

**Aus der
Department für Frauengesundheit
Universitäts-Frauenklinik**

**Ultraschall-assistierte versus konventionelle
Tumorchirurgie bei Mammakarzinom mit Indikation zur
brusterhaltenden Therapie**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Obermoser, Jennifer Nina, geb. Nagl
2026**

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. M. Hahn

2. Berichterstatter: Professor Dr. P. Krumm

Tag der Disputation: 21.08.2024

1	<u>Inhaltsverzeichnis</u>	
2	Abbildungsverzeichnis	V
3	Tabellenverzeichnis	VII
4	Abkürzungsverzeichnis	IX
5	Einleitung	1
5.1	Epidemiologie	1
5.2	Grundlagen	1
5.2.1	Invasive Tumortypen	1
5.2.1.1	Histologische Tumortypen	1
5.2.1.2	Intrinsischer Tumorsubtyp	3
5.2.2	Karzinom in situ	4
5.2.2.1	Duktales Karzinom in situ	4
5.2.2.2	Lobuläres Karzinom in situ	4
5.2.3	Fokalität / Zentrität	4
5.3	Diagnostik	6
5.4	Therapie	6
5.4.1	Systemische Therapie	7
5.4.2	Radiotherapie	7
5.4.3	Operation	7
5.4.4	Operationsverfahren	8
5.4.4.1	Konventionelle Methode der Brustershaltenden Operation	8
5.4.4.2	Methode der brusterhaltenden Operation mit Ultraschall	9
5.5	Histopathologischer Befund	9
5.5.1	Randabstände	9
5.5.2	R0/R1	10
5.5.3	Nachresektion	10
5.6	Fragestellung	10
6	Material, PatientInnen und Methoden	13
6.1	Studienziele	13
6.2	Studienaufbau	13
6.2.1	Geplante Studienpopulation	14
6.2.2	Rekrutierung	14
6.2.3	Einschlusskriterien	14

6.2.4	Ausschlusskriterien	15
6.3	Studienablauf	15
6.3.1	Visite 1: Screening	15
6.3.1.1	Patientenidentifikationsnummer und –liste	15
6.3.1.2	Randomisierung	15
6.3.2	Visite 2: Tag des Eingriffs	16
6.3.2.1	Drahtmarkierung	16
6.3.2.2	Studienarm 1	16
6.3.2.3	Studienarm 2	17
6.3.3	Nachbearbeitung	17
6.3.4	Visite 3: Nachkontrolle	17
6.4	Abbruchkriterien	17
6.4.1	Abbruch der gesamten Studie	17
6.4.2	Abbruch für einzelne PatientInnen	17
6.5	Unerwünschte Ereignisse	18
6.6	Studiendaten	18
6.6.1	Datenerhebung	18
6.6.2	Qualitätssicherung	18
6.6.3	Auswertung	19
6.6.4	Archivierung	20
7	Ergebnisse	21
7.1	Studienpopulation	21
7.1.1	Studienübersicht-Flowdiagramm	22
7.1.2	Alter der StudienteilnehmerInnen	23
7.1.3	Vorherige Brustoperationen	23
7.1.4	Auffälligkeiten der Brust	23
7.1.5	Voruntersuchungen	24
7.1.6	Präoperative Fokalität	24
7.1.7	Präoperatives Tumolvolumen	25
7.1.8	Präoperative größte Länge des Tumors	26
7.1.9	Lokalisation	27
7.1.10	Präoperativer Tumor-Typ	28
7.1.11	Drahtmarkierungen	29
7.2	Primäre Zielgröße	30
7.2.1	R0-Resektion	30

7.2.2	Nachoperation	30
7.3	Sekundäre Zielgröße	31
7.3.1	Resektatgewicht	31
7.3.2	Volumen Primärresektat	32
7.3.3	Schnitt-Naht-Zeit.....	33
7.3.4	Schnittführung.....	33
7.3.5	Nachresektate/Shavings	34
7.3.6	Minimaler Randabstand vor der Entnahme der Nachresektate/Shavings	36
7.3.7	Kleinster Randabstand mit eventuellen Nachresektaten	38
7.3.8	Präparatesonografie	39
7.3.9	Präparateradiografie	39
7.4	Weitere Ergebnisse	40
7.4.1	Histologische Größe des invasiven Tumors	40
7.4.2	Histologische Fokalität.....	40
7.4.3	Histologischer Tumortyp	41
7.4.4	Histologische DCIS Komponente.....	42
7.4.5	Unerwünschte Ereignisse	42
7.4.6	Vergleich Sonografie, Mammografie und MRT	43
8	Diskussion.....	47
8.1	Vorwort zur Diskussion.....	47
8.2	Primäre Zielgrößen.....	48
8.3	R0-Resektion/Nachresektionsrate.....	49
8.4	Primärresektate	51
8.5	Schnitt-Naht-Zeit	52
8.6	Schnittführung	53
8.7	Intraoperative Nachresektate/Shavings.....	53
8.8	Vergleich Sonografie, Mammografie und MRT	54
8.9	Vergleich Präparatesonografie und –mammografie	57
8.10	Vergleich der Fokalität in Voruntersuchung und Histologie.....	59
8.11	Vergleich Tumortypen	59
8.12	Lokalisation	62
8.13	Drahtmarkierungen	63
8.14	Unerwünschte Ereignisse	64
8.15	Probleme in der Studiendurchführung	64
8.16	Fazit.....	65

9 Zusammenfassung	67
10 Literaturverzeichnis	69
11 Erklärungen zum Eigenanteil	77
12 Danksagung	79
13 Anhang	83
13.1 Patienteninformation und Patienteneinwilligung.....	83
13.2 CRF-Datenerhebungsbogen.....	88

2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Übersicht Mammakarzinom Klassifikation	5
Abbildung 2: Flowdiagramm Studienübersicht	22
Abbildung 3: Histogramm Primärresektatgewicht.....	32
Abbildung 4: Histogramm Schnitt-Naht-Zeiten	33
Abbildung 5: Minimaler Randabstand vor Nachresektaten.....	37
Abbildung 6: Vergleich größte Tumurlänge in Mammografie und Sonografie ..	43
Abbildung 7: Vergleich größte Tumurlänge in MRT und Sonografie	44
Abbildung 8: Vergleich größte Tumurlänge in MRT und Mammografie.....	44
Abbildung 9: Vergleich Tumorumfugen in Mammografie und Sonografie	44
Abbildung 10: Vergleich Tumorumfugen in MRT und Sonografie	45
Abbildung 11: Vergleich Tumorumfugen in MRT und Mammografie	45
Abbildung 12: Vergleich kleinster Randabstand in Sono- und Mammografie...	46
Abbildung 13: Zusammenfassung Abb. 6-8 – Vergleich größte Tumurlänge ...	55
Abbildung 14: Zusammenfassung Abb. 9-11 – Vergleich Tumorumfugina	55
Abbildung 15: Tumorumfuge aus Sono-, Mammografie, MRT und Histologie	57
Abbildung 16: Vergleich kleinster Randabstand in Sono- und Mammografie...	58
Abbildung 17: Randabstandsmessung mit Sono-, Mammografie, Histologie ...	58

3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Kollektive der Vergleichsstudien	11
Tabelle 2: Altersverteilung der StudienteilnehmerInnen	23
Tabelle 3: Voroperationen der StudienteilnehmerInnen	23
Tabelle 4: Voroperative Auffälligkeiten an der Brust.....	24
Tabelle 5: Anzahlen der verschiedenen Voruntersuchungen	24
Tabelle 6: Sonografische Fokalität	25
Tabelle 7: Sonografisches Tumolvolumen	25
Tabelle 8: Mammografisches Tumolvolumen.....	26
Tabelle 9: MRtomografisches Tumolvolumen	26
Tabelle 10: Sonografisch größte Länge des Tumors.....	27
Tabelle 11: Mammografisch größte Länge des Tumors	27
Tabelle 12: MRtomografisch größte Länge des Tumors	27
Tabelle 13: Lokalisation des Tumors in Quadranten der Brust.....	28
Tabelle 14: Verteilung des Tumortyps	28
Tabelle 15: Drahtmarkierungen	29
Tabelle 16: Anzahl der Drahtmarkierungen	29
Tabelle 17: Einbringung der Drahtmarkierungen.....	30
Tabelle 18: Vergleich R0-Resektion und Nachoperation	30
Tabelle 19: Vergleich der 95% Konfidenzintervalle der Nachoperationen	31
Tabelle 20: Resektatgewicht	32
Tabelle 21: Volumen Primärresektat	32
Tabelle 22: Schnitt-Naht-Zeiten.....	33
Tabelle 23: Haut- oder Fasziientfernung bei der Schnitfführung	34
Tabelle 24: Prozentualer Anteil mit Nachresektaten/Shavings	34
Tabelle 25: Anzahl der Nachresektate/Shavings.....	35
Tabelle 26: weitere Tumoranteile in Nachresektaten/Shavings.....	35
Tabelle 27: Anteil ohne/mit tumorfreiem Nachresektat/Shaving	36
Tabelle 28: Minimaler Randabstand – Nachresektaten/Shavings	36
Tabelle 29: Häufigkeit des minimalen Randabstandes.....	37
Tabelle 30: Schwellenwert des minimalen Randabstandes	38
Tabelle 31: histologisch kleinster Randabstand (inklusive Nachresektate)	39
Tabelle 32: kleinster Randabstand in der Präparatesonografie.....	39
Tabelle 33: kleinster Randabstand in der Präparatemammografie.....	40
Tabelle 34: Gesamtgröße des invasiven Tumors in der Histologie	40
Tabelle 35: Histologische Fokalität	41
Tabelle 36: histologischer Tumortyp.....	42
Tabelle 37: histologische DCIS Komponente	42
Tabelle 38: Übersicht der Unerwünschten Ereignisse	43
Tabelle 39: Auszug 1 aus Tabelle 19 - Nachoperationen	48
Tabelle 40: R0-Anteile bei vorrausgehenden Studien	49
Tabelle 41: Auszug 2 aus Tabelle 19- Nachoperationen.....	50
Tabelle 42: Zweitoperationsrate anderer Studien.....	51
Tabelle 43: Tumurlänge / Tumolvolumen - verschiedenen Messmethoden.....	56
Tabelle 44: Korrelationskoeffizienten Sonografie/Mammografie zur Histologie	59
Tabelle 45: Vergleich Fokalität - präoperativ und histologisch.....	59
Tabelle 46: Prozentuale Verteilung der Tumortypen (postoperativ)	60

Tabelle 47: Vergleich Tumortyp - präoperativ und histologisch	61
Tabelle 48: Gegenüberstellung Tumortyp - präoperativ und histologisch.....	61
Tabelle 49: Vergleich Anderer Tumortyp - präoperativ und histologisch	62
Tabelle 50: Auszug aus Tabelle 12 - Lokalisation des Tumors	63
Tabelle 51: Anzahl Drahtanker (verkürzte Tabelle 15)	64

4 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AT	As Treated (statistische Auswertungsmethode)
cm	Zentimeter
cm ³	Kubikzentimeter
CRF	Case Report Form (Prüfbogen der MAC002-Studie)
DatInf RandList	RandomisierungsListen Programm von DatInf GmbH
DCIS	Duktales Carzinom In Situ (Vorstufe)
DC-NST	Duktales Carzinom – Non Special Type
DGUM	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin e.V. (Ultraschallverband)
ER	Estrogen Rezeptor (auch Östrogen)
HER2	Humaner Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor Typ 2
ILC	Invasiv Lobuläres Carzinom
LCIS	Lobuläre Carzinom In Situ (Vorstufe)
LIN	Lobuläre Intraepitheliale Neoplasie
ITT	Intention To Treat (statistische Auswertungsmethode)
mm	Millimeter
MRT	MagnetResonanzTomographie
PP	Per Protocol (statistische Auswertungsmethode)
PR	Progesteron Rezeptor
REDCap	Research Electronic Data Capture (Software zur browserbasierten Erfassung insbesondere klinischer Daten in elektronischen Datenbanken)
RFID	Radiofrequenz-Identifikationsetiketten
ROLL	Radiogesteuerte Lokalisation okkultur Läsionen
RSL	Radioaktive Seed-Lokalisation
R0	Resektion mit ausreichend Randabstand
R1	Resektion ohne ausreichend Randabstand
Studienarm 1	Ultraschall-assistierte Operationsmethode, Studiengruppe
Studienarm 2	Konventionelle Operationsmethode, Kontrollgruppe
TNBC	Trible Negatives Breast Carzinom
TNM	Tumor, Nodi, Metastasen

5 Einleitung

Jede achte Frau erkrankt im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs. Und auch Männer können, wenn auch wesentlich seltener, betroffen sein [71]. Mit dem Verdacht der Erkrankung beginnt oftmals ein für die Patientinnen und Patienten (im Folgenden geschlechtsneutral als PatientIn benannt) angstvoller Weg über Diagnostik, Therapie und Nachsorge, welcher am Körper, sowie der Psyche der PatientInnen Narben hinterlässt.

Um die Folgen von Brustkrebs möglichst gering zu halten, ist es wichtig, die Erkrankung in frühem Stadium zu erkennen. So kann man in circa 70% der Fälle die Behandlung brusterhaltend gestalten und damit versuchen den PatientInnen nach der Therapie in ein normales Leben zurückzuhelfen.

5.1 **Epidemiologie**

Mit fast 70.000 Neuerkrankungen pro Jahr ist das Mammakarzinom die häufigste Krebserkrankung der Frau in Deutschland. Zurzeit liegt der Altersgipfel bei circa 64 Jahren, wobei drei von zehn Frauen bei der Erstdiagnose unter 55 Jahren alt sind. [6]
Trotz einer von der Krebsregisterdatei geschätzten Fünf-Jahres-Überlebensrate von 87% verstarben im Jahr 2015 über 18.000 Menschen an den Folgen von Brustkrebs. Somit steht das Mammakarzinom an dritter Stelle der zum Tode führenden Krebsarten. [1, 2, 71]

5.2 **Grundlagen**

5.2.1 Invasive Tumortypen

Die Art der invasiven Tumoren wird in histologische Tumortypen und intrinsische Subtypen eingeteilt. Beides wird an einer Gewebeprobe, entweder präoperativ durch eine Biopsie oder postoperativ am entfernten Präparat, vom Pathologen durchgeführt.

5.2.1.1 Histologische Tumortypen

Die histologischen Tumortypen werden durch ihr pathologisches Wachstumsmuster kategorisiert. Hierzu gehören Merkmale wie Tubulusbildung, Kernpleomorphismus und Proliferation. Insgesamt werden 20 verschiedene Typen unterschieden.[80]

Invasiv duktales Karzinom

Das invasiv duktales Karzinom bezieht sich auf die Epithelzellen der Brustdrüsengänge/Milchgänge, also auf die terminalen duktulolobulären Segmente. [33, 80]

Haben die Zellen keine spezifischen morphologischen Merkmale, spricht man von einem duktales Karzinom – non special type (=DC-NST) welches 60-80%

der invasiven Brustkarzinome ausmacht. Dies ist jedoch eher eine breite Kategorisierung als eine detaillierte Klassifizierung.

Häufig wird das invasiv duktales Karzinom von Arealen mit seiner in-situ-Variante (DCIS) begleitet. [33, 80]

Invasiv lobuläres Karzinom

Das invasiv lobuläre Karzinom (ILC) bezieht sich auf die Zellen der Drüsenläppchen und hat meist eine diffuse Wachstumsform. Es ist der zweithäufigste Typ und macht ungefähr 15% der invasiven Brustkarzinome aus. [33, 80]

Weitaus seltener kommen folgende Typen vor, welche als Sonderformen bezeichnet werden:

Medulläres Karzinom

Das medulläre Karzinom zeigt ein sehr zellreiches Wachstumsmuster mit prominenten Zellkernen und glatter Begrenzung. Charakteristischerweise wird es von Infiltraten und Entzündungszellen umgeben und macht 3-4% der Karzinome aus. [33, 80]

Muzinöses Karzinom

Das muzinöse Karzinom kann aus Einzelzellen, Zellgruppen oder Zellsträngen bestehen, die in extrazellulärem Muzin schwimmen. Es zeigt sich bei circa 3% der Karzinome. [33, 80]

Papilläres Karzinom

Das papilläre Karzinom wächst vorwiegend nodulär und zeigt papilläre Epithelformationen mit fibrovaskulärem Stroma. Diese Form zeigt sich bei circa 2% der Karzinome. [33, 80]

Tubuläres Karzinom

Das tubuläre Karzinom ist hochdifferenziert und kommt vor allem im Bereich von radiären Narben vor. Es zeigt drüsenartig angeordnete Tubuli, häufig mit einer fibrotischen Reaktion mit langen Speculae. Es zeigt sich bei circa 2-3% der Karzinome. [33, 80]

Inflammatorisches Karzinom

Das inflammatorische Karzinom ähnelt einer Brustentzündung, da die Krebszellen in den subepithelialen Lymphbahnen wachsen. Es ist sehr aggressiv und bildet schnell Metastasen über den Blut- und Lymphweg. Diese Form zeigt sich bei 1-5% der Karzinome. [34]

Noch seltener kommen folgende Typen vor:

- Kribriformes Karzinom: Solide Zellverbände mit siebartigen Zwischenräumen [33]
- Mikropapilläres Karzinom: Mikropapillen ohne bindegewebiges Struma, Tumorzellen scheinbar in Hohlräumen (Schrumpfarthefakte) [19]

- Metaplastisches Karzinom: heterogen, bestehend aus malignen epithelialen (karzinomatösen) und stromalen (sarkomatösen) Anteilen, oft „triple negativ“. [10]
- Apokrines Karzinom: großleibige Epithelzellen mit eosinophilem Zytoplasma [38]

5.2.1.2 Intrinsischer Tumorsubtyp

Hierbei handelt es sich um eine molekulare Klassifizierung der invasiven Karzinome, unabhängig und zusätzlich zu ihrem histologischen Tumortyp. So werden die Subtypen durch die Anwesenheit oder Abwesenheit von folgenden Rezeptoren unterteilt: [3]

- Östrogenrezeptor = ER positiv/negativ
- Progesteronrezeptor = PR positiv/negativ
- Humaner epidermaler Wachstumsfaktor 2 = HER2 positiv/negativ

Der Östrogenrezeptor und der Progesteronrezeptor sind Sexualsteroidrezeptoren, welche das normale Wachstum des Brustgewebes fördern. Bei 75% aller Mammakarzinome sind diese positiv. [3]

Über die Exprimierung der Rezeptoren kann man nun vier Gruppen von Karzinomen einteilen, welche dann Einfluss auf die Therapie und die Prognose haben.

Luminal A

Sind die Karzinome ER positiv und/oder PR positiv, aber HER2 negativ, so nennt man dies luminal A. Diese Exprimierungsart zeigt sich in 40-50% und lässt auf einen meist eher niedriggradigen Befund mit guter Prognose schließen. [3]

Luminal B

Zeigen sich die Karzinome ER positiv und/oder PR positiv, wie auch HER2 positiv, nennt man dies luminal B. Hierbei findet man meist eher höhergradige Befunde mit schlechterer Prognose. [3]

HER2-Überexpremierung

Die HER2 angereicherten Karzinome sind ER und PR negativ und exprimieren vermehrt HER2-Rezeptoren, wie der Name sagt. Sie machen circa 15% der Karzinome aus. [3]

Basal-like

Unter basal-like versteht man das „triple negative Brustkarzinom (TNBC)“. Diese Form exprimiert keinen der Rezeptoren, ist also ER, PR und HER2 negativ. Das kommt in 10% der Fälle vor und bringt, aufgrund eines sehr schnellen Wachstums, eine eher schlechte Prognose mit sich. [3]

5.2.2 Karzinom in situ

5.2.2.1 Duktales Karzinom in situ

Das duktales Karzinom in situ (DCIS) ist die Vorstufe des invasiven duktales Karzinoms und bezieht sich ebenfalls auf die Epithelzellen innerhalb der Milchgänge.

Ist es eine eher schlecht differenzierte Form, so zeigt sie meist ein kontinuierliches Wachstum. Ist es hingegen gut differenziert, so zeigt es ein eher multifokales Wachstumsmuster, wobei es sogenannte „Skip-Läsionen“ enthält. Dies sind Bereiche im DCIS, welche von normalem Brustgewebe durchzogen sind und zwischen 0-5mm (seltener auch bis >10mm) betragen können. [64]

Je nach Wachstumsmuster werden innerhalb des DCIS fünf Untergruppen eingeteilt: [3, 8, 33]

- Komedo-DCIS, macht 30-50% aus und zeigt zentrale Nekrosen
- Kribriiformes DCIS
- Mikropapilläres DCIS
- Papilläres DCIS
- Solides DCIS

5.2.2.2 Lobuläres Karzinom in situ

Auch für das invasive lobuläre Karzinom gibt es eine Vorstufe, das lobuläre Karzinom in situ (LCIS). Dies bezieht sich ebenso auf die intralobulären Ductuli, welche sie mit locker aggregierten Zellen ausfüllt.

Das LCIS zählt allerdings als „Läsion mit unklarem malignem Potential (B3-Läsion)“ und soll hier nicht weiter ausgeführt werden. [69]

5.2.3 Fokalität / Zentrität

Leider gibt es keine einheitliche internationale Definition der Begriffe Fokalität und Zentrität. Nach der S3-Leitlinie Mammakarzinom [61] wird seit vielen Jahren empfohlen folgende Definition zu benutzen:

Multifokalität:

Auftreten von makroskopisch erkennbaren, getrennten Karzinomherden in einem Quadranten.

Beziehungsweise nach Faverly [18]:

Bei einem Abstand zwischen den Herden von weniger als 4cm.

Multizentrität:

Auftreten von getrennten Karzinomherden in mehr als einem Quadranten.

Beziehungsweise nach Faverly [18]:

Bei einem Abstand von mindestens 4cm zwischen den Herden.

Die Begriffe unifokal/multifokal und unizentrisch/multizentrisch sind vor allem für die Operationsplanung von Wichtigkeit.

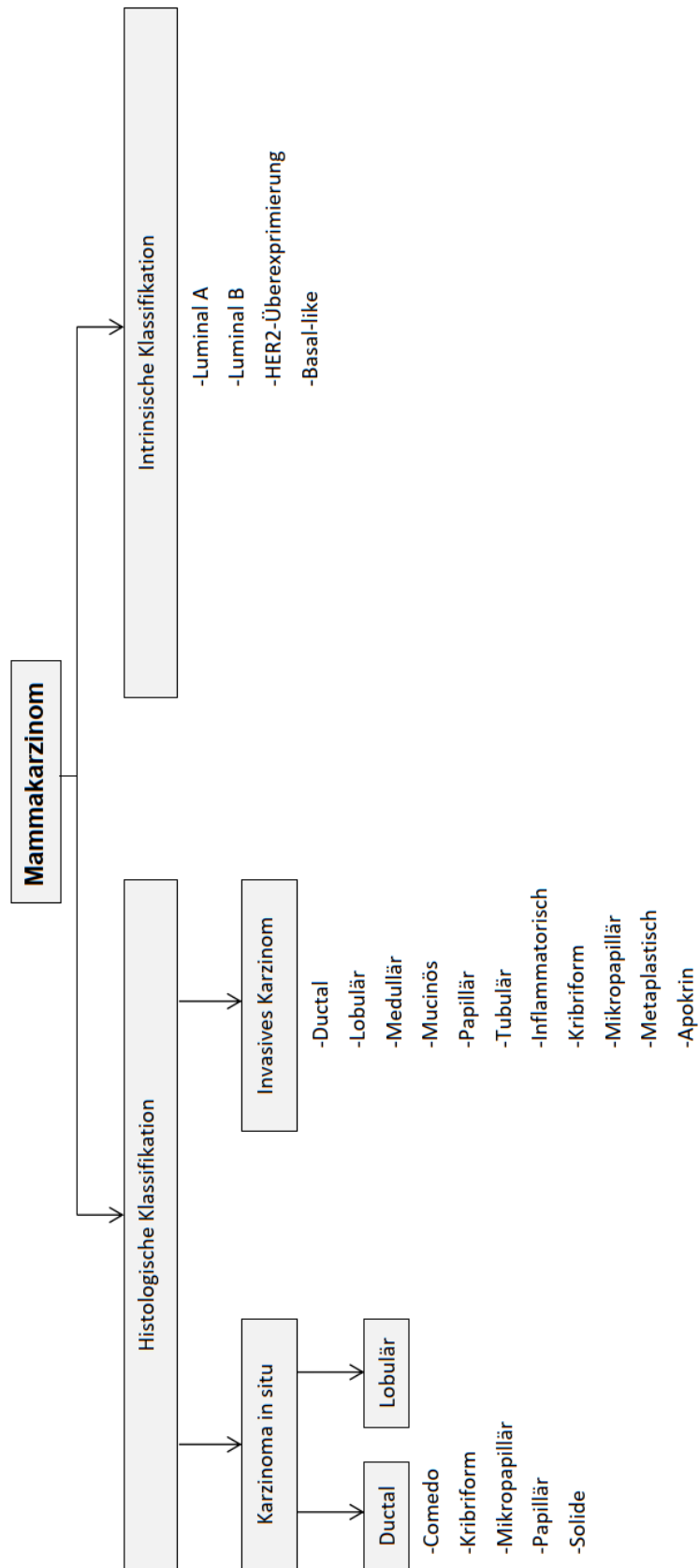


Abbildung 1: Übersicht Mammakarzinom Klassifikation (angelehnt an M. Fahad Ullah [3])

5.3 Diagnostik

Schnell hat man erkannt, dass ein Befund im frühen Stadium besser behandelt werden kann und eine bessere Prognose mit sich bringt, als ein fortgeschrittenes Stadium.

Um die frühe Diagnose zu unterstützen, werden Frauen dazu angehalten ihre Brust selbst regelmäßig abzutasten, um mögliche Veränderungen, wie zum Beispiel Knoten, frühzeitig zu erkennen und ärztlich untersuchen zu lassen. Ab einem Alter von 30 Jahren steht der Frau zusätzlich eine jährliche Tastuntersuchung der Brust durch eine Gynäkologin zu.

Mögliche Auffälligkeiten können dann durch Ultraschall, Mammografie und/oder Biopsie näher bestimmt werden.

Mit Ultraschall kann man beispielsweise über die Echogenität und die Randkonturen Läsionen sowohl in fettigem, als auch in dichtem Brustgewebe aus verschiedenen Ebenen darstellen. Die Untersuchung ist dabei nichtinvasiv, zeitsparend und kostengünstig.

DCIS ist nicht echogen, was die Darstellung und die operative Therapie erschwert. [54]

Zwischen den Jahren 2005 und 2009 wurde eine Erweiterung der Früherkennungsmaßnahmen flächendeckend eingeführt und für die betroffene Altersgruppe von Frauen zwischen 50 und 69 Jahren das zweijährliche Mammografie-Screening implementiert, was die Sterblichkeit durch frühere Erkennung und bessere Behandlungschancen senkte.[71]

Mit der Mammografie kann man DCIS in Form von auffälligem Mikrokalk sichtbar machen und gewinnt ein besseres Bild über Zentrität und Fokalität. Das MRT ist bei Verdacht auf Multizentrität /-fokalität, invasivem lobulären Karzinom (ILC), dichter Brust oder familiärem Hochrisiko sehr wichtig.

Zusätzlich wird die Technik der zur Diagnostik angewandten Methoden, stets verbessert, kombiniert und weiterentwickelt, so dass man schon kleinere Auffälligkeiten genauer untersuchen kann. [24]

5.4 Therapie

Die Behandlung des Mammakarzinoms wird von drei Pfeilern getragen:

- Systemische Therapie
- Bestrahlung
- Operation

Je nachdem welcher Befund sich während der Diagnostik gezeigt hat, zum einen im histologischen/intrinsischen Tumortyp, zum anderen wie fortgeschritten sich der Befund darstellt (TNM-Grading), wird entschieden, von welcher Art und Kombination der Therapie, sowie von welchem zeitlichen Verlauf die Patientin am meisten profitieren kann.

Man unterscheidet dabei, ob eine systemische Therapie vor der Operation (neoadjuvante Therapie) oder nach der Operation (adjuvante Therapie) durchgeführt wird.

5.4.1 Systemische Therapie

Die systemische Therapie in sich ist sehr differenziert und kann direkt auf den vorliegenden intrinsischen Tumortyp angepasst werden. So unterscheidet man zwischen Chemotherapie, Antikörper-/Immuntherapie und antiendokriner Therapie.

Abhängig von der Tumorbiologie und dem Tumorstadium kommen dann die unterschiedlichen Säulen der systemischen Therapie zum Einsatz.
[3, 25]

5.4.2 Radiotherapie

Heutzutage hat die Strahlentherapie der Brust recht überschaubare Risiken, was dazu führt, dass der Nutzen der Tumorkontrolle definitiv überwiegt. Nach neuesten Kenntnissen, werden BrustkrebspatientInnen hypofraktioniert bestrahlt, was bedeutet, dass eine höhere Einzeldosis benutzt wird und so die Anzahl der Strahlungssitzungen etwa auf die Hälfte verringert werden kann. Je nach Fall und insbesondere bei einem invasiven Karzinom, kann noch ein Strahlungs-Boost des Tumorbettes zugefügt werden. Studien haben gezeigt, dass dieses Vorgehen bei gleicher Bestrahlungswirkung eine patientenentlastende Komponente mit sich bringt.

Um eine bessere Bestrahlung zu ermöglichen, wird diese heutzutage mit einem 3D-Computertomogramm vorgeplant, um den zu bestrahlenden Bereich besser einzugrenzen. Wird die Radiotherapie adjuvant durchgeführt, so kann der Operateur Titanclips in der Wundhöhle hinterlassen, um die Ränder des entnommenen Präparats zu visualisieren. [61]

5.4.3 Operation

Bei Brustkarzinomen im frühen Stadium ist die Tumorresektion in sano das wichtigste Ziel der Behandlung, da das Lokalrezidivrisiko von der Resttumorlast abhängt und auch die Radiotherapie/systemische Therapie ihre Wirkung nur dann vollständig entfalten kann, wenn kein Tumorrestgewebe in der Brust vorhanden ist. [61, 64, 84]

Gleichzeitig ist es für das Wohlbefinden und den Heilungsverlauf der PatientIn wichtig, dass der Körper auch nach der Behandlung ein ästhetisches Aussehen erlangt. [15, 53-55]

Je nach Befund stehen verschiedene Operationsvarianten zur Verfügung:

Mastektomie

Die Mastektomie ist die Entfernung der kompletten Brustdrüse. Dies kann je nach Befund haut- oder mamillenerhaltend geschehen oder sogar den Musculus pectorialis major mit beinhalten. Die Mastektomie ist die radikalste

Form der Brustoperation und ist beispielsweise bei Multizentrität oder inflammatorischem Karzinom indiziert.

Brusterhaltende Operation

Seit den 1980er Jahren wird, wenn möglich, eine brusterhaltende Operation durchgeführt, bei der nur der tumorenhaltende Teil der Brust entfernt wird. Diese kann man unterscheiden in:

- Lumpektomie: die Entfernung des Tumors mit umliegendem Gewebe
- Quadrantektomie: die Entfernung eines vollständigen Brustquadranten
- Segmentresektion: die Entfernung eines anatomischen Brustsegments

Eine brusterhaltende Operation kann bei lokal begrenzten Befunden mit günstigem Tumor-Brust-Volumenverhältnis durchgeführt werden. [61] Je weniger Volumen das entfernte Präparat dabei aufweist, desto ästhetischer kann die Brust später geformt werden. Manche Autoren sprechen von einer problematischen Präparatsgröße ab 85 cm³. [53]

Mehrere Studien haben gezeigt, dass die brusterhaltende Operation zusammen mit einer nachfolgenden Radiotherapie der kompletten Brust, in der Rezidivrate und der Überlebenszeit, einer Mastektomie mindestens gleichwertig ist. [11, 20, 51, 55, 61, 81]

Wird die Brust erhalten, hat es den Vorteil, dass die PatientIn sich nach der Operation weniger entstellt fühlt. Somit wird ihre Psyche geschont und sie kann in einen möglichst normalen Alltag zurückgeführt werden. [4, 15, 83]

Bei Makromastie bietet es sich an, eine tumoradaptierte Reduktionsplastik durchzuführen. Dabei wird das Tumorareal großzügig reseziert und der Drüsenkörper in einem erheblichen Ausmaß entfernt. Zusätzlich kann zu einem späteren Zeitpunkt eine kontralaterale angleichende Mammareduktionsplastik durchgeführt werden. Dies dient zum einen der ästhetischen Angleichung beider Brüste, zum anderen wird damit orthopädischen Rückenbeschwerden vorgebeugt, welche durch die Ungleichverteilung des Gewichtes hervorgerufen werden können. [77]

5.4.4 Operationsverfahren

5.4.4.1 Konventionelle Methode der Brusterhaltenden Operation

Die Planung und Durchführung der Operation basiert auf Palpation und den bildgebenden Voruntersuchungen, meist Ultraschall und Mammografie, um eine Vorstellung des Tumolvolumens zu bekommen. Der Operierende muss den Tumor ertasten, abschätzen, wo sich die Tumorgrenzen befinden und versuchen den Tumor in sano zu entfernen. Da manche Tumore von ihrer Verteilung und Form schwer zu ertasten, beziehungsweise noch zu klein oder die Tumorart nicht palpabel ist, werden diese vor der Operation meist mit Drahtankern markiert. Diese Drahtanker werden mittels Sonografie oder Mammografie in die Brust eingebracht, um das Tumorareal und seine möglichen Ausläufer zu markieren und dem Operateur die Möglichkeit zu geben, sich während der Operation palpatorisch daran zu orientieren.

5.4.4.2 Methode der brusterhaltenden Operation mit Ultraschall

Die intraoperative Technik zur sonografischen Zielführung nimmt während der Operation ein hochauflösendes Ultraschallgerät zur Hilfe, um die Tumorgrenzen für den Operierenden intraoperativ sichtbar zu machen. Dies ermöglicht, zusätzlich zur Palpation, eine optische Abschätzung der Tumorränder und bietet eine weitere Grundlage zur Planung der Schnittführung. Auch bei dieser Methode können Drahtanker angewandt werden, um intraoperativ alle Möglichkeiten auszunutzen, um bestmögliche Informationen über die zu planenden Schnittländer zu erhalten.

5.5 Histopathologischer Befund

5.5.1 Randabstände

Wurde das Tumorgewebe aus der Brust entnommen, werden die verschiedenen Seiten des Präparats noch im OP durch den/die OperateurIn mit unterschiedlich langen Fäden oder Clips markiert oder auf eine Korkplatte aufgebracht, um die dreidimensionale Ausrichtung später noch nachvollziehen zu können. Dann wird das Präparat in die Pathologie gebracht, wo die Präparataußenseite mit Tusche eingefärbt wird. Nun werden mikroskopische Schnitte angefertigt, um zu beurteilen, wie nah sich die Tusche an den Tumorzellen befindet, beziehungsweise, wie nah die Tumorzellen an den Rand des Präparats heranreichen.[51, 64, 74]

Der histologisch geforderte freie Randabstand in Millimeter hat sich über die Jahre und abhängig von der Studienlage verändert.

Zum Zeitpunkt der Durchführung der MAC 002-Studie riet die damals gültige S3-Leitlinie, einen Abstand von 1mm zum invasiven Tumor und begleitendem DCIS, sowie 2mm zu extensivem DCIS einzuhalten. [59]

Doch selbst eine Mastektomie, welche den größtmöglichen Abstand bietet, schließt ein Lokalrezidiv nicht vollständig aus.[51]

Die S3-LL ab September 2018 [61] empfiehlt, dass ein minimaler Randabstand von den invasiven Tumorzellen ausreicht und nicht mehr Rezidivrisiko birgt, als ein größerer Randabstand. Dabei spricht man von „keine Tusche an den Tumorzellen / no ink on tumor“.

Für ein (extensives) DCIS hingegen, wird weiterhin ein Randabstand von mindestens 2mm empfohlen, solange es nicht ausschließlich den invasiven Tumor begleitet. [9, 51, 52, 55, 64]

Doch auch negative Ränder im Präparat geben keine Garantie dafür, dass sich kein Tumor- oder DCIS- Gewebe mehr in der Brust befindet. Die einzelnen Foci des invasiven Tumors können, unabhängig von der eigentlichen Tumorgröße, über 2 cm auseinander liegen (siehe Multifokalität) und auch das DCIS kann Skiplässionen bilden, die bis zu 10 mm betragen.

Bei Verdacht auf ein multifokales Wachstum ist im Vorfeld ein MRT sinnvoll. [52, 64, 74]

5.5.2 R0/R1

Ist der Resektionsrand mikroskopisch negativ, also „keine Tusche auf den Tumorzellen“ und mindestens 2 mm Abstand der DCIS-Zellen zum Präparatrand, also das tumorbeinhaltende Präparat in sano entfernt, so spricht man aus histologischer Sicht von einer R0-Resektion.

Ist der Resektionsrand hingegen positiv, also „Tusche auf den Tumorzellen“, so spricht man von einer R1-Resektion. Dies bedeutet, dass eine Nachresektion erforderlich ist, um die Ränder auf das notwendige Maß einer R0-Resektion zu erweitern.[61]

5.5.3 Nachresektion

Etwa 20-30% der PatientInnen [9, 51], die mit einer brusterhaltenden Operation behandelt wurden, erhalten eine zweite Operation, das heißt eine Nachresektion. Man spricht davon, dass circa die Hälfte dieser PatientInnen nur erneut operiert werden, um die negativen Resektionsränder mit größeren Resektionsabständen zu versehen, in der Hoffnung, dass dies mehr Sicherheit vor einem Lokalrezidiv ergibt.[9, 51]

Allein schon die Änderung der anzustrebenden Randabstände in den bestehenden Leitlinien von 1 mm (siehe 5.5.1) auf „Keine Tusche auf den Tumorzellen“ hat, einer Studie von Nina Tamirisa et al. [78] nach, eine Senkung von 22% auf 14% der Reexzisionsprävalenz in ihrem Kollektiv von über 66 jährigen PatientInnen erbracht.

5.6 **Fragestellung**

Auch wenn der positive Effekt des intraoperativen Ultraschalls, bezüglich Nachresektionsrate und teilweise auch Präparatvolumen, schon mehrmals in Einzelstudien gezeigt werden konnte, gibt es bisher keine allgemein gültige Aussage, die eine generelle Standardisierung des Ultraschalls in der Brustkrebsoperation rechtfertigt.[7]

Dies ist damit zu begründen, dass die bisherigen Studien jeweils nur ein eingeschränktes und kleines Kollektiv untersuchten, nicht ausreichend randomisiert oder nur einarmig waren (Tabelle 1).

In der vorliegenden MAC002-Studie wurde das Kollektiv allgemein gehalten und alle invasiven Tumortypen aufgenommen. So wurden alle histologischen Subtypen, mit oder ohne DCIS oder Mikrokalk, palpabel oder nicht, unabhängig von Alter oder Grading in die randomisierte, prospektive, monozentrische, nicht verblindete, zweiarmige Parallelgruppen-Studie eingeschlossen, solange die PatientInnen keine Vorbehandlung erhalten hatten.

Ziel der Studie:

Das Ziel der MAC002-Studie war es, die Wertigkeit eines ergänzenden Ultraschalls intraoperativ in Bezug auf die Nachresektionsrate und das

Resektatvolumen zu untersuchen. Zusätzlich wurden Resektatgewicht, Schnitt-Naht-Zeit und bildgebende Resektatbeurteilung ausgewertet.

Tabelle 1: Kollektive der Vergleichsstudien

Kollektiv	Probanden	Autoren	Quelle
Palpable, T1/2 Karzinome, DCIS/Multifokalität ausgeschlossen	30	Krekel et al.	[53]
non-palpable, invasiv duktale Karzinome	47	Hoffmann et al.	[36]
Karzinome nach Neoadjuvanter Vorbehandlung	214	Rubio et al.	[72]
Non-palpable Tumore (nicht ausschließlich Karzinome)	26	Fornage et al.	[22]
Non-palpable Karzinome, alle mit Ultraschall behandelt	63	Rahusen et al.	[65]
Palpable, T1/2, invasive Karzinome	134	Volders et al.	[82]
Palpable, T1/2, invasive Karzinome	120	Krekel et al.	[46]
Palpable Karzinome	197	Fisher et al.	[21]
Non-palpable Karzinome	62	Harlow et al.	[28]
Non-palpable Karzinome	44	Snider et al.	[76]
Non-palpable Tumore (nicht ausschließlich Karzinome)	15	Paramo et al.	[62]
Sonografisch darstellbar, nicht randomisiert	299	Haid	[27]
Mammographisch darstellbar, nicht tastbar	61		
Non-palpable Karzinome	69	Kaufman et al.	[42]

6 Material, PatientInnen und Methoden

6.1 Studienziele

Die MAC-002-Studie dient zur Beantwortung der Frage, ob die intraoperative Hinzunahme des Ultraschalls bei brusterhaltenden Operationen von Mammakarzinomen die Nachresektionsrate reduzieren kann.

Das primäre Studienziel ist es, die R0-Resektionsrate bei brusterhaltender Mammakarzinomoperation unter Zuhilfenahme des intraoperativen Ultraschalls im Vergleich zur konservativen brusterhaltenden Operation ohne intraoperativen Ultraschall darzustellen.

Als sekundäre Studienziele sind anzuführen:

- Vergleich der Resektatgewichte
- Vergleich der Schnitt-Naht-Zeiten
- Vergleich der Resektatbeurteilung durch bildgebende Verfahren (Präparatesonografie und Präparatemammografie)

Diese Studie wurde durch die Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin finanziell gefördert, durch das Forschungsinstitut für Frauengesundheit in Tübingen und unter der Leitung von Prof. Dr. med. Markus Hahn an der Universitätsklinik Tübingen für einen Zeitraum von 26 Monaten geplant und in 31 Monaten durchgeführt.

Die Ethik-Kommission bewilligte sie unter der Projekt-Nummer: 128/2015BO1

6.2 Studienaufbau

Die MAC-002-Studie ist eine klinische Prüfung, bei der es sich um eine monozentrische, prospektive, randomisierte, nicht verblindete Parallelgruppen-Studie mit zwei Studienarmen handelt.

Die beiden Studienarme unterscheiden sich durch die intraoperative Nutzung des Ultraschalls. Die PatientInnen beider Studienarme erhielten präoperativ bei Bedarf eine Drahtmarkierung zur Befundeingrenzung.

Dann wurde in Studienarm 1 eine brusterhaltende Mammachirurgie unter ergänzender, direkter sonografischer Kontrolle mit einem hochauflösenden Ultraschallgerät, unabhängig von sonstiger präoperativer Markierung, durchgeführt. In Studienarm 2 hingegen wurde konventionell brusterhaltend operiert, ohne intraoperative sonografische Visualisierung.

Fallzahlberechnung

Das primäre Studienziel bezieht sich auf das Ergebnis der Histologie über die R0-Resektion, welche in ja/nein unterschieden wird. Mit der konventionellen Operationsmethode wird aus Erfahrung ein Anteil von 78% an R0-Resektionen erwartet. Mit der ultraschallassistierten Operationsmethode, ein Anteil von 89%.

Bei einer Berechnung mit dem Programm R, Version 3.1.2 (R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing 2013; Available from: <http://www.R-project.org/>) kommt man auf folgende Ergebnisse:

Für einen Test auf Unterschied der Anteile mit einem Signifikanzniveau von 5% und einer geforderten Power von mindestens 80%, sind aufgerundet auf ganze

Zahlen mindestens 178 Patientinnen pro Studienarm nötig. Für mögliche Drop-Outs wird ein Aufschlag von 5% addiert. Damit ergibt sich eine GesamtprobandInnenzahl von 374, wobei jeweils 187 Patientinnen pro Studienarm randomisiert werden.

Als sekundäres Studienziel ist unter anderem der Vergleich der Resektatgewichte geplant. Erfahrungsgemäß werden die Resektatgewichte zwischen 60g und 100g liegen, womit ein Mittelwert von 80g und eine Standardabweichung von 20g angenommen werden kann. Zusätzlich wird angenommen, dass die Resektatgewichte annähernd normalverteilt sind. Für einen zweiseitigen t-Test ist bei 187 PatientInnen pro Studienarm bei einem Signifikanzniveau von 5% und einer Power von mindestens 80% ein mittlerer Unterschied von 5,8g nachweisbar.

Als weiteres sekundäres Studienziel soll der Unterschied in der Schnitt-Naht-Zeit beurteilt werden. Aus Erfahrung werden Operationszeiten von 60-90 Minuten angenommen. Daraus ergibt sich eine mittlere Operationsdauer von 75 Minuten mit einer Standardabweichung von 15 Minuten, wobei ebenso eine annähernde Normalverteilung angenommen wird. Für einen zweiseitigen t-Test ist bei 187 Patientinnen pro Studienarm bei einem Signifikanzniveau von 5% und einer Power von 80% ein mittlerer Unterschied von mindestens 4,3 Minuten nachweisbar.

6.2.1 Geplante Studienpopulation

Es werden PatientInnen für die Studie in Betracht gezogen, bei denen die Indikation zur brusterhaltenden Therapie bereits gestellt wurde und welche in die Durchführung der konventionellen Operationsmethode nach separater schriftlicher und mündlicher Aufklärung bereits eingewilligt haben.

6.2.2 Rekrutierung

Im klinischen Alltag werden PatientInnen in einem Alter von mindestens 18 Jahren, bei denen eine brusterhaltende Operation durchgeführt werden soll, über die konventionelle Operationsmethode schriftlich und mündlich aufgeklärt. Willigen sie in diese Behandlung ein, so werden sie schriftlich und mündlich über die MAC-002-Studie informiert. Äußern sie den Wunsch zur Studienteilnahme, werden sie um eine schriftliche Einverständniserklärung gebeten und zum Studienscreening zugelassen.

6.2.3 Einschlusskriterien

In der Screening Untersuchung müssen folgende Kriterien zum Einschluss in die Studie erfüllt sein:

- das Alter der PatientIn beträgt mindestens 18 Jahre
- präoperativ histologisch gesichertes Mammakarzinom, sonografisch darstellbar
- unifokaler oder multifokaler Befund
- Palpable und/oder nicht-palpable Befunde
- Indikation zur brusterhaltenden Therapie
- Allgemeine Operationsfähigkeit und Narkosefähigkeit
- Einwilligung in die herkömmliche brusterhaltende Mammachirurgie mit Drahtmarkierung

- Fähigkeit und Wille die Studienbedingungen einzuhalten
- Schriftliche Einverständniserklärung nach Aufklärung

6.2.4 Ausschlusskriterien

Folgende Kriterien führen zum Ausschluss aus der Studie:

- Sonografisch nicht eindeutiger Befund
- Multizentrität
- Ausschluss der brusterhaltenden Therapie
- Neoadjuvante Vorbehandlung
- Gleichzeitige Teilnahme an anderen interventionellen Studien, die nach dem Ermessen des Prüfarztes mit der Studie interferieren

6.3 Studienablauf

Die Studie beinhaltet drei Hauptvisiten bei den PatientInnen während der Behandlungszeit.

6.3.1 Visite 1: Screening

Das Screening soll maximal 14 Tage vor dem Operationstermin stattfinden und beinhaltet:

- Einholen der schriftlichen Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie
- Anamnese: Alter, Voroperationen
- Körperliche Untersuchung der Brust
- Dokumentation der präoperativen Diagnostik: Bildgebung mit Befundgröße in drei Ebenen, Fokalität/Zentrität, Tumorage und -typ
- Überprüfung der Auswahlkriterien und gegebenenfalls Studieneinschluss
- Randomisierung

6.3.1.1 Patientenidentifikationsnummer und -liste

Das Prüfzentrum wird eine Liste führen, auf der alle PatientInnen geführt werden, welche zur Screening-Untersuchung erscheinen. Diese Screeningliste beinhaltet eine fortlaufende Screeningnummer, den Familiennamen und den Vornamen, sowie das Geburtsdatum der PatientIn. Im Falle eines Ausschlusses der PatientIn aus der Studie wird zusätzlich der Grund aufgeführt. Die Screeningnummer bleibt auch nach Ausschluss aus der Studie vorhanden.

6.3.1.2 Randomisierung

Alle PatientInnen, die in die Studie eingeschlossen werden, werden randomisiert den Studienarmen so zugeteilt, dass zwei gleichgroße Parallelgruppen mit jeweils 187 Patientinnen entstehen. Die Zuteilung erfolgt durch Randomisierungskuvverts in denen sich die Randomisierungsnummer und der zugehörige Studienarm befinden. Die Kuvverts werden mit dem Programm DatInf RandList Vers. 1.2 (<http://randomisation.eu/de/download.shtml>) vor Studienbeginn generiert, auf der gynäkologischen Station gelagert und für jede TeilnehmerIn fortlaufend entnommen.

6.3.2 Visite 2: Tag des Eingriffs

Die zweite Studien-Visite umfasst die Operationsvorbereitung, sowie die Operation selbst:

- gegebenenfalls präoperative sonografische/stereotaktische Drahtmarkierung
- Brusterhaltende Operation
- Präparatesonografie und -radiografie
- Histopathologische Aufarbeitung
- Dokumentation bei Auftreten unerwünschter Ereignisse oder Komplikationen

Die PatientInnen werden gleichermaßen zur Operation vorbereitet. Dies beinhaltet eine anästhesiologische Voruntersuchung, das Anzeichnen der Schnittführung an der zu operierenden Brust, sowie gegebenenfalls das Einbringen von Drahtmarkierungen.

6.3.2.1 Drahtmarkierung

Um den PatientInnen des Studienarms 1 dieselbe Sicherheit zu gewährleisten, welche die konventionelle Operationsmethode bietet, werden in beiden Studienarmen Drahtanker verwendet, um Tumoreale und/oder Tumorausläufer zu markieren. Die Drahtmarkierungen werden präoperativ unter Lagekontrolle mittels Sonografie oder Mammografie eingebracht. Je nach Gestalt und Lage des Tumors wird eine Drahtmarkierung in das Zentrum des Tumors gesetzt oder ein Areal der Brust mit randständigen Drahtankern bezeichnet. Auch außerhalb liegende Tumoren oder Tumorausläufer werden gegebenenfalls mit einer Drahtmarkierung versehen. Anschließend können die PatientInnen nach der Art und Weise des Studienarms operiert werden, in welchen sie randomisiert wurden.

6.3.2.2 Studienarm 1

Die PatientInnen des Studienarms 1 werden mit der ultraschallassistierten Methode operiert. Dies bedeutet, dass ein hochauflösendes Ultraschallgerät (Philips HD 11, 12-MHz-Linear-Schallkopf von 5 cm Breite) intraoperativ zur Visualisierung der Tumorgrenzen und somit zur Planung der Schnittländer des Resektats benutzt wird. Wurden Drahtmarkierungen eingebracht, werden diese nicht zur Festlegung der Schnittländer herangezogen. Im Einzelnen sollen folgende Punkte durchgeführt werden:

- Orientierender Ultraschall
- Festlegung der Tumorgrenzen nach medial, lateral, kranial, kaudal, ventral und dorsal
- Festlegung der Schnittgrenzen mit Abstand zur Tumorgrenze im intraoperativen Ultraschall von 10mm
- Resektion des Tumoreals
- Der Operateur entscheidet anhand der klinischen und bildgebenden Untersuchung des Präparats (Präparatesonografie, Präparateradiologie) ob und in welcher Richtung Nachresektate, also Shavings, entnommen werden sollen.

6.3.2.3 Studienarm 2

PatientInnen des Studienarms 2 werden mit der konventionellen Operationsmethode operiert. Hier erfolgt die Festlegung der Schnittränder des Resektats ausschließlich durch Palpation des Operateurs unter Zuhilfenahme der präoperativ eingesetzten Drahtmarkierungen.

Anschließend wird das Präparat analog zu Studienarm 1 behandelt, woraufhin auch hier der Operateur anhand der klinischen und bildgebenden Untersuchung über Shavings entscheidet.

6.3.3 Nachbearbeitung

Für beide Studienarme wird das entnommene Präparat in typischer Weise fadenmarkiert und gleichermaßen mit Ultraschall und Mammografie untersucht, bevor es zur makroskopischen und später mikroskopischen Aufarbeitung zu den Pathologen gegeben wird.

6.3.4 Visite 3: Nachkontrolle

Die Nachkontrolle soll drei bis fünf Tage nach dem Eingriff stattfinden, solange die PatientIn noch nicht nach Hause entlassen wurde und beinhaltet:

- Körperliche Untersuchung der Brust
- Dokumentation bei Auftreten unerwünschter Ereignisse oder Komplikationen
- Studienabschluss

6.4 **Abbruchkriterien**

6.4.1 Abbruch der gesamten Studie

Der Prüfarzt kann eine Unterbrechung oder vorzeitige Beendigung der gesamten Studie veranlassen, wenn einer oder mehrere der folgenden Gründe vorliegen:

- Sicherheitsrisiko für die StudienteilnehmerInnen
- Probleme mit dem Studiendesign
- Unzureichende Rekrutierung von StudienteilnehmerInnen
- Finanzielle Probleme

Tritt eine Unterbrechung oder vorzeitige Beendigung der Studie in Kraft, so sind alle Prüfarzte unverzüglich zu informieren und sicherzustellen, dass alle StudienteilnehmerInnen angemessen behandelt und nachversorgt werden.

6.4.2 Abbruch für einzelne PatientInnen

Da die Teilnahme an der Studie freiwillig ist, kann jede StudienteilnehmerIn ihr Einverständnis jederzeit und ohne Angabe von Gründen zurückziehen und somit die Teilnahme an der Studie beenden. PatientInnen, die die Studie abbrechen, werden gemäß ärztlicher Praxis weiterbehandelt.

Zusätzlich kann der Prüfarzt die Teilnahme an der Studie für einzelne PatientInnen beenden, wenn einer oder mehrere der folgenden Gründe vorliegen:

- Relevante Prüfplanverstöße
- Gefährdung des Gesundheitszustandes der PatientIn bei weiterer Studienteilnahme

6.5 Unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse werden für die durchgeführte Studie folgendermaßen definiert:

Jedes nachteilige Vorkommnis, das einer PatientIn in der Studie ab dem Zeitpunkt des Hautschnittes, also zu Beginn des Eingriffs, widerfährt, auch wenn es nicht notwendigerweise in ursächlichem Zusammenhang mit diesem Eingriff steht. Ein unerwünschtes Ereignis kann also jedes nachteilige und unbeabsichtigte objektive Symptom, einschließlich klinisch relevanter Laborbefunde, subjektive Symptom oder jede Erkrankung sein, das oder die in zeitlichem Zusammenhang mit dem Eingriff steht, unabhängig von seiner tatsächlichen Verbindung mit dem Eingriff.

Unerwünschte Ereignisse werden in folgende Schweregrade unterteilt:

- Leicht: das unerwünschte Ereignis stört nicht bei täglichen Aktivitäten
- Mittel: das unerwünschte Ereignis stört bei normalen täglichen Aktivitäten
- Schwer: das unerwünschte Ereignis verhindert die normalen täglichen Aktivitäten

Treten unerwünschte Ereignisse auf, so werden diese gemäß den medizinischen Erfordernissen individuell behandelt. Der Prüfarzt muss die Behandlung eines unerwünschten Ereignisses nachverfolgen, bis das Ereignis beendet ist oder sich der Zustand der PatientIn stabilisiert hat.

Jedes unerwünschte Ereignis muss in den Studienunterlagen dokumentiert werden.

6.6 Studiendaten

6.6.1 Datenerhebung

Für jede StudienteilnehmerIn wird ein Prüfbogen, genannt ‚Case Report Form‘, angelegt. Dieser Prüfbogen wird durch Übertragen der geforderten Daten aus den Krankenakten ausgefüllt. Soweit studienspezifische Daten nicht in der Krankenakte dokumentiert werden, sind diese direkt in den Prüfbogen einzutragen und gelten damit als Quelldaten.

Die Identität wird im Prüfbogen, sowie in allen studienbezogenen Dokumenten anhand der Randomisierungsnummer dokumentiert. Dokumente, welche eine persönliche Zuordnung zu den PatientInnen ermöglicht, wie beispielsweise die Patientenidentifikationsliste oder die Einverständniserklärungen, müssen unter Verschluss gehalten werden.

6.6.2 Qualitätssicherung

Der leitende Prüfarzt veranlasst das Monitoring der Studie. Monitoringvisiten werden einmalig vor Studienbeginn und danach in regelmäßigen Abständen durchgeführt, um die Datenqualität und prüfplanmäßige Durchführung zu überwachen. Diese Maßnahmen umfassen unter anderem die Einsichtnahme in Krankenakten und Einwilligungserklärungen. Unzulänglichkeiten, die im Rahmen der Monitorvisiten gefunden werden, werden nach Möglichkeit sofort behoben. Details werden in einem Monitoring-Handbuch festgelegt.

6.6.3 Auswertung

Nach der Überprüfung der Vollständigkeit und Plausibilität der dokumentierten Daten in den Prüfbögen werden alle Daten in ein elektronisches Datenverarbeitungssystem überführt.

Die Studiendaten werden mit elektronischen Datenerfassungstools von REDCap, die in der Frauenklinik Tübingen gehostet werden, gesammelt und verwaltet. [29, 30] REDCap (Research Electronic Data Capture) ist eine sichere, webbasierte Softwareplattform, die zur Unterstützung der Datenerfassung für Forschungsstudien entwickelt wurde und 1) eine intuitive Schnittstelle für die validierte Datenerfassung bietet; 2) Audit-Trails zur Verfolgung von Datenmanipulationen und Exportverfahren; 3) automatisierte Exportverfahren für nahtlose Datendownloads in gängige Statistikpakete; und 4) Verfahren zur Datenintegration und Interoperabilität mit externen Quellen.

Zur Klärung von widersprüchlichen, fehlenden oder unleserlichen Daten können schriftliche Rückfragen gestellt werden. Die Antworten auf diese Fragen müssen vom Prüfarzt unterschrieben sein und werden in die Datenbank aufgenommen.

Anschließend werden die elektronischen Daten mit dem Programm R (R-Windows-4.2.1) statistisch ausgewertet.

Für die statistische Auswertung der primären Zielgröße werden in beiden Studienarmen die Anzahlen der R0-Resektaten, sowie der R1-Resektate aus der histologischen Beurteilung bestimmt. Daraus wird ein 95%-Konfidenzintervall des Unterschieds des Anteils der R0-Resektate berechnet.

Ist das Gewicht der Primärresektate, ohne Nachresektate/Shavings, welches der histologischen Auswertung zu entnehmen ist, annähernd normalverteilt, wird auf einen Unterschied in den beiden Studienarmen mit einem zweiseitigen t-Test geprüft. Gleiches gilt für den Unterschied der Operationsdauer. Alternativ wird ein Wilcoxon Rangtest angewandt.

Für den Vergleich der Resektatbeurteilung durch bildgebende Verfahren wird nur das Primärresektat betrachtet, da dies bei den Nachresektaten nicht angewandt werden kann. Auch hier wird das Ergebnis der histologischen Auswertung über die R0-Resektion herangezogen. Für jedes bildgebende Verfahren wird ein Schwellenwert r_s festgelegt. Primärresektate mit Randabständen größer r_s gelten als R0-Resektion, ist der Randabstand kleiner als r_s , gilt dies als R1-Resektion. Stimmt diese Bewertung mit dem Ergebnis der histologischen Auswertung überein, so liegt Konkordanz vor, ist dies nicht der Fall, so spricht man von Diskordanz. Die Schwellenwerte r_s werden für alle drei bildgebende Verfahren so gewählt, dass die Anzahl der Fälle mit Konkordanz maximal ist. Anschließend wird für jedes bildgebende Verfahren das 95%-Konfidenzintervall des Anteils der Fälle mit Konkordanz bestimmt. PatientInnen, bei denen die primäre Zielgröße fehlt, werden aus der Auswertung ausgeschlossen. Eine Ergänzung fehlender Werte anderer Merkmale ist nicht vorgesehen.

6.6.4 Archivierung

Alle studienbezogenen Dokumente werden in eigens für die Studie eingerichteten Studienordnern im Prüfzentrum aufbewahrt.

Der Prüfarzt ist für die vollständige und sachgemäße Dokumentation der Studie verantwortlich, sodass die Daten im Nachhinein verifiziert werden können.

Diese Dokumentation enthält drei Arten von Aufzeichnungen:

- Studienordner
- Prüfbögen
- Krankenakten

Der Studienordner wird ebenso den Prüfplan, gegebenenfalls Prüfplanänderungen, das Ethikvotum mit der zugehörigen Korrespondenz, ein Muster der Patienteninformation über die Studie, sowie der Einwilligungserklärung enthalten.

Die Krankenakten werden gemäß geltendem Recht, der Berufsordnung für Ärzte, aufbewahrt. Die studienbezogenen Dokumente werden in Übereinstimmung mit den "Empfehlungen zur Sicherheit guter wissenschaftlicher Praxis (2013)" der Deutschen Forschungsgemeinschaft bis zehn Jahre nach Beendigung oder Abbruch der Studie aufbewahrt.

7 Ergebnisse

7.1 Studienpopulation

Die Studie enthält Daten von 374 TeilnehmerInnen. Davon wurden 186 TeilnehmerInnen dem Studienarm 1 (ultraschallassistierte Operationsmethode) zugeordnet und 188 TeilnehmerInnen dem Studienarm 2 (konventionelle Operationsmethode).

Insgesamt wurden von diesen 374 TeilnehmerInnen, 10 TeilnehmerInnen aus der Studie ausgeschlossen:

- Zwei TeilnehmerInnen zogen ihre Einverständniserklärung zur Studienteilnahme zurück
- Zwei TeilnehmerInnen erhielten eine neoadjuvante Vorbehandlung, was einem Ausschlusskriterium entspricht
- Sechs TeilnehmerInnen hatten in der Histologie kein invasives Karzinom, was ebenso einem Ausschlusskriterium entspricht

Drei TeilnehmerInnen wurden trotz Randomisierung in Studienarm 2 mit intraoperativer Ultraschallvisualisierung behandelt. Diese drei Datensätze wurden nach der Richtlinie ICH E9 zu „Statistical principles for clinical trials“ in der ITT (Intention to treat) –Auswertung trotzdem dem Studienarm 2 zugeordnet. In einer zweiten PP-Auswertung (Per Protocol) zur Analyse der Robustheit der ultraschallassistierten Operationsmethode wurden sie aus der Studie ausgeschlossen.

Für einzelne Fragestellungen wurde zusätzlich eine AT-Auswertung (As treated) durchgeführt, wobei diese drei TeilnehmerInnen in Studienarm 1 eingerechnet wurden.

Somit ergeben sich zur Auswertung folgende Gruppenverteilungen:

ITT: 181 TeilnehmerInnen ultraschallassistiert operiert
183 TeilnehmerInnen konventionell operiert
PP: 181 TeilnehmerInnen ultraschallassistiert operiert
180 TeilnehmerInnen konventionell operiert
AT: 184 TeilnehmerInnen ultraschallassistiert operiert
180 TeilnehmerInnen konventionell operiert

7.1.1 Studienübersicht-Flowdiagramm

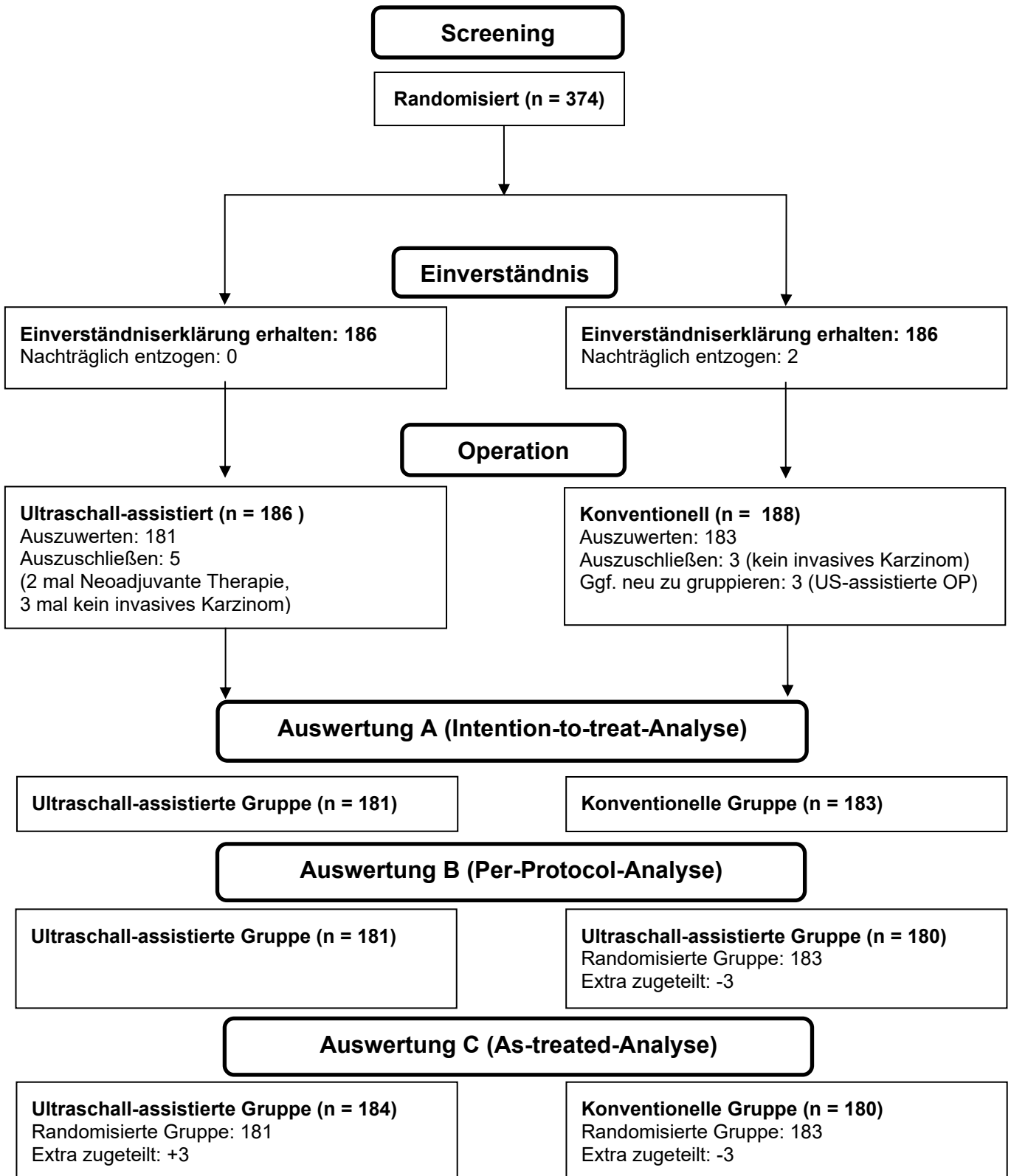


Abbildung 2: Flowdiagramm Studienübersicht

7.1.2 Alter der StudienteilnehmerInnen

Das Alter der TeilnehmerInnen wurde in vollendeten Lebensjahren angegeben und liegt zwischen 36 und 84 Jahren. In der Verteilung der beiden Studienarme unterscheidet sich das Alter, nicht signifikant (Tabelle 2; t-Test, ITT $p=0,227$, PP $p=0,247$).

Tabelle 2: Altersverteilung der StudienteilnehmerInnen

Alter [Jahre]		Mean	SD	Median	Min	Max	n
ITT	Alle PatientInnen	60.5	10.6	60	36	84	364
	Studienarm 1	61.2	10.4	60	41	83	181
	Studienarm 2	59.8	10.8	60	36	84	183
PP	Alle PatientInnen	60.5	10.6	60	36	84	361
	Studienarm 1	61.2	10.4	60	41	83	181
	Studienarm 2	59.9	10.9	60.5	36	84	180

7.1.3 Vorherige Brustoperationen

35 StudienteilnehmerInnen haben schon vor der Aufnahme in die Studie eine Brustoperation gehabt. Die Anzahl unterscheidet sich in der Verteilung der beiden Studienarme mit 17 beziehungsweise 18 TeilnehmerInnen, nicht signifikant (Tabelle 3; Fischer-test, ITT $P=1,000$, PP $p=1,000$).

Tabelle 3: Voroperationen der StudienteilnehmerInnen

Vorherige Brust-Operationen		Anzahl TeilnehmerInnen	
		nein	ja
ITT	Alle PatientInnen	329	35
	Studienarm 1	164	17
	Studienarm 2	165	18
PP	Alle PatientInnen	327	34
	Studienarm 1	164	17
	Studienarm 2	163	17

7.1.4 Auffälligkeiten der Brust

Als Auffälligkeiten werden hier voroperative Befunde an der Brust der StudienteilnehmerInnen bezeichnet, wie zum Beispiel Narben, Anisomastie, palpable Veränderungen oder sichtbare Veränderungen an der Haut. Solche Auffälligkeiten kamen bei 66 beziehungsweise 80 TeilnehmerInnen vor und unterscheiden sich in der Verteilung der Studienarme, nicht signifikant (Tabelle 4; Fischer-Test, ITT $p=0,166$, PP $p=0,198$).

Tabelle 4: Voroperative Auffälligkeiten an der Brust der StudienteilnehmerInnen

Voroperative Auffälligkeiten		Anzahl TeilnehmerInnen	
		nein	ja
FF	Alle PatientInnen	218	146
	Studienarm 1	115	66
	Studienarm 2	103	80
PP	Alle PatientInnen	217	144
	Studienarm 1	115	66
	Studienarm 2	102	78

7.1.5 Voruntersuchungen

Alle TeilnehmerInnen erhielten eine sonografische Voruntersuchung, da dies zu den Einschlusskriterien gehörte. 349 TeilnehmerInnen hatten zusätzlich eine Mammografie und 142 auch ein MRT (Tabelle 5).

Tabelle 5: Anzahlen der verschiedenen Voruntersuchungen

Voruntersuchungen		Anzahl TeilnehmerInnen					
		Sonografie		Mammografie		MRT	
		nein	ja	nein	ja	nein	ja
FF	Alle PatientInnen	0	364	15	349	222	142
	Studienarm 1	0	181	9	172	113	68
	Studienarm 2	0	183	6	177	109	74
PP	Alle PatientInnen	0	361	15	346	220	141
	Studienarm 1	0	181	9	172	113	68
	Studienarm 2	0	180	6	174	107	73

7.1.6 Präoperative Fokalität

Die Fokalität wurde nur für die sonografische Voruntersuchung ausgewertet. Wie in Tabelle 6 zu sehen ist, zeigten sich bei 332 von 364 TeilnehmerInnen die Befunde unifokal.

Tabelle 6: Sonografische Fokalität

Sonografische Fokalität		Anzahl TeilnehmerInnen	
		unifokal	multifokal
E	Alle PatientInnen	332	32
	Studienarm 1	164	17
	Studienarm 2	168	15
P	Alle PatientInnen	330	31
	Studienarm 1	164	17
	Studienarm 2	166	14

7.1.7 Präoperatives Tumolvolumen

Aus der sonografischen Voruntersuchung wurde ein Tumolvolumen berechnet. Die Volumina liegen zwischen $0,03\text{cm}^3$ und $18,99\text{cm}^3$. Im Durchschnitt liegen sie bei $1,88\text{cm}^3$ und haben eine Standardabweichung von $2,71\text{cm}^3$. In den beiden Studienarmen zeigt sich kein signifikanter Unterschied (Tabelle 7; t-Test, ITT $p=0,335$, PP $p=0,331$).

Tabelle 7: Sonografisches Tumolvolumen

Tumolvolumen aus Sonografie [cm^3]		Mean	SD	Median	Min	Max	n
E	Alle PatientInnen	1.88	2.71	0.83	0.03	18.99	329
	Studienarm 1	1.71	2.73	0.69	0.05	18.99	161
	Studienarm 2	2.05	2.68	1.15	0.03	16.12	168
P	Alle PatientInnen	1.88	2.71	0.82	0.03	18.99	326
	Studienarm 1	1.71	2.73	0.69	0.05	18.99	161
	Studienarm 2	2.05	2.70	1.15	0.03	16.12	165

Analog wurde mit den Mammografiedaten und den MRTdaten verfahren. Dabei zeigten sich mit der Mammografie Volumina von $0,03\text{cm}^3$ und $22,72\text{cm}^3$. Im Durchschnitt lagen sie bei $4,34\text{cm}^3$ mit einer Standardabweichung von $5,29\text{cm}^3$ (Tabelle 8).

Im MRT konnten Volumina von $0,18\text{cm}^3$ und $38,80\text{cm}^3$ gezeigt werden. Hier lag der Durchschnitt bei $8,88\text{cm}^3$ mit einer Standardabweichung von $10,81\text{cm}^3$ (Tabelle 9).

Auf einen Vergleich der beiden Studienarme wurde hier verzichtet, da nicht jede TeilnehmerIn eine Mammografie oder ein MRT erhalten hat.

Tabelle 8: Mammografisches Tumolvolumen

Tumolvolumen aus Mammografie [cm ³]		Mean	SD	Median	Min	Max	n
E	Alle PatientInnen	4.34	5.29	2.43	0.03	22.72	82
	Studienarm 1	2.86	4.01	1.32	0.03	17.53	29
	Studienarm 2	5.16	5.75	2.87	0.07	22.72	53
P	Alle PatientInnen	4.34	5.29	2.43	0.03	22.72	82
	Studienarm 1	2.86	4.01	1.32	0.03	17.53	29
	Studienarm 2	5.16	5.75	2.87	0.07	22.72	53

Tabelle 9: MRtomografisches Tumolvolumen

Tumolvolumen aus MRT [cm ³]		Mean	SD	Median	Min	Max	n
E	Alle PatientInnen	8.88	10.81	5.43	0.18	38.80	12
	Studienarm 1	9.49	14.80	2.71	0.18	38.80	6
	Studienarm 2	8.28	6.09	8.24	0.32	16.96	6
P	Alle PatientInnen	8.88	10.81	5.43	0.18	38.80	12
	Studienarm 1	9.49	14.80	2.71	0.18	38.80	6
	Studienarm 2	8.28	6.09	8.24	0.32	16.96	6

7.1.8 Präoperative größte Länge des Tumors

Zur besseren Veranschaulichung wurden angelehnt an die Tumorumfänge die größten Tumurlängen in den verschiedenen Untersuchungsvarianten verarbeitet.

In der sonografischen Messung zeigten sich Längen von 5mm bis 61mm. Im Durchschnitt lagen sie bei 15,7mm mit einer Standardabweichung von 7,8mm. Sie unterscheiden sich in den beiden Studienarmen nicht signifikant (Tabelle 10; t-Test, ITT p=0,110, PP p=0,113).

Die mammografischen Messungen lagen zwischen 5mm und 58mm. Der Durchschnitt lag bei 18,3mm mit einer Standardabweichung von 9,5mm (Tabelle 11).

Bei den MRtomografischen Messungen lagen die Längen zwischen 4mm und 66mm. Der Durchschnitt befand sich bei 20,2mm mit einer Standardabweichung von 12,3mm (Tabelle 12).

Für die Mammografischen und MRtomografischen Messungen wurde erneut kein Vergleich der Studienarme durchgeführt.

Tabelle 10: Sonografisch größte Länge des Tumors

größte Länge des Tumors aus Sonografie [mm]		Mean	SD	Median	Min	Max	n
FF	Alle PatientInnen	15.7	7.8	14	5	61	362
	Studienarm 1	15.0	7.5	12	5	39	180
	Studienarm 2	16.3	8.0	15	5	61	182
PP	Alle PatientInnen	15.7	7.8	14	5	61	359
	Studienarm 1	15.0	7.5	12	5	39	180
	Studienarm 2	16.3	8.1	15	5	61	179

Tabelle 11: Mammografisch größte Länge des Tumors

größte Länge des Tumors aus Mammografie [mm]		Mean	SD	Median	Min	Max	n
FF	Alle PatientInnen	18.3	9.5	16	5	58	301
	Studienarm 1	17.1	9.4	15	5	58	146
	Studienarm 2	19.5	9.5	17	5	44	155
PP	Alle PatientInnen	18.3	9.5	16	5	58	298
	Studienarm 1	17.1	9.4	15	5	58	146
	Studienarm 2	19.4	9.5	17	5	44	152

Tabelle 12: MRtomografisch größte Länge des Tumors

größte Länge des Tumors aus MRT [mm]		Mean	SD	Median	Min	Max	n
FF	Alle PatientInnen	20.2	12.3	17	4	66	131
	Studienarm 1	19.7	13.3	15.5	4	65	60
	Studienarm 2	20.6	11.4	18	6	66	71
PP	Alle PatientInnen	20.1	12.3	17	4	66	130
	Studienarm 1	19.7	13.3	15.5	4	65	60
	Studienarm 2	20.5	11.5	17.5	6	66	70

7.1.9 Lokalisation

Bei 209 TeilnehmerInnen befanden sich die Tumore im oben-außen Quadranten der Brust. Diesem folgt mit 69 TeilnehmerInnen der Quadrant oben-innen. Unten-außen und unten-innen wurde bei 38/37 TeilnehmerInnen angegeben und zentral bei 16 TeilnehmerInnen.

Hierbei gab es fünf Mehrfachnennungen, wobei sich der Tumor viermal über die Quadranten oben-außen und unten-außen erstreckte und einmal über die Quadranten oben-innen und unten-innen (Tabelle 13).

Tabelle 13: Lokalisation des Tumors in Quadranten der Brust

Lokalisation des Tumors (Mehrfachnennungen möglich)		Anzahl PatientInnen				
		oben außen	oben innen	unten außen	unten innen	zentral
IT	Alle PatientInnen	209	69	38	37	16
	Studienarm 1	102	32	17	21	11
	Studienarm 2	107	37	21	16	5
PP	Alle PatientInnen	208	67	38	36	16
	Studienarm 1	102	32	17	21	11
	Studienarm 2	106	35	21	16	5

7.1.10 Präoperativer Tumor-Typ

Bei 306 TeilnehmerInnen ging man präoperativ von einem invasiven duktalem und bei 33 von einem invasiven lobulärem Mammakarzinom aus. Da ein invasives Karzinom als Einschlusskriterium zur Teilnahme an der Studie erfüllt sein musste, sind alle Fälle von DCIS zusätzlich zu einem anderen Tumortyp (Mehrfachnennungen) (Tabelle 14).

Unter der Rubrik „Anderer“ Tumortyp zeigten sich:

- Neunmal muzinöses Mammakarzinom
- Viermal mikropapilläres Mammakarzinom
- Fünfmal tubuläres Mammakarzinom
- Zweimal papilläres Mammakarzinom
- Einmal duktolobuläres Mammakarzinom
- Einmal neuroendokrines Mammakarzinom
- Einmal apokrines Mammakarzinom
- Einmal invasives Mammakarzinom spezieller Typ

Tabelle 14: Verteilung des Tumortyps

Tumortyp		Anzahl PatientInnen (Mehrfachnennungen möglich)			
		invasives- duktales Karzinom	invasives- lobuläres Karzinom	DCIS	Anderer Typ
IT	Alle PatientInnen	306	33	1	25
	Studienarm 1	154	18	1	9
	Studienarm 2	152	15	0	16
PP	Alle PatientInnen	303	33	1	25
	Studienarm 1	154	18	1	9
	Studienarm 2	149	15	0	16

7.1.11 Drahtmarkierungen

70,9%, also 258 der PatientInnen haben präoperativ eine oder mehrere Drahtmarkierungen erhalten. Der Anteil der PatientInnen mit Drahtmarkierung unterscheidet sich nicht signifikant in den beiden Studienarmen (Tabelle 15; Fisher Test ITT $p = 0,084$, PP $p = 0,065$).

219 der 258 PatientInnen, benötigten nur einen einzelnen Drahtanker. 35 PatientInnen erhielten zwei und vier PatientInnen benötigten drei Markierungen (Tabelle 16).

Tabelle 15: Drahtmarkierungen

Anzahl PatientInnen		Drahtmarkierung...		Anteil mit Drahtmarkierung
		...wurde nicht durchgeführt	...wurde durchgeführt	
ITT	Alle PatientInnen	106	258	70.9 %
	Studienarm 1	45	136	75.1 %
	Studienarm 2	61	122	66.7 %
PP	Alle PatientInnen	106	255	70.6 %
	Studienarm 1	45	136	75.1 %
	Studienarm 2	61	119	66.1 %

Tabelle 16: Anzahl der Drahtmarkierungen

Anzahl PatientInnen		Drahtmarkierung Anzahl			
		0 (keine)	1	2	3
ITT	Alle PatientInnen	106	219	35	4
	Studienarm 1	45	115	19	2
	Studienarm 2	61	104	16	2
PP	Alle PatientInnen	106	217	35	3
	Studienarm 1	45	115	19	2
	Studienarm 2	61	102	16	1

Bei 257 PatientInnen wurden die Drahtmarkierungen mittels Sonografie eingebracht und bei 20 PatientInnen unter mammografischer Steuerung. Daraus ergibt sich, dass bei einer PatientIn die Drahtmarkierungen nicht mit der Sonografie eingebracht werden konnte (Tabelle 17).

Tabelle 17: Einbringung der Drahtmarkierungen

Anzahl PatientInnen		Drahtmarkierung mittels... (Mehrfachnennungen möglich)	
		...Sonografie	...Mammografie
ITT	Alle PatientInnen	257	20
	Studienarm 1	136	11
	Studienarm 2	121	9
PP	Alle PatientInnen	254	20
	Studienarm 1	136	11
	Studienarm 2	118	9

7.2 Primäre Zielgröße

7.2.1 R0-Resektion

Obwohl im Prüfplan die Pathologische Angabe R0 als Zielgröße benannt wurde, stellte sich eine Verzerrung der Daten heraus, da die zu dieser Zeit gültige S3-Leitlinie für Mammakarzinome [59] einen Randabstand von 1mm zum invasiven Karzinom fordert, während die pathologische Auslegung von R0 schon gegeben ist, wenn der Tumor die Schnittkante nicht berührt.

Somit stimmte die Angabe zur R0-Resektion der Pathologie nicht immer mit der Notwendigkeit einer Nachresektion überein. Der Prüfarzt entschied daraufhin, die Zielgröße an eine durchgeführte Nachoperation zu binden und somit sollen alle Operationen, welche eine Nachoperation erforderten als R1-Resektion gelten.

7.2.2 Nachoperation

Alle TeilnehmerInnen, welche aus pathologischer Sicht keine R0-Resektion hatten, erhielten eine Nachoperation. Allerdings erhielten 28 TeilnehmerInnen, welche laut Pathologie eine R0-Resektion erfüllten, ebenso eine Nachoperation (Tabelle 18). Diese 28 PatientInnen zählen, wie in 7.2.1 beschrieben, auch als R1-Resektion.

Tabelle 18: Vergleich R0-Resektion und Nachoperation

Anzahl PatientInnen (ITT)		Nachoperation	
		nein	ja
R0-Resektion (Pathologie)	nein	0	37
	ja	299	28

82,1%, also 299 PatientInnen benötigten keine Nachoperation. Die Anzahl der Nachoperationen wird mit Hilfe eines 95%-Konfidenzintervalls verglichen.

In der ITT-Analyse beträgt der Unterschied zwischen den Studienarmen 6,9% und ist nicht signifikant (Tabelle 19; Fischer-Test, ITT p=0,100).

In der PP-Analyse beträgt der Unterschied 7,3% und ist ebenso nicht signifikant (Tabelle 19; Fischer-Test, PP $p=0,076$).

Auch in der AT-Analyse ist der Unterschied nicht signifikant und beträgt 7,5% (Tabelle 19; Fischer-Test, AT $p=0,075$).

Tabelle 19: Vergleich der 95% Konfidenzintervalle der Nachoperationen zwischen den Studienarmen

		Nachoperation wegen zu kleinem Randabstand [Anzahl PatientInnen]		Anteil ohne Nachoperation	Unterschied der Anteile in Studienarmen [95% Konfidenzintervall]
		nein	ja		
ITT	Alle PatientInnen	299	65	82.1%	-
	Studienarm 1	155	26	85,6%	6,9% [-1,4%; 15,3%]
	Studienarm 2	144	39	78.7%	
PP	Alle PatientInnen	296	65	82.0%	-
	Studienarm 1	155	26	85,6%	7,3% [-1,1%; 15,8%]
	Studienarm 2	141	39	78,3%	
AT	Alle PatientInnen	299	65	82,1%	-
	Studienarm 1	158	26	85,9%	7,5% [-0,8%; 15,9%]
	Studienarm 2	141	39	78,3%	

7.3 Sekundäre Zielgröße

7.3.1 Resektatgewicht

Hierbei handelt es sich um die Primärresektate. Auch wenn im Laufe der Operation noch Nachresektate, sogenannte Shavings, entnommen wurden, wurden diese nicht mitgewogen. Die Resektatgewichte bewegten sich zwischen 5g und 332g. Im Durchschnitt lagen sie bei 65,8g mit einer Standardabweichung von 45,9g (Tabelle 20). Im Histogramm (Abbildung 3) zeigen sie einen Peak über 20-60g.

Da das Histogramm eine links abgeschnittene Normalverteilung aufweist, werden die beiden Studienarme hier mit einem Wilcoxon-Mann-Whitney-Test verglichen und zeigen keinen signifikanten Unterschied (Tabelle 20; Wilcoxon-Mann-Whitney-Test, ITT $p=0,285$, PP $p=0,353$).

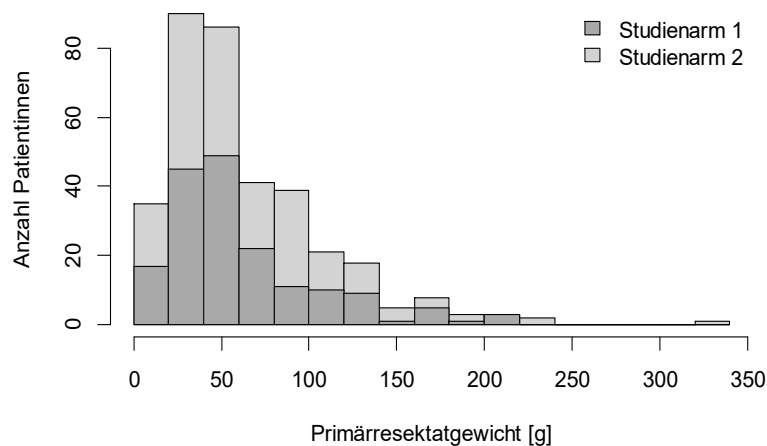


Abbildung 3: Histogramm Primärresektatgewicht

Tabelle 20: Resektatgewicht

Resektatgewicht des Frischgewebes (Primärresektat ohne Nachresektat) [g]		Mean	SD	Median	Min	Max	n
ITT	Alle PatientInnen	65.8	45.9	54	5	332	352
	Studienarm 1	62.8	43.2	53	8	212	173
	Studienarm 2	68.8	48.3	56	5	332	179
PP	Alle PatientInnen	65.7	46.0	54	5	332	349
	Studienarm 1	62.8	43.2	53	8	212	173
	Studienarm 2	68.4	48.6	55	5	332	176

7.3.2 Volumen Primärresektat

Die Volumina der Primärresektate liegen zwischen 8cm^3 und 350cm^3 . Im Durchschnitt lagen sie bei 78cm^3 mit einer Standardabweichung von $57,9\text{cm}^3$. Das Volumen der Primärresektate unterscheidet sich nicht signifikant in den beiden Studenarmen (Tabelle 21; t-Test, ITT $p = 0,641$, PP $p = 0,692$).

Tabelle 21: Volumen Primärresektat

Volumen Primärresektat [cm^3]		Mean	SD	Median	Min	Max	n
ITT	Alle PatientInnen	78.0	57.9	59.4	7.9	353.8	364
	Studienarm 1	76.5	56.9	58.9	7.9	353.8	181
	Studienarm 2	79.4	59.1	59.9	7.9	340.3	183
PP	Alle PatientInnen	77.7	58.1	58.9	7.9	353.8	361
	Studienarm 1	76.5	56.9	58.9	7.9	353.8	181
	Studienarm 2	79.0	59.4	58.1	7.9	340.3	180

7.3.3 Schnitt-Naht-Zeit

Die Operationsdauer lag zwischen minimal 23 Minuten und maximal 190 Minuten. Der Durchschnitt war 80 Minuten mit einer Standardabweichung von 26 Minuten. Im Histogramm (Abbildung 4) zeigt sich ein Peak über 60-80 Minuten.

Da die Verteilung der Werte linksschief erscheint, wird mit einem Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung geprüft.

(Shapiro-Wilk, Studienarm 1 $p < 0,005$, Studienarm 2 $p = 0,001$)

Da keine Normalverteilung vorliegt werden die Studienarme mit einem Wilcoxon-Mann-Whitney-Test verglichen und unterscheiden sich nicht signifikant (Tabelle 22; Wilcoxon-Mann-Whitney-Test, ITT $p = 0,849$, PP $p = 0,806$).

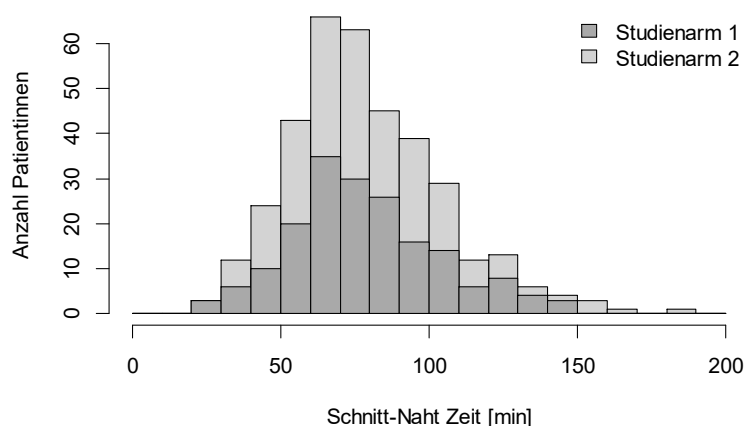


Abbildung 4: Histogramm Schnitt-Naht-Zeiten

Tabelle 22: Schnitt-Naht-Zeiten

Operationsdauer Schnitt - Naht [min]		Mean	SD	Median	Min	Max	n
ITT	Alle PatientInnen	80	26	75	23	190	364
	Studienarm 1	80	25	76	23	146	181
	Studienarm 2	80	27	75	35	190	183
PP	Alle PatientInnen	80	25	75	23	190	361
	Studienarm 1	80	25	76	23	146	181
	Studienarm 2	80	26	75	35	190	180

7.3.4 Schnittführung

Bei 295 Operationen wurde eine Hautspindel bei der Schnittführung entfernt. Bei 289 wurde die Pectoralisfaszie mit entfernt. Der Anteil der PatientInnen bei denen Haut mit entfernt wurde unterscheidet sich signifikant in den beiden Studienarmen bei der ITT-Auswertung (Tabelle 23; Fisher Test, ITT $p = 0,045$, PP $p = 0,061$).

Der Anteil mit Faszientfernung unterscheidet sich nicht signifikant (Tabelle 23; Fisher Test ITT $p = 0,796$, PP $p = 0,796$).

Tabelle 23: Haut- oder Fasziientfernung bei der Schnittführung

Anzahl PatientInnen		Schnittführung Haut		Schnittführung Faszie	
		mit	ohne	mit	ohne
F	Alle PatientInnen	295	69	289	75
	Studienarm 1	139	42	145	36
	Studienarm 2	156	27	144	39
P	Alle PatientInnen	292	69	287	74
	Studienarm 1	139	42	145	36
	Studienarm 2	153	27	142	38

7.3.5 Nachresektate/Shavings

Während der primären Operation wurden bei 75,5%, also 275 PatientInnen zusätzlich Nachresektate/Shavings, entnommen. Die prozentuale Auswertung der PatientInnen mit Nachresektaten/Shavings zwischen den Studienarmen unterscheidet sich nicht signifikant (Tabelle 24; Fisher Test, ITT $p = 0,903$, PP $p = 0,806$).

Tabelle 24: Prozentualer Anteil der PatientInnen mit Nachresektaten/Shavings

Anzahl PatientInnen		kein Nachresektat/ Shaving in primärer OP	Nachresektat/ Shaving in primärer OP	Anteil mit Nachresektat/ Shaving in primärer OP
F	Alle PatientInnen	89	275	75.5 %
	Studienarm 1	45	136	75.1 %
	Studienarm 2	44	139	76.0 %
P	Alle PatientInnen	87	274	75.9 %
	Studienarm 1	45	136	75.1 %
	Studienarm 2	42	138	76.7 %

Bei 118 PatientInnen handelte es sich um ein einzelnes, bei 58 PatientInnen um zwei Shavings. Die Anzahl der Nachresektate/Shavings unterscheidet sich nicht signifikant zwischen den beiden Studienarmen (Tabelle 25; Wilcoxon-Mann-Whitney-Test, ITT $p = 0,959$, PP $p = 0,952$).

Tabelle 25: Anzahl der Nachresektate/Shavings

Anzahl PatientInnen		Anzahl Nachresektate/Shavings							
		0	1	2	3	4	5	6	7
E	Alle PatientInnen	89	118	58	28	49	15	6	1
	Studienarm 1	45	58	28	15	21	9	5	0
	Studienarm 2	44	60	30	13	28	6	1	1
K	Alle PatientInnen	87	118	57	28	49	15	6	1
	Studienarm 1	45	58	28	15	21	9	5	0
	Studienarm 2	42	60	29	13	28	6	1	1

In der histopathologischen Aufarbeitung der Shavings wurden in 38 von 266 untersuchten Nachresektaten noch weitere Tumorzellen gefunden. Dies entspricht einem prozentualen Anteil von 14,3%.

Dementsprechend sind 228 Nachresektate/Shavings, also 85,7% tumorfrei gewesen (Tabelle 26).

Tabelle 26: weitere Tumoranteile in Nachresektaten/Shavings

Tumorzellen in Nachresektaten/Shavings	Anzahl	prozentualer Anteil
untersuchte Nachresektate/Shavings	266	
ohne Tumorzellen	228	85,7%
mit Tumorzellen	38	14,3%

In Tabelle 27 wird der prozentuale Anteil der PatientInnen gezeigt, bei denen keine Nachresektate/Shavings notwendig waren, um das Karzinom vollständig zu entfernen (kein Nachresektat/Shaving durchgeführt und kein Tumoranteil im Nachresektat/Shaving). Insgesamt war dies bei 89,3% der Operationen der Fall. Mit einem 95%-Konfidenzintervall kann ein Unterschied von 2,2% zwischen den Studienarmen gezeigt werden (90,4% in der Studiengruppe, 88,2% in der Kontrollgruppe). Der Anteil an Patientinnen ohne Nachresektat/Shaving oder ohne Tumoranteil im Nachresektat/Shaving unterscheidet sich nicht signifikant in den beiden Studienarmen (Tabelle 27; Fisher Test, ITT $p = 0.607$, PP $p = 0.496$).

Tabelle 27: Anteil ohne/mit tumorfreiem Nachresektat/Shaving

Anzahl PatientInnen		Nachresektat/Shaving in primärer OP			Anteil ohne Nachresektat/Shaving oder ohne Tumoranteil im Nachresektat/Shaving	Unterschied der Anteile in Studienarmen n [95% Konfidenzintervall]
		kein Nachresektat/Shaving	ohne Tumoranteil im Nachresektat/Shaving	mit Tumoranteil im Nachresektat/Shaving		
ITT	Alle PatientInnen	89	228	38	89.3 %	-
	Studienarm 1	45	115	17	90.4 %	2.2 %
	Studienarm 2	44	113	21	88.2 %	[-4.8%; 9.2%]
PP	Alle Patientinnen	87	227	38	89.2 %	-
	Studienarm 1	45	115	17	90.4 %	2.4 %
	Studienarm 2	42	112	21	88.0 %	[-4.8%; 9.4%]

7.3.6 Minimaler Randabstand vor der Entnahme der Nachresektate/Shavings

Bei 103 PatientInnen lag der Randabstand vor Entnahme des Shavings unter 1mm. Bei 26 PatientInnen unter 2mm, sowie bei 41 PatientInnen unter 3mm (Tabelle 28). Betrachtet man die Aufteilung der Nachresektate/Shavings auf die minimalen Randabstände vor der Entnahme, so erkennt man, dass die meisten Nachresektate/Shavings bei kleinem Randabstand genommen wurden.

Tabelle 28: Minimaler Randabstand – Durchführung von Nachresektaten/Shavings

Anzahl PatientInnen	minimaler Randabstand in primärer Operation (ohne eventuelle Nachresektate) [mm]										
	0 bis <1	1 bis <2	2 bis <3	3 bis <4	4 bis <5	5 bis <6	6 bis <7	7 bis <8	8 bis <9	9 bis <10	ab 10
keine Nachresektate	24	7	10	10	6	10	2	5	6	1	8
Nachresektate	103	26	41	14	23	27	16	11	7	2	5

Dies ist auch im Histogramm (Abbildung 5) zu sehen, in dem sich ein Peak über den Randabständen 0-1mm abzeichnet.

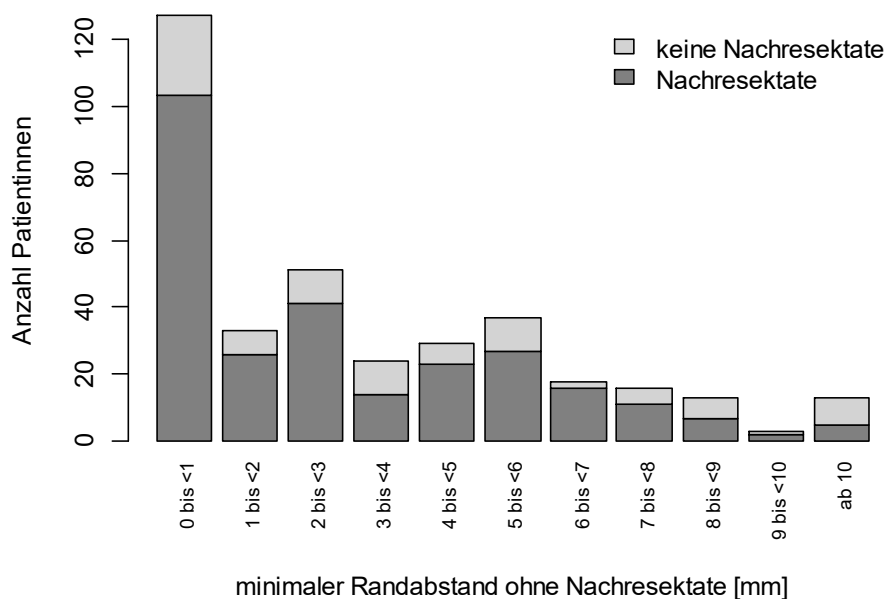


Abbildung 5: Minimaler Randabstand vor Nachresektaten

Betrachtet man die Häufigkeit der verschiedenen Randabstände unabhängig davon, ob Nachresektate/Shavings entnommen wurden, zeigt sich, dass bei insgesamt 127 PatientInnen zwischen 0 und 1mm Abstand zum invasiven Tumor geschnitten wurde. Davon waren 58 PatientInnen in Studienarm 1 (US-assistierte Operation) und 69 PatientInnen in Studienarm 2 (konventionelle Operation) zugeteilt. Die Häufigkeit des minimalen Randabstandes unterscheidet sich nicht signifikant zwischen den beiden Studienarmen (Tabelle 29; Wilcoxon-Mann-Whitney-Test, ITT $p = 0,843$, PP $p = 0,750$).

Tabelle 29: Häufigkeit des minimalen Randabstandes

Anzahl PatientInnen		minimaler Randabstand (vor eventuellen Nachresektaten/Shavings) [mm]										
		0 bis <1	1 bis <2	2 bis <3	3 bis <4	4 bis <5	5 bis <6	6 bis <7	7 bis <8	8 bis <9	9 bis <10	ab 10
ITT	Alle PatientInnen	127	33	51	24	29	37	18	16	13	3	13
	Studienarm 1	58	22	27	11	13	18	9	9	7	0	7
	Studienarm 2	69	11	24	13	16	19	9	7	6	3	6
PP	Alle PatientInnen	127	33	51	22	29	37	18	15	13	3	13
	Studienarm 1	58	22	27	11	13	18	9	9	7	0	7
	Studienarm 2	69	11	24	11	16	19	9	6	6	3	6

Als Alternative kann man betrachten, ob sich der minimale Randabstand unter oder über einem bestimmten Wert befindet. Nimmt man einen Schwellenwert von größer 0mm, so trifft dies bei 296 PatientInnen zu. Dies bedeutet, dass bei 68 PatientInnen der Randabstand kleiner als 0mm war.

Legt man den Schwellenwert auf bis zu einem Millimeter, so trifft dies für 237 PatientInnen zu und bei 127 PatientInnen lag der Randabstand über 1mm.

Nimmt man einen Schwellenwert von größer einem Millimeter an, so trifft dies bei 206 PatientInnen zu und bei 158 PatientInnen lag der Randabstand darunter. Die Häufigkeiten der Randabstände unterscheiden sich nicht signifikant für alle untersuchten Schwellenwerte (Tabelle 30; Fisher Test, 0mm: ITT $p = 0,347$, PP $p = 0,284$; ≤ 1 mm: ITT $p = 0,273$, PP $p = 0,227$; > 1 mm: ITT $p = 0,833$, PP $p = 0,284$).

Tabelle 30: Schwellenwert des minimalen Randabstandes

Anzahl PatientInnen		minimaler Randabstand in primärer Operation > 0 mm		minimaler Randabstand in primärer Operation ≤ 1 mm		minimaler Randabstand in primärer Operation > 1 mm	
		nein	ja	nein	ja	nein	ja
E	Alle PatientInnen	68	296	127	237	158	206
	Studienarm 1	30	151	58	123	80	101
	Studienarm 2	38	145	69	114	78	105
R	Alle PatientInnen	68	293	127	234	158	203
	Studienarm 1	30	151	58	123	80	101
	Studienarm 2	38	142	69	111	78	102

7.3.7 Kleinster Randabstand mit eventuellen Nachresektaten

Diese Werte beschreiben den vom Pathologen als endgültig angegebenen Abstand vom invasiven Tumor zum Resektionsrand in der Primäroperation. Falls Nachresektate/Shavings entnommen wurden, werden diese mit eingerechnet. Die Abstände bewegen sich zwischen 0mm und 10mm, wobei der Durchschnitt bei 5,6mm lag mit einer Standardabweichung von 3,4mm. Die Studienarme unterscheiden sich nicht signifikant (Tabelle 31; Wilcoxon-Mann-Whitney-Test, ITT $p = 0,394$, PP $p = 0,405$).

Tabelle 31: histologisch kleinster Randabstand (inklusive Nachresektate)

kleinster Randabstand invasiver Tumor [mm]		Mean	SD	Median	Min	Max	n
ITT	Alle PatientInnen	5.6	3.4	5	0	10	364
	Studienarm 1	5.4	3.3	5	0	10	181
	Studienarm 2	5.7	3.4	6	0	10	183
PP	Alle PatientInnen	5.6	3.4	5	0	10	361
	Studienarm 1	5.4	3.3	5	0	10	181
	Studienarm 2	5.7	3.4	6	0	10	180

7.3.8 Präparatesonografie

In der Präparatesonografie wird der kleinste Randabstand vom Tumor zum Präparatrand gemessen. Dieser bewegte sich zwischen 0mm und maximal 20mm. Der Durchschnitt lag bei 6mm mit einer Standardabweichung von 3,6mm.

Der Unterschied zwischen den Studienarmen ist nicht signifikant (Tabelle 32; Wilcoxon-Mann-Whitney-Test, ITT $p=0,450$, PP $p=0,371$).

Tabelle 32: kleinster Randabstand in der Präparatesonografie

Präparatesonografie: kleinster Randabstand [mm]		Mean	SD	Median	Min	Max	n
ITT	Alle PatientInnen	6.0	3.6	5	0	20	331
	Studienarm 1	6.2	3.7	5	0	20	170
	Studienarm 2	5.8	3.3	5	0	20	161
PP	Alle PatientInnen	6.0	3.5	5	0	20	329
	Studienarm 1	6.2	3.7	5	0	20	170
	Studienarm 2	5.8	3.3	5	0	20	159

7.3.9 Präparateradiografie

Analog zur Präparatesonografie wurden die kleinsten Abstände zwischen Tumor und Präparatrand mit der Mammografie gemessen. Diese lagen zwischen 0mm und 60mm, bei einem Durchschnitt von 8,5mm mit einer Standardabweichung von 5,1mm.

Hier ist der Wert in Studienarm 1 (US-assistierte Operation) signifikant größer als in Studienarm 2 (konventionelle Operation) (Tabelle 33; Wilcoxon-Mann-Whitney-Test, ITT $p=0,026$, PP $p=0,025$).

Tabelle 33: kleinster Randabstand in der Präparatemammografie

Präparatemammografie: kleinster Randabstand [mm]		Mean	SD	Median	Min	Max	n
FF	Alle PatientInnen	8.5	5.1	9	0	60	334
	Studienarm 1	8.8	4.4	10	0	24	166
	Studienarm 2	8.1	5.7	8	0	60	168
PP	Alle PatientInnen	8.5	5.1	9	0	60	332
	Studienarm 1	8.8	4.4	10	0	24	166
	Studienarm 2	8.1	5.7	8	0	60	166

7.4 Weitere Ergebnisse

7.4.1 Histologische Größe des invasiven Tumors

Die Gesamtgröße des invasiven Tumors wird auch in der Histologie noch einmal gemessen und als größte Länge in Millimetern angegeben.

Die histologische Länge der Tumoren lag zwischen 2mm und 65mm. Der Durchschnitt lag bei 18,1mm mit einer Standardabweichung von 9,7mm. Dies unterscheidet sich in den Studienarmen nicht signifikant (Tabelle 34; Wilcoxon-Mann-Whitney-Test, ITT $p=0,172$, PP $p=0,210$).

Tabelle 34: Gesamtgröße des invasiven Tumors in der Histologie

Gesamtgröße des invasiven Tumors [mm]		Mean	SD	Median	Min	Max	n
FF	Alle PatientInnen	18.1	9.7	17	2	65	361
	Studienarm 1	17.4	9.0	15	2	54	180
	Studienarm 2	18.8	10.3	17	2	65	181
PP	Alle PatientInnen	18.0	9.7	17	2	65	358
	Studienarm 1	17.4	9.0	15	2	54	180
	Studienarm 2	18.7	10.2	17	2	65	178

7.4.2 Histologische Fokalität

Die Fokalität wird in der Histologie erneut überprüft und zeigt bei 326 PatientInnen einen unifokalen, bei 38 PatientInnen einen multifokalen Befund. Im Vergleich zwischen den Studienarmen ist der Unterschied im multifokalen Anteil nicht signifikant (Tabelle 35; Fischer-Test, ITT $p=0,497$, PP $p=0,608$).

Tabelle 35: Histologische Fokalität

Fokalität im histopathologischen Befund		Anzahl PatientInnen	
		unifokal	multifokal
IT	Alle PatientInnen	326	38
	Studienarm 1	160	21
	Studienarm 2	166	17
IP	Alle PatientInnen	323	38
	Studienarm 1	160	21
	Studienarm 2	163	17

7.4.3 Histologischer Tumortyp

Analog zum präoperativ stanzbioptisch gesicherten Tumortyp, wird nun der histologische Tumortyp auf seine Verteilung im Präparat untersucht. Hier zeigt sich bei 294 PatientInnen ein invasives duktales und bei 44 PatientInnen ein invasives lobuläres Mammakarzinom (Tabelle 36).

Bei 237 Patientinnen gab es ein begleitendes DCIS.

In der Rubrik „anderer Tumortyp“ zeigte sich:

- Siebenmal mikropapilläres Mammakarzinom
- Siebenmal muzinöses Mammakarzinom
- Einmal fibrös-zystische Veränderung
- Achtmal tubuläres Mammakarzinom
- Zweimal papilläres Mammakarzinom
- Einmal kribriiformes Mammakarzinom
- Einmal duktolobuläres Mammakarzinom
- Einmal muzinös-mikropapillär-NST
- Zweimal muzinös-mikropapilläres Mammakarzinom
- Einmal tubulär-kribriiformes Mammakarzinom
- Einmal neuroendokrines Mammakarzinom
- Einmal meduläres Mammakarzinom
- Einmal tubuläres Mammakarzinom mit LIN (lobuläre intraepitheliale Neoplasie)
- 17 mal LIN

Tabelle 36: histologischer Tumortyp

Tumortyp Histologie (Mehrfachnennungen möglich)		Anzahl PatientInnen			
		invasives- duktales Karzinom	invasives- loblaeres Karzinom	DCIS	Anderer Tumortyp
E	Alle PatientInnen	294	44	237	51
	Studienarm 1	150	23	115	21
	Studienarm 2	144	21	122	30
P	Alle PatientInnen	293	43	234	49
	Studienarm 1	150	23	115	21
	Studienarm 2	143	20	119	28

7.4.4 Histologische DCIS Komponente

Etwa zwei Drittel, also 241 PatientInnen haben eine begleitende DCIS Komponente (Tabelle 37).

Tabelle 37: histologische DCIS Komponente

Anzahl PatientInnen		Ausdehnung der DCIS Komponente > 0	
		nein	ja
E	Alle PatientInnen	123	241
	Studienarm 1	64	117
	Studienarm 2	59	124
P	Alle PatientInnen	123	238
	Studienarm 1	64	117
	Studienarm 2	59	121

7.4.5 Unerwünschte Ereignisse

Als Unerwünschte Ereignisse wurden insgesamt 3%, also 11 Ereignisse angegeben, welche sich wie folgt aufteilen:

- Einmal Fistelbildung
- Einmal Nachresektion
- Zweimal Wundheilungsstörung
- Dreimal postoperatives Hämatom
- Viermal postoperative Nachblutung

Die Anteile dieser Komplikationen nehmen im Studienarm 3,9% und im Kontrollarm 2,2% ein. Sie unterscheiden sich nicht signifikant (Tabelle 38; Fisher Test, ITT $p = 0.378$, PP $p = 0.543$).

Tabelle 38: Übersicht der Unerwünschten Ereignisse

Anzahl PatientInnen		Unerwünschtes Ereignis		Anteil mit unerwünschtem Ereignis
		nein	ja	
ITT	Alle PatientInnen	353	11	3.0 %
	Studienarm 1	174	7	3.9 %
	Studienarm 2	179	4	2.2 %
PP	Alle PatientInnen	350	11	3.0 %
	Studienarm 1	174	7	3.9 %
	Studienarm 2	176	4	2.2 %

7.4.6 Vergleich Sonografie, Mammografie und MRT

Stellt man die jeweils gemessenen größten Tumurlängen, beziehungsweise die Tumorumfänge der verschiedenen bildgebenden Verfahren in den Voruntersuchungen aus Tabelle 7-12 gegeneinander dar, so erhält man die folgenden Schaubilder Abbildung 6-11.

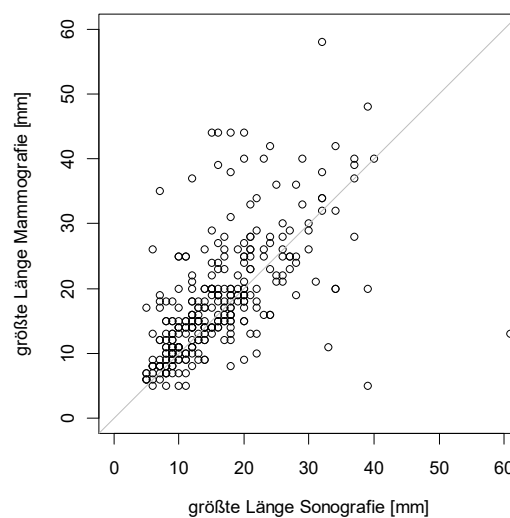


Abbildung 6: Vergleich größte Tumurlänge in Mammografie und Sonografie

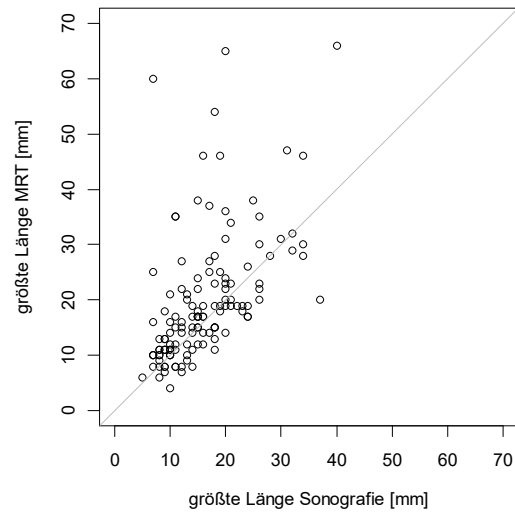


Abbildung 7: Vergleich größte Tumurlänge in MRT und Sonografie

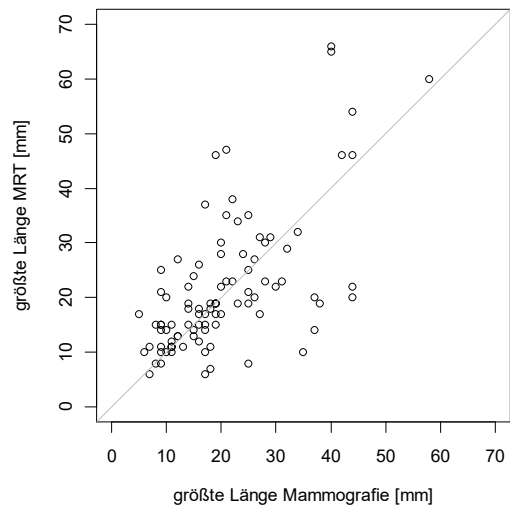


Abbildung 8: Vergleich größte Tumurlänge in MRT und Mammografie

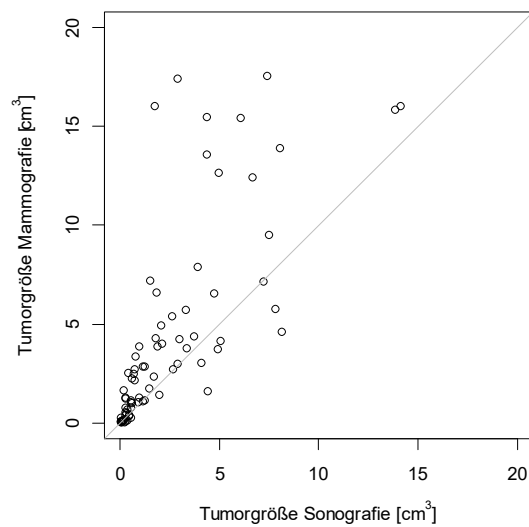


Abbildung 9: Vergleich Tumolvolumen in Mammografie und Sonografie

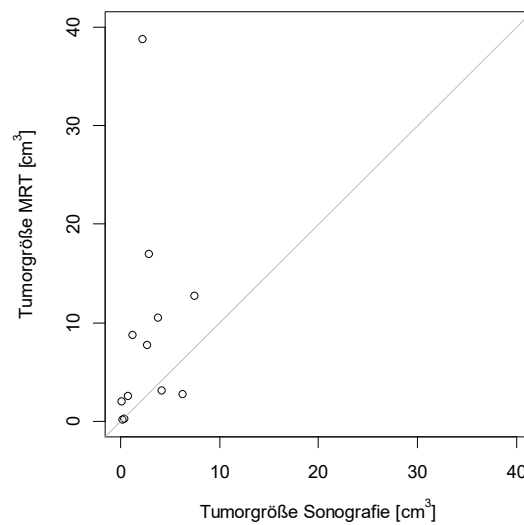


Abbildung 10: Vergleich Tumorvolumen in MRT und Sonografie

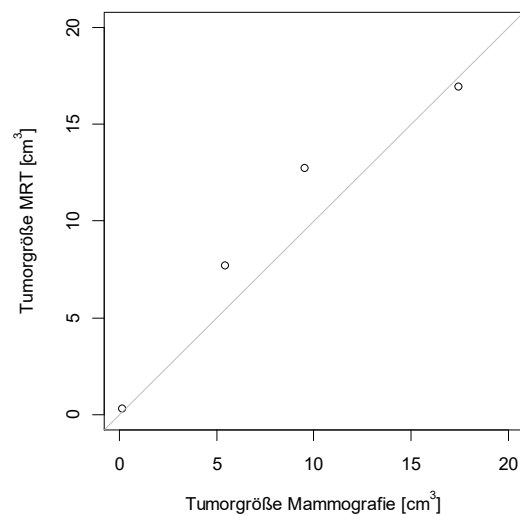


Abbildung 11: Vergleich Tumorvolumen in MRT und Mammografie

Stellt man die kleinsten Randabstände in den Primärresektaten, ohne die gegebenenfalls intraoperativ entnommenen Nachresektate/Shavings, aus den Messungen mit der Sonografie (Tabellen 32) und der Mammografie (Tabelle 33) gegeneinander dar, so erhält man folgendes Schaubild (Abbildung 12).

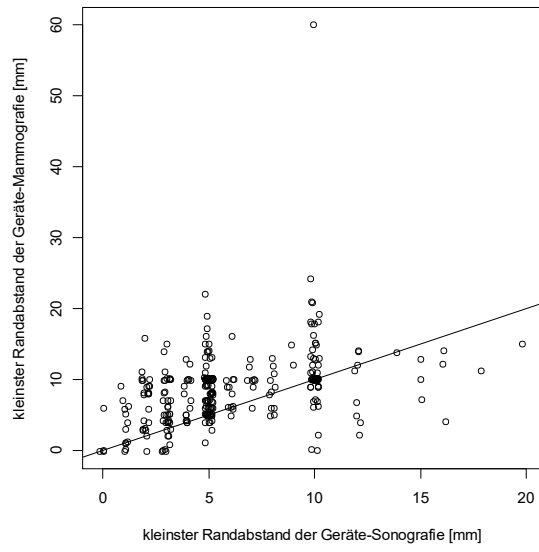


Abbildung 12: Vergleich kleinster Randabstand in Sonografie und Mammografie

8 Diskussion

8.1 Vorwort zur Diskussion

Da in der Durchführung der Studie bei drei PatientInnen der intraoperative Ultraschall fälschlicherweise verwendet wurde, obwohl sie in den Kontrollarm (Studienarm 2) randomisiert waren, gestaltete sich die Auswertung der Daten etwas umfangreicher.

Nach der Richtlinie ICH E9 zu „Statistical principles for clinical trials“ wird in einem solchen Fall nach der ‚Intention to treat‘ Variante (ITT) ausgewertet und die fehlerhaft behandelten PatientInnen werden dem ursprünglichen Studienarm 2, also der Kontrollgruppe zugeordnet. Dies zieht jedoch nach sich, dass diese PatientInnen den vermeintlichen Vorteil der intraoperativen Sonografie erhielten und gegebenenfalls dadurch ein besseres Ergebnis erzielt wurde, was unter Umständen den Unterschied zwischen den beiden Studienarmen verkleinern kann.

Um die Auswirkung dieser drei PatientInnen auf das Studienergebnis zu überprüfen, wurde zusätzlich nach der Variante ‚Per Protokoll‘ (PP) ausgewertet, in der die nach Zuteilung falsch behandelten PatientInnen aus der Auswertung ausgeschlossen werden.

Für die Primären Zielgrößen wurde zusätzlich eine dritte Auswertungsvariante hinzugefügt, die die PatientInnen ‚As treated‘ (AT), also ihrer Behandlung entsprechend, in den Studienarm zuteilt. Diese Aufteilungen sind in dem Flowdiagramm in 7.1.1. veranschaulicht.

Im Folgenden wird, der Richtlinie ICH E9 nach, die ITT-Auswertung besprochen und die PP-/AT-Variante nur erwähnt, wenn sich die Ergebnisse signifikant unterscheiden.

Studienpopulation

Im Ergebnisteil zur Studienpopulation 7.1.2 bis 7.1.11 zeigte sich, dass die beiden randomisierten Studienarme der MAC002-Studie, in allen präoperativen Merkmalen, keinen signifikanten Unterschied aufweisen:

In Studienarm 1 befinden sich PatientInnen im Alter zwischen 41 und 83 Jahren, in Studienarm 2 zwischen 36 und 84 Jahren.

Voroperationen, welche die Durchführung der Studienoperation gegebenenfalls durch Vernarbungen oder Verwachsungen erschweren könnten, wurden in beiden Studienarmen bei je 17 PatientInnen durchgeführt.

Ebenso waren Auffälligkeiten an der Brust, wie Narben, Anisomastie, Einziehungen oder tastbare Veränderungen in beiden Studienarmen (Studienarm 1: 66 PatientInnen, Studienarm 2: 80 PatientInnen) gleichermaßen vorhanden.

Auch die Voruntersuchungen, mit denen man sich gegebenenfalls ein besseres Bild über die bevorstehende Operation machen kann, lagen bei beiden Studienarmen gleichhäufig vor. Alle PatientInnen erhielten eine Sonografie. Nahezu alle (Studienarm 1: 172 PatientInnen, Studienarm 2: 177 PatientInnen)

erhielten eine Mammografie und jeweils ungefähr ein Drittel der PatientInnen (Studienarm 1: 68 PatientInnen, Studienarm 2: 74 PatientInnen) erhielten zusätzlich ein MRT.

Somit sind die beiden Arme der Studie als gleichwertig und vergleichbar anzusehen.

8.2 Primäre Zielgrößen

Von den 364 PatientInnen, die in der MAC002-Studie ausgewertet wurden, benötigten 299 keine zweite Operation. Dies entspricht insgesamt 82,1%. Betrachtet man die Studienarme getrennt, so handelt es sich in Studienarm 1 (Ultraschallassistierte Gruppe) um 155 PatientInnen, also 85,6% und in Studienarm 2 (Kontrollgruppe) um 144 PatientInnen, also 78,7% (Tabelle 39).

Tabelle 39: Auszug 1 aus Tabelle 19 -Vergleich der 95% Konfidenzintervalle der Nachoperationen zwischen den Studienarmen

	Nachoperation wegen zu kleinem Randabstand [Anzahl PatientInnen]		Anteil ohne Nachoperation
	nein	ja	
Alle PatientInnen	299	65	82,1%
Studienarm 1	155	26	85,6%
Studienarm 2	144	39	78,7%

Im Gegensatz zu vorausgegangenen Studien [27, 28, 32, 36, 42, 53, 62, 65, 66, 72, 76], kann in der vorliegenden Arbeit kein signifikanter Vorteil bei Verwendung des intraoperativen Ultraschalls bezüglich Anzahl an Nachoperationen aufgezeigt werden, auch wenn die Studiengruppe unter Verwendung der intraoperativen Sonografie tendenziell besser abschneidet (Tabelle 19; Fischer-Test, ITT $p=0,100$; PP $p=0,076$; AT $p=0,075$).

Die Fallzahlberechnung für die MAC002 Studie stützte sich auf die Zahlen der vorausgegangenen, ähnlichen Studien (Tabelle 40) und legt so den Unterschied zwischen den Studienarmen als Basis zugrunde. Hier wurde von einem prozentualen Anteil der R0-Resektionen von 89% in der Studiengruppe und 78% in der Kontrollgruppe ausgegangen.

Bei der Auswertung der eigenen Daten zeigte sich jedoch ein Anteil von 85,6% in der Studiengruppe und 78,7% in der Kontrollgruppe.

Somit wurde in den ultraschallassistierten Operationen das anvisierte Outcome nicht ganz erreicht. Auch wenn sich die Tendenz zeigt, dass der Ultraschall dabei hilft freie Resektionsränder zu erzielen, konnte dies nicht signifikant nachgewiesen werden, da der Unterschied der beiden Studienarmergebnisse nicht ausreichend groß war.

Um einen Unterschied dieser Größenordnung signifikant nachweisen zu können, hätte es grob geschätzt, die drei- bis vierfache Anzahl der rekrutierten StudienteilnehmerInnen bedurft.

Tabelle 40: R0-Anteile bei vorrausgehenden Studien

Vorrausgehende Studien	%-Anteil von R0 bei intraoperativem Ultraschall	%-Anteil von R0 bei Drahtmarkierung
Rubio et al. [72]	87,5%	86,6%
Rahusen et al. [66]	89%	55%
Krekel et al. [53]	96,7%	-
Rahusen et al. [65]	89%	40%
Fisher et al. [21]	90%	84%
Cakmak et al. [39]	Palpabel 91% Non-palpabel 92,4%	-
Harlow et al. [28]	95%	-
Haid [27]	81%	62%
Snider et al. [76]	82%	82%
Hoffmann et al. [36]	93%	65%
Kaufman et al. [42]	97%	-

8.3 R0-Resektion/Nachresektionsrate

Unabhängig von der Studiendurchführung, kommt es häufig zu Verzerrungen der eigentlichen Randabstände, wenn die Pathologen die Präparate vorbereiten. Beim Färben des Präparats kann beispielsweise Tusche senkrecht in das unregelmäßige Fettgewebe einlaufen und so die Randabstände verkleinern. Zum anderen muss das Gewebe bei der Probenaufarbeitung komprimiert werden. [46]

Bei der Beurteilung des R0-Status gibt es zudem verschiedene Auslegungen von Histologie und Onkologie. So zählt für die PathologInnen jedes Präparat, welches „no ink on tumor“ nachweist, als R0. Die OnkologInnen hingegen richten ihre Beurteilung nach dem aktuellen Stand des Wissens über die jeweils spezielle Karzinomerkrankung, welche in einem Leitlinienprogramm festgehalten und veröffentlicht wird.

Dieses Leitlinienprogramm der Onkologie erstellt unter anderen eine Interdisziplinäre S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Da bei einer Karzinomerkrankung im Bereich der Mamma bekannt ist, dass der Resektionsrandstatus einen prognostischen Effekt auf den Krankheitsverlauf hat, wird eine R0-Resektion als minimal ausreichende Sanierung festgelegt. In der Leitlinie 2012 wird geraten, bei operativer

Entfernung des Mammakarzinoms 1mm Sicherheitsabstand zur invasiven Läsion und auch zum begleitenden DCIS einzuhalten, um einen R0-Status zu erreichen. [59]

In der darauffolgenden Leitlinie 2018 (erschienen im September 2018) wird dieser Sicherheitsabstand reduziert und die Resektion erhält bereits einen R0-Status, wenn am Schnittrand keine Tumorzellen nachzuweisen sind („no ink on tumor“).[60]

Die MAC002-Studie wurde von 07/2015 bis 02/2018 durchgeführt und lag damit im gesamten Zeitraum der Studie unter dem Einfluss der Leitlinie von 2012. Da im Prüfplan die pathologische Angabe R0 als Zielgröße benannt wurde, stellte sich eine Verzerrung der Daten heraus, denn die Angabe zur R0-Resektion der Pathologie stimmte nicht immer mit der Notwendigkeit einer Nachresektion aus onkologischer Sicht überein.

Aufgrund dieser Diskrepanz wurde in der Auswertung der MAC002-Studie der R0-Status daran geknüpft, ob eine Zweitoperation wegen zu wenig Randabstand oder positiven Rändern aus Sicht der OnkologInnen notwendig war. Somit zählen nur die PatientInnen ohne Nachresektion in den R0-Status.

Tabelle 41: Auszug 2 aus Tabelle 19- Vergleich der 95 % Konfidenzintervalle der Nachoperationen zwischen den Studienarmen

	Keine Nachoperation	Nachoperation
Studienarm 1	155 (85,6%)	26 (14,4%)
Studienarm 2	144 (78,7%)	39 (21,3%)

Aus Tabelle 19 im Ergebnisteil 7.2.2., welche hier noch einmal in Tabelle 41 verkürzt dargestellt ist, ist ersichtlich, dass bei den ultraschallassistierten Operationen bei 14,4% eine Nachresektion notwendig war, um die geforderten Randabstände ausreichend einzuhalten. Die PatientInnen der Kontrollgruppe mussten in 21,3% nachoperiert werden.

Diese Zahlen sind im Vergleich zu vielen anderen Studien eher hoch (siehe Tabelle 42), was daran liegen kann, dass das Kollektiv der MAC002 sehr offen gehalten wurde. Unabhängig von Zentrität, Fokalität oder Tastbarkeit, wurden alle Karzinomarten eingeschlossen, was die Komplexität der Operationen in beiden Studienarmen erhöht, da nicht jeder Tumor gleichermaßen sichtbar oder tastbar erscheint. Ebenso erhöht begleitendes oder unerwartetes DCIS die Nachresektionsrate (siehe auch 8.11).

Dennoch ist eine Tendenz zu erkennen, dass der intraoperativ genutzte Ultraschall dazu beiträgt, eine Zweitoperation zu vermeiden, auch wenn der Unterschied, wie schon erwähnt, nicht signifikant erscheint.

Tabelle 42: Zweitoperationsrate anderer Studien

Autoren und Quellen	Zweitoperationen nach Ultraschallnutzung	Zweitoperationen ohne Ultraschallnutzung	Studieninfos
Kaufman et al [42]	6%	-	71% wegen DCIS
Harlow et al [28]	4,6%	-	67% wegen DCIS
Sheikh und Abdulaziz [32]	8,7%	-	meist wegen DCIS
Arko et al [7]	25%	-	
Thanasitthichai et al [79]	8,1%	-	In 5 von 7 Zweitoperationen war DCIS beteiligt
Ramos et al [68]	12,1%	-	
Ramos et al [67]	4%	-	In 5 von 9 Zweitoperationen war DCIS beteiligt
Yu et al [86]	0%	-	Durch Nachresektionen in der Erstoperation waren keine Zweitoperationen indiziert
Krekel et al [53]	3,8 %	21,4%	Insgesamt 7,5% hatten unerwartetes DCIS
Olsha et al [57]	7 %	-	
Rubio et al. [72]	8,9%	8,6%	
Fisher et al. [21]	23%	25%	In 12% der Zweitoperationen der Ultraschallgruppe und 45% der Ohne-Ultraschallgruppe waren Tumoranteile oder DCIS beteiligt
Cakmak et al. [39]	2,4%	-	In insgesamt 70% aller Operationen war DCIS beteiligt
Maloney et al [50]	15-35%		
Azu et al. [9]	20-60%		
Morrow et al. [51]	20-30%		

8.4 Primärresektate

Auch die Primärresektate unterscheiden sich nur gering.

So liegt der Mittelwert der Resektatgewichte im Studienarm bei 62,8g und in der Kontrollgruppe bei 68,8g (siehe 7.3.1.).

Der Mittelwert des Resektatvolumens liegt im Studienarm bei 76,5cm³ und in der Kontrollgruppe bei 79,4cm³ (siehe 7.3.2.).

Unabhängig vom intraoperativen Ultraschall liegt der Mittelwert der Länge des invasiven Tumors im Studienarm bei 1,74cm und in der Kontrollgruppe bei 1,88cm (7.4.1).

Diese Werte entsprechen, im Unterschied zwischen den beiden Studienarmen, den Ergebnissen von Frans D. Rahusen et al. [66]

Welche in ihrer Versuchsreihe in etwa gleichschwere Resektate (51g/53g) in den beiden Gruppen zeigten. Die Längen der Tumoren lagen bei ihnen bei 1,34cm/1,36cm.

Juan C. Paramo et al. [62] konnten in ihrer Studie Tumurlängen von durchschnittlich 1,1cm/1,5cm zeigen und bei den Resektatvolumina bei 30cm³/35cm³ bleiben.

LaNette F. Smith et al. [75] hatten Tumurlängen von 1,80cm±1,1cm und erreichten Volumina von 118cm³±71cm³.

Somit liegen die Resektatgewichte und Volumina in der MAC002-Studie mittig zu den Daten der Vergleichsstudien. Da allerdings die Tumurlängen größer sind, konnte man keine geringeren Resektatgewichte /-volumina erzielen, um eine R0-Resektion zu erreichen.

Die vergleichsweise großen Ausmaße der Karzinome sind ebenso dem ‚all over-Kollektiv‘ der MAC002-Studie zuzurechnen, da die verschiedenen Tumorarten unterschiedlich schnell wachsen, sich unterschiedlich ausbreiten und dadurch teilweise erst diagnostiziert werden, wenn sie größer sind.

8.5 Schnitt-Naht-Zeit

Ursprünglich gab es Bedenken, dass die Dauer der Operationen durch den intraoperativ genutzten Ultraschall verlängert werden und dadurch ein Nachteil für die PatientInnen durch verlängerte Narkose entstehen könnte. Hesham El Sheikh und Nabil Yassin Abdulaziz [32] detektierten in ihrer Studie einen zeitlichen Mehraufwand von 10-20 Minuten, wobei der Ultraschall auch intraoperativ von einer RadiologIn durchgeführt wurde.

Bei Krekel et al. [47] wurde ein Unterschied von 4 Minuten nachgewiesen. Hier wurde der Ultraschall vom OperateurIn selbst durchgeführt.

In der MAC002-Studie lag die Schnitt-Naht-Zeit der Operationen im Mittelwert bei 80 Minuten und nur die Standardabweichung unterscheidet sich in den beiden Gruppen mit 25 beziehungsweise 27 Minuten (7.3.3).

Dies bedeutet, dass die Nutzung des intraoperativen Ultraschalls hier keinen zeitlichen Mehraufwand mit sich brachte und somit auch das Narkoserisiko nicht beeinflusst wurde.

Auch dies entspricht den Ergebnissen von Franz D. Rahusen et al. [66] mit etwa gleichen Schnitt-Naht-Zeiten in beiden Gruppen von 66 Minuten, beziehungsweise 65 Minuten.

Franz D. Rahusen et al. hatten einen erfahrenen Radiologen im Operationssaal, um die Ultraschalluntersuchungen durchzuführen.

In der MAC002-Studie wurden die Ultraschalluntersuchungen intraoperativ von den OperateurlInnen selbst durchgeführt, welche jedoch alle sonografisch erfahren und DEGUM II oder III zertifiziert sind.

8.6 Schnittführung

Die Schnittführung ist für das kosmetische Ergebnis nach der Operation sehr wichtig. Je weniger Gewebe, vor allem Haut, entfernt werden muss, desto einfacher und natürlicher ist das Wiederherstellen der Brustform. [28, 32, 62] In der vorliegenden Studie konnte bei Verwendung des intraoperativen Ultraschalls signifikant häufiger auf die Entnahme einer Hautspindel verzichtet werden. (7.3.4., Tabelle 23; Fisher Test, ITT $p = 0,045$, PP $p = 0,061$). Durch die Verwendung des intraoperativen Ultraschalls kann genauer beurteilt werden, ob eine Hautentfernung tatsächlich nötig ist.

8.7 Intraoperative Nachresektate/Shavings

In 75,5% der Operationen wurde noch während der primären Operation ein Nachresektat/Shaving entnommen. In der Auswertung (7.3.5.) kann man sehen, dass nur circa halb so vielen PatientInnen auch ein zweites Nachresektat/Shaving entnommen wurde (Tabelle 24). Jedoch gibt es keinen Unterschied zwischen den Studienarmen.

37,5% der Nachresektate/Shavings (dies entspricht 103 von insgesamt 275 Nachresektaten/Shavings, Tabelle 28) wurden bei Randabständen $<1\text{mm}$ im Primärresektat entnommen (Abb.5). Da S3-Leitlinien einen definierten Randabstand fordern, ist es in solchen Fällen auch sinnvoll ein Nachresektat/Shaving zu entnehmen. Ebenso kann man sehen, dass bei 24 PatientInnen trotz Randabständen $<1\text{mm}$ im Primärresektat kein Nachresektat entnommen wurde. Dies ist damit zu erklären, dass in einem solchen Fall der Randabstand zur Faszie oder zur Haut gemessen wurde und hier die Organgrenze bereits erreicht war. Da der OperateurIn bestrebt ist ein möglichst kleines Resektat zu entnehmen, in Hinblick auf das kosmetische Ergebnis, kommen kleine Randabstände $<1\text{mm}$ häufiger vor (Tabelle 28). In der vorliegenden Auswertung zeigte sich kein Unterschied bezüglich der Randabstände zwischen den beiden Studienarmen.

Bei der histopathologischen Aufarbeitung zeigte sich in 38 der insgesamt 266 untersuchten Nachresektate/Shavings tatsächlich weitere Tumorzellen (14,3%, Tabelle 26). Mit 17 zu 21 PatientInnen tendenziell häufiger in der Kontrollgruppe (Tabelle 27).

Dementsprechend waren 85,7%, also 228 Nachresektate/Shavings tumorfrei (Tabelle 26).

Da nicht in allen Operationen in denen Nachresektate entnommen werden der Tumor im Resektat randbildend ist, werden Nachresektate auch entnommen, um nur den Randabstand des Tumors zu vergrößern. In einem solchen Fall befinden sich keine Tumorzellen im zusätzlich entnommenen Material.

Die Wichtigkeit der vollständigen Entfernung in der ersten Operation zeigt sich noch einmal genauer, wenn man betrachtet, dass bei einer brusterhaltenden Operation oftmals ein Rotationslappen benötigt und/oder das verbleibende Brustgewebe so geformt wird, dass es sich kompliziert darstellt, die ursprüngliche Präparathöhle in einer zweiten Operation, trotz Markierungen, wieder aufzufinden. Dies erschwert natürlich, die vom Pathologen vorgegebenen Richtungen der Nachresektion einzuhalten und so die möglicherweise in der Brust verbliebenen Tumorzellen zu reseziieren oder die Abstände an den richtigen Stellen zu erweitern.

Werden allerdings nicht die richtigen Zellen nachreseziert, so bleibt das Risiko für ein Lokalrezidiv natürlich dasselbe, wie ohne diese Nachresektion.

Lokal- oder auch Fernrezidive erfordern erneute Operationen, um eine R0-Resektion zu erreichen. [40, 41]

Ebenso verzögert eine Nachresektion den Beginn der adjuvanten Therapie und ist verbunden mit einem schlechteren kosmetischen Ergebnis, erhöhtem Komplikationsrisiko, körperlichem Unwohlsein und emotionalem Stress für die PatientInnen, sowie mehr Kosten und Klinikressourcen. [14, 26, 56]

8.8 Vergleich Sonografie, Mammografie und MRT

Die Ergebnisse der Voruntersuchungen, in welchen die Tumoren mit Sonografie, Mammografie und teilweise auch mit MRT vermessen wurden, bieten die Möglichkeit, diese Untersuchungsmethoden zu vergleichen.

Für die Gesamtheit der PatientInnen beider Studienarme wurde eine größte Tumurlänge von 15,7mm in der Sonografie (Tabelle 10, 362 von 364 Datensätzen), 18,3mm in der Mammografie (Tabelle 11, 301 von 364 Datensätzen) und 20,2mm im MRT (Tabelle 12, 131 von 364 Datensätzen) gemessen.

Analog dazu ein Tumolvolumen von 1,88cm³ in der Sonografie (Tabelle 7, 329 von 364 Datensätzen), 4,34cm³ in der Mammografie (Tabelle 8, 82 von 364 Datensätzen) und 8,88cm³ im MRT (Tabelle 9, 12 von 364 Datensätzen).

Stellt man jeweils zwei Untersuchungsmethoden in einem Schaubild gegeneinander dar, so sollten die Werte bei einer optimalen Übereinstimmung der beiden Untersuchungsmethoden auf einer Diagonalen verlaufen. Je weiter die Punktwolke auseinander liegt, desto asymmetrischer sind die beiden Untersuchungsergebnisse zueinander.

Trägt man die Werte für die größte Länge des Tumors gegeneinander auf erhält man die Abbildungen 6-8, hier noch einmal zusammengefasst in Abbildung 13.

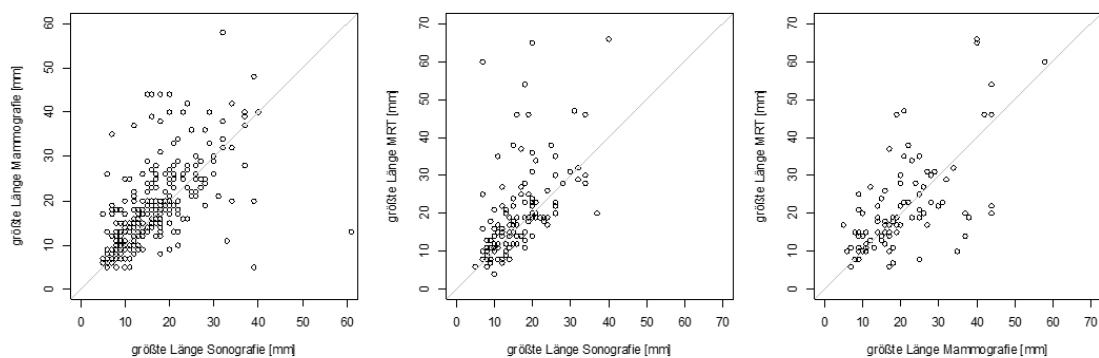


Abbildung 13: Zusammenfassung Abb. 6-8 – Vergleich größte Tumurlänge

Ebenso kann man die Werte für das Tumolvolumen gegeneinander auftragen und erhält die Abbildungen 9-11, hier zusammengefasst in Abbildung 14.

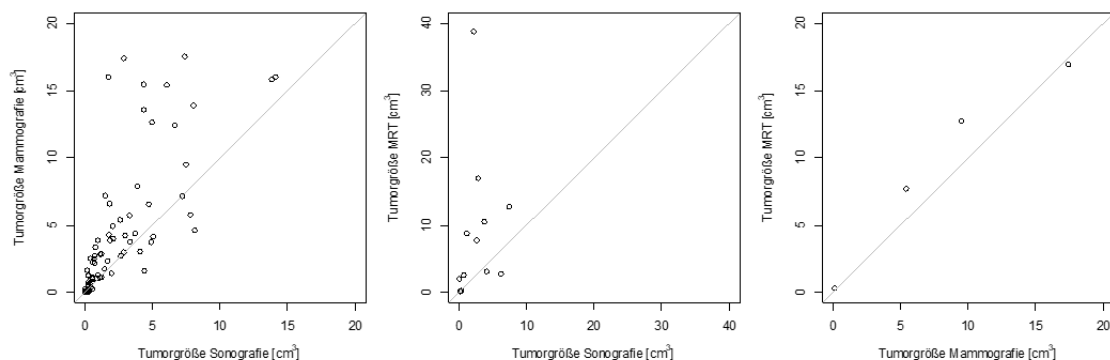


Abbildung 14: Zusammenfassung Abb. 9-11 – Vergleich Tumolvolumina

Betrachtet man die Punktwolken in Abbildung 6 und 9, welche die Werte von Sonografie und Mammografie vergleichen, so stellt man fest, dass der Großteil der Punkte oberhalb der Vergleichsdiagonale liegt. Dies bedeutet, dass die Sonografie die Tumoren kleiner darstellt, als die Mammografie.

Abbildungen 7 und 10, vergleichen Sonografie und MRT und verhalten sich analog dazu, was ebenso auf eine kleinere Darstellung in der Sonografie als im MRT schließen lässt.

Betrachtet man nun die Abbildungen 8 und 11, welche Mammografie und MRT vergleicht, erkennt man, dass die Mammografie im Vergleich zum MRT auch kleiner abbildet.

Daraus lässt sich nun schlussfolgern, dass Ultraschall < Mammografie < MRT abbildet. Eine Limitation der Studie war, dass in der MAC Studie nur ein kleiner Prozentsatz überhaupt ein MRT bekam.)

Dies entspricht den Ergebnissen von Gruber et al. [23].

Die Symmetrie der Werte wird mit dem Korrelationskoeffizienten nach Pearson gemessen. Dieser würde im Falle einer genauen Übereinstimmung der Untersuchungsmethoden, den Wert 1 zeigen, im Falle eines gänzlich fehlenden Zusammenhangs, den Wert 0.

In Tabelle 43 erkennt man, dass die Korrelationskoeffizienten für die gemessene Länge des Tumors zwischen 0,55 und 0,64 liegen. Liegt der Wert

über 0,5, was hier der Fall ist, so kann man von einer „recht guten“ Übereinstimmung sprechen.

Je höher die Anzahl der auszuwertenden Messungen, desto höher ist die Reliabilität des Koeffizienten.

Im Falle des Tumolvolumens liegen die Anzahlen der vergleichbaren Untersuchungsergebnisse sehr niedrig, wodurch die Auswertung des Koeffizienten nicht mehr stabil erscheint. Diese Werte haben keine Aussagekraft und werden nur zur Vollständigkeit und Demonstration gezeigt. Bei nur 12 Datensätzen bekommt man durch einen Koeffizienten von 0,17 den Eindruck, dass die Werte der Sonografie zu den Werten des MRTs nahezu keinen Zusammenhang aufweisen, wohingegen die 4 Werte von Mammografie und MRT mit einem Koeffizienten von 0,97, beinahe identisch sind.

Tabelle 43: Vergleich der Messungen der größten Tumorlänge und dem Tumolvolumen mit den verschiedenen Messmethoden durch den Pearson Korrelationskoeffizienten

Größte Länge des Tumors	Korrelationskoeffizient (Pearson)	Anzahl der vergleichbaren Messwerte
Sonografie und Mammografie	0.61	299
Sonografie und MRT	0.55	130
Mammografie und MRT	0.64	95
Tumolvolumen		
Sonografie und Mammografie	0.79	79
Sonografie und MRT	0.17	12
Mammografie und MRT	0.97	4

In der histologischen Untersuchung zeigte die Gesamtgröße des invasiven Tumors im Durchschnitt 18,1 mm (Tabelle 34).

Vergleicht man diesen Wert mit den Messungen der bildgebenden Verfahren, so erkennt man, dass die Sonografie den Tumor durchschnittlich zu klein dargestellt hat. Die Mammografie hingegen lag recht nahe an den tatsächlichen Werten, tendenziell eher darüber und das MRT bildete den Tumor durchschnittlich zu groß ab (Abbildung 15).

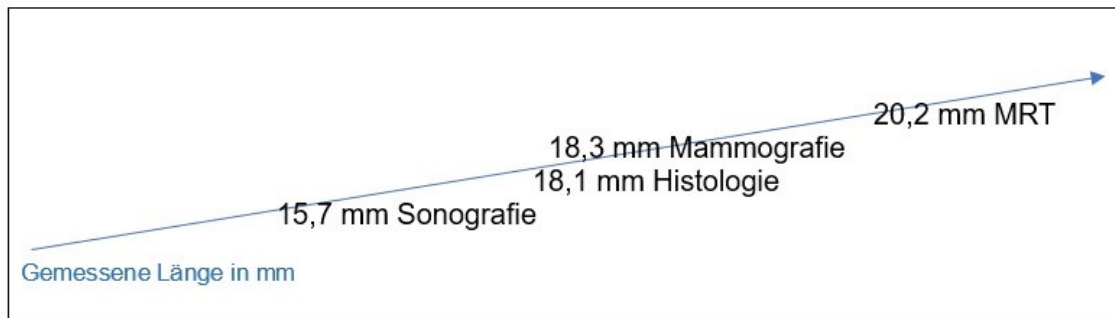


Abbildung 15: Veranschaulichung Tumorgröße aus Sonografie, Mammografie, MRT und Histologie

Gruber et al. [23] konnten eine signifikante Unterschätzung der Tumorgröße bei sonografischen Messungen zeigen.

Auch Hieken et al. [35], Shoma et al. [73], Bosch et al. [13] und Davies et al. [16] zeigten, dass die Sonografie kleiner abbildet als die Histologie.

Für die Mammografie zeigte sich bei Gruber et al. [23] keine signifikante Abweichung vom histologischen Wert, jedoch tendenziell, wie auch bei Hieken et al. [35] eine Unterschätzung der Tumorgröße.

Die Messungen mit dem MRT hingegen überschätzten sowohl bei Gruber et al. [23], als auch bei Onesti et al. [58] die Tumorgröße.

Zusammenfassend bestätigte die MAC002-Studie die Werte der Studien, welche Messwerte von Sonografie, Mammografie und MRT vergleichend analysierten. [12, 16, 17, 23, 85]

8.9 Vergleich Präparatesonografie und –mammografie

Wird das Gewebe des Primärresektats, ohne die gegebenenfalls intraoperativ entnommenen Nachresektate, mit der Sonografie auf den kleinsten Abstand der Läsion zum Resektatrand untersucht, so erhält man im Mittel einen Wert von 6 mm (Tabelle 32).

Schaut man dieselben Resektate mit der Mammografie an, ergibt sich ein Mittel von 8,5 mm als kleinster Randabstand (Tabelle 33).

Trägt man nun die genauen Messwerte gegeneinander in einem Diagramm auf, wie in Abbildung 16 gezeigt, so kann man sehen, dass auch hier eine Abweichung zur Vergleichsdiagonalen vorliegt. Das bedeutet, dass auch in der Resektatuntersuchung mit Sonografie und Mammografie unterschiedliche Randabstände gemessen wurden. Da ein Großteil der Messpunkte oberhalb der Geraden liegt, unterstützt dies den errechneten Mittelwert und zeigt, dass die Mammografie einen größeren Abstand zwischen Tumor und Resektatrand misst als die Sonografie.

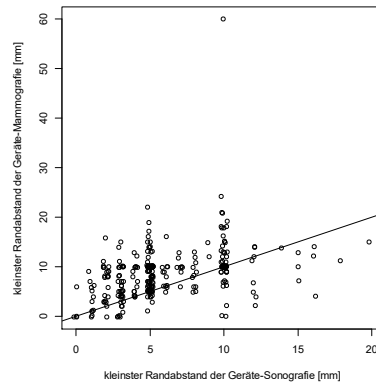


Abbildung 16: Wiederholung Abb. 13: Vergleich kleinster Randabstand in Sonografie und Mammografie

Zieht man nun die histologische Auswertung hinzu, in der genau bestimmt werden kann, wie weit die Tumorzellen tatsächlich vom Rand des Präparats entfernt sind, so sieht man, dass diese im Mittel einen Abstandswert von 5,6 mm zeigen (Tabelle 31).

Somit liegt der tatsächliche Wert noch unter dem der Sonografie, was bedeutet, dass beide bildgebende Verfahren Schwierigkeiten haben, den Randbereich der Läsionen genau darzustellen (Abbildung 17).

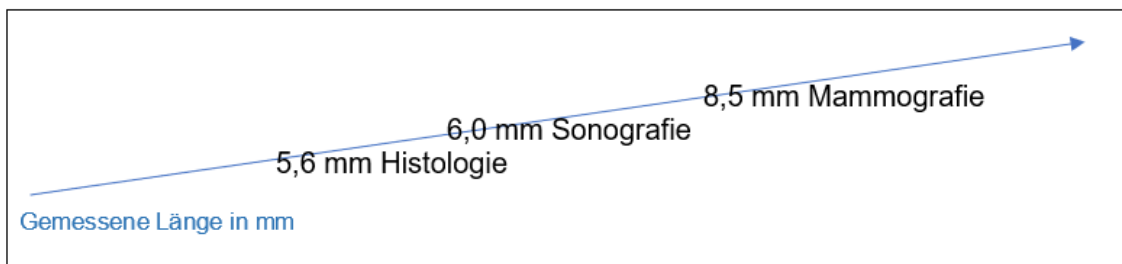


Abbildung 17: Veranschaulichung der Randabstandsmessung mit Sonografie, Mammografie und Histologie am Resektat

Bei dem Versuch eine messbare Übereinstimmung zwischen den Werten der bildgebenden Methoden und der Histologie zu finden, wurden erneut Korrelationskoeffizienten herangezogen.

Wie schon in 8.8. wurde zum einen der Korrelationskoeffizient nach Pearson verwendet, welcher eine lineare Beziehung zwischen den beiden normalverteilten Variablen darstellen kann.

Zusätzlich wurde hier der Korrelationskoeffizient nach Spearman erstellt, welcher eine monotone Beziehung zwischen zwei ordinalen oder kontinuierlichen Variablen zeigen kann. Dies bedeutet, dass die Spearmankorrelation nicht auf den Rohdaten, sondern einer Rangfolge der Daten basiert, wodurch die Werte nicht normalverteilt sein müssen. Zusätzlich müssen die Werte der beiden Variablen nicht in gleichem Maße, also linear ansteigen, um eine Korrelation erkennen zu lassen, es genügt, wenn beide unabhängig voneinander steigen oder fallen.

Wie man in Tabelle 44 sehen kann, liegen je beide Korrelationskoeffizienten für beide bildgebende Verfahren unter 0,2, was eine recht schlechte Übereinstimmung bedeutet.

Tabelle 44: Korrelationskoeffizienten nach Spearman und Pearson zum Vergleich Sonografie/Mammografie zur Histologie

	Korrelationskoeffizient nach Pearson	Korrelationskoeffizient nach Spearman
Sonografie und Histologie	0,18	0,19
Mammografie und Histologie	0,16	0,19

Sheikh und Abdulaziz [32] konnten in ihrer Studie eine „Zufriedenstellende Korrelation“ zeigen.

Dies war in der MAC002-Studie nicht möglich.

Die Daten zeigen viel eher, dass die beiden bildgebenden Verfahren Schwierigkeiten haben Ränder von Mammakarzinomen und (begleitendes) DCIS darzustellen.

Allerdings ist dies bekannt und die Detektion von DCIS ist Thema von vielen Forschungen. Zum jetzigen Zeitpunkt sind Sonografie und Mammografie noch die besten Möglichkeiten.

8.10 Vergleich der Fokalität in Voruntersuchung und Histologie

Da die Fokalität in den Voruntersuchungen bestimmt wurde und später ebenso in der Histologie, kann nun untersucht werden, wie treffend die präoperative Aussage gelingt (Tabelle 45).

In der präoperativen Sonografie zeigen sich 332 Läsionen unifokal und nur 32 multifokal (Tabelle 6). Dies entspricht einer Multifokalität von 8,8 %.

In der Histologie zeigen sich 326 Läsionen unifokal und 38 multifokal (Tabelle 35), was einer Multifokalität von 10,4 % entspricht.

Tabelle 45: Vergleich Fokalität - präoperativ und histologisch

Fokalität	Präoperativ	Histologie
Unifokal	332	326
Multifokal	32	38
Anteil Multifokal	8,8%	10,4%

Da die Begriffe unifokal und multifokal in den unterschiedlichen Studien nicht einheitlich definiert werden, reichen die Vergleichswerte für den Anteil der multifokalen Mammakarzinome von 6-60%. [48, 49]

8.11 Vergleich Tumortypen

Die prozentuale Verteilung der histologischen Tumortypen, wie in Tabelle 46 gezeigt, stimmt ziemlich genau mit den Literaturangaben überein. Etwa 80,8% der Karzinome wachsen duktal, 12,1% entfallen auf lobulär wachsende Karzinome und bei insgesamt 14% zeigen sich andere Tumortypen. Die

prozentualen Angaben sind auch hier durch die Möglichkeit der Mehrfachangaben etwas verzerrt, zeigen jedoch eine klare Tendenz. In 65,1% der Fälle lag zum invasiven Karzinom ein begleitendes DCIS vor. (Zum einzelnen DCIS kann aus der MAC002-Studie keine Angabe gemacht werden, da ein invasives Karzinom als Einschlusskriterium galt und so Fälle mit einzeln vorkommendem DCIS nicht eingeschlossen werden konnten.)

Tabelle 46: Prozentuale Verteilung der Tumortypen (postoperativ)

Tumortypen	Prozentualer Anteil in	
	Literatur	MAC002 (Mehrfachnennungen möglich)
Invasive Karzinome:	[33, 80]	
duktal	60-80 %	80,8 %
lobulär	10-15 %	12,1 %
Andere invasive Tumortypen:	[33, 80]	14,0 %
medullär	3-4 %	0,3 %
muzinös	3 %	1,9 %
papillär	2 %	0,5 %
tubulär	2-3 %	2,2 %
Nicht invasive Karzinome:		
DCIS einzeln	20 % [44]	-
DCIS begleitend	66% [45]	65,1 %

Auch die Tumortypen wurden präoperativ (7.1.10) und postoperativ histologisch (7.4.2) bestimmt und können nun verglichen werden (Tabelle 47). Wie sofort ins Auge springt, wurde nur in einem Fall ein begleitendes DCIS präoperativ diagnostiziert. Jedoch lag in 65,1% der Fälle in der postoperativen Histologie zum invasiven Karzinom ein begleitendes DCIS vor.

Im Vergleich zur Studie von Krekel et al. [53], in der nur in 7,5% ein unerwartetes DCIS auftauchte, ist dies sehr hoch.

Bei Kaufmann et al. [42] wurden 71% der Zweitoperationen wegen DCIS durchgeführt, bei Harlow et al. [28] waren es 67% der Zweitoperationen. Bei Thanasitthichai et al. [79] war DCIS bei 5 von 7 Zweitoperationen beteiligt, bei [67] waren es 5 von 9 Zweitoperationen (Tabelle 42)

DCIS, vor allem unerwartetes DCIS, führt also maßgeblich zu positiven Operationsrändern und dadurch wird die Nachresektionsrate erhöht. Es ist davon auszugehen, dass signifikant weniger Zweitoperationen nötig wären, gäbe es die Möglichkeit DCIS sicher darzustellen.

Die Anzahl des lobulären Mammakarzinoms steigt in der histologischen Auswertung um ein Drittel der präoperativen Einschätzung an, sowie die Anzahl der anderen Tumortypen um die Hälfte.

Tabelle 47: Vergleich Tumortyp - präoperativ und histologisch (Auszug aus Tabelle 13 und 31)

Tumortyp (Mehrfachnennung möglich)	präoperativ	histologisch
Invasiv duktales Mammakarzinom	306	294
Invasiv lobuläres Mammakarzinom	33	44
DCIS	1	237
Andere Tumortyp	25	51

Eine genauere Betrachtung der Daten bietet eine Gegenüberstellung der Tumortypen die präoperativ und postoperativ histologisch bestimmt wurden. Hier wird gezeigt, dass in 214 Fällen ein begleitendes DCIS präoperativ nicht sichtbar war.

Auch dass zwölf Mal präoperativ ein invasives lobuläres für ein invasives duktales Karzinom gehalten wurde (Tabelle 48).

Tabelle 48: Gegenüberstellung Tumortyp - präoperativ und histologisch

		Tumortyp histologisch (Mehrfachnennungen möglich)			
		Invasives duktales Karzinom	Invasives loblaeres Karzinom	DCIS	Anderer Tumortyp
Tumortyp Präoperativ (Mehrfachnennungen möglich)	Invasives duktales Karzinom	286	12	214	17
	Invasives loblaeres Karzinom	2	31	8	13
	DCIS	1	0	1	1
	Anderer Tumortyp	6	1	15	21

Die genaue Aufschlüsselung der anderen Tumortypen zeigt, dass es oftmals Mischformen gibt und auch LIN, wie erwartet, selten präoperativ diagnostiziert wird (Tabelle 49).

Wie kann man eine solche Ungenauigkeit erklären?

Präoperativ wird eine Biopsie mittels einer Mammastanze entnommen, welche nur einen punktuellen Einblick in den Tumor zulässt. Da ein DCIS nicht kontinuierlich verlaufen muss, sondern Lücken bis zu >10 mm aufweisen kann, kann eine Stanzbiopsie, meist bestehend aus drei bis fünf Stanzzyllindern, welche selbst einen Durchmesser von 1,4-1,8 mm aufweisen, dieses einfach verfehlen. [24]

Ebenso kann sich so eine Mischform des Karzinoms verbergen, wenn zufällig in allen Zylindern nur ein Zellmuster getroffen wird.

Tabelle 49: Vergleich Anderer Tumortyp - präoperativ und histologisch

Anderer Tumortyp	präoperativ	Histologie
mikropapilläres Mammakarzinom	4	7
muzinöses Mammakarzinom	9	7
duktolobuläres Mammakarzinom	1	1
tubuläres Mammakarzinom	5	8
papilläres Mammakarzinom	2	2
neuroendokrines Mammakarzinom	1	1
apokrines Mammakarzinom	1	-
invasives Mammakarzinom spezieller Typ	1	-
muzinös-mikropapilläres Mammakarzinom	-	2
kribriiformes Mammakarzinom	-	1
fibrös-zystische Veränderung	-	1
muzinös-mikropapillär-NST	-	1
tubulär-kribriiformes Mammakarzinom	-	1
medulläres Mammakarzinom	-	1
tubuläres Mammakarzinom mit LIN	-	1
LIN	-	17

8.12 Lokalisation

Laut Petru et al liegen 55% der Mammakarzinome im oberen-äußeren Quadranten. Gefolgt vom oberen-inneren Quadranten und zentral mit 15%, dem unteren-äußeren mit 10% und schließlich 5% im unteren-inneren Quadranten. [63]

Auch in der MAC002-Studie bestätigte sich, dass die Lokalisation der Mammakarzinome vorwiegend im oberen-äußeren Quadranten liegt. Da in Tabelle 50 Mehrfachnennungen eingerechnet sind, tauchen große oder Quadranten übergreifende Karzinome mehrmals auf und verzerren die prozentuale Verteilung etwas. Doch bei 209 von 364 PatientInnen liegen die

Karzinome im oberen-äußeren Quadranten, was einem Prozentsatz von 57,4% entspricht.

Tabelle 50: Auszug aus Tabelle 12 - Lokalisation des Tumors in Quadranten der Brust

Lokalisation des Mammakarzinoms				
oben außen	oben innen	unten außen	unten innen	zentral
209	69	38	37	16
57,4%	18,9%	10,4%	10,2%	4,4%

Auch die Häufigkeiten der anderen Quadranten stimmen grob mit den Literaturwerten überein, wohingegen zugunsten des unteren-inneren Quadranten deutlich weniger Karzinome in der MAC002-Studie zentral lagen.

8.13 Drahtmarkierungen

Das Einbringen der Drahtanker fand am Tag der Operation statt und verlief nahezu komplikationslos. Nur bei zwei der insgesamt 258 PatientInnen, die einen oder mehrere Drahtanker erhielten, wurden leichte Komplikationen wie Einblutung und/oder Hämatombildung verzeichnet (7.1.11).

Dennoch werden die Drahtmarkierungen von den PatientInnen oftmals als belastend, angststeigernd und schmerzhaft empfunden und das Risiko, dass ein Drahtanker bis zur Operation disloziert liegt bei bis zu 22%. [7, 31, 32, 37, 43, 46, 70, 76]

Die Überlegung ist nun, ob die Verwendung eines intraoperativen Ultraschalls die Nutzung von Drahtankern überflüssig macht und so den Behandlungsablauf der PatientInnen erleichtern kann. Ebenso wäre der Ultraschall wesentlich kostengünstiger und erübrige eine voroperative Terminplanung in der Radiologie, [28, 32, 62, 72, 75]

wodurch eine Zeitersparnis von durchschnittlich 20-30 Minuten möglich wäre. [62]

Da die Randomisierungsumschläge der MAC002-Studie erst im Operationsaal geöffnet wurden, mussten alle PatientInnen gleichermaßen auf die mögliche konventionelle Operationsmethode mit Drahtankern vorbereitet werden. Jedoch wurden die OperateurInnen im Fall einer ultraschallassistierten Operation angehalten, die vorhandenen Drahtanker nicht zu nutzen, außer es gäbe eine Problemsituation. Ein solches Problem könnte beispielsweise ein Hämatom oder ein anderes den Ultraschall störendes Gebilde sein, welches für die PatientInnen einen enormen Nachteil in der Randomisierung bedeutet hätte. Ein solches Problem trat allerdings bei den StudienpatientInnen nicht ein, so dass im Studienarm die Drahtanker keine Funktion hatten.

Insgesamt erhielten 258 PatientInnen, also 71% eine präoperative Drahtmarkierung (Tabelle 15).

In fast allen Fällen reichte ein einzelner Drahtanker aus, bei 35 PatientInnen waren zwei Drahtanker notwendig und nur bei vier PatientInnen mussten insgesamt drei Drahtmarkierungen eingebracht werden (Tabelle 51).

Kelly et al. sprechen in ihrer Studie von einem Anteil von 77%, bei dem eine oder mehrere Drahtmarkierungen notwendig waren. [43]

Momentan ist die Markierung mit Drahtankern noch Goldstandard, allerdings wird, aus oben genannten Gründen, in vielen Richtungen nach anderen Techniken als Ersatz gesucht, beispielsweise RSL (radioaktive Seed-Lokalisation), ROLL (radiogesteuerte Lokalisation okkultur Läsionen) oder RFID (Radiofrequenz-Identifikationsetiketten). [28, 36, 47, 65]

Tabelle 51: Anzahl Drahtanker (verkürzte Tabelle 15)

Drahtmarkierung Anzahl			
0 (keine)	1	2	3
106	219	35	4

8.14 Unerwünschte Ereignisse

Insgesamt gab es bei 11 PatientInnen ein unerwünschtes Ereignis nach der Primäroperation. Wie in Tabelle 38 zu sehen, entspricht dies einem Anteil von 3%, was als eher niedrig zu bezeichnen ist (Al-Hilli spricht von einer Komplikationsrate von 2-50% [5]).

Der Unterschied zwischen den beiden Studienarmen ist nicht signifikant. Die aufgetretenen unerwünschten Ereignisse haben nichts mit der Nutzung des intraoperativen Ultraschalls zu tun, viel mehr sind es „normale Komplikationen“ bei solchen Operationen.

Betrachtet man die dokumentierten unerwünschten Ereignisse genauer, so stellt man fest, dass allesamt in die Kategorie „leicht“ zählen.

8.15 Probleme in der Studiendurchführung

Ein wichtiger Punkt in der Studienplanung war sicherlich die Fallzahlberechnung, die auf einem Unterschied zwischen den Studienarmen basiert, welcher in der MAC002-Studie nicht ganz erreicht wurde. Wie schon erwähnt, konnte dadurch mit der TeilnehmerInnenzahl der zu messende Unterschied nicht signifikant abgebildet werden.

Als weiteren Punkt kann man anführen, dass die Koordination von Studienabläufen eine kontinuierliche Betreuung benötigt, um optimale Ergebnisse zu erzielen. In den Bereichen Screening, Rekrutierung und Monitoring haben die Zuständigkeiten während der Studienzeit, aufgrund personellem Wandel, mehrmals gewechselt. Ebenso fiel auf, dass die Rekrutierungsumschläge an zwei Orten gelagert und von mehreren Personen ausgegeben wurden, wodurch eine nicht fortlaufende Vergabe der Rekrutierungsnummern zustande kam. Die Aussagekraft der Studie wurde dadurch jedoch nicht verändert.

Wie schon in 8.1. näher ausgeführt, zog sich durch die komplette Auswertung die Problematik der drei PatientInnen, welche nicht ihrem zugeteilten Studienarm entsprechend operiert wurden.

Jedoch ist als wichtigster Punkt anzubringen, dass die insgesamt 16 OperateurInnen die einheitliche Verwendung des intraoperativen Ultraschalls nicht eingehalten haben. Es wurde angedacht, dass die Messungen mit einem Ultraschalllineal standardisiert durchgeführt werden sollten, jedoch wurde das von den OperateurInnen unterschiedlich gehandhabt. Dies wurde bei der Interpretation der Daten berücksichtigt.

8.16 Fazit

Alles in allem stimmen die Ergebnisse der MAC002-Studie mit den Aussagen der vorausgegangenen Studien überein.

Und auch wenn kein signifikanter Unterschied gezeigt werden konnte, kann man die Tendenz erkennen, dass der intraoperativ genutzte Ultraschall einen Vorteil bringt, um eine zweite Operation zu vermeiden und ein ästhetisches Ergebnis zu erzielen.

Ebenso konnte gezeigt werden, dass die Nutzung des intraoperativen Ultraschalls für die PatientInnen keinen Nachteil bringt, da die Operationszeit durch die Nutzung nicht verlängert wurde.

Es ist davon auszugehen, dass der intraoperative Ultraschall die Drahtmarkierung bei präoperativ eindeutig sonografisch abbildbarem Befund in Zukunft ersetzen wird und somit die Behandlung für die PatientInnen angenehmer gestaltet und zusätzlich Zeit und Klinikressourcen eingespart werden können. Die Sonografie stellt daher einen wesentlichen Baustein im Rahmen der Ausbildung für operativ tätige Senologen dar.

9 Zusammenfassung

Die MAC002-Studie wurde durchgeführt, um die R0-Resektionsrate bei brusterhaltender Mammachirurgie unter Nutzung des intraoperativen Ultraschalls zu erfassen, im Vergleich zur konventionellen Methode ohne Ultraschall. Zusätzlich wurden die Resektatgewichte, die Schnitt-Naht-Zeiten und die bildgebenden Verfahren (Präparatesonografie und -mammografie) im Vergleich betrachtet.

Es wurden 374 PatientInnen rekrutiert und in zwei Studienarmen mit je 186 PatientInnen randomisiert. Dabei wurden alle invasiven Tumorbiologien eingeschlossen, unabhängig von Zentrität, Fokalität oder Palpation, solange der Tumor sonografisch darstellbar war. Die Behandlung der PatientInnen unterschied sich ausschließlich in der zusätzlichen Nutzung des intraoperativen Ultraschalls in der Studiengruppe im Vergleich zur konventionellen Operation ohne Sonografie in der Kontrollgruppe.

Es konnten Daten von 364 (181/183) PatientInnen ausgewertet werden.

Insgesamt benötigten 82,1% (299 PatientInnen) keine zweite Operation, davon in der Ultraschallgruppe 85,6% (155 PatientInnen) und in der konventionellen Gruppe 78,7% (144 PatientInnen). Dieser Unterschied zeigt eine deutliche Tendenz, dass der intraoperativ genutzte Ultraschall dabei hilft freie Resektionsränder zu erzielen, konnte jedoch nicht signifikant nachgewiesen werden. ($p = 0,100$)

Auch zeigten sich in den intraoperativ entnommenen Shavings häufiger noch Tumoranteile in der konventionellen Gruppe (Studiengruppe 9,6%, Kontrollgruppe 11,8%, $p = 0,607$).

Die Nachresektionsraten liegen mit 14,4% (26 PatientInnen) in der Ultraschallgruppe und 21,3% (39 PatientInnen) in der konventionellen Gruppe relativ hoch, was auf die Komplexität der Einschlusskriterien bezüglich der Tumorbiologie und der großen Anzahl an histopathologischen begleitenden DCIS-Befunden zurückzuführen ist.

Die Resektate lagen im Durchschnitt bei 62,8g und 76,5cm³ in der Ultraschallgruppe und 68,8g und 79,4cm³ in der konventionellen Gruppe. In der Verteilung zwischen den Studiengruppen entsprechen sie vergleichbaren Studien. Einzeln betrachtet liegen diese Gewichte und Volumina im Vergleich etwas höher, da jedoch auch die größte Tumurlänge im Durchschnitt mit 1,74cm in der Ultraschallgruppe und 1,88cm in der konventionellen Gruppe höher liegen, konnten die Resektatmaße nicht in der Größenordnung der Vergleichsstudien bleiben. [62, 66, 75]

Die Schnitt-Naht-Zeiten lagen im Durchschnitt bei 80 Minuten und unterschieden sich nur in den Standardabweichungen um zwei Minuten, mit 25 Minuten in der Ultraschallgruppe und 27 Minuten in der konventionellen Gruppe. Somit verlängerte der intraoperativ genutzte Ultraschall die Operationszeit nicht und stellte dadurch auch keinen Nachteil für die PatientInnen dar, was mit den Ergebnissen von Rahusen et al. übereinstimmt. [66]

In der Beurteilung der Resektate auf ihren geringsten Randabstand ohne Nachresektate/Shavings, konnten im Durchschnitt sonografisch 6mm und

mammografisch 8,5mm gemessen werden. Histologisch zeigte sich ein Randabstand von 5,6mm. Sowohl der Korrelationskoeffizient nach Pearson (Sonografie-Histologie: 0,18, Mammografie-Histologie 0,16), als auch nach Spearman (Sonografie-Histologie: 0,19, Mammografie-Histologie 0,19) zeigten damit, im Gegensatz zu den Ergebnissen von Sheikh, keine Übereinstimmung. [32]

Zusammenfassend hilft der intraoperativ genutzte Ultraschall die Rate an notwendigen Zweitoperationen zu verringern und durch bessere Planbarkeit der intramammären Schnittführung, ein ästhetischeres Ergebnis zu erzielen. Des Weiteren könnte der intraoperativ genutzte Ultraschall die präoperative Markierung mit Drahtankern ablösen und dadurch sowohl die Behandlung für die PatientInnen angenehmer gestalten, als auch Klinikressourcen und Kosten einsparen.

10 Literaturverzeichnis

1. (Destasis) SB (2017) Gesundheit - Todesursachen in Deutschland 2015. Statistisches Bundesamt (Destatis)
2. (Destasis) SB (2017) Statistisches Jahrbuch 2017. 4 Gesundheit. Statistisches Bundesamt
3. Ahmad A (2019) Breast Cancer Metastasis and Drug Resistance. Springer Verlag
4. Al-Ghazal SK, Fallowfield L, Blamey RW (1999) Does cosmetic outcome from treatment of primary breast cancer influence psychosocial morbidity? Eur J Surg Oncol 25:571-573
5. Al-Hilli Z, Wilkerson A (2021) Breast Surgery: Management of Postoperative Complications Following Operations for Breast Cancer. Surg Clin North Am 101:845-863
6. Anne Starker KK, Ronny Kuhnert (2017) Früherkennung von Brustkrebs: Inanspruchnahme der Mammografie in Deutschland. Journal of Health Monitoring 2(4):74-80
7. Arko D, Cas Sikosek N, Kozar N, Sobocan M, Takac I (2017) The value of ultrasound-guided surgery for breast cancer. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 216:198-203
8. Ärzte-Verlag D (2005) Mammakarzinom - Manual Diagnostik und Therapie. ONKODIN, <https://www.onkodin.de/e2/e32345/e32620/>
9. Azu M, Abrahamse P, Katz SJ, Jagsi R, Morrow M (2010) What is an adequate margin for breast-conserving surgery? Surgeon attitudes and correlates. Ann Surg Oncol 17:558-563
10. B. Schmied RR, T. Fischer, C. Kronberger, F. Peintinger (2013) Geburtshilfe und Frauenheilkunde. Thieme Verlag
11. Baumann R, Dunst J (2017) [Breast-conserving surgery plus adjuvant radiotherapy better than mastectomy? : The 10-year survival data from the Netherlands]. Strahlenther Onkol 193:344-346
12. Boetes C, Mus RD, Holland R, Barentsz JO, Strijk SP, Wobbes T, Hendriks JH, Ruys SH (1995) Breast tumors: comparative accuracy of MR imaging relative to mammography and US for demonstrating extent. Radiology 197:743-747
13. Bosch AM, Kessels AG, Beets GL, Rupa JD, Koster D, van Engelshoven JM, von Meyenfeldt MF (2003) Preoperative estimation of the pathological breast tumour size by physical examination, mammography and ultrasound: a prospective study on 105 invasive tumours. Eur J Radiol 48:285-292
14. Buchholz TA, Somerfield MR, Griggs JJ, El-Eid S, Hammond ME, Lyman GH, Mason G, Newman LA (2014) Margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stage I and II invasive breast cancer: American Society of Clinical Oncology endorsement of the Society of Surgical Oncology/American Society for Radiation Oncology consensus guideline. J Clin Oncol 32:1502-1506
15. Chelsea R Amiel HMF, Charles S Carver, Michael H Antoni (2016) The importance of stress management among postresection breast cancer patients. Future Oncology

16. Davies AH, Cowan A, Jones P, Watkins RM, Teasdale C (1994) Ultrasound localization of screen detected impalpable breast tumours. *J R Coll Surg Edinb* 39:353-354
17. Davis PL, Staiger MJ, Harris KB, Ganott MA, Klementaviciene J, McCarty KS, Jr., Tobon H (1996) Breast cancer measurements with magnetic resonance imaging, ultrasonography, and mammography. *Breast Cancer Res Treat* 37:1-9
18. Faverly DR, Burgers L, Bult P, Holland R (1994) Three dimensional imaging of mammary ductal carcinoma in situ: clinical implications. *Semin Diagn Pathol* 11:193-198
19. Fischer U. BF (2014) Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms. Thieme Verlag
20. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, Jeong JH, Wolmark N (2002) Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 347:1233-1241
21. Fisher CS, Mushawah FA, Cyr AE, Gao F, Margenthaler JA (2011) Ultrasound-guided lumpectomy for palpable breast cancers. *Ann Surg Oncol* 18:3198-3203
22. Fornage BD, Ross MI, Singletary SE, Paulus DD (1994) Localization of impalpable breast masses: value of sonography in the operating room and scanning of excised specimens. *AJR Am J Roentgenol* 163:569-573
23. Gruber IV, Rueckert M, Kagan KO, Staebler A, Siegmann KC, Hartkopf A, Wallwiener D, Hahn M (2013) Measurement of tumour size with mammography, sonography and magnetic resonance imaging as compared to histological tumour size in primary breast cancer. *BMC Cancer* 13:328
24. Guo R, Lu G, Qin B, Fei B (2018) Ultrasound Imaging Technologies for Breast Cancer Detection and Management: A Review. *Ultrasound Med Biol* 44:37-70
25. H.H.Kreipe (2014) Mammopathologie 2014. Pathologe
26. Hahn M, Gerber, B. (2020) Wohin entwickelt sich die operative Senologie? *Gynäkologe* 53:300-308
27. Haid A, Knauer M, Dunzinger S, Jasarevic Z, Koberle-Wuhrer R, Schuster A, Toepfker M, Haid B, Wenzl E, Offner F (2007) Intra-operative sonography: a valuable aid during breast-conserving surgery for occult breast cancer. *Ann Surg Oncol* 14:3090-3101
28. Harlow SP, Krag DN, Ames SE, Weaver DL (1999) Intraoperative ultrasound localization to guide surgical excision of nonpalpable breast carcinoma. *J Am Coll Surg* 189:241-246
29. Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG (2009) Research electronic data capture (REDCap)--a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform* 42:377-381
30. Harris PA, Taylor R, Minor BL, Elliott V, Fernandez M, O'Neal L, McLeod L, Delacqua G, Delacqua F, Kirby J, Duda SN, Consortium RE (2019) The

-
- REDCap consortium: Building an international community of software platform partners. *J Biomed Inform* 95:103208
31. Hasselgren PO, Hummel RP, Georgian-Smith D, Fieler M (1993) Breast biopsy with needle localization: accuracy of specimen x-ray and management of missed lesions. *Surgery* 114:836-840; discussion 840-832
 32. Hesham El Sheikh a, Nabil Yassin Abdulaziz (2013) Intraoperative ultrasound localization of nonpalpable breast cancers: A valuable aid during breast-conserving surgery. *The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*
 33. Heywang-Köbrunner S SI, Bässler R et al (2003) *Bildgebende Mammadiagnostik*. Thieme Verlag
 34. Hickl EJ, Berg D (2013) *Gynäkologie und Geburtshilfe 1990*. Springer Berlin Heidelberg
 35. Hieken TJ, Harrison J, Herreros J, Velasco JM (2001) Correlating sonography, mammography, and pathology in the assessment of breast cancer size. *Am J Surg* 182:351-354
 36. Hoffmann J, Marx M, Hengstmann A, Seeger H, Oberlechner E, Helms G, Rohm C, Ott C, Wallwiener D, Stabler A, Wiesinger B, Hartkopf AD, Brucker SY, Hahn M (2019) Ultrasound-Assisted Tumor Surgery in Breast Cancer - A Prospective, Randomized, Single-Center Study (MAC 001). *Ultraschall Med* 40:326-332
 37. Homer MJ, Smith TJ, Safaii H (1992) Prebiopsy needle localization. Methods, problems, and expected results. *Radiol Clin North Am* 30:139-153
 38. K. Schulz RO, G. Köhler, G. Schwesinger, S. Grunwald, H. Frese (2004) *Ultraschall in der Medizin*. Thieme Verlag
 39. Karadeniz Cakmak G, Emre AU, Tascilar O, Bahadir B, Ozkan S (2017) Surgeon performed continuous intraoperative ultrasound guidance decreases re-excisions and mastectomy rates in breast cancer. *Breast* 33:23-28
 40. Kasem I, Mokbel K (2020) Savi Scout(R) Radar Localisation of Non-palpable Breast Lesions: Systematic Review and Pooled Analysis of 842 Cases. *Anticancer Res* 40:3633-3643
 41. Katalinic A, Eisemann N, Kraywinkel K, Nofzt MR, Hubner J (2020) Breast cancer incidence and mortality before and after implementation of the German mammography screening program. *Int J Cancer* 147:709-718
 42. Kaufman CS, Jacobson L, Bachman B, Kaufman L (2002) Intraoperative ultrasound facilitates surgery for early breast cancer. *Ann Surg Oncol* 9:988-993
 43. Kelly P, Winslow EH (1996) Needle wire localization for nonpalpable breast lesions: sensations, anxiety levels, and informational needs. *Oncol Nurs Forum* 23:639-645
 44. Knowlton CA, Jimenez RB, Moran MS (2022) DCIS: Risk Assessment in the Molecular Era. *Semin Radiat Oncol* 32:189-197
 45. Kole AJ, Park HS, Johnson SB, Kelly JR, Moran MS, Patel AA (2019) Overall survival is improved when DCIS accompanies invasive breast cancer. *Sci Rep* 9:9934

46. Krekel NM, Zonderhuis BM, Schreurs HW, Cardozo AM, Rijna H, van der Veen H, Muller S, Poortman P, de Widt L, de Roos WK, Bosch AM, Taets van Amerongen AH, Bergers E, van der Linden MH, de Lange de Klerk ES, Winters HA, Meijer S, van den Tol PM (2011) Ultrasound-guided breast-sparing surgery to improve cosmetic outcomes and quality of life. A prospective multicentre randomised controlled clinical trial comparing ultrasound-guided surgery to traditional palpation-guided surgery (COBALT trial). *BMC Surg* 11:8
47. Krekel NM, Haloua MH, Lopes Cardozo AM, de Wit RH, Bosch AM, de Widt-Levert LM, Muller S, van der Veen H, Bergers E, de Lange de Klerk ES, Meijer S, van den Tol MP (2013) Intraoperative ultrasound guidance for palpable breast cancer excision (COBALT trial): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 14:48-54
48. Lynch SP, Lei X, Chavez-MacGregor M, Hsu L, Meric-Bernstam F, Buchholz TA, Zhang A, Hortobagyi GN, Valero V, Gonzalez-Angulo AM (2012) Multifocality and multicentricity in breast cancer and survival outcomes. *Ann Oncol* 23:3063-3069
49. Lynch SP, Lei X, Hsu L, Meric-Bernstam F, Buchholz TA, Zhang H, Hortobagyi GN, Gonzalez-Angulo AM, Valero V (2013) Breast cancer multifocality and multicentricity and locoregional recurrence. *Oncologist* 18:1167-1173
50. Maloney BW, McClatchy DM, Pogue BW, Paulsen KD, Wells WA, Barth RJ (2018) Review of methods for intraoperative margin detection for breast conserving surgery. *J Biomed Opt* 23:1-19
51. Monica Morrow MD, Jay R. Harris, M.D., and Stuart J. Schnitt, M.D. (2012) Surgical Margins in Lumpectomy for Breast Cancer — Bigger Is Not Better. *New England Journal of Medicine*
52. Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE, Harris JR, Khan SA, Horton J, Klimberg S, Chavez-MacGregor M, Freedman G, Houssami N, Johnson PL, Morrow M, Society of Surgical O, American Society for Radiation O (2014) Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer. *J Clin Oncol* 32:1507-1515
53. N.M.A. Krekel AMFLC, S. Muller, E. Bergers, S. Meijer,, Tol MPvd (2011) Optimising surgical accuracy in palpable breast cancer with intra-operative breast ultrasound eFeasibility and surgeons' learning curve. *EJSO - Journal of Cancer Surgery*
54. N.M.A. Krekel BMZ, H.B.A.C. Stockmann, W.H. Schreurs,, H. van der Veen ESMdLdK, S. Meijer, M.P. van den Tol (2010) A comparison of three methods for nonpalpable breast cancer excision. *EJSO the Journal of Cancer Surgery*
55. Nehmat Houssami PM, M. Luke Marinovich, J. Michael Dixon,, Les Irwig MEB, Lawrence J. Solin (2010) Meta-analysis of the impact of surgical margins on local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy. *EJC - European Journal of Cancer*

-
56. Newman LA, Kuerer HM (2005) Advances in breast conservation therapy. *J Clin Oncol* 23:1685-1697
 57. Olsha O, Shemesh D, Carmon M, Sibirsky O, Abu Dalo R, Rivkin L, Ashkenazi I (2011) Resection margins in ultrasound-guided breast-conserving surgery. *Ann Surg Oncol* 18:447-452
 58. Onesti JK, Mangus BE, Helmer SD, Osland JS (2008) Breast cancer tumor size: correlation between magnetic resonance imaging and pathology measurements. *Am J Surg* 196:844-848; discussion 849-850
 59. Onkologie L (2012) Interdisziplinäre S3-Leitlinie zur Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Langversion 30 - Aktualisierung 2012, AWMF-Register-Nummer 032-045OL. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF
 60. Onkologie L (2018) Interdisziplinäre S3-Leitlinie zur Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Langversion 41- September 2018, AWMF-Registernummer 032-045OL. Deutsche Krebsgesellschaft. Deutsche Krebshilfe, AWMF
 61. Onkologie L (2020) Interdisziplinäre S3-Leitlinie zur Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Langversion 43 - Februar 2020, AWMF Registernummer: 032-045OL. Deutsche Krebsgesellschaft. Deutsche Krebshilfe, AWMF
 62. Paramo JC, Landeros M, McPhee MD, Mesko TW (1999) Intraoperative Ultrasound-Guided Excision of Nonpalpable Breast Lesions. *Breast J* 5:389-394
 63. Petru E, Fink D, Köchli OR, Loibl S (2018) *Praxisbuch Gynäkologische Onkologie*. Springer Berlin Heidelberg
 64. Pilewskie M, Morrow M (2018) Margins in breast cancer: How much is enough? *Cancer* 124:1335-1341
 65. Rahusen FD, Taets van Amerongen AH, van Diest PJ, Borgstein PJ, Bleichrodt RP, Meijer S (1999) Ultrasound-guided lumpectomy of nonpalpable breast cancers: A feasibility study looking at the accuracy of obtained margins. *J Surg Oncol* 72:72-76
 66. Rahusen FD, Bremers AJ, Fabry HF, van Amerongen AH, Boom RP, Meijer S (2002) Ultrasound-guided lumpectomy of nonpalpable breast cancer versus wire-guided resection: a randomized clinical trial. *Ann Surg Oncol* 9:994-998
 67. Ramos M, Diaz JC, Ramos T, Ruano R, Aparicio M, Sancho M, Gonzalez-Orus JM (2013) Ultrasound-guided excision combined with intraoperative assessment of gross macroscopic margins decreases the rate of reoperations for non-palpable invasive breast cancer. *Breast* 22:520-524
 68. Ramos M, Diez JC, Ramos T, Ruano R, Sancho M, Gonzalez-Orus JM (2014) Intraoperative ultrasound in conservative surgery for non-palpable breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Int J Surg* 12:572-577
 69. Regierer AC, Possinger K (2005) *Mammakarzinom: Manual Diagnostik und Therapie ; mit 69 Tabellen*. Dt. Ärzte-Verlag
 70. Rissanen TJ, Makarainen HP, Mattila SI, Karttunen AI, Kiviniemi HO, Kallioinen MJ, Kaarela OI (1993) Wire localized biopsy of breast lesions:

- a review of 425 cases found in screening or clinical mammography. *Clin Radiol* 47:14-22
71. Robert Koch-Institut D (2015) *Gesundheit in Deutschland. Gesundheitsberichtserstattung des Bundes. Gemeinsam getragen von RKI und Destatis.* Robert Koch-Institut, Berlin
 72. Rubio IT, Esgueva-Colmenarejo A, Espinosa-Bravo M, Salazar JP, Miranda I, Peg V (2016) Intraoperative Ultrasound-Guided Lumpectomy Versus Mammographic Wire Localization for Breast Cancer Patients After Neoadjuvant Treatment. *Ann Surg Oncol* 23:38-43
 73. Shoma A, Moutamed A, Ameen M, Abdelwahab A (2006) Ultrasound for accurate measurement of invasive breast cancer tumor size. *Breast J* 12:252-256
 74. Singletary SE (2002) Surgical margins in patients with early-stage breast cancer treated with breast conservation therapy. *Am J Surg* 184:383-393
 75. Smith LF, Rubio IT, Henry-Tillman R, Korourian S, Klimberg VS (2000) Intraoperative ultrasound-guided breast biopsy. *Am J Surg* 180:419-423
 76. Snider HC, Jr., Morrison DG (1999) Intraoperative ultrasound localization of nonpalpable breast lesions. *Ann Surg Oncol* 6:308-314
 77. Strauss A, Janni W, Maass N (2009) *Klinikmanual Gynäkologie und Geburtshilfe.* Springer Berlin Heidelberg
 78. Tamirisa N, Lei X, Caudle AS, Giordano SH, Zhao H, Chavez-MacGregor M (2021) Impact of SSO-ASTRO "No Ink on Tumor" Guidelines on Reexcision Rates among Older Breast Cancer Patients. *Ann Surg Oncol* 28:3703-3713
 79. Thanasitthichai S, Chaiwerawattana A, Phadhana-Anake O (2016) Impact of Using Intra-Operative Ultrasound Guided Breast- Conserving Surgery on Positive Margin and Re-Excision Rates in Breast Cancer Cases with Current SSO/ASTRO Guidelines. *Asian Pac J Cancer Prev* 17:4463-4467
 80. Tsang JYS, Tse GM (2020) Molecular Classification of Breast Cancer. *Adv Anat Pathol* 27:27-35
 81. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, Aguilar M, Marubini E (2002) Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 347:1227-1232
 82. Volders JH, Haloua MH, Krekel NM, Negenborn VL, Kolk RH, Lopes Cardozo AM, Bosch AM, de Widt-Levert LM, van der Veen H, Rijna H, Taets van Amerongen AH, Jozwiak K, Meijer S, van den Tol MP (2017) Intraoperative ultrasound guidance in breast-conserving surgery shows superiority in oncological outcome, long-term cosmetic and patient-reported outcomes: Final outcomes of a randomized controlled trial (COBALT). *Eur J Surg Oncol* 43:649-657
 83. Waljee JF, Hu ES, Ubel PA, Smith DM, Newman LA, Alderman AK (2008) Effect of esthetic outcome after breast-conserving surgery on psychosocial functioning and quality of life. *J Clin Oncol* 26:3331-3337
 84. Wang SY, Chu H, Shamiyan T, Jalal H, Kuntz KM, Kane RL, Virnig BA (2012) Network meta-analysis of margin threshold for women with ductal carcinoma in situ. *J Natl Cancer Inst* 104:507-516

-
85. Wasif N, Garreau J, Terando A, Kirsch D, Mund DF, Giuliano AE (2009) MRI versus ultrasonography and mammography for preoperative assessment of breast cancer. *Am Surg* 75:970-975
 86. Yu CC, Chiang KC, Kuo WL, Shen SC, Lo YF, Chen SC (2013) Low re-excision rate for positive margins in patients treated with ultrasound-guided breast-conserving surgery. *Breast* 22:698-702
-

11 Erklärungen zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Klinik für Frauengesundheit an der Universitäts-Frauenklinik in Tübingen unter Betreuung von Prof. Dr. Markus Hahn durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Prof. Dr. Markus Hahn (Prüfarzt) und Susann Böttcher (Studynurse).

Die Rohdaten wurden von Lukas Feil (studentische Hilfskraft), Sarah Kalmbach (frühere Doktorandin) und mir aus den Klinikakten zusammengetragen.

Die Datenbank wurde von mir eigenständig erstellt (nach Einweisung von Frau Dr. Miriam Linneweh, Wissenschaftskoordinatorin).

Die statistische Auswertung erfolgte in Zusammenarbeit mit Frau Dr. Birgitt Schönfisch (Biomathematikerin am Forschungsinstitut für Frauengesundheit).

Ich versichere das Manuskript selbstständig (nach Anleitung von Prof. Dr. Markus Hahn und Dr. Bettina Böer) verfasst und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 18.02.2024

Jennifer Obermoser

12 Danksagung

Zuallererst möchte ich Professor Dr. Markus Hahn für die Möglichkeit danken, diese Arbeit zu erstellen.

Ebenso möchte ich ihm und auch Frau Dr. Betina Böer für die Betreuung danken.

Großer Dank gebührt auch Frau Dr. Birgit Schönfisch für die gute Zusammenarbeit bei der statistischen Auswertung.

Ebenso Frau Dr. Miriam Linneweh und Lukas Feil für die freundliche und hilfsbereite Einarbeitung.

Des Weiteren möchte ich meiner Familie und meinen Freunden dafür danken, dass sie an mich geglaubt, mich ermutigt, motiviert und unterstützt haben.

13 Anhang

13.1 Patienteninformation und Patienteneinwilligung

Forschungsinstitut für Frauengesundheit, Calwerstraße 7, 72076 Tübingen

Außerdem soll untersucht werden, ob sich die beiden Techniken bezüglich der Operationsdauer und der Menge des entnommenen Gewebes unterscheiden. Zusätzlich werden verschiedene bildgebende Methoden miteinander verglichen, mit denen das entnommene Gewebe nach der Operation untersucht wird (Sonografie und Mammografie).

1.2 Welches Design und welchen Umfang hat die klinische Studie?

Bei dieser klinischen Studie werden zwei Gruppen von Patientinnen gebildet, die am Ende miteinander verglichen werden. Patientinnen, bei denen der Knoten während der Operation mithilfe der neuen, ultraschallgestützten Operationsmethode entfernt wird, gehören zur Ultraschall-Gruppe. Bei den Patientinnen der anderen Gruppe (Kontrollgruppe) wird der Knoten mit der herkömmlichen Operationstechnik entfernt.

Wenn Sie an dieser klinischen Studie teilnehmen, werden Sie nach dem Zufallsprinzip einer der beiden Gruppen zugeteilt. Diese Zuteilung kann weder von Ihnen selbst noch von Ihrem Prüfarzt beeinflusst werden. Nur so ist gewährleistet, dass die Ergebnisse der klinischen Studie aussagekräftig sind.

Der Ablauf dieser Studie ist für alle Patientinnen sehr ähnlich, unabhängig davon, welcher Gruppe sie zugeordnet werden. In der Kontrollgruppe wird der Knoten immer mit Drähten markiert. Diese Drahtmarkierung würde auch dann vorgenommen, wenn Sie nicht an der Studie teilnehmen, da sie derzeit das Standardverfahren bei den brusterhaltenden Operationen ist. Wenn Sie in der Ultraschall-Gruppe sind, wird der Knoten nur dann drahtmarkiert, wenn Ihr Operateur dies im Einzelfall für notwendig hält. In dieser Gruppe kann es also auch sein, dass keine Drahtmarkierung gemacht wird. Ansonsten unterscheiden sich die beiden Gruppen nur hinsichtlich der Operationstechnik (mit oder ohne Ultraschall-Kontrolle).

Diese klinische Studie wird nur am Department für Frauengesundheit des Universitätsklinikums Tübingen durchgeführt. Es werden 374 Patientinnen teilnehmen (2 Gruppen à 187 Patientinnen).

Für Sie selbst beginnt die klinische Studie mit Ihrer schriftlichen Einwilligung in die Studienteilnahme und endet mit Ihrer Abschlussuntersuchung (spätestens 5 Tage nach dem Eingriff). Die Dauer der gesamten klinischen Studie wird voraussichtlich 2 Jahre (1. Quartal 2015 bis 2. Quartal 2017) betragen.

1.3 Welches neue Operationsverfahren wird angewandt?

Die neue Operationstechnik, die in dieser klinischen Studie untersucht wird, ist die Zuhilfenahme von hochauflösendem Ultraschall während der Operation. Hierbei wird der Knoten in der Brust mit einem Ultraschallgerät aufgesucht, dargestellt und anschließend unter Ultraschallkontrolle entfernt (sogenannte Ultraschall-assistierte Methode). Eine Drahtmarkierung des Tumors vor der Operation wie bei der

MAC-002 Patientinneninformation Version 2.0 vom 14.04.2015

Forschungsinstitut für Frauengesundheit, Calwerstraße 7, 72076 Tübingen

PATIENTINNENINFORMATION

Ultraschall-assistierte versus konventionelle Tumorchirurgie bei Mammakarzinom mit Indikation zur brusterhaltenden Therapie (MAC-002)

Sehr geehrte Patientin,

zur Entwicklung und Optimierung neuer Operationstechniken sind wissenschaftliche Untersuchungen mit Patienten unerlässlich. Solche Untersuchungen werden auch klinische Studien oder klinische Prüfungen genannt.

Sie werden gebeten, an einer klinischen Studie mit dem oben genannten Titel teilzunehmen. Bevor Sie sich entscheiden, ob Sie an dieser klinischen Studie teilnehmen wollen, lesen Sie die folgenden Informationen bitte sorgfältig durch. Bei Fragen oder Unklarheiten wenden Sie sich bitte an Ihren Prüfarzt.

1 HINTERGRUND UND STUDIENZIELE

1.1 Warum wird diese klinische Studie durchgeführt?

Bei dieser klinischen Studie soll eine neuartige Operationstechnik bei an Brustkrebs erkrankten Patientinnen untersucht werden. Der Knoten in der Brust wird während der Operation mithilfe eines speziellen Ultraschallgerätes aufgesucht und dargestellt. Anschließend wird der Knoten unter Ultraschallkontrolle entfernt.

Diese neue Operationstechnik soll mit der herkömmlichen Operationstechnik verglichen werden. Bei der herkömmlichen Methode wird der Knoten kurz vor der Operation mit dünnen Drähten markiert. Mithilfe dieser Drahtmarkierung findet der Operateur den Brustknoten während der Operation. Bei der herkömmlichen Methode wird also kein Ultraschall eingesetzt. Beide Operationsmethoden sind aber sogenannte brusterhaltende Methoden, es wird nur der Knoten entfernt und nicht die ganze Brust.

Diese Studie untersucht hauptsächlich, ob sich die beiden Operationstechniken hinsichtlich der Anzahl der Patientinnen, bei denen der Knoten im ersten Eingriff vollständig entfernt wird, voneinander unterscheiden.

Universitätsklinikum Tübingen
 Anteil des öffentlichen Rechts
 Str. Tübingen 7, 72076 Tübingen
 Telefon (0714) 29-0
 www.medizin.uni-tuebingen.de
 Steuer-Nr. 86/156/0502
 USt-Id.-Nr. DE 146 859 874

Aufsichtsrat
 Hartmut Schmidt
 (Vorsitzender)
 Prof. Dr. Michael Bamberg (Vorsitzender)
 Gabriele Sonntag (Stellv. Vorsitzende)
 Prof. Dr. Karl Ulrich Bartsch-Schmidt
 Prof. Dr. Ingo B. Ausreuth
 Jana Lutz

Banken
 Baden-Württembergische Bank Stuttgart
 Hauptkassenstr. 10, 70372 Stuttgart
 IBAN: DE44 0001 0101 2477 8037 20
 SWIFT-Nr.: SOLADES333

Kreissparkasse Tübingen
 Hauptkassenstr. 14, 72076 Tübingen
 IBAN: DE79 6415 0020 0000 0141 44
 SWIFT-Nr.: SOLADES333



MAC-002 Patientinneninformation Version 2.0 vom 14.04.2015

herkömmlichen Methode findet hier in der Regel nicht statt (kann jedoch im Einzelfall trotzdem erforderlich sein).

Die in dieser Studie verwendeten Ultraschallgeräte sind spezielle, sogenannte hochauflösende Ultraschallgeräte. Sie sind bereits für die klinische Anwendung zugelassen und werden in dieser Studie entsprechend den Zulassungsbedingungen angewendet. Sie ermöglichen eine detailliertere, detailliertere und damit bessere Darstellung von Gewebestrukturen und eignen sich dadurch besonders für das hier zu testende Verfahren.

2 STUDIENABLAUF

2.1 Voruntersuchung und Studienaufnahme (Visite 1)

Sie sind mindestens 18 Jahre und höchstens 80 Jahre alt, und Ihnen wurde vom Arzt die Entfernung eines Knotens in Ihrer Brust empfohlen. Sie sind schon über die herkömmliche Brust-Operation aufgeklärt worden und haben in die Operation mitsamt der dazugehörigen Drahtmarkierung bereits eingewilligt.

Nun werden Sie gefragt, ob Sie an dieser klinischen Studie interessiert sind. Wenn ja, werden Sie vom Prüfarzt schriftlich und mündlich über diese klinische Studie aufgeklärt. Wenn Sie teilnehmen möchten, müssen Sie Ihre Einwilligung schriftlich erklären. Danach wird in einer Voruntersuchung (Visite 1) überprüft, ob Sie alle Auswahlkriterien für diese klinische Studie erfüllen.

Die Voruntersuchung findet maximal 14 Tage vor der geplanten Operation in Ihrem Prüfzentrum statt und dauert ca. 1,5 Stunden. Es können auch Daten und Untersuchungsergebnisse von Ihnen herangezogen werden, die innerhalb der letzten 2 Wochen erhoben wurden.

Bei der Voruntersuchung werden dieselben Daten von Ihnen erhoben wie in der Routine, die Abläufe sind also genauso, als wenn Sie nicht an einer Studie teilnehmen. Anhand der Ergebnisse wird geprüft, ob Sie in die Studie passen, ob also alle Auswahlkriterien der Studie auf Sie zutreffen. Wenn das der Fall ist, werden Sie in die Studie aufgenommen und nach dem Zufallsprinzip einer der beiden Patientengruppen zugeteilt. Hierzu verwendet der Prüfarzt ein Nummernsystem, das von einem Computerprogramm erstellt wurde.

2.2 Der Operationstag (Visite 2)

Am Tag der Operation wird der Knoten in der Brust bei allen Patientinnen der Kontrollgruppe mit kleinen Drähten gekennzeichnet. Im Einzelfall wird diese Markierung auch bei Patientinnen der Ultraschall-Gruppe vorgenommen. So ist der Knoten in der Operation auffindbar. Die Brust wird hierzu örtlich betäubt. Der Knoten wird mit Ultraschall oder im Einzelfall mittels einer Mammographie-Untersuchung aufgesucht, und ein dünner flexibler Spezialdraht wird über eine feine Nadel am Tumor platziert. Die

Nadel wird anschließend entfernt und die Drähte verbleiben bis zur Operation, in der sie vom Operateur entfernt werden.

Dann wird die Patientin narkotisiert und die Operation durchgeführt. Der Operateur sucht den Knoten auf und schneidet ihn heraus. Der wesentliche Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen besteht darin, dass in der Ultraschall-Gruppe das Aufsuchen des Knotens mithilfe eines Ultraschallgeräts im OP-Saal erfolgt, während in der Kontrollgruppe, die mit der Routinemethode operiert wird, der Knoten anhand der Markierungsdrähte ertastet wird. Dieses Ertasten findet also ohne Ultraschall statt.

Der entfernte Knoten wird noch im Operationsaal unverzüglich mit dem Ultraschallgerät und zwei weiteren Methoden (Mammografie und Tomosynthese) untersucht. Dabei wird kontrolliert, ob der Tumor vollständig entfernt wurde. Ist dies nicht der Fall, wird in derselben Operation das restliche Tumorgewebe entfernt. Anschließend erfolgt die mikroskopische Untersuchung des entfernten Gewebes, mit der dann genauere Aussagen zur Art des Knotens und zu einer eventuell doch noch erforderlichen zweiten Operation getroffen werden können.

2.3 Entlassuntersuchung (Visite 3)

Voraussichtlich werden Sie etwa 4 Tage nach dem Eingriff aus dem Krankenhaus entlassen. Ihre Abschlussuntersuchung findet am Tag Ihrer Entlassung, spätestens aber an Tag 5 nach der Operation statt. Hier wird Ihre Brust noch einmal vom Arzt klinisch untersucht, und es wird kontrolliert, ob bei Ihnen Komplikationen oder sonstige gesundheitliche Beeinträchtigungen vorliegen. Der Ablauf dieser Abschlussuntersuchung ist genauso wie in der Routine, es finden also keine studienbedingten Maßnahmen statt.

Falls bei Ihnen nach der Entlassung gesundheitliche Probleme auftreten sollten, melden Sie sich bitte umgehend bei Ihrem Prüfarzt im Prüfzentrum.

2.4 Wann ist für Sie die klinische Studie beendet?

Diese klinische Studie endet für Sie mit der Abschlussuntersuchung im Prüfzentrum (Visite 3). Ihre Studienteilnahme kann jedoch vorzeitig enden, wenn Sie die Einwilligung zur Teilnahme widerrufen (siehe Kapitel: Ihre Rechte und Pflichten als Studienteilnehmerin), wenn der Prüfarzt Ihre weitere Studienteilnahme aus medizinischen Gründen nicht für sinnvoll hält, oder wenn Sie unzureichend den Anweisungen des Prüfarztes folgen. Bei einem Studienabbruch nach der Operation, aber vor Ihrer Entlassung, ist in jedem Fall zu Ihrer eigenen Sicherheit eine Abschlussuntersuchung vorgesehen.

Nach Studienende werden Sie gemäß Ihrem individuellen Gesundheitszustand nach Ermessen Ihres behandelnden Arztes weiterbehandelt.

3 RISIKEN DER STUDIENTEILNAHME

3.1 Welche Untersuchungen würden auch ohne Studienteilnahme bei Ihnen durchgeführt?

Die meisten Untersuchungen im Rahmen dieser klinischen Studie würden auch dann durchgeführt, wenn Sie nicht an der Studie teilnehmen, und stellen deshalb kein zusätzliches Risiko gegenüber der Routinebehandlung dar. Dazu gehören alle Voruntersuchungen und körperlichen Untersuchungen, die Ultraschall- und Röntgenuntersuchungen (Mammographie, MRT) der Brust vor und nach der Operation, die mikroskopische Untersuchung des entfernten Tumors sowie ggf. auch eine radioaktive Markierung der Achsel-Lymphknoten. Genauso gehört die Drahtmarkierung des Knotens zu den Routinemaßnahmen, die auch dann durchgeführt würden, wenn Sie nicht an der Studie teilnehmen. Über alle routinemäßig durchgeführten Maßnahmen hat Sie ihr Arzt bereits separat aufgeklärt.

3.2 Welche zusätzlichen Untersuchungen werden nur dann bei Ihnen durchgeführt, wenn Sie an der Studie teilnehmen?

Zusätzlich zu den Routineuntersuchungen und -verfahren findet in der Ultraschall-Gruppe rein studienbedingt, das bedeutet aus wissenschaftlichem Interesse und abweichend von der Routine, nur die Ultraschallkontrolle des Knotens während der Operation statt, die dann auch ausschlaggebend für die Schnittführung des Operateurs sein wird. Es finden keine studienbedingten Blutentnahmen statt.

3.3 Welche studienbedingten Risiken folgen daraus?

Ultraschall ist eine Untersuchung mit Schallwellen, mit deren Hilfe ein Bild vom untersuchten Bereich auf einen Bildschirm projiziert wird. Bislang wurden bei sachgemäßer Anwendung des Ultraschalls zu diagnostischen Zwecken keine Nebenwirkungen beobachtet. Es sind daher auch in dieser Studie keine speziellen durch Ultraschallwellen verursachten Nebenwirkungen zu erwarten.

In der Ultraschall-Gruppe wird der Knoten in der Brust unter Ultraschallkontrolle entfernt. Es gibt bisher keine gesicherten Erkenntnisse darüber, ob die vollständige Entfernung des Knotens mit dieser neuen Technik genauso gut oder sogar besser gelingt als mit der herkömmlichen Technik mit Drahtmarkierung. Allerdings spricht vieles dafür, dass das Ergebnis mindestens ebenbürtig ist, da der Operateur hier, anders als bei der Drahtmarkierung, den Knoten während des Eingriffs auf dem Bildschirm genau sehen kann, selbst wenn der Knoten mit bloßem Auge schwer oder gar nicht erkennbar ist.

Dennoch besteht ein Risiko, dass das Ergebnis des Eingriffs nicht zufriedenstellend ist und eine zweite Operation erforderlich wird. Dieses Risiko haben Sie auch dann, wenn

Sie mit der herkömmlichen Methode behandelt werden. Es lässt sich nicht genau vorhersagen, ob das Risiko mit der neuen Methode geringer ist.

Zu erwähnen ist außerdem, dass durch die Ultraschalluntersuchung die Gesamtdauer der Operation voraussichtlich um wenige Minuten verlängert wird.

4 MÖGLICHER NUTZEN DER STUDIENTEILNAHME

Wenn Sie bei der Zufallszuteilung der Kontrollgruppe zugeteilt werden, wird bei Ihnen der Knoten in der Brust mit der herkömmlichen Operationstechnik entfernt. Diese stellt die nach dem derzeitigen Kenntnisstand optimale Standardtherapie dar.

Wenn Sie bei der Zufallszuteilung der Ultraschall-Gruppe zugeteilt werden, werden Sie mithilfe der neuen, ultraschall-assistierten Operationsmethode operiert. Hier werden folgenden Vorteile vermutet, die aber noch nicht erwiesen sind:

- Wenn keine Drahtmarkierung notwendig ist, entfallen die örtliche Betäubung und Manipulation an der Brust. Die Patientin ist vor der Operation weniger belastet.
- Wenn keine Drahtmarkierung und damit auch keine Röntgenuntersuchung der Brust zur Überprüfung der Drahtlage notwendig ist, wird der Patientin eine Strahlenbelastung erspart.
- Bei der Drahtmarkierung kann es zu Blutergüssen im Tumorbereich kommen, die eine genaue Erkennung der Tumorgrenzen und damit eine genaue Tumorentfernung bei der Operation erschweren können. Deshalb wird angenommen, dass bei der neuartigen Methode eine bessere Tumordarstellung und -entfernung möglich ist.
- Evtl. geringeres Risiko einer Zweitoperation durch bessere Schnittführung unter Ultraschallkontrolle.

5 ALTERNATIVE BEHANDLUNGSMÖGLICHKEITEN

Wenn Sie nicht an dieser klinischen Studie teilnehmen, werden Sie mittels der herkömmlichen brusterhaltenden Methode mit Drahtmarkierung operiert.

6 KOSTENVERGÜTUNG FÜR DIE TEILNEHMERINNEN

Auftraggeber dieser klinischen Studie ist das Department für Frauengesundheit des Universitätsklinikums Tübingen, vertreten durch Frau Prof. Dr. med. Brucker, Ärztliche Direktorin des Forschungsinstituts für Frauengesundheit Tübingen. In ihrem Namen wird die klinische Prüfung verantwortlich organisiert und durchgeführt von Herrn Prof. Dr. med. Hahn.

Die Studie wird vom Department für Frauengesundheit des Universitätsklinikums Tübingen finanziert. Für Ihre Teilnahme an dieser klinischen Studie erhalten Sie keine

Aufwandsentschädigung. Es entstehen Ihnen aber auch keine zusätzlichen Kosten; die Behandlung wird genauso abgerechnet wie in der Routine auch (je nach Ihrem persönlichen Versicherungsstatus über die Krankenkasse, ggf. Selbstbeteiligung usw.).

7 VERSICHERUNGSSCHUTZ WÄHREND DER PRÜFUNGSTEILNAHME

Es besteht keine zusätzliche Patientenversicherung für Ihre Teilnahme an dieser klinischen Studie, sondern wie bei einer Routinebehandlung gilt die Betriebshaftpflicht des Klinikums. Insoweit besteht Versicherungsschutz für schuldhaft verursachte Schäden.

8 IHRE RECHTE UND PFLICHTEN ALS STUDIENTEILNEHMERIN

Ihre Teilnahme an dieser klinischen Studie ist freiwillig. Sie können Ihre Zustimmung zur Teilnahme jederzeit widerrufen. Eine Begründung ist nicht erforderlich und die Beendigung Ihrer Teilnahme wird das Vertrauensverhältnis zu Ihrem behandelnden Arzt in keiner Weise stören und Ihnen keinerlei Nachteile für die weitere ärztliche Behandlung bringen. Sollten im Verlauf dieser klinischen Studie neue wichtige Erkenntnisse bekannt werden, die die Entfernung von Knoten in der Brust mit und ohne Ultraschallassistenz betreffen, werden Sie darüber informiert.

Damit Ihr Prüfarzt das Risiko Ihrer Teilnahme an dieser klinischen Studie richtig einschätzen kann, ist es wichtig, dass Sie die Ihnen gestellten Fragen möglichst genau beantworten.

Der wissenschaftliche Erfolg dieser klinischen Studie hängt wesentlich davon ab, dass Sie sich an die Anweisungen Ihres Prüfarztes halten und alle Visitermine wahrnehmen, wozu Sie sich mit Ihrer Einwilligung zur Studienteilnahme verpflichten. An anderen klinischen Studien dürfen Sie während der Dauer dieser Studie nur teilnehmen, wenn Ihr Prüfarzt dies ausdrücklich erlaubt. Dies ist zu Ihrer eigenen Sicherheit, und damit die Studienergebnisse nicht verfälscht werden.

Ihr Prüfarzt hat das Recht, Sie aus der klinischen Studie auszuschließen, wenn dies zu Ihrer persönlichen Sicherheit oder aufgrund von organisatorischen Problemen der Studiendurchführung erforderlich ist.

Bitte melden Sie jede Verschlechterung Ihres Gesundheitszustandes (z. B. Unwohlsein, Schmerzen, Missempfindungen o. ä.), die während der Studie bei Ihnen auftreten, unverzüglich Ihrem Prüfarzt, auch wenn Sie denken, dass dies nichts mit der Prüfltherapie zu tun hat.

9 FREIWILLIGE TEILNAHME

Ihre Entscheidung für oder gegen eine Teilnahme an dieser Studie ist vollkommen freiwillig. Auch wenn Sie nach Ihrer Zustimmung Ihre Meinung ändern, können Sie jederzeit Ihre Einwilligung zurückziehen. Ihre Entscheidung wirkt sich in keiner Weise

auf Ihre weitere medizinische Versorgung aus, und Sie verlieren keine Anrechte auf die Ihnen zustehenden Leistungen. Ihre Teilnahme stellt auch keinen Verzicht auf die Ihnen gesetzlich zustehenden Ansprüche dar. Ihr Prüfarzt kann Ihre Teilnahme an dieser Studie jederzeit ohne Ihre Einwilligung abbrechen, wenn dies nach seinem Ermessen in Ihrem besten Interesse ist.

Bei Fragen zu dieser Studie oder bei Problemen wenden Sie sich bitte an Herrn Prof. Dr. med. Markus Hahn.

10 DATENSCHUTTZUGANG ZU STUDIENSPEZIFISCHEN INFORMATIONEN

Ihre Ärzte nehmen den Schutz Ihrer persönlichen Daten sehr ernst. Das Department für Frauengesundheit wird Ihnen eine spezielle Kennnummer für Studienteilnehmerinnen zuweisen, anhand derer Sie im gesamten Verlauf der Studie identifiziert werden. Ihre persönliche Identität wird, soweit im nationalen gesetzlichen Rahmen zulässig, geheim gehalten. Im Rahmen dieser Studie werden personenbezogene Daten, insbesondere Angaben über Ihre Gesundheit, erhoben und in Papierform sowie auf elektronischen Datenträgern im Department für Frauengesundheit aufzeichnet werden. Soweit erforderlich, werden die erhobenen Daten pseudonymisiert (verschlüsselt) zum Zwecke der wissenschaftlichen Auswertung an eine vom Department für Frauengesundheit beauftragte Stelle weitergegeben werden. Die Verwendung der Daten erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen. Das Department für Frauengesundheit des Universitätsklinikums Tübingen hat zur Sicherung der Studienqualität autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Personen, sogenannte Monitore beauftragt. Diese Monitore dürfen in Ihre beim Prüfarzt vorhandenen personenbezogenen Daten, insbesondere Ihre Gesundheitsdaten, Einsicht nehmen, soweit dies für die Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie notwendig ist. Für diese Maßnahme entbinden Sie den Prüfarzt von der ärztlichen Schweigepflicht. Die studienspezifischen Unterlagen werden vom Arzt mindestens zehn Jahre nach Beendigung der Studie aufbewahrt. Eventuell während des Eingriffs aufgenommene Videos, Ultraschallbilder oder Fotos sind auf den Operationsbereich beschränkt, und Ihre Identität wird auf ihnen nicht preisgegeben. Ihr regulärer Gynäkologe wird, sofern Sie dies schriftlich erlauben, kontaktiert und über Ihre Studienteilnahme informiert.

Ich bin damit einverstanden, dass mein Gynäkologe,

Name:

über meine Teilnahme an der klinischen Studie informiert wird (falls nicht gewünscht, bitte streichen).

Die Ergebnisse dieser Studie einschließlich Bild- und Tonmaterial können veröffentlicht oder in Vorträgen mit anderen Forschern geteilt werden, wobei jedoch Ihre Identität stets anonym bleibt.

Forschungsinstitut für Frauengesundheit, Calwerstraße 7, 72076 Tübingen

Es ist geplant, diese Studie in einem anerkannten öffentlichen Studienregister zu registrieren. Dieses Register wird keinerlei Informationen enthalten, anhand derer Sie identifiziert werden könnten. Die Ergebnisse der Studie werden in diesem Register nur in zusammengefasster Form dargestellt.

Forschungsinstitut für Frauengesundheit, Calwerstraße 7, 72076 Tübingen

EINWILLIGUNGSKLÄRUNG

Ultraschall-assistierte versus konventionelle Tumorchirurgie bei Mammakarzinom mit Indikation zur brusterhaltenden Therapie

Mir wurden der Studienablauf und die Studienverfahren sowie die Bedingungen und Risiken ausreichend erklärt, und alle meine Fragen wurden zu meiner Zufriedenheit beantwortet. Mir wurde gesagt, dass ich meine Einwilligung jederzeit zurückziehen kann, ohne eine Beeinträchtigung oder den Verlust der mir anderweitig zustehenden Leistungen befürchten zu müssen.

Mit meiner Unterschrift auf diesem Formular erkläre ich mich zur weiteren Voruntersuchung und im Fall der Eignung zur Aufnahme in die Studie und Teilnahme an den damit zusammenhängenden Untersuchungen und Behandlungen bereit.

Ich willige ein, dass im Rahmen dieser Studie personenbezogene Daten in der Patientinneninformation Kapitel 10 beschriebenen Weise über mich erhoben, gespeichert und ausgewertet werden.

UNTERSCHRIFT DER PATIENTIN

Datum _____ Unterschrift _____ Name (Druckschrift) _____

UNTERSCHRIFT DES AUFKLÄRENDEN ARZTES

Datum _____ Unterschrift _____ Name (Druckschrift) _____

13.2 CRF-Datenerhebungsbogen

Department für Frauengesundheit Forschungsinstitut für Frauengesundheit Studiencode: MAC-002	Seite 1 von 16
<p>Ultraschall-assistierte versus konventionelle Tumorchirurgie bei Mammakarzinom mit Indikation zur brusterhaltenden Therapie</p> <p>Datenerhebungsbogen (CRF)</p> <p>Screening-Nr.: <input style="width: 50px; height: 15px;" type="text"/></p> <div style="border: 1px solid black; width: 150px; height: 100px; margin: 10px auto; text-align: center; vertical-align: middle;"> Stempel des Zentrums: </div> <p>Sponsor: Department für Frauengesundheit Forschungsinstitut für Frauengesundheit</p>	

Department für Frauengesundheit Forschungsinstitut für Frauengesundheit Studiencode: MAC-002	Seite 2 von 16
<p style="text-align: center;">Bitte beachten Sie die folgenden Hinweise</p> <p> Alle Eintragungen werden ausschließlich von Mitarbeitern des Prüfzentrums eigenständig vorgenommen.</p> <p> Zum Ausfüllen der Prüfbögen bitte nur Kugelschreiber benutzen. Bleistifte und Korrekturflüssigkeiten dürfen nicht verwendet werden.</p> <p> Bitte alle Eintragungen leserlich bzw. in Druckschrift vornehmen.</p> <p> Bei Datumsangaben den Monat bitte mit 3 Buchstaben eintragen, z.B. 14.FEB.2010</p> <p> Bei Datumsangaben alle Jahreszahlen bitte vierstellig eingeben.</p> <p> Füllen Sie bitte alle Felder aus und beantworten Sie alle Fragen. Sollten Sie eine Frage nicht beantworten können, benutzen Sie bitte eine der nachfolgenden Abkürzungen:</p> <p>ND (Nicht Durchgeführt): gemäß Prüfprotokoll erforderlich, aber nicht durchgeführt (z.B. EKG nicht durchgeführt)</p> <p>NZ (Nicht Zutreffend): nicht anwendbar / nicht zutreffend (z.B. Alkoholkonsum: Nein; Art / Menge: NZ)</p> <p>NV (Nicht Verfügbar): nicht verfügbar (z.B. EKG durchgeführt, aber Befund liegt nicht vor)</p> <p>UNB (Unbekannt): unbekannt (z.B. Erkrankung besteht seit: UNB.FEB.1998)</p> <p> Kommentare oder zusätzliche Informationen sollten auf die dafür vorgesehenen Zeilen beschränkt bleiben.</p> <p> Die Richtigkeit der Eintragungen im Prüfbogen muss vom verantwortlichen Prüfarzt am Ende des Prüfbogens durch Unterschrift bestätigt werden.</p> <p> Bei Korrekturen den alten Text nur mit einer Linie durchstreichen, so dass er noch lesbar bleibt, die Korrektur mit Datum und Initialen versehen (ggf. begründen) und den neuen Text an der nächsten freien Stelle einfügen. Für Korrekturen, die ein UE betreffen, muss eine Begründung angegeben werden.</p> <p> Bei Fragen, bei denen verschiedene Antworten zur Auswahl vorgegeben werden (z. B. <input type="radio"/>, <input type="radio"/>), wird die jeweils zutreffende Antwort durch einfaches Ankreuzen gekennzeichnet.</p> <p> Der Bogen zur Dokumentation von unerwünschten Ereignissen befindet sich am Ende des CRF auf Seite 15.</p>	

Department für Frauengesundheit Forschungsinstitut für Frauengesundheit Studiencode: MAC-002	Screening-Nr.: <input style="width: 100px;" type="text"/>
Visite 1 - Screening (Tag -14 bis Tag 0)	
Seite 7 von 16	
Quadrant: <input type="radio"/> Oben außen <input type="radio"/> Oben innen <input type="radio"/> Unten außen <input type="radio"/> Unten innen	
Tumortyp: <input type="radio"/> invasiv-duktales Carcinom <input type="radio"/> invasiv-lobuläres Carcinom <input type="radio"/> duktales Carcinoma in situ (DCIS) <input type="radio"/> anderes: _____	

Department für Frauengesundheit Forschungsinstitut für Frauengesundheit Studiencode: MAC-002	Screening-Nr.: <input style="width: 100px;" type="text"/>				
Visite 1 - Screening (Tag -14 bis Tag 0)					
Seite 8 von 16					
Einschlusskriterien					
☞ Die Patientin ist nur einzuschließen, wenn bei allen Kriterien „Ja“ angekreuzt ist.					
1. Alter mindestens 18 Jahre und höchstens 80 Jahren (inklusive)	<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; text-align: right;">Ja</td> <td style="width: 50%; text-align: left;">Nein</td> </tr> <tr> <td style="text-align: right;"><input type="radio"/></td> <td style="text-align: left;"><input type="radio"/></td> </tr> </table>	Ja	Nein	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ja	Nein				
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>				
2. Präoperativ histologisch gesichertes Mammakarzinom, sonografisch darstellbar	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein				
3. Unifokaler bis multifokaler Befund	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein				
4. Indikation zur brusterhaltenden Therapie (BET)	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein				
5. Allgemeine Operationsfähigkeit und Narkosefähigkeit	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein				
6. Einwilligung in die herkömmliche brusterhaltende Mammachirurgie mit Drahtmarkierung	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein				
7. Fähigkeit und Wille, die Studienbedingungen einzuhalten	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein				
8. Schriftliche Einverständniserklärung nach Aufklärung	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein				
Ausschlusskriterien					
☞ Die Patientin ist nur einzuschließen, wenn bei allen Kriterien „Nein“ angekreuzt ist.					
1. Sonografisch nicht eindeutiger Befund	<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; text-align: right;">Ja</td> <td style="width: 50%; text-align: left;">Nein</td> </tr> <tr> <td style="text-align: right;"><input type="radio"/></td> <td style="text-align: left;"><input type="radio"/></td> </tr> </table>	Ja	Nein	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ja	Nein				
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>				
2. Multizentrität	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein				
3. Ausschlusskriterien zur BET	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein				
4. Neoadjuvante Vorbehandlung	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein				
5. Gleichzeitige Teilnahme an anderen interventionellen Studien, die nach dem Ermessen des Prüfarztes mit dieser Studie interferieren	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein				

Department für Frauengesundheit Forschungsinstitut für Frauengesundheit Studiencode: MAC-002	Screening-Nr.: <table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr><td style="width: 15px; height: 15px;"> </td><td style="width: 15px; height: 15px;"> </td><td style="width: 15px; height: 15px;"> </td><td style="width: 15px; height: 15px;"> </td><td style="width: 15px; height: 15px;"> </td></tr> </table>																
Visite 1 - Screening (Tag -14 bis Tag 0)																	
Seite 9 von 16																	
Studieneinschluss																	
<p>Die Patientin:</p> <ul style="list-style-type: none"> - erfüllt alle Einschlusskriterien <input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein - verstößt gegen kein Ausschlusskriterium <input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein <p>Aufnahme in Studie: <input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein</p>																	
Randomisierung																	
<p>Die Patientin wurde mittels Randomisierungskuvert in den folgenden Studienarm randomisiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Studienarm 1: ultraschallassistierte brusterhaltende Mammachieurgie unter direkter sonografischer Kontrolle <input type="radio"/> Studienarm 2: konventionelle brusterhaltende Mammachieurgie nach Drahtmarkierung ohne intraoperative sonografische Visualisierung des Befundes <p>Randomisierungsnummer: <table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr><td style="width: 15px; height: 15px;"> </td><td style="width: 15px; height: 15px;"> </td><td style="width: 15px; height: 15px;"> </td><td style="width: 15px; height: 15px;"> </td><td style="width: 15px; height: 15px;"> </td></tr> </table></p>																	
Datum: <table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr><td style="width: 15px; height: 15px;"> </td><td style="width: 15px; height: 15px;"> </td><td style="width: 15px; height: 15px;"> </td><td style="width: 15px; height: 15px;"> </td><td style="width: 15px; height: 15px;"> </td><td style="width: 15px; height: 15px;"> </td><td style="width: 15px; height: 15px;"> </td><td style="width: 15px; height: 15px;"> </td></tr> <tr><td style="font-size: 8px;">T</td><td style="font-size: 8px;">T</td><td style="font-size: 8px;">M</td><td style="font-size: 8px;">M</td><td style="font-size: 8px;">J</td><td style="font-size: 8px;">J</td><td style="font-size: 8px;">J</td><td style="font-size: 8px;">J</td></tr> </table> _____ Unterschrift des Prüfarztes 										T	T	M	M	J	J	J	J
T	T	M	M	J	J	J	J										

Department für Frauengesundheit Forschungsinstitut für Frauengesundheit Studiencode: MAC-002	Screening-Nr.: <table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr><td style="width: 15px; height: 15px;"> </td><td style="width: 15px; height: 15px;"> </td><td style="width: 15px; height: 15px;"> </td><td style="width: 15px; height: 15px;"> </td><td style="width: 15px; height: 15px;"> </td></tr> </table>																								
Visite 2 - Operationstag (Tag 1)																									
Seite 10 von 16																									
Präoperative Drahtmarkierung																									
<p><input type="radio"/> nicht durchgeführt (nur bei Patientinnen in Studienarm 1 - US-assistierte Chirurgie)</p> <p>Drahtmarkierung:</p> <p>Datum: <table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr><td style="width: 15px; height: 15px;"> </td><td style="width: 15px; height: 15px;"> </td><td style="width: 15px; height: 15px;"> </td><td style="width: 15px; height: 15px;"> </td><td style="width: 15px; height: 15px;"> </td><td style="width: 15px; height: 15px;"> </td><td style="width: 15px; height: 15px;"> </td><td style="width: 15px; height: 15px;"> </td></tr> <tr><td style="font-size: 8px;">T</td><td style="font-size: 8px;">T</td><td style="font-size: 8px;">M</td><td style="font-size: 8px;">M</td><td style="font-size: 8px;">J</td><td style="font-size: 8px;">J</td><td style="font-size: 8px;">J</td><td style="font-size: 8px;">J</td></tr> </table> mittels: <input type="radio"/> Sonographie <input type="radio"/> Mammographie </p>										T	T	M	M	J	J	J	J								
T	T	M	M	J	J	J	J																		
<p>Drahtlokalisierung: <input type="radio"/> rechte Brust <input type="radio"/> linke Brust</p> <p>Drahtlokalisierung 1: Uhr</p> <p>Uhrzeigersystem: <table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr><td style="width: 15px; height: 15px;"> </td><td style="width: 15px; height: 15px;"> </td><td style="width: 15px; height: 15px;"> </td><td style="width: 15px; height: 15px;"> </td></tr> </table> mm</p> <p>Distanz zum Mamillenzentrum: <table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr><td style="width: 15px; height: 15px;"> </td><td style="width: 15px; height: 15px;"> </td><td style="width: 15px; height: 15px;"> </td><td style="width: 15px; height: 15px;"> </td></tr> </table> mm</p> <p>Drahtlokalisierung 2: Uhr</p> <p>Uhrzeigersystem: <table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr><td style="width: 15px; height: 15px;"> </td><td style="width: 15px; height: 15px;"> </td><td style="width: 15px; height: 15px;"> </td><td style="width: 15px; height: 15px;"> </td></tr> </table> mm</p> <p>Distanz zum Mamillenzentrum: <table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr><td style="width: 15px; height: 15px;"> </td><td style="width: 15px; height: 15px;"> </td><td style="width: 15px; height: 15px;"> </td><td style="width: 15px; height: 15px;"> </td></tr> </table> mm</p> <p>Drahtlokalisierung 3: Uhr</p> <p>Uhrzeigersystem: <table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr><td style="width: 15px; height: 15px;"> </td><td style="width: 15px; height: 15px;"> </td><td style="width: 15px; height: 15px;"> </td><td style="width: 15px; height: 15px;"> </td></tr> </table> mm</p> <p>Distanz zum Mamillenzentrum: <table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr><td style="width: 15px; height: 15px;"> </td><td style="width: 15px; height: 15px;"> </td><td style="width: 15px; height: 15px;"> </td><td style="width: 15px; height: 15px;"> </td></tr> </table> mm</p> <p>Komplikationen: <input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein</p> <p>Wenn Ja, Art der Komplikationen: _____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p>																									

Department für Frauengesundheit Forschungsinstitut für Frauengesundheit Studiencode: MAC-002	Screening-Nr.: _____ Visite 2 - Operationstag (Tag 1)	Seite 11 von 16
Brusterhaltende Mammaperoperation		
Operation: Datum: _____ T T M M J J J J Schnitt: _____ Uhr Naht: _____ Uhr Schnittführung: <input type="radio"/> B-Plastik <input type="radio"/> mit Haut <input type="radio"/> inverted T <input type="radio"/> ohne Haut <input type="radio"/> segmental <input type="radio"/> mit Fazie <input type="radio"/> periareolär <input type="radio"/> ohne Fazie	Pathologische Makroskopie: kleinster Randabstand _____ mm Resektatgewicht des Frischgewebes (Primärresektat ohne Nachresektat): _____ g Anzahl der Nachresektate: * _____	
Präparate-Sonographie: kleinster Randabstand _____ mm (Bitte Papierbild in Akte ablegen)	Präparate-Mammographie: kleinster Randabstand _____ mm Präparate-Tomosynthese: kleinster Randabstand _____ mm	
* keine Nachresektion = 0		

Department für Frauengesundheit Forschungsinstitut für Frauengesundheit Studiencode: MAC-002	Screening-Nr.: _____ Visite 2 - Operationstag (Tag 1)	Seite 12 von 16
Histopathologischer Befund		
Resektatgröße in drei Ebenen (Primärresektat): _____ x _____ x _____ mm Primärresektatgewicht: _____ g Nachresektate in der primären OP: <input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein Wenn Ja: <input type="radio"/> Ventral <input type="radio"/> Dorsal <input type="radio"/> Medial <input type="radio"/> Cranial <input type="radio"/> Peripher <input type="radio"/> Lateral <input type="radio"/> Mamillär <input type="radio"/> Caudal	Definitives Stadium nach histopathologischem Befund: T _____ N _____ M _____ Gesamtgröße des invasiven Tumors: * _____ mm multifokal: <input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein Wenn Ja, Größe Einzel tumor 1: _____ mm Einzel tumor 2: _____ mm Einzel tumor 3: _____ mm	
* bei multifokalem Tumorgeschehen ist die Gesamtumorausdehnung anzugeben.		
Tumortyp: <input type="radio"/> invasiv-duktales Carcinom <input type="radio"/> invasiv-lobuläres Carcinom <input type="radio"/> duktales Carcinoma in situ (DCIS) <input type="radio"/> anderes: _____	Ausdehnung der DCIS-Komponente: _____ mm R0-Resektion erreicht: <input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein Kleinster Randabstand: _____ mm	
Unerwünschte Ereignisse		
Auftreten Unerwünschter Ereignisse: <input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein Wenn Ja, bitte auf der Seite „Unerwünschte Ereignisse“ dokumentieren.		
Datum: _____ T T M M J J J J Unterschrift des Prüfarztes		

Department für Frauengesundheit Forschungsinstitut für Frauengesundheit Studiencode: MAC-002	Screening-Nr.: <input type="text"/>	Visite 3 - Nachkontrolle (Tag 3 bis 5) T T M M M J J J J J	Seite 13 von 16
Körperliche Untersuchung der Brust			
Auffälligkeiten: _____ _____ _____ _____			
Komplikationen			
_____ _____ _____ _____			
☞ Bitte alle Komplikationen zusätzlich als Unerwünschtes Ereignis dokumentieren.			
Unerwünschte Ereignisse			
Auftreten Unerwünschter Ereignisse: <input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein Wenn Ja, bitte auf der Seite „Unerwünschte Ereignisse“ dokumentieren.			
Datum: <input type="text"/>		_____ Unterschrift des Prüfarztes	

Department für Frauengesundheit Forschungsinstitut für Frauengesundheit Studiencode: MAC-002	Screening-Nr.: <input type="text"/>	Studienende T T M M M J J J J J	Seite 14 von 16
Studienende			
Datum des Studienendes: <input type="text"/>			
Reguläres Studienende? <input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein			
Wenn Nein, Grund für Studienende:			
Vorzeitiger Studienabbruch für einzelne Patientinnen			
1. Zurückziehen der Einwilligung nach Aufklärung durch die Patientin <input type="radio"/>			
2. Relevante Prüfplanverstöße <input type="radio"/>			
3. Verbleib in der Studie würde den Gesundheitszustand der Patientin gefährden <input type="radio"/>			
4. Lost-to-follow-up <input type="radio"/>			
Vorzeitiger Studienabbruch der gesamten Studie			
5. Identifizierung eines Sicherheitsrisikos für die Studienteilnehmer <input type="radio"/>			
6. Identifizierung von Problemen mit dem Studiendesign <input type="radio"/>			
7. Unzureichende Rekrutierung von Studienteilnehmern <input type="radio"/>			
8. Finanzielle Schwierigkeiten <input type="radio"/>			
Datum: <input type="text"/>		_____ Unterschrift des Prüfarztes	

Department für Frauengesundheit Forschungsinstitut für Frauengesundheit Studiencode: MAC-002	Screening-Nr.: <table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse; width: 100px; height: 20px;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table>					
Vollständigkeitserklärung						
Seite 15 von 16						
Vollständigkeitserklärung						
Ich habe die Daten in diesem Datenerhebungsbogen (CRF) überprüft und bestätige ihre Richtigkeit, Vollständigkeit, Lesbarkeit und Aktualität.						
Datum: <table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse; width: 100px; height: 20px;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table> _____ Unterschrift des Prüfarztes						

Department für Frauengesundheit Forschungsinstitut für Frauengesundheit Studiencode: MAC-002	Screening-Nr.: <table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse; width: 100px; height: 20px;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table>																
Unerwünschte Ereignisse																	
Seite 16 von 16																	
Trat bei der Patientin während der Studie ein Unerwünschtes Ereignis auf? <input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein																	
Enddatum (TTMMJJJJ)	Ausgang (bitte Code eingeben)	Gegen- maßnahme* (bitte Code eingeben)	Kausalsu- sammenhang 1 = Ja 2 = Nein	Schweregrad 1 = leicht 2 = mäßig 3 = schwer	Startdatum (TTMMJJJJ)	Ereignis	1	2	3	4	5	6					
* Gegenmaßnahme: 1 = keine, 2 = medikamentöse Behandlung, 3 = Operation, 4 = andere Gegenmaßnahme ** Ausgang: 1 = wiederhergestellt, 2 = wiederhergestellt mit Defekt, 3 = Tod, 4 = unbekannt	Datum: <table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse; width: 100px; height: 20px;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table> _____ Unterschrift des Prüfarztes																