

Aus dem
Department für Frauengesundheit Tübingen
Universitäts-Frauenklinik

**Retrospektive Auswertung des R1-/ Nachresektionsanteils
bei intraoperativer Ausmessung des Zielvolumens mittels
Ultraschall durch einen Operateur (Ultraschall-assistierte
Tumorchirurgie) im Rahmen der brusterhaltenden
Therapie bei Mammakarzinom (MAC 004)**

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

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

**Vorgelegt von
Felix Seltenreich
2026**

Dekanin: Professorin Dr. S. Y. Brucker

1. Berichterstatter: Professor Dr. M. Hahn

2. Berichterstatter: Professor Dr. S. Rausch

Tag der Disputation: 23.06.2026

Widmung

Ich widme diese Arbeit einem Menschen, der einen außerordentlich wichtigen Platz in meinem Leben einnimmt. Jemandem, der mich seit meiner Kindheit begleitet und mir stets zur Seite gestanden hat. Ohne viele Worte schenkte dieser Mensch mir Kraft und Sicherheit – allein durch sein Dasein, sein Zuhören und seine unvergleichliche Nähe.

Es ist kaum möglich, in Worte zu fassen, wie viel sie mir bedeutet und wie sehr ich sie vermisse.

Ich hoffe, eines Tages für andere das sein zu können, was sie für mich war: ein unerschütterlicher Fels in der Brandung.

In Gedenken an M. W. L.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis	II
Tabellenverzeichnis	III
1 Einleitung	1
1.1 Entwicklung der Brustdrüse	1
1.2 Anatomie der Brustdrüse	1
1.3 Das Mammakarzinom	3
1.3.1 Epidemiologie	3
1.3.2 Risikofaktoren	4
1.3.3 Früherkennung	5
1.3.4 Klinik/Symptome	6
1.3.5 Diagnostik	8
1.3.6 Histologische Klassifikation	9
1.3.7 TNM-Klassifikation	12
1.3.8 Multifokalität und Multizentrität	13
1.3.9 Therapie	16
1.3.10 Markierungstechniken und intraoperative Tumorlokalisation	26
1.4 Fragestellung bzw. Ziel der MAC-004-Studie	32
2 Patientinnen und Methoden	33
2.1 Studiendesign	33
2.2 Studienkohorte	33
2.2.1 Einschlusskriterien	33
2.2.2 Ausschlusskriterien	33
2.3 Ethikvotum	34
2.4 Operation	34
2.4.1 Operateur	34
2.4.2 OP-Methode	35
2.4.3 Zusätzliche Drahtmarkierung	35
2.4.4 OP-Ablauf unter Verwendung des „Tübinger Ultraschallline- als“	35
2.4.5 Shavings	37

2.5	Histopathologische Aufarbeitung	38
2.6	Resektionsabstand	39
2.7	statistische Analyse	39
2.8	Sponsoring	40
3	Ergebnisse	41
3.1	Studienpopulation	41
3.1.1	Datensätze	41
3.1.2	Demographische Daten	43
3.1.3	Drahtmarkierung	43
3.1.4	Details der Operationen	44
3.1.5	Postoperativer histopathologischer Befund	47
3.2	Primäres Studienziel	61
3.2.1	R1-Anteil am Hauptresektat	61
3.2.2	Abschließender postoperativer R1-Status	64
3.2.3	R1-Anteil nach OP-Methode	65
3.2.4	R1-Anteil bei Neoadjuvanz	66
3.2.5	R1-Anteil nach Tumorstadium	67
3.2.6	R1-Anteil nach Tumorbilogie	67
3.2.7	R1-Anteil nach Wachstumsmuster	68
3.2.8	Details der postoperativen R1-Fälle	69
3.2.9	Verlauf der postoperativen R1-Fälle	70
3.3	Sekundäre Studienziele	72
3.3.1	Gewicht des Hauptresektats	72
3.3.2	Shavingentnahmen	74
3.3.3	OP-Dauer	76
4	Diskussion	78
4.0.1	Hinführung zum Thema/ Zusammenfassung der Haupt- ergebnisse	78
4.0.2	Studienpopulation	79
4.0.3	Diskussion der Hauptergebnisse	79
4.0.4	Diskussion der Sekundärergebnisse	93
4.0.5	Vorteile des IOUS gegenüber anderen Lokalisationsmetho- den	97
4.0.6	Einschränkungen des IOUS	102
4.0.7	Limitationen der MAC-004-Studie	106
4.0.8	Schlussfolgerung und Ausblick	107

5 Zusammenfassung	111
Literaturverzeichnis	113
Anhang	123
A Tabellen und Grafiken	123
B Erklärung zum Eigenanteil	144
C Interessenkonflikt	145
D Veröffentlichungen	146
E Danksagung	147

Abkürzungsverzeichnis

BEO	Brusterhaltende Operation
BET	Brusterhaltende Therapie
BMI	Body-Mass-Index
DCIS	Duktales Carcinoma in situ
EIC	Extensive intraduktale Komponente
ER	Östrogenrezeptor
HER2	human epidermal growth factor receptor 2
IOUS	Intraoperativer Ultraschall
KM-MRT	Kontrastmittel-Magnetresonanztomographie
Max	Maximalwert
Min	Minimalwert
NST	non-special type
OR	Odds Ratio
PgR	Progesteronrezeptor
R-Status	Klassifikation zur Beschreibung des Ausmaßes des im Si- tus verbliebenen Tumors (Residual)
R0	Resektion in sano bzw. im Gesunden
R1	Resektion mit mikroskopischem Nachweis von Tumorzel- len am Resektionsrand
RCT	randomisierte kontrollierte Studie
RFID	Radiofrequenz-Identifizierungs-Tag
ROLL	Radiogeführte okkulte Läsionslokalisation
RSL	Radioaktive-Seed-Lokalisation
SLNB	Sentinel-Lymphknoten-Biopsie
TARP	Tumor-adaptierte Reduktionsplastik
TNM-Klassifikation	Klassifikation maligner Tumore nach Tumorgroße, befallenen regionären Lymphknoten und Fernmetastasen
WGL	Draht-geführte Lokalisation

Abbildungsverzeichnis

1	Prozentualer Anteil der Inzidenzen der häufigsten Tumorlokalisationen in Deutschland 2020 (ohne nicht-melanotischen Hautkrebs)	4
2	einfache Exzision	22
3	Quadrantektomie	23
4	B-Plastik	23
5	invertierte T-Plastik	23
6	Mastopexie bei verschiedenen Schnittfiguren	24
7	Tübinger Ultraschalllineal	37
8	Rekrutierung der Studienteilnehmerinnen	42
9	Zusätzliche Drahtmarkierungen	44
10	Tumorstadien bei BEO	49
11	Tumorstadien bei TARP	49
12	Tumorstadien bei NST-Mammakarzinomen	51
13	Tumorstadien bei invasiv-lobulären Mammakarzinomen	51
14	Tumorstadien bei Karzinomen der Tumorbiologie „seltene und Mischtypen“	52
15	Tumorbiologien bei Karzinomen des Stadiums (y)pT1	55
16	Tumorbiologien bei Karzinomen des Stadiums (y)pT2	55
17	Tumorbiologien bei Karzinomen des Stadiums (y)pT3	56
18	Gewicht des Hauptresektats in Abhängigkeit des Tumorstadiums .	74
19	Anzahl der Shavingentnahmen	75
20	OP-Dauer nach OP-Methode	77
21	Hockeyschläger-Sonde und Linear-Sonde	105

Tabellenverzeichnis

1	BI-RADS-Klassifikation	9
2	T-Stadien des Mammakarzinoms	14
3	N-Stadien des Mammakarzinoms nach histopathologischer Aufar- beitung	15
4	M-Stadien des Mammakarzinoms	16
5	Komplexitätsstufen brusterhaltender Operationen	22
6	Anzahl an Operationen und Datensätzen	42
7	Demographische Daten	43
8	zusätzliche Drahtmarkierungen	44
9	Details der operativen Therapie und Neoadjuvanz aller Datensätze (n = 282)	46
10	Operationen mit zusätzlichen OP-Schritten (n = 34)	46
11	Verteilung der Tumorstadien aller Datensätze (n = 282)	47
12	Tumorstadien der jeweiligen OP-Methode	48
13	Tumorstadien der jeweiligen Tumorbiologie	50
14	Verteilung der Tumorbiologien aller Datensätze (n = 282)	52
15	Tumorbiologien der jeweiligen Tumorstadien	54
16	Vorhandensein einer nicht-invasiven Begleitkomponente bei inva- sivem Mammakarzinom (n = 237)	57
17	Beschreibung des Wachstumsmusters aller Datensätze (n = 282)	57
18	Verteilung der Nodalstatus aller Datensätze nach TNM-Klassifikation (n = 251)	58
19	Tumorstadium und -biologie der Fälle nach neoadjuvanter Therapie (n = 32)	59
20	Details der Fälle mit mammographischer Drahtmarkierung (n = 29)	60
21	Details der Fälle mit sonographischer Drahtmarkierung (n = 186)	61
22	R1-Anteil am Hauptresektat (n = 282) und postoperativer R1-Anteil bei Operationen mit (n = 156) und ohne (n = 126) Shavingentnahme	63
23	Wachstumsmuster der R1-Fälle am Hauptresektat (n = 53)	63
24	Ursachen der R1-Fälle am Hauptresektat (n = 53)	64
25	insgesamter R1-Anteil postoperativ (n = 282)	64
26	R1-Anteil in Abhängigkeit der OP-Methode, der Drahtmarkierung und der Präparateradiographie	66

27	R1-Anteil in Abhängigkeit einer Neoadjuvanz	66
28	R1-Anteil in Abhängigkeit des Tumorstadiums	67
29	R1-Anteil in Abhängigkeit der Tumorbiologie	68
30	R1-Anteil in Abhängigkeit des Wachstumsmusters	69
31	Wachstumsmuster der postoperativen R1-Fälle (n = 24)	70
32	Ursachen der postoperativen R1-Fälle (n = 24)	70
33	Verlauf der postoperativen R1-Fälle (n = 24)	71
34	Gewicht des Hauptresektats	73
35	Anzahl der Shavingentnahmen	75
36	Präzision der Shavingentnahmen	76
37	OP-Dauer	77

Gender-Hinweis

Die in der vorliegenden Arbeit verwendeten Personenbezeichnungen beziehen sich gleichermaßen auf männliche, weibliche und diverse Personen. Es wurde stets versucht eine genderneutrale Sprache zu verwenden. In Situationen, in denen dies nicht möglich war, wurde zugunsten einer besseren Lesbarkeit auf das generische Maskulinum zurückgegriffen. Das generische Maskulinum inkludiert dabei ebenso das weibliche Geschlecht sowie diverse Geschlechter. Aufgrund der Geschlechterverteilung der von Brustkrebs betroffenen Personen in dieser Arbeit, wird im Folgenden von „Patientinnen“ gesprochen. Männliche und diverse Patienten sollen dadurch in keiner Weise ausgeschlossen werden. Da es sich bei den Studienteilnehmerinnen ausschließlich um weibliche Personen handelt, wird hierbei nur das weibliche Geschlecht genannt. Gleichermäßen wird im Kontext der MAC-004-Studie von einem männlichen Operateur berichtet, da alle Operationen ausschließlich durch einen männlichen Operateur durchgeführt wurden. Wenn im Rahmen der Erkrankung die Begriffe „Frauen“ und „Männer“ verwendet werden, bezieht sich dies auf das biologische Geschlecht. Bei Wiedergabe von Ergebnissen vorheriger Studien wurde die Wortwahl der jeweiligen Publikationen verwendet.

1 Einleitung

1.1 Entwicklung der Brustdrüse

Als Hautanhangsgebilde ist die Brustdrüse ein Teil der Epidermis. In der embryonalen Entwicklung wachsen Epithelfortsätze in das darunterliegende Bindegewebe. Ursprung hierfür ist das thorakale Paar von Zellansammlungen auf der sogenannten Milchleiste, einer Epidermisleiste, die sich beidseits von der Axilla bis in die Leiste zieht. Während die männliche Brustdrüse im Rahmen der Pubertät lediglich geringfügig an Volumen zunimmt, entwickelt sich die weibliche Brustdrüse unter pubertärem Hormoneinfluss zu einem ausgeprägten Drüsenkörper heran. Den Beginn dieser Entwicklung kennzeichnet die Knospung der Brust (Thelarche). Sie wird circa im zehnten Lebensjahr durch die ovarielle Östrogenausschüttung initiiert. Im Falle einer Schwangerschaft differenzieren sich die Drüsenzellen weiter und ermöglichen so die letztendliche Produktion und Sekretion der Muttermilch nach der Geburt. Entscheidend hierfür ist vor allem das in der Schwangerschaft dominierende Progesteron. Nach der Stillzeit bildet sich die Brustdrüse in gewissem Maße zurück. Im Alter von circa 40 Jahren ist die weibliche Brustdrüse maximal ausgebildet. In den folgenden Jahren setzt die Involution des Drüsengewebes ein. Dabei atrophiert das Drüsenparenchym und wird durch Binde- und Fettgewebe ersetzt.

1.2 Anatomie der Brustdrüse

Die weibliche Brustdrüse umfasst den Drüsenkörper und das umgebende Fettgewebe. Sie liegt ventral der Faszie des Musculus pectoralis major sowie Anteilen der Faszie des Musculus serratus anterior und des Musculus rectus abdominis auf. Diese Muskelfazien bilden somit die dorsale Organbegrenzung der Mamma. Die Cooper-Bänder, Ligamenta suspensoria mammaria, fixieren die Brust an der

Thoraxwand, wodurch sie gegenüber der Fascia pectoralis leicht verschieblich ist. Mittig auf der Brust befindet sich der Mamillen-Areola-Komplex. Dieser beinhaltet den kreisrunden Warzenvorhof (Areola mammae) sowie die Brustwarze (Papilla mammae). Mamille sowie Areola grenzen sich gegenüber der umliegenden Epidermis durch eine stärkere Pigmentierung des Epithels ab.

Die weibliche Brustdrüse gliedert sich in 15-20 Einzeldrüsen, den Lobi glandulae mammae. Jede Einzeldrüse ist durch bindegewebige Septen in Drüsenläppchen, Lobuli glandulae mammae, unterteilt. Ein Lobulus umfasst wiederum mehrere alveoläre Drüsenendstücke, welche als Azinus bezeichnet werden. Die Zellen der Drüsenazini stellen das eigentliche sekretorische Organ dar. Unter Einfluss von Prolaktin sezernieren diese Zellen über apokrinen und merokrinen Weg Milch in die Ausführungsgänge. Alle Ausführungsgänge eines Lobulus bilden einen Ductulus lactiferus. Diese Milchgängchen vereinigen sich mit weiteren Ductuli lactiferi zu insgesamt 12-15 Hauptausführungsgängen. Die dann als Ductus lactiferi bezeichneten Milchgänge ziehen Richtung Mamille und münden jeweils nach einer spindelförmigen Erweiterung im Bereich der Warzenbasis, dem Sinus lactiferus, auf der Brustwarze. Im histologischen Sinne wird ein Ductulus lactiferus mit den darin drainierenden Drüsenazini auch als terminale duktulo-lobuläre Einheit zusammengefasst. Der Drüsenkörper bildet gemeinsam mit dem umgebenden Binde- und Fettgewebe die Mamma.

Die arterielle Blutversorgung der Brustdrüse wird über drei Zuflüsse gesichert. Dabei entspringen die Rami mammarii mediales der Arteria thoracica interna, einem Ast der Arteria subclavia. Die Rami mammarii laterales entstammen der Arteria thoracica lateralis aus der Arteria axillaris. Und weitere Rami mammarii aus den Arteriae intercostales posteriores versorgen die Brustdrüse mit Blut aus der Aorta thoracica. Das venöse Blut fließt über die Vena thoracica interna in die Vena subclavia. Die Vena thoracica lateralis drainiert genauso wie auch der Plexus venosus areolaris in die Vena axillaris und die Venae intercostales führen Blut in die Vena azygos ab.

Die Innervation der Mamma erfolgt hauptsächlich über die Nervi supraclaviculares des Plexus cervicalis sowie über Rami mammarii laterales et mediales,

welche den Interkostalnerven entstammen.

Der überwiegende Anteil der Lymphflüssigkeit wird von der Mamma ausgehend in Richtung Axilla drainiert. Dabei fließt die Lymphflüssigkeit über Nodi lymphatici pectorales et interpectoriales zu den Nodi lymphatici axillares centrales et apicales und von dort in Richtung der Nodi lymphatici infraclaviculares. Ein weitaus kleinerer Anteil der Lymphflüssigkeit wird über die Nodi lymphatici intercostales, Nodi lymphatici mediastinales posteriores und Nodi lymphatici supraclaviculares abgeleitet.

Klinisch wird die Brustdrüse häufig in Quadranten eingeteilt. Dazu wird bei frontaler Betrachtung eine horizontale und eine vertikale gedankliche Linie durch die Mamille gezogen. So entstehen vier Bereiche (Quadranten), die mit oben innen, unten innen, oben außen und unten außen bezeichnet werden.

1.3 Das Mammakarzinom

1.3.1 Epidemiologie

Mit einer altersstandardisierten Inzidenz von 47,8 pro 100.000 Frauen ist das Mammakarzinom weltweit der häufigste maligne Tumor bei Frauen (Allahqoli et al., 2022; Smolarz et al., 2022). Dabei hat die globale Neuerkrankungsrate in den letzten Jahren stetig zugenommen, was unter anderem auf die Verbesserungen der Diagnostik und eine damit verbundene Verbesserung der Früherkennung zurückzuführen ist (Youlten et al., 2012). Betrachtet man die Situation in Deutschland, lag 2022 laut Zentrum für Krebsregisterdaten des Robert-Koch-Instituts die Inzidenz des Mammakarzinoms für Frauen bei 117,5 Neuerkrankungen pro 100.000 bei Frauen. Statistisch gesehen erhält also eine von acht Frauen im Laufe ihres Lebens die Diagnose Brustkrebs. Ein Sechstel dieser Frauen ist zum Zeitpunkt der Erstdiagnose jünger als 50 Jahre alt. Männer sind mit einer Inzidenz von einer Neuerkrankung pro 100.000 Einwohner betroffen. Dies entspricht in etwa einem Prozent aller neu diagnostizierten Mammakarzinome. Die deutschlandweite Inzi-

denz zeigt in den letzten Jahren einen Abwärtstrend, nachdem sie nach der Einführung des Brustkrebsscreenings zunächst stark anstieg (Katalinic et al., 2020). (Zentrum für Krebsregisterdaten Robert Koch Institut, 2022) (vgl. Abbildung 1)

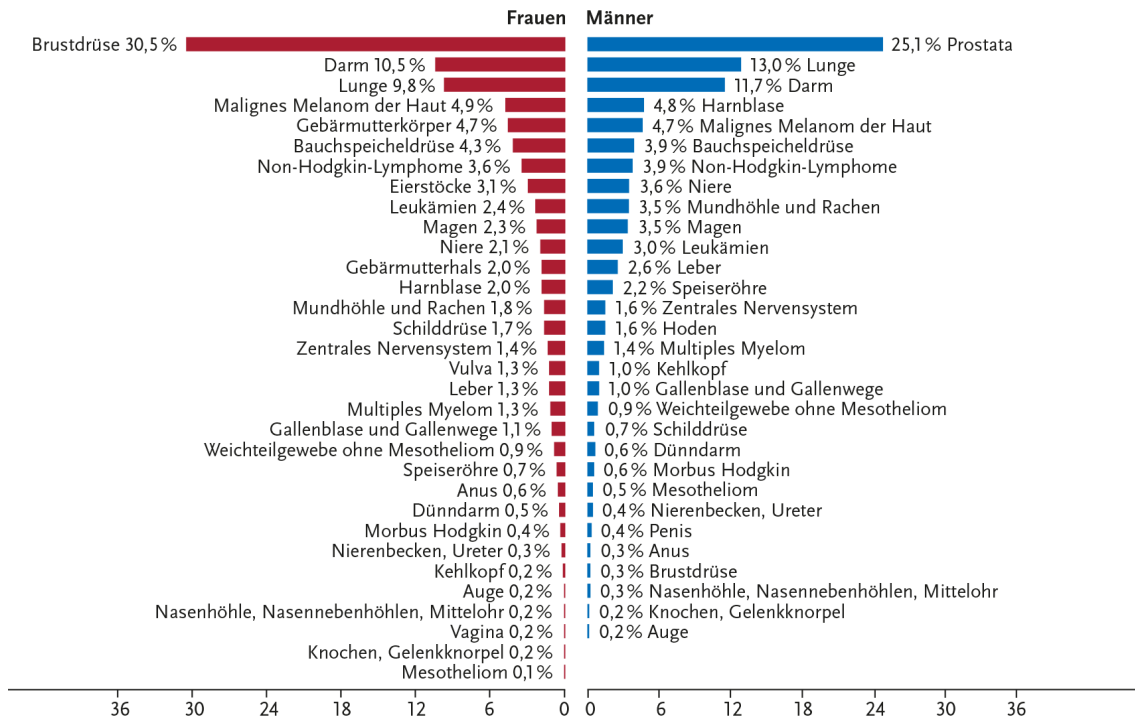


Abbildung 1: Prozentualer Anteil der Inzidenzen der häufigsten Tumorlokalisationen in Deutschland 2020 (ohne nicht-melanotischen Hautkrebs) (Zentrum für Krebsregisterdaten Robert Koch Institut, 2020)

1.3.2 Risikofaktoren

Die genaue Ätiologie des Mammakarzinoms ist derzeit noch unbekannt. Jedoch existiert eine Reihe von Faktoren, die das Risiko der Entstehung eines Mammakarzinoms erhöhen. Diese Risikofaktoren lassen sich in unbeeinflussbare und beeinflussbare Faktoren unterteilen.

Unbeeinflussbare Risikofaktoren

Zu den unbeeinflussbaren Risikofaktoren zählen hormonelle Einflüsse, wie eine frühe Menarche und späte Menopause, was letztendlich einen langen hormonell

aktiven Zeitraum bedeutet. Frauen ohne Schwangerschaft, mit später erster Geburt oder ohne bzw. mit kurzer Stillzeit haben ebenfalls ein erhöhtes Karzinomrisiko. Hinzu kommen genetische bzw. erbliche Veränderungen. In den vergangenen Jahren wurden immer mehr Gene identifiziert, die das Brustkrebsrisiko erhöhen. Das bekannteste Beispiel für Hochrisikomutationen stellen die BRCA1- und BRCA2-Mutationen dar. Frauen mit einer BRCA1- oder BRCA2-Mutation haben ein durchschnittliches Risiko von 60 % an Brustkrebs zu erkranken (Deutsche Krebsgesellschaft e.V., Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V., 2021). Hinweise auf genetische Mutationen finden sich insbesondere bei vermehrtem Auftreten von Brust- oder Eierstockkrebs in der Familienanamnese. Weitere unbeeinflussbare Risikofaktoren sind ein hohes Alter, eine hohe Dichte des Brustgewebes, Brustkrebs in der Vorgeschichte oder verschiedene Vorläuferläsionen des Brustgewebes, eine vorangegangene Strahlentherapie der Brust, Diabetes mellitus Typ 2, Kinderlosigkeit, bzw. wenige Geburten oder auch eine späte erste Geburt. (Deutsches Krebsforschungszentrum, 2022)

Beeinflussbare Risikofaktoren

Beeinflussbare Risikofaktoren hingegen sind Alkoholkonsum und Rauchen, Bewegungsmangel, ungesunde Ernährung und Adipositas, insbesondere nach der Menopause, keine oder lediglich kurze Stillperioden und eine postmenopausale Hormonersatztherapie. Die Verwendung hormoneller Verhütungsmittel erhöht das langfristige Risiko der Brustkrebsentstehung lediglich geringfügig (Deutsches Krebsforschungszentrum, 2022).

1.3.3 Früherkennung

Die Früherkennung hat das Ziel, Brustkrebs in einem möglichst frühen Stadium zu entdecken. Es handelt sich hierbei folglich um eine sekundärpräventive Maßnahme. Dies ermöglicht eine schonendere Therapie und bewirkt eine Verbesserung von Lebensqualität und Heilungschancen.

Durch Gynäkologen erhalten Frauen ein ausführliches Anamnese- und Aufklärungsgespräch zur Einschätzung des individuellen Brustkrebsrisikos. Ab einem Alter von 30 Jahren haben Frauen Anspruch auf eine jährliche klinische Brustuntersuchung durch eine Gynäkologin bzw. einen Gynäkologen. Diese umfasst die Inspektion und Palpation der Brust sowie die Beurteilung der Lymphabflusswege. Zwischen 50 und 75 Jahren werden Frauen alle zwei Jahre zum Mammographie-Screening eingeladen. Dabei wird eine Mammographie, d.h. ein spezielles Röntgenbild der Brustdrüse, angefertigt, um symptomfreie Mammakarzinome oder deren Vorstufen zu erkennen. Die klassische Mammographie kann dabei durch die Tomographie, eine digitale dreidimensionale Rekonstruktion aus den zweidimensionalen Mammographiedaten, oder die Sonographie ergänzt werden, da die Sensitivität der Mammographie bei beispielsweise dichtem Brustgewebe vermindert ist (Deutsche Krebsgesellschaft e.V., Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V., 2021). Dieses Screening-Programm unterliegt einigen Standards, wie zum Beispiel der Befundung aller Mammographien durch zwei unabhängige, geschulte Ärzte, wodurch eine hohe Sicherheit der Früherkennung gewährleistet wird. Statistisch gesehen erhalten so von 1000 Frauen, die am Mammographie-Screenings teilnehmen, sechs Frauen die Diagnose Brustkrebs (Kooperationsgemeinschaft Mammographie GbR, 2023).

Frauen mit erhöhtem Brustkrebsrisiko aufgrund einer familiären Vorbelastung wird bereits in jüngeren Jahren eine intensivierte Früherkennung angeboten. Dabei kommt neben der Mammographie und Tastuntersuchung der Brust auch die Mamma-Sonographie und die Magnetresonanztomographie (MRT) zum Einsatz. Zusätzlich zum intensivierten Screening sollte Frauen mit einem familiären Hochrisiko für Brust- und Eierstockkrebs außerdem auch eine genetische Testung angeboten werden. (Deutsche Krebsgesellschaft e.V., Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V., 2021; Deutsches Krebsforschungszentrum, 2023; Starker et al., 2017)

1.3.4 Klinik/Symptome

Im Frühstadium der Erkrankung präsentieren sich die Betroffenen oftmals symptomlos. Zudem wird seit der Einführung des deutschlandweiten Brustkrebscreening-

Programms 2009 ein noch größerer Anteil der Mammakarzinome im Frühstadium oder sogar in Form von nicht-invasiven Vorstufen diagnostiziert. Dies erhöht den Anteil an symptomfreien Patientinnen.

Das Leitsymptom des Mammakarzinoms ist ein derber palpabler Knoten in der Brust oder dem Lymphabflussgebiet der Brust. Dieser ist typischerweise unscharf begrenzt, eventuell druckempfindlich und gegenüber dem umliegenden Gewebe nicht verschieblich. Die häufigste Lokalisation eines Mammakarzinoms stellt der obere, äußere Quadrant der Brustdrüse dar, da sich dort das größte Drüsenvolumen befindet. In etwa 55 % aller Mammakarzinome entstehen in diesem Bereich der Brust. Weitere mögliche Symptome sind Hauteinziehungen oder Vorwölbungen, eine permanente Hautrötung, entzündliche Veränderungen der Haut oder eine Orangenhaut (Peau d'orange). Des Weiteren werden auch Veränderungen der Mamille, wie beispielsweise eine Mamillenretraktion, eine Entzündung oder auch pathologische Sekretion aus der Mamille als schwer malignomverdächtig eingestuft. Größenveränderungen der gesamten Brust und eine damit verbundene Asymmetrie im Vergleich zur Gegenseite können ebenfalls ein Anzeichen auf Brustkrebs sein. Bei fortgeschrittener lokaler Ausdehnung können zusätzlich Exulzerationen, also geschwürartige Veränderungen, entstehen. Durch fortschreitende Infiltration der Haut kann ebenfalls der sogenannte „Cancer en cuirasse“ oder auch „Panzerkrebs“ auftreten. Dabei entstehen durch Hautmetastasen konfluierende Knötchen im Bereich des Thorax und Abdomen, was laut Namensgeber Alfred Velpeau an einen mittelalterlichen Brustpanzer erinnert (Culver et al., 2019).

Ist die Erkrankung bereits weiter fortgeschritten, können neben oben genannten lokalen Symptomen eine Vielzahl weiterer Auffälligkeiten auftreten. Grund hierfür sind dann oftmals Metastasen, da das Mammakarzinom bereits früh auf lymphogenem und hämatogenem Wege streuen kann. Fernmetastasen finden sich hierbei meist in Knochen, Lunge, und Leber.

1.3.5 Diagnostik

Zur Basisdiagnostik des Mammakarzinoms zählen die ausführliche Anamnese, die klinische Untersuchung der Brust inklusive der Lymphabflusswege, die Mammographie und der Ultraschall. Wird in der klinischen Brustuntersuchung ein auffälliger (Tast-)Befund erhoben, wird dieser zunächst mittels Sonografie und ab dem 40. Lebensjahr oder bei hochgradigem Karzinomverdacht mittels Mammographie weiter abgeklärt. In der Mammographie stellen sich Mammakarzinome typischerweise als unscharf begrenzte Verdichtung (Verschattung) dar, während das DCIS, eine nicht-invasive Vorstufe des invasiven Brustkrebs, oft in Form von kleinen Kalkablagerungen (Mikrokalk) im Bereich des Tumors sichtbar ist. Teils sind auch Ausläufer des Tumors zu sehen, was als Spikulierung bezeichnet wird. Sonographisch imponieren Mammakarzinome klassischerweise als irregulär geformte, unscharf begrenzte Herdbefunde, die im Zentrum dunkel (echoarm) erscheinen. Auch sonographisch kann eine Spikulierung sichtbar sein. Außerdem kann eine verstärkte Durchblutung und reduzierte Komprimierbarkeit sowie Verschieblichkeit auffallen. Jeder in der Bildgebung auffällige Herdbefund kann dann z.B. anhand der BI-RADS-Klassifikation (Breast Imaging Reporting and Data System) eingeteilt werden (vgl. Tabelle 1). Diese Klassifikation erlaubt eine Vorhersage der Malignomwahrscheinlichkeit. Details der BI-RADS-Klassifikation können Tabelle 1 entnommen werden. Dieser Risikostratifizierung folgend, wird bei Herdbefunden der Kategorie BI-RADS 4-5 eine bioptische Sicherung mittels Stanzbiopsie oder Vakuumbiopsie, in Ausnahmefällen auch mittels offener Exzisionsbiopsie, durchgeführt. Dabei wird unter lokaler Betäubung sonographisch oder mammographisch gesteuert eine spezielle Nadel in den Tumor eingeführt, mit der entweder eine kleine Gewebeprobe ausgestanzt (Stanzbiopsie) oder unter Sog Gewebe gewonnen wird (Vakuumbiopsie). Das heißt, jeder Malignomverdacht, der durch bereits genannte diagnostische Verfahren nicht sicher ausgeschlossen werden kann, muss durch eine Biopsie abgeklärt werden. Ist eine bioptische Sicherung nicht möglich oder bringt ebenfalls keine Klarheit über die Diagnose oder Ausdehnung des Karzinoms, kann eine Magnetresonanztomographie mit Kontrastmittel (KM-MRT) oder eine Kontrastmittel-Mammographie in Erwägung gezogen werden. Bei pathologischer Mamillensekretion steht außerdem noch die Galaktographie zur Verfügung. Dabei wird über eine Sonde Kontrastmittel in den betroffenen Milchgang injiziert. In der daraufhin durchgeführten Mammographie kann das Milchgangsystem besser beurteilt werden. (Deutsche Krebsgesellschaft e.V., Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V., 2021)

Tabelle 1: BI-RADS-Klassifikation (D'Orsi et al., 2014)

Kategorie	Einschätzung	Malignitäts-wahrschein-lichkeit
Kategorie 0	Unvollständig - zusätzliche bildgebende Diagnostik und/oder vorherige Mammographie zum Vergleich	Keine Angabe
Kategorie 1	Negativ	0 %
Kategorie 2	Benigne	0 %
Kategorie 3	Wahrscheinlich benigne	≤ 2 %
Kategorie 4	Suspekt Kategorie 4A: geringer Malignitätsverdacht Kategorie 4B: moderater Malignitätsverdacht Kategorie 4C: hoher Malignitätsverdacht	 >2 bis ≤ 10 % >10 bis ≤ 50 % >50 bis <95 %
Kategorie 5	Hochsuspekt für Malignität	≥ 95 %
Kategorie 6	Bioptisch gesichertes Mammakarzinom	100 %

1.3.6 Histologische Klassifikation

Die histologische Klassifikation erfolgt sowohl anhand präoperativ entnommener Biopsien, als auch an den Operationspräparaten selbst. Es werden nicht-invasive Vorstufen vom eigentlichen invasiven Mammakarzinom unterschieden.

DCIS/ Nicht-invasive Tumore

Die nicht-invasiven Tumore bestehen zwar ebenfalls aus entarteten Zellen, wachsen jedoch, wie der Name bereits verrät, nicht in benachbarte Strukturen ein. Die Relevanteste dieser Vorläuferläsionen stellt das duktales Karzinoma in situ (DCIS) dar. Es macht 20-25 % aller neu-diagnostizierten Mammakarzinome aus (Kerlikowske, 2010). Zudem entwickelt sich ohne Therapie aus bis zu 50 % der duktales in-situ-Karzinome ein invasives Mammakarzinom (Jones, 2006; Sanders et al., 2005). Histologisch zeigt sich eine intakte Basalmembran, die hierbei noch als Barriere zwischen Tumor und umliegendem gesunden Gewebe besteht. Dies er-

klärt auch, weshalb bei einem nicht-invasiven Karzinom keine Lymphknoten- und Fernmetastasen vorliegen können. Die maximale Ausdehnung ist auf das betroffene Organ, die Brustdrüse, begrenzt. Wurde die Organgrenze mitentfernt, ist eine vollständige Entfernung der Läsion garantiert. Nach der Entnahme von Biopsien, sowie nach operativer Resektion der Läsion, erfolgt eine histologische Aufarbeitung und Klassifizierung anhand eines WHO-Graduierungsschemas. Dies ermöglicht eine Einschätzung des Risikos für eine Progression sowie ein Rezidiv und damit auch eine Entscheidung über die Therapieempfehlung. Die Testung anderer prädiktiver Faktoren wie z.B. der Hormonrezeptorstatus wird nicht standardmäßig durchgeführt. (Deutsche Krebsgesellschaft e.V., Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V., 2021)

Extensiv intraduktale Komponente

Die beiden Entitäten „invasives Mammakarzinom“ und „DCIS“ liegen nicht immer einzeln, sondern häufig auch in Kombination miteinander vor. Die Erklärung hierfür steckt in der möglichen Progression eines DCIS zum invasiven Mammakarzinom. Ein Begriff der in diesem Zusammenhang an Bedeutung gewinnt, ist die „extensiv intraduktale Komponente (EIC)“. Zwar ist dieser Begriff in der Literatur bisher noch nicht einheitlich definiert, es konnte jedoch gezeigt werden, dass die Lokalrezidivrate erhöht ist, wenn das DCIS in einer Dimension mindestens das Doppelte des Ausmaßes des invasiven Karzinoms misst. Dies zeigt sich in einer Erhöhung des Risikos, dass innerhalb von fünf Jahren ein Rezidiv auftritt, von 4,4 % auf 14,8 % bei vorliegender EIC. (Sinn et al., 1998)

Invasives Mammakarzinom

Tumorbiologie Das invasive Mammakarzinom kann der aktuellen WHO-Klassifikation entsprechend in diverse histologische Typen unterteilt werden. Der häufigste Typ mit 50 - 80 % aller Mammakarzinome ist das NST-Mammakarzinom, was für „non-special type“ steht und bedeutet, dass die Tumorzellen aus den Milchgängen wachsen. Das zweithäufigste Karzinom stellt das invasiv-lobuläre Mammakarzi-

nom dar (5 - 15 %), bei dem die Tumorzellen aus den Milchläppchen entspringen. Das invasiv-lobuläre Karzinom gehört zu den speziellen Mammakarzinomen.

Weitere spezielle, aber deutlich seltenere Brustkrebstypen sind invasive Karzinome vom tubulären, cribriformen, muzinösen, papillären oder metaplastischen Typ.

In der vorliegenden MAC-004-Studie werden diese speziellen Brustkrebstypen mit Ausnahme des invasiv-lobulären Karzinoms daher mit den ebenfalls seltenen gemischten Mammakarzinomen zu einer Gruppe („seltene und Mischtypen“) zusammengefasst. (Lebeau, 2021; Weigelt et al., 2010)

Grading Neben dieser Unterscheidung in genannte histologische Tumortypen werden invasive Mammakarzinome ebenfalls nach Entartungsgrad der Tumorzellen graduiert, was einen Surrogatparameter für die Geschwindigkeit des Tumorstwachstums bzw. für die Teilungsrate der Tumorzellen darstellt. Dieses Grading erfolgt standardisiert nach Elston und Ellis. Die Beurteilung verschiedener Kriterien erlaubt letztendlich die Graduierung in G1 bis G3 (G1 = gut differenziert/ geringer Malignitätsgrad bis G3 = schlecht differenziert/ hoher Malignitätsgrad). (Deutsche Krebsgesellschaft e.V., Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V., 2021)

Hormonrezeptoren Standardmäßig wird der Östrogen-, Progesteron- und bei invasiven Mammakarzinomen auch der HER2-Status ermittelt. Es handelt sich hierbei um Hormonrezeptoren und den human epidermal growth factor receptor 2 (HER2), einen Rezeptor für Wachstumsfaktoren, welche Einfluss auf das Tumorstwachstum haben. Der Nachweis erfolgt durch Anfärbung der Rezeptoren (Immunhistochemie) oder durch den Nachweis von Veränderungen in der DNA (Zytogenetik). (Deutsche Krebsgesellschaft e.V., Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V., 2021)

Ki-67 Mittels Immunhistochemie kann anhand des Nachweises des Ki-67-Proteins der Proliferationsindex des Tumors bestimmt werden. Das Vorhandensein des Proteins Ki-67 ist dabei ein Indikator für stattfindende Zellteilung und somit für die Wachstumsgeschwindigkeit des Tumors. Liegt der Anteil der Ki-67-exprimierenden Zellen bei $\geq 25\%$, muss von einem erhöhten Risiko ausgegangen werden. (Deutsche Krebsgesellschaft e.V., Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V., 2021)

Die Zusammenschau des Östrogenrezeptor-, Progesteronrezeptor- und HER2-Status sowie des Ki-67-Proliferationsindex ermöglicht eine weitere Einteilung des Karzinoms in die sogenannten intrinsischen Subtypen. Anhand der intrinsischen Subtypen lassen sich bestimmte Therapieempfehlungen ableiten. Zentral ist hier die Frage der Notwendigkeit einer adjuvanten Chemotherapie. Multigentests kommen nicht standardmäßig zum Einsatz und dienen in bestimmten Situationen ebenfalls der Risikoeinschätzung, um eine noch personalisiertere Therapie zu ermöglichen. (Deutsche Krebsgesellschaft e.V., Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V., 2021)

1.3.7 TNM-Klassifikation

Karzinome sowohl der weiblichen als auch der männlichen Brustdrüse werden der TNM-Klassifikation folgend eingeteilt. Das T-Stadium beschreibt die Größe des Primärtumors. Dabei wird bei multiplen simultanen Herden das höchste T-Stadium angegeben. Simultane bilaterale Mammakarzinome werden getrennt kategorisiert. Die Angabe des N-Stadiums liefert Informationen über die Infiltration von Lymphknoten des zugehörigen Lymphabflussgebiets. Und die M-Kategorisierung gibt an, ob der Primärtumor bereits Fernmetastasen gebildet hat. (vgl. Tabellen 2 bis 4)

Beim Stadium T0 gibt es keinen Anhalt für vitales Tumorgewebe. Das Stadium Tis beschreibt ein Carcinoma in situ, also eine Vorstufe des invasiven Karzinoms. Da in dieser Studie nur das DCIS als Vorläuferläsion eingeschlossen wur-

de, kann „Tis“ im Folgenden mit „DCIS“ gleichgesetzt werden. Ein Karzinom im Stadium T1 hat einen maximalen Durchmesser von 20 mm. Ein T2-Mammakarzinom besitzt eine maximale Größe von > 20 mm und höchstens 50 mm. Im Stadium T3 misst der maximale Durchmesser des Karzinoms mehr als 50 mm. Das Stadium T4 beschreibt eine Infiltration des Karzinoms in angrenzendes Gewebe bzw. Organe, mit Ausnahme des Pectoralismuskels, und wird nicht mehr zum lokal-begrenzten Karzinom gezählt.

Ergänzt werden kann das TNM-Stadium durch Angabe einer möglichen Invasion von Lymphgefäßen (L) und Venen (V) oder einer perineuralen Invasion (Pn).

Die Daten der MAC-004-Studie beruhen auf den postoperativen pathologischen Untersuchungen, weshalb die T-Stadien jeweils um das Präfix „p“ ergänzt werden. Im Falle einer neoadjuvanten systemischen Therapie - also einer systemischen Therapie vor der Operation wie z.B. einer Chemotherapie - wird zusätzlich ein „y“ ergänzt.

Nach der chirurgischen Entfernung des Tumors wird die „Tumorformel“ durch den Resektionsstatus ergänzt. Dieser Resektionsstatus wird als R0, für vollständige Resektion im Gesunden (in sano), R1, für das mikroskopisch sichtbare Heranreichen des Tumors an den Schnitttrand und damit den Verbleib von mikroskopischen Tumoranteilen im Situs, und R2, für den Verbleib makroskopisch sichtbarer Tumoranteile in der Brust oder im Lymphabflussbereich, definiert.

1.3.8 Multifokalität und Multizentrität

Die Begriffe Multifokalität und Multizentrität beschreiben das Wachstumsmuster mancher Tumore. Dabei sind diese Begriffe zum aktuellen Zeitpunkt international nicht einheitlich definiert. Die aktuelle S3-Leitlinie der DKG und DGGG empfiehlt folgende Definitionen:

Tabelle 2: T-Stadien des Mammakarzinoms (Deutsche Krebsgesellschaft e.V., Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V., 2021)

Stadium		Erläuterung
TX		Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0		Kein Anhalt für Primärtumor
Tis		Carcinoma in situ
T1		Tumor maximal 2 cm im größten Durchmesser
	T1mi	Mikroinvasion 0,1 cm oder weniger im größten Durchmesser
	T1a	größer 0,1 cm bis maximal 0,5 cm im größten Durchmesser
	T1b	größer 0,5 cm bis maximal 1 cm im größten Durchmesser
	T1c	größer 1 cm bis maximal 2 cm im größten Durchmesser
T2		Tumor größer als 2 cm bis maximal 5 cm im größten Durchmesser
T3		Tumor größer als 5 cm im größten Durchmesser
T4		Tumor jeder Größe mit direkter Ausdehnung auf Brustwand oder Haut, soweit unter T4a–T4d beschrieben
	T4a	Ausdehnung auf Brustwand (Rippen, Interkostalmuskulatur, vorderer Serratusmuskel, jedoch nicht die Pektoralismuskulatur)
	T4b	Ödem (einschließlich „peau d’orange“) oder Ulzeration der Brusthaut oder Satellitenknötchen der Haut der gleichen Brust
	T4c	Kriterien 4a und 4b
	T4d	Entzündliches (inflammatorisches) Karzinom

Multifokalität beschreibt ein Wachstum makroskopisch erkennbarer, getrennter Tumorherde innerhalb eines Brustquadranten bzw. das Wachstum zweier Herde mit einem Abstand von weniger als 4 cm. Dieses Muster tritt sowohl beim invasiven Mammakarzinom als auch beim DCIS auf und wird dann als „skip lesions“ bezeichnet. Solche skip lesions bergen die Gefahr eines mikroskopisch ausreichend weiten Randabstands bei der primären Resektion mit gleichzeitigem Verbleib von Tumorgewebe in der Brust, wenn der Abstand zwischen den Tumorherden größer ist als der Abstand vom resezierten Herd zum Schnitttrand. Es konnte gezeigt werden, dass 82 % der skip-lesions einen Abstand zwischen 0 und 5 mm aufweisen, während 8 % multifokaler DCIS-Herde mehr als 10 mm voneinander entfernt liegen (Faverly et al., 1994).

Tabelle 3: N-Stadien des Mammakarzinoms nach histopathologischer Aufarbeitung (Deutsche Krebsgesellschaft e.V., Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V., 2021)

Stadium		Erläuterung
pN1		Mikrometastasen; Metastase(n) in 1-3 ipsilateralen Lymphknoten und/oder mikroskopische Metastasen in Sentinel-Lymphknoten entlang der ipsilateralen A. mammaria interna (nicht klinisch erkennbar)
	pN1mi	Mikrometastase(n) (> 0,2 mm und/oder mehr als 200 Tumorzellen, aber nicht größer als 0,2 cm)
	pN1a	1-3 axilläre Lymphknotenmetastase(n), mindestens eine > 2 mm
	pN1b	Lymphknoten entlang der A. mammaria interna mit mikroskopischer(en) Metastase(n)
	pN1c	Metastasen in 1-3 axillären Lymphknoten und Lymphknoten entlang der A. mammaria interna
pN2		Metastase(n) in 4-9 ipsilateralen axillären Lymphknoten oder in klinisch erkennbaren Lymphknoten entlang der A. mammaria interna ohne axilläre Lymphknotenmetastasen
	pN2a	Metastasen in 4-9 axillären Lymphknoten, darunter mindestens eine > 2 mm
	pN2b	Metastasen in klinisch erkennbaren Lymphknoten entlang der A. mammaria interna ohne axilläre Lymphknotenmetastasen
pN3		Metastasen wie nachfolgend beschrieben:
	pN3a	Metastase(n) in ≥ 10 ipsilateralen axillären Lymphknoten (wenigstens eine > 2 mm) oder in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten
	pN3b	Metastase(n) in klinisch erkennbaren Lymphknoten entlang der A. mammaria interna mit mindestens einer axillären Lymphknotenmetastase oder Lymphknotenmetastasen in mehr als 3 axillären Lymphknoten und in Lymphknoten entlang der A. mammaria interna, nachgewiesen durch Untersuchung des/der Sentinellymphknoten(s), aber nicht klinisch erkennbar
	pN3c	Metastase(n) in ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten

In Abgrenzung zu obiger Definition bezeichnet der Begriff Multizentrität die gleichzeitige Entstehung getrennter Karzinomherde in mehr als einem Qua-

Tabelle 4: M-Stadien des Mammakarzinoms (Deutsche Krebsgesellschaft e.V., Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V., 2021)

Stadium	Erläuterung
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

dranten bzw. mit einem Abstand von mehr als 4 cm. Multizentrisches Wachstum kann daher in Abhängigkeit der Brustgröße eine Kontraindikation für die brusterhaltende Operation darstellen, wenn beispielsweise 2 Quadranten bei kleiner Brust entfernt werden müssten und dadurch ein schlechtes ästhetisches Ergebnis zu erwarten ist. (Deutsche Krebsgesellschaft e.V., Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V., 2021)

1.3.9 Therapie

Geschichte der Therapie

Eine erste medizinische Erwähnung von Brustkrebs findet sich um 2600 v.Chr. Nach ersten pharmakologischen Therapieansätzen in Kombination mit Aderlässen durch Galen nahm ab dem 18. Jahrhundert der Stellenwert der Chirurgie zu. Dabei erfolgte zunächst die Entfernung der gesamten Brust. In den darauffolgenden Jahren entstand ebenfalls das Vorgehen der Lymphknotenentfernung. 1882 erzielte der Amerikaner William Stewart Halsted durch seine radikale Mastektomie 3-Jahres-Überlebensraten von rund 40 %. Dabei entfernte er neben der Brustdrüse mit Haut und umliegendem Bindegewebe auch die Brustmuskeln und Lymphknoten der Axilla und entlang der Vena axillaris. Nach der Entdeckung der Röntgenstrahlung 1895 begannen die ersten Versuche einer Strahlentherapie. Im Jahr 1948 publizierte David H. Patey die Ergebnisse seiner Operationstechnik in Zusammenarbeit mit Geoffrey Keynes und Robert McWhirter und konnte so belegen, dass eine modifiziert-radikale Mastektomie ohne die Resektion der Brustmuskeln die gleiche Überlebensrate zeigt, wie die radikale Mastektomie von Halsted. Damit legten sie den Grundstein für die Reduzierung der Radikalität in der Brustchirurgie. Nach der Entwicklung von Senfgas im Rahmen des ersten Weltkriegs wur-

de mit der Chemotherapie eine dritte Säule der Brustkrebstherapie geschaffen. Die nächste Errungenschaft machten Fisher und Veronesi in den 1960er Jahren. Sie konnten zeigen, dass eine brusterhaltende Therapie, als Kombination aus einer brusterhaltenden Operation mit Entfernung der axillären Lymphknoten und einer postoperativen Bestrahlung, der bisherigen modifiziert-radikalen Mastektomie ebenbürtig ist (Fisher et al., 2002; Veronesi et al., 2002). Zuletzt wurde 1977 von Ramon M. Cabanas die Technik der Sentinel-Lymphknoten-Biopsie (SLNB) vorgestellt. Dabei wird der Lymphknoten, den die Lymphflüssigkeit aus dem Tumor zuerst erreicht, markiert und gezielt entfernt, da laut Cabanas dies auch der wahrscheinlichste Ort einer lymphogenen Metastasierung sei (Cabanas, 1977). Diese Entwicklung ermöglichte einen weiteren Schritt in eine Richtung reduzierter Radikalität. (Hoffritz, 2011; Karavalaki, 2005; Lorenz, 2003; Mandell, 2005)

Die folgenden Ausführungen zur Therapie des Mammakarzinoms beziehen sich auf das lokoregional begrenzte, primäre Mammakarzinom. Im Falle des Auftretens von Fernmetastasen gelten andere Therapiegrundsätze, bei denen die chirurgische Therapiesäule in den Hintergrund rückt. Aufgrund der fehlenden Relevanz dieser fortgeschrittenen Stadien des Mammakarzinoms für die MAC-004-Studie werden die Therapieempfehlungen für metastasierte Mammakarzinome nicht weiter erläutert.

Strahlentherapie

Ein essenzieller Bestandteil einer brusterhaltenden Therapie (BET) ist die Strahlentherapie. Sie folgt einer chirurgischen Tumorentfernung. In diversen Studien und Metaanalysen konnte gezeigt werden, dass die postoperative Strahlentherapie eine signifikante Reduzierung der Lokalrezidivrate, also der Rate des Wiederauftretens der Erkrankung am selben Ort, und damit eine signifikante Verbesserung der 10-Jahres-Überlebensrate bewirkt (Clarke et al., 2005; Darby et al., 2011). Daher sollte nach brusterhaltender Operation eine Strahlentherapie erfolgen. Diese Bestrahlung umfasst zumeist die gesamte betroffene Brust sowie bei Lymphknotenbefall die regionalen Lymphabflussgebiete. (Deutsche Krebsgesellschaft e.V., Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V., 2021)

Die Entscheidung für oder gegen eine Bestrahlung bei der Therapie des reinen DCIS wird individuell nach jeweiligem Risikoprofil getroffen. Die Bestrahlung kann die Lokalrezidivrate um bis zu 50 % senken. Bei niedrigem Risiko eines Lokalrezidivs liefert die Bestrahlung lediglich einen geringen Benefit. (Deutsche Krebsgesellschaft e.V., Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V., 2021)

Systemische Therapie

Unter dem Begriff der systemischen Therapie werden drei unterschiedliche medikamentöse Therapieformen zusammengefasst. Diese drei Therapieformen sind die endokrine Therapie, die Chemotherapie und die Therapie mit Antikörpern. Die Wahl der passenden systemischen Therapie ist abhängig von diversen Faktoren wie Tumorgröße, Lymphknotenstatus, Grading, Hormonrezeptorstatus und weiteren Faktoren. Die systemische Therapie kann entweder vor der Operation (neoadjuvant) oder nach der chirurgischen Tumorentfernung (adjuvant) erfolgen. Genauer zur neoadjuvanten systemischen Therapie in Abschnitt 1.3.9. (Deutsche Krebsgesellschaft e.V., Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V., 2021)

Endokrine Therapie Bei einer endokrinen Therapie werden Medikamente verabreicht, die über den hormonellen Weg das Wachstum im Körper verbliebener Tumorzellen hemmen. Daraus schließend ist die Voraussetzung für die Wirksamkeit der Therapie die Expression von Östrogen- und Progesteronrezeptoren (ER und PgR). Jede Patientin mit ER- und/oder PgR-positivem invasivem Mammakarzinom sollte demzufolge eine endokrine Therapie erhalten. Typischerweise kommen im Rahmen der endokrinen Therapie Tamoxifen und/oder Aromatase-Hemmer zum Einsatz. Eine weitere Methode wäre die Hemmung der ovariellen Hormonsynthese. Dies kann entweder medikamentös über sogenannte GnRH-Analoga oder operativ über eine beidseitige Entfernung der Eierstöcke erfolgen. Entscheidend für die Auswahl der letztendlichen Therapie ist hierbei der Menopausenstatus der erkrankten Person. Die endokrine Therapie sollte möglichst über fünf Jahre durchgeführt werden. Nach diesen fünf Jahren erfolgt dann eine

Reevaluation und eventuell die Indikation zur Weiterführung der Therapie. (Deutsche Krebsgesellschaft e.V., Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V., 2021)

Bei einem DCIS, d.h. lokal begrenztem Tumorwachstum, kann zur Lokalrezidivprophylaxe eine endokrine Therapie in reduzierter Dosis erfolgen (Morrow, 2012; Stuart et al., 2015).

Chemotherapie Die Indikationen zur Chemotherapie sind aufgrund der erheblichen Nebenwirkungen individuell nach Berücksichtigung diverser Faktoren festgelegt. Eine Chemotherapie erhalten Betroffene mit invasivem Mammakarzinom, deren Tumor HER2 exprimiert, keine der oben genannten Hormonrezeptoren exprimiert oder deren Tumor Hormonrezeptoren exprimiert und eine hohe Wachstumsrate aufweist. Die Indikation zur Chemotherapie wird kritisch gestellt, da mögliche Nebenwirkungen einer Chemotherapie toleriert werden müssen. Bislang kommen bei einer Chemotherapie meist Taxane und Anthrazykline zum Einsatz. (Deutsche Krebsgesellschaft e.V., Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V., 2021)

Antikörpertherapie Die Antikörpertherapie bezeichnet die Therapie mit monoklonalen Antikörpern. Im Falle von Trastuzumab, dem am häufigsten eingesetzten Antikörper, binden die verabreichten Antikörper an den humanen epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor (HER2) und verhindern die Aktivierung des Rezeptors, bewirken den vermehrten Abbau des Rezeptors und vermitteln die Abtötung der Zelle durch Abwehrzellen. Die Überexprimierung von HER2, also das übermäßige Vorhandensein von HER2 auf den Tumorzellen, stellt die Voraussetzung dieser Therapie dar. Neben Trastuzumab existieren weitere Antikörper, die beispielsweise direkt an Rezeptoren von Zellen des Immunsystems binden und so die körpereigene Tumorabwehr verstärken (Pembrolizumab). Die Antikörpertherapie sollte im Optimalfall zeitgleich zur Chemotherapie mit Taxanen über sechs Wochen erfolgen. (Deutsche Krebsgesellschaft e.V., Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V., 2021)

Neoadjuvante systemische Therapie

Die neoadjuvante systemische Therapie bezeichnet eine Chemotherapie, die vor der operativen Therapie erfolgt. Die neoadjuvante Chemotherapie ist der adjuvanten systemischen Therapie bei gleicher Medikation, gleicher Dosis und gleicher Zyklenzahl in puncto Gesamtüberleben gleichwertig und sollte bei vorliegender Indikation beider Therapien der adjuvanten vorgezogen werden. Falls die Therapie den Tumor nicht vollständig abtötet, kann es im Rahmen der neoadjuvanten Chemotherapie durch eine Reduktion der Tumorgroße zu einem Downstaging kommen. Dabei wird das Tumorstadium nach Abschluss der neoadjuvanten Chemotherapie im Vergleich zum Zeitpunkt vor der neoadjuvanten Chemotherapie herabgesetzt. Dieses Downstaging kann bei primär inoperablen Tumoren eine operative Therapie ermöglichen. (Deutsche Krebsgesellschaft e.V., Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V., 2021)

Operative Therapie

Die Grundlage der Therapie des Mammakarzinoms ist die vollständige chirurgische Resektion, also die Entfernung jeglichen Tumorgewebes in der Brust mit ausreichendem Sicherheitsabstand (R0). Ziel jeder Operation ist damit das Erzielen des R0-Status, da eine R1-Situation mit Nachoperation mit einer signifikant höheren Lokalrezidivrate verbunden ist (Houssami et al., 2014). (Deutsche Krebsgesellschaft e.V., Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V., 2021)

Um eine R0-Resektion zu erreichen, stehen zwei unterschiedliche Möglichkeiten zur Verfügung.

Brusterhaltende Operation (BEO) Bei einer klassischen brusterhaltenden Operation (BEO) wird der Tumor mit ausreichendem Sicherheitsabstand reseziert. Die Onkoplastik ermöglicht zudem neben der vollständigen Tumorentfernung auch

ein ästhetisch ansprechendes Ergebnis zu erzielen. Es wird also ein onkologischer Eingriff mit Methoden der plastischen Chirurgie kombiniert. Hierbei bietet die Onkoplastik in Abhängigkeit der Tumorlage und -größe sowie der Brust-Tumor-Relation diverse Operationsverfahren. Diese Verfahren können bei steigender Komplexität in Stufen (BET-Stufe 1-6) eingeteilt werden (Hoffmann, Wallwiener, 2012). Häufig verwendete Verfahren sind die Segmentresektion (Stufe 1–3, je nachdem wie viel Gewebe mobilisiert werden musste), die B-Plastik (Stufe 4) und die periareoläre Mastopexie (Stufe 4). Die einfache Segmentresektion bezeichnet die Entfernung des tumortragenden Segments und das Zusammenfügen der so entstehenden Wundränder. Je nach Größe und Lage des Tumors kann dies jedoch postoperativ zu einer dezentrierten Mamille führen. Um dies zu verhindern, wird bei der B-Plastik zusätzlich zur Segmentresektion der Mamillen-Areola-Komplex umschnitten, wodurch die Schnittführung einem gekippten B ähnelt. Nach Entfernung des Tumors kann der Mamillen-Areola-Komplex neu positioniert werden, was zu einem besseren ästhetischen Outcome führt. Bei der periareolären Mastopexie wird die Tumorsektion mit einer Bruststraffung kombiniert, indem periareolär Brustgewebe entfernt wird und die Wundränder wieder am zentral liegenden Mamillen-Areola-Komplex angenäht werden. (vgl. Tabelle 5 und Abbildungen 2 bis 4 und 6)

Bei großem Brustvolumen lässt sich die Entfernung des Tumors auch mit einer Brustverkleinerung verbinden (BET-Stufe 5). Diese Methode wird als tumoradaptierte Reduktionsplastik (TARP) bezeichnet, z.B. über eine invertierte T-Plastik. Die Reduktion des Brustvolumens erlaubt tendenziell eine großzügigere Resektion, was die Tumorentfernung mit ausreichendem Sicherheitsabstand erleichtern kann. (vgl. Tabelle 5 und Abbildungen 5 und 6)

Die wichtigste Voraussetzung für eine BEO: das zu entfernende Gewebe muss in einem solchen Verhältnis zum restlichen Brustgewebe stehen, dass eine Rekonstruktion möglich ist und ein entsprechendes ästhetisches Ergebnis verspricht (Deutsche Krebsgesellschaft e.V., Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V., 2021). Bei ungünstigem Tumor-Brust-Verhältnis ist eine brusterhaltende Operation nicht möglich. Die große Herausforderung der BEO liegt darin, das Karzinom vollständig zu entfernen und gleichzeitig nicht zu viel gesundes umliegendes Gewebe zu entnehmen. Die Mitresektion von zu viel ge-

Tabelle 5: Komplexitätsstufen brusterhaltender Operationen (Hoffmann, Wallwiener, 2012)

BET-Stufe	Erläuterung
1	einfache Exzision bis zur Quadrantektomie, Defektdeckung ohne Mobilisation
2	komplexe Operation plus intramammäre Drüsenkörper-Rekonstruktion, kleinflächige Mobilisation, Defektdeckung durch Mobilisation $\leq 25\%$
3	onkoplastische bzw. rekonstruktive Mammakarzinom-Operation mit Hautresektion, Rezentrierung, glanduläre Lappenplastiken, weitflächige Mobilisation, Defektdeckung durch Mobilisation $> 25\%$
4	tumoradaptierte Lifting-Operation mit komplexen Umschneidungsfiguren (tumoradaptierte Mastopexie) oder Tumorresektion mit Defektdeckung über lokale Lappenplastik
5	komplexe onkoplastische bzw. rekonstruktive Mammakarzinom-Operation mit zusätzlicher Resektion/Reduktion von Brustdrüsengewebe (tumoradaptierte Reduktionsplastik)
6	komplexe onkoplastische bzw. rekonstruktive Mammakarzinom-Operation mit Defektdeckung über gestielte oder freie Fernlappenplastik ggf. mit mikrovaskulärem Gefäßanschluss

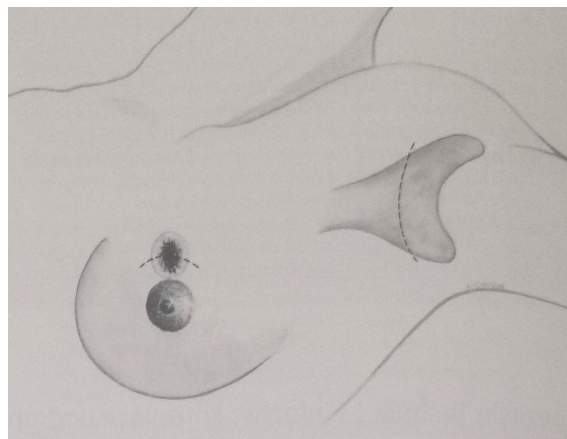


Abbildung 2: einfache Exzision (Wallwiener et al., 2009)

sundem Gewebe führt zu einem meist schlechteren bzw. deutlich asymmetrischeren ästhetischen Outcome und damit zu einer geringeren Patientenzufriedenheit und Lebensqualität bei gleichbleibender Lokalrezidiv- und Langzeitüberlebensrate (Morrow et al., 2012). Ist der Tumor tastbar (palpabel), so ermöglicht dies eine haptische Orientierung während der Operation. Die Gefahr der Palpation liegt in

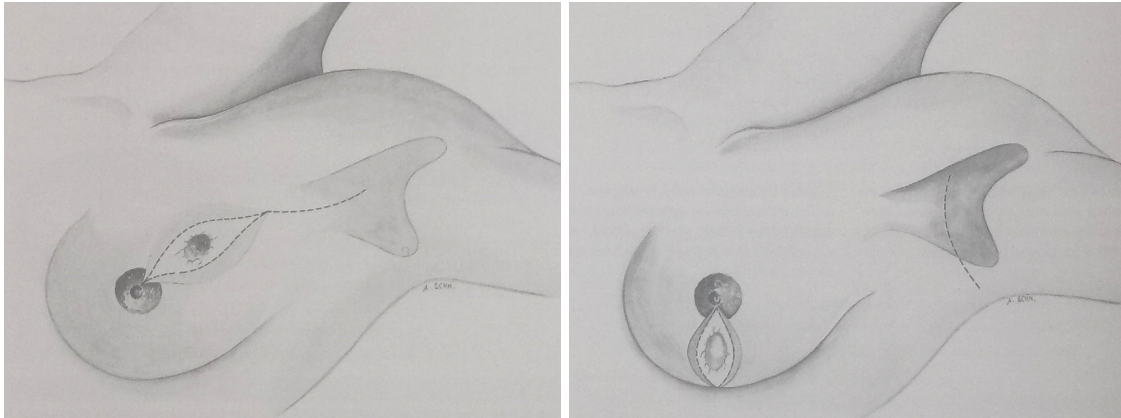


Abbildung 3: Quadrantektomie (Wallwiener et al., 2009)

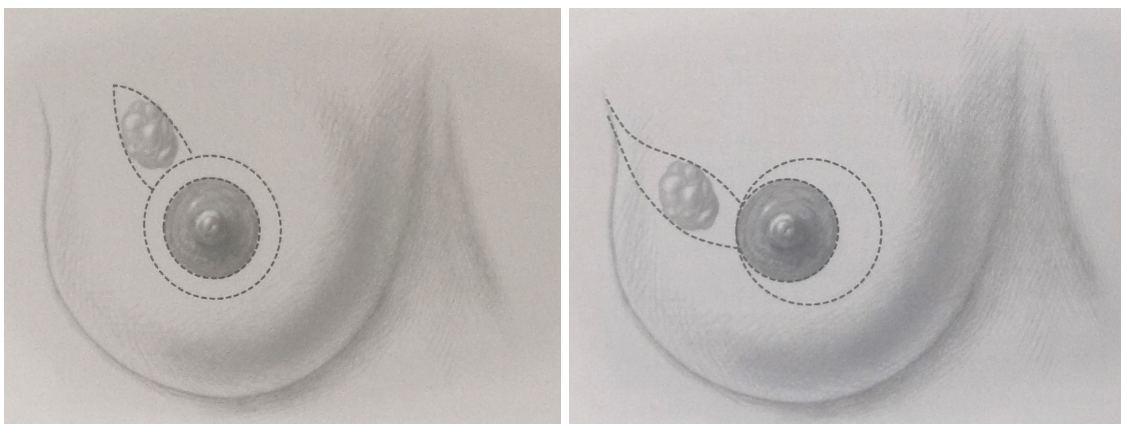


Abbildung 4: B-Plastik (Wallwiener et al., 2009)

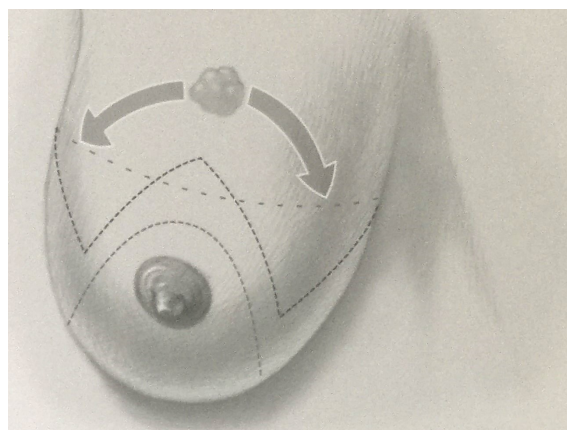


Abbildung 5: invertierte T-Plastik (Wallwiener et al., 2009)

der Tatsache, dass präoperative Maßnahmen, wie eine histologische Sicherung mittels Stanzbiopsie, zu einer Schwellung des Gewebes führen können, wodurch sich die Raumforderung palpatorisch größer darstellt, was wiederum die Gefahr

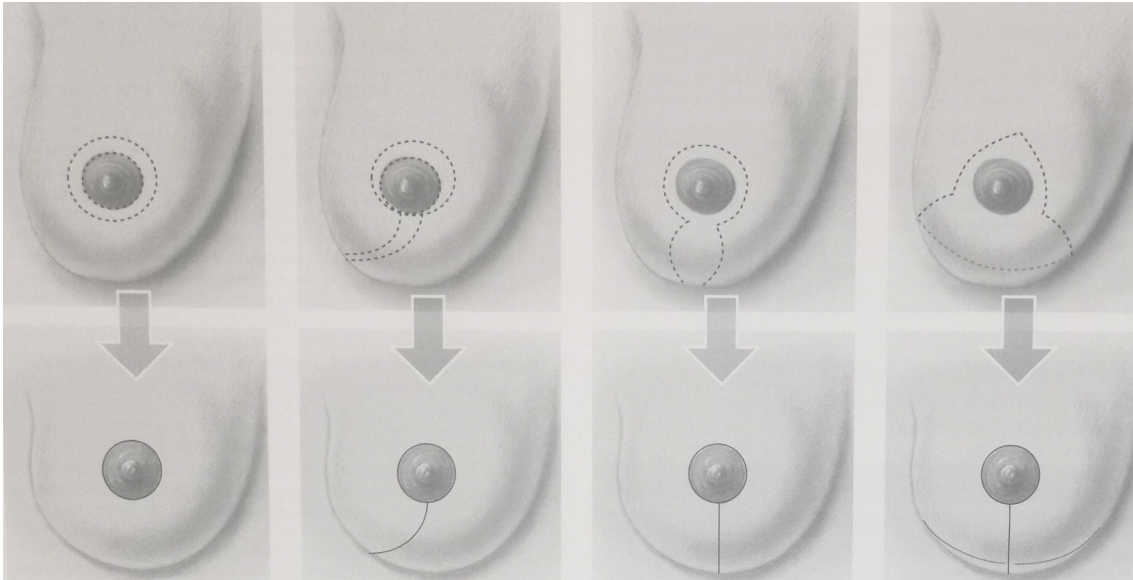


Abbildung 6: Mastopexie bei verschiedenen Schnittfiguren (Wallwiener et al., 2009)

einer zu weitläufigen Resektion birgt. Durch das Mammographie-Screening werden sehr viele Mammakarzinome im Frühstadium entdeckt, die meist noch nicht tastbar sind, wodurch eine Palpations-geführte Lokalisation nicht möglich ist. Daher wurden verschiedene Methoden entwickelt, den Tumor intraoperativ zu lokalisieren und somit möglichst effizient entfernen zu können (vgl. Abschnitt 1.3.10).

Ablatio Ist eine brusterhaltende Operation nicht möglich oder kontraindiziert, so steht als alternatives chirurgisches Verfahren die Mastektomie bzw. Ablatio mammae zur Verfügung. Dabei wird die gesamte Brustdrüse inklusive der Faszie des Musculus pectoralis entfernt. Bis auf Sonderfälle, bei denen das Mammakarzinom die Brustmuskulatur bereits infiltriert hat, wird die Brustmuskulatur nicht entfernt. Eine Ablatio sollte nach inkompletter primärer Resektion des Karzinoms ggf. trotz erneuter Nachresektion(en), bei einem inflammatorischen Mammakarzinom, wenn eine dringend indizierte postoperative Bestrahlung aufgrund anderer Faktoren kontraindiziert ist und bei Wunsch der Patientin oder des Patienten nach erfolgter Aufklärung durchgeführt werden. Je nach Tumorgroße, -lage und anschließender Therapie kann die Ablatio hautsparend (skin-sparing mastectomy/SSM) mit ggf. Erhalt des Mamillen-Areola-Komplexes (nipple-sparing mastectomy/NSM) erfolgen. Eine Rekonstruktion der Brust ist mittels Brustimplantat

oder Eigengewebe möglich.

Resektionsabstand Unabhängig vom angewandten operativen Verfahren muss der Tumor vollständig entfernt werden (R0). Diese histologisch vollständige Resektion wird in der S3-Leitlinie zur Therapie des Mammakarzinoms folgendermaßen definiert: Im Falle eines invasiven Karzinoms liegt eine R0-Resektion vor, wenn bei der Tuschefärbung des Resektats keine Tumorzelle angefärbt wird („no ink on tumor“). Dabei bewirkt ein größerer Abstand zwischen Tumorrand und Schnittrand keine Verbesserung der Lokalrezidivrate (Houssami et al., 2014). Bei reinem DCIS wird eine vollständige Entfernung angenommen, wenn der minimale Abstand vom DCIS zum Schnittrand 2 mm beträgt. Auch hier wird der größte Therapieeffekt durch das Erreichen von negativen Resektionsrändern erzielt. Besitzt ein invasives Karzinom zusätzlich eine nicht-invasive Begleitkomponente (DCIS) wird sowohl für die invasive als auch für die nicht-invasive Komponente „no ink on tumor“ gefordert. Überschreitet das Ausmaß der nicht-invasiven Begleitkomponente jedoch eine gewisse Größe (EIC, vgl. Abschnitt 1.3.6) könne laut S3-Leitlinie ein größerer Resektionsabstand, als „no ink on tumor“, sinnvoll sein. Da es sich bei einem DCIS um einen nicht-invasiven Tumor handelt, ermöglicht auch eine Resektion der Organgrenze wie z.B. der Pectoralisfaszie bei geringerem Resektionsabstand (< 2 mm) einen R0-Status. (Deutsche Krebsgesellschaft e.V., Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V., 2021)

Sentinellymphknoten-Entfernung (SLNB) bzw. axilläre Lymphonodektomie Die operative Therapie des invasiven Mammakarzinoms beinhaltet weiterhin auch ein Staging der Axilla bzw. der axillären Lymphknoten. Die Methode der Wahl bei palpatorisch und sonographisch unauffälligen Lymphknoten stellt die Sentinellymphknoten-Entfernung (SLNB) dar. Als Sentinellymphknoten bezeichnet man den bzw. die ersten Lymphknoten, die von der Lymphflüssigkeit aus dem Tumorgebiet erreicht werden. Sie stellen somit auch die Lymphstationen dar, die mit höchster Wahrscheinlichkeit bei einer lymphogenen Metastasierung betroffen wären. Eine axilläre Dissektion, d.h. die Entfernung nahezu aller Lymphknoten in der Axilla, sollte nur bei histologisch gesicherten Lymphknoten-Metastasen durchgeführt werden, da die axilläre Dissektion eine deutlich höhere Schulter-

Arm-Morbidität aufweist. Bei reinem DCIS erfolgt eine SLNB lediglich bei ablativem Vorgehen, da aus technischen Gründen eine sekundäre SLNB im Falle eines postoperativ entdeckten invasiven Karzinoms nicht mehr möglich ist. (Deutsche Krebsgesellschaft e.V., Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V., 2021)

1.3.10 Markierungstechniken und intraoperative Tumorlokalisation

Wie bereits zuvor beschrieben entscheidet die intraoperative Tumorlokalisation über den Erfolg der chirurgischen Therapie. Über die Jahre wurden daher diverse Methoden zur Tumorlokalisation für den Operateur entwickelt:

Invasive Markierungstechniken

Draht-geführte Lokalisation (WGL) Die am häufigsten verwendete Methode ist die Markierung des Tumors mittels Drahtes (wire-guided localization, WGL). Hierzu wird ein Draht vor der Operation so platziert, dass die Spitze des Drahtes das Zentrum des Tumors markiert oder den Tumor durchspießt. Alternativ kann ein Draht auch die Grenze des zu entfernenden Bereichs darstellen oder einen bereits im Vorfeld eingelegten Markierungsclip markieren. Markierungsclips dienen der Befundmarkierung bei kleinem Tumor oder vor einer präoperativen (neoadjuvanten) Chemotherapie, um nach dieser Therapie das ehemalige Tumorbett identifizieren und dann entfernen zu können. Die erfolgreiche Resektion dieser Clips mit dem umliegenden Tumor wird durch eine Röntgenuntersuchung des entfernten Gewebes, der Präparateradiographie, bestätigt. Der Draht an sich ist kostengünstig. Die Materialkosten bei Verwendung eines Markierungsdrahtes beispielsweise der Firma Somatex betragen zwischen 50 € und 150 €. Nachteil der Drahtmarkierung ist insbesondere, dass es ein invasiver Eingriff ist: Der Draht wird unter lokaler Betäubung in die Brust eingebracht, was gerade bei fehlender Patientencompliance zu Problemen führen kann. Die präoperative Drahtmarkierung unter Ultraschall- oder Röntgenkontrolle durch einen Gynäkologen oder Radiologen erfordert zudem einen logistischen Aufwand sowohl für die Patientinnen

als auch den Behandler. Ein weiteres Problem dieser Technik ist die Terminplanung, da der Draht frühestens am Tag vor bzw. am OP-Tag selbst eingebracht werden sollte, sodass das Risiko einer Verschiebung oder versehentlichen Entfernung des Drahtes bis zur Operation möglichst gering ist. Nach erfolgter Drahtmarkierung muss zudem meist noch eine mammographische Lagekontrolle erfolgen, so dass es auch hier zu einer versehentlichen Entfernung oder Verschiebung des Drahtes kommen kann. Je nachdem wie und wo der Draht eingebracht wurde, kann diese Methode nur begrenzte Informationen über die tatsächliche Tumorausdehnung liefern, was eine zu weiträumige Entfernung von Gewebe zur Folge haben kann. (Banys-Paluchowski et al., 2022)

Radioaktive-Seed-Lokalisation (RSL) Bei der RSL wird präoperativ und durch Bildgebung gestützt ein radioaktiver Seed in den Tumor eingebracht. Dieser kann dann mithilfe einer Sonde intraoperativ lokalisiert werden und somit die Entfernung des Tumors ermöglichen. Diese Technik bietet eine höhere zeitliche Flexibilität, da der Seed Tage bis Wochen vor der Operation platziert werden kann. Das Verfahren ist invasiv, kostenintensiv, führt zu einer Strahlenbelastung für Patientinnen und Personal, birgt Risiken wie Signalverlust, Allergien oder Intoxikationen mit Inhaltsstoffen der Seeds und erlaubt nach Platzierung keine Korrektur. (Banys-Paluchowski et al., 2022)

Radiogeführte okkulte Läsionslokalisation (ROLL) Die radiogeführte okkulte Läsionslokalisation beschreibt ein Verfahren, bei dem eine mit Technetium angereicherte Flüssigkeit (Tracer) in den Tumor injiziert wird. Über eine Sonde können dann intraoperativ markierte Läsionen aufgesucht und entfernt werden. Dieses Verfahren ist besonders zur Detektion der Wächter-Lymphknoten von Nutzen, da sich das Technetium in diesen besonders anreichert. Der Tracer darf frühestens am Tag vor der Operation injiziert werden, was eine zeitliche Begrenzung darstellt. Außerdem entsteht eine Strahlenbelastung, die jedoch im Vergleich zur RSL deutlich geringer ist. Eine mammographische Lagekontrolle oder Neupositionierung nach Injektion ist nicht möglich. Zudem handelt es sich bei der ROLL ebenfalls um ein kostenintensives, invasives Verfahren. (Banys-Paluchowski et al., 2022)

Diese radioaktiven Lokalisationsverfahren (RSL, ROLL) sind aktuell in Deutschland nicht zugelassen, zählen jedoch in manchen Ländern zu den Standardverfahren.

Radarreflektor-gestützte Lokalisation Bei diesem Lokalisationsverfahren wird ein Radarreflektor in die Läsion eingebracht. Dieser kann dann intraoperativ mithilfe einer Sonde über die Reflexion elektromagnetischer Wellen aufgespürt werden. Diese Lokalisierungsmethode hat den Vorteil, strahlenfrei zu sein. Das Verfahren bietet eine große zeitliche Flexibilität, zeigt auch bei frühzeitiger Platzierung keine Signalverschlechterung und die Lage kann mammographisch kontrolliert werden. Der Reflektor kann in seltenen Fällen allergische Reaktionen auslösen, ältere Halogenleuchten können das Signal stören, eine Neupositionierung nach einmaliger Platzierung ist nicht möglich, es gibt eine maximale Erkennungsdistanz zwischen Sonde und Reflektor und es handelt sich um ein kostenintensives, invasives Verfahren. (Banys-Paluchowski et al., 2022)

Magnetischer Seed Hierbei wird ein magnetischer Seed im Tumor platziert. Intraoperativ wird dieser magnetische Seed mithilfe einer Sonde aufgesucht und die Läsion so reseziert. Der Seed weist auch bei frühzeitiger Platzierung keine Signalverschlechterung auf und bietet somit eine hohe zeitliche Flexibilität. Die korrekte Lage kann mammographisch kontrolliert werden. Magnetische Seeds können in seltenen Fällen allergische Reaktionen verursachen, metallische Instrumente können die Seed-Lokalisierung stören, eine Neupositionierung nach einmaliger Platzierung ist nicht möglich, im MRT verursachen magnetische Seeds Artefakte, große Distanzen zwischen Tumor und Seeds können zu Schwierigkeiten bei der Lokalisation führen und auch dieses kostenintensive Verfahren bedarf eines invasiven Eingriffes vor der Operation. (Banys-Paluchowski et al., 2022)

Radiofrequenz-Identifizierungs-Tags (RFID) RFID bezeichnet ein Verfahren, bei dem ein Chip (Tag) in die Läsion eingebracht wird, welcher dann intraoperativ mithilfe einer Sonde lokalisiert werden kann. Der RFID ist strahlungsfrei, bietet

eine hohe zeitliche Flexibilität, die korrekte Lage kann mammographisch kontrolliert werden und eine Signalverschlechterung bei frühzeitiger Platzierung tritt nicht auf. Außerdem kann intraoperativ zwischen verschiedenen Tags unterschieden werden. Der Tag verursacht im MRT Artefakte und kann nach Platzierung nicht neu positioniert werden. Große Distanzen zwischen Tag und Sonde können zu Schwierigkeiten bei der Lokalisation führen. Zudem handelt es sich um ein kostenintensives, invasives Verfahren. (Banys-Paluchowski et al., 2022)

Nicht-invasive Lokalisationstechniken

Palpation Die Palpation stellt die banalste Lokalisationstechnik dar. Dabei wird der Tumor als Verhärtung ertastet und unter wiederholter Palpation reseziert. Dieses Verfahren benötigt keine Hilfsmittel oder präoperativen Markierungen, setzt aber die Tastbarkeit des Tumors voraus. Präoperative Biopsien mit Hämatombildung können zu einer Überschätzung der Tumorgroße führen, eine neoadjuvante Therapie kann die Tastbarkeit eines Tumors wiederum einschränken. Sie ist neben dem IOUS die einzige nicht-invasive Lokalisationsmethode und bietet daher ebenfalls eine hohe zeitliche Flexibilität. Bei schlecht oder nicht-tastbaren Tumoren ist die Palpation nicht zur alleinigen Tumorlokalisation geeignet. Zudem wird neuerdings auch bei palpablen Befunden der Einsatz des IOUS zur Verringerung des Resektionsvolumens empfohlen (Banys-Paluchowski et al., 2023).

Intraoperativer Ultraschall (IOUS) Der intraoperative Ultraschall stellt neben der reinen Palpation das einzige nicht-invasive Lokalisationsverfahren dar. Mittels Ultraschall kann der Tumor nicht nur vor, sondern auch während der Operation dargestellt werden. Hierzu wird ein Linearschallkopf mit einer Frequenz zwischen 7,5 und 15 MHz (Hochfrequenzschallköpfe) verwendet. Die Ultraschallsonde wird dazu mit einer sterilen Hülle bezogen. So besteht die Möglichkeit den Tumor intraoperativ zu jedem Zeitpunkt ohne Verzögerung darzustellen.

Grundvoraussetzung für den IOUS ist die sonographische Sichtbarkeit der Läsion. Als einziges nicht-invasives bildgebendes Verfahren ermöglicht der intra-

operative Ultraschall eine direkte Visualisierung der Läsion und ihrer Begrenzungen in real-time. Studien konnten nachweisen, dass, verglichen mit der WGL und Palpation, unter Verwendung des IOUS signifikant geringere Nachresektionsraten erzielt werden, sodass die intraoperative sonographische Lokalisation ohne Drahtmarkierung auch Einzug in die aktuelle S3-Leitlinie und AGO-Empfehlungen gefunden hat (Banys-Paluchowski et al., 2023; Deutsche Krebsgesellschaft e.V., Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V., 2021; Hoffmann et al., 2019; Hu et al., 2020; Krekel et al., 2013; Krishna et al., 2020; Rahusen et al., 2002; Vispute et al., 2018). Zudem bietet die fehlende Invasivität des IOUS einen hohen Komfort für die behandelten Personen. Die Gefahr einer Dislokation der Markierung sowie Wartezeiten vor der Operation entfallen ebenfalls. Weitere Vorteile sind ein geringeres Resektionsvolumen, der geringere präoperative Aufwand durch Entfallen der Drahtmarkierung oder des Einbringens anderer Marker und somit auch eine Reduktion der Gesamtkosten (Hoffmann et al., 2019; Hu et al., 2020; Shah et al., 2019).). Auch kann durch den Einsatz des IOUS ein besseres kosmetisches Ergebnis mit Erhöhung der Zufriedenheit und der Lebensqualität erreicht werden (Moore et al., 2001; Ramos et al., 2014). Neoadjuvante Chemotherapie sowie Hämatombildung durch vorherige Biopsien können jedoch zu einer verringerten sonographischen Sichtbarkeit führen und die Lokalisation per IOUS so erschweren. (Banys-Paluchowski et al., 2022)

Bislang existieren keine Studien darüber, wie oft IOUS eingesetzt wird. Die MELODY-Studie der deutschen Gesellschaft für Senologie e.V., die diese Fragestellung untersucht, ist zum aktuellen Zeitpunkt noch nicht abgeschlossen. Einer Umfrage des Arbeitskreises Mammasonographie der DEGUM von 2015/2016 zufolge stand 86 % der chirurgisch tätigen Ärzte (n = 53) des Arbeitskreises Mammasonographie ein Ultraschallgerät im OP-Saal zur Verfügung. 54 % der Befragten hatten Erfahrung mit der Tumorentfernung unter direkter sonographischer Kontrolle, aber lediglich 2 % favorisierten die Tumorresektion unter alleiniger sonographischer Kontrolle. Eine Drahtmarkierung mit ergänzendem IOUS präferierten 12 % der Befragten. Diese - zwar etwas älteren - Daten belegen, wie wenig der IOUS in der chirurgischen Routine in Deutschland etabliert ist, obwohl er von der aktuellen S3-Leitlinie und der AGO-Kommission empfohlen wird (Banys-Paluchowski et al., 2023; Deutsche Krebsgesellschaft e.V., Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V., 2021).

Essentiell für eine adäquate Verwendung des IOUS ist die Ausbildung der Operateure und Operateurinnen im Ultraschall. Ein Beispiel für eine zertifizierte Ausbildung ist das Programm der deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM).

Wie genau der IOUS zum Einsatz kommt, ist zudem auch nicht einheitlich geregelt. Meist wird mithilfe des Ultraschalls lediglich die Projektion des Tumors auf der Haut angezeichnet. Teilweise wird der Ultraschall auch während der Operation eingesetzt, um den Tumor wiederholt, aber unsystematisch darzustellen. Dabei wird sowohl von außen als auch direkt in der OP-Wunde der Tumor dargestellt. Einen Standard für den besten bzw. sinnvollsten Einsatz des IOUS gibt es bis dato nicht. Dieser fehlende Standard ist auch in den bisherigen Studien zum IOUS erkennbar, in denen die Verwendung des IOUS sehr vage beschrieben wird: „Wiederholte Darstellung mit der Ultraschall-Sonde in der Wunde“ ¹ [Übers. d. Verf.] (Rahusen et al., 2002), „während der OP wurde eine palpatorische und US-Untersuchung der Wundhöhle und des verbleibenden Brustgewebes durchgeführt“ ² [Übers. d. Verf.] (Hu et al., 2020), „eine weite lokale Exzision wurde unter Ultraschall-Kontrolle durchgeführt“ ³ [Übers. d. Verf.] (Vispute et al., 2018).

Vom IOUS ist die Präparatesonographie zu unterscheiden, die die sonographische Bildgebung und Beurteilung des entfernten Gewebes außerhalb der Brust bezeichnet.

Präparatesonographie Zu unterscheiden vom IOUS ist die Präparatesonographie. Hierbei wird das tumortragende Segment nach Entfernung aus der Brust mittels Ultraschall auf ausreichenden Resektionsabstand untersucht. Die Präparatesonographie kann beim Einsatz des IOUS ohne Zeitverlust sofort durch die Chirurgen durchgeführt werden. Dies erlaubt eine schnelle Begutachtung und bessere Einschätzung (möglicher) unzureichender Resektionsränder. Bei sonographisch knappen Resektionsabständen kann direkt zusätzliches Gewebe, so-

¹„[...] repeat imaging with the US probe in the wound [...]“

²„During surgery, palpation and US examination of the cavity and remaining breast were performed [...]“

³„[...] WLE was performed under US guidance.“

genannte „Shavings“, in dieser Richtung entfernt werden.

1.4 Fragestellung bzw. Ziel der MAC-004-Studie

Primäres Ziel der vorliegenden Studie war es zu evaluieren, inwiefern der standardisierte Einsatz des intraoperativen Ultraschalls in Form des „Tübinger Ultraschalllineals“ Vorteile hinsichtlich des R1-Anteils im Vergleich zu deutschlandweiten Daten zertifizierter Brustkrebszentren der OnkoZert GmbH bietet.

Sekundäre Ziele waren die Erhebung der OP-Dauer, die Erfassung der intraoperativ entnommenen Shavings, die Untersuchung eines möglichen Zusammenhangs zwischen Entnahmerichtung der Shavings und histologisch kleinstem Randabstand sowie die Erfassung des Präparategewichts.

2 Patientinnen und Methoden

2.1 Studiendesign

Bei der MAC-004-Studie handelt es sich um eine retrospektive, monozentrische Studie. Im Zeitraum vom 01.01.2020 bis zum 31.12.2023 erfolgte die Datenerhebung.

2.2 Studienkohorte

2.2.1 Einschlusskriterien

In die MAC-004-Studie wurden alle Patientinnen eingeschlossen, die durch den selben Erstoperateur in der Universitäts-Frauenklinik Tübingen im Rahmen der Therapie eines invasiven Mammakarzinoms und/oder eines (begleitenden) DCIS eine brusterhaltende Operation erhalten haben. Der Rekrutierungszeitraum reichte vom 01.01.2020 bis zum 31.12.2023. Die Operation musste zudem unter standardisierter Verwendung des „Tübinger Ultraschalllineals“ erfolgen. Und der durchgeführte Eingriff musste die Primär-Operation zur Therapie des Mammakarzinoms bzw. des DCIS darstellen.

2.2.2 Ausschlusskriterien

Aus der Studie ausgeschlossen wurden alle Patientinnen, bei deren Operation andere Erstoperateurinnen oder Erstoperateure dokumentiert wurden oder bei denen die durchgeführte Operation ein sekundärer, d.h. ein Folgeeingriff war. Weiter-

re Ausschlusskriterien waren Operationen, die weder im Rahmen eines invasiven Mammakarzinoms noch eines DCIS stattfanden bzw. die mit einem ablativen Vorgehen einhergingen.

2.3 Ethikvotum

Die Studie wurde durch die Ethik-Kommission der medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität Tübingen am 09.05.2023 genehmigt (259/2023BO2).

2.4 Operation

Alle eingeschlossenen Patientinnen erhielten eine brusterhaltende, ggf. onkoplastische Tumorsektion unter Verwendung von IOUS. Bei invasivem Mammakarzinom erfolgte zudem eine Sentinel-Node-Biopsie oder axilläre Lymphonodektomie. Teilweise erfolgten im Rahmen der untersuchten Operationen auch zusätzliche Operationsschritte wie zum Beispiel die Entfernung eines Brustimplantats oder eine Exzisionsbiopsie an der kontralateralen Brust (vgl. Abschnitt 3.1.4 und Tabelle 10).

2.4.1 Operateur

Alle eingeschlossenen Patientinnen wurden von demselben Operateur operiert. Der Operateur besaß die Qualifikationen „Senior Mammaoperator“, gemäß der OnkoZert GmbH und AWO-Gyn, sowie „DEGUM III“ der deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin.

2.4.2 OP-Methode

Die in der MAC-004-Studie eingeschlossenen Operationen können in zwei Gruppen unterteilt werden. Erstens die reine brusterhaltende Operation (BEO; BET-Stufe 2-4) und zweitens die tumoradaptierte Reduktionsplastik (TARP; BET-Stufe 5).

2.4.3 Zusätzliche Drahtmarkierung

Eine Drahtmarkierung (WGL) wurde durch die präoperative senologische Konferenz bei kleinen oder Clip-markierten Tumoren, nach neoadjuvanter Chemotherapie mit einliegendem Markierungsmaterial und/oder bei ausgedehntem Mikrokalk indiziert. Bei sonographisch nicht sichtbaren Befunden erfolgte die mammographische Markierung zur Arealabgrenzung. Während der Operation unter Verwendung des „Tübinger Ultraschalllineals“ wurden mammographisch platzierte Drähte als sonographisch sichtbare Markierung des Tumorrandes verwendet. Das „Tübinger Ultraschalllineal“ wurde dann anhand dieser Markierungen eingesetzt, sodass bei der Schnittführung ein sonographischer Resektionsabstand von mindestens 10 mm eingehalten wurde. Dies ermöglichte die Tumorresektion mit IOUS bei sonographisch nicht oder nur partiell sichtbaren Befunden.

2.4.4 OP-Ablauf unter Verwendung des „Tübinger Ultraschalllineals“

Im OP-Saal kamen folgende Geräte zum Einsatz: Das Philips Epiq 7 Ultraschallgerät mit dem Linearschallkopf el18-4 (2-22 MHz) und das GE HealthCare Voluson Signature 18 Ultraschallgerät mit dem Linearschallkopf 11L-D (4-10 MHz). Der Schallkopf wurde zur intraoperativen Verwendung mittels steriler Schutzhülle nach vorheriger Applikation von Ultraschallgel abgedeckt. Die intraoperative sonographische Untersuchung erfolgte stets durch den Operateur selbst. Die Darstellung der Läsion(en) erfolgte im B-Modus.

Die zu entfernende Läsion wurde zunächst vor der Hautinzision sonographisch dargestellt. Daraufhin erfolgte die Inzision im Bereich der präoperativ erfolgten Einzeichnung und anschließende Mobilisation des Drüsenkörpers in Abhängigkeit der Tumorlokalisation und der geplanten onkoplastischen Technik. Im nächsten Schritt stellte der Operateur im OP-Situs mittels Ultraschallsonde den Tumor im Horizontalschnitt dar. Dabei richtete er den Ultraschallkopf so aus, dass zwischen medialem Tumorrand und Rand des sonographischen Bildes mindestens zehn Millimeter lagen (vgl. Abbildung 7). Anschließend legte der Operateur zwei Finger an den Rand des Ultraschallkopfs an, sodass die zuvor sonographisch festgelegte Resektionsgrenze sich zwischen den zwei Fingern befand. Um ein Verschieben der Brust zu verhindern, wurde mit den zwei aufliegenden Fingern die Brustdrüse auf die Thoraxwand gedrückt und ein Verschieben verhindert. Daraufhin erfolgte die streng senkrechte Präparation des Gewebes zwischen den zwei fixierenden Fingern bis auf die Faszie des Musculus pectoralis major. Dieser Vorgang wurde anschließend in lateraler, kranialer und kaudaler Richtung wiederholt. Bei der mammlären und peripheren Ausdehnung wurde auf einen Mindestabstand von 10 mm entsprechend geachtet. Bei einer anatomisch korrekten segmentalen Resektion wurde dann diese Schnittebene abhängig vom Tumor segmental erweitert. Dabei wurde die Schnittführung regelmäßig mit dem „Ultraschalllineal“ beurteilt, um einen zu geringen Resektionsabstand sofort korrigieren zu können. Anschließend wurde das Segment mitsamt der Pectoralisfaszie exziiert und mittels dreifacher Fadenmarkierung topographisch orientiert. In Abhängigkeit der Tumorausdehnung und Entfernung zur Haut bzw. zum Brustmuskel erfolgte eine partielle Muskelresektion oder die Mitnahme einer Hautspindel.

Nach Entnahme des Resektates aus dem OP-Situs erfolgte die Präparate-sonographie. Bei sonographisch knappen Resektionsabständen erfolgten sofortige, zielgerichtete Shavingentnahmen im OP-Situs (siehe Abschnitt 2.4.5). Das Hauptresektat wurde anschließend bei einliegendem Drahtanker oder Clip zur Präparateradiographie und danach zur histopathologischen Aufarbeitung weitergeleitet.

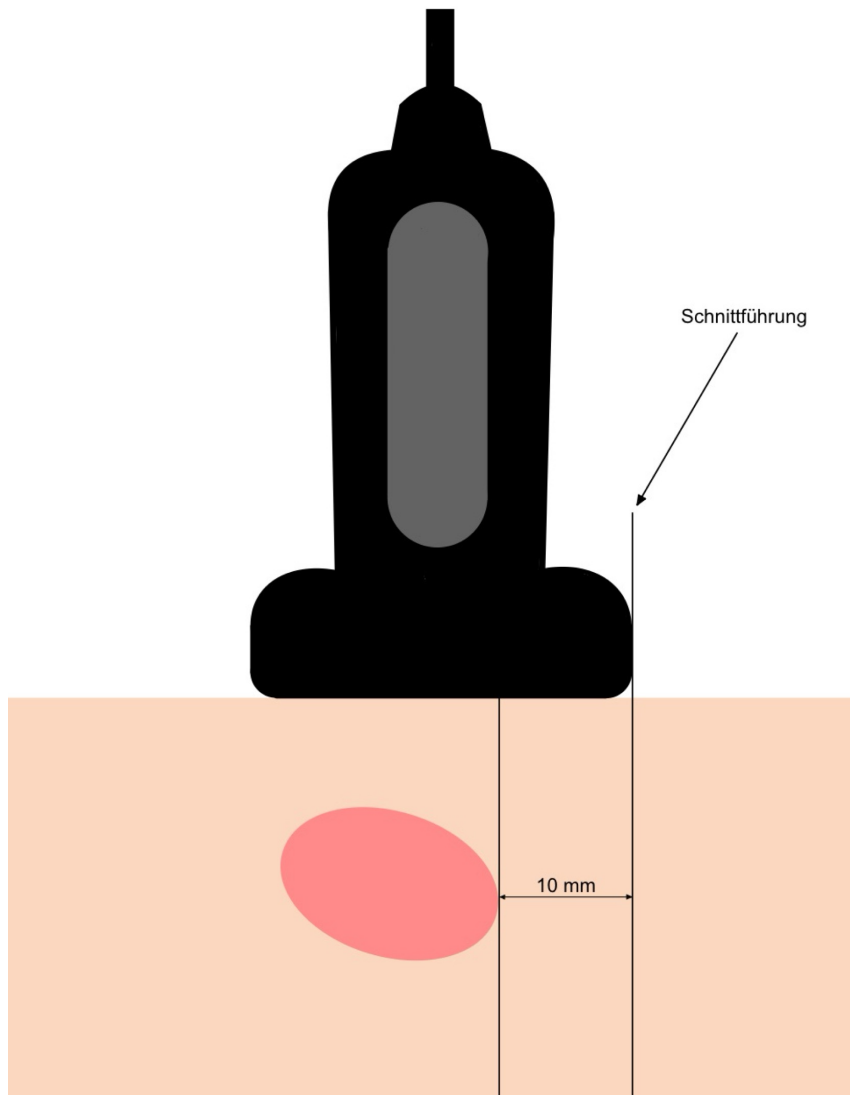


Abbildung 7: Tübinger Ultraschalllineal

2.4.5 Shavings

Als Shavings bezeichnet man im Rahmen der primären Operation entnommene Nachresektate. Shavings werden entnommen, wenn der Resektionsabstand zum Tumor im Hauptresektat in der Präparatesonographie bzw. -radiographie oder nach Rücksprache mit der Pathologie nach makroskopischer Schnitttrandbeurteilung zu gering ist. Sobald der Verdacht auf einen zu knappen Abstand zwischen Resektionsrand und Tumor besteht, kann der Operateur selektiv in diese Richtung nachresezieren. Der zum ursprünglichen Tumorbett gerichtete Schnitttrand wird erneut so markiert, sodass auch hier eine topographische Orientierung mög-

lich ist. Diese Shavings fließen dann in die endgültige Beurteilung des Resektionsstatus (R-Status) mit ein.

2.5 Histopathologische Aufarbeitung

Um eine standardisierte histopathologische Aufarbeitung des intraoperativ entnommenen Gewebes zu gewährleisten, muss eine klare Orientierung des Resektates möglich sein. Daher wird das Präparat direkt nach Entnahme aus dem Situs vom Operateur selbst topographisch markiert. Am Universitätsklinikum Tübingen wurde interdisziplinär folgende Markierung festgelegt: routinemäßig werden drei Fäden am Resektat angebracht, durch welche eine spätere Orientierung des Präparats ermöglicht wird. Der lange Faden markiert den peripheren, also den von der Brustwarze entferntesten Rand. Der mittellange Faden wird Richtung Brustwarze angebracht. Und der kurze Faden zeigt die Richtung zur Haut an. Das Präparat wird zur histopathologischen Aufarbeitung zunächst mit verschiedenfarbiger Tusche eingefärbt. Nach der Färbung des Präparats erfolgt die Lamellierung, d.h., dass das Resektat in mehrere Scheiben geschnitten wird. Bei bildgebend unsicheren Befunden kann während der Operation eine „Makroskopie“ angefordert werden, d.h. die Lamellen werden zunächst makroskopisch betrachtet, wobei die Abstände zwischen Resektionsrand und makroskopisch auffälligen Herden gemessen werden. In diesem Fall erhält der Operateur Angaben zu den makroskopischen Messungen und kann entscheiden, ob ein zusätzliches Shaving entnommen werden muss. Nach Fixierung des Präparats mit Formalin werden die angefertigten Lamellen sowie mögliche Nachresektate und entnommene Lymphknoten mikroskopisch untersucht. Hierbei werden die jeweiligen Randabstände getrennt für DCIS und invasives Mammakarzinom angegeben. Zusätzlich erfolgte ein Grading des Malignoms nach Elston und Ellis sowie eine genaue Klassifizierung des Malignoms. Standardmäßig wird zudem das Ausmaß der Expression von Progesteronrezeptoren, Östrogenrezeptoren und des Her2-neu-Onkoproteins sowie der Ki67-Proliferationsindex mittels Immunhistochemie bestimmt.

2.6 Resektionsabstand

In der MAC-004-Studie wurde ein Tumor postoperativ als R0 bzw. „in sano reseziert“ bezeichnet, wenn keine Tumorzelle des Karzinoms tuschegefärbt wurde. Dies wird als „no ink on tumor“ bezeichnet. Bei reinem oder extensiven DCIS (EIC) musste für eine R0-Situation ein Resektionsabstand von mindestens 2 mm zwischen DCIS und Schnittrand erzielt oder die Organgrenze (z.B. nach dorsal die Pectoralisfaszie oder nach ventral bis knapp unter die Haut) mitreseziert werden. Diese Definition wurde sowohl bei der Betrachtung des Hauptresektats, also des unter Verwendung des „Tübinger Ultraschalllineals“ entfernten Gewebes, als auch bei der postoperativen Aufarbeitung unter Einbezug von Shavings verwendet. Im Falle einer neoadjuvanten Therapie wurde der verbliebene Tumor anhand der ursprünglichen Grenzen reseziert. Der Resektionsabstand wurde hierbei immer zum Tumorbett, also dem Bereich, wo zuvor Tumorgewebe war, gemessen. Konnten bei der pathologischen Aufarbeitung keine vitalen Tumorzellen gefunden werden (ypT0), wurde zwar ebenfalls der Resektionsabstand zum ursprünglichen Tumorbett gemessen. Eine R1-Situation war jedoch in diesen Fällen nicht möglich. Damit orientiert sich die MAC-004-Studie an den aktuell geltenden Leitlinien der deutschen Krebsgesellschaft e.V. und deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.

2.7 statistische Analyse

Die statistische Auswertung der MAC-004-Studie erfolgte mittels Binomialtest mit Mitten-p-Anpassung, 95 %-Konfidenzintervall nach Agresti-Coull, exaktem Fisher-Test, McNemar-Test und t-Test für unabhängige Stichproben. Alle statistischen Analysen wurden mit IBM SPSS Statistics (Version 29.0.2.0) durchgeführt. Zur Erstellung der Abbildungen 18 und 20 wurde das Statistikprogramm R genutzt.

2.8 Sponsoring

Die MAC-004-Studie wurde als monozentrische Studie ohne externes Sponsoring geplant und durchgeführt.

3 Ergebnisse

3.1 Studienpopulation

3.1.1 Datensätze

304 Patientinnen wurden in die MAC-004-Studie eingeschlossen. Fünf Patientinnen wurden aufgrund eines bilateralen Mammakarzinoms beidseits operiert, vier Patientinnen erhielten unilateral aufgrund eines multizentrischen Mammakarzinoms zwei voneinander unabhängige Tumorresektionen im Rahmen der Primäroperation. Diese Fälle wurden für die Studie jeweils als zwei getrennte Datensätze betrachtet. 31 Fälle mussten aufgrund einer unvollständigen Dokumentation der postoperativen pathologischen Berichte ausgeschlossen werden. Somit konnten 282 Datensätze hinsichtlich der primären Zielgröße ausgewertet werden. (vgl. Tabelle 6 und Abbildung 8)

Bei der Betrachtung des Präparategewichts mussten drei weitere Datensätze exkludiert werden, bei denen das Präparategewicht nicht in den Patientenunterlagen dokumentiert wurde. Für dieses Sekundärziel verblieben daher 279 Datensätze. (vgl. Tabelle 6 und Abbildung 8)

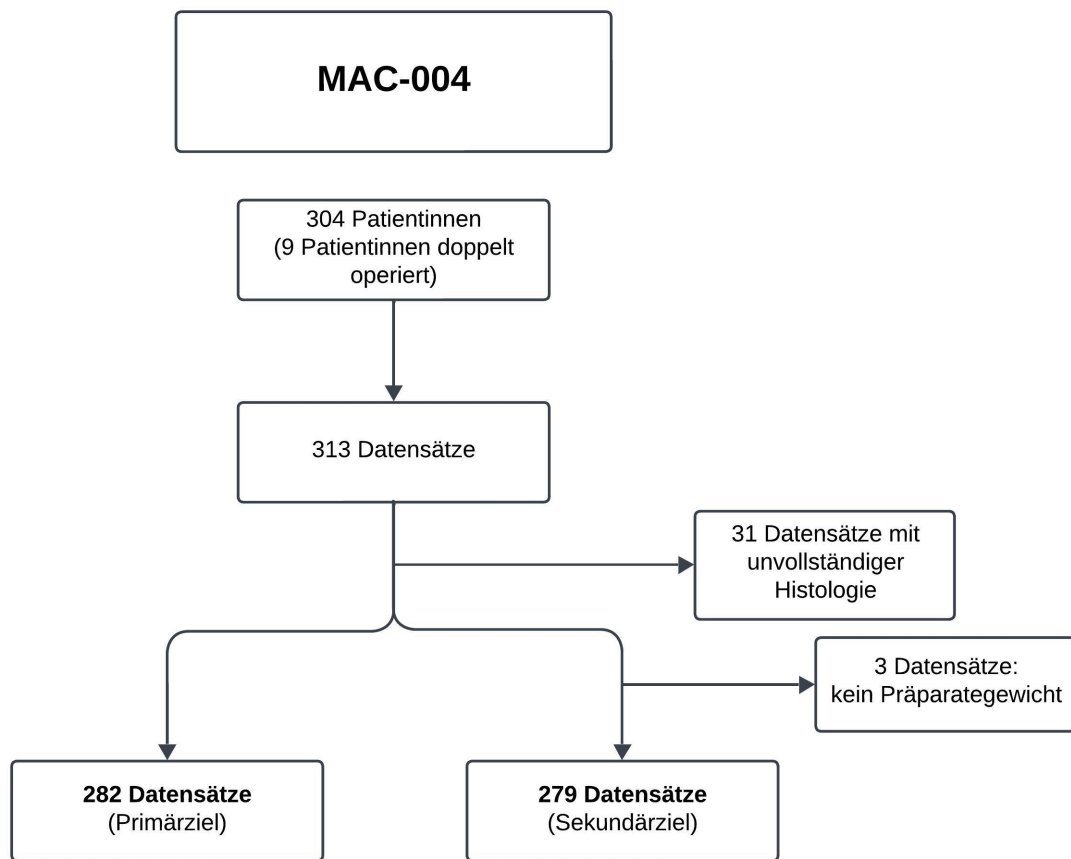


Abbildung 8: Rekrutierung der Studienteilnehmerinnen

Tabelle 6: Anzahl an Operationen und Datensätzen

Gruppierung	Untergruppierung	Anzahl
Operationen	unilateral	264
	bilateral	5
	doppelt unilateral	4
Datensätze	Primärziel	282
	Präparategewicht	279
	OP-Dauer	273

3.1.2 Demographische Daten

Das Studienkollektiv wies ein mittleres Alter von 61,0 Jahren ($\pm 11,5$ Jahre) und einen mittleren BMI von 25,85 kg/m² ($\pm 4,76$ kg/m²) auf. Die 9 beidseits operierten Patientinnen wurden bei der Auswertung des Alters und BMIs doppelt gezählt. Aufgrund der geringen Anzahl dieser Patientinnen ergibt sich daraus eine minimale Abweichung vom wahren mittleren Alter und BMI des Studienkollektivs. (vgl. Tabelle 7)

Tabelle 7: Demographische Daten

Merkmal	Mittelwert $\pm$ Standardabweichung		
Alter [Jahre]	61,0	$\pm$	11,5
BMI [kg/m²]	25,85	$\pm$	4,76

3.1.3 Drahtmarkierung

In 215 von 282 Fällen (76,2 %) erhielten die Patientinnen, zusätzlich zum IOUS, präoperativ mindestens eine Drahtmarkierung des Tumors, Clips oder der Mikrokalkausdehnung. Diese Drahtmarkierungen erfolgten in 86,5 % (186/215) sonographisch gesteuert. In 7,0 % (15/215) der Drahtmarkierung wurde der Draht mammographisch, d.h. unter Röntgenkontrolle platziert. 14 der 215 (6,5 %) drahtmarkierten Fälle erhielten sowohl eine sonographisch gesteuerte als auch eine mammographisch gesteuerte Drahtplatzierung. (vgl. Tabelle 8 und Abbildung 9)

Tabelle 8: zusätzliche Drahtmarkierungen

Gruppierung	Untergruppierung	Anzahl und Anteil an zusätzlichen Drahtmarkierungen	
Drahtmarkierung		215/282	76,2 %
Art der Drahtmarkierung	sonographisch	186/215	86,5 %
	mammographisch	15/215	7,0 %
	sonographisch + mammographisch	14/215	6,5 %

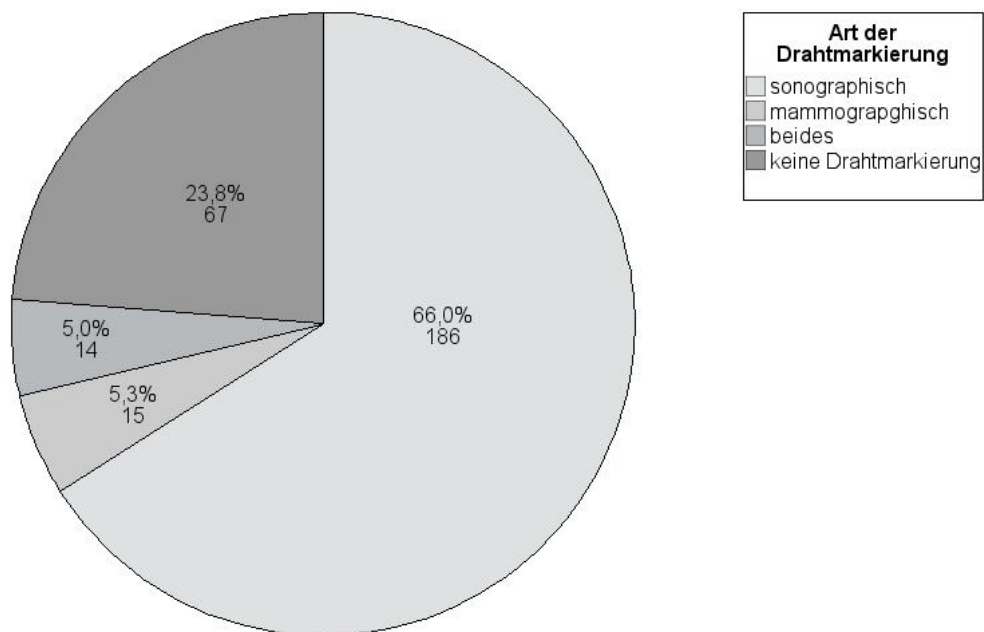


Abbildung 9: Zusätzliche Drahtmarkierungen

3.1.4 Details der Operationen

Neoadjuvant therapierte Patientinnen machten einen Anteil von 11,3 % (32/282) aus. (vgl. Tabelle 9)

62,4 % der Patientinnen (176/282) erhielten eine rein brusterhaltende Operation (BEO), 37,6 % (106/282) eine tumoradaptierte Reduktionsplastik (TARP). Bei 34 Operationen (12,1 %) wurden zusätzliche OP-Schritte durchgeführt, wie z.B. eine kontralaterale Tumorsektion durch denselben Operateur, eine Implantatentfernung oder eine Exzisionsbiopsie bei benignen Befunden. Die genaue Auflistung dieser Fälle beschreibt Tabelle 10. (vgl. Tabelle 9)

Intraoperative Shavingentnahmen wurden in 55,3 % (156/282) der Fälle durchgeführt. (vgl. Tabelle 9)

In 88,7 % (250/282) der Fälle wurde nach Entnahme des Hauptresektats zusätzlich zur Präparatesonographie auch eine Präparateradiographie durchgeführt. (vgl. Tabelle 9)

Bei der Betrachtung der axillären Lymphknotenresektionen entfielen die 31 Datensätze mit einem pTis-Stadium, da die Entnahme von Lymphknoten dort nicht indiziert war. In 1 dieser 31 pTis-Fälle erfolgte dennoch eine Sentinel-Lymphknoten-Biopsie (SLNB), da präoperativ eine Mikroinvasion nachgewiesen worden war. Von den 251 verbliebenen Fällen erhielten 222 (88,4 %) eine SLNB. Eine axilläre Lymphonodektomie (axLNE) wurde in 6,0 % der Fälle (15/251) durchgeführt. In 14 der 251 Fälle (5,6 %) wurde auf eine Entnahme von Lymphknoten verzichtet. (vgl. Tabelle 9)

Tabelle 9: Details der operativen Therapie und Neoadjuvanz aller Datensätze (n = 282)

Gruppierung	Untergruppierung	Anzahl und Anteil	
Neoadjuvanz	ja	32/282	11,3 %
	nein	250/282	88,7 %
OP-Methode	BEO	176/282	62,4 %
	TARP	106/282	37,6 %
	zusätzliche OP-Schritte	34/282	12,1 %
Shavingentnahme	OP mit Shavings	156/282	55,3 %
	OP ohne Shavings	106/282	44,7 %
Präparateradiographie	ja	250/282	88,7 %
	nein	32/282	11,3 %
Lymphknotenentfernung	SLNB	222/251	88,4 %
	axLNE	15/251	6,0 %
	keine	14/251	5,6 %

Tabelle 10: Operationen mit zusätzlichen OP-Schritten (n = 34)

zusätzliche OP-Schritte	Anzahl an Operationen
kontralaterale Segmentresektion bei bilateralem Karzinom	5
doppelte Segmentresektion bei multizentrischem Karzinom	4
Exzisionsbiopsie	18
Implantatentfernung	3
Duktoskopie/- ektomie	2
Sonstiges	2

3.1.5 Postoperativer histopathologischer Befund

Tumorstadium

Postoperativ zeigte sich bei 12,4 % (35/282) der Patientinnen ein alleiniges ductales Carcinoma in situ ((y)pTis) und bei 10 der 32 Patientinnen mit neoadjuvanter Chemotherapie fand sich kein vitales Tumorgewebe mehr (ypT0; 10/282, 3,5 %). 56,0 % (158/282) wurden aufgrund eines Karzinoms im Stadium (y)pT1 operiert. Ein Karzinom im Stadium (y)pT2 fand sich bei 25,2 % (71/282) der Patientinnen, ein (y)pT3-Karzinom bei 2,8 % (8/282). (vgl. Tabelle 11)

Tabelle 11: Verteilung der Tumorstadien aller Datensätze (n = 282)

Gruppierung	Untergruppierung	Anzahl und Anteil	
Tumorstadium (postoperativ)	ypT0	10/282	3,5 %
	pTis	31/282	11,0 %
	ypTis	4/282	1,4 %
	pT1	145/282	51,4 %
	ypT1	13/282	4,6 %
	pT2	68/282	24,1 %
	ypT2	3/282	1,1 %
	pT3	6/282	2,1 %
	ypT3	2/282	0,7 %

Tumorstadium in Abhängigkeit der OP-Methode Bei den 176 BEOs wiesen 55,7 % (98/176) das Stadium pT1 auf, gefolgt von 42 Fällen (23,9 %) im Stadium pT2. Bei den 106 tumoradaptierten Reduktionsplastiken machte das Tumorstadium pT1 44,3 % (47/106) aus, das Stadium pT2 24,5 % (26/106). Hierbei ist zu sehen, dass prozentual gesehen bei den TARPs tendenziell größere Tumore rezeziert wurden als bei den BEOs. Die genaue Aufteilung der Tumorstadien ist in Tabelle 12 und den Abbildungen 10 und 11 zu sehen.

Tabelle 12: Tumorstadien der jeweiligen OP-Methode

Gruppierung	Untergruppierung	Anzahl und Anteil	
BEO	ypT0	7/176	4,0 %
	pTis	17/176	9,7 %
	ypTis	3/176	1,7 %
	pT1	98/176	55,7 %
	ypT1	6/176	3,4 %
	pT2	42/176	23,9 %
	ypT2	1/176	0,6 %
	pT3	1/176	0,6 %
	ypT3	1/176	0,6 %
TARP	ypT0	3/106	2,8 %
	pTis	14/106	13,2 %
	ypTis	1/106	0,9 %
	pT1	47/106	44,3 %
	ypT1	7/106	6,6 %
	pT2	26/106	24,5 %
	ypT2	2/106	1,9 %
	pT3	5/106	4,7 %
	ypT3	1/106	0,9 %

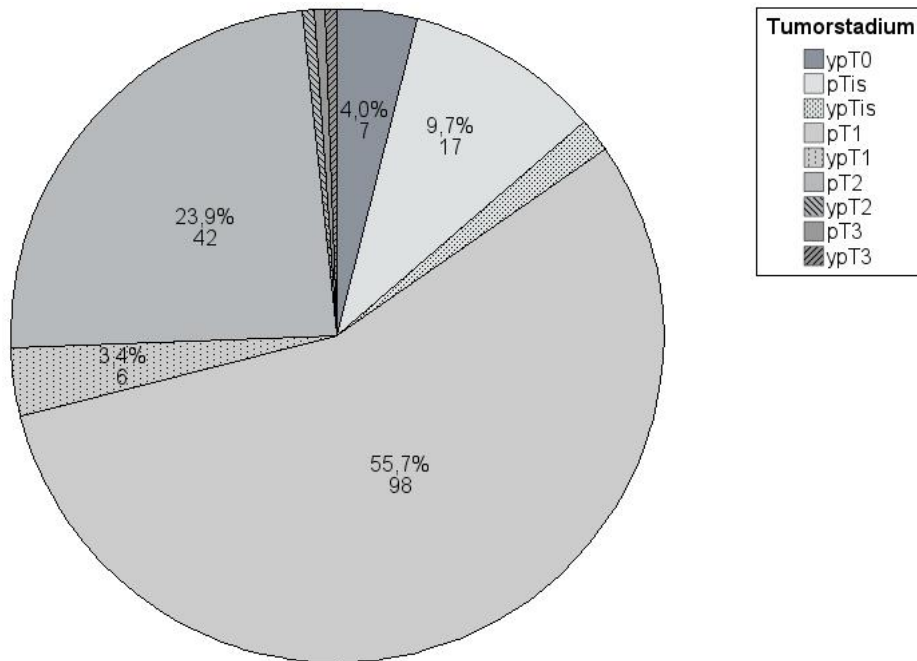


Abbildung 10: Tumorstadien bei BEO

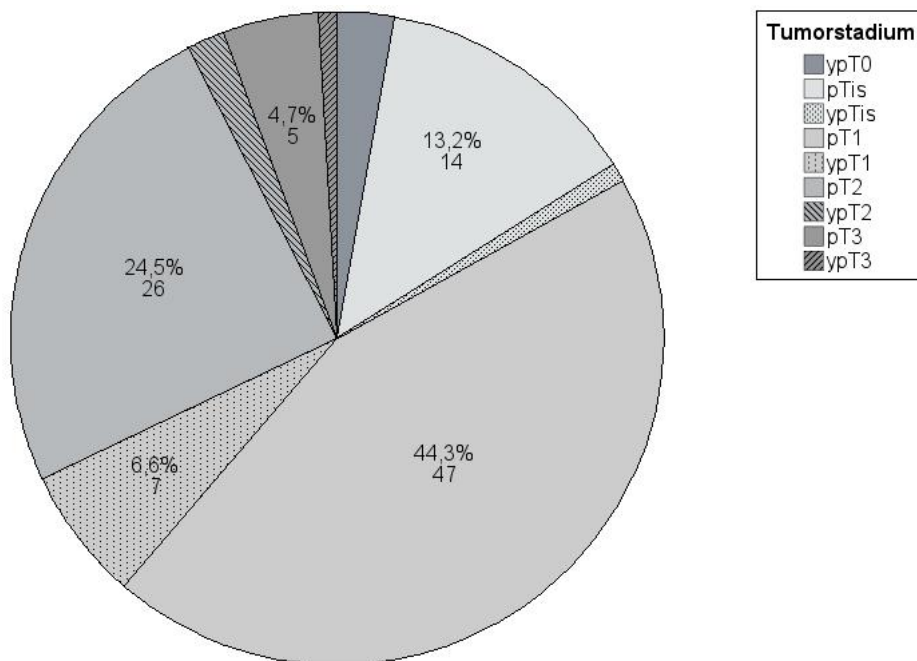


Abbildung 11: Tumorstadien bei TARP

Tumorstadium in Abhängigkeit der Tumorbiologie NST-Mammakarzinome traten in 60,4 % (113/187) im Stadium pT1 auf und in 26,7 % (50/187) im Stadium

pT2. Bei den invasiv-lobulären Mammakarzinomen stellen pT1 und pT2 ebenfalls die postoperativ am häufigsten diagnostizierten Tumorstadien dar. Mit 47,2 % (17/36) und 38,9 % (14/36) zeigt sich jedoch eine Tendenz zu größeren Tumoren als bei den NST-Mammakarzinomen. Mammakarzinome mit seltenen und Mischformen zeigten sich mit 62,5 % (15/24) am häufigsten im Stadium pT1. Die genauen Aufteilungen sind in Tabelle 13 und den Abbildungen 12 bis 14 zu sehen.

Tabelle 13: Tumorstadien der jeweiligen Tumorbiologie

Gruppierung	Untergruppierung	Anzahl und Anteil	
NST	ypT0	10/187	5,3 %
	pT1	113/187	60,4 %
	ypT1	10/187	5,3 %
	pT2	50/187	26,7 %
	ypT2	1/187	0,5 %
	pT3	1/187	0,5 %
	ypT3	2/187	1,1 %
invasiv-lobulär	ypT0	0/36	0 %
	pT1	17/36	47,2 %
	ypT1	0/36	0 %
	pT2	14/36	38,9 %
	ypT2	1/36	2,8 %
	pT3	4/36	11,1 %
	ypT3	0/36	0 %
seltene und Mischtypen	ypT0	0/24	0 %
	pT1	15/24	62,5 %
	ypT1	3/24	12,5 %
	pT2	4/24	16,7 %
	ypT2	1/24	4,2 %
	pT3	1/24	4,2 %
	ypT3	0/24	0 %

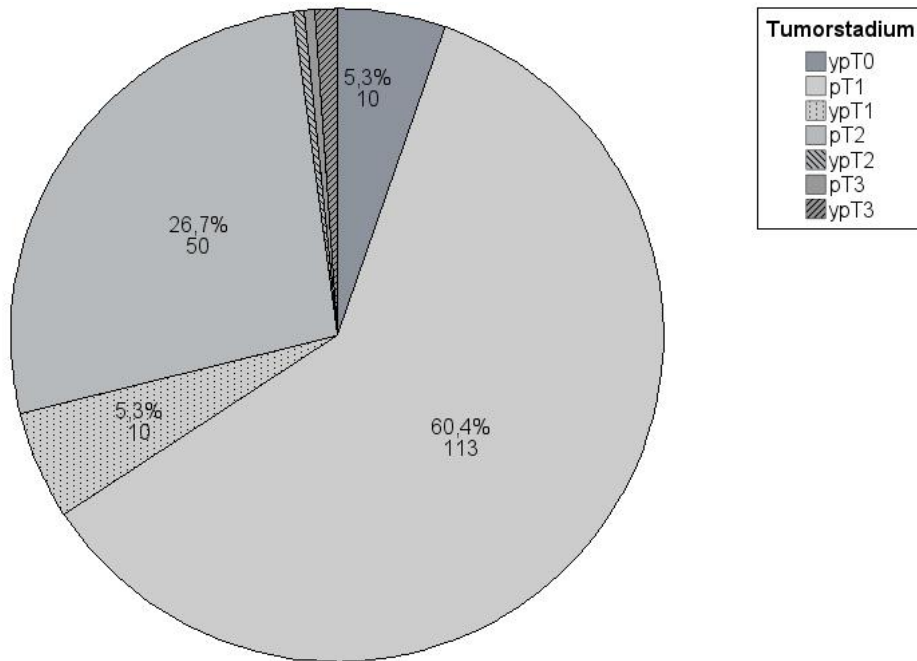


Abbildung 12: Tumorstadien bei NST-Mammakarzinomen

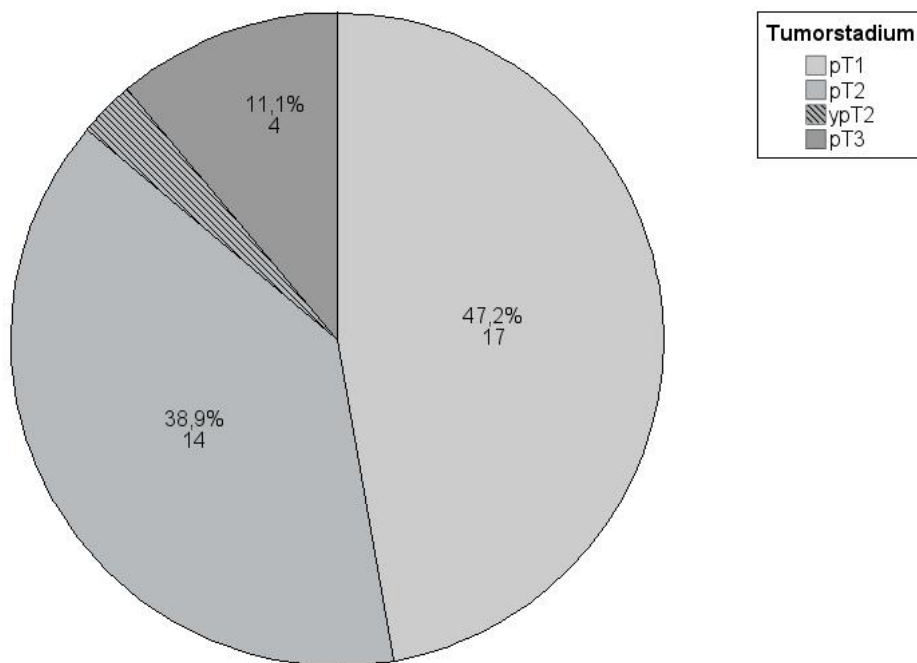


Abbildung 13: Tumorstadien bei invasiv-lobulären Mammakarzinomen

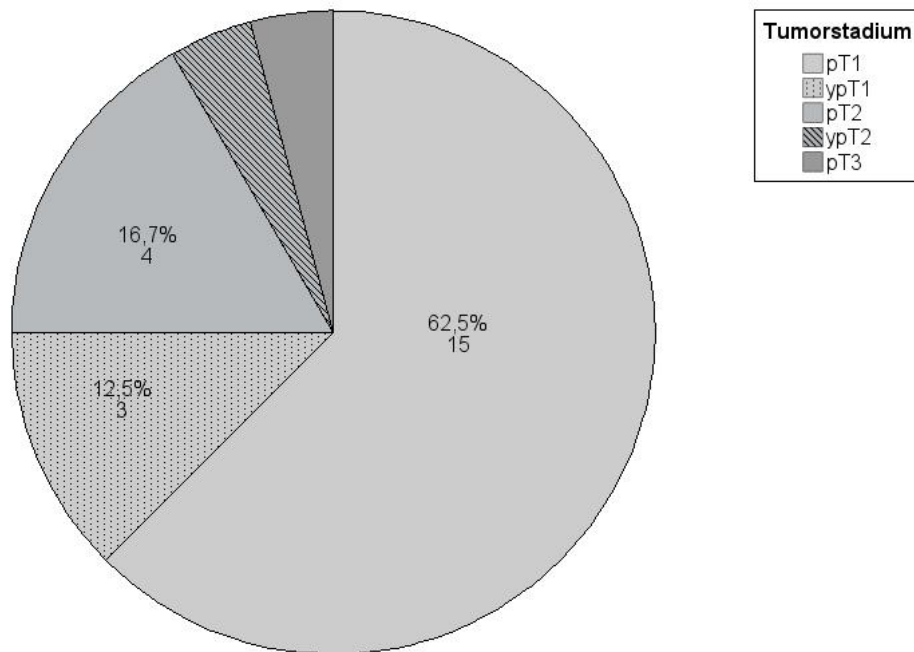


Abbildung 14: Tumorstadien bei Karzinomen der Tumorbiologie „seltene und Mischtypen“

Tumorbiologie

Ein reines DCIS fand sich in 12,4 % (35/282) der Patientinnen. NST-Mammakarzinome bildeten mit 66,3 % (187/282) die Mehrheit ab. 12,8 % (36/282) der Fälle zeigten ein invasiv-lobuläres Mammakarzinom, seltene und Mischformen traten in 8,5 % (24/282) auf. (vgl. Tabelle 14)

Tabelle 14: Verteilung der Tumorbiologien aller Datensätze (n = 282)

Gruppierung	Untergruppierung	Anzahl und Anteil	
Tumorbiologie (postoperativ)	reines DCIS	35/282	12,4 %
	NST	187/282	66,3 %
	invasiv-lobulär	36/282	12,8 %
	seltene und Mischformen	24/282	8,5 %

Tumorbiologie in Abhängigkeit der Tumorstadien Bei der Unterteilung der 282 Fälle nach Tumorstadium ist zu sehen, dass NST-Mammakarzinome im Stadium pT1 und pT2 mit 77,9 % (113/145) bzw. 73,5 % (50/68) den größten Anteil ausmachen. Im Stadium pT3 stellen die invasiv-lobulären Mammakarzinome mit 66,7 % (4/6) die größte Gruppe dar. Weitere Details sind Tabelle 15 und den Abbildungen 15 bis 17 zu entnehmen.

Tabelle 15: Tumorbilgien der jeweiligen Tumorstadien

Gruppierung	Untergruppierung	Anzahl und Anteil	
ypT0	NST	10/10	100 %
	invasiv-lobulär	0/10	0 %
	seltene und Mischformen	0/10	0 %
pT1	NST	113/145	77,9 %
	invasiv-lobulär	17/145	11,7 %
	seltene und Mischformen	15/145	10,3 %
ypT1	NST	10/13	76,9 %
	invasiv-lobulär	0/13	0 %
	seltene und Mischformen	3/13	23,1 %
pT2	NST	50/68	73,5 %
	invasiv-lobulär	14/68	20,6 %
	seltene und Mischformen	4/68	5,9 %
ypT2	NST	1/3	33,3 %
	invasiv-lobulär	1/3	33,3 %
	seltene und Mischformen	1/3	33,3 %
pT3	NST	1/6	16,7 %
	invasiv-lobulär	4/6	66,7 %
	seltene und Mischformen	1/6	16,7 %
ypT3	NST	2/2	100 %
	invasiv-lobulär	0/2	0 %
	seltene und Mischformen	0/2	0 %

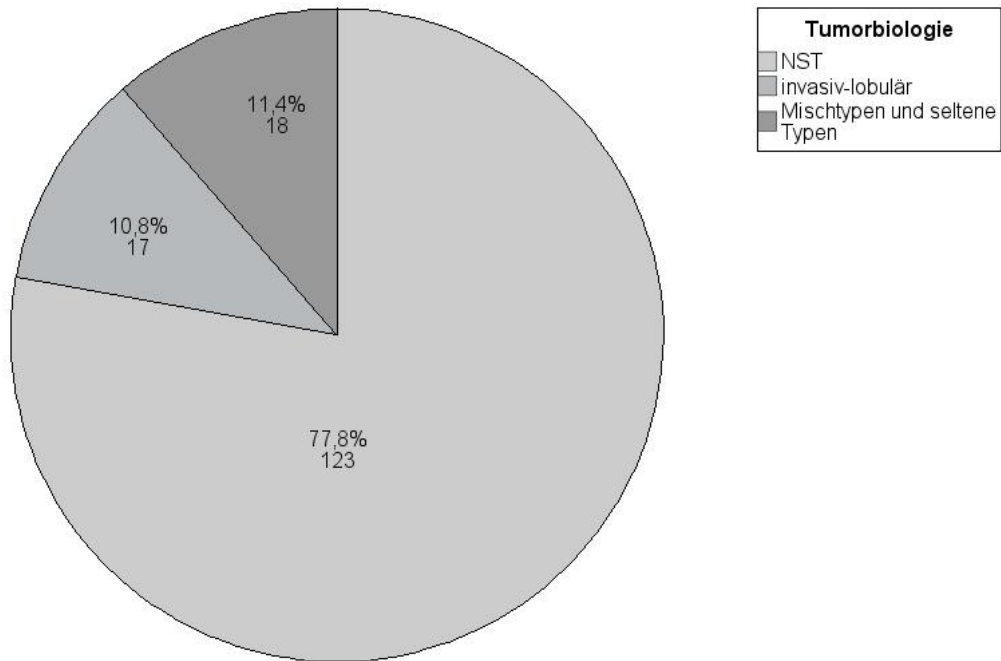


Abbildung 15: Tumorbiologien bei Karzinomen des Stadiums (y)pT1

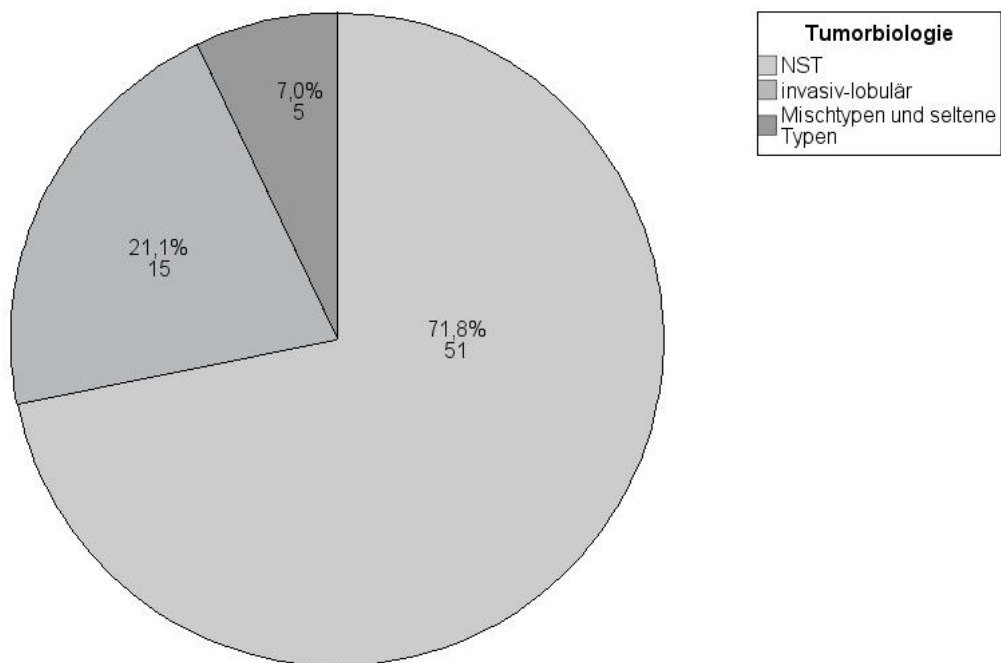


Abbildung 16: Tumorbiologien bei Karzinomen des Stadiums (y)pT2

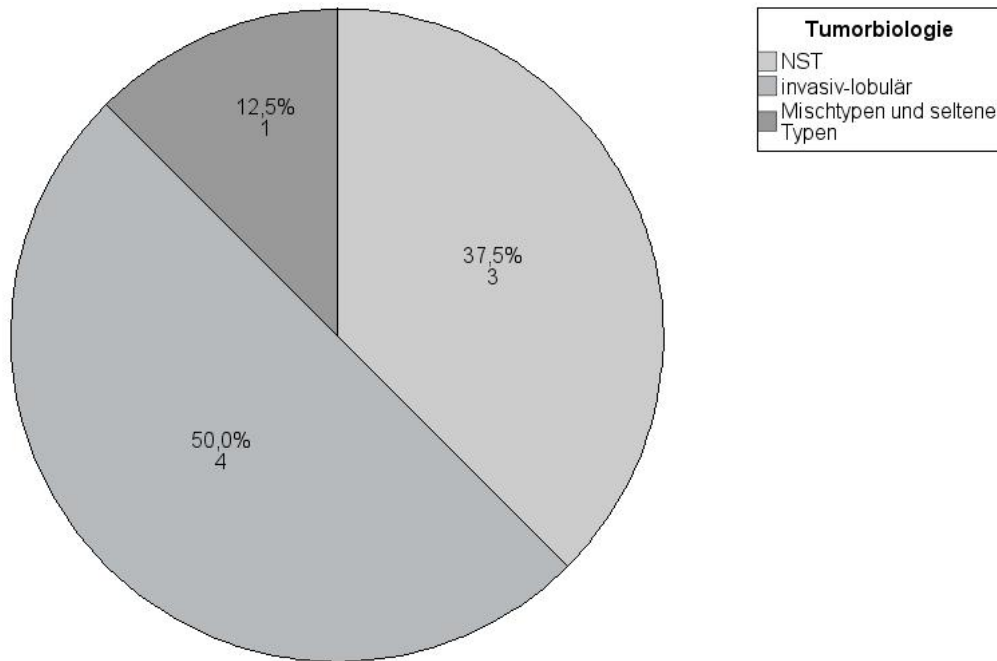


Abbildung 17: Tumorbiologien bei Karzinomen des Stadiums (y)pT3

nicht-invasive Begleitkomponente Von den 282 entfernten Tumoren lag in 237 Fällen (84,0 %) ein invasives Karzinom ((y)pT1-3) vor. 150 dieser 237 invasiven Karzinome (63,3 %) wiesen zusätzlich eine nicht-invasive Begleitkomponente auf, während 36,7 % (87/237) rein invasiv waren. Unter den 150 Fällen eines invasiven Karzinoms mit nicht-invasiver Begleitkomponente, besaß das begleitende DCIS in 42 Fällen (28,0 %) mindestens das doppelte Ausmaß der invasiven Komponente und wurde daher als extensiv-intraduktale Komponente klassifiziert. 72,0 % der nicht-invasiven Begleitkomponenten (108/150) zeigten sich als nicht-extensiv, d.h. das maximale Ausmaß des DCIS betrug weniger als das Doppelte des Karzinomsausmaßes. (vgl. Tabelle 16)

Tabelle 16: Vorhandensein einer nicht-invasiven Begleitkomponente bei invasivem Mammakarzinom (n = 237)

Gruppierung	Untergruppierung	Anzahl und Anteil	
invasives Karzinom	mit nicht-invasiver Begleitkomponente	150/237	63,3 %
	extensiv (EIC)	42/150	28,0 %
	nicht-extensiv	108/150	72,0 %
	ohne nicht-invasive Begleitkomponente	87/237	36,7 %

Wachstumsmuster

81,9 % (231/282) der operierten Mammakarzinome waren unifokale Tumore. 26 der 282 Tumoren (9,2 %) wuchsen bifokal, 5,3 % (15/282) multifokal. 3,5 % der resezierten Tumore (10/282) wurden als multizentrisch wachsend kategorisiert. (vgl. Tabelle 17)

Tabelle 17: Beschreibung des Wachstumsmusters aller Datensätze (n = 282)

Gruppierung	Untergruppierung	Anzahl und Anteil	
Wachstumsmuster	unifokal	231/282	81,9 %
	bifokal	26/282	9,2 %
	multifokal	15/282	5,3 %
	multizentrisch	10/282	3,5 %

Nodalstatus

Bei der Betrachtung des Nodalstatus entfielen erneut die 31 pTis-Fälle. Von den verbliebenen 251 Fällen zeigte sich in 74,9 % (188/251) das Stadium pN0. Ein pN1-Stadium wiesen 44 der 251 Fälle (17,5 %) auf. Tumore mit einem pN2-Stadium lagen in 1,6 % (4/251) der Fälle vor und 1 Tumor (0,4 %) wies das Stadium pN3

auf. In 14 der 251 Fälle (5,6 %) konnten keine Lymphknoten beurteilt werden (pNX). (vgl. Tabelle 18)

Tabelle 18: Verteilung der Nodalstatus aller Datensätze nach TNM-Klassifikation (n = 251)

Gruppierung	Untergruppierung	Anzahl und Anteil	
Nodalstatus	pN0	188/251	74,9 %
	pN1	44/251	17,5 %
	pN2	4/251	1,6 %
	pN3	1/251	0,4 %
	pNX	14/251	5,6 %

Neoadjuvante Therapie

Es wurden 32 Patientinnen nach neoadjuvanter Therapie in die Studie eingeschlossen. In 10 Fällen konnte postoperativ kein vitales Tumorgewebe nachgewiesen werden (ypT0). Die restlichen 22 Fälle unterteilten sich in 4 Fälle mit ypTis, 13 ypT1-Karzinome, 3 Patientinnen mit einem Karzinom im Stadium ypT2 und 2 Fälle mit ypT3. 23 Neoadjuvanz-Fälle zeigten ein NST-Mammakarzinom, darunter auch die 10 Fälle im Stadium ypT0. In einem Fall lag ein invasiv-lobuläres Mammakarzinom vor und in 4 Fällen ein Karzinom vom Typ „seltene und Mischformen“. (vgl. Tabelle 19)

Tabelle 19: Tumorstadium und -biologie der Fälle nach neoadjuvanter Therapie (n = 32)

Gruppierung	Untergruppierung	Anzahl und Anteil an Neoadjuvanz-Fällen	
Tumorstadium	ypT0	10/32	31,3 %
	ypTis	4/32	12,5 %
	ypT1	13/32	40,6 %
	ypT2	3/32	9,4 %
	ypT3	2/32	6,3 %
Tumorbiologie	reines DCIS	4/32	12,5 %
	NST	23/32	71,9 %
	invasiv-lobulär	1/32	3,1 %
	seltene und Mischtypen	4/32	12,5 %

Mammographisch gesteuerte WGL

Betrachtet man die 29 Fälle, die präoperativ eine mammographisch gesteuerte Drahtmarkierung erhielten, fand sich in 14 Fällen (48,3 %) ein NST-Mammakarzinom. In 37,9 % (11/29) handelte es sich um ein reines DCIS. 3 von 29 Fällen mit mammographischer Drahtmarkierung (10,3 %) zeigten ein invasiv-lobuläres Karzinom und bei einem Fall (3,4 %) handelte es sich um einen seltenen oder Mischtypen. Eine neoadjuvante Chemotherapie hatten 5 dieser 29 Patientinnen (17,2 %) erhalten und in 7 der 29 Fälle (24,1 %) lag ein invasives Karzinom mit extensiv-intraduktaler Komponente (EIC) vor. (vgl. Tabelle 20)

Tabelle 20: Details der Fälle mit mammographischer Drahtmarkierung (n = 29)

Gruppierung	Untergruppierung	Anzahl und Anteil an mammographischen Drahtmarkierungen	
Tumorbiologie	reines DCIS	11/29	37,9 %
	NST	14/29	48,3 %
	invasiv-lobulär	3/29	10,3 %
	seltene und Mischformen	1/29	3,4 %
invasives Karzinom mit EIC		7/29	24,1 %
Neoadjuvanz		5/29	17,2 %

Sonographisch gesteuerte WGL

186 der 282 Fälle erhielten präoperativ eine rein sonographisch gesteuerte Drahtmarkierung. Von diesen 186 Fällen bestand in 26 Fällen (%) ein Zustand nach neoadjuvanter Chemotherapie. 21 der 186 Fälle mit rein sonographischer Drahtmarkierung (11,3 %) wiesen ein reines DCIS auf. In 67,2 % (125/186) lag ein NST-Mammakarzinom vor, 27 Fälle (14,5 %) zeigten ein invasiv-lobuläres Karzinom und in 7,0 % (13/186) wurde eine seltene oder Mischform nachgewiesen. Ein invasives Karzinom mit extensiv-intraduktaler Komponente (EIC) bestand in 17,7 % (33/186). (vgl. Tabelle 21)

Tabelle 21: Details der Fälle mit sonographischer Drahtmarkierung (n = 186)

Gruppierung	Untergruppierung	Anzahl und Anteil an sonographischen Drahtmarkierungen	
Tumorbiologie	reines DCIS	21/186	11,3 %
	NST	125/186	67,2 %
	invasiv-lobulär	27/186	14,5 %
	seltene und Mischformen	13/186	7,0 %
invasives Karzinom mit EIC		33/186	17,7 %
Neoadjuvanz		26/186	14,0 %

3.2 Primäres Studienziel

3.2.1 R1-Anteil am Hauptresektat

Bei reiner Betrachtung der Hauptresektate, die unter Verwendung des „Tübinger Ultraschalllineals“ entnommen wurden, zeigte sich ein R1-Anteil von 18,8 % (53/282). (vgl. Tabelle 22)

Von diesen R1-Fällen am Hauptresektat wuchsen 73,6 % (39/53) unifokal. 8 der 53 Fälle zeigten ein bifokales Tumorstadium. 9,4 % (5/53) der R1-Fälle am Hauptresektat wiesen ein multifokales Wachstum auf und 1 Fall (1,9 %) wurde als multizentrisch klassifiziert. (vgl. Tabelle 23)

Dabei war in 17 der 53 R1-Fälle am Hauptresektat (32,1 %) der Resektionsabstand zu einem reinen DCIS zu gering. Bei 28,3 % der R1-Fälle am Hauptresektat (15/53) reichte ein invasives Karzinom an den Resektionsrand heran. In

1 von 53 Fällen (1,9 %) war ein begleitendes DCIS randbildend. In 13,2 % (7/53) reichten sowohl das invasive Karzinom als auch das DCIS an den Resektionsrand heran. Und bei 24,5 % der R1-Fälle am Hauptresektat (13/53) bestand ein zu knapper Resektionsabstand zu einer extensiv intraduktalen Komponente (EIC). (vgl. Tabelle 24)

Bei 44,7 % (126/282) Operationen wurde nur das Hauptresektat ohne zusätzliche Shavings entnommen. In diesem Kollektiv lag der R1-Anteil postoperativ bei 7,1 % (9/126). In zwei Fällen nach neoadjuvanter Chemotherapie ergab die histopathologische Aufarbeitung einen Resektionsabstand zum ehemaligen Tumorbett von 0mm und damit formal eine R1-Situation. Da es sich aber in beiden Fällen um ein ypT0 Stadium handelte, wurden diese Fälle als R0 eingestuft. (vgl. Tabelle 22)

Einfluss der Präparatebildgebung

In 156 von 282 Fällen (55,3 %) wurden nach der Präparatebildgebung oder intraoperativen makroskopischen Beurteilung Shavings, also selektive Nachresektate, entnommen. Bei Betrachtung dieser 156 Fälle hätte vor Entnahme von Shavings in 26,9 % (42/156) eine R1-Situation vorgelegen. Durch die Entnahme der selektiven Shavings konnte der R1-Anteil auf 9,6 % (15/156) reduziert werden. Die Differenz dieser Werte ist mit einem p-Wert $< 0,001$ statistisch signifikant. (vgl. Tabelle 22; für weitere Informationen zu Shavingentnahmen vgl. Abschnitt 3.3.2)

Tabelle 22: R1-Anteil am Hauptresektat (n = 282) und postoperativer R1-Anteil bei Operationen mit (n = 156) und ohne (n = 126) Shavingentnahme

Gruppierung	Untergruppierung	Anzahl an R1-Fällen / Anteil an Subgruppe	
Hauptresektat	insgesamt	53/282	18,8 %
	OP mit Shavings	42/156	26,9 %
	OP ohne Shavings	11/126	8,7 %
Shavingentnahmen (postoperativ)	OP mit Shavings	15/156	9,6 %
	OP ohne Shavings	9/126	7,1 %

Tabelle 23: Wachstumsmuster der R1-Fälle am Hauptresektat (n = 53)

Gruppierung	Untergruppierung	Anzahl und Anteil an R1-Fällen am Hauptresektat	
Wachstumsmuster	unifokal	39/53	73,6 %
	bifokal	8/53	15,1 %
	multifokal	5/53	9,4 %
	multizentrisch	1/53	1,9 %

Tabelle 24: Ursachen der R1-Fälle am Hauptresektat (n = 53)

knapper Resektionsabstand zu	Anzahl und Anteil an R1-Fällen am Hauptresektat	
reines DCIS (Resektionsabstand < 2 mm)	17/53	32,1 %
invasives Karzinom („ink on tumor“)	15/53	28,3 %
begleitendes DCIS (bei inv. Karzinom) („ink on tumor“)	1/53	1,9 %
invasives Karzinom und begleitendes DCIS (jeweils „ink on tumor“)	7/53	13,2 %
EIC (Resektionsabstand < 2 mm)	13/53	24,5 %

3.2.2 Abschließender postoperativer R1-Status

Bei den 282 untersuchten Datensätzen lag postoperativ nach Präparatebildung und ggf. Entnahme selektiver Shavings in 24 Fällen (8,5 %) ein R1-Status vor, d.h eine Zweitoperation mit Nachresektion wurde indiziert. Verglichen mit dem durchschnittlichen R1-Anteil deutschlandweiter Daten der OnkoZert GmbH aus zertifizierten Brustkrebszentren von 2020 bis 2023 (R1-Anteil: 12,34 %) zeigen die Daten der MAC-004-Studie einen signifikant geringeren R1-Anteil (p-Wert = 0,043; 95%-Konfidenzintervall: 0,057-0,124) (OnkoZert GmbH, 2020, 2021, 2022, 2023). (vgl. Tabelle 25)

Tabelle 25: insgesamter R1-Anteil postoperativ (n = 282)

Gruppierung	Anzahl und Anteil an R1-Fällen		p-Wert
postoperativ	24/282	8,5 %	0,043

3.2.3 R1-Anteil nach OP-Methode

Die 282 analysierten Datensätze unterteilen sich in 176 BEOs und 106 TARPs. In 16 von 176 brusterhaltenden Operationen (9,1 %) kam es zu einer postoperativen R1-Situation, während dies bei 8 von 106 tumoradaptierten Reduktionsplastiken (7,5 %) der Fall war (p-Wert = 0,826). (vgl. Tabelle 26)

Von den 15 Fällen mit präoperativer Drahtmarkierung unter mammographischer Kontrolle lag in 3 Fällen (20,0 %) eine R1-Situation vor. Unter den Patientinnen mit sonographisch gesteuerter Drahtmarkierung lag der R1-Anteil bei 8,1 % (15/186). Fälle mit sonographischer und mammographischer Drahtmarkierung wiesen einen R1-Anteil von 14,3 % (2/14) auf und bei den Operationen ohne zusätzliche Drahtmarkierung zeigte sich in 4 von 67 Fällen (6,0 %) eine R1-Situation. In 4 der 5 R1-Fälle mit mammographischer Drahtmarkierung lag ein reines DCIS (pTis) vor. (vgl. Tabelle 26)

Operationen, bei denen nach Entnahme des Hauptresektats eine zusätzliche Präparateradiographie durchgeführt wurde, wiesen einen R1-Anteil von 8,4 % (21/250) auf. Der R1-Anteil bei Operationen ohne ergänzende Präparateradiographie lag bei 9,4 % (3/32). (vgl. Tabelle 26)

Tabelle 26: R1-Anteil in Abhängigkeit der OP-Methode, der Drahtmarkierung und der Präparateradiographie

Gruppierung	Untergruppierung	Anzahl an R1-Fällen / Anteil an Subgruppe	
OP-Methode	BEO	16/176	9,1 %
	TARP	8/106	7,5 %
Drahtmarkierung	mammographisch	3/15	20,0 %
	sonographisch	15/186	8,1 %
	sonographisch + mammographisch	2/14	14,3 %
	keine	4/67	6,0 %
Präparate-radiographie	ja	21/250	8,4 %
	nein	3/32	9,4 %

3.2.4 R1-Anteil bei Neoadjuvanz

Unter den 32 Fällen mit Zustand nach neoadjuvanter systemischer Therapie trat kein R1-Fall auf. In den Fällen mit vitalem Tumorgewebe nach neoadjuvanter Therapie (ypT1-ypT3) wurde stets ein ausreichender Resektionsabstand erzielt. (vgl. Tabelle 27)

Bei Fällen ohne neoadjuvante Therapie lag der R1-Anteil bei 9,6 % (24/250). (vgl. Tabelle 27)

Tabelle 27: R1-Anteil in Abhängigkeit einer Neoadjuvanz

Gruppierung	Untergruppierung	Anzahl an R1-Fällen / Anteil an Subgruppe	
Neoadjuvanz	ja	0/32	0 %
	nein	24/250	9,6 %

3.2.5 R1-Anteil nach Tumorstadium

Da bei Zustand nach neoadjuvanter Chemotherapie keine R1-Fälle auftraten, werden in diesem Abschnitt die Neoadjuvanz-Stadien (ypT) nicht erwähnt. Am häufigsten lag eine postoperative R1-Situation bei einem reinen duktalem Carcinoma in situ (pTis) vor: 8 von 31 Fällen (25,8 %). Für die invasiven Karzinome (pT1-3 +/- begleitendem DCIS), ergab sich ein R1-Anteil von 7,3 % (16/219). Von den 145 invasiven Karzinomen im Stadium pT1 kam es in 9 Fällen (6,2 %) zu einer R1-Situation. Für Karzinome im Stadium pT2 lag der R1-Anteil bei 6 von 68 Datensätzen (8,8 %) und für Karzinome im Stadium pT3 bei 1 von 6 Fällen (16,7 %). (vgl. Tabelle 28)

Tabelle 28: R1-Anteil in Abhängigkeit des Tumorstadiums

Gruppierung	Untergruppierung	Anzahl an R1-Fällen / Anteil an Subgruppe	
Tumorstadium (postoperativ)	pTis	8/31	25,8 %
	invasives Karzinom	16/219	7,3 %
	pT1	9/145	6,2 %
	pT2	6/68	8,8 %
	pT3	1/6	16,7 %

3.2.6 R1-Anteil nach Tumorbiologie

Bei einem reinen DCIS lag in 22,9 % (8/35) eine R1-Situation vor. Bei einem invasiven Karzinom vom NST-Typ ergab sich ein R1-Anteil von 7,0 % (13/187). Bei Vorliegen eines invasiv-lobulären Karzinoms kam es in 2 der 36 Fälle (5,6 %) zu einer R1-Situation. Bei selteneren Tumortypen sowie Mischformen lag der R1-Anteil bei 4,2 % (1/24). Zu dieser Kategorie wurden beispielsweise das invasiv-apokrine Karzinom, das mikropapilläre Karzinom oder das invasiv-muzinöse Karzinom sowie mischdifferenzierte Karzinome gezählt. Eine Kombination aus invasivem Karzinom und begleitender intraduktaler Komponente (DCIS) wurde nicht als Mischform betrachtet, sondern nach der Tumorbiologie des invasiven Karzi-

noms kategorisiert. (vgl. Tabelle 29)

Von den 150 Fällen eines invasiven Mammakarzinoms mit nicht-invasiver Begleitkomponente lag in 11 Fällen (7,3 %) eine R1-Situation vor. Dabei zeigten Fälle mit extensiver Begleitkomponente (EIC) einen R1-Anteil von 16,7 % (7/42), während eine R1-Situation bei invasiven Karzinomen mit nicht-extensiver Begleitkomponente in lediglich 4 von 108 Fällen (3,7 %) auftrat. Bei Tumoren ohne nicht-invasive Komponente ergab sich ein R1-Anteil von 5,7 % (5/87). (vgl. Tabelle 29)

Tabelle 29: R1-Anteil in Abhängigkeit der Tumorbiologie

Gruppierung	Untergruppierung	Anzahl an R1-Fällen / Anteil an Subgruppe	
Tumorbiologie (postoperativ)	reines DCIS	8/35	22,9 %
	NST	13/187	7,0 %
	invasiv-lobulär	2/36	5,6 %
	seltene und Mischformen	1/24	4,2 %
invasives Karzinom	mit nicht-invasiver Begleitkomponente	11/150	7,3 %
	extensiv (EIC)	7/42	16,7 %
	nicht-extensiv	4/108	3,7 %
	ohne nicht-invasive Begleitkomponente	5/87	5,7 %

3.2.7 R1-Anteil nach Wachstumsmuster

Unter den 231 unifokalen Tumoren trat in 18 Fällen (7,8 %) eine R1-Situation auf. Bei bifokalem Tumorwachstum betrug der R1-Anteil 15,4 % (4/26). Tumore mit multifokalem Wachstum wiesen einen R1-Anteil von 15,4 % (1/15) auf und von 10 multizentrischen Tumoren lag in einem Fall (10,0 %) eine R1-Situation vor. (vgl. Tabelle 30)

Tabelle 30: R1-Anteil in Abhängigkeit des Wachstumsmusters

Gruppierung	Untergruppierung	Anzahl an R1-Fällen / Anteil an Subgruppe	
Wachstumsmuster	unifokal	18/231	7,8 %
	bifokal	4/26	15,4 %
	multifokal	1/15	6,7 %
	multizentrisch	1/10	10,0 %

3.2.8 Details der postoperativen R1-Fälle

Insgesamt trat bei den 282 untersuchten Fällen in 24 Fällen eine R1-Situation auf. In 75,0 % (18/24) handelte es sich um unifokale Tumore. 4 der 24 R1-Fälle (16,7 %) zeigten ein bifokales Tumorstadium, ein Fall (4,2 %) zeigte ein multifokales Wachstum und in einem Fall (4,2 %) handelte es sich um ein multizentrisches Karzinom. (vgl. Tabelle 31)

In 8 der 24 postoperativen R1-Fälle (33,3 %) war der Resektionsabstand zu einem reinen DCIS zu gering. In 25,0 % (6/24) war allein das invasive Karzinom randbildend. Bei einem Fall (4,2 %) reichte ein begleitendes DCIS an den Resektionsrand heran. In 2 von 24 Fällen (8,3 %) wurden sowohl ein invasives Karzinom als auch die nicht-invasive Begleitkomponente unvollständig entfernt. Und bei 29,2 % (7/24) der postoperativen R1-Fälle bestand ein zu knapper Resektionsabstand zu einer extensiv intraduktalen Komponente (EIC). Bei 16 der 24 postoperativen R1-Fälle war somit allein ein zu knapper Resektionsabstand zum DCIS ausschlaggebend für den R1-Status. Dabei betrug der Resektionsabstand in 4 Fällen zwar mehr als 0 mm, bei vorliegendem reinem DCIS bzw. vorliegender EIC waren aber mehr als 2 mm Resektionsabstand für eine R0-Resektion gefordert. In 12 R1-Fällen mit DCIS-Beteiligung reichte das DCIS direkt an den Resektionsrand heran. (vgl. Tabelle 32)

Tabelle 31: Wachstumsmuster der postoperativen R1-Fälle (n = 24)

Gruppierung	Untergruppierung	Anzahl und Anteil an postoperativen R1-Fällen	
Wachstumsmuster	unifokal	18/24	75,0 %
	bifokal	4/24	16,7 %
	multifokal	1/24	4,2 %
	multizentrisch	1/24	4,2 %

Tabelle 32: Ursachen der postoperativen R1-Fälle (n = 24)

knapper Resektionsabstand zu	Anzahl und Anteil an postoperativen R1-Fällen	
reines DCIS (Resektionsabstand < 2 mm)	8/24	33,3 %
invasives Karzinom („ink on tumor“)	6/24	25,0 %
begleitendes DCIS (bei inv. Karzinom) („ink on tumor“)	1/24	4,2 %
invasives Karzinom und begleitendes DCIS (jeweils „ink on tumor“)	2/24	8,3 %
EIC (Resektionsabstand < 2 mm)	7/24	29,2 %

3.2.9 Verlauf der postoperativen R1-Fälle

In 24 der 282 untersuchten Fälle lag eine R1-Situation vor, die eine sekundäre Nachresektion indiziert. Eine sekundäre Operation erfolgte in 22 der 24 Fälle (91,7 %). Dabei wurde bei 19 Patientinnen (86,4 %) eine brusterhaltende Nachresektion durchgeführt. 13,6 % der Patientinnen (3/22) entschieden sich für eine sekundäre Ablatio. Bei 1 der 22 sekundären Nachresektionen (4,5 %) enthielt

das Resektat weitere Anteile des invasiven Karzinoms bei ursprünglichem pT1-Karzinom ohne nicht-invasive Begleitkomponente. In 18,2 % (4/22) fanden sich weitere DCIS-Anteile. In zwei Fällen lag ursprünglich ein reines DCIS vor (pTis). In einem Fall bestand zuvor ein pT1-Karzinom mit begleitendem DCIS. Beim vierten Fall mit DCIS im Nachresektat handelte es sich ursprünglich um ein Karzinom im Stadium pT2 ohne nicht-invasive Komponente. Die Resektate der restlichen 17 sekundären Nachresektionen (77,3 %) waren tumorfrei. In allen Fällen genügte eine sekundäre Operation zur vollständigen Tumorentfernung (R0-Status). (vgl. Tabelle 33)

Eine Patientin entschied sich trotz R1-Status nach der primären Tumorsektion gegen eine Nachresektion. Bei einer weiteren Patientin entschied die interdisziplinäre senologische Konferenz mit Einverständnis der Patientin aufgrund eines hohen Alters und vorhandener Komorbiditäten auf eine sekundäre Nachresektion zu verzichten.

Tabelle 33: Verlauf der postoperativen R1-Fälle (n = 24)

Gruppierung	Untergruppierung	Anzahl und Anteil an Subgruppe	
sekundäre Nachresektion	ja	22/24	91,7 %
	nein	2/24	8,3 %
OP-Methode	brusterhaltende Nachresektion	19/22	86,4 %
	Ablatio	3/22	13,6 %
Tumoranteile im Resektat	invasives Karzinom	1/24	4,5 %
	DCIS	4/22	18,2 %
	keine	17/22	77,3 %

3.3 Sekundäre Studienziele

3.3.1 Gewicht des Hauptresektats

In 3 Fällen wurde das Gewicht des Hauptresektats nicht dokumentiert. Für dieses Sekundärziel wurden daher 279 Datensätze ausgewertet (vgl. Abbildung 8). Das mittlere Resektategewicht der 279 Hauptresektate lag bei 110,5 g (Maximalwert 1180,0 g, Minimalwert 12,0 g). Bei BEOs lag das mittlere Präparategewicht bei 82,6 g, bei tumoradaptierten Reduktionsplastiken lag das Präparategewicht mit 158,2 g signifikant höher (p -Wert $< 0,001$). Neoadjuvanz-Fälle zeigten ein mittleres Präparategewicht von 161,3 g, während das Hauptresektat von Fällen ohne neoadjuvante Chemotherapie im Schnitt 103,9 g wog. Bei Karzinomen im Stadium ypT0 wurden durchschnittlich 145,3 g reseziert, bei pTis und ypTis wurden im Mittel 128,4 g bzw. 152,8 g reseziert. Das Hauptresektat bei pT1-Karzinomen wog durchschnittlich 82,0 g, bei ypT1-Karzinomen 131,0 g, bei pT2 130,6 g und bei ypT2 361,3. Das Gewicht des Hauptresektats eines pT3-Karzinoms betrug durchschnittlich 207,2 g, eines ypT3-Karzinoms 154,5 g. Getrennt nach Tumorbiologie zeigten Karzinome der Kategorie seltene und Mischformen das geringste Präparategewicht von 100,2 g. Ein reines DCIS erforderte die größte Resektion mit einem mittleren Präparategewicht von 131,3 g. Bei NST-Mammakarzinomen wurde im Mittel ein 106,3 g schweres Hauptresektat entfernt, bei invasiv-lobulären Karzinom wog das Hauptresektat durchschnittlich 119,7 g. (vgl. Tabelle 34 und Abbildung 18)

Tabelle 34: Gewicht des Hauptresektats

Gruppierung	Untergruppierung	mittleres Präparategewicht ± Standard- abweichung [g]	p-Wert
insgesamt		110,5 ± 136,8	
OP-Methode	BEO TARP	82,6 ± 80,6 158,2 ± 190,2	< 0,001
Neoadjuvanz	ja nein	161,3 ± 144,7 103,9 ± 134,6	
Tumorstadium	ypT0 pTis ypTis pT1 ypT1 pT2 ypT2 pT3 ypT3	145,3 ± 100,1 128,4 ± 175,6 152,8 ± 100,7 82,0 ± 92,9 131,0 ± 97,2 130,6 ± 175,6 361,3 ± 372,8 207,2 ± 136,7 154,5 ± 47,4	
Tumorbiologie	NST invasiv-lobulär seltene und Mischformen reines DCIS	106,3 ± 135,8 119,7 ± 145,0 100,2 ± 72,6 131,3 ± 167,6	

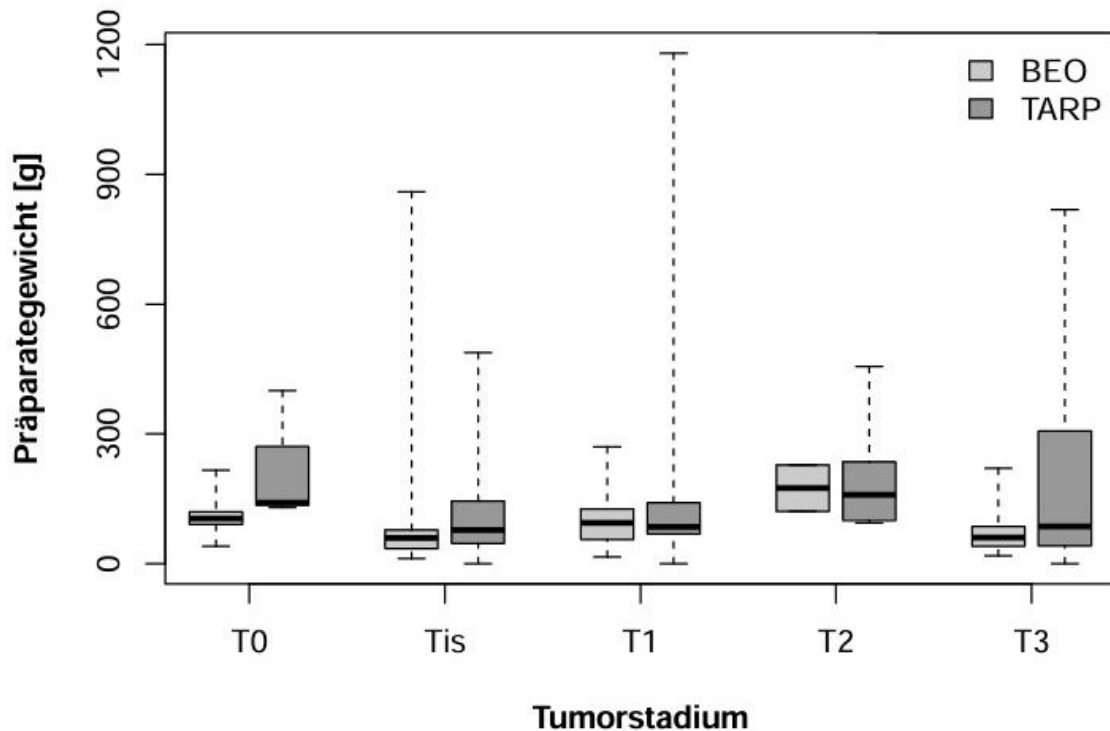


Abbildung 18: Gewicht des Hauptresektats in Abhängigkeit des Tumorstadiums

3.3.2 Shavingentnahmen

Anzahl der Shavingentnahmen

Im Mittel wurden bei einer Operation 1,4 Shavings entnommen. Shavingentnahmen erfolgten jedoch nur bei 156 der 282 untersuchten Datensätze (55,3 %). Bei Betrachtung dieser 156 Operationen erfolgten durchschnittlich 2,6 Shavingentnahmen pro Eingriff (Max = 7; Min = 1). (vgl. Tabelle 35 und Abbildung 19)

Tabelle 35: Anzahl der Shavingentnahmen

Gruppierung	Untergruppe-	OP-	mittlere Shavinganzahl
	rung	Anzahl	± Standardabweichung
insgesamt		282	1,4 ± 1,7
	BEO	176	1,3 ± 1,7
	TARP	106	1,7 ± 1,8
Shaving-Operationen		156	2,6 ± 1,6
	BEO	90	2,4 ± 1,6
	TARP	66	2,8 ± 1,5

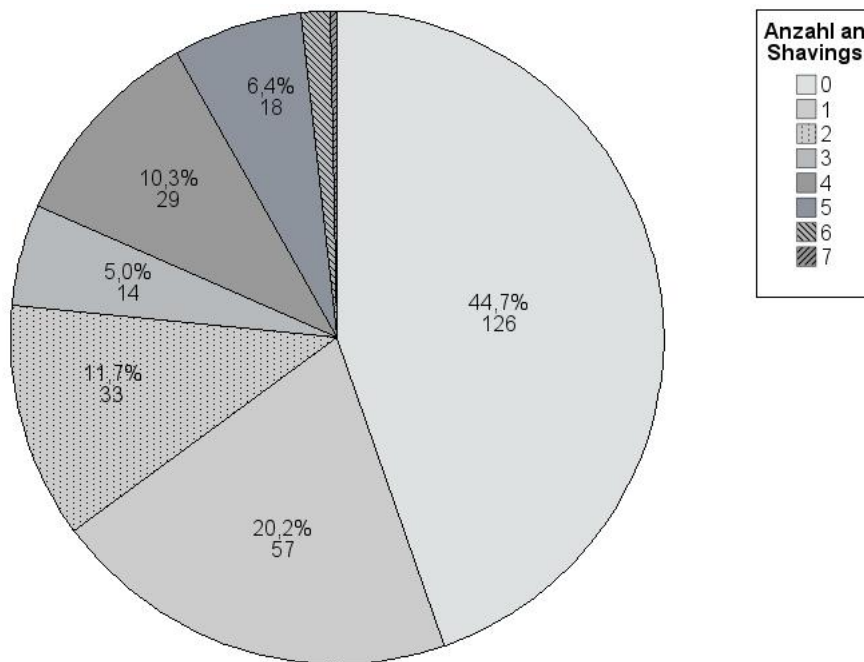


Abbildung 19: Anzahl der Shavingentnahmen

Präzision der Shavingentnahmen

In etwa der Hälfte der 156 „Shaving-Operationen“ (50,6 %) erfolgten eine oder zwei Shavingentnahmen in die Richtung, die später den histologisch knappsten Resektionsabstand am Hauptresektat aufwies, unabhängig davon, ob diese Shavingentnahme Einfluss auf den R-Status hatte. Sprich bei der Hälfte der Ope-

rationen, bei denen aufgrund der Präparatebildgebung und der makroskopischen Einschätzung Shavings entnommen wurden, wurde die Richtung des knappsten Resektionsabstands korrekt identifiziert und in dieser Richtung gezielt ein Shaving entnommen. Bei 29 der 156 „Shaving-Operationen“ (18,6 %) führten Shavingentnahmen in der jeweiligen Richtung zur Erzielung einer R0-Situation, d.h. ohne diese Shavingentnahmen wäre der Resektionsabstand in der jeweiligen Richtung zu knapp gewesen. (vgl. Tabelle 36)

Tabelle 36: Präzision der Shavingentnahmen

Gruppierung	Anzahl und Anteil an „Shaving-Operationen“	
Shavingentnahmen in knappste Richtung	79/156	50,6 %
Shavingentnahmen zur Vermeidung einer R1-Situation	29/156	18,6 %

3.3.3 OP-Dauer

Aufgrund der neun doppelten/beidseitigen Operationen konnten für dieses sekundäre Studienziel 273 Operationen betrachtet werden. Diese 273 Operationen dauerten im Mittel 71,6 Minuten. Die kürzeste Operation dauerte 25 Minuten, die längste Operation 172 Minuten. Bei 34 Operationen wurden zusätzlichen OP-Schritte durchgeführt, die möglicherweise zu einer Verlängerung der OP-Dauer führten (vgl. Tabelle 10). Die 239 Operationen ohne zusätzliche OP-Schritte wurden in Tabelle 37 als „reine Tumorsektion“ bezeichnet und dauerten durchschnittlich 69,7 Minuten. „Reine“ BEOs dauerten 58,6 Minuten, während die mittlere Dauer einer „reinen“ TARP 89,6 Minuten betrug. (vgl. Tabelle 37 und Abbildung 20)

Tabelle 37: OP-Dauer

Gruppierung	Anzahl	mittlere Schnitt-Naht-Zeit ± Standardabweichung [min]	
alle Operationen	273	71,6	± 27,2
reine Tumorresektionen	239	69,7	± 27,2
reine BEOs	153	58,6	± 18,0
reine TARPs	86	89,6	± 29,5

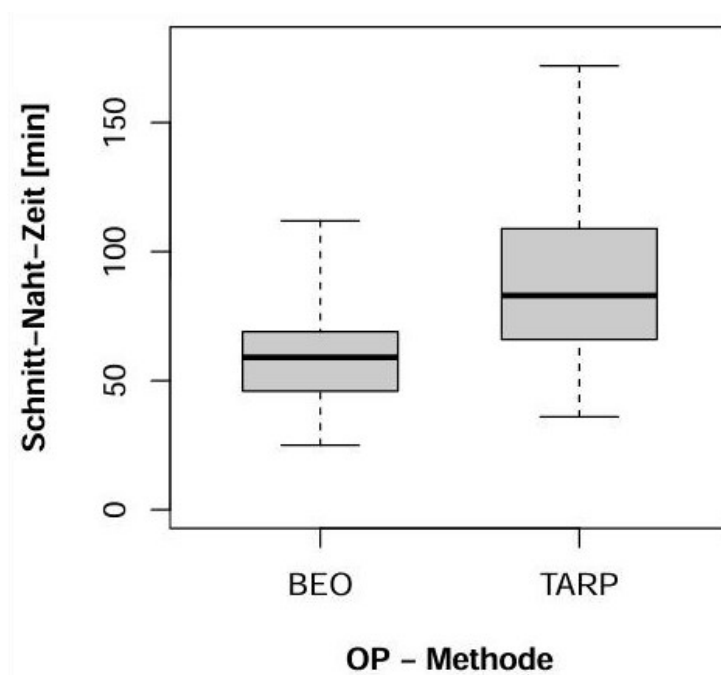


Abbildung 20: OP-Dauer nach OP-Methode

4 Diskussion

4.0.1 Hinführung zum Thema/ Zusammenfassung der Hauptergebnisse

Das Mammakarzinom ist der häufigste maligne Tumor bei Frauen (Smolarz et al., 2022). Für eine erfolgreiche chirurgische Therapie ist die vollständige Tumorentfernung mit histologisch tumorfreien Resektionsrändern (R0-Resektion) entscheidend. Ein R1-Status indiziert eine sekundäre Nachresektion und führt zu einer signifikant höheren Lokalrezidivrate (OR = 1,96) (Houssami et al., 2014).

Zur intraoperativen Tumorlokalisation wurde der intraoperative Ultraschall (IOUS) 2025 mit in die S3-Leitlinie aufgenommen, da er zu einer Reduktion des R1-Anteils führt - allerdings existiert bislang kein Standard zur genauen Verwendung des IOUS (Ahmed, Douek, 2013; Athanasiou et al., 2022; Banys-Paluchowski et al., 2022; Deutsche Krebsgesellschaft e.V., Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V., 2021; Pan et al., 2013).

Ziel dieser retrospektiven Studie war es, die Auswirkungen des „Tübinger Ultraschalllineals“, eines standardisierten intraoperativen Ultraschalleinsatzes, auf den R1-Anteil zu untersuchen und mit einer deutschlandweiten Kontrollgruppe zu vergleichen.

In der vorliegenden MAC-004-Studie wurden alle Patientinnen eingeschlossen, die zwischen 2020 und 2023 unter Verwendung des „Tübinger Ultraschalllineals“ von einem Operateur operiert wurden. Dabei waren die Einschlusskriterien unabhängig von der Palpabilität des Tumors, ergänzend eingebrachten Drahtmarkierungen, histologischem Subtyp und Tumorgroße (pT0-pT3), (begleitendem) DCIS oder Mikrokalk, Fokalität und Grading oder vorausgegangener neoadjuvan-

ter Therapie.

4.0.2 Studienpopulation

In Deutschland lag 2023 das durchschnittliche Erkrankungsalter einer Frau für Brustkrebs zwischen 62,2 und 66,9 Jahren (Gremke et al., 2023). Mit 61,0 Jahren entspricht der Mittelwert des Patientinnenalters der MAC-004-Studie beinahe dem deutschlandweiten Durchschnitt. Der durchschnittliche BMI einer deutschen Frau zwischen 60 und 65 Jahren betrug im Jahr 2023 26,1 kg/m² (Statistisches Bundesamt (Destatis), 2023). Mit einem durchschnittlichen BMI von 25,85 kg/m² entsprach der Mittelwert der untersuchten Frauen somit weitestgehend dem deutschlandweiten Durchschnitt für Frauen im selben Alter.

Neoadjuvant therapierte Patientinnen waren mit 11,3 % der Patientinnen vertreten. Laut Studiendaten lag 2018 der Anteil der Patientinnen und Patienten, die eine neoadjuvante Chemotherapie erhielten, bei circa 17 % und somit etwas höher als in der vorliegenden Studie (Ortmann et al., 2022). Das Studienkollektiv der MAC-004-Studie repräsentierte mit einem Anteil von 66,3 % der NST-Mammakarzinome und 12,8 % invasiv-lobulären Mammakarzinomen die klassische Verteilung der Tumorbiologien des Mammakarzinoms (Weigelt et al., 2010).

4.0.3 Diskussion der Hauptergebnisse

R1-Anteil am Hauptresektat

Bei reiner Betrachtung der im OP entnommenen Hauptresektate unter Einsatz des „Tübinger Ultraschalllineals“ und ohne Einbezug der selektiven Shavings lag in 53 Fällen eine R1-Situation vor, was einem R1-Anteil von 18,8 % entspricht.

Nach unserem Kenntnisstand gibt es bis dato lediglich eine Studie zum IOUS mit Betrachtung der R1-Situation am Hauptresektat. Die MAC-002-Studie, die den Benefit von nicht standardisiert eingesetztem intraoperativen Ultraschall, unabhängig von weiteren WGL, untersuchte, berichtete über einen R1-Anteil ohne Shavings von 16,6 % im IOUS-Arm und 20,8 % bei den Operationen ohne zusätzlichen Einsatz von IOUS und alleiniger Verwendung von WGL (Boeer et al., 2024). Beim Vergleich des R1-Anteils am Hauptresektat in der MAC-002-Studie mit der vorliegenden Studie scheint die Standardisierung der intraoperativen Ultraschallnutzung keinen Mehrwert hinsichtlich des R1-Anteils zu bewirken. Allerdings wurden die Operationen in der MAC-002-Studie größtenteils durch operativ sehr erfahrene Senologen durchgeführt, die in der Anwendung des IOUS generell sehr geübt waren und die Verwendung des IOUS für sich bereits optimiert hatten. Durch Einsatz des „Tübinger Ultraschalllineals“ kommt es jedoch ebenso zu keiner Verschlechterung des R1-Anteils verglichen mit den 20,8 % des WGL-Arms. Die lediglich geringe Differenz von 2 % lässt sich ebenso durch die hohe Erfahrung der Operateure im Umgang mit der WGL in der MAC-002-Studie erklären.

Bei genauerer Betrachtung der Hauptresektate zeigte sich, dass in 38 der 53 Fälle mit R1-Situation am Hauptresektat (71,7 %) ein DCIS (mit-)ausschlaggebend für die R1-Situation war, während invasive Karzinome in 41,5 % der R1-Fälle am Hauptresektat (22/53) randbildend waren. Dies verdeutlicht, dass der IOUS bei der Resektion eines DCIS, aufgrund der schlechten Sichtbarkeit in der Sonographie, nur eine eingeschränkte Zuverlässigkeit liefert. Bereits in früheren Studien konnte gezeigt werden, dass ein DCIS lediglich in 35-86,5 % sonographisch sichtbar ist (Lee et al., 2013; Moschetta et al., 2022; Park et al., 2010). Zudem führt ein begleitendes DCIS zu einer signifikanten Unterschätzung der Tumorgroße im Ultraschall (Eggemann et al., 2014). Es zeigt sich also, dass der IOUS allein nicht immer für die Lokalisation und Resektion eines DCIS ausreicht.

Shavingentnahmen

Die Reduktion des R1-Anteils von 18,8 % am Hauptresektat auf 8,5 % in der endgültigen Histologie zeigt eindrücklich die Wertigkeit der intraoperativ entnommenen Shavings. In 156 Fällen (55,3 %) wurden selektive intraoperative Shavings,

d.h. Nachresektate, entnommen. Betrachtet man nur diese 156 „Shaving-Operationen“, lag in diesem Kollektiv vor der Shavingentnahme sogar ein R1-Anteil von 26,9 % (42/156) vor. Intraoperative Bildgebung, taktile Einschätzung durch den Operateur und ggf. eine Makroskopie sind notwendige Werkzeuge um zielgerichtete Shavings durchzuführen. Bei den 126 Hauptresektaten ohne anschließendes Shaving war der R1-Anteil bereits deutlich niedriger mit 8,7 % (11/126) und wurde durch die Bildgebung und den Operateur auch so eingeschätzt. Anhand dieser Ergebnisse wird die Bedeutung der intraoperativen Bildgebung mit Präparatesonographie und -radiographie und taktilen Einschätzung durch den Operateur ersichtlich um bereits intraoperativ eine mögliche R1-Situation zu erkennen und daraufhin selektive Shavings entnehmen zu können.

Bei den 156 „Shaving-Operationen“ wurden im Mittel 2,6 Shavings entnommen. Der Nutzen dieser Shavingentnahmen unter Einbezug der Präparatesonographie und -radiographie wird durch die 27 Fälle verdeutlicht, bei denen durch die Entnahme solcher selektiver Shavings eine unvollständige Tumorentfernung verhindert werden konnte. Bei reiner Betrachtung der Operationen mit Shavings konnte der R1-Anteil signifikant von 26,9 % am Hauptresektat auf 9,6 % postoperativ reduziert werden ($p\text{-Wert} < 0,001$). Somit wurde bei 18,6 % (27/156) der Operationen mit Shavingentnahme durch die Shavingentnahme eine R1-Situation abgewendet.

Die Präparateradiographie ist eine weit verbreitete Methode zur Detektion unvollständiger Tumorsektionen bei Brustkrebs. In der vorliegenden Studie erfolgte sie nach Entnahme des Hauptresektats und der Präparatesonographie in 88,7 % der Fälle. Dabei zeigte sich bei diesen Fällen ein R1-Anteil von 8,4 %, während der R1-Anteil bei Operationen ohne anschließende Präparateradiographie mit 9,4 % etwas höher lag. Studien zur Präparateradiographie konnten bereits belegen, dass der makroskopische Resektionsabstand in der Präparateradiographie mit den letztendlichen histologischen Resektionsabständen korreliert und somit bei der Detektion unvollständiger Tumorsektionen helfen kann (Mazouni et al., 2006; Tan et al., 2006). Eine Meta-Analyse ergab zudem, dass die Sensitivität und Spezifität der Präparateradiographie (53 %, 84 %) und Präparatesonographie (59 %, 81 %) annähernd übereinstimmen, jedoch seien beide Methoden beispielsweise der optischen Spektroskopie (85 %, 87 %) unterlegen (St John et al., 2017). Dabei muss erwähnt werden, dass bei den Daten zur Präparatesonographie auch

Daten zum IOUS inkludiert wurden. Die aktuellen AGO-Empfehlungen sowie die S3-Leitlinie empfehlen neben der Präparatesonographie auch die Präparateradiographie zur Reduktion des R1-Anteils (Banys-Paluchowski et al., 2023; Deutsche Krebsgesellschaft e.V., Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V., 2021).

In 81,4 % der Shaving-Operationen hatte die Nachresektion keinen medizinischen Nutzen, der minimal geforderte Resektionsabstand in der jeweiligen Richtung war also bereits vor der Shavingentnahme erreicht. Allerdings konnten Studien bereits belegen, dass die Tumorgöße im Ultraschall, verglichen mit der in der histologischen Aufarbeitung ermittelten wahren Tumorgöße, signifikant um 2,6-8 mm unterschätzt wird (Eggemann et al., 2014; Gruber et al., 2013; Stachs et al., 2016). Diese Unterschätzung war bei steigender Tumorgöße zunehmend (Gruber et al., 2013; Stachs et al., 2016). Eine begleitende intraduktale Komponente (DCIS) bewirkte ebenfalls eine signifikante Unterschätzung (Eggemann et al., 2014). Jedoch zeigte sich auch ein negativer prädiktiver Wert von 96,2 % des Ultraschalls (Eggemann et al., 2014). Wurde sonographisch kein Heranreichen des Tumors an den Resektionsrand festgestellt, wurde in 96,2 % der Fälle auch der gesamte Tumor mit einem histopathologischen Resektionsabstand von mindestens einem Millimeter entfernt. Beachtet man, dass die Präparatesonographie mitentscheidend für eine mögliche Shavingentnahme war und somit eine sonographische Unterschätzung der Tumorausdehnung berücksichtigt werden musste, ist der hohe Anteil der Shavingentnahmen ohne letztendliche klinische Relevanz als Sicherheitsaspekt zum Erreichen der R0-Resektion anzusehen. Zudem muss beachtet werden, dass bei einer Shavingentnahme nur wenig Gewebe entfernt wird. Das genaue Ausmaß hängt dabei auch von der OP-Methode und der Operateurin bzw. dem Operateur ab. So ist bei einer ohnehin folgenden Reduktion des Brustvolumens (TARP) eine weitreichendere Shavingentnahme möglich, während bei einer BEO weniger Gewebe reseziert wird. Eine klinisch irrelevante Shavingentnahme gefährdet somit nicht zwangsläufig das ästhetische Outcome. Aufgrund der geringen Auswirkung von Shavings auf das ästhetische Outcome wurden bereits Studien durchgeführt, die den Benefit des sogenannten „Cavity-Shavings“ untersuchten, einer Methode, bei der nach Entfernung des Hauptresektats Shavings der gesamten Tumorkhöhle entnommen werden (Dupont et al., 2021; Krishna et al., 2020). Die Studie von Dupont et al. erzielte eine Reduktion des R1-Anteils in der Cavity-Shaving-Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe von 36,0 % auf 9,7 % unabhängig von der verwendeten Tumorklokalisationsmethode

und Tumorbilogie (Dupont et al., 2021). Krishna et al. belegte eine Reduktion des R1-Anteils durch Cavity-Shavings im Vergleich zur rein Palpations-geführten Tumorresektion ohne Shavingentnahme von 6,7 % auf 0 %. Der Einsatz von IOUS zeigte in dieser Studie dieselbe Reduktion des R1-Anteils (Krishna et al., 2020). Die Entnahme selektiver Shavings, wie in der vorliegenden MAC-004-Studie, ist deutlich restriktiver, als das „Cavity-Shaving“, was sich auch in einer Reduktion des Resektionsvolumens ($76,9 \text{ cm}^3$ bei IOUS mit selektiven Shavings vs. $126,3 \text{ cm}^3$ bei Cavity-Shaving; $p = 0,0051$) widerspiegelt (Krishna et al., 2020). Letztlich muss bei der Studie von Krishna et al. aber die geringe Studiengröße mit 30 Patientinnen pro Studienarm und die daraus resultierende Einschränkung der Aussagekraft berücksichtigt werden.

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass Shavings insbesondere auf Basis der Präparatesonographie zu einer signifikanten Reduktion des R1-Anteils führen.

R1-Anteil postoperativ

Mit Einbezug der selektiv entnommenen Shavings nach erfolgter Präparatesonographie und -radiographie zeigte sich ein postoperativer R1-Anteil von 8,5 % (24/282). Stellt man diesen Wert dem R1-Anteil von 12,34 % der deutschlandweiten Vergleichsgruppe der OnkoZert GmbH gegenüber, zeigt sich eine statistisch signifikante Reduktion ($p = 0,043$; 95 %-KI: 0,057 - 0,124). D.h. der standardisierte Einsatz des IOUS in Form des „Tübinger Ultraschalllineals“ in Kombination mit selektiv entnommenen Shavings führt, verglichen mit den bislang eingesetzten Methoden in zertifizierten deutschen Brustkrebszentren, zu einem signifikant niedrigeren R1-Anteil. Unter Berücksichtigung der Tumorstadien zeigt sich, dass der R1-Anteil bei steigendem Tumorstadium zunimmt. Eine mögliche Ursache hierfür könnte ein zunehmend ungünstiges Brustvolumen-Tumorgröße-Verhältnis bei steigendem Tumorstadium sein. Durch einen großen Tumor in einer kleinen Brust ist das maximal mögliche Resektionsausmaß bei gleichzeitiger Brusterhaltung reduziert, was dann zu einem höheren R1-Anteil führen könnte. Aufgrund der gleichermaßen abnehmenden Anzahl an Datensätzen ist zudem die Aussagekraft für höhere Tumorstadien eingeschränkt. Eine Ausnahme stellt das Stadium pTis dar,

das mit 25,8 % (8/31) den höchsten R1-Anteil aufwies. Die von Moschetta et al. nachgewiesene eingeschränkte Darstellbarkeit des DCIS im Ultraschall spiegelt sich demnach auch in einem erhöhten postoperativen R1-Anteil wider.

Gleichzeitig zeigte sich unter den 24 postoperativen R1-Fällen auch, dass ein zu knapper Resektionsabstand zum reinen oder begleitenden DCIS in 16 von 24 Fällen (66,7 %) für den postoperativen R1-Status ausschlaggebend war und in 8,3 % (2/24) mitbeteiligt war. Außerdem zeigten die postoperativen R1-Fälle auch, welche Schwierigkeit eine extensiv-intraduktale Komponente bereitet. Mit 7 von 24 postoperativen R1-Fällen (29,2 %) machten invasive Mammakarzinome mit EIC einen entscheidenden Anteil aus. Wie bereits gezeigt werden konnte, ist der Ultraschall keine optimale Modalität zur Visualisierung eines DCIS, da nicht jedes DCIS sonographisch sichtbar ist. Der genaue Anteil sonographisch sichtbarer DCIS variiert dabei stark von 35 % bis hin zu 86,5 % je nach der betrachteten Studie (Lee et al., 2013; Moschetta et al., 2022; Park et al., 2010). Zudem wurde nachgewiesen, dass ein begleitendes DCIS in der Präparatesonographie zu einer signifikanten Überschätzung des Resektionsabstandes, also zu einer Unterschätzung der Tumorgroße, führt, da das DCIS mittels Ultraschall schlechter darstellbar ist und somit der Tumor im Ultraschall kleiner aussieht (Eggemann et al., 2014). Die eingeschränkte sonographische Visualisierung des DCIS liefert eine mögliche Erklärung für die hohe Beteiligung von DCIS an den postoperativen R1-Fällen. Das Vorliegen einer extensiven intraduktalen Komponente und die damit verbundene sonographische Unterschätzung der Tumorgroße zeigen eine Limitation des IOUS bei der Therapie des Mammakarzinoms auf. Denn während das invasive Karzinom in der Präparatesonographie als vollständig entfernt eingeschätzt wird, kann die EIC weitaus größere Ausmaße haben, als das invasive Karzinom, was im Ultraschall meist jedoch nicht zu sehen ist. So kann es bei reiner Tumorkalisation via IOUS und Präparatesonographie zu einer unvollständigen Tumorsektion kommen. Mit diesem zentralen Problem der eingeschränkten intraoperativen Detektierbarkeit des DCIS beschäftigen sich aktuell diverse Studien: So wird beispielsweise in der VIVID-Studie der Northwestern University untersucht, ob mithilfe einer 3D-Präparateradiographie (Clarix Imaging Intraoperative Volumetric Specimen Imaging System) knappe Resektionsabstände identifiziert werden können. Und in einer Studie der Technischen Universität München werden Verbesserungen des operativen Outcomes bei Patientinnen mit invasivem Brustkrebs oder DCIS unter Verwendung einer Lokalisationmethode mit ei-

nem Fluoreszenzmarker untersucht. In Tübingen wird derzeit an der optischen Emissionsspektroskopie-basierten Gewebedifferenzierung in der Brustkrebschirurgie geforscht, mit deren Hilfe bereits intraoperativ bei der Resektion des Hauptpräparates zwischen malignem und benignem Gewebe unterschieden werden soll (Guergan et al., 2024). Mithilfe solcher alternativer Lokalisationsverfahren könnte die bislang mangelhafte intraoperative Detektierbarkeit des DCIS in Zukunft möglicherweise gelöst werden.

Unabhängig von der Visibilität des DCIS im Ultraschall konnten frühere Studien bereits belegen, dass bei brusterhaltenden Operationen das Vorliegen eines reinen DCIS zu einer beinahe dreifachen Erhöhung des relativen Risikos auf eine sekundäre Nachresektion führt (Kryh et al., 2014; Langhans et al., 2017).

Bei Betrachtung der postoperativen R1-Fälle fällt auf, dass es sich bei der Mehrheit (75,0 %) um unifokale Tumore handelte. Allerdings waren auch 81,9 % (231/282) aller operierten Mammakarzinome unifokale Tumore, die einen R1-Anteil von 7,8 % aufwiesen. Der höchste R1-Anteil lag hingegen bei bifokalen Tumoren mit 15,4 % vor, während multifokale Tumore mit 6,7 % den geringsten R1-Anteil zeigten. Das multizentrische Tumorwachstum, was lange Zeit als Kontraindikation für eine brusterhaltende Operation galt, reihte sich mit 10,0 % R1-Anteil zwischen dem unifokalen und bifokalen Wachstum ein. Ein vergleichbares Ergebnis zeigte sich bereits bei den R1-Fällen am Hauptresektat. Hier stellten unifokale Tumore ebenfalls den größten Anteil an R1-Fällen bei alleiniger Betrachtung des Hauptresektates dar. Dazu muss jedoch auch erwähnt werden, dass die Anzahl an Datensätzen für multizentrisches, bi- und multifokales Tumorwachstum deutlich geringer war als die Anzahl an unifokalen Tumoren. Dennoch zeigt sich, dass ein multizentrisches Tumorwachstum lediglich zu einer geringen Erhöhung des R1-Anteils führt (7,8 % R1-Anteil unifokale Tumore vs. 10 % R1-Anteil multizentrische Karzinome).

22 der 24 Patientinnen mit postoperativem R1-Status erhielten eine sekundäre Nachresektion. Dabei konnten bei der histologischen Aufarbeitung in lediglich 5 Nachresektaten weitere Tumoranteile gefunden werden, sprich genau genommen wurde der Tumor rückblickend also lediglich in 1,8 % (5 von 280 Fällen;

2 Patientinnen lehnten eine sekundäre Nachresektion ab und werden daher nicht berücksichtigt) unvollständig reseziert. In allen dieser 5 Fälle genügte eine einmalige sekundäre Nachresektion zur vollständigen Tumorentfernung. Der Anteil an sekundären Nachresektionen bei denen weitere Tumoranteile gefunden werden, liegt laut einer aktuellen Studie bei 37,7 % (Chauhan et al., 2024). Eine weitere Studie zeigte, dass dieser Anteil bei Fällen mit reinem DCIS höher liegt, als bei invasiven Mammakarzinomen (40 % vs. 19 %; $p = 0,002$) (Krishnamurthy et al., 2019). In der MAC-004-Studie betrug der Anteil an sekundären Nachresektionen, bei denen weitere Tumoranteile gefunden wurden, lediglich 22,7 %, was die Qualität der Kombination aus dem „Tübinger Ultraschalllineal“ und selektiver Shaving-entnahmen unterstreicht. Es stellt sich nun die Frage, ob die 17 Nachresektionen, bei denen keine weiteren Tumoranteile gefunden wurden, notwendig gewesen sind. Der Großteil der postoperativen R1-Fälle wurde bei reinem oder extensivem DCIS durch einen minimalen Resektionsabstand < 2 mm zum DCIS bedingt. Mit dem Wissen darüber, wie selten weitere Tumoranteile bei der sekundären Nachresektion gefunden wurden, muss folglich die R0-Definition der S3-Leitlinie für das DCIS kritisch hinterfragt werden. Denn in 4 von 5 Fällen mit weiteren Tumoranteilen im sekundären Nachresektat handelte es sich um DCIS-Anteile und damit um die nicht-invasive Vorstufe des Mammakarzinoms. Studien zufolge entwickelt sich innerhalb von 10 Jahren aus 14-53 % der DCIS - abhängig vom Grading - ein invasives Karzinom, was wiederum bedeutet, dass beinahe die Hälfte der DCIS innerhalb von 10 Jahren nicht zu einem invasiven Karzinom voranschreitet (Erbas et al., 2006). Es wurden bereits diverse Risikofaktoren identifiziert, jedoch kann mithilfe keiner dieser Faktoren mit Sicherheit eine Aussage über die Progression getroffen werden (Martínez-Pérez et al., 2017). Die Identifizierung eines zuverlässigen prognostischen Faktors stellt demnach einen Schlüsselpunkt bei der Vermeidung von Übertherapie in der Therapie des Mammakarzinoms dar. Denn einer Patientin im Alter von beispielsweise 75 Jahren mit einer durchschnittlichen Lebenserwartung von 83 Jahren könnte bei einer R1-Situation aufgrund eines zu knappen Resektionsabstandes zum DCIS eine sekundäre Nachresektion erspart werden, wenn die Wahrscheinlichkeit hoch wäre, dass sich das eventuell zurückgebliebene DCIS in den nächsten 10-15 Jahren nicht zu einem invasiven Karzinom entwickelt (Statistisches Bundesamt (Destatis), 2024). Gleichzeitig muss auch bedacht werden, dass bei den DCIS-bedingten postoperativen R1-Fällen in 12 von 16 Fällen der Resektionsabstand zum reinen DCIS, extensiven Begleit-DCIS oder nicht-extensivem Begleit-DCIS 0 mm betrug. Es musste daher davon ausgegangen werden, dass weitere DCIS-Anteile im Situs verblieben sind. Die

Indikationsstellung zur sekundären Nachresektion ist in diesen Fällen eindeutiger als in den 4 Fällen, bei denen das DCIS vollständig reseziert wurde, der minimale Resektionsabstand jedoch < 2 mm betrug.

Vergleich der MAC-004-Studie mit Literaturdaten

Der postoperative R1-Anteil der vorliegenden MAC-004-Studie von 8,5 % lässt sich nun mit den Ergebnissen anderer Studien vergleichen:

In der Meta-Analyse von Ahmed und Douek von 2013 zeigt sich ein Gesamt-R1-Anteil von 15,1 % (vs. 20,0 %) bei (ergänzender) Verwendung des IOUS im Vergleich zur alleinigen WGL (Ahmed, Douek, 2013). Hier wurden sehr unterschiedliche Studien (eine RCT, neun Kohortenstudien) mit teilweise sehr kleinem Kollektiv eingeschlossen, die entweder keine Angaben über die Tumorstadien oder Neoadjuvanz machen bzw. nur invasive Karzinome eingeschlossen hatten. Um mögliche Unterschiede der Meta-Analyse gegenüber der vorliegenden Studie zu erkennen, kann die einzige eingeschlossene RCT von Rahusen et al. als aussagekräftigste Studie genauer betrachtet werden: Die Studie mit kleinem Kollektiv berichtet einen R1-Anteil unter Verwendung des IOUS von 4 % (1/27). Mögliche Erklärungen bzw. Ursachen für diesen niedrigeren R1-Anteil im Vergleich zur vorliegenden Studie sind die ausschließliche Rekrutierung von invasiven Mammakarzinomen sowie das kleine Studienkollektiv mit lediglich 27 Patientinnen im US-Arm und 23 Patientinnen im WGL-Arm. Fälle mit reinem DCIS, die schlechter im Ultraschall sichtbar sind und die in der MAC-004-Studie den höchsten R1-Anteil aufwiesen, wurden also nicht in dieser Studie inkludiert. Mit 7,3 % R1-Anteil bei invasiven Mammakarzinomen liegen die Ergebnisse der MAC-004-Studie sehr nahe bei den 4 % der Studie von Rahusen et al. Des Weiteren war bei den Ultraschall-assistierten Operationen stets ein Radiologe im OP-Saal anwesend, der auch die Präparatesonographie durchführte. Die letztendliche Technik des IOUS ist mit „Wiederholte Darstellung mit der Ultraschall-Sonde in der Wunde“¹ [Übers. d. Verf.] lediglich wagen beschrieben (Rahusen et al., 2002). Zudem fehlt im Vergleich zur Technik des „Tübinger Ultraschalllineals“ eine klare Planung

¹„[...] repeat imaging with the US probe in the wound [...]“

der Schnittführung. Es zeigen sich somit nicht nur Unterschiede im Studienkollektiv, sondern auch unterschiedliche Vorgehensweisen im Vergleich zu der vorliegenden Studie. All dies sind mögliche Erklärungen für den niedrigen R1-Anteil der RCT.

Die MAC-004-Studie besaß somit ein breiteres Studienkollektiv durch den Einschluss von tastbaren und nicht-tastbaren Herden, Z.n. Neoadjuvanz-Fällen sowie primären DCIS-Fällen und setzte eine klar definierte Technik des IOUS ein. Trotz Einschluss der eher schwierigen DCIS-Fälle, die den höchsten R1-Anteil aller Tumorstadien zeigten, konnte die standardisierte Verwendung des „Tübinger Ultraschalllineals“ dennoch einen niedrigeren R1-Anteil belegen, als die Meta-Analyse von Ahmed und Douek mit 15,1 % (Ahmed, Douek, 2013).

Auch Pan et al. publizierten 2013 eine Meta-Analyse, in der eine Überlegenheit des IOUS bei palpablem und nicht-tastbarem Brustkrebs aufgezeigt wird. In die Meta-Analyse wurden 8 prospektive und 5 retrospektive kontrollierte Studien eingeschlossen, die den Einsatz des IOUS bei palpablen und nicht-palpablen Mammakarzinomen im Vergleich zur WGL oder Palpation untersuchten. Einzelne der eingeschlossenen Studien ähneln der MAC-004-Studie in puncto IOUS-Technik und Studienkollektiv. Beispielhaft ist hier die Studie von Haid et al. zu nennen, bei der ebenfalls DCIS-Fälle sowie Fälle mit begleitendem DCIS inkludiert wurden und bei der ein sonographischer Sicherheitsabstand von 10 mm versucht wurde zu erreichen. Zudem wurden Präparatesonographien und selektive Shavingentnahmen durchgeführt. Dennoch erreichte diese Studie im IOUS-Arm lediglich einen R1-Anteil von 19,1 % (Haid et al., 2007). Andere Studien der Meta-Analyse unterscheiden sich drastisch von der vorliegenden Studie, wie beispielsweise die Studie von Rahusen et al. Insgesamt ermittelte die Meta-Analyse eine signifikante Reduktion des R1-Anteils durch die Verwendung des IOUS auf 12,6 % von 25,6 % bei WGL oder Palpation und liegt damit im Bereich des R1-Anteils der OnkoZert-Vergleichsgruppe der MAC-004-Studie (Pan et al., 2013). Der Einsatz des standardisierten IOUS in der MAC-004-Studie zeigte somit einen signifikant niedrigeren R1-Anteil als die Meta-Analyse von Pan et al.

Banys-Paluchowski et al. konnten in ihrer Meta-Analyse von 2022 eine Re-

duktion des R1-Anteils unter Verwendung von alleinigem IOUS im Vergleich zur reinen WGL von 20,3 % auf 4,7 % bei nicht-tastbarem Brustkrebs und eine Reduktion des R1-Anteils von 19,7 % auf 6,3 % bei tastbarem Brustkrebs aufzeigen (Banys-Paluchowski et al., 2022). Betrachtet man die in der Meta-Analyse eingeschlossenen RCTs, fällt zunächst auf, dass erneut die zuvor erwähnte Studie von Rahusen et al. inkludiert wurde. Neben dieser Studie flossen zwei weitere RCTs zu IOUS bei nicht-palpablem Brustkrebs in die Meta-Analyse ein: einerseits die MAC-001-Studie, die eine Reduktion des R1-Anteils unter alleiniger Verwendung des IOUS im Vergleich zur WGL von 35 % auf 7,4 % belegte, und anderenfalls eine Studie, die einen reduzierten R1-Anteil im IOUS-Arm von 4,6 % verglichen mit 19,4 % im WGL-Arm nachwies (Hoffmann et al., 2019; Hu et al., 2020). In der MAC-001-Studie wurden lediglich NST-Mammakarzinome im Stadium T1 und T2 untersucht, während Fälle mit DCIS, neoadjuvanter Chemotherapie, anderen Tumorbiologien, Verdacht auch eine EIC oder multizentrische bzw. multifokale Tumore ausgeschlossen wurden. Auch hier ist eine genaue Methode des IOUS nicht beschrieben, die untersuchten Operationen wurden von mehreren Chirurgen durchgeführt und die Gesamtzahl der Datensätze war mit 47 sehr gering. In der Studie von Hu et al. war das Studienkollektiv mit 520 Datensätzen zwar am größten, jedoch wurden alle DCIS-Fälle ausgeschlossen. Angaben zum Tumorstadium der untersuchten Mammakarzinome wurden nicht publiziert. Die untersuchten Tumoresektionen wurden von insgesamt fünf Chirurgen durchgeführt. Somit könnte die etwas höhere R1-Rate in der vorliegenden MAC-004-Studie insbesondere durch den Einschluss aller Tumorentitäten insbesondere des DCIS und größerer Tumore erklärt werden.

Zusätzlich wurden drei RCT zu IOUS bei tastbarem Brustkrebs in die Meta-Analyse eingeschlossen. In der Studie von Krishna et al. wurden drei Studienarme verglichen: die reine Palpation versus der alleiniger IOUS versus Shavingentnahmen der gesamten Tumorkavität (Cavity-Shaving). Hier zeigte sich eine Reduktion des R1-Anteils von 6,7 % bei reiner WGL auf jeweils 0 % bei alleinigem Einsatz des IOUS oder durch Cavity-Shaving (Krishna et al., 2020). Dabei zeigte sich das niedrigste Präparategewicht bei Verwendung des IOUS, während im Cavity-Shaving-Arm am meisten Gewebe reseziert wurde. Die Größe des Kollektivs war mit 30 Patientinnen pro Studienarm jedoch sehr gering. DCIS-Fälle, Fälle mit neoadjuvanter Chemotherapie sowie multizentrische und multifokale Karzinome wurden ausgeschlossen. Zudem waren mehrere Chirurgen beteiligt und es

war immer auch ein Radiologe oder eine Radiologin im OP-Saal anwesend. In einer weiteren RCT konnte die Verwendung des IOUS im Vergleich zur Palpationsgeführten Resektion den R1-Anteil von 17 % auf 3 % reduzieren (Volders et al., 2017). Jedoch wurden lediglich Mammakarzinome im Stadium T1 und T2 inkludiert. Die dritte RCT zum IOUS bei tastbarem Brustkrebs dieser Meta-Analyse belegte eine Reduktion des R1-Anteils durch den Einsatz des IOUS von 14,3 % auf 3,2 % (Vispute et al., 2018). Auch hier wurden nur Tumore der Stadien T1 und T2 untersucht, allerdings auch Fälle mit Z.n. neoadjuvanter Chemotherapie. Auffällig war das junge Alter des Studienkollektivs mit einem Altersdurchschnitt von 48,8 Jahren bzw. 49,8 Jahren. In der Publikation findet sich außerdem keine klare Definition für Resektionsabstände bzw. für die Klassifizierung des R-Status.

Insgesamt zeigen sich so bei allen in der Meta-Analyse eingeschlossenen RCTs deutliche Unterschiede der Studienkollektive und der Studienbedingungen im Vergleich zur MAC-004-Studie. Allen voran starke Abweichungen der Tumorstadien und Tumorbiologie, aber auch unterschiedliche Vorgehensweisen bzw. Voraussetzungen im OP-Saal und eine kleine Anzahl an Datensätzen sind mögliche Gründe für die scheinbar besseren Resultate dieser Studien im Vergleich zur MAC-004-Studie. Weitere wichtige Unterschiede finden sich in der Methodik des IOUS-Einsatzes. Diese wird entweder gar nicht oder nur sehr wage beschrieben. Eine Standardisierung ist nicht zu erkennen. Ebenso fehlt eine genaue Beschreibung der Shavingentnahmen, da es große Unterschiede bei der Entnahme der Nachresektate gibt. So können Shavings in Form von Cavity-Shavings wie bei Krishna et al. entnommen werden oder eben wie in der vorliegenden Studie als selektive Shavings. Diese Unterschiede führen allesamt dazu, dass die Vergleichbarkeit der Studien deutlich reduziert wird.

Die am besten mit der vorliegenden Studie zu vergleichenden Studien stellen die 2007 von Haid et al. sowie die 2024 durch Boer et al. publizierten RCTs dar, da in beiden Studien keine Tumorstadien geschweige denn Tumorbiologien ausgeschlossen wurden. Allerdings wurde in ersterer Studie die Definition des R1-Status nicht beschrieben und tastbare Mammakarzinome ausgeschlossen. Unter alleiniger Verwendung des IOUS im Vergleich zur WGL konnte eine signifikante Reduktion des R1-Anteils von 37,7 % auf 19,1 % erreicht werden (Haid et al., 2007). Eine mögliche Ursache für den hohen R1-Anteil in der Kontrollgrup-

pe liegt im Design der Studie, wobei nur sonographisch eindeutig darstellbare Tumoren dem IOUS-Arm zugeteilt wurden. Dies führte dazu, dass sich in der Kontrollgruppe viele Fälle mit großem begleitendem DCIS fanden. Diese Fälle, die eine R0-Resektion erschweren, könnten zu dem hohen R1-Anteil von 37,7 % geführt haben. Ein großes begleitendes DCIS bzw. eine EIC erschwerte ebenfalls in der MAC-004-Studie die R0-Resektion, was sich in dem hohen Anteil der Fälle mit EIC oder begleitendem DCIS unter den postoperativen R1-Fällen widerspiegelt. Dennoch konnte in der MAC-004-Studie auch im Vergleich zum IOUS-Arm der Vergleichsstudie ein niedrigerer R1-Anteil erreicht werden (8,5 % vs. 19,1 %), was möglicherweise durch den standardisierten Einsatz des IOUS in Form des „Tübinger Ultraschalllineals“ bewerkstelligt wurde. Denn in der Studie von Haid et al. wurde ebenfalls mit dem Ziel eines sonographischen Resektionsabstandes von 10 mm reseziert, es wird jedoch nichts über eine streng definierte Vorgehensweise berichtet, wie die sonographische Schnittführungsplanung („Tübinger Ultraschalllineal“) in der vorliegenden Studie. Zudem bestand bei der MAC-004-Studie in den meisten Fällen (76,2 %) die Möglichkeit der zusätzlichen bzw. ergänzenden WGL. Diese weitere Lokalisierungsmethode kann geholfen haben, die im Vergleich zur präoperativen Diagnostik schlechteren Sonographie-Bedingungen intraoperativ auszugleichen und so einen niedrigeren R1-Anteil zu erreichen.

Die MAC-002-Studie von Boer et al. als Vorläuferstudie zur MAC-004-Studie unterschied sich lediglich in der fehlenden Standardisierung des IOUS sowie dem Ausschluss neoadjuvant behandelter Patientinnen. Die MAC-002-Studie ergab eine Reduktion des postoperativen R1-Anteils bei ergänzendem Einsatz des IOUS (14,4 %) im Vergleich zur Kontrollgruppe mit reiner WGL (21,3 %) ($p = 0,347$) (Boer et al., 2024). Stellt man diese Ergebnisse nun den Ergebnissen der vorliegenden Studie gegenüber, zeigt sich bei annähernd gleichem Studienkollektiv eine Reduktion des R1-Anteils von 14,4 % (MAC-002) auf 8,5 % (MAC-004). Eine mögliche Ursache hierfür könnten die 32 Neoadjuvanz-Fälle sein, die in der MAC-004-Studie eingeschlossen wurden, wovon 10 Fälle sogar ein ypT0-Stadium aufwiesen. Des Weiteren muss beachtet werden, dass sich das mittlere Präparategewicht der beiden Studien stark unterscheidet. So war ein Hauptresektat in der MAC-002-Studie (62,8 g) deutlich leichter, also folglich deutlich kleiner, als in der vorliegenden Studie (110,5 g). Da hierbei aber lediglich die Hauptresektate ohne Shavings verglichen werden, bezieht sich dieser Unterschied der beiden Studien v.a. auf den R1-Anteil am Hauptresektat, wo die Vorläuferstudie einen

etwas niedrigeren R1-Anteil aufzeigte, und erklärt daher nicht die Überlegenheit der MAC-004-Studie beim postoperativen R1-Anteil (8,5 % vs. 14,4 %). Der größte und wahrscheinlich relevanteste Unterschied dieser zwei Studien ist, dass bei der MAC-004-Studie eine standardisierte Technik des IOUS, das „Tübinger Ultraschalllineal“, durch einen einzigen sehr erfahrenen Operateur zum Einsatz kam, der zudem Befunder im Mammographiescreening ist und die Sonographiezertifizierung „DEGUM III“ besitzt. Hierdurch blieb alles „in einer Hand“ – von der standardisierten Technik des IOUS mittels „Tübinger Ultraschalllineal“, über die Befundung der Präparatesonographie bis hin zur Befundung der Präparateradiographie, während bei der Vorläuferstudie durch mehrere verschiedene Operateure, teils ohne mammographische Zusatzqualifikation, keine standardisierte Technik des IOUS angewandt wurde und die Befundung der Präparateradiographie daher teilweise allein durch die Radiologen erfolgte.

R1-Anteil nach OP-Methode

176 Patientinnen erhielten eine reine brusterhaltende Tumorentfernung, während 106 Frauen eine Kombination aus brusterhaltender Tumorentfernung und Brustverkleinerung erhielten. Bei Betrachtung der Ergebnisse zeigte sich ein 1,6 % niedrigerer R1-Anteil beim letzteren, d.h. kombinierten Verfahrens (p-Wert = 0,826). Somit scheint die brusterhaltende Therapie ähnlich sicher wie eine tumoradaptierte Reduktionsplastik hinsichtlich der Nachresektionsrate zu sein. Für Chirurgen kann eine TARP die eigentliche Tumorsektion erleichtern, da ohnehin mehr Gewebe als onkologisch notwendig entfernt wird. Somit kann beispielsweise bei der Entnahme selektiver Shavings großzügiger reseziert werden, was die Wahrscheinlichkeit einer vollständigen Tumorentfernung erhöht. Als Limitation dieser Gegenüberstellung müssen die unterschiedlichen Kollektive der Subgruppen „BEO“ und „TARP“ berücksichtigt werden. Denn in der Subgruppe der BEO-Patientinnen machte das Tumorstadium (y)pT1, also kleine Tumoren, einen höheren Anteil aus (59,4 % vs. 50,9 %). Tumoren in einem Tumorstadium größer (y)pT1 machten bei den TARPs 32,1 % aus, während sie bei den BEOs lediglich 25,1 % ausmachten. Bis dato gibt es keine vergleichenden Studien zu R1-Anteilen bzw. Einsatz des IOUS bei verschiedenen onkoplastischen Operationsverfahren.

4.0.4 Diskussion der Sekundärergebnisse

Präparategewicht

Unter Anwendung des „Tübinger Ultraschalllineals“ wog ein Hauptpräparat bei den untersuchten Operationen im Durchschnitt 110,5 g. In den meisten Vergleichsstudien zeigte sich ein deutlich niedrigeres Gewicht des Hauptresektats mit oftmals geringem Gewebevolumen unter Verwendung von IOUS:

Krekel et al. konnten mit ihrer Studie 2013 einen signifikanten Unterschied des Präparategewichts bei Verwendung des IOUS verglichen mit der Palpation (38 g vs. 52 g; $p = 0,008$) nachweisen (Krekel et al., 2013). In dieser Studie wurden Patientinnen verglichen, die aufgrund eines invasiven Mammakarzinoms im Frühstadium (pT1-2) eine brusterhaltende Operation erhielten. Patientinnen mit reinem DCIS, multifokalem Wachstumsmuster, neoadjuvanter Therapie, Vor-OPs oder vorausgegangener Bestrahlung wurden ausgeschlossen. Zum Vergleich der Ergebnisse mit der vorliegenden Studie sollte also das mittlere Präparategewicht einer Untergruppe herangezogen werden. In der MAC-004-Studie wiesen pT1-Karzinome das geringste Präparategewicht mit durchschnittlich 82,0 g auf. Somit wog ein Hauptresektat dieser Subgruppe im Mittel immer noch mehr als das Doppelte, verglichen mit der Studie von Krekel et al. Es lässt sich daher vermuten, dass die Hauptresektate in der vorliegenden Studie deutlich größer waren, als in der Vergleichsstudie.

Eine Studie von 2019 konnte lediglich einen nicht-signifikanten Unterschied des Präparategewichts zugunsten eines niedrigeren Resektionsgewichts bei alleiniger Verwendung des IOUS (38,0 g) verglichen mit der WGL (56,0 g) feststellen (Hoffmann et al., 2019). Die MAC-004-Studie zeigte mit 110,5 g ein deutlich höheres durchschnittliches Präparategewicht als die Studie von Hoffmann et al. mit 38,0 g bei Verwendung des IOUS (Hoffmann et al., 2019). Da bei dieser Studie jedoch nur NST-Mammakarzinome eingeschlossen wurden, sollte man für den Vergleich auch das durchschnittliche Präparategewicht bei NST-Mammakarzinomen der MAC-004-Studie heranziehen. Mit 106,3 g lag dies bei der MAC-004-Studie aber weiterhin deutlich über den Ergebnissen der Vergleichsstudie. Gründe hier-

für können der unterschiedliche Einsatz des IOUS sowie unterschiedliche Tumorstadien in den Kollektiven sein. Denn während in der Studie von Hoffmann et al. 74 % der Tumore im Stadium pT1 waren, wiesen in der MAC-004-Studie lediglich 60,4 % der NST-Mammakarzinome das Stadium pT1 auf. Zudem muss die geringe Anzahl an Datensätzen der Vergleichsstudie ($n = 27$) erwähnt werden. Trotz erheblicher Unterschiede der beiden Studien zeigt sich letztlich ein deutlicher Unterschied im Gewicht der Hauptresektate, was darauf hindeutet, dass in der MAC-004-Studie größere Resektate entnommen wurden.

Durch die Durchführung aller Operationen durch denselben Operateur mit großer operativer Expertise wurden allgemeine Fehlerquellen, wie die Verkipfung der Ultraschallsonde, fehlerhafte Einstellung des Ultraschallgerätes oder eine inkonstante Fixierung des Drüsenkörpers während der Resektion, vermieden.

In der Meta-Analyse von Ahmed und Douek wurden zwei Studien eingeschlossen, die das Präparatevolumen bei Verwendung des IOUS und der WGL verglichen. Dabei zeigte sich, dass die Verwendung des IOUS das Präparatevolumen im Vergleich zur WGL nicht signifikant reduzieren konnte (30 ml vs. 35 ml, $p = 0,5$; 62,6 ml vs. 81,1 ml, $p > 0,05$) (Paramo et al., 1999; Snider, Morrison, 1999).

In der MAC-002-Studie von 2024 konnte ebenfalls kein signifikanter Unterschied beim Gewicht des Hauptpräparats bei ergänzender Verwendung des IOUS festgestellt werden. Im Studienarm mit zusätzlichem IOUS wog dabei das Hauptpräparat im Durchschnitt 62,8 g und damit deutlich weniger als in der MAC-004-Studie (110,8 g) (Boeer et al., 2024). Das Studienkollektiv der beiden Studien unterscheidet sich nur durch den Einschluss von Neoadjuvanz-Fällen bei der MAC-004-Studie. Jedoch wurden die BET-Stufen in der Vorläuferstudie nicht beschrieben, sodass unklar ist, wie hoch der Anteil an Patientinnen mit BEO bzw. TARP war. Bei Vergleich des Präparategewichts der MAC-002-Studie (62,8 g) mit dem mittleren Präparategewicht bei BEOs der MAC-004-Studie (82,9 g), wäre die Differenz der Ergebnisse deutlich geringer. Dennoch zeigte sich beim Einsatz des standardisierten IOUS via „Tübinger Ultraschalllineal“ ein höheres mittleres Präparategewicht, als beim nicht-standardisierten Einsatz des IOUS (MAC-002).

Bei einer TARP wird, wie der Name dieser OP-Methode bereits andeutet, insgesamt mehr Gewebe reseziert, als bei einer BEO. Das Gewicht des Hauptresektats war bei den untersuchten TARPs mit einer Differenz von knapp 76 g signifikant schwerer als bei BEOs (p -Wert $< 0,001$). Bei einem Minimalgewicht des Hauptresektats von 12 g und einem durchschnittlichen Präparategewicht von 82,6 g bei einer BEO im Vergleich zum durchschnittlichen Präparategewicht von 158,2 g bei einer TARP wird dieser Unterschied noch eindrücklicher. Gleichzeitig muss beachtet werden, dass bei den hier untersuchten TARPs das identische Verfahren des „Tübinger Ultraschalllineals“ angewandt wurde. Bei einer TARP wurde also nicht bereits zu Beginn ein größerer Resektionsabstand bzw. eine weiträumigere Gewebeentfernung angestrebt, sondern derselbe sonographische Sicherheitsabstand von 10 mm. Somit umfasste das Hauptresektat bei einer TARP wie bei einer BEO lediglich den Tumor samt umliegenden Gewebe als Sicherheitsabstand. Eine mögliche Erklärung für die Differenz des mittleren Präparategewichts liegt in der unterschiedlichen Verteilung der Tumorstadien in den Subgruppen „TARP“ und „BEO“. Denn während bei den TARPs größere Tumoren ($> (y)pT1$) 32,1 % ausmachten, lag der Anteil dieser Tumoren bei den BEOs nur bei 25,1 %. Tumoren im Stadium $(y)pT1$ hingegen zeigten sich bei 59,4 % aller BEOs und bei 50,9 % aller TARPs. Da höhere Tumorstadien somit bei TARPs häufiger waren, ergo die zu entfernenden Tumore größer waren, musste bei den TARPs mehr Gewebe in Bezug auf das Hauptresektat entfernt werden.

Darüber hinaus bietet das Verfahren der TARP dennoch die Möglichkeit etwas weitreichender zu resezieren. Insbesondere bei der Entnahme von Shavings kann mehr Gewebe entfernt werden, da das Brustvolumen ohnehin reduziert werden soll. Grundsätzlich sind Chirurgen bei einer TARP also nicht so stark limitiert wie bei einer BEO, da eine etwas weiträumigere Gewebeentfernung eher im Sinne der Operateure liegt.

Zusammenfassend scheint es durch die Standardisierung des IOUS im Sinne des „Tübinger Ultraschalllineals“ im Durchschnitt zu einem größeren Präparategewicht und folglich größeren Resektatevolumen zu kommen.

OP-Dauer

Eine brusterhaltende Tumorresektion dauerte im Mittel knapp 70 Minuten. Unterteilt man die Daten nach der angewandten OP-Methode, zeigt sich ein Unterschied zwischen BEO und TARP von 31 Minuten. Dies ist durch die zusätzlichen Operationsschritte bei einer zeitgleichen Brustverkleinerung zu erklären, da einerseits mehr Gewebe entfernt werden muss und andererseits die Rekonstruktion der verkleinerten Brust komplexer ist.

2002 konnte Rahusen et al. keinen signifikanten Unterschied der Operationsdauer bei Verwendung des IOUS verglichen mit der WGL (66 min vs. 65 min) finden (Rahusen et al., 2002). Auch in einer weiteren Studie zeigte sich kein Unterschied der OP-Dauer beim Vergleich dieser intraoperativen Lokalisationsmethoden (80 min vs. 85 min) (Hoffmann et al., 2019). Mit einer mittleren Operationszeit von 69,7 Minuten (58,6 Minuten für eine BEO und 89,6 Minuten für eine TARP) sind die Daten der MAC-004-Studie somit mit den aufgeführten Literaturdaten vergleichbar. Daher scheint eine brusterhaltende Tumorresektion unter Verwendung des „Tübinger Ultraschalllineals“ nicht mehr Zeit in Anspruch zu nehmen, als eine Tumorentfernung mit WGL oder mit nicht-standardisiertem Einsatz von IOUS.

Auch wenn die eigentliche Operation nicht kürzer dauert, bringt der Einsatz des IOUS im Vergleich zu den meisten alternativen Lokalisationsmethoden einen entscheidenden zeitlichen Vorteil mit sich. Denn bei allen anderen intraoperativen Lokalisationsmethoden, außer der Palpation, muss vor der Operation eine Markierung (Draht, Seed, Chip, etc.) im Tumor platziert werden. Denn verglichen damit kommt der IOUS ohne eine solche präoperative Markierung aus, was eine deutliche Steigerung der zeitlichen Flexibilität sowie eine Schonung der Patientinnen bedeutet.

4.0.5 Vorteile des IOUS gegenüber anderen Lokalisationsmethoden

Die zuvor genannten Studien verglichen lediglich den IOUS mit der WGL. Eine Meta-Analyse von 2022 stellte daher verschiedene intraoperative Lokalisationsmethoden gegenüber und versuchte so, die Beste dieser Methoden zu identifizieren. Diese Analyse ergab, dass der IOUS mit der höchsten Wahrscheinlichkeit aller Lokalisationsmethoden (54,6 %) die Beste der untersuchten Methoden (WGL, IOUS, RSL, ROLL, etc.) zur Reduktion des R1-Anteils darstellt (Athanasίου et al., 2022). Zudem wird beschrieben, dass bei alleiniger Betrachtung der Studien, die als R0-Definition „no ink on tumor“ verwenden, der IOUS mit einer Wahrscheinlichkeit von 88 % die beste Methode zur Reduktion des R1-Anteils darstellt (Athanasίου et al., 2022). So zeigte die Verwendung von IOUS einen signifikant niedrigeren R1-Anteil als die WGL, die RSL und die ROLL. Hierbei muss jedoch erwähnt werden, dass alle in der Analyse eingeschlossenen Studien jeweils eine Lokalisationsmethode mit der WGL verglichen. Keine der Studien verglich alternative Methoden zur WGL miteinander.

Lernkurve/ Diagnostische Fähigkeiten

Der große Charme des „Tübinger Ultraschalllineals“ liegt in seiner Banalität. Denn unerfahrene Chirurgen benötigen viel Übung und Erfahrung, um anhand eines Drahtes oder einer anderen Lokalisationsmethode in Zusammenschau mit der präoperativ angefertigten Bildgebung die Tumorausdehnung einschätzen und den Tumor vollständig entfernen zu können. Dabei erfolgt die eigentliche Schnittführung lediglich anhand der gedanklichen Projektion der Bildgebung auf die Brust und der möglichen Palpation des Tumors. Da die meisten intraoperativen Lokalisationsmethoden das Zentrum des Tumors markieren, helfen sie lediglich dabei, anzuzeigen, wo der Tumor liegt. Der IOUS und besonders das „Tübinger Ultraschalllineal“ bieten hier die Möglichkeit, den Tumor unter direkter visueller Kontrolle zu resektieren. Eine bislang „blinde“ bzw. rein taktile Schnittführung wird so zu einer Schnittführung unter sonographischer Visualisierung des Tumors. Das „Tübinger Ultraschalllineal“ stellt hierbei mit seiner einfachen Handhabung besonders für weniger erfahrene Chirurgen eine attraktive Methode dar. Durch das standar-

disierte Vorgehen ist die Technik der Ultraschall-geführten Resektion schnell erlernbar. Krekel et al. konnte zeigen, dass unabhängig vom Erfahrungsstand des Operateurs bereits nach zehn Ultraschall-geführten Tumorresektionen bei invasivem Brustkrebs kein signifikanter Unterschied der R1-Anteile sowie der Menge an übermäßig entferntem gesunden Gewebe besteht (Krekel et al., 2011). Un- erfahrene Chirurgen haben mit dem IOUS und insbesondere mit dem „Tübinger Ultraschalllineal“ die Möglichkeit in kürzester Zeit eine zuverlässige und sichere Lokalisationsmethode zur Tumorresektion mit einem geringen R1-Anteil zu erlernen.

Intraoperative Visualisierung

Betrachtet man das intraoperative Vorgehen bei Einsatz verschiedener Lokalisierungsmethoden fällt auf, dass, abgesehen vom IOUS, bei jeder Methode eine letztendlich blinde Schnittführung erfolgt. Dabei wissen die Lokalisierungsmethoden die Richtung des Tumors, über einen einliegenden Draht oder über verschiedene Markierungen, Tracer oder Seeds. Lediglich die Palpation erlaubt eine gewisse Unterscheidung von gesunden Gewebe und Tumorgewebe. Aber auch die Palpation kann den Tumor nicht visualisieren. Der intraoperative Ultraschall hingegen ermöglicht die Realtime-Visualisierung der Läsion und benötigt dazu keine zusätzlichen Sonden zur Lokalisation der eingesetzten Tracer. Zudem liegen diese Markierungen oft nicht zentral im Befund, so dass eine sichere Resektion mit ausreichendem Sicherheitsabstand auch nur unter ergänzender Verwendung von IOUS oder Palpation möglich ist.

Kosten

Eine holländische Studie untersuchte 2020 die Kosten unterschiedlicher Lokalisationsmethoden. Die Draht-geführte Lokalisation hatte dabei Materialkosten von 43 €, das Material für eine RSL kostete 118 € und die Materialkosten für die Verwendung eines magnetischen Seeds betrugen 12€ (Lindenberg et al., 2020). Dabei handelt es sich bei diesen Zahlen um die reinen Materialkosten nach Implementie-

rung der Lokalisationsmethode. Eine kanadische Studie beispielsweise bezifferte die Neuanschaffungskosten für die RSL mit circa 36 000 €, wobei das Gehalt des nuklearmedizinischen Personals noch nicht mit eingerechnet wurde (Zhang et al., 2017). Nach Implementierung der Methode berechneten Zhang et al. die Kosten für die reine RSL pro Einsatz auf rund 166€.

Bei all diesen Methoden muss jedoch zuvor das „Material“ durch eine Ärztin bzw. einen Arzt in die Brust eingebracht und oft auch noch bildgebend kontrolliert werden. Dies verursacht oft auch logistische Kosten.

Die Verwendung von IOUS bietet hier einen entscheidenden (Kosten-)Vorteil aufgrund des geringen Personal- und Materialaufwands. Allerdings können vor einem breitflächigen Einsatz des IOUS hohe Neuanschaffungskosten für Sonographiegeräte auf Kliniken zukommen. Die Neuanschaffungskosten beispielsweise für das in dieser Studie verwendeten GE HealthCare Voluson Signature 18 Ultraschallgerät inklusive Linearschallkopf belaufen sich laut Hersteller auf 40 000 €. Nach Erstanschaffung des Ultraschallgeräts fallen dann im Verlauf lediglich Kosten für die sterilen Hüllen der Ultraschall-Sonde an, welche sich auf circa einen Euro pro Hülle belaufen. Zudem stellt die sonographisch-assistierte brusterhaltende Operation nicht den einzigen Verwendungszweck solcher Ultraschallgeräte dar. Denn Ultraschall kann ebenfalls zur Diagnostik außerhalb der OP-Saals oder intraoperativ bei diversen anderen gynäkologischen Operationen eingesetzt werden.

Nicht-Invasivität

Bis auf die reine Palpation und den IOUS muss bei allen intraoperativen Lokalisationsmethoden präoperativ in einem invasiven Eingriff die Tumormarkierung/Tracer platziert werden. Bei Verwendung des IOUS entfällt dieser invasive Eingriff, was Patientinnen schont, den Komfort erhöht und so die Belastung durch die Therapie reduziert.

Zudem können präoperativ eingesetzte Drahtmarkierungen sowie auch andere invasive Markierungen akzidentiell bereits vor oder während der Operation dislozieren. Die Häufigkeit einer Dislokation wird in der Literatur sehr unterschiedlich beschrieben. Beispielsweise trat sie bei einer Studie von 2016 in insgesamt 27,5 % auf, bei konventioneller Drahtplatzierung in 45 % und bei Platzierung des Drahtes mit einer „optimierten“ Technik in 10 % (Tardioli et al., 2016). In einer neueren Studie trat die Komplikation der Drahtdislokation in lediglich 4,2 % auf (Elzohery et al., 2023). Eine solche Dislokation der Markierung führt entweder zum Orientierungsverlust während der Operation oder erfordert eine erneute invasive Markierung des Tumors, falls die Dislokation früh genug bemerkt wurde.

Mammographische WGL Besonders heikel und jedoch zwingend notwendig ist die Markierung von Tumoren, die nur mammographisch sichtbar sind. Um solche Tumoren auch mithilfe von IOUS resektieren zu können, erhielten diese Patientinnen in der MAC-004-Studie eine präoperative mammographische Drahtmarkierung. Bei den 29 mammographisch drahtmarkierten Patientinnen (10,3 %) markierte die Drahtspitze den mutmaßlichen Rand des Tumors bzw. Mikrokalks, woran intraoperativ dann das „Tübinger Ultraschalllineal“ angelegt werden konnte. Betrachtet man die 29 Fälle, die eine Drahtmarkierung unter mammographischer Kontrolle erhielten, genauer, lag bei 18 Fällen (62,1 %) ein reines DCIS oder ein begleitendes extensives DCIS vor. Wie bereits erwähnt, sind genau das Situationen, bei denen der Nutzen des alleinigen IOUS eingeschränkt ist, da nur etwa ein Drittel der DCIS sonographisch darstellbar ist und ein begleitendes DCIS zu einer signifikanten Unterschätzung der Tumorgöße in der Sonographie führt (Eggemann et al., 2014; Moschetta et al., 2022). Die ergänzende präoperative Platzierung eines Drahtes, der den Rand des DCIS markiert, stellte eine Möglichkeit dar, den IOUS trotz eingeschränkter Visualisierung des DCIS einzusetzen. Dennoch zeigten sich mit 20,0 % bei Fällen mit ergänzender mammographischer WGL und 14,3 % bei Fällen mit ergänzender sonographischer und mammographischer WGL deutlich höhere R1-Anteile als unter den Fällen mit reiner sonographisch gesteuerter Drahtmarkierung (8,1 %) oder keiner Drahtmarkierung (6,0 %). Dies verdeutlicht, dass es sich bei den Fällen mit mammographischer Drahtmarkierung um die schwierigsten Tumorresektionen handelte. Denn der Tumor selbst war nur schlecht oder gar nicht sonographisch darstellbar. Die Platzierung von Markierungsdrähten sollte dem zwar entgegenwirken, jedoch sind Drahtmarkierun-

gen unter mammographischer Kontrolle oftmals nicht punktgenau, denn während der Drahtplatzierung wird die Brust stark komprimiert. So kann es leicht passieren, dass die Drahtspitze etwas entfernt vom angestrebten Tumorrand zu liegen kommt. Eine eventuell ungenaue mammographische Drahtmarkierung in Kombination mit dem IOUS bei sonographisch nicht-sichtbarem Tumor spiegelt sich daher letztendlich in einer Verschlechterung des R1-Anteils wider. Dennoch stellte die Kombination aus mammographischer Drahtmarkierung und IOUS eine Möglichkeit dar, Schwächen des IOUS zu vermindern. Jedoch entfiel dabei auch der Vorteil des IOUS, auf den präoperativen invasiven Eingriff zur Markierung des Tumors zu verzichten.

Sonographische WGL Betrachtet man die Fälle, die eine rein sonographisch gesteuerte Drahtmarkierung erhielten, zeigte sich ein R1-Anteil von 8,1 %. Da die Drahtmarkierungen, die unter sonographischer Kontrolle platziert wurden, während der Operation keine Beachtung fanden, ist davon auszugehen, dass bei diesen Patientinnen auf eine präoperative Drahtmarkierung hätte verzichtet werden können. Warum erhielten dann in der MAC-004-Studie trotzdem 70,8 % (199/282) der Patientinnen eine sonographisch gesteuerte Drahtmarkierung? Der Grund hierfür ist eine Absicherung: im OP-Saal herrschen keine optimalen Sonographie-Bedingungen, der Tumor wird nicht immer im Vorfeld vom Operateur selbst mit dem Ultraschall dargestellt und die Patientinnen erhalten größtenteils eine präoperative endokrine Therapie, welche zu einer Tumorschrumpfung führen kann. Um einen reibungslosen und zügigen Ablauf im OP nicht zu gefährden, sichert die sonographische Drahtmarkierung ein Minimum an intraoperativer Orientierung, falls ein Tumor oder Clip aufgrund der kleinen Größe oder schlechten sonographischen Sichtbarkeit intraoperativ nicht direkt via Ultraschall dargestellt werden kann. Zudem ermöglichte die Drahtmarkierung auch die Tumorresektion durch andere Chirurgen, die weniger oder keine Erfahrung bei der Ultraschall-assistierten Tumorresektion haben, falls der Operateur ungeplant ausfällt. Dennoch lässt sich anhand der ermittelten Daten sagen, dass in Zukunft sonographische Drahtmarkierungen individuell und jeweils kritisch im Sinne der Patientin und zur Kostenreduktion hinterfragt werden müssen und man auf diese im Optimalfall nach jeweiliger Rücksprache mit den Operateuren auch verzichten kann.

Präparatesonographie

Weiterhin ermöglicht die Verwendung des IOUS im Anschluss an die Entfernung des Tumor-tragenden Segments eine Präparatesonographie, die ohne zeitliche Verzögerung direkt vom Operateur oder der Operateurin durchgeführt werden kann. Dies bewirkt sowohl eine Zeitersparnis durch das bereits einsatzfähige Sonographiegerät, als auch eine optimale Orientierung des Präparats mit der Möglichkeit der direkten selektiven Entnahme von Shavings.

4.0.6 Einschränkungen des IOUS

Unterschätzung der Tumorgroße

Studien konnten belegen, dass bei einer sonographischen Vermessung der Tumorgroße signifikant kleinere Maße ermittelt werden, als der Tumor bei der letztendlichen pathologischen Vermessung besitzt. Dabei wird die Tumorgroße im Ultraschall um 2,6-8 mm unterschätzt (Eggemann et al., 2014; Gruber et al., 2013; Stachs et al., 2016). Diese Unterschätzung nimmt bei zunehmender Tumorgroße zu (Gruber et al., 2013; Stachs et al., 2016). Eine extensiv intraduktale Komponente führt ebenfalls zu einer signifikanten Unterschätzung der Tumorgroße im Ultraschall (Eggemann et al., 2014). Bestätigend ist hierbei der deutlich höhere R1-Anteil bei invasiven Karzinomen mit EIC im Vergleich zu invasiven Karzinomen mit nicht-invasiver Begleitkomponente in der vorliegenden Studie zu sehen (16,7 % vs. 3,7 %). Um dieser sonographischen Unterschätzung entgegenzuwirken, wird bei der Technik des „Tübinger Ultraschalllineals“ der Tumor mit einem sonographischen Sicherheitsabstand von 10 mm reseziert. Somit ist beispielsweise im Falle eines DCIS trotz einer Unterschätzung von 8 mm ein Resektionsabstand von 2 mm gewährleistet.

DCIS

Die größte Einschränkung des IOUS liegt in der Voraussetzung der sonographischen Sichtbarkeit des Tumors. Denn nicht jedes Mammakarzinom ist im Ultraschall sichtbar. Dies gilt besonders für das DCIS, welches nur in 35-86,5 % der Fälle sonographisch darstellbar ist (Lee et al., 2013; Moschetta et al., 2022; Park et al., 2010). Diese sonographisch sichtbaren DCIS zeigten sich in 82,5 % als Raumforderung und in 17,5 % in Form einer nicht-raumfordernden Architekturstörung (Moschetta et al., 2022). Eine charakteristische Mikrokalzifikation, die typischerweise in der Mammographie erkannt wird, konnte in 36,5 % (23/63) der Fälle sonographisch dargestellt werden (Moschetta et al., 2022). Die Charakteristiken des DCIS variieren dabei auch vom Grading. Ein high-grade-DCIS zeigt sich sonographisch meist in Form einer Mikrokalzifizierung mit dukталen Veränderungen, während sich ein DCIS mit niedrigerem Grading typischerweise als irreguläre, hypoechogene Raumforderung mit undeutlicher, mikrolobulierter Begrenzung zeigt (Park et al., 2010). Analog dazu findet sich in der MAC-004-Studie bei reinem DCIS der höchste R1-Anteil mit 22,9 %. Das Mammographie-Screening-Programm hat zum Ziel, Mammakarzinome möglichst früh zu diagnostizieren. Dies zeigt sich an einer steigenden Anzahl der diagnostizierten DCIS seit der Einführung des Mammographie-Screenings (Braisch et al., 2012). Die gute operative Versorgung des DCIS stellt also eine große Herausforderung bei der Therapie des Mammakarzinoms dar. Da der Ultraschall aktuell nicht geeignet ist, das DCIS zuverlässig darzustellen, benötigt es hierfür weitere Maßnahmen, wie z.B. die zusätzliche mammographische Platzierung eines Markierungsdrahtes im Falle von mammographisch sichtbarem Mikrokalk. Aktuelle Forschungen beschäftigen sich zudem mit alternativen Lokalisierungsmethoden, um in Zukunft das DCIS eindeutig visualisieren zu können und so eine optimale operative Therapie gewährleisten zu können (vgl. Abschnitt 4.0.3).

Störfaktoren

Nicht nur die Tumorbiologie kann entscheidend für die sonographische Darstellbarkeit sein, sondern auch Folgen einer neoadjuvanten Chemotherapie oder ein Hämatom nach Entnahme von Biopsien können zu einer verringerten sonographi-

schen Sichtbarkeit des Mammakarzinoms führen. In der MAC-004-Studie wurde das Problem einer fehlenden sonographischen Sichtbarkeit mittels mammographisch platzierter Drahtmarkierung gelöst.

Ist ein Sonographiegerät im OP-Saal verfügbar, bedarf es natürlich auch sonographischer Fähigkeiten und Erfahrung der Chirurgen, die vor einem möglichen Einsatz des IOUS erlernt werden müssen. Wie bereits zuvor erläutert wurde, sind die für das „Tübinger Ultraschalllineal“ benötigten Fähigkeiten jedoch schnell erlernbar.

Allerdings sind im OP-Saal nicht die optimalen Bedingungen für eine Ultraschalluntersuchung. Wichtig beim Einsatz des IOUS ist es, die Umgebungshelligkeit anzupassen. Die Untersuchenden operieren meist im Stehen und die Platzierung der Ultraschall-Sonde kann durch die Schnittführung erschwert werden. Eine mögliche Verbesserung können hier besonders geformte Ultraschall-Sonden liefern. In einer Studie von 2023, die den alleinigen IOUS mit der Palpation und der WGL verglich, wurde beispielsweise intraoperativ eine „Hockey-Stick-Sonde“ verwendet (Ferrucci et al., 2023). In einer weiteren Studie, die eine Methode zur Verwendung des IOUS publizierte, kam ebenfalls eine „Hockey-Stick-Sonde“ zum Einsatz, da sie „[...] die Manipulation der Sonde in der Wunde vereinfachte“² [Übers. d. Verf.] (Tummel et al., 2014). Die im Vergleich zur Linear-Ultraschall-Sonde etwas kleineren Hockeyschläger-Sonden benötigen weniger Platz und bieten so einen besseren Sondenkontakt bei kleinen und unregelmäßigen Oberflächen. Bei Verwendung des Ultraschalls in der Schnittwunde können solche Hockeyschläger-Sonden die sonographische Darstellung verbessern und eine bessere Visualisierung des Tumors ermöglichen. Zum Vergleich sind in Abbildung 21 die verschiedenen Ultraschallsonden schematisch dargestellt.

²„[...] make manipulation of the probe in the wound bed more facile.“

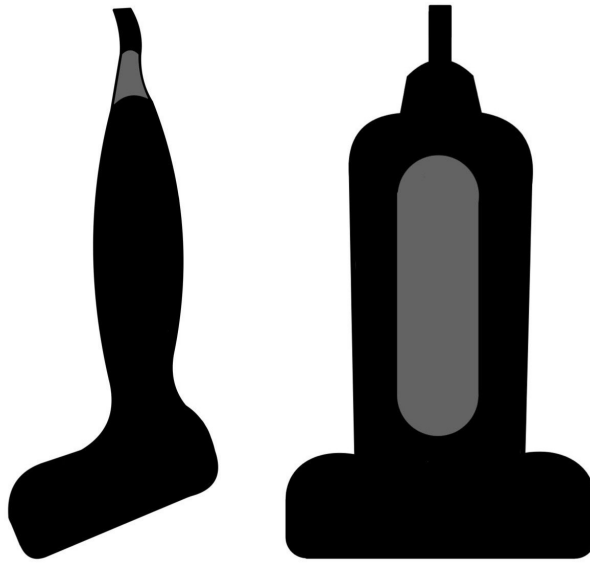


Abbildung 21: Hockeyschläger-Sonde und Linear-Sonde

Pitfalls des „Tübinger Ultraschalllineals“

Die Technik des „Tübinger Ultraschalllineals“ besitzt mehrere mögliche Fehlerquellen, die zu einer unvollständigen Tumorresektion führen können:

Zuerst besteht, wie bei jeder Sonographie, die Möglichkeit einer fehlerhaften Einstellung des Ultraschallgeräts. Dies kann primär die Festlegung der Schnittführung, also die Ausmessung des sonographischen Sicherheitsabstandes von 10 mm beeinträchtigen und im OP-Verlauf auch die Qualität der sonographischen Kontrolle der Schnittführung sowie die Präparatesonographie. Daher sollten präoperativ stets die Einstellungen des Ultraschallgeräts kontrolliert und bei Bedarf angepasst werden.

Zudem kann eine ungewollte Verkipfung der Ultraschall-Sonde ebenfalls die Festlegung der Schnittführung beeinflussen. Das möglicherweise verkippte Schnittbild kann dazu führen, dass entweder zu viel Gewebe oder - klinisch bedeutender - zu wenig Gewebe entfernt wird, was wiederum eine R1-Situation bedingen kann. Ebenso wie bei der Präparation ist bei der sonographischen Festlegung der Schnittführung daher auf eine streng senkrechte Position des Ultraschall-

Sonde zu achten.

Nach der sonographischen Festlegung der Schnittführung sollte entlang dieser Projektion streng senkrecht bis auf die Faszie des Pectoralis-Muskels präpariert werden. Gerade bei größerem Brustvolumen oder einer hängenden Brust (Ptosis mammae) kann der Drüsenkörper sehr mobil sein. Um ein Verrutschen der Schnittführung bzw. eine Abweichung von der senkrechten Präparation zu verhindern, muss die Brustdrüse durch senkrechten Druck fixiert werden. Eine ungenügende Fixierung würde die streng senkrechte Präparation erschweren bzw. verhindern, was ebenfalls zu einer übermäßigen oder zu knappen Resektion führen kann.

Auch beim Einsatz des „Tübinger Ultraschalllineals“ kann die oft zum Tumor distante Schnittführung die Platzierung der Ultraschall-Sonde erschweren. Gerade die Möglichkeit zur sonographischen Kontrolle der Schnittführung bzw. Präparation ist bei Verwendung eines Linearschallkopfes in Kombination mit einer kleinen Schnittführung eingeschränkt. Wie bereits erwähnt, könnte hierbei die Verwendung anders geformter Ultraschall-Sonden, wie beispielsweise der Hockeyschläger-Sonden, durch die geringere Größe und die bessere Auflagefläche der Sonde im OP-Situs auch unterhalb der Haut Abhilfe verschaffen.

4.0.7 Limitationen der MAC-004-Studie

Die Mac-004-Studie weist gewisse Limitationen auf. Zuerst ist der retrospektive Ansatz der Studie zu nennen. Dieser führt dazu, dass mögliche Störfaktoren die Ergebnisse verzerren können, da die Daten der Studie ursprünglich nicht für diese Studie erhoben wurden. Aufgrund der bereits vorhandenen Daten unter Verwendung des „Tübinger Ultraschalllineals“ wurde die retrospektive Datenanalyse dennoch bewusst gewählt, um zeitnah Ergebnisse zu erhalten. Gleichzeitig führt die Retrospektivität der Studie zu einer gewissen Reduktion der Vergleichbarkeit mit bisherigen Studien, da diese meist prospektiv durchgeführt wurden.

Eine weitere Einschränkung ist die geringe Anzahl an Datensätzen einzelner Subgruppen. Besonders Tumore der Kategorie „seltene und Mischtypen“ sowie Mammakarzinome des Stadiums (y)pT3 stellen eine deutliche Minderheit der Gesamtheit des Studienkollektivs dar. Dies ist zwar der realen Häufigkeit dieser Tumore geschuldet, da beispielsweise durch das Mammographie-Screening-Programm Mammakarzinome eher in früheren Stadien diagnostiziert werden. Die geringeren Fallzahlen mindern aber dennoch die Aussagekraft der Ergebnisse für diese Untergruppen. Um einen Nutzen des „Tübinger Ultraschalllineals“ speziell für diese Subgruppen beweisen zu können, benötigt es weitere Studien mit expliziter Betrachtung solcher Untergruppen und höheren Fallzahlen.

Auch sollte zur Überprüfung der Unter- bzw. Überlegenheit des „Tübinger Ultraschalllineals“ der Vergleich nicht mit den OnkoZert-Daten, sondern vielmehr nur mit Studien über den Einsatz von nicht-standardisiertem IOUS am Hauptresektat erfolgen.

4.0.8 Schlussfolgerung und Ausblick

Insgesamt lässt sich sagen, dass der standardisierte Einsatz des „Tübinger Ultraschalllineals“ in Kombination mit selektiven Shavings basierend auf der Präparatebildgebung im Vergleich zu den bislang eingesetzten Tumorklassifikationsmethoden der zertifizierten Brustkrebszentren in Deutschland zu einer signifikanten Reduktion des R1-Anteils führt und somit mehr Menschen vor einer sekundären Nachresektion, also einer zweiten Operation, bewahrt. Für die Patientinnen bedeutet dies eine Reduktion der Lokalrezidive (Surrogatparameter) und damit der akuten und langfristigen Belastung durch die Therapie und eine Erhöhung der Zufriedenheit. Zudem ermöglicht die Reduktion an notwendigen Zweitoperationen ein optimales ästhetisches Outcome, da das Entfallen der Zweitoperation schonender für das verbleibende Brustgewebe ist und die Operationswunde optimal heilen kann. Neben diesen Vorteilen für Patientinnen bietet der IOUS die Chance auf Zeit- und Kostenersparnis und stellt eine anfangersfreundliche und schnell erlernbare Methode zur sicheren Tumorentfernung gerade für angehende senologische Operateure dar.

Limitationen des IOUS, auch in Form des „Tübinger Ultraschalllineals“, sind insbesondere bei der Resektion des DCIS durch dessen reduzierte sonographische Darstellbarkeit sichtbar. Da die Behandlung des DCIS jedoch einen wichtigen Bestandteil der Therapie des Mammakarzinoms darstellt, bedarf es hierfür weiterer Forschung. Zudem wurden im Vergleich zu vorherigen Studien größere Hauptresektate entfernt, was den Benefit des IOUS bezüglich des besseren ästhetischen Outcomes durch kleinere Resektate im Vergleich zur WGL oder Palpation mindern könnte. Der gewünschte sonographisch-makroskopische 10-mm-Sicherheitsabstand sollte daher, bei ausgebliebener Verbesserung des Resektionsabstandes beispielsweise im Vergleich zur MAC-002-Studie, kritisch überdacht werden. Zukünftige Studien könnten auch dazu führen, dass in Abhängigkeit des Risikoprofil bzw. der Tumorcharakteristika dieser Sicherheitsabstand individuell angepasst werden kann.

Den Ergebnissen dieser und vorheriger Studien folgend ist davon auszugehen, dass der IOUS in Zukunft zunehmender Bestandteil der chirurgischen Praxis in der Therapie des Mammakarzinoms sein wird. Das „Tübinger Ultraschalllineal“ stellt hierbei eine adäquate Technik, insbesondere für angehende operativ-tätige Senologen, zur Verwendung des IOUS dar.

Um die Überlegenheit des IOUS und insbesondere auch des „Tübinger Ultraschalllineals“ noch genauer beurteilen zu können, sind dennoch weitere Studien notwendig. Dabei sollte darauf geachtet werden, dass diese Studien unter vergleichbaren Bedingungen stattfinden. Dazu gehört zunächst einmal ein klinisch sinnvolles / alltagsnahes Studienkollektiv, das möglichst alle Patientinnen unabhängig von Vortherapie, Tumorstadium oder –biologie einschließt. Zudem sollten die Kriterien des R-Status, also die minimal geforderten Resektionsabstände, klar definiert werden. Dabei muss zunächst einmal bei der aktuell geltenden Leitlinie angesetzt werden. Denn während die geforderten Resektionsabstände bei reinem DCIS oder invasiven Mammakarzinom mit oder ohne nicht-extensive intraduktale Begleitkomponente klar definiert sind, wird kein klarer Wert für den minimalen Resektionsabstand zu einer extensiv intraduktalen Begleitkomponente beschrieben. Folglich benötigt es auch zu diesem Thema weitergehender Studien, um eine

eindeutige Leitlinie festlegen zu können. Und zuletzt sollten alle Studien, die eine Aussage über die Über- oder Unterlegenheit einer intraoperativen Tumorlokalisationsmethode treffen wollen, Daten über die Resektionsabstände bzw. den R1-Anteil anhand des Hauptpräparates publizieren. Denn lediglich der R1-Anteil bei reiner Betrachtung des Hauptresektats liefert Ergebnisse über die Qualität einer Lokalisationsmethode, da beim postoperativen R1-Anteil immer auch intraoperativ entnommene Shavings mit einfließen. Da der Großteil der bisherigen Studien lediglich postoperative R1-Anteile publizierte, ist anhand dieser Studien immer nur ein Vergleich der jeweiligen Lokalisationsmethode in Kombination mit Shavings möglich. Diese Shavings basieren dabei meist auf einer Präparatebildgebung und der Expertise der Operateure. Grundsätzlich sollte aber die Lokalisationsmethode allein betrachtet werden, da die Präparatebildgebung mit folgender Shavingentnahme selbst auch eine Methode zur Reduktion des R1-Anteils darstellt, die aber schon fester Bestandteil der klinischen Praxis ist. Im Rahmen des „Tübinger Ultraschalllineals“ bedarf es außerdem auch ergänzender Studien, die zum einen den Nutzen der Technik auch für verschiedene Subgruppen untersuchen und zum anderen das Gewicht des Hauptresektats weiter beleuchten, um auch hier mögliche Unterschiede feststellen zu können.

Mit dem Ziel brusterhaltende Operationen immer gewebesparender durchzuführen, muss zudem der angestrebte Sicherheitsabstand hinterfragt werden. Bei der hier vorgestellten Technik des „Tübinger Ultraschalllineals“ wurde dieser auf 10 mm festgelegt, unabhängig vom vorliegenden Tumorstadium, der Tumorgroße, einer nicht-invasiven Begleitkomponente, etc. Dabei zeigte sich, dass bei der MAC-004-Studie, im Vergleich zu vorherigen Studien, deutlich schwerere und daher vermutlich auch deutlich größere Präparate reseziert wurden. Dies könnte daran liegen, dass der sonographische Sicherheitsabstand von 10 mm entweder von vornherein zu groß ist oder durch die Technik des „Tübinger Ultraschalllineals“ eher ein zu kleiner Sicherheitsabstand verhindert wird, nicht aber ein zu großer. Dies ist darin begründet, dass nach einmaliger Festlegung der Schnittführung bzw. des 10mm-Sicherheitsabstandes die sonographischen Kontrollen während der Präparation lediglich dazu dienen, eine zu knappe Resektion auszuschließen. Vielleicht ist es möglich, in Abhängigkeit all dieser Faktoren den angestrebten sonographischen Sicherheitsabstand individuell nach vorliegenden Tumorcharakteristika bzw. Risikoprofil zu reduzieren oder auch zu erhöhen, um eine möglichst optimale Therapie für jede Patientin und jeden Patient zu gewährleisten. Dies soll-

te ebenfalls in folgenden Studien untersucht werden.

Mithilfe genannter weiterführender Studien wäre es möglich, den Nutzen des IOUS endgültig zu belegen und einen flächendeckenden Einzug des IOUS in die klinische Routine der operativen Therapie von Brustkrebs durchzusetzen.

5 Zusammenfassung

Zielsetzung Der intraoperative Ultraschall (IOUS) stellt in der chirurgischen Therapie von sonographisch sichtbaren Mammakarzinomen eine Möglichkeit zur Reduktion des R1-Anteils bei brusterhaltenden Tumorresektionen dar. Aufgrund der fehlenden Standardisierung des IOUS war das Ziel der vorliegenden Studie, zu untersuchen, ob eine standardisierte Verwendung des IOUS mittels „Tübinger Ultraschalllineal“ im Vergleich zu deutschlandweiten Daten der OnkoZert GmbH unabhängig von einliegenden Drahtmarkierungen eine weitere Reduktion des R1-Anteils bewirkt. Sekundäre Studienziele waren die Erhebung der intraoperativ entnommenen Shavings, des Präparategewichts sowie der OP-Dauer.

Patientinnen und Methoden In die retrospektive, monozentrische Studie wurden 273 Patientinnen eingeschlossen, die zwischen 1/2020 und 12/2024 aufgrund eines ein- oder beidseitigen DCIS und/oder invasiven Mammakarzinoms eine brusterhaltende Tumorresektion unter Verwendung des „Tübinger Ultraschalllineals“ erhielten. Dabei wurde der Tumor unter standardisierter Verwendung der Ultraschallsonde im OP-Situs mit einem Sicherheitsabstand von 10 mm in allen Richtungen unabhängig von einliegenden Markierungsdrähten entfernt. Nach der Präparatebildgebung bestand die Möglichkeit zur selektiven Shavingentnahme.

Ergebnisse Es wurden 282 Datensätze ausgewertet. Bei alleiniger Betrachtung des Hauptresektates lag ein R1-Anteil von 18,8 % vor. In 156 Fällen wurden nach Vorliegen der Präparatebildgebung selektive Shavings entnommen, wodurch der R1-Anteil auf 8,5 % reduziert werden konnte. Verglichen mit der OnkoZert-Kontrollgruppe mit einem R1-Anteil von 12,34 % ergab sich eine signifikante Reduktion des R1-Anteils durch den standardisierten Einsatz des „Tübinger Ultraschalllineals“ und die Präparatebildgebung ($p = 0,043$).

Ein Hauptresektat wog durchschnittlich 110,5 g, wobei die Hauptresektate

einer BEO signifikant leichter waren als bei einer TARP ($p < 0,001$). Im Mittel dauerte eine Tumorsektion 69,7 Minuten.

Schlussfolgerung Durch den standardisierten Einsatz des „Tübinger Ultraschall-lineals“ in Kombination mit auf der Präparatebildgebung basierenden selektiven Shavingentnahmen konnte der R1-Anteil bei brusterhaltenden Operationen gegenüber der Kontrollgruppe unabhängig von der Tumorbiologie signifikant reduziert werden ($p = 0,043$).

Literaturverzeichnis

- Ahmed, M., Douek, M. 2013. Intra-operative ultrasound versus wire-guided localization in the surgical management of non-palpable breast cancers: systematic review and meta-analysis, in: *Breast Cancer Res Treat* 140.3, S. 435–446, <https://doi.org/10.1007/s10549-013-2639-2>.
- Allahqoli, L. et al. 2022. The Global Incidence, Mortality, and Burden of Breast Cancer in 2019: Correlation With Smoking, Drinking, and Drug Use, in: *Frontiers in Oncology* 12, <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.921015>.
- Athanasίου, C. et al. 2022. Comparative effectiveness of different localization techniques for non-palpable breast cancer. A systematic review and network meta-analysis, in: *Eur J Surg Oncol* 48.1, S. 53–59, <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2021.10.001>.
- Banys-Paluchowski, M. et al. 2022. Intraoperative Ultrasound-Guided Excision of Non-Palpable and Palpable Breast Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis, in: *Ultraschall Med* 43.4, S. 367–379, <https://doi.org/10.1055/a-1821-8559>.
- Banys-Paluchowski, M. et al. 2023. Operative Therapie des Mammakarzinoms unter onkologischen Aspekten, [online], https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2023/Einzeldateien_Literatur/AGO_2023D_08_Operative_Therapie_des_MaCa_onkl_Aspekte_REF.pdf (zuletzt besucht: Zugriff am: 10.11.2023).
- Boeer, B. et al. 2024. Ultrasound-guided breast-conserving surgery compared to conventional breast-conserving surgery, in: *Ultraschall Med* 46.02, S. 162–169, <https://doi.org/10.1055/a-2290-1543>.
- Braisch, U. et al. 2012. Population-Based Effects of Mammography Screening in Bavaria on the Distribution of TNM-T Categories with Respect to Different Histological Subgroups, in: *Breast Care (Basel)* 7.4, S. 303–309, <https://doi.org/10.1159/000341369>.

- Cabanas, R. M. 1977. An approach for the treatment of penile carcinoma, in: Cancer 39.2, S. 456–466, [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(197702\)39:2%3C456::aid-cnrcr2820390214%3E3.0.co;2-i](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197702)39:2%3C456::aid-cnrcr2820390214%3E3.0.co;2-i).
- Chauhan, H. et al. 2024. Clinicopathological Predictors of Positive Resection Margins in Breast-Conserving Surgery, in: Ann Surg Oncol 31.6, S. 3939–3947, <https://doi.org/10.1245/s10434-024-15153-8>.
- Clarke, M. et al. 2005. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials, in: Lancet 366.9503, S. 2087–2106, [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(05\)67887-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(05)67887-7).
- Culver, A. L. et al. 2019. Carcinoma en cuirasse, in: Proc (Bayl Univ Med Cent) 32.2, S. 263–265, <https://doi.org/10.1080/08998280.2018.1564966>.
- D'Orsi, C. et al. 2014. 2013 ACR BI-RADS Atlas: Breast Imaging Reporting and Data System, American College of Radiology.
- Darby, S. et al. 2011. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials, in: Lancet 378.9804, S. 1707–1716, [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(11\)61629-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(11)61629-2).
- Deutsche Krebsgesellschaft e.V., Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V., 2021. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, [online], <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/> (zuletzt besucht: Zugriff am: 04.12.2023; AWMF-Registernummer: 032-045OL).
- Deutsches Krebsforschungszentrum, 2022. Brustkrebs: Risiken und Vorbeugung, [online], <https://www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/brustkrebs/risikovorbeugen.php> (zuletzt besucht: Zugriff am: 19.02.2024).
- Deutsches Krebsforschungszentrum, 2023. Brustkrebs-Früherkennung: Mammographie-Screening und Abtasten, [online], <https://www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/brustkrebs/frueherkennung.php> (zuletzt besucht: Zugriff am: 19.02.2024).
- Dupont, E. et al. 2021. Resection of Cavity Shave Margins in Stage 0–III Breast Cancer Patients Undergoing Breast Conserving Surgery: A Prospective Multi-

- center Randomized Controlled Trial, in: *Annals of Surgery* 273.5, S. 876–881, <https://doi.org/10.1097/sla.0000000000003449>.
- Eggemann, H. et al. 2014. Accuracy of ultrasound-guided breast-conserving surgery in the determination of adequate surgical margins, in: *Breast Cancer Res Treat* 145.1, S. 129–36, <https://doi.org/10.1007/s10549-014-2932-8>.
- Elzohery, Y. H. et al. 2023. Comparison of wire-guided localization (WGL) and radio-guided occult lesion localization (ROLL) in localization of non-palpable breast lesions, in: *World J Surg Oncol* 21.1, S. 266, <https://doi.org/10.1186/s12957-023-03152-0>.
- Erbas, B. et al. 2006. The natural history of ductal carcinoma in situ of the breast: a review, in: *Breast Cancer Res Treat* 97.2, S. 135–44, <https://doi.org/10.1007/s10549-005-9101-z>.
- Faverly, D. R. et al. 1994. Three dimensional imaging of mammary ductal carcinoma in situ: clinical implications, in: *Semin Diagn Pathol* 11.3, S. 193–8.
- Ferrucci, M. et al. 2023. Intraoperative Ultrasound-Guided Conserving Surgery for Breast Cancer: No More Time for Blind Surgery, in: *Ann Surg Oncol* 30.10, S. 6201–6214, <https://doi.org/10.1245/s10434-023-13900-x>.
- Fisher, B. et al. 2002. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer, in: *N Engl J Med* 347.16, S. 1233–1241, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa022152>.
- Gremke, N. et al. 2023. Changes in the incidence of early-onset breast cancer in Germany between 2010 and 2022, in: *Breast Cancer Res Treat* 202.1, S. 167–172, <https://doi.org/10.1007/s10549-023-07048-1>.
- Gruber, I. V. et al. 2013. Measurement of tumour size with mammography, sonography and magnetic resonance imaging as compared to histological tumour size in primary breast cancer, in: *BMC Cancer* 13, S. 328, <https://doi.org/10.1186/1471-2407-13-328>.
- Guergan, S. et al. 2024. Optical Emission Spectroscopy for the Real-Time Identification of Malignant Breast Tissue, in: *Diagnostics (Basel)* 14.3, <https://doi.org/10.3390/diagnostics14030338>.

- Haid, A. et al. 2007. Intra-operative sonography: a valuable aid during breast-conserving surgery for occult breast cancer, in: *Ann Surg Oncol* 14.11, S. 3090–101, <https://doi.org/10.1245/s10434-007-9490-9>.
- Hoffmann, J., Wallwiener, D. 2012. Breast cancer surgery and financial reimbursement in Germany, in: *Breast Care (Basel)* 7.5, S. 384–8, <https://doi.org/10.1159/000343294>.
- Hoffmann, J. et al. 2019. Ultrasound-Assisted Tumor Surgery in Breast Cancer - A Prospective, Randomized, Single-Center Study (MAC 001), in: *Ultraschall Med* 40.3, S. 326–332, <https://doi.org/10.1055/a-0637-1725>.
- Hoffritz, J. 2011. Der Schmerz kam sehr heftig, [online], <https://www.zeit.de/2011/10/Historie-Krebs> (zuletzt besucht: Zugriff am: 28.02.2024).
- Houssami, N. et al. 2014. The association of surgical margins and local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy: a meta-analysis, in: *Ann Surg Oncol* 21.3, S. 717–30, <https://doi.org/10.1245/s10434-014-3480-5>.
- Hu, X. et al. 2020. Intraoperative ultrasound-guided lumpectomy versus wire-guided excision for nonpalpable breast cancer, in: *J Int Med Res* 48.1, S. 300060519896707, <https://doi.org/10.1177/0300060519896707>.
- Jones, J. L. 2006. Overdiagnosis and overtreatment of breast cancer: progression of ductal carcinoma in situ: the pathological perspective, in: *Breast Cancer Res* 8.2, S. 204, <https://doi.org/10.1186/bcr1397>.
- Karavalaki, M. 2005. „Die Sentinel-Node-Biopsie beim Mammakarzinom“, Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizinischen Fakultät der Eberhard Karls Universität Tübingen, Tübingen.
- Katalinic, A. et al. 2020. Breast cancer incidence and mortality before and after implementation of the German mammography screening program, in: *International Journal of Cancer* 147.3, S. 709–718, <https://doi.org/10.1002/ijc.32767>.
- Kerlikowske, K. 2010. Epidemiology of ductal carcinoma in situ, in: *J Natl Cancer Inst Monogr* 2010.41, S. 139–41, <https://doi.org/10.1093/jncimonographs/lgq027>.

- Kooperationsgemeinschaft Mammographie GbR, 2023. Fakten zum Mammographie-Screening, [online], <https://www.mammo-programm.de/de/neuigkeiten> (zuletzt besucht: Zugriff am: 19.02.2024).
- Krekel, N. M. et al. 2011. Optimising surgical accuracy in palpable breast cancer with intra-operative breast ultrasound–feasibility and surgeons’ learning curve, in: *Eur J Surg Oncol* 37.12, S. 1044–50, <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2011.08.127>.
- Krekel, N. M. et al. 2013. Intraoperative ultrasound guidance for palpable breast cancer excision (COBALT trial): a multicentre, randomised controlled trial, in: *Lancet Oncol* 14.1, S. 48–54, [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(12\)70527-2](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(12)70527-2).
- Krishna, K. L. et al. 2020. A comparative study of perioperative techniques to attain negative margins and spare healthy breast tissue in breast conserving surgery, in: *Breast Dis* 39.3-4, S. 127–135, <https://doi.org/10.3233/bd-200443>.
- Krishnamurthy, K. et al. 2019. Comparative analysis of margin status in breast conservation surgery and its correlation with subsequent re-excision findings, in: *Pathologica* 111.1, S. 31–36, <https://doi.org/10.32074/1591-951x-64-18>.
- Kryh, C. G. et al. 2014. Re-resection rates and risk characteristics following breast conserving surgery for breast cancer and carcinoma in situ: A single-centre study of 1575 consecutive cases, in: *Breast* 23.6, S. 784–9, <https://doi.org/10.1016/j.breast.2014.08.011>.
- Langhans, L. et al. 2017. Reoperation Rates in Ductal Carcinoma In Situ vs Invasive Breast Cancer After Wire-Guided Breast-Conserving Surgery, in: *JAMA Surg* 152.4, S. 378–384, <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2016.4751>.
- Lebeau, A. 2021. Aktualisierte WHO-Klassifikation der Tumoren der Mamma, in: *Der Pathologe* 42.2, S. 155–159, <https://doi.org/10.1007/s00292-021-01019-3>.
- Lee, M. H. et al. 2013. Sonographic findings of pure ductal carcinoma in situ, in: *J Clin Ultrasound* 41.8, S. 465–71, <https://doi.org/10.1002/jcu.22085>.
- Lindenberg, M. et al. 2020. Early budget impact analysis on magnetic seed localization for non-palpable breast cancer surgery, in: *PLoS One* 15.5, e0232690, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0232690>.

- Lorenz, A. 2003. „Die Rolle der primären systemischen Chemotherapie bei der Behandlung des Mammakarzinoms“, Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin der Freien Universität Berlin, Berlin.
- Mandell, J. B. 2005. Bathsheba's breast: Women, cancer history, in: The Journal of Clinical Investigation 115.6, S. 1397–1397, <https://doi.org/10.1172/JCI25456>.
- Martínez-Pérez, C. et al. 2017. Current treatment trends and the need for better predictive tools in the management of ductal carcinoma in situ of the breast, in: Cancer Treatment Reviews 55, S. 163–172, <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2017.03.009>.
- Mazouni, C. et al. 2006. Specimen radiography as predictor of resection margin status in non-palpable breast lesions, in: Clin Radiol 61.9, S. 789–796, <https://doi.org/10.1016/j.crad.2006.04.017>.
- Moore, M. M. et al. 2001. Intraoperative ultrasound is associated with clear lumpectomy margins for palpable infiltrating ductal breast cancer, in: Ann Surg 233.6, S. 761–768, <https://doi.org/10.1097/00000658-200106000-00005>.
- Morrow, M. 2012. Refining the use of endocrine therapy for ductal carcinoma in situ, in: J Clin Oncol 30.12, S. 1249–51, <https://doi.org/10.1200/jco.2011.40.5514>.
- Morrow, M. et al. 2012. Surgical margins in lumpectomy for breast cancer—bigger is not better, in: N Engl J Med 367.1, S. 79–82, <https://doi.org/10.1056/NEJMs1202521>.
- Moschetta, M. et al. 2022. Ultrasound evaluation of ductal carcinoma in situ of the breast, in: J Ultrasound 25.1, S. 41–45, <https://doi.org/10.1007/s40477-020-00551-x>.
- OnkoZert GmbH. 2020. Qualitätsindikatoren Brustkrebs 2022 (Version A1), [online], https://www.onkozert.de/wordpress/wp-content/uploads/2020/07/qualitaetsindikatoren_brustkrebs_2020-A1_200720.pdf?v=1b99361572 (zuletzt besucht: Zugriff am: 06.03.2025).
- OnkoZert GmbH. 2021. Qualitätsindikatoren Brustkrebs 2021 (Version A1), [online], <https://www.onkozert.de/wordpress/wp-content/uploads/2021/07/>

- qualitaetsindikatoren_brustkrebs_2021-A1_210520.pdf?v=1b85858367 (zuletzt besucht: Zugriff am: 06.03.2025).
- OnkoZert GmbH. 2022. Qualitätsindikatoren Brustkrebs 2022 (Version A1), [online], https://www.onkozert.de/wordpress/wp-content/uploads/2022/08/qualitaetsindikatoren_brustkrebs_2022-A1_220712.pdf?v=1b47591183 (zuletzt besucht: Zugriff am: 06.03.2025).
- OnkoZert GmbH. 2023. Qualitätsindikatoren Brustkrebs 2023 (Version A1), [online], https://www.onkozert.de/wordpress/wp-content/uploads/2023/11/qualitaetsindikatoren_brustkrebs_2023-A1_230713.pdf?v=1b15590510 (zuletzt besucht: Zugriff am: 06.03.2025).
- Ortmann, O. et al. 2022. Klinische Praxis und Ergebnisse der neoadjuvanten Chemotherapie bei frühem Brustkrebs, in: Forum 37.6, S. 479–481, <https://doi.org/10.1007/s12312-022-01146-9>.
- Pan, H. et al. 2013. Intraoperative ultrasound guidance is associated with clear lumpectomy margins for breast cancer: a systematic review and meta-analysis, in: PLoS One 8.9, e74028, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0074028>.
- Paramo, J. C. et al. 1999. Intraoperative Ultrasound-Guided Excision of Nonpalpable Breast Lesions, in: Breast J 5.6, S. 389–394, <https://doi.org/10.1046/j.1524-4741.1999.99029.x>.
- Park, J. S. et al. 2010. Sonographic findings of high-grade and non-high-grade ductal carcinoma in situ of the breast, in: J Ultrasound Med 29.12, S. 1687–97, <https://doi.org/10.7863/jum.2010.29.12.1687>.
- Rahusen, F. D. et al. 2002. Ultrasound-guided lumpectomy of nonpalpable breast cancer versus wire-guided resection: a randomized clinical trial, in: Ann Surg Oncol 9.10, S. 994–998, <https://doi.org/10.1007/bf02574518>.
- Ramos, M. et al. 2014. Intraoperative ultrasound in conservative surgery for nonpalpable breast cancer after neoadjuvant chemotherapy, in: Int J Surg 12.6, S. 572–7, <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2014.04.003>.
- Sanders, M. E. et al. 2005. The natural history of low-grade ductal carcinoma in situ of the breast in women treated by biopsy only revealed over 30 years of

- long-term follow-up, in: *Cancer* 103.12, S. 2481–4, <https://doi.org/10.1002/cncr.21069>.
- Shah, T. et al. 2019. Use of Intraoperative Ultrasound During Breast Conservation Surgery (BCS) for Palpable Breast Cancer: an Extremely Effective Approach with Improved Oncological Outcome, in: *Indian J Surg Oncol* 10.4, S. 600–607, <https://doi.org/10.1007/s13193-019-00934-5>.
- Sinn, H. P. et al. 1998. Extensive and predominant in situ component in breast carcinoma: their influence on treatment results after breast-conserving therapy, in: *Eur J Cancer* 34.5, S. 646–653, [https://doi.org/10.1016/s0959-8049\(97\)10106-x](https://doi.org/10.1016/s0959-8049(97)10106-x).
- Smolarz, B. et al. 2022. Breast Cancer - Epidemiology, Classification, Pathogenesis and Treatment (Review of Literature), in: *Cancers* 14.10, S. 2569, <https://doi.org/10.3390/cancers14102569>.
- Snider H. C., J., Morrison, D. G. 1999. Intraoperative ultrasound localization of nonpalpable breast lesions, in: *Ann Surg Oncol* 6.3, S. 308–14, <https://doi.org/10.1007/s10434-999-0308-9>.
- St John, E. R. et al. 2017. Diagnostic Accuracy of Intraoperative Techniques for Margin Assessment in Breast Cancer Surgery: A Meta-analysis, in: *Annals of Surgery* 265.2, S. 300–310, <https://doi.org/10.1097/sla.0000000000001897>.
- Stachs, A. et al. 2016. Accuracy of Tumor Sizing in Breast Cancer: A Comparison of Strain Elastography, 3-D Ultrasound and Conventional B-Mode Ultrasound with and without Compound Imaging, in: *Ultrasound Med Biol* 42.12, S. 2758–2765, <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2016.06.026>.
- Starker, A. et al. 2017. Früherkennung von Brustkrebs: Inanspruchnahme der Mammografie in Deutschland, in: *Journal of Health Monitoring*, <https://doi.org/10.17886/RKI-GBE-2017-114>.
- Statistisches Bundesamt (Destatis), 2023. Körpermaße nach Altersgruppen: Frauen, [online], <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/koerpermasse-frauen.html> (zuletzt besucht: Zugriff am: 05.03.2025).

- Statistisches Bundesamt (Destatis), 2024. Entwicklung der Lebenserwartung in Deutschland, [online], <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Sterbefaelle-Lebenserwartung/sterbetafel.html> (zuletzt besucht: Zugriff am: 08.05.2025).
- Stuart, K. E. et al. 2015. Long-term outcomes of ductal carcinoma in situ of the breast: a systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis, in: BMC Cancer 15, S. 890, <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1904-7>.
- Tan, K.-Y. et al. 2006. Breast specimen ultrasound and mammography in the prediction of tumour-free margins, in: ANZ Journal of Surgery 76.12, S. 1064–1067, <https://doi.org/10.1111/j.1445-2197.2006.03941.x>.
- Tardioli, S. et al. 2016. Wire-guided Localization in Non-palpable Breast Cancer: Results from Monocentric Experience, in: Anticancer Res 36.5, S. 2423–7.
- Tummel, E. et al. 2014. The CUBE technique: continuous ultrasound-guided breast excision, in: Ann Surg Oncol 21.10, S. 3354–5, <https://doi.org/10.1245/s10434-014-3911-3>.
- Veronesi, U. et al. 2002. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer, in: N Engl J Med 347.16, S. 1227–32, 10.1056/NEJMoa020989.
- Vispute, T. et al. 2018. Comparison of resection margins and cosmetic outcome following intraoperative ultrasound-guided excision versus conventional palpation-guided breast conservation surgery in breast cancer: A randomized controlled trial, in: Indian J Cancer 55.4, S. 361–365, https://doi.org/10.4103/ijc.IJC_2_18.
- Volders, J. H. et al. 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), in: Eur J Surg Oncol 43.4, S. 649–657, <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2016.11.004>.
- Wallwiener, D. et al. 2009. Atlas der gynäkologischen Operationen, Georg Thieme Verlag.

Weigelt, B. et al. 2010. Histological types of breast cancer: How special are they?, in: *Molecular Oncology* 4.3, S. 192–208, <https://doi.org/10.1016/j.molonc.2010.04.004>.

Youlden, D. R. et al. 2012. The descriptive epidemiology of female breast cancer: an international comparison of screening, incidence, survival and mortality, in: *Cancer Epidemiol* 36.3, <https://doi.org/10.1016/j.canep.2012.02.007>.

Zentrum für Krebsregisterdaten Robert Koch Institut, 2020. Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2020 (ohne nicht-melanotischen Hautkrebs), [online], https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/krebsarten_node.html (zuletzt besucht: Zugriff am: 18.01.2024).

Zentrum für Krebsregisterdaten Robert Koch Institut, 2022. Brustkrebs (Mammakarzinom), [online], https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Brustkrebs/brustkrebs_node.html (zuletzt besucht: Zugriff am: 12.02.2025).

Zhang, Y. et al. 2017. Radioactive Seed Localization Versus Wire-Guided Localization for Nonpalpable Breast Cancer: A Cost and Operating Room Efficiency Analysis, in: *Annals of Surgical Oncology* 24.12, S. 3567–3573, <https://doi.org/10.1245/s10434-017-6084-z>.

A Tabellen und Grafiken

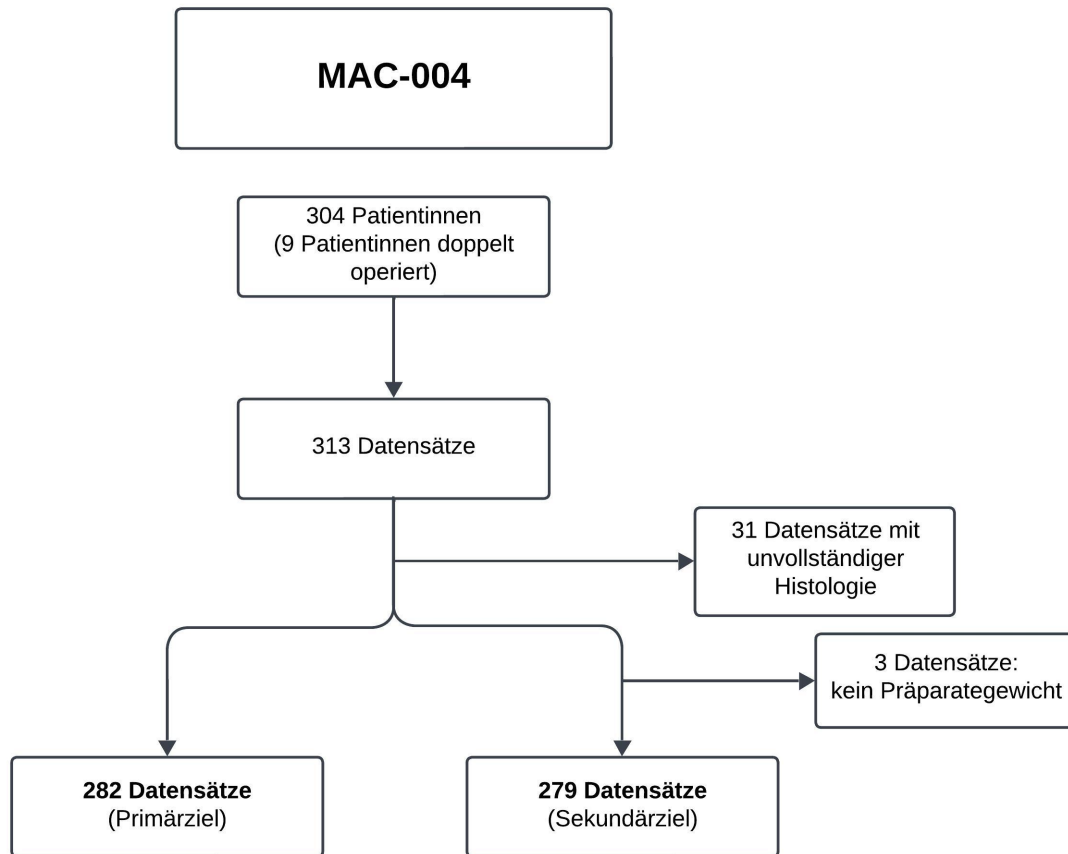


Abbildung 22: Rekrutierung der Studienteilnehmerinnen

Tabelle 38: Beschreibung aller untersuchten Datensätze (n = 282)

Gruppierung	Untergruppierung	Anzahl und Anteil	
Operationen	unilateral	264	
	bilateral	5	
	doppelt unilateral	4	
Datensätze	Primärziel	282	
	Präparategewicht	279	
	OP-Dauer	273	
Neoadjuvanz	ja	32/282	11,3 %
	nein	250/282	88,7 %
OP-Methode	BEO	176/282	62,4 %
	TARP	106/282	37,6 %
	zusätzliche OP-Schritte	34/282	47,5 %
Shavingentnahme	OP mit Shavings	156/282	55,3 %
	OP ohne Shavings	106/282	44,7 %
Präparateradiographie	ja	250/282	88,7 %
	nein	32/282	11,3 %
Lymphknotenentfernung	SLNB	222/251	88,4 %
	axLNE	15/251	6,0 %
	keine	14/251	5,6 %
Tumorstadium (postoperativ)	ypT0	10/282	3,5 %
	pTis	31/282	11,0 %
	ypTis	4/282	1,4 %
	pT1	145/282	51,4 %
	ypT1	13/282	4,6 %
	pT2	68/282	24,1 %
	ypT2	3/282	1,1 %
	pT3	6/282	2,1 %
	ypT3	2/282	0,7 %

Tabelle 39: Fortsetzung der Beschreibung aller untersuchten Datensätze (n = 282)

Gruppierung	Untergruppierung	Anzahl und Anteil	
Tumorbiologie (postoperativ)	reines DCIS	35/282	12,4 %
	NST	187/282	66,3 %
	invasiv-lobulär	36/282	12,8 %
	seltene und Mischformen	24/282	8,5 %
invasives Karzimon	mit nicht-invasiver Begleitkomponente	150/237	63,3 %
	extensiv (EIC)	42/150	28,0 %
	nicht-extensiv	108/150	72,0 %
	ohne nicht-invasive Begleitkomponente	87/237	36,7 %
Wachstumsmuster	unifokal	231/282	81,9 %
	bifokal	26/282	9,2 %
	multifokal	15/282	5,3 %
	multizentrisch	10/282	3,5 %
Nodalstatus	pN0	188/251	74,9 %
	pN1	44/251	17,5 %
	pN2	4/251	1,6 %
	pN3	1/251	0,4 %
	pNX	14/251	5,6 %

Tabelle 40: Demographische Daten

Merkmal	Mittelwert ± Standardabweichung		
Alter [Jahre]	61,0	±	11,5
BMI [kg/m²]	25,85	±	4,76

Tabelle 41: zusätzliche Drahtmarkierungen

Gruppierung	Untergruppierung	Anzahl und Anteil an Subgruppe	
Drahtmarkierung		215/282	76,2 %
Art der Drahtmarkierung	sonographisch	186/215	86,5 %
	mammographisch	15/215	7,0 %
	sonographisch + mammographisch	14/215	6,5 %

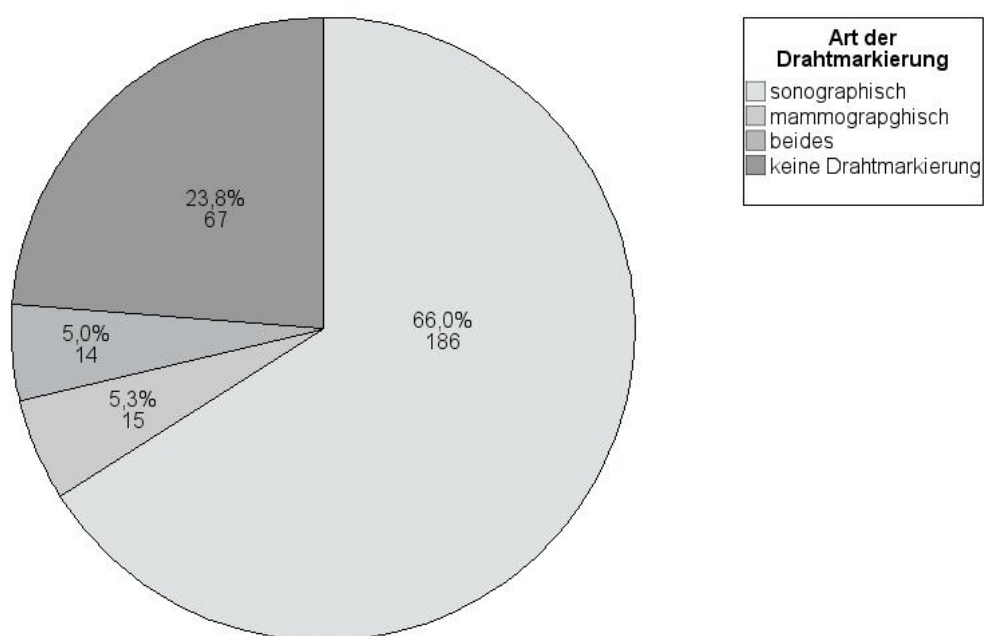
**Abbildung 23:** Zusätzliche Drahtmarkierung

Tabelle 42: Operationen mit zusätzlichen OP-Schritten (n = 34)

zusätzliche OP-Schritte	Anzahl an Operationen
kontralaterale Tumorresektion	5
doppelte Segmentresektion	4
Exzisionsbiopsie	18
Implantatentfernung	3
Duktoskopie/- ektomie	2
Sonstiges	2

Tabelle 43: Tumorstadien der jeweiligen OP-Methode

Gruppierung	Untergruppierung	Anzahl und Anteil	
BEO	ypT0	7/176	4,0 %
	pTis	17/176	9,7 %
	ypTis	3/176	1,7 %
	pT1	98/176	55,7 %
	ypT1	6/176	3,4 %
	pT2	42/176	23,9 %
	ypT2	1/176	0,6 %
	pT3	1/176	0,6 %
	ypT3	1/176	0,6 %
TARP	ypT0	3/106	2,8 %
	pTis	14/106	13,2 %
	ypTis	1/106	0,9 %
	pT1	47/106	44,3 %
	ypT1	7/106	6,6 %
	pT2	26/106	24,5 %
	ypT2	2/106	1,9 %
	pT3	5/106	4,7 %
	ypT3	1/106	0,9 %

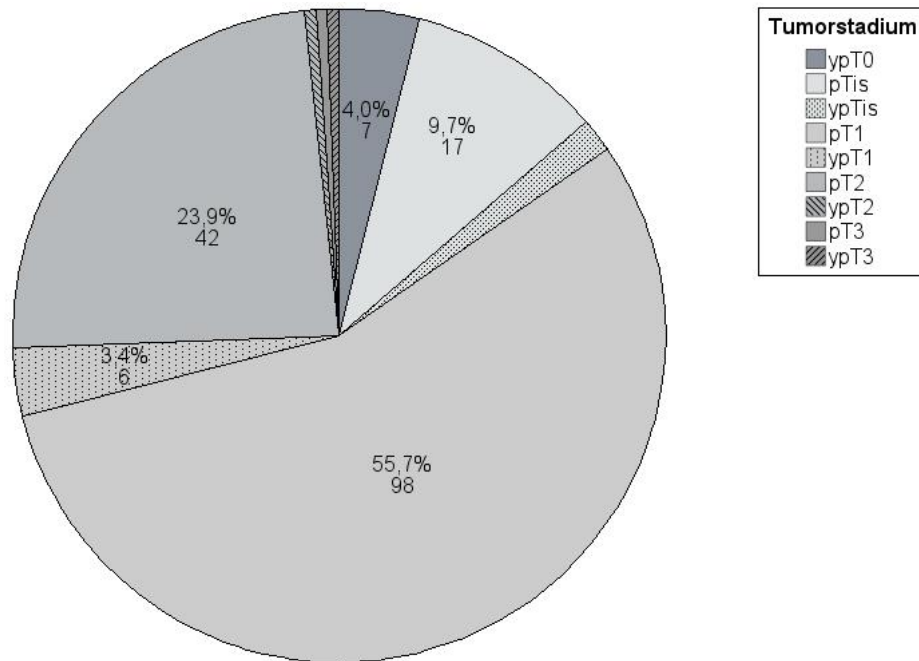


Abbildung 24: Tumorstadien bei BEO

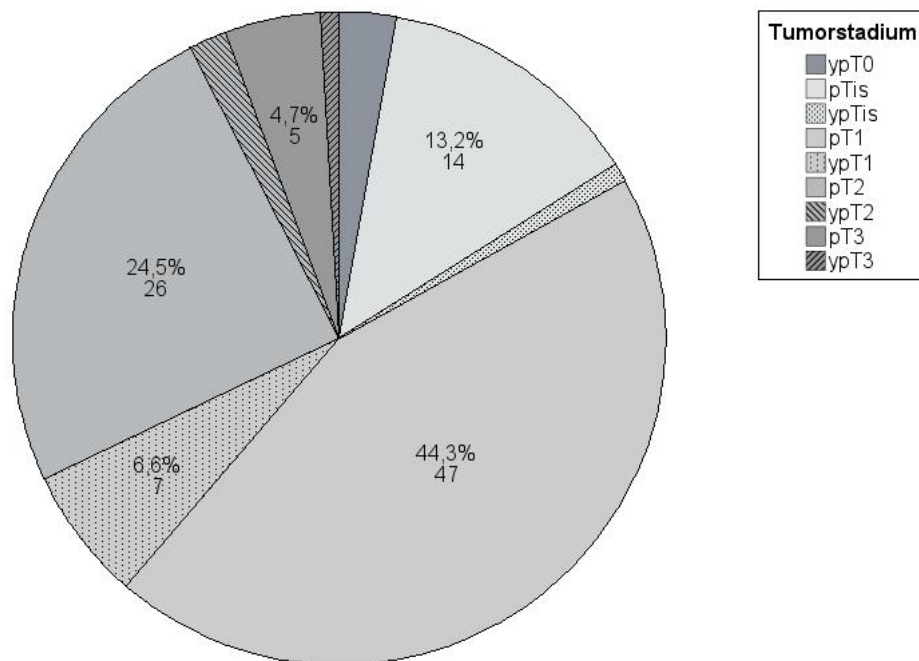


Abbildung 25: Tumorstadien bei TARP

Tabelle 44: Tumorstadien der jeweiligen Tumorbilogie

Gruppierung	Untergruppierung	Anzahl und Anteil	
NST	ypT0	10/187	5,3 %
	pT1	113/187	60,4 %
	ypT1	10/187	5,3 %
	pT2	50/187	26,7 %
	ypT2	1/187	0,5 %
	pT3	1/187	0,5 %
	ypT3	2/187	1,1 %
invasiv-lobulär	ypT0	0/36	0 %
	pT1	17/36	47,2 %
	ypT1	0/36	0 %
	pT2	14/36	38,9 %
	ypT2	1/36	2,8 %
	pT3	4/36	11,1 %
	ypT3	0/36	0 %
seltene und Mischtypen	ypT0	0/24	0 %
	pT1	15/24	62,5 %
	ypT1	3/24	12,5 %
	pT2	4/24	16,7 %
	ypT2	1/24	4,2 %
	pT3	1/24	4,2 %
	ypT3	0/24	0 %

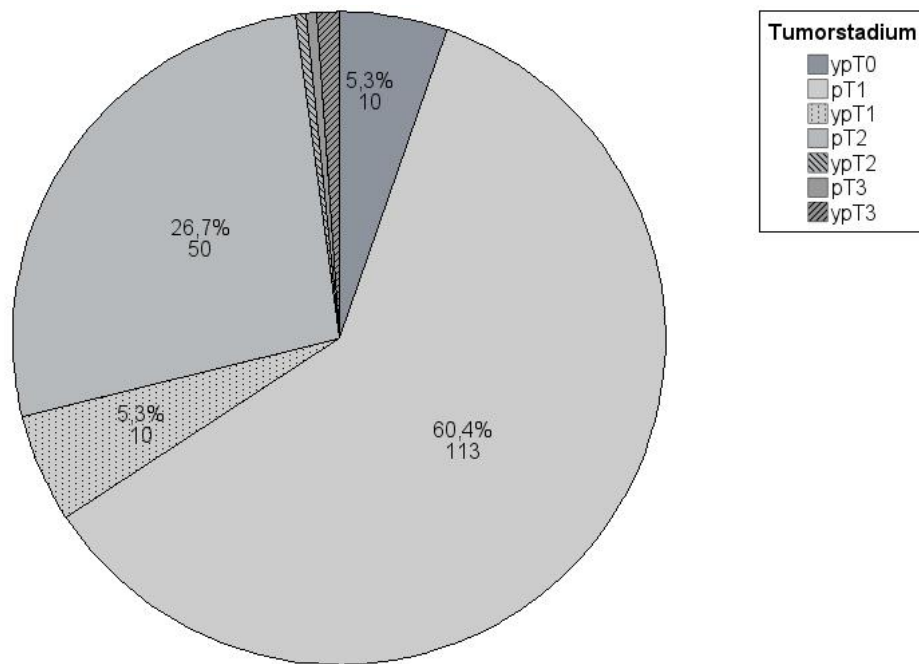


Abbildung 26: Tumorstadien bei NST-Mammakarzinomen

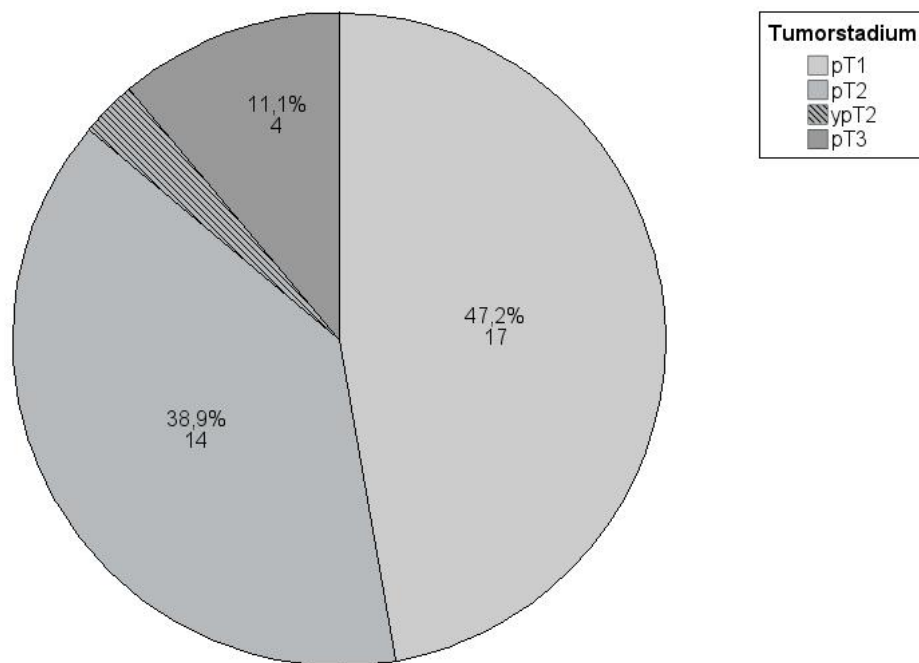


Abbildung 27: Tumorstadien bei invasiv-lobulären Mammakarzinomen

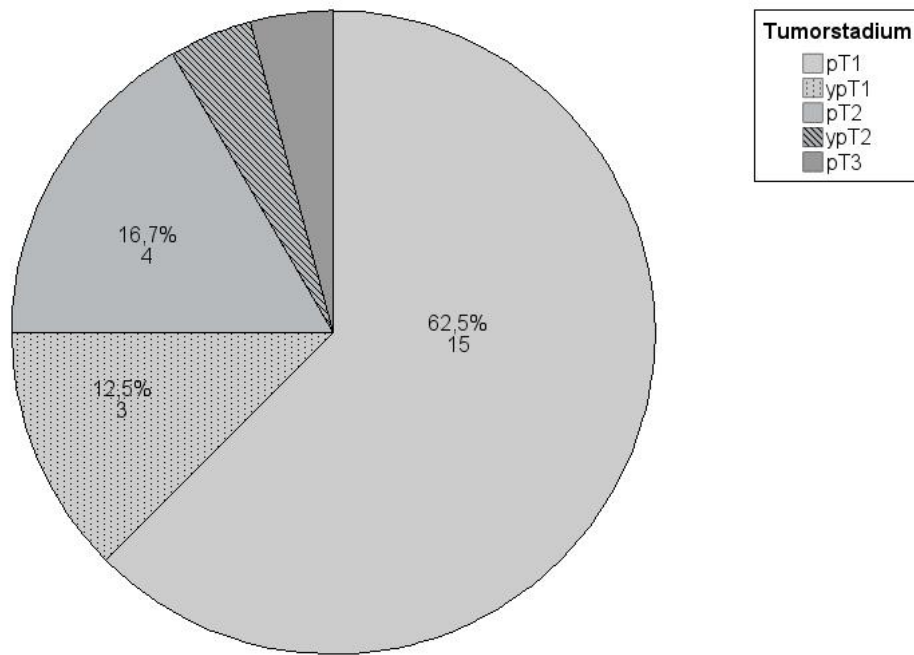


Abbildung 28: Tumorstadien bei Karzinomen der Tumorbiologie „seltene und Mischtypen“

Tabelle 45: Tumorbilogie der jeweiligen Tumorstadien

Gruppierung	Untergruppierung	Anzahl und Anteil	
ypT0	NST	10/10	100 %
	invasiv-lobulär	0/10	0 %
	seltene und Mischformen	0/10	0 %
pT1	NST	113/145	77,9 %
	invasiv-lobulär	17/145	11,7 %
	seltene und Mischformen	15/145	10,3 %
ypT1	NST	10/13	76,9 %
	invasiv-lobulär	0/13	0 %
	seltene und Mischformen	3/13	23,1 %
pT2	NST	50/68	73,5 %
	invasiv-lobulär	14/68	20,6 %
	seltene und Mischformen	4/68	5,9 %
ypT2	NST	1/3	33,3 %
	invasiv-lobulär	1/3	33,3 %
	seltene und Mischformen	1/3	33,3 %
pT3	NST	1/6	16,7 %
	invasiv-lobulär	4/6	66,7 %
	seltene und Mischformen	1/6	16,7 %
ypT3	NST	2/2	100 %
	invasiv-lobulär	0/2	0 %
	seltene und Mischformen	0/2	0 %

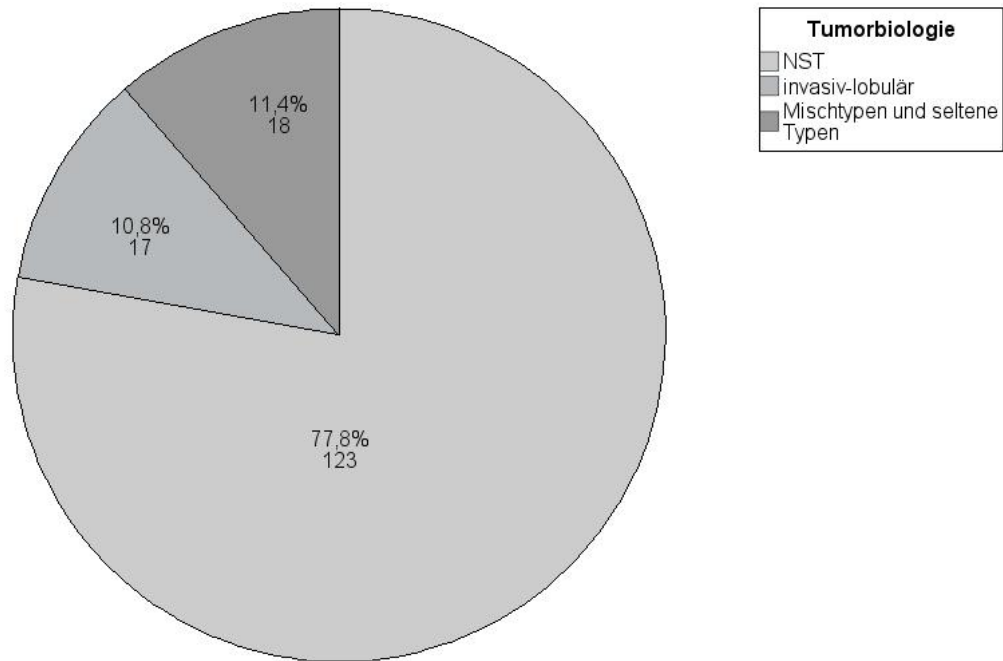


Abbildung 29: Tumorbiologie bei Karzinomen des Stadiums (y)pT1

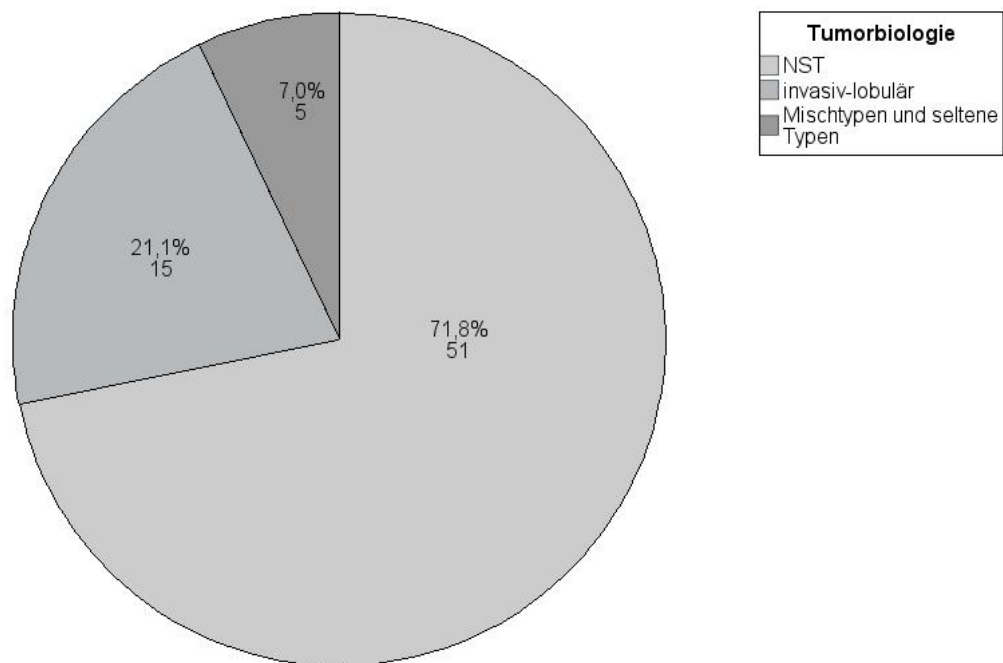


Abbildung 30: Tumorbiologie bei Karzinomen des Stadiums (y)pT2

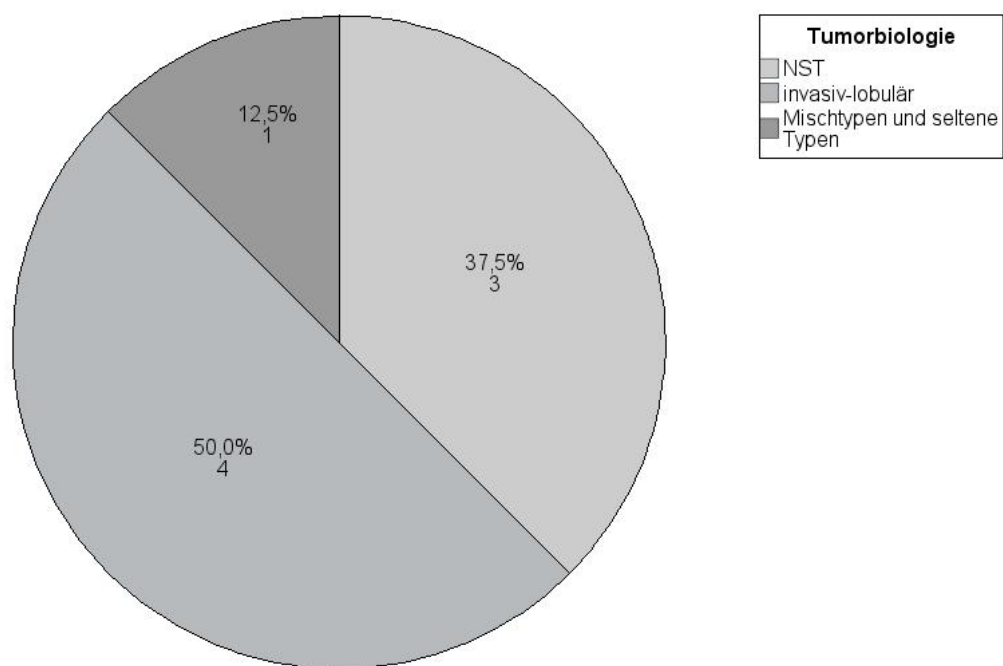


Abbildung 31: Tumorbiologie bei Karzinomen des Stadiums (y)pT3

Tabelle 46: Tumorstadium und -biologie der Fälle nach neoadjuvanter Therapie (n = 32)

Gruppierung	Untergruppierung	Anzahl und Anteil an Neoadjuvanz-Fällen	
Tumorstadium	ypT0	10/32	31,3 %
	ypTis	4/32	12,5 %
	ypT1	13/32	40,6 %
	ypT2	3/32	9,4 %
	ypT3	2/32	6,3 %
Tumorbiologie	reines DCIS	4/32	12,5 %
	NST	23/32	71,9 %
	invasiv-lobulär	1/32	3,1 %
	seltene und Mischtypen	4/32	12,5 %

Tabelle 47: Details der Fälle mit mammographischer Drahtmarkierung (n = 29)

Gruppierung	Untergruppierung	Anzahl und Anteil an mammographischen Drahtmarkierungen	
Tumorbiologie	reines DCIS	11/29	37,9 %
	NST	14/29	48,3 %
	invasiv-lobulär	3/29	10,3 %
	seltene und Mischformen	1/29	3,4 %
invasives Karzinom mit EIC		7/29	24,1 %
Neoadjuvanz		5/29	17,2 %

Tabelle 48: Details der Fälle mit sonographischer Drahtmarkierung (n = 186)

Gruppierung	Untergruppierung	Anzahl und Anteil an sonographischen Drahtmarkierungen	
Tumorbiologie	reines DCIS	21/186	11,3 %
	NST	125/186	67,2 %
	invasiv-lobulär	27/186	14,5 %
	seltene und Mischformen	13/186	7,0 %
invasives Karzinom mit EIC		33/186	17,7 %
Neoadjuvanz		26/186	14,0 %

Tabelle 49: R1-Anteil

Gruppierung	Untergruppierung	Anzahl an R1-Fällen und Anteil an Subgruppe		p-Wert
Hauptresektat	insgesamt	53/282	18,8 %	
	OP mit Shavings	42/156	26,9 %	
	OP ohne Shavings	11/126	8,7 %	
Postoperativ		24/282	8,5 %	0,043
Shavingentnahmen (postoperativ)	OP mit Shavings	15/156	9,6 %	
	OP ohne Shavings	9/126	7,1 %	
OP-Methode	BEO	16/176	9,1 %	0,826
	TARP	8/106	7,5 %	
Drahtmarkierung	mammographisch	3/15	20,0 %	
	sonographisch	15/186	8,1 %	
	sonographisch + mammographisch	2/14	14,3 %	
	keine	4/67	6,0 %	
Präparate- radiographie	ja	21/250	8,4 %	
	nein	3/32	9,4 %	
Neoadjuvanz	ja	0/32	0 %	
	nein	24/250	9,6 %	
Tumorstadium (postoperativ)	pTis	8/31	25,8 %	
	invasives Karzinom	16/219	7,3 %	
	pT1	9/145	6,2 %	
	pT2	6/68	8,8 %	
	pT3	1/6	16,7 %	
Tumorbiologie (postoperativ)	reines DCIS	8/35	22,9 %	
	invasiv-lobulär	2/36	5,6 %	
	seltene und Mischformen	1/24	4,2 %	
	NST	13/187	7,0 %	

Tabelle 50: Fortsetzung R1-Anteil

Gruppierung	Untergruppierung	Anzahl an R1-Fällen und Anteil an Subgruppe		p-Wert
nicht-invasive Begleitkomponente	ja	11/151	7,3 %	
	nein	5/96	5,7 %	
Wachstumsmuster	unifokal	18/231	7,8 %	
	bifokal	4/26	15,4 %	
	multifokal	1/15	6,7 %	
	multizentrisch	1/10	10,0 %	

Tabelle 51: Wachstumsmuster der R1-Fälle am Hauptresektat (n = 53)

Gruppierung	Untergruppierung	Anzahl und Anteil an R1-Fällen am Hauptresektat	
Wachstumsmuster	unifokal	39/53	73,6 %
	bifokal	8/53	15,1 %
	multifokal	5/53	9,4 %
	multizentrisch	1/53	1,9 %

Tabelle 52: Ursachen der R1-Fälle am Hauptresektat (n = 53)

knapper Resektionsabstand zu	Anzahl und Anteil an R1-Fällen am Hauptresektat	
reines DCIS (Resektionsabstand < 2 mm)	17/53	32,1 %
invasives Karzinom („ink on tumor“)	15/53	28,3 %
begleitendes DCIS (bei inv. Karzinom) („ink on tumor“)	1/53	1,9 %
invasives Karzinom und begleitendes DCIS (jeweils „ink on tumor“)	7/53	13,2 %
EIC (Resektionsabstand < 2 mm)	13/53	24,5 %

Tabelle 53: Wachstumsmuster der postoperativen R1-Fälle (n = 24)

Gruppierung	Untergruppierung	Anzahl und Anteil an postoperativen R1-Fällen	
Wachstumsmuster	unifokal	18/24	75,0 %
	bifokal	4/24	16,7 %
	multifokal	1/24	4,2 %
	multizentrisch	1/24	4,2 %

Tabelle 54: Ursachen der postoperativen R1-Fälle (n = 24)

knapper Resektionsabstand zu	Anzahl und Anteil an postoperativen R1-Fällen	
reines DCIS (Resektionsabstand < 2 mm)	8/24	33,3 %
invasives Karzinom („ink on tumor“)	6/24	25,0 %
begleitendes DCIS (bei inv. Karzinom) („ink on tumor“)	1/24	4,2 %
invasives Karzinom und begleitendes DCIS (jeweils „ink on tumor“)	2/24	8,3 %
EIC (Resektionsabstand < 2 mm)	7/24	29,2 %

Tabelle 55: Verlauf der postoperativen R1-Fälle (n = 24)

Gruppierung	Untergruppierung	Anzahl und Anteil an Subgruppe	
sekundäre Nachresektion	ja	22/24	91,7 %
	nein	2/24	8,3 %
OP-Methode	brusterhaltende Nachresektion	19/22	86,4 %
	Ablatio	3/22	13,6 %
Tumoranteile im Resektat	invasives Karzinom	1/24	4,5 %
	DCIS	4/22	18,2 %
	keine	17/22	77,3 %

Tabelle 56: Gewicht des Hauptresektats

Gruppierung	Untergruppierung	mittleres Präparategewicht ± Standard- abweichung [g]	p-Wert
insgesamt		110,5 ± 136,8	
OP-Methode	BEO	82,6 ± 80,6	< 0,001
	TARP	158,2 ± 190,2	
Neoadjuvanz	ja	161,3 ± 144,7	
	nein	103,9 ± 134,6	
Tumorstadium	ypT0	145,3 ± 100,1	
	pTis	128,4 ± 175,6	
	ypTis	152,8 ± 100,7	
	pT1	82,0 ± 92,9	
	ypT1	131,0 ± 97,2	
	pT2	130,6 ± 175,6	
	ypT2	361,3 ± 372,8	
	pT3	207,2 ± 136,7	
	ypT3	154,5 ± 47,4	
Tumorbiologie	NST	106,3 ± 135,8	
	invasiv-lobulär	119,7 ± 145,0	
	seltene und Mischformen	100,2 ± 72,6	
	reines DCIS	131,3 ± 167,6	

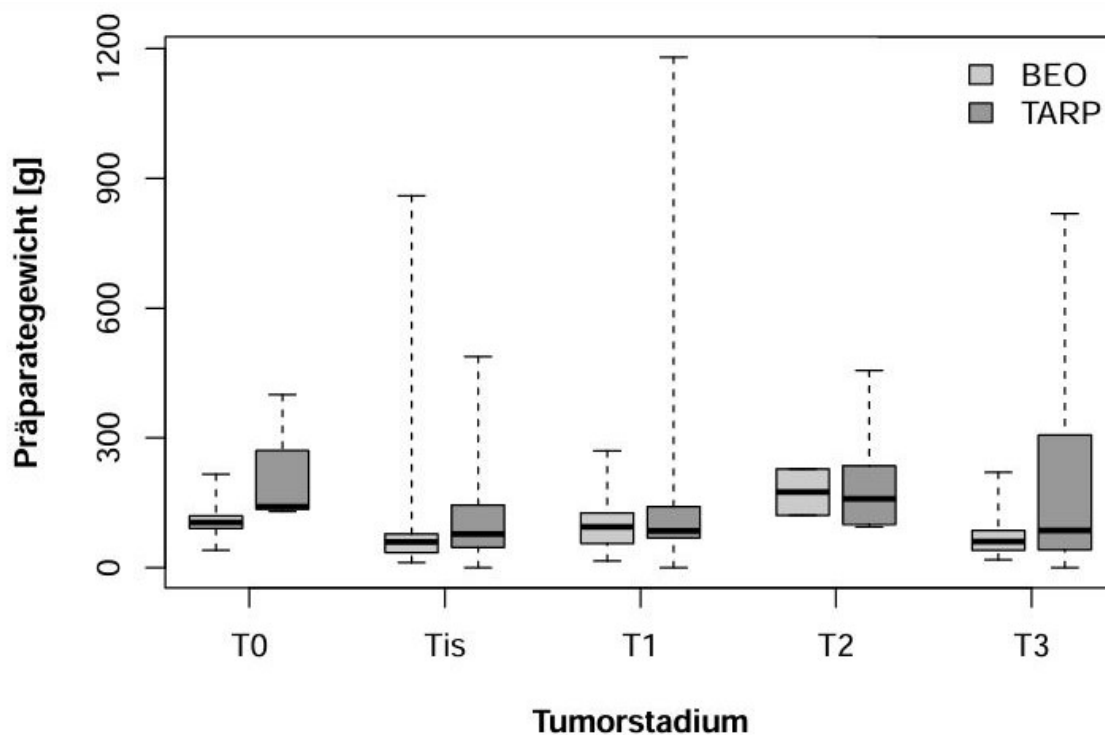


Abbildung 32: Gewicht des Hauptresektats in Abhängigkeit des Tumorstadiums

Tabelle 57: Anzahl der Shavingentnahmen

Gruppierung	Untergruppe-	OP-	mittlere Shavinganzahl
	rung	Anzahl	± Standardabweichung
insgesamt		282	1,4 ± 1,7
	BEO	176	1,3 ± 1,7
	TARP	106	1,7 ± 1,8
Shaving-Operationen		156	2,6 ± 1,6
	BEO	90	2,4 ± 1,6
	TARP	66	2,8 ± 1,5

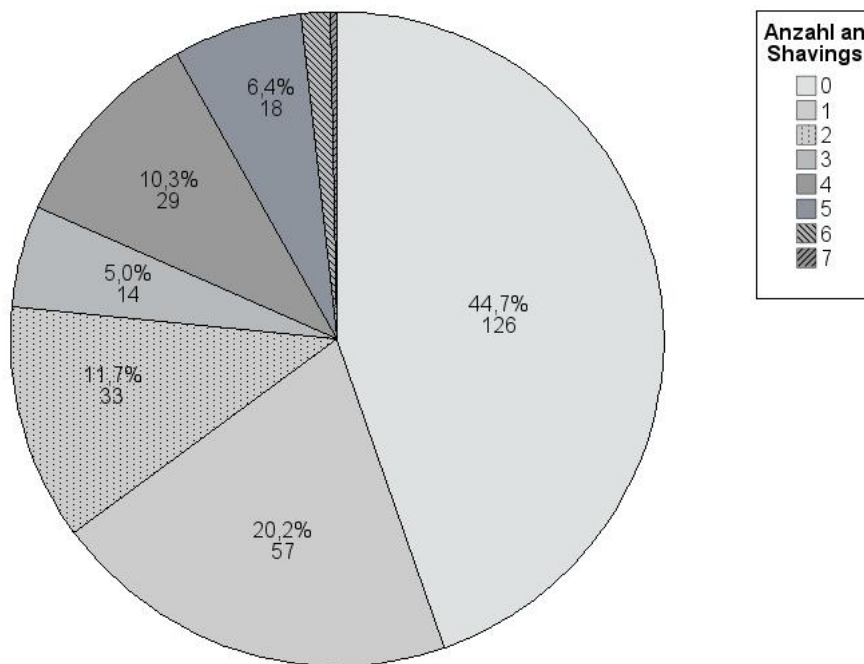


Abbildung 33: Anzahl der Shavingentnahmen

Tabelle 58: Präzision der Shavingentnahmen

Gruppierung	Anzahl und Anteil an „Shaving-Operationen“	
	Anzahl	Anteil (%)
Shavingentnahmen in knappste Richtung	79/156	50,6 %
Shavingentnahmen zur Vermeidung einer R1-Situation	29/156	18,6 %

Tabelle 59: OP-Dauer

Gruppierung	Anzahl	mittlere Schnitt-Naht-Zeit ± Standardabweichung [min]	
alle Operationen	273	71,6	± 27,2
reine Tumorresektionen	239	69,7	± 27,2
reine BEOs	153	58,6	± 18,0
reine TARPs	86	89,6	± 29,5

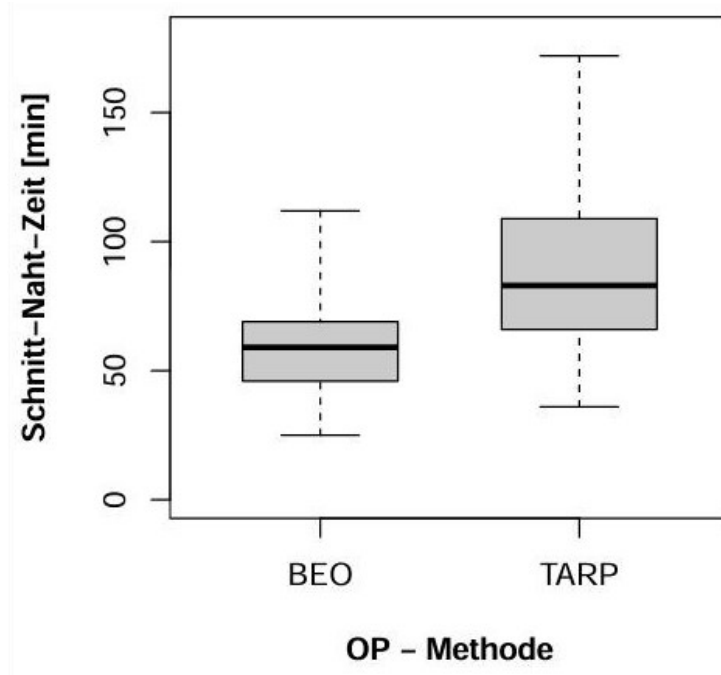


Abbildung 34: OP-Dauer nach OP-Methode

B Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Universitäts-Frauenklinik Tübingen (Department für Frauengesundheit, experimentelle Senologie) unter Betreuung von Prof. Dr. med. Markus Hahn durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. med. Markus Hahn, Dr. med. Bettina Böer und Dr. med. Dominik Dannehl.

Die Erstellung der Datenbank wurde von mir eigenständig durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig nach Beratung durch Dr. Birgitt Schönfisch.

Die Abbildungen 18 und 20 wurden gemeinsam mit Dr. Birgitt Schönfisch erstellt.

Die Erstellung aller weiterer Abbildungen ohne Quellenangabe erfolgte eigenständig durch mich. Ich versichere, das Manuskript selbstständig und ohne Verwendung von künstlicher Intelligenz verfasst zu haben und keine weiteren, als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 25.10.2025

C Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

D Veröffentlichungen

Seltenreich, F., Guergan, S., Juerges, S., Staebler, A., Hahn, M., Boer, B.
2025. Retrospektive Auswertung der R1-Rate nach standardisierter intraoperativer Ausmessung des Zielvolumens mittels Ultraschalllineal im Rahmen der brusterhaltenden Therapie bei Mammakarzinom (MAC 004) [Posterpräsentation] 44. Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Senologie e.V., Stuttgart

E Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die zum Gelingen dieser Dissertation beigetragen und mich während der gesamten Zeit unterstützt haben.

Allen voran gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. Markus Hahn, der mir mit einem spannenden Thema die Möglichkeit für diese Arbeit gab und stets innovative Ideen einbrachte. Trotz eines vollen Arbeitsalltags stand er mir jederzeit mit Diskussionsbereitschaft und hilfreichen Anregungen zur Seite.

Mein besonderer Dank gilt zudem meiner Betreuerin Dr. Bettina Böer, die mich während der gesamten Promotionszeit tatkräftig begleitet hat. Liebe Bettina, vielen Dank für deine beständige, geduldige und stets schnelle Unterstützung. Ich habe die freundliche Zusammenarbeit mit dir sehr geschätzt und wäre ohne dich vermutlich nie so weit gekommen.

Weiterhin möchte ich mich bei Dr. Birgitt Schönfisch bedanken, die mir bei meinen begrenzten statistischen Fähigkeiten zur Seite stand und mich auf den richtigen mathematischen Weg geführt hat.

Von Herzen danke ich auch meinen Eltern, meinem Bruder Moritz und Nora, die mir während meines Studiums und der Promotion in allen Situationen treu zur Seite standen, mir immer ein offenes Ohr schenkten und mich beständig ermutigt haben.

Zu guter Letzt möchte ich mich bei einer Gruppe von Menschen bedanken, die mich in den vergangenen Jahren begleitet und diese Zeit deutlich erträglicher – und oft auch schöner – gemacht haben. Ob bei gemütlichen Abenden, gemeinsamen Unternehmungen oder kulinarischen Extravaganzen: Mit euch war alles dabei. Louis, Isabelle, Mareike, Elena, Kathi, Bekky, Agnes und Sarah – danke euch für eure Unterstützung und all die wunderbaren Momente.