Aus der Universitätsfrauenklinik und Poliklinik der Universität Rostock

Direktor: Prof. Dr. med. Bernd Gerber

Stellenwert der Präparatradiographie in der brusterhaltenden Therapie des Duktalen Carcinoma in Situ (DCIS)

Inauguraldissertation

zur Erlangung des

akademischen Grades

Doktor der Medizin

der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock

Vorgelegt von

Mirjam Lange,

geb. am 03.04.1988 in Waren,

aus Wittstock

Rostock, Oktober 2014

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

urn:nbn:de:gbv:28-diss2017-0009-5

Gutachter:

1. Gutachter:	Professor Dr. med. Toralf Reimer Universitätsfrauenklinik und Poliklinik Klinikum Südstadt Rostock
2. Gutachter:	Professor Dr. med. Volkmar Müller Klinik und Poliklinik für Gynäkologie Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
3. Gutachter:	Professor Dr. med. Andreas Ebersdobler Institut für Pathologie Universitätsmedizin Rostock

Datum der Einreichung: 16.10.2014

Datum der Verteidigung: 12.05.2015

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung 1

1.1 ZIELSETZUNG 1

1.2 EPIDEMIOLOGIE DES DCIS DER BRUST 2

1.3 RISIKOFAKTOREN FÜR DIE ENTSTEHUNG EINES DCIS 3

1.4 HISTOPATHOLOGIE DES DCIS 4

1.4.1 Definition des DCIS 4

1.4.2 Mikroskopische Klassifikation anhand des Wachstumsmusters und der Architektur des DCIS 5

1.4.3 Histologische Klassifikation anhand der Zytomorphologie des DCIS 6

1.5 DIAGNOSTIK 7

1.6 THERAPIE DES DCIS 8

1.6.1 AGO-Leitlinien 2013 und Therapiestandards 8

1.6.2 Lumpektomie 9

1.6.3 Postoperative Radiotherapie 10

1.6.4 Adjuvante endokrine Therapien 11

1.7 PROGNOSE BEI DCIS 11

2 Methoden 13

2.1 EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN 13

2.2 PATIENTENDATEN 14

2.3 PRÄOPERATIVE DIAGNOSESICHERUNG 14

2.4 OPERATIVE THERAPIE 15

2.5 PRÄPARATRADIOGRAPHIE 15
2.6 PATHOLOGISCHE AUFARBEITUNG DES RESEKTATES 17
2.7 STATISTISCHE AUSWERTUNG 17
3 Ergebnisse 19
3.1 PATIENTENCHARAKTERISTIKA 19
3.1.1 Patientenübersicht 19
3.1.2 Lebensalter bei Diagnosestellung 22
3.1.3 Histologische DCIS-Größe 22
3.1.4 Differenzierungsgrad 24
3.1.5 Komedonekrosen 24
3.1.6 Östrogenrezeptor 25
3.1.7 Progesteronrezeptor 26
3.1.8 Lokalisation des DCIS in der Brust 26
3.2 RADIOLOGISCHE CHARAKTERISTIKA 27
3.2.1 Präoperative Sicherung 27
3.2.2 Restkalk nach präoperativer Sicherung durch Biopsie 28
3.2.3 Art der Verkalkung 28
3.2.4 Kalk-Verteilungsmuster 29
3.2.5 Mammographische DCIS-Größe 30
3.3 OPERATIVE FAKTOREN 31
3.3.1 Intraoperative Präparatradiographie: radiologische Resektionsränder 31
3.3.2 Sofortige Nachresektion während des Ersteingriffs 33
3.4 LOGISTISCHE REGRESSION 34
3.5 DIE ROLLE DER MAMMOGRAPHIE IN DER GRÖSSENABSCHÄTZUNG DES DCIS 36
3.5.1 Korrelation von mammographischer und histologischer DCIS-Größe 36

3.5.2 Histologische Größe minus mammographische Größe: Größenabweichungen. 37
3.5.3 Größenunterschätzung und OP-Ergebnis 38
3.6 CLIPMARKIERTE DCIS OHNE RESTKALK NACH BIOPSIE 39
3.7 DIE ROLLE DER PRÄPARATRADIOGRAPHIE 40
4 Diskussion 41
4.1 PATIENTENCHARAKTERISTIKA UND IHR EINFLUSS AUF DIE R1-RATE 41
4.1.1 Lebensalter bei Diagnosestellung 41
4.1.2 DCIS-Größe 42
4.1.3 Differenzierungsgrad 44
4.1.4 Komedonekrosen 45
4.1.5 Hormonrezeptorstatus 46
4.1.6 Präoperative Diagnosesicherung 47
4.2 RADIOLOGISCHE CHARAKTERISTIKA 47
4.2.1 Korrelation mammographische Größe und DCIS-Größe 47
4.2.2 Mammographische Größe und R1-Resektionen 48
4.2.3 Größenüber- und Größenunterschätzungen 49
4.2.4 Größenunterschätzung und R1-Resektionen 51
4.2.5 Durchführung der Mammographie 52
4.2.6 Mammographische DCIS-Größe 52
4.3 INTRAOPERATIVE FAKTOREN 52
4.3.1 Präparatradiographie (radiologischer Resektionsrand) 52
4.3.2 Intraoperative Nachresektion 57
4.4 KRITIKPUNKTE DER STUDIE 59
5 Zusammenfassung und Ausblick 60
6 Thesen 62
7 Literaturverzeichnis 63

8 Tabellarischer Lebenslauf 69

9 Eidesstattliche Erklärung 70

10 Danksagung 71

1 Einleitung

1.1 ZIELSETZUNG

Das „Duktale Carcinoma in situ“ (DCIS) der Brust ist seit Einführung des Mammographie-Screenings eine der häufigsten malignen Brustläsionen [1]. Es ist durch Ablatio mammae potentiell heilbar mit einer 10-Jahres-Überlebensrate von bis zu 100% bei vollständiger Tumorresektion [2]. Für eine präinvasive Läsion wie das DCIS ist die Ablatio jedoch eine sehr aggressive und für die betroffenen Frauen eine stark belastende Therapie, die der Erkrankung womöglich nicht angemessen ist [3,4]. Heutzutage ist das Standardtherapieverfahren bei DCIS die brusterhaltende Therapie (BET), d.h. eine Lumpektomie mit evtl. anschließender Radiotherapie und/oder Hormontherapie [5,6]. Dabei sind tumorfreie Resektionsränder der wichtigste Prognosefaktor für rezidivfreies Überleben [3,7]. Da der histologische Resektionsrand erst postoperativ bekannt ist, wird zur intraoperativen Randabschätzung eine Präparatradiographie durchgeführt. Laut Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) wird in der BET des DCIS die intraoperative Präparatradiographie und sofortige Nachresektion bei knappen radiologischen Resektionsrändern empfohlen, wobei es sich um eine „Level of Evidence“ (LoE) 1c-Empfehlung handelt [5]. In der Literatur gibt es jedoch keine exakten Angaben bezüglich eines sicheren radiologischen Abstandes bei BET von DCIS.

Ziel dieser Arbeit ist die Überprüfung des Stellenwertes der intraoperativen Präparatradiographie zur Vermeidung von Zweiteingriffen nach BET. Sekundäres Studienziel ist die Definition eines sicheren radiologischen Resektionsrandes, um R1-Resektionen und daraus folgende Zweiteingriffe zu vermeiden, sowie die Identifikation von DCIS mit hohem Risiko für R1-Resektion. Hintergrund der Studie war es Faktoren zu finden, um die Nachresektionsrate potentiell zu senken.

1.2 EPIDEMIOLOGIE DES DCIS DER BRUST

Nach Einführung der Routine-Mammographie zum Screening von Brustkrebs hat die Inzidenz des DCIS stark zugenommen. In den 20 Jahren von 1980 bis 2001 stieg die Inzidenz in den USA 7,2-fach an, im 10-Jahres-Zeitraum von 1992-2001 1,8-fach und in den 5 Jahren von 1997-2001 1,1-fach. Dabei stiegen nur die Raten der Nicht-Komedo-DCIS, wohingegen die Komedo-DCIS –Raten konstant blieben (Abb. 1-1) [8].

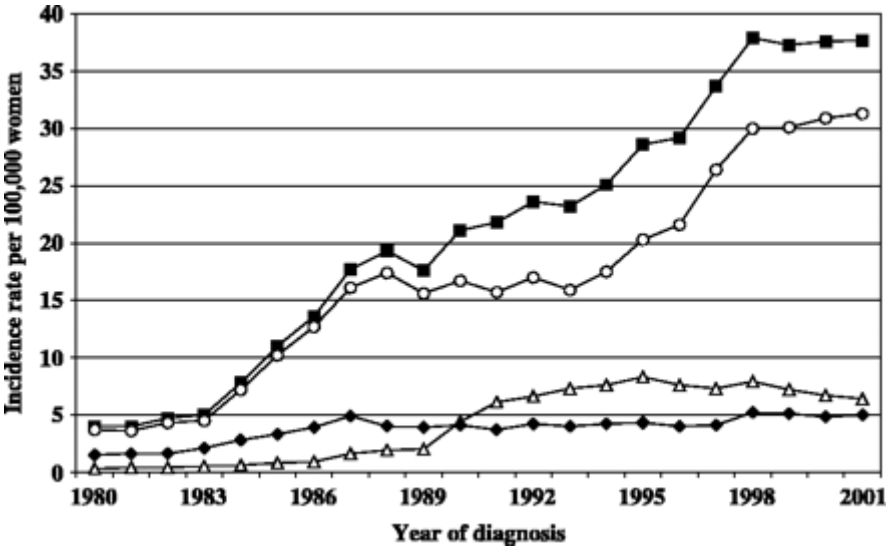


Abb. 1-1: Inzidenzzahlen in den USA von 1980 bis 2001

▪ alle DCIS; ○ Nicht-Komedo-DCIS; ▵ Komedo-DCIS; ♦ LCIS [8]

Die Inzidenzraten blieben nach dem Anstieg konstant auf dem höheren Niveau, was dafür spricht, dass es sich teilweise um vorgezogene Diagnosen handelt, die eventuell klinisch nicht relevant geworden wären (sogenannte Überdiagnosen). Virnig et al. beschrieben eine Inzidenz von 5,8 pro 100.000 Frauen in den 1970er Jahren und von 32,5 pro 100.000 Frauen im Jahre 2004 [9], was mit einem 7-fachen Anstieg gemäß Li et al. übereinstimmt. In den letzten Jahren (1995-2000) stabilisierte sich die Inzidenz auf Werte je nach Alter von 1,4 (20-39 Jahre) bis 32,8 pro 100.000 (60-69 Jahre) [10]. Insgesamt handelt es sich bei 25-30% der Mammakarzinome um ein DCIS [11], bzw. bei 15-20% der durch mammographisches Screening detektierten Brustkrebsfälle [12]. Autopsie-Studien ließen vermuten, dass über 20% aller Frauen in ihrem Leben ein Carcinoma in situ (CIS), also ein DCIS oder ein „lobuläres Carcinoma in Situ“ (LCIS) entwickeln [13].

1.3 RISIKOFAKTOREN FÜR DIE ENTSTEHUNG EINES DCIS

Die Risikofaktoren für die Entwicklung eines DCIS sind die gleichen wie die von invasiven Mammakarzinomen [14].

Wie auch beim invasiven Mammakarzinom (IBC) steigt die Inzidenz der DCIS mit zunehmendem Alter an. Die höchste Inzidenz findet sich bei Frauen zwischen 65 und 69 Jahren [10,15]. Das DCIS-Risiko liegt bei Frauen zwischen 49 und 60 Jahren bei 0,6 pro 100.000, bei den 70-84-Jährigen schon bei 1,4 pro 100.000 Frauen [15]. Ein weiterer Zusammenhang besteht zwischen den Schwangerschaften einer Frau und der Entstehung eines DCIS. Frauen, die nie schwanger waren, zeigten ein erhöhtes Risiko für die postmenopausale Entwicklung eines CIS oder auch IBCs [16]. So hatten Frauen mit vier oder mehr Schwangerschaften ein 31% niedrigeres Risiko für CIS als Frauen ohne Schwangerschaften. Auch ein späterer Zeitpunkt der ersten Schwangerschaft erhöht das Auftreten eines DCIS. Bei einer ersten ausgetragenen Schwangerschaft im Alter von 35 Jahren oder später besteht ein 118% höheres Risiko für CIS als bei einer ersten ausgetragenen Schwangerschaft unter 21 Jahren [16]. Gleiches beschrieben Claus et al. [17]. Frauen mit DCIS waren bei ihrer ersten Schwangerschaft älter als Frauen ohne DCIS bzw. wiesen weniger Schwangerschaften auf. Außerdem hatten Frauen, die erst nach einem Alter von 50 Jahren in die Menopause kamen, ein höheres DCIS-Risiko als Frauen, die mit einem Alter < 45 Jahre in die Menopause kamen [17]. Dies zeigt den Zusammenhang zwischen Brustkrebs/DCIS und Hormonen. Laut Studien gibt es jedoch keinen Zusammenhang zwischen oraler Kontrazeption und der Entwicklung eines DCIS [18,19]. Auch eine Hormonersatztherapie (HRT), Alkohol- oder Zigaretten-Konsum sind nach der Meinung von Claus et al. ohne Zusammenhang zur DCIS-Entstehung [17]. Dahingegen zeigten Reeves et al. einen 56%-igen Risikoanstieg bei Frauen, die eine HRT durchführten, mit steigendem Risiko mit der Dauer der HRT [20]. Langzeit-Freizeitaktivitäten verringern das Risiko für CIS der Brust [21]. Auch Friedenreich et al. fanden heraus, dass körperliche Aktivität die Blutkonzentration von Estradiol und freiem Estradiol senkt, dass SHBG steigt und somit das Brustkrebsrisiko gesenkt wird. Dahingegen steigert Übergewicht durch die erhöhte Hormonkonzentration im Blut das Risiko für DCIS [22]. Im Gegensatz zu Claus et al. wurde

in anderen Studien Alkohol als ein Risikofaktor für die Entwicklung von postmenopausalem Brustkrebs gesehen [14,23]. Des Weiteren zeigte sich eine Interaktion bei Alkoholkonsum und postmenopausaler Hormoneinnahme mit steigendem Risiko für die Entwicklung von Östrogenrezeptor (ER)- und Progesteronrezeptor (PR)-positiven Tumoren [23]. Suzuki wies nach, dass Adipositas mit der Entwicklung von ER- und PR-positiven Tumoren assoziiert ist [24]. Des Weiteren war eine hohe Vitamin A-Einnahme mit DCIS verknüpft [14]. Frauen mit Brustkrebs in der Familienanamnese zeigten ein zweifach höheres Risiko an DCIS zu erkranken. Hatte die Frau selbst bereits eine nachgewiesene benigne Brusterkrankung in der Eigenanamnese, war das Risiko für DCIS ebenso erhöht [14]. Ein weiterer Risikofaktor für die Entstehung eines DCIS ist eine hohe mammographische Dichte der Brust [25]. In einer Studie von Kricker et al. wurde gezeigt, dass die Inzidenz in Australien bei Frauen aus der Stadt zu 25% höher war als bei Frauen aus ländlicher Gegend und in Sydney zeigte sich, dass die Inzidenz mit höherem sozio-ökonomischen Status ansteigt [10].
Protektiv scheint laut Studien die Einnahme von Aspirin und NSARs zu sein. Die tägliche Einnahme beugt Brustkrebs und weitere Krebsarten, wie kolorektale Karzinome, Ösophagus-, Gallenblasen- und Magen-Karzinome vor und hemmt die Entstehung von Metastasen dieser Krebsarten [26].

1.4 HISTOPATHOLOGIE DES DCIS

1.4.1 Definition des DCIS

DCIS ist ein präinvasiver Tumor der Brust, der durch Proliferation maligner duktaler Epithelzellen charakterisiert ist ohne die Basalmembran zu überschreiten [15,27,28]. Die malignen Epithelzellen proliferieren an ihrer ursprünglichen Position in den Brustdrüsengängen und weiten durch das abnorme Wachstum die Gänge und Läppchen der Brust stark auf. DCIS für sich ist nicht letal, jedoch ist es ein direkter Vorläufer von invasiven Mammakarzinomen (IBC), welche potentiell letal sind (Abb. 1-2) [27,29-31]. Das DCIS ist sehr vielfältig mit Erscheinungsformen von hoch differenziert bis niedrig differenziert [15,32].

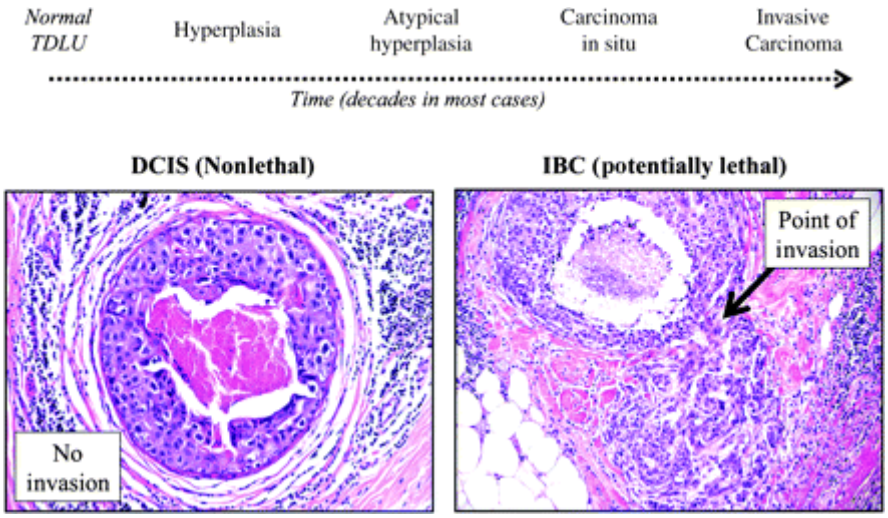


Abb. 1-2: Die Entwicklung von Brustkrebs, DCIS als Vorläufer von invasivem Brustkrebs [29]

1.4.2 Mikroskopische Klassifikation anhand des Wachstumsmusters und der Architektur des DCIS

Lange wurde das DCIS anhand seines mikroskopischen Wachstumsmusters in komedo, solide, kribriform, mikropapillär und papillär eingeteilt (Abb. 1-3) [29,33]. Diese Einteilung stammt aus der Zeit bevor das Mammographie-Screening gängig war. Die spät entdeckten DCIS wuchsen meist als solide Masse innerhalb der Gänge mit vielen Nekrosen im Zentrum. Wurde der entnommene Tumor gedrückt, traten die nekrotischen Zellen aus den Gängen heraus, vergleichbar mit Mitessern (Komedonen) bei Akne [29] und gaben ihnen den Namen Komedo-DCIS. Andere DCIS waren selten, meist nicht palpabel und wurden anhand ihrer mikroskopischen Merkmale klassifiziert in kribriform, solide, mikropapillär und papillär. Sie enthielten weniger Nekrosen, waren kleiner und wurden als Nicht-Komedo-DCIS zusammengefasst. Meist treten jedoch Mischformen auf [29]. Nur 39% der DCIS zeigen ein einziges Wachstumsmuster [34].

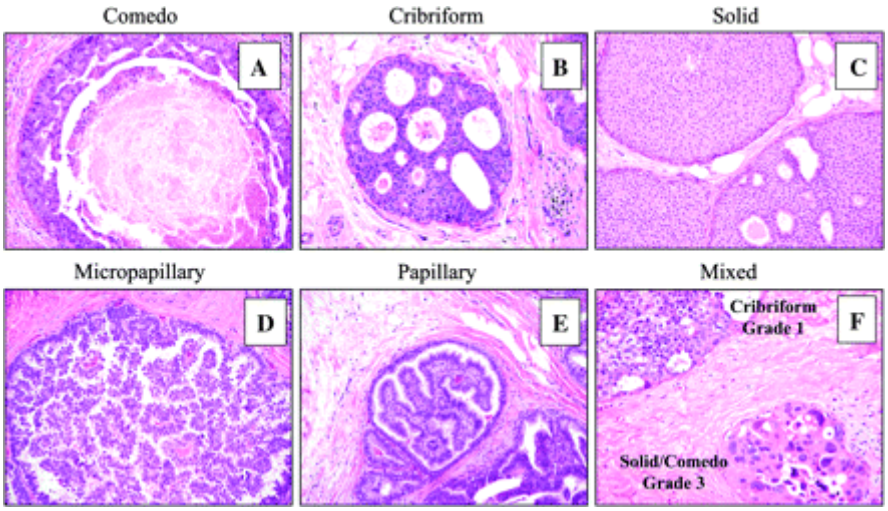


Abb. 1-3: Historische Methode das DCIS anhand des mikroskopischen Wachstumsmusters einzuteilen [29]

1.4.3 Histologische Klassifikation anhand der Zytomorphologie des DCIS

Durch die schlechte Einteilbarkeit anhand der Architektur des DCIS, die sich innerhalb des Tumorwachstums ändert und oft Mischformen zeigt, etablierten sich neue Einteilungsprinzipien, die sich an der Zytomorphologie orientieren. Heute werden die DCIS in drei Grade eingeteilt: gut differenzierte (low-grade), mäßig differenzierte (intermediate-grade) und gering differenzierte (high-grade) DCIS [33]. Eingeteilt wird anhand der Differenzierung der Tumorzellen (Ähnlichkeit der Tumorzellen zu normalen Zellen) sowie anhand der Proliferationsrate (Schnelligkeit der Zellteilung). Des Weiteren werden histologische Kriterien wie Drüsen- und Papillen-Anordnung, Kerngröße, Mitoserate und Ausdehnung zentraler Nekrosen zur Einteilung in die drei Grade genutzt [29,33]. In Bezug zum Wachstumsmuster sind Komedo-DCIS meist gering differenziert (high-grade), Nicht-Komedo-DCIS zum Großteil mäßig oder gut differenziert (low-grade oder intermediate-grade) [29]. Silverstein schlägt eine leicht abgewandelte Einteilung in folgende drei Gruppen vor: high-grade, non-high grade mit Komedonekrosen und non-high grade ohne Komedonekrosen, die zur prognostischen Einschätzung von Rezidiven hilfreich sein soll [35].

1.5 DIAGNOSTIK

Die Mammographie ist der Goldstandard zur Detektion eines DCIS. 80% der DCIS werden heutzutage durch Mammographie diagnostiziert. Ausnahme sind Entwicklungsländer, in denen die Geräte zur Bildgebung fehlen. In diesen Ländern werden 80% durch einen palpablen Knoten, Absonderung aus der Brustwarze oder Hautveränderungen der Brust auffällig und 20% durch klinische Untersuchung [15].

Das Hauptmerkmal in der mammographischen Detektion des DCIS ist Mikrokalk [28,36-38]. Bei Evans et al. waren bei 89% der Screening-diagnostizierten DCIS Verkalkungen vorhanden [39], bei Stomper et al. bei 84% [37]. In einer Studie von Coombs et al. zeigten 87% der DCIS Mikrokalk in der Mammographie [40]. In der Studie von Tan et al. war in 74% ausschließlich Mikrokalk als mammographische Auffälligkeit sichtbar, in 6% ein Herd und in 20% ein Herd mit Mikrokalk [41]. Bei DCIS ohne Kalk sind andere mammographische Zeichen zu erkennen, wie ein umschriebener Herd [28], knötchenförmige Bilder, Asymmetrie, erweiterte Milchgänge sowie fokale Architekturstörungen und Verdichtungen [42]. Besonders niedrig differenzierte (high-grade) DCIS sind mammographisch meist leicht durch den pleomorphen Mikrokalk in der Mammographie diagnostizierbar, wohingegen gut differenzierte DCIS mit fein granulärem Mikrokalk mammographisch schwieriger zu sehen sind und der Kalk außerdem benignem Mikrokalk ähnelt [43]. 6% der DCIS sind in der Mammographie nicht sichtbar [37]. Die Mammographie hat ihre Grenzen, besonders bei dichtem Brustgewebe, welches bei 72% der falsch-negativen Mammographien vorzufinden ist. Des Weiteren ist zu beachten, dass bei low-grade DCIS ohne Nekrosen seltener Verkalkungen auftreten [28]. Die Sensitivität der Mammographie bei kalzifizierenden DCIS beträgt 100%, bei nicht kalzifizierenden nur 51%. Insgesamt liegt die Sensitivität zur Detektion eines DCIS durch Mammographie bei asymptomatischen Frauen bei 84% [28].

In Deutschland wird Frauen im Alter von 50 bis 70 Jahren alle zwei Jahre eine Mammographie im Rahmen des Mammographiescreenings empfohlen [44]. Es gibt zwei Arten der Mammographie, digitale Mammographie und die analoge Film-Mammographie. Die digitale Mammographie ist heutzutage im Mammographie-Screening Standard. Eine weitere Diagnose-Möglichkeit für DCIS ist das MRT, welches jedoch nicht als Screening-Methode verwendet wird, sondern gegebenenfalls als Untersuchungsmethode bei Hoch-Risiko-Frauen, wie bei BRCA-Mutationsträgerinnen [45]. Das MRT ist sensitiver in der Detektion von DCIS als die Mammographie [46-48], genauer bei der Bestimmung von

Multizentrizität und zur Bestimmung der Tumorgröße [28], hat jedoch eine hohe Rate an falsch-positiven Ergebnissen, sodass es ausgewählten Fällen vorbehalten bleibt [49].
Ultraschall kann zur DCIS-Detektion symptomatischer Patientinnen genutzt werden, die einen Tastbefund aufweisen. Speziell nicht Mikrokalk-assoziierte DCIS, die mammographisch nicht sichtbar sind, werden durch Ultraschall diagnostiziert. Die Größe kalkfreier DCIS kann am genauesten mit der Sonographie bestimmt werden [28]. Vor Beginn der Therapie wird die Diagnose mit Hilfe einer Biopsie gesichert [15,50]. Des Weiteren dient die Biopsie der histologischen Untersuchung, um Differenzierungsgrad und Hormonrezeptorstatus des DCIS zu bestimmen, das Vorhandensein von Nekrosen sowie molekularen Marker zu analysieren sowie um abzuklären, ob Invasivität besteht [51].

1.6 THERAPIE DES DCIS

Ziel jeder Therapie beim DCIS ist es, den Tumor vollständig zu entfernen und Resttumorgewebe und Rezidive zu vermeiden. Die Therapiemöglichkeiten reichen von Lumpektomie, Lumpektomie mit anschließender Radiotherapie und/oder Hormontherapie bis hin zur Mastektomie [15]. Früher war die Mastektomie Standardtherapie bei DCIS, mit einer Heilungsrate bis zu 100% [52]. Da es sich jedoch um eine präinvasive Läsion handelt, ist eine Ablatio mammae eine womöglich zu aggressive Therapie mit hoher Belastung für die Patientinnen, die keinen Vorteil in der Mortalität zeigt [4,53].

1.6.1 AGO-Leitlinien 2013 und Therapiestandards

Laut Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) von 2013 ist ein DCIS, wenn möglich, mit brusterhaltender Therapie (BET) zu behandeln [5]. Diese umfasst eine Lumpektomie mit vollständiger Entfernung des Tumors (R0-Resektion) inklusive eines sicheren Resektionsrandes sowie eine postoperative Radiotherapie [5,54]. Der Nutzen einer postoperativen Behandlung mit Tamoxifen oder Aromatasehemmern bei DCIS mit positivem ER wird momentan in Studien untersucht (IBIS-II-DCIS). Intraoperativ sollte eine Präparatradiographie durchgeführt werden und bei radiologisch dichten Rändern sofort nachreseziert werden (LoE 1c-Empfehlung). Werden postoperativ histologische Ränder von <2 mm im Paraffinschnitt gemessen, ist ein Zweiteingriff empfohlen, je nach Situation eine Nachresektion oder eine Mastektomie. Akzeptabel ist ein tumorfreier Rand von <2 mm unter

Umständen dann, wenn dieser auf der Seite zur Haut bzw. Thoraxwand liegt. In den amerikanischen Leitlinien des „National Comprehensive Cancer Network“ (NCCN) werden tumorfreie Resektionsränder von ≥1 mm gefordert [55]. Im Falle eines unzureichenden Zweiteingriffs mit noch tumorbefallenen Rändern oder bei großen Läsionen sollte mastektomiert werden. Auch bei lokalen Rezidiven sollte mastektomiert werden. Ebenso wäre eine erneute Lumpektomie mit anschließender Radiotherapie möglich, was jedoch eine Rezidivrate von über 30% zur Folge hat. Eine axilläre Sentinel-Lymphonodektomie (SLNE) sollte bei DCIS ≥5 cm oder bei DCIS >2,5 cm mit Komedonekrosen bzw. geringem Differenzierungsgrad durchgeführt werden sowie im Falle einer Mastektomie [5]. Ausnahme bilden Entwicklungsländer, wo der Tumor durch fehlendes Mammographiescreening erst sehr spät und in fortgeschrittenem Stadium entdeckt wird und keine Radiotherapie zur Verfügung steht. Dort ist die Mastektomie das Standard-Therapieverfahren bei DCIS [15]. Andere Indikationen für Mastektomie anstatt Lumpektomie sind: zwei oder mehr Läsionen in derselben Brust (Multizentrizität), diffuses Auftreten des Malignoms, positive Ränder nach Lumpektomie, wenn Radiotherapie kontraindiziert ist oder wenn Radiotherapie nicht zur Verfügung steht, bei ausgedehnten DCIS mit zu geringem Resektionsrand im Präparat und wenn Tumor- und Brustgröße ein schlechtes kosmetisches Ergebnis erwarten lassen [15], [56]. Bei schlechtem kosmetischem Ergebnis nach BET profitieren die Frauen womöglich eher von einer Mastektomie mit Brustrekonstruktion [36]. Zweiteingriffe sind zu vermeiden. Sie bergen das Risiko postoperativer Infektionen, schlechter kosmetischer Ergebnisse und führen zu hohen Kosten, da die Patientinnen länger im Krankenhaus verbleiben müssen [57,58].

Daher ist eine intraoperative Randabschätzung von hohem Wert, um Nachresektionen in einer zweiten Operation zu vermeiden [57]. Ziel der BET ist die vollständige Entfernung des Tumors mit negativen Resektionsrändern bei gutem kosmetischem Ergebnis [59]. Nachteil der BET ist die höhere Rate an Zweiteingriffen und Rezidiven im Vergleich zur Mastektomie.

1.6.2 Lumpektomie

Die operative BET des DCIS erfolgt entsprechend der interdisziplinären S3-Leitlinie (Juli 2012) für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms.

Bei der Lumpektomie ist es von hoher Wichtigkeit, die Resektionsränder richtig abzuschätzen, um Resttumorgewebe in der Brust und lokale Rezidive zu vermeiden [60]. Es

gibt bisher keine Einigkeit darüber, was ein adäquater Resektionsrand bei DCIS ist [57]. Der geforderte Sicherheitsabstand wird in der Literatur zwischen 2 und 10 mm diskutiert [7,54]. Auch wenn der optimale Resektionsrand noch nicht definiert ist, sind Tumorzellen direkt am Präparatrand unakzeptabel und führen zu lokalen Rezidiven [61]. Laut AGO-Leitlinien und einigen Studien ist ein histologischer Resektionsrand von 2 mm akzeptiert [5,54]. Die Präparatradiographie ist in der BET von DCIS eine gängige Methode um den Resektionsrand intraoperativ abzuschätzen und um bei dichten oder positiven radiologischen Resektionsrändern intraoperativ nachzuresezieren [5,60,62,63]. Es gibt in der Literatur bisher keine Definition, welcher radiologische Resektionsrand angestrebt werden sollte, um histologisch eine R0-Resektion zu erreichen.

1.6.3 Postoperative Radiotherapie

Laut AGO-Leitlinien wird postoperativ nach BET eine Radiotherapie angeschlossen [5]. In der Literatur war der Nutzen teilweise umstritten, auch auf Grund der Strahlenbelastung und ihrer Nebenwirkungen [64]. Aktuelle Reviews bestätigen den Nutzen einer Radiotherapie um ipsilaterale Rezidive des DCIS zu vermindern. Gleichzeitig zeigten sie keine langzeit-schädigende Wirkung durch die Radiotherapie [65,66]. Eine postoperative Strahlentherapie senkt das Rezidivrisiko von DCIS signifikant um 48%. Die Rate 15 Jahre rezidiv-freies Überleben wurde durch Radiotherapie von 69% auf 82% gesteigert [66]. Nach Julien et al. wurde die 5-Jahres-Inzidenz für das Auftreten eines zweiten nicht-invasiven DCIS durch Radiotherapie von 10,4% auf 7,5% gesenkt, das Auftreten eines invasiven Tumors nach BET von DCIS von 10,5% auf 2,9% ($p=0,055$ und $p<0,001$) [67]. In der Studie von Chan et al. lagen die Rezidivraten höher, ohne Radiotherapie bei 18,6%, mit Radiotherapie bei 11,1% [36]. Bei separater Betrachtung von Resektionsrändern ≤1mm wurde die Rezidivrate durch Radiotherapie von 58% auf 30% gesenkt [7]. In einer anderen Studie wiederum wurde beschrieben, dass Radiotherapie nicht fähig ist unzureichende/inadäquate Resektionsränder von ≤1 mm zu kompensieren [36]. Anhand der Studie NSABP B-17 wurde geschlussfolgert, dass alle Patientinnen Radiotherapie erhalten sollten [68], nach der Studie NSABP B-24 wurde die Behandlung mit Radiotherapie und Tamoxifen nach BET empfohlen [69] und auch ein aktuelles Cochrane-Review kam zu dem Entschluss, dass alle Frauen mit DCIS von einer Radiotherapie nach BET profitieren [70]. Zu beachten ist, dass eine postoperative Radiotherapie keinen Einfluss auf das Überleben hat. Jedoch reduziert sie die Lokalrezidivrate [15] und somit die bei bis zu 43% der Lokalrezidive einhergehenden

invasiven Läsionen, die wiederum metastasieren können und somit Einfluss auf das Überleben haben [40].

1.6.4 Adjuvante endokrine Therapien

Neben adjuvanter Radiotherapie kann auch hormonell therapiert werden. Dazu wird Tamoxifen eingesetzt. Der Nutzen von Tamoxifen und Aromatasehemmern wird momentan in Studien überprüft (IBIS-II-DCIS). In manchen Studien wurde die Wirkung von Tamoxifen bei ER-positiven DCIS bereits nachgewiesen [69,71,72]. ER und PR sind gängige biologische Marker bei Brustkrebs, welche typischerweise in Kernen von Epithelzellen lokalisiert sind. Ihr Vorhandensein ist prädiktiv für das Ansprechen auf Hormontherapien [71,73]. Nachteile der Tamoxifen-Therapie sind das erhöhte Risiko für die Entstehung eines Endometriumkarzinoms, für tiefe Venenthrombose und für Lungenembolien [69].

1.7 PROGNOSE BEI DCIS

Das Risiko an DCIS zu sterben ist sehr gering, da es ein lokal beschränkter Tumor ist, der nicht die Basalmembran durchdringt und somit nicht metastasiert. Die Gefahr liegt darin, dass es ein direkter Vorläufer des invasiven Brustkrebses ist. Wird das DCIS vollständig entfernt, beträgt die 10-Jahres-Überlebensrate bis zu 100% [2]. Rezidive müssen verhindert werden, da bei 43% der Rezidive invasive Anteile enthalten sind [40]. In anderen Studien wird sogar beschrieben, dass bei 50% der Rezidive invasive Anteile vorkommen [58,74,75]. Der größte Risikofaktor für Rezidive ist das Vorhandensein von positiven Rändern nach Tumorresektion [3,15,46,76,77]. Es ist erwiesen, dass der Resektionsrand direkten Einfluss auf das Rezidivrisiko hat [3,7,78], jedoch ist der optimale Randabstand noch umstritten. Bei einem tumorfreien Resektionsrand von ≥10 mm trat in einer Studie von Silverstein et al. innerhalb von 8 Jahren nur bei 5% ein Rezidiv auf [7]. Dahingegen führen inadäquate Resektionsränder vermehrt zu lokalen Rezidiven [7,79]. Das Rezidivrisiko ist erhöht bei Patientinnen mit einem Randstatus nach BET ≤1 mm sowie bei DCIS mit Differenzierungsgrad 3 [36]. Patientinnen mit freien Präparaträndern nach BET haben eine Rezidivrate von 8,1% [36]. Silverstein et al. entwickelten einen Prognose-Index-Wert für die Wahrscheinlichkeit von DCIS-Rezidiven. Die drei wichtigsten Prognosefaktoren sind: Tumorgröße, die histologische Entfernung des Tumors zum Resektionsrand und die pathologische Klassifikation (Kerngrad und Nekrose).

Histologische Tumorgröße, Randstatus und Differenzierungsgrad des DCIS sind unabhängige Prädiktoren für Rezidive [80]. Mit dem Van Nuys Prognostic Index (VNPI) werden die Patientinnen in 3 Gruppen eingeteilt mit verschieden hohem Risiko für ein Lokalrezidiv nach BET. Die Einteilung dient der Therapieentscheidung [80]. DCIS-Patientinnen mit einem Score von 3 oder 4 Punkten können mit alleiniger Resektion behandelt werden (Lumpektomie). Patientinnen mit einem Score von 5, 6 oder 7 haben 17% geringere Rezidivraten bei zusätzlich postoperativ durchgeführter Radiotherapie. Frauen mit einem VNPI-Score von 8 oder 9 zeigen extrem hohe Rezidivraten, unabhängig, ob postoperativ eine Radiotherapie durchgeführt wird oder nicht, weshalb bei ihnen eine Mastektomie als primäre Therapie in Erwägung gezogen werden sollte [80]. Dieser Prognoseindex hat sich in der Praxis jedoch nicht durchgesetzt. Neben der VNPI-Klassifikation nach Silverstein gibt es zahlreiche weitere Klassifikationen, die versuchen das Rezidivrisiko nach BET einzuschätzen und dadurch die Therapie zu individualisieren, wie z.B. das MSKCC-Nomogramm nach Rudloff [81] oder die EPWG (EORTC)- Klassifikation [82]. Alle diese Risiko-Klassifizierungen orientieren sich an klinischen und pathologischen Merkmalen. Momentan wird keine dieser Klassifikationen angewendet, da gemäß aktueller Studien alle Patientinnen von einer BET mit Radiotherapie profitieren [5].

Eine neue Möglichkeit das Rezidivrisiko nach BET von DCIS einzuschätzen, könnte die Genexpressionsanalyse sein. Der DCIS-Rezidiv-Score (Genomic Health, Redwood City, Kalifornien) nutzt zur Risiko-Stratifizierung 12 Gene: 7 krebsrelevante Gene und 5 Referenz-Gene [83]. Dieser Score kann unabhängig von klinischen und pathologischen Merkmalen des DCIS signifikant das 10-Jahres-Rezidivrisiko für DCIS-Rezidive mit oder ohne invasiven Anteil einschätzen [83].

2 Material und Methoden

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Studie an 132 Patientinnen, welche in den Jahren 2009 bis 2011 in der Universitätsfrauenklinik am Klinikum Südstadt Rostock auf Grund eines DCIS operiert wurden. Zunächst wurden aus dem Tumorregister Rostock anonym alle Fälle entnommen, die im Zeitraum vom 01.01.2009 bis zum 31.12.2011 die histologisch gesicherte Diagnose DCIS erhielten.

2.1 EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN

Als Einschlusskriterien wurden definiert:

- Mikrokalk-assoziiertes DCIS
- Brusterhaltende Therapie (BET) als primäre operative Therapie
- Vorhandensein einer Präparatradiographie

Ausschlusskriterien waren:

- Primäre Ablatio mammae
- Invasives Mammakarzinom mit begleitendem DCIS
- DCIS ohne Mikrokalk
- Fehlende Präparatradiographie
- Lobuläre Neoplasien

Aus diesem Grund schieden von den 132 Frauen 41 aus der weiteren Analyse aus. Bei 13 Patientinnen erfolgte primär eine Ablatio mammae und bei 28 Patientinnen wurde eine Präparatsonographie anstelle der Präparatradiographie durchgeführt, da das DCIS nicht mit Mikrokalk assoziiert war. Somit gingen in die genaueren Betrachtungen 91 mit Mikrokalk assoziierte DCIS-Fälle ein, die primär brusterhaltend therapiert wurden.

2.2 PATIENTENDATEN

Alle aus den Krankenakten entnommenen Daten wurden anonymisiert in einer Tabelle (Microsoft Excel) geordnet und zusammengefasst.
Aus den Patientenakten wurden folgende Angaben entnommen:

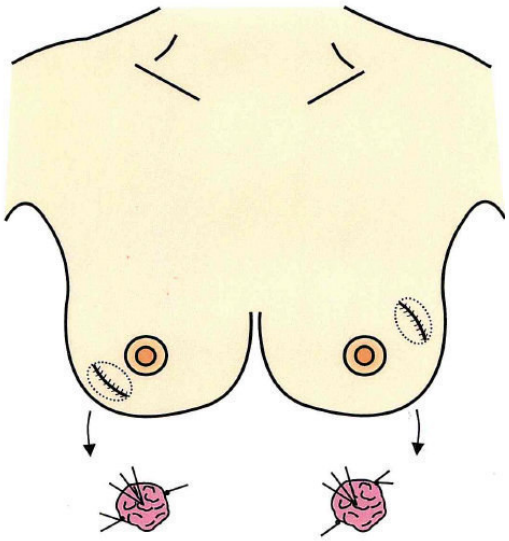
- Alter bei Diagnosestellung
- Lokalisation des Mikrokalks in der Brust
- Durchführung einer präoperativen Biopsie
- Vorhandensein von Restkalk nach Biopsie
- DCIS-Größe
- Differenzierungsgrad
- Vorhandensein von Komedonekrosen
- Östrogenrezeptor- und Progesteronrezeptorstatus
- Geringster DCIS-Abstand zum Resektionsrand
- Sofortige Nachresektion bei dichten Resektionsrändern
- Eventuelle Zweiteingriffe

2.3 PRÄOPERATIVE DIAGNOSESICHERUNG

Bei den 91 Patientinnen ergab sich die Verdachtsdiagnose DCIS durch Mammographie. Nachdem bei einer mammographischen Untersuchung ein pathologischer Befund bzw. Mikrokalk detektiert wurde, erfolgte, wenn möglich, eine minimal-invasive Diagnosesicherung durch stereotaktische Vakuumbiopsie. War nach der Biopsie kein Kalk mehr vorhanden, wurde die Biopsiehöhle mit einem Clip markiert. Die Bioptate wurden durch die Partnerschaft der Fachärzte für Pathologie am Klinikum Südstadt histologisch untersucht und entsprechend der Biopsat-Klassifikation (B-Klassifikation) bewertet.
Der Mammographie-Befund wurde mit Hilfe von BI-RADS® = "Breast Imaging Report and Data System“ klassifiziert.

2.4 OPERATIVE THERAPIE

Die brusterhaltende operative Therapie des DCIS erfolgte entsprechend der interdisziplinären S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Nach mammographischer Lokalisation erfolgte die präoperative Drahtmarkierung. Bei Z. n. minimal-invasiver Biopsie erfolgte die Drahtmarkierung sonographisch. Bei nicht sonographisch detektierbarem Befund wurde die Drahtmarkierung stereotaktisch durchgeführt. Anschließend erfolgten Mammographie-Aufnahmen in zwei Ebenen (Abb. 2-2). Es folgte die brusterhaltende Segmentresektion mit Orientierung an der präoperativ bestimmten Lokalisation und mit Hilfe der Größeneinschätzung durch die Mammographie. Bei der Segmentresektion wird das gesamte Brustgewebe vom Unterhautfettgewebe bis zur Faszie des M. pectoralis major entnommen, weshalb bei der Präparatradiographie auf die zweite Ebene verzichtet werden kann. Das Präparat wurde nun fadenmarkiert (Abb. 2-1) und in die Radiologie-Abteilung zur Präparatradiographie geschickt.



<u>Seitenangabe</u>

1 Faden = mamillenwärts

2 Fäden = peripher

3 Fäden = hautwärts (ventral)

Abb. 2-1: Schema zur Markierung des BET-Präparates

2.5 PRÄPARATRADIOGRAPHIE

In der Abteilung für Radiologie wurde das Präparat ausgerichtet und entsprechend der Fadenmarkierung im ventrodorsalen Strahlengang mit manueller Kompression geröntgt (analoges Mammographiegerät der Firma GE[Diamond] mit Speicherfolien und Belichtungsautomatik) (Abb. 2-2). Die Speicherung der Aufnahmen erfolgte im RIS/PACS. Die Bilder der Präparatradiographie wurden mit den vorherigen mammographischen

Aufnahmen verglichen. Somit wurde überprüft, ob das Präparat die in der Mammographie gesehene Läsion enthält, wo diese Läsion im entnommenen Präparat lokalisiert ist, ob der Kalk randständig ist und in welche Richtung gegebenenfalls nachreseziert werden muss. Der Operateur wurde sofort telefonisch über das Ergebnis der Präparatradiographie informiert. Bei nicht vollständig entferntem bzw. randständigem Mikrokalk erfolgte eine Nachresektion.

Ein wesentlicher Bestandteil der Studie war der verblindete Review der im PACS gespeicherten Mammographien und Präparatradiographien (Abb. 2.2) im Beisein einer Gynäkologin mit Fachkunde Mammographie (A. Stachs). Die Ausdehnung des Mikrokalks, die Art der Verkalkungen (amorph, polymorph, ausgussförmig), das Ausbreitungsmuster (gruppiert, segmental/linear) sowie die mammographische Größe wurden mit Hilfe der mammographischen Bilder beurteilt. Des Weiteren erfolgte die Ausmessung des radiologischen Resektionsrandes in der jeweiligen Präparatradiographie.

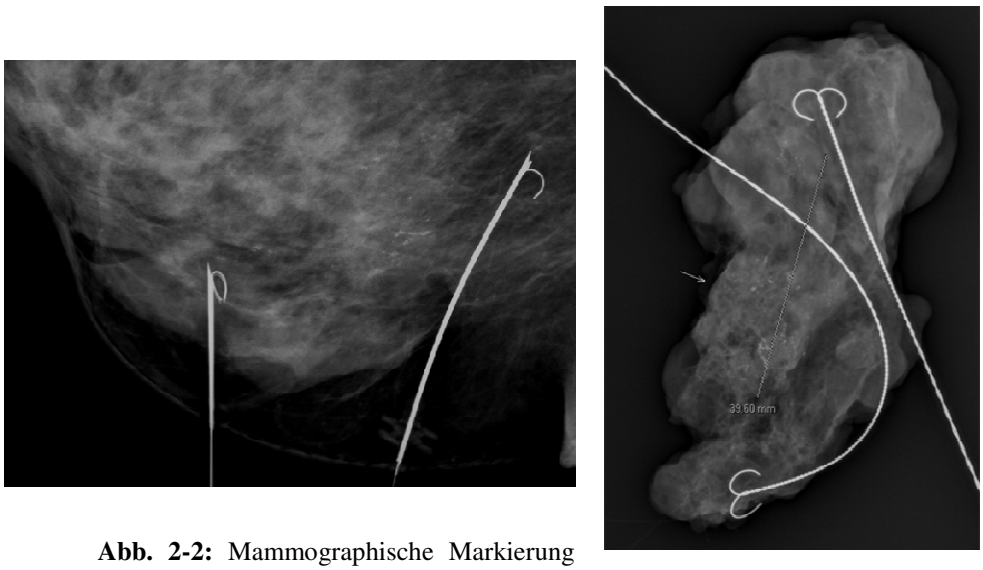


Abb. 2-2: Mammographische Markierung des segmentalen Mikrokalkareals sowie die dazugehörige Präparatradiographie. Der Pfeil kennzeichnet den geringsten Abstand des Kalkes vom Resektionsrand

2.6 PATHOLOGISCHE AUFARBEITUNG DES RESEKTATES

In der Pathologie wurde das entsprechend der Fadenmarkierung ausgerichtete Präparat nach Fixierung in 4% Formalin über minimal 6 Stunden und maximal 48 Stunden tuschemarkiert und histologisch aufgearbeitet. Entsprechend der S3-Leitlinien wurde das Präparat vertikal zur Längsachse lamelliert und komplett eingebettet [44]. Es wurde die DCIS-Größe, von der wir die jeweils größte Ausdehnung für die Berechnungen nutzten, sowie der Differenzierungsgrad bestimmt und das Vorhandensein von Komedonekrosen sowie der Hormonrezeptorstatus untersucht. Die Bestimmung des Hormonrezeptorstatus erfolgte immunhistologisch und die Einteilung in postitiv und negativ anhand des Zellanteils, welcher den entsprechenden Hormonrezeptor nachwies. Der Differenzierungsgrad des DCIS wurde nach den Richtlinien der WHO bestimmt. Schließlich wurde mikroskopisch der DCIS-Randabstand gemessen und anhand dessen das OP-Ergebnis in R1 und R0 eingeteilt. Ein Resektionsrand von <2 mm wurde als R1 definiert und Ränder ≥2 mm als R0. Je nach OP-Ergebnis wurde das weitere Vorgehen entschieden und teilweise ein Zweiteingriff durchgeführt. In der vorliegenden Studie wurden nur erforderliche Zweiteingriffe betrachtet. Folgeverläufe und Rezidive wurden außen vor gelassen.

2.7 STATISTISCHE AUSWERTUNG

Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS 20.0 (IBM Ehningen, Deutschland). Häufigkeiten, deskriptive Statistik, Kreuztabellen, Korrelationen sowie univariate und multivariate Regression wurden statistisch erfasst und in Diagrammen des SPSS-Programms dargestellt. Zur Testung der Signifikanz wurde je nach Merkmal der exakteste Test verwendet. Bei gruppierten Merkmalen, die mit Kreuztabellen analysiert wurden, wurde der Chi-Quadrat-Test nach Pearson genutzt, bei Vierfeldertafeln der genauere Wert nach Fischer (markiert mit *), bei metrischen Merkmalen nichtparametrische Tests, d.h. bei zwei unabhängigen Stichproben der Mann-Whitney-U-Test (markiert mit **) und bei mehreren unabhängigen Stichproben der Kruskal-Wallis-H-Test (markiert mit ***). Bei der univariaten

logistischen Regression wurde das Odds Ratio ermittelt, indem der Merkmalsparameter, der tendenziell eher eine R1-Resektion hervorruft, ins Verhältnis mit dem risikoärmeren Merkmalsparameter gestellt wurde. Alle Merkmale, die in der univariaten Analyse einen Signifikanzwert von $p<0,1$ erreichten, wurden in die multivariate logistische Regression miteinbezogen.

3 Ergebnisse

3.1 PATIENTENCHARAKTERISTIKA

3.1.1 Patientenübersicht

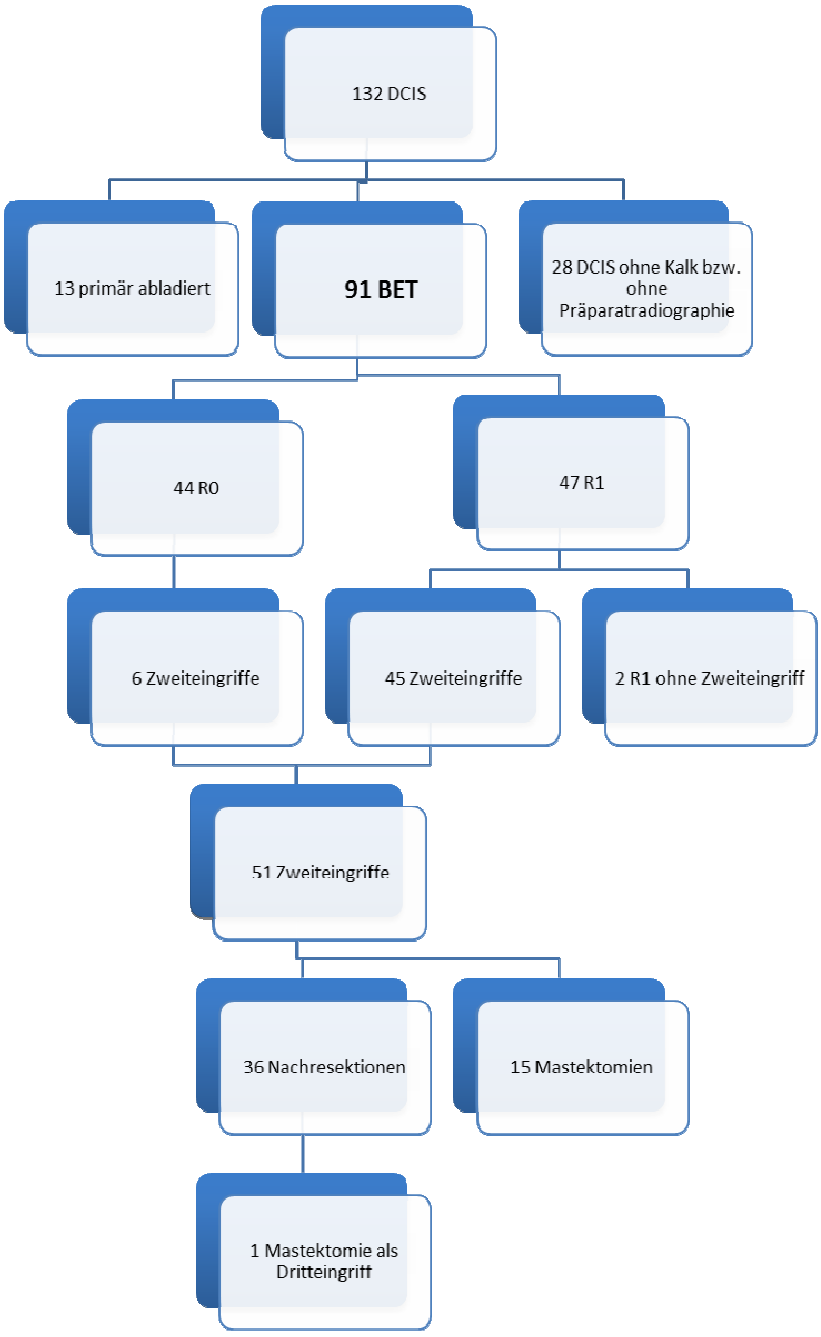


Abb. 3-1: Patientenübersicht

Von den 91 DCIS-Fällen, die mit BET behandelt wurden, wiesen 47 (51,6%) der Präparate einen histologischen Resektionsrand von <2 mm auf, was in der vorliegenden Studie als R1-Resektion definiert wurde (Abb. 3-1). Bei 12 dieser 47 R1-Resektionen war nach Präparatradiographie intraoperativ sofort nachreseziert worden. Die restlichen 44 Frauen wurden mit einem Resektionsrand von ≥2 mm (R0) erfolgreich brusterhaltend operiert. Ein Zweiteingriff wurde bei 51 (56%) Patientinnen durchgeführt, obwohl nur bei 47 Patientinnen eine R1-Resektion vorzufinden war. Zwei Patientinnen mit R1-Resektion wurden nicht erneut operiert. Dahingegen wurden sechs Patientinnen mit R0-Ergebnis ein zweites Mal operiert (Tab. 3-1, Abb. 3-1). Drei von diesen sechs erhielten eine Mastektomie. Eine Patientin wurde mastektomiert, obwohl sie einen Resektionsrand von 10 mm aufwies. Bei ihr wurde sich einvernehmlich, auf Grund ihres jungen Alters von 35 Jahren und der DCIS-Größe, für eine Mastektomie entschieden. Eine zweite Patientin mit R0-Ergebnis wurde im Zweiteingriff mastektomiert, da beim Ersteingriff eine zweite Kalkgruppe entdeckt wurde. Diese wurde zwar während des ersten Eingriffs durch eine Nachresektion entfernt, auf Grund des multizentrischen DCIS und des Alters von 44 Jahren wurde die Patientin schließlich jedoch mastektomiert. Auch bei einer weiteren Frau wurde die Brust aufgrund eines multizentrischen DCIS als Zweiteingriff abladiert. Bei den 3 restlichen Patientinnen mit R0-Ergebnis wurde als Zweiteingriff eine Nachresektion durchgeführt. Alle drei wiesen nach dem Ersteingriff einen DCIS-Randabstand von 2 mm auf, weshalb auf Grund des knappen Abstandes ein Zweiteingriff empfohlen wurde. Eine der Patientinnen erhielt zuzüglich eine SLNE.

Dahingegen wurden zwei Patientinnen mit R1-Ergebnis nicht erneut operiert. Eine 74jährige Patientin erhielt auf Grund ihres Pankreas-Tumors keinen Zweiteingriff. Die andere 65jährige Patientin wollte keinen weiteren operativen Eingriff mehr und entschied sich für eine alleinige Radiotherapie.

Bei den 51 Zweiteingriffen handelte es sich bei 15 um eine Mastektomie (29,4%). Hinzu kommt eine 16. Mastektomie, die als Dritteingriff durchgeführt wurde, zu der sich eine Frau trotz eines erfolgreichen Zweiteingriffs entschied. Neben den 15 Mastektomien wurde bei 36 der 51 Zweiteingriffe eine Nachresektion durchgeführt. Bei 22 der 51 Frauen mit Zweiteingriff (43,1%) wurde Resttumorgewebe gefunden. Bei den restlichen 29 Zweiteingriffen konnte kein DCIS mehr nachgewiesen werden.

OP-Ergebnis	Anzahl	Zweiteingriff	Kein Zweiteingriff
R0	44	6	38
R1	47	45	2
Gesamt	91	51	40

Tab 3-1: OP-Ergebnisse nach Ersteingriff und folgende Zweiteingriffe

Weitere Patienten-Charakteristika mit dem jeweiligen Anteil an R1-Resektionen sind in Tab. 3-2 aufgeführt. Die DCIS-Größe, das Vorhandensein von Komedonekrosen, der Progesteronrezeptorstatus, die mammographische Tumorgröße sowie der radiologische Resektionsrand erwiesen sich in Bezug auf das OP-Ergebnis als statistisch signifikant. In den folgenden Abschnitten werden zu den einzelnen Merkmalen weitere Ergebnisse aufgeführt.

Patienten-Merkmal n = 91	n (%)	R0-Resektion n = 44	R1-Resektion (<2 mm) n = 47	R1-Anteil %	p-Wert
Alter					1,0*
<50 Jahre	19 (20,9)	9	10	52,6	
≥50 Jahre	72 (79,1)	35	37	51,4	
Durchschnittsalter	57,7	57,5	57,9		
DCIS-Größe					< 0,001**
≤20 mm	45 (49,5)	36	9	20	
>20 mm	46 (50,5)	8	38	82,6	
Differenzierungsgrad					0,079
1	15 (16,5)	10	5	33,3	
2	39 (42,9)	21	18	46,1	
3	37 (40,7)	13	24	64,9	
Komedonekrosen					0,016*
Vorhanden	67 (73,6)	37	40	59,7	
Nicht vorhanden	24 (26,4)	17	7	29,2	
Östrogenrezeptor					0,097*
positiv	78/88 (88,6)	39	39	80	
negativ	10/88 (11,4)	2	8	50	
Progesteronrezeptor					0,029*
positiv	65/88 (73,9)	35	30	46,2	
negativ	23/88 (26,1)	6	17	73,9	
Lokalisation					0,174
Kraniolateral	47 (51,6)	20	27	57,5	
Kraniomedial	4 (4,4)	2	2	50,0	
Kaudolateral	9 (9,9)	6	3	33,3	
Kaudomedial	9 (9,9)	2	7	77,8	
Zentral	22 (24,2)	14	8	36,4	
Präoperative Sicherung					0,798*
Ja	72 (79,1)	34	38	52,8	
Nein	19 (20,9)	10	9	47,4	
Restkalk nach Biopsie					0,768*
Ja	78 (85,7)	37	41	52,6	
Nein	13 (14,3)	7	6	46,2	
Kalkart					0,903
Polymorph	64 (70,3)	30	34	53,1	

Amorph Ausgussförmig/duktal	8 (8,8) 19 (20,9)	4 10	4 9	50,0 47,4	
Verteilungsmuster Gruppiert Segmental	 48 (52,7) 43 (47,3)	 28 16	 20 27	 41,7 62,8	0,059*
Mammographische Größe ≤20 Fmm >20 Fmm	 55 (60,4) 36 (39,6)	 33 11	 22 25	 40,0 69,4	0,005**
Radiolog. Resektionsrand <2 Fmm 2-5 Fmm 6-10 Fmm >10 Fmm	 37 (40,7) 25 (27,5) 20 (22) 9 (9,9)	 13 11 13 7	 24 14 7 2	 64,9 56,0 35,0 22,2	0,013**
Sofortige Nachresektion Ja nein	 24 (26,4) 67 (73,6)	 12 32	 12 35	 50,0 52,2	1.000*

Tab 3-2: Patienten-Charakteristika

3.1.2 Lebensalter bei Diagnosestellung

Das Durchschnittsalter der 91 untersuchten Frauen lag bei 57,7 Jahren (34-81 Jahre). Bei der weiteren statistischen Auswertung wurde das Diagnosealter in zwei Gruppen unterteilt: ≤50 Jahre sowie >50 Jahre (Tab. 3-2). 19 der 91 Frauen (20,9%) waren 50 Jahre oder jünger. Von ihnen wurden 10 Frauen (52,6%) R1-reseziert. Bei den 72 älteren Patientinnen trat bei 37 (51,4%) eine R1-Resektion auf. Das Ergebnis ist nicht statistisch signifikant (p=0,923). Bei den R0-Resektionen lag der Altersdurchschnitt bei 57,5 Jahren (35-76), bei den R1-Resektionen bei 57,9 Jahren (34-81).

3.1.3 Histologische DCIS-Größe

Der Mittelwert der histologischen Größe der 91 DCIS betrug 24,2 mm (3-66 mm). Zur weiteren statistischen Auswertung wurden die verschiedenen DCIS in vier Gruppen unterteilt: ≤10 mm (24,2%), 11-20 mm (25,3%), 21-30 mm (20,9%) und >30 mm (29,7%). Es zeigte sich, dass bei großen DCIS als OP-Ergebnis signifikant häufiger R1 auftritt als bei kleinen DCIS, wie Abb. 3-2 sowie Tab. 3-2 zu entnehmen ist (p<0,001). Es besteht eine positive Korrelation zwischen Tumorgröße und Anzahl der R1-Resektionen. Von den 22 Frauen mit einem DCIS ≤10 mm sind zwei (9,1%) R1-reseziert worden. Von 23 Patientinnen mit einem DCIS zwischen 11 und 20 mm wurden sieben (30,4%) R1- reseziert. Bei 19 DCIS mit einer Größe zwischen 21 und 30 mm zeigten 14 (73,7%) als Ergebnis R1 und bei den 27 Fällen mit einem DCIS >30 mm sind 24 (88,9%) R1- reseziert worden. Der p-Wert im Mann-Whitney-U-Test betrug <0,001.

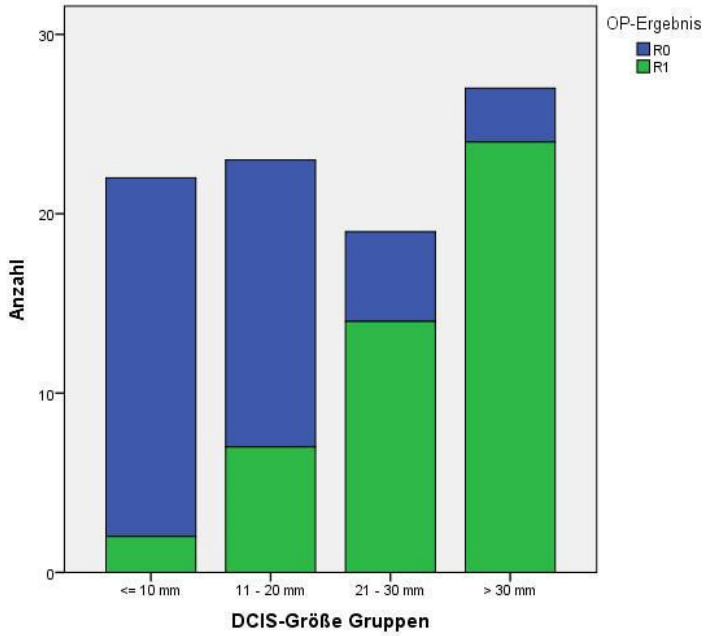


Abb. 3-2: Histologische DCIS-Größe in Gruppen und OP-Ergebnis

In den Analysen zeigte sich besonders ab einer DCIS-Größe von 20 mm ein deutlicher Anstieg der R1-Resektionen. Über 75% der R1-Resektionen hatten eine Tumorgröße von mehr als 20 mm. Die R0-Resektionen wurden hingegen zu mehr als 75% bei DCIS-Größen ≤20 mm erreicht (Abb. 3-3).

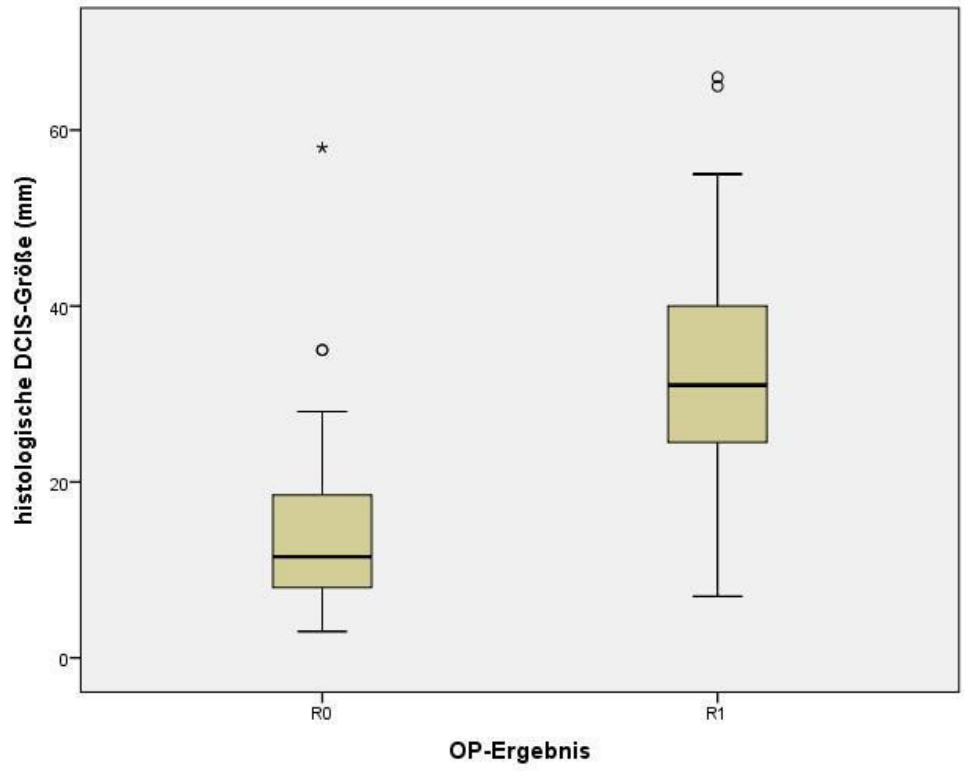


Abb. 3-3: Boxplot-Diagramm: histologische DCIS-Größe und OP-Ergebnis

Der Median der histologischen DCIS-Größe bei den R1-Resektionen lag bei 31,0 mm bei den R0-Resektionen bei nur 11,5 mm.

3.1.4 Differenzierungsgrad

Bei den 91 Patientinnen war das DCIS in 15 Fällen (16,5%) gut differenziert (low-grade), bei 39 der Frauen (42,7%) intermediär (intermediate-grade) und bei 37 Patientinnen (40,7%) gering differenziert (high-grade) (Tab. 3-2). Von den 15 low-grade DCIS wurden 5 (33,3%) R1-reseziert, von den 39 intermediate-grade DCIS 18 (46,2%) und von den 37 high-grade Tumoren wurden 24 (64,9%) R1-reseziert. Die Unterschiede sind jedoch nicht statistisch signifikant (p=0,079), (Abb. 3-4, Tab. 3-2). Es besteht eine positive Korrelation von Differenzierungsgrad und DCIS-Größe. Große DCIS waren signifikant häufiger mit einem high-grade DCIS assoziiert als kleinere DCIS (p=0,028***).

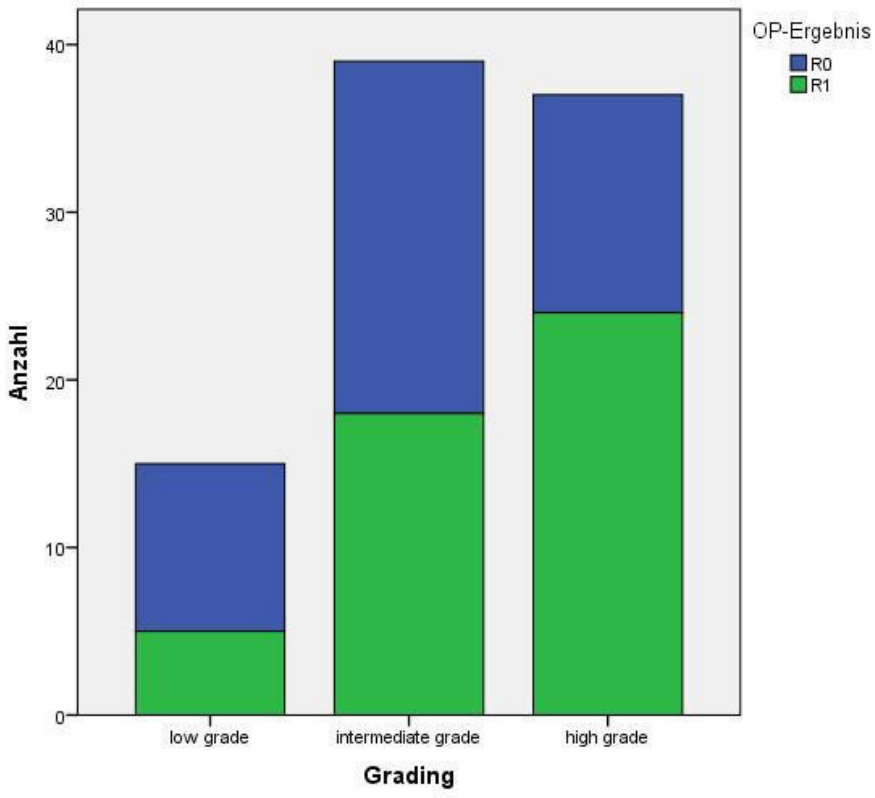


Abb. 3-4: Differenzierungsgrad und OP-Ergebnis

3.1.5 Komedonekrosen

Von den 91 DCIS wiesen 67 (73,6%) Komedonekrosen auf. Bei vorhandenen Komedonekrosen traten häufiger R1-Resektionen auf (Abb. 3-5, Tab. 3-2). Von den 67 DCIS mit Komedonekrosen wurden 40 (59,7%) R1-reseziert, von den 24 DCIS-Patientinnen ohne

Komedonekrosen 7 (29,2%). Es besteht eine positive Korrelation zwischen Komedonekrosen und R1-Resektionen. Der p-Wert nach Fischer beträgt 0,016.

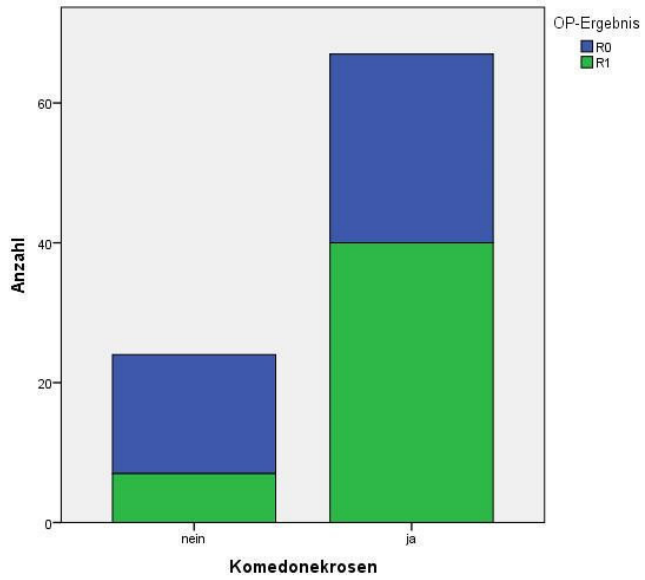


Abb. 3-5: Vorhandensein von Komedonekrosen und OP-Ergebnis

3.1.6 Östrogenrezeptor

Im Gesamtkollektiv konnte bei drei Frauen der Hormonrezeptorstatus nicht getestet werden, da nicht genügend entnommenes Brustgewebe vorhanden war. Von den restlichen 88 Patientinnen wiesen 78 (88,6%) einen positiven ER-Status auf. Von den 10 DCIS mit negativem ER-Status wurden 80% R1-reseziert, bei den 78 ER-positiven Tumoren waren es 50% (Abb. 3-6, Tab. 3-2). Somit besteht eine negative Korrelation zwischen ER-Status und OP-Ergebnis, jedoch ohne statistische Signifikanz (p=0,097*).

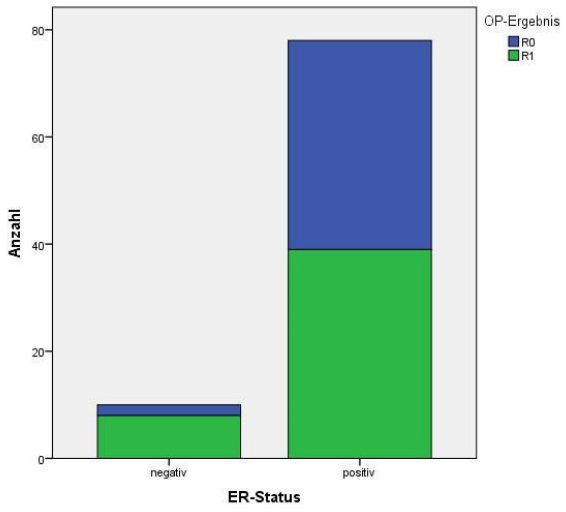


Abb. 3-6: ER-Status und OP-Ergebnis

3.1.7 Progesteronrezeptor

Von den 88 Präparaten, bei denen der Hormonrezeptorstatus untersucht werden konnte, wiesen 65 (73,9%) einen positiven PR-Status auf, 23 Frauen (26,1%) waren PR-negativ. Der Zusammenhang zwischen PR-Status und OP-Ergebnis war, im Gegenteil zum ER-Status, statistisch signifikant (p=0,029* nach Fischer). Bei einem negativen PR-Status traten signifikant häufiger R1-Resektionen auf. Von den 23 Patientinnen mit einem negativen PR-Status hatten 73,9% eine R1-Resektion. Bei den 65 Frauen mit PR-positivem DCIS waren es 46,2%. Es zeigt sich somit auch zwischen PR-Status und OP-Ergebnis eine negative Korrelation (Abb. 3-7, Tab. 3-2).

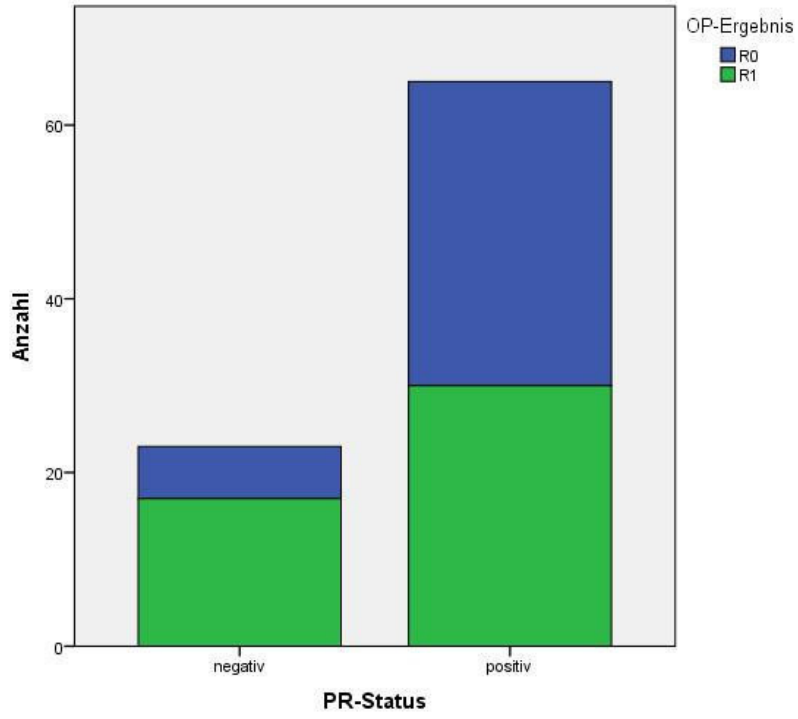


Abb. 3-7: PR-Status und OP-Ergebnis

3.1.8 Lokalisation des DCIS in der Brust

Zur Beschreibung der Tumorlage wurde die Brust in 5 Abschnitte unterteilt: kraniolateral, kraniomedial, kaudolateral, kaudomedial sowie zentral. Am häufigsten, nämlich bei 47 Patientinnen (51,6%), trat das DCIS im kraniolateralen Bereich der Brust auf. Zentral war das DCIS bei 22 Frauen (24,2%) lokalisiert. Jeweils bei 9 Frauen (9,9%) befand sich das DCIS im kaudomedialen bzw. kaudolateralen Brustabschnitt und bei 4 Patientinnen (4,4%) im kraniomedialen Bereich der Brust (Abb. 3-8, Tab. 3-2).

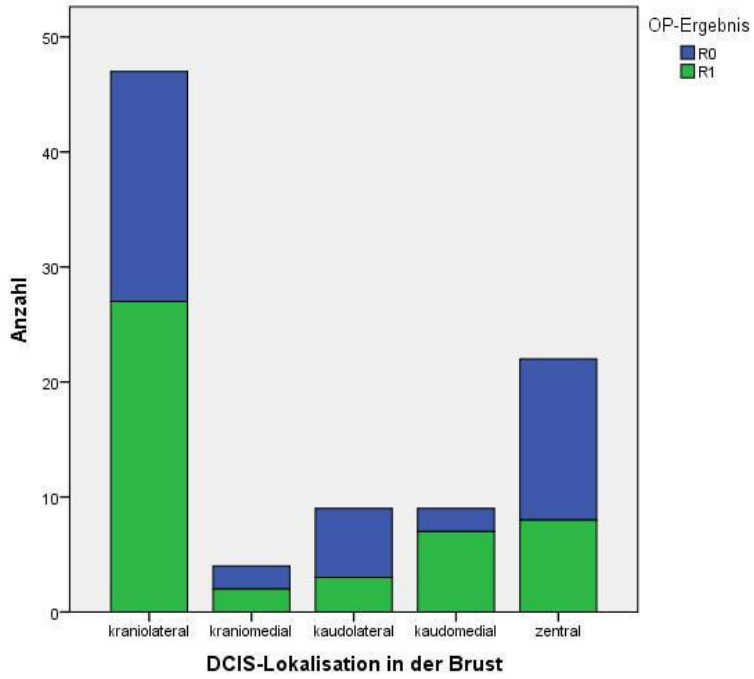


Abb. 3-8: DCIS-Lokalisation in der Brust und OP-Ergebnis

Bei den neun kaudomedialen DCIS gab es die größte R1-Rate von 77,8%. Es folgte kraniolateral, mit 27 von 47 (57,4%) R1-Resektionen und kraniomedial mit zwei von vier (50%) R1-Resektionen. Zentral lokalisiert wurden acht von 22 DCIS (36,4%) R1-reseziert und schließlich kaudolateral, wo drei von neun (33,3 %) Patientinnen R1–reseziert wurden. Somit sind im kranialen und medialen Bereich höhere R1-Raten zu finden als zentral und kaudolateral. Die Unterschiede sind jedoch nicht statistisch signifikant (p=0,174). Die Reihenfolge der R1-Raten bezogen auf die Brustlokalisation ist wie folgt: kaudomedial > kraniolateral > kraniomedial > zentral > kaudolateral.

3.2 RADIOLOGISCHE CHARAKTERISTIKA

3.2.1 Präoperative Sicherung

Im vorliegenden Gesamtkollektiv wurden 72 der 91 Herdbefunde präoperativ biopsiert, wobei das Ergebnis in 59 Fällen B5a ergab, in 3 Fällen B4, bei 10 Frauen B3. Bei 19 Patientinnen wurde keine bioptische Sicherung durchgeführt. Grund dafür war die ungünstige Lage der Kalkgruppe (Kutisnähe, Thoraxwandnähe, gefäßnahe Lage). Die präoperative Sicherung hatte in der aktuellen Studie keinen Einfluss auf das OP-Ergebnis. Fand eine Sicherung statt, gab es

in 52,8% eine R1-Resektion, ohne bioptische Sicherung in 47,4%. Es zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied (p=0,798*) (Tab. 3-2).

3.2.2 Restkalk nach präoperativer Sicherung durch Biopsie

Bei 13 der 72 präoperativ biopsierten Frauen war anschließend kein Mikrokalk mehr in der Brust vorhanden, sodass die Biopsiehöhle mit einem Clip markiert wurde. Bei den 59 Frauen, die nach der Biopsie noch Restkalk in der Brust aufwiesen, wurden 54,2% R1-reseziert. Nimmt man die nicht biopsierten Frauen hinzu, sind es 78 Patientinnen, die vor der Operation noch Mikrokalk in der Brust aufwiesen. Von ihnen wurden 52,6% R1-reseziert. Die 13 Clip-markierten Patientinnen ohne Restkalk wurden zu 46,2% R1-reseziert (Abb. 3-9), (Tab. 3-2). Für dieses Ergebnis zeigte sich keine statistische Signifikanz (p=0,768*).

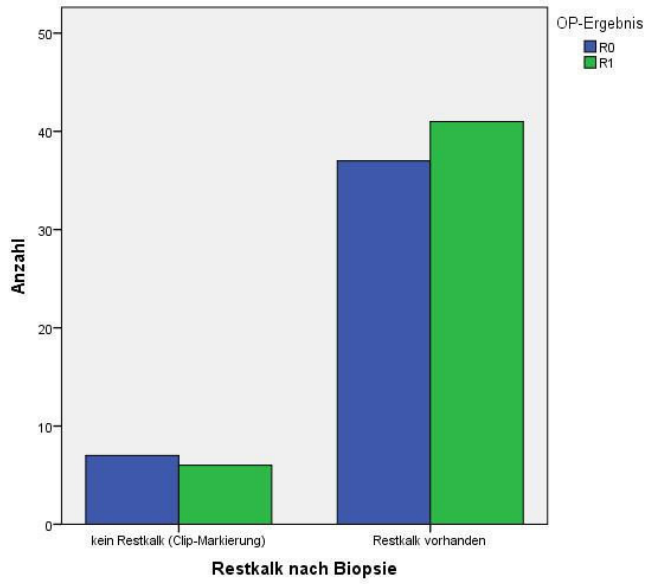


Abb. 3-9: Restkalk nach präoperativer Biopsie und OP-Ergebnis

3.2.3 Art der Verkalkung

Bei den Verkalkungen in der Brust unterscheidet man typisch gutartige Verkalkungen von mittelgradig suspekten Verkalkungen sowie Verkalkungen, die mit höherer Wahrscheinlichkeit mit Malignomen assoziiert sind. In der Studie enthielten 8 der 91 DCIS (8,8%) in den Mammographien amorphen Kalk, eine mittelgradig suspekte Verkalkung. Bei 19 Frauen (20,9%) befand sich ausgussförmiger Kalk in der Brust und bei 64 Fällen (70,3%) polymorpher Kalk, beides Kalk, der mit höherer Wahrscheinlichkeit auf Malignität deutet. Das OP-Ergebnis ergab bei allen drei Verkalkungsarten zu etwa 50% R1 bzw. R0. Bei den 64

DCIS mit polymorphem Kalk wurden 34 Patientinnen R1-reseziert (53,1%), bei 8 Patientinnen mit amorphem Kalk 4 Frauen (50%) und bei 19 Frauen mit ausgussförmigem Kalk 9 (47,4%). Das Ergebnis ist nicht statistisch signifikant (p=0,903) (Tab. 3-2).

3.2.4 Kalk-Verteilungsmuster

Der Mikrokalk in der Brust kann verschieden angeordnet sein. Man unterscheidet insgesamt folgende Verteilungsmuster: gruppiert, linear, segmental, regional sowie disseminiert. Bei den 91 Patientinnen der Studie hatten 48 (52,7%) ein gruppiertes Verteilungsmuster und 43 (47,3%) ein segmentales/lineares Ausbreitungsmuster (Tab. 3-2). 62,8% der DCIS mit segmentaler Kalkausbreitung wurden R1-reseziert. Bei den DCIS mit gruppierten Kalkgruppen waren es 41,7%. In Abb. 3-10 ist die Verteilung von R1- bzw. R0-Resektionen bei entsprechendem Kalk-Ausbreitungsmuster zu sehen (p=0,059*).

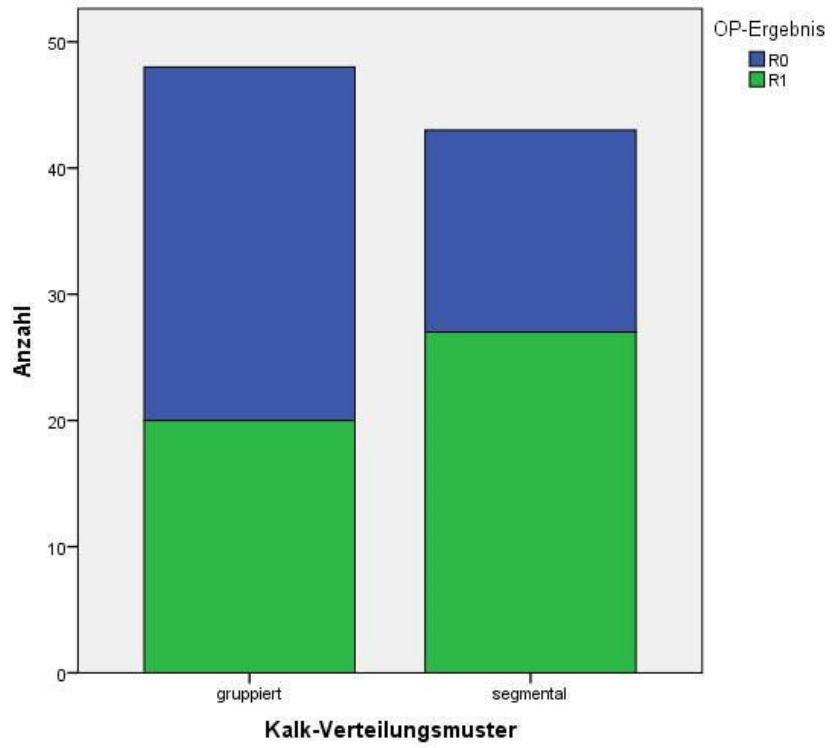


Abb. 3-10: Kalk-Verteilungsmuster und OP-Ergebnis

3.2.5 Mammographische DCIS-Größe

Der Mittelwert der mammographischen Größe betrug 22,62 Fmm (5–86 Fmm). Die Ausdehnung der Kalkareale wurde in vier Gruppen eingeteilt, deren Häufigkeitsverteilung in Abb. 3-11 zu sehen ist.

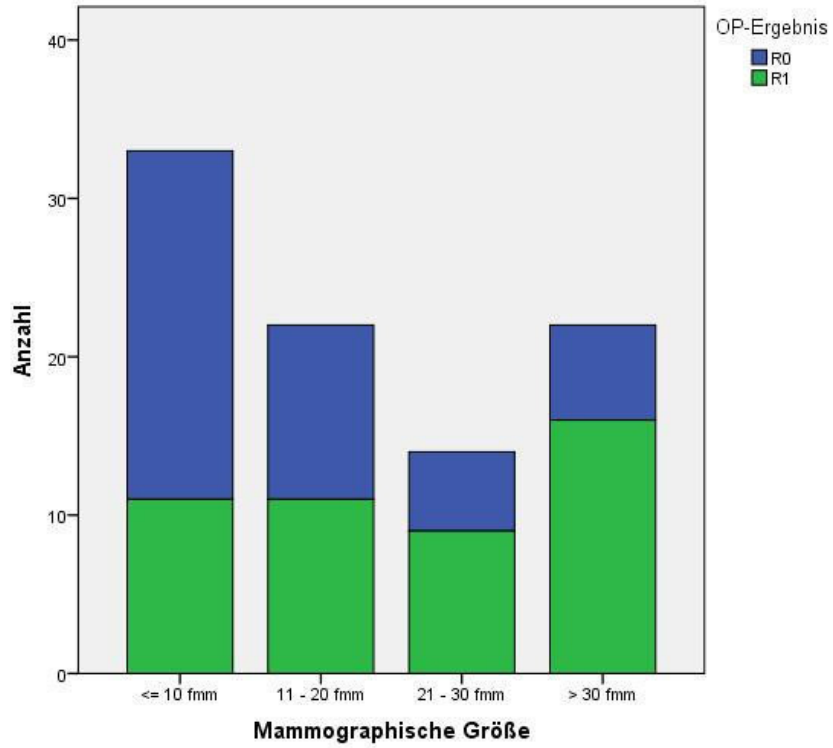


Abb. 3-11: Größenausdehnung des Mikrokalks in der erkrankten Brust und OP-Ergebnisse

Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Größe des Mikrokalkareals und dem OP-Ergebnis. Bei den 33 DCIS mit einer Kalkausdehnung ≤10 Fmm wurden 11 (33,3%) R1-reseziert, bei den 22 Frauen mit einer Mikrokalkausdehnung zwischen 11 und 20 Fmm gab es 11 (50%) R1-Resektionen, bei den 14 Patientinnen mit einer Kalkausdehnung zwischen 21 und 30 Fmm gab es 9 (64,3%) R1-Resektionen und bei den 22 DCIS mit einem Kalkareal von >30 Fmm wurden 16 (72,7%) R1-reseziert (p=0,005**). 75% der R0-Resektionen wiesen eine mammographische Größe von ≤20 Fmm auf (Tab. 3-2, Abb. 3-12). Jedoch ist im Boxplot im Bereich der DCIS, die radiologisch ≤20 Fmm maßen, eine hohe Überlappung von R0 und R1-Resektionen zu beobachten. 69,4% der DCIS mit radiologischer Ausdehnung von >20 Fmm wurden R1-reseziert, bei den DCIS ≤20 Fmm 40% (Tab. 3-2).

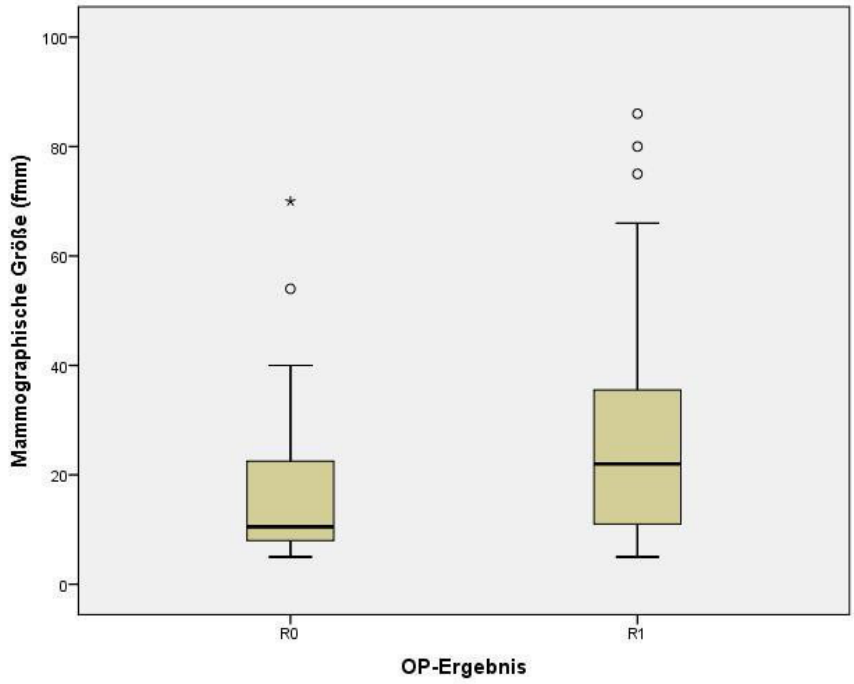


Abb. 3-12: Boxplot-Diagramm: mammographische Größe und OP-Ergebnisse

3.3 OPERATIVE FAKTOREN

3.3.1 Intraoperative Präparatradiographie: radiologische Resektionsränder

Der radiologische Resektionsrand reichte von 0 Fmm bis 19 Fmm und betrug im Mittel 4,01 Fmm bei einer Standardabweichung von 4,411. Zur statistischen Auswertung wurden die radiologischen Resektionsränder in vier Gruppen unterteilt: <2 Fmm, 2-5 Fmm, 6-10 Fmm, >10 Fmm. Bei 9 Patientinnen (9,9%) betrug der Abstand mehr als 10 Fmm, bei 20 Patientinnen (22%) lag er zwischen 6 und 10 Fmm, 25 Frauen (27,5%) hatten einen Kalk-Randabstand von 2 bis 5 Fmm und bei den restlichen 37 Fällen (40,7%) war der Kalk-Randabstand <2 Fmm.

Der Zusammenhang zwischen Kalk-Randabstand und OP-Ergebnis ist statistisch signifikant (p=0,013**). Bei den 37 DCIS mit einem Kalk-Randabstand von weniger als 2 Fmm war das OP-Ergebnis bei 24 Frauen (64,9%) R1, bei einem Kalkrandabstand von 2-5 Fmm trat zu 56% ein R1-Ergebnis auf, bei einem Kalk-Randabstand von 6-10 Fmm waren es 35% und betrug der radiologische Resektionsrand mehr als 10 Fmm, wurden 22,2% R1-reseziert (Abb. 3-13, Tab. 3-2).

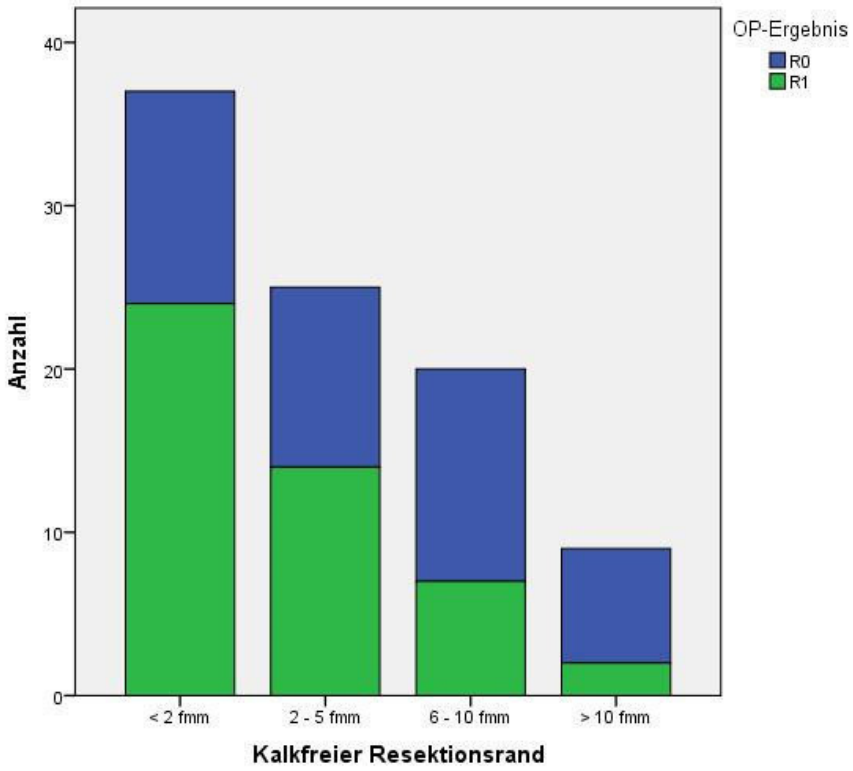


Abb. 3-13: Kalkfreier Resektionsrand und OP-Ergebnis

Je größer der kalkfreie Resektionsrand des Präparates gemessen wurde, umso geringer war die R1-Rate (Tab. 3-2). Es besteht folglich eine negative Korrelation zwischen den beiden Merkmalen. In Abb. 3-14 ist erkennbar, dass mehr als 75% der R1-Resektionen einen kalkfreien Resektionsrand von ≤5 Fmm aufwiesen. Genau berechnet waren es 80,9%. Der Median des Kalk-Randabstandes betrug bei R0-Resektion 4,5 Fmm (1-19 Fmm) und bei R1-Resektion 1 Fmm (0-14 Fmm). Im Boxplot ist im Bereich des radiologischen Resektionsrandes ≤5 Fmm eine Überlappung von R0- und R1-Resektionen erkennbar, die zeigt, dass auch bei radiologischen Rändern von ≤5 Fmm R0-Ergebnisse vorzufinden sind.

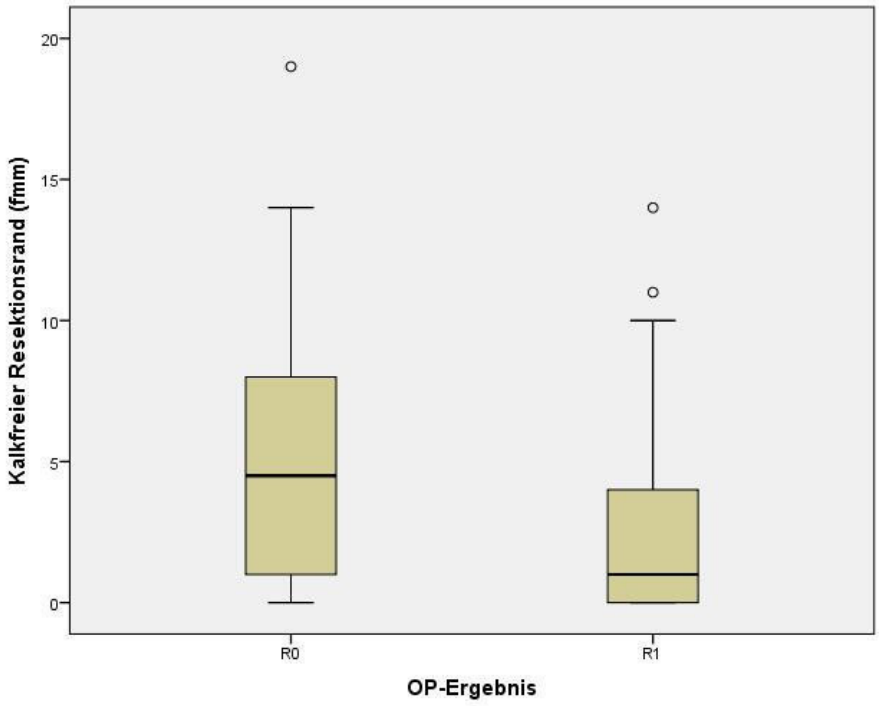


Abb. 3-14: Boxplot-Diagramm: kalkfreier Resektionsrand und OP-Ergebnis

3.3.2 Sofortige Nachresektion während des Ersteingriffs

Bei 24 der 91 Patientinnen (26,4%) wurde während des Ersteingriffs eine Nachresektion durchgeführt. Jedoch wurden nur 45,9% der DCIS (17/37) mit intraoperativ gemessenen positiven radiologischen Rändern (<2 Fmm) sofort nachreseziert. Dahingegen erhielten auch 7 DCIS mit kalkfreien Resektionsrändern von ≥2 Fmm eine Nachresektion (12,9%) (Tab. 3-3). In der vorliegenden Studie war die intraoperative Nachresektion in 50% insofern erfolgreich, dass ein histologisches R0-Ergebnis (≥2 mm) erreicht wurde. Trotz intraoperativer Nachresektion waren immernoch 50% mit positiven bzw. dichten Rändern (<2 mm) assoziiert. Auch ohne sofortige Nachresektion lag der Durchschnitt bei 52,2% R1- und 47,8% R0-Resektionen. Das OP-Ergebnis bestand somit, unabhängig von einer intraoperativen Nachresektion, annähernd zu 50% aus R1 bzw. R0. Das Ergebnis ist nicht statistisch signifikant (p=1,0). Zehn der 12 DCIS, die nach intraoperativer Nachresektion noch ein R1-Ergebnis aufwiesen, hatten eine Tumorgröße >20 mm. Mammographisch hingegen waren nur 6 der 12 DCIS >20 Fmm.

Radiologischer Resektionsrand	Anzahl	Intraoperative Nachresektion	
		ja	nein
<2 Fmm	37	17	20
≥2 Fmm	54	7	47
Gesamt	91	24	67

Tab. 3-3: Radiologischer Resektionsrand und intraoperative Nachresektion

3.4 LOGISTISCHE REGRESSION

Die Ergebnisse der univariaten und multivariaten Analyse hinsichtlich Risikoparameter für eine R1-Resektion sind in Tab. 3-4 zusammengefasst. In der univariaten Analyse erwiesen sich die mammographische Größe, das Kalkverteilungsmuster, das Vorhandensein von Komedonekrosen, die DCIS-Größe sowie der PR-Status als statistisch signifikant. In der multivariaten Regression war hingegen die DCIS-Größe der einzig relevante Parameter (p=0,001). Da die DCIS-Größe jedoch prä- bzw. intraoperativ nicht bekannt ist, sind andere Parameter, mit denen man die DCIS-Größe einschätzen kann, erforderlich. Der radiologische Resektionsrand lag in der multivariaten logistischen Analyse, bezüglich Risiko für eine R1-Resektion, an der Grenze zur Signifikanz (p=0,082). Bei ausschließlicher Betrachtung eines kalkfreien Resektionsrandes von <2 Fmm bestand auch in der multivariaten logistischen Regression statistische Signifikanz (p=0,022).

Tab. 3-4: Univariate und Multivariate logistische Regression

	Univariate logistische Regression			Multivariate logistische Regression		
PARAMETER	OR	p-Wert	95%	OR	p-Wert	95%
Alter						
≥50 vs. <50 Jahre*	0,951	0,923	0,346-2,618			
Grading		0,086			0,868	
2 vs. 1*	1,714	0,396	0,494-5,951	0,911	0,948	0,057-14,600
3 vs. 1*	3,692	0,043	1,039-13,122	1,413	0,825	0,066-30,232
Lokalisation Brust		0,202				
Kraniolateral vs. zentral*	2,362	0,106	0,832-6,708			
Kraniomedial vs. zentral*	1,750	0,609	0,205-14,931			
Kaudolateral vs. zentral*	0,875	0,873	0,170-4,491			
Kaudomedial vs. zentral*	6,125	0,048	1,017-36,890			
Mammographische Größe (Fmm)		0,032			0,488	
11-20 vs. ≤10*	2,000	0,219	0,662-6,042	2,693	0,331	0,365-19,861
21-30 vs. ≤10*	3,600	0,056	0,970-13,357	2,762	0,442	0,207-36,868
>30 vs. ≤10*	5,333	0,006	1,631-17,443	0,716	0,798	0,055-9,255
Kalkart		0,903				
Polym. vs. ausg.förmig*	1,259	0,660	0,452-3,512			
Amorph vs. ausg.förmig*	1,111	0,901	0,213-5,802			
Verteilungsmuster Kalk						
Segmental vs. gruppiert*	2,362	0,046	1,016-5,492	0,563	0,580	0,073-4,314
Präoperative Sicherung						
Nein vs. Ja*	0,805	0,675	0,293-2,216			
Restkalk nach präoperativer Sicherung						
vorhanden vs. Clipmark.*	1,293	0,669	0,398-4,197			
Komedonekrosen						
Ja vs. Nein*	3,598	0,013	1,315-9,844	1,321	0,823	0,115-15,195
Radiolog. Resetionsrand		0,057			0,082	
<2 Fmm vs. >10 Fmm*	6,462	0,032	1,168-35,736	36,935	0,022	1,702-801,482
2-5 Fmm vs. >10 Fmm*	4,455	0,096	0,767-25,859	18,499	0,067	0,816-419,211
6-10 Fmm vs. >10 Fmm*	1,885	0,495	0,305-11,636	6,176	0,236	0,305-125,106
Sofortige Nachresektion						
Nein vs. Ja*	1,094	0,851	0,430-2,780			
Histologische DCIS-Größe		<0,001			0,001	
11-20 mm vs. ≤10 mm*	4,375	0,089	0,797-24,031	6,554	0,072	0,843-50,973
21-30 mm vs. ≤10 mm*	28,000	<0,001	4,739-165,434	33,479	0,002	3,774-296,986
>30 mm vs. ≤10 mm*	80,000	<0,001	12,146-526,926	168,905	<0,001	12,556-2272,114
ER-Status						
Neg. vs. Pos.*	4,000	0,092	0,798-20,047	2,815	0,502	0,137-57,793
PR-Status						
Neg. vs. Pos.*	3,306	0,026	1,156-9,453	1,230	0,853	0,137-11,007

*Merkmalsparameter mit geringerer Tendenz zu R1-Resektionen

3.5 DIE ROLLE DER MAMMOGRAPHIE IN DER GRÖSSENABSCHÄTZUNG DES DCIS

3.5.1 Korrelation von mammographischer und histologischer DCIS-Größe

Es ergab sich eine positive Korrelation zwischen histologischer DCIS-Größe und mammographischer DCIS-Größe (Mikrokalkausdehnung), welche statistisch signifikant war (p=0,003). In Abb. 3-15 ist dieser Größenzusammenhang dargestellt. Zwischen beiden Größenmessungen besteht eine positive Spearman-Korrelation von 0,478 bei einem Signifikanz-Niveau von 0,01. Jedoch sind teilweise starke Abweichungen zwischen beiden Größenmessungen zu beachten.

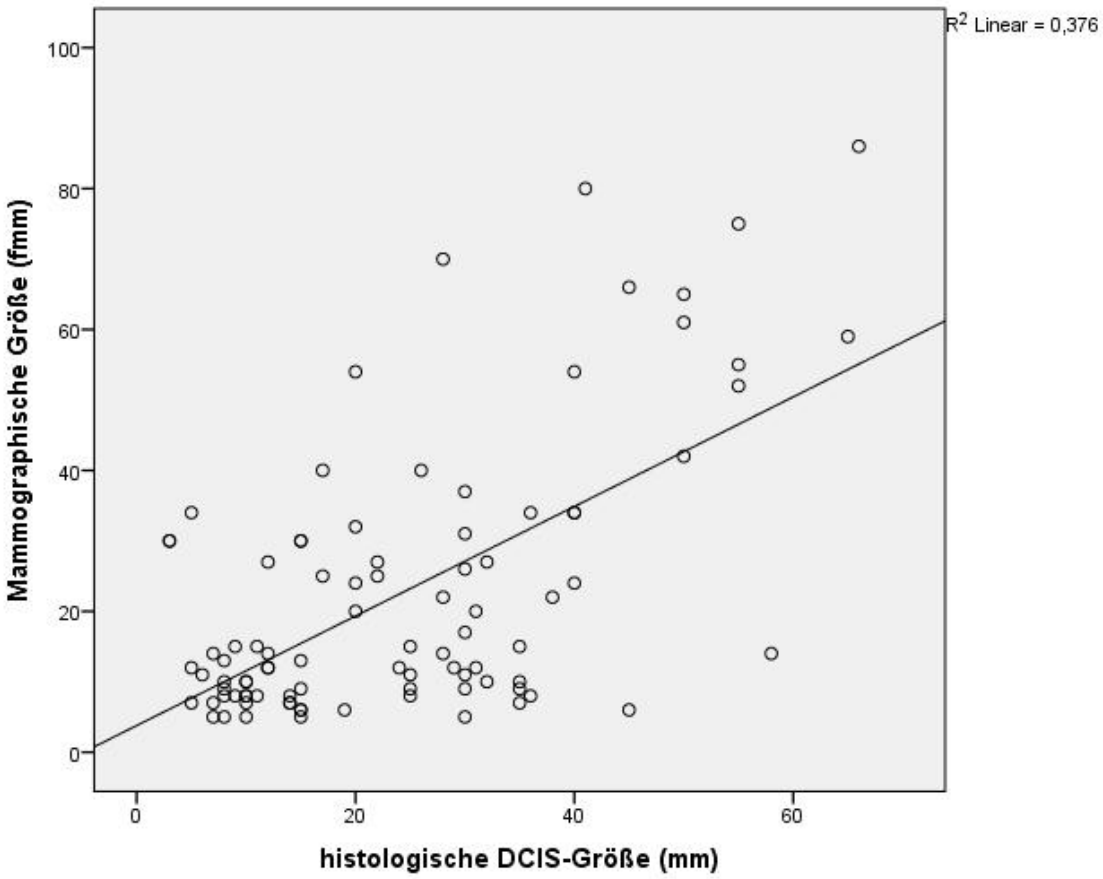


Abb. 3-15: Korrelation von mammographischer DCIS-Größe und histologischer DCIS-Größe

3.5.2 Histologische Größe minus mammographische Größe: Größenabweichungen

Um die Genauigkeit der Übereinstimmung von DCIS-Größe und mammographischer Größe zu überprüfen, wurden die Abweichungen der beiden Parameter voneinander errechnet. Dazu wurde die mammographisch gemessene Größe von der tatsächlichen histologischen DCIS-Größe abgezogen und somit die Differenz zwischen beiden gebildet. Als relevante Größenabweichung wurde ein Unterschied von 10 mm definiert.

Insgesamt traten zu 27,5% (25/91) Größenunterschätzungen von ≥10 mm in der Mammographie auf. Eine Größenüberschätzung trat hingegen nur zu 19,8% (18/91) auf. In Abb. 3-16 sind die Größenabweichungen dargestellt. Bei mammographisch größeren Läsionen kam es seltener zu Größenunterschätzungen als bei mammographisch kleineren DCIS (p=0,001).

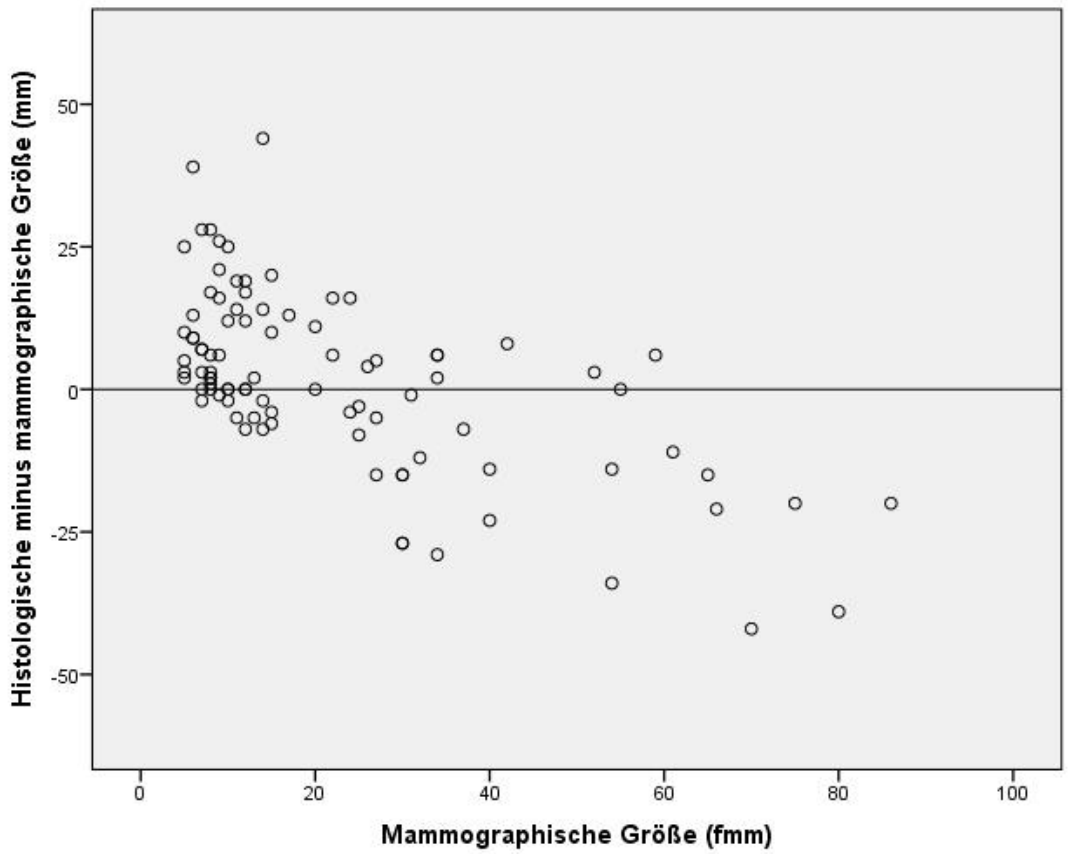


Abb. 3-16: Histologisch-radiologische Größenabweichung im Zusammenhang mit der mammographischen DCIS-Größe

Die durchschnittliche Größenabweichung bei einer mammographischen Größe von ≤20 Fmm betrug +8,7 mm, bei einer mammographischen Größe von >20 Fmm –9,5 mm. Dies zeigt, dass bei kleiner mammographischer Größe eher eine Unterschätzung der histologischen DCIS-Größe festzustellen war, bei großer mammographischer Größe eher eine Überschätzung (Tab. 3-5). Bei einer mammographischen Größe von >20 Fmm kam es bei 5,6% zu einer Größenunterschätzung, bei einer mammographischen Größe ≤20 Fmm zu 41,8 %. Bei einer mammographischen Größe von >30 Fmm trat nie eine Größenunterschätzung auf (Tab. 3-5). Trotz geringerer Größenunterschätzungen bei mammographisch großen DCIS nahm die R1-Rate mit zunehmender radiologischer DCIS-Größe zu.

Mammographische DCIS-Größe	Anzahl (n)	Radiologische Unterschätzung ≥10 mm	Radiologische Überschätzung ≥10 mm
≤10 Fmm	33	36,4%	0%
11 – 20 Fmm	22	50%	0%
21 – 30 Fmm	14	14,3%	35,7%
>30 Fmm	22	0%	59%

Tab. 3-5: Größenabweichungen bei verschiedenen mammographischen DCIS-Größen

3.5.3 Größenunterschätzung und OP-Ergebnis

Der Zusammenhang zwischen OP-Ergebnis und Größenunterschätzung ist statistisch signifikant (p=0,020*) und zeigt, dass bei Größenunterschätzung zu 72% eine R1-Resektion auftritt (Tab. 3-6).

Größenunterschätzung	R0	R1	Gesamt
ja	7	18 (72%)	25
nein	37	29 (43,9%)	66
Gesamt	44	47	91

Tab. 3-6: OP-Ergebnis in Abhängigkeit von einer Größenunterschätzung

3.6 CLIPMARKIERTE DCIS OHNE RESTKALK NACH BIOPSIE

13 der 91 Patientinnen enthielten präoperativ nach Biopsie keinen Kalk mehr in der erkrankten Brust. Auffällig war, dass 6 der 13 Patientinnen ohne Mikrokalk R1-reseziert wurden und somit trotz fehlendem Kalk DCIS aufwiesen. Beim Vergleich der Größenmittelwerte zeigte sich, dass bei diesen 6 Patientinnen mit nicht vorhandenem Restkalk nach Biopsie und R1-Resektion eine durchschnittliche DCIS-Größe von 26,3 mm bestand. Dies zeigt einen starken Größenunterschied von Mikrokalkausdehnung und Tumorgröße (Abb. 3-17).

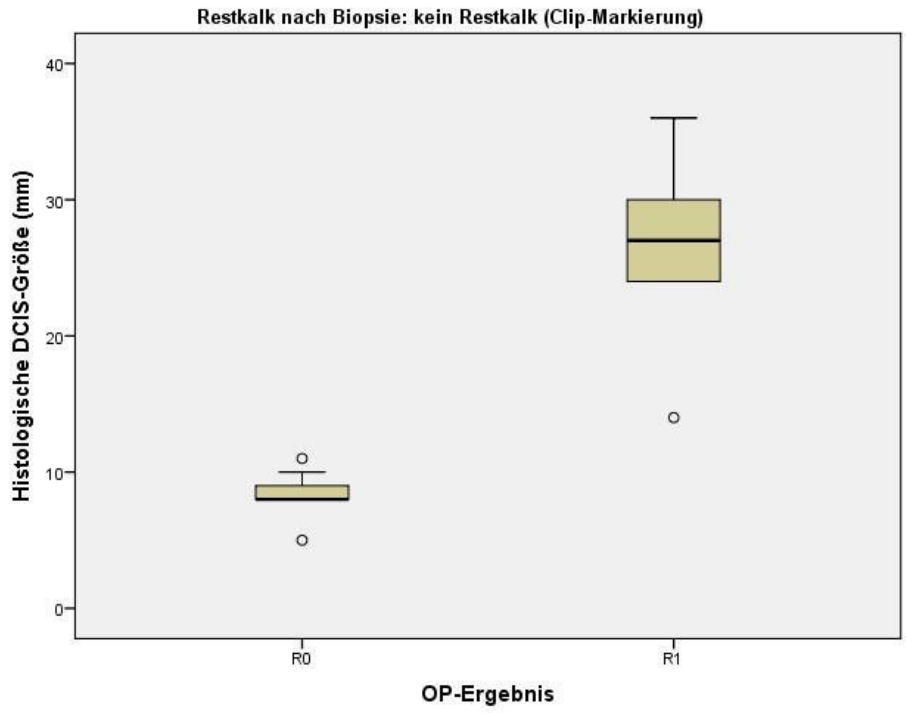


Abb. 3-17: Boxplot-Diagramm: Zusammenhang von OP-Ergebnis und DCIS-Größe bei kalkfreien Läsionen

3.7 DIE ROLLE DER PRÄPARATRADIOGRAPHIE

Es wurde die Korrelation von kalkfreiem Resektionsrand und histologischem Resektionsrand untersucht. Der Spearman-Korrelationskoeffizient betrug 0,347 bei einem Signifikanzniveau von 0,01 (zur Berechnung wurden die 24 Fälle mit sofortiger Nachresektion außen vor gelassen) (Abb. 3-18).

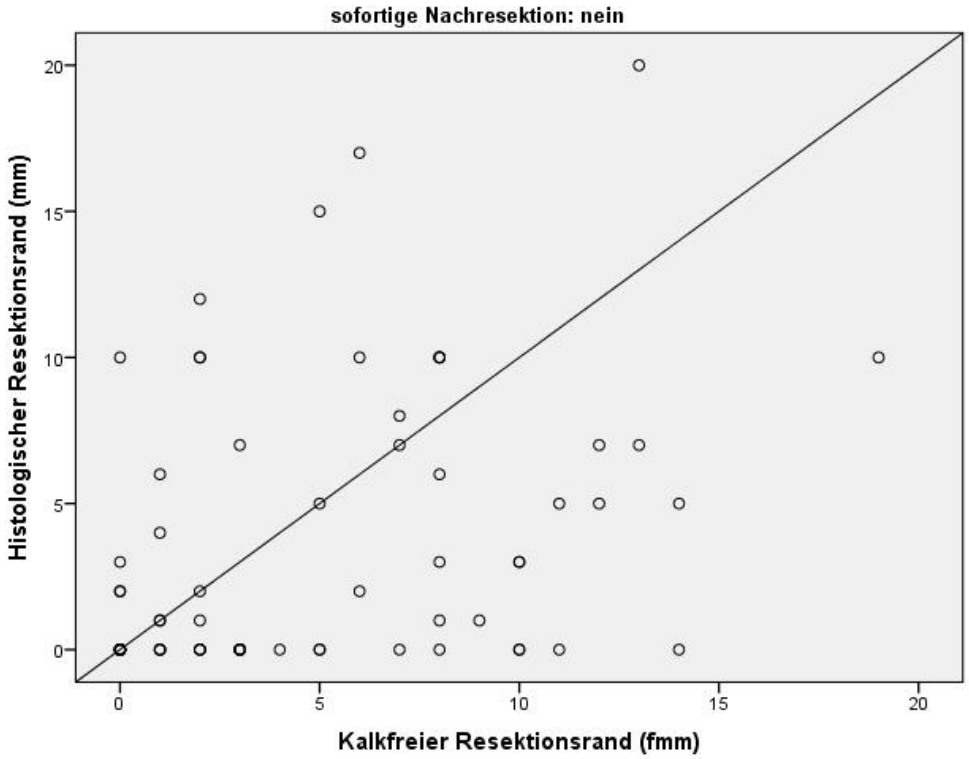


Abb. 3-18: Korrelation radiologischer Resektionsrand (kalkfreier Resektionsrand) und histologischer Resektionsrand

Die Sensitivität der Präparatradiographie beträgt 51%, die Spezifität 70%, der positive Vorhersagewert 65% und der negative Vorhersagewert 57%.

4 Diskussion

4.1 PATIENTENCHARAKTERISTIKA UND IHR EINFLUSS AUF DIE R1-RATE

4.1.1 Lebensalter bei Diagnosestellung

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass das Alter kein Risikofaktor für R1-Resektionen bei DCIS-Exzisionen ist. Wie auch in der Fachliteratur beschrieben, wurde die R1-Rate nicht signifikant durch das Alter der Frauen beeinflusst [54,63,84]. Ein Altersdurchschnitt von 57,5 Jahren (35-76) bei den R0-Resektionen im Vergleich zu 57,9 Jahren (34-81) bei den R1-Resektionen zeigt eine gleiche Altersverteilung bei R0- und R1-Resektionen wie auch in einer Studie von Devouge et al., in der das Durchschnittsalter der R0-Resektionen bei 54 Jahren, das der R1-Resektionen bei 54,2 Jahren lag [84]. Die Rate an R1-Resektionen und folgenden Zweiteingriffen war in beiden Altersgruppen gleich hoch. 52,9% der Frauen <50 Jahre wurden R1-reseziert versus 57,6% der Frauen ≥50 Jahre [84], in der aktuellen Studie 52, 6% versus 51,4%.Die Studie zeigt, im Einklang mit der vorhandenen Literatur, dass das Durchschnittsalter bei DCIS-Erkrankungen über 50 Jahren liegt (Altersmedian 57 Jahre). In der Literatur wird ein Altersmedian zwischen 50 und 59 Jahren beschrieben mit einer Spanne von 18 bis 87 Jahren [28,36,41,50,54,58,63,85-88]. Erhöhte DCIS-Inzidenzen werden ab einem Alter von 50 Jahren beschrieben und das Alter als Risikofaktor für das Auftreten von DCIS bewertet [10,15,86]. So ist es nicht verwunderlich, dass 79,1% der Frauen in der vorliegenden Studie über 50 Jahre waren, in der Studie von Kricker et al. 74% [10], bei Mokbel et al. sogar 82% [86]. Jedoch kann die Altersverteilung auch dadurch begründet sein, dass der Großteil der Screening-Untersuchungen bei Frauen mit höherem Alter durchgeführt wird [86], in Deutschland bei Frauen zwischen 50 und 70 Jahren. In der Mehrzahl der Fälle sind folglich Frauen nach der Menopause von einem DCIS betroffen, wobei ein spätes Eintreten der Menopause in einigen Studien als Risikofaktor für das Auftreten von DCIS beschrieben wird [17]. Bei jungen Frauen unter 30 Jahren ist ein DCIS laut Badruddoja nicht üblich [15]. Es gibt jedoch einzelne Fälle, bei denen auch junge Frauen an DCIS erkranken. Dillon beschreibt ein DCIS bei einer 28-jährigen Frau [54], Cheng et al. sogar bei einer 18-Jährigen [85]. Die jüngste Patientin der aktuellen Studie war

bei Diagnosestellung 34 Jahre alt, die älteste 81 Jahre. Dabei ist zu beachten, dass ein junges Alter ein signifikanter Risikofaktor für große DCIS ist. Ein Alter zwischen 20 und 39 Jahren ist ein signifikanter Prädiktor für eine DCIS-Größe von ≥2 cm [10], welche wiederum, wie die vorliegende Studie zeigt, der größte Risikofaktor für R1-Resektionen ist.

4.1.2 DCIS-Größe

Die vorliegende Studie ergab, dass die histologische DCIS-Größe eine entscheidende Rolle für eine erfolgreiche BET spielt. Je größer die DCIS waren, umso höher war die R1-Rate. Sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Analyse war die DCIS-Größe ein signifikanter Risikofaktor für eine unvollständige Exzision. Dieses Ergebnis wurde schon in vielen Studien gezeigt. Chagpar et al. beschrieben in einer Untersuchung mit 109 DCIS, die primär brusterhaltend therapiert wurden, eine signifikante Korrelation (p=0,008) von histologischer Tumorgröße und der Wahrscheinlichkeit für dichte oder positive Resektionsränder (<5 mm). 61% der DCIS >10 mm wurden R1-reseziert (<5 mm), 37% der DCIS ≤10 mm (p=0,035) [63]. In einer Studie von Dillon et al., in der 135 DCIS-Fälle analysiert wurden, ergab sich ebenfalls eine signifikante Korrelation (p<0,0001) der DCIS-Größe mit dem Auftreten von R1-Resektionen (≤2 mm), sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Analyse. Die histologische DCIS-Größe war neben dem Fehlen einer präoperativen Biopsie ein unabhängiger prädiktiver Faktor für R1-Resektionen [54]. In der Untersuchung von Sigal-Zafrani et al., mit 89 DCIS-Patientinnen, wiesen 27% der DCIS ≤10 mm noch Resttumorgewebe nach der Resektion auf gegenüber 68% der DCIS >10 mm und 74% der DCIS >25 mm (p=0,02) [87]. Die mediane DCIS-Größe bei den R1-Resektionen betrug in der aktuellen Studie 31,0 mm bei den R0-Resektionen nur 11,5 mm. Devouge et al. beschrieben eine durchschnittliche DCIS-Größe bei R1-Resektionen (<2mm) von 32 mm (12–70 mm) gegenüber 16 mm (2–41 mm) bei R0-Resektionen [84].

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich als Grenze für erfolgreiche BET eine DCIS-Größe von 20 mm. Bei DCIS >20 mm stieg die R1-Rate stark an, auf insgesamt 82,6%. Bei Größen von >30 mm lag sie bei 88,9%. Mehr als 75% der R1-Resektionen traten bei DCIS von >20 mm auf. Bei Dillon et al. galten DCIS mit einer Größe >30 mm als besonderes Risiko für positive Resektionsränder (≤2 mm). Die R1-Rate bei DCIS >30 mm betrug 89,2%, bei DCIS ≤30 mm 42,2%. Dillon et al. bemerkten außerdem, dass die Grenze für erfolgreiche BET bei DCIS geringer ist als bei invasiven Brusttumoren, wo sie bei 40–50 mm liegt [54]. Silverstein et al. definierten in einer Studie mit 181 DCIS-Fällen als Grenze für erfolgreiche Lumpektomie

eine histologische Tumorgröße von 25 mm. 59% der DCIS <25 mm wurden R1-reseziert gegenüber 83% bei DCIS ≥25 mm [52]. Ähnliche Ergebnisse beschreiben Cheng et al., die 232 DCIS-Fälle analysierten, die brusterhaltend therapiert wurden. 30% der DCIS <25 mm hatten positive Resektionsränder gegenüber 77% der Patientinnen mit DCIS ≥25 mm [85]. Neben der DCIS-Größe an sich ist das Verhältnis zwischen DCIS-Größe und Brustgröße entscheidend, ob eine BET durchgeführt werden kann oder mastektomiert werden muss [89].
Die DCIS-Größen reichen in der aktuellen Studie von 3 mm bis 66 mm mit einem Mittelwert von 24,2 mm. Von 132 DCIS-Fällen in den Jahren 2009-2011 wurden nur 13 primär durch Ablatio therapiert, d.h. 90% der DCIS-Patientinnen erhielten eine BET. Dies zeigt, dass in der Rostocker Frauenklinik ein hoher Anteil an großen DCIS primär brusterhaltend therapiert wird, was auch einen Grund für die hohe R1-Rate darstellt. In der Studie von Chan et al. lag der Median der DCIS-Größen bei 13 mm (2-40 mm) [36], bei Tan et al. bei 9,5 mm (0,5- 45 mm) [41], bei Dillon et al. bei 20 mm (1-120 mm) [54], bei Chakrabarti et al. bei 14 mm (1-130 mm) und bei Chagpar et al. bei 12 mm (2-80 mm) [63]. Ähnlich hohe DCIS-Größen wie in der aktuellen Studie gab es in der Studie von de Roos et al. mit einem Median der Tumorgröße von 30 mm [50] und bei Sigal-Zafrani et al. mit einem Median von 25 mm (2-90 mm) [87]. Die R1-Rate (Rand ≤1 mm) lag dementsprechend hoch, bei 89,9% [87].
In einer Studie von Holland et al. wurden 59 DCIS-Fälle nach Mastektomie radiologisch und histologisch untersucht. Es ergab sich eine Größenverteilung von 17% DCIS mit einer Größe von ≤10 mm, 25% mit einer Größe von 11-20 mm, 12% mit 21-30 mm und 46% mit >30 mm Ausdehnung [43], was den aktuellen Ergebnissen ähnelt. Mun et al. differenzierten in ihrer Studie mit 217 DCIS-Patientinnen zwischen kalkhaltigen und kalkfreien DCIS. Die mit Kalk assoziierten DCIS waren durchschnittlich 19 mm groß (2-80 mm), während die kalkfreien DCIS eine Größe von durchschnittlich 14 mm zeigten (2-50 mm). Die kalkhaltigen DCIS waren signifikant größer als die ohne Kalk [28]. In der vorliegenden Studie war das Vorhandensein von Kalk im DCIS ein Einschlusskriterium, sodass es sich ausschließlich um 91 kalkhaltige DCIS handelte. Die DCIS-Größe ist präoperativ nicht genau bestimmbar und schwer abschätzbar. Das Wachstumsverhalten ist wenig bekannt. Gering differenzierte DCIS (high-grade) zeigen ein kontinuierliches Wachstum wohingegen hoch differenzierte DCIS (low-grade) auch multizentrisch (Lücken ≥4 cm) wachsen. Multizentrisches Wachstum ist bei DCIS jedoch eher selten [90]. Auch Holland et al. fanden heraus, dass DCIS fast ausschließlich unizentrisch wachsen und nur in Ausnahmefällen multizentrisch mit einem Abstand von 4 cm zwischen den verschiedenen DCIS-Lozi [43]. Da die DCIS-Größe präoperativ nicht bekannt ist, sind Parameter nötig, um die DCIS-Größe und damit den

größten Risikofaktor für R1-Resektionen bereits präoperativ einschätzen zu können und je nach Größe die Therapie anzupassen.

4.1.3 Differenzierungsgrad

In der vorliegenden Studie konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen Differenzierungsgrad des DCIS und dem OP-Ergebnis festgestellt werden, doch bestand eine Tendenz zu mehr R1-Resektionen bei high-grade DCIS. Die höchste R1-Rate trat bei den high-grade DCIS auf, die niedrigste R1-Rate bei den low-grade DCIS. Diese Tendenz kann eventuell mit der positiven Korrelation des Differenzierungsgrades mit der DCIS-Größe zusammenhängen, die bei uns der wichtigste Faktor für R1-Ergebnisse war. Große DCIS waren signifikant häufiger mit einem high-grade DCIS assoziiert als kleinere DCIS (p=0,028***). Gleiche Zusammenhänge zwischen Differenzierungsgrad und R1-Rate zeigten auch andere Studien, wobei auch diese Ergebnisse nicht statistisch signifikant waren [84], [90]. Devouge et al. beschrieben eine R1-Rate von 20% bei low-grade DCIS, von 57,9% bei intermediate-grade DCIS und von 60% bei high-grade DCIS [84]. Faverly et al. gaben R1-Raten von 74,1% bei low-grade DCIS, 77,8% bei intermediate-grade DCIS und 94,7% bei high-grade DCIS an [90], wobei diese R1-Raten um einiges höher liegen als in der aktuellen Studie. Auch Evans et al. untersuchten den Einfluss des histologischen Tumor-Gradings auf die Erfolgsrate der primären BET. Bei low-grade DCIS wurden 80% erfolgreich lumpektomiert (20% R1), bei intermediate-grade DCIS 69% (31% R1), bei high-grade DCIS 66% (34% R1), was ebenfalls nicht signifikant war [58]. In der Studie von Dillon et al. gab es hingegen keinen Zusammenhang zwischen Differenzierungsgrad und OP-Ergebnis. 72,2% der low-grade DCIS wurden R1-reseziert, 41,7% der intermediate-DCIS und 65,1% der high-grade DCIS [54]. Inverse Ergebnisse beschrieben Mokbel et al.. In ihren Analysen traten R1-Resektionen signifikant häufiger bei low-grade DCIS auf [86]. Die Autoren beschrieben eine 46%-ige R1-Rate bei high-grade und intermediate-grade DCIS, wohingegen 83% der low-grade DCIS R1-reseziert wurden. Mokbel begründete die höhere R1-Rate bei low-grade DCIS damit, dass bei diesen gut differenzierten DCIS teilweise der Mikrokalk am Läsionsrand fehlt, welches der Hauptorientierungspunkt bei der Exzision ist. Die Ergebnisse waren statistisch signifikant [86]. Auch Mun et al. wiesen nach, dass low-grade DCIS ohne Nekrosen weniger häufig Mikrokalk aufweisen als intermediate- oder high-grade DCIS. In deren Studie waren mit Kalk assoziierte DCIS signifikant häufiger high-grade wohingegen low-grade DCIS auch öfter ohne Kalk auftraten (p=0,017) [28]. Somit scheint bei high-grade DCIS eine bessere Größeneinschätzung anhand des Mikrokalks möglich zu sein als bei low-grade DCIS. In dem

Review von Thomas et al. gab es dazu passend bei den low-grade DCIS stärkere Größendiskrepanzen zwischen mammographischer und histologischer Tumorgröße als bei den high-grade DCIS [91]. DCIS mit Differenzierungsgrad 3 (high-grade) waren eher mit Mikrokalk (63%), mit Nekrosen (90%) und Fibrosen (84%) assoziiert als DCIS von Grad 2 (50, 60 und 55%) [92]. Schon 2007 zeigten Evans et al., dass die Kalkausdehnung (bei zweidimensionaler Mammographie) eher bei high-grade DCIS mit der histologischen Tumorausdehnung korreliert als bei low-grade DCIS [58]. Dadurch kann man sich bei den low-grade DCIS nicht so gut an der mammographischen Ausdehnung orientieren, was eine vollständige Tumorresektion erschwert. Evans et al. definierten daher bei low-grade DCIS sowie intermediate-grade DCIS die Grenze für erfolgreiche BET bei 400 Fmm² zwiedimensionaler Kalkausdehnung, bei high-grade DCIS erst bei 800 Fmm² [58]. Neben der unterschiedlichen Kalkverteilung bei DCIS von verschiedenem Differenzierungsgrad beschrieben Faverly et al. ein unterschiedliches histologisches Wachstumsverhalten je nach Differenzierungsgrad. Laut deren Studien wachsen high-grade DCIS (gering differenzierte) eher unifokal und kontinuierlich, wohingegen low-grade DCIS (gut-differenzierte) eher multifokal wachsen und ein diskontinuierliches Wachstum zeigen [90]. Auch das kann eine erfolgreiche Tumorresektion erschweren. In der aktuellen Studie gab es nur einen geringen Anteil an low-grade DCIS (16,5%). Dies stimmt mit der Literatur überein, die ebenso mehr high-grade (gering differenzierte) als low-grade (gut differenzierte) DCIS beschreibt. In dem Review von Thomas et al. mit 2564 DCIS waren 67% high-grade, 26% intermediate-grade und 7% low-grade [91]. In einer Studie von Chan et al. waren 61,5% der DCIS von Grad 3, 26,9% von Grad 2 und nur 11,9% von Grad 1 [36]. Tan et al. beschrieben Werte von 56% der DCIS mit Grad 3, 26% mit Grad 2 und 18% mit Differenzierungsgrad 1 [41]. Bei Devouge et al. gab es ähnliche Ergebnisse. Am häufigsten traten high-grade DCIS auf (51,1%), gefolgt von intermediate-grade DCIS (38%) und low-grade DCIS (10%) [84]. Dahingegen beschreiben Faverly et al. eine höhere Anzahl an low-grade DCIS (45%) gefolgt von high-grade DCIS (32%). Intermediate-grade DCIS kamen am seltensten vor (8%) [90]. In der großen Multizenterstudie von Evans et al. waren 63% high-grade, 27% intermediate-grade und 10% low-grade DCIS vertreten [93].

4.1.4 Komedonekrosen

DCIS mit Komedonekrosen waren in der univariaten Analyse signifikant häufiger mit R1-Resektionen assoziiert. In der multivariaten Analyse bestand dieser Zusammenhang nicht mehr. Auch in einer Studie von Mokbel et al. wird bei nekrosehaltigen DCIS eine höhere R1-

Rate (67% R1) beschrieben als bei DCIS ohne Nekrosen (51% R1), jedoch ohne statistische Signifikanz [86]. Gleiches beschreiben Devouge et al., mit 64,7% R1-Resektionen bei nekrosehaltigen DCIS gegenüber 48% bei DCIS ohne Nekrosen (p=0,35) [84]. Ganz andere Ergebnisse erhielten Chagpar et al.. Die Autoren wiesen bei nekrosehaltigen DCIS eine geringere Wahrscheinlichkeit für dichte oder positive Ränder (<5mm) nach, was statistisch signifikant war (p=0,035). Beim Vorhandensein von Nekrosen zeigten 31% nach Resektion histologische Resektionsränder von <5 mm, bei DCIS ohne Nekrosen 68% [63]. Dies kann dadurch begründet sein, dass bei DCIS mit Nekrosen eher Mikrokalk vorhanden ist, welcher der Hauptorientierungspunkt für die DCIS-Größe ist [28]. Begründung für die höhere R1-Rate bei nekrosehaltigen DCIS, wie in der aktuellen Studie, könnte sein, dass Nekrosen eher bei DCIS mit aggressiveren Charakteristika vorhanden sind [94]. In der vorliegenden Studie waren 73,6% der DCIS mit Komedonekrosen assoziiert. Dies stimmt mit den Ergebnissen von Mun et al. überein, wo 72% der kalzifizierten DCIS Nekrosen aufwiesen [28]. Bei Tan et al. waren es 77% [41].

4.1.5 Hormonrezeptorstatus

In der aktuellen Studie zeigte sich eine negative Korrelation von Hormonrezeptorstatus und R1-Resektionen. Die Tendenz besteht, dass bei positivem Rezeptorstatus weniger R1-Ergebnisse auftreten als bei negativem Rezeptorstatus. Dieser Zusammenhang ist jedoch nur für den PR-Status in der univariaten Analyse statistisch signifikant. In der Fachliteratur gibt es wenige Angaben zum Einfluss des Hormonrezeptorstatus auf das OP-Ergebnis. Wang et al. beschrieben in Bezug auf das Auftreten lokaler Rezidive ein um 61% geringeres Risiko bei ER-positiven sowie ein um 44% geringeres Risiko bei PR-positiven DCIS im Vergleich zu Rezeptor-negativen [95]. Ein positiver Rezeptorstatus ist häufiger bei gut differenzierten DCIS ohne Komedonekrosen vorzufinden [89,92], zusammenfassend also bei DCIS mit weniger aggressiven histologischen Merkmalen. ER-negative DCIS haben außerdem eine höhere Proliferationsrate als ER-positive DCIS [94]. Diese weniger aggressiven Merkmale können Gründe für bessere Ergebnisse bei den Rezeptor-positiven DCIS sein. Auch in der vorliegenden Studie wurden bessere Resektionsergebnisse bei niedrigem Differenzierungsgrad, bei kalkhaltigen DCIS sowie beim Fehlen von Komedonekrosen erreicht. Claus et al. fanden außerdem heraus, dass ein positiver PR-Status eher bei kalzifizierenden DCIS auftritt [92]. Dies könnte eine Begründung für die geringere R1-Rate bei positivem Rezeptorstatus sein, da Kalk zur Orientierung bei der Exzision dient. Bei der vorliegenden Auswertung wiesen 88,6% der 88 untersuchten Patientinnen einen positiven

ER-Status und 73,9% einen positiven PR-Status auf. Der Positivitäts-Status des Progesteronrezeptors ist generell etwas niedriger als der des Östrogenrezeptors. Durchschnittlich sind 64% der DCIS ER-positiv (32-90%) und 57% PR-positiv (24-80%) [94]. Der Hormonrezeptorstatus spielt eher bei der Entscheidung für die Systemtherapie eine Rolle als für die Wahrscheinlichkeit einer vollständigen Resektion bei Lumpektomie. Der Östrogenrezeptor ist ein wichtiger prädiktiver Marker zur Therapieentscheidung [94]. Eine adjuvante Tamoxifen-Behandlung senkt das Rezidivrisiko signifikant bei ER-positiven DCIS [69,71,73].

4.1.6 Präoperative Diagnosesicherung

In der aktuellen Studie erhielten 79,1% eine präoperative Diagnosesicherung durch Biopsie. Es zeigten sich jedoch keine besseren OP-Ergebnisse bei präoperativem Nachweis des DCIS. Gleiches fanden Mokbel et al. heraus, die keine signifikante Reduktion von R1-Resektionen durch präoperative Diagnose-Sicherung nachweisen konnten [86]. In der Studie von Dillon et al. zeigte sich hingegen eine signifikante Senkung der R1-Rate bei präoperativer Diagnosesicherung [54]. Laut S3-Leitlinien wird eine Diagnosesicherung gefordert [44]. Sinnvoll kann eine präoperative Biopsie sein, um den Differenzierungsgrad des DCIS zu ermitteln, da wie oben beschrieben, die Tendenz besteht, bei high-grade DCIS R1-Resektionen zu erhalten. Somit könnte bei high-grade DCIS eher großzügiger reseziert werden, um dies zu verhindern.

4.2 RADIOLOGISCHE CHARAKTERISTIKA

4.2.1 Korrelation mammographische Größe und DCIS-Größe

Als geeigneter Parameter für die präoperative Größeneinschätzung des DCIS zeigte sich die mammographische Größe (Kalkausdehnung), die signifikant mit der histologischen DCIS-Größe korrelierte (p=0,003). Wie schon in der Literatur beschrieben gibt es eine positive Korrelation von Mikrokalkausdehnung in der Mammographie und histologischer Größe des DCIS [50,54,96]. Der Korrelationskoeffizient betrug bei Dillon et al. 0,384 (p<0,001) [54], in der vorliegenden Studie 0,478 (Spearman) bei einem Signifikanzniveau von 0,01. Macklin et al. konnten auch mathematisch eine Korrelation zwischen mammographischer und histologischer Größe darstellen. Außerdem zeigten die Autoren, dass die Abweichung

zwischen Tumorgröße und mammographischer Größe mit der Zeit langsam zunimmt [96]. Tan et al. beschrieben ebenfalls eine signifikante Korrelation zwischen mammographischer Größe und histologischer Größe (p=0,037), besonders wenn das DCIS Nekrosen enthält [41]. Zur Berechnung der DCIS-Größe mit Hilfe der Mammographie geben sie folgende Formel an: histologische DCIS-Größe = 6,926 + 0,297 x mammographische Größe [41]. Auch de Roos gibt eine Formel zur Berechnung der DCIS-Größe an: histologische DCIS-Größe = 0,55 + 0,86 x mammographische Größe. Die Korrelation von mammographischer und histologischer Tumorgröße ergab in deren Studie 0,89 (p<0,001) [50].

4.2.2 Mammographische DCIS-Größe und R1-Resektionen

Der Anstieg der R1-Rate bei zunehmender mammographischer Größe kann mit der Korrelation von mammographischer Größe und histologischer DCIS-Größe begründet werden, da die DCIS-Größe der stärkste Risikofaktor für R1-Resektionen ist.

Besonders bei einer mammographischen Größe von >20 Fmm nimmt die R1-Rate stark zu, genau wie bei der histologischen DCIS-Größe. Bei einer mammographischen Größe >20 Fmm wurden 69,4% R1-reseziert, bei ≤20 Fmm nur 40%. Andersherum traten R0-Ergebnisse zu 75% bei DCIS mit mammographischer Größe ≤20 Fmm auf, weshalb auch dieser mammographische Wert als eine Grenze für erfolgreiche BET bei DCIS diskutiert werden sollte. Da das Boxplot jedoch im Bereich der mammographischen Größe von ≤20 Fmm überlappt, ist auch eine hohe Zahl an R1-Resektionen bei DCIS ≤20 Fmm vorzufinden (Abb. 3-12). Somit ist die mammographische Größe allein nicht als Parameter für die Therapieentscheidung geeignet. Es gibt kaum Studien, die den Einfluss der mammographischen Größe auf die R1-Rate darstellen. Eine der wenigen ist die schon oben erwähnte Studie von Dillon et al., in der eine mammographische Größe von >30 Fmm als Grenze definiert wurde [54]. In dieser Studie zeigte sich eine R1-Rate (Rand ≤2 mm) von 90,9% bei einer mammographischen Größe >30 Fmm, bei einer Mikrokalkausdehnung von ≤30 Fmm hingegen wurden weniger als die Hälfte R1-reseziert (44,6%). Aber auch schon ab einer mammographischen Größe >20 Fmm zeigte sich ein starker Anstieg der R1-Rate (ca. 40% R1) [54]. Auch in dem Review von Thomas et al. wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen mammographischer DCIS-Größe und R1-Resektionen festgestellt. In der Gruppe der R1-Resektionen war die mammographische DCIS-Größe signifikant höher als in der R0-Gruppe [91]. Es sollte die Frage aufgeworfen werden, ob ab einer mammographischen Größe von >20 Fmm auf eine BET als Therapie verzichtet werden sollte, wenn mehr als 50% unbefriedigende Ergebnisse erreicht werden. Womöglich fehlt bei diesen

großen DCIS genügend gesundes Brustgewebe, um noch erfolgreich brusterhaltend operieren zu können. Zumindest ist eine adäquate präoperative Aufklärung der Patientin über das Risiko eines Zweiteingriffs notwendig. In der Studie von Evans et al. wurde eine mammographische Größe von 35 Fmm als Grenze für erfolgreiche BET angegeben. Bei einer mammographischen Größe von <35 Fmm wurden 69% primär erfolgreich brusterhaltend therapiert (R0), wohingegen bei einer mammographischen Ausdehnung von ≥35 Fmm nur bei 54% erfolgreich eine BET durchgeführt wurde (p=0,02) [58]. Neben der unidimensionalen Kalkausdehnung in der Schrägaufnahme wurde die Kalkausdehnung zweidimensional gemessen und in mm² angegeben. Als zweidimensionale Größenangabe wurde die längste Kalkausdehnung mit der dazugehörigen senkrechten Kalkausdehnung multipliziert. Als Grenze für erfolgreiche BET wurde eine Fläche von 800 Fmm² festgelegt (p=0,0001). 70% der Patientinnen mit einer Läsionsfläche von <800 Fmm² wurden erfolgreich mit DCIS-Exzision therapiert, wohingegen nur 27% bei einer Fläche von >800 Fmm² bei der ersten Operation R0-reseziert wurden [58]. Bei niedrig-gradigen DCIS und DCIS mit granulärem oder punktualem Kalk lag die Grenze für erfolgreiche BET sogar noch niedriger, bei 400 Fmm² mammographischer DCIS-Größe [58].

4.2.3 Größenüber- und Größenunterschätzungen

Trotz Korrelation zwischen mammographischer und histologischer Größe stimmen beide Größen nicht genau überein. Es treten Größenunterschätzungen und -überschätzungen durch die mammographische Größenmessung auf. Insbesondere Größenunterschätzung ist ein Risikofaktor für R1-Resektionen. In der Studie von Dillon et al. kam es trotz Korrelation von mammographischer und histologischer Größe bei 25% zu Größenunterschätzungen von >10 mm, zu Größenüberschätzungen von >10 mm Diskrepanz bei 17%. In nur 11% stimmte die mammographische Größenangabe exakt mit der histologischen überein [54]. In dem Review von Thomas et al. mit 2564 DCIS-Fällen wurde in 30% die Größe unterschätzt [91]. In der vorliegenden Studie gab es zu 27,5% eine Größenunterschätzung von ≥10 mm. Eine Überschätzung von ≥10 mm trat nur zu 19,8% auf. Auch weitere Studien zeigten, dass es häufiger zu Größenunterschätzungen als zu -überschätzungen kommt. In der Studie von Chakrabarti et al. trat in 17,2% eine Unterschätzung der DCIS-Größe von >10 mm Differenz auf und nur zu 10,3% eine Überschätzung von >10 mm [97]. Ausnahme bildet die Studie von Coombs et al., bei der eine Unterschätzungsrate von 15% (9/60) bestand, jedoch eine höhere Rate an Überschätzungen mit 23,3% (14/60) [40]. Als Grund für Überschätzungen vermutet Chakrabarti, dass erst nach Mammographie und Messung der Kalkausdehnung die

präoperative Biopsie durchgeführt wird, bei der das DCIS verkleinert wird. Als weitere Möglichkeit kann benigner Kalk ein größeres DCIS vortäuschen [97]. Außerdem kann es zur mammographischen Überschätzung der DCIS-Größe kommen, da DCIS auch zusammen mit benignen Pathologien, die kalzifizieren, auftritt [58]. Der Fakt, dass auch in gesundem Brustgewebe Mikrokalk vorhanden ist, verringert die Aussagekraft des mammographisch sichtbaren Mikrokalks [41]. Zur häufigeren Unterschätzung wiederum kommt es, da nicht alle DCIS bzw. nicht immer das vollständige DCIS kalzifiziert. Es gibt Bereiche im DCIS, die nicht kalzifizieren [78,97].

Gleiches beschreiben auch Holland et al.. Mammographische Abschätzung der DCIS-Größe anhand der Mikrokalkausdehnung neigt zu Größenunterschätzung, besonders bei low-grade DCIS, da sie weniger kalzifizieren [12,43]. Des Weiteren fanden sie in ihrer Studie heraus, dass DCIS typischerweise kontinuierlich wachsen, nicht multizentrisch. Erscheinen in der Mammographie nun zwei separate Felder sollte dies nicht als zwei separate DCIS-Herde gedeutet werden sondern vielmehr als ein großes DCIS mit fehlendem Mikrokalk zwischen den beiden Kalkfeldern in der Mammographie, die jedoch histologisch durch DCIS verbunden sind. Der gesamte Bereich sollte operativ entfernt werden, nicht zwei einzelne Bereiche, um Resttumor zu vermeiden [43]. Der Größenunterschied ist jedoch im Allgemeinen geringer als 2 cm, wenn in der Mammographie Vergrößerungen genutzt werden. In deren Studie waren 80–85% der Unterschätzungen <20 mm [43]. Interessanterweise nahm in der vorliegenden Studie die Größenunterschätzung mit zunehmender Mikrokalkausdehnung ab. Mammographisch große DCIS wichen weniger von der histologischen Tumorgröße ab als mammographisch kleine DCIS. Ein anderes Ergebnis beschreiben Chakrabarti et al.. Die Autoren zeigten eine signifikante Zunahme der Größendiskrepanz mit zunehmender mammographischer DCIS-Größe ($p=0,01$) [97]. Es gibt Faktoren, bei deren Vorhandensein die mammographische Größe kritischer betrachtet werden muss, da häufiger Größenabweichungen beschrieben wurden. So gibt es bei linearem Kalk eine gute Übereinstimmung der mammographischen und histopathologischen Größe, bei fein granulärem oder punktualem Kalk hingegen nicht [12,40,43,58]. Bei kribriformen und mikropapillären DCIS (Nicht-Komedo-DCIS) kommt es häufiger zu Unterschätzungen (47%) als bei Komedo-DCIS (16%), bei denen die Kalkausdehnung besser zur histologischen Größenabschätzung geeignet ist [43,58]. Beim Vorhandensein von Nekrosen gibt es eine gute Übereinstimmung zwischen mammographischer und histologischer DCIS-Größe [28,41,58] nicht jedoch bei niedrig gradigen Läsionen ohne Nekrosen, da diese weniger wahrscheinlich mit Mikrokalk assoziiert sind als die von intermediärem oder hohem Tumorgrad mit

Nekrosen [28,58,91]. Low-grade DCIS kalzifizieren oft inkonsistent und haben ein diskontinuierliches Wachstum wodurch die Läsionen oft größer sind als mammographisch gemessen [58,91]. Schließlich ist beim Vorhandensein von Verdichtungen in der Mammographie mit höherer Wahrscheinlichkeit mit Größenunterschätzung zu rechnen [50], [62]. Eher großzügig sollte somit bei Nicht-Komedo-DCIS, bei DCIS ohne Nekrosen und mit geringem Differenzierungsgrad reseziert werden, sowie bei schwer auswertbaren Mammographien durch Verdichtungen der Brust. Evans et al. legten bei DCIS mit diesen Risikofaktoren (low-grade DCIS, DCIS ohne Komedonekrosen) eine niedrigere Grenze für die Durchführung einer BET fest, nämlich bei einer mammographischen Größe von 400 Fmm². High-grade DCIS und Komedo-DCIS hingegen scheinen kontinuierlich und überall zu kalzifizieren, sodass die Kalkausdehnung in jedem Größenbereich einigermaßen mit der mammographischen Größe übereinstimmt [58] und somit bis zu einer mammographischen Größe von 800 Fmm² eine hohe Erfolgswahrscheinlichkeit bei BET besteht. Des Weiteren hängt die Genauigkeit der mammographischen Größenmessung von der Mammographie-Durchführung ab.

4.2.4 Größenunterschätzung und R1-Resektionen

Es gibt einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen Größenunterschätzung und R1-Resektionen (p=0,02*), sowohl in der aktuellen Studie als auch in der Studie von Dillon et al., in der 40% der R1-resezierten DCIS eine Größenunterschätzung von >10 mm aufwiesen, verglichen mit 14% bei den DCIS mit R0-Ergebnis [54]. Gleiche Ergebnisse gab es in der aktuellen Studie in der bei 38,3% der R1-Resektionen Größenunterschätzungen auftraten und nur bei 15,9% der R0-Resektionen. Die Werte waren signifikant. Bei Chakrabarti benötigten 80% der DCIS mit einer Größenunterschätzung >10 mm einen Folgeeingriff [97]. In der großen Studie von Thomas et al. waren in der Gruppe der R1-Resektionen ebenso mehr Größenunterschätzungen nachzuweisen (59%) als in der Gruppe mit erfolgreicher brusterhaltender Operation (35%) [91]. Besonders mammographisch kleine DCIS neigen zur Größenunterschätzung, was den nicht unbeträchtlichen Anteil an R1-Resektionen bei mammographisch kleinen DCIS erklärt.

Fraglich ist, warum es häufig auch ohne Größenunterschätzung zu R1-Resektionen kommt, denn 61,7% der R1-Ergebnisse wurden mammographisch nicht in ihrer Größe unterschätzt. Somit scheint die Größenunterschätzung nicht der alleinige Faktor für eine unvollständige Resektion zu sein. Obwohl bei mammographischen Größen von >30 mm nie Größenunterschätzungen auftraten, gab es in diesem Größenbereich die höchste R1-Rate.

Dieses Ergebnis unterstreicht, wie schon in der multivariaten Analyse deutlich wurde, dass die DCIS-Größe der größte Risikofaktor für unvollständige Resektionen ist.

4.2.5 Durchführung der Mammographie

Wie oben beschrieben ist die mammographische Größeneinschätzung bei gut differenzierten (low-grade) DCIS ungenauer als bei gering differenzierten (high-grade) DCIS. Bei der Standard-Mammographie mit einer schrägen und einer kranio-kaudalen Aufnahme kam es bei low-grade DCIS vermehrt zu Größenunterschätzungen, bei gering-differenzierten (high-grade) zu einer guten Größeneinschätzung [43]. Durch Vergrößerungstechniken können auch bei low-grade DCIS viel mehr kleinere Kalkareale gesehen werden und die Übereinstimmung zwischen mammographischer und histologischer Größe verbessert werden [43,58]. Auch in der aktuellen Studie wurden Vergrößerungen in der Mammographie zur Größenmessung genutzt.

4.2.6 Mammographische DCIS-Größen

Die mammographische Kalkausdehnung lag in der vorliegenden Studie durchschnittlich bei 22,6 Fmm (5-86 Fmm). Dies zeigt, dass in der Rostocker Universitätsfrauenklinik ein hoher Anteil an großen DCIS primär brusterhaltend therapiert wurde. Auch in anderen Studien ist die mammographische Größenverteilung ähnlich. In der Studie von Holland et al. waren 20% der DCIS mammographisch ≤10 Fmm, 33% zwischen 11 und 20 Fmm, 16% zwischen 21 und 30 Fmm und 31% >30 Fmm [43]. In der Literatur lag die durchschnittliche mammographische Größe zwischen 13 und 28 Fmm mit Werten von 0,3 bis 85 Fmm Kalkausdehnung [28,41,50,63,97].

4.3 INTRAOPERATIVE FAKTOREN

4.3.1 Präparatradiographie (radiologischer Resektionsrand)

Primäres Ziel der Präparatradiographie ist es, die zuvor mammographisch lokalisierte Läsion (z.B. Mikrokalk) im Präparat vollständig zu erkennen und zu überprüfen, ob die Läsion vollständig entfernt wurde. Des Weiteren wird der minimale Abstand der Läsion vom

Resektionsrand bestimmt und kontrolliert, ob die Läsion randständig ist. Bei unvollständiger Resektion zeigt sie dem Operateur die Richtung an, in der nachreseziert werden muss [98].
Die Präparatradiographie und die radiologische Bestimmung des Resektionsrandes sind ein wesentlicher Bestandteil bei der BET von nichtpalpablen Brustläsionen [5,60,63,77,99,100].
In einer Studie von Weber et al. wurde für die radiologische Randbestimmung eine diagnostische Genauigkeit von 60%, eine Sensitivität von 60% und eine Spezifität von 60% beschrieben, um den Randstatus von nichtpalpablen Brustveränderungen abzuschätzen [101]. Dies stimmt mit den Werten der aktuellen Studie überein, in der eine Sensitivität von 51%, eine Spezifität von 70%, ein positiver Vorhersagewert von 65% und ein negativer Vorhersagewert von 57% ermittelt wurden. Des Weiteren zeigte sich eine positive Korrelation (Spearman-Korrelationskoeffizient = 0,347) von radiologisch und histologisch gemessenem Resektionsrand. In der univariaten Analyse zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen radiologischem Resektionsrand und R1-Resektionen (p=0,013**). In der multivariaten Analyse gab es einen signifikanten Unterschied an R1-Resektionen beim Vergleich von radiologischen Resektionsrändern <2 Fmm und >10 Fmm (p=0,022). Ziel der aktuellen Studie war es, einen radiologischen Resektionsrand zu bestimmen, mit dem R1-Resektionen verhindert werden können. Da 80,9% der R1-Resektionen in der Präparatradiographie einen Resektionsrand von ≤5 Fmm aufzeigten und insgesamt 61,3% der Präparate mit radiologischem Resektionsrand von ≤5 Fmm R1-reseziert wurden, scheint dieser Resektionsrand ein Grenzwert für R0-Resektionen zu sein. In der Lumpektomie sollte somit ein radiologischer Resektionsrand von mindestens 5 Fmm erreicht werden bzw. bei geringerem Resektionsrand sofort nachreseziert werden. In einer Studie von Britton et al. wurde untersucht, mit welchem radiologischen Resektionsrand ein bestimmter histologischer Resektionsrand erreicht werden kann [99]. Der radiologische Resektionsrand, der am meisten mit einem histologischen Resektionsrand von 2 bzw. 3 mm korrelierte, betrug 9,5 Fmm mit einer Sensitivität von 68% und einer Spezifität von 70%. Zum Erreichen eines histologischen Resektionsrandes von mindestens 5 mm korrelierte am stärksten ein radiologischer Rand von 11 Fmm mit einer Sensitivität von 68% und einer Spezifität von 68% [99]. Die Studie gibt für jeden histologischen Resektionsrand zwischen 1 und 10 mm den am besten korrelierenden radiologischen Resektionsrand an, bezeichnet die Korrelation von radiologischer und histologischer Randmessung jedoch als enttäuschend [99]. Um einzuschätzen, ob die Läsion entfernt wurde oder nicht, ist die Präparatradiographie dahingegen sehr exakt [99,100].
In einer Studie von Ciccarelli et al. ergab sich für die radiologische Randabschätzung von malignen Brusterkrankungen eine Sensitivität von 66%, eine Spezifität von 86%, ein positiver

Vorhersagewert von 74% und ein negativer Vorhersagewert von 81% [60]. Die besseren Werte im Vergleich zur vorliegenden Studie können eventuell durch die Einbeziehung invasiver Karzinome in die Studie begründet sein als auch durch die Präparatradiographie in zwei Ebenen. Die Exzisionspräparate wurden in zwei Ebenen, die 90° zueinander standen, geröntgt und nicht, wie in der vorliegenden Studie, nur in einer Ebene [60]. Durch die eindimensionale Präparatradiographie konnten die ventralen und dorsalen Resektionsränder in der aktuellen Studie nicht beurteilt werden, was ein großer Nachteil ist. Zum Teil ausgeglichen werden die fehlenden Informationen dadurch, dass in der Rostocker Frauenklinik die Segmentresektion leitliniengerecht vollständig vom Unterhautfettgewebe bis zur Faszie des M. pectoralis major durchgeführt wird und somit die ventralen und dorsalen Resektionsränder definiert sind. Dennoch kommt es durch die Präparatradiographie in einer Ebene zu methodischen Fehlern. Neben der unvollständigen Randbeurteilung kann die Kompression des Präparats bei der eindimensionalen Präparatradiographie zu anatomischen Verzerrungen führen, die die radiologische und histologische Beurteilbarkeit des Resektionsrandes erschweren (Abb. 4-1) [102,103]. Eine leichte Kompression soll lediglich dazu dienen, das Präparat in Position zu halten und Messfehler durch Strahlendivergenz bei größerer Entfernung des Mikrokalks zur Auflageplatte und zum Zentralstrahl zu vermeiden [103], [98]. Je größer der Abstand des Präparats zum Zentralstahl bzw. zur Auflageplatte ist, umso größer sind die Messfehler bei der Präparatradiographie durch verzerrte Abbildung der Mikroverkalkung [98].

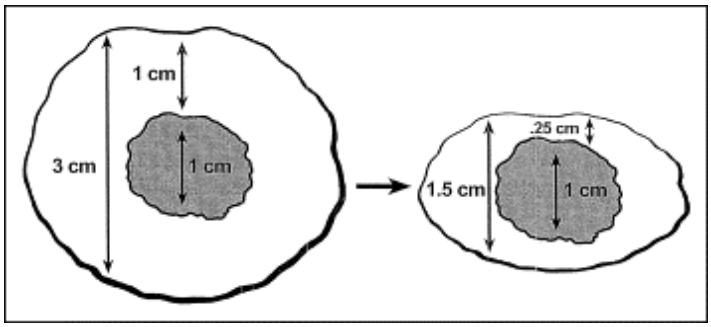


Abb. 4-1: Zusammendrücken eines Präparats und die Auswirkung auf den Resektionsrand [102]

Zu starke Kompression führt jedoch zu den unerwünschten mechanischen Verzerrungen des Gewebes.

Eine kürzlich veröffentlichte Studie von Grunert et al. befasst sich mit dem Thema der Präparatradiographie und vergleicht die Ergebnisse von eindimensionaler Standard-Präparatradiographie mit denen einer kompressionsfreien Präparatradiographie in zwei Ebenen [98]. In der Studie wurden 44 Präparate untersucht, u.a. 12 DCIS-Präparate. Für die

Studie wurde ein Präparatradiographie-Container gebaut, der kompressionsfreie Aufnahmen in zwei Ebenen ermöglicht. Dies zeigt den technischen Aufwand, der mit einer Zwei-Ebenen-Präparatradiographie verbunden ist. Das Präparat darf nicht komprimiert werden, sodass die erhöhten Divergenz-Artefakte durch die höhere Gewebedicke und den somit größeren Abstand des Mikrokalks zur Auflageplatte anderwärtig verringert werden müssen. Artefakte durch Kompression oder Strahlendivergenz wurden durch die spezielle Bauweise des Präparatradiographie-Containers vermieden. Es wurden die Differenzen der minimalen Mikrokalk-Randabstände der beiden Ebenen gebildet, wobei sich eine mittlere Abweichung zwischen beiden von 4,1 mm ergab (0-22 mm Differenz). Bei 16 der 44 Präparate gab es eine Differenz von ≥5 mm, bei 5 Präparaten sogar von ≥10 mm. Bei 16 Präparaten (3 mit DCIS) konnte innerhalb eines Randbereichs von 5 mm in der einen Ebene kein Mikrokalk nachgewiesen werden, wohingegen in der zweiten Ebene desselben Präparats Mikrokalk innerhalb des 5 mm Randbereichs detektiert wurde [98]. In 51,6% war das Ergebnis in der einen Ebene somit falsch-negativ. Folglich hilft eine Präparatradiographie in zwei Ebenen falsch negative Ergebnisse zu vermeiden. Trotz einer Präparatradiographie in zwei Ebenen, wie bei Grunert et al. und Ciccarelli et al., kann es zu radiologisch falsch-negativen Resektionsrändern kommen, wie bei Ciccarelli et al. in 13 Fällen. Beachtenswert ist, dass es sich bei 6 der 13 falsch-negativen Ergebnisse der Studie von Ciccarelli et al. um ein DCIS handelte. Somit kam es bei 6 von insgesamt 35 DCIS (17,1%) zur falsch-negativen Einschätzung des Resektionsrandes in der intraoperativen zweidimensionalen Präparatradiographie. Grund ist das Fehlen von Mikrokalk in den DCIS [60]. Auch Chagpar beschreibt falsch negative Resektionsränder in der Präparatradiographie auf Grund von fehlendem Mikrokalk. Er beschreibt einen signifikanten Zusammenhang zwischen falsch-negativen Resektionsrändern und dem Fehlen von Nekrosen und Kalk im DCIS. Er gibt zu bedenken, dass eine alleinige radiologische Abschätzung nicht ausreichend ist, um den Resektionsrand zu bestimmen, besonders bei DCIS, in denen Kalk fehlt [63]. DCIS, die für fehlenden Mikrokalk prädestiniert sind, wurden bereits in vorherigen Abschnitten beschrieben. Ein mikrokalkfreier Resektionsrand ist somit keine Garantie für einen histologisch tumorfreien Resektionsrand [77,98].

Eine weitere Variante der Präparatradiographie ist die Bestimmung des radiologischen Resektionsrandes am geschnittenen Präparat, wie es Chagpar et al. durchführten. In der Studie wurden zunächst die vollständigen Präparate geröntgt und der radiologische Randabstand bestimmt. Anschließend wurden die Präparate geschnitten, die Resektionsränder histologisch bestimmt und die geschnittenen Präparate zusätzlich radiologisch untersucht [63]. 43 der 59

DCIS, die in der Präparatradiographie positive oder dichte Ränder (<5 mm) aufwiesen, zeigten auch in der Histologie positive oder dichte Ränder. Die positive Korrektheit beträgt somit 73% [63]. Ein intraoperativer Schnellschnitt zur histologischen Kontrolle, ob der Tumor vollständig entnommen wurde, ist bei nicht palpablen Läsionen wie dem DCIS kontraindiziert, da es zu ungenauen Ergebnissen führt, das Präparat teilweise zerstört wird und die Prozedur zu zeit- und arbeitsaufwendig ist [5,44,101].

Neben der analogen Präparatradiographie stellt die digitale Präparatradiographie eine Möglichkeit zur intraoperativen Randabschätzung dar. Diese bietet einige Vorteile gegenüber der konventionellen Radiographie: Das Radiographiegerät kann im OP positioniert werden, wodurch der Transport der Präparate wegfällt, der Operateur selbst kann das Präparat zur Radiographie platzieren und sich somit orientieren, das Präparat muss nicht komprimiert werden, die Bilder stehen sofort zur Verfügung und mehrere Blickrichtungen sind vorhanden. Radiologen können über Kliniknetworks kontaktiert werden. Der Chirurg sieht sofort, wo er eventuell nachresezieren muss und die Zeit des Transports wird eingespart. Die durchschnittlichen Operationszeiten betrugen 34,7 Minuten mit digitaler Radiographie versus 42,7 Minuten mit analoger Radiographie und die Zweiteingriffsrate betrug 19,8% versus 31,5%, was jedoch nicht statistisch signifikant war [104]. In einer anderen Studie von Kim et al. lag die Operationszeit mit digitaler Radiographie bei 52,3 Minuten, mit der konventionellen bei 54 Minuten. Die Rate an Zweiteingriffen war bei beiden Radiographieverfahren gleich [59]. Eine weitere Studie, die die digitale Präparatradiographie untersuchte, ist die von Kaufmann et al.. Die Autoren beschrieben die gleichen Vorteile wie Muttalib et al.. Durch das digitale Radiographieverfahren stehen die radiologischen Bilder schneller zur Verfügung wodurch die Operationszeit um 19 Minuten verkürzt werden konnte. Die Genauigkeit der digitalen Radiographie war gleichwertig mit der analogen Radiographie [105]. Eine neue Methode, intraoperativ den Randstatus abzuschätzen ist das Gerät MarginProbe® (Dune Medical Devices, Westborough, USA), mit dem eine Verringerung der Zweiteingriffsrate von 38,8% auf 18% gelang. Dieses Gerät basiert auf Radiofrequenzspektroskopie und detektiert Unterschiede der dielektrischen Eigenschaften in normalem und malignem Brustgewebe [57,106]. Die Präparatradiographie hat ihren Wert darin, Zweiteingriffe zu vermindern, indem Patientinnen erkannt werden, die nach primärer Resektion keine ausreichenden Resektionsränder haben. Diese können dann mit Orientierung an der Präparatradiographie sofort nachreseziert werden. Die Genauigkeit der intraoperativen Randeinschätzung sollte weiterhin verbessert werden.

4.3.2 Intraoperative Nachresektion

In der vorliegenden Studie war die intraoperative Nachresektion nur in 50% erfolgreich, sodass nur bei 12 von 24 Nachresektionen ein histologisches R0-Ergebnis (≥2 mm) erreicht werden konnte. Trotz intraoperativer Nachresektion waren immer noch 50% der nachresezierten DCIS mit positiven bzw. dichten Resektionsrändern (<2 mm) assoziiert. Dies kann an einer unzureichenden Nachresektion liegen oder an Nachresektionen an falscher Stelle. Das Ergebnis war jedoch nicht statistisch signifikant. Fraglich ist, warum nur 46% der DCIS mit radiologischem Abstand von <2 Fmm sofort nachreseziert wurden.
In anderen Studien konnte ein eindeutiger Nutzen von intraoperativen Nachresektionen gezeigt werden. So beispielsweise in der Studie von Chagpar et al., in der bei 31 von 109 Patientinnen durch sofortige Nachresektion der Randstatus von positiv auf negativ verändert werden konnte und somit ein Zweiteingriff vermieden wurde. Von den 109 Patientinnen hatten intraoperativ 59 (54%) radiologisch positive oder dichte Resektionsränder (<5 mm). 44 von diesen wurden intraoperativ nachreseziert. In der postoperativen Histologie zeigte sich, dass bei 37 der 44 Nachresektionen (84,1%) negative Ränder durch die Nachresektion erreicht wurden. Die restlichen sieben hatten laut histologischer Untersuchung bereits vorher negative Ränder, sodass sie überbehandelt wurden [63]. Nur 13% (7/53) der intraoperativ nachresezierten Patientinnen musste ein zweites Mal operiert werden im Vergleich zu 30% (17/56) der Patientinnen, die keine sofortige Nachresektion erhielten (15 von ihnen mit radiologisch positivem Rand). Dies zeigt eine signifikante Senkung der Zweiteingriffsrate. Auch Ciccarelli et al. wies eine signifikante Reduktion von Zweiteingriffen durch intraoperative Nachresektion nach. Durch sofortige Nachresektion wurde der Randstatus bei 12, von insgesamt 102 Patientinnen in der Studie, von positiv auf negativ verändert. Insgesamt wurden 24 Patientinnen auf Grund von positiven radiologischen Resektionsrändern nachreseziert. 19 waren anschließend R0. Bei 7 Patientinnen war die Nachresektion eine Überbehandlung, da sie laut histologischer Untersuchung bereits zuvor negative Ränder aufwiesen. Insgesamt erreichte Ciccarelli durch die Vorgehensweise der intraoperativen Randabschätzung und sofortiger Nachresektion eine Senkung der Zweiteingriffsrate von 31% auf 20% [60]. 19% (6/32) der DCIS, die intraoperativ nachreseziert wurden, mussten ein zweites Mal operiert werden, im Vergleich zu 24% (17/70) der Patientinnen, die nicht sofort nachreseziert wurden und von denen 8 radiologisch positive Ränder aufwiesen [60]. Bedacht werden muss jedoch, dass in der Studie nicht nur DCIS sondern auch Mammakarzinome in frühem Stadium betrachtet wurden [60]. Im Vergleich zur aktuellen Studie, in der 50% der nachresezierten DCIS auf Grund eines R1-Ergebnisses einen Zweiteingriff benötigten, waren

es bei Chagpar et al. 13% (7/53) der nachresezierten und bei Ciccarelli 19% (6/32) der intraoperativ nachresezierten DCIS [60,63]. Ergebnisse wie in der vorliegenden Studie beschreibt jedoch auch Cabioglu et al.. In deren Studie wurden u.a. 64 DCIS brusterhaltend therapiert. 24 DCIS-Patientinnen wiesen intraoperativ histologische Resektionsränder von <2 mm auf. 12 wurden intraoperativ nachreseziert, was bei 50% (6 Patientinnen) zu einer Änderung des Randstatus führte [88].

Auf Grund der geringen Erfolgsrate der Nachresektionen in der aktuellen Studie besteht die Frage, wie die Nachresektionen verbessert werden können. Die Markierung der Präparate könnte womöglich optimiert werden, um an richtiger Stelle nachzuresezieren. Des Weiteren könnte eine Präparatradiographie in zwei Ebenen exaktere Ergebnisse sowie bessere Orientierung am Präparat bringen [60], wodurch wiederum genauer nachreseziert werden könnte. So konnten McCormick et al. ihre Zweiteingriffsrate von 12% auf 5% senken, indem sie eine Präparatradiographie in zwei Ebenen durchführten und intraoperativ nachresezierten [62].

Eine weitere Optimierungsmöglichkeit wäre die digitale Präparatradiographie direkt im Operationssaal. Bei Muttalib et al. konnte durch digitale Präparatradiographie bei 19 von insgesamt 121 Patientinnen in der Studie der Randstatus verbessert werden [104]. Insgesamt erhielten 60 Patientinnen auf Grund positiver Ränder in der digitalen Präparatradiographie eine intraoperative Nachresektion (cavity biopsy), von denen 19 (31,7%) eine Änderung des Randstatus erreichten, 13 positive Ränder behielten und 28, die nach histologischer Untersuchung bereits zuvor negative Ränder aufwiesen und folglich übertherapiert wurden. 47 der 60 Nachresezierten (78,3%) waren postoperativ histologisch R0 [104].

4.4 KRITIKPUNKTE DER STUDIE

Ein Nachteil der vorliegenden Studie ist die retrospektive Auswertung der Daten, sodass durch teilweise unvollständige Patientenakten oder fehlende Präparatradiographien manche DCIS-Fälle nicht mit in die Studie aufgenommen werden konnten. Des Weiteren handelt es sich um eine unizentrische Studie mit relativ kleiner Fallzahl (91 DCIS). Bei größeren Fallzahlen, wie z.B. in dem Review von Thomas et al. [91] oder der Multicenter-Studie von Evans et al. [93], können statistisch exaktere Ergebnisse erreicht werden. Jedoch wiesen auch die meisten der zitierten Studien ähnlich kleine Fallzahlen wie die aktuelle Studie auf [63,87]. Schließlich ist auch die Variable Operateur ein Kritikpunkt der aktuellen Studie, da verschiedene Operateure mit zum Teil unterschiedlichem Ausbildungsgrad Einfluss auf die Operations- und somit Studienergebnisse haben.

5 Zusammenfassung und Ausblick

Das DCIS der Brust ist eine der häufigsten Brusterkrankungen, insbesondere in Ländern mit etabliertem Mammographie-Screening. Es wächst nicht invasiv und ist durch vollständige Tumorresektion potentiell heilbar. Da es häufig mit Mikrokalk im erkrankten Gewebe assoziiert ist, kann es mit Hilfe von Screening-Mammographien frühzeitig erkannt werden. Therapie der Wahl ist heutzutage die brusterhaltende Therapie (BET) mit Tumorresektion und anschließender Radiotherapie. Bei positivem ER-Status ist außerdem eine adjuvante Tamoxifen-Behandlung nützlich. Risiko der BET ist die unvollständige Resektion des Tumors mit positiven Resektionsrändern (R1-Resektionen), Resttumorgewebe in der Brust und lokalen Rezidiven, die zu 50% mit invasiven Anteilen einhergehen [58,74,75] und das DCIS dadurch zu einer potentiell letalen Erkrankung werden lassen. Höchster Risikofaktor für DCIS-Rezidive ist die unvollständige Tumorresektion mit positiven Resektionsrändern bzw. unzureichendem Sicherheitsabstand [7,15,78]. Deshalb ist es von großer Bedeutung in der primären Operation den Tumor vollständig und mit ausreichendem Abstand zum Exzisionsrand zu entfernen. Welcher Sicherheitsabstand ausreichend ist, ist noch umstritten. In den S3-Leitlinien (2012) zur Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms ist auf Grund der aktuellen Studien ein Resektionsrand von ≥2 mm akzeptiert [5,44,54]. Die Schwierigkeit liegt in der intraoperativen Bestimmung des Resektionsrandes. Eine Möglichkeit, den Resektionsrand intraoperativ abzuschätzen, ist die Präparatradiographie, in der der Abstand des Mikrokalks zum Exzisionsrand bestimmt wird. Welcher radiologische Resektionsrand erforderlich ist, um R1-Resektionen zu vermeiden, ist in der Literatur nicht angegeben. In der aktuellen Studie wurde festgestellt, dass ab einem radiologischen Resektionsrand von ≤5 Fmm ein starker Anstieg der R1-Rate (Resektionsrand <2 mm) zu beobachten ist. Deshalb sollte intraoperativ ein radiologischer Resektionsrand von mindestens 5 Fmm erreicht werden bzw. andernfalls sofort nachreseziert werden. Mehrere Studien konnten den Nutzen einer intraoperativen Randabschätzung mit sofortiger Nachresektion bei zu dichten Resektionsrändern zeigen [60,63]. Dabei ist die Durchführung der intraoperativen Randabschätzung wichtig um genaue Ergebnisse zu erhalten. Die Präparatradiographie sollte in zwei Ebenen und mit Vergrößerungstechniken erfolgen, um eine gute Korrelation von radiologischem und histologischem Resektionsrand zu gewährleisten [60]. Auch verbessert ein Vergleich der radiologischen Bilder mit den präoperativ aufgenommenen

Mammographiebildern die Genauigkeit der intraoperativen Randabschätzung [43,60]. Die intraoperative Abschätzung des Resektionsrandes kann weiter optimiert werden und sollte in prospektiven Studien thematisiert werden. Neue Methoden sind die digitale Präparatradiographie im Operationssaal und die Randabschätzung mit dem Gerät MarginProbe® [57,106]. Die intraoperative Präparatradiographie dient nicht nur der Bestimmung des Resektionsrandes, sondern auch der Lokalisation des Tumors im Präparat, der Information, wo gegebenenfalls nachreseziert werden muss sowie in welchem Ausmaß eine Nachresektion erfolgen sollte. Um die BET des DCIS erfolgreich zum Abschluss zu bringen, ist die korrekte intraoperative Nachresektion von großer Wichtigkeit. Sie muss an korrekter Lokalisation sowie in ausreichendem Umfang erfolgen, um erfolgreich R1-Resektionen zu vermeiden.

6 Thesen

- Der histologisch nicht tumorfreie Resektionsrand ist der größte Risikofaktor für das Vorhandensein von Resttumor nach BET sowie für das Auftreten von Rezidiven.
- Mit Hilfe des radiologischen Resektionsrandes (Präparatradiographie) kann der histologische Resektionsrand intraoperativ abgeschätzt werden, da eine positive Korrelation zwischen beiden besteht.
- Eine intraoperative Nachresektion bei radiologisch positiven Rändern senkt die R1-Rate sowie die Rate an Zweiteingriffen.
- Ein radiologischer Resektionsrand von mindestens 5 Fmm sollte erreicht werden, da bei geringerem Resektionsrand die R1-Rate stark zunimmt. Andernfalls sollte sofort nachreseziert werden. Ein Kalk-Randabstand <5 Fmm bedeutet in 68% der DCIS eine R1-Resektion.
- Der wichtigste Risikofaktor für R1-Resektionen ist die DCIS-Größe.
- Ab einer DCIS-Größe von >20 mm nimmt die R1-Rate signifikant zu, sodass dies eine Grenze für erfolgreiche BET bei DCIS darstellt.
- Anhand der radiologischen DCIS-Größe in der Mammographie kann präoperativ die DCIS-Größe abgeschätzt werden, da beide Größen positiv miteinander korrelieren.
- Bei low-grade DCIS, bei DCIS ohne Komedonekrosen sowie bei dichtem Brustgewebe kann es zur Größenunterschätzung in der Mammographie kommen.
- Eine Größenunterschätzung korreliert signifikant mit R1-Ergebnissen.
- Mammographisch kleine DCIS neigen zur Größenunterschätzung, mammographisch große DCIS zur Größenüberschätzung.
- Mammographisch kleine DCIS mit einem radiologischen Resektionsrand von <5 Fmm sollten sofort nachreseziert werden, da ein hohes Risiko für eine R1-Resektion besteht.
- Für eine korrekte intraoperative Randeinschätzung und Nachresektion an richtiger Stelle ist eine exakte Präparatmarkierung unabdingbar.

7 Literaturverzeichnis

1 *Kell MR, Morrow M*. An adequate margin of excision in ductal carcinoma in situ. BMJ 2005; 331: 789 – 790
2 *Sunshine JA, Moseley HS, Fletcher WS et al.* Breast carcinoma in situ. A retrospective review of 112 cases with a minimum 10 year follow-up. Am J Surg 1985; 150: 44 – 51
3 *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. J Clin Oncol 2009; 27: 1615 – 1620
4 *Solin LJ*. Selecting individualized treatment for patients with ductal carcinoma in situ of the breast: the search continues. J Clin Oncol 2012; 30: 577 – 579
5 http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2013_02_Februar/pdfs_D/2013D%2007_Ductal_Carcinoma_in_Situ_%28DCIS%29.pdf
6 *Morrow M, Strom EA, Bassett LW et al.* Standard for the management of ductal carcinoma in situ of the breast (DCIS). CA Cancer J Clin 2002; 52: 256 – 276
7 *Silverstein MJ, Lagios MD, Groshen S et al.* The influence of margin width on local control of ductal carcinoma in situ of the breast. N Engl J Med 1999; 340: 1455 – 1461
8 *Li CI, Daling JR, Malone KE*. Age-specific incidence rates of in situ breast carcinomas by histologic type, 1980 to 2001. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005; 14: 1008 – 1011
9 *Virnig BA, Tuttle TM, Shamliyan T et al.* Ductal carcinoma in situ of the breast: a systematic review of incidence, treatment, and outcomes. J Natl Cancer Inst 2010; 102: 170 – 178
10 *Kricker A, Goumas C, Armstrong B*. Ductal carcinoma in situ of the breast, a population-based study of epidemiology and pathology. Br J Cancer 2004; 90: 1382 – 1385
11 *Schwartz GF, Carter DL, Conant EF et al.* Mammographically detected breast cancer. Nonpalpable is not a synonym for inconsequential. Cancer 1994; 73: 1660 – 1665
12 *Holland R, Hendriks JH, Vebeek AL et al.* Extent, distribution, and mammographic/histological correlations of breast ductal carcinoma in situ. Lancet 1990; 335: 519 – 522
13 *Ottesen GL*. Carcinoma in situ of the female breast. A clinico-pathological, immunohistological, and DNA ploidy study. APMIS Suppl 2003: 1 – 67
14 *Trentham-Dietz A, Newcomb PA, Storer BE et al.* Risk factors for carcinoma in situ of the breast. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2000; 9: 697 – 703
15 *Badruddoja M*. Ductal carcinoma in situ of the breast: a surgical perspective. Int J Surg Oncol 2012; 2012: 761364
16 *Ma H, Henderson KD, Sullivan-Halley J et al.* Pregnancy-related factors and the risk of breast carcinoma in situ and invasive breast cancer among postmenopausal women in the California Teachers Study cohort. Breast Cancer Res 2010; 12: R35
17 *Claus EB, Stowe M, Carter D*. Breast carcinoma in situ: risk factors and screening patterns. J Natl Cancer Inst 2001; 93: 1811 – 1817
18 *Claus EB, Stowe M, Carter D*. Oral contraceptives and the risk of ductal breast carcinoma in situ. Breast Cancer Res Treat 2003; 81: 129 – 136
19 *Gill JK, Press MF, Patel AV et al.* Oral contraceptive use and risk of breast carcinoma in situ (United States). Cancer Causes Control 2006; 17: 1155 – 1162
20 *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. Lancet Oncol 2006; 7: 910 – 918

21 *Dallal CM, Sullivan-Halley J, Ross RK et al.* Long-term recreational physical activity and risk of invasive and in situ breast cancer: the California teachers study. Arch Intern Med 2007; 167: 408 – 415

22 *Friedenreich CM, Woolcott CG, McTiernan A et al.* Alberta physical activity and breast cancer prevention trial: sex hormone changes in a year-long exercise intervention among postmenopausal women. J Clin Oncol 2010; 28: 1458 – 1466

23 *Suzuki R, Ye W, Rylander-Rudqvist T et al.* Alcohol and postmenopausal breast cancer risk defined by estrogen and progesterone receptor status: a prospective cohort study. J Natl Cancer Inst 2005; 97: 1601 – 1608

24 *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. Int J Cancer 2006; 119: 1683 – 1689

25 *Boyd NF, Guo H, Martin LJ et al.* Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. N Engl J Med 2007; 356: 227 – 236

26 *Algra AM, Rothwell PM*. Effects of regular aspirin on long-term cancer incidence and metastasis: a systematic comparison of evidence from observational studies versus randomised trials. Lancet Oncol 2012; 13: 518 – 527

27 *Burstein HJ, Polyak K, Wong JS et al.* Ductal carcinoma in situ of the breast. N Engl J Med 2004; 350: 1430 – 1441

28 *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. Clin Radiol 2013; 68: e27-35

29 *Allred DC*. Ductal carcinoma in situ: terminology, classification, and natural history. J Natl Cancer Inst Monogr 2010; 2010: 134 – 138

30 *Wellings SR, Jensen HM*. On the origin and progression of ductal carcinoma in the human breast. J Natl Cancer Inst 1973; 50: 1111 – 1118

31 *Allred DC, Mohsin SK, Fuqua SA*. Histological and biological evolution of human premalignant breast disease. Endocr Relat Cancer 2001; 8: 47 – 61

32 *Allred DC, Wu Y, Mao S et al.* Ductal carcinoma in situ and the emergence of diversity during breast cancer evolution. Clin Cancer Res 2008; 14: 370 – 378

33 *Shoker BS, Sloane JP*. DCIS grading schemes and clinical implications. Histopathology 1999; 35: 393 – 400

34 *Harrison M, Coyne JD, Gorey T et al.* Comparison of cytomorphological and architectural heterogeneity in mammographically-detected ductal carcinoma in situ. Histopathology 1996; 28: 445 – 450

35 *Silverstein MJ, Poller DN, Waisman JR et al.* Prognostic classification of breast ductal carcinoma-in-situ. Lancet 1995; 345: 1154 – 1157

36 *Chan KC, Knox WF, Sinha G et al.* Extent of excision margin width required in breast conserving surgery for ductal carcinoma in situ. Cancer 2001; 91: 9 – 16

37 *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

38 *Evans A, Pinder S, Wilson R et al.* Ductal carcinoma in situ of the breast: correlation between mammographic and pathologic findings. AJR Am J Roentgenol 1994; 162: 1307 – 1311

39 *Evans AJ, Pinder S, Ellis IO et al.* Screening-detected and symptomatic ductal carcinoma in situ: mammographic features with pathologic correlation. Radiology 1994; 191: 237 – 240

40 *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. Am Surg 1997; 63: 1079 – 1083

41 *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. Int J Cancer 2000; 90: 231 – 236
42 *Ikeda DM, Andersson I.* Ductal carcinoma in situ: atypical mammographic appearances. Radiology 1989; 172: 661 – 666
43 *Holland R, Hendriks JH.* Microcalcifications associated with ductal carcinoma in situ: mammographic-pathologic correlation. Semin Diagn Pathol 1994; 11: 181 – 192
44 *http://www.senologie.org/fileadmin/downloads/S3-Brustkrebs-v2012-OL-Langversion.pdf*
45 *Meindl A, Ditsch N, Kast K et al.* Hereditary breast and ovarian cancer: new genes, new treatments, new concepts. Dtsch Arztebl Int 2011; 108: 323 – 330
46 *Kuhl CK, Schrading S, Bieling HB et al.* MRI for diagnosis of pure ductal carcinoma in situ: a prospective observational study. Lancet 2007; 370: 485 – 492
47 *Menell JH, Morris EA, Dershaw DD et al.* Determination of the presence and extent of pure ductal carcinoma in situ by mammography and magnetic resonance imaging. Breast J 2005; 11: 382 – 390
48 *Riedl CC, Ponhold L, Flory D et al.* Magnetic resonance imaging of the breast improves detection of invasive cancer, preinvasive cancer, and premalignant lesions during surveillance of women at high risk for breast cancer. Clin Cancer Res 2007; 13: 6144 – 6152
49 *Badruddoja M.* Image-guided treatment of breast cancer. J Am Coll Surg 2010; 210: 372-4; author reply 374-5
50 *De Roos, Marnix A J, Pijnappel RM, Post WJ et al.* Correlation between imaging and pathology in ductal carcinoma in situ of the breast. World J Surg Oncol 2004; 2: 4
51 *Brennan ME, Turner RM, Ciatto S et al.* Ductal carcinoma in situ at core-needle biopsy: meta-analysis of underestimation and predictors of invasive breast cancer. Radiology 2011; 260: 119 – 128
52 *Silverstein MJ, Gierson ED, Colburn WJ et al.* Can intraductal breast carcinoma be excised completely by local excision? Clinical and pathologic predictors. Cancer 1994; 73: 2985 – 2989
53 *Fisher B, Redmond C, Poisson R et al.* Eight-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. N Engl J Med 1989; 320: 822 – 828
54 *Dillon MF,* Mc Dermott, Enda W, *O'Doherty A et al.* Factors affecting successful breast conservation for ductal carcinoma in situ. Ann Surg Oncol 2007; 14: 1618 – 1628
55 *http://www.nccn.org/patients/guidelines/stage_0_breast/index.html#24*
56 *Schwartz GF, Solin LJ, Olivotto IA et al.* The Consensus Conference on the treatment of in situ ductal carcinoma of the breast, April 22-25, 1999. Hum Pathol 2000; 31: 131 – 139
57 *Thill M, Roder K, Diedrich K et al.* Intraoperative assessment of surgical margins during breast conserving surgery of ductal carcinoma in situ by use of radiofrequency spectroscopy. Breast 2011; 20: 579 – 580
58 *Evans A, Clements K, Maxwell A et al.* Mammographic bi-dimensional product: a powerful predictor of successful excision of ductal carcinoma in situ. Clin Radiol 2007; 62: 787 – 791
59 *Kim, Song Hon H, Cornacchi SD, Heller B et al.* An evaluation of intraoperative digital specimen mammography versus conventional specimen radiography for the excision of nonpalpable breast lesions. Am J Surg 2013; 205: 703 – 710
60 *Ciccarelli G,* Di Virgilio, M R, *Menna S et al.* Radiography of the surgical specimen in early stage breast lesions: diagnostic reliability in the analysis of the resection margins. Radiol Med 2007; 112: 366 – 376
61 *Singletary SE.* Surgical margins in patients with early-stage breast cancer treated with breast conservation therapy. Am J Surg 2002; 184: 383 – 393

62 *McCormick JT, Keleher AJ, Tikhomirov VB et al.* Analysis of the use of specimen mammography in breast conservation therapy. Am J Surg 2004; 188: 433 – 436
63 *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. Am J Surg 2003; 186: 371 – 377
64 Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet 2000; 355: 1757 – 1770
65 *Goodwin A, Parker S, Ghersi D et al.* Post-operative radiotherapy for ductal carcinoma in situ of the breast--a systematic review of the randomised trials. Breast 2009; 18: 143 – 149
66 *Donker M, Litiere S, Werutsky G et al.* Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma In Situ: 15-year recurrence rates and outcome after a recurrence, from the EORTC 10853 randomized phase III trial. J Clin Oncol 2013; 31: 4054 – 4059
67 *Julien JP, Bijker N, Fentiman IS et al.* Radiotherapy in breast-conserving treatment for ductal carcinoma in situ: first results of the EORTC randomised phase III trial 10853. EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. Lancet 2000; 355: 528 – 533
68 *Fisher ER, Dignam J, Tan-Chiu E et al.* Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) eight-year update of Protocol B-17: intraductal carcinoma. Cancer 1999; 86: 429 – 438
69 *Fisher B, Dignam J, Wolmark N et al.* Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomised controlled trial. Lancet 1999; 353: 1993 – 2000
70 *Goodwin A, Parker S, Ghersi D et al.* Post-operative radiotherapy for ductal carcinoma in situ of the breast. Cochrane Database Syst Rev 2013; 11: CD000563
71 *Bartlett, John M S, Brookes CL, Robson T et al.* Estrogen receptor and progesterone receptor as predictive biomarkers of response to endocrine therapy: a prospectively powered pathology study in the Tamoxifen and Exemestane Adjuvant Multinational trial. J Clin Oncol 2011; 29: 1531 – 1538
72 *Staley H, McCallum I, Bruce J*. Postoperative tamoxifen for ductal carcinoma in situ. Cochrane Database Syst Rev 2012; 10: CD007847
73 *Allred DC, Anderson SJ, Paik S et al.* Adjuvant tamoxifen reduces subsequent breast cancer in women with estrogen receptor-positive ductal carcinoma in situ: a study based on NSABP protocol B-24. J Clin Oncol 2012; 30: 1268 – 1273
74 *Solin LJ, Recht A, Fourquet A et al.* Ten-year results of breast-conserving surgery and definitive irradiation for intraductal carcinoma (ductal carcinoma in situ) of the breast. Cancer 1991; 68: 2337 – 2344
75 *Price P, Sinnett HD, Gusterson B et al.* Duct carcinoma in situ: predictors of local recurrence and progression in patients treated by surgery alone. Br J Cancer 1990; 61: 869 – 872
76 *Gapstur SM, Morrow M, Sellers TA*. Hormone replacement therapy and risk of breast cancer with a favorable histology: results of the Iowa Women's Health Study. JAMA 1999; 281: 2091 – 2097
77 *Graham RA, Homer MJ, Sigler CJ et al.* The efficacy of specimen radiography in evaluating the surgical margins of impalpable breast carcinoma. AJR Am J Roentgenol 1994; 162: 33 – 36
78 *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. J Clin Pathol 2002; 55: 581 – 586

79 *MacDonald HR, Silverstein MJ, Mabry H et al.* Local control in ductal carcinoma in situ treated by excision alone: incremental benefit of larger margins. Am J Surg 2005; 190: 521 – 525
80 *Silverstein MJ, Lagios MD, Craig PH et al.* A prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. Cancer 1996; 77: 2267 – 2274
81 *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. J Clin Oncol 2010; 28: 3762 – 3769
82 *Warnberg F, Nordgren H, Bergh J et al.* Ductal carcinoma in situ of the breast from a population-defined cohort: an evaluation of new histopathological classification systems. Eur J Cancer 1999; 35: 714 – 720
83 *Solin LJ, Gray R, Baehner FL et al.* A multigene expression assay to predict local recurrence risk for ductal carcinoma in situ of the breast. J Natl Cancer Inst 2013; 105: 701 – 710
84 *Devouge P, Phalippou J,* Martin de Beauce, S *et al.* Reexcision for positive margins in the surgery of ductal carcinoma in situ: are there any risk factors? Gynecol Obstet Fertil 2013; 41: 228 – 234
85 *Cheng L, Al-Kaisi NK, Gordon NH et al.* Relationship between the size and margin status of ductal carcinoma in situ of the breast and residual disease. J Natl Cancer Inst 1997; 89: 1356 – 1360
86 *Mokbel K, Choy C, Leris C et al.* Predictors of positive margins after local excision of ductal carcinoma in situ. Am J Surg 2001; 181: 91 – 95
87 *Sigal-Zafrani B, Lewis JS, Clough KB et al.* Histological margin assessment for breast ductal carcinoma in situ: precision and implications. Mod Pathol 2004; 17: 81 – 88
88 *Cabioglu N, Hunt KK, Sahin AA et al.* Role for intraoperative margin assessment in patients undergoing breast-conserving surgery. Ann Surg Oncol 2007; 14: 1458 – 1471
89 *Lebeau A*. Prognostic factors in ductal carcinoma in situ. Pathologe 2006; 27: 326 – 336
90 *Faverly DR, Burgers L, Bult P et al.* Three dimensional imaging of mammary ductal carcinoma in situ: clinical implications. Semin Diagn Pathol 1994; 11: 193 – 198
91 *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. Br J Cancer 2010; 102: 285 – 293
92 *Claus EB, Chu P, Howe CL et al.* Pathobiologic findings in DCIS of the breast: morphologic features, angiogenesis, HER-2/neu and hormone receptors. Exp Mol Pathol 2001; 70: 303 – 316
93 *Evans A, Clements K, Maxwell A et al.* Lesion size is a major determinant of the mammographic features of ductal carcinoma in situ: findings from the Sloane project. Clin Radiol 2010; 65: 181 – 184
94 *Leonard GD, Swain SM*. Ductal carcinoma in situ, complexities and challenges. J Natl Cancer Inst 2004; 96: 906 – 920
95 *Wang S, Shamliyan T, Virnig BA et al.* Tumor characteristics as predictors of local recurrence after treatment of ductal carcinoma in situ: a meta-analysis. Breast Cancer Res Treat 2011; 127: 1 – 14
96 *Macklin P, Edgerton ME, Thompson AM et al.* Patient-calibrated agent-based modelling of ductal carcinoma in situ (DCIS): from microscopic measurements to macroscopic predictions of clinical progression. J Theor Biol 2012; 301: 122 – 140
97 *Chakrabarti J, Evans AJ, James J et al.* Accuracy of mammography in predicting histological extent of ductal carcinoma in situ (DCIS). Eur J Surg Oncol 2006; 32: 1089 – 1092

98 *Grunert JH, Mund S* Qualitätssicherung der operativen Erfassung nich palpabler mammärer mikrokalkhaltiger Läsionen mittels Zwei-Ebenen-Präparatradiografie. Senologie 2013; 10: 100-106
99 *Britton PD, Sonoda LI, Yamamoto AK et al.* Breast surgical specimen radiographs: how reliable are they? Eur J Radiol 2011; 79: 245 – 249
100 *Mazouni C, Rouzier R, Balleyguier C et al.* Specimen radiography as predictor of resection margin status in non-palpable breast lesions. Clin Radiol 2006; 61: 789 – 796
101 *Weber WP, Engelberger S, Viehl CT et al.* Accuracy of frozen section analysis versus specimen radiography during breast-conserving surgery for nonpalpable lesions. World J Surg 2008; 32: 2599 – 2606
102 *Graham RA, Homer MJ, Katz J et al.* The pancake phenomenon contributes to the inaccuracy of margin assessment in patients with breast cancer. Am J Surg 2002; 184: 89 – 93
103 *Clingan R, Griffin M, Phillips J et al.* Potential margin distortion in breast tissue by specimen mammography. Arch Surg 2003; 138: 1371 – 1374
104 *Muttalib M, Tisdall M, Scawn R et al.* Intra-operative specimen analysis using faxitron microradiography for excision of mammographically suspicious, non-palpable breast lesions. Breast 2004; 13: 307 – 315
105 *Kaufman CS, Jacobson L, Bachman BA et al.* Intraoperative digital specimen mammography: rapid, accurate results expedite surgery. Ann Surg Oncol 2007; 14: 1478 – 1485
106 *Pappo I, Spector R, Schindel A et al.* Diagnostic performance of a novel device for real-time margin assessment in lumpectomy specimens. J Surg Res 2010; 160: 277 – 281

9 Eidesstattliche Erklärung

Hiermit versichere ich an Eides Statt, dass ich diese der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock zur Promotion vorgelegte Arbeit unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. T. Reimer 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 Oktober 2014

_____

Mirjam Lange

10 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die mich maßgeblich bei der Fertigstellung dieser Arbeit unterstützt haben.

Besonderen Dank möchte ich meinem Doktorvater Professor Dr. T. Reimer für die Vergabe dieses Themas aussprechen.
Weiterhin geht ein großer Dank an meine Doktorarbeits-Betreuerin Frau Dr. A. Stachs für die Unterstützung speziell in fachlichen Fragen und für ihren hilfreichen Rat, wann immer ich diesen brauchte.

Vielen Dank auch an Herrn Professor Dr. G. Kundt für die Beratung im Bereich Statistik.

Nicht zuletzt gilt mein Dank auch meiner Familie, meiner Mitbewohnerin sowie meinen guten Freunden, die mir allzeit den Rücken gestärkt haben.