) des verbal mitgeteilten engsten Randabstandes vorgenommen. Die Nachresektate wurden nur durchleuchtet, wenn im ersten Resektat der Mikrokalk oder Clip nicht enthalten war. Der Transport aller Resektate erfolgte in 4 % Formalin-Lösung in die Pathologie.

2.6 Präparatradiographie

Für die Radiographie wurde das Präparat entsprechend der Markierung durch Faden oder Platte ausgerichtet und mit dem digitalen Mammographiegerät (HOLOGIC Selenia Dimensions, Marlborough, Massachusetts, USA) in ventrodorsalem Strahlengang durchleuchtet (Abbildung 3). Die Styroporplatte hatte hierbei eine unter Röntgenstrahlung lesbare Richtungsangabe für kranial, kaudal, lateral und medial, sodass die Seitenzuordnung bei ordnungsgemäß aufgepinntem Präparat eindeutig ist. Die Aufnahmen wurden im Picture Archiving and Communications Systems (PACS) von Carestream Health (Rochester, New York, USA) gespeichert und sofort befundet. Hierbei wurde der exzidierte Befund mit den Voraufnahmen verglichen und somit auf Vollständigkeit überprüft. Zusätzlich wurden die minimalen Randabstände des Mikrokalks gemessen. Die Abstände wurden mit jeweiliger Seitenangabe telefonisch in den Operationssaal durchgegeben. Bei randständigem Mikrokalk oder Abständen < 5 mm erfolgte die Nachresektion in entsprechende Richtung.

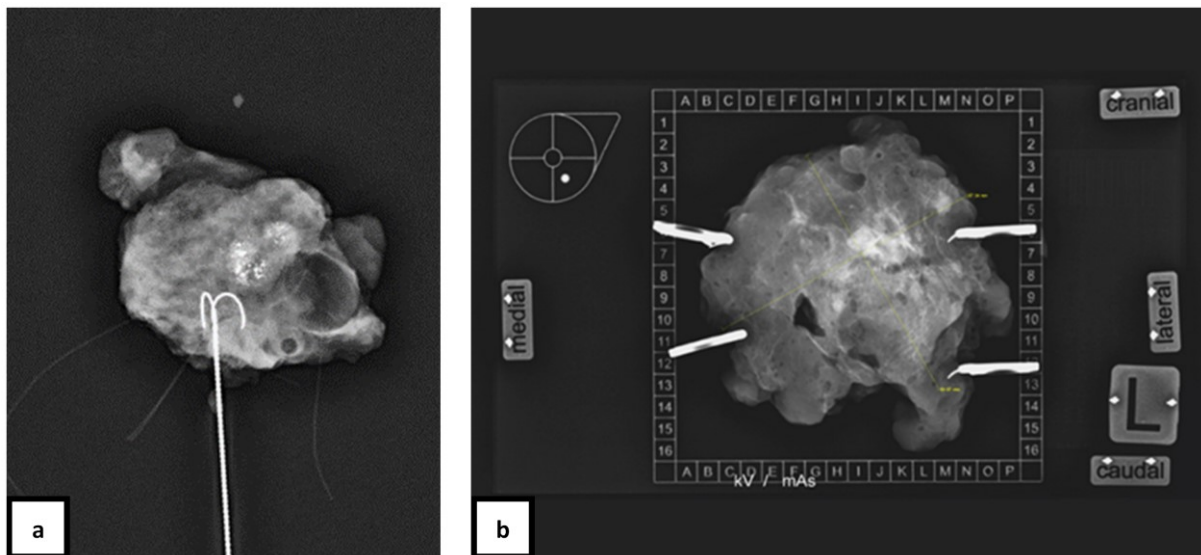


Abbildung 3: Präparatradiographie der Studiengruppen
a) Radiographie des fadenmarkierten Präparates gemäß klinikinternem Standard (eigene Aufnahme)
b) Radiographie des aufgepinnten Präparates auf der räumlich markierten KliniTray™-Transportplatte (eigene Aufnahme)

Eine Befundung der im Bildarchiv gespeicherten Mammographien erfolgte im Rahmen der Datenerhebung der Studie unter Anleitung durch eine erfahrene Gynäkologin mit Fachkunde der Mammographie (Prof. Dr. med. A. Stachs). Hierbei wurden die im Rahmen der Diagnostik erstellten Mammographie-Aufnahmen auf Mikrokalkverteilungsmuster (segmental/duktal, gruppiert), Multifokalität (definiert als Abstand einzelner Kalkgruppen von < 4 cm oder im gleichen Quadranten), Art der Mikroverkalkung (fein pleomorph, grob pleomorph, ausgussförmig) und größte Ausdehnung des Mikrokalks untersucht.

2.7 Pathologische Aufarbeitung des Resektates

Die pathologische Beurteilung fand, wie auch die Biopsie-Beurteilung, in der Partnerschaft der Fachärzte für Pathologie am Klinikum Südstadt, Rostock statt. Die Präparate wurden unmittelbar nach der Präparatradiographie wieder in 4 %iger Formalinlösung fixiert. Nach mindestens 6 h und maximal 48 h erfolgte die Tuschemarkierung und makroskopische Beurteilung. Dazu wurden die dreidimensionalen Abmessungen sowie das Gewicht von Erst- und Nachresektaten festgehalten. Zudem wurde die Markierung mit Faden (3 Fäden hautwärts, 2 Fäden peripher, 1 Faden mamillenwärts) oder Platte benannt, sodass die Randomisierung kontrolliert werden konnte. Nachresektate wurden mit einem Faden tumorhöhlenwärts markiert. Für die mikroskopische Beurteilung erfolgte die Paraffineinbettung und lamellenartige Aufarbeitung entsprechend der S3-Leitlinie senkrecht zur Längsachse. Die Lamellendicke betrug maximal 5 mm. Es erfolgte die Hämatoxylin-Eosin-Färbung der histologischen Präparate. Der maximale Durchmesser der DCIS-Läsion wurde unter Berücksichtigung von Biopsiehöhle und Nachresektionen ermittelt und die jeweiligen minimalen Randabstände im Erstresektat und in der Zusammenschau aller Resektate benannt. Demzufolge wurde die TNM-Tumorformel (Tumour-Node-Metastasis-Klassifikation, siehe Tabelle 14 im Anhang) für das initiale histopathologische Resektionsergebnis des Erstresektates vor einer potenziellen intraoperativen Nachresektion (initiale Histopathologie) und das finale histopathologische Resektionsergebnis (finale Histopathologie) nach einer potenziellen intraoperativen Nachresektion unter Beachtung aller Resektate ermittelt. Wurde keine Nachresektion durchgeführt, so war das initiale dem finalen Resektionsergebnis entsprechend. Dazu wurde der Befund auf mögliches invasives Wachstum innerhalb des DCIS-Anteils untersucht. Eine R0-Situation wurde bei minimal 2 mm zu allen Resektionsrändern erreicht, eine R1-Situation bei mikroskopischer Invasion des 2 mm-Randsaumes. Abweichungen lagen bei Invasion in Richtung subkutanes Fettgewebe oder der Pectoralisfaszie vor. Hier wurde auch ein Abstand von 1 mm als R0-Situation gewertet, da formal das DCIS-Wachstum das Brustdrüsengewebe nicht überschreiten kann. Es erfolgte zudem eine Einschätzung des Differenzierungsgrades in Form des Grading (G1-3) und des Vorhandenseins von Komedonekrosen. Durch immunhistochemische Färbung wurde für die Progesteron- und Östrogenrezeptoren die prozentuale Anzahl an reaktiven Zellen bestimmt und in den immunreaktiven Score IRS nach Remmele übersetzt. Die Lymphknoten wurden immer dann entnommen, wenn zusätzlich zum DCIS ein invasiver Tumor in der Biopsie gefunden wurde oder sich die Operierenden dazu entschieden.

2.8 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm SPSS Statistics Version 27 (IBM, Ehningen, Deutschland).

In der Auswertung der Studie wurden für die deskriptive Statistik zunächst der Mittelwert, Standardabweichung, Median und die Spannweite der metrischen Merkmale bestimmt und der Kolmogorov-Test auf Normalverteilung sowie eine optische Überprüfung der Q-Q-Diagramme durchgeführt. Nominale Merkmale wurden mithilfe der Häufigkeitstabellen, sowie Kreuztabellen untersucht.

Die Berechnung der Signifikanz zwischen den Studiengruppen erfolgte für normalverteilte Merkmale zweier unabhängiger Stichproben mittels t-Test. Für nicht-normalverteilte Merkmale zweier unverbundener Stichproben wurde der Rangsummentest nach Mann-Whitney-U durchgeführt.

Nominale Merkmale wurden in Abhängigkeit der Anzahl an Merkmalsausprägungen mit dem exakten Test nach Fisher für zwei Ausprägungen und mit dem Pearson-Chi-Quadrat-Test für mehr als zwei Merkmalsausprägungen auf Signifikanz zwischen den Studiengruppen oder Gruppen nach Resektionsergebnis überprüft.

Für die Berechnung des Chancenverhältnisses (Odds Ratio) für eine R1-Resektion wurden ausgewählte Merkmale mittels der binär logistischen Regression untersucht. Als Referenzkategorie wurde jeweils die Merkmalsausprägung mit der größeren Tendenz zur R0-Resektion gewählt und mit den anderen Ausprägungen ins Verhältnis gesetzt. Zunächst erfolgte die univariate Berechnung. Anschließend wurden Variablen mit einer Signifikanz $p < 0,1$ in die multivariate logistische Regression eingeschlossen. Es wurde ein adjustiertes Odds Ratio für die Studiengruppen berechnet, da sich die Studiengruppen in einigen Merkmalen signifikant unterschieden haben.

Die Ergebnisse wurden, sofern es sinnvoll erschien, in Diagrammen dargestellt, die mittels SPSS erstellt wurden.

In der Auswertung der vorliegenden Studie wurden folgende Funktionen des Programms genutzt:

- Deskriptive Statistik für Mittelwert, Median, Varianz, Standardabweichung
- Kolmogorov-Smirnov- und Shapiro-Wilk-Test für die Testung auf Normalverteilung
- T-Test auf Signifikanz für normalverteilte metrische Merkmale von zwei unabhängigen Stichproben (Alter)
- Mann-Whitney-U-Test auf Signifikanz als nicht-parametrischer Test für nicht-normalverteilte Merkmale zweier unabhängiger Stichproben (mammographische Größe, Tumorgröße und Präparatgröße im jeweils längsten Durchmesser)
- Kreuztabellen für die Untersuchung nominaler Merkmale in Gruppen durch Randomisierung oder finales Resektionsergebnis

- Exakter Test nach Fisher auf Signifikanz innerhalb von Vierfeldertafeln (je zwei nominale Merkmalsausprägungen)
- Pearson-Chi-Quadrat-Test auf Signifikanz bei mehr als zwei Merkmalsausprägungen
- Univariate und multivariate logistische Regression zur Berechnung des Einflusses auf die abhängige Variable
- McNemar-Test für ein dichotomes Merkmal zweier verbundener Stichproben (initiales und finales Resektionsergebnis)

Die p-Werte sind Ergebnisse zweiseitiger Signifikanzen, wobei ein Wert $p < 0,05$ als signifikant angesehen wurde. Inkomplette Datensätze wurden für statistische Berechnungen mit fehlenden Werten nicht eingeschlossen.

3 Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika

Eine Übersicht aller Patienten und Verteilung von Alter, Seite und Biopsat-Klassifikation in den randomisierten Studiengruppen gibt Tabelle 4.

Tabelle 4: Patientencharakteristika (Prozente spaltenweise)

Patientenmerkmal/ Variable	Gesamt n=122 (%)	Standard n=61 (%)	KliniTray™ n=61 (%)	Signifikanz (p-Wert)
Alter in Jahren (±SD)	60,9 ± 8,5	61,9 ± 9,1	60,0 ± 7,9	0,218**** (t-Test für ungleiche Varianzen)
Seitenlokalisierung				0,585* (exakter Test nach Fisher)
- rechts	54 (44,3)	25 (41,0)	29 (47,5)	
- links	68 (55,7)	36 (59,0)	32 (52,5)	
Biopsat-Klassifikation	1 fehlend		1 fehlend	0,283** (Pearson-Chi-Quadrat-Test)
- B5a	102 (84,3)	51 (83,6)	51 (85,0)	
- B5b	17 (14,0)	10 (16,4)	7 (11,7)	
- B5c	2 (1,7)	0	2 (3,3)	

* Exakter Test nach Fisher

** Pearson-Chi-Quadrat-Test

**** t-Test für ungleiche Varianzen

3.1.1 Alter bei OP

Das Patientenalter wurde zum OP-Zeitpunkt ermittelt und ist getestet durch den Kolmogorov-Smirnov-Test ($p = 0,062$) normalverteilt. Im gesamten Patientenkollektiv betrug das Alter im Mittelwert 60,9 Jahre (SD ± 8,5 Jahre). Die jüngste eingeschlossene Patientin war 43 Jahre alt, die älteste Patientin war 84 Jahre alt. Im Standard-Arm war das Alter mit 61,9 (± 9,1) Jahren durchschnittlich etwas höher als im KliniTray™-Arm mit 60,0 (± 7,9) Jahren. Durch den t-Test mit ungleichen Varianzen wurde die Signifikanz mit $p = 0,218$ berechnet, sodass davon ausgegangen werden kann, dass sich die Gruppen nicht relevant im Alter unterscheiden.

3.1.2 Seitenlokalisierung des DCIS

Das DCIS war in 55,7 % (68/122) der Fälle linksseitig lokalisiert und damit etwas häufiger als rechtsseitige DCIS, an dem 44,3 % (54/122) der Patientinnen erkrankten. Im Standardarm waren 41 % (25/61) der Befunde rechtsseitig und 59 % (36/61) linksseitig erkrankt. Im KliniTray™-Arm war die Verteilung mit 47,5 % (29/61) rechtsseitigen und 52,5 % (32/61) linksseitigen Befunde etwas ausgeglichener. Die Signifikanz von $p = 0,585$ wurde mit dem exakten Test nach Fisher für die beiden Studiengruppen bestimmt, sodass keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen bestehen.

3.1.3 Biopsat-Klassifikation

Bereits präoperativ erfolgte die pathologische Untersuchung des Biopsiegewebes. Ein Biopsiefund wurde nicht in der Biopsat-Klassifikation eingeordnet. Insgesamt wurden 84,3 % (102/121) als B5a klassifiziert, 14,0 % (17/121) als B5b und 1,7 % (2/121) als B5c. In der Standard-Gruppe waren 83,6 % (51/61) der Biopsien B5a zugeordnet worden, 16,4 % (10/61) zu B5b und keine zu B5c. Im KliniTray™-Arm waren es 85,0 % (51/60) B5a, 11,7 % (7/60) B5b und 3,3 % (2/60) B5c. Die Unterschiede sind nicht signifikant ($p = 0,283$, Pearson-Chi-Quadrat-Test).

3.2 Präoperative Bildgebung

Tabelle 5: Faktoren der präoperativen Bildgebung (Prozente spaltenweise)

Patientenmerkmal/ Variable	Gesamt n=122 (%)	Standard n=61 (%)	KliniTray™ n=61 (%)	Signifikanz (p-Wert)
Mediane mammographische Größe in mm (Spannbreite)	17,0 (2,0-64,0)	18,0 (2,0-64,0)	17,0 (4,0-58,0)	0,669*** bei geringer Effekstärke (r= 0,039) (Mann-Whitney-U-Test) (U = 1777,0, Z = - 0,428)
Mammogr. Größe kategorial				0,855* (exakter Test nach Fisher)
- ≤ 20 mm	70 (57,4)	34 (55,7)	36 (59,0)	
- > 20 mm	52 (42,6)	27 (44,3)	25 (41,0)	
Mikrokalk-Morphologie				0,251** (Pearson-Chi-Quadrat-Test)
- ausgussförmig	13 (10,7)	8 (13,1)	5 (8,2)	
- fein pleomorph	69 (56,6)	30 (49,2)	39 (63,9)	
- grob pleomorph	40 (32,8)	23 (37,7)	17 (27,9)	
Mikrokalk Verteilungsmuster				0,587* (exakter Test nach Fisher)
- segmental/duktal	64 (52,5)	34 (55,7)	30 (49,2)	
- gruppiert	58 (47,5)	27 (44,3)	31 (50,8)	
Mikrokalk multifokal				0,777* (exakter Test nach Fisher)
- ja	14 (11,5)	8 (13,1)	6 (9,8)	
- nein	108 (88,5)	53 (86,9)	55 (90,2)	
Restkalk				>0,999* (exakter Test nach Fisher)
- ja	89 (73,0)	45 (73,8)	44 (72,1)	
- nein	33 (27,0)	16 (26,2)	17 (27,9)	
Clipmarkierung				0,559* (exakter Test nach Fisher)
- ja	109 (89,3)	53 (86,9)	56 (91,8)	
- nein	13 (10,7)	8 (13,1)	5 (8,2)	

* Exakter Test nach Fisher

** Pearson-Chi-Quadrat-Test

*** Mann-Whitney-U-Test

3.2.1 Mammographische Größe

In der Mammographieaufnahme, die vor der Biopsie angefertigt wurde, erfolgte die Ausmessung der maximalen Mikrokalkausdehnung, im Folgenden mammographische Größe genannt. Es lag keine Normalverteilung vor (Kolmogorov-Smirnov-Test, $p < 0,001$). Die mediane mammographische Größe betrug 17,0 mm (2,0-64,0 mm). Dabei waren die Mikrokalkformationen in der Standardgruppe mit

18,0 mm (2,0-64,0 mm) etwas größer als in der KliniTray™-Gruppe mit 17,0 mm (4,0-58,0 mm) (siehe Abbildung 4). Die Studiengruppen unterscheiden sich hinsichtlich der Mikrokalkausdehnung nicht signifikant ($U = 1777,0$, $Z = -0,428$, $p = 0,669$, Mann-Whitney-U-Test). Zur statistischen Auswertung erfolgte zudem die Einteilung in zwei Kategorien: ≤ 20 mm und > 20 mm. Die Auswahl der Grenze erfolgte analog zur histologischen Größe minus 10 mm, da der minimale Randabstand des Mikrokalks in der Präparatradiographie im Studienprotokoll mit 5 mm zu allen Seiten festgelegt wurde. Insgesamt lag in 57,4 % (70/122) die mammographische Größe ≤ 20 mm, während in 42,6 % (52/122) die mammographische Größe > 20 mm lag. Die Studiengruppen unterscheiden sich nicht signifikant ($p = 0,855$, exakter Test nach Fisher). Die genaue Verteilung ist der Tabelle 5 zu entnehmen.

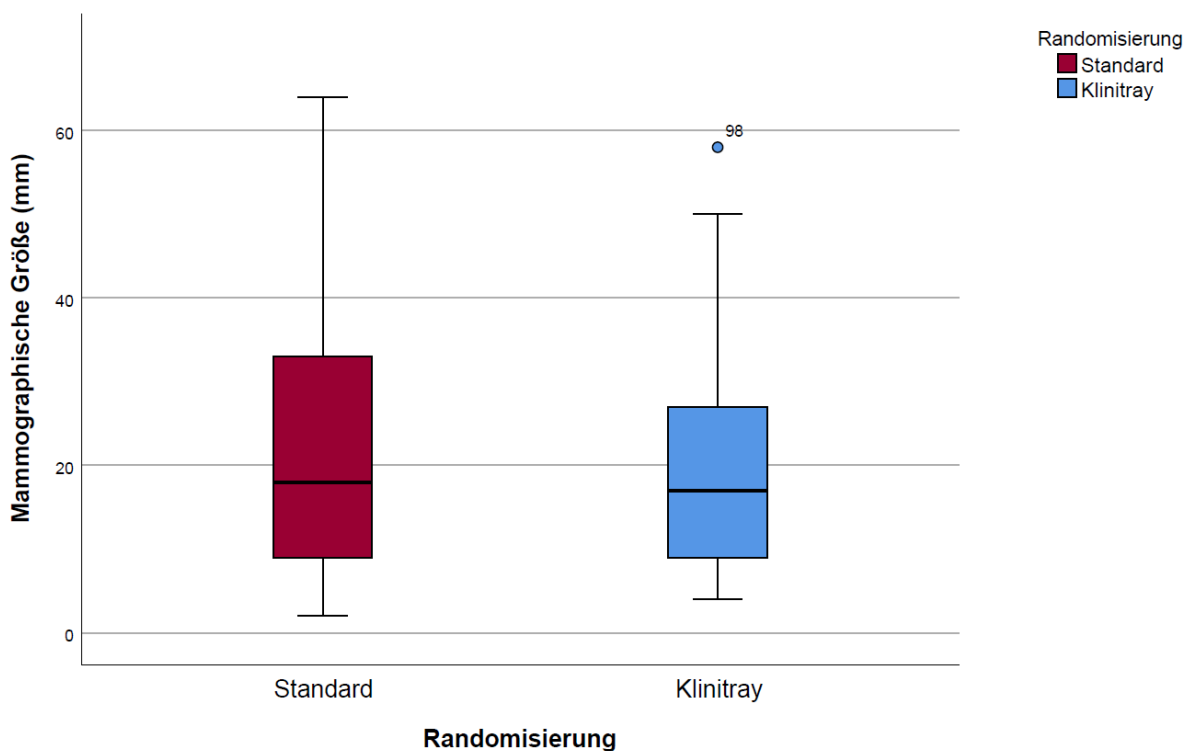


Abbildung 4: Boxplotdiagramm zur Darstellung der mammographischen Größe des Mikrokalks in mm im Standardarm (rot) und der Interventionsgruppe (blau)

3.2.2 Morphologie der Mikroverkalkungen

Dieselben Aufnahmen wurden für die Analyse der mikrokalkmorphologischen Merkmale genutzt. Die Mikrokalkmorphologie wurde eingeteilt in ausgussförmig, fein pleomorph und grob pleomorph. Dabei war insgesamt der fein pleomorphe Mikrokalk mit 56,6 % (69/122) am häufigsten vorhanden. Grob pleomorpher Mikrokalk wurde in 32,8 % (40/122) gefunden und ausgussförmiger war mit 10,7 % (13/122) am seltensten vorkommend (rundungsbedingt keine 100 %). In den Studiengruppen war ebenfalls der fein pleomorphe Kalk am häufigsten vertreten: im Standard-Arm mit 49,2 % (30/61) und im

KliniTray™-Arm mit 63,9 % (39/61). Der grob pleomorphe Mikrokalk war im Standard-Arm mit 37,7 % (23/61) etwas häufiger als im KliniTray™-Arm mit 27,9 % (17/61). Der ausgussförmige Mikrokalk war mit 13,1 % (8/61) im Standard-Arm und mit 8,2 % (5/61) in der KliniTray™-Gruppe vertreten (siehe Abbildung 5). Die Gruppen unterscheiden sich nicht signifikant ($p = 0,251$, Pearson-Chi-Quadrat-Test).

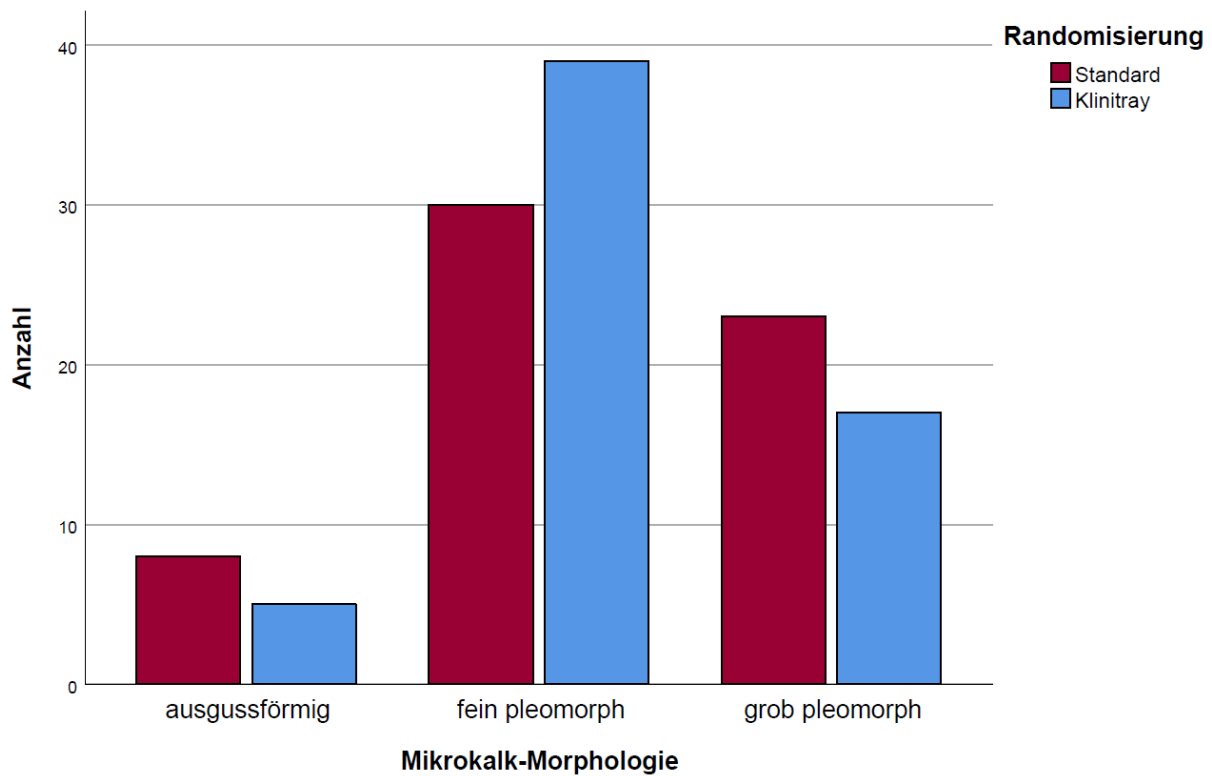


Abbildung 5: Balkendiagramm zur Verteilung der Mikrokalk-Morphologie im Standardarm (rot) und der Interventionsgruppe (blau)

3.2.3 Verteilungsmuster des Mikrokalks

Das Verteilungsmuster des Mikrokalks wurde unterschieden in segmental/duktal oder gruppiert. Dabei sind die Ausprägungen in der Studienpopulation etwa gleich häufig verteilt: Segmental/duktal mit 52,5 % (64/122) und gruppiert mit 47,5 % (58/122). In der Standard-Gruppe dominiert die segmentale/duktale Kalkverteilung mit 55,7 % (34/61) leicht über der gruppierten Kalkformation mit 44,3 % (27/61). In der KliniTray™-Gruppe war die Verteilung mit 49,2 % (30/61) segmentalem/duktalem Kalk und 50,8 % (31/61) gruppiertem Kalk nahezu ausgeglichen (siehe Abbildung 6). Beide Studiengruppen unterscheiden sich nach dem exakten Test nach Fisher nicht signifikant ($p = 0,587$).

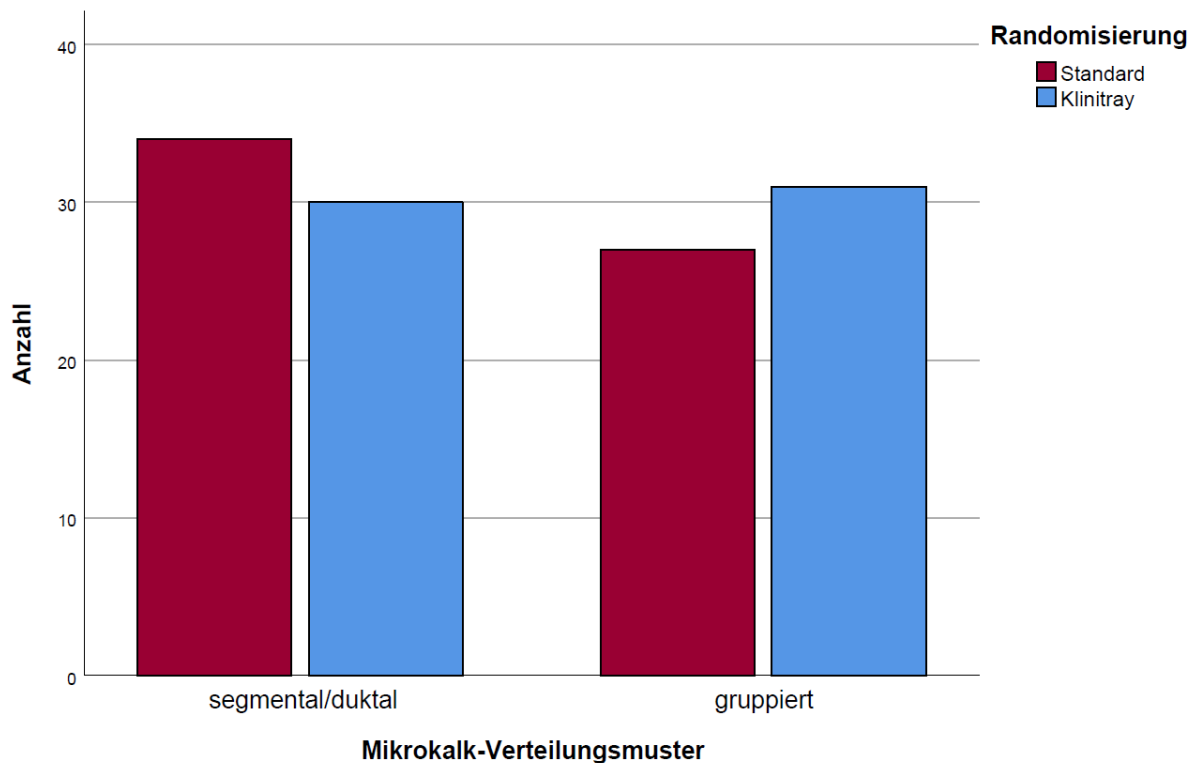


Abbildung 6: Balkendiagramm zum Verteilungsmuster des Mikrokalk im Standardarm (rot) und der Interventionsgruppe (blau)

3.2.4 Multifokalität

In der präoperativen Mammographie wurde ebenfalls der Faktor Multifokalität bewertet. Dieser ist definiert als Abstand < 4 cm oder Vorkommen im selben Quadranten und lag bei 11,5 % (14/122) der Patientinnen vor. Im Standardarm waren es 13,1 % (8/61), im KliniTray™-Arm 9,8 % (6/61) der Patientinnen. Die Unterschiede sind nach dem exakten Test nach Fisher nicht signifikant ($p = 0,777$).

3.2.5 Restkalk und Clipmarkierung

Aus dem Bericht der Biopsie oder aus präoperativen Bildern wurden die Merkmale Restkalk und Clipmarkierung der Biopsiehöhle ermittelt.

Restkalk war bei 73,0 % (89/122) der Patientinnen vorhanden, in den Studiengruppen jeweils 73,8 % (45/61) in der Standard-Gruppe und 72,1 % (44/61) in der KliniTray™-Gruppe. Somit gibt es nach dem exakten Test nach Fisher keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen ($p = > 0,999$).

Eine Clipmarkierung wurde bei 89,3 % (109/122) der Patientinnen durchgeführt. In der Standardgruppe waren es 86,9 % (53/61), in der KliniTray™-Gruppe 91,8 % (56/61). Somit unterscheiden sich die Gruppen nicht signifikant ($p = 0,559$, exakter Test nach Fisher).

3.3 Operative Faktoren

Tabelle 6: Operative Faktoren (Prozente spaltenweise)

Patientenmerkmal/ Variable	Gesamt n=122 (%)	Standard n=61 (%)	KliniTray™ n=61 (%)	Signifikanz (p-Wert)
Intraoperative Nachresektion				0,849* (exakter Test nach Fisher)
- ja	42 (34,4)	22 (36,1)	20 (32,8)	
- nein	80 (65,6)	39 (63,9)	41 (67,2)	
OP-Ergebnis initial				>0,999* (exakter Test nach Fisher)
- R0	70 (57,4)	35 (57,4)	35 (57,4)	
- R1	52 (42,6)	26 (42,6)	26 (42,6)	
OP-Ergebnis final				0,522* (exakter Test nach Fisher)
- R0	86 (70,5)	45 (73,8)	41 (67,2)	
- R1	36 (29,5)	16 (26,2)	20 (32,8)	
Zweit-OP				0,387** (Pearson-Chi-Quadrat-Test)
- keine	88 (72,1)	46 (75,4)	42 (68,9)	
- BET	19 (15,6)	10 (16,4)	9 (14,8)	
- Ablatio	15 (12,3)	5 (8,2)	10 (16,4)	
Dritt-OP				0,368** (Pearson-Chi-Quadrat-Test)
- keine	119 (98,4)	60 (98,4)	60 (98,4)	
- BET	1 (0,8)	1 (1,6)	0	
- Ablatio	2 (0,8)	0 (0)	1 (1,6)	

* Exakter Test nach Fisher

** Pearson-Chi-Quadrat-Test

3.3.1 Nachresektion

Gemäß des Studienprotokolls wurde bei vermuteter R1-Resektion eine sofortige intraoperative Nachresektion durchgeführt. Diese wurde aufgrund des Ergebnisses der Präparatradiographie in Richtung des geringsten Randabstandes des Mikrokalks bei unter 5 mm zum Rand durchgeführt oder wenn die Operierenden aufgrund des intraoperativen Befundes eine Nachresektion für sinnvoll hielten.

Insgesamt entschied man sich aufgrund der Präparatradiographie oder der intraoperativen Situation bei 34,4 % aller Patientinnen (42/122) für eine Nachresektion. Davon waren 22 Patientinnen (36,1 %) in der Standard-Gruppe und 20 Patientinnen (32,8 %) im KliniTray™-Arm. Somit unterscheidet sich die Anzahl der Nachresektionen pro Gruppe nicht signifikant (exakter Test nach Fisher, $p = 0,849$).

3.3.2 Initiales Resektionsergebnis

Als initiales Resektionsergebnis wird die histopathologische Beurteilung des Erstresektates ohne Beachtung eventueller Nachresektate bezeichnet. Eine initiale histopathologische R0-Situation konnte gruppenunabhängig bei 57,4 % (70/122) der Patientinnen erreicht werden. Bei 42,6 % (52/122) konnten initial noch mikroskopische Tumorreste am Resektionsrand nachgewiesen werden. Die Studienarme unterschieden sich hier nicht. In beiden Studienarmen waren initial 57,4 % (35/61) R0-Resektionen und 42,6 % (26/61) R1-Resektionen. Der exakte Test nach Fisher ergab deshalb keinen signifikanten Unterschied zwischen den Studiengruppen ($p = > 0,999$). In fünf Fällen war das initiale Resektionsergebnis R0 obwohl der histologische Randabstand 1,0 mm betrug, da dieser Abstand im Studienprotokoll bei einem invasiven Begleitkarzinom als ausreichender Randabstand für eine R0-Resektion definiert wurde.

3.3.3 Finales Resektionsergebnis

Als finales Resektionsergebnis wird die histopathologische Beurteilung unter Beachtung von Nachresektaten bezeichnet. Wurde keine Nachresektion durchgeführt, so ist das initiale dem finalen Resektionsergebnis entsprechend. Das finale OP-Ergebnis nach intraoperativer Nachresektion war bei 70,5 % (86/122) eine R0-Resektion und bei 29,5 % (36/122) weiterhin eine R1-Resektion. Im Standard-Arm konnte die Zahl von R0-Resektionen durch die Nachresektion auf 73,8 % (45/61) verbessert werden und 26,2 % (16/61) blieben eine R1-Resektion. Im KliniTray™-Arm wurde in der finalen Histologie in 67,2 % (41/61) eine R0-Resektion festgestellt, während 32,8 % (20/61) der Patientinnen histologisch eine R1-Resektion erhielten. Die Gruppen unterscheiden sich nicht signifikant ($p = 0,552$, Pearson-Chi-Quadrat-Test).

3.3.4 Folgeeingriffe

Alle Patientinnen wurden primär brusterhaltend operiert, da eine primäre Ablatio Ausschlusskriterium für die Teilnahme an der Studie war.

Von allen Patientinnen erhielten 27,9 % (34/122) einen Zweiteingriff, davon 15,6 % (19/122) mit einem nochmaligen brusterhaltenden Vorgehen und bei 12,3 % (15/122) mittels Ablatio der Mamma. In der Standard-Gruppe wurden 24,6 % (15/61) ein zweites Mal operiert: 16,4 % (10/61) brusterhaltend und 8,2 % (5/61) abladierend. Im KliniTray™-Arm erhielten insgesamt 31,1 % (19/61) einen Zweiteingriff: 14,8 % (9/61) eine nochmalige BET und 16,4 % (10/61) eine Ablatio (rundungsbedingt keine 100 %). Die Unterschiede sind nicht statistisch signifikant ($p = 0,387$, Pearson-Chi-Quadrat-Test).

Ein dritter Eingriff wurde bei insgesamt 1,6 % (2/122) der Patientinnen durchgeführt. Eine Patientin erhielt nochmals ein brusterhaltendes Vorgehen, eine Patientin wurde mastektomiert.

Insgesamt wurde auf Wunsch der Patientin bei zwei Frauen trotz R0-Situation eine Ablatio der Mamma vorgenommen. In drei Fällen wurde ein Abstand kleiner als 2 mm toleriert, da eine adjuvante Radiotherapie erfolgte. In einem Fall wurde die Biopsiehöhle eröffnet, jedoch war kein Tumorgewebe mehr nachweisbar. Man entschied sich sicherheitshalber für eine R1-Resektion, jedoch wurde bei adjuvanter Radiatio auch hier auf einen Zweiteingriff verzichtet. Bei zwei Patientinnen bestand durch Präparation bis ins Unterhautfettgewebe eine Diskrepanz zwischen pathologischem und klinischem Resektionsergebnis, sodass bei pathologischer R1-Resektion und klinischer R0-Situation auf einen Zweiteingriff verzichtet wurde.

3.4 Präparatradiographische Faktoren

Tabelle 7: Präparatradiographische Faktoren (Prozente spaltenweise)

Patientenmerkmal/ Variable	Gesamt n=122 (%)	Standard n=61 (%)	KliniTray™ n=61 (%)	Signifikanz (p-Wert)
Medianer mammographischer Randabstand intraoperativ in mm (Spannbreite)	11 fehlend 6,0 (0-27,0)	6 fehlend 5,5 (0-25,0)	5 fehlend 7,0 (0-27,0)	0,241*** (Mann- Whitney-U-Test) (U=1341,5, Z= - 1,173)
Intraoperative Präparatradiogra- phie	7 fehlend	4 fehlend	3 fehlend	0,334* (exakter Test nach Fisher)
- Pos. Rand (< 5 mm)	41 (35,7)	23 (40,4)	18 (31,0)	
- Neg. Rand (≥ 5 mm)	74 (64,3)	34 (59,6)	40 (69,0)	

* Exakter Test nach Fisher

*** Mann-Whitney-U-Test

3.4.1 Intraoperativer mammographischer Randabstand

Die Abstände der intraoperativen Präparatradiographie wurden in 111 Fällen als absolute Zahl übermittelt. In den übrigen elf Fällen wurde der übermittelte Abstand nicht numerisch dokumentiert. In der Standard-Gruppe fehlen sechs Werte, in der KliniTray™-Gruppe sind fünf Werte fehlend. Die Abstände sind nicht normalverteilt (Kolmogorov-Smirnov-Test, $p = 0,002$). Der kleinste gemessene Abstand von Mikrokalk oder Clip zum Rand betrug dabei in der gesamten Studiengruppe im Median 6,0 mm (0,0-27,0 mm).

In der Standardgruppe lag der Median bei 5,5 mm (0,0-25,0 mm), während die Abstände in der KliniTray™-Gruppe mit 7,0 mm (0,0-27,0 mm) etwas größer waren. Die Unterschiede sind nicht signifikant ($U = 1341,5$, $Z = - 1,173$, $p = 0,241$, Mann-Whitney-U-Test, siehe Tabelle 7).

In vier der elf Fälle ohne dokumentierten Abstand war aus dem Bericht nicht der absolute Abstand ersichtlich, jedoch der positive oder negative Randstatus. Daraus ergibt sich für dieses Merkmal eine Analyse für insgesamt 115 Patientinnen. Für die statistische Untersuchung wurde ein radiologischer Randabstand < 5 mm als betroffener Rand (positiv) bezeichnet, der nach Studienprotokoll der Nachresektion bedurfte. Ein Randabstand ≥ 5 mm wurde als negativer Rand eingeordnet. In der gesamten Studienpopulation wurde bei 35,7 % (41/115) der Patientinnen intraoperativ ein positiver radiologischer Rand festgestellt, während in 64,3 % (74/115) der Fälle der Rand negativ war (siehe Tabelle 7). Die Aufteilung in den Studiengruppen ist der Tabelle 7 zu entnehmen und unterscheidet sich nach dem exakten Test nach Fisher nicht signifikant ($p = 0,334$).

3.5 Pathologische Faktoren

Tabelle 8: Pathologische Faktoren (Prozente spaltenweise)

Patientenmerkmal/ Variable	Gesamt n=122 (%)	Standard n=61 (%)	KliniTray™ n=61 (%)	Signifikanz (p-Wert)
Grading				0,931** (Pearson-Chi-Quadrat-Test)
- G1	6 (4,9)	3 (4,9)	3 (4,9)	
- G2	48 (39,3)	23 (37,7)	25 (41,0)	
- G3	68 (55,7)	35 (57,4)	33 (54,1)	
Komedonekrosen	2 fehlend	1 fehlend	1 fehlend	> 0,999* (exakter Test nach Fisher)
- Ja	104 (86,7)	52 (86,7)	52 (86,7)	
- Nein	16 (13,3)	8 (13,3)	8 (13,3)	
Mediane Tumorgröße DCIS in mm (Spannbreite)	25,0 (2,0-100,0)	25,0 (2,0-64,0)	30,0 (10,0-100,0)	0,015*** bei mittlerer Effektstärke (r=0,220), (Mann-Whitney-U-Test) (U= 1388,0, Z= - 2,425)
Tumorstadium				0,427** (Pearson-Chi-Quadrat-Test)
- Tis	99(81,1)	48 (78,7)	51 (83,6)	
- Tmi	1 (0,8)	0	1 (1,6)	
- T1a	2 (1,6)	0	2 (3,3)	
- T1b	6 (4,9)	4 (6,6)	2 (3,3)	
- T1c	11 (9,0)	7 (11,5)	4 (6,6)	
- T2	3 (2,5)	2 (3,3)	1 (1,6)	
Mediane Präparatgröße in mm (Spannbreite) (unter Ausschluss von Fall 10 und 39)	52,5 (30,0-120,0)	50,0 (30,0-100,0)	55,0 (30,0-120,0)	0,053*** (Mann-Whitney-U-Test) (U= 1431,5, Z = - 1,935)
Präparatgröße in Kategorien (unter Ausschluss von Fall 10 und 39)		2 ausgeschlossen		0,064* (exakter Test nach Fisher)
- ≤ 55 mm	73 (60,8)	41 (69,5)	32 (52,5)	
- > 55 mm	47 (39,2)	18 (30,5)	29 (47,5)	
Lymphknotenstatus	4 fehlend	2 fehlend	2 fehlend	0,915** (Pearson-Chi-Quadrat-Test)
- N0	29 (24,6)	15 (25,4)	14 (23,7)	
- N1	7 (5,9)	3 (5,1)	4 (6,8)	
- Keine Entnahme	82 (69,5)	41 (69,5)	41 (69,5)	
Sentinel-Lymphknotenstatus	4 fehlend	2 fehlend	2 fehlend	0,889** (Pearson-Chi-Quadrat-Test)
- Entnahme + tumorfrei	29 (24,6)	15 (25,4)	14 (23,7)	
- Keine Entnahme	84 (71,2)	42 (71,2)	42 (71,2)	
- Entnahme + Tumor	5 (4,2)	2 (3,4)	3 (5,1)	

* Exakter Test nach Fisher

** Pearson-Chi-Quadrat-Test

*** Mann-Whitney-U-Test

3.5.1 Grading

Das Grading war in beiden Gruppen sehr ähnlich verteilt. Insgesamt hatten 4,9 % (6/122) einen als low-grade (G1) eingestuften Befund, 39,3 % (48/122) einen als intermediate-grade (G2) eingeordneten Befund und 55,7 % (68/122) einen high-grade (G3) Befund innerhalb der DCIS-Läsion. In der Standardgruppe war mit 4,9 % (3/61) G1, 37,7 % (23/61) G2 und 57,4 % (35/61) G3 die Verteilung ähnlich zu der KliniTray™-Gruppe mit 4,9 % (3/61) G1, 41,0 % (25/61) G2 und 54,1 % (33/61) G3. Somit unterscheiden sich die Gruppen nicht signifikant ($p = 0,931$, Pearson-Chi-Quadrat-Test).

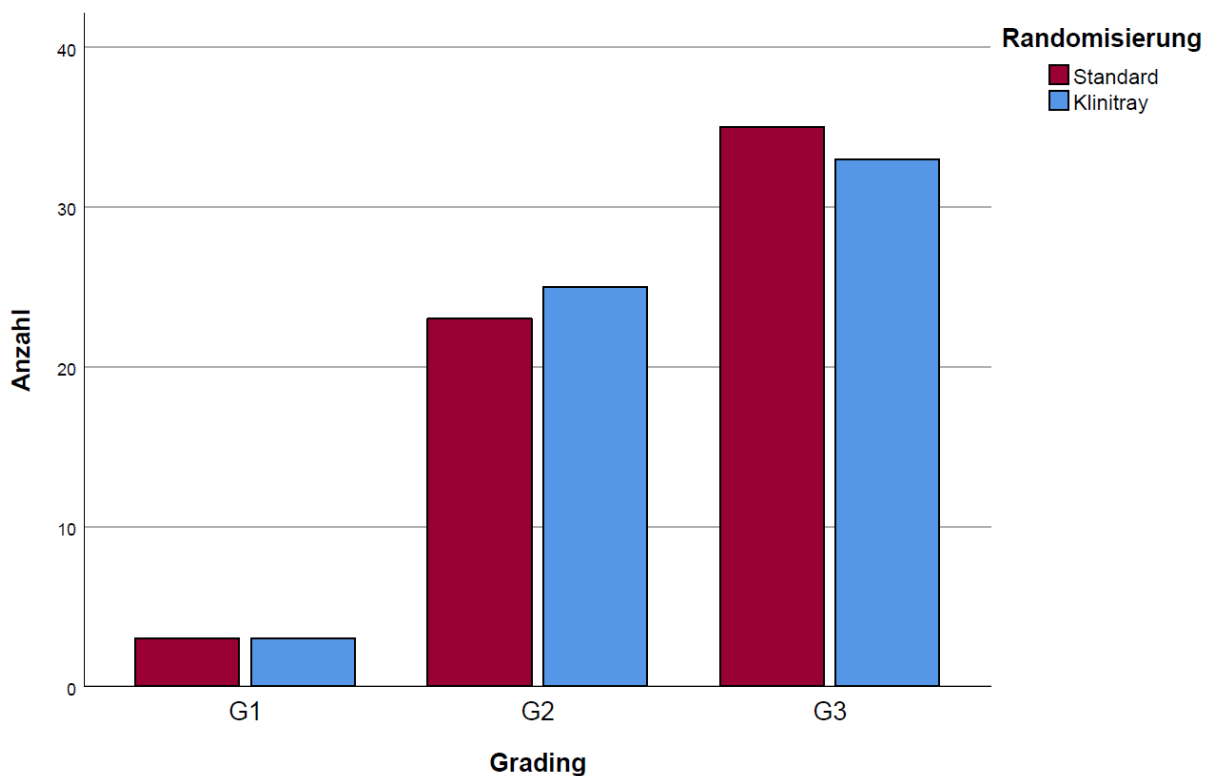


Abbildung 7: Balkendiagramm zur Verteilung der histologischen Gradingstufen in der Standard- (rot) und KliniTray™-Gruppe (blau)

3.5.2 Komedonekrosen

Die Angabe zum Status von Komedonekrosen fehlte im pathologischen Bericht bei zwei Patientinnen. Insgesamt lagen bei 86,7 % (104/120) der Patientinnen Komedonekrosen vor. Diese waren jeweils zu gleichen Teilen in den Studiengruppen (86,7 %, 52/60) verteilt, sodass kein signifikanter Unterschied besteht ($p = > 0,999$, exakter Test nach Fisher).

3.5.3 Histologische DCIS-Größe

Der größte Durchmesser des DCIS-Befundes in der histologischen Aufarbeitung wurde mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung untersucht ($p = < 0,001$). Es lag keine Normalverteilung vor. Der Median der histologischen Größe betrug 25,0 mm (2,0-100,0 mm). In der Standard-Gruppe sind die Befunde im Median mit 25,0 mm (2,0-64,0 mm) signifikant kleiner als in der KliniTray™-Gruppe mit 30,0 mm (10,0-100,0 mm) (Mann-Whitney-U-Test, $U = 1388,0$, $Z = - 2,425$, $p = 0,015$).

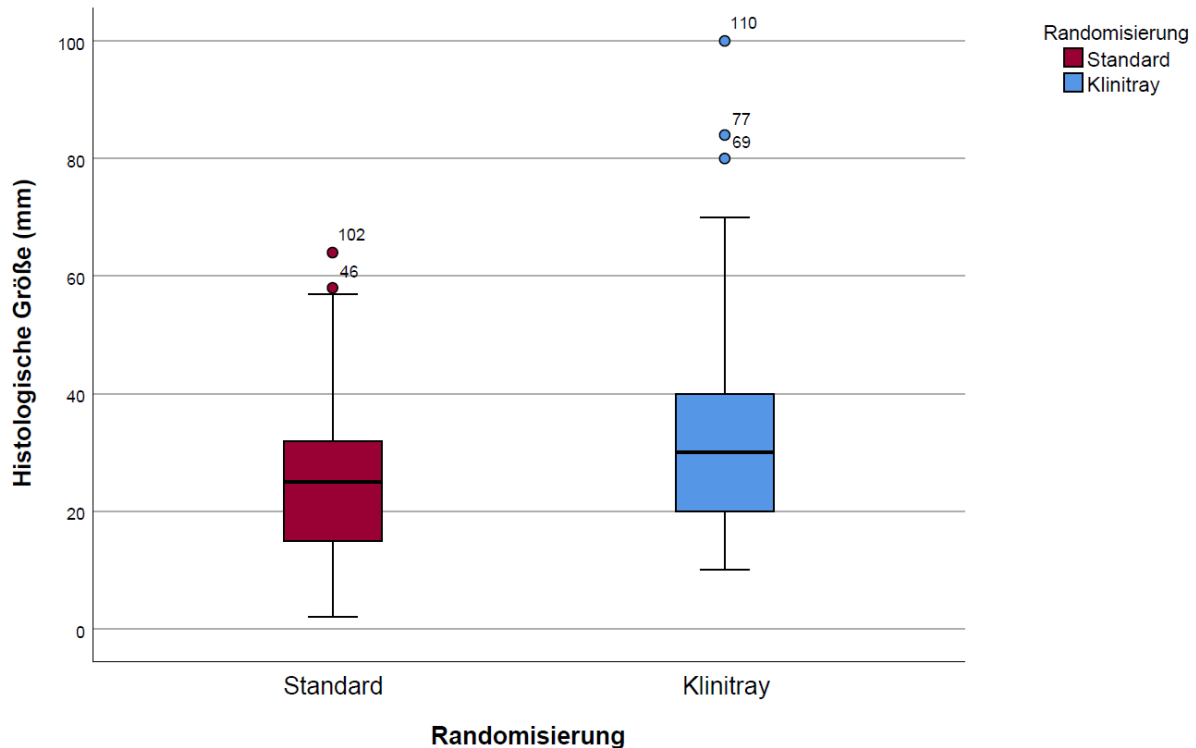


Abbildung 8: Boxplot-Diagramm zur histologischen Tumorgöße in mm in der Standard- (rot) und KliniTray™-Gruppe (blau)

3.5.4 Tumorstadium

Das Tumorstadium (siehe auch Tabelle 14 im Anhang) beschreibt jeweils das höchste innerhalb der Mikrokalk-assoziierten Läsion, sodass angegliederte invasive Tumoren zur Abweichung von der Tumormformel Tis (in situ) führen können. Das Stadium Tis lag bei 81,1 % (99/122) der Patientinnen vor. Bei einer Patientin (0,8 %, 1/122) lag ein mikroinvasives Wachstum vor. Als T1a wurden insgesamt zwei Patientinnen klassifiziert (1,6 %, 2/122). T1b lag bei 4,9 % der Patientinnen vor (6/122). Stadium T1c konnte bei 9,0 % (11/122) vorgefunden werden. Bei 2,5 % (3/122) wurde Stadium T2 im pathologischen Präparat festgestellt. Die Aufteilung in den einzelnen Studiengruppen ist der Tabelle 8 zu entnehmen. Es liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studiengruppen vor ($p = 0,427$, Pearson-Chi-Quadrat-Test).

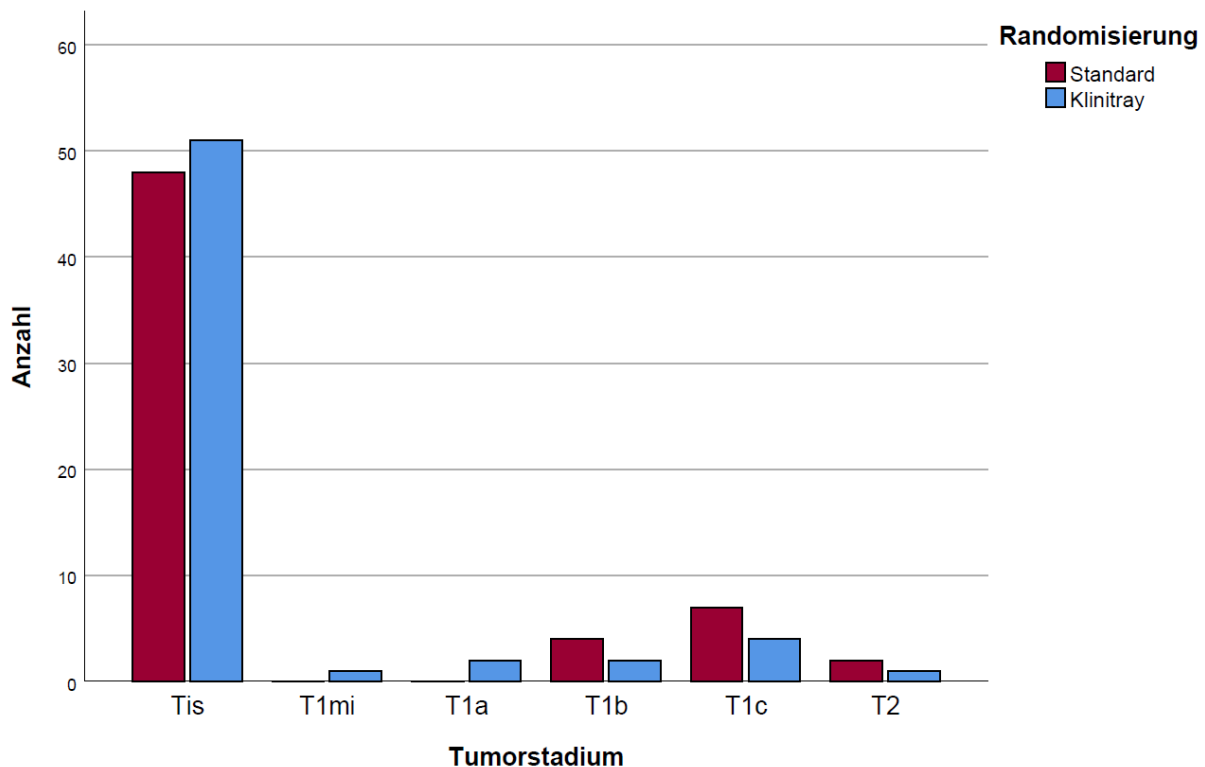


Abbildung 9: Balkendiagramm zur Verteilung der Tumorstadien in der Standard- (rot) und KliniTray™-Gruppe (blau)

3.5.5 Präparatgröße

Die entnommenen Primärpräparate waren im längsten Durchmesser zwischen 30 mm und 120 mm groß, exklusive der Ausreißer. Zwei Patientinnen erhielten eine Mammareduktionsplastik bei hyperplastischer Mamma, sodass die Präparate wesentlich größer waren als bei einer Standardresektion erforderlich. Diese Ausreißer von 380 mm und 145 mm wurden deshalb aus der Berechnung des Medians und allen weiteren Analysen ausgeschlossen. Die Präparatgröße ist nicht normalverteilt, was mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test untersucht wurde ($p < 0,001$). Insgesamt waren die Präparate im Median 52,5 mm (30-120 mm) groß. Mit im Median 50,0 mm (30-100 mm) in der Standardgruppe waren die Präparate etwas kleiner als in der KliniTray™-Gruppe mit 55,0 mm (30-120 mm). Die Gruppen unterscheiden sich somit nahezu signifikant ($U = 1431,5$, $Z = -1,935$, $p = 0,053$, Mann-Whitney-U-Test). Zur statistischen Auswertung wurde die Präparatgröße in zwei Gruppen eingeteilt: ≤ 55 mm und > 55 mm. Insgesamt waren 60,8 % (73/120) der entnommenen Präparate ≤ 55 mm. 39,2 % (47/120) der Präparate waren > 55 mm. In der Standard-Gruppe waren 69,5 % (41/59) ≤ 55 mm und 30,5 % (18/59) > 55 mm. In der KliniTray™-Gruppe maß das Präparat bei 52,5 % (32/61) der Patientinnen ≤ 55 mm und bei 47,5 % (29/61) der Patientinnen > 55 mm. Folglich sind die Präparate in der KliniTray™-Gruppe nahezu signifikant größer als in der Standard-Gruppe ($p = 0,064$, exakter Test nach Fisher).

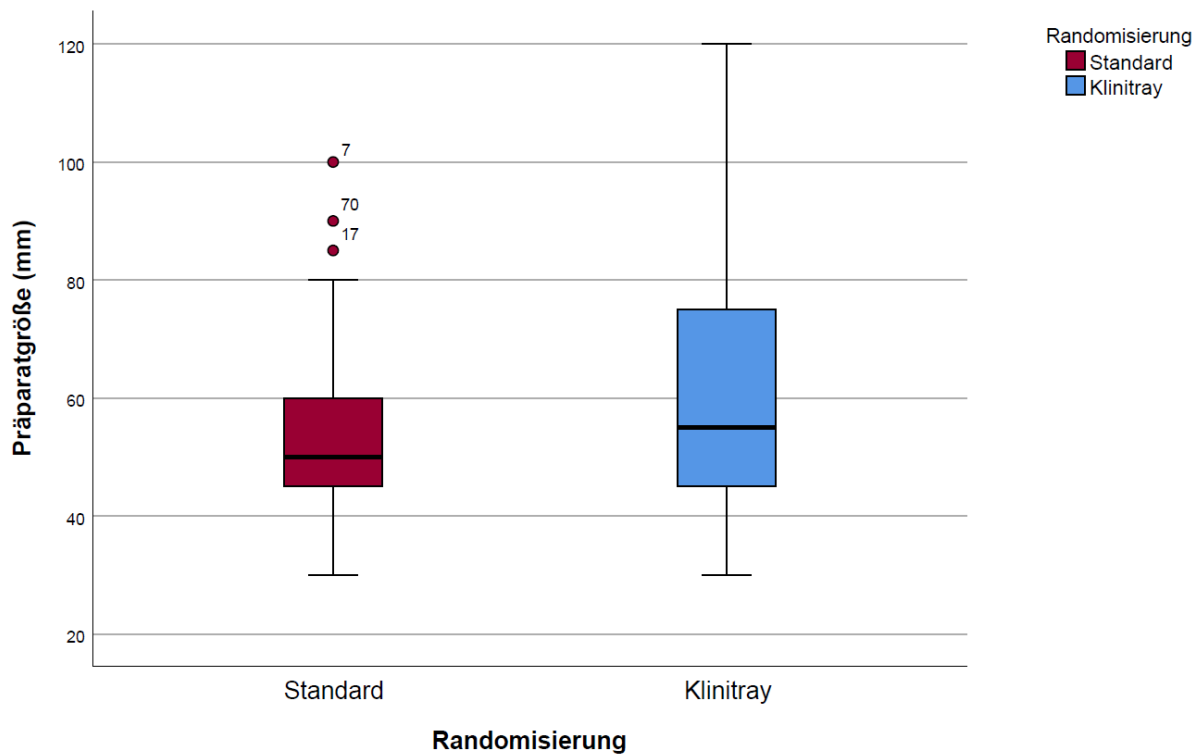


Abbildung 10: Boxplot-Diagramm zur Präparatgröße in mm in der Standard- (rot) und KliniTray™-Gruppe (blau)

3.5.6 Lymphknotenstatus

Die Entnahme von Sentinel-Lymphknoten (SLN) wurde in 28,8 % (34/118) durchgeführt, davon waren 14,7 % (5/34) positiv und 85,3 % (29/34) negativ. Im Standard-Arm wurde in 28,8 % (17/59) der Sentinel-Lymphknoten entnommen und in 11,8 % (2/17) ein Tumorbefall festgestellt. Im KliniTray™-Arm wurde in 28,8 % (17/59) der Sentinel-Lymphknoten entnommen und in 17,6 % (3/17) ein Tumorbefall festgestellt. Die Unterschiede sind nicht signifikant ($p = 0,889$, Pearson-Chi-Quadrat-Test).

Die axillären Lymphknoten (LK) wurden über alle Eingriffe hinweg insgesamt bei 30,5 % (36/118) Patientinnen entnommen, wobei die Untersuchung nur in 19,4 % der Fälle (7/36) positive Lymphknoten ergab. In der Standard-Gruppe wurden bei 30,5 % (18/59) der Patientinnen Lymphknoten entnommen, wobei 16,7 % (3/18) der untersuchten Lymphknoten positiv waren. In der KliniTray™-Gruppe wurden ebenfalls 30,5 % (18/59) Lymphknoten entnommen, von denen 22,2 % (4/18) positiv waren. Die Unterschiede sind nicht signifikant ($p = 0,915$, Pearson-Chi-Quadrat-Test).

3.6 Deskriptive Statistik für finales Resektionsergebnis R0-R1

Für die finalen Resektionsergebnisse haben sich in der Recherche und der Exploration der Daten die folgenden Parameter als relevante Risikofaktoren für eine R1-Resektion herausgestellt: Alter, histologische TumorgroÙe, mammographische GröÙe, Multifokalität, PräparatgröÙe, Mikrokalkmorphologie, Mikrokalk-Verteilungsmuster, Grading, Komedonekrosen, Nachresektionen und die Differenz der mammographischen zur histologischen GröÙe. Die nachstehende Tabelle gibt einen Überblick über die Verteilung der Merkmale aufgeschlüsselt nach finale Resektionsergebnis R0 und R1 in der gesamten Studienpopulation (N = 122) (siehe Tabelle 9). Besonders hervorzuheben sind die Merkmale histologische TumorgroÙe und PräparatgröÙe. Beide weisen als metrisches sowie als kategoriales Merkmal in der gesamten Studienpopulation signifikante Unterschiede in Bezug auf das finale Resektionsergebnis auf (siehe Tabelle 9). Für die statistische Analyse wurden die Befunde entsprechend ihrer histologischen GröÙe in zwei Kategorien eingeteilt: ≤ 30 mm und > 30 mm. Der Cutoff bei > 30 mm wurde aufgrund der erhöhten R1-Resektionsrate im Vergleich zum kleineren DCIS gewählt. Bei 66,4 % (81/122) der Frauen konnte eine TumorgroÙe ≤ 30 mm gefunden werden, bei 33,6 % (41/122) der Patientinnen maß der Tumor > 30 mm. In den Analysen zeigte sich eine kategoriale TumorgroÙe von ≤ 30 mm in > 75 % der R0-Resektionen, sowie > 30 mm bei > 60 % der finalen R1-Resektionen. Daraus resultiert eine hohe Signifikanz ($p = < 0,0001$, exakter Test nach Fisher). Eine TumorgroÙe > 30 mm ist demnach signifikant mit einer R1-Resektion assoziiert, während eine größere PräparatgröÙe > 55 mm signifikant häufiger zu einer R0-Resektion führt ($p = 0,004$, exakter Test nach Fisher). Ebenso erreicht der Faktor multifokaler Mikrokalk signifikante Unterschiede im Hinblick auf das finale Resektionsergebnis. Hierbei ist zu beachten, dass das Merkmal insgesamt eher selten vertreten ist ($n = 15$).

Die Differenz der mammographischen zur histologischen GröÙe wies im Mann-Whitney-U-Test ebenso signifikante Unterschiede in den Gruppen hinsichtlich des finalen Resektionsergebnisses auf. Dabei war in der Gruppe der R1-Resektionen die mediane Unterschätzung der histologischen GröÙe mit - 13,0 mm (- 78,0-36,0 mm) größer, als in der Gruppe der R0-Resektionen mit einer medianen Differenz von - 5,0 mm (- 41,0-47,0 mm) ($U = 905,0$, $Z = - 3,611$, $p < 0,001$, Mann-Whitney-U-Test)

Das Alter, die mammographische GröÙe, Multifokalität, Morphologie und Verteilungsmuster des Mikrokalks, Grading und Komedonekrosen haben in der untersuchten Studienpopulation keinen signifikanten Einfluss auf das finale Resektionsergebnis gezeigt, wobei auch hier die GröÙe der Subgruppen zu beachten ist. Eine Nachresektion war in der Gruppe der finalen R1-Resektionen zwar etwas häufiger vertreten, jedoch wurde das signifikante Niveau knapp verfehlt ($p = 0,063$, exakter Test nach Fisher).

Tabelle 9: Ausgewählte Merkmale mit vermutetem Einfluss auf das Resektionsergebnis in Bezug auf das tatsächliche finale Resektionsergebnis

Finales Resektionsergebnis	Gesamt (n=122)		Signifikanz (p-Wert)
	R0-Resektion n=86 (%)	R1-Resektion n=36 (%)	
Alter in Jahren (± SD)	60,2 ± 8,2	62,7 ± 9,1	0,171**** (t-Test bei nicht-gleichen Varianzen)
Tumorgroße in mm	25,0 (8,0-70,0)	36,0 (2,0-100,0)	< 0,0001*** (Mann-Whitney-U-Test) (U=837,0, Z=-3,997)
Tumorgroße			< 0,0001* (exakter Test nach Fisher)
- ≤ 30 mm	67 (77,9)	14 (38,9)	
- > 30 mm	19 (22,1)	22 (61,1)	
Mikrokalkgröße in mm	17,0 (2,0-64,0)	20,0 (4,0-58,0)	0,502*** (Mann-Whitney-U-Test) (U=1428,5, Z=-0,671)
Multifokaler Mikrokalk			0,005* (exakter Test nach Fisher)
- Ja	5 (5,8)	9 (25,0)	
- Nein	81 (94,2)	27 (75,0)	
Präparat-Größe in mm (Spannbreite) (Ausschluss Fall 10, 39)	2 ausgeschlossen 55,0 (30,0-110,0)	50,0 (30,0-120,0)	0,004*** (Mann-Whitney-U-Test) (U=1010,0, Z=-2,880)
Präparat-Größe in mm (Ausschluss Fall 10, 39)	2 ausgeschlossen		0,004* (exakter Test nach Fisher)
- ≤ 55 mm	44 (52,4)	29 (80,6)	
- > 55 mm	40 (47,6)	7 (19,4)	
Mikrokalk Art			0,121** (Pearson-Chi-Quadrat-Test)
- ausgussförmig	6 (7,0)	7 (19,4)	
- fein pleomorph	50 (58,1)	19 (52,8)	
- grob pleomorph	30 (34,9)	10 (27,8)	
Verteilungsmuster MK			0,115* (exakter Test nach Fisher)
- segmental/duktal	41 (47,7)	23 (63,9)	
- gruppiert	45 (52,3)	13 (36,1)	
Grading			0,267** (Pearson-Chi-Quadrat-Test)
- G1	6 (7,0)	0 (0)	
- G2	33 (38,4)	15 (41,7)	
- G3	47 (54,7)	21 (58,3)	
Komedonekrosen (2 fehlend)	1 fehlend	1 fehlend	0,777* (exakter Test nach Fisher)
- ja	73 (85,9)	31 (88,6)	
- nein	12 (14,1)	4 (11,4)	
Nachresektionen			0,063* (exakter Test nach Fisher)
- ja	25 (29,1)	17 (47,2)	
- nein	61 (70,9)	19 (52,8)	
Differenz mammographische minus histologische Größe in mm (Spannbreite)	- 5,0 (- 41,0-47,0)	- 13,0 (- 78,0-36,0)	< 0,001*** (Mann-Whitney-U-Test) (U=905,0, Z=-3,611)
Differenz mammographische minus histologische Größe kategorial			0,003* (exakter Test nach Fisher)
- ≤ - 10 mm	31 (36,0)	24 (66,7)	
- > - 10mm	55 (64,0)	12 (33,3)	

* exakter Test nach Fisher

** Pearson-Chi-Quadrat-Test

*** Mann-Whitney-U-Test

**** T-Test bei nicht-gleichen Varianzen

3.7 Univariate und multivariate logistische Regression zum Vorhersagewert einer R1-Resektion

Um präoperativ die Wahrscheinlichkeit für eine R1-Resektion möglichst gering zu halten, ist es von Vorteil, die Risikofaktoren zu kennen, um eine bestmögliche lokale Kontrolle zu erreichen. Zunächst wurden durch eine binär logistische Regression die Faktoren bestimmt, die im Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko für eine R1-Resektion stehen. Die letztgenannte Kategorie ist diejenige mit der geringeren Tendenz zur R1-Resektion und dient in der logistischen Regression als Referenzkategorie. Eine Ausnahme bildet die Mikrokalkmorphologie, bei der der ausgussförmige Mikrokalk aus technischen Gründen dem feinen und groben pleomorphen Mikrokalk gegenübergestellt wurde.

In der univariaten Analyse wurde jeder Parameter für sich auf seine Vorhersagekraft für eine R1-Resektion untersucht. Dabei erwiesen sich die histologische Tumorgroße > 30 mm (OR 5,541, 95 % CI [2,388-12,858], $p < 0,0001$), die OP-Präparatgröße ≤ 55 mm (OR 3,766, 95 % CI [1,486-9,544], $p = 0,005$) und multifokaler Mikrokalk (OR 5,400, 95 % CI [1,665-17,517], $p = 0,005$) als statistisch signifikant.

Nahezu Signifikanzniveau ($< 0,100$) erreichten die Parameter Mikrokalk-Art und intraoperative Nachresektion. Die mammographische Größe, das Mikrokalk-Verteilungsmuster, das Grading, Komedonekrosen und die Randomisierung hingegen zeigten keine Signifikanz (siehe Tabelle 10).

Tabelle 10: Univariate und multivariate logistische Regression zum Vorhersagewert einer R1-Resektion

Variable	Univariate log. Regression			Multivariate log. Regression		
	OR	95 % CI	p-Wert	aOR	95 % CI	p-Wert
Tumorgroße kategorial > 30 mm vs. ≤ 30 mm	5,541	2,388-12,858	<0,0001	28,440	5,656-142,990	<0,0001
Mammographische Größe kategorial > 20 mm vs. ≤ 20 mm	1,304	0,596-2,853	0,507			
OP-Präparatgröße kategorial (unter Ausschluss Fall 10 und 39) ≤ 55 mm vs. > 55 mm	3,766	1,486-9,544	0,005	38,509	6,499-228,186	<0,0001
MK-Morphologie			0,142			0,235
Fein pleom. vs. ausg.förm.	0,326	0,097-1,094	0,070	0,266	0,057-1,239	0,092
Grob pleom. vs. ausg.förm.	0,286	0,078-1,053	0,060	0,331	0,066-1,668	0,180
MK-Verteilungsmuster Segmental/duktal vs. gruppiert	1,942	0,872-4,326	0,104			
MK-Multifokalität Ja vs. nein	5,400	1,665-17,517	0,005	4,505	0,892-22,750	0,068
Grading G3 vs. G1/2	1,162	0,529-2,552	0,709			
Komedonekrosen Ja vs. nein	1,274	0,381-4,260	0,694			
Nachresektion Ja vs. nein	2,183	0,978-4,873	0,057	2,386	0,812-7,013	0,114
Randomisierung KliniTray™ vs. Standard	1,372	0,628-2,998	0,428	1,815	0,617-5,335	0,279

In die multivariate logistische Regression wurden Variablen eingeschlossen, die ein Signifikanzniveau von $p = < 0,1$ erreichten, sowie die Randomisierung, um den Einfluss der verwendeten Technik bei der Präparatradiographie zu beurteilen. Hier zeigte weiterhin die histologische Tumorgöße > 30 mm (aOR 28,440, 95 % CI [5,656-142,990], $p < 0,0001$) und die Größe des OP-Präparates ≤ 55 mm (aOR 38,509 95 % CI [6,499-228,186], $p = < 0,0001$) ein hohes Signifikanzniveau, während der multifokale Mikrokalk einen starken Trend zur Signifikanz aufwies (aOR 4,505, 95 % CI [0,892-22,750], $p = 0,068$). Hier sollte die Subgruppengröße von $n = 14$ beachtet werden, die bei der Anzahl an eingeschlossenen Variablen relativ gesehen recht klein ist. Die übrigen Variablen hatten keinen signifikanten Einfluss auf die Vorhersagbarkeit des finalen Resektionsergebnisses.

3.8 Aussagekraft der Präparatradiographie

Die Präparatradiographie wurde im Rahmen der Studie bei allen Patientinnen durchgeführt ($n = 122$). Im Rahmen der OP wurden jedoch nur 115 Befunde entweder im Operationsprotokoll oder einem gesonderten radiologischen Befund schriftlich festgehalten. In den übrigen sieben Fällen wurde zwar mündlich das Ergebnis mitgeteilt, aber nicht dokumentiert. Dieser Umstand führt durch Ausschluss dieser Fälle aus der Analyse zu den sieben fehlenden Werten in der intraoperativen Beurteilung der Präparatradiographie ($n = 115$). Der Tabelle 11 ist die Verteilung von positiven und negativen radiologischen Randabständen, definiert als positiv (< 5 mm) oder negativ (≥ 5 mm), sowie die Anzahl an initialen R0- und R1-Resektionen zu entnehmen.

Um die Verlässlichkeit der intraoperativ durchgeführten Präparatradiographie zur Beurteilung des radiologischen Präparatrandes zu bestimmen, wurde der intraoperativ durch Präparatradiographie ermittelte Randstatus mit dem initialen histologischen Randabstand in einer Vierfeldertafel verglichen.

Die intraoperative Präparatradiographie zeigte dabei unabhängig vom Orientierungsverfahren (Standardmarkierung mit Fäden und KliniTray™-Platte) folgende Ergebnisse: Die Sensitivität lag bei 58,3 % (95 % CI [43,2-72,4]), die Spezifität bei 80,6 (95 % CI [69,1-89,2]), der positiv prädiktive Wert bei 68,3 % (95 % CI [55,6-78,8]) und der negativ prädiktive Wert bei 73,0 % (95 % CI [65,4-79,4]). Das führt insgesamt zu einer Genauigkeit von 71,3 % (95 % CI [62,1-79,4]).

Dabei ist das Standardverfahren der KliniTray™-Platte in der intraoperativen Beurteilung in allen Punkten überlegen, wie der Tabelle 11 zu entnehmen ist. Die größte Diskrepanz besteht in der Sensitivität, die zwischen dem klinikinternen Standard und dem KliniTray™-Verfahren besteht (70,8 % vs. 45,8 %), während die Spezifität sich sehr ähnelt (Standard 81,8 % vs. 79,4 %). Unter Zunahme der falsch-negativen Ergebnisse wurden in der KliniTray™-Gruppe also wesentlich weniger positive Ränder durch die intraoperativ beurteilte Präparatradiographie entdeckt, die ebenfalls Grundlage für die intraoperativen Nachresektionen war.

Tabelle 11: Testgütekriterien der intraoperativ beurteilten Präparatradiographie

		Gesamt (N=115)		Standard (n=57)		KliniTray™ (n=58)	
		PR intraOP negativ (n=74)	PR intraOP positiv (n=41)	PR intraOP negativ (n=34)	PR intraOP positiv (n=23)	PR intraOP negativ (n=40)	PR intraOP positiv (n=18)
Initialer Resektionsrand	R0 (n=67)	54 (47,0%)	13 (11,3%)	27 (47,4%)	6 (10,5%)	27 (46,6%)	7 (12,1%)
	R1 (n=48)	20 (17,4%)	28 (24,3%)	7 (12,3%)	17 (29,8%)	13 (22,4%)	11 (19,0%)
Sensitivität % (95 % CI)		58,3 (43,2-72,4)		70,8 (48,9-87,4)		45,8 (25,6-67,2)	
Spezifität % (95 % CI)		80,6 (69,1-89,2)		81,8 (64,5-93,0)		79,4 (62,1-91,3)	
PPW % (95 % CI)		68,3 (55,6-78,8)		73,9 (56,8-85,9)		61,1 (41,6-77,6)	
NPW % (95 % CI)		73,0 (65,4-79,4)		79,4 (67,0-88,0)		67,5 (58,1-75,7)	
Genauigkeit % (95%CI)		71,3 (62,1-79,4)		77,2 (64,2-87,3)		65,5 (51,9-77,5)	

PR intraOP intraoperative Präparatradiographie

Die intraoperative Präparatradiographie war in 41 Fällen positiv (Randabstand < 5 mm) und führte in 35 Fällen zur Nachresektion, wodurch in 13 Fällen eine Konversion von R1- zur R0-Resektion erreicht werden konnte. Die Differenz von sechs Nachresektionen entstand aufgrund der Entscheidung der Operierenden, die in den betroffenen Fällen in Richtung der empfohlenen Nachresektionsrichtung bereits bis ins Unterhautfettgewebe beziehungsweise bis auf die Pectoralisfaszie reseziert hatten. Trotz negativer Präparatradiographie entschieden sich die Operierenden in vier Fällen zur Nachresektion und es konnte dadurch eine finale R1-Resektion verhindert werden.

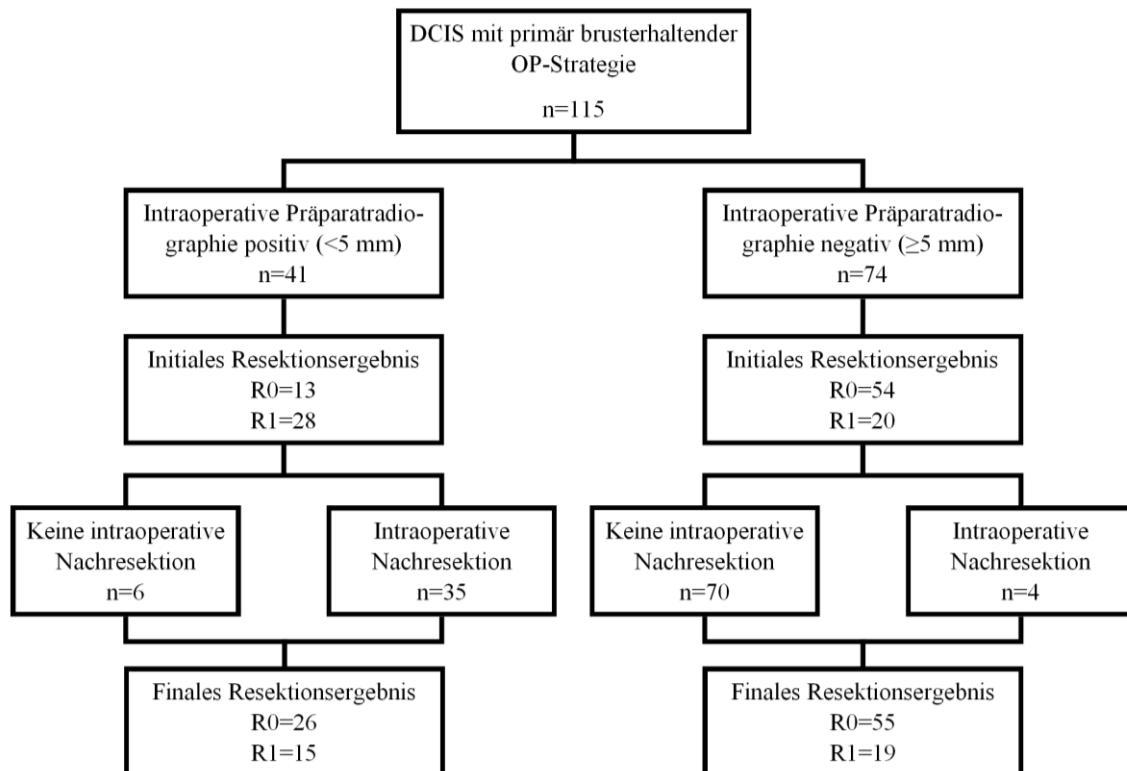


Abbildung 11: Flussdiagramm zur intraoperativ beurteilten Präparatradiographie

3.9 Effekt der Nachresektion

In Tabelle 12 sind die Ergebnisse zu initialen und finalen Resektionsergebnissen dargestellt. Aufgrund von positiver Präparatradiographie und in vier Fällen auch nach Ermessen der Operierenden wurden in 42 Fällen intraoperative Nachresektionen durchgeführt. Neun davon wurden bei initial histologischer R0-Situation durchgeführt, waren also im Nachhinein nicht indiziert. Dabei war die Anzahl an Nachresektionen in beiden Studiengruppen nicht signifikant unterschiedlich ($p = 0,849$, exakter Test nach Fisher).

Die Zahl an R1-Resektionen konnte durch die intraoperative Nachresektion von initial 42,6 % (52/122) auf final 29,5 % (36/122) signifikant reduziert werden (McNemar-Test, $p = < 0,001$).

Der Erfolg der Nachresektion liegt insgesamt bei 38,1 % (16/42). Dieser ist zwar in der Standard-Gruppe mit 45,5 % (10/22) erfolgreichen Nachresektionen etwas größer als in der KliniTray™-Gruppe mit 30 % (6/20) erfolgreichen Nachresektionen, jedoch ist der positive Effekt in den Studiengruppen nicht signifikant unterschiedlich ($p = 0,354$, exakter Test nach Fisher).

Somit waren von allen Nachresektionen 38,1 % (16/42) erfolgreich und diese führten in der gesamten Studienpopulation zu einer absoluten Risikoreduktion (ARR) von 13,1 % für eine finale R1-Resektion. Daraus resultiert eine Number needed to treat (NNT) von 7,6, was bedeutet, dass sieben bis acht Patientinnen die Möglichkeit einer intraoperativen Nachresektion aufgrund von intraoperativer Präparatradiographie erhalten müssten, um eine R1-Resektion zu verhindern.

Tabelle 12: Initiales und finales Resektionsergebnis in Abhängigkeit vom Status der Nachresektion (Prozente spaltenweise)

	Initiales Resektionsergebnis		Finales Resektionsergebnis	
	R0 (n=70)	R1 (n=52)	R0 (n=86)	R1 (n=36)
Nachresektion (n=42)	9 (12,9%)	33 (63,5%)	25 (29,1%)	17 (47,2%)
Keine Nachresektion (n=80)	61 (87,1%)	19 (36,5%)	61 (70,9%)	19 (52,8%)

3.10 Differenz der mammographischen zur histologischen Größe

Aufgrund der gleichmäßigen Verteilung der radiologischen Größe in den Studiengruppen und der signifikanten Unterschiede in der histologischen Tumorgöße erfolgte die Berechnung der Differenz aus beiden Parametern, da diese Differenz großen Einfluss auf die Aussagekraft der Präparatradiographie hat. Eine Differenz zwischen mammographischer und histopathologischer Tumorgöße ≤ -10 mm wurde als mammographische Unterschätzung definiert.

Tabelle 13: Differenz der mammographischen zur histologischen Größe (Prozente spaltenweise)

Patientenmerkmal/ Variable	Gesamt n=122 (%)	Standard n=61 (%)	KliniTray™ n=61 (%)	Signifikanz (p-Wert)
Mediane Differenz mammographische minus histologische Größe in mm (Spannbreite)	- 8,0 (- 78,0-47,0)	- 5,0 (- 31,0-47,0)	- 10,0 (- 78,0-19,0)	0,017*** (Mann-Whitney-U-Test) (U = 1393,5, Z = - 2,392)
Differenz mammographische minus histologische Größe kategorial				0,068* (Exakter Test nach Fisher)
- ≤ -10 mm	55 (45,1)	22 (36,1)	33 (54,1)	
- > -10 mm	67 (54,9)	39 (63,9)	28 (45,9)	

* Exakter Test nach Fisher

*** Mann-Whitney-U-Test

Die mediane Abweichung der mammographischen zur histologischen Größe betrug $-8,0$ mm mit einer Spannbreite von $-78,0$ mm bis $47,0$ mm. Ein negativer Wert steht dabei für eine Unterschätzung der histologischen Tumorgöße, während ein positiver Wert eine Überschätzung dieser ausdrückt. Dabei unterschied sich die mediane Abweichung innerhalb der Studiengruppen: in der Standard-Gruppe kam es zu einer medianen Differenz von $-5,0$ mm (Spannbreite $-31,0$ mm bis $47,0$ mm), während in der KliniTray™-Gruppe eine mediane Differenz von $-10,0$ mm mit einer Spannbreite von $-78,0$ mm bis $19,0$ mm beobachtet werden konnte. Demzufolge kam es im KliniTray™-Arm insgesamt zu einer signifikant stärkeren Unterschätzung der tatsächlichen histologischen Tumorgöße (U = 1393,5, Z = $-2,392$, p = 0,017, Mann-Whitney-U-Test). Eine größere Unterschätzung war zudem signifikant häufiger mit einer R1-Resektion einhergehend. Dabei lag der Median in der Gruppe der R0-Resektionen bei $-5,0$ mm ($-41,0$ - $47,0$ mm) und in der Gruppe der R1-Resektionen bei $-13,0$ mm ($-78,0$ - $36,0$ mm) (U = 905,0, Z = $-3,611$, p = $< 0,001$, Mann-Whitney-U-Test).

Eine mammographische Unterschätzung kam in 45,1 % (55/122) der Fälle vor (siehe Tabelle 13) und trat in der Gruppe der R1-Resektionen signifikant häufiger auf (p = 0,003, exakter Test nach Fisher) (siehe Tabelle 9).

Aus dem untenstehenden Diagramm (Abbildung 12) ist ersichtlich, dass eine Diskrepanz zwischen der mammographischen und histologischen Größe auch innerhalb der Studiengruppen besteht. Diese ist an der Steigung der jeweiligen Regressionsgerade und auch an der Verteilung der einzelnen Datenpunkte/Wertpaare erkennbar. Die angenommene mittlere mammographische Unterschätzung wurde im

Studienprotokoll durch größere radiologische Sicherheitsabstände im Vergleich zu den histologischen tumorfreien Rändern berücksichtigt und ist im Diagramm (Abbildung 12) als Orientierungslinie eingezeichnet. So zeigen Werte oberhalb der Orientierungslinie eine mammographische Überschätzung der histologischen Größe an, während Wertepaare unterhalb der Kurve eine Unterschätzung anzeigen. Je flacher die Regressionsgerade, desto eher wich das Mikrokalk-Tumor-Verhältnis von der Erwartung ab. In beiden Studienarmen wurden die Tumoren also im Vergleich zum Studienprotokoll häufiger durch die mammographische Größe unterschätzt. Dieser Effekt ist in der KliniTray™-Gruppe ausgeprägter, was an der flacheren Regressionsgeraden erkennbar ist. Einzelne Datenpunkte im rechten Unterfeld des Diagramms verdeutlichen diesen Sachverhalt: Große Tumorgößen waren mit deutlich geringerer mammographischer Größe assoziiert als zunächst erwartet. Im Gegensatz dazu gab es jedoch auch Fälle, in denen der Mikrokalk deutlich größer war als die histologische Tumorgöße, welche im linken Oberfeld eingeordnet sind. Viele dieser Fälle sind der Standard-Gruppe zuzuordnen.

Die mammographische Größe führte dabei in der KliniTray™-Gruppe häufiger zur Unterschätzung der histologischen Größe. Die Tumoren in der Standardgruppe waren dabei häufig kleiner als der Mikrokalk, während in der KliniTray™-Gruppe die Tumoren teils größer waren, als die mammographische Größe mutmaßen ließ.

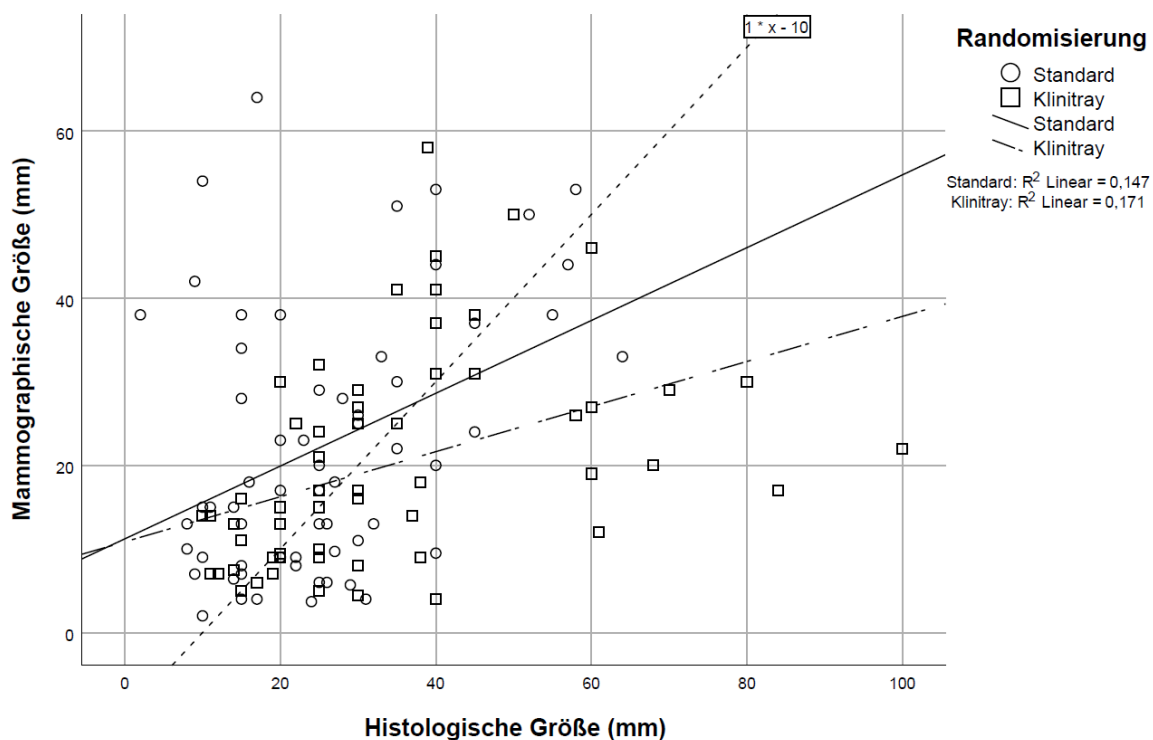


Abbildung 12: Streudiagramm zur Differenz der mammographischen zur histologischen Größe mit Orientierungslinie zur Feststellung einer relevanten histologischen Unterschätzung

4 Diskussion

4.1 Patientenkollektiv

Obwohl das weibliche Geschlecht nicht Voraussetzung war, sind alle Studienteilnehmer weiblich gewesen. Dies ist zum einen dem überwiegend weiblichen Patientenklientel in der Gynäkologie geschuldet, zum anderen wird ein DCIS durch seinen häufig subklinischen Verlauf in erster Linie bei der Mammographie entdeckt, welche nur bei der Frau routinemäßig im Rahmen des Screenings vom 50. bis 69. Lebensjahr durchgeführt wird. Ab dem 01.07.2024 wurde das Screeningalter bis zum 75. Lebensjahr erweitert [82]. Zudem sind Neoplasien der Brust nur in 1 % der Fälle beim Mann zu finden, wobei das DCIS nur etwa 5 % aller Befunde ausmacht [83], somit sind die Fallzahlen des DCIS beim Mann sehr gering. Das mittlere OP-Alter der Studienpopulation entspricht mit ca. 60,9 Jahren (\pm 8,5 Jahre) der Altersgruppe von 60 bis 69 Jahre mit der höchsten DCIS-Inzidenz [4]. Dieses Intervall überschneidet sich mit der Altersgruppe, in der das Mammographiescreening zum Zeitpunkt der Datenerhebung empfohlen wurde [7].

Die Studiengruppen unterschieden sich in der gegenwärtigen Studie in der histologischen Tumorgroße signifikant ($p = 0,015$). Die DCIS waren im Median in der KliniTray™-Gruppe mit 30 mm (10-100 mm) signifikant größer als in der Standard-Gruppe mit 25 mm (2-64 mm). Die Präparatgröße wies nahezu signifikante Unterschiede auf ($p = 0,053$). Hier war die mediane Präparatgröße in der KliniTray™-Gruppe mit 55 mm (30-120 mm) nahezu signifikant größer als in der Standard-Gruppe mit 50 mm (30-100 mm). Die Differenz der mammographischen zur histologischen Größe unterschied sich ebenfalls signifikant ($p = 0,017$), was daraus resultiert, dass sich die mammographisch gemessene Mikrokalk-Ausdehnung, im Gegensatz zur histologischen Größe, in den Studiengruppen nicht signifikant unterscheidet. Darüber hinaus bestanden für alle präoperativ bekannten Faktoren in beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede. Die histologische Tumorgroße als operativer beziehungsweise erst in der finalen Pathologie bekannter Faktor ist zum Zeitpunkt der Randomisierung unbekannt und konnte als Stratifizierungsmerkmal zur Randomisierung nicht herangezogen werden. Eine Interimsanalyse nach 60 Patienten hatte bereits tendenzielle Unterschiede diesbezüglich gezeigt, da aber die mammographische Größe als einzige Möglichkeit der Schätzung der Tumorgroße in beiden Studiengruppen ausgeglichen war, konnte keine Stratifizierung erfolgen. Aufgrund dieser Diskrepanz der mammographischen und histologischen Tumorgroße bleibt zu diskutieren, ob eine weitere Untersuchungsmodalität wie zum Beispiel die Magnetresonanztomographie herangezogen werden sollte, um die Tumorausdehnung auch präoperativ besser vorhersagen zu können. Im Rahmen von Studien würde dies zu einer ausgeglicheneren Verteilung der Tumorgroße führen (siehe 4.6).

4.2 Prädiktive Faktoren für eine R1-Resektion

Die finale R1-Resektionsrate wird in Untersuchungen zur brusterhaltenden Operation von DCIS in einer Metaanalyse von Versteegden et al. mit 18-63 % angegeben [75]. Verglichen mit der Voruntersuchung von Lange et al., die eine R1-Resektionsrate von 51,6 % erzielte, ist die finale R1-Resektionsrate von 29,5 % eher im niedrigen Bereich angesiedelt [77], während sie im Vergleich mit Versteegden et al. im mittleren Bereich liegt [75].

Der R0-Resektion wird in der brusterhaltenden Therapie des DCIS ein hoher Stellenwert zugeschrieben, da diese bis dato einer der wenigen beeinflussbaren Faktoren (neben adjuvanter Bestrahlung oder Hormontherapie) ist, um das Rezidivrisiko zu beeinflussen [61, 84]. Darüber hinaus ist die präoperative Vorhersage von Risikofaktoren für positive Ränder wichtig, um bedarfs- und ressourcenorientiert die präoperative Diagnostik zu erweitern, um das Risiko für einen Resttumor oder Folgeeingriffe zu senken. Neben dem DCIS an sich, welches in großen Observationsstudien bereits mit einem erhöhten Risiko für positive Resektionsränder einhergeht [85], ergaben die Literaturrecherche und die vorliegenden Daten eine mögliche Relevanz für das Resektionsergebnis bei einer primär brusterhaltenden OP-Technik für die folgenden Faktoren: Alter, histologische Tumorgröße, mammographische Tumorgröße, Mikrokalkmorphologie und -verteilung, Präparatgröße, Multifokalität, Grading, Komedonekrosen und Nachresektionen. Die Ergebnisse werden im folgenden Abschnitt in Zusammenschau mit der Literatur diskutiert und eingeordnet.

4.2.1 Alter

Das Alter hatte im untersuchten Patientenkollektiv, übereinstimmend mit der Fachliteratur [42, 59, 86, 87], keinen Einfluss auf das Resektionsergebnis. Das mittlere Alter bei Operation betrug 60,9 Jahre ($\pm 8,5$ Jahre) mit einer Spannweite von 43-84 Jahren. Mit einem Alter von 60,2 Jahren in der Gruppe der R0-Resektionen und 62,7 Jahren in der Gruppe der R1-Resektionen in der Untersuchung ergaben sich keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,171$). Dies stimmt mit den Untersuchungen von Devouge et al. überein. Hier ist in der Gruppe ohne Zweiteingriffe das Durchschnittsalter mit 54,0 Jahren ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich zum Durchschnittsalter der Patienten mit Folgeeingriffen (54,2 Jahre) [86]. Krickler et al. fanden zudem heraus, dass das Alter über 70 Jahre ein Risikofaktor für DCIS-Größen über 20 mm ist, wodurch sich indirekt ein Effekt auf die R1-Resektionsrate ergeben kann, da die Tumorgröße einen signifikanten Einfluss auf die R1-Resektionsrate hatte [4]. Dies ist ebenfalls mit der abgebildeten jedoch nicht signifikanten Tendenz des Altersunterschieds in den Resektionsergebnissen in Einklang zu bringen. Junges Alter wird in Studien als Risikofaktor für ein lokales Rezidiv beschrieben [8]. Dies ist ein wichtiger Faktor in der Therapieentscheidung für ein brusterhaltendes operatives Vorgehen, welches Einschlusskriterium für die Studienteilnahme war. So könnten jüngere Frauen aufgrund ihres insgesamt erhöhten Risikos für ein lokales Rezidiv eher mastektomiert worden sein, um möglichst weite Randabstände zu erzielen und dadurch das Lokalrezidivrisiko günstig zu beeinflussen

[56, 63]. Auch in einer Studie von Mamtani et al. sowie Giannakeas et al. konnte eine Tendenz zur Mastektomie bei jüngerem Alter und größeren DCIS-Durchmesser gefunden werden [53, 88].

4.2.2 Histologische Tumorgroße

In den Studiendaten war die histologische Tumorgroße ein signifikanter prädiktiver Risikofaktor für R1-Resektionen. Die mediane histologische Tumorgroße liegt in der gesamten Studienpopulation bei 25 mm mit einer Spannbreite von 2-100 mm. In der Literatur variiert die mittlere DCIS-Größe von Studienpopulationen in Abhängigkeit von gewähltem Operationskonzept zwischen 6 mm (Cabioglu et al., Daten sehr früh nach Einführung der BET für DCIS) und 36 mm [24, 42, 44, 53, 59, 62, 64, 89–94]. Dabei sind die histologischen Größen des DCIS aus Studien mit ausschließlich brusterhaltender Operation kleiner (6-20 mm) als bei Studiendesigns, in denen bei einem Teil der Patientinnen eine Mastektomie durchgeführt wurde [59, 64, 91, 92, 94]. Bei einer Mastektomie waren die histologischen DCIS-Befunde hingegen größer, als bei brusterhaltender Operation [42, 43, 53]. Sofern die Mastektomie kein Ausschlusskriterium war, so macht das brusterhaltende Vorgehen in den zuvor genannten Studien immer den überwiegenden Anteil der Patienten aus. Dillon et al. haben mit durchschnittlich 20 mm die größten DCIS-Befunde ausschließlich brusterhaltend therapiert [59], während die Daten von Cabioglu et al. sehr früh (1994-1996) nach der Einführung des brusterhaltenden Vorgehens beim DCIS generiert wurden [38] und man somit von einer etwas restriktiveren Entscheidung zur Anwendung eines brusterhaltenden Verfahrens aufgrund wenig Erfahrung ausgehen könnte [64]. Dies stimmt mit den Literaturangaben überein, in denen die Tumorgroße ein entscheidender Faktor in der Wahl des operativen Vorgehens ist [2, 24, 44]. Verglichen mit der Studienpopulation von Dillon et al. sind die Tumoren der vorliegenden Studie also nochmal deutlich größer und wurden trotzdem primär brusterhaltend operiert. Dies könnte per se schon zu einer höheren R1-Resektionsrate führen.

Der kleinste DCIS-Befund in der Studie misst 2 mm und überschreitet somit den kleinsten DCIS-Durchmesser von 0,5 mm, der von Tan et al. gefunden wurde [44]. Der größte gemessene Durchmesser eines DCIS-Befundes in der Studie lag bei 100 mm und ist somit kleiner als der größte in der Literatur zu findende Durchmesser mit 130 mm in einer Studie von Chakrabarti et al. [95]. Auch wenn die Einzelgrößen nicht übermäßig groß erscheinen, so ist dennoch zu beachten, dass in der Studie invasive Begleitkarzinome bis T2 eingeschlossen wurden. Dadurch könnten vermehrt auch weiter fortgeschrittene DCIS eingeschlossen worden sein, die bereits zum invasiven Karzinom vorangeschritten sind und somit durch die verlängerte Wachstumszeit einen größeren Durchmesser aufweisen könnten.

Die mediane histologische Tumorgroße liegt in der Gruppe der R0-Resektionen bei 25 mm (8-70 mm) und unterscheidet sich somit signifikant von den 36 mm (2-100 mm) in der Gruppe der R1-Resektionen ($p = < 0,0001$). Dies stimmt mit der Literatur überein, in der ein größerer Tumordurchmesser als wichtiger prädiktiver Faktor für positive Ränder des Resektats ermittelt wurde [59, 64, 69, 88, 93, 94, 96]. Sie haben besondere Wichtigkeit in der Risikobewertung für das lokale Rezidiv [55, 70]. Die Definition

positiver Ränder variiert dabei je nach Studiendesign [60].

In einer Studie von Chagpar et al. mit 109 DCIS-Patientinnen, die brusterhaltend operiert wurden, konnte gezeigt werden, dass die histologische Größe als kontinuierliche Variable signifikant mit engen (Randabstand < 5 mm) oder positiven (Randabstand < 1 mm) Rändern korrelierte ($p = 0,008$) [94]. So hatten nur 37 % mit DCIS-Ausbreitung ≤ 10 mm einen engen oder positiven Rand, während 61 % der Patientinnen mit DCIS > 10 mm einen engen oder positiven Rand in der pathologischen Aufarbeitung aufwiesen [94].

Ähnliches fanden Howard-McNatt et al. in einer Untersuchung mit 109 Patientinnen heraus, die bei purem DCIS brusterhaltend operiert wurden. Eine größere histologische Größe war signifikant mit einem positiven Randstatus assoziiert. Die mediane Größe lag in der Gruppe mit negativen Rändern bei 9,5 mm, während in der Gruppe mit positiven Rändern, definiert als DCIS innerhalb 2 mm vom Rand gemessen, die mediane Größe bei 20 mm lag [93].

Wilke et al. konnten in der Auswertung des US-amerikanischen nationalen Krebsregisters mit 316 114 Patientinnen mit Stadium Tis bis T2 des Mammakarzinoms ebenfalls einen Anstieg der Folgeeingriffe mit zunehmender Tumorgöße feststellen [69].

Die mediane DCIS-Größe ist in beiden Studiengruppen im Literaturvergleich überdurchschnittlich groß. Die Literatur empfiehlt nur bis zu einem Durchmesser von 25-40 mm eine brusterhaltende Operation [38, 59, 68, 96]. Im Review von Morrow et al. wird von einem brusterhaltenden Vorgehen bei DCIS-Größen > 40 mm abgeraten [38]. Die mediane DCIS-Größe von 36 mm in der Gruppe der R1-Resektionen in der vorliegenden Studie unterstützt diese Empfehlung, da auf R1-Resektionen potenzielle Zweit- eingriffe folgen, die je nach verbliebenem Befund und Brustvolumen auch als Mastektomie durchgeführt werden [35].

In einer Studie von Dillon et al. zu beeinflussenden Faktoren für eine erfolgreiche brusterhaltende Operation beim DCIS war die mediane Tumorgöße ein signifikanter prädiktiver Parameter für betroffene Ränder [59]. Insbesondere eine DCIS-Größe > 30 mm war in den Studiendaten ein signifikanter Risikofaktor für eine unvollständige Resektion [59]. So waren von allen Patientinnen mit Befundgrößen ≤ 30 mm 42 % (38/90) der Ränder positiv (Tumor innerhalb ≤ 2 mm), während Befunde mit einer größten Ausdehnung von > 30 mm in 89 % (33/37) betroffene Ränder hatten [59]. Dies ist ebenfalls mit unseren Studiendaten in Einklang zu bringen: Hier wurden Befunde von ≤ 30 mm in 30,9 % R1-resiziert, während Tumordurchmesser von > 30 mm in 65,9 % zur R1-Resektion führten. Der Unterschied der vorliegenden Daten ist somit signifikant ($p = < 0,001$) und stimmt mit den Daten von Dillon et al. überein [59]. Zudem konnte durch Dillon et al. neben der univariaten Analyse (OR 1,064, 95 % CI [1,027-1,102], $p < 0,001$) auch in der multivariaten Analyse (neben der fehlenden präoperativen Biopsie) die zunehmende pathologische Größe mit einem signifikant erhöhten Risiko für betroffene Ränder (Randabstand < 10 mm) (OR 1,082, 95 % CI [1,037-1,128], $p = < 0,0001$) berechnet werden [59]. In einer Studie mit 181 DCIS-Patientinnen konnten Silverstein et al. herausfinden, dass die kritische Größe für betroffene Ränder in ihrer Studienpopulation bei 25 mm lag [96].

Layfield et al. stellten ebenfalls wie Dillon et al. ab Läsionen mit einer Ausdehnung von ≥ 30 mm einen Anstieg der Sekundäreingriffe fest [68].

Kuerer et al. empfehlen im Gegensatz dazu keine absolute Grenze, sondern setzen für die Entscheidung zur BET unabhängig von der Größe die Resezierbarkeit sämtlicher Kalkgruppen und voraussichtlich negative Ränder voraus [62].

Eine Schwierigkeit der Messung der größten histologischen Ausdehnung besteht durch teils diskontinuierliches Wachstum, welches vor allem bei low-grade Tumoren vorkommt [30, 97]. Fällt der Präparatrand genau in die sogenannten Gaps, können falsch-negative Ränder entstehen und residuelles Tumorgewebe unerkant in der operierten Brust verbleiben [30]. Gleichzeitig wachsen G1-differenzierte Tumoren auch wesentlich langsamer als G3-differenzierte [29], sodass hier die Tumorgöße im Allgemeinen eher einen kleineren Durchmesser aufweist, als die schlecht differenzierten schnell wachsenden G3-Läsionen. Differentialdiagnostisch muss zu Gaps jedoch auch das dreidimensionale Wachstumsmuster entlang der Milchgänge beachtet werden [97], das in der zweidimensionalen pathologischen Aufbereitung ein diskontinuierliches Wachstum simulieren kann.

Eine Tumorgöße von > 30 mm zeigte sich als unabhängiger Prädiktor für eine R1-Resektion. Die Studiendaten stützen also die bisherige Literatur, in der die zunehmende Tumorgöße als Risikofaktor für R1-Resektionen gilt. Dabei variieren die Grenzwerte, ab denen eine Mastektomie favorisiert werden sollte. Zusammenfassend waren die DCIS-Befunde in der Studie für eine initiale brusterhaltende Operation überdurchschnittlich groß, wahrscheinlich auch, weil die wahre histologische Größe präoperativ nur anhand von bildgebenden Verfahren wie der Mammographie geschätzt werden kann. Hierbei kommt es jedoch häufig zu Fehleinschätzungen, die unter Annahme eines kleineren Tumordurchmessers durch die Wahl eines potenziell unpassenden OP-Verfahrens zum Nachteil der Patientinnen führen [98]. Eine verbesserte präoperative Abschätzung durch zusätzliche Diagnostik könnte gerade bei größeren Läsionen zu einem verbesserten OP-Outcome führen. Im Einklang mit der bestehenden Literatur konnte jedoch auch in der vorliegenden Studie gezeigt werden, dass eine R1-Resektion mit zunehmender Tumorgöße wahrscheinlicher wird.

4.2.3 Mammographische Größe

Die mediane mammographische Größe betrug im gesamten Studienkollektiv 17 mm mit einer Spannweite von 2-64 mm und unterscheidet sich nicht wesentlich von den bisherigen Studien. In der Literatur variieren die Mittelwerte von 9 mm bis 38 mm mit einer Spannweite von 0,3-120 mm [24, 41, 42, 44, 68, 89, 90, 92, 94, 95]. Die kleinste in der Literatur zu findende Mikrokalk-Ausdehnung beim DCIS wurde in einer Studie von Chagpar et al. mit einer Größe von 0,3 mm gemessen [94]. Im Gegensatz dazu war der größte gefundene Mikrokalk-Durchmesser in einer Studie von Layfield et al. mit 120 mm zu finden [68].

In der Gruppe der R0-Resektionen war die mediane mammographische Größe 17 mm (2-64 mm) während in der Gruppe der R1-Resektionen der mediane mammographische Durchmesser der Befunde bei 20 mm (4-58 mm) lag. Somit ergeben sich daraus keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,502$) und die Studiendaten geben auch in der binär logistischen Regression keinen Hinweis darauf, dass anhand der mammographischen Größe eine Vorhersage des Resektionsergebnisses getroffen werden könnte.

Dies steht im Widerspruch zu den Daten, die Dillon et al. zur R1-Resektion bei 130 Patientinnen erhoben haben: Patientinnen mit negativen Rändern hatten eine mediane mammographische Größe von 15 mm, während Patientinnen mit positiven Rändern (≤ 2 mm) einen medianen mammographischen Durchmesser von 23 mm aufwiesen. Somit konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden ($p = 0,03$). In der univariaten Analyse konnte die mammographische Größe als prädiktiver Faktor für betroffene Ränder (< 10 mm) ermittelt werden (OR 1,058, 95 % CI [1,015-1,102]) [59]. Auch in der Untersuchung von Lange et al. erwies sich eine mammographische Größe von > 20 mm als signifikant häufiger mit histologisch betroffenen Rändern (definiert als Tumor < 2 mm vom Rand) einhergehend ($p = 0,005$). Allerdings konnte diese in der multivariaten Analyse nicht als unabhängiger Faktor für betroffene Ränder bestätigt werden ($p = 0,750$) [77].

In einer Studie von Layfield et al. mit 159 Patienten mit initial brusterhaltender Operation bestand ein signifikanter Unterschied der mammographischen Größe zwischen den Patientinnen mit und ohne Folgeeingriffen (23,9 mm vs. 15,9 mm, $p = 0,002$). Die Zunahme der mammographischen DCIS-Ausdehnung um 10 mm konnte sowohl in der univariaten als auch der binären logistischen Regression als signifikanter prädiktiver Faktor für Folgeeingriffe bei primärer BET ermittelt werden (OR 1,6, 95 %CI [1,2-2,1]) ($p = 0,004$) [68].

Hayward et al. untersuchten 144 Patientinnen mit high-grade DCIS. Dabei war mit der Zunahme der mammographischen Tumorgöße um 10 mm ebenfalls eine signifikante Begünstigung von Folgeeingriffen zu beobachten (OR 1,07, 95 % CI [1,01-1,21]), $p = 0,008$ [98].

In einer Untersuchung von Rua et al. wurden insgesamt 144 Patienten eingeschlossen, darunter 62 Patienten mit überwiegender DCIS-Komponente, welche mittels Lumpektomie behandelt wurden. Für das intraoperative Randassessment wurde die Präparatradiographie genutzt, wobei ein radiologischer Randabstand von 10 mm als ausreichend festgelegt wurde. Die durchschnittliche radiologische Größe in der DCIS-Gruppe betrug $14,85 \text{ mm} \pm 12,81 \text{ mm}$ (2-81 mm). In der multivariaten Analyse unter Einschluss des radiologischen Randstatus und dem radiologischen Durchmesser war die radiologische Größe > 10 mm (≤ 10 mm vs. > 10 mm) ein signifikanter prädiktiver Faktor für einen positiven histologischen Randstatus ($p = 0,02$) [92]. Eine Korrelation zwischen der radiologischen und der histologischen Größe konnte für die DCIS-Gruppe hingegen nicht nachgewiesen werden ($p = 0,42$) [92].

In der Untersuchung von Sigal-Zafrani et al. an 89 Patientinnen mit einer mammographischen DCIS-Größe < 30 mm und stattgehabtem Zweiteingriff nach brusterhaltender Primäroperation konnte hingegen kein Einfluss der mammographischen Größe gefunden werden. Zwar unterschied sich die Rate an

Resttumor nach dem Primäreingriff der Gruppen mit einer mammographischen Größe > 25 mm und < 25 mm (83 % vs. 61-62 %), jedoch konnte hier kein signifikantes Niveau erreicht werden [99]. Obwohl die mammographische Größe in der Untersuchung von Sigal-Zafrani et al. kein signifikantes Niveau erreicht hat, so hatte die Gruppe der Patienten mit Läsionen > 25 mm mit 83 % trotzdem eine höhere R1-Rate im Vergleich zu kleineren Läsionen < 25 mm mit 61-62 %. Dabei ist zu beachten, dass Einschlusskriterium für diese Studie eine mammographische Größe von < 30 mm und ein Folgeeingriff waren [99].

Zusammenfassend zeigt die Literatur bezüglich der mammographischen Größe eine Korrelation zum Randstatus [59, 77], wenn sie auch nicht als unabhängiger Faktor die R1-Resektion voraussagen konnte [77]. Bezüglich der Notwendigkeit von Folgeeingriffen zeigten zwei Studien eine signifikante Korrelation bei zunehmender mammographischer Größe [68, 98]. In den vorliegenden Daten hingegen konnte kein signifikanter Einfluss der mammographischen Tumorgöße auf das Resektionsergebnis nachgewiesen werden. Dies steht im Widerspruch zur analysierten Literatur: Ein möglicher Grund könnte die ausgedehnte Diskrepanz der mammographischen zur histologischen Größe sein (siehe Kapitel 4.6).

4.2.4 Multifokalität

In den vorliegenden Daten ist die Multifokalität definiert als Abstand zwischen den einzelnen Befunden von < 4 cm oder Auftreten von Mikroverkalkungen im gleichen Quadranten [7]. Dieses Merkmal war bei 11,5 % der Studienteilnehmerinnen zu finden und ist damit im Literaturvergleich (8-66 %) [8, 43, 64, 89, 97, 100–103] eher selten vertreten. Dies könnte im Zusammenhang stehen mit der niedrigen Anzahl an G1-differenzierten Läsionen in der Studienpopulation, da damit signifikant häufiger ein multifokales Wachstum assoziiert ist [97].

Für den Literaturvergleich ist die uneinheitliche Definition von multifokalem Wachstum in den einzelnen Artikeln zu beachten: Diese reicht von einem Abstand von 5 mm mit gesundem Brustgewebe [102] über Mikroverkalkungen mit einem Abstand < 4 cm im selben Quadranten [7] bis hin zu zwei Fokussen in unterschiedlichen Quadranten [89]. Darüber hinaus gibt es den Begriff der Multizentrität, der beispielsweise als Abstand von > 4 cm oder Fokusse in zwei unterschiedlichen Quadranten definiert ist [7]. Die Literatur gibt für multizentrisches Wachstum eine Rate von 8-17 % an [43, 89, 101].

Dabei lag multifokaler Mikrokalk in der Studie signifikant häufiger in der Gruppe der finalen R1-Resektionen vor. In der univariaten Analyse erwies sich das Vorhandensein von multifokalem Mikrokalk als abhängiger signifikanter Prädiktor für eine finale R1-Resektion in der Operation (OR 5,400, 95 % CI [1,665-17,517], $p = 0,005$). In der multivariaten logistischen Regression wurde das signifikante Niveau knapp verfehlt (aOR 4,505, 95 % CI [0,892-22,750], $p = 0,068$). Dies könnte auf die geringen Fallzahlen in der Subgruppe ($n = 14$) zurückzuführen sein. Darüber hinaus besteht jedoch auch die

Möglichkeit, dass die Multifokalität auch mit einer Zunahme der Tumorgöße einhergeht [4], sodass sie kein eigenständiger unabhängiger Prädiktor sein könnte.

Die Literatur stützt die vermutete Tendenz: Cabioglu et al. konnten bei non-palpablen Brustläsionen und einem brusterhaltenden Operationskonzept die Multifokalität als signifikanten Prädiktor für positive Ränder feststellen (OR 3,0, 95 % CI [1,2-7,8], $p = 0,02$) [64]. Auch in einer Studie von Rosenberger et al. konnte für frühe Stadien von invasivem Mammakarzinom mit Anteilen von DCIS die Multifokalität als unabhängiger Faktor für eine Nachresektion gefunden werden (OR 2,04 (95 % CI [1,16-3,58]) [104]. In Untersuchungen von Rauch et al. und Frank et al. konnte zudem gesehen werden, dass bei multifokalem Wachstumsmuster eher eine radikalere Operationstechnik wie die Mastektomie favorisiert wird [89, 100], da auch das Risiko für ein lokales Rezidiv höher ist [103]. Krickler et al. fanden zudem heraus, dass Multifokalität als Prädiktor für Tumordurchmesser von > 2 cm gilt [4]. Die größere Tumorgöße des DCIS ist wiederum mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für R1-Resektionen assoziiert (siehe Kapitel 4.2.2).

In der Zusammenschau ist also das Merkmal der Multifokalität uneinheitlich definiert und kommt vermutlich aufgrund der geringen Anzahl an gut differenzierten Läsionen und dem primär brusterhaltenden Operationskonzeptes eher seltener/unterdurchschnittlich häufig in der vorliegenden Studie vor. Unabhängig davon erreicht die Multifokalität jedoch in der univariaten logistischen Regression das signifikante Niveau und verfehlt, unter anderem vermutlich aufgrund von geringen Fallzahlen, das signifikante Niveau in der multivariaten Analyse nur knapp. In der Literatur ist das Merkmal jedoch signifikant mit einem erhöhten Risiko für positive Resektionsränder und Rezidive assoziiert.

4.2.5 Präparatgröße

In der Studie erreichte die primäre Präparatgröße hinsichtlich des Resektionsergebnisses signifikantes Niveau ($p = 0,004$). Dabei lag die mediane Präparatgröße in der Gruppe der R0-Resektionen bei 55 mm (30-110 mm) und in der Gruppe der R1-Resektionen bei 50 mm (30-120 mm). In der Gruppe der R0-Resektionen waren 52,4 % der Präparate ≤ 55 mm, während in der Gruppe der R1-Resektionen 80,6 % der Präparate ≤ 55 mm maßen. Somit zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Präparatgröße ($p = 0,004$): eine R1-Resektion war dabei mit einer kleineren Präparatgröße (≤ 55 mm) einhergehend. Dabei ist zu beachten, dass die Präparate von Fall 10 und 39 ausgeschlossen wurden, da hier aufgrund des Patientenwunsches eine großzügigere Resektion zur Mammareduktionsplastik vorgenommen wurde. In Anbetracht der Tatsache, dass die R1-Resektionsgruppe auch die signifikant größeren Tumoren hatte, ist die kleinere Präparatgröße der Primärpräparate umso unerwarteter. Ein großer Faktor wird dabei die Unterschätzung der histologischen Größe durch die vorherige Mammographie spielen, die in der Gruppe der R1-Resektionen ebenfalls größer war als bei den R0-Resektionen.

Auch in der univariaten und multivariaten Analyse konnte die Präparatgröße ≤ 55 mm im Vergleich zu

> 55 mm als signifikanter unabhängiger Prädiktor für R1-Resektionen festgestellt werden. So führt eine Präparatgröße ≤ 55 mm im größten Durchmesser unabhängig von der Tumorgöße signifikant häufiger zu einer R1-Resektion. Daraus folgt, dass die längste Achsen-Ausdehnung des Resektates > 55 mm betragen sollte, um R1-Resektionen zu verhindern. Dies sollte also auch bei der OP-Planung beachtet werden. Die Unabhängigkeit von der Tumorgöße besteht zwar rechnerisch, jedoch ist in der Durchführung der R1-Resektion die erwartete Tumorausdehnung für die Operierenden sicherlich auch ausschlaggebend, da eine blinde Resektion mit einer maximalen Ausdehnung von > 55 mm schließlich nur bei der richtigen Ausrichtung auch den gewünschten Effekt der R0-Resektion haben würde.

In einigen Studien wird das Präparatgewicht anstelle des längsten Durchmessers analysiert. In dieser Studie entschied man sich jedoch dagegen, weil für das segmentale Wachstumsmuster des DCIS und die OP-Technik der Segmentresektion die längste Präparatausdehnung ebenfalls einen guten Parameter zur Abschätzung einer vollständigen Resektion bietet. Die Erfassung des Präparatgewichtes hingegen bietet eine bessere Möglichkeit der Einschätzung zum resezierten Volumen und somit zum kosmetischen Ergebnis.

In einer Studie von Carmichael et al. für palpable invasive Brusttumoren konnte durch die Präparatradiographie das durchschnittliche Präparatgewicht signifikant von 57 g auf 31 g reduziert werden. Dabei war eine kleine Subgruppe histologisch ein duktales Carcinoma in situ [105]. In einer retrospektiven Studie durch Mokbel et al. konnte zudem eine Tendenz zur Signifikanz hinsichtlich des Präparatgewichts und betroffenen Rändern festgestellt werden, bei allerdings einer kleinen Fallzahl ($n = 51$). So lag bei einem Gewicht von < 30 g in 76 % (16/21) der Fälle ein positiver Rand vor, während es bei einem Gewicht von ≥ 30 g nur 53 % der Fälle waren ($p = 0,143$) [87]. Dies steht im Einklang mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie. So erscheint es logisch, dass mit größer werdendem Präparat auch die Randabstände größer und sicherer werden. Im Gegensatz dazu steht das kosmetische Ergebnis der Resektion, welches durch weite Randabstände beeinträchtigt wird. In der Literatur wurden tendenziell jedoch auch höhere Präparatgewichte beschrieben: Rua et al. fanden bei brusterhaltend operierten DCIS ein durchschnittliches Präparatgewicht von 54,79 g mit einer Spannbreite von 5-453 g [92].

Insgesamt wurden zum Einfluss der Präparatgröße bisher wenig Daten erhoben. Aufgrund der verschiedenen Parameter (größte Ausdehnung vs. Gewicht) ist die Vergleichbarkeit stark eingeschränkt. Trotzdem scheint in der Literatur zumindest eine Tendenz zur Signifikanz bei der Assoziation kleiner Präparate und randständigen Resektionen zu bestehen, was im Einklang mit den erhobenen Studiendaten steht. In der univariaten und auch der multivariaten logistischen Regression zeigt sich die Präparatgröße ≤ 55 mm in längster Ausdehnung dabei als signifikanter Prädiktor für R1-Resektionen.

4.2.6 Mikrokalkmorphologie

In der Studienpopulation wurde zwischen ausgussförmigen, feinen und grob pleomorphen Mikroverkalkungen unterschieden. Dabei war der ausgussförmige Mikrokalk am seltensten zu finden, während der fein pleomorphe Mikrokalk am häufigsten auftrat. Die Gruppen R0 und R1 unterschieden sich hinsichtlich der Verteilung nicht signifikant ($p = 0,121$). In der univariaten binär logistischen Regression konnte eine Tendenz zur Signifikanz für fein pleomorphen Mikrokalk vs. ausgussförmigen Mikrokalk (OR 0,326, 95 % CI [0,097-1,094], $p = 0,070$) und grob pleomorphen Mikrokalk vs. ausgussförmigem Mikrokalk (OR 0,286, 95 % CI [0,078-1,053], $p = 0,060$) gefunden werden. Demnach war ausgussförmiger Mikrokalk ein nicht signifikanter Faktor für R1-Resektionen, wohingegen pleomorpher Mikrokalk die R0-Resektion begünstigte. Die Signifikanz nahm in der multivariaten Analyse ab, sodass in der vorliegenden Studie die Mikrokalkmorphologie keinen signifikanten prädiktiven Faktor für R1-Resektionen darstellt.

In einer Studie von Mokbel et al. zu prädiktiven Faktoren für positive Ränder bei brusterhaltenden Operationen des DCIS konnte die Morphologie des Mikrokalks ebenfalls keinen signifikanten Einfluss auf die Randbetroffenheit zeigen [87].

In den Daten von Rauch et al. lag eine ähnliche Verteilung der Mikrokalkmorphologie wie in unserer Studie vor: 63 % grob oder fein pleomorph, 14 % fein linear verzweigend (vgl. mit ausgussförmig) [42]. Dabei führte fein linear verzweigender Mikrokalk und auch die grob heterogenen/fein pleomorphen Verkalkungen im Vergleich mit den punktförmigen/amorphen Mikroverkalkungen signifikant häufiger zu lokalen Rezidiven [42].

Insgesamt ergibt sich also in den vorliegenden Daten ebenso wie in der Literatur kein signifikanter Hinweis auf einen Zusammenhang der Mikrokalkmorphologie mit dem Randstatus bei der brusterhaltenden Operation des DCIS.

4.2.7 Mikrokalk-Verteilungsmuster

Das Verteilungsmuster wurde in segmental/duktal und gruppiert eingeteilt, wobei in der Gruppe der R1-Resektionen das segmentale/duktale Verteilungsmuster häufiger vertreten war. Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant ($p = 0,115$). Auch in der binär logistischen Regression zur Voraussage einer R1-Resektion wurde das signifikante Niveau verfehlt ($p = 0,104$).

In einer Studie von Rauch et al. waren die Mikroverkalkungen in 60 % gruppiert, in 26 % linear/segmental und in 14 % regional/diffus [42], womit die Verteilung der in der vorliegenden Studienpopulation ähnelt (segmental/duktal 52,5 %, gruppiert 47,5 %), wobei die diffuse Verteilung im vorliegenden Studienkollektiv nicht vorhanden war.

In einer Untersuchung von Layfield et al. an 248 Patientinnen mit DCIS konnte in der univariaten

Analyse zu Sekundäreingriffen festgestellt werden, dass diffuse/segmentale Mikroverkalkungen signifikant häufiger zu Folgeeingriffen führten als gruppierte Mikroverkalkungen. Ca. die Hälfte aller Patienten mit diffusem/segmentalem Mikrokalkverteilungsmuster benötigten eine weitere Operation, während die gruppierten Mikroverkalkungen nur in ca. einem Fünftel zu Folgeoperationen führten (diffus/segmental: 28/58 Patientinnen (48,5 %) vs. gruppiert: 12/60 Patientinnen (20,0 %), $p = 0,01$) [68]. Hayward et al. fanden in ihrer Studie ebenfalls einen signifikanten Zusammenhang zwischen segmentalen Mikroverkalkungen und Folgeeingriffen: Demnach waren bei einem erforderlichen Zweiteingriff nur 21 % der Mikroverkalkungen gruppiert und 50 % segmental verteilt ($p = 0,015$) [98]. Auch in einer Studie von Mokbel et al. waren segmentale Mikroverkalkungen häufiger mit positiven Rändern assoziiert, erreichten jedoch ebenso wie die vorliegende Studie keine Signifikanz ($p = 0,188$) [87].

Gruppiertes Mikrokalk von DCIS-Läsionen scheint also aufgrund der Form leichter vollständig zu resektieren zu sein, wenngleich der Unterschied zur R0-Resektion nicht immer signifikant ist. Es ist jedoch vorstellbar, dass bei segmentalem Mikrokalk aufgrund der Verteilung ein größerer Rand entsteht, welcher bei einer lokalen Exzision leichter angeschnitten werden könnte. Die brusterhaltende Operation wird deshalb häufig als Segmentresektion durchgeführt, um dem segmentalen Wachstumsmuster des DCIS gerecht zu werden [29].

4.2.8 Grading

Das Ausmaß der Zellentartung wies in den Gruppen hinsichtlich des Resektionsergebnisses keine signifikanten Unterschiede auf ($p = 0,267$). Auch in der univariaten Analyse ergab sich kein Hinweis darauf, dass der Grad der Zellentartung einen prädiktiven Faktor für positive Ränder darstellt.

Eine Studie von Dillon et al. konnte hingegen zeigen, dass high-grade DCIS eher mit engen histologischen Rändern (≤ 2 mm) assoziiert waren ($p = 0,025$) [59]. Auch in einer Studie mit 337 Patientinnen von Martins Maia et al. zur Erstellung eines Nomogramms zur Vorhersage von positiven Resektionsrändern bei brusterhaltenden DCIS-Resektionen war das high-grade DCIS ein positiver Prädiktor [106]. In der Untersuchung von Hayward et al. konnte verglichen mit allen reinen DCIS passend dazu eine erhöhte Nachresektionsrate bei high-grade (G3) DCIS beobachtet werden [98].

Widersprüchlich hierzu bestand im Studienkollektiv von Mokbel et al. eine signifikante Assoziation von low-grade Läsionen mit positiven Resektionsrändern [87]. Zudem wurde vor allem beim low-grade DCIS auch diskontinuierliches Wachstum mit dazwischenliegenden gesunden Arealen beschrieben, die die histologische Randbeurteilung ebenfalls erschweren [30, 97].

In der Zusammenschau scheint es also keinen generell eindeutigen Zusammenhang zwischen dem Grading und dem Auftreten positiver Ränder zu geben. Es liegen jedoch Hinweise darauf vor, dass high-grade DCIS und widersprüchlich dazu auch low-grade DCIS zumindest in einigen Studien eine Tendenz zu randständigen Resektionen aufweisen oder mit Nachresektionen/Folgeeingriffen einhergehen.

4.2.9 Komedonekrosen

Im vorliegenden Studienkollektiv war das Vorkommen von Komedonekrosen nicht signifikant mit dem Resektionsergebnis assoziiert.

Überwiegend stimmt dies mit vielen Studiendaten überein. Unter anderem konnte in Untersuchungen von Dillon et al. und Mokbel et al. kein signifikanter Einfluss gefunden werden [59, 87].

Gegensätzlich dazu steht das entwickelte Nomogramm von Martins Maia et al., in dem das Vorliegen von (Komedo-)Nekrosen als Prädiktor für positive Ränder gewertet wird, obwohl auch hier kein ausreichend signifikanter Einfluss in der multivariaten Analyse gezeigt werden konnte [106]. Ebenso werden Nekrosen und insbesondere Komedonekrosen in einem Nomogramm von Schmidt et al. als stärkster Prädiktor für die Voraussage von positiven Rändern angegeben [107].

Zusammenfassend besteht aber sowohl in der vorliegenden Studie als auch der Literatur keine direkte Abhängigkeit des Resektionsergebnisses vom Auftreten von Komedonekrosen.

4.2.10 Nachresektionen

In der univariaten Analyse bestand ein nahezu signifikantes Niveau ($p = 0,057$) für die Voraussage einer R1-Resektion, wenn eine intraoperative Nachresektion durchgeführt wurde. Dies konnte sich jedoch in der multivariaten Analyse nicht als unabhängiger Faktor bestätigen. Dies könnte unter anderem an der kleinen Subgruppengröße liegen. Eine Nachresektion wurde insgesamt bei 42 Patientinnen durchgeführt, die Subgruppen, die sich bei der multivariaten Analyse ergaben, waren aufgrund der vielen eingeschlossenen Parameter mitunter nur wenige Patientinnen groß.

Zu diesem Sachverhalt direkt gibt es bisher kaum Untersuchungen. In einer Untersuchung von Rudloff et al. zeigte eine Anzahl an ≥ 3 Exzisionen eine signifikante Korrelation mit Lokalrezidiven ($p = 0,03$) [84]. Ergänzend dazu gibt es indirekt in verschiedenen Studien zu Nomogrammen zur Vorhersage von Lokalrezidiven von Rudloff et al. [84] und zur Vorhersage von R1-Resektionen von Martins Maia et al. [106] jeweils den Randstatus (positiv/eng oder negativ) oder die Anzahl an vermeintlichen positiven Rändern als punktbringenden Faktor. Ursächlich könnte die histologische Tumorgröße oder auch die kleinere Präparatgröße sein, die beide auch als unabhängiger Faktor für R1-Resektionen das signifikante Niveau erreicht haben (siehe Kapitel 4.2.2 und 4.2.5).

Wenn man betrachtet, dass die Nachresektion beim Verdacht einer R1-Resektion oder einer vermeintlichen R1-Resektion durchgeführt wird, um diese zu verhindern, erscheint es kontraintuitiv, dass diese mit einer finalen R1-Resektion korreliert. Die Datenlage diesbezüglich ist bisher sehr dünn und zu der spezifischen Fragestellung von Nachresektionen und der darauf basierenden Voraussage von R1-Resektionen gibt es aktuell noch keine Untersuchung. Die alleinige Durchführung einer Nachresektion stellt jedoch keinesfalls das Erreichen eines R0-Resektionsergebnisses sicher, sodass durchaus eine Korrelation mit einem finalen R1-Resektionsergebnis möglich erscheint. Als Gründe hierfür kommen unter anderem eine falsche topographische Zuordnung des betroffenen Randes bei der Präparatradiographie oder auch die mögliche unzureichende Nachresektionstiefe in Frage, die eine Nachresektion erschweren.

4.3 Intraoperatives Randassessment durch Präparatradiographie

Ziel der intraoperativen Präparatradiographie ist neben der Dokumentation der vollständigen Exzision des Befundes auch die Reduktion von positiven Resektionsrändern durch die Möglichkeit einer sofortigen intraoperativen Nachresektion. Tumorfremie Resektionsränder haben besondere Wichtigkeit in der lokalen Kontrolle und Vermeidung von Folgeeingriffen und lokoregionalen Rezidiven [12, 55, 56, 58].

Bei der Präparatradiographie gibt es im Gegensatz zum empfohlenen histologischen Randabstand keine allgemein gültige Empfehlung für den minimalen Abstand von Mikrokalk zum Rand. Die Schwierigkeit einer solchen Empfehlung besteht in der möglichen mammographischen Über- oder Unterschätzung, weshalb die tatsächliche Läsion zum einen wesentlich kleiner, aber auch deutlich größer als die mammographische Mikrokalk-Ausdehnung sein kann [66, 95]. Daraus folgt, dass der radiologische Randabstand also sowohl sehr breit als auch sehr schmal sein kann, um eine R0-Resektion mit adäquatem histologischem Randabstand zu erreichen. Dieser Umstand erschwert die Festlegung eines allgemeingültigen empfohlenen radiologischen Randabstandes in der Präparatradiographie, da entweder die Sicherheit der Operation oder das kosmetische Ergebnis benachteiligt werden würden.

In verschiedenen Studien variiert der radiologische Randabstand von 4 mm bis 15 mm [64, 77, 108–110], um einen histologischen Randabstand von mindestens 2 mm zu erzielen. In einem systematischen Review von Versteegden et al. aus dem Jahr 2017 wurden Erkenntnisse aus neun Studien zur Präparatradiographie beim DCIS zusammengefasst. Hier wurden radiologische Randabstände von 4-10 mm angewendet, führten jedoch nur zu einer Sensitivität von 22-77 % und einer überwiegend moderaten Spezifität von 52-100 % [75]. Bruenderman et al. kommen in einer retrospektiven Studie zu dem Ergebnis, dass DCIS-assoziiertes Mikrokalk innerhalb von 10 mm vom Rand signifikant häufiger mit einem histologischen Randabstand von ≤ 2 mm einhergeht [110]. Leung et al. empfehlen in ihrer Studie unter rechnerischer Optimierung von Sensitivität und Spezifität sogar einen radiologischen Randabstand von 15 mm [109]. Passend dazu konnte in einer Studie von Buggi et al. durch Anwendung eines radiologischen Randabstandes von ebenfalls 15 mm die Rate an positiven Rändern (Definition: Tumor innerhalb 2 mm vom Resektatrand) auf 19,5 % gesenkt werden [108].

Ein radiologischer Randabstand von 15 mm führt damit zwar zu verbesserten Resektionsergebnissen, erscheint unter kosmetischen Gesichtspunkten jedoch recht viel und muss abhängig vom Brustvolumen und der Operationstechnik auch praktisch umsetzbar sein. Hierbei kann auch die Basalmembran als natürliche Barriere des DCIS-Wachstums eine Rolle spielen, da dadurch formal eine Ausbreitung bis ins Unterhautfettgewebe oder die Pectoralisfaszie nur durch eine invasive Komponente möglich ist [22, 23].

Zudem steigt die Wahrscheinlichkeit für R1-Resektionen bei DCIS mit invasiven Begleitkarzinomen [85]. Hierzu schrieben St. John et al. in ihrer Metaanalyse, dass die Präparatradiographie für invasive Karzinome eine geringere Aussagekraft hat [71].

Unter der Beachtung, dass ca. 1/5 aller DCIS in unserer Studie ein invasives Begleitkarzinom aufwiesen (vgl. 20 % invasive Begleitkarzinome in einer Studie von Swallow et al. [8]), sollte auch über ein multimodales intraoperatives diagnostisches Randassessment nachgedacht werden.

Denn nicht nur R1-Resektionen des DCIS können zu Folgeeingriffen führen, auch R1-Resektionen von invasiven Begleitkarzinomen oder anderen parallel aufgetretenen Läsionen können der Grund für mögliche Zweiteingriffe sein (eigene Daten: 6 Fälle).

Unter Verwendung eines radiologischen Randabstandes von 10 mm konnte in Untersuchungen von Ouldamer et al. bei 60 % der reinen DCIS und ca. 80 % der gemischten Tumoren (in situ und invasiv) pathologisch negative Resektionsränder erreicht werden [65]. Dies entspricht dem doppelten Abstand aus unserem Studienprotokoll. In 39,1 % war jedoch auch die Nachresektion nicht ausreichend, um negative Ränder zu erzielen [65]. Zusätzlich war in 30,5 % aller Nachresektate kein Tumorgewebe nachweisbar [65], was einer unnötigen Resektion entspricht und zu einem kosmetisch schlechteren Ergebnis führt. Auch laut der Metaanalyse von Versteegden et al. besteht gerade bei der Ansage der Richtung für die Nachresektion noch Verbesserungsbedarf [75]. Genau für die verbesserte Richtungsangabe einer Nachresektion ist die KliniTray™-Platte mit der speziellen Rastereinteilung und Orientierungsangabe entwickelt worden. Diese bietet bei der Beurteilung jedoch auch viele zusätzliche visuelle Reize, die wiederum als Distraktor bei der Befundung wirken könnten. Gepaart mit dem individuellen Ermessen der Befundung durch den Untersucher ohne Validierung durch einen zweiten Untersucher ist die intraoperative Beurteilung auch unabhängig vom Verfahren dadurch anfällig für Fehler.

In einer Studie von Jamaris et al. konnte bei invasiven Mammakarzinomen durch den Einsatz der Röntgenplatte von KliniTray™ beispielsweise die Nachresektionsrate vermindert werden [76]. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass der Effekt einer veränderten räumlichen Markierung mittels Platte statt der herkömmlichen Markierung mittels Faden eine Nachresektion nicht verhindern soll, sondern sie im Falle der Notwendigkeit präziser machen sollte.

Für die empfohlene Tiefe der Nachresektion ist die Korrelation der präoperativen Bildgebung mit den intraoperativen Aufnahmen notwendig. Dies gilt gleichermaßen für die Fadenmarkierung und die KliniTray™-Transport- und Röntgenplatte. Von Vorteil für den Vergleich ist hierbei die Verwendung derselben Untersuchungsmodalität (Mammographie und Radiographie), die durch die unterschiedliche Aufnahmetechnik wiederum erschwert wird. Die präoperative Mammographie stellt die Läsion in cranio-caudalem und mediolateral-obliquem Strahlengang unter Kompression dar, wohingegen die Präparatradiographie in anterior-posteriorem Strahlengang ohne Kompression durchgeführt wird. Wie Grunert et al. in ihrer Untersuchung zur kompressionsfreien Präparatradiographie demonstrieren konnten, entstehen durch die fehlende Kompression durch die Strahlendivergenz und die veränderten Abstände zum Zentralstrahl besonders mit zunehmendem Abstand zum Zentralstrahl Divergenzartefakte, die zu Fehlern in der Beurteilung des Abstands von Mikroverkalkungen vom Rand führen können [111].

Zusätzlich zu veränderten Proportionen durch die Unterschiede in der Kompression kann es durch die Lagerung auf einer glatten Platte (sowohl bei der Fadenmarkierung als auch der KliniTray™-Platte) zur Verformung des Präparates kommen, was die Beurteilung nochmals erschwert. Dadurch kann es zu Fehleinschätzungen von Abständen und Größenausdehnungen kommen, was wiederum den Vergleich der Läsion in situ und als exzidiertes Präparat beeinträchtigt und somit auch die Beurteilung der vollständigen Exzision. Grunert et al. hat speziell hierfür bereits 2003 einen Radiographiecontainer entwickelt, der eine kompressionsfreie Radiographie erlaubt [111]. Durch eine an die Strahlendivergenz angepasste Mulde konnten Divergenzartefakte und Kompressionsartefakte minimiert werden und gleichzeitig eine zweite Ebene ermöglicht werden [111]. In der Studie dürfte die Verformung des Präparates durch die glatte Auflagefläche ohne Mulde bei der Radiographie jedoch beide Studiengruppen gleichermaßen betroffen haben.

Der Verzicht auf eine zweite Ebene führte in einer Untersuchung von Grunert et al. an 44 mikrokalkhaltigen Operationspräparaten zu einer mittleren Fehlmessung des minimalen radiologischen Randabstandes um 4,1 mm (0-22 mm). Beim Ziel eines radiologischen Randabstandes von 5 mm und bei ausschließlicher Beachtung nur der Ebene mit dem weiteren Randabstand führte dies in bis zur Hälfte der untersuchten Fälle zu einem falsch-negativen Befund der Präparatradiographie. Dies demonstriert die Wichtigkeit einer zweidimensionalen Präparatradiographie zum intraoperativen Randassessment [112], auf die in dieser Studie aufgrund der Durchführung einer postoperativ ausgewerteten Tomosynthese und die vereinbarte Präparation bis auf die Pectoralisfaszie und bis ins subkutane Fettgewebe verzichtet wurde.

Weitere Alternativen wie der histologische Schnellschnitt (Frozen section analysis, FSA) oder auch die grobe pathologische Betrachtung stehen für Brustläsionen zur Auswahl [70]. Zwar liegt die diagnostische Genauigkeit (Accuracy) der Schnellschnittdiagnostik mit > 90 % [70] wesentlich höher als bei der Präparatradiographie, jedoch wird sie beim DCIS und klinisch nicht tastbaren Läsionen unter anderem aufgrund der Artefakte durch den Mikrokalk nicht empfohlen [35, 72, 94].

Zudem ist eine geeignete Alternative wichtig, da die FSA eine entsprechende Infrastruktur voraussetzt, verlängerte Operationszeit bedeutet und mit Gewebeerlust des Präparates einhergeht, was besonders bei kleinen Befunden einen Nachteil für die finale Pathologie mit sich bringt [70].

Aktuell sind weitere Verfahren in der Erprobung: Darunter findet sich beispielsweise die Magnetresonanztomographie zur präoperativen Ausbreitungsdiagnostik, die in einem Review von Bartram et al. zwar zu einer verbesserten präoperativen Größenabschätzung führte, jedoch keine Überlegenheit hinsichtlich der Vermeidung von Mastektomien oder Folgeoperationen zum Standardverfahren mit alleiniger Mammographie zeigen konnte [113].

Die optische Kohärenztomographie (OCT) wurde durch Schmidt et al. bei der brusterhaltenden Therapie von invasiven und nicht-invasiven Brustläsionen, darunter 14 reine DCIS und einige invasive Läsionen mit DCIS-Komponente, untersucht [114]. Dabei konnte die Untersuchung der Resektate mittels OCT in

178/185 mit der finalen Pathologie übereinstimmende Befunde erzielen, was einer Genauigkeit von 96,2 % entspricht [114]. In den sieben Fällen der Fehlbeurteilung gab es einen falsch-positiven Befund und sechs falsch negative Befunde, wobei in sechs der sieben Fälle DCIS-Befunde falsch eingeschätzt wurden, fünf davon wurden falsch negativ beurteilt [114]. Daraus ergibt sich der Verdacht, dass die OCT zwar insgesamt eine deutlich bessere Korrelation mit der finalen Histologie hatte als die Präparatradiographie, jedoch das DCIS auch für die OCT eine Herausforderung darstellt [114].

Die Radiofrequenzspektroskopie mittels MarginProbe® (Dune Medical Devices, Caesarea, Israel) konnte als additiv verwendetes Tool zum Randassessment in einer kleinen Studie von Thill et al. mit 42 DCIS-Patientinnen eine signifikante Reduktion der Re-Exzisionen um 58 %, von 39 % auf 17 %, erzielen ($p = 0,018$) [115].

Die intraoperative Präparatradiographie mit einem Radiographie-System innerhalb des Operationsraums mit Befundungsmonitor (zum Beispiel Faxitron®, Hologic, Marlborough, Massachusetts, USA) konnte in einer retrospektiven Studie von Eichler et al. an insgesamt 203 Patienten zur signifikanten Reduktion der Operationszeit führen [116].

Gegenstand der aktuellen Studie ist in einer Subanalyse zudem die Hinzunahme einer Tomosynthese. Diese wurde jedoch erst im Nachhinein ausgewertet und konnte somit nicht zum intraoperativen Randassessment genutzt werden.

Die Anwendung der räumlich markierten Röntgen- und Transportplatte von KliniTray™ konnte in der vorliegenden Studie gegenüber dem Standardverfahren mit Fadenmarkierung entgegen der Erwartung keinen signifikanten Vorteil auf die R1-Resektionsrate bei der brusterhaltenden Operation des Mikrokalk-assoziierten DCIS zeigen. Die ausbleibende Verbesserung der R1-Resektionsrate durch Einsatz der räumlich markierten Röntgen- und Transportplatte kann dabei mehrere Gründe haben.

Im Vergleich zur Voruntersuchung von Lange et al. war die Rate an R1-Resektionen in der vorliegenden Studie wesentlich geringer als erwartet: 51,6 % in der Voruntersuchung vs. 29,5 % in der aktuellen Studie [77]. Da sich der Effekt der Platte erst im Falle einer Nachresektion zeigt, die hier deutlich seltener erforderlich war als aufgrund der Vorstudie von Lange et al. angenommen, ist die geplante Zahl der Studienteilnehmerinnen zu gering gewesen. Der fehlende Einfluss könnte zudem in einem signifikanten Ungleichgewicht der Tumorgröße begründet liegen ($p = 0,017$). Obwohl die Studiengruppen in allen präoperativ bekannten Faktoren keine signifikanten Unterschiede aufwiesen, wurde nach der pathologischen Aufarbeitung der Präparate eine signifikante Tumorgrößen-Differenz der Gruppen festgestellt, welche einen unabhängigen Risikofaktor für R1-Resektionen darstellt (siehe Kapitel 4.2.2) [59, 86, 94, 96, 99]. Trotz der Diskrepanz lag die initiale R1-Resektionsrate in beiden Gruppen bei 42,6 %. Erst nach der Nachresektion zeigte sich eine unterschiedliche Reduktion der R1-Rate zwischen den Studiengruppen, die jedoch keine Signifikanz erreichte ($p = 0,522$).

Dies könnte in den Unterschieden der mammographischen Unterschätzung der DCIS begründet liegen. Diese war in der KliniTray™-Gruppe signifikant größer als in der Standard-Gruppe ($p = 0,015$), sodass die KliniTray™-Gruppe durch größere histologische Tumorausdehnungen bei ähnlicher mammo-

graphischer Größe benachteiligt war. Präoperativ bestand also kein Hinweis auf diese Differenz. Da die Befundung der Präparatradiographie maßgeblich vom Mikrokalk und somit der mammographischen Größe abhängig ist, wird vor allem bei größeren Tumoren die Auswertung der Präparatradiographie durch diese Diskrepanz deutlich erschwert. Dies könnte ebenfalls ein Grund für die höhere finale R1-Resektionsrate in der KliniTray™-Gruppe sein (siehe Kapitel 4.6). Auch hier könnte eine Erweiterung der intraoperativen Diagnostik zum Randassessment um eine Mikrokalk-unabhängige Alternative Abhilfe schaffen.

Die Präparatgröße wies nahezu signifikante Unterschiede zwischen den Studiengruppen auf, wobei die Präparate in der KliniTray™-Gruppe konkordant zur Tumorgöße etwas größer waren als in der Standard-Gruppe. Hierbei ist zu beachten, dass bei größeren Präparaten und einer damit einhergehenden größeren Randoberfläche im Vergleich zur Standardgruppe auch die Richtungsangabe einer Nachresektion sowohl für Radiolog*innen als auch Operateur*innen ungenauer wird.

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass in vielen Studien die erforderlichen radiologischen Ränder großzügiger festgelegt oder berechnet wurden als in dem durchgeführten Studienprotokoll. Somit ist eine Fehleinschätzung aufgrund eines zu geringen radiologischen Randabstandes möglich und könnte zu einer im Literaturvergleich erhöhten Rate an falsch-negativen Befunden und somit einer schlechteren Sensitivität geführt haben. Gegen eine großzügigere Festlegung des radiologischen Randabstandes (z. B. > 10 mm) ist das damit einhergehende ungünstigere kosmetische Ergebnis abzuwägen. Erschwerend kommt die mammographische Unterschätzung der histologischen Größe hinzu, die im vorliegenden Studienkollektiv besonders ausgeprägt war. Dies ist ein Problem der Präparatradiographie allgemein und wirkt sich demnach auf beide Studiengruppen gleichermaßen aus. Im vorliegenden Studienkollektiv war die mammographische Unterschätzung jedoch in der KliniTray™-Gruppe ausgeprägter. Trotzdem zeigte die KliniTray™-Platte keine Unterlegenheit gegenüber dem klinikinternen Standard mittels Fadenmarkierung.

Eine weitere Schwierigkeit der Präparatradiographie ist die unterschiedliche Aufnahmetechnik (Strahlengang, Kompression) im Vergleich zur präoperativen Diagnostik mittels Mammographie, die zusätzlich zu einer erschwerten Auswertung der Präparatradiographie führt. Die fehlende zweite Ebene wurde zwar durch die Anfertigung einer Tomosynthese ausgeglichen, diese konnte jedoch in die intraoperative Auswertung nicht mit einbezogen werden. Aufgrund der diversen Schwierigkeiten der Präparatradiographie sind geeignete Alternativen wie die MRT, die OCT oder auch die Radiofrequenzspektroskopie aktuell Gegenstand der Forschung.

4.4 Beurteilung der Testgütekriterien der Präparatradiographie

Ziel der Präparatradiographie ist die Detektion von Mikrokalk in den Randbereichen, um bei zu engem Rand eine R1-Resektion vorauszusagen und eine intraoperative Nachresektion einzuleiten. Für das Ziel einer Reduktion der Folgeeingriffe ist eine höhere Sensitivität wichtiger als die Spezifität, da es bei der Methode darum geht, Patienten mit einer R1-Resektion zu identifizieren, auch unter Inkaufnahme einer erhöhten Rate an falsch-positiven Präparatradiographien, um die Indikation zur intraoperativen Nachresektion zu stellen und bei Erfolg Folgeeingriffe zu verhindern.

Die Tabelle 11 (siehe Kapitel 3.8) zeigt die intraoperative Auswertung der Präparatradiographie. In der intraoperativen Beurteilung war die KliniTray™-Platte dem klinikinternen Standardverfahren in allen Punkten der Testgütekriterien unterlegen (Standard vs. KliniTray™: Spezifität 81,8 % vs. 79,4 %, Sensitivität 70,8 % vs. 45,8 %, PPW 73,9 % vs. 61,1 %, NPW 79,4 % vs. 67,5 %). Dies ist vor allem auf eine radiologische Fehleinschätzung bei histologischer R1-Resektion zurückzuführen. Auffällig war die vergleichsweise hohe Rate an falsch-negativen Befunden (17,4 %) der Präparatradiographie in der KliniTray™-Gruppe, weshalb die Reduktion der Rate an R1-Resektionen geringer ausfiel, als erwartet. Passend hierzu zeigt eine Studie von Ciccarelli et al. ebenfalls eine Rate von 17,1 % (6/35) falsch negativer Befunde der zweidimensionalen Präparatradiographie [67]. Übereinstimmend beschreiben auch Chagpar et al. in ihrer Untersuchung mit 109 brusterhaltend therapierten DCIS-Patientinnen das Auftreten von falsch-negativen Präparatradiographien in 12,8 % aller angefertigten Aufnahmen [94]. Als wichtiger Einflussfaktor werden vor allem die fehlenden Mikroverkalkungen zum Beispiel bei Abwesenheit von Nekrosen genannt [94]. Passend dazu war im Studienkollektiv in der KliniTray™-Gruppe die mammographische Unterschätzung ausgeprägter.

Es zeigte sich unabhängig von der Ausrichtungstechnik bei der intraoperativen Radiographie eine Sensitivität im mittleren Bereich von 58,3 %, was bedeutet, dass durch die Präparatradiographie knapp 60 % aller initialen R1-Resektionen entdeckt wurden. Dabei unterschieden sich die Studiengruppen stark: Die Fadenmarkierung nach klinikinternem Standard erreichte mit 70,8 % eine bedeutend höhere Sensitivität als die KliniTray™ Transport- und Röntgenplatte mit 45,8 %. Daraus folgt, dass in der KliniTray™-Gruppe über die Hälfte aller initialen R1-Resektionen unerkannt blieben.

Ein wichtiger Einflussfaktor für die erfolgreiche Präparatradiographie ist die mammographische Unterschätzung, die in beiden Studiengruppen vorkommt, sich jedoch signifikant unterscheidet ($p = 0,017$). Während die DCIS-Befunde in der Standardgruppe durch die präoperativ bekannte mammographische Größe im Median um 5 mm unterschätzt wurden, waren es in der KliniTray™-Gruppe 10 mm. Das heißt in der KliniTray™-Gruppe waren die Mikrokalzifikationen im Schnitt wesentlich kleiner als die Tumoren, die in dieser Gruppe zudem signifikant größer waren. Dies passt zu den falsch-negativen Befunden der intraoperativen Präparatradiographie, die in der Standard-Gruppe in 7/57 Fällen vorkamen, während sie in der KliniTray™-Gruppe in 13/58 Fällen auftraten. Das wiederum könnte die niedrigere errechnete

Sensitivität der KliniTray™-Gruppe im Vergleich zur Standard-Gruppe in der intraoperativen Beurteilung erklären.

Zudem bietet die KliniTray™-Platte verglichen mit der Fadenmarkierung ungewöhnlich viele Angaben auf der Präparatradiographie-Aufnahme (Raster, Lokalisation) als Distraktoren, die die Suche nach Mikroverkalkungen erschwert. Die Erfahrung der Präparatorientierung mittels Fadenmarkierung als Institutsstandard war für alle beteiligten Berufsgruppen hingegen größer. Gleichmaßen bei beiden Orientierungsverfahren kommt der zeitliche Druck während der Operation hinzu, da eine Verzögerung der Beurteilung zu verlängerter Operationszeit und somit zu zusätzlichen Kosten und gebundenem Personal führt.

Die Spezifität der intraoperativen Präparatradiographie liegt in beiden Gruppen bei ca. 80 %, was bedeutet, dass ca. 80 % aller R0-Resektionen als solche erkannt werden und der überwiegende Anteil der R0-Resektionen richtigerweise keine Nachresektion erhalten hat. Die Sensitivität und Spezifität der intraoperativ beurteilten Präparatradiographie stimmen dabei mit den Ergebnissen der systematischen Meta-Analyse von Versteegden et al. überein: Die Sensitivität lag bei den eingeschlossenen Studien zwischen 22 % und 77 %, während die Spezifität zwischen 52 % und 100 % lag [75].

Bezüglich einer histologischen R1-Resektion war jedoch die Fadenmarkierung der KliniTray™-Platte überlegen. Dies spiegelt sich sowohl in der Sensitivität als auch in den positiven und negativen prädiktiven Werten wider, die bei dem Standardverfahren mittels Fadenmarkierung eine etwas bessere Vorhersage erlaubten.

Der positiv prädiktive Wert (PPW) steht dabei für die Fälle, in denen man sich aufgrund der Präparatradiographie richtigerweise für eine intraoperative Nachresektion entschieden hat. Das Standardverfahren war mit 73,9 % der KliniTray™-Platte mit 61,1 % überlegen.

Der negativ prädiktive Wert (NPW) steht für die Fälle, in denen man sich aufgrund der Präparatradiographie richtigerweise gegen eine Nachresektion entschieden hat. Auch hier war das Standardverfahren mittels Fadenmarkierung mit 79,4 % der KliniTray™-Platte mit 67,5 % überlegen.

Der NPW überwiegt dabei den PPW, sodass dies für die Anwendung der Präparatradiographie bedeutet, dass die Vorhersage negativer Resektionsränder sicherer erscheint, als histologisch betroffene Ränder zu identifizieren.

Dies ist für die Funktion als Randassessment nur suboptimal, da dadurch zwar die Fälle mit ausreichendem Sicherheitsabstand identifiziert werden können, jedoch die Fälle mit weiterem Handlungsbedarf in Form von einer Nachresektion weniger zuverlässig erkannt werden. Im Falle einer positiven Präparatradiographie ist eine sofortige Nachresektion trotzdem indiziert, da immerhin über die Hälfte aller positiven Präparatradiographien richtig positiv sind und durch die sofortige Nachresektion die Zahl finaler R1-Resektionen gesenkt werden konnte.

4.5 Effekt der Nachresektion

Durch die intraoperative Nachresektion soll die Rate an Folgeeingriffen reduziert werden. Die Indikation zur Nachresektion wurde bei den Studienpatientinnen durch die radiologische Einschätzung des Randstatus (betroffen oder nicht-betroffen) oder durch die Operierenden anhand der klinischen Einschätzung gestellt. In der Studienpopulation wurden 42 intraoperative Nachresektionen durchgeführt, wodurch die initiale R1-Resektionsrate von 42,6 % auf 29,5 % reduziert werden konnte. Es konnte also eine absolute Risikoreduktion von 13,1 % erreicht werden. Unter der Annahme, dass durch jede zusätzliche R0-Resektion eine Folgeoperation verhindert werden konnte, so ist die Rate an Folgeoperationen durch die Möglichkeit der intraoperativen Nachresektion ebenfalls um 13,1 % gesenkt worden. Die Number needed to treat betrug dabei 7,6. Es reicht also aus bei ca. sieben bis acht brusterhaltenden Operationen beim DCIS die Möglichkeit der Nachresektion zu bieten, um einen Folgeeingriff zu verhindern. Dies wiederum ist mit einem verbesserten kosmetischen Outcome, einem reduzierten allgemeinen OP-Risiko sowie auch einer geringeren Komplikationsrate wie bspw. Wundinfektionen, Wundheilungsstörungen und postoperativen Schmerzen einhergehend [117, 118].

Auf Basis der Präparatradiographie wurde in der vorliegenden Studie die Entscheidung zur sofortigen Nachresektion getroffen. Durch die intraoperative Nachresektion bei positiver Präparatradiographie oder klinischer Entscheidung der Operierenden konnte eine signifikante Reduktion der R1-Resektionsrate in der finalen Pathologie erreicht werden. Dabei unterschieden sich die Studiengruppen nicht signifikant, was vor allem an der geringen Fallzahl von 42 Nachresektionen liegen könnte. Die Fallzahlplanung erfolgte mit einer initialen höheren R1-Rate anhand einer Vorstudie (Lange et al. [77]). Da sich die erwartete präzisere Nachresektion durch Anwendung der räumlich markierten KliniTray™-Platte jedoch erst im Falle einer Nachresektion zeigen kann, bestand im Studienkollektiv wesentlich seltener die Möglichkeit dazu, als erwartet. Die Studie war demzufolge zu gering gepowert, um signifikante Unterschiede aufzuzeigen. Zudem waren die DCIS in der Standardgruppe signifikant kleiner als in der KliniTray™-Gruppe, sodass durch die erhöhte Wahrscheinlichkeit einer unvollständigen Resektion aufgrund der zunehmenden Tumorgröße [59, 94] ein fairer Vergleich der Studiengruppen erschwert wurde.

Die initiale R1-Resektionsrate lag in der Studie bei 42,6 %, was die aktuellen Literaturwerte von Versteegden et al. und Tomlinson-Hansen et al. bestätigt [2, 75]. Durch intraoperative Nachresektion konnte die R1-Rate auf 29,5 % gesenkt werden, was einem Erfolg der Nachresektion von 38,1 % entspricht. Dies stimmt mit den Ergebnissen von Cabioglu et al. überein, die ebenfalls basierend auf einer intraoperativen Präparatradiographie die Anzahl der R1-Resektionen durch direkte Nachresektionen um 25 % senken konnten [64]. Auch in einer Untersuchung von Chagpar et al. konnte durch die Entscheidung zur Nachresektion durch das intraoperative Randassessment (Präparatradiographie und grobe pathologische Begutachtung) die Rate von positiven oder engen Rändern signifikant gesenkt werden [94]. Dabei waren 84 % der Nachresektionen erfolgreich [94].

Verglichen mit einer Studie von Ouldamer et al., in der 56,5 % eine intraoperative Nachresektion erhielten, wurden in der vorliegenden Studie mit 34,3 % deutlich weniger Patienten intraoperativ nachreseziert, obwohl die Zahl an initialen R1-Resektionen in beiden Studien vergleichbar war. (Ouldamer et al. 39,1 % vs. eigene Daten 42,6 %) [65]. Dies könnte unter anderem an der Durchführung einer zweiten Ebene bei der Präparatradiographie in der Studie von Ouldamer et al. begründet sein, durch die auch die ventralen und dorsalen Ränder begutachtet worden sind und aufgrund dessen auch in diese Richtungen eine gezielte intraoperative Nachresektion durchgeführt werden konnte [65]. Hierbei konnte zwar oft die richtige Richtung des randständigen Befundes angesagt werden, jedoch war in 39,1 % auch die Nachresektion nicht ausreichend, um negative Ränder zu erzielen [65]. Zudem erschwerte die Differenz der mammographischen Ausdehnung als Surrogatparameter für die Abschätzung von histologisch negativen Resektionsrändern die Entscheidung zur Nachresektion (siehe auch Kapitel 4.6) [65]. Ouldamer et al. legten mit einem radiologischen Randabstand von > 10 mm in der Präparatradiographie jedoch auch einen größeren Sicherheitsabstand fest (vgl. 5 mm in dieser Studie) und konnten dadurch bei ca. 60 % der reinen DCIS und ca. 80 % der gemischten Tumoren (in situ und invasiv) pathologisch negative Resektionsränder erreichen [65].

Im Einklang mit der Literatur erhielten 27,9 % der Studienteilnehmerinnen einen Folgeeingriff [75]. Die Anzahl an erforderlichen Folgeeingriffen konnte unter der Annahme, dass jede erfolgreiche Nachresektion (Erreichen einer R0-Resektion durch Nachresektion) einen Folgeeingriff verhindert hat, von 42,6 % auf 29,5 % gesenkt werden. Auch in einer Studie von Carmichael et al. konnte die Rate an Folgeeingriffen durch intraoperative Nachresektionen gesenkt werden [105].

Der Nutzen einer sofortigen intraoperativen Nachresektion liegt also vor allem in der Vermeidung von R1-Resektionen und damit verbundenen Folgeeingriffen, die wiederum zu einem erneuten allgemeinen OP-Risiko für Komplikationen (insbesondere Anästhesie-assoziierte und Infektionen), einem schlechteren kosmetischen Outcome und zusätzlichen Kosten führen [2, 117]. So konnte in einer Studie von Metcalfe et al. zur Kosten- und Risikoanalyse von Brustoperationen aufgrund eines Mammakarzinoms gezeigt werden, dass durch Folgeeingriffe die Komplikationsrate von 23,6 % bei brusterhaltendem Ersteingriff auf 32,5 % für einen brusterhaltenden Zweiteingriff oder sogar 40,3 % bei Konversion zur Mastektomie anstieg [118]. Einhergehend ist dies zudem mit signifikant höheren Kosten (BCS ohne Folgeeingriff 89.016 \$ vs. 100.637 \$ bei BCS-Folgeeingriff vs. 115.292 \$ bei Konversion zur Mastektomie) und einer erneuten psychischen Belastung für die betroffenen Patientinnen [118]. Neben der Vermeidung von Folgeeingriffen beschrieben Tomlinson-Hansen et al. auch, dass durch intraoperative Nachresektionen Mastektomien und positive Ränder reduziert werden konnten [2].

Im Einklang mit der Literatur scheint die sofortige Nachresektion während der Index-Operation also das kosmetische Ergebnis, das Operationsrisiko sowie die Rate an Folgeeingriffen positiv zu beeinflussen. Verglichen mit der zuvor genannten Literatur war die Reduktion der R1-Resektionsrate und auch der

Erfolg der Nachresektion jedoch geringer. Dabei konnte in der vorliegenden Studie eine Number needed to treat von 7,6 erreicht werden, was bedeutet, dass ca. 7-8 Patientinnen die Möglichkeit der intraoperativen Nachresektion haben müssen, um eine R1-Resektion und damit potenzielle Folgeoperationen zu verhindern. Zudem ist eine durch intraoperatives Randassessment verlängerte Operationszeit im Vergleich zu einem neuerlichen Eingriff kosteneffektiver sowie weniger belastend für die Patientinnen [117]. Jedoch ist auch zu beachten, dass bei einer hohen Rate an falsch-positiven Präparatradiographien die Anzahl an unnötigen Nachresektionen steigt, was zu einem vermeidbaren schlechteren kosmetischen Ergebnis führt [119]. Es gilt also den zusätzlichen Nutzen durch eine sofortige Nachresektion gegenüber dem Risiko einer unnötigen Resektion abzuwägen. Hier spielt die weitere Verbesserung der Präparatradiographie eine wichtige Rolle, da sie bei Mikrokalk-assoziierten nicht-palpablen Brustläsionen zum momentanen Zeitpunkt in Ermangelung breit verfügbarer Alternativen eine wichtige Rolle in der intraoperativen Randbeurteilung spielt [75, 120].

4.6 Differenz der mammographischen zur histologischen Größe

Die mammographische Größe spielt eine Rolle in der präoperativen Diagnostik und ist meist der einzige Parameter für die Schätzung der histologischen Größe der Läsion und somit auch therapieentscheidend für die Wahl des OP-Verfahrens (BET vs. Mastektomie) [95]. Zudem ist sie ein wichtiger Parameter für die Zuverlässigkeit der Präparatradiographie als intraoperatives Untersuchungsinstrument. Sie wird bei der Präparatradiographie zur Voraussage der vollständigen Resektion genutzt. Dabei wird die radiologische Ausdehnung als Surrogatparameter für die histologische Ausdehnung genutzt. In der vorliegenden Studie wurde die histologische Größe des DCIS anhand der mammographischen Größe im Median um 8 mm unterschätzt. Dabei unterschieden sich die Studiengruppen signifikant: die mediane mammographische Unterschätzung lag in der Standardgruppe bei 5 mm und in der KliniTray™-Gruppe bei 10 mm ($U = 1393,5$, $Z = -2,392$, $p = 0,017$, Mann-Whitney-U-Test).

Hinsichtlich des Resektionsergebnisses bestanden ebenfalls signifikante Unterschiede. So bestand in der Gruppe der R0-Resektionen eine mediane mammographische Unterschätzung von 5 mm, während in der Gruppe der R1-Resektionen eine mediane mammographische Unterschätzung von 13 mm vorlag ($U = 905,0$, $Z = -3,611$, $p < 0,001$, Mann-Whitney-U-Test). Unter Verwendung einer kategorialen Einteilung der Differenz der mammographischen zur histologischen Größe (≤ -10 mm (große mammographische Unterschätzung vs. $> -9,9$ mm (geringe mammographische Unterschätzung oder mammographische Überschätzung) war eine mammographische Unterschätzung von ≥ 10 mm signifikant häufiger mit einer R1-Resektion einhergehend ($p = 0,003$, exakter Test nach Fisher).

Dass sich die Mammographie zur Abschätzung eignet, zeigt eine Studie von Chakrabarti et al., in der 174 DCIS brusterhaltend operiert wurden [95]. Die mammographische Schätzung der tatsächlichen Tumorgöße konnte in 72,5 % auf 10 mm genau erreicht werden. [95]. Passend dazu wurde in einer Studie

von Thomas et al. in ca. 30 % der brusterhaltend operierten DCIS die histologische Größe durch die Mammographie unterschätzt [66]. Auch Coombs et al. fanden in einer retrospektiven Studie mit 59 eingeschlossenen Patientinnen eine Korrelation der mammographischen und der histologischen Ausdehnung [101].

Ein Hindernis könnte sein, dass das DCIS nicht zwangsläufig mit Verkalkungen vergesellschaftet sein muss. So waren in einer Studie von Mun et al. 33 % aller DCIS-Befunde ohne Kalzifikationen [90]. Diese wurden zu einem Großteil durch eine Masse, teilweise auch nur in der Ultraschalluntersuchung, detektiert [90]. Da in der vorliegenden Studie jedoch Mikrokalzifikationen ein Einschlusskriterium waren, ist die Präparatradiographie zumindest für die Feststellung der vollständigen Resektion der Mikrokalzifikationen ein gutes diagnostisches Instrument.

In einer Studie von Dillon et al. korrelierte die mammographische Größe signifikant positiv mit der histologischen Größe ($r_{\text{rho}} = 0,384$, $p < 0,001$) [59]. Die mammographische Unterschätzung von > 1 cm war in der Gruppe mit betroffenen Rändern (< 2 mm) in 37 % der Fälle zu finden, während in der Gruppe der nicht betroffenen Ränder nur 13 % der Fälle unterschätzt wurden ($p = 0,004$) [59]. Die mammographische Unterschätzung zeigte in der univariaten Analyse signifikantes Niveau als prädiktiver Faktor für betroffene Ränder (≤ 10 mm) (OR 3,726, 95 % CI [1,185-11,713], $p = 0,013$) [59]. Zudem steigerte eine mammographische Unterschätzung von 10 mm das Risiko für einen betroffenen Rand < 2 mm um das 3,7-fache (OR 3,726, 95 % CI [1,185-11,713], $p = 0,013$) [59]. Bei einer Unterschätzung von 20 mm stieg das Risiko für betroffene Ränder sogar auf das 7,5-fache an (OR 7,556, 95 % CI [0,952-59,95], $p = 0,013$) [59]. Dies stimmt mit den vorliegenden Untersuchungsergebnissen überein: in der Gruppe der R1-Resektionen lag eine signifikant größere mammographische Unterschätzung vor.

Layfield et al. fanden heraus, dass sich die Differenz der mammographischen und histologischen Größe in den Gruppen mit und ohne Folgeeingriffe unterschied [68]. So wurde bei Patienten mit Folgeeingriffen die tatsächliche Größe in 42,9 % um mehr als 10 mm unterschätzt, während nur 8,2 % der Läsionen bei Patienten ohne Folgeeingriffe um > 10 mm unterschätzt wurden ($p < 0,0001$) [68]. Als mögliche Erklärung wurde hier die zunehmende Differenz mit steigender histologischer Tumgröße genannt [68], die die intraoperative vollständige Resektion aufgrund der Unberechenbarkeit erschweren könnte. Auch scheint das Grading die Diskrepanz zwischen histologischer und mammographischer Größe zu beeinflussen [68]. Dabei wurden high-grade-Läsionen signifikant häufiger unterschätzt als intermediäre und low-grade-Läsionen ($p = 0,02$), was jedoch in den mittleren Differenzen nicht objektivierbar war [68]. Hier ergibt sich der Verdacht, dass high-grade-Läsionen sowohl deutlich über- als auch unterschätzt werden könnten [68].

Chakrabarti et al. konnten in einer Studie zur mammographischen Abschätzung der tatsächlichen histologischen Größe in einem Studienkollektiv von 174 DCIS-Patientinnen in ca. 40 % eine mammographische Unterschätzung der histologischen Größe feststellen [95]. Insgesamt stieg mit steigender mammographischer Ausdehnung sowohl die Über- als auch Unterschätzung von > 10 mm ($p = 0,01$) [95]. Eine

Überschätzung der histologischen Größe von > 10 mm wurde in 10,3 % gefunden, eine Unterschätzung um > 10 mm in 17,2 % [95]. Insgesamt wurden 39,7 % der Tumoren in der tatsächlichen Größe unterschätzt [95]. Dabei ist zu beachten, dass klinisch eine Unterschätzung wesentlich bedeutender für das Operations-Outcome hinsichtlich des Resektionsergebnisses ist [95]. Passend zur Gesamtrate der Unterschätzung liegt die R1-Resektionsrate sowohl in der vorliegenden Studie als auch der Literatur ebenfalls in diesem Bereich [2, 75, 95]. Dies konnte auch in der Studie von Chakrabarti objektiviert werden. So stieg die Wahrscheinlichkeit von Folgeeingriffen bei einer Unterschätzung der histologischen Ausdehnung von > 10 mm signifikant an ($p < 0,01$) und es kam in 80 % der Fälle, in denen die histologische Tumorgöße um > 20 mm unterschätzt wurde, zu einer Folgeoperation [95].

Hayward et al. fanden ebenfalls in ihrer Studie an 144 Patientinnen mit high-grade (G3) DCIS signifikante Unterschiede zwischen der erwarteten DCIS-Größe zur tatsächlichen DCIS-Ausdehnung [98]. In der Gruppe der Folgeeingriffe war die mittlere Differenz der DCIS-Größe prä- zu postoperativ 6,75 mm ($p = 0,049$), während sich in der Gruppe ohne Folgeeingriffe die mittlere Differenz der prä- zur postoperativen DCIS-Größe mit 0,16 mm ($p = 0,907$) kaum unterschied [98]. Dies stimmt mit den vorliegenden Daten überein, bei denen ebenfalls signifikante Unterschiede in der Unterschätzung der histologischen Ausdehnung bezogen auf das Resektionsergebnis bestehen.

Die Häufigkeit der Diskrepanz zwischen mammographischer und histologischer Größe korrelierte in Studiendaten von Holland et al. mit der Histologie [74]. Dabei wurde bei DCIS vom Komidotyp nur in 16 % eine Diskrepanz von > 20 mm festgestellt, während es beim mikropapillären/cribriformen Typ 47 % waren ($p < 0,001$) [74]. In den vorliegenden Daten wurde der histologische Subtyp jedoch nicht untersucht.

In einer Studie von Rua et al. zu subklinischen Brustläsionen konnte in der Subgruppe der untersuchten DCIS ($n = 62$) im Widerspruch zu den zuvor genannten Studien keine Korrelation zwischen radiologischer und histologischer Größe festgestellt werden [92].

Eine Studie von Daniel et al. zur Korrelation der bildgebenden Verfahren und der tatsächlichen histopathologischen Größe konnte zeigen, dass die Kombination verschiedener Modalitäten die präoperative Ausbreitungsdiagnostik verbessern kann [121]. In der Gruppe der > 50 -jährigen korrelierte die mammographische Größe und die MRT-Ausdehnung signifikant besser mit der histopathologischen Größe [121]. Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist in dieser Gruppe sogar der Sonographie überlegen [121]. Die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V. spricht in ihren Leitlinien jedoch keine generelle Empfehlung für die präoperative Ausdehnungsdiagnostik mittels MRT aus [35]. Auch weil Mikrokalk in der Sonographie schwer zu identifizieren ist, eignet sich diese zur präoperativen Abschätzung eher weniger [70]. Zum Ausschluss invasiver Anteile hingegen wird sie in den aktuellen Leitlinien empfohlen [35].

Zusammenfassend konnten in vereinzelt DCIS-Subgruppen Korrelationen zwischen der mammographischen und histologischen Ausdehnung von DCIS gefunden werden [59, 101]. Die Studien zeigen zudem, dass durch eine größere mammographische Unterschätzung eine R1-Resektion und Folgeeingriffe begünstigt werden [59, 68, 95]. Jedoch zeigen die oben genannten Studien auch, dass es eine beträchtliche Zahl an Fällen (bis zu ca. 40 %) gibt, in denen keine genaue Voraussage der histologischen Größe getroffen werden kann [92, 95]. Insbesondere die zunehmende mammographische Ausdehnung ist mit einer sowohl Über- als auch Unterschätzung vergesellschaftet, weshalb vor allem kleinere Läsionen für die Präparatradiographie geeignet erscheinen könnten [95]. Die Daten der vorliegenden Studie stützen diese Aussage. Die alleinige Mammographie scheint sich folglich nur bedingt zu eignen, um die tatsächliche histologische Größe vorauszusagen. Ebenso bedingt dies eine Schwäche der Präparatradiographie, da beide Untersuchungsmethoden die Ausdehnung des Mikrokalk nutzen, um die Vollständigkeit der Exzision zu beurteilen. Die Hinzunahme weiterer Modalitäten könnte hier für Verbesserung sorgen, jedoch sind hier wiederum der zusätzliche zeitliche und materielle Aufwand sowie zusätzliche Kosten zu beachten.

4.7 Methodische Schwachpunkte

4.7.1 Limitationen

Der angenommene Effekt der Reduktion der R1-Resektionen von 52 % auf 26 % durch Einsatz der räumlich markierten Röntgenplatte wurde zur Fallzahlplanung herangezogen. Dabei muss jedoch beachtet werden, dass sich der Effekt durch Einsatz der Röntgenplatte erst im Falle einer notwendigen Nachresektion zeigt. Im Patientenkollektiv wurde jedoch insgesamt nur in 42 Fällen eine Nachresektion durchgeführt, sodass die Fallzahl insgesamt zu klein sein könnte für das Erreichen eines signifikanten Unterschiedes zwischen den Studiengruppen. Vergleichbare Studien wurden laut der Metaanalyse von Versteegden et al. mit ähnlich geringen Fallzahlen (N = 22-164) durchgeführt [75]. Dennoch wäre eine größere Fallzahl für die Generierung zuverlässigerer Daten wünschenswert, da sich gerade bei der Durchführung der multivariaten Analyse für die Vorhersehbarkeit einer R1-Resektion sehr kleine Subgruppen zeigten (z. B. Multifokalität), sodass es hier keine ausreichenden Fallzahlen für die Feststellung signifikanter Unterschiede gab.

Ein weiterer Grund für das Nichterreichen signifikanter Unterschiede könnte ein überschätzter Effekt der Röntgenplatte sein, sowie auch eine primär geringere R1-Resektionsrate von 42,6 % (vgl. Lange et al. mit 51,6 % [77]). Diese könnte sowohl durch die wachsende Erfahrung der Chirurgeninnen und Chirurgen erklärt werden als auch eine Verbesserung der Performance im Rahmen des Hawthorne-Effekts durch die Teilnahme an einer Studie [122]. Aufgrund der Organisation der Abteilungsabläufe sind jedoch auch Operateur*innen mit variierendem Ausbildungsstand und Vorerfahrung an der Operation beteiligt, sodass auch hier ein Störfaktor vorliegen könnte. Gleichzeitig entspricht dies auch am ehesten

den realen Bedingungen im Klinikalltag, sodass sich dies positiv auf die Übertragbarkeit der Ergebnisse in den Klinikalltag auswirkt.

Die intraoperative Befundung der Präparatradiographie wurde aus logistischen Gründen von zwei verschiedenen Untersuchern durchgeführt. Dadurch ist eine untersucherabhängige Beeinflussung der präparatradiographischen Befunde nicht auszuschließen. Da dies jedoch auch am ehesten den alltäglichen klinischen Bedingungen entspricht, wurde das Studiendesign so konzipiert, dass die Ergebnisse aus der Studie möglichst nah an den realen klinischen Bedingungen liegen.

4.7.2 Definitionen

Der histologische Rand für das Erreichen einer R0-Resektion liegt bei ≥ 2 mm, klinisch ist jedoch bei einer Präparation ins ventral gelegene Unterhautfettgewebe und bis auf die dorsal gelegene Pectoralisfaszie auch ein Abstand von < 2 mm als R0 zu werten, da das DCIS-Wachstum aufgrund der intakten Basalmembran das Brustdrüsengewebe nicht überschreiten kann [22, 23, 64]. Zudem reicht bei einem gleichzeitig vorliegenden invasiven Begleitkarzinom definitionsgemäß ein histologischer Sicherheitsrandabstand von 1 mm aus, um eine R0-Resektion zu erreichen [7, 60]. Dies wurde bei der pathologischen Einschätzung berücksichtigt, kann jedoch zu Unstimmigkeiten zwischen dem histologischen Randabstand und dem Resektionsergebnis und somit auch zu Verfälschungen des radiologischen Randabstandes führen. Auch die Vergleichbarkeit zu anderen Studien kann dadurch beeinflusst werden.

4.7.3 Randomisierung

Die Studiengruppen zeigten in den präoperativ bekannten Faktoren keine signifikanten Unterschiede, jedoch wurde postoperativ nach Anwendung des Standard-Verfahren oder der KliniTray™-Röntgenplatte zur Präparatradiographie ein signifikanter Unterschied in der histologischen Tumorausdehnung bekannt. Dieser Unterschied hat einen großen Einfluss auf die R1-Resektionsrate und ist somit ein wichtiger Parameter für eine gleichmäßige Randomisierung. In der vorliegenden Arbeit fand dies Berücksichtigung, in dem in der multivariaten Analyse für die Vorhersage einer R1-Resektion das adjustierte Odds Ratio unter Beachtung der Studiengruppen berechnet wurde. Für die Auswertung der Präparatradiographie ist dies jedoch nicht möglich gewesen, weshalb hier eine große Einschränkung im Vergleich der beiden Markierungsarten besteht.

5 Zusammenfassung und Ausblick

Das duktales Carcinoma in situ (DCIS) ist eine der häufigsten Tumorerkrankungen der weiblichen Brustdrüse und ist oftmals mit Mikroverkalkungen einhergehend, weshalb es häufig in den Mammographie-Screeninguntersuchungen diagnostiziert wird. Aufgrund der möglichen Progression zum Mammakarzinom ergibt sich hieraus eine Behandlungsindikation. Die leitliniengerechte Therapie (S3-Leitlinie Mammakarzinom, AGO-Empfehlung) beinhaltet zunächst die operative Entfernung, wenn möglich brusterhaltend, sowie eine adjuvante Radiotherapie [7, 35]. Die Relevanz der Exzision des mikrokalkassoziierten DCIS im Gesunden ist hoch und einer der wenigen beeinflussbaren Faktoren für die erfolgreiche brusterhaltende Therapie mit einem möglichst geringen Rezidivrisiko [12, 55]. Dabei scheint der aktuell gültige Rand von 2 mm im histologischen Präparat ein guter Kompromiss aus geringem Rezidivrisiko bei adjuvanter Radiotherapie und kosmetisch optimalem Ergebnis zu sein [7]. Die intraoperative Nachresektion wird zum Erreichen negativer Resektionsränder in den deutschen Leitlinien empfohlen [35]. Für das intraoperative Randassessment hat sich die Präparatradiographie durchgesetzt. Hier wird der radiologische Randabstand des Mikrokalks als Surrogatparameter für den histologischen Randabstand genutzt. Der in dieser Studie gewählte und aus eigenen Vorarbeiten abgeleitete radiologische Randabstand von 5 mm liegt dabei im Literaturvergleich (4-15 mm) eher im unteren Feld [75, 109].

Kernelement der Studie war der Vergleich des Orientierungsverfahrens des Präparates bei der Präparatradiographie während der brusterhaltenden Operation des mikrokalkassoziierten DCIS, um die intraoperative Nachresektion, falls erforderlich, zu präzisieren. Hierzu wurde die Fadenmarkierung als institutsinterner Standard mit der räumlich markierten Röntgenplatte KliniTray™ hinsichtlich des Erreichens negativer Resektionsränder verglichen. Entgegen der Erwartung konnten keine signifikanten Unterschiede der finalen R1-Resektionsrate festgestellt werden (siehe Kapitel 4.3). Die initiale R1-Resektionsrate war mit 42,6 % in beiden Gruppen identisch, durch die intraoperative Nachresektion konnte sie in der Standardgruppe auf 26,2 % und in der KliniTray™-Gruppe auf 32,8 % gesenkt werden ($p = 0,522$, exakter Test nach Fisher). Aufgrund signifikanter Unterschiede der Studiengruppen hinsichtlich der Tumorgöße und der Präparatgröße zum Nachteil der KliniTray™-Gruppe sind diese Ergebnisse jedoch nur eingeschränkt verwertbar. Aus der Literatur ist bereits bekannt, dass eine zunehmende Tumorgöße signifikant häufiger mit R1-Resektionen assoziiert ist, was auch in der vorliegenden Studie belegt werden konnte (siehe Kapitel 4.2) [59, 86, 94, 96, 99]. Unter Beachtung dieser Tatsache ist hervorzuheben, dass die KliniTray™-Platte in der vorliegenden Studie trotz der signifikanten Unterschiede hinsichtlich der histologischen Tumorausdehnung nicht dem klinikinternen Standard mittels Fadenmarkierung unterlegen war.

Die Präparatradiographie zeigte in der Analyse der Testgütekriterien Ergebnisse, die mit der aktuellen Metaanalyse von Versteegden et al. vereinbar waren (siehe Kapitel 4.4) [75]. Dabei war bei der intraoperativen Beurteilung das Standardverfahren mittels Fadenmarkierung der KliniTray™-Platte überlegen und zeigte durchweg nahezu überdurchschnittliche Ergebnisse mit einer Genauigkeit von 77,2 %. Dabei war die Rate an falsch negativen Befunden in der KliniTray™-Platte auffällig, die unter anderem in einer signifikant ausgeprägteren mammographischen Unterschätzung in der KliniTray™-Gruppe begründet sein könnte.

Im untersuchten Studienkollektiv konnte eine mediane mammographische Unterschätzung der tatsächlichen histologischen Größe um - 8,0 mm gefunden werden. Diese unterschied sich in den Studiengruppen signifikant zum Nachteil der KliniTray™-Gruppe ($p = 0,017$, Mann-Whitney-U-Test). Präoperativ hatte es jedoch keine Hinweise auf diese Differenz gegeben. Dies wirkt sich auch auf die Präparatradiographie als intraoperatives diagnostisches Tool zur Randbeurteilung aus, da die Mikrokalkausdehnung als Surrogatparameter für die histologische Größe genutzt wird. Folglich sinkt der Stellenwert der Präparatradiographie bei einer zunehmenden mammographischen Unterschätzung und die Erweiterung der alternativen Möglichkeiten zum intraoperativem Randassessment gewinnen an Bedeutung. Aufgrund der Mikroverkalkungen eignen sich der Gefrierschnellschnitt und die Sonographie nur sehr eingeschränkt und werden in den Leitlinien deshalb nicht für das DCIS empfohlen [35]. Aktuell sind weitere Verfahren in der Erprobung wie beispielsweise die präoperative Ausdehnungsdiagnostik mittels Magnetresonanztomographie [113], die Randbeurteilung durch optische Kohärenztomographie [114] und auch die Micro-Computertomographie, wie sie in einer Subanalyse in der vorliegenden Studie durchgeführt wurde. Die Anforderungen an eine Alternative sind dabei hoch. Sie sollte für Mikroverkalkungen geeignet, ubiquitär verfügbar, mit möglichst geringem personellem und materiellem Aufwand durchführbar und zeiteffektiv umsetzbar sein. Wünschenswert wäre zudem eine Präparat-schonende Methode, da das Resektat für die definitive Pathologie benötigt wird.

Als Risikofaktoren für das Auftreten positiver Resektionsränder haben sich die Tumorgröße und die Präparatgröße im vorliegenden Studienkollektiv als signifikant erwiesen. Die Tumorgröße hatte sich bereits in vielen weiteren Studien als unabhängiger prädiktiver Faktor für R1-Resektionen bewiesen [59, 93, 94]. Für die Datenlage bezüglich der Präparatgröße ist die Vergleichbarkeit aufgrund des häufiger als Parameter verwendeten Präparatgewichts stark eingeschränkt. In der vorliegenden Studie konnte zudem ab einer mammographischen Unterschätzung der histologischen Ausdehnung von > 10 mm im Einklang mit der Literatur eine signifikante Zunahme der R1-Resektionen beobachtet werden.

Übereinstimmend mit der Literatur [67, 94] konnte durch die intraoperative Nachresektion die Rate an R1-Resektionen signifikant gesenkt werden (siehe Kapitel 4.5). Es konnte eine absolute Risikoreduktion für R1-Resektionen von 13,1 % erreicht werden, sodass sich daraus eine Number needed to treat von 7,6 ergibt. Das bedeutet, dass ca. 7-8 Patienten die Möglichkeit einer intraoperativen Nachresektion

angeboten werden muss, um eine R1-Resektion zu verhindern. Ob es zu einer Nachresektion kommt, ist vom intraoperativen Randassessment abhängig, im Fall der Studie also von der Präparatradiographie. Insgesamt waren 38,1 % der Nachresektionen erfolgreich, wobei es zwischen den Studiengruppen keinen signifikanten Unterschied gab (Standard-Gruppe 45,5 % vs. KliniTray™-Gruppe 30 %, $p = 0,354$, exakter Test nach Fisher).

Letztlich konnte die Studie zeigen, dass durch die Durchführung einer intraoperativen Präparatradiographie mit nachfolgender intraoperativen Nachresektion die Rate an R1-Resektionen gesenkt werden konnte, wenngleich das gewählte Orientierungsverfahren (Fadenmarkierung vs. KliniTray™-Platte) zu keinem signifikanten Unterschied in der Reduktion führte.

6 Thesen

1. Eine histologische Tumorausdehnung > 30 mm ist ein unabhängiger prädiktiver Faktor für die Voraussage einer R1-Resektion bei der brusterhaltenden Operation des DCIS.
2. Bei der brusterhaltenden Operation des DCIS ist eine Präparatgröße von ≤ 55 mm im längsten Durchmesser signifikant häufiger mit einer R1-Resektion einhergehend.
3. Multifokaler Mikrokalk ist ein mindestens abhängiger prädiktiver Faktor für eine finale R1-Resektion bei der brusterhaltenden Operation des DCIS.
4. Die mammographische Tumorgöße eignet sich nur eingeschränkt dazu, eine Vorhersage zum Resektionsergebnis bei der brusterhaltenden Operation des DCIS zu treffen.
5. Anhand der Mikrokalkmorphologie ist keine Aussage über das Resektionsergebnis bei der brusterhaltenden Therapie des DCIS möglich.
6. Gruppierter Mikrokalk von DCIS-Läsionen ist möglicherweise mit einer erhöhten Rate an R0-Resektionen einhergehend.
7. Die Präparatradiographie eignet sich als diagnostisches Randassessment während der brusterhaltenden Operation des DCIS. Dabei sollte mindestens ein radiologischer Randabstand von 5 mm eingehalten werden. Mit dem zunehmenden radiologischen Abstand nimmt die diagnostische Genauigkeit der Präparatradiographie zu.
8. Die Anwendung der räumlich markierten Röntgen- und Transportplatte führt gegenüber dem Standardverfahren mit Fadenmarkierung zu keiner Verbesserung der R1-Resektionsrate bei der brusterhaltenden Operation des DCIS, ist diesem jedoch auch nicht unterlegen.
9. Die mammographische Unterschätzung ist ein wichtiger Einflussfaktor für die erfolgreiche Präparatradiographie bei Mikrokalk-assoziierten DCIS-Läsionen der Brust, da die mammographische Ausdehnung als Surrogatparameter für die histologische Tumorausdehnung genutzt wird.
10. Durch intraoperative Nachresektionen kann die finale R1-Resektionsrate bei brusterhaltender Operation bei DCIS gesenkt werden. Die Number needed to treat (NNT) beträgt dabei 7,6.

7 Anhang

7.1 TNM-Klassifikation des Mammakarzinoms

Tabelle 14: TNM-Tumorformel des Mammakarzinoms

T – Primärtumor	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
Tis (DCIS)	Duktales Carcinoma in situ
Tis (LCIS)	Lobuläres Carcinoma in situ
Tis (Paget)	M. Paget der Mamille ohne nachweisbaren Tumor
T1	Tumor maximal 2 cm im größten Durchmesser
T1mi	Mikroinvasion 0,1 cm oder weniger im größten Durchmesser
T1a	größer 0,1 cm bis maximal 0,5 cm im größten Durchmesser
T1b	größer 0,5 cm bis maximal 1 cm im größten Durchmesser
T1c	größer 1 cm bis maximal 2 cm im größten Durchmesser
T2	Tumor größer als 2 cm bis maximal 5 cm im größten Durchmesser
T3	Tumor größer als 5 cm im größten Durchmesser
T4	Tumor jeder Größe mit direkter Ausdehnung auf Brustwand oder Haut, soweit unter T4a–T4d beschrieben
T4a	Ausdehnung auf Brustwand (Rippen, Interkostalmuskulatur, vorderer Serratusmuskel, jedoch nicht die Pektoralismuskulatur)
T4b	Ödem (einschließlich „peau d’orange“) oder Ulzeration der Brusthaut oder Satellitenknötchen der Haut der gleichen Brust
T4c	Kriterien 4a und 4b
T4d	Entzündliches (inflammatorisches) Karzinom
N – Regionale Lymphknoten	
Nx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden (z. B. vor klinischer Klassifikation bioptisch entfernt)
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase(n) in beweglichen ipsilateralen axillären Lymphknoten der Level I und II
N2	Metastase(n) in ipsilateralen axillären Lymphknoten der Level I und II, untereinander oder an anderen Strukturen fixiert oder in klinisch erkennbaren* ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in Abwesenheit klinisch erkennbarer axillärer Lymphknotenmetastasen
N2a	Metastase(n) in ipsilateralen axillären Lymphknoten, untereinander oder an andere Strukturen fixiert
N2b	Metastase(n) in klinisch erkennbaren ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in Abwesenheit klinisch erkennbarer axillärer Lymphknotenmetastasen
N3	Metastase(n) in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten (Level III) mit oder ohne Beteiligung der axillären Lymphknoten des Level I und II oder in klinisch erkennbaren ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in Anwesenheit axillärer Lymphknotenmetastasen des Level I und II oder Metastase(n) in ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten mit oder ohne Beteiligung der axillären Lymphknoten oder der Lymphknoten entlang der A. mammaria interna
N3a	Metastase(n) in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten
N3b	Metastase(n) in ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in Anwesenheit axillärer Lymphknotenmetastasen
N3c	Metastase(n) in ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten
M – Fernmetastasen	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
Modifiziert nach [7]	

8 Literatur

- 1 *Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians* 2018; 68: 394 – 424
- 2 *Tomlinson-Hansen S, Cassaro S.* StatPearls. Breast Ductal Carcinoma in Situ. Treasure Island (FL); 2021
- 3 *Robert-Koch-Institut, Gesellschaft Der Epidemiologischen Krebsregister In Deutschland E.V.* Brustdrüse. Krebs in Deutschland 2015/2016: Robert Koch-Institut; 2019: 78 – 81
- 4 *Kricker A, Goumas C, Armstrong B.* Ductal carcinoma in situ of the breast, a population-based study of epidemiology and pathology. *British journal of cancer* 2004; 90: 1382 – 1385
- 5 *Virnig BA, Tuttle TM, Shamliyan T et al.* Ductal carcinoma in situ of the breast: a systematic review of incidence, treatment, and outcomes. *Journal of the National Cancer Institute* 2010; 102: 170 – 178
- 6 *Oseni TO, Zhang B, Coopey SB et al.* Twenty-Five Year Trends in the Incidence of Ductal Carcinoma in Situ in US Women. *Journal of the American College of Surgeons* 2019; 228: 932 – 939
- 7 *Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (Leitlinienprogramm Onkologie).* S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Im Internet: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.3/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.3.pdf; Stand: 21.02.2021
- 8 *Swallow CJ, van Zee KJ, Sacchini V et al.* Ductal carcinoma in situ of the breast: Progress and controversy. *Current Problems in Surgery* 1996; 33: 555 – 600
- 9 *Ernster VL, Ballard-Barbash R, Barlow WE et al.* Detection of ductal carcinoma in situ in women undergoing screening mammography. *Journal of the National Cancer Institute* 2002; 94: 1546 – 1554
- 10 *Welch HG, Black WC.* Using autopsy series to estimate the disease "reservoir" for ductal carcinoma in situ of the breast: how much more breast cancer can we find? *Annals of internal medicine* 1997; 127: 1023 – 1028
- 11 *Narod SA, Iqbal J, Giannakeas V et al.* Breast Cancer Mortality After a Diagnosis of Ductal Carcinoma In Situ. *JAMA oncology* 2015; 1: 888 – 896
- 12 *Barrio AV, van Zee KJ.* Controversies in the Treatment of Ductal Carcinoma in Situ. *Annual review of medicine* 2017; 68: 197 – 211
- 13 *Collins LC, Tamimi RM, Baer HJ et al.* Outcome of patients with ductal carcinoma in situ untreated after diagnostic biopsy: results from the Nurses' Health Study. *Cancer* 2005; 103: 1778 – 1784
- 14 *Chootipongchaivat S, van Ravesteyn NT, Li X et al.* Modeling the natural history of ductal carcinoma in situ based on population data. *Breast cancer research : BCR* 2020; 22: 53
- 15 *Petridis C, Brook MN, Shah V et al.* Genetic predisposition to ductal carcinoma in situ of the breast. *Breast cancer research : BCR* 2016; 18: 22
- 16 *Claus EB, Stowe M, Carter D.* Breast carcinoma in situ: risk factors and screening patterns. *Journal of the National Cancer Institute* 2001; 93: 1811 – 1817
- 17 *Claus EB, Stowe M, Carter D.* Family history of breast and ovarian cancer and the risk of breast carcinoma in situ. *Breast cancer research and treatment* 2003; 78: 7 – 15
- 18 *Trentham-Dietz A, Newcomb PA, Storer BE et al.* Risk factors for carcinoma in situ of the breast. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 2000; 9: 697 – 703
- 19 *Reeves GK, Beral V, Green J et al.* Hormonal therapy for menopause and breast-cancer risk by histological type: a cohort study and meta-analysis. *The Lancet Oncology* 2006; 7: 910 – 918
- 20 *Alaeikhanehshir S, Engelhardt EG, van Duijnhoven FH et al.* The impact of patient characteristics and lifestyle factors on the risk of an ipsilateral event after a primary DCIS: A systematic review. *Breast (Edinburgh, Scotland)* 2020; 50: 95 – 103

- 21 *Suzuki R, Rylander-Rudqvist T, Ye W et al.* Body weight and postmenopausal breast cancer risk defined by estrogen and progesterone receptor status among Swedish women: A prospective cohort study. *International journal of cancer* 2006; 119: 1683 – 1689
- 22 *Allred DC.* Ductal carcinoma in situ: terminology, classification, and natural history. *Journal of the National Cancer Institute. Monographs* 2010; 2010: 134 – 138
- 23 *Salvatorelli L, Puzzo L, Vecchio GM et al.* Ductal Carcinoma In Situ of the Breast: An Update with Emphasis on Radiological and Morphological Features as Predictive Prognostic Factors. *Cancers* 2020; 12
- 24 *Roos MAJ de, Pijnappel RM, Post WJ et al.* Correlation between imaging and pathology in ductal carcinoma in situ of the breast. *World Journal of Surgical Oncology* 2004; 2: 4
- 25 The Consensus Conference Committee. Consensus conference on the classification of ductal carcinoma in Situ. *Cancer* 1997; 80: 1798 – 1802
- 26 *Schnitt SJ, Lakhani SR, Ellis IO.* WHO Classification of Tumours of the Breast. 4. Aufl. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2012
- 27 *Cserni G, Sejbien A.* Grading Ductal Carcinoma In Situ (DCIS) of the Breast - What's Wrong with It? *Pathology oncology research : POR* 2020; 26: 665 – 671
- 28 *Allred DC, Mohsin SK.* Biological features of premalignant disease in the human breast. *Journal of mammary gland biology and neoplasia* 2000; 5: 351 – 364
- 29 *Thomson JZ, Evans AJ, Pinder SE et al.* Growth pattern of ductal carcinoma in situ (DCIS): a retrospective analysis based on mammographic findings. *British journal of cancer* 2001; 85: 225 – 227
- 30 *Pilewskie M, Morrow M.* Margins in breast cancer: How much is enough? *Cancer* 2018; 124: 1335 – 1341
- 31 *Pinder SE.* Ductal carcinoma in situ (DCIS): pathological features, differential diagnosis, prognostic factors and specimen evaluation. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* 2010; 23 Suppl 2: S8-13
- 32 *Lebeau A, Kriegsmann M, Burandt E et al.* Invasive Mammakarzinome: Die aktuelle WHO-Klassifikation. *Der Pathologe* 2014; 35: 7 – 17
- 33 *Sanders ME, Schuyler PA, Dupont WD et al.* The natural history of low-grade ductal carcinoma in situ of the breast in women treated by biopsy only revealed over 30 years of long-term follow-up. *Cancer* 2005; 103: 2481 – 2484
- 34 *Betsill WL.* Intraductal Carcinoma. *JAMA* 1978; 239: 1863
- 35 Leitlinie & Empfehlung der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) und Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) zum duktalem Carcinoma in situ (DCIS). Im Internet: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2023/Einzeldateien_Literatur/AGO_2023D_07_DCIS_REF.pdf; Stand: 04.03.2024
- 36 *Ellis IO, Humphreys S, Michell M et al.* Best Practice No 179. Guidelines for breast needle core biopsy handling and reporting in breast screening assessment. *Journal of clinical pathology* 2004; 57: 897 – 902
- 37 *Hellerhoff K.* Grenzen des Mammographiescreenings. *Der Radiologe* 2013; 53: 764 – 774
- 38 *Morrow M, Strom EA, Bassett LW et al.* Standard for the management of ductal carcinoma in situ of the breast (DCIS). *CA: a cancer journal for clinicians* 2002; 52: 256 – 276
- 39 *Tang X, Yamashita T, Hara M et al.* Histopathological characteristics of breast ductal carcinoma in situ and association with imaging findings. *Breast cancer (Tokyo, Japan)* 2016; 23: 491 – 498
- 40 *Lanyi M.* Diagnosis and Differential Diagnosis of Breast Calcifications. 1. Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1988
- 41 *Stomper PC, Connolly JL, Meyer JE et al.* Clinically occult ductal carcinoma in situ detected with mammography: analysis of 100 cases with radiologic-pathologic correlation. *Radiology* 1989; 172: 235 – 241
- 42 *Rauch GM, Hobbs BP, Kuerer HM et al.* Microcalcifications in 1657 Patients with Pure Ductal Carcinoma in Situ of the Breast: Correlation with Clinical, Histopathologic, Biologic Features, and Local Recurrence. *Annals of surgical oncology* 2016; 23: 482 – 489

- 43 *Silverstein MJ, Cohan BF, Gierson ED et al.* Duct carcinoma in situ: 227 cases without microinvasion. *European Journal of Cancer* 1992; 28: 630 – 634
- 44 *Tan PH, Ho JT, Ng EH et al.* Pathologic-radiologic correlations in screen-detected ductal carcinoma in situ of the breast: Findings of the Singapore breast screening project. *International journal of cancer* 2000; 90: 231 – 236
- 45 *Walthers EM, Hrsg.* ACR BI-RADS®-Atlas der Mammadiagnostik. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2016
- 46 *Stachs A, Stubert J, Reimer T et al.* Benigne Erkrankungen der weiblichen Brust. *Deutsches Aerzteblatt Online* 2019; 116: 565 – 574
- 47 *Bodungen V von, Bitto F-F, Harbeck N et al.* Duktales Carcinoma in situ (DCIS): Zeit für einen Wandel? *Deutsches Aerzteblatt Online* 2016: 22 – 23
- 48 *Hwang ES, Hyslop T, Lynch T et al.* The COMET (Comparison of Operative versus Monitoring and Endocrine Therapy) trial: a phase III randomised controlled clinical trial for low-risk ductal carcinoma in situ (DCIS). *BMJ open* 2019; 9: e026797
- 49 *Francis A, Thomas J, Fallowfield L et al.* Addressing overtreatment of screen detected DCIS; the LORIS trial. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 2015; 51: 2296 – 2303
- 50 *Elshof LE, Tryfonidis K, Slaets L et al.* Feasibility of a prospective, randomised, open-label, international multicentre, phase III, non-inferiority trial to assess the safety of active surveillance for low risk ductal carcinoma in situ - The LORD study. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 2015; 51: 1497 – 1510
- 51 *Kanbayashi C, Iwata H.* Current approach and future perspective for ductal carcinoma in situ of the breast. *Japanese journal of clinical oncology* 2017; 47: 671 – 677
- 52 *van Bockstal MR, Agahozo MC, Koppert LB et al.* A retrospective alternative for active surveillance trials for ductal carcinoma in situ of the breast. *International journal of cancer* 2020; 146: 1189 – 1197
- 53 *Giannakeas V, Sopik V, Narod SA.* Association of Radiotherapy With Survival in Women Treated for Ductal Carcinoma In Situ With Lumpectomy or Mastectomy. *JAMA network open* 2018; 1: e181100
- 54 *Doke K, Butler S, Mitchell MP.* Current Therapeutic Approaches to DCIS. *Journal of mammary gland biology and neoplasia* 2018; 23: 279 – 291
- 55 *Douglas-Jones AG, Logan J, Morgan JM et al.* Effect of margins of excision on recurrence after local excision of ductal carcinoma in situ of the breast. *Journal of clinical pathology* 2002; 55: 581 – 586
- 56 *Di Saverio S, Catena F, Santini D et al.* 259 Patients with DCIS of the breast applying USC/Van Nuys prognostic index: a retrospective review with long term follow up. *Breast cancer research and treatment* 2008; 109: 405 – 416
- 57 *Silverstein MJ, Lagios MD, Groshen S et al.* The influence of margin width on local control of ductal carcinoma in situ of the breast. *The New England journal of medicine* 1999; 340: 1455 – 1461
- 58 *Marinovich ML, Azizi L, Macaskill P et al.* The Association of Surgical Margins and Local Recurrence in Women with Ductal Carcinoma In Situ Treated with Breast-Conserving Therapy: A Meta-Analysis. *Annals of surgical oncology* 2016; 23: 3811 – 3821
- 59 *Dillon MF, Mc Dermott EW, O'Doherty A et al.* Factors affecting successful breast conservation for ductal carcinoma in situ. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 1618 – 1628
- 60 *Brouwer de Koning, Susan G, Vrancken Peeters, Marie-Jeanne T F D, Józwiak K et al.* Tumor Resection Margin Definitions in Breast-Conserving Surgery: Systematic Review and Meta-analysis of the Current Literature. *Clinical breast cancer* 2018; 18: e595-e600
- 61 *Dunne C, Burke JP, Morrow M et al.* Effect of margin status on local recurrence after breast conservation and radiation therapy for ductal carcinoma in situ. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2009; 27: 1615 – 1620

- 62 *Kuerer HM, Smith BD, Chavez-MacGregor M et al.* DCIS Margins and Breast Conservation: MD Anderson Cancer Center Multidisciplinary Practice Guidelines and Outcomes. *Journal of Cancer* 2017; 8: 2653 – 2662
- 63 *MacDonald HR, Silverstein MJ, Mabry H et al.* Local control in ductal carcinoma in situ treated by excision alone: incremental benefit of larger margins. *American journal of surgery* 2005; 190: 521 – 525
- 64 *Cabioglu N, Hunt KK, Sahin AA et al.* Role for intraoperative margin assessment in patients undergoing breast-conserving surgery. *Annals of surgical oncology* 2007; 14: 1458 – 1471
- 65 *Ouldamer L, Lechaux E, Arbion F et al.* What should be the width of radiological margin to optimize resection of non-palpable invasive or in situ ductal carcinoma? *Breast (Edinburgh, Scotland)* 2014; 23: 889 – 893
- 66 *Thomas J, Evans A, Macartney J et al.* Radiological and pathological size estimations of pure ductal carcinoma in situ of the breast, specimen handling and the influence on the success of breast conservation surgery: a review of 2564 cases from the Sloane Project. *British journal of cancer* 2010; 102: 285 – 293
- 67 *Ciccarelli G, Di Virgilio MR, Menna S et al.* Radiography of the surgical specimen in early stage breast lesions: diagnostic reliability in the analysis of the resection margins. *La Radiologia medica* 2007; 112: 366 – 376
- 68 *Layfield DM, See H, Stahnke M et al.* Radiopathological features predictive of involved margins in ductal carcinoma in situ. *Annals of the Royal College of Surgeons of England* 2017; 99: 137 – 144
- 69 *Wilke LG, Czechura T, Wang C et al.* Repeat surgery after breast conservation for the treatment of stage 0 to II breast carcinoma: a report from the National Cancer Data Base, 2004-2010. *JAMA surgery* 2014; 149: 1296 – 1305
- 70 *Singletary S.* Surgical margins in patients with early-stage breast cancer treated with breast conservation therapy. *The American Journal of Surgery* 2002; 184: 383 – 393
- 71 *St John ER, Al-Khudairi R, Ashraffian H et al.* Diagnostic Accuracy of Intraoperative Techniques for Margin Assessment in Breast Cancer Surgery: A Meta-analysis. *Annals of surgery* 2017; 265: 300 – 310
- 72 *Osako T, Nishimura R, Nishiyama Y et al.* Efficacy of intraoperative entire-circumferential frozen section analysis of lumpectomy margins during breast-conserving surgery for breast cancer. *International journal of clinical oncology* 2015; 20: 1093 – 1101
- 73 *Jin M, Kim JY, Kim TH et al.* Intraoperative Specimen Mammography for Margin Assessment in Breast-Conserving Surgery. *Journal of breast cancer* 2019; 22: 635 – 640
- 74 *Holland R, Schuurmans Stekhoven JH, Hendriks J et al.* Extent, distribution, and mammographic/histological correlations of breast ductal carcinoma in situ. *The Lancet* 1990; 335: 519 – 522
- 75 *Versteegden DPA, Keizer LGG, Schlooz-Vries MS et al.* Performance characteristics of specimen radiography for margin assessment for ductal carcinoma in situ: a systematic review. *Breast cancer research and treatment* 2017; 166: 669 – 679
- 76 *Jamaris S, Akpolat-Basci L, Stephanou M et al.* Re-Excision Rates in Breast-Conserving Surgery for Invasive Breast Cancer after Neoadjuvant Chemotherapy with and without the Use of a Radiopaque Tissue Transfer and X-ray System. *Breast care (Basel, Switzerland)* 2019; 14: 302 – 307
- 77 *Lange M, Reimer T, Hartmann S et al.* The role of specimen radiography in breast-conserving therapy of ductal carcinoma in situ. *Breast (Edinburgh, Scotland)* 2016; 26: 73 – 79
- 78 *Pilewskie M, Olcese C, Patil S et al.* Women with Low-Risk DCIS Eligible for the LORIS Trial After Complete Surgical Excision: How Low Is Their Risk After Standard Therapy? *Ann Surg Oncol* 2016; 23: 4253 – 4261
- 79 *DeSantis CE, Fedewa SA, Goding Sauer A et al.* Breast cancer statistics, 2015: Convergence of incidence rates between black and white women. *CA: a cancer journal for clinicians* 2016; 66: 31 – 42
- 80 *Maughan KL, Lutterbie MA, Ham PS.* Treatment of breast cancer. *American family physician* 2010; 81: 1339 – 1346

- 81 *Lange M.* Stellenwert der Präparatradiographie in der brusterhaltenden Therapie des Duktalen Carcinoma in Situ (DCIS): Universität Rostock; 2014
- 82 *Gemeinsamer Bundesausschuss.* 8.2.2 Beschluss MSP Altersgrenzen. Im Internet: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6183/2023-09-21_KFE-RL_Erweiterung-obere-Altersgrenzen-Mammographie_BAnz.pdf; Stand: 21.04.2024
- 83 *Pappo I, Wasserman I, Halevy A.* Ductal carcinoma in situ of the breast in men: a review. *Clinical breast cancer* 2005; 6: 310 – 314
- 84 *Rudloff U, Jacks LM, Goldberg JI et al.* Nomogram for predicting the risk of local recurrence after breast-conserving surgery for ductal carcinoma in situ. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2010; 28: 3762 – 3769
- 85 *van Deurzen CHM.* Predictors of Surgical Margin Following Breast-Conserving Surgery: A Large Population-Based Cohort Study. *Ann Surg Oncol* 2016; 23: 627 – 633
- 86 *Devouge P, Phalippou J, Martin de Beauce S et al.* Reprise chirurgicale des carcinomes canauxiaux in situ pour exérèse non in sano : existe-t-il des facteurs de risque ? *Gynecologie, obstetrique & fertilité* 2013; 41: 228 – 234
- 87 *Mokbel K, Choy C, Leris C et al.* Predictors of positive margins after local excision of ductal carcinoma in situ. *American journal of surgery* 2001; 181: 91 – 95
- 88 *Mamtani A, Romanoff A, Baser R et al.* Adoption of SSO-ASTRO Margin Guidelines for Ductal Carcinoma in Situ: What Is the Impact on Use of Additional Surgery? *Ann Surg Oncol* 2021; 28: 295 – 302
- 89 *Rauch GM, Kuerer HM, Scoggins ME et al.* Clinicopathologic, mammographic, and sonographic features in 1,187 patients with pure ductal carcinoma in situ of the breast by estrogen receptor status. *Breast cancer research and treatment* 2013; 139: 639 – 647
- 90 *Mun HS, Shin HJ, Kim HH et al.* Screening-detected calcified and non-calcified ductal carcinoma in situ: differences in the imaging and histopathological features. *Clinical radiology* 2013; 68: e27-35
- 91 *Tadros AB, Smith BD, Shen Y et al.* Ductal Carcinoma In Situ and Margins <2 mm: Contemporary Outcomes With Breast Conservation. *Annals of surgery* 2019; 269: 150 – 157
- 92 *Rua C, Lebas P, Michenet P et al.* Evaluation of lumpectomy surgical specimen radiographs in subclinical, in situ and invasive breast cancer, and factors predicting positive margins. *Diagnostic and interventional imaging* 2012; 93: 871 – 877
- 93 *Howard-McNatt M, Dupont E, Tsangaris T et al.* Impact of Cavity Shave Margins on Margin Status in Patients with Pure Ductal Carcinoma In Situ. *Journal of the American College of Surgeons* 2021; 232: 373 – 378
- 94 *Chagpar A, Yen T, Sahin A et al.* Intraoperative margin assessment reduces reexcision rates in patients with ductal carcinoma in situ treated with breast-conserving surgery. *American journal of surgery* 2003; 186: 371 – 377
- 95 *Chakrabarti J, Evans AJ, James J et al.* Accuracy of mammography in predicting histological extent of ductal carcinoma in situ (DCIS). *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* 2006; 32: 1089 – 1092
- 96 *Silverstein MJ, Gierson ED, Colburn WMJ et al.* Can intraductal breast carcinoma be excised completely by local excision? Clinical and pathologic predictors. *Cancer* 1994; 73: 2985 – 2989
- 97 *Faverly DR, Burgers L, Bult P et al.* Three dimensional imaging of mammary ductal carcinoma in situ: clinical implications. *Seminars in diagnostic pathology* 1994; 11: 193 – 198
- 98 *Hayward L, Oeppen RS, Grima AV et al.* The influence of clinicopathological features on the predictive accuracy of conventional breast imaging in determining the extent of screen-detected high-grade pure ductal carcinoma in situ. *Annals of the Royal College of Surgeons of England* 2011; 93: 385 – 390
- 99 *Sigal-Zafrani B, Lewis JS, Clough KB et al.* Histological margin assessment for breast ductal carcinoma in situ: precision and implications. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* 2004; 17: 81 – 88

- 100 Frank S, Dupont A, Teixeira L et al. Ductal carcinoma in situ (DCIS) treated by mastectomy, or local excision with or without radiotherapy: A monocentric, retrospective study of 608 women. *Breast (Edinburgh, Scotland)* 2016; 25: 51 – 56
- 101 Coombs JH, Hubbard E, Hudson K et al. Ductal carcinoma in situ of the breast: correlation of pathologic and mammographic features with extent of disease. *The American surgeon* 1997; 63: 1079 – 1083
- 102 Meijnen P, Bartelink H. Multifocal ductal carcinoma in situ of the breast: a contraindication for breast-conserving treatment? *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2007; 25: 5548 – 5549
- 103 Rakovitch E, Pignol J-P, Hanna W et al. Significance of multifocality in ductal carcinoma in situ: outcomes of women treated with breast-conserving therapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2007; 25: 5591 – 5596
- 104 Rosenberger LH, Mamtani A, Fuzesi S et al. Early Adoption of the SSO-ASTRO Consensus Guidelines on Margins for Breast-Conserving Surgery with Whole-Breast Irradiation in Stage I and II Invasive Breast Cancer: Initial Experience from Memorial Sloan Kettering Cancer Center. *Ann Surg Oncol* 2016; 23: 3239 – 3246
- 105 Carmichael AR, Ninkovic G, Boparai R. The impact of intra-operative specimen radiographs on specimen weights for wide local excision of breast cancer. *Breast (Edinburgh, Scotland)* 2004; 13: 325 – 328
- 106 Martins Maia C, Siderides C, Jaffer S et al. Mastectomy or Margin Re-excision? A Nomogram for Close/Positive Margins After Lumpectomy for DCIS. *Ann Surg Oncol* 2022; 29: 3740 – 3748
- 107 Schmidt H, Jaffer S, Maia C et al. Mastectomy or margin re-excision? A nomogram for close/positive margins after lumpectomy for DCIS Society of Surgical Oncology SSO 2020 - International Conference on Surgical Cancer Care. *Annals of surgical oncology* 2020; 27: 1 – 230
- 108 Buggi F, Mingozzi M, Curcio A et al. Intra-operative radiological margins assessment in conservative treatment for non-palpable DCIS: correlation to pathological examination and re-excision rate. *SpringerPlus* 2013; 2: 243
- 109 Leung BS, Wan AY, Au AK et al. Can Intraoperative Specimen Radiograph Predict Resection Margin Status for Radioguided Occult Lesion Localisation Lumpectomy for Ductal Carcinoma In Situ Presenting with Microcalcifications? *Hong Kong J Radiol* 2015: 11 – 21
- 110 Bruenderman EH, Bhutiani N, Mercer MK et al. Evaluating the relationship between ductal carcinoma in situ, calcifications, and margin status in patients undergoing breast conserving surgery. *J Surg Oncol* 2019; 119: 694 – 699
- 111 Grunert J-H, Wiechmann U, Gmelin E. Kompressionsfreie Mammapräparateradiographie in zwei Ebenen mit Hilfe eines Radiographiecontainers. *RoFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin* 2003; 175: 413 – 417
- 112 Grunert J, Mund S. Qualitätssicherung der operativen Erfassung nicht palpabler mammärer mikrokalkhaltiger Läsionen mittels Zwei-Ebenen-Präparateradiografie. *Senologie - Zeitschrift für Mammadiagnostik und -therapie* 2013; 10: 100 – 106
- 113 Bartram A, Gilbert F, Thompson A et al. Breast MRI in DCIS size estimation, breast-conserving surgery and oncoplastic breast surgery. *Cancer Treatment Reviews* 2021; 94: 102158
- 114 Schmidt H, Connolly C, Jaffer S et al. Evaluation of surgically excised breast tissue microstructure using wide-field optical coherence tomography. *The breast journal* 2020; 26: 917 – 923
- 115 Thill M, Dittmer C, Baumann K et al. MarginProbe®--final results of the German post-market study in breast conserving surgery of ductal carcinoma in situ. *Breast (Edinburgh, Scotland)* 2014; 23: 94 – 96
- 116 Eichler C, Westerhoff A, Warm M et al. Improving Breast Conserving Surgery Using the Faxitron® OR Specimen Radiography System - A Complication Analysis, Cost Evaluation and Literature Review. *Anticancer research* 2022; 42: 1925 – 1932
- 117 Morrow M, van Zee KJ, Solin LJ et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology-American Society of Clinical Oncology Consensus Guideline on Margins for Breast-

- Conserving Surgery With Whole-Breast Irradiation in Ductal Carcinoma in Situ. *Practical radiation oncology* 2016; 6: 287 – 295
- 118 *Metcalf LN, Zysk AM, Yemul KS et al.* Beyond the Margins-Economic Costs and Complications Associated With Repeated Breast-Conserving Surgeries. *JAMA Surg* 2017; 152: 1084 – 1086
- 119 *Maloney BW, McClatchy DM, Pogue BW et al.* Review of methods for intraoperative margin detection for breast conserving surgery. *Journal of biomedical optics* 2018; 23: 1 – 19
- 120 *Britton PD, Sonoda LI, Yamamoto AK et al.* Breast surgical specimen radiographs: how reliable are they? *European journal of radiology* 2011; 79: 245 – 249
- 121 *Daniel OK, Lim SM, Kim JH et al.* Preoperative prediction of the size of pure ductal carcinoma in situ using three imaging modalities as compared to histopathological size: does magnetic resonance imaging add value? *Breast cancer research and treatment* 2017; 164: 437 – 444
- 122 *Demetriou C, Hu L, Smith TO et al.* Hawthorne effect on surgical studies. *ANZ journal of surgery* 2019; 89: 1567 – 1576

9 Lebenslauf

Persönliche Angaben

Name: Julia Sabrina Vanessa Bollmann

Geburtsdatum und -ort: 31.07.1997 in Hamburg

Ausbildung

Mai 2020 – Mai 2025 Promotionsstudium an der Universitätsmedizin Rostock,
Universitätsfrauenklinik

Oktober 2015-November 2021 Studium der Humanmedizin, Universität Rostock
September 2017 1. Staatsexamen
Oktober 2020 2. Staatsexamen
November 2021 3. Staatsexamen

September 2012-Juni 2015 Abitur, Oberstufe an der Kurt-Schuhmacher-Allee, Bremen

Berufserfahrung

Seit Februar 2022 Assistenzärztin, Klinikum Bremen Links der Weser, Klinik für In-
nere Medizin II/Klinik für Kardiologie, Angiologie und internisti-
sche Intensivmedizin

November 2020-Oktober 2021 Praktisches Jahr
1. Terial (Klinikum Bremen Links der Weser, Innere Medizin)
2. Terial (MediClin Krankenhaus Plau am See, Chirurgie)
3. Terial (Universitätsmedizin Rostock, Radiologie)

Bibliographischer Nachweis

Ein Artikel dieser Arbeit ist veröffentlicht unter *Angrit Stachs, Julia Bollmann, et al. Radiopaque tissue transfer and X-ray system versus standard specimen radiography for intraoperative margin assessment in breast-conserving surgery: randomized clinical trial, BJS Open, Volume 6, No. 4, 2022*

10 Eidesstattliche Erklärung

Hiermit versichere ich an Eides Statt, dass ich diese der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock zur Promotion vorgelegte Arbeit unter Anleitung von Frau Prof. Dr. med. Anarit Stachs selbständig durchgeführt und keine anderen als die in der Dissertationsschrift angeführten Hilfsmittel und Quellen benutzt habe. Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht oder die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Rostock, im August 2024

Julia Bollmann

11 Danksagung

An allererster Stelle möchte ich mich herzlich bei Frau Prof. Dr. med. Angrit Stachs für die Vergabe des Themas und die ausgesprochen gute Betreuung bedanken. Bei jeglichen Schwierigkeiten und Fragen standen Sie mir mit Rat und Tat zur Seite. Die Treffen haben mir stets Motivation gegeben und die Zusammenarbeit sehr angenehm gemacht.

Dem Team der Universitätsfrauenklinik des Südstadtklinikums Rostock unter der Leitung von Prof. Dr. med. Bernd Gerber gilt mein Dank für die Mitarbeit und Umsetzung des Studienprotokolls und die Unterstützung bei der Beschaffung von Daten für die Auswertung.

Zudem möchte ich mich beim Team der Abteilung für Diagnostische und interventionelle Radiologie im Südstadtklinikum Rostock unter der Leitung von Dr. med. Andreas Knopke bedanken, das maßgeblich an der Erstellung und Auswertung der radiologischen Aufnahmen beteiligt gewesen ist.

Besonderer Dank gilt auch den Patientinnen, die sich bereiterklärt haben, an der Studie teilzunehmen und somit diese Arbeit erst ermöglicht haben.

Besonders möchte ich mich auch bei allen Korrekturleser*innen und Freunden für das Feedback und die inspirierenden Gespräche bedanken, wodurch diese Arbeit erst zu dem wurde, was sie heute ist.

Mein Dank geht ebenfalls an meine Familie, die mich stets im Erreichen meiner Träume unterstützt hat und mir das Studium erst ermöglicht hat. Ohne Eure Unterstützung wäre ich nicht da, wo ich heute stehe. Ihr habt mir immer Rückhalt gegeben und mich durch Motivationstiefs getragen, wofür ich Euch nicht genug danken kann.