

Aus der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe  
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Nicolai Maass  
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel  
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Evaluation von Prädiktionsfaktoren für positive  
Nachresektionen bei primär brusterhaltend geplanten  
Operationen invasiver und präinvasiver Mammatumoren  
- eine retrospektive Analyse an der Klinik für Gynäkologie und  
Geburtshilfe des UKSH Campus Kiel -**

Inauguraldissertation  
zur  
Erlangung der Doktorwürde  
der Medizinischen Fakultät  
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von  
**NINA MÜLLER**  
aus **BREMERHAVEN**  
Kiel (2015)

---

1. Berichterstatter:	Prof. Dr. med. F. Hilpert
2. Berichterstatter:	Priv. -Doz. Dr. C. M.Naumann
Tag der Mündlichen Prüfung:	30.08.2017
Zum Druck genehmigt:	30.08.2017
	gez.: Priv. -Doz. Dr. I. Alkatout

---

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1	Epidemiologie . . . . .	1
1.2	Ätiologie und Pathogenese . . . . .	1
1.3	Diagnostik und Früherkennung des Mammakarzinoms . . . . .	3
1.4	Operative Therapie des Mammakarzinoms . . . . .	3
1.5	Zielsetzung . . . . .	4
<b>2</b>	<b>Methodik und Patientinnenkollektiv</b>	<b>6</b>
2.1	Patientinnen . . . . .	6
2.1.1	Patientinnenkollektiv . . . . .	6
2.1.2	Einschlusskriterien . . . . .	6
2.1.3	Ausschlusskriterien . . . . .	7
2.2	Dokumentation . . . . .	8
2.2.1	Patientinnenerhebungsbogen . . . . .	8
2.2.1.1	Allgemeine Patientinnendaten . . . . .	8
2.2.1.2	Familienanamnese und Risikofaktoren . . . . .	8
2.2.1.3	Staging . . . . .	9
2.2.1.4	Operationsdaten . . . . .	10
2.2.1.5	Nachresektion und postoperativer Verlauf . . . . .	10
2.3	Ausgeschlossene Fälle . . . . .	10
2.4	Statistische Auswertung . . . . .	11
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>12</b>
3.1	Patientinnencharakteristika . . . . .	12
3.2	Klinische und bildmorphologische Befunde präoperativ . . . . .	13
3.3	Operative Therapie: Brusterhaltende Therapie (BET) . . . . .	17
3.4	Operative Therapie: Nachresektion und postoperative Befunde . . . . .	19
3.5	Auswertung zu Prädiktionsfaktoren für positive Nachresektionsergebnisse . . . . .	21
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	<b>26</b>
4.1	Tumoreigenschaften . . . . .	26
4.2	Ergebnisse der Nachresektion . . . . .	28

4.2.1	Einflussfaktor Alter . . . . .	29
4.2.2	Präoperative Diagnostik . . . . .	30
4.2.3	Tumorhistologie und postoperative Gegebenheiten . . . . .	31
4.3	Schlussfolgerung . . . . .	32
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>33</b>
<b>6</b>	<b>Anhang</b>	<b>34</b>
6.1	Patientinnenerhebungsbogen . . . . .	34
6.2	TNM-Klassifikation . . . . .	38
6.2.1	T-Klassifikation . . . . .	38
6.2.2	N-Klassifikation . . . . .	38
6.2.3	M-Klassifikation . . . . .	39
6.3	BIRADS-Klassifikation . . . . .	39
<b>7</b>	<b>Selbstständigkeitserklärung</b>	<b>46</b>
<b>8</b>	<b>Danksagung</b>	<b>47</b>

# Abbildungsverzeichnis

1	Vergleich der Häufigkeit von Mammakarzinomen der linken und rechten Mamma . . . . .	13
2	Vergleich der Häufigkeit von Mammakarzinomen innerhalb der Quadranten der linken und rechten Mamma . . . . .	14
3	Häufigkeit der verschiedenen Mammographiebefunde . . . . .	15
4	Häufigkeit der verschiedenen Tumortypen im Vergleich Stanz-/Vakuumbiopsie vs. postoperativer pathologischer Befund . . . . .	18
5	Häufigkeit der Nachresektionsebenen . . . . .	20
6	Häufigkeit von positiven Nachresektionen im Vergleich zu negativen Nachresektionen . . . . .	21
7	Die relative Häufigkeit der verschiedenen Tumortypen im Vergleich Stanz-/Vakuumbiopsie vs. postoperativer histopathologischer Befund bei positiven Nachresektionen . . . . .	25

# Tabellenverzeichnis

1	Ausgeschlossene Patientinnen . . . . .	11
2	Patientinnencharakteristika . . . . .	12
3	Häufigkeit der verschiedenen histologischen Subtypen in Stanz-/Vakuumbiopsie	16
4	Patientinnen mit Nachresektion vs. sekundäre Ablatio 2005-2009 . . . . .	17
5	Vergleich der klinischen und pathologischen TNM-Klassifikation . . . . .	19
6	Häufigkeit des Vorhandenseins von Tumorzellen in der Histologie vs. Lokalisation des Tumors . . . . .	22
7	Patientinnenerhebungsbogen . . . . .	37

# 1 Einleitung

## 1.1 Epidemiologie

Brustkrebs hat in Deutschland eine Inzidenz von 24 Frauen auf 100.000 Einwohner. Laut Statistik sterben jährlich ca. 17.000 Frauen in Deutschland an Brustkrebs [1]. Somit ist das Mammakarzinom mit einem Anteil von 29 % die häufigste Krebserkrankung der Frau. Das Lebenszeitrisiko für eine Frau, an Brustkrebs zu erkranken, liegt damit bei 11 % [1]. Um die Mortalität zu senken, ist es wichtig, dass das Mammakarzinom in einer präinvasiven Form (in situ) oder frühen invasiven Form entdeckt wird. Laut Literatur läge dann die Überlebensrate bei adäquater Therapie bei über 90 % [1].

## 1.2 Ätiologie und Pathogenese

Das Mammakarzinom ist eine multifaktoriell bedingte Erkrankung, bei der verschiedene endogene und exogene Ursachen völlig unterschiedlicher Genese angenommen werden. Aus heutiger Sicht spielen vor allem das Alter, das Geschlecht und die familiäre Belastung eine wesentliche Rolle bei der Entstehung von Brustkrebs [2].

Zu den endogenen Ursachen zählen endokrine Faktoren, vor allem das Hormon Östrogen. Daraus kann man verschiedene Risikofaktoren ableiten: frühe Menarche (< 11. Lebensjahr) und spätes Menopausenalter (> 54. Lebensjahr), hohes Alter bei Erstparität (> 40. Lebensjahr) oder Nulliparität und fehlende Laktation. Außerdem wird vermutet, dass ein hoher Body Mass Index (BMI) einen gewissen Einfluss hat, da durch einen erhöhten Gehalt an Fettgewebe mehr androgene Vorläufer in Östrogen umgewandelt werden können. Dies spielt vor allem eine Rolle bei postmenopausalen Frauen [3] [4]. Dahingegen zählt das Stillen über mehrere Monate oder Jahre bei prämenopausalen Frauen als protektiver Faktor [5].

Außerdem bedeutet eine hohe Gewebedichte der Brustdrüse, feststellbar per Mammographie, ein erhöhtes Karzinomrisiko.

Eine vorausgegangene benigne Brusterkrankung erhöht das relative Risiko, an Brustkrebs zu erkranken, um das Dreifache, wohingegen ein vorausgegangenes DCIS (duktales Carcinoma-in-situ) das relative Risiko um den Faktor 5 erhöht [3].

Auch exogen zugeführte Sexualhormone, vor allem im Rahmen der oralen Kontrazeption prämenopausal oder einer Hormonersatztherapie postmenopausal, spielen eine Rolle bei

der Entstehung des Mammakarzinoms. Vor allem Frauen, die vor ihrer ersten Schwangerschaft orale Kontrazeptiva einnahmen, haben ein höheres Brustkrebsrisiko als jene, die eine orale Kontrazeption nach der ersten Schwangerschaft begannen [6].

Auch ionisierende Strahlen können ein Mammakarzinom verursachen - etwa eine Bestrahlung bei Morbus Hodgkin im jungen Alter von 10-16 Jahren [3].

Außerdem wurden verschiedene sogenannte „Lifestyle“-Faktoren detektiert, zum Beispiel regelmäßiger hoher Alkoholkonsum, Adipositas, vor allem postmenopausal, und ein hoher soziodemografischer Status. Protektiv dagegen sollen körperliche Aktivität, eine möglichst lange Stillperiode und die Gewichtsnormalisierung im hohen Alter wirken [7].

Bei einigen Fällen der Mammakarzinome zeigt sich eine familiäre Häufung, was auf eine genetische Ursache schließen lässt. Dies lässt sich bei ungefähr 5 % aller an Brustkrebs erkrankten Frauen im Sinne eines Mutationsnachweises im BRCA1- oder BRCA2-Gens feststellen. Liegt eine Mutation auf einem der beiden Gene vor, so ist die Wahrscheinlichkeit an Ovarialtumoren zu erkranken, ebenfalls erhöht [3][7]. So zeigt sich bei Trägerinnen mit einer Mutation im BRCA1-Gen ein kumulatives Risiko von 65 % bis zum 70. Lebensjahr an einem Mammakarzinom zu erkranken. Bei Trägerinnen einer BRCA2-Genmutation liegt dieses Risiko bei 45 % [8].

Ein erhöhtes Risiko, an einer Mutation eines dieser Gene zu leiden, kann man anhand verschiedener Kriterien abschätzen. Diese sind zum Beispiel das Vorliegen von Brustkrebs bei zwei Frauen der gleichen Familienlinie, davon eine vor dem 51. Lebensjahr oder eine an einem Mammakarzinom erkrankte Familienangehörige erkrankt vor dem 36. Lebensjahr [3]. Dies sind nur einige von vielen Kriterien zur Einschätzung des familiären Brustkrebsrisikos.

Dazu, wie Brustkrebs entsteht, gibt es viele verschiedene molekulargenetische Ursachenmodelle. Gemeinsam ist jedoch für das duktales Karzinom ein mehrstufiges Modell. Es beginnt mit epithelialen Atypien und führt über eine Umwandlung zu einer duktalem Hyperplasie mit atypischen Zellen und der Entstehung eines duktalem Carcinoma-in-situ (DCIS) führt. Fakultativ kann dies zu einer Transition in ein invasives duktales Karzinom übergehen. Für das invasiv lobuläre Karzinom wird ein ähnliches Modell angenommen: Atypische lobuläre Hyperplasien und das lobuläre Carcinoma-in-situ (LCIS) sind nicht obligate Vorstufen eines invasiven lobulären Karzinoms [10].



### **1.3 Diagnostik und Früherkennung des Mammakarzinoms**

Einen Algorithmus für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms wurde 2008 mit der S3-Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) aktualisiert und veröffentlicht [2].

Darin spielt die Basisdiagnostik für die Früherkennung des Mammakarzinoms eine zentrale Rolle. Dazu gehört die klinische Brustuntersuchung mit Inspektion sowie Palpation der Brust und deren Lymphabflussgebiete. Zu den bildgebenden Verfahren zählen an erster Stelle die Mammographie und die Sonographie. Das Mammographie-Screening für Frauen vom 50. bis 70. Lebensjahr, welches 2003 durch einen Beschluss des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen eingeführt wurde [11], ist mittlerweile ein wichtiges Standbein der Früherkennung geworden.

Bei auffälligen Befunden soll die Diagnostik durch eine histologische Untersuchung erweitert werden. Die Probenentnahme kann durch verschiedene Biopsiearten minimalinvasiv durchgeführt werden. Die Stanzbiopsie erfolgt in der Regel unter sonographischer Kontrolle. Bei rein mammographisch detektierbaren Befunden (zum Beispiel Mikrokalk oder Verdichtungen) muss vorzugsweise eine stereotaktisch gesteuerte Vakuumbiopsie erfolgen.

### **1.4 Operative Therapie des Mammakarzinoms**

Als Optionen für die operative Therapie stehen bei Karzinomen der Brust die Mastektomie oder die brusterhaltende Therapie (BET) zur Verfügung.

60 % bis 70 % der Mammakarzinome können heute brusterhaltend operiert werden [12]. Verschiedene Studien attestieren der BET mit anschließender Bestrahlung ein vergleichbares Langzeitüberleben im Vergleich zur Mastektomie [2][14]. Allerdings ist die BET als die schonendere Methode anzusehen. Sie zeigt auch kosmetisch die besseren Ergebnisse [13].

Liegt präoperativ klinisch und bildmorphologisch kein Hinweis auf eine axilläre Lymphknotenmetastasierung vor, so kann bei diesen Patientinnen zum sicheren Ausschluss einer lymphogenen Metastasierung eine Sentinel-Lymphknoten Biopsie (SLN) durchgeführt werden [2]. In diesem Verfahren werden ein oder mehrere Wächterlymphknoten nach Farb- und Radionuklidmarkierung operativ entfernt. Dadurch kann die Morbidität der systematischen Axilladissektion reduziert werden [12].

Das Ziel der operativen Therapie ist die Komplettresektion mit einem mikroskopisch frei-

en Resektionsrand [2], welches als R0-Resektion bezeichnet wird. Die mikroskopisch inkomplette Resektion wird als R1-Resektion, die makroskopisch inkomplette Resektion als R2-Resektion klassifiziert.

Eine Nachresektion ist indiziert, wenn eine brusterhaltende Operation nicht zu tumorfreien Resektionsrändern (R0-Resektion) führt [15] oder wenn kein genügender Sicherheitsabstand gegeben ist (bei invasiven Karzinomen mehr als 1 mm [16][2], bei präinvasiven Befunden mehr als 2 mm [2]).

Laut Literatur benötigen 30 bis 60 % der BET-Patientinnen eine weitere Operation, um einen freien Resektionsrand zu erreichen [17]. Zum Teil sind jedoch weitere Nachresektionen oder letztendlich doch eine Mastektomie erforderlich. Dies erhöht die psychomentale Belastung der Patientin wie auch das Risiko weiterer Anästhesien und Wundinfektionen. Außerdem resultieren Nachresektionen häufig in schlechteren kosmetischen Ergebnissen und sie verzögern eine adjuvante Strahlen- oder medikamentöse Therapie [17].

Bei vielen Patientinnen wird so die Indikation einer Nachresektion aufgrund des histopathologischen Befundes eines zu geringen Resektionsabstandes mit der Möglichkeit eines Tumorresiduums gestellt. Ob sich aber wirklich noch Tumorgewebe in der Brust befindet, kann erst nach der Nachresektion in der abschließenden feingeweblichen Untersuchung festgestellt werden.

## 1.5 Zielsetzung

Es ist Ziel dieser Studie, anhand eines ausgewählten Patientinnenkollektivs zu untersuchen, wie häufig histopathologisch weitere Tumorzellen im Nachresektat nachweisbar sind und ob es klinische, radiologische, intraoperative oder tumorbiologische Prädiktoren für ein positives Nachresektionsergebnis bei initial randständig entfernten präinvasiven und invasiven Mammakarzinomen gibt.

Außerdem wurde untersucht, welche die häufigsten Randständigkeitsebenen in Abhängigkeit zur Tumorlokalisation sind und ob sich daraus ebenfalls Vorhersagen über ein Operationsergebnis treffen lassen.

Solche Prädiktoren konnten bisher weder als allgemeine Therapieempfehlungen in Leitlinien festgehalten werden, noch wurden sie verstärkt in Studien thematisiert.

In der folgenden Arbeit wird zunächst die grundlegende Methodik der Datenerhebung

geschildert. Dazu gehört unter anderem die Selektion des Patientinnenkollektivs durch einen Patientinnenerhebungsbogen sowie durch Ein- und Ausschlusskriterien. In dem dann folgenden Abschnitt werden retrospektiv die Daten von 212 Patientinnen der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein (UKSH) Campus Kiel analysiert und beschrieben. Anschließend werden die Ergebnisse in Bezug zur aktuellen Literatur diskutiert.

## 2 Methodik und Patientinnenkollektiv

### 2.1 Patientinnen

Die Daten aller Patientinnen, die im Zeitraum vom 1. Januar 2005 bis 31. Dezember 2009 in der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe des UKSH brusterhaltend operiert wurden, wurden in dieser retrospektiven Studie analysiert. Die Entscheidung für eine brusterhaltende Operation sollte leitliniengerecht anhand der klinischen Untersuchung, des bildmorphologischen und des histologischen Befundes der sonographisch gesteuerten Stanz- oder stereotaktisch gesteuerten Vakuumbiopsie gestellt worden sein. Die Diskussion für oder gegen eine weiterführende operative Therapie erfolgte im Rahmen einer interdisziplinären Tumorkonferenz.

#### 2.1.1 Patientinnenkollektiv

Zur Erstellung eines Patientinnenkollektivs wurden aus den erhobenen brusterhaltend operierten Patientinnen diejenigen selektiert, bei denen eine Nachresektion durchgeführt wurde. In dieser Studie waren dies 350 Patientinnen.

Dieses Kollektiv wurde anschließend weiter anhand verschiedener vordefinierter Ein- und Ausschlusskriterien selektiert (siehe unten).

Zusätzlich wurden noch Patientinnen, die brusterhaltend operiert wurden aber eine sekundäre Ablatio erhalten hatten mit in das Kollektiv mit einbezogen, sofern sie den Einschlusskriterien entsprachen.

Anschließend wurden alle Akten einer Plausibilitätsprüfung unterzogen, wobei eine weitere Durchsicht erfolgte, ob alle Ein- und Ausschlusskriterien korrekt zutrafen.

Nach dieser abschließenden Selektion blieb ein Patientinnenkollektiv von 212 Fällen bestehen.

#### 2.1.2 Einschlusskriterien

Einschlusskriterien waren:

- stanzbioptisch gesichertes invasives Mammakarzinom oder Carcinoma-in-situ
- bildmorphologisch unifokale Lokalisation
- bildmorphologische und klinische Tumorgröße  $\leq 3$  cm
- keine Kontraindikation für eine brusterhaltende Therapie

- leitliniengerechte Entscheidung für eine Nachresektion

Zu den Einschlusskriterien gehörte eine Sicherung des invasiven oder präinvasiven Befundes per Biopsie. Dabei wurden innerhalb der Fälle dieser Studie zwei Methoden angewandt: die Stanzbiopsie oder die Vakuumbiopsie.

Zusätzlich mussten bildmorphologische Kriterien erfüllt sein. Dazu gehörten das Vorliegen einer unifokalen Läsion und einer Tumorgröße gleich oder kleiner als 3 cm. Außerdem durfte keine Kontraindikation für eine brusterhaltende Therapie vorliegen. Für diese Evaluation wurden nur Fälle berücksichtigt, bei denen die Entscheidung für oder gegen eine Nachresektion leitliniengerecht gefällt wurde.

### **2.1.3 Ausschlusskriterien**

Ausschlusskriterien waren:

- bildmorphologische Multifokalität oder Multizentrität
- Kontraindikation für eine brusterhaltende Therapie
- Zustand nach neoadjuvanter Chemotherapie
- präoperativ kein Nachweis eines Karzinoms oder Carcinoma-in-situ
- Rezidiverkrankung
- zusätzlich abklärungsbedürftige bildmorphologische Befunde (BIRADS 3)

Eine bei der Patientin bildmorphologisch festgestellte Multifokalität oder Multizentrität führte zum Ausschluss. Bei einem Zustand nach neoadjuvanter Chemotherapie und einem präoperativ nicht stanzbiopsisch nachgewiesenem invasiven Karzinom oder Carcinoma-in-situ konnte der Patientinnenfall nicht in die Studie aufgenommen werden. Lag eine Rezidiverkrankung oder ein zusätzlicher abklärungsbedürftiger intramammärer Befund (BIRADS 3) in der gleichen Mamma vor, so führte dies ebenfalls zum Ausschluss. Bestehende Kontraindikationen für eine brusterhaltende Therapie bildeten natürlich außerdem ein Ausschlusskriterium.

## **2.2 Dokumentation**

Die Erhebung der Patientinnendaten erfolgte anhand der Befunde, die über die Datenbank des Tumordokumentationssystems ODSeasy und das Klinikdokumentationssystem ORBIS sowie die Aktendokumentation erfasst wurden. Anhand eines Dokumentationsbogens („Patientinnenerhebungsbogen“) wurden verschiedene Parameter ermittelt und handschriftlich notiert.

Anschließend wurden alle Daten kodiert und digital festgehalten.

### **2.2.1 Patientinnenerhebungsbogen**

Anhand eines Patientinnenerhebungsbogens wurden die verschiedenen prä-, intra- und postoperativen Kriterien erhoben. Dazu gehörten allgemeine Personendaten, anamnestische Charakteristika, bildmorphologische Befunde, intraoperative Beurteilung, Histopathologie und postoperativer Verlauf (siehe Anhang: Patientinnenerhebungsbogen).

#### **2.2.1.1 Allgemeine Patientinnendaten**

Zu den allgemeinen Personendaten gehörten der Aufenthaltszeitraum im Krankenhaus und eine persönliche Fallnummer, die in Kombination mit dem Geburtsdatum zur Pseudonymisierung der Patientin diente. Die Größe und das Gewicht zur Berechnung des Body-Mass-Index (BMI) wurden festgehalten, ebenso das Datum der verschiedenen Operationen (brusterhaltende Operation, Nachresektion, Ablatio).

#### **2.2.1.2 Familienanamnese und Risikofaktoren**

Verschiedene anamnestische Daten wurden erhoben. Einerseits wurden dabei Fragen gestellt, die sich auf das familiäre Brustkrebsrisiko beziehen, etwas ob bei Verwandten ersten Grades ein ein- oder beidseitiges Mamma-, Ovarial- oder Endometriumkarzinom oder ein kolorektales Karzinom aufgetreten war. Zum Anderen wurden persönliche Risikofaktoren für eine Brustkrebserkrankung abgefragt, beginnend mit vorherigen Karzinomen der Brust, dem Alter der Menarche und der Menopause, Nulliparität und späte Erstparität (> 30 Lebensjahr) sowie andere gynäkologische Tumorerkrankungen und benigne Tumorerkrankungen in der Brust. Onkologische Erkrankungen anderer relevanter Organsysteme

wurden ebenfalls erfasst. Allgemeine Begleiterkrankungen wie kardiovaskuläre, pulmonale, renale und endokrine Erkrankungen wurden dokumentiert. Eine etwaige Bestrahlung und Hormonsubstitution (inklusive Pilleneinnahme) wurden ebenfalls als Risikofaktoren für ein Mammakarzinom erhoben.

### **2.2.1.3 Staging**

Zur Einschätzung der operativen Ausgangssituation wurden die verschiedenen Befunde der körperlichen Untersuchung als präoperatives klinisches Staging dokumentiert. Dazu gehörte die jeweils betroffene Brustseite und die Lokalisation des Tumors innerhalb der Brust, wozu die Brust in vier Quadranten sowie einen zentralen Anteil der Mamma eingeteilt wurde. Die Inspektion der Mamma sowie die Palpation des intramammären Befundes und der axillären Lymphabflusswege wurden durch einen Oberarzt der Klinik durchgeführt und die Befunde festgehalten. Durch das Mammazentrum des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, unter Leitung von Prof. Dr. med. F. Schäfer, wurden Befunde der Mammographie und Sonographie erhoben sowie deren BIRADS-Klassifikationen erhoben (BIRADS-Klassifikation s. Anhang). Zusätzlich wurden auch diejenigen Fälle berücksichtigt, bei denen eine magnetresonanztomographische Untersuchung durchgeführt wurde. Anschließend wurde erhoben, ob eine Korrelation zwischen den Ergebnissen der Mammographie und der Sonographie in Bezug zur Lokalisation und Größe des Befundes besteht. Gleiches wurde zwischen Palpation und Bildgebung aufgezeichnet.

Die stanzbiotische Sicherung einer Tumorerkrankung galt als Einschlusskriterium dieser Studie, deshalb wurde im folgenden Abschnitt des Erhebungsbogens festgehalten, ob präoperativ eine Stanz- oder Vakuumbiopsie erfolgt war. Die präoperative TNM- und BIRADS-Klassifikation wurde zusätzlich dokumentiert (TNM-Klassifikation siehe Anhang).

Die histologische Diagnostik erfolgte im Institut für Pathologie. Als histologische Kriterien wurden der histologische Typ, die Rezeptorexpression, der Differenzierungsgrad, die pathologische TNM (pTNM)-Klassifikation und gegebenenfalls eine Mikrokalkassoziatio

#### **2.2.1.4 Operationsdaten**

Zu dem Verlauf der brusterhaltenden Operation wurden Operateur und 1. Assistenz unter einem Pseudonym aufgezeichnet. Operationsdauer und Ablauf (Hautschnitt, Lokalisationsverfahren, Nachresektionsgrund intraoperativ, dichtester Resektionsrand des Schnellschnittes, Axilladisektion oder Sentinellymphonodektomie sowie Segmentgröße und Segmentgewicht) wurden festgehalten.

Die Ergebnisse der genauen pathologischen Untersuchung des Präparates sowie der Lymphknoten wurden zur Verlaufsdokumentation in Freitextform dokumentiert.

#### **2.2.1.5 Nachresektion und postoperativer Verlauf**

In Bezug zu den Nachresektionen wurde festgehalten, in welcher Ebene diese durchgeführt wurden. Der danach erhobene histologische Befund und der endgültige Resektionsrand wurden als Parameter festgehalten. Im Falle einer sekundären oder tertiären Ablatio wurde dies ebenfalls dokumentiert.

Der weitere postoperative Verlauf und das postoperative Staging (endgültiges Tumorstadium in TNM-Klassifikation, Grading und endgültiger Resektionsabstand) wurden ebenfalls erfasst.

### **2.3 Ausgeschlossene Fälle**

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die Patientinnen, die aus dieser Studie ausgeschlossen wurden (siehe Tabelle 1).



Ausschlussgrund	linke Seite	rechte Seite	Gesamt
keine präoperative Biopsie	21	19	40
Multifokalität	2	2	4
bildmorphologisch > 3 cm	2	1	3
Andere	2	3	5
gesamt	27	25	52

**Tabelle 1: Ausgeschlossene Patientinnen: Anhand der vordefinierten Kriterien konnten insgesamt 52 Patientenfälle aus unterschiedlichen Gründen („Ausschlussgrund“) nicht mit in die Studie einbezogen werden. Diese Tabelle zeigt außerdem die Aufteilung in linke und rechte Brustseite.**

Von den auswertbaren Patientinnen erhielten 174 eine Nachresektion nach ihrer initialen BET, 38 Patientinnen erhielten eine sekundäre Ablatio. Die im folgenden dargestellten Ergebnisse beziehen sich auf das gesamte Patientinnenkollektiv von insgesamt 212 Patientinnen. Fälle, die aufgrund von fehlenden Daten in den einzelnen Analysen nicht mit ausgewertet werden konnten, werden im laufenden Text als „missing“ angegeben.

## 2.4 Statistische Auswertung

Die einzelnen Daten wurden nach Kodierung mithilfe des Tabellenkalkulationsprogrammes EXCEL dokumentiert. Zur weiteren Auswertung wurde das statistische Analyseprogramm Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) genutzt und mithilfe verschiedener Verfahren ausgewertet. Es fand eine deskriptive Analyse aller Patientendaten statt und zur weiteren Verdeutlichung wurden bestimmte Charakteristika grafisch aus den erhobenen deskriptiven Daten dargestellt. Zur Überprüfung der Unabhängigkeit verschiedener Parameter zueinander wurden Kreuztabellen angefertigt und mit Hilfe des Chi-Quadrat-Testes ausgewertet. Zeigte sich eine fehlende Korrelation (zum Beispiel aufgrund zu geringer Fallzahlen etc.) wurde auf die rein deskriptive Analyse zurückgegriffen. Dabei wurde ein Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  festgelegt.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Patientinnencharakteristika

Zusammenfassend sind in Tabelle 2 die wichtigsten Patientinnencharakteristika aufgelistet.

Parameter	Ergebnis
Mittleres Alter (Jahre)	61
Mittlerer BMI	27
Mittleres Alter Menarche (Jahre)	14
Mittleres Alter Menopause (Jahre)	50
Häufigkeit Nullipara (%)	17
Häufigkeit späte Erstpara (%)	21
Häufigkeit Komorbiditäten (%)	50

**Tabelle 2: Patientinnencharakteristika.**

Das mittlere Alter betrug 61 Jahre ( $\sigma = \pm 11$  Jahre), wobei die jüngste Patientin 31 Jahre und die älteste Patientin 82 Jahre alt war. Der durchschnittliche BMI lag bei 27 mit einer Standardabweichung von  $\sigma = \pm 5$ .

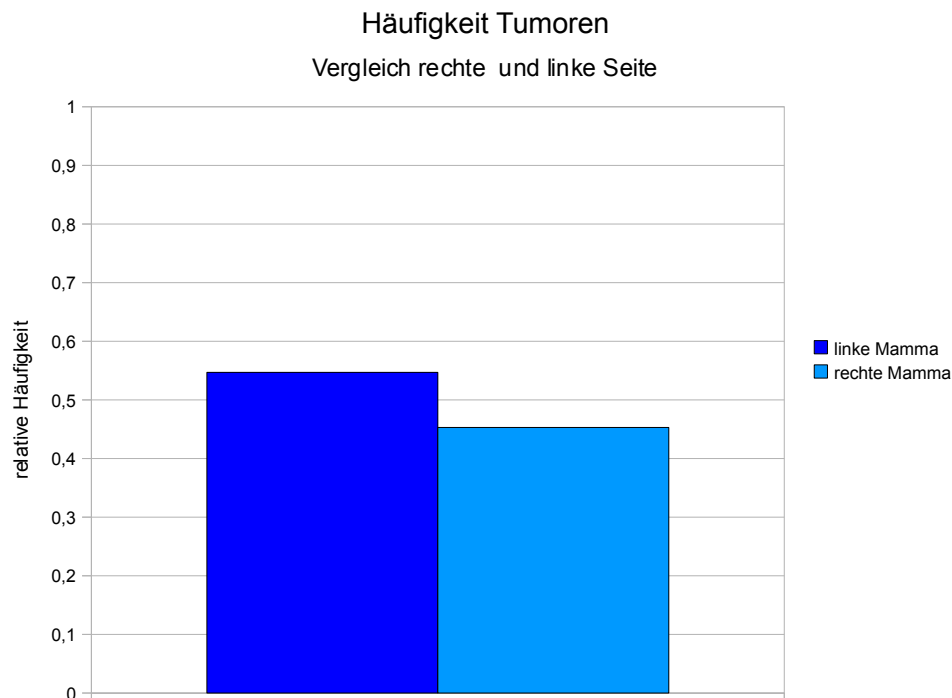
Das Alter der Menarche lag durchschnittlich bei 14 Jahren, das mittlere Menopausenalter bei 50 Jahren. Bei 36 Patientinnen lag eine Nulliparität vor, bei 6 Patientinnen blieb der Status unbekannt, die restlichen 170 Frauen hatten durchschnittlich 1,7 Kinder. Einundzwanzig Prozent der Patientinnen waren späte Erstpara ( $> 30$ . Lebensjahr).

106 Probandinnen (50 %) litten unter keiner Begleiterkrankung (Komorbidität), wohingegen 68 (32 %) weniger als zwei Komorbiditäten und 34 (16 %) zwei oder mehr Komorbiditäten aufwiesen (2 % unbekannt) (siehe Tabelle 2).

Benigne Tumoren der kontralateralen (1) und der ipsilateralen (2) Mamma in der Vorgeschichte ließen sich lediglich bei 6 % ( $n_1 = 12$ ,  $n_2 = 14$ ) der Frauen eruieren. Und 50 % der Patientinnen hatten in der Vorgeschichte ein orales Kontrazeptivum eingenommen.

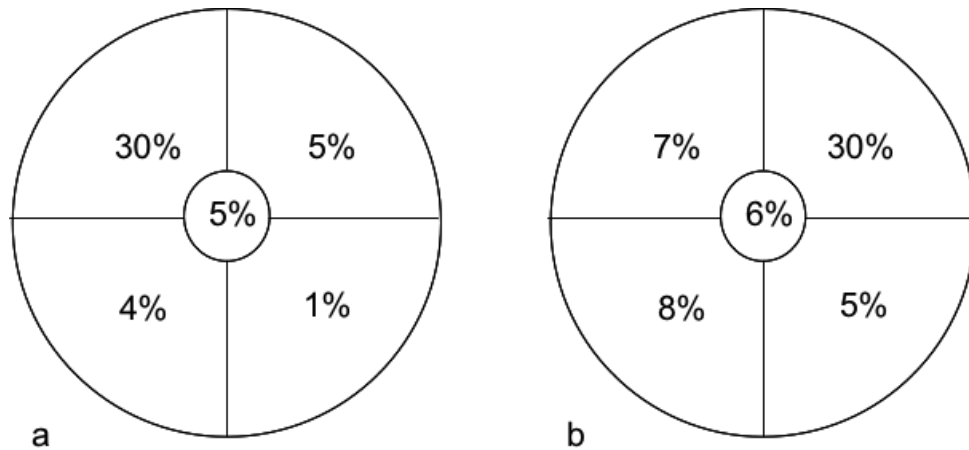
### 3.2 Klinische und bildmorphologische Befunde präoperativ

Bei insgesamt 116 (55 %) der Probandinnen wurde ein Mammatumor in der linken Brust diagnostiziert, bei 96 (45 %) lag dieser Befund auf der rechten Seite. Über die Jahre blieben, bis auf das Jahr 2009, die Mammatumoren auf der linken Seite häufiger (2009: rechts: 52 %, links: 48 %). Die Ergebnisse der Lokalisationserfassung sind in Abbildung 1 dargestellt:



**Abbildung 1: Vergleich der Häufigkeit von Mammakarzinomen in der linken (dunkelblau) und der rechten (hellblau) Mamma.**

Die Häufigkeitsverteilung der befallenen Bereiche innerhalb einer Brust zeigte, dass der obere äußere Quadrant, sowohl rechts als auch links, am häufigsten befallen war (jeweils: 30 %). Alle anderen Quadranten -inklusive des zentralen Segments- lagen unter 10 % (genaue Aufschlüsselung siehe Abbildung 2).



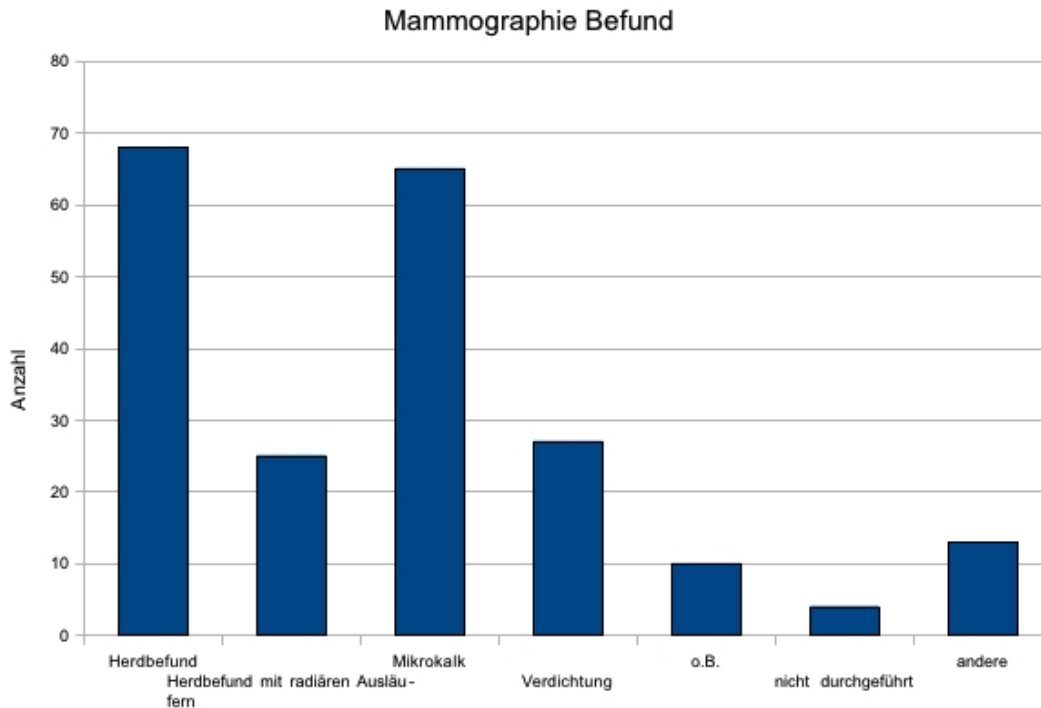
**Abbildung 2: Vergleich der Häufigkeit von Mammakarzinomen in den verschiedenen Quadranten innerhalb der rechten Mamma (Grafik a) und der linken Mamma (Grafik b).**

Die Größe eines intramammären Befundes wurde klinisch anhand der Palpation der Mamma abgeschätzt. Dabei ergab sich bei 115 Fällen (55 %) kein palpabler Befund. Bei 89 (42 %) Fällen wurde der Tumor kleiner als 2 cm getastet. Lediglich bei drei (1 %) der untersuchten Patientinnen wurde der Mammabefund gleich oder größer als 2 cm getastet und bei vier Patientinnen (2 %) wurde kein Palpationsbefund dokumentiert.

Klinisch suspekta axilläre Lymphknoten wurden überwiegend nicht getastet (93 %).

Bei der Inspektion wurden bei 173 (82 %) Patientinnen keine klinisch auffälligen Befunde erhoben, in den verbleibenden 39 (18 %) Fällen wurden zum größten Teil Einziehungen eines Brustabschnittes (10 %), andere Befunde (unter anderem Anisomastie, Platteauphänomen) (7 %) oder Hämatome (1 %) gesehen.

Bei 208 (98 %) Patientinnen dieser Studie wurde eine Mammographie durchgeführt, bei den verbleibenden 2 % existierten keine auswertbaren Mammographiebefunde. Ein Herdbefund wurde bei 68 (32 %) Patientinnen diagnostiziert. Mammographisch suspekter Mikrokalk wurde bei 31 % diagnostiziert und bei 30 % wurden andere Befunde (unter anderem Verdichtung, Herdbefund mit radiären Ausläufern) gestellt, ohne pathologischen Befund blieb die Mammographie bei 5 % (siehe Abbildung 3).



**Abbildung 3: Patientinnenanzahl (n) der verschiedenen Mammographiebefunde (Herdbefund, Herdbefund mit radiären Ausläufern, Mikrokalk, Verdichtung, andere Befunde) und Anzahl derer, bei denen keine Mammographie durchgeführt wurde, beziehungsweise ohne Befund (o. B. ) geblieben war.**

Bei der sonographischen Untersuchung konnte in 116 (55 %) Fällen ein Herdbefund nachgewiesen werden, wohingegen sich 52 (24 %) Fälle auf unspezifische Befunde beziehen, wie „Verdichtung“ und „zystische Läsion“. In zwei Fällen (1 %) konnte kein pathologischer Befund erhoben werden (unbekannter Befund 1 %). Jedoch wurde auch bei 39 (18 %) Patientinnen keine Sonographie durchgeführt.

Diagnostische Axillasonographien wurden bei 88 (42 %) aller Patientinnen durchgeführt.

Zur weiteren Abschätzung der verschiedenen diagnostischen Befunde wurden die Ergebnisse der klinischen Untersuchung (Palpation) mit den Befunden der Bildgebung (Mammographie, Sonographie) verglichen. Bei einer Übereinstimmung der Befunde wurde die Korrelation zwischen Palpation und Bildgebung als positiv erfasst. Dies war bei 139 (66 %) der Patientinnen der Fall, bei den verbleibenden 69 (33 %) konnte keine Korrelation ge-

zeigt werden, 1 % blieb unbekannt. Die Korrelation zwischen den Ergebnissen der Mammographie und der Sonographie war wie folgt: 184 (87 %) positive Korrelation, 26 (12 %) keine Korrelation, 1 % unbekannt.

Zur Bestätigung des klinischen Tumorverdachtes wurde in 164 (77 %) Fällen eine Stanzbiopsie durchgeführt, in den verbleibenden 48 (23 %) Fällen eine Vakuumbiopsie.

In der den Probandinnen klinisch zugeordneten TNM-Klassifikation fanden sich in 108 (51 %) Fällen ein cT1N0-Stadium. Ein cT2N0-Stadium konnte in lediglich 38 (18 %) Fällen zugeordnet werden und in den verbleibenden Fällen bestanden andere Tumorstadien.

Als Befund der Stanz-/Vakuumbiopsie konnte pathologisch in den meisten Fällen ein invasiv-duktales Karzinom (33 %) und ein DCIS (31 %) nachgewiesen werden (weitere Befunde siehe Tabelle 3).

In 19 % der Fälle traten ein invasives Karzinom und ein Carcinoma-in-situ in Kombination auf. Ein invasiv-lobuläres Karzinom wurde lediglich in 10 % der Fälle nachgewiesen.

	Häufigkeit (n)	Prozent
Invasiv + CIS	41	19,3
DCIS	66	31,1
Invasiv-lobulär	22	10,4
Invasiv-duktales	70	33,0
Andere	13	6,1
Gesamt	212	100,0

**Tabelle 3: Karzinomtyp in dem Befund der Stanzbiopsie/ Vakuumbiopsie: Häufigkeit der verschiedenen Tumortypen (Invasives Karzinom kombiniert mit CIS, DCIS, invasiv-lobulär, invasiv-duktales, andere Typen) in absoluten Zahlen (Häufigkeit = n) und in Prozent.**

Außerdem wurde anhand des Biopsiematerials der Tumor pathologisch in verschiedene Differenzierungsgrade eingeteilt („Grading“, G1-G3) und entsprechend für die In-situ-Karzinome in Kernmalignitätsgrade („low grade“, „intermediate grade“, „high grade“). Am häufigsten fand sich bei der histologischen Aufarbeitung des Biopsiematerials ein mitt-

lerer Differenzierungsgrad (G2) mit 96 (45 %) Fällen bei invasiven Karzinomen (missing n=68).

Bei 36 Patientinnen (17 %) fand sich eine Mikrokalkassoziation des Tumors in der Probe. Eine Masthopathie konnte nur in 9 (4 %) Fällen nachgewiesen werden. Es gab in 14 % der Fälle Nekrosen in dem Biopsiematerial, die ebenfalls mit den malignen Befunden assoziiert waren. Andere Befunde, wie zum Beispiel sklerosierende Adenose, Lymphangiostis, Entzündungszeichen (6 %) und duktale Hyperplasien (1 %), waren noch wesentlich seltener.

### 3.3 Operative Therapie: Brusterhaltende Therapie (BET)

Nach der Durchführung einer brusterhaltenden Operation wird für jeden Eingriff ein Operationsbericht angefertigt, anhand dessen die Häufigkeitsverteilung der Operateure der Frauenklinik des UKSH erhoben wurde. In Tabelle 4 ist die Anzahl der brusterhaltend operierten Frauen mit anschließender Nachresektion in den Jahren 2005 bis 2009 gezeigt. Die durchschnittliche Operationsdauer der BET lag bei 72 Minuten ( $\sigma = \pm 37$  Minuten).

	2005	2006	2007	2008	2009	Gesamt
Nachresektion durchgeführt	28	17	36	38	55	174
Sekundäre Ablatio durchgeführt	1	10	9	8	10	38
Gesamt	29	27	45	46	65	212

**Tabelle 4: Auflistung der Anzahl aller Patientinnen mit Nachresektion oder sekundärer Ablatio in den Jahren 2005 bis 2009.**

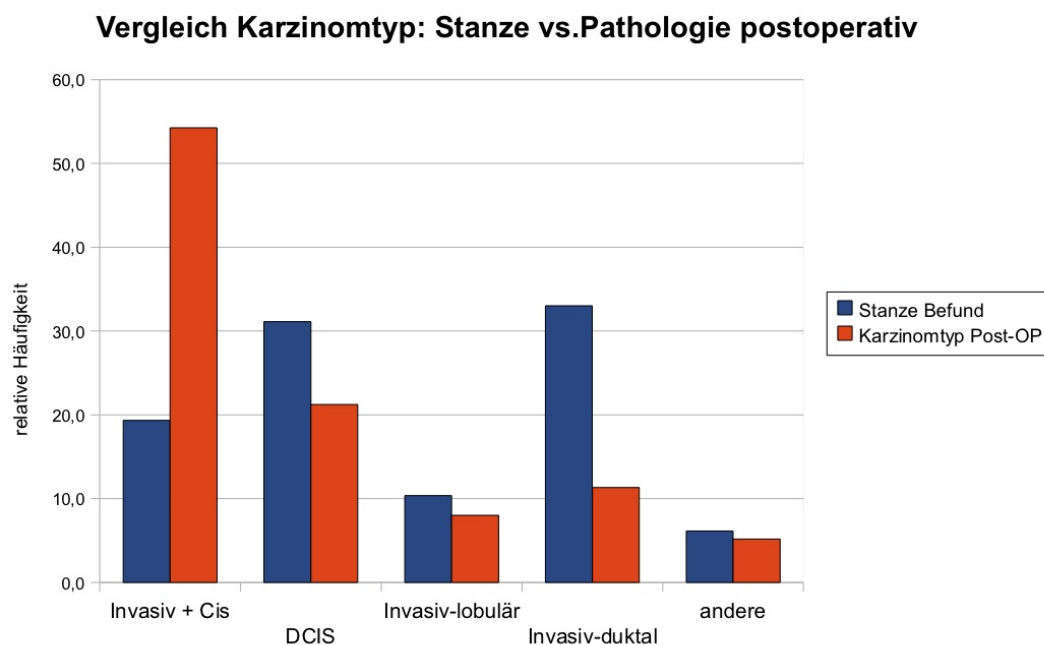
Zusätzlich wurde erhoben, ob für eine systematische Lymphonodektomie oder Sentinel-Lymphknotenbiopsie ein zweiter Hautschnitt durchgeführt werden musste. Dies war bei 61 % der erhobenen Patientinnen der Fall.

Bei 107 Patientinnen (60 %) wurde der Tumor intraoperativ mittels Sonographie lokalisiert. In weiteren 46 (26 %) Fällen fand die Lokalisation stereotaktisch statt und bei lediglich 9 (5 %) Fällen wurde der Tumor per Freihand-Lokalisation markiert (missing n = 50). Diese hohe Zahl an Missings ergibt sich aufgrund von fehlenden Primärdaten.

Per Schnellschnittuntersuchung wurde im Institut für Pathologie des UKSH die Schnittträger des Präparates untersucht. Außerdem wurde makroskopisch die Größe des Tumors

angegeben, welche im Mittel bei 12 mm ( $\sigma = \pm 9$  mm) lag.

Anhand der postoperativen feingeweblichen Untersuchung wurde abermals der Tumortyp bestimmt. Dabei konnte bei 54 % der Patientinnen ein invasives Karzinom kombiniert mit einem in-situ-Karzinom nachgewiesen werden. In 21 % der Fälle lag ein DCIS vor, in 11 % der Fälle ein invasiv-duktales Karzinom und in 8 % der Fälle ein invasiv-lobuläres Karzinom (5 % andere Tumoren). Im Vergleich mit der Histologie der Stanzbiopsie ergibt sich nun ein deutlich erhöhter Anteil von Carcinoma-in-situ begleiteten invasiven Karzinomen, die in der pathologischen Aufarbeitung der Stanzbiopsie noch nicht bekannt waren. Dafür schrumpft wesentlich der Anteil an alleinigen invasiv-duktales Karzinomen (siehe Abbildung 4).



**Abbildung 4:** Die relative Häufigkeit der verschiedenen Tumortypen im Vergleich zwischen dem Befund der Stanz-/Vakuumbiopsie (blau) und der postoperativen Pathologie (orange).

Das endgültige postoperative Grading der invasiven Befunde ergab gegenüber dem präoperativen Staging eine vergleichbare Verteilung.

Histologisch wurde nun anhand des Operationspräparates eine TNM-Klassifikation ver-



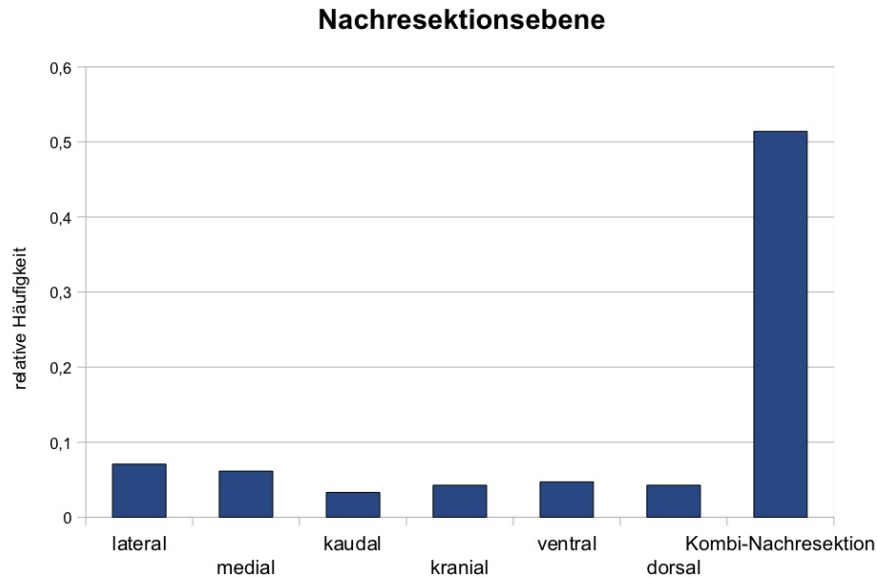
geben. Die Häufigkeiten verteilten sich wie folgt: pT1N0 27 %, pTis 40 %, pT2N0 12 % (andere Stadien 21 %) (Vergleich der klinischen und pathologischen TNM-Klassifikation siehe Tabelle 5).

	cT [%]	pTNM <sub>1</sub> [%]	pTNM <sub>2</sub> [%]
Tis	-	39,6	41,0
T <sub>1</sub> N <sub>0</sub>	72,5	27,4	25,9
T <sub>2</sub> N <sub>0</sub>	25,5	11,8	13,2
>T <sub>2</sub> N <sub>0</sub>	2,0	21,2	19,8
Gesamt	100,0	100,0	100,0

**Tabelle 5: Vergleich klinische und pathologische TNM-Klassifikation, die prozentualen Häufigkeiten der verschiedenen TNM-Stadien erhoben durch die klinische Untersuchung (cT), nach der BET (pTNM<sub>1</sub>) und nach der Nachresektion (pTNM<sub>2</sub>).**

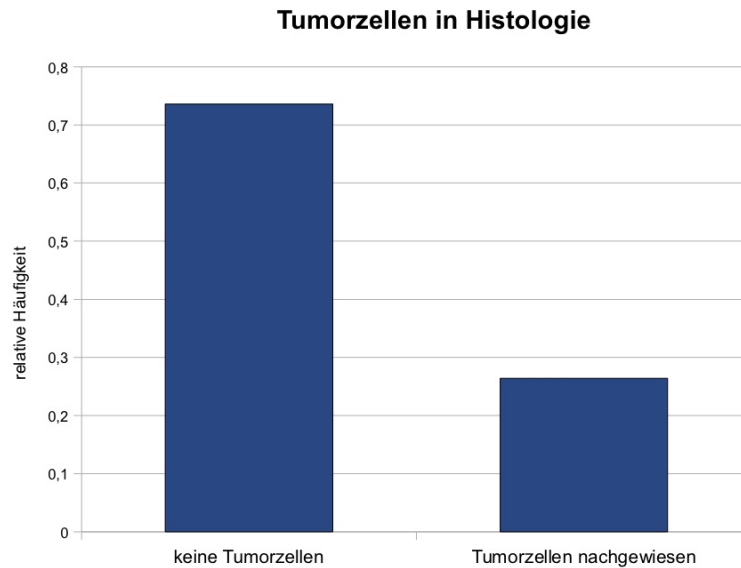
### **3.4 Operative Therapie: Nachresektion und postoperative Befunde**

Eine klassische Nachresektion wurde bei 174 Patientinnen durchgeführt (82 %), die verbleibenden 38 (18 %) Patientinnen erhielten eine sekundäre Ablatio. Zur Indikation einer Nachresektion oder sekundären Ablatio gehörten die histopathologische Randständigkeit des Tumors. Die Auswertung bezüglich der verschiedenen Ebenen zeigte bei 109 Fällen (51 %) eine Randständigkeit zu mehreren Raumebenen. Folglich wurden häufig auch kombinierte Nachresektionen („Kombi-Nachresektion“) zu eben diesen Ebenen durchgeführt. Einzelne Nachresektionsebenen waren insgesamt sehr selten, am häufigsten war die jeweils laterale Nachresektionsebene bei 15 (7 %) Patientinnen (genaue Aufzählung siehe Abbildung 5).



**Abbildung 5: Die relative Häufigkeit der verschiedenen Raumebenen, in die während der zweiten Operation (Nachresektion) nachreseziert wurde (kombinierte Nachresektion in mehrere Richtungen = Kombi-Nachresektion).**

Die histopathologisch erhobene nun endgültige Tumorgröße unter Berücksichtigung des Nachresektates beziehungsweise des Abladates lag durchschnittlich bei 22 mm ( $\sigma = \pm 14$  mm). Histologisch wurden bei 56 (26 %) Patientinnen im Nachresektat weitere Tumorangeile nachgewiesen (positive Nachresektion), bei 156 (74 %) Patientinnen wurden im Nachresektat histologisch keine weiteren Tumorangeile nachgewiesen (negative Nachresektion (siehe Abbildung 6)).



**Abbildung 6: Gegenüberstellung der relativen Häufigkeit vom positiven Nachweis von Tumorzellen und keinem Nachweis von Tumorzellen im Nachresektat.**

Bei 19 (9 %) Patientinnen wurde bei erneuter R1-Resektion im Nachresektat eine tertiäre Ablatio der betroffenen Mamma durchgeführt.

Auch hier wurde die TNM-Klassifikation pathologisch überprüft. Es zeigten sich aber kaum Änderungen zu der Klassifikation, die nach der BET durchgeführt wurde.

Die postoperativ erhobenen Komplikationen wie unter anderem Wundinfektionen (19 Patientinnen (9 )), Serom- (4 Patientinnen (2 )), und Hämatombildung (2 Patientinnen (1 )) traten bei insgesamt 27 Patientinnen (13 %) auf.

### **3.5 Auswertung zu Prädiktionsfaktoren für positive Nachresektionsergebnisse**

Um zu klären, ob es klinische, bildgebende, intraoperative und tumorbiologische Prädiktoren für ein positives Nachresektionsergebnis (Tumorzellen im Nachresektat) bei initial randständig entfernten präinvasiven und invasiven Mammakarzinomen gibt, wurden verschiedene Merkmale mit einem positiven Nachresektionsergebnis korreliert.

Bei den Patientinnen mit einer positiven Nachresektion ergab sich ein mittleres Alter von 57 Jahren, im Gegensatz dazu zeigten Patientinnen mit negativer Histologie ein mittleres Alter von 62 Lebensjahren.

Bei der Berücksichtigung der Tumorlokalisierung und den histopathologischen Ergebnissen der Nachresektion zeigte sich, dass lediglich in den unteren Quadranten der linken Mamma häufiger positive Nachresektionen (46% vs. 54%) als in den übrigen Quadranten beobachtet wurden (siehe Tabelle 6).

	Keine Tumorzellen nachgewiesen [%]	Tumorzellen nachgewiesen [%]
links oben	71,4	28,6
links unten	53,8	46,2
links zentral	84,6	15,4
rechts oben	79,5	20,5
rechts unten	75,0	25,0
rechts zentral	81,8	18,2
Gesamt	73,6	26,4

**Tabelle 6: Häufigkeiten (%) des Vorhandenseins von Tumorzellen in der Nachresektionshistologie vs. Lokalisation des Tumors.**

Bei der Gegenüberstellung mit den Befunden der Mammographie fiel zudem auf, dass der radiologische Befund: „Herdbefund mit radiären Ausläufern“ in 11 (44 %) Fällen mit positiven Nachresektionsergebnissen einherging (nur 14 (56 %) negativ).

Bei den Patientinnen, bei denen andere Befunde - unter anderem Herdbefund mit assoziierten Mikrokalk, Verdichtung mit assoziiertem Mikrokalk- erhoben wurden, verteilen sich 62 % auf keine Tumorzellen und 39 % auf nachgewiesenen Tumorzellen in der Histologie. Die übrigen Ergebnisse bezüglich der Mammographiebefunde bezüglich des Vorhandenseins von Tumorzellen zeigten keine bedeutenden Unterschiede zur Häufigkeitsverteilung im Gesamtkollektiv.

Bei der präoperativen sonographischen Untersuchung der Mamma fand sich bei den diagnostizierten Herdbefunden eine dem Gesamtkollektiv entsprechende Verteilung. Im Falle von vorliegenden sonographischen Verdichtungen war bei 14 (44 %) Patientinnen das Ergebnis der Nachresektion positiv. Die Korrelation von präoperativen Sonographiebefunden zu denjenigen der Nachresektion zeigte keine signifikanten Unterschiede ( $p= 0,129$ ).

Bei dem Befund „zystische Läsionen“ konnten in keinem Fall Tumorzellen in der Nachre-

sektion nachgewiesen werden. Die Patientinnen, bei denen eine Sonographie ohne pathologischen Befund blieb, wurden dabei zur statischen Auswertung nicht berücksichtigt (n=2).

Bei der klinischen TNM-Klassifikation waren die Ergebnisse für positive Nachresektionen im Stadium T1N0 mit denen im Gesamtkollektiv vergleichbar. Jedoch war bei dem Tumorstadium T2N0 die Verteilung zugunsten derjenigen Patientinnen verschoben, die keine Tumorzellen in ihrem Nachresektat hatten (keine Tumorzellen/Tumorzellen nachgewiesen: T2N0 33 (87 %) Patientinnen/ 5 (13 %) Patientinnen). Dabei ist zu beachten, dass alle TNM-Stadien > T2N0 bei dieser Analyse nicht berücksichtigt wurden. Die Ergebnisse der klinischen TNM-Klassifikation waren nicht signifikant, zeigten jedoch einen Trend dorthin (p= 0,077).

Anhand der Ergebnisse des Stanzbiopsiematerials wurden folgende Befunde erhoben: Bei neun (22 %) Patientinnen mit invasivem Karzinom und zusätzlichem präinvasiven Befund wurden Tumorzellen in der Histologie der Nachresektion gefunden. Bei 13 (20 %) Patientinnen, bei denen ein DCIS diagnostiziert wurde, waren Tumorzellen in ihrem Nachresektat. Dagegen war dies bei lediglich sieben (32 %) Patientinnen mit invasiv-lobulären Karzinom der Fall.

Vergleicht man das Grading des Tumors, so fällt sowohl bei der Zuordnung des Stanzmaterials als auch bei dem postoperativen Grading auf, dass bei G3-Tumoren häufiger Tumorzellen im Nachresektat gefunden wurden, als bei den anderen Tumordifferenzierungsgraden. Das stanzbiopsische Grading zeigte bei sechs (46 %) Patientinnen Tumorzellen in der Histologie, wohingegen das postoperative Grading bei elf (34 %) Patientinnen Tumorzellen in der Histologie nachweisen konnte. Im Vergleich dazu zeigten G1- und G2-Tumoren in 27 % der Fälle Tumorzellen in der postoperativen Histologie.

Anhand der verschiedenen Kernmalignitätsgrade fällt auf, dass bei allen drei Einteilungsgraden überdurchschnittlich wenige Patientinnen mit DCIS-Tumoren Tumorzellen in der Histologie aufwiesen: 18 (18 %). Vor allem bei den sieben (15 %) „intermediate grade“- und zwei (18 %) „low grade“-Karzinomen zeigt sich dies deutlich.

Konnte zusätzlich zu einem Tumor noch Mikrokalk gefunden werden, so fanden sich in dieser Studie nur sechs Fälle (17 %), bei denen noch Tumorzellen in der Histologie des

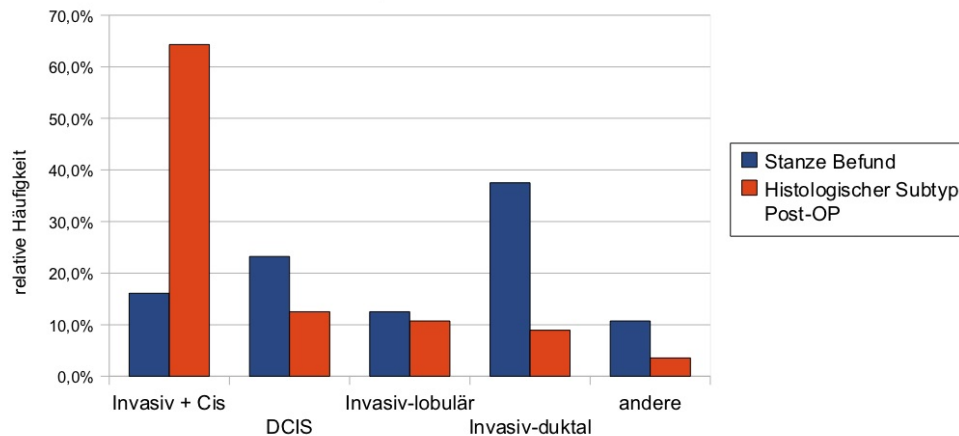
Nachresektates nachgewiesen werden konnten.

In den Fällen einer Freihand-Lokalisation wurden nur in einem (11 %) Fall noch Tumorzellen in der feingeweblichen Untersuchung des Nachresektates gefunden. Bei der sonographischen und stereotaktischen Lokalisation war dies bei 33 (31 %) beziehungsweise 14 (30 %) Patientinnen der Fall.

In der postoperativen pathologischen Einteilung des Karzinomtypes und dem Vergleich mit dem Vorhandensein von Tumorzellen in der postoperativen Histologie findet sich eine Übereinstimmung mit den Gesamtzahlen. Jedoch finden sich bei einem nach der BET diagnostizierten DCIS überdurchschnittlich selten Tumorzellen im Nachresektat, dies ergab sich bei sieben (16 %) Fällen ( $p=0,231$ ).

Abbildung 7 zeigt die relative Häufigkeit der verschiedenen histologischen Subtypen des Stanzmaterials im Vergleich zum postoperativen Histologiebefund. Berücksichtigt wurden hier alle Fälle, bei denen Tumorzellen im Nachresektat gefunden wurden. Es zeigt sich, dass bei den Patientinnen mit dem histologischen Subtyp eines invasiven Karzinoms und zusätzlichem in-situ-Karzinom in der Zuordnung des Stanzmaterials deutlich seltener Tumorzellen im Nachresektat zu finden waren als bei der postoperativen Bestimmung des Histotyps (16 % vs. 64 %). Bei den reinen invasiv-duktalem Karzinomen stellte sich hingegen eine geringere Rate an positiven Nachresektionen nach der BET (9 %) im Vergleich mit der Stanzbiopsie (37 %) heraus (siehe Abbildung 7).

**Vergleich Anzahl positiver Histologiebefunde nach Histotyp:  
Stanze vs. Histologiebefund postoperativ**



**Abbildung 7:** Die relative Häufigkeit der verschiedenen Tumortypen im Vergleich zwischen dem Befund der Stanze-/Vakuumbiopsie (blau) und der postoperativen Pathologie (orange) für alle Fälle mit Tumorzellen in der postoperativen Histologie.

Unter den postoperativ verifizierten pTis-Tumoren betrug die Rate positiver Nachresektionen 16 (19 %), bei pT1-Tumoren 40 (31 %) und bei pT2-Tumoren fünf (20 %) ( $p=0,09$ ).

Ein G3-Grading zeigte bei elf (34 %) Patientinnen Tumorzellen in der postoperativen Pathologie, dagegen waren die Präparate der Stadien G1 und G2 geringfügig seltener mit Tumorzellen zu assoziieren, nämlich bei sieben und 30 Patientinnen (24 % beziehungsweise 28 %).

Eine tertiäre Ablatio wurde durchgeführt, wenn auch durch die Nachresektion kein R0-Status erreicht werden konnte. Dies war bei 19 Patientinnen der Fall. Bei 18 Patientinnen davon (95 %) wurden auch Tumorzellen in der Histologie gefunden ( $p < 0,001$ ).

Bei der Erhebung der postoperativen Komplikationen ergab sich bei 10 (37 %) Patientinnen ein positives Nachresektat. Dieses Ergebnis war jedoch nicht signifikant.

## 4 Diskussion

Bei der hohen Zahl an brusterhaltend operierten Patientinnen, bedingt durch die verschiedenen Vorteile gegenüber einer Mastektomie, scheinen anschließende Nachresektionen umso notwendiger zu werden. Gleichzeitig konnten jedoch nur in wenigen Studien überhaupt Prädiktionsfaktoren identifiziert werden, die zuverlässig vorhersagen können, inwiefern eine Nachresektion notwendig ist oder die Rezidivquote an Mammakarzinomen gesenkt werden kann.

Im Folgenden werden verschiedene Aspekte und Ergebnisse dieser Dissertation im Allgemeinen und im Bezug zur Literatur diskutiert. Es wird dabei im Besonderen auf Ergebnisse eingegangen, welche sich auf positive Nachresektionen beziehen.

### 4.1 Tumoreigenschaften

Die durchschnittliche Größe des Tumors wurde in dieser Studie mit 22 mm erfasst. In der Literatur sind in verschiedenen Studien vorrangig kleinere Tumoren zu finden. Dies waren vor allem Studien, die sich mit der Frage beschäftigten, welche Faktoren eine Nachresektion nach einer BET notwendig machen. Die Größe variiert dort von 12 mm über 15 mm bis 17 mm [35][39][24].

Die Verteilung der histologischen Subtypen in unserem Kollektiv war mit denen in der aktuellen Literatur vergleichbar. Die meisten waren duktales Karzinom (DCIS und duktales invasives Karzinom), gefolgt von invasiv-lobulären Karzinomen (10 %) und anderen Histotypen [20][24].

Betrachtet man die bildgebende Diagnostik, so ist die Häufigkeit an vorhandenem Mikrokalk in den Mammographiebefunden in dieser Studie 31 %. Dies ähnelt anderen Studien, die Häufigkeiten von 35 % bis 36 % angeben [26][25]. Mikrokalk zeigte sich bei diesen beiden unabhängigen Arbeiten als einer von mehreren Prädiktionsfaktoren für eine R1-Resektion bei einer brusterhaltenden Operation. Dies konnte durch die vorliegende Studie nicht auf positive Nachresektionen übertragen werden. Somit konnte vorhandener Mikrokalk nicht als Prädiktionsfaktor bestätigt werden. Es bestand lediglich bei sechs Patientinnen (17 %) mit Mikrokalk eine positive Nachresektion.

Im Vergleich zwischen den Histotypen der Stanzbiopsie und der Bestimmung der postoperativen Histologie zeigt sich eine deutliche Umverteilung des Anteils an invasiv-duktalem



Karzinomen (stanzbioptisch 33 % vs. postoperativ 11 %) zu invasiven Karzinomen mit begleitender in-situ-Komponente (stanzbioptisch 19 % vs. postoperativ 54 %). Solche Ergebnisse wurden bisher nicht publiziert, weshalb ein Vergleich mit Daten anderer Autoren nicht möglich ist. Man könnte diese Entwicklung anhand der Diskrepanz des Umfangs dieser beiden Untersuchungsmethoden erklären: Da bei der postoperativen Untersuchung eines ganzen Operationspräparates eine erheblich größere Menge an Gewebe nach pathologischen Veränderungen abgesucht wird, besteht eine wesentlich höhere Wahrscheinlichkeit, eventuell versprengte intraduktale Komponenten zu detektieren, wohingegen sich dies bei der Biopsie nur auf eine geringe Gewebemenge beschränkt. So ist ein Operationspräparat wesentlich repräsentativer.

Bei der postoperativen pathologischen Bestimmung der Tumorgröße hatten pT1-Tumoren einen Anteil von 27 %, pT2-Tumoren einen Anteil von 12 % und präinvasive Befunde (pTis) einen Anteil von 40 %. Dabei ergaben sich kaum Veränderungen im Vergleich der oben genannten Ergebnisse zur pathologischen Aufarbeitung des Nachresektates. Diese Zahlen widersprechen anderen, wobei jedoch in dieser Hinsicht kein übereinstimmendes Studiendesign gefunden werden konnte.

Für mit Mammakarzinomen behandelte Frauen lieferten andere Studien abweichende Ergebnisse: Für Stadium pT1 46 %, pT2 38 % und pTis lediglich 5 % [27]. In der Literatur finden sich weitere ähnliche Zahlen [28][29].

Somit spiegeln die besagten Studien nicht den gleichen Sachverhalt wie die vorliegende Arbeit wieder. Dies könnte mit dem jeweils unterschiedlichen Studienaufbau zusammenhängen, da in keiner anderen Studie ein Vergleich zwischen Tumorgrößen im Laufe des Behandlungsverlaufes stattgefunden hat.

Die Verteilung der Differenzierungsgrade der invasiven Karzinome stimmt wiederum mit anderen Studien überein. Hier wurde in dem überwiegenden Teil der Fälle ein mittlerer Differenzierungsgrad vom Pathologen bestimmt (45 %). Andere Studien hatten noch wesentlich mehr Fälle von G2-differenzierten Tumoren, die Häufigkeit reichte von 62 % [30] bis zu 69 % [20].

Eine wichtige Seite der operativen Therapie ist auch die postoperative Betreuung der Patientinnen. So kann teils die Rate an postoperativen Komplikationen etwas über die Qualität der bisherigen Therapie aussagen. In dieser Arbeit wurden bei den Patientinnen

in bis zu 13 % der Fälle Komplikationen wie zum Beispiel Nachblutungen und Wundinfektionen beschrieben. Diese Ergebnisse sind kongruent zu denen der Studie von Chang et al. [21], in der sich in insgesamt 14 % der betrachteten Fälle Komplikationen zeigten. Betrachtet man nun vor allem die postoperativen Wundinfektionen, so beschreibt Olsen et al., dass diese in 1 % bis 30 % auftreten [22][23].

Bei einer Rate von über 10 % an postoperativen Komplikationen, aber einem Anteil von positiven Nachresektionen von unter 30 % stellt sich natürlich die Frage, in welchem Verhältnis das Risiko zu dem Nutzen der Nachresektion steht. Rechtfertigt dieses Verhältnis die Durchführung einer weiteren Operation?

Diese Frage kann mit dieser Studie nicht abschließend geklärt werden, jedoch zeigen auch andere Studien relativ hohe Raten an Komplikationen, vor allem Wundinfektionen [21][22][23]. Zugleich darf aber nicht vergessen werden, dass die Nachresektion ein wichtiges Verfahren ist, um die Rate von Tumorrezidiven zu senken.

Nichtsdestotrotz ließe sich die Komplikationsrate durch Vorkehrungen wie Antibiotikaprophylaxe oder Drainageanlage mindern, um trotzdem die onkologisch notwendige Therapie durchführen zu können.

## 4.2 Ergebnisse der Nachresektion

Ein überraschendes Ergebnis dieser Arbeit ist, dass sich bei relativ vielen Nachresektaten keine Tumorzellen mehr fanden (siehe Kapitel 3.4, Abbildung 6). In dieser Studie betrug der Anteil an negativen Histologien nach der Nachresektion ganze 74 % und somit der Anteil der Fälle mit Tumorzellen im Nachresektat lediglich 26 %.

In anderen Studien zeigten sich ähnlich hohe Raten an negativen Untersuchungsergebnissen des pathologischen Materials nach einer Nachresektion. So zeigten die Studien von Margenthaler et al. und Swanson et al. freie Nachresektate bei 79 % beziehungsweise 70 % ihrer Patientinnen [31][32]. In einer Arbeit von Skripinova et al. betrug der Anteil an gefundenen Tumorresiduen bei initialer Randständigkeit des Tumors nach Nachresektion oder Mastektomie nicht mehr als 57 % [33]. Bisher ließ sich nicht feststellen, warum dies so ist, wobei jedoch einige Autoren von einem multifaktoriellen Geschehen ausgehen [33][34].

Die Autoren Cao et al. [34] vermuteten, dies könnte mit einer postoperativen Bildung von Granulationsgewebe zusammenhängen, welches das restliche, in der pathologischen Probe der primären Operation noch vorhandene Tumorgewebe zerstört. Auf der anderen

Seite werden vor allem technische Gegebenheiten genannt, die zu einem „falsch positiven Resektionsrand“ führen könnten angegeben. Somit entstünde der Eindruck, die Tumorzellen würden bis an den Rand des Resektates heranreichen. Gründe dafür wären zum Beispiel das zum größten Teil fettdurchsetzte Gewebe der Mamma, welches dadurch nicht absolut eindeutig einer Farbmarkierung des Resektionsrandes zu unterziehen ist, sowie eine natürliche Retraktion des Gewebes nach der Resektion, wodurch das Tumorgewebe scheinbar dichter an dem Resektionsrand liegt.

Bei dem Versuch in dieser Arbeit einzelne Prädiktoren zu detektieren, findet sich nun zusammengefasst bei den meisten der betrachteten Faktoren eine Übereinstimmung mit den bereits vorher bekannten Gesamtzahlen (negative Nachresektion 74 %, positive Nachresektion 26 %). Im Folgenden werden deshalb nur besonders hervorstechende Abweichungen genannt und mit Ergebnissen anderer Autoren diskutiert:

#### **4.2.1 Einflussfaktor Alter**

Die 212 brusterhaltend operierten Patientinnen, die in den Jahren 2005 bis 2009 in der gynäkologischen Klinik des UKSH eine Nachresektion erhalten hatten waren im Mittel 61 Jahren alt. Diese Zahl ist im Vergleich zu anderen Publikationen ähnlicher Patientinnenkollektive annähernd kongruent. Dort zeigte sich ein mittleres Alter von 55 bis 56 Lebensjahren [20][24][35][30].

In Bezug zu dem Vorhandensein von Tumorzellen in der Histologie (positive Histologie) nach der Nachresektion zeigt sich hier im Durchschnitt ein jüngeres Alter bei Patientinnen mit einer positiven Histologie als bei Patientinnen mit negativer Histologie (58 Lebensjahre vs. 62 Lebensjahre). So stellt sich die Frage, ob ein jüngeres Alter mit einem erhöhten Risiko an positiven Nachresektionsergebnissen zusammenhängen könnte. Dies konnte mit einem signifikanten Ergebnis in der Studie von Smitt et al. [36] gezeigt werden: Dort fanden sich bei Patientinnen älter als 65 Jahre deutlich weniger Tumorresiduen in der Histologie des Nachresektates.

Dies zeigte ebenfalls die Studie von Wazer et al. [37]. Auch dort war ein geringeres Alter mit einer erhöhten Rate an Tumorresiduen assoziiert. In der logistischen Regression zeigte sich dies als signifikant. Dort diskutierten die Autoren verschiedene Gründe dafür. Auf der einen Seite haben Studien gezeigt, dass bei jüngeren Frauen verschiedene pathophy-

siologische Faktoren häufiger auftreten als bei älteren Frauen. Dies wären zum Beispiel ein negativer Estrogen-Rezeptorstatus, ein geringer histologischer Differenzierungsgrad, gehäuftes Auftreten von Nekrosen und ein häufigeres Vorkommen von Lymphangiosis carcinomatosa [37]. Auf der anderen Seite seien multifokale Läsionen bei Patientinnen ab dem 40. Lebensjahr häufiger [38].

Obwohl ein jüngeres Alter in verschiedenen Studien scheinbar mit einer erhöhten Rate an positiven Nachresektionen assoziiert ist, ließ sich bisher keine klare Altersgrenze festlegen, sodass dieser Parameter nicht als Prädiktionsfaktor bestätigt werden kann.

#### **4.2.2 Präoperative Diagnostik**

Ordnet man die Tumoren nach ihrer Lokalisation innerhalb der Mamma (oben, unten, zentral), so ergibt sich im Falle der linken Mamma und den unteren Quadranten eine Häufigkeit von 46 % für positive Nachresektionen (siehe Kapitel 3.5, Tabelle 6). Diese Häufigkeit liegt im Vergleich mit den unteren Quadranten der rechten Mamma um 21 % höher. In allen anderen Bereichen liegt diese Rate zwischen 15 % und 29 %. Warum also verbleibt in der unteren linken Mamma eher Tumorgewebe nach einer primären Operation beziehungsweise warum wird in diesen Fällen scheinbar häufiger eine begründete Nachresektion durchgeführt?

Diese Fragen lassen sich in dieser Studie nicht abschließend klären - vor allem weil keine statistisch signifikanten Ergebnisse in diesem Fall vorliegen. Jedoch haben sich andere Autoren bisher im Bezug zu der Tumorlokalisierung eher mit der assoziierten Rate an Metastasen und dem postoperativen Überleben beschäftigt. So zeigte sich bei Tumoren mit medialer Lokalisation eine höhere Rate an distanten Metastasen als bei lateralen Tumoren [40],[41]. Eine Einschränkung der Patientinnenüberlebenszeit konnte ebenfalls für medial lokalisierte Tumoren bewiesen werden [40][41][42].

Andere präoperative und diagnostische Befunde zeigten keine signifikanten Ergebnisse, die sie als Prädiktionsfaktoren für positive oder negative Nachresektionen ausweisen würden. Dies hat sich im Bereich der mammographischen Diagnostik auch einer anderen Studie gezeigt [43], bei der kein Einfluss der Mammographiebefunde auf das Vorhandensein von residuellen Anteilen eines Mammakarzinoms gefunden werden konnte.

### 4.2.3 Tumorhistologie und postoperative Gegebenheiten

In Bezug auf die Tumorgöße zeigte sich in Stadium T1 ein Anteil von 69 % negative Nachresektionen, bei Stadium T2 hingegen ein Anteil von 80 %. Gwin et al. [43] konnten sehr ähnliche Zahlen für das Stadium T1 ermitteln (69 %), für das Stadium T2 lag eine umgekehrte Verteilung vor. In diesen Fällen zeigte sich in lediglich 37 % kein Resttumor- gewebe. Es lag, laut den Autoren und im Gegensatz zu dieser Studie, eine signifikante As- soziation mit dem Vorhandensein von Tumorgewebe in den Nachresektionen vor, obwohl sich in den überwiegenden Fällen keine Tumorzellen in der pathologischen Aufarbeitung fanden.

Die Zuordnung der Tumordifferenzierung zum Fehlen von Karzinomgewebe in der Studie von Gwin et al. ähnelt ebenfalls den Ergebnissen in dieser Arbeit. Hier zeigte sich für gut-differenzierte Tumoren ein Fehlen von Tumorgewebe in den Nachresektaten bei 66 % und bei mittel-differenzierten Tumoren bei 71 %. Wohingegen bei schlecht-differenzierten Tumoren eine Häufigkeit von 66 % für negative Nachresektionsergebnisse detektiert wurde, in der Vergleichsstudie jedoch lediglich in 41 %.

Es finden sich in der Literatur [43] in Bezug zur Tumorgöße und Tumordifferenzie- rung eine Verteilung zugunsten der negativen Nachresektionen, wobei einzelne Parame- ter überraschenderweise abweichen. Bei schlecht-differenzierten Tumoren könnte das eine Folge der schwierigen pathologischen Aufarbeitung sein, die in der Gesamtheit gesehen unterschiedliche Einschätzungen erlaubt, ob noch Tumorzellen vorhanden sind oder nicht. Diese Erklärung lässt sich natürlich schlecht auf die unterschiedliche Häufigkeit besonders großer Karzinome (Stadium T2) anwenden. So kann weder eine Erklärung für die vielen negativen Nachresektionen diesbezüglich in dieser Studie, noch für die wenigen negativen Nachresektionen in der Vergleichsstudie [43] gefunden werden.

Eine genaue Erklärung für diesen Sachverhalt konnte auch Gwin et al. nicht geben, jedoch schließen sie aus diesen Ergebnissen und anderen ermittelten Faktoren, dass die Indikation zur Nachresektion streng gestellt werden soll, da nur mikroskopisch vorhandene Tumor- reste eventuell gar nicht klinisch relevant sein müssen.

Bei Patienten, bei denen eine Ablatio der Mamma nach der Nachresektion durchgeführt wurde, also eine tertiäre Ablatio, wurden in 95 % dieser Fälle Tumorzellen in der endgültigen

histologischen Aufarbeitung nachgewiesen. Diese Ergebnisse sind statistisch signifikant und logisch zu erklären, denn ohne positive Nachresektion wäre keine Ablatio mehr nötig gewesen. Außerdem werden auch Tumoranteile detektiert, die weiter weg von dem ursprünglichen Operationsgebiet liegen. Andere Studien zeigen sehr ähnliche Zahlen. So konnten in bis zu 100 % der Präparate nach einer Mastektomie Karzinomanteile gefunden werden [33].

### 4.3 Schlussfolgerung

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass in der Mehrheit der Fälle in der Histologie der Nachresektionen keine Tumorzellen zu finden waren. Obwohl viele verschiedene mögliche prä-, intra- und postoperative Einflussfaktoren beleuchtet wurden, stellte sich keiner als statistisch signifikanter Prädiktionsfaktor heraus. Erwähnenswert ist dennoch die relativ hohe Komplikationsrate, welche in der Indikationsstellung zur weiteren operativen Therapie berücksichtigt werden sollte.

Es wurde ein ausgewähltes Patientenkollektiv nach ausgewählten Ein- und Ausschlusskriterien und nach leitliniengerechter Indikationsstellung zur Nachresektion betrachtet. Damit wäre bei einem signifikanten Ergebnis bezüglich eines Einflussfaktors eine Vorhersage für eine positive Nachresektion genau möglich gewesen. Allerdings gibt es eine Limitierung dieser Arbeit: die geringe Fallzahl. Außerdem besteht eine Einschränkung durch das retrospektive Studiendesign, weshalb keine Aussage über die Überlebensrate oder Zeit bis zum Rezidiv gemacht werden kann.

Deshalb stellen die in dieser Arbeit und über verschiedene Studienansätze gezeigten hohen Raten an negativen Nachresektionsergebnissen eine Grundlage an Daten dar, auf deren Basis die Indikationsstellung zur Nachresektion grundlegend überdacht werden sollte: damit weitere Studienansätze erarbeitet werden können, um möglichst viele Prädiktoren zu identifizieren und anschließend die Raten an negativen Nachresektionen signifikant senken zu können. Damit dann letztendlich als Folge dessen das Outcome der Patientinnen in vielerlei Hinsicht (kosmetisches Ergebnis, Senkung der Rezidivrate, Patientinnenzufriedenheit und vieles mehr) verbessert werden kann.

## 5 Zusammenfassung

Diese Arbeit beschäftigt sich mit der Frage, ob es verschiedene klinische, diagnostische, intraoperative oder tumorbiologische Prädiktionsfaktoren für das Vorhandensein von Tumorzellen in der pathologischen Bearbeitung des Resektates der Nachresektion bei initial randständig brusterhaltend operierten Patientinnen gibt.

Dazu wurden die Daten aller in der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe des UKSH brusterhaltend operierten Patientinnen für den Zeitraum vom 1. Januar .2005 bis 31. Dezember 2009 erhoben und durch vorher festgelegte Ein- und Ausschlusskriterien selektiert. So konnten insgesamt 212 Patientinnen in die Studie mit einbezogen werden.

In der Grundauswertung der erhobenen Patientinnencharakteristika zeigte sich überraschenderweise bei lediglich 26 % aller Patientinnen ein positives Nachresektionsergebnis, also in dem Resektat der Nachresektion vorhandene Tumorzellen, des zuvor diagnostizierten und operierten Mammakarzinoms. In 74 % konnten also keine Tumorzellen mehr nachgewiesen werden. Dies haben auch schon andere Autoren beschrieben, es wurde jedoch nicht weiter untersucht. Daher widmet sich diese Studie der Suche nach möglichen Vorhersagewerten, die bei der Einschätzung helfen, ob eine Nachresektion noch notwendig ist oder nicht.

Dabei zeigte sich ein signifikantes Ergebnis bei denjenigen Patientinnen, bei denen eine tertiäre Ablatio durchgeführt wurde: Hier fanden sich in fast 95 % der Fälle ein positives Nachresektionsergebnis ( $p = < 0,001$ ). Ebenfalls auffällig war, dass bei einem Tumor in dem unteren Quadranten der linken Mamma eher positive Nachresektionen gefunden wurden als auf der Gegenseite ( 46 % vs. 25 %).

Obwohl viele verschiedene mögliche Prädiktoren mit einbezogen und ausgewertet wurden, ließen sich keine signifikanten Charakteristika bestimmen, die eine Vorhersage über das Vorhandensein von Tumorzellen und somit eine begründete Nachresektion geben könnten. Es sind mit Sicherheit noch weitere Studien nötig, um eine umfassende Auswertung darüber anzufertigen und Prädiktionsfaktoren zu detektieren. So kann zu diesem Zeitpunkt nur von einem multifaktoriellen Geschehen ausgegangen werden, weshalb weiterhin viele Nachresektionen benötigt wird, um auch dem relativ geringen Anteil an Patientinnen mit Karzinomresiduen eine komplette Tumorfreiheit zu ermöglichen.

## 6 Anhang

### 6.1 Patientinnenerhebungsbogen

<b>Personendaten:</b>	
Fallnr.:	Krankenhaus Aufnahme:
Frauenarzt:	Entlassung:
Hausarzt:	Größe:
Geb.-Datum:	Gewicht:
Datum OP:	BMI:
Datum Re OP:	
Datum 3. OP:	
<b>Anamnese:</b>	
Familienanamnese:	
Einseitiges Mamma-Ca	
Beidseitiges Mamma- Ca	
Ovarial-Ca	
Endometrium-Ca	
Colorektales-Ca	
<b>Risikofaktoren:</b>	
Mamma-Ca Gegenseite	
Mamma-Ca gleiche Seite	
Menarche (Alter)	
Menopause (Alter)	
Nullipara	Anzahl der Kinder:
Späte (> 30 Jahre)Erstpara	
Ovarial-Ca	
Endometrium-Ca	
Kolorektales-Ca	
Bestrahlung	Wann:
Begleiterkrankungen:	Kardiovaskulär
	Pulmonal



	Renal
	Diabetes mellitus
	Schilddrüse
	Leberzirrhose
	Rheumatologische Erkrankungen
	Andere:
Hormonsubstitution	
Benigner Mamma Tumor	
Andere Malignome	
Pille	
<b>Staging</b>	
Betroffene Seite	
Befund palpabel	
Inspektorische Auffälligkeiten	Hämatom
	Hautrötung
	Peau d'orange
	Einziehung
	Vorwölbung
	Andere:
Klin./palp. suspekter LK	
Mammographie	
BIRADS- Klassifikation	
Zielkompressionsaufnahme	
Sonographie	
Sonografische BIRADS-Klassifikation	
Axillasonographie	
MRT	
Korrelation Mammographie/ Sonographie	Lokalisation
	Größe
Korrelation Palpation/Bildgebung	Lokalisation

	Größe
Lokalisation	Oben-lateral
	Oben-medial
	Unten-lateral
	Unten-medial
	Zentral/retromamillär
Mamillenabstand (MTX oder Sono)	
Besondere Lokalisation	
Stanze	
Vakuum	
Clipseinlage	
TNM	
BIRADS	
Gegenseite BIRADS	
<b>Histo Prä-OP:</b>	
Invasiv lobulär	
Invasiv duktal	
DCIS Komponente	
LCIS Komponente	
LIN	
Rezeptoren positiv, Fish/Cish	
Mikrokalkassoziiert	
Grading	
Andere	
<b>Operation:</b>	
OP-Datum	
Operateur	
1. Assistent	
LK-Entfernung	SLN (Sentinel)
	Axilla
	Nicht durchgeführt bei V. a. DCIS/LIS

Nachresektion intra OP	wegen SS
	Wegen klin. Eindruck
	Wegen Präparateradiographie
Schnellschnitt Resektionsebene	
Hautschnitt	
Segment	Gewicht:
2. Schnitt (für Axilla)	
Loki	Freihand
	Sono
	Stereotaktisch
<b>Histologie:</b>	
Histologischer Typ	
<b>Nachresektion:</b>	
Ebene	
Histologischer Befund	
Resektionsrand	
Sekundäre Ablatio	
Tertiäre Ablatio	
<b>Post-OP:</b>	
Tumorgroße:	
Resektionsrand	
TNM	
Grading	
Nachblutung	
Wundinfektion	
Pneumonie	
Thrombose	
Serom	
Hämatom	
Re-OP wegen Nachblutungen	

**Tabelle 7: Patientinnenerhebungsbogen**

## 6.2 TNM-Klassifikation

Einteilung der TNM-Klassifikation[18]:

### 6.2.1 T-Klassifikation

TX: Primärtumor kann nicht untersucht werden

T0: Kein Anhalt für Primärtumor Carcinoma-in-situ

Tis: Carcinoma in situ

Tis (DCIS):Duktales Carcinoma-in-situ

Tis (LCIS):Lobuläres Carcinoma-in-situ

Tis (Paget): M. Paget der Mamille ohne nachweisbaren Tumor (M. Paget kombiniert mit nachweisbarem Tumor wird entsprechend der Größe des Tumors klassifiziert)

T1: Tumor maximal 2 cm im größten Durchmesser

T1a: größer 0,1 mm bis maximal 0,5 mm im größten Durchmesser

T1b: größer 0,5 mm 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 Befall der Thoraxwand oder der Haut, wie beschrieben

T4a–T4d

T4a: Befall der Thoraxwand (Rippen, Interkostalmuskulatur, vorderer Serratusmuskel, jedoch nicht die Pektoralismuskulatur)

T4b: Ödem (einschließlich „peau d’orange“), Ulzeration der Haut oder Satellitenmetastasen der Haut

T4c: Vorliegen von T4a und T4b

T4d: Inflammatorisches Karzinom

### 6.2.2 N-Klassifikation

NX: regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden

N0: keine regionären Lymphknotenmetastasen

N1: Metastase(n) in beweglichen ipsilateralen axillären Lymphknoten der Level I und II

N2: Metastase(n) in ipsilateralen axillären Lymphknoten der Level I und II, untereinander

oder an anderen Strukturen fixiert oder in klinisch erkennbaren ipsilateralen Lymphknoten entlang der Arteria mammaria interna in Abwesenheit klinisch erkennbarer axillärer Lymphknotenmetastasen

N2a: Metastase(n) in ipsilateralen axillären Lymphknoten, untereinander oder an andere Strukturen fixiert

N2b: Metastase(n) in klinisch erkennbaren ipsilateralen Lymphknoten entlang der Arteria mammaria interna in Abwesenheit klinisch erkennbarer axillärer Lymphknotenmetastasen

N3: Metastase(n) in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten (Level III) mit oder ohne Beteiligung der axillären Lymphknoten des Level I und II oder in klinisch erkennbaren ipsilateralen Lymphknoten entlang der Arteria mammaria interna in Anwesenheit axillärer Lymphknotenmetastasen des Level I und II oder Metastase(n) in ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten mit oder ohne Beteiligung der axillären Lymphknoten oder der Lymphknoten entlang der Arteria mammaria interna

N3a: Metastase(n) in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten

N3b: Metastase(n) in ipsilateralen Lymphknoten entlang der Arteria mammaria

interna in Anwesenheit axillärer Lymphknotenmetastasen

N3c: Metastase(n) in ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten

### **6.2.3 M-Klassifikation**

M0: keine Fernmetastasen

M1: Fernmetastasen

## **6.3 BIRADS-Klassifikation**

Einteilung nach der BIRADS-Klassifikation[19]:

BIRADS 0: Bildgebung unvollständig

BIRADS 1: negativer Befund

BIRADS 2: benigner Befund

BIRADS 3: wahrscheinlich benigner Befund

BIRADS 4: suspekter Veränderung

BIRADS 5: mit hoher Wahrscheinlichkeit maligner Befund

BIRADS 6: histologisch gesicherte Malignität

# Literatur

- [1] Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) (2009)
- [2] Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) (2012): Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. W. Zuckschwerdt Verlag GmbH, München
- [3] Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) (2008): Stufe-S3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland. W. Zuckschwerdt Verlag GmbH
- [4] Yager J.D., Davidson N.E. (2006): Estrogen Carcinogenesis in Breast Cancer. *N Engl J Med*; 354: 270-82
- [5] Yoo K.Y., Tajima K., Kuroishi T., Hirose K., Yoshida M., Miura S., Murai H. ( 1992): Independent protective effect of lactation against breast cancer: a case-control study in Japan. *Am J Epidemiol*; 135: 726-33
- [6] Kahlenborn C., Modugno F., Potter D.M., Severs W.B. ( 2006): Oral contraceptive use as a risk factor for premenopausal breast cancer: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc*; 81(10): 1290-302
- [7] Hulka B.S., Stark A.T. (1995): Breast cancer: cause and prevention. *Lancet*; 346(8979): 883- 887
- [8] Antoniou A., Paroah P.D., Narod S., Risch H.A., Eyfjord J.E., Hopper J.L., Loman N., Olsson H., Johannsson O., Borg A., Pasini B., Radice P., Manoukian S., Eccles D.M., Tang N., Olah E., Anton-Culver H., Warner E., Lubinski J., Gronwald J., Gorski B., Tulinius H., Thorlacius S., Eerola H., Nevanlinna H., Syrjäkoski K., Kallioniemi O.P., Thompson D., Evans C., Peto J., Lalloo F., Evans D.G., Easton D.F. (2003): Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet*; 72: 1117-1130

- [9] do Carmo Franca-Botelho A., Ferreira M.C., Franca J.L., Franca E.L., Honorio-Franca A.C. (2012): Breastfeeding and its relationship with reduction of breast cancer: a review. *Asian Pacific J Cancer Prev*; Vol 13 (11): 5327-5332
- [10] Bombonati A., Sgroi D.C. (2011): The molecular pathology of breast cancer progression. *J Pathol*; 223 (2): 307-17
- [11] Beschluss des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen, am 15. Dezember 2003, *Bundesanzeiger* Nr. 1 (S. 2) vom 3. Januar 2004
- [12] Janni W., Gerber B., Sommer H., Untch M., Krause A., Dian D., Runnebaum I., Rack B., Friese K. (2005): Zertifizierte medizinische Fortbildung: Therapie des primären, invasiven Mammakarzinoms. *Dtsch Ärztebl* 102, S. A-2795 / B-2360 / C-2226
- [13] Schwartz G.F., Veronesi U., Clough K.B., Dixon J.M., Fentiman I.S., Heywang-Köbrunner S.H., Holland R., Hughes K.S., Mansel R.E., Margolese R., Mendelson E.B., Olivotto I.A., Palazzo J.P., Solin L.J., Consensus Conference Committee (2006): Consensus conference on breast conservation, *J Am Coll Surg*, Volume 203 (2), Pages 198–207
- [14] Fisher B., Anderson S., Bryant J., Margolese R.G., Deutsch M., Fisher E.R., Jeong J.H., Wolmark N. (2002): Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med*; 347(16): 1233-41
- [15] Renton S. C., Gazet J.C., Ford H.T., Corbishley C., Sutcliffe R. (1996): The importance of the resection margin in conservative surgery for breast cancer. *Eur J Surg Oncol*; 22 (1):17-22
- [16] Morrow M., Harris J.R., Schnitt S.J. (1995): Local control following breast-conserving surgery for invasive cancer: results of clinical trials. *J Natl Cancer Inst*; 87 (22): 1669-1673.
- [17] Waljee J.F., Hu E.S., Newman L.A., Alderman A.K. (2008): Predictors of re-excision among women undergoing breast-conserving surgery for cancer. *Ann Surg Oncol*; 15(5): 1297-1303



- [18] Wittekind C., Mexer HJ.(Hrsg): UICC (2010) TNM Klassifikation maligner Tumoren, 7. Auflage, Wiley-VCH Verlag, Weinheim, S.169-179
- [19] American College of Radiology 1998, 2003 and 2006
- [20] Tartter P.I., Kaplan J., Bleiweiss I., Gajdos C., Kong A., Ahmed S., Zapetti D. (1999): Lumpectomy margins, reexcision, and local recurrence of breast cancer. Department of Surgery, Mount Sinai Medical Center, New York, USA
- [21] Chang E.I., Peled A.W., Foster R.D., Lin C., Zeidler K.R., Ewing C.A., Alvarado M., Hwang E.S., Esserman L.J. (2012): Evaluation the Feasibility fo Extend Partial Mastectomy and Immediate Reduction Mammoplasty Reconstruction as an Alternative to Mastectomy, *Ann Surg*; 255: 1151-1157
- [22] Olsen M.A., Lefta M., Dietz J.R., Brandt K.E., Aft R., Metthew R., Mayfield J., Fraser V.J. (2008): Risk Factors for Surgical Site Infection after Major Breast Operation, *J Am Coll Surg*, Vol. 207 (3): 326-335
- [23] Hall J.C. (2000).: Antibiotic prophylaxis for patients undergoing breast surgery. *JHI*; 46: 165-170
- [24] Bani M.R., Lux M.P., Heusinger K., Wenkel E., Magener A., Schulz-Wendtland R., Beckmann M.W., Fasching P.A. (2009): Factors correlating with reexcision after breast-conserving therapy. *Eur J Surg Oncol*; 35(1): 32-7
- [25] Reedijk M., Hodgson N., Gohla G., Boylan C., Goldsmith C.H., Foster G., Cornacchi S.D., McCready D., Lovrics P.J. ( 2012): A prospective study of tumor and technical factors associated with positive margins in breast-conservation therapy for nonpalpable malignancy. *Am J Surg*; 204: 264-268
- [26] Kim S.H., Cornacchi S.D., Heller B., Farrokhyar F., Babra M., Lovrics P.J. (2013): An evaluation of intraoperative digital specimen mammography versus conventional specimen radiography for the excision of nonpalpable breast leisons. *Am J Surg*; 205(6): 703-10
- [27] C. Banz-Jansen C., Heinrichs A., Hedderich M., Waldmann A., Wedel B., Mebes I., Diedrich K., Rody A., Fischer D. (2012): Are there changes in characteristics and

therapy of young patients with early-onset breast cancer in Germany over the last decade?. *Arch Gynecol Obstet*; 288: 379-383

- [28] Hu H., Liu Y.H., Xu L., Zhao J.X., Duan X.N., Ye J.M., Li T., Zhang H., Zhang S., Xiong Y. ( 2013): Clinicopathological classification and individualized treatment of breast cancer. *Chin Med J*; 126 (20): 3921-3925
- [29] Uehiro N., Horii R, Iwase T., Tanabe M., Sakai T., Morizono H., Kimura K., Iijima K., Miyagi Y., Nishimura S., Makita M., Ito Y., Akiyama F. (2013): Validation study of the UICC TNM classification of malignant tumors, seventh edition, in breast cancer. Breast Oncology Center, Cancer Institute Hospital, Tokyo, Japan
- [30] Cellini C., Hollenbeck S.T., Christos P., Martins D., Carson J., Kemper S., Lavigne E., Chan E., Simmons R. (2003): Factors associated with residual breast cancer after re-excision for close or positiv margins, *Ann Surg Oncol*; 11(10): 915-920
- [31] Magenthaler J.A., Gao F., Klimberg V.S. (2010 ): Margin Index: A New Method for Prediction of Residual Disease After Breast-Conserving Surgery. *Ann. Surg. Oncol*; 17(10): 2696-701
- [32] Swanson G.P., Rynearson K., Symmonds R. (2002): Significance of Margins of Excision on Breast Cancer Recurrence. *Am J Clin Oncol (CCT)*; 25(5): 438-441
- [33] Skripenova S., Layfield L.J. (2010).: Initial margin status for invasive ductal carcinoma of the breast and subsequent identification of carcinoma in reexcision specimens. *Arch Pathol Lab Med*; 134(1): 109-14
- [34] Cao D., Lin C., Woo S.H., Vang R., Tsangaris T.N., Argani P. (2005).: Seperate cavity margin sampling at the time of initial breast lumpectomy significantly reduces the need for reexcision. *Am J Surg Pathol*; 29(12):1625-1632
- [35] Chagpar A., Yen T., Sahin A., Hunt K.K., Whitman G.J., Ames F.C., Ross M.I., Meric-Bernstam F., Babiera G.V., Singletary S.E., Kuerer H.M. (2003): Intraoperative margin assessment reduces reexcision rates in patients with ductal carcinoma in situ treated with breast-conserving surgery. Fourth Annual Meeting fo the American Society of Breast Surgeons, Atlanta, Georgia

- [36] Smitt M.C., Nowels K., Carlson R.W., Jeffrey S.S. (2002): Predictors of reexcision findings and recurrence after breast conservation. ASTRO Annual Meeting, New Orleans, and San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio
- [37] Wazer D.E., Schmidt-Ullrich R.K., Ruthazer R., DiPetrillo T., Boyle T., Kanski J., Safaii H. (1999): The influence of age and extensive intraductal component histology upon breast lumpectomy margin assessment as a predictor of residual tumor. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys*; 45: 885-891
- [38] Jacquemier J., Seradour B., Hassoun J., Piana L. (1985): Special morphologic features of invasive carcinomas in women under 40 years of age. *Breast Dis*, 1: 119-122
- [39] Zavagno G., Goldin E., Mencarelli R., Capitanio G., Del Bianco P., Marconato R., Mocellin S., Marconato G., Belardinelli V., Marcon F., Nitti D. (2008): Role of resection margins in patients treated with breast conservation surgery. *American Cancer Society*, 112: 1923-31
- [40] Hazrah P., Dhir M., Gupta S.D., Deo V., Parshad R. (2009): Prognostic significance of location of the primary tumor in operable breast cancers. *Indian J Cancer*; 46 (2)
- [41] Zucali R., Mariani L., Marubini E., Kenda R., Lozza L., Rilke F., Veronesi U. (1998): Early Breast Cancer: Evaluation of the Prognostic Role of the Site of the Primary Tumor. *J Clin Oncol* 16:1363-1366
- [42] Gaffney D.K., Tsodikov A., Wiggins C.L. (2003): Diminished survival in patients with inner versus outer quadrant breast cancers. *J Clin Oncol*; 21: 467-472
- [43] Gwin J.L., Eisenberg B.L., Hoffmann J.P., Ottery F.D., Boraas M., Solin L.J. (1993): Incidence of Gross and Microscopic Carcinoma in Specimens from Patients with Breast Cancer After Re-Excision Lumpectomy. *Ann Surg*; 218 (6): 729-734

## 7 Selbstständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, Nina Müller, die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Mittel und Quellen angefertigt zu haben. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorliegenden Dissertation stehen und dass die vorliegende Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form veröffentlicht oder in einem anderen Prüfungsverfahren vorgelegt wurde.

Bremen, den 11.11.2015

Nina Müller

## 8 Danksagung

Hiermit danke ich meinem Doktorvater Prof. Dr. med. F. Hilpert für die Überlassung des Promotionsthemas und für seine Unterstützung während der Durchführung und Erstellung dieser Dissertation.

Ich danke ebenfalls Andrea Voß-Werner, die ihr Büro mit mir geteilt und mir in vielen Stunden von Aktenrecherche und -katalogisierung geduldig und hilfsbereit beigestanden hat.

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern und meiner Schwester für die kritische Korrektur meiner Arbeit und die Unterstützung während meines gesamten Studiums, ohne sie wäre die Verwirklichung meiner Zukunftsträume nicht möglich gewesen.

Meinem Verlobten, Arne Hendel, danke ich von ganzen Herzen, dass er mir jeden Tag zur Seite gestanden und alles Erdenkliche getan hat, um mir zu helfen und mich zu ermutigen.

## Lebenslauf

### Persönliche Daten:

---

Vor- und Zuname:	Nina Müller	Geburtstag:	20.03.1988
Adresse:	Klattenweg 19 28213 Bremen	Geburtsort:	Bremerhaven
Telefon:	0151 59992799	Familienstand:	ledig, keine Kinder
E-Mail:	nina-88mueller@web.de	Nationalität:	deutsch

### Schulbildung:

---

2004-2007	Lloyd Gymnasium Bremerhaven (Sek II) <i>Abschluss: Abitur</i>
1998-2004	Wilhelm-Raabe-Schule Bremerhaven (Sek I)
1994-1998	Veernschule Bremerhaven (Grundschule)

### Hochschulbildung:

---

08/2012-07/2013	Ableistung des praktischen Jahres <i>Wahlfach: Urologie, UKSH</i>
seit 01/11	Beginn der Promotionsarbeit in der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe des UKSH Campus Kiel mit dem Thema: <i>„Evaluation von Prädiktoren für positive Nachresektionen bei primär brusterhaltend geplanter Operationen invasiver und präinvasiver Mammabefunde“</i>
08/2009	Physikum
seit 10/2007	Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, Studium der Medizin

### Praktische Tätigkeiten:

---

01/2015- bis heute	Klinik für Innere Medizin im Klinikum- Bremen-Ost <i>Tätigkeit als Assistenzärztin</i>
10/2009-07/2012	Schlafzentrum Kiel am St. Elisabeth Krankenhaus <i>Tätigkeit als Nachtwache</i>
2011	Christian-Medical-College, Vellore, Indien <i>Famulatur in der chirurgischen Abteilung</i>
2010	Praxis von Dr. med. A. Haider, Facharzt für Urologie und Andrologie, Bremerhaven <i>Praxisfamulatur</i>
2009	Klinikum Bremerhaven Reinkenheide <i>Famulatur in der Inneren Medizin, Gastroenterologie Famulatur in der Anästhesie</i>

Bremen, den 07.09.2015