

Aus dem Institut für Pathologie
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. Roland Moll
Des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

**Der Resektionskantenstatus invasiver Mammakarzinome und seine
Einflussfaktoren**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten
Humanmedizin dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

Yasmin Adam aus München

Marburg, 2011

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
am: 11.10.2011

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Hr. Prof. Dr. Rothmund

Referent: Hr. Prof. Dr. Barth

1. Korreferent: Fr. Prof. Dr. Albert

1	Einleitung.....	7
1.1	<i>Epidemiologie.....</i>	7
1.2	<i>Risikofaktoren</i>	7
1.3	<i>Diagnostik</i>	8
1.4	<i>Operative Therapie</i>	10
1.5	<i>Histopathologische Aufarbeitung</i>	11
1.6	<i>Adjuvante Therapie.....</i>	13
1.7	<i>Prognosefaktoren.....</i>	13
1.8	<i>Prädiktive Faktoren.....</i>	14
1.9	<i>Rezidive</i>	14
1.10	<i>Fragestellung.....</i>	15
2	Material und Methoden.....	16
2.1	<i>Das Patientenkollektiv</i>	16
2.1.1	<i>Einschlusskriterien.....</i>	16
2.1.2	<i>Ausschlusskriterien.....</i>	16
2.1.3	<i>Alter der Patientinnen</i>	17
2.1.4	<i>Seite der Operation</i>	17
2.2	<i>Studiendesign.....</i>	17
2.3	<i>Studienparameter</i>	17
2.4	<i>Datenerfassung.....</i>	18
2.5	<i>Statistische Beratung</i>	19
2.6	<i>Statistische Analysen</i>	19
2.6.1	<i>Der Chi-Quadrat-Test nach Pearson.....</i>	20
2.6.2	<i>Die binär logistische Regression</i>	20
2.6.3	<i>Test auf Normalverteilung der metrisch skalierten Variablen</i>	21
3	Ergebnisse.....	22
3.1	<i>Basisparameter</i>	22
3.2	<i>Häufigkeit der Notwendigkeit einer zweizeitigen Operation</i>	24

3.3	<i>Art des unzureichend resezierten Karzinoms in den Resektionskanten welches jeweils zu einer zweizeitigen Operation führte</i>	25
3.4	<i>Zweizeitige Operation vs. metrisch skalierte Variablen</i>	25
3.4.1	Altersverteilung zum Diagnosezeitpunkt	25
3.4.2	Ausdehnung des tumorsuspekten Areal in der Mammographie	27
3.4.3	Ausdehnung des tumorsuspekten Areal in der Ultraschalldiagnostik	30
3.4.4	Makroskopische Abmessungen des Exzidats	33
3.5	<i>Zweizeitige Operation vs. nominal und ordinal skalierte Variablen</i>	38
3.5.1	Tumorentität	38
3.5.2	Seite der von Karzinom befallenen Brust	40
3.5.3	Histopathologisches Grading	42
3.5.4	Histopathologisches Tumorstadium (pT-Stadium)	44
3.5.5	Histopathologischer Lymphknotenstatus (pN-Stadium)	46
3.5.6	Fernmetastasenstatus (M-Stadium)	47
3.5.7	Lymphangiosis carcinomatosa	49
3.5.8	Hämangiosis carcinomatosa	50
3.5.9	Östrogenrezeptor	51
3.5.10	Progesteronrezeptor	52
3.5.11	HER2-Rezeptor	53
3.5.12	Operative Therapie, BET oder Mastektomie	54
3.5.13	Multifokalität	55
3.5.14	In situ Karzinom-Komponente	57
3.6	<i>Binär logistische Regression</i>	58
4	Diskussion	61
4.1	<i>Aktueller Stand der Literatur</i>	61
4.2	<i>Zusammenfassung der Ergebnisse</i>	64
4.3	<i>Vergleich der vorliegenden Daten mit dem Stand der aktuellen Literatur</i>	65
4.3.1	Zusammenhang zwischen der Tumorgröße und dem Resektionsstatus	65
4.3.2	Zusammenhang zwischen Lymphknotenstatus und dem Resektionsstatus	65
4.3.3	Zusammenhang zwischen DCIS im Exzidat und dem Resektionsstatus	65
4.3.4	Zusammenhang zwischen der Operationstechnik und dem Resektionsstatus	66
4.3.5	Zusammenhang zwischen der Tumorentität und dem Resektionsstatus	66
4.3.6	Zusammenhang zwischen dem Alter zum Diagnosezeitpunkt und dem Resektionsstatus	67

4.3.7	Zusammenhang zwischen Lymphangiosis carcinomatosa und dem Resektionsstatus.....	67
4.3.8	Zusammenhang zwischen dem Rezeptorstatus und dem Resektionsstatus.....	68
4.3.9	Zusammenhang zwischen Multifokalität und dem Resektionsstatus	68
4.3.10	Zusammenhang zwischen histopathologischen Grading und dem Resektionsstatus.....	69
4.4	<i>Zusätzliche Charakteristika die andere Autoren untersuchten</i>	<i>69</i>
4.5	<i>Schlussfolgerungen</i>	<i>71</i>
4.6	<i>Zusammenfassung</i>	<i>75</i>
4.6.1	Fragestellung.....	75
4.6.2	Patientinnen und Methoden.....	75
4.6.3	Ergebnisse	75
4.6.4	Schlussfolgerung.....	75
4.7	<i>Conclusion</i>	<i>77</i>
4.7.1	Background.....	77
4.7.2	Methods	77
4.7.3	Results	77
4.7.4	Conclusion	77
5	Tabellarischer Anhang	79
5.1	<i>Klassifikation der dukatalen präinvasiven Tumoren</i>	<i>79</i>
5.2	<i>Einteilung der TumorgroÙe gemäß der TNM-Klassifikation.....</i>	<i>80</i>
5.3	<i>Einteilung des Lymphknotenstatus gemäß der TNM-Klassifikation.....</i>	<i>81</i>
5.4	<i>Einteilung des Tumorstadiums gemäß der TNM-Klassifikation</i>	<i>82</i>
5.5	<i>Differenzierungsgrad des Tumorgewebes (Grading)</i>	<i>82</i>
5.6	<i>Steroidhormonrezeptoren, Immunreaktiver Score (IRS)</i>	<i>82</i>
5.7	<i>Resektionskantenstatus</i>	<i>82</i>
6	Abbildungsverzeichnis	83
7	Tabellenverzeichnis.....	85
8	Literaturverzeichnis	88
9	Anhang	97

9.1	<i>Verzeichnis der akademischen Lehrer</i>	97
9.2	<i>Danksagung</i>	97

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie

In Deutschland erkranken derzeit jährlich über 57.000 Frauen an Brustkrebs. Brustkrebs ist in Deutschland wie auch weltweit die häufigste Krebserkrankung bei Frauen. Generell steigt die Brustkrebsinzidenz in Deutschland seit 1980 stetig an, während die Mortalität aufgrund immer weiter verbesserter Diagnostik und Therapie seit Mitte der 1990er Jahre sinkt (32). Die häufigste Hauptdiagnose (159.000) bei Frauen im Jahr 2006, die zu einer stationären Behandlung führte, waren bösartige Neubildungen der Brustdrüse. Die durchschnittliche Verweildauer betrug 7,2 Tage (77). Das sogenannte Lebenszeitrisko an Brustkrebs zu erkranken, beträgt für Frauen 9,2%. Demnach erkrankt jede elfte Frau im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs. Männer erkranken etwa 50- bis 100-mal seltener als Frauen.

Brustkrebs ist bei Frauen für 18% der gesamten Krebssterblichkeit verantwortlich und liegt damit beim weiblichen Geschlecht auf Platz eins der Krebstodesursachenstatistik. Im Jahr 2002 verstarben 17.780 Frauen in Deutschland an Brustkrebs (67). Lediglich Tod durch Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems waren häufiger.

Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten für Brustkrebspatientinnen betragen derzeit über alle Stadien ca. 81% (32). Diese Zahlen machen deutlich welchen Stellenwert die Optimierung von Früherkennungsmaßnahmen, der operativen Primärtherapie und der adjuvanten Therapie von Brustkrebs für unser Gesundheitssystem hat. 2002 wurde vom deutschen Bundestag der Beschluss verabschiedet ein Mammographie-Screening-Programm nach europäischen Leitlinien einzurichten. Wie in Studien belegt werden konnte, kann hierdurch eine Senkung der Mortalität durch Brustkrebs herbeigeführt werden (33, 36, 60, 86).

1.2 Risikofaktoren

Zahlreiche Studien haben in den letzten Jahren versucht sichere Risikofaktoren für die Entstehung von Brustkrebs zu identifizieren. Eine kausale Ursache für die Entstehung von Brustkrebs ist dabei bis heute nicht gefunden worden, jedoch konnten sowohl endogene als auch exogene Risikofaktoren identifiziert werden.

5-10% aller an Brustkrebs Erkrankten sind Träger einer Mutation im Tumor-Supressor-Gen BRCA1 oder BRCA2. Individuen die eine der beiden Mutationen tragen haben ein 40-80% Risiko an Brustkrebs zu erkranken. Somit ist diese Mutation eine der stärksten bis jetzt bekannten Risikofaktoren für die Entstehung von Brustkrebs (24). Weitere endogene Faktoren wie Alter über 50 Jahre, Brustkrebserkrankung bei Verwandten ersten Grades, ein Alter von über 30 Jahren zum Zeitpunkt der ersten Entbindung sowie Nulliparität gelten als sicher assoziiert mit einem erhöhten Risiko an Brustkrebs zu erkranken (2, 42). Ein Hinweis darauf das der Plasmaöstrogenspiegel eine Rolle bei der Entstehung von Brustkrebs spielen, geben epidemiologisch gesicherte Risikofaktoren wie Menarche vor dem zwölften Lebensjahr, Eintritt der Menopause nach dem 55. Lebensjahr und durchgeführte Hormon-Ersatz-Therapie (2). Die Plasma Östrogen- und Androgenspiegel sind Gegenstand aktueller Forschung (69).

1.3 Diagnostik

Frauen die, aufgrund von Auffälligkeiten an ihrer Brust im Sinne von Schmerzen und/oder tastbaren Knoten, Hautveränderungen, Formveränderungen oder Sekretabgang aus der Brustwarze einen Arzt aufsuchen, sollten der Tripledagnostik zugeführt werden.

Diese Basisabklärung bei einem suspekten tastbaren Befund besteht in einer dreigleisigen Diagnostik. Diese beinhaltet eine Anamnese mit klinischer Untersuchung, eine Standardmammografie in zwei Ebenen und eine histologische Sicherung. Hierbei wird eine Sensitivität von 100% erreicht, d. h. alle Patientinnen die tatsächlich einen malignen Prozess haben, werden erkannt (41). Identisch ist das Vorgehen bei im Brustkrebs-Screening entdeckten tumorsuspekten Arealen.

Neben der Mammografie stehen der Senologie ergänzend oder alternativ noch weitere apparative Untersuchungsmethoden zur Verfügung. Hierzu gehört zum einen die Mammasonographie, ein stark an Bedeutung zunehmendes Diagnostikverfahren. Die Brust ist der Ultraschalluntersuchung leicht zugänglich und es entsteht keine Strahlenbelastung. Sie eignet sich gut für die Abklärung von palpablen Knoten, unklarer mammographischer Befunde und zur Überprüfung von radiologisch zu dichtem Gewebe. Da die Sensitivität für das Auffinden von

Brustkrebs mit dem Ultraschall mit 90% zwar höher liegt als die der Mammographie (87%), jedoch nicht die Möglichkeit der Beurteilung von gruppiertem Mikrokalk besteht, muss die Mammasonographie daher mit anderen Methoden kombiniert werden (6). Die besten Resultate werden bei einem kombinierten Gebrauch von Mammographie und Mammasonographie erreicht (18). Gegenstand aktueller Forschung ist der Einsatz der Magnetresonanztomographie (MRT) in der Diagnostik von Mammakarzinomen. Die Stärken der kontrastmittelunterstützten MRT liegen aufgrund der höheren Detailauflösung im Vergleich zur Mammographie oder Sonografie speziell im Auffinden von kleinen Läsionen in sehr dichten oder voroperierten Brüsten.

Die Sensitivität der MRT ist von allen Verfahren die höchste (5, 7, 45). Unübertroffen ist die MRT auch bei der Einschätzung des genauen Ausmaßes einer Läsion und in der zusätzlichen Detektierung von multiplen Läsionen die mit der Mammographie oder Mammasonographie nicht erfasst werden konnten (15). Insbesondere bei Patientinnen mit Brustimplantaten oder mit Zustand nach Strahlentherapie (8, 37) ist die MRT einsetzbar. Aufgrund der zur Mammographie und Mammasonographie vergleichsweise noch selten eingesetzten MRT als primäre Untersuchungsmethode besteht bei den Untersuchern weniger Expertise hierfür, woraus sich eine geringere Spezifität der MRT ergibt (45). Heutzutage wird sie noch kaum routinemäßig eingesetzt, sondern vielmehr ergänzend zur weiteren Abklärung unklarer mammo- und/oder sonographischer Befunde verwendet (82).

Der Vollständigkeit halber sollen an dieser Stelle die nicht routinemäßig eingesetzten, apparativen diagnostischen Techniken der Positronenemissionstomografie (PET) und der Szintigrafie erwähnt werden.

Nach den ersten beiden Schritten der Tripeldiagnostik wird eine Objektivierung des Befundes angestrebt. Eine definitive Diagnose für Brustkrebs ist erst nach einer histologischen Sicherung zu stellen. Je nach Morphologie und Lage des bei der Tastuntersuchung und/oder in den bildgebenden Verfahren festgestellten Befundes wird die passende Biopsietechnik gewählt. Es wird angestrebt die Rate an offenen Biopsien möglichst gering zu halten. An Biopsietechniken stehen, mit

bildgebenden Verfahren unterstützt, zum einen die Feinnadelaspiration (FNA) oder die Stanzbiopsie (CNB) bzw. die Vakuumbiopsie zur Verfügung.

Um die Diagnostik abzuschließen, sollte bereits prätherapeutisch zur Einschätzung der Tumorausdehnung im Organismus ein Staging erfolgen. Dieses dient zur Einschätzung der Prognose und zur weiteren Therapieplanung. Als Einzeluntersuchungen werden in den S3-Leitlinien eine Mammografie der Gegenseite, eine Röntgen-Thorax-Untersuchung, eine Leber-sonografie, eine Skelettzintigrafie und eine Blutbild-Untersuchung empfohlen (14).

1.4 Operative Therapie

Die operative Entfernung der Tumormasse ist obligater Bestandteil der Therapie des Mammakarzinoms. Unabhängig von den vorausgegangenen oder sich anschließenden Therapiekonzepten ist das Ziel der Operation die komplette Entfernung des Tumors *in sano*.

Bei dem heute sehr breiten Spektrum von Therapiemöglichkeiten ist hervorzuheben dass die Grundlage für die operative Therapie des Mammakarzinoms bereits im vorletzten Jahrhundert geschaffen wurde. 1882 entwickelte Halsted ein radikales Mastektomieverfahren bei dem neben der Mamma auch die Musculi pectoralis major et minor sowie axilläre Lymphknoten entfernt wurden. Dieses Verfahren wurde 1898 von der American Surgical Association als Goldstandard für die Therapie des Mammakarzinoms etabliert und sollte für viele Jahre die Therapie der Wahl bleiben. Erst mit dem Wissen, dass nicht die lokale Ausbreitung des Tumors sondern die frühe systemische Absiedelung von Tumorzellen durch Lymph- und Blutbahnen in brustferne Organe das Überleben der Patienten entscheidend beeinflusst, wurde dieses Verfahren überdacht. Als Vorreiter der brusterhaltenden chirurgischen Therapie gilt Hirsch der 1927 erste Ergebnisse über die Kombination von brusterhaltender Therapie mit einer anschließenden Bestrahlung veröffentlichte (38). Erst Anfang der siebziger Jahre wurden feste Verfahren der brusterhaltenden Therapie (BET) mit obligater Bestrahlung etabliert. Die Gleichwertigkeit einer BET in Kombination mit einer Radiatio konnte im Vergleich zur radikalen Mastektomie in mehreren randomisierten Studien von Veronesi et al (85) und Fisher et al (25, 27-29) ab Mitte der achtziger Jahre belegt werden. Nach einem jahrelangem

Absinken der Mastektomieraten liegt der Anteil von Patienten die mit einem brusterhaltenden Schema therapiert werden mittlerweile bei 75% (81). Standard geworden ist aus kurativen wie auch prognostischen Gründen das zusätzliche chirurgische Entfernen von mindesten 10 Lymphknoten des Levels I und II aus der Axilla oder alternativ des Sentinel-Lymphknotens. Bei Befall dieser Lymphknoten sollte auch die Ausräumung von Level III durchgeführt werden. Bei der Therapie des DCIS ist in der Regel keine Axilladisektion erforderlich (80).

Entscheidend für die sich anschließende histopathologische Aufarbeitung ist die intraoperative topographische Markierung (3 Dimensionen) zur späteren Zuordnung der Exzidatkanten zu den Wundrändern bei etwaigen Nachresektionen (14).

1.5 Histopathologische Aufarbeitung

Im Anschluss an die chirurgische Intervention steht die feingewebliche Aufarbeitung des entnommenen Gewebes. Da die Gruppe der Mammakarzinome all diejenigen malignen Tumoren umfasst, die von den Epithelien des Mammaparenchyms insbesondere von der terminalen duktulolobulären Einheit/Unit (TDLU) ausgehen, setzt sich diese aus einer heterogenen Gruppe morphologischer und histologischer Typen zusammen. Das invasiv duktales Karzinom (IDC) ist mit 40-75% der häufigste histopathologische Tumortyp unter den Mammakarzinomen. In der Häufigkeit folgen das ILC (5-15%), das medulläre (1-7%), das tubuläre (1-2%), das muzinöse (1-2%) und das papilläre Karzinom (1-2%). Eine für die Prognose und Therapie relevante Festlegung auf einen „reinen“ Karzinomtyp kann ab einem Anteil von 90% des jeweils charakteristischen Karzinomtyps erfolgen (80).

Um die unterschiedlichen prognostischen und klinischen Merkmale zu berücksichtigen wurde ein komplexes Klassifikationssystem entwickelt. Dieses beinhaltet Informationen über die Tumorentität des Gewebes sowie dessen Differenzierungsgrad (G) (22). Des weiteren erfolgt eine Eingruppierung in die TNM-Klassifikation (89) welche Aufschluss über die Größe des Primärtumors (T), den simultanen Befall von lokoregionären Lymphknoten (N), sowie das durch die Staginguntersuchungen diagnostizierte Vorhandensein von Fernmetastasen

(M) gibt. Ergänzend zu der TNM-Klassifikation gilt der Nachweis einer peritumoralen Lymphgefäßinvasion (L1) oder Blutgefäßinvasion (V1). Wird die Einteilung durch klinische Untersuchung ermittelt, handelt es sich um ein cTNM Stadium (c = clinical). Von pTNM Stadium sprechen wir wenn die Erkenntnisse durch eine histopathologische Untersuchung entstanden sind (p = pathological). Die pTNM-Klassifikation wird mit der Residualtumor (R) -Klassifikation ergänzt. Der Pathologe definiert damit den Bezug des Tumors zu den definitiven Resektionskanten des Präparates (89). Es gibt keine international einheitliche Definition für einen tumorfreien Rand. Manche Institute sprechen von positiven Kanten bei einem Heranreichen des Tumors bis auf 2 mm, näher als 2 mm oder sogar bis an die tuschegeschwärzte Kante reichend. Die aktuellen S3-Leitlinien 2008 jedoch empfehlen, dass der mikroskopisch gemessene Sicherheitsabstand zwischen Tumor und Resektionsrand 1 mm oder mehr für das invasive Karzinom und 10 mm oder mehr für das intraduktale Karzinom betragen sollte (14).

Desweiteren wird immunhistochemisch das Vorhandensein und die Ausprägung der Steroidhormonrezeptoren (Östrogen- und Progesteronrezeptoren) ermittelt. Üblich ist die Dokumentation der Hormonsensitivität mit dem immunreaktiven Score (IRS) (80). Zusätzlich erfolgt noch die Diagnostik bezüglich der Expression des HER-2-neu Rezeptors am Tumorgewebe. Zum Nachweis einer HER-2-neu-Überexpression sollte die Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH-Test), der Chromogen-in-situ-Hybridisierung (CISH-Test) oder eine immunhistochemische Diagnostik mit dem Hercep-Test® erfolgen (14).

Zuletzt wird noch eine Aussage bezüglich des Vorliegens von Multifokalität beziehungsweise Multizentrität vorgenommen. Multifokalität ist definiert als das Auftreten von mehreren Karzinomherden innerhalb eines Quadranten der Brust. Lokalisieren sich die Herde in unterschiedlichen Quadranten spricht man von Multizentrität. Tumore die Multifokalität aufweisen, werden mit einem „m“ vor der TNM- Klassifikation gekennzeichnet (Vergleiche Anhang).

Neben dem invasiven Karzinom wird auch dokumentiert ob sich zusätzlich eine präinvasive Komponente im Tumorgewebe befindet (siehe Anhang). Dazu gehören das lobuläre Carcinoma in situ (CLIS), das duktales Carcinoma in situ (DCIS) und der Morbus Paget der Mamille. Diese werden als fakultative

Präkanzerosen für invasive Karzinome angesehen (79). Besondere Bedeutung wird dem duktalem Carcinoma in situ beigemessen. Seit Einführung der Mammographie-Screening Programme hat sich der Anteil von DCIS an allen Brusttumoren auf 30% erhöht (23). Wenn diese Läsionen unbehandelt bleiben haben sie ein Risiko von 30 – 50% innerhalb von 10 Jahren in ein invasives Karzinom zu entarten (52). Daraus ergibt sich die Notwendigkeit ein DCIS konsequent zu therapieren

In Zusammenschau der prä-, intra-, sowie postoperativen Diagnostik kann nun eine Eingruppierung des Tumors in ein Krankheitsstadium erfolgen. Aus dem Differenzierungsgrad des Tumorgewebes und dessen Ausbreitung im Körper (TNM-Klassifikation) ergibt sich das UICC-Stadium (Union Internationale Contre le Cancer) der Mammakarzinom-Erkrankung welches sich in vier Gruppen (I-IV) gliedert.

1.6 Adjuvante Therapie

Im Anschluss an die primäre chirurgische Therapie kann mit Hilfe der zuvor erhobenen Tumorcharakteristika eine adjuvante Therapie angeschlossen werden. Ziel der adjuvanten Therapie ist es, Tumorreste oder Mikrometastasierungen in kurativer Intention zu therapieren. Im Wesentlichen basiert die adjuvante Therapie auf drei Säulen. Die Durchführung einer Strahlentherapie, einer systemischen zytotoxischen Therapie und/oder einer endokrinen Therapie erfolgt unter jeweiliger Berücksichtigung der Tumorstadien und Tumorbiologie. Die lokale Tumorkontrolle ist dabei das oberste therapeutische Ziel in der Brustkrebsbehandlung.

1.7 Prognosefaktoren

Die Bestimmung von Prognosefaktoren hat das Ziel, den Krankheitsverlauf für jeden Patienten individuell möglichst genau abzuschätzen. Es gibt zahlreiche tumorbezogene Faktoren die in Studien als einflussnehmend auf die lokoregionäre Rezidivbildung bei Mammakarzinomen identifiziert wurden. Zu prognostischen Faktoren mit gesicherter klinischer Relevanz gehören junges Alter der Patienten zum Diagnosezeitpunkt, negativer Hormonrezeptorstatus, TNM-Status (Größe des Primärtumors, Befall von regionären Lymphknoten, Fernmetastasierung) und die

Tumormorphologie (Tumorentität, Lymph- oder Hämangiosis carcinomatosa, extensive intraduktale Komponente (EIC), Grading, sowie Multifokalität (80)). Desweiteren werden in der Literatur mehr als 100 verschiedene morphologische, zellkinetische, genetische und biochemische Aspekte von Mammakarzinomen diskutiert die jedoch noch keinen Eingang in die routinemäßige Diagnostik gefunden haben (80).

Entscheidend ist auch, dass tumorfreie Resektionskanten von vielen Studien als unabhängiger Prognosefaktor für das Vermeiden eines Lokalrezidivs identifiziert wurden (1, 49, 56, 61, 62, 75, 76, 91). Dies ist von entscheidender Bedeutung da das tumorspezifische Todesrisiko durch ein isoliertes Rezidiv um mehr als zwei Drittel erhöht wird (20).

1.8 Prädiktive Faktoren

Als prädiktiv werden Faktoren bezeichnet, die ein Ansprechen auf eine Therapie vorhersagen. Die einzigen evidenzbasierten prädiktiven Faktoren, die nach heutigem Kenntnisstand zur Erstellung von Therapiekonzepten beim primären Mammakarzinom eingesetzt werden sollten, sind der Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus (endokrine Therapie), Menopausenstatus (ovarielle Ablation) und HER-2/neu-Status (Trastuzumab-Therapie).

Neuere Daten deuten auch darauf hin, dass hormonrezeptorpositive Tumoren chemosensitiver sind, wobei die Relevanz der Progesteronrezeptors zunehmend in Frage gestellt wird (80).

1.9 Rezidive

Die Wiedererkrankung an einem Mammakarzinom in unmittelbarer Nähe des Primärtumors nach brusterhaltender Therapie wird als intramammäres oder Lokalrezidiv bezeichnet. Zweitkarzinome sind dagegen definitionsgemäß Tumore, deren Abstand zum ursprünglichen Herd mehr als 3 cm betragen oder einen anderen histologischen Subtyp aufweisen. Unter einem lokoregionären Rezidiv versteht man das Neu- bzw. Wiederauftreten des Malignoms nach Primärtherapie im Bereich der homolateralen Lymphknoten der Axilla, der Supra-/Infraklavikularregion sowie entlang der Mammaria-interna-Gefäße. Treffen oben

aufgeführte Lokalisationen nicht zu, wird von einem generalisierten Rezidiv oder einer Fernmetastasierung gesprochen.

Faktoren, die in Studien als sicher assoziiert mit einem erhöhten Lokalrezidivrisiko identifiziert wurden, sind der als Gegenstand dieser Arbeit untersuchte Status der Resektionskanten. Desweiteren gelten junges Alter der Patienten zum Diagnosezeitpunkt, negativer Hormonrezeptorstatus, TNM-Status und die Tumormorphologie (Tumorentität, Lymph- oder Hämangiosis carcinomatosa, EIC, Grading, Multifokalität) als gesicherte Prognosefaktoren für das Auftreten eines Lokalrezidivs (80).

1.10 Fragestellung

Die Diagnose Brustkrebs stellt nicht nur durch die unmittelbare Lebensbedrohung eine schwere psychische Belastung für die Betroffenen und ihre Angehörigen dar. Oft hat die Entfernung von Brustgewebe eine Störung des Körperbildes und damit des Selbstbewusstseins und der weiblichen Identität zur Folge. Gerade deshalb ist die suffiziente Tumorexzision zur Gewährleistung des Therapieerfolgs einerseits und ein akzeptables kosmetisches Ergebnis andererseits von größtem Interesse.

Mit dem Wissen, dass die Tumorfreiheit der Resektionskanten ein so entscheidender Faktor für das Vermeiden eines Lokalrezidivs ist, stellt sich nun die Frage, ob bereits vor der primären chirurgischen Therapie tumorspezifische oder epidemiologische Anhaltspunkte vorliegen die für eine erschwerte in sano Resektion sprechen.

Im Vergleich zu der Anzahl an Studien die Einflussfaktoren auf das Entstehen eines Lokalrezidivs untersuchten, haben nur sehr wenige Autoren tumor- und patientenbezogene Charakteristika analysiert die das Risiko für das Vorliegen positiver Resektionskanten nach primärer Operation erhöhen.

Die hier vorliegende Arbeit stellt die Frage, ob es patienten- oder tumorbezogene Charakteristika gibt, die die Planung des operativen Vorgehens insbesondere bezüglich des Resektionsvorgehens- und ausmaßes vorab beeinflussen sollte.

2 Material und Methoden

Im Umgang mit Patientendaten wurden die im Institut für Pathologie der Philipps Universität zu Marburg geltenden Datenschutzrichtlinien zu jeder Zeit befolgt.

2.1 Das Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv in der vorliegenden Arbeit setzt sich aus 227 Patientinnen zusammen, die im Zeitraum von 1. Januar 2006 bis 31. Dezember 2006 aufgrund einer zuvor erfolgten histologischen Sicherung eines erstmalig aufgetretenen invasiv duktales (IDC) oder invasiv lobulären Mammakarzinoms (ILC) im Universitätsklinikum Marburg und Gießen GmbH - Standort Marburg operiert wurden.

Die Patientinnen, die auf der vollständigen Liste (421 Fälle) der Brustoperationen des Jahres 2006 mit einer malignen Kurzdiagnosen erschienen sind, wurden gesichtet und auf Ein- und Ausschlusskriterien hin geprüft.

Insgesamt wurden die Daten von 186 an einem IDC erkrankten und 41 an einem ILC erkrankten Patientinnen, soweit möglich, vollständig erhoben.

2.1.1 Einschlusskriterien

Damit die Homogenität der Studienpopulation gewährleistet werden konnte, wurden folgende Einschlusskriterien definiert.

- weibliches Geschlecht
- keine Altersbegrenzung
- Definitive Diagnose eines ILC oder IDC im abschließenden Pathologiebefund des Tumorexzidats
- Ersterkrankung an einem ILC oder IDC
(als Ersterkrankung gilt das erstmalige Auftreten eines ILC/IDC oder eine zeitgleiche oder zeitlich versetzte Erkrankung der kontralateralen Brust)

2.1.2 Ausschlusskriterien

Traf eines der folgenden Kriterien zu, so konnte der Patient trotz zutreffender Einschlusskriterien nicht mit in die Studienpopulation aufgenommen werden.

- männliches Geschlecht

- Rezidiv eines ILC oder IDC in zuvor erkrankter Brust
- Neoadjuvant erfolgte Chemotherapie
- Voroperationen des Karzinoms in einem externen Haus
- Tumorhistologie die nicht einem ILC oder IDC entsprach

2.1.3 Alter der Patientinnen

In der in dieser Arbeit erstellten Datenbank wurde das Alter in vollendeten Lebensjahren zum Zeitpunkt der Operation dokumentiert.

2.1.4 Seite der Operation

Die Brust aus der das Tumorexizidat gewonnen wurde ist auf dem Befund der Pathologie vermerkt. In dem Fall dass beide Brüste erkrankt waren sind diese als zwei separate Fälle in die Datenerhebung eingegangen.

2.2 Studiendesign

Es handelt sich um eine retrospektiv, monozentrische Kohortenstudie.

2.3 Studienparameter

Alle Daten wurden retrospektiv erhoben und stammen aus den Befunden der Patientinnen die mit dem Krankenhaus-Management-System ORBIS® der Firma Agfa HealthCare elektronisch am Universitätsklinikum Marburg und Gießen GmbH – Standort Marburg gespeichert sind. Alle Studienparameter der Patientinnen wurden mithilfe des Krankenhaus-Management-System ORBIS® der Firma Agfa HealthCare ermittelt und zunächst in eine Datenbank in Microsoft® EXCEL 2000 eingefügt. Folgende Parameter wurden aus den Patientenunterlagen erhoben und gingen in die Studie ein.

- 1) *Alter*
- 2) *Tumorentität*
- 3) *Seite der Operation*
- 4) *Histopathologisches Grading (G)*
- 5) *Pathologisch gesicherter Primärtumor (pT)*
- 6) *Pathologisch gesicherte regionäre Lymphknoten (pN)*

- 7) *Fernmetastasen (M)*
- 8) *Lymphangiosis und Hämangiosis carcinomatosa*
- 9) *Östrogen-, Progesteron-, und Her2-neu Rezeptorstatus*
- 10) *Operationstechnik, Brusterhaltende Therapie (BET) oder Mastektomie*
- 11) *Zweizeitige Operation aufgrund von invasiven oder in situ Anteilen des Karzinoms in den Resektionskanten*
- 12) *Anteile eines duktales Carcinoma in situ (DCIS) am Tumorgewebe*
- 13) *Multifokalität*
- 14) *Länge, Breite und Höhe des Exzidats in Zentimetern, makroskopisch*
- 15) *Länge, Breite und Höhe des tumorsuspekten Areals in der Mammographie in Millimeter*
- 16) *Länge, Breite und Höhe des tumorsuspekten Areals in der Sonographie in Millimetern*
- 17) *Größter Durchmesser des Tumors in Millimetern, makroskopisch*
- 18) *Volumen des Exzidats (errechnet aus der Länge, Höhe und Breite $\times 0,75$)*

2.4 Datenerfassung

Die zu erfassenden Studienparameter wurden aus folgenden Befunden, die im ORBIS®-System des Klinikums gespeichert sind, entnommen.

- Ultraschalluntersuchungsbefund der Senologie
- Mammographieuntersuchungsbefund der Senologie
- Arztbrief der Gynäkologie
- Pathologie-Befund des Gewebes aus der Stanzbiopsie
- Pathologie-Befund des Tumorexzidats
- Pathologie-Befund der entnommenen Lymphknoten

Nach Erhalt eines Doktorandenzugangs zum ORBIS®-System des Klinikums wurden die Befunde zu jeder Patientin mithilfe der Fallnummer und der „Suchfunktion“ des Programms ermittelt. Es wurde das Alter und die Seite der erkrankte Brust dokumentiert. Darauf folgend wurden, soweit vorhanden, die Senologiebefunde gesichtet. Dort sind die Daten zur Größe des Tumors in der

Mammographie und im Ultraschall sowie die Stanztechnik, falls durchgeführt, zu finden. Es ist hierbei jedoch anzumerken, dass viele Patientinnen auswärts mammographiert bzw. biopsiert worden sind.

Im folgenden Schritt sind die Pathologiebefunde des Mammaexzidats aufgerufen worden. Hier sind der größte Durchmesser des Tumors makroskopisch gemessen in Millimetern, das UICC Stadium mit der TNM-Klassifizierung, der R-Status, sowie die genaue Diagnose mit etwaigen Nebenbefunden dokumentiert.

2.5 Statistische Beratung

Die statistische Beratung am Institut für Biometrie und medizinische Epidemiologie der Philipps-Universität zu Marburg ist während der Datenerhebung und Auswertung durch Prof. Dr. Strauch erfolgt. Hier wurde speziell besprochen welche statistischen Methoden anzuwenden sind. Da die zu untersuchende Variable eine dichotome Ausprägung aufweist wurde, nach orientierender Prüfung mit dem χ^2 -Test nach Pearson, eine binär logistische Regressionsanalyse angewendet.

2.6 Statistische Analysen

Nach Sammlung der Daten in einer Tabelle Microsoft® EXCEL 2000 wurden die Daten konvertiert, und die statistische Auswertung mit dem „Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)“ Version 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) für Microsoft® Windows durchgeführt. Alle Grafiken und Tabellen wurden entweder mit SPSS oder in Microsoft® Word erstellt.

Für alle statistischen Tests wurde das Signifikanzniveau auf $p < 0,05$ festgelegt.

Vor Beginn der Auswertung fand eine Plausibilitätskontrolle und gegebenenfalls eine Fehlerkorrektur statt. Für die Prüfung der Normalverteilung der Daten wurde der *Kolmogorov-Smirnov*-Test verwendet. Bei Analyse der Ergebnisse zeigt sich, dass alle Signifikanzen (p) $< 0,05$ sind, also die Stichproben nicht normalverteilt sind.

Beim Vergleich von 2 unabhängigen, nicht normalverteilten Stichproben wurde der *Mann-Whitney-U-Test* und bei mehr als 2 unabhängigen, nicht normalverteilten Stichproben der *H-Test nach Kruskal und Wallis* angewendet.

2.6.1 Der Chi-Quadrat-Test nach Pearson

Für den Vergleich von Häufigkeitsunterschieden zweier Merkmale wurde der χ^2 -Test (sprich: Chi-Quadrat-Test) nach Pearson angewendet. Ausgangspunkt bilden zwei dichotome qualitative Merkmale. Die Häufigkeiten für das Auftreten der vier Merkmalskombinationen in einer Stichprobe vom Umfang n werden tabellarisch in einer Vierfeldertafel zusammengefasst. Im allgemeinen Fall testet man die Hypothesen:

H_0 : Die Rate der Merkmalsausprägung ist in beiden Populationen die gleiche

H_A : Die beiden Populationen unterscheiden sich in den Raten der interessierenden Merkmalsausprägung

2.6.2 Die binär logistische Regression

Die Logistische Regression ist ein Verfahren zur multivariaten Analyse nicht-metrischer abhängiger Variablen. Ausgangsproblem der logistischen Regression ist die statistische Beurteilung des Zusammenhangs zwischen einer nominalskalierten, dichotomen abhängigen Variablen und mindestens einer unabhängigen Variablen (Dependenzmodell). Da wir in dieser Arbeit eine abhängige Variable mit zwei Ausprägungen (*einzeitige / zweizeitige OP*) untersuchen wollen, verwenden wir die binär logistische Regression. Die Einflüsse auf solche Variablen können nicht mit dem Verfahren der linearen Regressionsanalyse untersucht werden, da wesentliche Anwendungsvoraussetzungen (Normalverteilung der Residuen, Varianzhomogenität) nicht gegeben sind. Ferner kann ein lineares Regressionsmodell bei solchen Variablen zu unzulässigen Vorhersagen führen: Wenn man die beiden Ausprägungen der abhängigen Variablen mit 0 und 1 kodiert, kann man zwar die Vorhersage eines linearen Regressionsmodells als Vorhersage der Wahrscheinlichkeit auffassen, dass die abhängige Variable den Wert 1 annimmt, doch kann es dazu kommen, dass Werte außerhalb dieses Bereichs vorhergesagt werden.

Die binär logistische Regression löst dieses Problem durch eine geeignete Transformation der abhängigen Variablen *zweizeitige OP* $P(Y=1)$. Sie geht, bei Kodierung der Alternativkategorie mit 0, von der Idee der Odds aus. Das heißt

dem Verhältnis von (*zweizeitige OP*) $P(Y=1)$ zur Gegenwahrscheinlichkeit (*einzeitige OP*) $1-P(Y=1)$ bzw. $P(Y=0)$.

Bei den Effektkoeffizienten $\exp(b_n)$ bezeichnen Werte <1 einen negativen Einfluss auf die Odds, ein positiver Einfluss ist gegeben, wenn $\exp(b_n) >1$. Zu beachten ist, dass die Effektkoeffizienten multiplikativ wirken: Ein Koeffizient von bspw. 1,4 besagt, dass die Odds jeweils auf das 1,4-fache oder um 40 Prozent *zunehmen*, ein Koeffizient von 0,6, dass sie auf das 0,6-fache, also *um 40 Prozent abnehmen*, wenn die unabhängige Variable um eine Einheit zunimmt.

Der Regressionskoeffizient B gibt Auskunft darüber, ob es einen positiven oder negativen Zusammenhang zwischen den unabhängigen und abhängigen Variablen gibt.

Die zu untersuchenden Einflussvariablen konnten Intervall- oder Kategorialdaten beinhalten. Kategorialvariablen mussten für die Verarbeitung mit SPSS in Indikatorvariablen transformiert werden.

2.6.3 Test auf Normalverteilung der metrisch skalierten Variablen

Bei Analyse der Ergebnisse mithilfe des Kolmogorov-Smirnov-Test zeigt sich, dass alle Signifikanzen (p) $< 0,05$ sind, demzufolge die Stichproben nicht normalverteilt sind. Bei den folgenden Mittelwertvergleichen der vorliegenden Stichproben liegen unabhängige Stichproben vor, d.h., dass die Werte in keinem direkten Zusammenhang stehen.

3 Ergebnisse

3.1 Basisparameter

Die vorliegende Analyse umfasst 227 Datensätze. Zwischen dem 03. Januar 2006 und dem 28. Dezember 2006 konnten wir 227 Patientinnen, die unsere Einschlusskriterien erfüllen identifizieren und deren Daten auswerten.

Die in diese Analyse eingegangenen Basisparameter der Studienpopulation werden in der folgenden Tabelle deskriptiv hinsichtlich Häufigkeit und Verteilung der einzelnen Parameter dargestellt. Prozentuale Angaben in dieser Tabelle beziehen sich stets auf die Gesamtzahl $n = 227$. Liegt den jeweiligen Berechnungen der Prozentangaben eine andere Gesamtzahl n zugrunde, so ist dies explizit vermerkt. Einer Abweichung der Gesamtzahl kann als Ursache nicht durchgeführte Untersuchungen oder fehlende Befunde zugrunde liegen.

Basisparameter	Anzahl n = 227	Prozent (%)
Alter		
Median	63	
Mittelwert	60,65	
Tumorentität		
IDC	186	81,9
ILC	41	18,1
Operationsseite		
Links	131	57,7
Rechts	96	42,3
Histopathologisches Grading		
G1	14	6,2
G2	185	81,5
G3	28	12,3
Tumorstadium		
pTmic	5	2,2
pT1a	9	4,0
pT1b	44	19,4
pT1c	100	44,1
pT2	57	25,1
pT3	9	4,0
pT4	3	1,3
Lymphknotenstatus		
N0	150	66,1
Nmic	7	3,1

Basisparameter	Anzahl n = 227	Prozent (%)
N1a	38	16,7
N2a	15	6,6
N3a	7	3,1
NX	10	4,4
Fernmetastasen		
M0	154	67,8
M1	6	2,6
MX	67	29,5
M0	154	67,8
Lymphangiosis carcinomataosa	n = 115	
L0	90	78,3
L1	25	21,7
Hämangiosis carcinomatosa	n = 113	
V0	110	97,3
V1	3	2,7
Östrogenrezeptor		
Negativ	48	21,1
Positiv	179	78,9
Progesteronrezeptor		
Negativ	68	30
Positiv	159	70
HER2-Rezeptor		
negativ	168	74,7
positiv	57	25,3
Operationstechnik		
BET	189	83,3
Mastektomie	38	16,7
zweizeitige Operation		
nein	183	80,6
ja	44	19,4
Multifokalität		
Unifokal	184	81,1
Multifokal	43	18,9
DCIS im Exidat		
Ja	92	40,5
nein	135	59,5

Tabelle 1: Basisparameter der Studienpopulation, Gesamtzahl n = 227

3.2 Häufigkeit der Notwendigkeit einer zweizeitigen Operation

Annähernd ein Fünftel der Operationsexzidate (44 Exzidate; 19,4%) wiesen nach Abschluss der histopathologischen Aufarbeitung mikroskopisch noch Anteile einer invasiven oder einer in situ Karzinomkomponente in mindestens einer Resektionskante auf, und erfüllten somit die Kriterien zur Durchführung einer zweiten Operation. Diese erfolgt stets mit dem Ziel der vollständigen Entfernung aller invasiven und in situ Karzinomzellen bei den Patientinnen.

Die Gruppe Frauen, die mindestens eine zweite Operation zum Erlangen eines R0 Status benötigt hatte, wird im Folgenden jeweils hinsichtlich aller erhobenen Kriterien mit der Gruppe der Frauen, die sofort ausreichend reseziert waren, verglichen. Der Einfachheit halber wird die erste Gruppe als Gruppenvariable „zweizeitige OP ja“ und die zweite Gruppe als Gruppenvariable „zweizeitige OP nein“ in den Tabellen und Grafiken titliert.

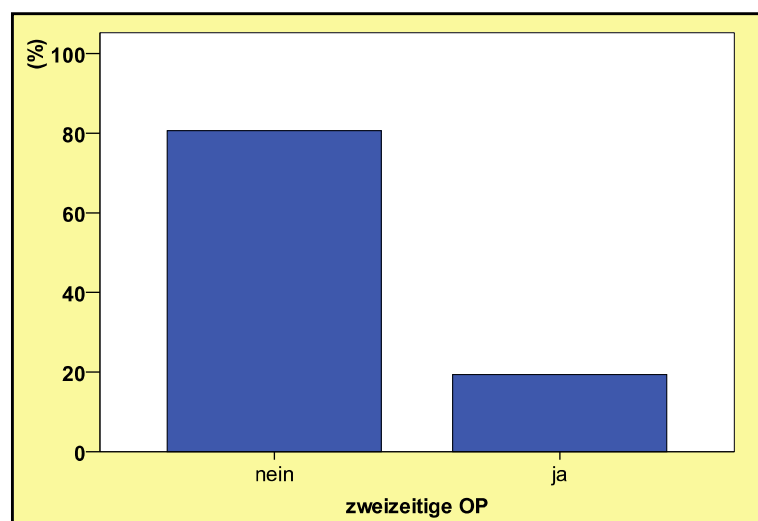


Abbildung 1: Verteilung hinsichtlich des Kriteriums ‚Zweizeitige OP‘, n = 227

	Häufigkeit	Prozent
nein	183	80,6
ja	44	19,4
Gesamt	227	100,0

Tabelle 2: Verteilung hinsichtlich des Kriteriums ‚Zweizeitige OP‘, n = 227

3.3 Art des unzureichend resezierten Karzinoms in den Resektionskanten welches jeweils zu einer zweizeitigen Operation führte

Es zeigt sich, dass mehr als ein Drittel (36,4%, 16 Fälle) der Patientinnen an der Universitätsklinik Marburg aufgrund eines DCIS und nicht aufgrund invasiven Karzinoms in den Resektionskanten erneut einer Operation zugeführt werden musste.

Zellen in R	Häufigkeit	Prozent
invasives CA in R	28	63,6
DCIS in R	16	36,4
Gesamt	44	100,0

Tabelle 3: Häufigkeit des Vorliegens von invasivem oder in situ Karzinom (DCIS) in den Resektionskanten

3.4 Zweizeitige Operation vs. metrisch skalierte Variablen

Die Gruppenvariable *zweizeitige Operation* wird mit allen metrisch skalierten Variablen in Verbindung gebracht. Dazu dienen jeweils ein Boxplot und eine deskriptive Auswertung, sowie der Signifikanztest.

3.4.1 Altersverteilung zum Diagnosezeitpunkt

Das mittlere Alter der Studienpopulation zum Zeitpunkt der Operation betrug 61 Jahre, das mediane Alter 63 Jahre. Die jüngste Patientin war 21, die älteste 92 Jahre alt. Jünger als 30 Jahre und älter als 84 Jahre waren lediglich jeweils 1,8% (3 Frauen) des Studienkollektivs. Am häufigsten trat die Erkrankung mit 33,9% (77 Frauen) in der 7. Lebensdekade auf. In einem Alter zwischen 50 und 75 Jahren befanden sich zwei Drittel der Patientinnen unseres Studienkollektivs (66,1%, 150 Frauen). Die Altersverteilung kann der Abbildung 2 und Tabelle 4 entnommen werden.

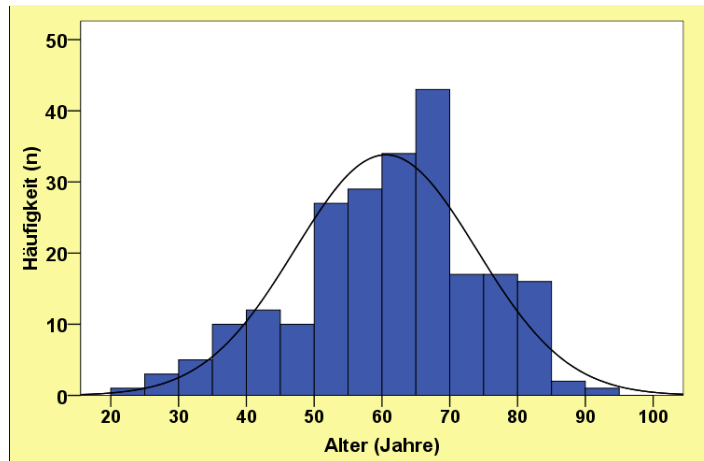


Abbildung 2: Altersverteilung in Jahren zum Diagnosezeitpunkt, n = 227

Alter	Häufigkeit	Prozent	kumulative Prozent
20-24	1	,4	,4
25-29	3	1,3	1,8
30-34	5	2,2	4,0
35-39	10	4,4	8,4
40-44	12	5,3	13,7
45-49	10	4,4	18,1
50-54	27	11,9	30,0
55-59	29	12,8	42,7
60-64	34	15,0	57,7
65-69	43	18,9	76,7
70-74	17	7,5	84,1
75-79	17	7,5	91,6
80-84	16	7,0	98,7
85-89	2	,9	99,6
90-94	1	,4	100,0
Gesamt	227	100,0	
Mittelwert	60,6		
Median	63,0		
Standardabweichung	13,4		
Minimum	21		
Maximum	92		

Tabelle 4: Altersverteilung in Jahren zum Diagnosezeitpunkt, n = 227

Die Patientinnen, die sich aufgrund von mikroskopisch nicht karzinomfreien Resektionskanten einer zweiten Operation unterziehen mussten, sind mit einem mittleren Alter von 56 und einem medianen Alter von 55 Jahren signifikant jünger

als die Frauen, die nach ihrer ersten Operation sogleich karzinomfreie Resektionskanten aufwiesen (62 bzw. 63 Jahre) ($p = 0,015$).

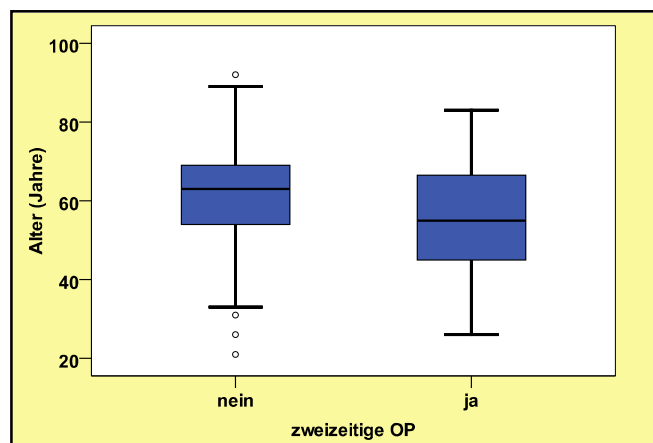


Abbildung 3: Altersverteilung in Jahren in den Gruppen ‚zweizeitige OP nein‘ vs. ‚zweizeitige OP ja‘, $n = 227$

Zweizeitige Operation	Mittelwert (Jahre)	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes	Median (Jahre)	N
Nein	61,7	12,980	0,960	63,00	183
Ja	56,0	14,240	2,147	55,00	44
Insgesamt	60,6	13,390	0,889	63,00	227

Tabelle 5: Altersverteilung in Jahren in den Gruppen ‚zweizeitige OP nein‘ vs. ‚zweizeitige OP ja‘, $n = 227$

3.4.2 Ausdehnung des tumorsuspekten Areal in der Mammographie

Ein zunehmender Anteil der an der Universitätsklinik Marburg operierten Brustkrebspatientinnen, stammt aus dem Mammographie-Screening. Diese Frauen haben dort bereits eine Mammografie erhalten, deren Befunde jedoch nicht für die vorliegende Datenerhebung zur Verfügung standen. Da in den letzten Jahren die Ultraschalltechnik zunehmend an Bedeutung in der Diagnostik der Mammakarzinome gewonnen hat, werden die meisten Patientinnen aufgrund von Strahlenschutz, aber auch aufgrund der hoher Sensitivität und Spezifität des Ultraschalls nicht nochmals einer Mammographie zugeführt. Dies ist der Grund, warum im hier vorliegenden Studienkollektiv für nur 40 Frauen (17,6% des Gesamtkollektivs) ein vollständiger Mammographiebefund vorlag.

3.4.2.1 Größte Ausdehnung (Länge) des tumorsuspekten Areals mammographisch

Die Länge des tumorsuspekten Areals in der Mammografie wird in Millimetern angegeben und beschreibt die größte Ausdehnung, im Folgenden wird von der Länge gesprochen. Angaben zu der gemessenen Länge konnten bei 44 Patientinnen (19,4%) in den Mammographie-Befunden gefunden werden. Im Mittel waren diese Areale 25 mm lang. Es zeigte sich jedoch, dass die Tumoren, die letztlich zu einer zweizeitigen Operation führten im Mittel mit 28 mm etwas größer waren als die Tumore, die einzeitig ausreichend operiert waren. Auch die mediane Länge war mit 27 mm bei der zweizeitig operierten Gruppe größer als bei der Gruppe die nach der ersten Operation tumorfrei operiert war (20 mm). Es handelt sich jedoch nicht um einen signifikanten Unterschied ($p = 0,27$).

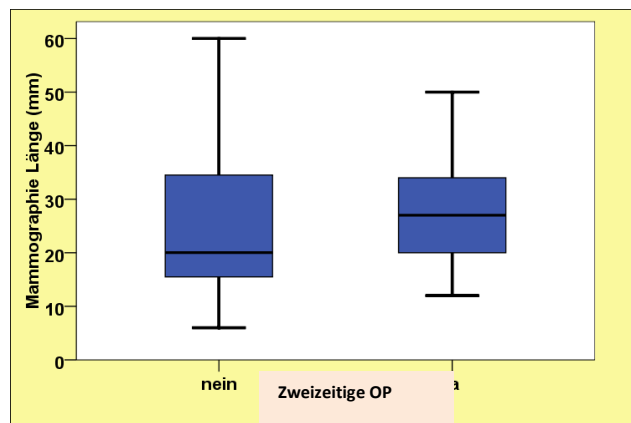


Abbildung 4: Verteilung der mammographisch gemessenen Länge des tumorsuspekten Areals (in Millimetern) ‚zweizeitige OP nein‘ vs. ‚zweizeitige OP ja‘, $n = 44$

Zweizeitige Operation	Mittelwert (mm)	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes	Median (mm)	N
Nein	24,29	12,853	2,173	20,00	35
Ja	28,22	12,296	4,099	27,00	9
Insgesamt	25,09	12,702	1,915	20,50	44

Tabelle 6: Verteilung der mammographisch gemessenen Länge des tumorsuspekten Areals (in Millimetern) ‚zweizeitige OP nein‘ vs. ‚zweizeitige OP ja‘, $n = 44$

3.4.2.2 Breite des tumorsuspekten Areals mammographisch

Bei 44 Patientinnen (19,4%) konnten Angaben zur, in der Mammographie, ausgemessenen „Breite“ erhoben werden. Beim Vergleich der Mittelwerte der Breite der Tumormasse zeigt die Gruppe die nach der ersten Operation keine tumorfreien Resektionskanten aufwies geringfügig breitere Tumoren (24,11 mm) als die Vergleichsgruppe mit 21,03 mm. Im Mittel wurde über beiden Gruppen eine Breite von 21,66 mm gemessen. Im Median unterschieden sich die beiden Resektionskollektive überhaupt nicht (18 mm), es konnte kein signifikanter Unterschied der Breite in den beiden Gruppen gefunden werden ($p = 0,580$).

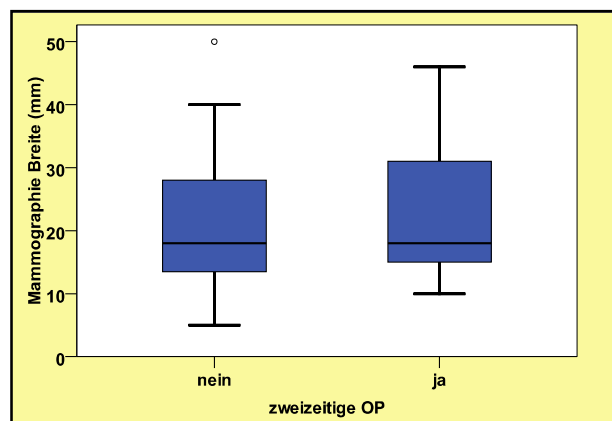


Abbildung 5: Verteilung der mammographisch gemessenen Breite des tumorsuspekten Areals (in Millimetern) ‚zweizeitige OP nein‘ vs. ‚zweizeitige OP ja‘, $n = 44$

Zweizeitige Operation	Mittelwert (mm)	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes	Median (mm)	N
Nein	21,03	10,983	1,856	18,00	35
Ja	24,11	13,033	4,344	18,00	9
Insgesamt	21,66	11,338	1,709	18,00	44

Tabelle 7: Verteilung der mammographisch gemessenen Breite des tumorsuspekten Areals (in Millimetern) ‚zweizeitige OP nein‘ vs. ‚zweizeitige OP ja‘, $n = 44$

3.4.2.3 Höhe des tumorsuspekten Areals mammographisch

Bei 40 Frauen (17,6%) wurde eine „Höhe“ des tumorsuspekten Areals im Mammogramm im Befund angegeben. Diese betrug im Mittel 18,50 mm. Beim

Vergleich der Gruppen stellte sich die mittlere Höhe der Tumormasse bei den zweizeitig operierten Patientinnen (21,56 mm) größer dar als die der einzeitig ausreichend operierten Frauen (17,61 mm). Umgekehrt verhielt es sich mit der medianen Höhe. Dort wies die zweizeitig operierte Gruppe eine Höhe von 15 mm hingegen die Gruppe der einzeitig operierten Frauen eine Höhe von 17 mm auf. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,846$).

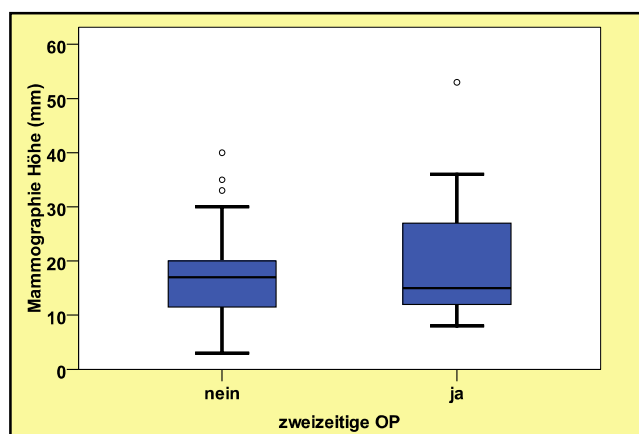


Abbildung 6: Verteilung der mammographisch gemessenen Höhe des tumorsuspekten Areals (in Millimetern) ‚zweizeitige OP nein‘ vs. ‚zweizeitige OP ja‘, $n = 40$

Zweizeitige Operation	Mittelwert (mm)	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes	Median (mm)	N
Nein	17,61	8,743	1,570	17,00	31
Ja	21,56	14,723	4,908	15,00	9
Insgesamt	18,50	10,298	1,628	16,50	40

Tabelle 8: Verteilung der mammographisch gemessenen Höhe des tumorsuspekten Areals (in Millimetern) ‚zweizeitige OP nein‘ vs. ‚zweizeitige OP ja‘, $n = 40$

3.4.3 Ausdehnung des tumorsuspekten Areals in der Ultraschalldiagnostik

Alternativ oder ergänzend wird heutzutage die Ultraschalltechnik zur genauen räumlichen Ausdehnung und Lokalisation des tumorsuspekten Areals in der Brust eingesetzt. Da dieses Verfahren ohne die Gefahr der bei der Mammographie auftretenden Strahlenbelastung genutzt und somit beliebig oft wiederholt werden kann, erklärt dies auch die größere Vollständigkeit der Ultraschallmessungen des Studienkollektivs. Hier konnte bei 186 (81,9%) Patientinnen ein vollständiger

Datensatz (Länge, Breite, Höhe), und bei 188 (82,8%) zumindest die Breite sowie bei 189 (83,2%) Frauen die Länge des tumorsuspekten Areals erhoben werden.

3.4.3.1 Größte Ausdehnung (Länge) des tumorsuspekten Areals sonographisch

Die mittlere im Ultraschall gemessene Länge aller tumorsuspekten Areale betrug 19,05 mm. Die längere Ausdehnung im Median zeigte sich in den Befunden der Frauen die ein zweites Mal operiert werden mussten (19 mm), jedoch waren deren tumorsuspekten Areale im Mittel (18,31 mm) kleiner als die der Vergleichsgruppe (19,22 mm). Ein signifikanter Unterschied konnte nicht gefunden werden ($p = 0,742$).

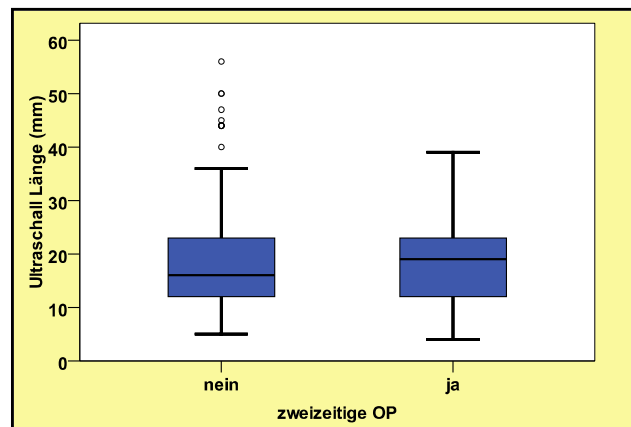


Abbildung 7: Verteilung der sonographisch gemessenen Länge des tumorsuspekten Areals (in Millimetern) ‚zweizeitige OP nein‘ vs. ‚zweizeitige OP ja‘, $n = 189$

Zweizeitige Operation	Mittelwert (mm)	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes	Median (mm)	N
Nein	19,22	12,125	0,977	16,00	154
Ja	18,31	8,199	1,386	19,00	35
Insgesamt	19,05	11,486	0,835	16,00	189

Tabelle 9: Verteilung der sonographisch gemessenen Länge des tumorsuspekten Areals (in Millimetern) ‚zweizeitige OP nein‘ vs. ‚zweizeitige OP ja‘, $n = 189$

3.4.3.2 Breite des tumorsuspekten Areals sonographisch

Die ausgemessene mittlere sowie mediane „Breite“ war bei den Patientinnen, die nur einmal operiert werden mussten (15,83 mm sowie 14 mm), größer als die der zweizeitig operierten (14,34 mm sowie 13 mm). Im Durchschnitt wurde eine Breite von 15,55 mm dokumentiert. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied in den Abmessungen der zu vergleichenden Gruppen ($p = 0,547$).

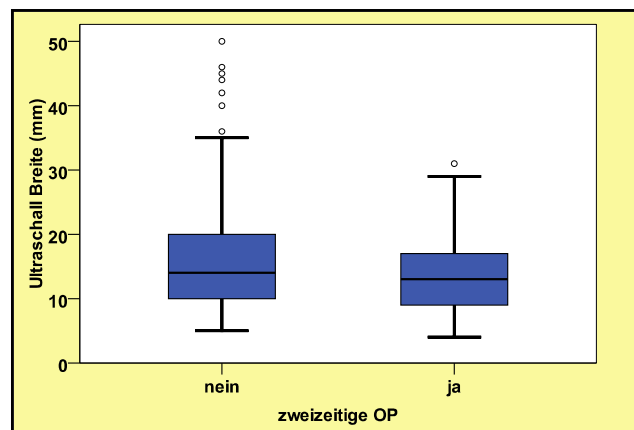


Abbildung 8: Verteilung der sonographisch gemessenen Breite des tumorsuspekten Areals (in Millimetern) ‚zweizeitige OP nein‘ vs. ‚zweizeitige OP ja‘, $n = 188$

Zweizeitige Operation	Mittelwert (mm)	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes	Median (mm)	N
Nein	15,83	8,976	0,726	14,00	153
Ja	14,34	6,958	1,176	13,00	35
Insgesamt	15,55	8,638	0,630	14,00	188

Tabelle 10: Verteilung der sonographisch gemessenen Breite des tumorsuspekten Areals (in Millimetern) ‚zweizeitige OP nein‘ vs. ‚zweizeitige OP ja‘, $n = 188$

3.4.3.3 Höhe des tumorsuspekten Areals sonographisch

Ebenfalls keine signifikanter Unterschied konnte bei der im Ultraschall gemessenen „Höhe“ gefunden werden ($p = 0,736$). Im Mittel waren die tumorsuspekten Areale 12,30 mm hoch. In der medianen Höhe unterschieden sich die Daten der Frauen, die nur einmal operiert werden mussten nur gering (10 mm) von denen die mehrmals operiert werden mussten (11 mm). Ebenso verhielt es sich bei der mittleren Höhe (einzeitig operiert 12,11 mm; zweizeitig operiert

11,64 mm). Wie schon bei der Länge und Breite gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Resektionskollektiven ($p = 0,736$).

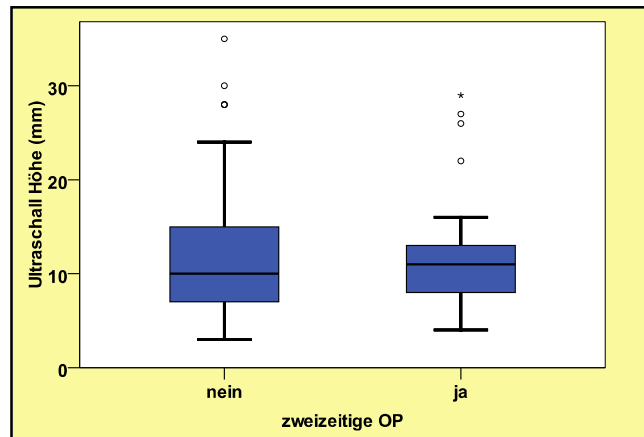


Abbildung 9: Verteilung der sonographisch gemessenen Höhe des tumorsuspekten Areals (in Millimetern) ‚zweizeitige OP nein‘ vs. ‚zweizeitige OP ja‘, $n = 186$

Zweizeitige Operation	Mittelwert (mm)	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes	Median (mm)	N
Nein	12,11	6,949	0,562	10,00	153
Ja	11,64	6,314	1,099	11,00	33
Insgesamt	12,03	6,826	0,501	10,00	186

Tabelle 11: Verteilung der sonographisch gemessenen Höhe des tumorsuspekten Areals (in Millimetern) ‚zweizeitige OP nein‘ vs. ‚zweizeitige OP ja‘, $n = 186$

3.4.4 Makroskopische Abmessungen des Exzidats

Von drei Patientinnen waren keine Daten bezüglich der Maße des Exzidats dokumentiert worden. Somit liegen 224 (98,6%) Angaben zu Länge, Breite und Höhe des Exzidats makroskopisch in Zentimetern vor.

3.4.4.1 Größte Ausdehnung (Länge) des Exzidats makroskopisch

Die mittlere Länge der entnommenen Exzidate betrug 9,08 cm. Beim Vergleich der Gruppen fällt auf, dass sowohl die mittlere wie auch die mediane Länge des Exzidats bei den Patientinnen mit in der ersten Operation ausreichend reseziertem Tumor (9,64 cm und 7,50 cm) größer war als in der zu vergleichenden Gruppe der mehrfach Operierten (6,82 cm und 6,50 cm). Der Unterschied hat eine signifikante Größenordnung ($p = 0,011$).

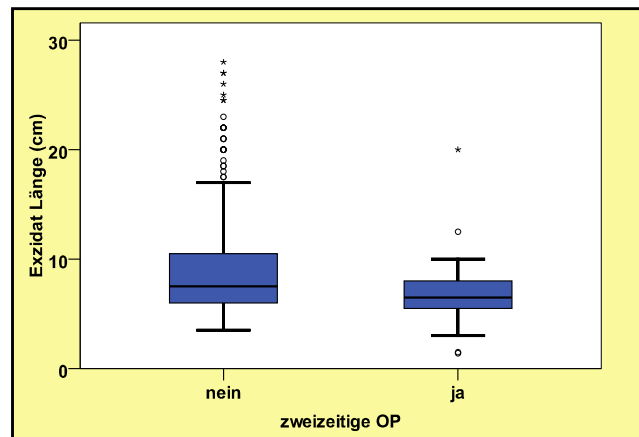


Abbildung 10: Makroskopische Länge des Exzidats (in Zentimetern) ,zweizeitige OP nein' vs. ,zweizeitige OP ja', n = 224

Zweizeitige Operation	Mittelwert (cm)	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes	Median (cm)	N
Nein	9,64	5,773	0,430	7,50	180
Ja	6,82	2,935	0,442	6,50	44
Insgesamt	9,08	5,446	0,364	7,00	224

Tabelle 12: Makroskopische Länge des Exzidats (in Zentimetern) ,zweizeitige OP nein' vs. ,zweizeitige OP ja', n = 224

3.4.4.2 Breite des Exzidats makroskopisch

Der Mittelwert der vermessenen Breite der Exzidate entspricht 6,77 cm. Analog zur Länge des Exzidats zeigte sich auch bei der Breite, dass der Mittelwert und der Median bei dem Studienkollektiv bei der eine Operation zur vollständigen Tumorbeseitigung ausreichte (7,14 cm und 5,6 cm) größer waren als bei dem Studienkollektiv das zweizeitig operiert wurde (5,28 cm und 5 cm). Hier besteht ein hoch signifikanter Unterschied ($p = 0,006$).

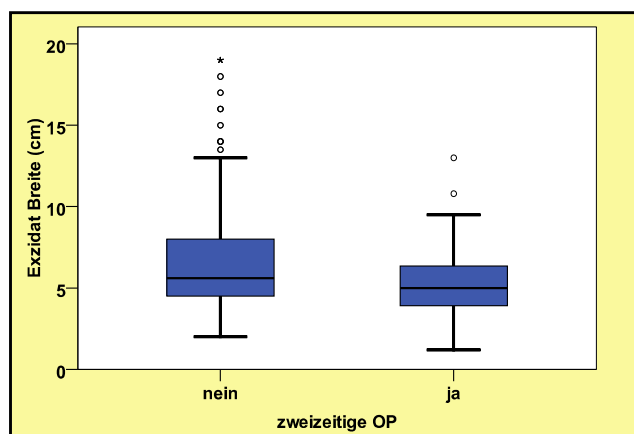


Abbildung 11: Makroskopische Breite des Exzidats (in Zentimetern) ‚zweizeitige OP nein‘ vs. ‚zweizeitige OP ja‘, n = 224

Zweizeitige Operation	Mittelwert (cm)	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes	Median (cm)	N
Nein	7,14	4,024	0,300	5,60	180
Ja	5,28	2,323	0,350	5,00	44
Insgesamt	6,77	3,819	0,255	5,50	224

Tabelle 13: Makroskopische Breite des Exzidats (in Zentimetern) ‚zweizeitige OP nein‘ vs. ‚zweizeitige OP ja‘, n = 224

3.4.4.3 Höhe des Exzidats makroskopisch

Die mittlere Höhe der Exzidate entsprach 3,60 cm. Es zeigte sich, wie auch schon bei der Länge und Breite der Exzidate, dass die Frauen, die keiner zweiten Operation zum Erlangen der Tumorfreiheit der Resektionskanten unterzogen werden mussten, größere Exzidathöhen im Mittel und Median entnommen bekamen (3,69 cm und 3,5 cm) als die Frauen, die mehrfach operiert werden mussten (3,20 cm und 3 cm). Wie schon bei der Länge und Breite der Exzidate beobachtet, so besteht auch hier ein signifikanter Unterschied ($p = 0,027$)

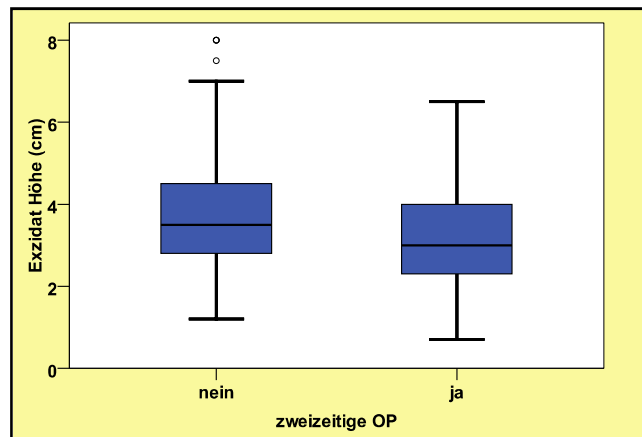


Abbildung 12: Makroskopische Höhe des Exzidats (in Zentimetern) ,zweizeitige OP nein‘ vs. ,zweizeitige OP ja‘, n = 224

Zweizeitige OP	Mittelwert (cm)	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes	Median (cm)	N
Nein	3,692	1,337	0,099	3,500	180
Ja	3,198	1,431	0,216	3,000	44
Insgesamt	3,595	1,367	0,092	3,400	224

Tabelle 14: Makroskopische Höhe des Exzidats (in Zentimetern) ,zweizeitige OP nein‘ vs. ,zweizeitige OP ja‘, n = 224

3.4.4.4 Volumen des Exzidats rechnerisch

Aus den Angaben zu Länge, Breite und Höhe wurde das Volumen berechnet. Diese Abmessungen waren bei 224 Patientinnen des Studienkollektivs erfasst. Die Frauen, bei denen schon die erste Operation tumorfreie Resektionskanten erbrachte, lieferten Exzidate mit einem mittleren Volumen von 321,17 cm³ und einem medianen Volumen von 102,40 cm³. Im Vergleich hierzu war das mittlere und das mediane Volumen der Frauen, die noch invasive oder in situ Karzinomzellen in den Resektionskanten aufwiesen, deutlich geringer (131,49 cm³ und 62,95 cm³). Es ergab sich ein hochsignifikanter Unterschied (p = 0,006) des Exzidatvolumens mit deutlich kleineren Exzidate bei den Patientinnen, die mehrfach operiert werden mussten.

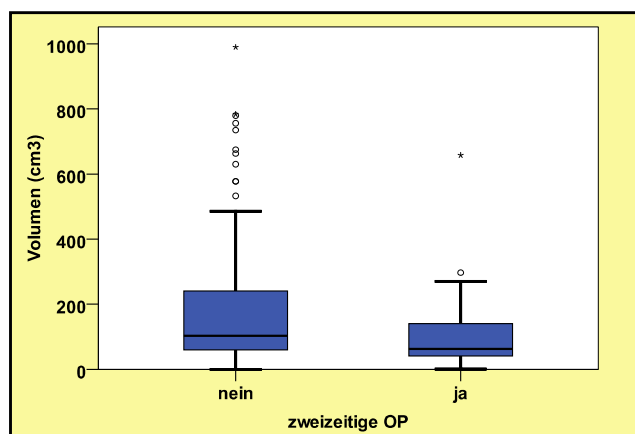


Abbildung 13: Volumen des Exzidats (in Kubikzentimetern) ‚zweizeitige OP nein‘ vs. ‚zweizeitige OP ja‘, n = 224

Zweizeitige Operation	Mittelwert (cm3)	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes	Median (cm3)	N
Nein	321,17	574,094	42,438	102,40	180
Ja	131,49	209,538	31,589	62,95	44
Insgesamt	284,40	528,600	35,084	94,50	224

Tabelle 15: Volumen des Exzidats (in Kubikzentimetern) ‚zweizeitige OP nein‘ vs. ‚zweizeitige OP ja‘, n = 224

3.4.4.5 Ausdehnung des tumorsuspekten Areals im Exzidat makroskopisch

Die größte Ausdehnung des makroskopisch sichtbaren Tumorgewebes war nur bei 214 (94,3%) Patientinnen im pathologischen Befund angegeben. Im Mittel betrug der Durchmesser des veränderten Gewebes 19,20 mm. Es zeigten sich zwischen der Gruppe der einzeitig und der zweizeitig operierten Patientinnen nur geringe Unterschiede in der mittleren (18,60 mm und 21,95 mm) sowie in der medianen (15 mm und 14 mm) Größe des pathologischen Areals. Hierbei war kein signifikanter Unterschied in den beiden Gruppen zu finden ($p = 0,861$).

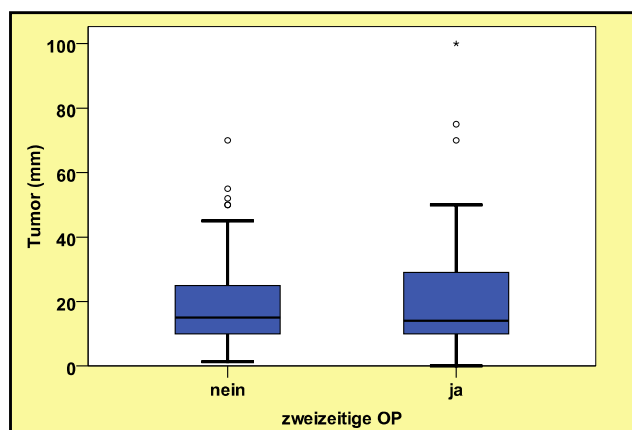


Abbildung 14: Tumorausdehnung makroskopisch (in Millimetern) ‚zweizeitige OP nein‘ vs. ‚zweizeitige OP ja‘, n = 214

Zweizeitige Operation	Mittelwert (mm)	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes	Median (mm)	N
Nein	18,60	11,684	0,881	15,00	176
Ja	21,95	21,155	3,432	14,00	38
Insgesamt	19,20	13,840	0,946	15,00	214

Tabelle 16: Tumorausdehnung makroskopisch (in Millimetern) ‚zweizeitige OP nein‘ vs. ‚zweizeitige OP ja‘, n = 214

3.5 Zweizeitige Operation vs. nominal und ordinal skalierte Variablen

Die Gruppenvariable *zweizeitige OP* wird mit allen nominal und ordinal skalierten Variablen in einer Kreuztabelle mit Chi-Quadrat-Test korreliert. Zum deskriptiven Überblick wird vorweg jeweils ein Balkendiagramm dargestellt.

3.5.1 Tumorentität

Bei der Untersuchung des exzidierten Gewebes hinsichtlich feingeweblicher Charakteristika ergab sich eine Verteilung auf die 227 Fälle von insgesamt 41 (18,1%) an einem ILC, und 186 (81,9%) an einem IDC erkrankter Frauen.

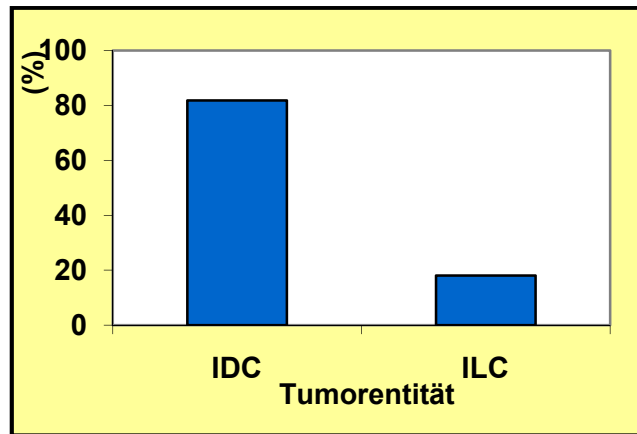


Abbildung 15: Verteilung der Tumorentitäten auf das Studienkollektiv, $n = 227$

Tumorentität	Häufigkeit	Prozent
IDC	186	81,9
ILC	41	18,1
Gesamt	227	100

Tabelle 17: Verteilung der Tumorentitäten auf das Studienkollektiv, $n = 227$

Hinsichtlich der These, dass an einem ILC erkrankte Frauen häufiger aufgrund von invasivem oder in situ Karzinom in den Resektionskanten nochmals operiert werden müssen, gibt untenstehendes Balkendiagramm bereits eine aussagekräftige wiederlegende Antwort. Bei einem Anteil an ILC von 18,6% (34 Fälle) in der Gruppe mit negativen Resektionskanten nach der ersten Operation und 15,9% (sieben Fälle) in der Gruppe der Nachzuresezierenden zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,828$) hinsichtlich eines gehäuften Auftretens dieser Tumorentität in einer der beiden Gruppen.

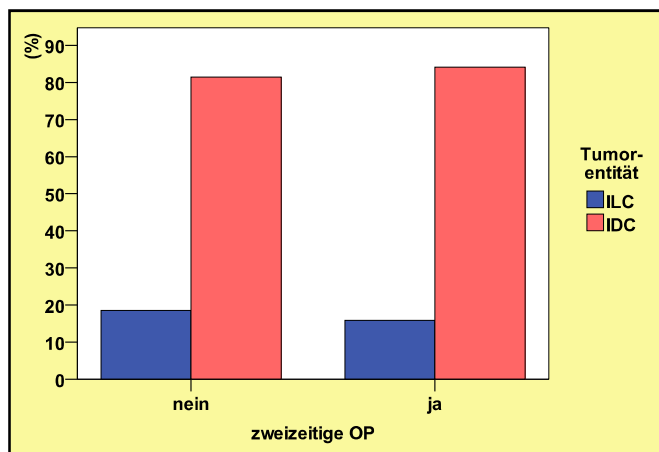


Abbildung 16: Anteil der Tumorentitäten ‚zweizeitige OP nein‘ vs. ‚zweizeitige OP ja‘, n = 227

			Zweizeitige OP		
			Nein	Ja	Gesamt
Tumor- entität	ILC	Anzahl	34	7	41
		% von Tumorentität	82,9%	17,1%	100,0%
		% von zweizeitige OP	18,6%	15,9%	18,1%
	IDC	Anzahl	149	37	186
		% von Tumorentität	80,1%	19,9%	100,0%
		% von zweizeitige OP	81,4%	84,1%	81,9%
	Gesamt	Anzahl	183	44	227
		% von Tumorentität	80,6%	19,4%	100,0%
		% von zweizeitige OP	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 18: Anteil der Tumorentitäten einzeitige OP vs. zweizeitige OP

3.5.2 Seite der von Karzinom befallenen Brust

Die Malignome traten bei diesem Studienkollektiv mit einem Anteil von 57,7% (131 Tumore) in der linken Brust etwas häufiger auf als in der rechten Brust (42,3%, 96 Tumore).

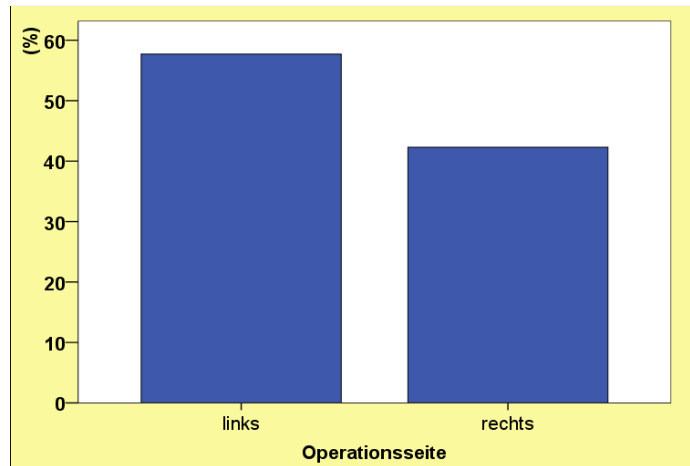


Abbildung 17: Seitenverteilung der befallenen Brust/ Operation im Gesamtkollektiv, $n = 227$

Seite der Brust	Häufigkeit	Prozent
Links	131	57,7
Rechts	96	42,3
Gesamt	227	100,0

Tabelle 19: Seitenverteilung der befallenen Brust/Operation im Gesamtkollektiv, $n = 227$

Bei 110 Frauen (60,1%) die sofort R0 reseziert waren befand sich der Tumor auf der linken Seite. Deutlich weniger (47,7%, 21 Frauen) oft war die linke Brust bei den Patientinnen betroffen, die sich erneut zum Erlangen eines R0 Status einer Operation unterziehen mussten. Mit einem $p = 0,174$ ergab sich aber kein signifikanter Unterschied. Die betroffenen Brustseite als Einfluss auf die Resektionskanten wird somit nicht angenommen.

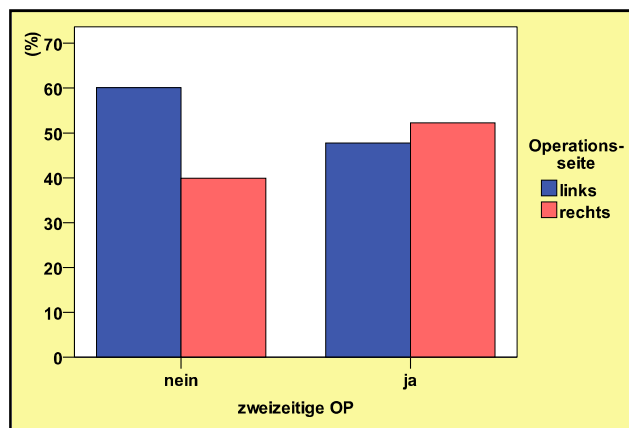


Abbildung 18: Seitenverteilung der operierten Brust ‚zweizeitige OP nein‘ vs. ‚zweizeitige OP ja‘, n = 227

		Zweizeitige OP			
		Nein	Ja	Gesamt	
Seite der Operation	Links	Anzahl	110	21	131
		% von Operationsseite	84,0%	16,0%	100,0%
		% von zweizeitige OP	60,1%	47,7%	57,7%
	Rechts	Anzahl	73	23	96
		% von Operationsseite	76,0%	24,0%	100,0%
		% von zweizeitige OP	39,9%	52,3%	42,3%
	Gesamt	Anzahl	183	44	227
		% von Operationsseite	80,6%	19,4%	100,0%
		% von zweizeitige OP	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 20: Seitenverteilung der operierten Brust ‚zweizeitige OP nein‘ vs. ‚zweizeitige OP ja‘, n = 227

3.5.3 Histopathologisches Grading

Angaben zum histopathologischen Grading wurden bei allen Patientinnen gefunden. Mit 81,5% (185 Fälle) wurden mehr als vier Fünftel der Mammakarzinome als mäßig differenziert klassifiziert (G2). 12,3% (28 Fällen) des Gesamtkollektivs wiesen schlecht differenzierte Tumoren (G3) auf. Die kleinste Fraktion machen die prognostisch günstigsten gut differenzierten G1 Tumore aus (6,2%; 14 Fälle). Bei den einzeitig ausreichend resezierten Patientinnen gab es 7,1% (13 Fälle) G1, 80,9% (148 Fälle) G2 und 12% (22 Fälle) G3 klassifizierter Tumore. Sehr ähnlich verhielt es sich bei den Patientinnen, die nach der ersten Operation positive Resektionkanten auswiesen (G1: 2,3%, ein Fall; G2: 84,1%, 37 Fälle; G3: 13,6%, sechs Fälle). Hinsichtlich der Verteilung auf die beiden zu untersuchenden Gruppen konnte rechnerisch kein signifikanter

Unterschied festgestellt werden ($p = 0,481$), das histopathologische Grading scheidet hiermit als Einflussfaktor auf den Resektionsstatus, und somit der Notwendigkeit einer zweizeitigen Operation, aus.

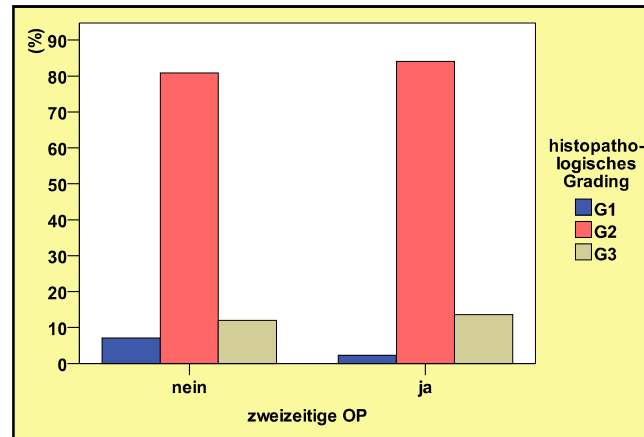


Abbildung 19: Verteilung histopathologisches Grading ‚zweizeitige OP nein‘ vs. ‚zweizeitige OP ja‘, $n = 227$

			Zweizeitige OP		
			Nein	Ja	Gesamt
Histopathologisches Grading	G1	Anzahl	13	1	14
		% von histopathologisches Grading	92,9%	7,1%	100,0%
		% von zweizeitige OP	7,1%	2,3%	6,2%
	G2	Anzahl	148	37	185
		% von histopathologisches Grading	80,0%	20,0%	100,0%
		% von zweizeitige OP	80,9%	84,1%	81,5%
	G3	Anzahl	22	6	28
		% von histopathologisches Grading	78,6%	21,4%	100,0%
		% von zweizeitige OP	12,0%	13,6%	12,3%
	Gesamt	Anzahl	183	44	227
% von histopathologisches Grading		80,6%	19,4%	100,0%	
% von zweizeitige OP		100,0%	100,0%	100,0%	

Tabelle 21: Verteilung histopathologisches Grading ‚zweizeitige OP nein‘ vs. ‚zweizeitige OP ja‘, $n = 227$

3.5.4 Histopathologisches Tumorstadium (pT-Stadium)

Die Verteilung der histopathologisch gesicherten Tumorstadien (pT) zeigt, dass annähernd die Hälfte (100 Tumore; 44,1%) aller Tumore in das Tumorstadium pT1c eingruppiert sind. Insgesamt machen die Tumore, die eine Größe zwischen 0,5 und 5 Zentimetern (pT1b bis pT2) aufweisen, einen Anteil von 88,6% also 201 Tumore am Gesamtkollektiv aus. Bei zwölf Frauen (5,3%) wurde ein Primärtumor mit einer Ausdehnung von mehr als 5 cm beschrieben.

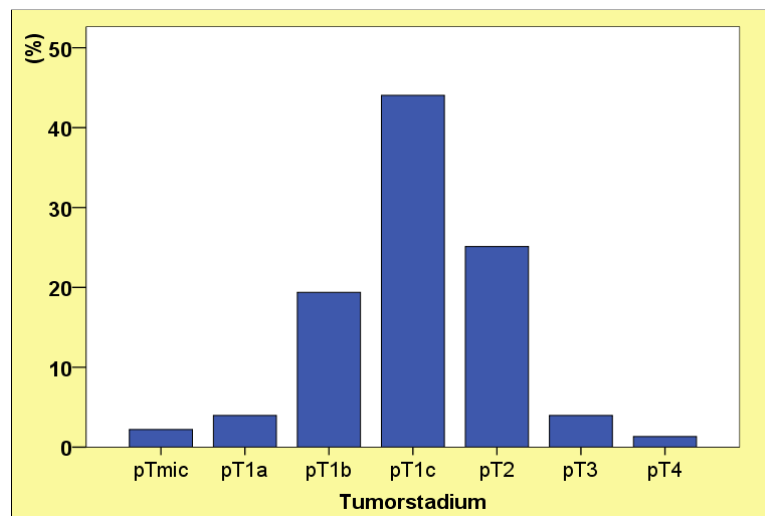


Abbildung 20: Verteilung der Tumorstadien (pT) auf das Gesamtkollektiv, n = 227

	Häufigkeit	Prozent
pTmic	5	2,2
pT1a	9	4,0
pT1b	44	19,4
pT1c	100	44,1
pT2	57	25,1
pT3	9	4,0
pT4	3	1,3
Gesamt	227	100,0

Tabelle 22: Verteilung der Tumorstadien (pT) auf das Gesamtkollektiv, n = 227

Bei Betrachtung einzelner Tumorstadien beider Operationskollektive (einzeitig/zweizeitig) fällt auf, dass 97,3% (178 Fälle) der Patientinnen die nach der ersten Operation karzinomfreie Resektionskanten aufwiesen einen Tumor kleiner 5 cm (pTmic bis pT2) hatten. Im Vergleichskollektiv verteilen sich nur 84,1% (37

Fälle) der Tumore auf diese Stadien. Im Umkehrschluss machten Tumore die größer als 5 cm waren und/oder die Haut oder Muskulatur infiltrierten in der Gruppe der einzeitig Operierten nur einen Anteil von 2,7% (5 Fälle) aus. Hingegen in der Vergleichsgruppe 15,9% (7 Fälle) aus. Frauen die an einem Tumor des Stadiums pT3 oder pT4 erkrankt waren, waren höchst signifikant häufiger in der Situation nach der ersten Operation noch nicht im Gesunden reseziert worden zu sein. Im Chi-Quadrat-Test ergab sich ein höchst signifikanter Unterschied in der Verteilung auf die Tumorstadien zwischen den beiden Vergleichsgruppen ($p < 0,001$).

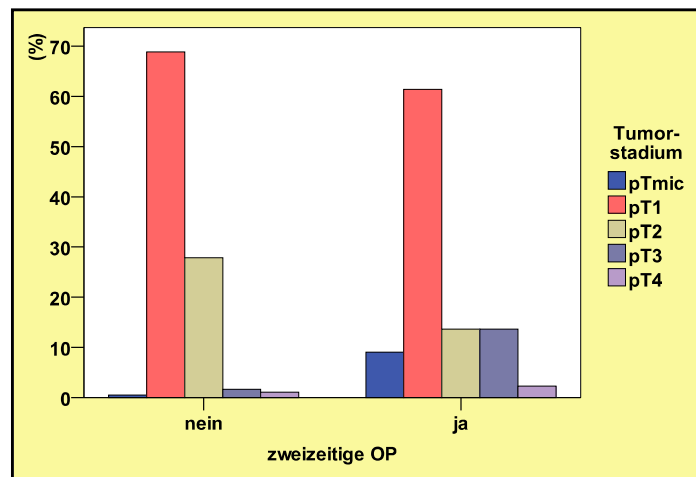


Abbildung 21: Verteilung der Tumorstadien (pT) ‚zweizeitige OP nein‘ vs. ‚zweizeitige OP ja‘, $n = 227$

			Zweizeitige OP		
			Nein	Ja	Gesamt
Tumor- stadium (pT)	pTmic	Anzahl	1	4	5
		% von Tumorstadium	20,0%	80,0%	100,0%
		% von zweizeitige OP	,5%	9,1%	2,2%
	pT1	Anzahl	126	27	153
		% von Tumorstadium	82,4%	17,6%	100,0%
		% von zweizeitige OP	68,9%	61,4%	67,4%
	pT2	Anzahl	51	6	57
		% von Tumorstadium	89,5%	10,5%	100,0%
		% von zweizeitige OP	27,9%	13,6%	25,1%
	pT3	Anzahl	3	6	9
		% von Tumorstadium	33,3%	66,7%	100,0%
		% von zweizeitige OP	1,6%	13,6%	4,0%
	pT4	Anzahl	2	1	3
		% von Tumorstadium	66,7%	33,3%	100,0%
		% von zweizeitige OP	1,1%	2,3%	1,3%
Gesamt	Anzahl	183	44	227	
	% von Tumorstadium	80,6%	19,4%	100,0%	
	% von zweizeitige OP	100,0%	100,0%	100,0%	

Tabelle 23: Verteilung der Tumorstadien (pT) ‚zweizeitige OP nein‘ vs. ‚zweizeitige OP ja‘, n = 227

3.5.5 Histopathologischer Lymphknotenstatus (pN-Stadium)

Es konnten bei allen Patientinnen Angaben zum histopathologisch gesicherten Nodalstatus (pN) in den Befunden gefunden werden, jedoch wurde bei 4,4% (10 Fälle) der Frauen ein unbekannter Status angegeben. Insgesamt konnte im Studienkollektiv bei zwei Dritteln der Patientinnen keine Tumoraussaat und somit ein Lymphknoten negatives Erkrankungsstadium festgestellt werden (66,1%, 150 Fälle). Am zweithäufigsten mit 19,8% (45 Fälle) war ein Befall von maximal drei ipsilateralen axillären Lymphknoten (pNmic und pT1a) erfasst worden.

Wie aus der nachfolgenden Grafik und Tabelle ersichtlich, unterschieden sich die beiden Resektionskollektive hinsichtlich der Aufteilung auf die verschiedenen Lymphknotenstadien nicht wesentlich. Dementsprechend konnte auch im Chi-Quadrat Test kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (p = 0,837). Demzufolge scheidet der Nodalstatus als Einflussgröße auf den Resektionsstatus aus.

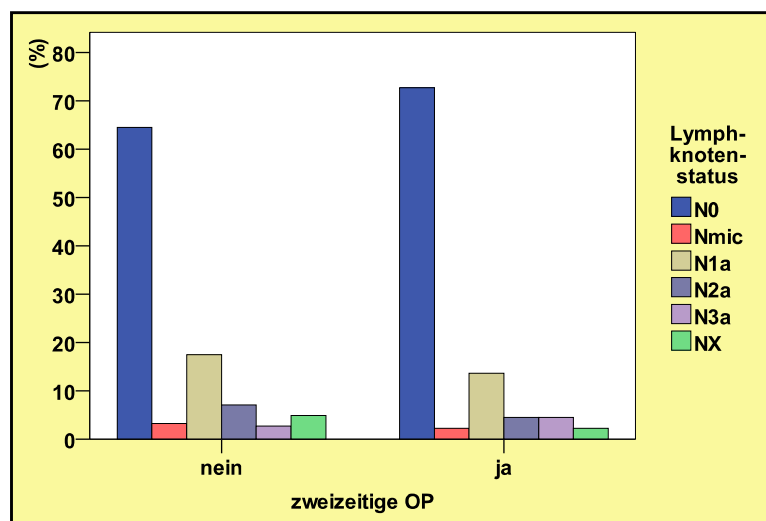


Abbildung 22: Verteilung der Lymphknotenstadien (pN) ‚zweizeitige OP nein‘ vs. ‚zweizeitige OP ja‘, n = 227

		Zweizeitige OP			
		Nein	Ja	Gesamt	
Lymph- Knoten- status (pN)	N0	Anzahl	118	32	150
		% von Lymphknotenstatus	78,7%	21,3%	100,0%
		% von zweizeitige OP	64,5%	72,7%	66,1%
	Nmic	Anzahl	6	1	7
		% von Lymphknotenstatus	85,7%	14,3%	100,0%
		% von zweizeitige OP	3,3%	2,3%	3,1%
	N1a	Anzahl	32	6	38
		% von Lymphknotenstatus	84,2%	15,8%	100,0%
		% von zweizeitige OP	17,5%	13,6%	16,7%
	N2a	Anzahl	13	2	15
		% von Lymphknotenstatus	86,7%	13,3%	100,0%
		% von zweizeitige OP	7,1%	4,5%	6,6%
	N3a	Anzahl	5	2	7
		% von Lymphknotenstatus	71,4%	28,6%	100,0%
		% von zweizeitige OP	2,7%	4,5%	3,1%
NX	Anzahl	9	1	10	
	% von Lymphknotenstatus	90,0%	10,0%	100,0%	
	% von zweizeitige OP	4,9%	2,3%	4,4%	
Gesamt	Anzahl	183	44	227	
	% von Lymphknotenstatus	80,6%	19,4%	100,0%	
	% von zweizeitige OP	100,0%	100,0%	100,0%	

Tabelle 24: Verteilung der Lymphknotenstadien (pN) ‚zweizeitige OP nein‘ vs. ‚zweizeitige OP ja‘, n = 227

3.5.6 Fernmetastasenstatus (M-Stadium)

Bei allen 227 Patientinnen wurden Angaben zum Vorliegen von Fernmetastasen gemacht. Bei 29,5% (67 Frauen) wurde der Status bezüglich der Fernmetastasen

als MX, also unbekannt, angegeben. Vom gesamten Studienkollektiv wurden bei nur 6 (2,6%) der Patientinnen sicher Fernmetastasen mit einem bildgebenden Verfahren festgestellt.

Wie schon im Balkendiagramm ersichtlich, gab es nur geringe Unterschiede bezüglich der Fernmetastasierung zwischen den Frauen, die nach der ersten Operation keine invasiven oder in situ Karzinomzellen in den Resektionskanten aufwiesen und derjenigen die als R1 klassifiziert werden mussten. In unserer Studie gab es 2,7% (fünf Fälle) an gesicherten Fernmetastasen und 66,7% (122 Fälle) sicher Fernmetastasen freie einzeitig Operierte. Diese Fälle stehen im Gegensatz zu 2,3% (ein Fall) Fernmetastasierter und 72,7% (32 Fälle) nicht sicher fernmetastasenfreier R1 Resezierter. Hieraus ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p = 0,742$), weshalb im folgenden die Fernmetastasierung als Einflussgröße auf den Resektionsstatus nicht in Betracht gezogen wird.

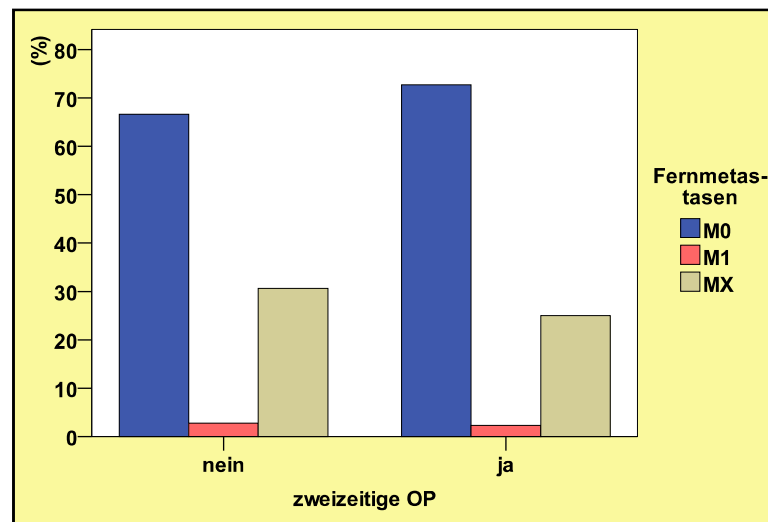


Abbildung 23: Verteilung des Fernmetastasenstatus (M) ‚zweizeitige OP nein‘ vs. ‚zweizeitige OP ja‘, $n = 227$

			Zweizeitige OP		
			Nein	Ja	Gesamt
Fern-Metastasen-Status (M)	M0	Anzahl	122	32	154
		% von Fernmetastasen	79,2%	20,8%	100,0%
		% von zweizeitige OP	66,7%	72,7%	67,8%
	M1	Anzahl	5	1	6
		% von Fernmetastasen	83,3%	16,7%	100,0%
		% von zweizeitige OP	2,7%	2,3%	2,6%
	MX	Anzahl	56	11	67
		% von Fernmetastasen	83,6%	16,4%	100,0%
		% von zweizeitige OP	30,6%	25,0%	29,5%
	Gesamt	Anzahl	183	44	227
		% von Fernmetastasen	80,6%	19,4%	100,0%
		% von zweizeitige OP	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 25: Verteilung des Fernmetastasenstatus (M) ‚zweizeitige OP nein‘ vs. ‚zweizeitige OP ja‘, n = 227

3.5.7 Lymphangiosis carcinomatosa

Angaben ob Tumorzellen in das Lymphgefäßsystem eingebrochen waren, wurden nur in 115 von 227 (50,6%) histopathologischen Endbefunden gemacht.

Der Großteil der Karzinome zeigte keine Lymphangiosis carcinomatosa (78,3%; 90 Fälle). Jedoch ein Fünftel (21,7%; 25) der registrierten Fälle wies eine L1 Situation auf, wobei sich diese zu nahezu gleichen Teilen auf die Gruppe der einzeitig und der zweizeitig zu operierenden Patientinnen aufteilte (21,5%; 17 Fälle und 22,2%; 8 Fälle). Es ergab sich kein relevanter Unterschied zwischen den Gruppen ($p = 1,000$). Im folgenden wird von keinem Einfluss der Lymphangiosis carcinomatosa auf den Resektionsstatus ausgegangen.

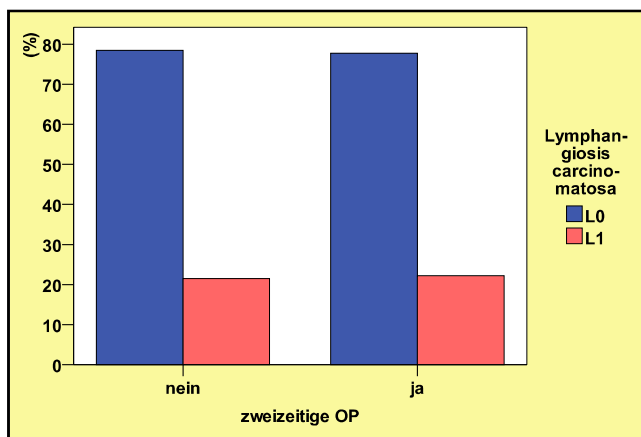


Abbildung 24: Verteilung des Nachweises von Lymphangiosis carcinomatosa (L) ‚zweizeitige OP nein‘ vs. ‚zweizeitige OP ja‘, n = 115

			Zweizeitige OP		
			Nein	Ja	Gesamt
Lymph- angiosis carcinomatosa (L)	L0	Anzahl	62	28	90
		% von Lymphangiosis carcinomatosa	68,9%	31,1%	100,0%
		% von zweizeitige OP	78,5%	77,8%	78,3%
	L1	Anzahl	17	8	25
		% von Lymphangiosis carcinomatosa	68,0%	32,0%	100,0%
		% von zweizeitige OP	21,5%	22,2%	21,7%
	Gesamt	Anzahl	79	36	115
		% von Lymphangiosis carcinomatosa	68,7%	31,3%	100,0%
		% von zweizeitige OP	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 26: Verteilung des Nachweises von Lymphangiosis carcinomatosa (L) ‚zweizeitige OP nein‘ vs. ‚zweizeitige OP ja‘, n = 115

3.5.8 Hämangiosis carcinomatosa

Daten zum Einbruch der Tumorzellen in die umliegenden Blutgefäße wurde in 113 (49,7%) Befunden angegeben. Nur bei drei Patientinnen (2,7%) wurde eine V1 Situation festgestellt. Im Gruppenvergleich waren doppelt so viele der zweizeitig zu operierenden Frauen davon betroffen 5,6% (zwei Fälle) als in der Vergleichsgruppe 1,3% (ein Fall). Aufgrund der so geringen Anzahl der Fälle kann kaum eine relevante Aussage hinsichtlich des Einflusses der Hämangiosis carcinomatosa auf die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens von Tumorzellen in Resektionskanten gemacht werden. Der Unterschied war nicht signifikant ($p = 0,238$).

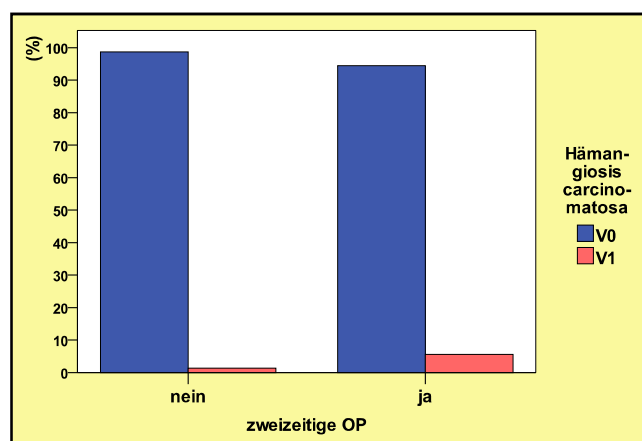


Abbildung 25: Verteilung des Nachweises von Hämangiosis carcinomatosa (V) ‚zweizeitige OP nein‘ vs. ‚zweizeitige OP ja‘, n = 113

		Zweizeitige OP			
			Nein	Ja	Gesamt
Hämangiosis carcinomatosa (V)	V0	Anzahl	76	34	110
		% von Hämangiosis carcinomatosa	69,1%	30,9%	100,0%
		% von zweizeitige OP	98,7%	94,4%	97,3%
	V1	Anzahl	1	2	3
		% von Hämangiosis carcinomatosa	33,3%	66,7%	100,0%
		% von zweizeitige OP	1,3%	5,6%	2,7%
	Gesamt	Anzahl	77	36	113
		% von Hämangiosis carcinomatosa	68,1%	31,9%	100,0%
		% von zweizeitige OP	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 27: Verteilung des Nachweises von Hämangiosis carcinomatosa (V) ‚zweizeitige OP nein‘ vs. ‚zweizeitige OP ja‘, n = 113

3.5.9 Östrogenrezeptor

Ob das Tumorgewebe Östrogenrezeptoren exprimierte, wurde bei allen 227 Patientinnen untersucht. Annähernd vier Fünftel (78,9%, 179 Fälle) der Tumore zeigten Östrogenrezeptoren und wurden somit als positiv klassifiziert.

Die Patientinnen, die nach der ersten Operation noch invasive oder in situ Karzinomzellen in den Resektionskanten aufwiesen, hatten mit 29,5% (13 Fälle) häufiger einen prognostisch und therapeutisch ungünstigeren negativen Östrogenrezeptorstatus als die Vergleichsgruppe mit nur 19,1% (35 Fälle) negativen Rezeptoren. Hieraus ergab sich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den Resektionskollektiven (p = 0,150).

		Zweizeitige OP			
			Nein	Ja	Gesamt
Östrogenrezeptor	Negativ	Anzahl	35	13	48
		% von Östrogenrezeptor	72,9%	27,1%	100,0%
		% von zweizeitige OP	19,1%	29,5%	21,1%
	Positiv	Anzahl	148	31	179
		% von Östrogenrezeptor	82,7%	17,3%	100,0%
		% von zweizeitige OP	80,9%	70,5%	78,9%
	Gesamt	Anzahl	183	44	227
		% von Östrogenrezeptor	80,6%	19,4%	100,0%
		% von zweizeitige OP	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 28: Verteilung des Nachweises von Östrogenhormonrezeptoren ‚zweizeitige OP nein‘ vs. ‚zweizeitige OP ja‘, n = 227

3.5.10 Progesteronrezeptor

Es konnte beim gesamten Studienkollektiv der Status des Progesteronrezeptors des Tumorgewebes erhoben werden. Zwei Drittel (70%, 159 Fälle) der 227 Tumoren exprimierten den prognostisch günstigen Progesteronrezeptor und wurden als positiv klassifiziert.

Während in der Gruppe der einzeitig ausreichend resezierten Patientinnen fast drei Viertel (72,7%, 133 Fälle) der Tumoren den Progesteronrezeptor exprimierten, konnte dies nur bei knapp zwei Drittel (59,1%, 26 Fälle) der Tumore die nicht einzeitig R0 reseziert wurden beobachtet werden. Obwohl dies doch ein deutlicher Unterschied hinsichtlich dem geringeren Auftreten des prognostisch günstigeren negativen Rezeptorstatus bei den mehrfach zu Operierenden war, konnte kein signifikanter Unterschied bei der vorliegenden Fallzahl beobachtet werden ($p = 0,098$).

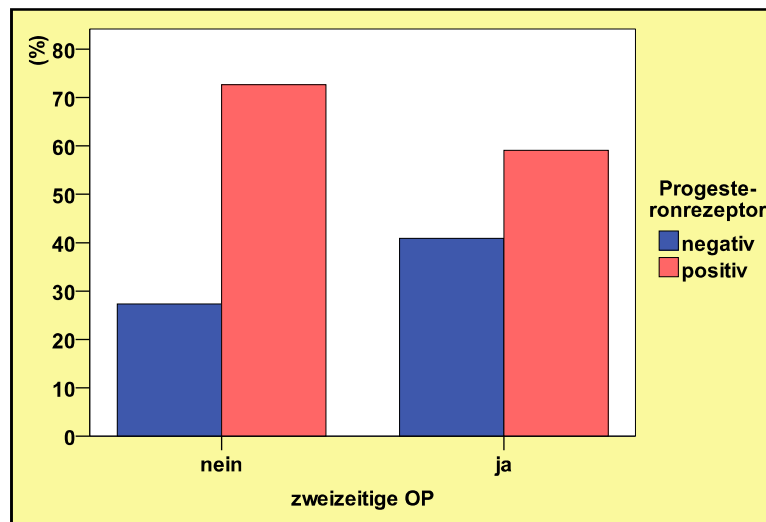


Abbildung 26: : Verteilung des Nachweises von Progesteronhormonrezeptoren ‚zweizeitige OP nein‘ vs. ‚zweizeitige OP ja‘, $n = 227$

			Zweizeitige OP		
			Nein	Ja	Gesamt
Progesteron- rezeptor	Negativ	Anzahl	50	18	68
		% von Progesteronrezeptor	73,5%	26,5%	100,0%
		% von zweizeitige OP	27,3%	40,9%	30,0%
	Positiv	Anzahl	133	26	159
		% von Progesteronrezeptor	83,6%	16,4%	100,0%
		% von zweizeitige OP	72,7%	59,1%	70,0%
	Gesamt	Anzahl	183	44	227
		% von Progesteronrezeptor	80,6%	19,4%	100,0%
		% von zweizeitige OP	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 29: Verteilung des Nachweises von Progesteronhormonrezeptoren ‚zweizeitige OP nein‘ vs. ‚zweizeitige OP ja‘, n = 227

3.5.11 HER2-Rezeptor

Bei 225 (99,1%) histopathologischen Endbefunden unseres Studienkollektivs waren der prognostisch relevante HER2-Rezeptorstatus angegeben. (0/1 = negativ; 2/3 = positiv). Drei Viertel (74,7%, 168 Fälle) der Tumore wurden als HER2-Rezeptor negativ bewertet. 57 Tumore (25,3%) wiesen einen positiven HER2-Rezeptorstatus auf.

Die beiden Resektionskollektive unterschieden sich hinsichtlich der Verteilung positiver und negativer HER2-Rezeptoren nicht signifikant voneinander (p = 0,742).

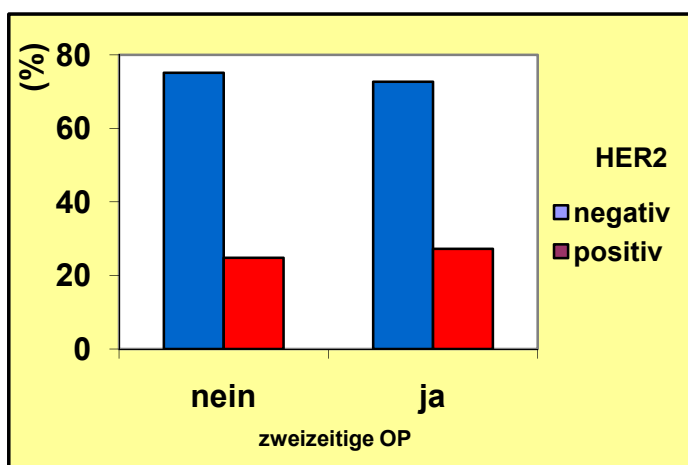


Abbildung 27: Verteilung des Nachweises von HER2-Rezeptoren ‚zweizeitige OP nein‘ vs. ‚zweizeitige OP ja‘, n = 225

		Zweizeitige OP			
			Nein	Ja	Gesamt
HER2-Rezeptor	Negativ	Anzahl	136	32	168
		% von HER2	81,0%	19,0%	100,0%
		% von zweizeitige OP	75,1%	72,7%	74,7%
	Positiv	Anzahl	45	12	57
		% von HER2	78,9%	21,1%	100,0%
		% von zweizeitige OP	24,8%	27,2%	25,3%
	Gesamt	Anzahl	181	44	225
		% von HER2	80,4%	19,6%	100,0%
		% von zweizeitige OP	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 30: Verteilung des Nachweises von HER2-Rezeptoren ‚zweizeitige OP nein‘ vs. ‚zweizeitige OP ja‘, n = 225

3.5.12 Operative Therapie, BET oder Mastektomie

Nach heutigem Standard wird eine Erhaltung der Brust nach Möglichkeit angestrebt. Daher wurde auch als primäre Operationstechnik in 83,3% der Fälle (189 Tumore) eine BET und nur in 16,7% (38 Tumore) der Fälle eine radikale Mastektomie gewählt.

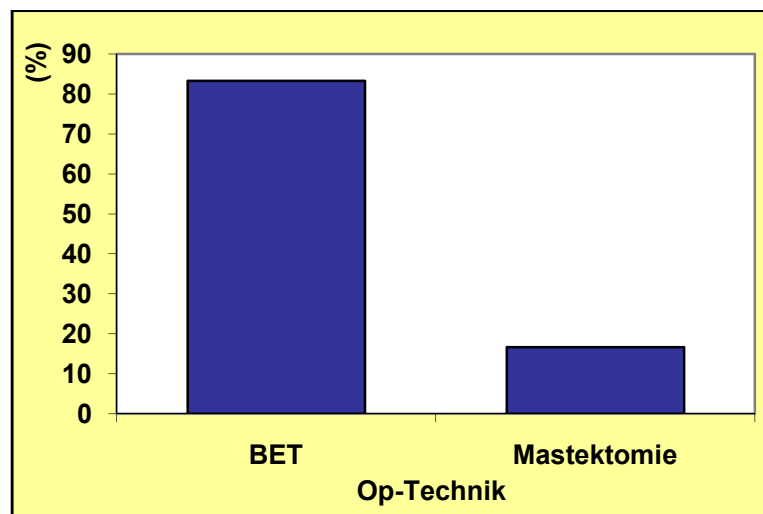


Abbildung 28: Verteilung der primär durchgeführten Operationstechnik, n = 227

Operationstechnik	Häufigkeit	Prozent
BET	189	83,3
Mastektomie	38	16,7
Gesamt	227	100,0

Tabelle 31: Verteilung der primär durchgeführten Operationstechnik, n = 227

Die Patientinnen, die nach der ersten Operation noch invasive oder in situ Karzinomzellen in einer oder mehreren Resektionskanten aufwiesen, hatten in nur drei Fällen (6,8%) primär eine Mastektomie erhalten. Deutlich häufiger (19,1%, 35 Fälle) wurde die Mastektomie als primäre Therapie bei den einzeitig ausreichend resezierten Patientinnen gewählt. Hier konnte zwar kein signifikanter Unterschied jedoch ein deutlicher Trend hinsichtlich eines Einflusses der Operationstechnik auf die Resektionskanten gefunden werden ($p = 0,070$).

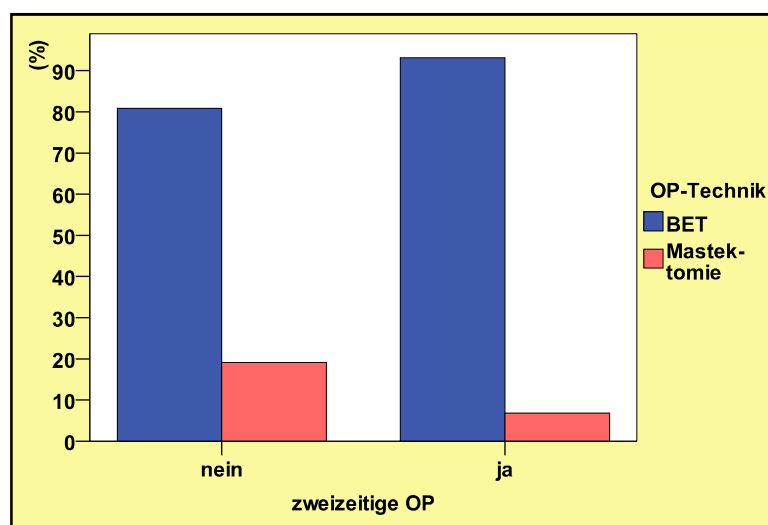


Abbildung 29: Verteilung der primär gewählten Operationstechnik ‚zweizeitige OP nein‘ vs. ‚zweizeitige OP ja‘, $n = 227$

			Zweizeitige OP		
			Nein	Ja	Gesamt
OP- Technik	BET	Anzahl	148	41	189
		% innerhalb von OP-Technik	78,3%	21,7%	100,0%
		% innerhalb von zweizeitige OP	80,9%	93,2%	83,3%
	Mast- ektomie	Anzahl	35	3	38
		% innerhalb von OP-Technik	92,1%	7,9%	100,0%
		% innerhalb von zweizeitige OP	19,1%	6,8%	16,7%
	Gesamt	Anzahl	183	44	227
		% innerhalb von OP-Technik	80,6%	19,4%	100,0%
		% innerhalb von zweizeitige OP	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 32: Verteilung der primär gewählten Operationstechnik ‚zweizeitige OP nein‘ vs. ‚zweizeitige OP ja‘, $n = 227$

3.5.13 Multifokalität

Als Multifokalität wurde das getrennte Auftreten von Karzinomherden innerhalb eines Brustquadranten definiert. Im Gegensatz hierzu spricht man von

Multizentrität, wenn mehrere Karzinomherde in verschiedenen Quadranten der Brust lokalisiert sind.

Im hier vorliegenden Studienkollektiv traten am häufigsten auf einen Herd begrenzte Karzinome (d.h. unifokal, bzw. unizentrisch) auf. Diese machten mit 184 Fällen einen Anteil von über vier Fünfteln (81,1%) an der Gesamtzahl (227) aus. Bei allen Patientinnen, die mehr als einen Tumorherd aufwiesen, handelte es sich ausnahmslos um Herde im selben Quadranten weshalb im Folgenden nur noch von Multifokalität gesprochen wird. Hier liegen uns 43 Fälle (18,9%) multifokal aufgetretener Tumore vor.

Obwohl Multizentrität nicht eines unserer Ausschlusskriterien darstellt, sind diese Fälle jedoch aus anderen Gründen die unsere Ausschlusskriterien erfüllten nicht in diese Studie eingegangen. Der häufigste Grund war der Ausschluss aller neoadjuvant therapierten Frauen aus dieser Studie.

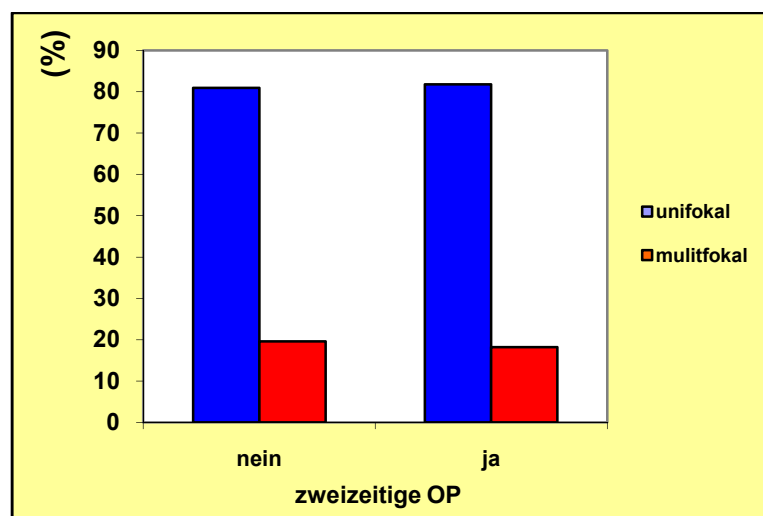


Abbildung 30: Verteilung multifokal auftretender Karzinome ‚zweizeitige OP nein‘ vs. ‚zweizeitige OP ja‘, $n = 227$

		Zweizeitige OP			
			Nein	Ja	Gesamt
Multifokalität	Unifokal	Anzahl	148	36	184
		% von Multifokalität	80,4%	19,6%	100,0%
		% von zweizeitige OP	80,9%	81,8%	81,1%
	Multifokal	Anzahl	35	8	43
		% von Multifokalität	81,4%	18,6%	100,0%
		% von zweizeitige OP	19,1%	18,2%	18,9%
	Gesamt	Anzahl	183	44	227
		% von Multifokalität	80,6%	19,4%	100,0%
		% von zweizeitige OP	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 33: Verteilung multifokal auftretender Karzinome ‚zweizeitige OP nein‘ vs. ‚zweizeitige OP ja‘, n = 227

Von den 34 multifokal aufgetretenen Tumoren wurden 39,5% (17 Fälle) primär mastektomiert. Dies steht im Gegensatz zu nur 11,8% (21 Fälle) primär abladierten Patientinnen der insgesamt 178 unifokal aufgetretenen Tumore. Hier zeigen sich höchst signifikant höhere Mastektomieraten bei multifokal aufgetretenen Tumoren im Vergleich zu unifokalen Tumoren ($p < 0,001$).

	Unifokal		Multifokal		Gesamt
	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent	
BET	163	88,6	26	60,5	178
Mastektomie	21	11,4	17	39,5	38
Gesamt	184	100	43	100	227

Tabelle 34: Verteilung der primären Operationstechnik in Bezug auf unifokal oder multifokal aufgetretene Karzinome

3.5.14 In situ Karzinom-Komponente

Es wurde bei allen Tumoren erfasst, ob neben der invasiven, auch eine in situ Karzinomkomponente nachzuweisen war. Für die Auswertung von Interesse war nur das Vorhandensein einer intraduktalen in situ Komponente (DCIS). Insgesamt war bei der histopathologischen Beurteilung in 40,5% der Tumore ein DCIS im Befund angegeben. Wie das Balkendiagramm bereits veranschaulicht, war der Anteil der Tumore mit einer intraduktalen in situ Komponente bei den Patientinnen die mehr als einmal operiert werden mussten (70,5%, 31 Fälle) deutlich höher als in dem Vergleichskollektiv (33,3%, 61 Fälle). Hier bestand ein

höchst signifikanter Unterschied zwischen den beiden Resektionskollektiven ($p < 0,001$).

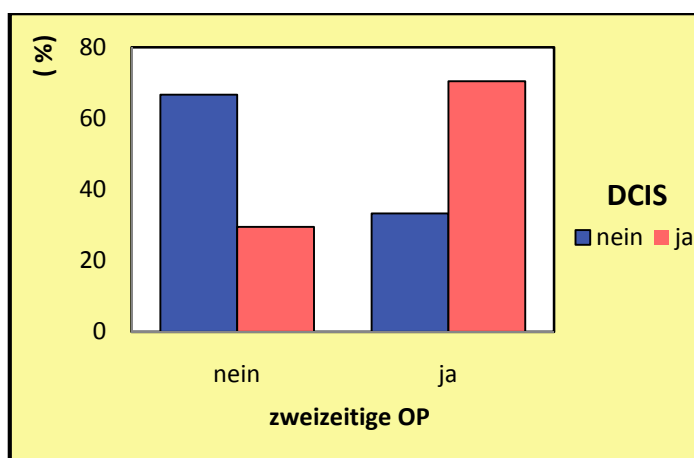


Abbildung 31: Verteilung über das Vorliegen eines DCIS im primären Resektionsexzidat in den Gruppen ‚zweizeitige OP nein‘ vs. ‚zweizeitige OP ja‘, $n = 227$

		Zweizeitige OP			
		Nein	Ja	Gesamt	
DCIS	Nein	Anzahl	122	13	135
		% von DCIS	90,4%	9,6%	100,0%
		% von zweizeitige OP	66,7%	29,5%	59,5%
	Ja	Anzahl	61	31	92
		% von DCIS	66,3%	33,7%	100,0%
		% von zweizeitige OP	33,3%	70,5%	40,5%
	Gesamt	Anzahl	183	44	227
		% von DCIS	80,6%	19,4%	100,0%
		% von zweizeitige OP	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 35: Verteilung über das Vorliegen eines DCIS im primären Resektionsexzidat in den Gruppen ‚zweizeitige OP nein‘ vs. ‚zweizeitige OP ja‘, $n = 227$

3.6 Binär logistische Regression

In den vorausgegangenen zwei Kapiteln sind die einzelnen Studienparameter hinsichtlich ihres Einflusses auf die zu untersuchende Variable *einzeitige/ zweizeitige Operation* mit Hilfe von univariaten Testungen untersucht worden. Im Folgenden werden diejenigen Studienparameter als unabhängige Variablen in die Regression eingeschlossen, die in den univariaten Tests einen signifikanten Einfluss oder einen tendenziell signifikanten Einfluss auf die zu untersuchende abhängige Variable *einzeitige/ zweizeitige Operation* aufgewiesen haben. Es

werden 10 unabhängige Variablen und damit 224 gültige Fälle in die Regression einbezogen.

		Regressions- koeffizient B	Standard- abweichung	Wald	p	Exp(B)
Schritt 1	Alter (Jahre)	-,030	,019	2,475	,116	,971
	Exzidat Länge (cm)	-,350	,175	4,010	,045	,704
	Exzidat Breite (cm)	-,296	,251	1,397	,237	,744
	Exzidat Höhe (cm)	-,096	,281	,117	,733	,908
	Volumen (cm ³)	,001	,002	,332	,564	1,001
	pT-Stadium			15,884	,003	
	Östrogenrezeptor (pos./ neg.)	-,786	,629	1,560	,212	,456
	Progesteronrezeptor (pos./ neg.)	,034	,554	,004	,951	1,035
	OP-Technik (BET/ Mastektomie)	3,460	1,059	10,668	,001	31,817
	DCIS (ja/ nein)	1,716	,539	10,143	,001	5,564
	Konstante	5,562	2,494	4,973	,026	260,368

Tabelle 36: Signifikanzniveaus der im Regressionsmodell verwendeten unabhängige Variablen (biologisch/tumorbiologische Eigenschaften in Bezug auf den primären Resektionskantenstatus)

In Hinblick auf das Eintreten des Falls, dass die Patientinnen nach der ersten Operation noch invasives oder in situ Karzinom aufwiesen und zweizeitig nachoperiert werden mussten, hatten vier Variablen einen signifikanten Einfluss.

Im Fall der unabhängigen Variable *in situ Karzinomkomponente des Tumors* stellte sich ein unabhängiger hoch signifikanter Einfluss auf das Vorliegen eines R1 Status bei der ersten OP dar ($p = 0,001$). Das heißt, Frauen deren Tumor zusätzlich zum invasiven Karzinom Anteile eines DCIS aufwiesen hatten ein 5,56-fach erhöhtes Risiko ein weiteres Mal operiert werden zu müssen.

Obwohl im Chi-Quadrat Test nur ein Trend zur Signifikanz gesehen wurde, konnte in der Regressionsanalyse ein hoch signifikanter unabhängiger Einfluss auf das Ereignis *zweizeitige OP* für die Variable *OP-Technik* gefunden werden ($p = 0,001$). Das Risiko, ein zweites Mal operiert werden zu müssen, war um das 31,82-fache erhöht wenn als primäre chirurgische Therapie eine BET gewählt wurde.

Einen unabhängigen signifikanten Einfluss auf das Ergebnis der Resektionskanten nach der ersten Operation hatte auch die *Länge* des entnommenen Exzidats ($p = 0,045$). Da das Risiko pro Einheit sinkt, haben Frauen mit einem größeren

entnommenen Exzidat pro entnommenen Zentimeter längerem Exzidat ein 30% geringes Risiko sich einer zweiten Operation unterziehen zu müssen.

Als letzte unabhängige Variable hat die *Primärtumorgröße* einen hoch signifikanten Einfluss auf das Eintreten des Ereignisses *zweizeitige OP* ($p = 0,003$). Demzufolge zeigen Frauen mit einem höheren Tumorstadium, also einem größeren Primärtumor, eher ein Risiko für das Vorliegen von invasivem oder in situ Karzinom in der Resektionskante und somit ein erhöhtes Risiko für eine zweizeitige Operation.

4 Diskussion

Im Rahmen dieser Arbeit wurden verschiedene patientenbezogene und tumorbiologische Parameter auf ihren Vorhersagewert für das Vorliegen einer R1-Situation der Resektionskanten bei 227 an einem Mammakarzinom operierten Frauen am Universitätsklinikum Marburg und Gießen GmbH - Standort Marburg, mit univariaten und multivariaten Verfahren untersucht. Die vorliegende Arbeit untersucht nicht, obwohl alle Patientinnen mit einer R1-Situation einer zweizeitigen Operation zugeführt wurden, ob bei Re-Exzision noch residueller Tumor gefunden werden konnte. Desweiteren gibt die vorliegende Studie keine Aussagen über den weiteren Krankheitsverlauf der Patientinnen.

Im Folgenden soll ein kurzer Überblick über den aktuellen Stand der Literatur gegeben werden. Die Ergebnisse werden kurz zusammengefasst und dann im Einzelnen mit Ergebnissen der internationalen Studienlandschaft verglichen.

4.1 Aktueller Stand der Literatur

Die Therapie des Mammakarzinoms war in den letzten zwei Jahrzehnten einem großen Wandel unterworfen. Eine große Anzahl an Studien über das Mammakarzinom mit einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 10 Jahren haben belegt, dass die Langzeitprognose nach einer brusterhaltenden Therapie mit anschließender Radiotherapie identisch mit der nach radikalen chirurgischen Eingriffen ist (26, 50, 64, 65, 83).

So stellt heute das brusterhaltende Vorgehen bei fehlenden Kontraindikationen das Standardverfahren bei Mammakarzinompatientinnen dar (14). Ziel dieser Therapieform ist es die Lebensqualität der Frauen zu verbessern ohne dabei das Überleben zu beeinträchtigen. Es besteht eine signifikante Korrelation zwischen dem kosmetischen Ergebnis und dem daraus resultierenden Körpergefühl und dem Auftreten von Depressionen (31, 68).

Voraussetzung für den Erfolg der chirurgischen Therapie ist eine komplette Tumorsektion des Mammakarzinoms, da ein Verbleiben von Tumorzellen im Operationsgebiet aufgrund des erhöhten Lokalrezidivrisikos nicht tolerabel ist (49, 62, 71). Bei invasiven Karzinomen kann das Vorliegen einer intraduktalen

Komponente das Lokalrezidivrisiko steigern, wenn das assoziierte DCIS ausgedehnt ist und sich jenseits der invasiven Tumorgrenze ausbreitet (30, 70). Ursache ist die erhöhte Wahrscheinlichkeit, dass der Tumor nicht vollständig entfernt wurde.

Viele Studien haben sich damit beschäftigt wie groß der tumorfreie Sicherheitsabstand zu den Schnittkanten sein sollte um eine bestmögliche Tumorkontrolle zu gewährleisten. Dabei fehlen allerdings bislang eindeutige Daten. Eine Studie von Dillon et al (16) konnte zeigen dass die Lokalrezidivraten sinken bei simultan zunehmendem Abstand des Tumors zu den Resektionskanten. Viele Autoren stellten bislang Untersuchungen bezüglich des einzuhaltenden Sicherheitsabstands an. Die S3-Leitlinie 2008 empfiehlt, in Zusammenschau der aktuellen Studienlage, dass bei invasiven Karzinomen der mikroskopisch gemessene Sicherheitsabstand zwischen Tumor und Resektionsrand 1 mm oder mehr betragen sollte (14), bei Tumoren mit extensiver intraduktaler Komponente (EIC) wie von Schnitt et al (70) 1984 definiert sollte der minimale Sicherheitsabstand von 5 mm für die intraduktale Komponente eingehalten werden (14).

Einflussfaktoren für das Auftreten von Lokalrezidiven wurden in zahlreichen Studien untersucht. Nicht zuletzt deshalb, weil ein Lokalrezidiv innerhalb der ersten zwei postoperativen Jahre mit einem erhöhten Metastasenrisiko einhergeht (12, 44, 84) und viele Studien das drastisch reduzierte Überleben von Patienten mit einem Lokalrezidiv gezeigt haben (35). Hierbei konnten zahlreiche Autoren den *Status der Resektionskanten* als unabhängigen Einflussfaktor auf das Entstehen eines Lokalrezidivs ausmachen (1, 49, 56, 61, 62, 75, 76, 91). Die plausibelste Erklärung hierfür ist, dass bei positiven Resektionskanten eine hohe Rate an residuellem Tumor verbleibt, Autoren beschreiben Raten zwischen 33,7% und 65% (16, 54, 58, 78), und dass eine adjuvante Strahlentherapie allein nicht fähig ist die Tumorzellen suffizient zu eliminieren. Bei Vorliegen von Tumorzellen im Schnitttrand kann durch eine Nachresektion das zuvor deutlich erhöhte Risiko für ein Lokalrezidiv dem Risiko von initial negativen Resektionskanten angeglichen werden (1, 30). Neben dem oben genannten Faktor *Resektionskanten* haben auch nachgewiesener Weise das *Alter der Patienten zum*

Diagnosezeitpunkt, der *Hormonrezeptorstatus*, der *TNM-Status* und die *Tumormorphologie* einen gesicherten Einfluss auf das Auftreten eines Lokalrezidivs (14, 80). Die Studie von Obedian et al (61) konnte zeigen dass eine endokrine oder zytotoxische Therapie eine Nachresektion eines invasiven Karzinoms nicht ersetzen kann, und das demzufolge eine Re-Exzision bei positiven Resektionskanten empfohlen werden sollte.

Der Anteil an insuffizienten Tumorexzisionen aufgrund von Tumorzellen in oder nahe (< 2 mm) der Schnittkante variiert in den Studienkollektiven verschiedener Autoren von 12% bis 56% (3, 11, 16, 21, 30, 43, 46, 49, 51, 53, 54, 59, 62, 63, 74, 78). Dies korreliert sehr gut mit der in der vorliegenden Arbeit aufgetretenen Rate an R1-Resektionen von 19,4%.

Ein Sonderfall in der Therapie des Brustkrebes ist das duktales Carcinoma in situ (DCIS). Die Wahrscheinlichkeit eines invasiven Wachstums nimmt mit der Größe der Läsion zu (47). Die Standardbehandlung des DCIS ist eine BET mit sich anschließender Strahlentherapie (80). Als wichtigster Prognosefaktor für ein Lokalrezidiv gilt auch beim DCIS die tumorfreien Resektionskanten (19, 72, 73). Der Sicherheitsabstand zu den Resektionskanten sollte laut S3-Leitlinien mindestens 5 Millimeter betragen. Die Strahlentherapie ist ein unverzichtbarer Bestandteil der DCIS-Therapie da hierdurch das Lokalrezidivrisiko für invasive und nicht invasive Karzinome um 50% gesenkt werden kann (80). Die Metaanalyse von Dunne et al (19) zeigte dass bei Kombination mit einer Radiotherapie ein Sicherheitsabstand von 2 Millimetern bei dadurch besserem kosmetischen Ergebnissen gleichwertig zu größeren Sicherheitsabständen zu sein scheint. Daneben belegten Studien dass das Alter der Patienten und die anschließende Bestrahlungsdosis signifikante Prädiktoren für ein rezidivfreies Überleben sind (80). In circa 20% der Fälle die nach präoperativer Diagnostik von einem reinen DCIS ausgingen, wurden nach abschließender histopathologischer Aufarbeitung invasive Karzinome gefunden (17). Bei 40 – 66% der zuvor an einem DCIS erkrankten Patienten handelt es sich beim Lokalrezidiv um ein invasives Karzinom (57).

Diese Tatsachen unterstreichen die große Bedeutung der postoperativen Untersuchung der Resektionskanten auf invasives oder in situ Karzinom. Nun

stellt sich die Frage ob patientenbezogene oder tumorbiologische Faktoren existieren die eine inkomplette Tumorresektion bei primärer Operation begünstigen. Hierzu wurden in den letzten 25 Jahren nur wenige Studien durchgeführt, da der Fokus der Forschung stets auf Einflussgrößen für das Entstehen von Lokalrezidiven lag.

4.2 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die vorliegenden Daten dieser Arbeit demonstrieren, dass für Patientinnen die primär brusterhaltend operiert wurden im Gegensatz zu primär abladierten Patientinnen ein fast 32fach erhöhtes Risiko für das Vorliegen von invasivem oder in situ Karzinom in den Resektionskanten besteht. Die *OP Technik* als Prognosefaktor für das Risiko sich einer zweiten Operation unterziehen zu müssen konnte hiermit ebenso wie die Prognosefaktoren *Vorliegen einer in situ Karzinomkomponente im Exzidat* (5,56fach erhöhtes Risiko), sowie die *Länge des entnommenen Exzidats* (pro cm längerem Exzidat sinkt das Risiko um 30%) und die *Größe des Primärtumors* in einer multivariaten Analyse als signifikant und unabhängig bestätigt werden.

Die univariat als signifikant oder tendenziell signifikanten Prognosefaktoren *Alter*, *Volumen des Exzidats*, *Hormonrezeptorstatus* sowie die *Höhe* und *Breite des Exzidats* zeigten im multivariaten Modell keinen unabhängigen Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit dass invasive oder in situ Tumorzellen in den Resektionskanten verbleiben.

Das Vorliegen von großen Tumoren, kleinen entnommenen Exzidaten durch die Technik der brusterhaltenden Chirurgie, oder das gleichzeitige Auftreten einer intraduktalen Karzinomkomponente neben dem invasiven Karzinom erschwert nach den Ergebnissen dieser Studie die Erreichbarkeit einer primären R0-Resektion. Das Risiko nach primärer Operation tumorbefallene Resektionskanten aufzuweisen ist bei einer Mastektomie um ein vielfaches niedriger als bei brusterhaltender Therapie.

4.3 Vergleich der vorliegenden Daten mit dem Stand der aktuellen Literatur

4.3.1 Zusammenhang zwischen der Tumorgröße und dem Resektionsstatus

In der vorliegenden Arbeit wurde bei multivariater Testung festgestellt dass die Tumorgröße ein signifikanter unabhängiger Einflussfaktor für das Verbleiben von invasivem oder in situ Karzinom in den Resektionskanten ist ($p = 0,003$).

Je größer der Tumor desto wahrscheinlicher ist das Verbleiben von Karzinom in den Resektionskanten. Ein breites Spektrum internationaler Studien kam zu dem selben Ergebnis (3, 9, 11, 16, 30, 43, 46, 51, 54, 62, 63, 78). Margenthaler et al (55) gingen sogar soweit einen „margin index“ (closest margin (mm)/tumor size (mm) x 100) zu etablieren, welcher laut Angaben der Autoren ein verlässlicher Vorhersagewert für das Verbleiben von Karzinomzellen in den Resektionskanten darstellt.

Miller et al., Barthemles et al, Leong et al und Moore et al. hingegen konnten in ihren Studien eine Assoziation der Tumorgröße mit dem Status der Resektionskanten nicht statistisch belegen (4, 49, 58, 59).

4.3.2 Zusammenhang zwischen Lymphknotenstatus und dem Resektionsstatus

Die univariate Testung erbrachte für den primären Resektionsstatus keine statistische Korrelation mit der Anzahl tumorinfiltrierter Lymphknoten. Dieses Ergebnis deckt sich mit dem von zahlreichen Autoren (16, 43, 58, 59, 78).

Es liegen jedoch auch Studien vor in denen der Nodalstatus als Prognosefaktor für das Vorliegen von positiven Kanten belegt wurde (3, 4, 30, 63).

4.3.3 Zusammenhang zwischen DCIS im Exzidat und dem Resektionsstatus

Es besteht folgende Schwierigkeit in Hinsicht auf die Relevanz des DCIS im Exzidat. In der vorliegenden Arbeit wurde nur die An-/ oder Abwesenheit einer in situ Karzinomkomponente im Exzidat dokumentiert. Bei Durchsicht der Studienlandschaft wurde aber ein sehr heterogenes Bild bezüglich der Datenerhebung gefunden. So beschreiben einige Autoren ebenfalls nur das

Vorliegen eines in der Ausdehnung nicht näher definierten DCIS, andere jedoch unterscheiden nur zwischen keiner und extensiver intraduktaler Komponente (EIC). Als Standard für die Definition als EIC gilt die 1984 veröffentlichte Arbeit von Schnitt et al (70) bei der mindestens 25% des Tumors als intraduktale Komponente, mit Ausdehnung über den invasiven Karzinomanteil hinaus, vorliegen müssen. Diese Arbeit beschrieb bereits einen Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer EIC und einer insuffizienten Tumorexzision.

In der hier vorliegenden Arbeit wurde im Vorhandensein einer in situ Karzinomkomponente des Tumors ein unabhängiger signifikanter Prognosefaktor für das erhöhte Risiko positiver Resektionskanten gesehen ($p = 0,001$). Dieses Ergebnis bestätigen Kurniawan et al (46) in einer multivariaten Analyse, und, jedoch nur in univariater Testung, Miller et al (58) und Aziz et al (3). Mai et al (53) fanden heraus dass bereits der Nachweis einer intraduktalen Karzinomkomponente neben dem invasiven Karzinom in der FNA das Risiko einer ungenügenden Tumorexzision erhöht.

Eine Vielzahl internationaler Autoren zeigte dass ein Anteil von über 25% intraduktalen Karzinoms an der Gesamttumormasse (EIC) ein Prädiktor für das Erhalten einer R1-Situation ist (9, 16, 21, 43, 51, 54, 62, 74, 78). Dem gegenüber konnten Freedman et al (30) in ihrer Studie mit 1262 Patienten das Vorliegen von EIC nicht als Einflussfaktor auf die primäre Resektionssituation identifizieren.

4.3.4 Zusammenhang zwischen der Operationstechnik und dem Resektionsstatus

Ob eine Mastektomie oder eine BET gewählt wird hängt von vielen Faktoren ab. In unserer Studie konnte eine deutliche Korrelation bei der Durchführung einer Mastektomie und dem geringen Risiko für eine ungenügende Karzinomexzision festgehalten werden ($p = 0,001$).

Kollias et al (43) und Veronesi et al (85) kamen zu ähnlichen Ergebnissen.

4.3.5 Zusammenhang zwischen der Tumorentität und dem Resektionsstatus

Der histologische Typ des Tumors (IDC oder ILC) zeigte in unserer Arbeit ein nahezu identisches Verhalten bezüglich der Resektionskantenbeschaffenheit.

Somit konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Tumorentität und einer inkompletten Tumorexzision gefunden werden.

Diese Beobachtung stellt sich nicht konsistent in der Literatur dar. Einige Autoren konnten mit univariater Testung feststellen dass Tumoren des invasiv lobulären Typs häufiger zu positiven Kanten im Exzidat führen (13, 16, 46, 74, 78), jedoch haben nur Chapgar et al (11) mit multivariater Analyse einen unabhängigen Einfluss der Tumorentität nachgewiesen. Einige Studien wiesen jedoch wie die vorliegende Arbeit keinen Zusammenhang zwischen Tumorentität und dem Auftreten positiver Resektionskanten nach (3, 4, 9, 49, 58, 63).

4.3.6 Zusammenhang zwischen dem Alter zum Diagnosezeitpunkt und dem Resektionsstatus

Obwohl sich in der univariaten Analyse unserer Arbeit ein signifikanter Unterschied zwischen dem Alter der Patientinnen zum Diagnosezeitpunkt in den Resektionsgruppen zeigte, konnte das Alter in der Vorliegenden Studie bei multivariater Analyse nicht als unabhängiger Einflussfaktor betätigt werden.

Zu identischen Ergebnissen kamen eine Vielzahl von Autoren (9, 16, 43, 46, 49, 58, 63). International wurde aber auch in einem jungen Alter bei Diagnosestellung ein relevanter Einflussfaktor, der mit einer schlechten chirurgischen Tumorkontrolle in der Primäroperation einhergeht, gesehen (3, 4, 54, 74, 78). Wobei nur Aziz et al (3) und Malik et al (54) das Alter auch als unabhängigen Prognosefaktor in multivariater Analyse für eine R1-Situation nachwiesen.

4.3.7 Zusammenhang zwischen Lymphangiosis carcinomatosa und dem Resektionsstatus

In unserem Kollektiv konnten keine Unterschiede hinsichtlich des Vorkommens einer Invasion der Lymphgefäße mit Tumorzellen in den beiden Resektionsgruppen gefunden werden, demzufolge haben wir einen Einfluss auf die Resektionskanten ausgeschlossen.

In der Literatur wird ein Zusammenhang kontrovers diskutiert. So kommen zum Beispiel Aziz et al. (3) und Smitt et al (74) zumindest in der univariaten Testung zu dem Schluss das eine Lymphgefäßinvasion öfter mit einer insuffizienten chirurgischen Therapie einhergeht. Dem widersprechend kamen eine Vielzahl an

Autoren zu dem Ergebnis dass eine Lymphgefäßinvasion keinen Einfluss auf den Resektionsstatus hat (4, 9, 16, 30, 49, 54).

4.3.8 Zusammenhang zwischen dem Rezeptorstatus und dem Resektionsstatus

Obwohl man davon ausgeht, dass mit der Entdifferenzierung und konsekutiven Malignitätszunahme eines Mammkarzinoms dessen Hormonrezeptordichte abnimmt, wird in der Literatur mehrheitlich keine Assoziation zwischen der endokrinen Ansprechbarkeit und dem chirurgischen Ergebnis der Resektionskanten beschrieben (9, 16, 30, 43, 49, 54, 58, 59, 78). Diese Beobachtung konnten wir in der vorliegenden Arbeit für den Steroidhormonrezeptorstatus bestätigen. Es fand sich keine Korrelation zwischen ihm und einer inkompletten Tumorresektion.

Lediglich Smitt et al (74) fand in der univariaten Analyse ein signifikant gehäuftes Auftreten Östrogenrezeptor-negativer Tumore bei den Patientinnen die primär positive Resektionskanten aufwiesen.

Auch bei Untersuchung des Vorkommens des Her2/neu Rezeptors konnte in der vorliegenden Arbeit kein Unterschied hinsichtlich des Auftretens in den Resektionsgruppen gefunden werden. Dies ist bis jetzt in Studien kaum untersucht worden. Miller et al (58) fand in seiner Studie mit 143 Patientinnen einen signifikante Häufung Her2/neu positiver Tumore die primär insuffizient reseziert wurden.

4.3.9 Zusammenhang zwischen Multifokalität und dem Resektionsstatus

Die Verteilung multifokal aufgetretener Tumore war bei dem in dieser Arbeit untersuchten Kollektiv in den beiden Resektionsgruppen nahezu identisch. Statistisch ergab sich kein Unterschied ($p = 1,000$).

Es liegen nur wenige Studien bezüglich des Einflusses der Fokalität auf den Resektionsstatus vor. Diese kamen aber einheitlich zu dem gegensätzlichen Ergebnis, dass ein multifokales Karzinom signifikant mit einer schlechteren primären operativen Tumorkontrolle einhergeht (4, 9, 16, 46).

4.3.10 Zusammenhang zwischen histopathologischen Grading und dem Resektionsstatus

Der jeweilige Differenzierungsgrad der Tumorzellen hatte in unserem Studienkollektiv keinen Einfluss auf das Ergebnis der Resektionskanten. Auch etliche andere Autoren konnten keinen Zusammenhang zwischen dem histopathologischen Grading und einem gehäuften Auftreten positiver Resektionskanten feststellen (9, 16, 43, 46, 51, 58, 59).

Dem gegenüberzustellen sind die Studien von Malik et al (54) und Barthelemes et al (4), die nach der primären Operation häufiger Residualzellen im Tumorbett bei G3 Karzinomen nachweisen konnten.

4.4 Zusätzliche Charakteristika die andere Autoren untersuchten

In univariater Testung konnten die Studien von Cabioglu et al (9, 9, 78) und Leong et al (49) nachweisen dass Patienten mit **nicht tastbaren Tumoren** im Vergleich zu Patienten mit palpablen Tumoren ein erhöhtes Risiko für eine R1-Resektion aufwiesen. Die Studien von Moore et al (59) und Malik et al (54) kamen jedoch zu einem gegensätzlichen Ergebnis.

Cabioglu et al (9), Tartter et al (78) und Luu et al (51) wiesen für die **präoperative Diagnosesicherung mithilfe von FNA oder CNB** im Gegensatz zu einer offenen Tumorbiopsie oder fehlenden Biopsie in multivariaten Testung ein signifikant herabgesetztes Risiko für positive Resektionskanten nach. Dillon et al (16) fand heraus dass eine präoperative CNB signifikant mit einer Risikoreduktion für positive Resektionskanten assoziiert ist. Dem gegenüberzustellen ist die Studie von Chapgar et al (11) der weder für nicht tastbare Tumoren, noch für offene Tumorbiopsien als histologische Diagnosesicherung einen signifikanten statistischen Einfluss messen konnte.

Obwohl Tartter et al (78) zumindest in der univariaten Analyse seiner Studienergebnisse die **Familienanamnese** als einflussnehmend auf den Status der Resektionskanten identifizierte fanden andere Autoren keinen Zusammenhang zwischen dem Resektionsstatus nach primärer Operation und der Familienanamnese (9, 49, 59).

Die zellbiologischen Parameter **p53** und **Ki67** wurden einzig von Miller et al (58) bislang untersucht. Sie fanden jedoch keinen signifikanten Einfluss auf die Resektionskanten.

Barthelmes et al (4) untersuchten ob Unterschiede hinsichtlich des Resektionserfolgs zwischen den Gruppen **symptomatischer** oder **durch Screening-Programme identifizierter Patienten** vorlagen. Obwohl Malik et al (54) in univariaten Testungen signifikant häufiger R1-Resektionen bei symptomatischen Patienten dokumentierten, konnte dies, wie auch in der Arbeiten von Barthelmes et al (4) und Dillon et al (16), nicht als unabhängiger Prognosefaktor in multivariaten Regressionsmodellen bestehen. Jedoch ist anzunehmen dass Tumore aus dem Screening-Programmen tendenziell kleiner sind und daher leichter vollständig reseziert werden können.

Peterson et al (63) untersuchte den **Menopausenstatus**, fand aber keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Resektionskanten von prä-, peri- und postmenopausalen Patientinnen. Dieses Ergebnis bestätigten die Studien von Leong et al (49) und Freedman et al (30).

Ob die **Größe der Brust** einen Einfluss auf das Resektionsergebnis hat untersuchten Kollias et al (43) in ihrer Studie von 1998, ein Zusammenhang wurde nicht festgestellt.

Freedman et al (30) konnte für die **ethnische Herkunft** keinen Einfluss auf den Resektionsstatus nachweisen. Dass die ethnische Herkunft die Wahrscheinlichkeit positiver Resektionskanten nicht beeinflusst wiesen auch Tartter et al nach (78).

Bei Untersuchung der **Lokalisation der Tumore** (medial/ lateral/ central) konnten weder Freedman et al (30) noch Moore et al (59) Unterschiede bezüglich des Resektionsstatus nach primärer chirurgischer Therapie feststellen.

Einige Autoren haben **mammographische Charakteristika** hinsichtlich ihrer prädiktiven Aussage für das Verbleiben von invasiven oder in situ Tumorzellen in den Resektionskanten untersucht. So fanden Kollias et al (43) und Kurniawan et al (46) konform dass die Abwesenheit einer mammographisch sichtbaren Tumormasse oder das Vorhandensein von Mikrokalk die Wahrscheinlichkeit für eine R1-Situation erhöhen. Wohingegen Dillon et al (16) und Moore et al (59) keinen Zusammenhang zwischen mammographisch nachweisbarem Mikrokalk

und gehäuft positiven Kanten zeigen konnten. Die mammografische Beschaffenheit des Brustdrüsengewebes (dicht/fettreich) nimmt keinen Einfluss auf das Resektionsergebnis (43, 59). Wohingegen das Vorhandensein von Spikulae in der Mammographie wohl dazu führt dass großzügiger und damit häufiger R0 reseziert wird (43).

Zusammenfassend zeichnet sich für Patienten mit nonpalpablen Tumoren, Patienten mit vorhandenem Mikrokalk oder keiner sicher zu identifizierenden Tumormasse im Mammogramm ein erhöhtes Risiko für eine insuffiziente chirurgische Therapie ab. Ein leicht erhöhtes Risiko ist ebenfalls für symptomatische Patienten im Gegensatz zu Patienten aus Screening-Programmen anzugeben.

Das Risiko einer ungenügenden Exzision zu vermindern scheint die präoperative Diagnosesicherung mittels einer FNA oder CNB. Keinen Einfluss laut aktueller Literatur auf die chirurgische Tumorexzision haben die ethnische Herkunft, der Menopausenstatus, die Beschaffenheit der Brustdrüse im Mammogramm, die Größe der Brust oder die Familienanamnese.

4.5 Schlussfolgerungen

In unserer Studie bestätigen sich die in der internationalen Literatur bereits identifizierten Prognosefaktoren *Tumorgröße* und *intraduktale Tumorkomponente*. Je größer der Primärtumor desto wahrscheinlicher ist eine insuffiziente chirurgische Therapie. Ursachen hierfür können bei fortgeschrittenem Wachstum unschärfere Begrenzungen des Tumoreals, die Zunahme von mikroskopisch kleinen Zweitherden, oder eine für die jeweilige Brustgröße inadäquat gewählte brusterhaltende Therapie sein. Bei einem simultanen Auftreten eines DCIS neben dem invasiven Karzinom treten die gleichen Probleme in den Vordergrund die bei reinen DCIS Erkrankungen beobachtet werden. Es muss ein deutlich größerer Sicherheitsabstand zu den Resektionskanten eingehalten werden. Bei verbleibendem DCIS im Resektionsgebiet besteht ein hohes Risiko eines Rezidivs mit Gefahr der invasiven Entartung. Die intraduktale Karzinomkomponente ist nicht immer präoperativ histologisch oder mammographisch zu diagnostizieren und somit fehlt die Möglichkeit dies in dem chirurgischen Therapiekonzept im Sinne eines erweiterten Sicherheitsabstands zu berücksichtigen.

Die Tatsache dass die Raten an R1-Resektionen bei *primären Mastektomien* deutlich geringer als im Vergleich zur *BET* ausfallen, erklärt sich allein durch die oftmals von vorneherein großzügigere Resektion von Gewebe. Dies bestätigt auch das Ergebnis der vorliegenden Arbeit dass *pro Zentimeter größer exzidiertes Gewebelänge* ein Sinken des Risikos registriert werden konnte. Hier soll nochmals das Augenmerk darauf gerichtet werden das nicht das kosmetische Ergebnis, sondern die lokale Tumorkontrolle das vorrangige Ziel bei der chirurgischen Therapie sein muss.

Der *histologische Tumortyp* als Prognosefaktor für ein gehäuftes Auftreten positiver Resektionskanten wird in der internationalen Literatur kontrovers diskutiert. Häufig wird postuliert dass aufgrund ihres oftmals dissoziierenden Wachstums invasiv lobuläre Karzinome schwieriger suffizient zu exzidieren sind. Wir konnten keine gehäuft auftretenden Tumorzellen in den Schnittkanten bei invasiv lobulären Karzinomen nachweisen. Dies mag darauf zurückzuführen sein, dass durch die gute präoperative Diagnostik am Klinikum Marburg die Operateure intraoperativ gut auf die vorliegende Tumorentität und ihre speziellen chirurgischen Anforderungen reagieren können.

Das Alter der Patientinnen zum Diagnosezeitpunkt konnte in der multivariaten Analyse nicht als unabhängiger Einflussfaktor bestehen. Obwohl viel Autoren dieses Ergebnis bestätigen gibt es auch widersprüchliche Literatur. Es kann postuliert werden, dass bei jüngeren Frauen eine größere Gewichtung auf dem kosmetischen Ergebnis der chirurgischen Therapie liegt und dadurch sparsamer aber mit einem höheren Risiko für verbleibende Karzinomzellen reseziert wird. Dies wiederum sollte dem behandelnden Team bei Planung der chirurgischen Therapie bewusst sein.

Der Zusammenhang zwischen Lymphknotenstatus und positiver Resektionskanten wurde zwar in dieser und vielen anderen Studien widerlegt, jedoch korreliert eine nodale Metastasierung mit der Tumorgröße, welche wiederum unabhängig einflussnehmend auf den Resektionsstatus ist.

Obwohl allgemein hin angenommen wird, dass zunehmend entdifferenzierte, lokal aggressivere Karzinome eine abnehmende Hormonrezeptordichte aufweisen, konnte kein unabhängiger Einfluss auf den Resektionsstatus festgestellt werden.

Es ist jedoch zu bedenken, dass aggressivere Tumore schneller wachsen, häufiger multifokal auftreten und früher metastasieren, welches insgesamt zu einer erschwerten lokalen Tumorkontrolle führt. Naheliegend ist dass multifokal auftretende Tumoren aufgrund des größeren zu exzidierenden Areals schwierig brusterhaltend zu therapieren sind. Obwohl die internationale Literatur Multifokalität als Faktor für eine erschwerte lokale Tumorkontrolle zeigte, konnte diese Arbeit keinen Zusammenhang nachweisen. Dies mag sich dadurch erklären dass die präoperative Diagnostik des untersuchten Kollektivs eine vorliegende Multifokalität bereits aufdeckte und somit vom Operateur ausreichend großzügig reseziert werden konnte. Dies bestätigt die signifikant höhere Rate an primären Mastektomien bei multifokalen Tumoren unseres Kollektivs. Das Grading hat sich als nicht einflussnehmend auf das zu erwartende Resektionsergebnis herausgestellt. Jedoch können entdifferenzierte Karzinome das intraoperative makroskopische Abgrenzen des Tumors erschweren und somit zu erhöhten Raten an R1-Resektionen führen.

In der vorliegenden Studie wurde ausschließlich der Einfluss verschiedener Parameter auf das Auftreten von invasivem oder in situ Karzinom in den Resektionskanten untersucht. Andere Autoren haben sich mit Prognosefaktoren für residuellen Tumor im Tumorbett bei Re-Resektion befasst. Studien die tumorbiologische Charakteristika untersuchten, identifizierten die Größe des Primärtumors (10, 34, 40), einen positiven Nodalstatus (40, 48), das Grading (10) und eine EIC (39, 48, 75) als Faktoren, die mit erhöhten Raten von residuellem Tumor assoziiert sind. Desweiteren wurde junges Alter als Risikofaktor für verbleibende Tumorrreste im Tumorbett von einigen Autoren nachgewiesen (16, 75, 87). Es bleibt offen, welchen Stellenwert die Prädiktoren für positive Resektionskanten im Vergleich zu Prädiktoren für residuellen Tumor haben. Bei Raten von bis zu 66% residueller Tumoranteile nach Re-Exzision wird aber deutlich wie unabdingbar eine zweizeitige Operation mit der erneuten Zielsetzung der kompletten Tumorextirpation ist.

Zusammenfassend weisen Daten der vorliegenden Arbeit auf patientenbezogene und tumorbiologische Charakteristika hin die eine erschwerte suffiziente primär chirurgische Therapie des Mammakarzinoms zu Folge haben können. Ein großer

Primärtumor und die Anwesenheit einer intraduktalen Karzinomkomponente sollte den Operateur dazu veranlassen sorgfältiger die Abmessungen des Resektionsgebiets zu planen als bei Mammakarzinomen die diese Charakteristika nicht aufweisen. Wie die vorliegende Arbeit verdeutlicht ist das Risiko für Tumorzellen in den Resektionskanten um das 32-fache niedriger wenn eine primäre Mastektomie durchgeführt wird. Obwohl eine Erhaltung der Brust gerade in Hinsicht auf das Körperbild gerade von jungen Frauen als erstrebenswert gilt, sollte die lokale Tumorkontrolle oberstes Ziel vor dem kosmetischen Ergebnis haben.

Da heutzutage die präoperative Diagnosesicherung mittels bildgebender Verfahren und Stanz-/Vakuumbiopsien oder FNA zum Standard in der Brustkrebstherapie gehört, sollten die vorab verfügbaren Informationen auch optimal für die chirurgische Primärtherapie genutzt werden. Basierend auf der internationalen Datenlage einschließlich der vorliegenden Studie sollte in enger Kommunikation mit den Patientinnen das chirurgische Vorgehen besprochen werden. Weiterhin sollte bei Vorliegen von multifokalen Tumoren daran gedacht werden, dass durch die erhöhte Rate von Mastektomien bei Patientinnen mit multifokalen Tumoren es zu keinem erhöhten Aufkommen positiver Resektionskanten gekommen ist.

Wir geben zu bedenken, dass die Fallzahlen in den einzelnen Subgruppen zum Teil sehr gering waren. Weitere Untersuchungen zu diesem Thema sollten mit größeren rekrutierten Studienkollektiven durchgeführt werden um mit noch größerer Sicherheit den Zusammenhang einzelner Prognosefaktoren aufzeigen zu können. Gerade die in der univariaten Analytik tendenziell signifikanten Einflussgrößen könnten dadurch in ihren Vorhersagewert untermauert oder widerlegt werden.

Auch in Zukunft wird das Mammakarzinom im Hinblick auf eine Weiterentwicklung der diagnostischen und therapeutischen Verfahren Gegenstand zahlreicher Forschungsarbeiten sein.

4.6 Zusammenfassung

4.6.1 Fragestellung

In zahlreichen Studien wurden Prognosefaktoren für das Auftreten von Lokalrezidiven untersucht und identifiziert. Einer der wichtigsten ist der Resektionskantenstatus. Weitaus seltener untersucht sind patientenbezogene und tumorbiologische Faktoren die das Risiko einer insuffizienten chirurgischen Primärtherapie erhöhen. Die vorliegende Arbeit hat sich ausschließlich der Untersuchung dieser Einflussfaktoren gewidmet.

4.6.2 Patientinnen und Methoden

Das Patientenkollektiv in der vorliegenden Arbeit setzt sich zusammen aus 227 Patientinnen, die im Jahr 2006, aufgrund eines invasiv duktales (IDC) oder invasiv lobulären Mammakarzinoms (ILC) im Universitätsklinikum Marburg operiert wurden. Im Rahmen einer retrospektiven Kohortenstudie wurden 26 patientenbezogene oder tumorbiologische Parameter mithilfe univariater und multivariater Testungen untersucht.

4.6.3 Ergebnisse

Von den 227 Frauen des Studienkollektivs mussten 19,4% aufgrund von positiven Resektionskanten mindestens ein zweites Mal operiert werden. Mehr als ein Drittel (36,4%) dieser Patientinnen wiesen dabei kein invasives, sondern ausschließlich ein in situ Karzinom in den Schnittkanten auf.

Faktoren die sich in der vorliegenden Studien in der abschließend multivariaten Testung als unabhängig einflussnehmend auf den Resektionskantenstatus herausstellten waren die Tumorgröße ($p = 0,003$), die Länge des Exzidats ($p = 0,045$), das Vorliegen eines DCIS ($p = 0,001$) und die primäre Operationstechnik ($p = 0,001$).

4.6.4 Schlussfolgerung

Insgesamt bestätigen die Ergebnisse dieser Arbeit die Datenlage internationaler Studien. Bei Vorliegen eines DCIS-Anteils des Tumors und bei Tumoren die einen Durchmesser von 5 cm überschreiten sollte die Exzision des pathologischen Gewebes im vorhinein großzügiger geplant werden. Da die Raten insuffizienter Primäroperationen bei Mastektomien signifikant niedriger waren sollte immer eine besonders präzise Abschätzung des Risiko-Nutzen Werts einer BET erfolgen.

Die Annahme dass invasiv lobuläre Karzinome, aufgrund ihres häufig dissoziierten Wachstums, häufiger primär unzureichend reseziert werden, konnte nicht bestätigt

werden. Eine Erklärung hierfür könnte die gute präoperative Diagnostik mit entsprechender chirurgischer Therapieplanung sein.

4.7 Conclusion

4.7.1 Background

Many risk factors for local recurrence in breast cancer have been identified, the most important one seems to be the resection margin status. But are there valid predictive factors that may help identify patients at risk for positive resection margin status?

4.7.2 Methods

227 female patients with either invasive ductal breast carcinoma (IDC) or invasive lobular breast carcinoma (ILC) that underwent breast conserving therapy (BCT) or mastectomy at the university hospital Marburg in 2006 were included. 27 different biological and tumorbiological characteristics were tested in univariate and multivariate analysis using the pearson chi square test and the binary logistic regression model.

4.7.3 Results

The multivariate analysis identified *tumor size* ($p = 0,003$), *surgical therapy* (BCT vs. mastectomy) ($p = 0,001$), *length of the resection specimen* ($p = 0,045$) and *simultaneous DCIS* ($p = 0,001$) as significant independent predictive factors of the occurrence of positive resection margins.

4.7.4 Conclusion

Positive resection margins are more likely to occur in patients with larger tumors, undergoing BCT than mastectomy and with simultaneous DCIS additional to the ILC/IDC. The risk for positive margins lessens with a wider excision. Therefore it is important to identify the volume of the tumor mass and the presence of DCIS carefully prior to the surgical therapy, to adequately choose the safest width of resection.

5 Tabellarischer Anhang

5.1 Klassifikation der dukatalen präinvasiven Tumoren

Traditionelle Einteilung					DIN-Einteilung
UDH (duktale Hyperplasie)					UDH
FEA (flache Epithelatypie)					DIN 1A
ADH (atypisch duktale Hyperplasie)					DIN 1B
DCIS	Kerngrad	Nekrosen	Kalzifikation	Architektur	
low grade	kleine, monomorphe Zellen, uniforme Kerne (KG1)	-	lamellär	Bögen, kribiform, solide, und/oder mikropapillär	DIN 1C
intermediate grade	KG1 oder intermediärer Kerngrad (KG2)	-/+	lamellär oder amorph	solide, kribiform, mikropapillär	DIN 2
high grade	hochgradige Zellatypien mit pleomorphen Kernen (KG3)	-/+	amorph	eine Zelllage, mikropapillär, kribiform oder solide	DIN 3

Tabelle 37 Traditionelle Einteilung und DIN-Einteilung, DCIS Grading (88)

5.2 Einteilung der Tumorgröße gemäß der TNM-Klassifikation

pTX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden	
pT0	Kein Anhalt für Primärtumor	
pTis	Carcinoma in situ (DCIS/CLIS/Paget)	
PT1	Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung	
	pT1mic	Mikroinvasion, 0,1cm oder weniger in größter Ausdehnung
	pT1a	Mehr als 0,1cm, aber nicht mehr als 0,5 cm in größter Ausdehnung
	pT1b	Mehr als 0,5cm, aber nicht mehr als 1,0 cm in größter Ausdehnung
	pT1c	Mehr als 1,0cm, aber nicht mehr als 2,0 cm in größter Ausdehnung
pT2	Tumor mehr als 2,0 cm, aber nicht mehr als 5,0 cm in größter Ausdehnung	
pT3	Tumor mehr als 5,0 cm in größter Ausdehnung	
pT4	Tumor jeder Größe mit direkter Ausdehnung auf die Brustwand oder Haut	
	pT4a	Ausdehnung des Tumors auf die Brustwand (ausgenommen die Pektoralismuskulatur)
	pT4b	Ödem (einschliesslich Apfelsinenhaut) oder Ulzeration der Brusthaut oder Satellitenknötchen der Haut der selben Brust
	pT4c	Kriterien 4a und 4b gemeinsam
	pT4d	Entzündliches (inflammatorisches) Karzinom

Tabelle 38: pathologisch gesicherter Primärtumor (pT) , Stadieneinteilung (89)

5.3 Einteilung des Lymphknotenstatus gemäß der TNM-Klassifikation

pNX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden	
pN0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen	
pNmi	Mikrometastase (größer als 0,2 mm aber nicht als 0,2 cm)	
pN1	Metastase(n) in 1-3 ipsilateralen axillären Lymphknoten und /oder ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna mit mikroskopischer(en) Metastase(n) nachgewiesen durch Untersuchung des Schildwächterlymphknotens, aber nicht klinisch erkennbar ¹	
	pN1a	Metastase in 1-3 axillären Lymphknoten, zumindest eine Metastase mehr als 0,2 cm in größter Ausdehnung
	pN1b	Lymphknoten entlang der A. mammaria interna mit mikroskopischer(en) Metastase(n), nachgewiesen durch Untersuchung des Schildwächterlymphknotens, aber nicht klinisch erkennbar ¹
	pN1c	Metastasen in 1-3 axillären Lymphknoten und Lymphknoten entlang der A. mammaria interna mit mikroskopischer(en) Metastase(n) nachgewiesen durch Untersuchung des Schildwächterlymphknotens, aber nicht klinisch erkennbar ¹
PN2	Metastase(n) in 4-9 axillären Lymphknoten <i>oder</i> in klinisch erkennbaren Lymphknoten entlang der A. mammaria interna ohne axilläre Lymphknotenmetastasen	
	pN2a	Metastase(n) in 4-9 axillären Lymphknoten, zumindest eine Metastase mehr als 0,2 cm in größter Ausdehnung
	pN2b	Metastase(n) in klinisch erkennbaren Lymphknoten entlang der A. mammaria interna ohne axilläre Lymphknotenmetastasen
pN3	Metastasen in 10 oder mehr ipsilateralen axillären Lymphknoten oder in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten <i>oder</i> in klinisch erkennbaren Lymphknoten entlang der A. mammaria interna mit mindestens einer axillären Lymphknotenmetastase <i>oder</i> mehr als 3 axillären Lymphknotenmetastasen mit klinisch nicht erkennbarer(en), nur mikroskopisch nachweisbarer(en) Metastase(n) in Lymphknoten entlang der A. mammaria interna <i>oder</i> Metastase(n) in supraklavikulären Lymphknoten	
	pN3a	Metastase(n) in 10 oder mehr ipsilateralen Lymphknoten (zumindest eine größer als 0,2 cm) <i>oder</i> in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten
	pN3b	Metastase(n) in klinisch erkennbaren Lymphknoten entlang der A. mammaria interna mit mindestens einer axillären Lymphknotenmetastase <i>oder</i> Lymphknotenmetastasen in mehr als 3 axillären Lymphknoten und in Lymphknoten entlang der A. mammaria interna, nachgewiesen durch Untersuchung de/der Schildwächterlymphknoten(s), aber nicht klinisch erkennbar ¹
	pN3c	Metastase(n) in ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten
¹ Als „klinisch erkennbar“ werden Metastasen bezeichnet, die durch klinische Untersuchung oder durch bildgebende Verfahren (ausgeschlossen Lymphszintigraphie) diagnostiziert werden oder vom Pathologen makroskopisch erkannt werden.		

Tabelle 39: pathologisch gesicherter Lymphknotenstatus (pN), Stadieneinteilung (90)

5.4 Einteilung des Tumorstadiums gemäß der TNM-Klassifikation

MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen vorhanden

Tabelle 40: Fernmetastasen (M), Stadieneinteilung

5.5 Differenzierungsgrad des Tumorgewebes (Grading)

Merkmale	Kriterien	Scorewert	
Tubulusausbildung	> 75%	1	
	10-75%	2	
	< 10%	3	
Kernpleomorphie	gering	1	
	mittelgradig	2	
	stark	3	
Mitoserate	0-5/10 HPF	1	
	6-11/10 HPF	2	
	≥12/10 HPF	3	
Summenscore	Malignitätsgrad	G-Gruppe	Definition
3,4,5	gering	G1	gut differenziert
6,7	mäßig	G2	mäßig differenziert
8,9	hoch	G3	schlecht differenziert
HPF = High-Power-Field; Berücksichtigung der individuellen Gesichtsfeldgröße für die Zuordnung des Scorewertes entsprechend (22). Die hier angegebenen Kriterien gelten für einen Gesichtsfelddurchmesser von 0,45 mm entsprechend einem einfachen Lichtmikroskop mit Sehfeldzahl 18 ohne Großfeldtubus.			

Tabelle 41 : Histopathologisches Grading (G), Einteilung nach Elston & Ellis (22)

5.6 Steroidhormonrezeptoren, Immunreaktiver Score (IRS)

Anteil positiver Tumorzellkerne	Punktwert	x	Färbeintensität	Punktwert	= IRS
0	0		keine	0	
< 10%	1		schwache	1	
10 – 50%	2		mäßig	2	
51 – 80%	3		starke	3	
> 80%	4				= 0 - 12

Tabelle 42: Immunreaktiver Score (IRS) (66)

5.7 Resektionskantenstatus

RX	Vorhandensein von Residualtumor kann nicht beurteilt werden
R0	Kein Residualtumor
R1	Mikroskopischer Residualtumor
R2	Makroskopischer Residualtumor

Tabelle 43: Resektionskanten, Stadieneinteilung (89)

6 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Verteilung hinsichtlich des Kriteriums ‚Zweizeitige OP‘ , n = 227	24
Abbildung 2: Altersverteilung in Jahren zum Diagnosezeitpunkt, n = 227	26
Abbildung 3: Altersverteilung in Jahren in den Gruppen ‚zweizeitige OP nein‘ vs. ‚zweizeitige OP ja‘ , n = 227	27
Abbildung 4: Verteilung der mammographisch gemessenen Länge des tumorsuspekten Areals (in Millimetern) ‚zweizeitige OP nein‘ vs. ‚zweizeitige OP ja‘ , n = 44	28
Abbildung 5: Verteilung der mammographisch gemessenen Breite des tumorsuspekten Areals (in Millimetern) ‚zweizeitige OP nein‘ vs. ‚zweizeitige OP ja‘ , n = 44	29
Abbildung 6: Verteilung der mammographisch gemessenen Höhe des tumorsuspekten Areals (in Millimetern) ‚zweizeitige OP nein‘ vs. ‚zweizeitige OP ja‘ , n = 40	30
Abbildung 7: Verteilung der sonographisch gemessenen Länge des tumorsuspekten Areals (in Millimetern) ‚zweizeitige OP nein‘ vs. ‚zweizeitige OP ja‘ , n = 189	31
Abbildung 8: Verteilung der sonographisch gemessenen Breite des tumorsuspekten Areals (in Millimetern) ‚zweizeitige OP nein‘ vs. ‚zweizeitige OP ja‘ , n = 188	32
Abbildung 9: Verteilung der sonographisch gemessenen Höhe des tumorsuspekten Areals (in Millimetern) ‚zweizeitige OP nein‘ vs. ‚zweizeitige OP ja‘ , n = 186	33
Abbildung 10: Makroskopische Länge des Exzidats (in Zentimetern) ‚zweizeitige OP nein‘ vs. ‚zweizeitige OP ja‘ , n = 224	34
Abbildung 11: Makroskopische Breite des Exzidats (in Zentimetern) ‚zweizeitige OP nein‘ vs. ‚zweizeitige OP ja‘ , n = 224	35
Abbildung 12: Makroskopische Höhe des Exzidats (in Zentimetern) ‚zweizeitige OP nein‘ vs. ‚zweizeitige OP ja‘ , n = 224	36
Abbildung 13: Volumen des Exzidats (in Kubikzentimetern) ‚zweizeitige OP nein‘ vs. ‚zweizeitige OP ja‘ , n = 224	37
Abbildung 14: Tumorausdehnung makroskopisch (in Millimetern) ‚zweizeitige OP nein‘ vs. ‚zweizeitige OP ja‘ , n = 214	38
Abbildung 15: Verteilung der Tumorentitäten auf das Studienkollektiv, n = 227	39
Abbildung 16: Anteil der Tumorentitäten ‚zweizeitige OP nein‘ vs. ‚zweizeitige OP ja‘ , n = 227	40
Abbildung 17: Seitenverteilung der befallenen Brust/ Operation im Gesamtkollektiv, n = 227	41
Abbildung 18: Seitenverteilung der operierten Brust ‚zweizeitige OP nein‘ vs. ‚zweizeitige OP ja‘ , n = 227	42

Abbildung 19: Verteilung histopathologisches Grading ‚zweizeitige OP nein‘ vs. ‚zweizeitige OP ja‘, n = 227	43
Abbildung 20: Verteilung der Tumorstadien (pT) auf das Gesamtkollektiv, n = 227	44
Abbildung 21: Verteilung der Tumorstadien (pT) ‚zweizeitige OP nein‘ vs. ‚zweizeitige OP ja‘, n = 227	45
Abbildung 22: Verteilung der Lymphknotenstadien (pN) ‚zweizeitige OP nein‘ vs. ‚zweizeitige OP ja‘, n = 227	47
Abbildung 23: Verteilung des Fernmetastasenstatus (M) ‚zweizeitige OP nein‘ vs. ‚zweizeitige OP ja‘, n = 227	48
Abbildung 24: Verteilung des Nachweises von Lymphangiosis carcinomatosa (L) ‚zweizeitige OP nein‘ vs. ‚zweizeitige OP ja‘, n = 115	49
Abbildung 25: Verteilung des Nachweises von Hämangiosis carcinomatosa (V) ‚zweizeitige OP nein‘ vs. ‚zweizeitige OP ja‘, n = 113	50
Abbildung 26: : Verteilung des Nachweises von Progesteronhormonrezeptoren ‚zweizeitige OP nein‘ vs. ‚zweizeitige OP ja‘, n = 227	52
Abbildung 27: Verteilung des Nachweises von HER2-Rezeptoren ‚zweizeitige OP nein‘ vs. ‚zweizeitige OP ja‘, n = 225	53
Abbildung 28: Verteilung der primär durchgeführten Operationstechnik, n = 227	54
Abbildung 29: Verteilung der primär gewählten Operationstechnik ‚zweizeitige OP nein‘ vs. ‚zweizeitige OP ja‘, n = 227	55
Abbildung 30: Verteilung multifokal auftretender Karzinome ‚zweizeitige OP nein‘ vs. ‚zweizeitige OP ja‘, n = 227	56
Abbildung 31: Verteilung über das Vorliegen eines DCIS im primären Resektionsexzidat in den Gruppen ‚zweizeitige OP nein‘ vs. ‚zweizeitige OP ja‘, n = 227	58

7 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Basisparameter der Studienpopulation, Gesamtzahl n = 227	23
Tabelle 2: Verteilung hinsichtlich des Kriteriums ‚Zweizeitige OP‘, n = 227	24
Tabelle 3: Häufigkeit des Vorliegens von invasivem oder in situ Karzinom (DCIS) in den Resektionskanten	25
Tabelle 4: Altersverteilung in Jahren zum Diagnosezeitpunkt, n = 227	26
Tabelle 5: Altersverteilung in Jahren in den Gruppen ‚zweizeitige OP nein‘ vs. ‚zweizeitige OP ja‘, n = 227	27
Tabelle 6: Verteilung der mammographisch gemessenen Länge des tumorsuspekten Areal (in Millimetern) ‚zweizeitige OP nein‘ vs. ‚zweizeitige OP ja‘, n = 44	28
Tabelle 7: Verteilung der mammographisch gemessenen Breite des tumorsuspekten Areal (in Millimetern) ‚zweizeitige OP nein‘ vs. ‚zweizeitige OP ja‘, n = 44	29
Tabelle 8: Verteilung der mammographisch gemessenen Höhe des tumorsuspekten Areal (in Millimetern) ‚zweizeitige OP nein‘ vs. ‚zweizeitige OP ja‘, n = 40	30
Tabelle 9: Verteilung der sonographisch gemessenen Länge des tumorsuspekten Areal (in Millimetern) ‚zweizeitige OP nein‘ vs. ‚zweizeitige OP ja‘, n = 189	31
Tabelle 10: Verteilung der sonographisch gemessenen Breite des tumorsuspekten Areal (in Millimetern) ‚zweizeitige OP nein‘ vs. ‚zweizeitige OP ja‘, n = 188	32
Tabelle 11: Verteilung der sonographisch gemessenen Höhe des tumorsuspekten Areal (in Millimetern) ‚zweizeitige OP nein‘ vs. ‚zweizeitige OP ja‘, n = 186	33
Tabelle 12: Makroskopische Länge des Exzidats (in Zentimetern) ‚zweizeitige OP nein‘ vs. ‚zweizeitige OP ja‘, n = 224	34
Tabelle 13: Makroskopische Breite des Exzidats (in Zentimetern) ‚zweizeitige OP nein‘ vs. ‚zweizeitige OP ja‘, n = 224	35
Tabelle 14: Makroskopische Höhe des Exzidats (in Zentimetern) ‚zweizeitige OP nein‘ vs. ‚zweizeitige OP ja‘, n = 224	36
Tabelle 15: Volumen des Exzidats (in Kubikzentimetern) ‚zweizeitige OP nein‘ vs. ‚zweizeitige OP ja‘, n = 224	37
Tabelle 16: Tumorausdehnung makroskopisch (in Millimetern) ‚zweizeitige OP nein‘ vs. ‚zweizeitige OP ja‘, n = 214	38
Tabelle 17: Verteilung der Tumorentitäten auf das Studienkollektiv, n = 227	39
Tabelle 18: Anteil der Tumorentitäten einzeitige OP vs. zweizeitige OP	40
Tabelle 19: Seitenverteilung der befallenen Brust/Operation im Gesamtkollektiv, n = 227	41

Tabelle 20: Seitenverteilung der operierten Brust ‚zweizeitige OP nein‘ vs. ‚zweizeitige OP ja‘, n = 227.....	42
Tabelle 21: Verteilung histopathologisches Grading ‚zweizeitige OP nein‘ vs. ‚zweizeitige OP ja‘, n = 227	43
Tabelle 22: Verteilung der Tumorstadien (pT) auf das Gesamtkollektiv, n = 227	44
Tabelle 23: Verteilung der Tumorstadien (pT)) ‚zweizeitige OP nein‘ vs. ‚zweizeitige OP ja‘, n = 227.....	46
Tabelle 24: Verteilung der Lymphknotenstadien (pN) ‚zweizeitige OP nein‘ vs. ‚zweizeitige OP ja‘, n = 227	47
Tabelle 25: Verteilung des Fernmetastasenstatus (M) ‚zweizeitige OP nein‘ vs. ‚zweizeitige OP ja‘, n = 227	49
Tabelle 26: Verteilung des Nachweises von Lymphangiosis carcinomatosa (L) ‚zweizeitige OP nein‘ vs. ‚zweizeitige OP ja‘, n = 115	50
Tabelle 27: Verteilung des Nachweises von Hämangiosis carcinomatosa (V) ‚zweizeitige OP nein‘ vs. ‚zweizeitige OP ja‘, n = 113.....	51
Tabelle 28: Verteilung des Nachweises von Östrogenhormonrezeptoren ‚zweizeitige OP nein‘ vs. ‚zweizeitige OP ja‘, n = 227.....	51
Tabelle 29: Verteilung des Nachweises von Progesteronhormonrezeptoren ‚zweizeitige OP nein‘ vs. ‚zweizeitige OP ja‘, n = 227.....	53
Tabelle 30: Verteilung des Nachweises von HER2-Rezeptoren ‚zweizeitige OP nein‘ vs. ‚zweizeitige OP ja‘, n = 225	54
Tabelle 31: Verteilung der primär durchgeführten Operationstechnik, n = 227.....	54
Tabelle 32: Verteilung der primär gewählten Operationstechnik ‚zweizeitige OP nein‘ vs. ‚zweizeitige OP ja‘, n = 227	55
Tabelle 33: Verteilung multifokal auftretender Karzinome ‚zweizeitige OP nein‘ vs. ‚zweizeitige OP ja‘, n = 227	57
Tabelle 34: Verteilung der primären Operationstechnik in Bezug auf unifokal oder multifokal aufgetretene Karzinome	57
Tabelle 35: Verteilung über das Vorliegen eines DCIS im primären Resektionsexzidat in den Gruppen ‚zweizeitige OP nein‘ vs. ‚zweizeitige OP ja‘, n = 227.....	58
Tabelle 36: Signifikanzniveaus der im Regressionsmodell verwendeten unabhängige Variablen (biologisch/tumorbiologische Eigenschaften in Bezug auf den primären Resektionskantenstatus).....	59
Tabelle 37 Traditionelle Einteilung und DIN-Einteilung, DCIS Grading (88).....	79
Tabelle 38: pathologisch gesicherter Primärtumor (pT) , Stadieneinteilung (89).....	80

Tabelle 39: pathologisch gesicherter Lymphknotenstatus (pN), Stadieneinteilung (90) ..	81
Tabelle 40: Fernmetastasen (M), Stadieneinteilung.....	82
Tabelle 41 : Histopathologisches Grading (G), Einteilung nach Elston & Ellis (22)	82
Tabelle 42: Immunreaktiver Score (IRS) (66)	82
Tabelle 43: Resektionskanten, Stadieneinteilung (89).....	82

8 Literaturverzeichnis

- (1) Anscher MS, Jones P, Prosnitz LR, Blackstock W, Hebert M, Reddick R, et al. Local failure and margin status in early-stage breast carcinoma treated with conservation surgery and radiation therapy. *Ann Surg* 1993 Jul;218(1):22-8.
- (2) Armstrong K, Eisen A, Weber B. Assessing the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2000 Feb 24;342(8):564-71.
- (3) Aziz D, Rawlinson E, Narod SA, Sun P, Lickley HL, McCready DR, et al. The role of reexcision for positive margins in optimizing local disease control after breast-conserving surgery for cancer. *Breast J* 2006 Jul;12(4):331-7.
- (4) Barthelmes L, Al AA, Crawford DJ. Effect of cavity margin shavings to ensure completeness of excision on local recurrence rates following breast conserving surgery. *Eur J Surg Oncol* 2003 Oct;29(8):644-8.
- (5) Berg WA, Gutierrez L, NessAiver MS, Carter WB, Bhargavan M, Lewis RS, et al. Diagnostic accuracy of mammography, clinical examination, US, and MR imaging in preoperative assessment of breast cancer. *Radiology* 2004 Dec;233(3):830-49.
- (6) Biedermann KJ, Schiesser M. [Practical aspects of breast ultrasound]. *Praxis (Bern 1994)* 2004 Apr 21;93(17):707-11.
- (7) Bone B, Aspelin P, Bronge L, Isberg B, Perbeck L, Veress B. Sensitivity and specificity of MR mammography with histopathological correlation in 250 breasts. *Acta Radiol* 1996 Mar;37(2):208-13.
- (8) Bone B, Aspelin P, Isberg B, Perbeck L, Veress B. Contrast-enhanced MR imaging of the breast in patients with breast implants after cancer surgery. *Acta Radiol* 1995 Mar;36(2):111-6.
- (9) Cabioglu N, Hunt KK, Sahin AA, Kuerer HM, Babiera GV, Singletary SE, et al. Role for intraoperative margin assessment in patients undergoing breast-conserving surgery. *Ann Surg Oncol* 2007 Apr;14(4):1458-71.
- (10) Cellini C, Hollenbeck ST, Christos P, Martins D, Carson J, Kemper S, et al. Factors associated with residual breast cancer after re-excision for close or positive margins. *Ann Surg Oncol* 2004 Oct;11(10):915-20.

- (11) Chagpar AB, Martin RC, Hagendoorn LJ, Chao C, McMasters KM. Lumpectomy margins are affected by tumor size and histologic subtype but not by biopsy technique. *Am J Surg* 2004 Oct;188(4):399-402.
- (12) de Bock GH, Putter H, Bonnema J, van der Hage JA, Bartelink H, van d, V. The impact of loco-regional recurrences on metastatic progression in early-stage breast cancer: a multistate model. *Breast Cancer Res Treat* 2009 Sep;117(2):401-8.
- (13) de ZS, Wildenberg F, Strobbe L, Wobbes T. [Second operation more frequent following breast-conserving treatment for invasive lobular than for invasive non-lobular carcinoma]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2009;153:A56.
- (14) Deutsche Krebsgesellschaft e.V.(DKG) und Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG). Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. 1. Aktualisierung 2008. München: W. Zuckerschwert Verlag GmbH; 2008.
- (15) Diekmann F, Diekmann S, Beljavskaja M, Bick U, Taupitz M, Blohmer JU, et al. [Preoperative MRT of the breast in invasive lobular carcinoma in comparison with invasive ductal carcinoma]. *Rof* 2004 Apr;176(4):544-9.
- (16) Dillon MF, Hill AD, Quinn CM, McDermott EW, O'Higgins N. A pathologic assessment of adequate margin status in breast-conserving therapy. *Ann Surg Oncol* 2006 Mar;13(3):333-9.
- (17) Dominguez FJ, Golshan M, Black DM, Hughes KS, Gadd MA, Christian R, et al. Sentinel node biopsy is important in mastectomy for ductal carcinoma in situ. *Ann Surg Oncol* 2008 Jan;15(1):268-73.
- (18) Duijm LE, Guit GL, Zaat JO, Koomen AR, Willebrand D. Sensitivity, specificity and predictive values of breast imaging in the detection of cancer. *Br J Cancer* 1997;76(3):377-81.
- (19) Dunne C, Burke JP, Morrow M, Kell MR. Effect of margin status on local recurrence after breast conservation and radiation therapy for ductal carcinoma in situ. *J Clin Oncol* 2009 Apr 1;27(10):1615-20.
- (20) Dunst J, Steil B, Furch S, Fach A, Lautenschlager C, Diestelhorst A, et al. Prognostic significance of local recurrence in breast cancer after postmastectomy radiotherapy. *Strahlenther Onkol* 2001 Oct;177(10):504-10.
- (21) Dzierzanowski M, Melville KA, Barnes PJ, MacIntosh RF, Caines JS, Porter GA. Ductal carcinoma in situ in core biopsies containing invasive breast cancer: correlation with extensive intraductal component and lumpectomy margins. *J Surg Oncol* 2005 May 1;90(2):71-6.

- (22) Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1991 Nov;19(5):403-10.
- (23) Ernster VL, Ballard-Barbash R, Barlow WE, Zheng Y, Weaver DL, Cutter G, et al. Detection of ductal carcinoma in situ in women undergoing screening mammography. *J Natl Cancer Inst* 2002 Oct 16;94(20):1546-54.
- (24) Fackenthal JD, Olopade OI. Breast cancer risk associated with BRCA1 and BRCA2 in diverse populations. *Nat Rev Cancer* 2007 Dec;7(12):937-48.
- (25) Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, et al. 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* 2002 Oct 17;347(16):1233-41.
- (26) Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, et al. 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* 2002 Oct 17;347(16):1233-41.
- (27) Fisher B, Bauer M, Margolese R, Poisson R, Pilch Y, Redmond C, et al. Five-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1985 Mar 14;312(11):665-73.
- (28) Fisher B, Jeong JH, Anderson S, Bryant J, Fisher ER, Wolmark N. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *N Engl J Med* 2002 Aug 22;347(8):567-75.
- (29) Fisher B, Redmond C, Fisher ER, Bauer M, Wolmark N, Wickerham DL, et al. Ten-year results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. *N Engl J Med* 1985 Mar 14;312(11):674-81.
- (30) Freedman G, Fowble B, Hanlon A, Nicolaou N, Fein D, Hoffman J, et al. Patients with early stage invasive cancer with close or positive margins treated with conservative surgery and radiation have an increased risk of breast recurrence that is delayed by adjuvant systemic therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999 Jul 15;44(5):1005-15.
- (31) Ganz PA, Kwan L, Stanton AL, Krupnick JL, Rowland JH, Meyerowitz BE, et al. Quality of life at the end of primary treatment of breast cancer:

first results from the moving beyond cancer randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2004 Mar 3;96(5):376-87.

- (32) Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.(Hrsg.) & Robert Koch-Institut (Hrsg.). *Krebs in Deutschland 2003 - 2004. Häufigkeiten und Trends*. Berlin: Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg); 2008.
- (33) Gibis B. *Das Mammographie Screening als Verfahren zur Brustkrebsfrüherkennung*. Bader-Baden: Nomos; 1997.
- (34) Gwin JL, Eisenberg BL, Hoffman JP, Ottery FD, Boraas M, Solin LJ. Incidence of gross and microscopic carcinoma in specimens from patients with breast cancer after re-excision lumpectomy. *Ann Surg* 1993 Dec;218(6):729-34.
- (35) Hammer J, Track C, Seewald DH, Spiegl KJ, Feichtinger J, Petzer AL, et al. Local relapse after breast-conserving surgery and radiotherapy: effects on survival parameters. *Strahlenther Onkol* 2009 Jul;185(7):431-7.
- (36) Hendrick RE. Benefit of screening mammography in women ages 40-49: A metaanalysis of new randomized controlled trial results. *American Cancer Society Workshop on Guidelines for Breast Cancer Detection*; 1997.
- (37) Heywang SH, Wolf A, Pruss E, Hilbertz T, Eiermann W, Permanetter W. MR imaging of the breast with Gd-DTPA: use and limitations. *Radiology* 1989 Apr;171(1):95-103.
- (38) Hirsch J. Radiumchirurgie des Brustkrebses. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 1927;(34):1419-21.
- (39) Holland R, Connolly JL, Gelman R, Mravunac M, Hendriks JH, Verbeek AL, et al. The presence of an extensive intraductal component following a limited excision correlates with prominent residual disease in the remainder of the breast. *J Clin Oncol* 1990 Jan;8(1):113-8.
- (40) Jardines L, Fowble B, Schultz D, Mackie J, Buzby G, Torosian M, et al. Factors associated with a positive reexcision after excisional biopsy for invasive breast cancer. *Surgery* 1995 Nov;118(5):803-9.
- (41) Kaufman Z, Shpitz B, Shapiro M, Rona R, Lew S, Dinbar A. Triple approach in the diagnosis of dominant breast masses: combined physical examination, mammography, and fine-needle aspiration. *J Surg Oncol* 1994 Aug;56(4):254-7.
- (42) Kelsey JL, Gammon MD, John EM. Reproductive factors and breast cancer. *Epidemiol Rev* 1993;15(1):36-47.

- (43) Kollias J, Gill PG, Beamond B, Rossi H, Langlois S, Vernon-Roberts E. Clinical and radiological predictors of complete excision in breast-conserving surgery for primary breast cancer. *Aust N Z J Surg* 1998 Oct;68(10):702-6.
- (44) Komoike Y, Akiyama F, Iino Y, Ikeda T, Kashi-Tanaka S, Ohsumi S, et al. Ipsilateral breast tumor recurrence (IBTR) after breast-conserving treatment for early breast cancer: risk factors and impact on distant metastases. *Cancer* 2006 Jan 1;106(1):35-41.
- (45) Kuhl C. The current status of breast MR imaging. Part I. Choice of technique, image interpretation, diagnostic accuracy, and transfer to clinical practice. *Radiology* 2007 Aug;244(2):356-78.
- (46) Kurniawan ED, Wong MH, Windle I, Rose A, Mou A, Buchanan M, et al. Predictors of surgical margin status in breast-conserving surgery within a breast screening program. *Ann Surg Oncol* 2008 Sep;15(9):2542-9.
- (47) Lagios MD, Westdahl PR, Margolin FR, Rose MR. Duct carcinoma in situ. Relationship of extent of noninvasive disease to the frequency of occult invasion, multicentricity, lymph node metastases, and short-term treatment failures. *Cancer* 1982 Oct 1;50(7):1309-14.
- (48) Landheer ML, Klinkenbijn JH, Pasker-de Jong PC, Wobbes T. Residual disease after excision of non-palpable breast tumours: analysis of tumour characteristics. *Eur J Surg Oncol* 2004 Oct;30(8):824-8.
- (49) Leong C, Boyages J, Jayasinghe UW, Bilous M, Ung O, Chua B, et al. Effect of margins on ipsilateral breast tumor recurrence after breast conservation therapy for lymph node-negative breast carcinoma. *Cancer* 2004 May 1;100(9):1823-32.
- (50) Lichter AS, Lippman ME, Danforth DN, Jr., d'Angelo T, Steinberg SM, deMoss E, et al. Mastectomy versus breast-conserving therapy in the treatment of stage I and II carcinoma of the breast: a randomized trial at the National Cancer Institute. *J Clin Oncol* 1992 Jun;10(6):976-83.
- (51) Luu HH, Otis CN, Reed WP, Jr., Garb JL, Frank JL. The unsatisfactory margin in breast cancer surgery. *Am J Surg* 1999 Nov;178(5):362-6.
- (52) Maass N, Alkasi O, Bauer M, Jonat W, Souchon R, Meinhold-Heerlein I. Actual management of ductal carcinoma in situ of the breast. *Arch Gynecol Obstet* 2009 Nov;280(5):699-705.
- (53) Mai KT, Chaudhuri M, Perkins DG, Mirsky D. Resection margin status in lumpectomy specimens for duct carcinoma of the breast: correlation with core biopsy and mammographic findings. *J Surg Oncol* 2001 Nov;78(3):189-93.

- (54) Malik HZ, George WD, Mallon EA, Harnett AN, Macmillan RD, Purushotham AD. Margin assessment by cavity shaving after breast-conserving surgery: analysis and follow-up of 543 patients. *Eur J Surg Oncol* 1999 Oct;25(5):464-9.
- (55) Margenthaler JA, Gao F, Klimberg VS. Margin index: a new method for prediction of residual disease after breast-conserving surgery. *Ann Surg Oncol* 2010 Oct;17(10):2696-701.
- (56) Mechera R, Viehl CT, Oertli D. Factors predicting in-breast tumor recurrence after breast-conserving surgery. *Breast Cancer Res Treat* 2009 Jul;116(1):171-7.
- (57) Meijnen P, Oldenburg HS, Peterse JL, Bartelink H, Rutgers EJ. Clinical outcome after selective treatment of patients diagnosed with ductal carcinoma in situ of the breast. *Ann Surg Oncol* 2008 Jan;15(1):235-43.
- (58) Miller AR, Brandao G, Prihoda TJ, Hill C, Cruz AB, Jr., Yeh IT. Positive margins following surgical resection of breast carcinoma: analysis of pathologic correlates. *J Surg Oncol* 2004 Jun 1;86(3):134-40.
- (59) Moore MM, Borossa G, Imbrie JZ, Fechner RE, Harvey JA, Slingluff CL, Jr., et al. Association of infiltrating lobular carcinoma with positive surgical margins after breast-conservation therapy. *Ann Surg* 2000 Jun;231(6):877-82.
- (60) Nystrom L, Andersson I, Bjurstam N, Frisell J, Nordenskjold B, Rutqvist LE. Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials. *Lancet* 2002 Mar 16;359(9310):909-19.
- (61) Obedian E, Haffty BG. Negative margin status improves local control in conservatively managed breast cancer patients. *Cancer J Sci Am* 2000 Jan;6(1):28-33.
- (62) Park CC, Mitsumori M, Nixon A, Recht A, Connolly J, Gelman R, et al. Outcome at 8 years after breast-conserving surgery and radiation therapy for invasive breast cancer: influence of margin status and systemic therapy on local recurrence. *J Clin Oncol* 2000 Apr;18(8):1668-75.
- (63) Peterson ME, Schultz DJ, Reynolds C, Solin LJ. Outcomes in breast cancer patients relative to margin status after treatment with breast-conserving surgery and radiation therapy: the University of Pennsylvania experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999 Mar 15;43(5):1029-35.
- (64) Poggi MM, Danforth DN, Sciuto LC, Smith SL, Steinberg SM, Liewehr DJ, et al. Eighteen-year results in the treatment of early breast carcinoma with mastectomy versus breast conservation therapy: the National Cancer Institute Randomized Trial. *Cancer* 2003 Aug 15;98(4):697-702.

- (65) Rauschecker HF, Sauerbrei W, Gatzemeier W, Sauer R, Schauer A, Schmoor C, et al. Eight-year results of a prospective non-randomised study on therapy of small breast cancer. The German Breast Cancer Study Group (GBSG). *Eur J Cancer* 1998 Feb;34(3):315-23.
- (66) Remmele W, Stegner HE. [Recommendation for uniform definition of an immunoreactive score (IRS) for immunohistochemical estrogen receptor detection (ER-ICA) in breast cancer tissue]. *Pathologe* 1987 May;8(3):138-40.
- (67) Robert Koch Institut (Hrsg.) in Zusammenarbeit mit dem statistischen Bundesamt. *Gesundheit in Deutschland, Gesundheitsberichterstattung des Bundes*. Berlin; 2006.
- (68) Rowland JH, Desmond KA, Meyerowitz BE, Belin TR, Wyatt GE, Ganz PA. Role of breast reconstructive surgery in physical and emotional outcomes among breast cancer survivors. *J Natl Cancer Inst* 2000 Sep 6;92(17):1422-9.
- (69) Santen RJ, Boyd NF, Chlebowski RT, Cummings S, Cuzick J, Dowsett M, et al. Critical assessment of new risk factors for breast cancer: considerations for development of an improved risk prediction model. *Endocr Relat Cancer* 2007 Jun;14(2):169-87.
- (70) Schnitt SJ, Connolly JL, Harris JR, Hellman S, Cohen RB. Pathologic predictors of early local recurrence in Stage I and II breast cancer treated by primary radiation therapy. *Cancer* 1984 Mar 1;53(5):1049-57.
- (71) Schuck A, Konemann S, Heinen K, Rube CE, Hesselmann S, Reinartz G, et al. Microscopic residual disease is a risk factor in the primary treatment of breast cancer. *Strahlenther Onkol* 2002 Jun;178(6):307-13.
- (72) Silverstein MJ. Ductal carcinoma in situ of the breast. *Br J Surg* 1997 Feb;84(2):145-6.
- (73) Silverstein MJ, Lagios MD, Groshen S, Waisman JR, Lewinsky BS, Martino S, et al. The influence of margin width on local control of ductal carcinoma in situ of the breast. *N Engl J Med* 1999 May 13;340(19):1455-61.
- (74) Smitt MC, Horst K. Association of clinical and pathologic variables with lumpectomy surgical margin status after preoperative diagnosis or excisional biopsy of invasive breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2007 Mar;14(3):1040-4.
- (75) Smitt MC, Nowels K, Carlson RW, Jeffrey SS. Predictors of reexcision findings and recurrence after breast conservation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003 Nov 15;57(4):979-85.

- (76) Smitt MC, Nowels KW, Zdeblick MJ, Jeffrey S, Carlson RW, Stockdale FE, et al. The importance of the lumpectomy surgical margin status in long-term results of breast conservation. *Cancer* 1995 Jul 15;76(2):259-67.
- (77) Statistisches Bundesamt (Hrsg.), in Zusammenarbeit mit dem Wissenschaftszentrum Berlin für Sozialforschung (WZB), und dem Zentrum für Umfragen und Methoden und Analysen (ZUMA). Datenreport 2006, Zahlen und Fakten über die Bundesrepublik Deutschland. 2006.
- (78) Tartter PI, Bleiweiss IJ, Levchenko S. Factors associated with clear biopsy margins and clear reexcision margins in breast cancer specimens from candidates for breast conservation. *J Am Coll Surg* 1997 Sep;185(3):268-73.
- (79) Tavassoli F.A., Devilee P.(Eds.). World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Organs. Lyon: IARC Press; 2003.
- (80) Tumorzentrum München. Manual Mammakarzinome, 12. überarbeitete Auflage 2009. München: W. Zuckerschwert Verlag GmbH; 2009.
- (81) Tumorzentrum München. Manual Mammakarzinome, 12. überarbeitete AUflage 2009. München: W. Zuckerschwert Verlag GmbH; 2010.
- (82) Van GM, Tjalma W, Schelfout K, Verslegers I, Biltjes I, Parizel P. Magnetic resonance imaging in breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2006 Nov;32(9):901-10.
- (83) Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002 Oct 17;347(16):1227-32.
- (84) Veronesi U, Marubini E, Del VM, Manzari A, Andreola S, Greco M, et al. Local recurrences and distant metastases after conservative breast cancer treatments: partly independent events. *J Natl Cancer Inst* 1995 Jan 4;87(1):19-27.
- (85) Veronesi U, Saccozzi R, Del VM, Banfi A, Clemente C, De LM, et al. Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. *N Engl J Med* 1981 Jul 2;305(1):6-11.
- (86) Wald N, Chamberlain J, Hackshaw A. Consensus conference on breast cancer screening. Paris, February 4-5, 1993. Report of the Evaluation Committee. *Oncology* 1994 Jul;51(4):380-9.

- (87) Wazer DE, Schmidt-Ullrich RK, Ruthazer R, DiPetrillo T, Boyle T, Kanski J, et al. The influence of age and extensive intraductal component histology upon breast lumpectomy margin assessment as a predictor of residual tumor. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999 Nov 1;45(4):885-91.
- (88) WHO. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. Lyon: IARC Press; 2003.
- (89) Wittekind C, Meyer H.-J., Bootz F. Mammatumoren (ICD-0 C50). In: TNM Klassifikation maligner Tumoren. 6. ed. Heidelberg: Springer Verlag; 2002.
- (90) Wittekind C., Meyer H.-J., Bootz F. Mammatumoren (ICD-0 C50). In: Wittekind C., editor. TNM Klassifikation maligner Tumoren. 6. ed. Heidelberg: Springer Verlag; 2002. p. 121-30.
- (91) Yoshida T, Takei H, Kurosumi M, Ninomiya J, Ishikawa Y, Hayashi Y, et al. Ipsilateral breast tumor relapse after breast conserving surgery in women with breast cancer. *Breast* 2009 Aug;18(4):238-43.

9 Anhang

9.1 Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer an der Philipps Universität Marburg waren die Damen und Herren:

Adamkiewicz, Aumüller, Barth, Basler, Baum, Cetin, Czubayko, Daut, Dettmeyer, Donner-Banzhoff, Feuser, Gerdes, Gress, Grundmann, Grzeschick, Hegele, Herrmann-Lingen, Hertl, Hilt, Jackowski-Dohrmann, Jungclas, Krieg, Kroll, Lang, Lill, Lenz, Lohoff, Mandrek, Maier, Martin, Moll, Mueller, Müller-Brüsselbach, Mutters, Oertel, Plant, Renz, Richter, Röper, Schäfer, Schmidt, Strauch, Tibesku, Vogelmeier, Wagner, Werner, Westermann, Wulf

9.2 Danksagung

Herrn Prof. Dr. Barth danke ich für die Überlassung des interessanten Themas dieser Dissertation und für die fachlich aber auch menschlich hervorragende Betreuung. Insbesondere möchte ich dafür danken dass jederzeit kurzfristig Beistand in allen Fragen zu finden war.

Mein Dank gilt Nils Janßen für seine Unterstützung und Anleitung im Umgang mit der Software, sowie die stete Geduld.

Meinen Eltern danke ich für das Ermöglichen des Studiums sowie ihr stetes Vertrauen.