

**Aus der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie**

Direktor Herr Univ.-Prof. Dr. med. Arno Bücker

Fakultät 2 – Klinische Medizin, Fachrichtung 2.19

Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

**Möglichkeiten der intraoperativen Präparatesonographie  
zur Resektionsrandbeurteilung beim Mammacarcinom**

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin

der MEDIZINISCHEN FAKULTÄT  
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2013

vorgelegt von  
Birgit Dohmen

geboren am: 21.06.1956 in Neunkirchen

Die vorliegende Arbeit entstand am Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Fachrichtung 2.19 der Universität des Saarlandes, in der Gemeinschaftspraxis für Radiologie in Pirmasens (Prof. R. Kubale) und am Institut für Pathologie des Westpfalz-Klinikums Kaiserslautern (Prof. U. Ramp) in der Zeit von 1.5.2008 bis 30.6.2013

*Für Helmut, Daniela, Amélie und meine Eltern, Sabine und im Gedenken an  
meine Schwiegereltern und Großeltern*

# Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis.....</b>	<b>IV</b>
<b>Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen .....</b>	<b>VI</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>VIII</b>
<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>1</b>
<b>Summary.....</b>	<b>2</b>
<b>1. Einleitung.....</b>	<b>3</b>
<b>1.1 Epidemiologie und Bedeutung des Mammacarcinoms.....</b>	<b>4</b>
<b>1.2 Morphologie des Mammacarcinoms .....</b>	<b>4</b>
1.2.1 Vorläuferläsionen.....	5
1.2.2 Invasive Mammacarcinome .....	8
<b>1.3 Bedeutung der Sonographie beim Mammacarcinom .....</b>	<b>12</b>
<b>1.4 Zielrichtung und Fragestellungen.....</b>	<b>14</b>
<b>2. Material und Methoden.....</b>	<b>15</b>
<b>2.1 Methodische Grundlagen der Sonographie.....</b>	<b>15</b>
2.1.1 Grundlagen der B-Bildsonographie .....	15
2.1.2 Verfahren zur Bildverbesserung .....	18
<b>2.2 Patientengut und histologische Aufarbeitung.....</b>	<b>20</b>
2.2.1 Zusammensetzung der Patienten.....	20
2.2.2 Operationstechnik und Präparateaufarbeitung .....	22
2.2.3 Histologische Aufarbeitung.....	23
<b>2.3 Geräte, Untersuchungstechnik und sonographische Beurteilungsparameter.....</b>	<b>27</b>
2.3.1 Verwendete Geräte und Untersuchungstechnik .....	27
2.3.2 Vorversuche zur Optimierung der Untersuchungsparameter .....	28
2.3.3 Sonographische Beurteilungskriterien .....	29
<b>2.4 Datenspeicherung und statistische Verfahren.....</b>	<b>31</b>
<b>3. Ergebnisse.....</b>	<b>33</b>
<b>3.1 Ergebnisse der Vorversuche zur Validierung und Verbesserung der Methodik ....</b>	<b>33</b>
3.1.1 Optimierung der Verfahren zur Fixation und histologischen Aufarbeitung.....	33
3.1.2 Optimierung der sonographischen Einstellungsparameter.....	34
<b>3.2 Qualitative morphologische Analyse .....</b>	<b>36</b>
3.2.1 Vergleich Präparatesonographie und Histologie.....	36
3.2.2 Analyse der Sonomorphologie gemäß BIRADS-US Kriterien.....	44

<b>3.3 Quantitative morphologische Analyse .....</b>	<b>51</b>
3.3.1 Sonographische und histologische Tumorgröße .....	51
3.3.2 Sonographisch und histologisch bestimmter Resektionsrand .....	54
<b>4. Diskussion .....</b>	<b>62</b>
<b>4.1 Bedeutung der Tumorgröße und des Resektionsrandes für die Prognose.....</b>	<b>62</b>
<b>4.2 Methoden zur Darstellung von Tumor und Resektionsrand.....</b>	<b>64</b>
<b>4.3 Histologische Aufarbeitung und ihre Grenzen .....</b>	<b>64</b>
<b>4.4 Möglichkeiten und Grenzen der Präparatesonographie .....</b>	<b>66</b>
4.4.1 Biologische Einflussfaktoren .....	67
4.4.2 Iatrogene Einflussfaktoren: Sekundäre Veränderungen nach Biopsie.....	69
<b>4.5 Einfluss der Präparatesonographie auf Operationstechnik und Management.....</b>	<b>70</b>
<b>4.6 Ausblick und Zukunftsentwicklungen.....</b>	<b>75</b>
4.6.1 Andere Methoden.....	75
4.6.2 Zukunftsaussichten der Sonographie .....	75
<b>4.7 Fazit.....</b>	<b>78</b>
<b>5. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>80</b>
<b>6. Dank .....</b>	<b>87</b>
<b>7. Lebenslauf.....</b>	<b>88</b>
<b>8. Vorträge und erste Arbeiten:.....</b>	<b>89</b>

# Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen

## Abbildungen:

Abb. 1: In-situ Formen des ductalen Mammacarcinoms .....	7
Abb. 2: Formen des invasiv ductalen Mammacarcinoms.....	8
Abb. 3: Invasiv lobuläres Mammacarcinom.....	10
Abb. 4: Seltene Mammacarcinomarten .....	12
Abb. 5: B-Bild der Brust mit Fettgewebe, Drüsenrestgewebe und Zyste.....	16
Abb. 6: Schallkopfvergleich Carcinom und Zyste (7,5-10 MHz und 17 MHz).....	17
Abb. 7: Prinzip und Effekt der räumlichen Mittelung mit Speckle-Unterdrückungsalgorithmen.....	18
Abb. 8: HRUS mit THI und mittlerer räumlicher Mittelung (ASC3) sowie Kantenbetonung .....	19
Abb. 9: Sonographisch gestützte Operation zur BET (Huschmand Nia et al., 2011) .....	22
Abb. 10: Fixations- und Transportplatte mit aufgespanntem Präparat vor der Fixation .....	23
Abb. 11: Aufarbeitung des fixierten Mammaexzissats .....	24
Abb. 12: Prinzip der Hanafy Linse und technische Daten des hochauflösenden Schallkopfes.....	27
Abb. 13: Effekt unterschiedlicher Parameterkombinationen in der HRUS (IDC) .....	28
Abb. 14: Spannbreite der sonographischen Darstellung unterschiedlicher Tumormorphologien .....	29
Abb. 15: Entwicklung der Fixations und Transportplatte (T-Trax) .....	33
Abb. 16: IDC mit DCIS (pT2, G 2) in der HRUS mit unterschiedlichen Parametersettings.....	35
Abb. 17: IDC (pT1a, G 2) in der HRUS mit unterschiedlichen Parametersettings .....	35
Abb. 18: Korrelation Sono-/Histomorphologie: Echoarmes IDC (8 mm, pT1b, G 2) .....	36
Abb. 19: Großes, hantelförmiges, invasiv lobuläres Carcinom (ILC).....	38
Abb. 20: Sonographie vor und während der Biopsie sowie Präparatesonographie (IDC G 2).....	39
Abb. 21: In-vivo und Präparatesonographie mit Vergleichshistologie (IDC 4 mm pT1a).....	40
Abb. 22: Muzinöses Mammacarcinom (pT1, G 1) .....	41
Abb. 23: Mucoceleartiges DCIS (6,5 cm Größe) mit kleinherdigen invasiven Anteilen.....	42
Abb. 24: Tumor und Epidermoidzyste in einem Präparat.....	43
Abb. 25: IILC (pT1c, G 2) mit irregulärer Kontur und Infiltration der Muskulatur .....	45
Abb. 26: IDC (pT1c, G 3) mit befallenem intramammärem Lymphknoten.....	46
Abb. 27: IDC (pT1c, G 2) mit extensivem DCIS und Mikrokalk.....	47
Abb. 28: IDC mit Resektionshöhle und Hämatom nach Biopsie (pT1b, G 2 und DCIS).....	48
Abb. 29: Tumor mit frischerer Einblutung nach Biopsie (IDC, pT1c, G 3).....	49
Abb. 30: IDC (pT1a, G 2) mit desmoplastischer Reaktion und Liponekrosen .....	50
Abb. 31: Verteilung des Gewichtes des resezierten Brustgewebes nach BET.....	51
Abb. 32: IDC (pT1b G3): Größenvergleich Sonographie und Histologie.....	52
Abb. 33: Korrelation der histologischen und sonographischen Tumorgöße .....	52
Abb. 34: Bland-Altman Plot zur Fehleranalyse .....	53
Abb. 35: Resektionsrandbestimmung in der Präparatesonographie (IDC pT1c, G 2).....	54
Abb. 36: Verteilung der gemessenen Abstände im Vergleich Sonographie/Histologie (mm).....	55
Abb. 37: Vergleich sonographischer, radiologischer und histologischer Befund (IDC, pT1b, G 2).....	59

Abb. 38: Lobuläres Carcinom mit Indian File Muster.....	60
Abb. 39: Ergebnisse der ersten Folgestudie (Huschmand et al. 2011).....	73
Abb. 40: Korrelation B-Bild und Elastogramm mit Histologie (IDC mit Biopsiedefekt) .....	76
Abb. 41: Scherwellendarstellung eines 3x4 mm großen DCIS.....	77

### **Tabellen:**

Tab. 1: WHO Klassifikation der invasiven Mammacarcinome (Tavassoli & Devilee, 2003) .....	5
Tab. 2: Untersuchungsfrequenzen mit theoretisch erreichbarer, axialer Auflösung (in mm) .....	17
Tab. 3: Zusammensetzung der histologischen Diagnosen.....	20
Tab. 4: Verteilung der Patienten nach Tumorstadium und Grading (TNM 6. Aufl. 2002) .....	21
Tab. 5: Assoziierte Befunde zum invasiven Tumoranteil.....	21
Tab. 6: Beurteilungskriterien modifiziert nach (Madjar, 2005, Watermann et al., 2005b) .....	30
Tab. 7: Darstellung des Randes („Border“) in Abhängigkeit von der Diagnose .....	44
Tab. 8 a bis c: Vergleich der medialen, lateralen und cranialen Abstände mit der Histologie .....	57
Tab. 9 a bis c: Vergleich der caudalen, ventralen und dorsalen Abstände mit der Histologie.....	58
Tab.10: Wertigkeit der sonographisch gestützten Nachresektion.....	61

# Abkürzungsverzeichnis

AFIP	Armed Forces Institute of Pathology
bds.	beidseits
bzw.	beziehungsweise
BI-RADS	Breast Imaging Reporting and Data System
ca.	circa
CLIS	carcinoma lobulare in situ
DCIS	ductales carcinoma in situ
DTLC	ductulo-lobuläres Carcinom
d. h.	das heißt
EIC	extensive intraductale Komponente
et al.	et alii
etc.	et cetera
EVG	Elastica Van Gieson
evtl.	eventuell
f.	(und) folgende (Seite)
ff.	(und) folgende (Seiten)
ggf.	gegebenenfalls
HE	Hämatoxillin / Eosin
HRUS	hochauflösende Sonographie (high resolution ultrasound)
IAP	International Academy of Pathology
IDC	Invasiv duktales Carcinom
ILC	Invasiv lobuläres Carcinom
IOUS	Intraoperativer Ultraschall
LL	Leitlinien
LN	lobuläre Neoplasie
NR	Nachresektion
NOS	not otherwise specified
MHz	Megahertz
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
OP	Operation
ROI	Region of Interest
RR	Resektionsrand

s.	siehe
S.	Seite
S3- LL	S3- Leitlinien
sog.	so genannt
TC	tubuläres Carcinom
TDLU	terminale ductulo-lobuläre Gangeinheit
THI	tissue harmonic imaging
T- TRAX	tissue transfer and x-ray system
u. a.	unter anderen; unter anderem
US	Ultraschall
vgl.	vergleiche
WHO	World Health Organization
z. B.	zum Beispiel
z. T.	zum Teil



# Zusammenfassung

Das Mammacarcinom ist die häufigste Carcinomerkrankung der Frau. Während bis vor 30-40 Jahren ablative Therapien bevorzugt wurden hat sich in den Jahren danach vor allem durch die Arbeiten von Veronesi und Fisher (1981) eine brusterhaltende Therapie mit nachfolgender Radiatio als gleichwertig bezogen auf das Überleben erwiesen. Ziel dieser Therapie ist die vollständige Entfernung des Tumors mit einem Sicherheitsabstand zum gesunden Gewebe.

Zur Bestimmung dieses Sicherheitsabstandes gibt es verschiedene Verfahren, unter anderem die intraoperative Schnellschnittuntersuchung, die allerdings einen gewissen logistischen und zeitlichen Aufwand erfordert. Im Rahmen einer interdisziplinären Zusammenarbeit wurde ein Verfahren entwickelt, die Resektionsrandbeurteilung noch im OP mittels hochauflösender Sonographie durchzuführen und über ein spezielles 3-dimensionales Fixierungs- und Transportsystem die anatomisch-pathologischen Gegebenheiten zwischen Operateur, Ultraschalluntersucher und Pathologen zu kommunizieren.

Nach einer Vorstudie, in der die Parameter der Ultraschalluntersuchung optimiert wurden, wurde im Rahmen dieser Arbeit an 50 Patienten die sonographische Tumormorphologie und Größe sowie der tumorfreie Rand mit dem histopathologischen Befund verglichen. Bei 49 Patientinnen war eine ausreichende sonographische Beurteilung möglich. Es gelang, vergleichbare Ergebnisse zwischen intraoperativer und histopathologischer Resektionsrandbeurteilung zu erzielen. Dadurch wurde eine gewebesparende chirurgische Therapie möglich, da nur noch gezielt Gewebe in Richtung der zu knappen Resektionsränder entfernt werden musste. Der Korrelationskoeffizient zwischen der sonographischen und histologischen Messung der Tumorgöße lag bei 0,88.

Im Laufe dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass Resektionsgrenzenbestimmungen im 1- 5 mm Bereich reproduzierbar möglich waren. Die neue Ultraschalluntersuchungstechnik ermöglicht somit die Entfernung geringerer Resektionsvolumina und bessere kosmetische Ergebnisse. Beachtet man die Grenzen der Methode, die bei sonographisch schwer zu detektierenden Tumorentitäten wie reinen DCIS oder lobulären Carcinomen liegt, ist es möglich, die Zweit-OP-Rate drastisch zu senken.

# Summary

## Usefulness of Intraoperative Ultrasound for Surgical Margin Assessment in Breast Cancer

Breast cancer is the most frequent form of cancer in women. Whereas ablative treatments were preferred 30 to 40 years ago, subsequently breast-conserving treatment followed by radiotherapy proved to be equivalent in terms of survival, especially in the light of the studies of Veronesi and Fisher (1981). This therapy aims to achieve complete resection of the tumour with a safety margin to healthy tissue.

There are various means of determining this safety margin including intraoperative frozen section investigation, which necessitates a certain logistical and time investment. In the context of an interdisciplinary collaboration, a technique was developed to evaluate the resection margin already during the operation by means of high-resolution sonography and to communicate the anatomical pathology between the surgeon, the ultrasound investigator and pathologist via a special three-dimensional fixation and transport system.

In a preliminary study in which the parameters of the ultrasound investigation could be optimized, the sonographically determined tumour morphology and size as well as the tumour-free margin were compared with the histopathological findings in 50 patients. An adequate sonographic evaluation was possible in 49 female patients. Comparable results were obtained for intraoperative and histopathological appraisals. Consequently, a tissue-conserving surgical technique became possible, since only tissue in the narrow resection margins had to be removed. The correlation coefficient between the sonographic and histological measurement of the tumour size was high ( $r = 0.88$ ).

In the course of this study it could be shown that resection limits can reproducibly be determined to a range between 1 and 5 mm. The new ultrasound investigation technique thus enables the extirpation of small resection volumes and better cosmetic results. Taking the limitations of the method into account (these are due to tumour entities such as pure DCIS or lobular carcinomas that are difficult to detect sonographically), it is possible to reduce the rate of secondary operations drastically.

# 1. Einleitung

Der tumorfreie Resektionsrand bei der brusterhaltenden Therapie des Mammacarcinoms ist bedeutend für das rezidivfreie Überleben der Patientin (Fisher et al., 2002). Dabei liegen allerdings bisher keine zuverlässigen Daten zum Mindestabstand vor (Law & Kwong, 2009). Nach den derzeit gültigen S3 Leitlinien (Krebsgesellschaft, 2008) wird ein Sicherheitsabstand des Tumors von 1 mm für das invasive Carcinom und 5 mm für das Carcinoma in situ als Richtwert empfohlen.

Es gibt die verschiedensten Methoden, diesen Randabstand zu beurteilen. Gängige Praxis ist unter anderem die makroskopische und histologische Beurteilung des Abstandes vom Tumor zum Rand im Rahmen einer intraoperativen Schnellschnitt-Untersuchung (Dener et al., 2009). Das erfordert einen Zeitaufwand von mindestens 30 Minuten wegen des Präparatetransports und der folgenden Aufarbeitung sowie der histopathologischen Beurteilung mit anschließender telefonischer Ergebnisdurchsage.

Ein weiteres Verfahren ist die Abnahme von Abklatsch-Zytologiepräparaten der Resektionsränder (Bakhshandeh et al., 2007), die allerdings keine sichere Aussage darüber zulassen, ob invasive oder nicht invasive (in situ) Tumoranteile erfasst wurden. Gezielte flächige Nachresektate aus der Tumorkavität (sog. „Cavity margins“) im Anschluss an das Hauptresektat zu entnehmen (Barthelmes et al., 2003) wird ebenfalls beschrieben. Zwischenzeitlich haben sich einige Arbeitsgruppen mit der intraoperativen Sonographie zur Lokalisation von Mammatumoren beschäftigt, möglichst unter Vermeidung einer vorherigen Drahtmarkierung (Kaufman et al., 2003).

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist, ein im Rahmen einer interdisziplinären Zusammenarbeit eines Teams aus der Radiologie, Gynäkologie und Pathologie entwickeltes Verfahren, nicht nur den Tumor sonographisch zu lokalisieren, sondern auch die Resektionsränder intraoperativ durch hochauflösende Sonographie des entnommenen carcinomtragenden Segmentes zu bestimmen und gezielte Nachresektionen aus dem Bereich der tumornächsten Ränder zu entnehmen. Durch dieses Vorgehen sollte vor allem auch ein gewebesparendes Verfahren etabliert werden, da hier große Resektionsvolumina durch gezielte Nachresektionen in gleicher Sitzung vermieden werden können. Damit sollte die Rate der Zweitoperationen weiter gesenkt werden.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde zunächst ein spezielles System zur dreidimensionalen Orientierung für Fixation und Transport der entnommenen Gewebeprobe getestet und im Laufe der Arbeit nach und nach optimiert.

## **1.1 Epidemiologie und Bedeutung des Mammacarcinoms**

Das Mammacarcinom ist mit über 1 Mio. Neuerkrankungen pro Jahr weltweit der häufigste bösartige Tumor der Frau (Kreienberg et al., 2010). Da in Deutschland keine flächendeckenden Tumorregister existieren, wird die Inzidenz nur geschätzt. Für 2006 beträgt die absolute Inzidenz 57.970 und die Mortalität absolut 17.286. Das heißt, in Deutschland erkrankt ca. jede 10. bis 12. Frau im Laufe ihres Lebens an Mammacarcinom. Das mittlere Erkrankungsalter beträgt 61,8 Jahre (Kreienberg et al., 2010).

Im Laufe der letzten 30 Jahre hat sich zum einen die OP-Technik von ablativen zu organerhaltenden Verfahren gewandelt, zum anderen ist durch neue Diagnoseverfahren und seit 3–4 Jahren durch die Einführung des flächendeckenden Mammographiescreening-Programmes die Rate der sehr kleinen Mammacarcinome und auch der nicht invasiven Carcinomvorstufen angestiegen bezüglich des DCIS von ungefähr 10 % in der Präscreening-Ära auf etwa 20 % unter den Bedingungen der digitalen Screeningmammographie. Wurde bis vor ca. 20 Jahren noch eine radikale Lösung in Form der modifiziert radikalen Mastektomie bevorzugt, hat sich durch Langzeitbeobachtungen u. a. von Fischer und Veronesi gezeigt, dass die brusterhaltenden Therapieverfahren mit nachfolgender Radiatio identische Überlebensraten erzielen (Fisher et al., 2002, Veronesi et al., 2002).

## **1.2 Morphologie des Mammacarcinoms**

Generell entstehen alle Mammacarcinome in der terminalen ductulo-lobulären Gangeinheit (TDLU). Es gibt verschiedene Varianten des Wachstumsmusters, die das sonographische Bild beeinflussen können sowie auch verschiedene Zelltypen, die im Folgenden exemplarisch vorgestellt werden (Tab. 1).

**Tab. 1: WHO Klassifikation der invasiven Mammacarcinome** (Tavassoli & Devilee, 2003)

- Invasiv ductales Carcinom NOS
- Invasiv lobuläres Carcinom
- Tubuläres Carcinom
- Invasiv kribriiformes Carcinom
- Medulläres Carcinom
- Muzinöses Carcinom
- Neuroendocrine Tumoren
- Invasiv papilläres Carcinom
- Apocrines Carcinom
- Metaplastisches Carcinom
- Lipidreiches Carcinom
- Sekretorisches Carcinom
- Onkozytäres Carcinom
- Adenoid-zystisches Carcinom
- Azinuszellcarcinom
- Glycogenreiches Klarzellcarcinom
- Sebazeöses Carcinom
- Inflammatorisches Carcinom

### 1.2.1 Vorläuferläsionen

WHO-Definition:

Biologisch und klinisch heterogene Gruppe neoplastischer Läsionen mit dem Potenzial einer Progression zum invasiven Carcinom (Boecker & Decker, 2009). Ausgangspunkt der ductalen und lobulären Neoplasie ist immer die terminale ductulo-lobuläre Gangeinheit (TDLU).

#### 1.2.1.1 Lobuläre Neoplasie (Synonym CLIS, LN):

Charakterisiert durch eine Deletion auf dem Chromosom 16q, auf dem ein transmembranäres Adhäsionsmolekül codiert wird, das E-Cadherin. Der Verlust der E-Cadherin-Expression ist ein charakteristisches Merkmal für lobuläre Neoplasien und lobuläre Carcinome. LN kommen häufig bds., multifokal und multizentrisch vor.

Die Inzidenz im Screening beträgt zwischen 0,3 und 3,6%. LN zeigen meist alleine keine spezifischen mammographischen Merkmale und sind nahezu immer Zufallsbefunde. Das absolute Risiko für die Entwicklung eines invasiven Carcinoms bei Patienten mit CLIS liegt zwischen 18 – 37% bei einer Nachbeobachtungszeit von bis zu 24 bis 47 Jahren (Frykberg, 1999). Das relative Risiko liegt bei dem 4 bis 5-fachen im Vergleich zu einer Kontrollpopu-

lation. Daher wird bei alleiniger LN-Läsion in minimal invasiven Biopsien ohne Kernpleomorphie, überlappende Merkmale mit DCIS und ohne radiologisches Korrelat ein abwartendes Verhalten favorisiert.

### 1.2.1.2 Ductales Carcinoma in situ (DCIS)

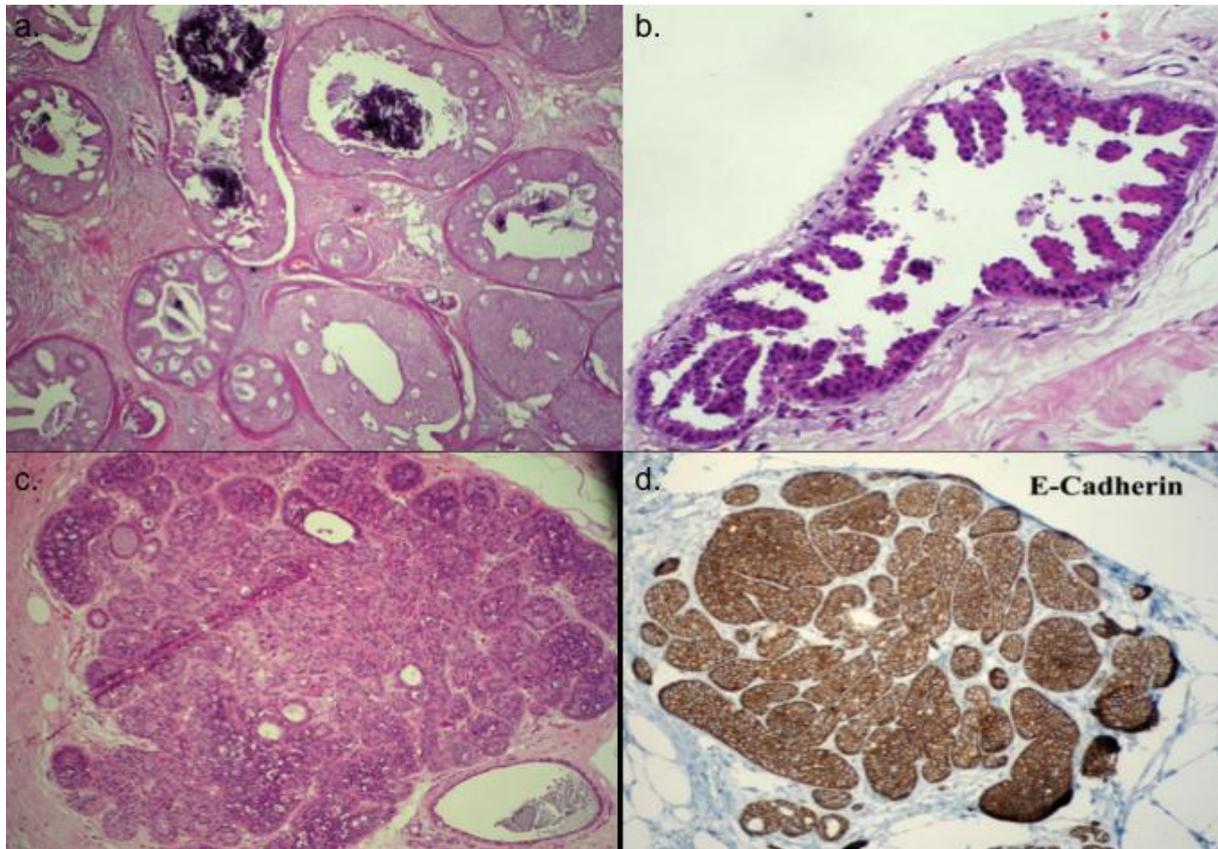
WHO-Definition (Tavassoli, 2009): Neoplastische intraductale Läsion, die durch eine erhöhte epitheliale Proliferation, subtile bis starke zelluläre Atypien sowie eine inhärente, aber nicht unbedingt obligate Tendenz zur Progression zu einem invasiven Carcinom charakterisiert wird (Lebeau, 2006). Der Begriff **ductal** dient nur zur Abgrenzung von einer lobulären in-situ-Neoplasie. Die neoplastischen Proliferationen finden sich innerhalb des Gangsystems bei intakter Basalmembran (Abb.1).

Die Diagnose wird seit Beginn des Mammographie-Screening-Programms häufiger gestellt. Früher gehörten max. 10% der entdeckten Carcinome zu den DCIS, jetzt seit Einführung des Mammographie-Screening-Programms gehören ca. 15% in Europa bzw. 20% in Amerika, der im Screening-Programm entdeckten Carcinome, zu den DCIS (Lagios et al., 2010). Diese wiederum weisen unterschiedliche Kern- und Wachstumsmuster auf und je nachdem auch ein unterschiedliches biologisches Verhalten (Progressionspotenzial). Ca. 90% der DCIS werden mammographisch detektiert, zum Teil durch Vorhandensein von Mikrokalk, nur 10% der DCIS fallen durch einen Tastbefund auf (Hayes, 2010). Das schlecht differenzierte DCIS weist meist ein aggressiveres Verhalten auf und lässt sich eher durch vorhandene periductale Rundzellansammlungen und eine stärkere periductale Fibrose detektieren.

DCIS sind meist unizentrische segmentale Läsionen. Meist ist nur ein Quadrant betroffen. Es kann aber auch multifokal vorkommen (Faverly et al., 1994). Daher wird ein mindestens 5 mm breiter tumorfreier Rand gefordert zur Erzielung einer niedrigen Lokalrezidivrate. Bei etwa 14% der intraductalen Carcinome (allerdings bei ausgedehnten Läsionen > 25 mm) wird eine Mikroinvasion beobachtet, d. h. Carcinomzellen jenseits der Basalmembran mit einer Focusgröße von < 0,1 cm (Lebeau, 2006, Tavassoli, 2009).

DCIS sind Präkanzerosen und nicht obligate Vorläufer eines invasiven Carcinoms. Beim unbehandelten DCIS liegt das Risiko eines nachfolgenden invasiven Carcinoms bei 30 – 50% (Lebeau, 2006). Die Präparate sollten nach therapeutischer bzw. diagnostischer Exzision möglichst mit einer Präparateradiographie und adäquater Markierung des OP-Präparates als

Leitschiene für die pathologische Untersuchung weiter versandt werden. Eine zum Teil sehr aufwändige adäquate Aufarbeitung in Scheibentechnik mit Farbmarkierung (Decker et al., 1997) soll die exakte Beurteilung der Größenausdehnung und der Resektionsrandabstände gewährleisten.



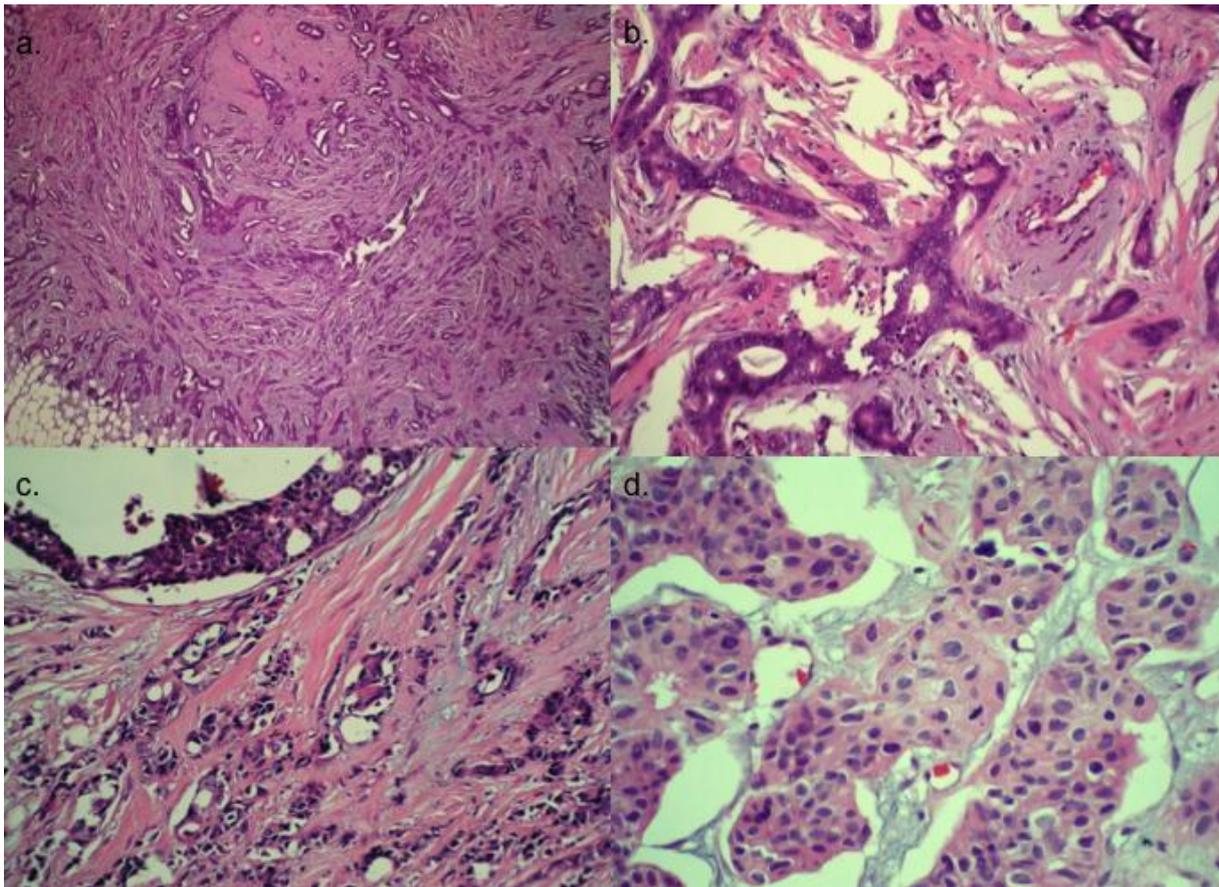
**Abb. 1: In-situ Formen des ductalen Mammacarcinoms**

- a. DCIS vom intermediären Grad mit Comedonekrosen und Verkalkungen (HE): Aufgeweitete Gangstrukturen mit relativ monomorphem Tumordinfiltrat, luminalem Zelldetritus und grobscholligen Verkalkungen
- b. DCIS low grade mikropapillärer Typ ( HE): Relativ kleinzelliges feinpapillär strukturiertes intraductales Epithelproliferat
- c. DCIS mit Lappchencancerisierung (HE): Monomorphes, kohäsives intralobuläres Epithelproliferat mit Aufweitung der Lappchen
- d. Fall wie c mit E-Cadherin als immunhistologische Färbung zum Nachweis von transmembranären Zelladhäsionsmolekülen

## 1.2.2 Invasive Mammacarcinome

### 1.2.2.1 Invasiv ductales Mammacarcinom (IDC)

Das invasiv ductale Mammacarcinom ist die häufigste Mammacarcinomvariante (Abb. 2). Es umfasst Carcinome mit typischen Wachstumsmustern, sowie auch solche, die eine Kombination eines speziellen Wachstumsmusters mit einem nicht speziellen Wachstumsmuster aufweisen (Ductale Carcinome NOS).



**Abb. 2: Formen des invasiv ductalen Mammacarcinoms**

- a. Invasiv ductales Mammacarcinom G 1 (HE 100x) : Überwiegend drüsig tubulär strukturierte irregulär verzweigte Tumorformationen mit deutlicher desmoplastischer Umgebungsreaktion
- b. Invasiv ductales Mammacarcinom G 2 (HE 400x) : Relativ monomorphe, mäßig vergrößerte Zellkerne, teils drüsig tubulär strukturierte, teils solide Tumorformationen
- c. Invasiv ductales Mammacarcinom G 3 (HE 200x): Intraductale und invasive Tumorformationen mit deutlich vergrößerten pleomorphen hyperchromatischen Zellkernen , wenig Tubulusbildung
- d. Invasiv ductales Mammacarcinom G 3 (HE 400x): Solide, nur wenig drüsig strukturierte Tumorzellkomplexe aus großleibigen Epithelien mit deutlicher Kernpleomorphie und vermehrten Mitosen

Die Häufigkeit entspricht ca. 41 – 77% aller Carcinome, das morphologische Erscheinungsbild des Carcinoms ist rundlich flach mit irregulären Rändern und einer fibrosierenden Umgebungsreaktion mit fokaler oder diffuser Elastose. Diese Tatsache macht die ductalen Carcinome durch spezielle sonographische und elastographische Methoden detektierbar. Die Elastose bei Carcinomen wird von den neoplastischen Zellen induziert und die elastischen Fasern durch Fibroblasten und myoepitheliale Zellen produziert. Man unterscheidet periductale Elastosen und perivaskuläre Elastosen. Wichtig zu wissen ist, dass eine Elastose allerdings auch bei benignen Läsionen wie radiären Narben, sklerosierenden Adenosen und auch Ductektasien vorkommen kann (Azzopardi & Laurini, 1974, Tavassoli, 2009).

In etwa 30% findet sich ein begleitendes DCIS unterschiedlicher Ausprägung. Bei einem DCIS-Anteil von über 25% der Gesamttumormasse spricht man von einer extensiven intraductalen Tumorkomponente (EIC). Diese Tumorvariante kann zu einer Lokalrezidivrate in bis zu 25% der Fälle führen (Gage et al., 1996, Tavassoli, 2009), da sich die in situ-Komponente auch weit außerhalb der Resektionsgrenzen ausbreiten kann. Allerdings sinkt diese Rate bei tumorfreien Resektionsrändern und nachfolgender Strahlentherapie.

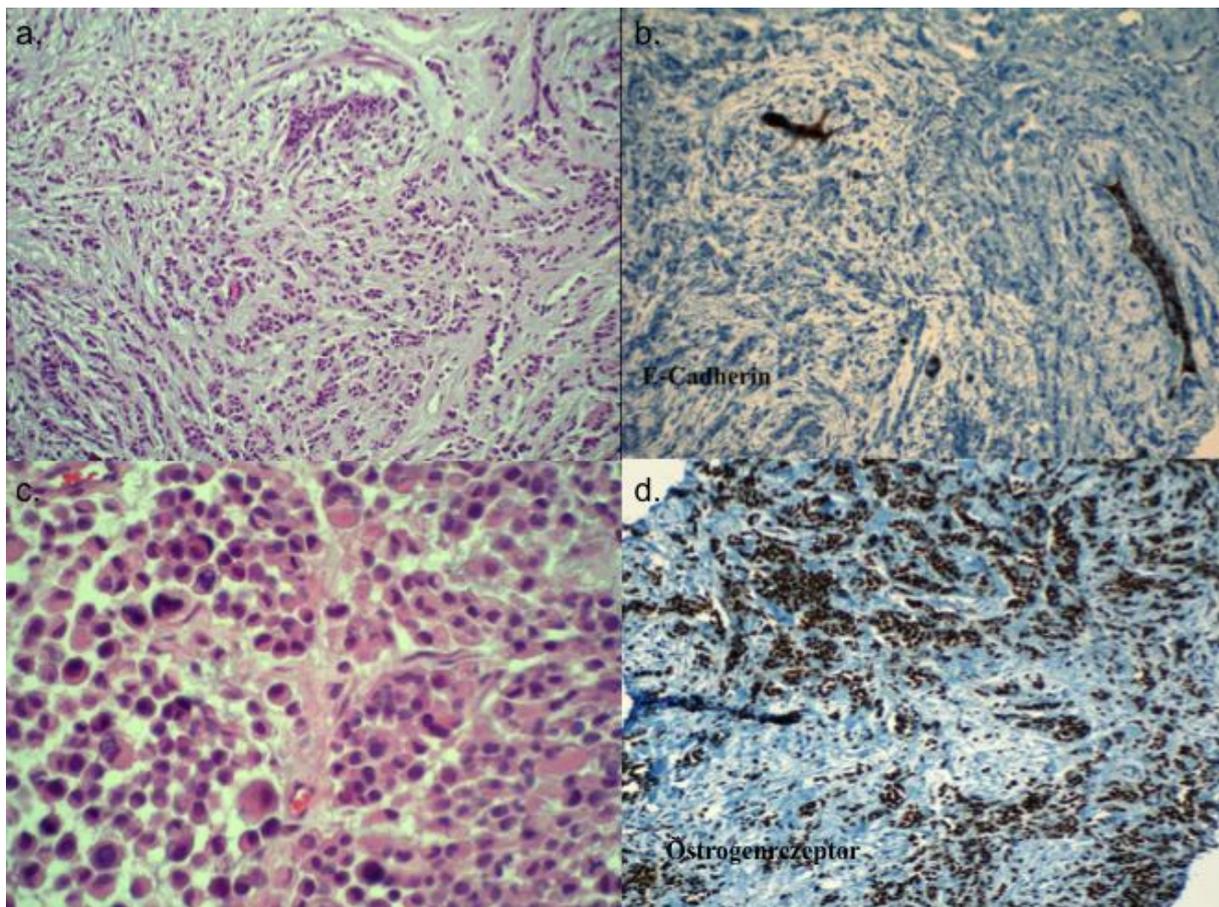
#### **1.2.2.2 Invasiv lobuläres Mammacarcinom (ILC):**

Das invasiv lobuläre Carcinom besteht aus nicht kohäsiven, E-Cadherin-negativen Zellen (Tavassoli, 2009). Die lobulären Carcinome machen 5 bis 15% aller Mammacarcinome aus. Die Patienten zeigen in 55% einen palpablen Herdbefund, weitere 10% weisen allerdings nur kleine Knotenbildungen auf. Bei den anderen findet sich eine unilaterale Vergrößerung oder nur eine Verhärtung der gesamten Mamma. Diese Fälle sind häufig auch mammographisch negativ und fallen lediglich durch okkulte Metastasierung auf. Diese Tatsache trifft auf ca. 30% der lobulären Carcinome zu.

Histologisch findet sich in ca. 40% ein unifokaler Herd und in ca. 10% multifokale kleine Knoten sowie ansonsten ein ausgeprägt diffuses Wachstum. Die Größenausdehnung ist wegen dieses diffusen Wachstumsmusters und der Multifokalität schwierig abzuschätzen. Die lobulären Carcinome bilden ebenfalls ein Tumorstroma aus, aber dieses ähnelt dem originären mammären Bindegewebe (Abb. 3).

Die klassische Variante des lobulären Carcinoms (ca. 3% aller invasiven Carcinome) zeigt ein ausgeprägt dissolutes Wachstum mit Einzelzellsträngen bzw. Einzelzellen („indian file pattern“) und schießscheibenartiger Ausbreitung um vorbestehende Gang-/Läppchen- und

Gefäßstrukturen. Alle anderen Varianten des lobulären Carcinoms sind seltener, daneben finden sich oft Mischformen mit ductalen Carcinomen. Diese weisen z. B. immunhistochemisch sowohl Tumoranteile mit E-Cadherin-negativen dissolut wachsenden Zellen, als auch Tumoranteile mit E-Cadherin-positiven drüsig tubulären Zellkomplexen auf und können dann als ductulo-lobuläre Carcinome (DLC) bezeichnet werden.



**Abb. 3: Invasiv lobuläres Mammacarcinom**

- (HE 200x): Tumorformationen mit teils solidem, teils dissolutem Wachstumsmuster („Indian file pattern“)
- (E-cadherin 200x): Positive Reaktion im vorbestehenden Mammagewebe, negative Reaktion den Carcinomformationen durch Fehlen von Zelladhäsionsmolekülen
- (HE 400x): Pleomorpher Subtyp mit deutlicher Kernpleomorphie, Mitosen und Siegelringzellen
- Immunhistochemischer Nachweis der Östrogenrezeptorexpression

### 1.2.2.3 Tubuläres Mammacarcinom (TC)

Tubuläre Carcinome bestehen aus drüsig-tubulären invasiv wachsenden Tumorformationen mit offenen Lumina und einer einreihigen Lage von relativ monomorphen Zellen, die häufig eine apikale zytoplasmatische Abschnürung aufweisen (Tavassoli, 2009). In der Umgebung findet sich meist eine kräftige desmoplastische/ sklerohyaline Stromareaktion, so dass sie als

schmale sternförmige Herdbefunde mammographisch zu erfassen sind. Es wird eine positive Korrelation zwischen dem Grad der Elastose, der Östrogenrezeptorexpression und dem Alter speziell bei tubulären Carcinomen beschrieben (Masters et al., 1979).

Der Prozentsatz an tubulären Strukturen sollte bei 90% liegen, ansonsten liegen Mischformen mit anderen Mammacarcinomarten vor. Die rein tubulären Carcinome gehören zu den low grade invasiven Carcinomen (Grad 1) und haben vor allem bei kleinen Tumoren eine bessere Prognose, als die anderen histologischen Subtypen.

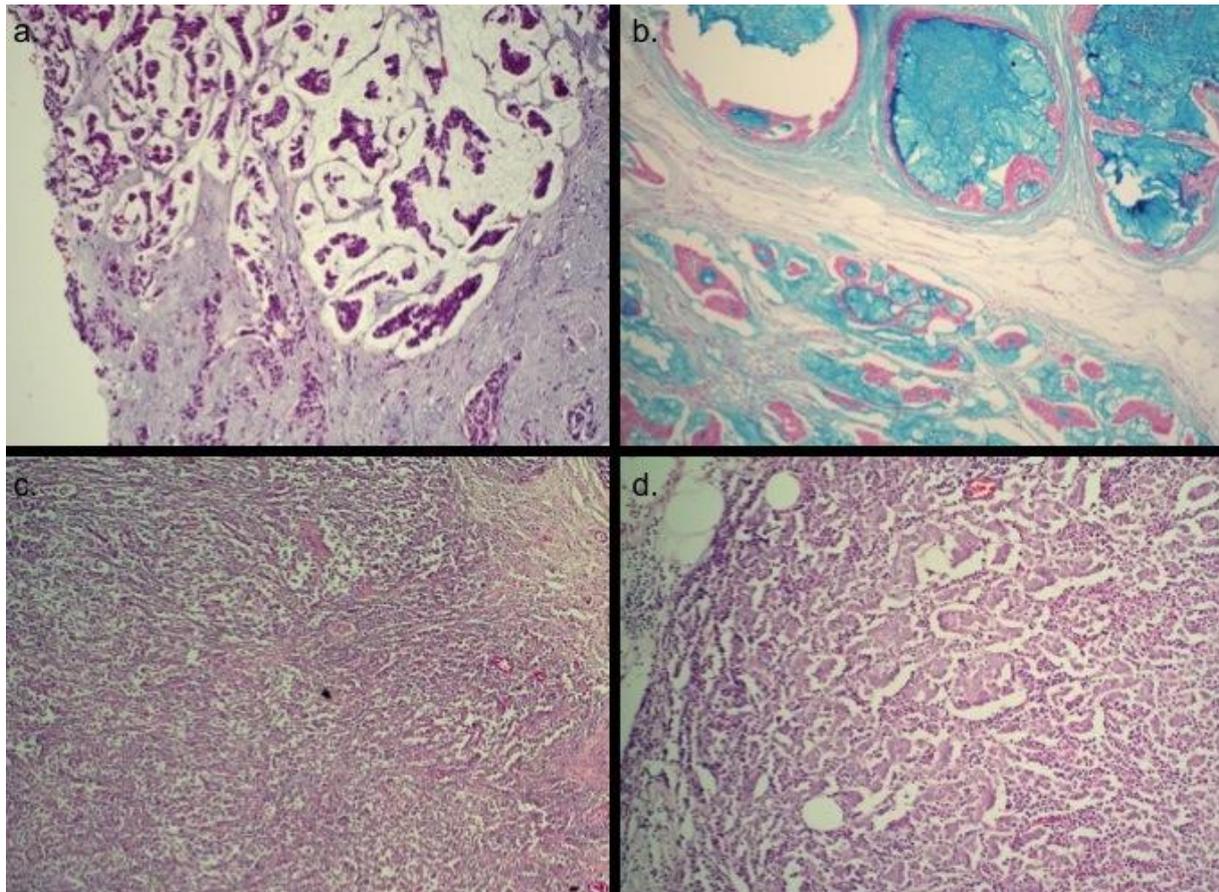
#### **1.2.2.4 Muzinöses Mammacarcinom**

Das muzinöse Mammacarcinom ist ein invasives Gangcarcinom mit niedrig malignem Potential. Dieses relativ seltene Carcinom (ca. 2% aller invasiven Mammacarcinome (Schnitt & Collins, 2009), kommt häufiger bei älteren Patientinnen (> 70 Jahre) vor. Es weist eine umschriebene Kontur auf und kann daher mammographisch und sonographisch mit benignen Befunden, z. B. Fibroadenomen verwechselt werden.

Histologisch findet sich ein typisches Bild mit extrazellulärer Schleimproduktion in Form von Schleimseen mit darin liegenden Tumorzellkomplexen, diese mit relativ monomorphen Zellkernen und schmalem Zytoplasmasaum. 90% des Tumors sollte diese Bauweise aufweisen, sonst spricht man von Mischformen, z. B. von einem IDC, z. T. mit muzinösem Charakter (Abb. 4).

#### **1.2.2.5 Medulläres Mammacarcinom (Milde et al., 2006)**

Das medulläre Mammacarcinom ist eine Sonderform des invasiven Mammacarcinoms mit G3-Morphologie aber geringer Progressionsneigung und besserer Prognose, auch wenn Lymphknotenmetastasen vorliegen. Die Inzidenz liegt bei 1,1 – 7% aller invasiven Mammacarcinome (Anderson et al., 2004). Der Immunphänotyp zeigt eine negative Reaktion für den Östrogen und Progesteronrezeptor sowie eine negative Herceptin-Expression, während häufig der basale Phänotyp (CK 5 pos.) vorliegt. Es muss von einem G3-Mammacarcinom mit partieller medullärer Eigenschaft (atypisches medulläres Carcinom) unterschieden werden, da dort die Prognose wesentlich schlechter ist. Die Tumoren des medullären Mammacarcinoms sind makroskopisch und histologisch komplett umschrieben und diffus lymphoplasmazellulär durchsetzt (Abb. 4).



**Abb. 4: Seltene Mammacarcinomarten**

- a. Muzinöses Mammacarcinom (HE 100x): Schleimseen mit darin liegenden Tumorzellkomplexen
- b. Muzinöses Mammacarcinom (200x mit Alcianfärbung): Mucopolysaccharide (blau gefärbt), Tumorformationen (rot gefärbt)
- c. Medulläres Carcinom (HE 40x): Solide, fast synzytiale Tumorformationen mit umgebendem, lymphoidem Infiltrat
- d. Medulläres Carcinom (HE200x): Fall wie c. in höherer Auflösung

### 1.3 Bedeutung der Sonographie beim Mammacarcinom

Nachdem Hochfrequenzultraschall zunächst im militärischen und industriellen Bereich zur Aufspürung von Materialfehlern in Metall eingesetzt wurde, wird die Anwendung im medizinischen Bereich und speziell in vivo bei der Mammauntersuchung erstmals 1951 beschrieben (Dempsey, 2004, Wild & Neal, 1951, Wild & Reid, 1954).

Die sonographische Untersuchung (US) wird schon lange eingesetzt, um bei tastbaren oder mammographisch auffälligen, nicht palpablen Herden in der Mamma die Frage zu klären, ob es sich um eine benigne oder eine maligne Läsion handelt. Die Unterscheidung zwischen zystischen und soliden Läsionen gelingt in 96-100% der Fälle, während bei soliden Läsionen zur Unterscheidung benigne versus maligne bioptische Verfahren zum Einsatz gebracht werden

müssen. Da die positive Biopsierate mit der Diagnose Carcinom zwischen 10 und 30% liegt, müssten bei 70-90% der Patientinnen Biopsien durchgeführt werden, bei denen ein benigner Befund vorliegt. Durch die Weiterentwicklung der Geräte und die Verwendung höherer US-Frequenzen konnten mehrere Arbeitsgruppen sonographische Kriterien herausarbeiten, die es erlauben, mit einer hohen Prädiktionsrate maligne Befunde zu diagnostizieren und so die Biopsierate niedrig zu halten (Stavros et al., 1995). Als höchster Prädiktionswert für Malignität wurden früher z. T. die Spikulationen beschrieben, in anderen Arbeiten auch als unscharfe Herdgrenzen oder echodichter Halo bezeichnet (Bamber et al., 1988, Marquet et al., 1993), die dem bildgebenden Korrelat des invasiven tentakelartigen Wachstums bösartiger Tumoren über natürliche Gewebegrenzen hinaus entsprechen. Die Interaktion der Carcinomverbände mit der extrazellulären Matrix des originären Mammagewebes bilden das zugehörige histomorphologische Korrelat (Vignal et al., 2002) und imponieren sonographisch als hypoechogen. Ein weiterer Ausdruck dieses Wachstumsverhaltens ist die größere anteroposteriore Ausdehnung im Vergleich zur horizontalen Ausdehnung („taller than wide“), die ebenfalls genau wie die Angulierung oder irreguläre Ränder, als sonographisches Kriterium für ein eher malignes Verhalten herausgearbeitet wurde.

Durch die Verbesserung der Sonographietechniken und die weitflächige Etablierung des Mammographie-Screening-Programms werden zunehmend kleinere Tumoren entdeckt und die Rate der BET-Verfahren ist gestiegen. Dadurch kann vermehrt kurativ operiert werden. Die Erfahrungen mit der Sonographie zur Diskriminierung zwischen benignen und malignen Befunden hat zu Versuchen geführt, Ultraschall zur Bestimmung der Resektionsränder einzusetzen.

## 1.4 Zielrichtung und Fragestellungen

Ziel dieser Arbeit war es zu prüfen, ob durch die Anwendung der hochauflösenden Sonographie (High resolution ultrasound - HRUS) die Erfassung des Tumors und des tumorfreien Randes intraoperativ im Präparat möglich ist und ob eine sonographisch indizierte Nachresektion hilft, eine zweite Operation zu vermeiden.

Zunächst wurde ein dreidimensionales, verletzungssicheres und röntgentransparentes Transfer- und Markierungssystem (T-TRAX) für Mammabiopsate (Huschmand Nia et al., 2011) interdisziplinär weiterentwickelt, so dass die gleichzeitige Beurteilung von Präparateradiographien und die Sonographie des Präparates möglich ist.

Im Einzelnen sollten folgende Fragestellungen bearbeitet werden:

1. Welche sonographischen Geräteparameter sind für die HRUS relevant und wie ist die erzielbare Auflösung?
2. Welche histologischen Veränderungen sind sonographisch darstellbar?
3. Ist es möglich mit der HRUS intraoperativ im Präparat den resezierten Mammatumor mit seinen Resektionsrändern sicher zu erfassen?
4. Lassen sich quantitative Messungen der Tumorgröße und der Resektionsrandabstände in der HRUS mit quantitativen histopathologischen Größenmessungen vergleichen?
5. Lässt sich die Rate der Zweitoperationen nach BET durch die intraoperative HRUS reduzieren?

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Methodische Grundlagen der Sonographie

#### 2.1.1 Grundlagen der B-Bildsonographie

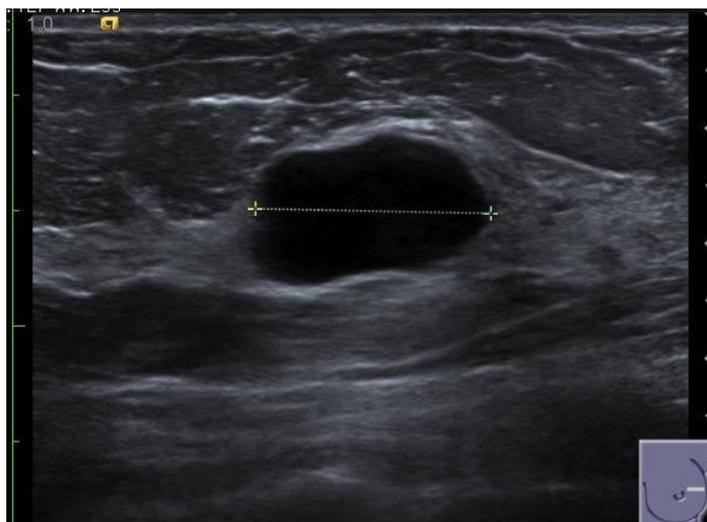
Schallwellen sind mechanische Wellen, zu deren Ausbreitung ein Medium erforderlich ist. Entsprechend der physikalischen Schalleigenschaften verschiedener Materialien werden die Schallwellen mehr oder weniger gut fortgeleitet und an ihren Grenzflächen unterschiedlich stark reflektiert. Ultraschallgeräte arbeiten mit Frequenzen von 3-10MHz, die neueren hochfrequenten Geräte mit bis zu 18 MHz. Durch die kürzeren Wellenlängen hoher Schallfrequenzen ist eine bessere räumliche Auflösung und Darstellbarkeit kleiner Gewebestrukturen möglich (Madjar, 2005, Stavros et al., 1995).

Für die Schallfortleitung und Reflexion spielen die Schallausbreitungsgeschwindigkeit und die Gewebedichte eine Rolle. Die Schallausbreitungsgeschwindigkeit zwischen Gewebe und Luft (330 m/s) weist große Unterschiede auf, während sie in verschiedenen Geweben (außer bei Knochen) nur geringe Unterschiede aufweist (1450 m/s in Fett - 1580 m/s im Muskel). Durch diesen geringen Unterschied wird jeweils ein kleiner Energieanteil reflektiert, der andere fortgeleitet und so die Gewebeunterschiede darstellbar. Mit zunehmender Eindringtiefe im Gewebe schwächt sich der Schall durch mechanischen Energieverlust ab. Die Schallabschwächung ist bei höheren Schallfrequenzen stärker ausgeprägt, was zur Limitierung des Einsatzes höherer Frequenzen führt. Die optimale Reflexion von Schallwellen erfolgt bei rechtwinkliger Anwendung. Bei schrägem Einfallswinkel kommt es zu Streuungen und Brechungen. Gewebe mit inhomogener Binnenstruktur bewirken eine diffuse Schallbrechung und es entsteht in Verbindung mit der Schallabsorption eine Schallauslöschung (Schallschatten). Durch Flüssigkeiten oder homogene Gewebe beobachtet man eine hellere Darstellung der dahinter liegenden Strukturen und bezeichnet das als Schallverstärkung, obwohl die Schallamplitude im physikalischen Sinne nicht verstärkt wird.

Ultraschallsender verwenden das piezoelektrische Prinzip, bei der ein Kristall Schwingungen im US- Frequenzbereich erzeugt, die sich in Form kurzer Schallimpulse auf das Gewebe übertragen, sich dort je nach Gewebedichte ausbreiten und als Echos aus dem Gewebe vom gleichen Kristall detektiert und in elektrische Energie umgewandelt werden. Diese Echo-/Pulsmuster können in verschiedenen Modi dargestellt werden:

**A-Mode** (Amplitude Modulation) bei der ein eindimensionales Schnittbild als Diagramm dargestellt wird mit der Eindringtiefe als x-Achse und der Echostärke als y-Achse.

**B-Mode** (Brightness Modulation) bei dem die Echointensität in eine Helligkeit umgesetzt wird und die Amplitude das Maß für den Grauwert eines Bildpunktes am Bildschirm darstellt (dunkel = niedrige Amplitude, hell = hohe Amplitude), daraus lassen sich zweidimensionale Schnittbilder in Graustufen berechnen und darstellen (Abb. 5).



**Abb. 5: B-Bild der Brust mit Fettgewebe, Drüsenrestgewebe und Zyste**

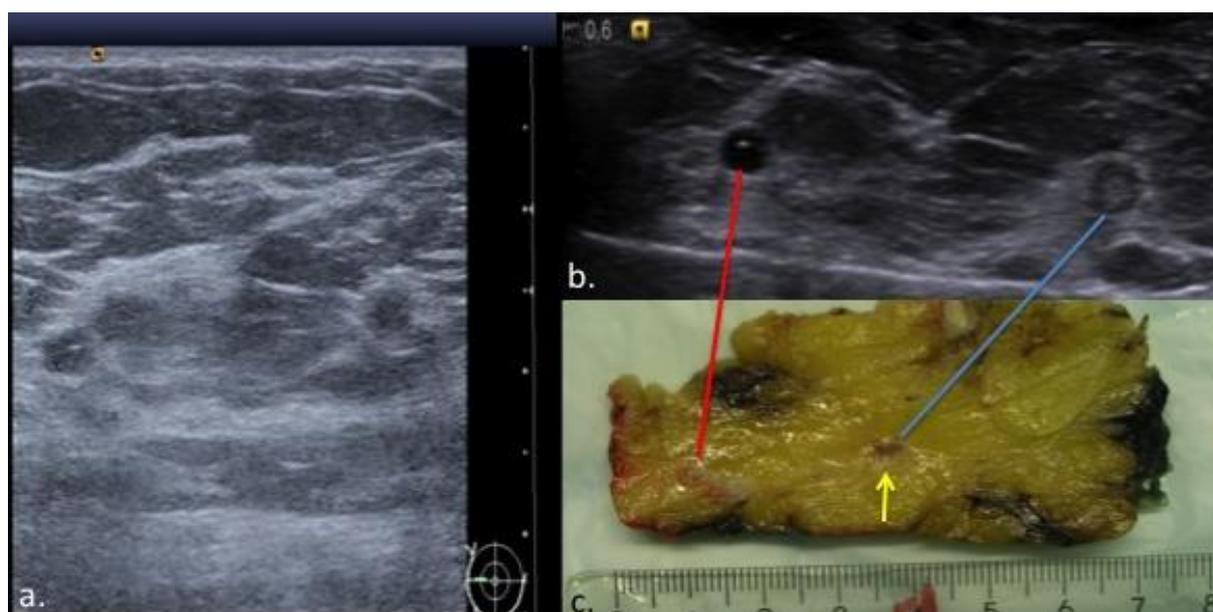
Die Zyste ist glatt begrenzt und echofrei. Die dorsale Schallverstärkung ist nur gering ausgeprägt, da durch die gewählte Option der räumlichen Mittelung („spatial averaging“) durch die unterschiedlichen Anschallrichtungen dorsale Schallphänomene reduziert werden (siehe unten).

Die Sende-/Empfangseinheit wird als Schallkopf (Transducer) bezeichnet. Je nach Einsatzgebiet stehen unterschiedliche Formen zur Verfügung, die unterschiedliche Vor- und Nachteile aufweisen, auf die hier aber nicht weiter eingegangen werden soll. In der Mammasonographie und auch im Rahmen der vorliegenden Arbeit wird mit elektronischen Linear-array-Transducern gearbeitet. Die Bauweise entspricht einem länglichen Schallkopf mit mehreren hundert nebeneinander angeordneten Schallkristallen, die nacheinander bzw. in Gruppen elektronisch angeregt werden und jeweils eine Schalllinie senden und empfangen und so ein rechteckiges Schallbild erzeugen. Durch zeitlich unterschiedliche Ansteuerung von innen und außen liegenden Kristallgruppen ist eine variable Fokussierung auch auf verschiedene Gewebetiefen gleichzeitig möglich. Die höchste Auflösung liegt im Fokusbereich. Die jeweils erreichbare maximale Auflösung ist abhängig von der Untersuchungsfrequenz. Die axiale Auflösung beim Ultraschall entspricht normalerweise der Hälfte der Wellenlänge. Unter der Annahme einer Schallgeschwindigkeit von  $c \text{ [m/s]} = 1540$  (Gewebe) berechnet sich die

Auflösung (Wellenlänge/2) für die verschiedenen Frequenzen nach  $c/f$ . In Tab. 2 sind die Wellenlänge und die theoretisch erzielbare Auflösung in Abhängigkeit von der Frequenz aufgelistet. Der Unterschied ist am Beispiel zweier Läsionen in-vivo mit 7,5-10 MHz und der Präparatesonographie mit 17 MHz dargestellt (Abb. 6).

Untersuchungsfrequenz (MHz)	Wellenlänge (mm)	Theoretische Auflösung (mm)
1	1,54	0,770
5	0,308	0,154
10	0,154	0,077
15	0,102	0,051
20	0,077	0,039

**Tab. 2: Untersuchungsfrequenzen mit theoretisch erreichbarer, axialer Auflösung (in mm)**



**Abb. 6: Schallkopfvergleich Carcinom und Zyste (7,5-10 MHz und 17 MHz)**

- Nachweis von zwei Läsionen in-vivo bei 9 Uhr (Antares VX12: 8 MHz)
- In der Präparatesonographie mit HRUS klare Zyste mit kleiner Kalzifikation sowie 3 mm großer Tumor mit echoreichem Zentrum (Sequoia 17L6)
- Korrespondierendes Schnittpräparat mit entleerter Zyste (rote Linie) sowie derbem, kleinem Tumor (blaue Linie, nur die Blutung über dem Tumor sichtbar, Pfeil gelb weist auf den Tumor)

## 2.1.2 Verfahren zur Bildverbesserung

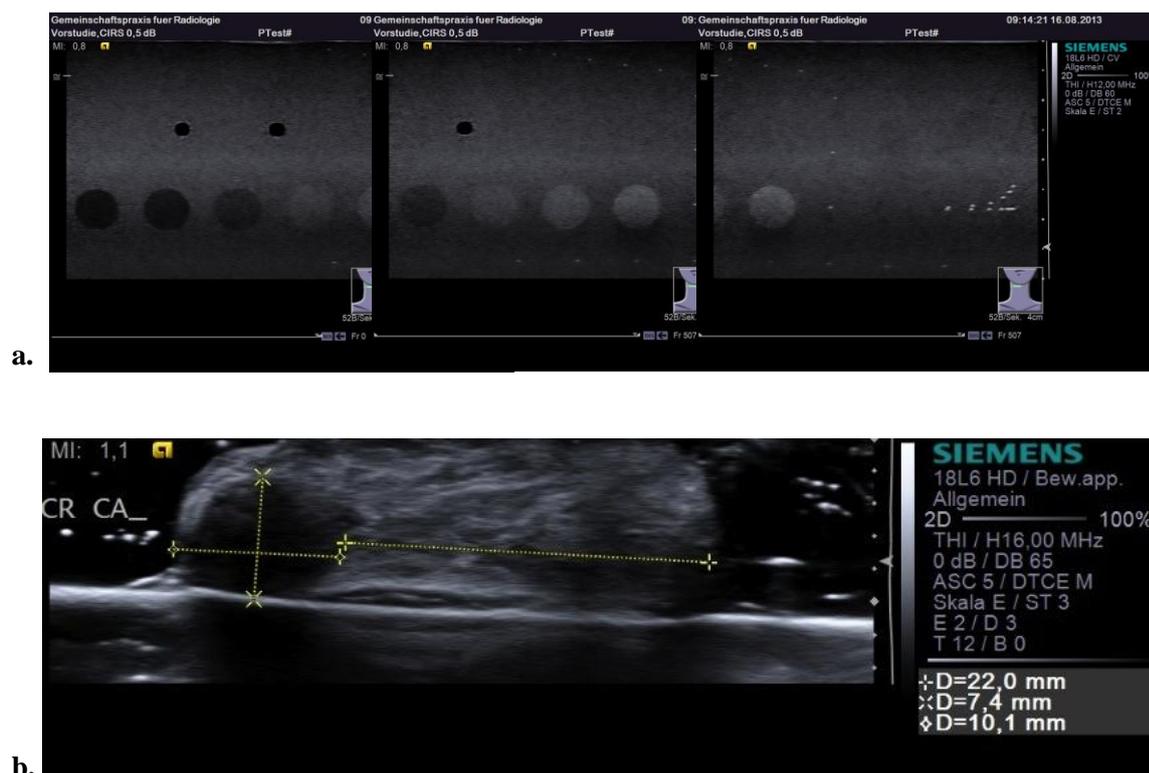
Die Schwerpunkte der Neuerungen der letzten Jahre lagen neben der Verbesserung der Schallkopftechnologie mit High-Density Köpfen und Matrix-Arrays vor allem in der elektronischen Weiterverarbeitung mit dynamischer Fokussierung, räumlichen Mittelungsverfahren (SonoCT, CrossBeam, Advanced Sieclear etc.) und in der Anwendung von Algorithmen zur „Speckle-Unterdrückung“. Große Bedeutung haben mittlerweile harmonische Verfahren wie das Tissue Harmonic Imaging sowie die kontrastgestützte Sonographie, die ebenfalls auf der Analyse der harmonischen Schwingungen der angeregten Kontrastmittelbläschen beruht. Die Kombination aller Verfahren führt zu einer erheblichen Reduktion des „Speckle-Musters“ und damit zu einer Verbesserung der Kontrastauflösung. Die Zuschaltung der räumlichen Mittelung ermöglicht dabei die genaue Erfassung auch schräg verlaufender Tumorkonturen sowie eine bessere Beurteilung der Architektur der Brustdrüse (Abb. 7). Nachteil ist, dass die vertrauten dorsalen Schallphänomene wie Schallverstärkung und Abschwächung analog zum Kernschatten beim Mond deutlich geringer ausgeprägt sind.



**Abb. 7: Prinzip und Effekt der räumlichen Mittelung mit Speckle-Unterdrückungsalgorithmen**

- a. Durch Anschalten unter 3-12 verschiedenen Richtungen werden auch schräg verlaufende Grenzflächen optimal angeschnitten und können dadurch scharf dargestellt werden
- b. Fibroadenom im Fundamental-Modus sowie mit einer Kombination aus räumlicher Mittelung und Speckle Reduktionsalgorithmus. Im Vergleich erkennt man eine deutliche Verminderung des überlagernden Specklemusters und eine bessere Zeichnung auch schräg angeschnittener Konturen dar (siehe rechter Tumorrang) - Gerät GE Logic 9

Vorversuche am Phantom und an ersten Testpräparaten zeigten, dass Frequenzen im Bereich zwischen 15 und 18 MHz für eine Tiefe von 0,5 bis 3 cm geeignet sind. Die Kombination von THI-Modus und räumlicher Mittelung („spatial averaging“) ermöglicht eine weitgehend artefaktfreie Darstellung der Gewebestrukturen bei gleichzeitig hoher Orts- und Kontrastauflösung (Abb. 8).



**Abb. 8: HRUS mit THI und mittlerer räumlicher Mittelung (ASC3) sowie Kantenbetonung**

- Gewebephantom (CIRS 49a) mit kleinen Zysten, unterschiedlich dichten Gewebezylindern von echoäquivalent bis echodicht und 0,5 mm großen Nylonfäden zur Beurteilung der Auflösung
- Testpräparat mit IDC, das unmittelbar am Bildrand liegt und gut vom übrigen Brustgewebe abgrenzbar ist. Das Fettgewebe stellt sich hell dar. Die Präparategrenze ist durch das umfließende Ultraschallgel (schwarz) gut zu erkennen und der Abstand vom Tumor zum Rand des Präparates gut messbar. Das dorsal durchgehende Reflexband entspricht der T-Trax Platte (vergl. Abb. 11)

## 2.2 Patientengut und histologische Aufarbeitung

### 2.2.1 Zusammensetzung der Patienten

Insgesamt wurden 64 Patientinnen untersucht. Die Altersverteilung lag zwischen 32 und 83 Jahren (Median: 62.25 Jahre). Die Diagnosen von 55 Patientinnen zeigten einen malignen Befund. Die Verteilung der Diagnosen ist in Tab. 3 aufgeführt, die genauere Aufschlüsselung ergab bei den invasiven Carcinomen 45 ductale (IDC), 5 lobuläre (ILC) und jeweils 1 tubuläres (TC) und 1 ductulo-lobuläres Carcinom (DLC). Bei 18 der invasiv ductalen Carcinomen war eine geringe, nicht wesentlich über den invasiven Tumor hinausreichende intraductale Komponente nachweisbar, dagegen zeigten 12 weitere der IDC ein ausgeprägteres intraductales Wachstum (> 5mm) jenseits des invasiven Tumoranteils auf. Die 3 als ductale Carcinoma in situ (DCIS) aufgeführten Carcinome zeigten ein beginnend invasives Wachstum, teils multifokal. Eine Multifokalität lag auch bei insgesamt 3 der 5 lobulären und 6 der IDC vor.

Diagnose:	Fallzahl:
<b>Invasiv ductales Carcinom</b>	<b>45</b>
<b>Invasiv lobuläres Carcinom</b>	<b>5</b>
<b>Ductulo-lobuläres Carcinom</b>	<b>1</b>
<b>Tubuläres Carcinom</b>	<b>1</b>
<b>Ductales Carcinoma in situ</b>	<b>3</b>
<b>Fibrös-cystische Mastopathie</b>	<b>5</b>
<b>Fibroadenom</b>	<b>3</b>
<b>Hamartom</b>	<b>1</b>

**Tab. 3: Zusammensetzung der histologischen Diagnosen**

Die Verteilung und die Tumorgöße verschlüsselt nach dem TNM-Stadium (UICC Klassifikation 6. Auflage 2002) sind in Tab. 4 aufgeführt. Das kleinste der invasiven Carcinome lag bei 3 mm (als Tumorrest im Bereich einer Vorbiopsiehöhle von unter 10 mm) und das größte bei 32 mm mit einem Median von 15.25 mm. Das Gewicht des Primäroperationspräparates ohne Nachresektate lag zwischen 12 g und 138 g mit einem Median von 65 g.

Diagnose	Anzahl	Tumorstadium					Nodalstadium			Grading			
		1a	1b	1c	2	4b	0	1a	1c	3a	G1	G2	G3
<b>IDC</b>	45	2	11	23	10	1	38	6	1	1	9	31	7
<b>ILC</b>	5			4	1		5					5	

**Tab. 4: Verteilung der Patienten nach Tumorstadium und Grading (TNM 6. Aufl. 2002)**

Die übrigen Patientinnen zeigten einen benignen Befund. Eine Patientin litt zusätzlich an einem malignen Lymphom, das sich in den axillären Lymphknoten beidseits manifestierte und erst bei der axillären Dissektion entdeckt wurde. Die vorausgegangene Stanzbiopsie zur Diagnosesicherung hatte bei 33 Patientinnen zu Blutungen und Nekrosen bzw. einer Ausbildung von Granulationsgewebe innerhalb des Tumors geführt.

Zusätzliche und assoziierte Befunde	
<b>multifokales Carcinom</b>	9
<b>DCIS/EIC</b>	18/12
<b>Lymphom</b>	1
<b>Lymphangiosis carcinomatosa</b>	3
<b>Granulationsgewebe, Nekrose</b>	33

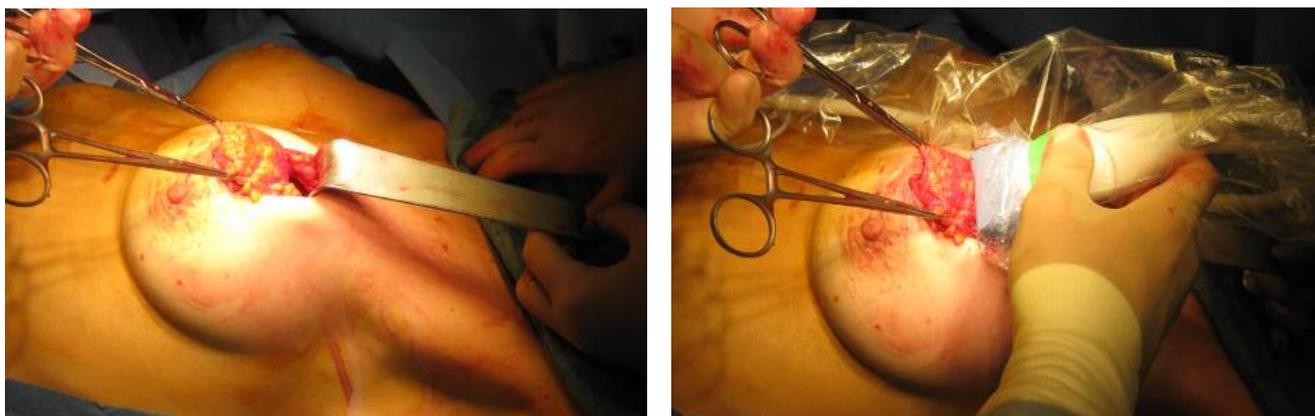
**Tab. 5: Assoziierte Befunde zum invasiven Tumoranteil**

Für die statistische Auswertung der Größe und des Tumorrandes wurden nur die sonographisch gut dokumentierten Carcinome (n=50) herangezogen. Dem jeweils größten Durchmesser in der Histologie wurde die maximale sonographische Messung gegenübergestellt. Die beiden tubulären und ductulo-lobulären Carcinome wurden dabei den invasiv-ductalen Carcinomem zugerechnet.

## 2.2.2 Operationstechnik und Präparateaufarbeitung

Seit 2008 wurden alle invasiven Carcinome sonographisch gestützt operiert. Nach Desinfektion und Inzision wurden die Tumore sonographisch lokalisiert (Voluson 730 Professional, Linear Array 12 MHz: GE Solingen). Bereits intraoperativ wurde versucht, um den Tumor herum einen freien Rand von mindesten 5 mm mit herauszuschneiden (Abb. 9).

Die Resektionsränder wurden perioperativ sofort ex-vivo mit hochauflösenden Schallköpfen zwischen 12 und 18 MHz untersucht (Acuson Sequoia und S2000: Siemens, Erlangen). Als Basis für die dreidimensional reproduzierbare Untersuchung mit Ultraschall, Präparateradiographie und der anschließenden histopathologischen Untersuchung wurde ein spezielles Fixierungs- und Transportsystems entwickelt, das eine exakte 3-dimensionale Orientierung des entnommenen OP-Präparates für alle Untersucher gewährleisten sollte.

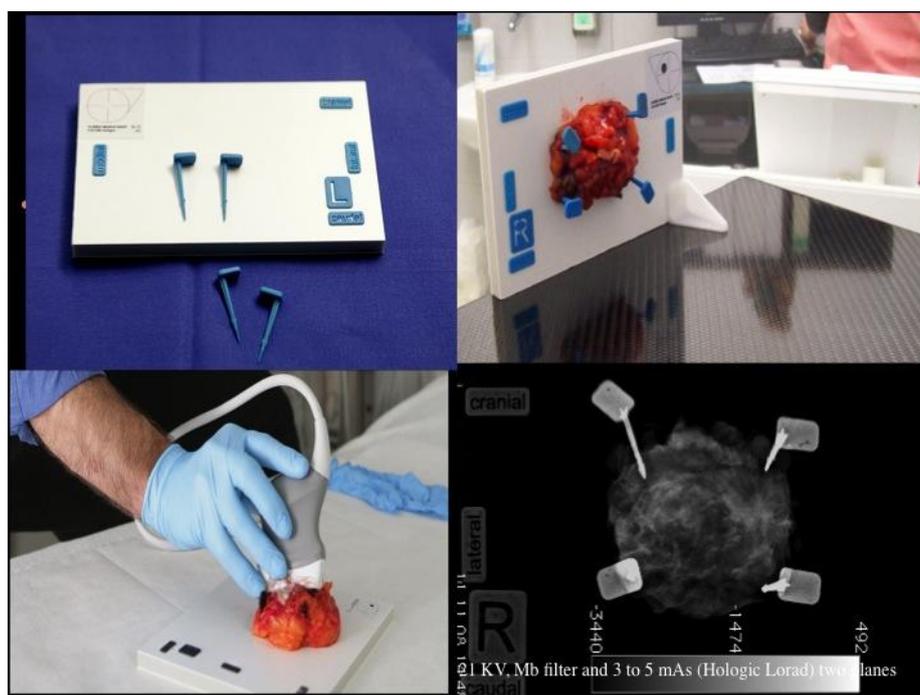


**Abb. 9: Sonographisch gestützte Operation zur BET (Huschmand Nia et al., 2011)**

Die dafür entwickelte strahlentransparente Kunststoffplatte (T-TRAX) wurde im Laufe der Vorversuche und der folgenden Arbeit mit röntgendichten Markern zur Seitenlokalisation und zur Orientierung im Raum (cranial, caudal, medial, lateral) versehen. Die Fixierstifte wurden entsprechend der Anforderungen für die Sonographie verkleinert und flexibel gefertigt. Die Transportbox wurde ebenfalls entsprechend der Anforderungen zur optimalen Gewebefixation angepasst (Abb. 10).

Das entnommene OP-Präparat wurde mit Hilfe einer sterilen röntgentransparenten Kunststoffplatte und speziell entwickelten verletzungssarmen Nadelsystemen in dreidimensional richtiger Orientierung fixiert und so intraoperativ sonographiert (vergl. Kap. 2.3.1). Bei nicht ausrei-

chend tumorfreiem Rand bzw. unklarer Randsituation wurden aus der Tumorhöhle gezielte Nachresektate entnommen, die ggf. ebenfalls auf dem Plattensystem fixiert wurden. Im Anschluss wurde zur besseren Orientierung für die pathologische Weiterverarbeitung sowie zum Nachweis eventueller Kalzifikationen noch eine Präparatradiographie angefertigt, die dann mit dem Präparat in die Pathologie versandt wurde. Das aufgespannte Präparat wurde mit oben liegender Platte in neutral gepuffertem Formalin (4%) im Verhältnis von 1:10 (Gewebe/Formalin) gemäß den S3-Leitlinien (Krebsgesellschaft, 2008) zwischen 6 und 48 Stunden fixiert.



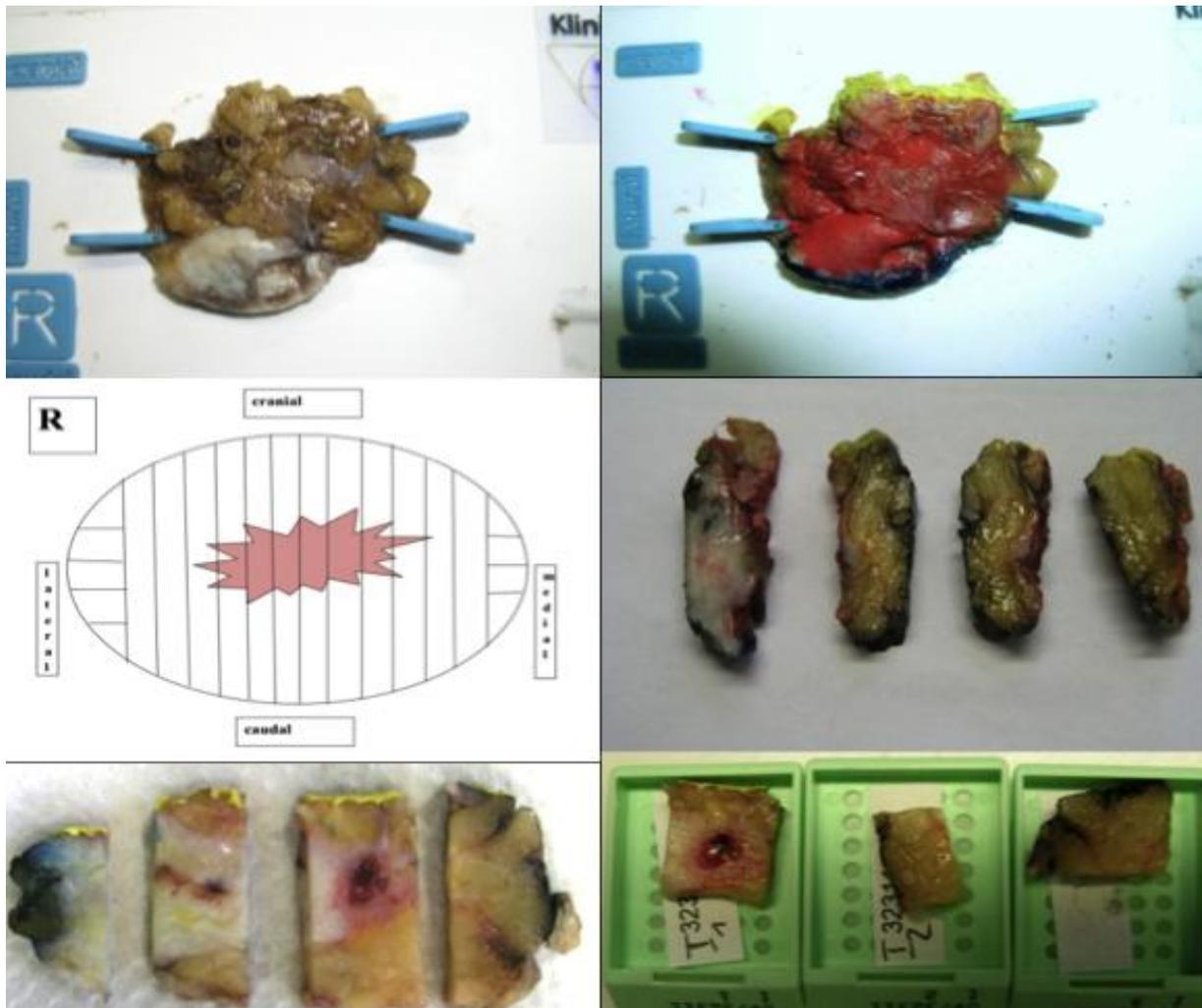
**Abb. 10: Fixations- und Transportplatte mit aufgespanntem Präparat vor der Fixation**

- a. Platte mit Lokalisationsmarkern und den ersten Fixationsstiften
- b. Stabile Halterung für ap und seitliche Präparateradiographie
- c. In-vitro Sonographie in cranio-caudaler Richtung
- d. Präparateradiogramm mit 21 kV, Mb-Filter und 3 mAs

### 2.2.3 Histologische Aufarbeitung

Nach Fixation über 6 – 48 Stunden wurde das Präparat analog der Markierungen auf der Platte und des Präparatradiogrammes farbmarkiert. Zur Verfügung standen bis zu vier Farben, u. a. gelb, rot, blau (Diapath Markierungssystem) und China-Ink schwarz (Pelikan Tusche A Nr. 17), damit die Resektionsränder auch im Schnittpräparat gut zu beurteilen waren. Die

Gewebemenge wurde gewogen und das Präparat in cranio-caudaler Richtung in Scheiben aufgearbeitet. Die Aufarbeitung erfolgte im Wesentlichen nach der von Decker et al. 1997 beschriebenen standardisierten Aufarbeitungsmethode mit geringer eigener Modifikation (Decker et al., 1997). Die jeweils erste Scheibe und letzte Scheibe wurden ca. 10 mm dick, die folgenden Scheiben ca. 5 mm dick geschnitten (Abb. 11).



**Abb. 11: Aufarbeitung des fixierten Mammaexzisats**

**Oben:** Farbmarkierung der Resektionsränder entsprechend der Markierungen auf der T-TRAX-Platte

**Mitte:** Zuschnitteschema mit makroskopischer Umsetzung in Lamellenschnitten, die medio-laterale Richtung entspricht dem Verlauf der Milchgänge von zentral nach peripher, der Zuschnitt erfolgt senkrecht zu dieser Achse, die jeweils medialen und lateralen Ränder werden längs zum Resektionsrand geschnitten und eingebettet

**Unten:** Weitere Unterteilung einer Präparatescheibe mit Markierung zu den Resektionsrändern und Verteilung in die Einbettkassetten, die Blutung entspricht einem Gewebedefekt nach Biopsie, hier fand sich im Randbereich noch restliches Tumorgewebe (Einbettkassette I/1 – unten rechts)

Der größte makroskopisch erkennbare Tumordurchmesser wurde gemessen und komplett in der histologischen Aufarbeitung erfasst, um eventuelle Differenzen zwischen der makroskopischen und histologischen Tumorausdehnung zu erkennen.

Die tumortragenden Scheiben wurden möglichst komplett eingebettet mit Bezug zu den farbmarkierten Resektionsrändern. Je nach Präparatgröße wurden die Scheiben medial und lateral des Tumors sowie die jeweils erste und letzte Scheibe mit dem lateralen bzw. medialen Rand eingebettet und evtl. weitere Scheiben dazwischen, um in situ-Carcinomanteile mit zu erfassen und deren Ausdehnung auch in Bezug zu den Resektionsrändern zu beurteilen. Der mamillennahe und der mamillenferne Rand wurden ebenfalls möglichst komplett aufgearbeitet. Durch diese standardisierte Aufarbeitung wurden nicht nur der invasive Tumoranteil, sondern auch geringe oder eventuell extensive DCIS-Anteile erfasst.

Die Nachresektate wurden markiert und senkrecht zur tumorfernen Schnittachse vollständig aufgearbeitet. Die in Kunststoffkapseln verbrachten Gewebeteile wurden in einem automatisierten Verfahren (Pathcentre Thermo® Seriennr 1878) nachfixiert, entwässert in einer aufsteigenden Alkoholreihe und so vom hydrophilen in ein lipophiles Medium (Xylol) überführt, danach im warmen Wachs gelagert und anschließend ein Paraffinblock hergestellt. Der Paraffinblock wurde mit einem Mikrotom (RM 2155 Leica) in 5 - 8 µm-Schnitten weiterverarbeitet und die Schnittpräparate auf Objektträger verbracht, entparaffiniert, routinemäßig HE gefärbt (Verfahren automatisiert) und dann mikroskopisch ausgewertet.

Der Abstand des Tumors zu den farbmarkierten Resektionsrändern wurde mittels Messokular (Olympus WHN 10x-H-1-2) oder Millimetermaßband bestimmt. Dabei wurde sowohl der Abstand des invasiven Karzinoms, als auch der Abstand eines evtl. begleitenden in situ-Anteils erfasst und zwar zu den 6 Resektionsrändern (medial, lateral, cranial, caudal, ventral, dorsal) und in einer Excel-Tabelle aufgelistet. Die Abstände wurden in mm-Schritten aufgelistet und in folgende Kategorien zusätzlich verschlüsselt. Bedingt durch die limitierte Länge des Schallkopfes wurden für die Statistik die Kategorien 5 und 6 zusammengefasst.

Kategorie 1	randbildend
Kategorie 2	1mm – 4mm
Kategorie 3	5mm – 9mm
Kategorie 4	10mm – 14 mm
Kategorie 5	15 mm- 19mm
Kategorie 6	> 20mm

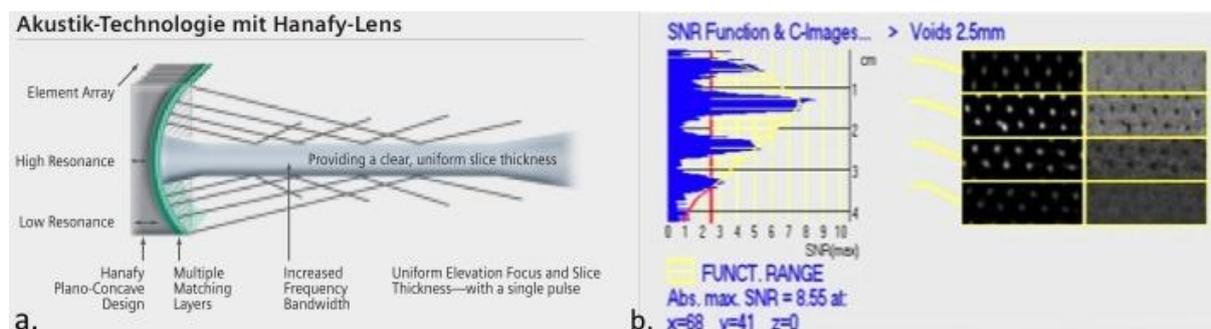
Zur mikroskopischen Untersuchung wurde ein Mikroskop Olympus BX 41 verwendet mit Objektivvergrößerungen von 4x, 10x, 20 x und 40x und einer Okularvergrößerung von 10x.

Bei der Fotodokumentation wurde die Olympus Digitalkamera Camedia C-5050 Zoom eingesetzt und für schwache Übersichtsaufnahmen die histologischen Schnittpräparate mit dem Canonscanner CanoScan 8800F eingescannt und mit den Programmen Adobe Photoshop Elements 5.0 oder Microsoft Picture it! Foto Premium 10 weiterverarbeitet.

## 2.3 Geräte, Untersuchungstechnik und sonographische Beurteilungsparameter

### 2.3.1 Verwendete Geräte und Untersuchungstechnik

Im ersten Schritt wurden verschiedenen Ultraschallgeräte zur Eignung ihrer hochauflösenden Schallköpfe getestet: Erste Versuche wurden mit dem GE Logiq 7 und 9 sowie mit dem Siemens Antares durchgeführt. Die Geräte verfügten über Linear Array Schallköpfe von 10 bzw. 12 MHz. Der Hauptteil dieser Arbeit wurde mit den Geräten Siemens Acuson Sequoia und S2000 mit einem 17 bzw. 18 MHz Linear High Density Array durchgeführt. Die Fokussierung erfolgte durch eine Hanafy Linse (Hanafy, 1980, Hanafy, 1999). Die Länge des Schallkopfes lag bei 57,6 mm mit 576 Elementen mit einem Pitch von 100  $\mu\text{m}$ . Es erfolgte eine langstreckige Fokussierung im Nah-, Mittel- und Fernfeld mit einer theoretischen axialen Auflösung von 0,1 mm. Prinzip, technische Spezifikationen und Vorversuche zur Beurteilung der Qualität der Orts- und Kontrastauflösung (CIRS Phantom 49a) sind in Abb. 8 und 12 zusammen gestellt.



**Abb. 12: Prinzip der Hanafy Linse und technische Daten des hochauflösenden Schallkopfes**

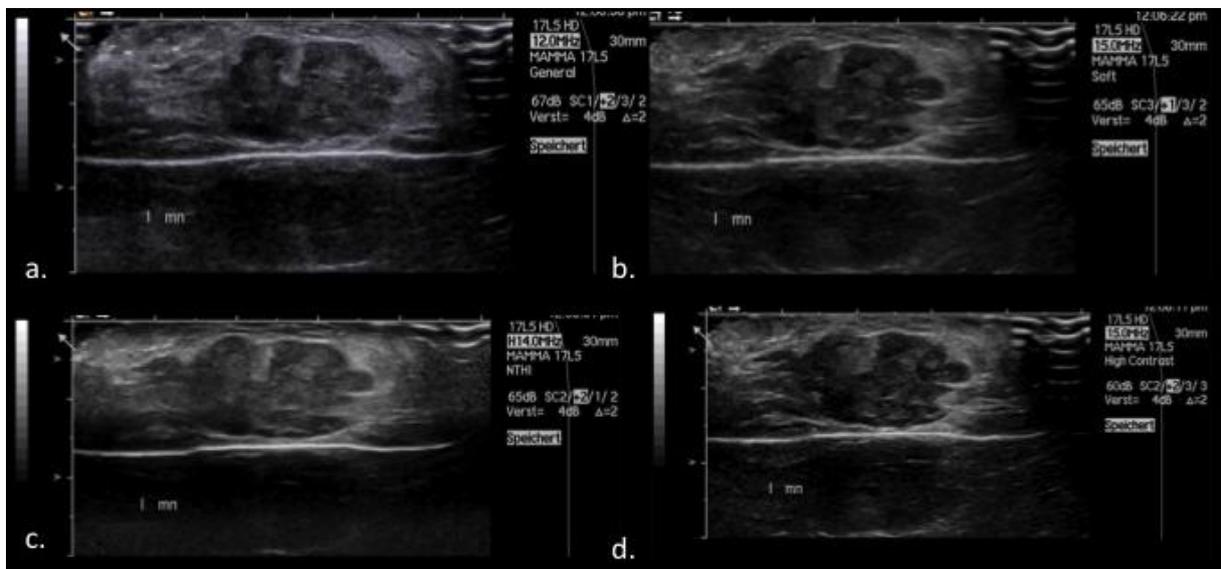
- Plankonkaves Keramikdesign und mehrere, ebenfalls konkave Anpassungsschichten ermöglichen eine kontinuierliche Fokussierung (Firmenkatalog Siemens Medical: Acuson Sequoia Matched Responde Technology).
- Die Auswertung am Satrapa-Phantom (Satrapa et al., 2006) zeigte an kleinen cystischen Läsionen mit über 8,5 für den verwendeten hochfrequenten Linearschallkopf (18L6) ein sehr gutes Signal-Rauschverhältnis in der für unsere Studie relevanten Tiefe (Kubale, R. et al. 2009)

#### Physikalische Daten des Schallkopfes (Siemens 18L6)

- Bandbreite: 18.0 – 6.0 MHz
- 2D-Frequenzen: 7.0, 10, 15.0MHz
- THI Frequenz: H8.0, H12.0, H15.0, H16.0 MHz
- CDV/CDE Frequenz: 5.5, 6.25, 7.5, 9.0, 10.0 MHz
- PW Doppler Frequenz: 5.5, 7.5, 9.0, 10.0 MHz
- Array Länge: 57.6 mm
- Zahl der Elemente: 576 (100  $\mu\text{m}$  Pitch)
- Display Tiefe: 1 - 8 cm

### 2.3.2 Vorversuche zur Optimierung der Untersuchungsparameter

Um die Möglichkeiten der hochauflösenden Sonographie und die Grenzen der Darstellbarkeit zu validieren, wurden im Vorversuch sowie zum Teil auch während der eigentlichen Studie selbst direkte Vergleichsmakropräparate in anatomisch entsprechender Schnittführung wie in der dokumentierten sonographischen Schnittführung mit entsprechenden Histologieschnitten angefertigt. Die pathohistologische Morphologie wurde mit der Sonomorphologie nach optischen Kriterien bzw. in Einzelfällen auch mit der hochauflösenden Elastographie verglichen. Zur Optimierung der Gerätetechnik wurden zunächst am Phantom sowie dann in einer Vorstudie 5 Patientinnen untersucht, bei denen folgende Geräteparameter variiert wurden: Schallfrequenz, verschiedene Stufen von Tissue Harmonic Imaging, räumliche Mittelung („spatial averaging“) sowie unterschiedliche Algorithmen zur Speckle-Unterdrückung (Abb. 13). Es wurde ein Score verwendet, der die Güte der Sichtbarkeit einer Läsion bei unterschiedlichen Geräteeinstellungen im Vergleich zu den Makroschnitten ermöglichte: Zur Auswahl der optimalen Kombination wurde ein Score von 1–4 definiert, der von jeweils zwei Befundern für die Kriterien Muster und Abgrenzbarkeit beurteilt wurde (1 = sehr gut, 2 = gut, 3 = mäßig 4 = gar nicht).

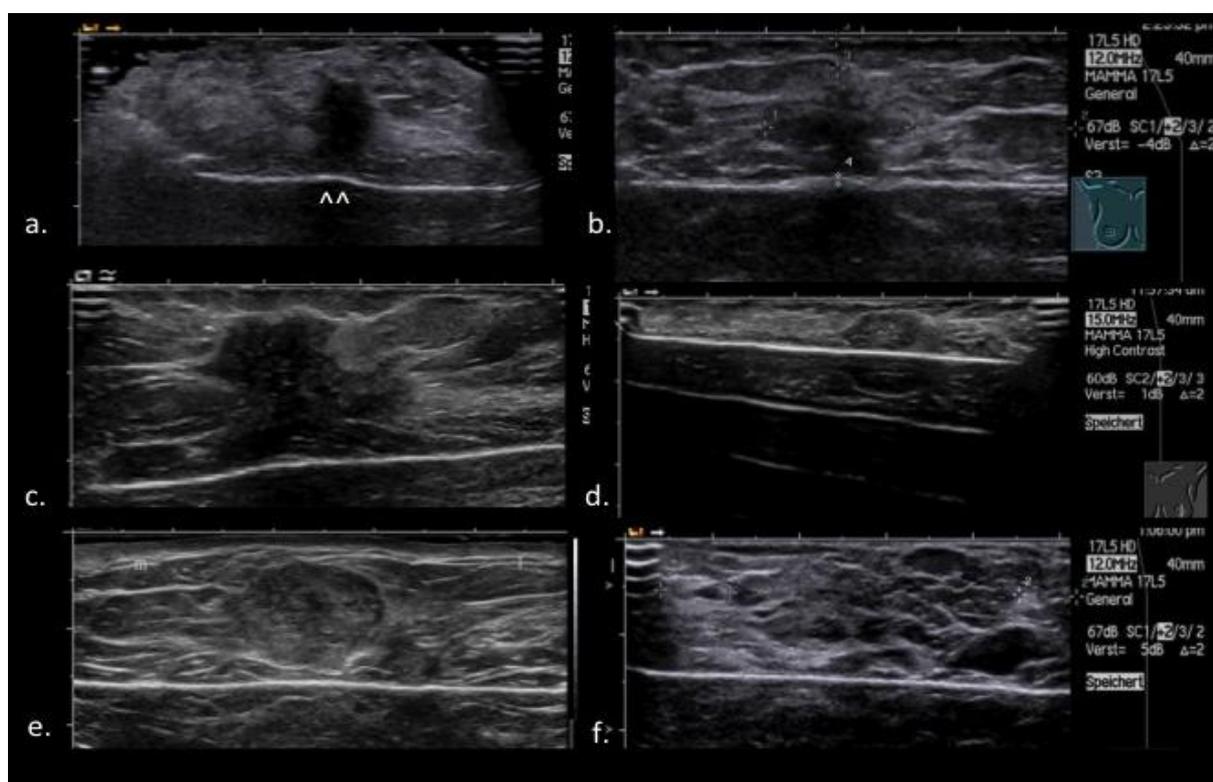


**Abb. 13: Effekt unterschiedlicher Parameterkombinationen in der HRUS (IDC)**

- Einstellung: **General** (12 MHz, wenig räumliche Mittelung ( SC1)): Score Muster=2, Abgrenzbarkeit=3
- Einstellung: **Soft** (15 MHz, hohe räumliche Mittelung ( SC3)): Score Muster=1 Abgrenzbarkeit=2
- Einstellung: **NTHI** (14 MHz- THI, mittlere räumliche Mittelung ( SC2)): Muster=3, Abgrenzbarkeit=3
- Einstellung: **Hochkontrast** (15 MHz, mittlere räumliche Mittelung, Kantenaufsteilung). Diese Einstellung ergab sowohl für die Abgrenzbarkeit (1/1) als auch für die Darstellung der Struktur (1/1) übereinstimmend den besten Score:-Wert: Score Muster=1, Abgrenzbarkeit=1

### 2.3.3 Sonographische Beurteilungskriterien

Zur Beschreibung der Tumoren wurden zunächst die in den BIRADS-US-Kategorien beschriebenen Kriterien verwendet (Madjar et al., 2006, Stavros, 2004, Untch & Sittek, 2008). Die Läsionen wurden nach Größe und Morphologie (Rand, Begrenzung und Binnenstruktur) sowie dorsalem Schallverhalten beurteilt (Abb. 14). Als Hinweis auf Malignität werden u. a. eine inhomogene Binnenstruktur, eine variable Echogenität, eine abgeschwächte Schallfortleitung, ein höheres vertikales als longitudinales Wachstum, ein echoreicher Randsaum oder auch eine Architekturstörung gesehen und nach der Malignitätswahrscheinlichkeit in BIRADS analoge Kriterien eingeteilt:



**Abb. 14: Spannbreite der sonographischen Darstellung unterschiedlicher Tumormorphologien**

- Echoärmer, noch scharf abgrenzbarer Herd (**IDC**) mit dorsaler Schallabschwächung und Laufzeitartefakt mit scheinbarer Verbiegung der Platte (^ ^), da durch die höhere Schallgeschwindigkeit im Tumor, die PlattenReflexion zu früh detektiert wird.
- Echoärmer, irregulär begrenzter Herd mit unscharfen Ausläufern zur Umgebung (**ILC**)
- Inhomogener, echoärmer Herd mit echoreichen Anteilen (**IDC mit DCIS-Anteilen**)
- Echoreicherer Herd mit scharfer Abgrenzbarkeit und kleinen Verkalkungen (**IDC mit DCIS und Comedonekrosen**)
- Echodichterer Herd mit glatter Abgrenzbarkeit und fehlender dorsaler Schallabschwächung (**Mucinöses Carcinom**)
- Echoäquivalenter Tumor mit fehlender Abgrenzbarkeit zum übrigen Gewebe (**Mucocelenartiges DCIS mit Mikroinvasion**)

Kategorie 1 entspricht einem unauffälligen Sonographiebefund. Kategorie 2 beschreibt sonographische Läsionen ohne Hinweis auf Malignität, z. B. Fibroadenome, Zysten, Lipome, nicht

suspekte intramammäre Lymphknoten. Kategorie 3 entspricht wahrscheinlich gutartigen Läsionen, bei denen aber nach 3- 6 Monaten eine Verlaufskontrolle durchgeführt werden sollte (z. B. komplizierte Zysten). Mit Kategorie 4 werden suspekte Befunde beschrieben (Carcinomwahrscheinlichkeit > 2- 95%), z. B. solide Herde ohne typische Benignitätskriterien. Die Kategorie 5 beschreibt Läsionen mit sehr hoher Carcinomwahrscheinlichkeit (> 95% ).

Die Beurteilungskriterien für die sonographischen Befunde wurden mit geringen eigenen Modifikationen aus verschiedenen Literaturquellen übernommen (Madjar, 2005, Madjar et al., 2006, Waterman et al., 2005b). Da die Begriffe der deutschen und englischen Fassungen nicht vollständig überlappen, wurden in Tabelle 6 sowohl die deutschen, als auch die englischen Begriffe verwandt.

Kriterien der Beurteilung	Ausprägung und Verschlüsselung für Auswertung
<b>Form („shape“)</b>	oval (1), rund (2), polymorph/irregulär (3)
<b>Achse („orientation“)</b>	horizontal (1), vertikal (2), indifferent (3), nicht messbar (4)
<b>Rand („border“)</b>	glatt (1), gelappt (2), microlobuliert (3), anguliert (4), spikuliert (5), exzessive Ausläufer (6)
<b>Begrenzung („boundary“)</b>	dünne Kapsel (1), scharf abgrenzbar/ohne Kapsel (2), echoreicher Randsaum (3), breiter Übergang/diffus (4), teils echoreicher, teils gestufter echoarmer Übergang (5)
<b>Echomuster („echo pattern“)</b>	echofrei (1), echoarm (2), echogleich (3), echoreich (4), komplex (5)
<b>Schallfortleitung („posterior acoustic features“)</b>	verstärkt (1), indifferent (2), abgeschwächt (3), gemischt (4)
<b>Verkalkungen</b>	Makrokalk > 0,5 mm: nein (0) , ja (1) Mikrokalk: nein (0), innerhalb (1), außerhalb der Läsion (2)
<b>Architekturstörungen</b>	keine (1), Architekturstörung (2)
<b>Laufzeitveränderung</b>	keine (0), Verkürzung (1),Verlängerung (2)

**Tab. 6: Beurteilungskriterien modifiziert nach (Madjar, 2005, Watermann et al., 2005a)**

Folgende Kriterien wurden analog auf die Auswertung der Präparatesonogramme angewandt und verschlüsselt: Die **Morphologie** wird in echoleer, echoarm, inhomogen und echoreich eingeteilt (Abb. 14). Die **Abgrenzbarkeit** des Tumors wird mit scharf bis nicht abgrenzbar differenziert. Sofern **Mikrokalk** oder Kalkfiguren erkannt werden (Abb. 14), werden diese getrennt verschlüsselt. Das Kriterium **Verschieblichkeit** ist im Präparatesonogramm nicht valide zu testen. Die anderen Kriterien wurden modifiziert übernommen und wie in Tab. 7

verschlüsselt. Als weiteres Kriterium wurden **Laufzeitveränderungen** hinzugenommen. Diese sind indirekt erkennbar durch eine scheinbare Verformung der Platte (Abb. 14a). In der Vorstudie sowie in ausgewählten Fällen, wurde die Sonomorphologie 1:1 mit dem histologischen Übersichtspräparat verglichen. Von der Tumorgröße wurde der jeweils größte Längsdurchmesser in Millimeter dokumentiert. Die Abgrenzbarkeit zum medialen, lateralen, cranialen und caudalen Resektionsrand sowie in der 3. Ebene nach ventral und dorsal werden ebenfalls in mm erfasst und analog zur mikroskopischen Messung kategorisiert (vergl. Kap. 2.2.3). Im Falle eines Abstandes von weniger als 5 mm wurde in der entsprechenden Richtung jeweils ein maximal 1 cm breiter Streifen nach Markierung auf der T-Trax-Einheit nachreseziert. Der Ort der Nachresektion wurde dokumentiert und das Nachresektat getrennt beurteilt.

## 2.4 Datenspeicherung und statistische Verfahren

Alle mammographischen, sonographischen Bilder und die Untersuchungsdaten von Biopsie und Präparatesonographie wurden in einem PACS gespeichert (Vepro, Pfungstadt). Die Daten wurden ohne Namenskennung verblindet von jeweils zwei Ärzten an einer hochauflösenden Befundungsstation (5 Megapixel) beurteilt. Die Datenerhebung erfolgte mittels Excel-Tabellen (Microsoft Office 2003).

Die Auswertung erfolgte mit dem Statistik Programm SPSS (Vers. 19, IBM 2012). Für die quantitativen Variablen wurden Mittelwert, Standardabweichung, Median und Range angegeben. Nach Prüfung auf Normalverteilung (Kolmogorov-Smirnov-Test) wurden Unterschiede mittels des T-Testes für verbundene Stichproben analysiert sowie als Zusammenhangsmaß der Korrelationskoeffizient nach Pearson herangezogen. Qualitative Daten wurden nach Transformation in Kategorien mittels Kreuztabellen und dem Mc-Nemar Bowker Test geprüft.

Die weitere Analyse der Größenunterschiede der quantitativen Variablen erfolgte mit dem Bland-Altman Diagramm, das durch Herrn PD Dr. S. Gräber (Institut für Biometrie und Statistik der Universität des Saarlandes) erstellt wurde.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden folgende Software und Webseiten genutzt:

1. Microsoft Windows 7 mit Microsoft Office 2003.
2. Programme zur Grafik- und Photobearbeitung für die histologischen Präparate. Für die radiologischen Bilder wurden die Programme nicht genutzt; Sämtliche sonographischen Abbildungen stellen Originale aus den Ultraschallgeräten dar, die nicht auf externen Computern weiter nachverarbeitet wurden.

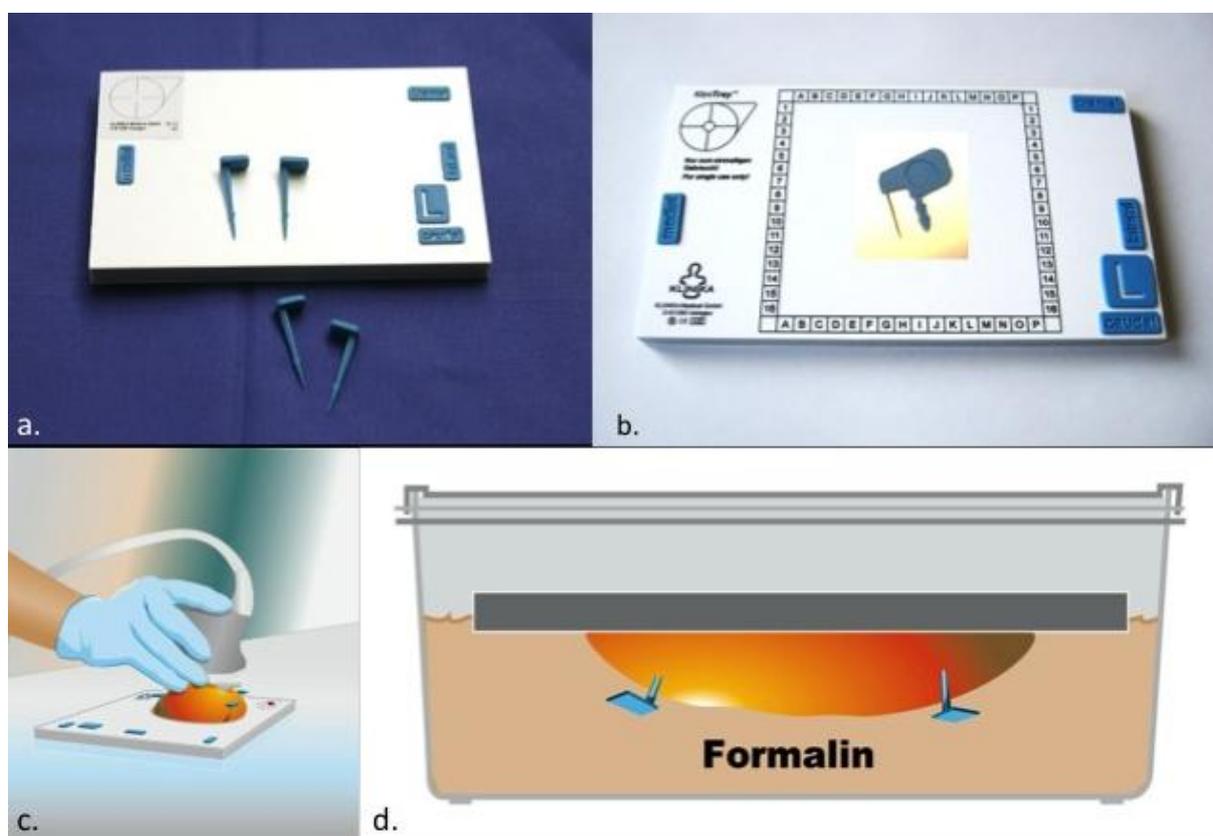
Literaturrecherchen erfolgten in der Datenbank der National Library Washington über Pubmed und Embase. Die Literaturverwaltung erfolgte in Endnote (Thompson und Reuters, 2011).

## 3. Ergebnisse

### 3.1 Ergebnisse der Vorversuche zur Validierung und Verbesserung der Methodik

#### 3.1.1 Optimierung der Verfahren zur Fixation und histologischen Aufarbeitung

Im Rahmen der Vorversuche stellte sich heraus, dass die zunächst verwendeten Papierlabels auf der Transferplatte sich von der Unterlage lösen und es wurden semiluzente bzw. röntgengedichte Kunststofflabels zur Markierung der dreidimensionalen anatomisch korrekten Orientierung des OP-Präparates entwickelt. Das Feld wurde zur besseren Korrelation der radiologischen und Ultraschallbefunde um ein Raster ergänzt (Abb. 15 b).



**Abb. 15: Entwicklung der Fixations und Transportplatte (T-Trax)**

- Erste Variante mit breiten, starren Pin's und z. T. noch Papierlabel (für die Quadrantenlokalisierung)
- Endgültige Fassung des jetzt von der Firma Klinika vertriebenen Transfersystems mit Koordinatenkreuz zur Detektion des Tumors und eventueller begleitender Läsionen in Sonographie, Präparateradiographie und pathologischer Aufarbeitung mit Kunststofflabels und schmalen abknickbaren Pin's, die u. a. die Schallkopfpositionierung vereinfachen
- Sonographische Tumordetektion mit Erfassung des Resektionsrandabstandes
- Präparatefixation kopfüber in Formalin schwimmend im passenden, auslaufsicheren Transportbehälter

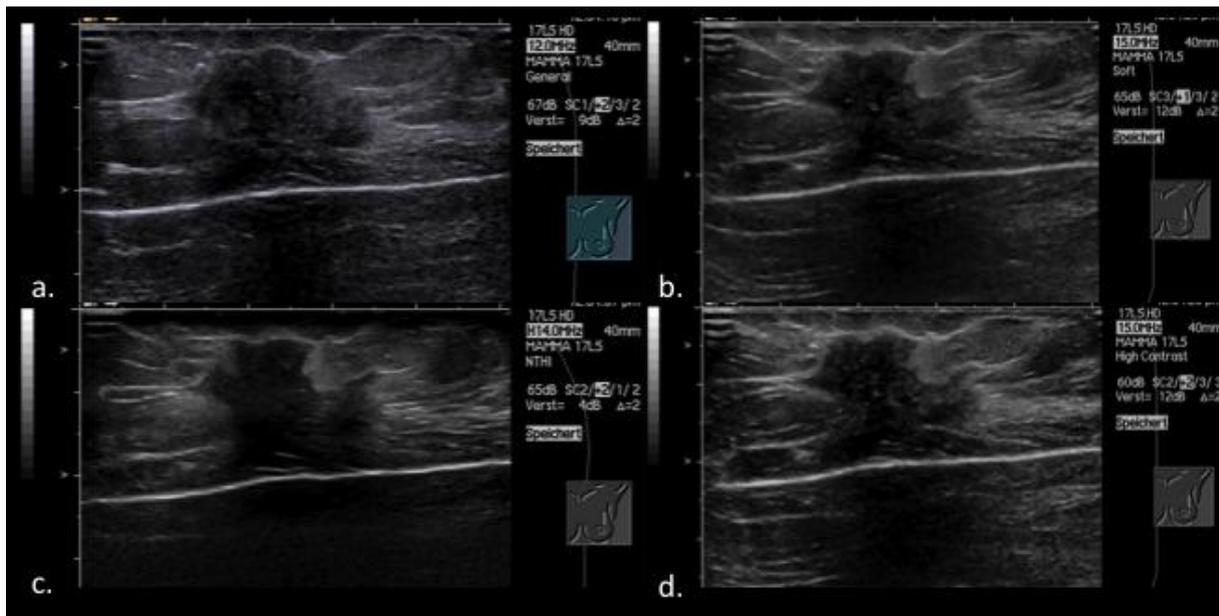
Die Befestigungspins wurden zur Schonung des Schallkopfs dünner und abknickbar gestaltet, dennoch aber so ausgelegt, dass eine unverrückbare, verletzungssichere Fixierung des Gewebes für alle an der Untersuchung beteiligten Disziplinen ermöglicht wurde. Zur Formalinfixierung vor der pathologischen Aufarbeitung wurden entsprechend passende, auslaufsichere und ausreichend dimensionierte Transportgefäße entwickelt, damit die Fixierung mit nach oben liegender Transferplatte „kopfüber“ in ausreichend Formalin erfolgen konnte (Abb. 15 d).

### 3.1.2 Optimierung der sonographischen Einstellungsparameter

Aus der ersten Vorstudie kristallisierte sich eine Kombination von einer mäßigen räumlichen Mittelung („Spatial Averaging“ bzw. „Advanced SieClear“ Stufe III) sowie einer harmonischen Komponente Stufe II heraus (Kap. 2.3.2: Abb. 13). Folgende Parameterkombinationen wurden nach optischen Kriterien zur Kalibrierung verwendet:

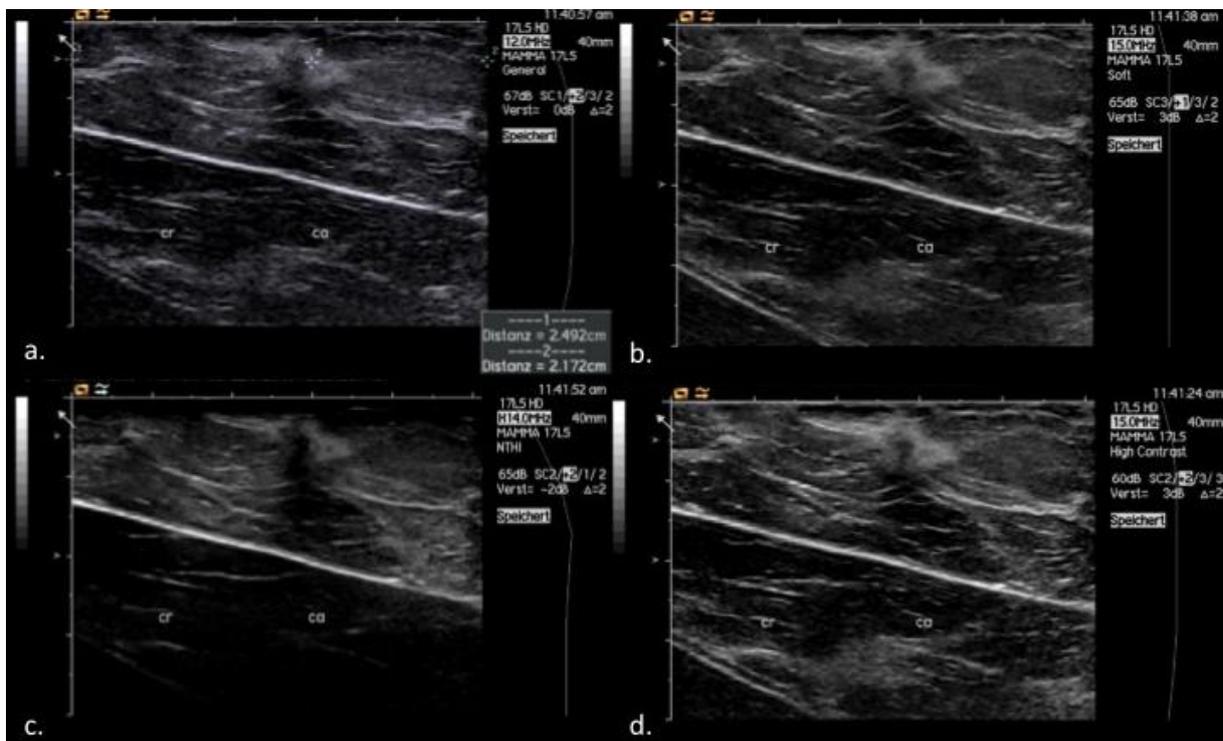
- a. *Einstellung: **General** (12 MHz, wenig räumliche Mittelung ( SC1))*
- b. *Einstellung: **Soft** (15 MHz, hohe räumliche Mittelung ( SC3))*
- c. *Einstellung: **NTHI** (14 MHz- THI, mittlere räumliche Mittelung ( SC2) )*
- d. *Einstellung: **Hochkontrast** (15 MHz, mittlere räumliche Mittelung, Kantenaufsteilung).*

Als „dynamic range“ wurden generell 60 dB gewählt. Im visuellen Vergleich zwischen Ultraschallbildern und Histologie zeigte die Einstellung Hochkontrast („High contrast“) (Abb. 16, Abb. 17, sowie Abb. 21 c, d), die beste morphologische Übereinstimmung gerade bei kleinen Befunden. Kriterien dabei waren Abgrenzbarkeit und das Muster in gleicher Wichtung.



**Abb. 16: IDC mit DCIS (pT2, G 2) in der HRUS mit unterschiedlichen Parametersettings**

- Einstellung General (Score): Muster = 2, Abgrenzbarkeit = 3
- Einstellung Soft (Score): Muster = 1, Abgrenzbarkeit = 2
- Einstellung NTHI (Score): Muster = 1, Abgrenzbarkeit = 2
- High Contrast (Score): Muster = 1, Abgrenzbarkeit = 1



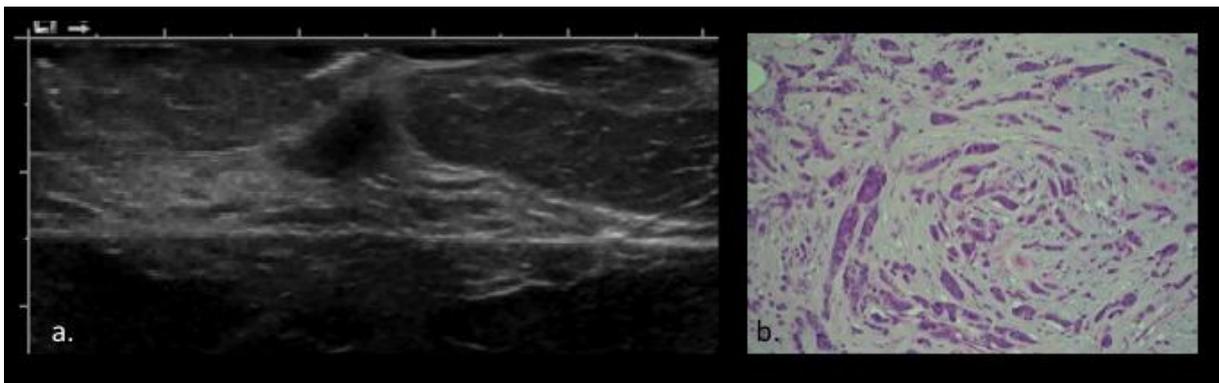
**Abb. 17: IDC (pT1a, G 2) in der HRUS mit unterschiedlichen Parametersettings**

- Einstellung General: Score Muster = 1, Abgrenzbarkeit = 1
- Einstellung Soft: Score Muster = 2, Abgrenzbarkeit = 2
- Einstellung NTHI: Score Muster = 4, Abgrenzbarkeit = 4
- High Contrast: Score Muster = 3, Abgrenzbarkeit = 3

## 3.2 Qualitative morphologische Analyse

### 3.2.1 Vergleich Präparatesonographie und Histologie

Homogen aufgebaute Tumoren waren vorwiegend echoarm, das galt sowohl für gutartige Läsionen mit hohem Bindegewebeanteil, wie tumorförmige sklerosierende Adenosen, als auch für invasive Carcinome mit tumorinduzierter Stromareaktion (Abb. 18). Echoarme Tumorausläufer in der Peripherie mit kräftiger Fibrosereaktion im angrenzenden Gewebe führten zu dem Aspekt der Spikulierung im Vergleich mit dem echoreichen originären Mammagewebe. Faserreiches Gewebe (wie z.B. in einer Narbe) führte zu diffusen Schallbrechungen und erschien zunächst ebenfalls echoarm. Durch Kompression wurden die Faserstrukturen abgeflacht und dadurch die Brechungsartefakte verringert (n=1).



**Abb. 18: Korrelation Sono- und Histomorphologie: Echoarmes IDC (8 mm, pT1b, G 2)**

- a. Echoarmer Tumor mit kleiner Spikulierung. In der Umgebung echoarmes Fett und normales Drüsenrestgewebe (echoreich)
- b. Histologisches Vergleichspräparat (HE 200x): Teils solide, teils drüsig strukturierte Tumorformationen in mäßig desmoplastischem Tumorstroma

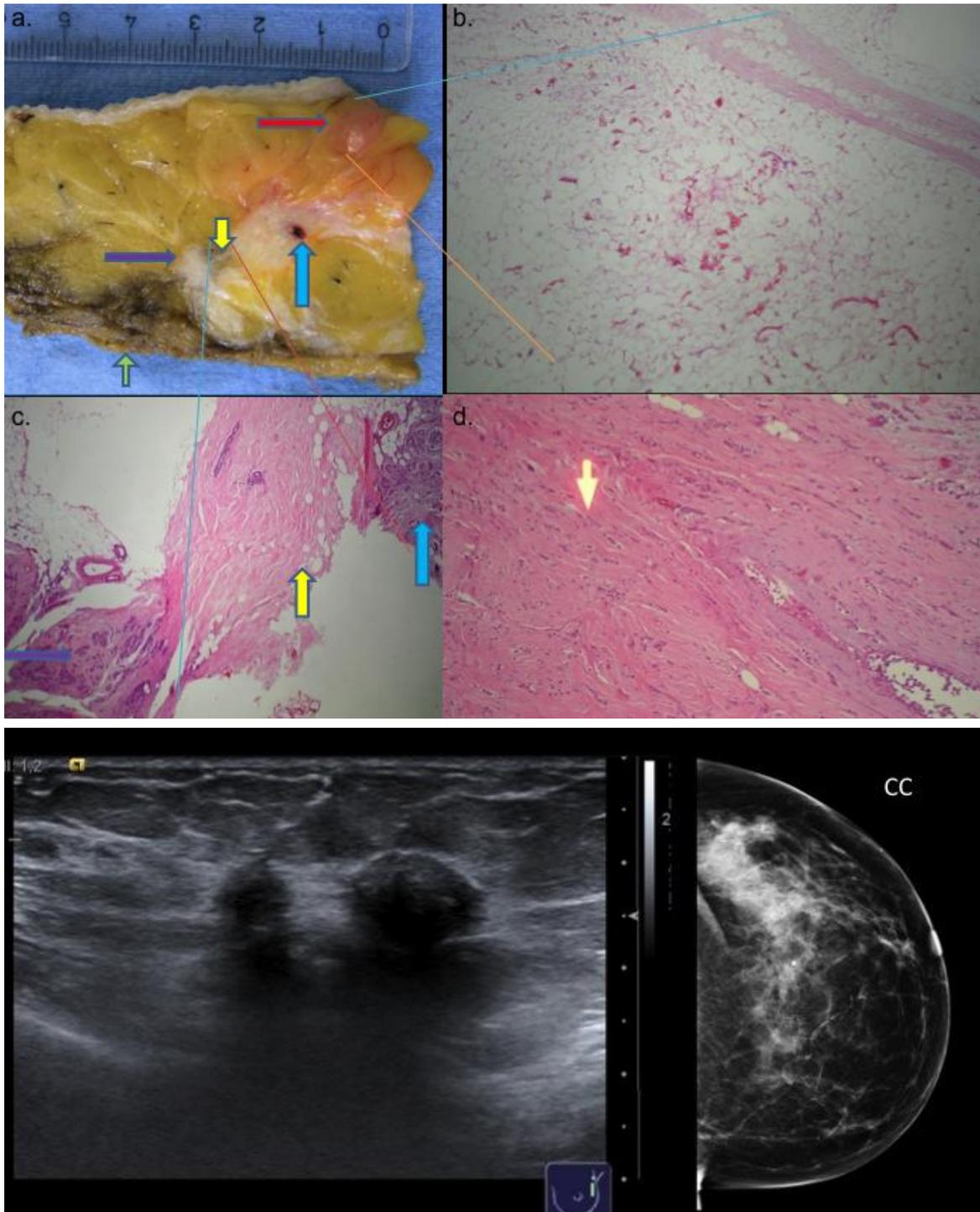
Die heterogene Binnenstruktur von Carcinomen kann entweder zu einer Zunahme der Echodichte führen und/oder zu diffusen Schallbrechungen führen, die zusammen mit der Schallabsorption im Tumorgewebe eine dorsale Schallabschwächung erzeugen.

Als Beispiel für die unterschiedlich echogenen Tumoren mit Schallauslöschung dient hier ein Fall aus der Vorstudie, bei der ein großer radiologisch dichter, hantelförmiger Tumor vorlag (Abb. 19). Bei der makroskopischen und histologischen Aufarbeitung wurden 2 invasiv lobu-

läre Carcinome gefunden, die durch eine tumorfreie Bindegewebsbrücke voneinander getrennt waren. Diese Bindegewebsbrücke erschien sonographisch echoreich (hell) im Vergleich zu den echoarmen Carcinomen, die hier auch das Phänomen der dorsalen Schallabschwächung mit dem so genannten dorsalen Schallschatten aufzeigen. Ein weiterer, sonographisch auffälliger, echoarmer Herd wurde subkutan oberhalb des großen Tumors beobachtet, der sich dann morphologisch als leicht rötlicher fettreicher Knoten vom mammären Bau fett abgrenzen ließ. Histologisch lag hier ein Angiolipom vor, eine gefäßreiche Lipomentität.

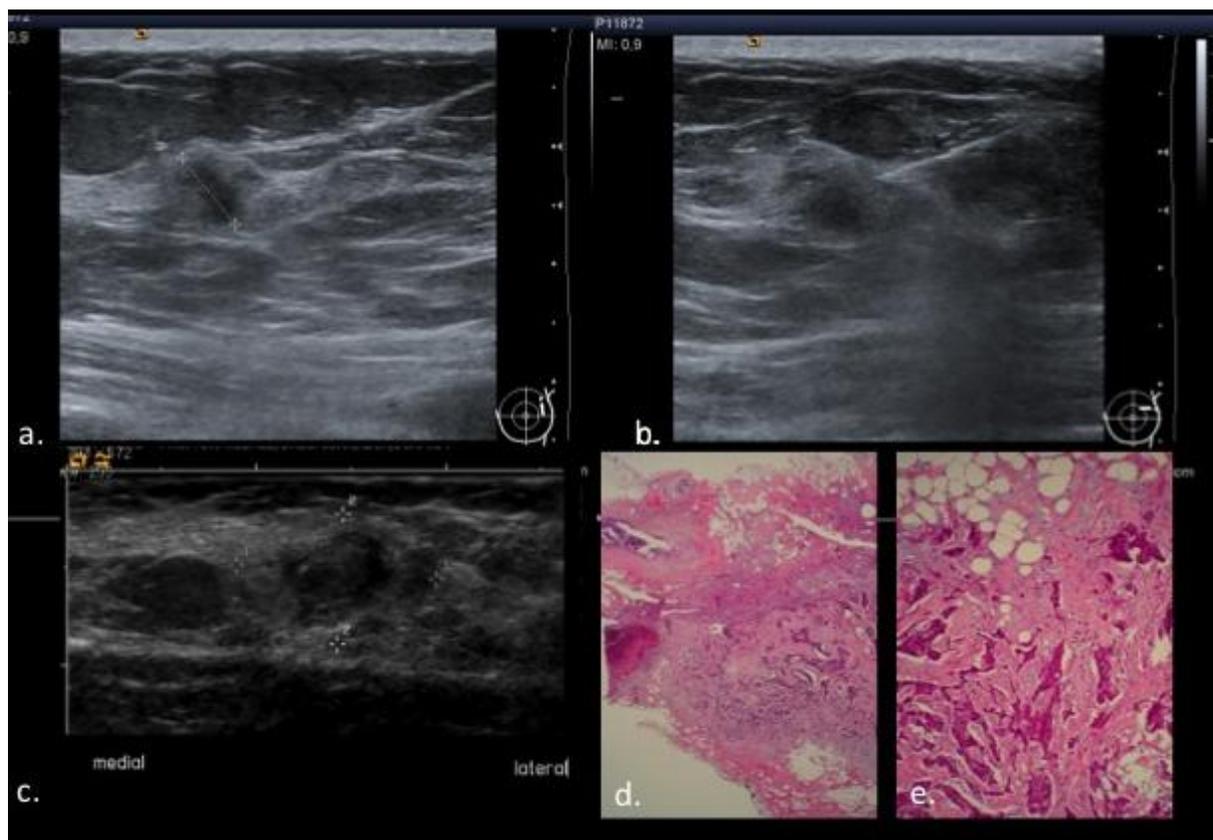
Der gestufte Übergang von Tumoren (Abb. 20 und Abb. 21) resultiert aus der Gewebeinteraktion zwischen dem vorbestehenden Mammagewebe und den tumorinduzierten Veränderungen, wie einem entzündlichen Randsaum, Bindegewebsverdichtung oder eventuell auch in situ-Ausläufern, die zumindest öfter eine periductale Faservermehrung aufweisen. Eine Differenzierung zwischen Tumordinfiltration und sekundären Veränderungen nach Biopsie war jedoch problematisch, da z. B. auch Hämatome und Liponekrosen homogen aufgebaut sein können und sich damit ebenfalls echoarm darstellen.

Der Tumor in Abb. 20 zeigte histologisch ein relativ solides Tumordinfiltrat mit einer kollagenfaserreichen (desmoplastischen) peritumoralen Stromareaktion. Bei insgesamt relativ kleinem Tumor (pT1b: 9mm) imponierte hier in der Nachbarschaft ein gefäßreiches Granulationsgewebe mit frischerer Einblutung nach der Stanzbiopsie zur Diagnosesicherung.



**Abb. 19: Großes, hantelförmiges, invasiv lobuläres Carcinom (ILC)**

- Makroskopischer Befund: Längsschnitt durch den hantelförmigen Carcinomherd bestehend aus zwei durch eine bindegewebige Brücke (gelber Pfeil) getrennten lobulären Carcinomen mit Stanzmarke in Herd 1 (blauer Pfeil). Der zweite Herd ist lila markiert, die Faszia grün. Der sonographisch beschriebene, weiche, subkutan gelegene, echoreiche Herd entspricht einem Angiolipom (roter Pfeil)
- Angiolipom mit Gefäßen, reifem Fettgewebe und randlichem Bindegewebsaum (HE 200 x)
- Vergrößerungsaufnahme der Bindegewebsbrücke zwischen den Carcinomherden (gelber Pfeil)
- Vergrößerungsaufnahme (HE 200 x) des invasiv lobulären Carcinoms von Herd 1 und 2 mit „indian file Wachstumsmuster“ (Leuchtpfeil)
- Vergleichende Darstellung der Herde in Sonographie und Mammographie (unten)

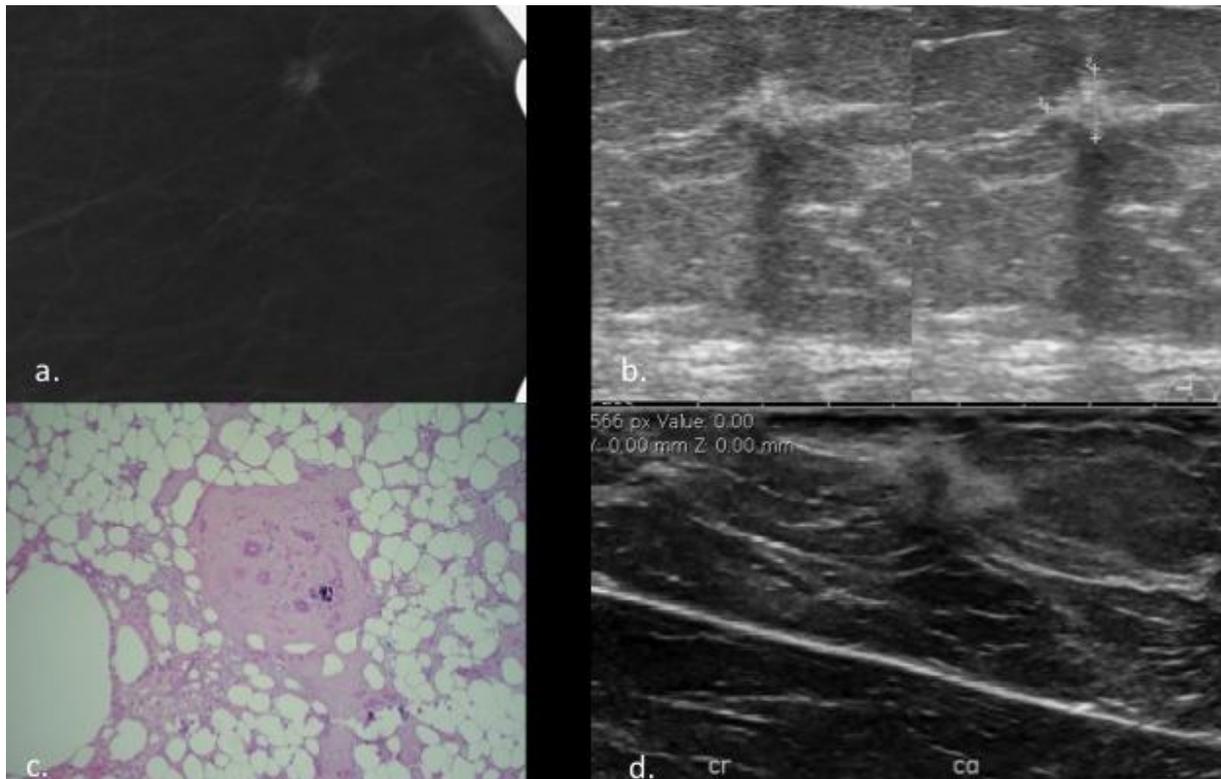


**Abb. 20: Sonographie vor und während der Biopsie sowie Präparatesonographie (IDC G 2)**

- Inhomogener, vorwiegend echoarmer Tumor mit gestuften Übergang - Antares 10 MHz
- Biopsienadel kurz vor dem Tumor von kranial - Antares 10 MHz
- Präparatesonographie mit Tumor (rechts) und mastopathischem Knoten (links) – S2000 18L6
- Histologische Übersicht (HE 20x): Blutung am linken Bildrand und Granulationsgewebe am oberen Bildrand. Tumor im Zentrum
- Vergrößerung (HE 200x): Oben Fettgewebe, unten solides Tumordinfiltrat und homogenes fibröses Gewebe, als Ausdruck einer tumorinduzierten desmoplastischen Reaktion

Die postbiopischen Veränderungen, wie Fettgewebnekrosen mit resorptiver Reaktion und die Gewebeeinblutungen können ebenfalls echoarm oder echoreich imponieren, je nach Ausmaß und Organisationsgrad der Veränderungen.

Abb. 21 zeigte einen Tumor von 4 mm im maximalen Durchmesser bestehend aus drüsig tubulären Tumorformationen eingebettet in ein stark sklerosiertes Tumorstroma mit feinfleckigen dystrophen Verkalkungen. In der unmittelbaren Umgebung vorbestehendes mammäres Fettgewebe, allerdings mit biopsiebedingten Fettgewebnekrosen und schaumzellreicher resorptiver Reaktion.

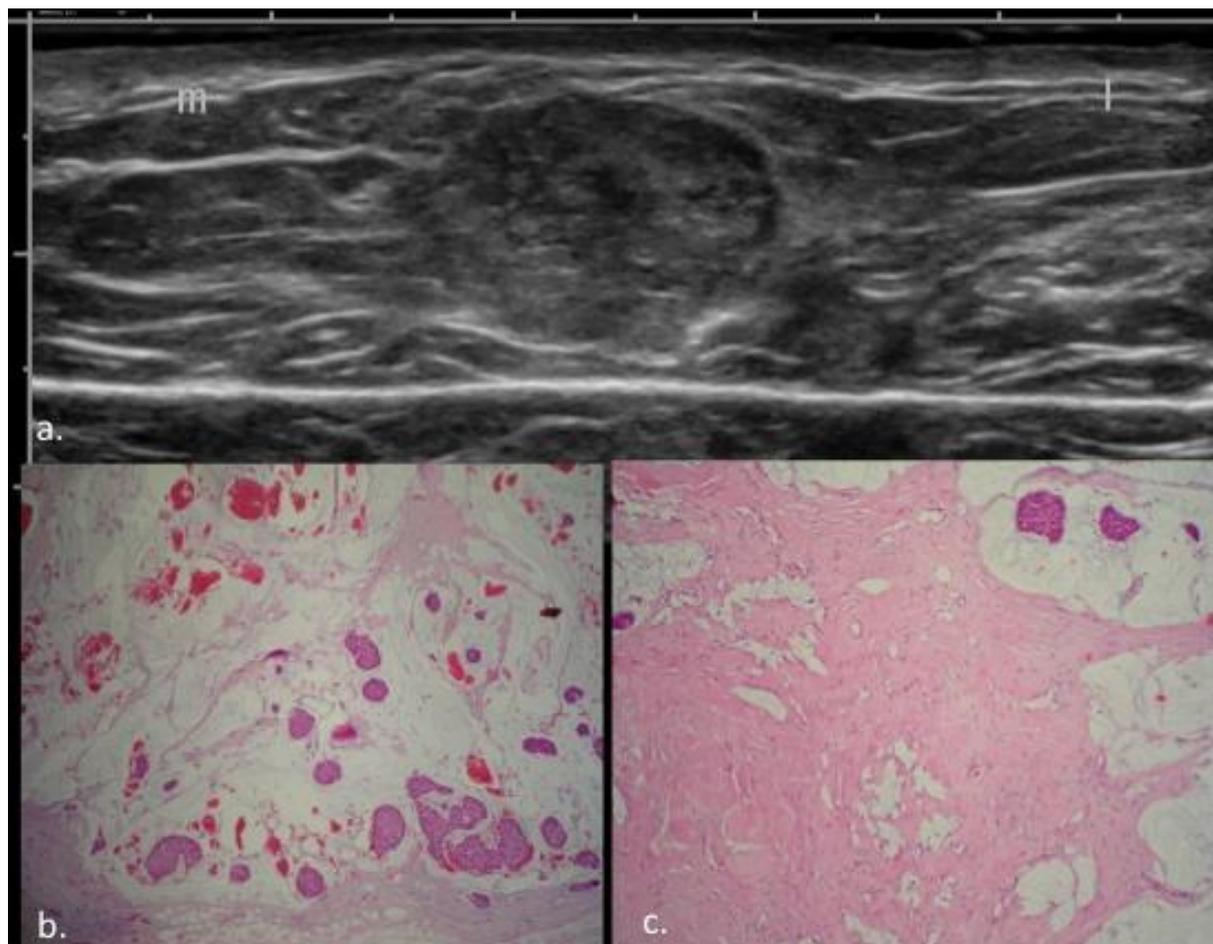


**Abb. 21: In-vivo und Präparatesonographie mit Vergleichshistologie (IDC 4 mm pT1a)**

- a. Mammographische Vergrößerungsaufnahme mit 4 mm großem Tumor und spikulaartigen Ausläufern vor der Biopsie
- b. In-vivo Sonographie (12 MHz, Antares) mit echoarmem Herd in dichtem mammären Fettgewebe
- c. Vergleichshistologie (HE 100x) mit tubulären Tumoranteilen, eingebettet in desmoplastisches Stroma mit umgebendem Fett sowie strangförmiger Fettgewebnekrosen nach Biopsie
- d. Präparatesonographie mit echoarmen Tumorkernen, der sich durch die weitgehend homogene Struktur des peritumoralen Bindegewebes erklärt sowie echodichter Saum durch zahlreiche Grenzflächen bedingt durch Fett und Fettnekrosen. Echoarmer Ausläufer bei 6 Uhr korrespondierend zu einer Fettgewebnekrose nach Biopsie

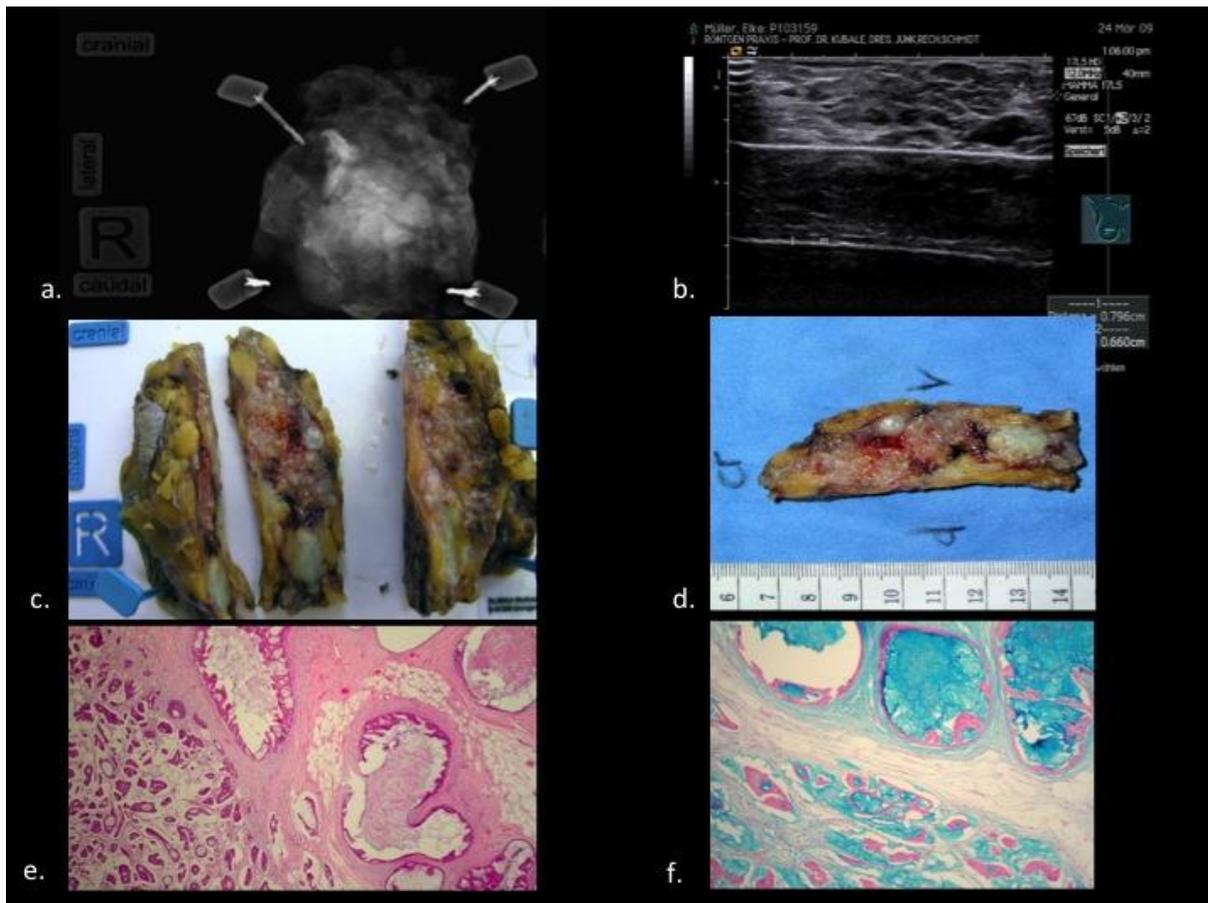
Tumoren, die schleimhaltig sind, wie invasiv muzinöse Carcinome (Abb. 4 a und Abb. 22) oder das mucocelenartige DCIS (Abb. 23), das als einziges Carcinom bei der vorliegenden Arbeit sonographisch nicht abzugrenzen war, imponierten echoäquivalent. Die Abgrenzung zur Umgebung war dadurch schwierig. Die Abgrenzung muzinöser Carcinome von benignen Befunden, wie z. B. Fibroadenomen ist sonographisch bekanntermaßen häufig nicht möglich (Berg et al., 2006).

Hinter Flüssigkeiten und homogenem Gewebe erkennt man meist eine hellere Darstellung dahinter liegender Strukturen (Abb. 5), da hier die Schallabsorption geringer ist, als im umgebenden Gewebe. Es resultiert als Phänomen eine scheinbare Schallverstärkung. Mammazysten und z. B. homogen aufgebaute Fibroadenome weisen dieses Phänomen auf (Abb. 7). Sie waren echoleer bis echoarm.



**Abb. 22: Muzinöses Mammacarcinom (pT1, G 1)**

- a. Sonographie mit nahezu echoäquivalentem, teils scharf, teils unscharf begrenztem Tumor ohne dorsale Schallabschwächung. Die helle Linie entspricht dem Plattenreflex
- b. Tumorzellkomplexe eingebettet in Schleimseen, frische Blutung nach vorausgegangener Stanzbiopsie
- c. Peritumorale Fibrose als solider Anteil

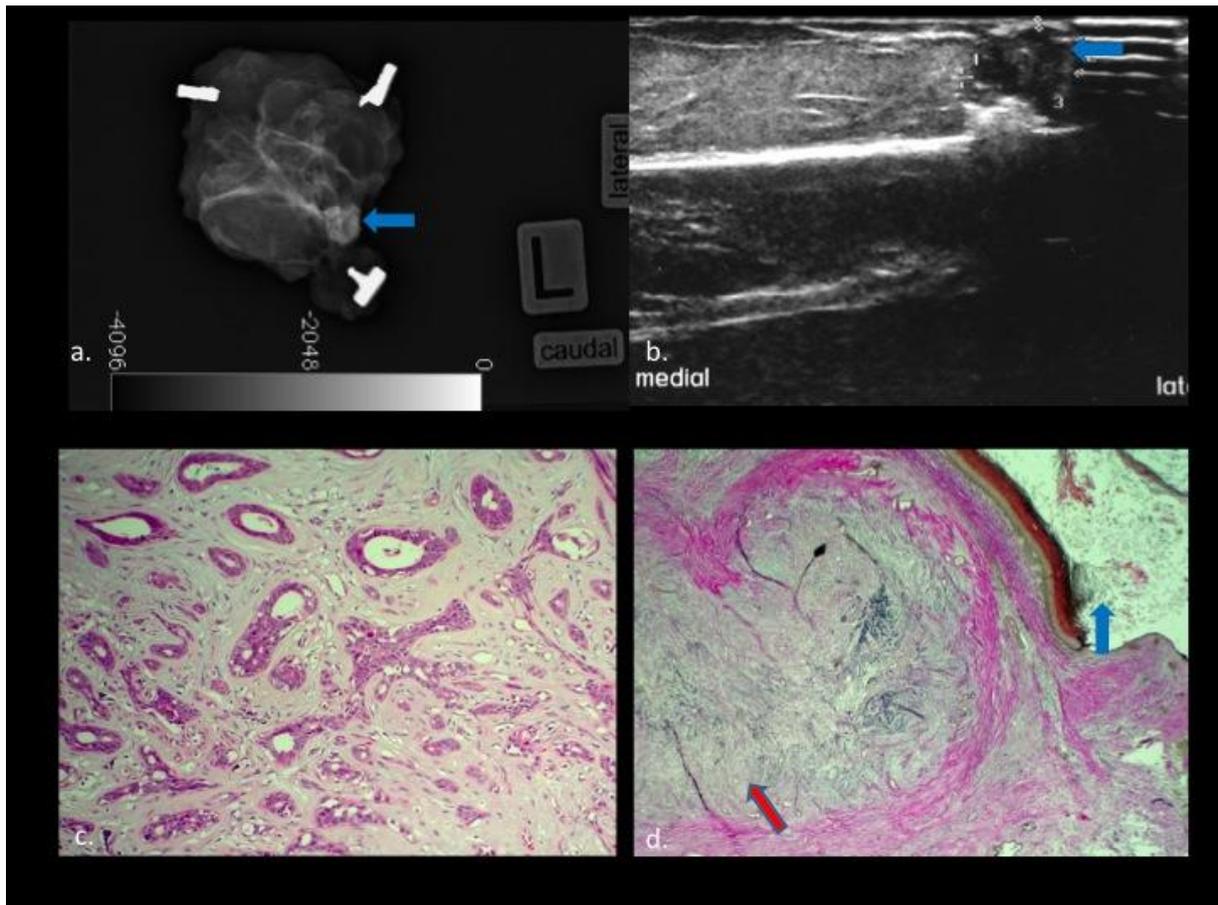


**Abb. 23: Mucocelenartiges DCIS (6,5 cm Größe) mit kleinherdigen invasiven Anteilen**

- a., b. Weder mammographisch noch sonographisch sicher abgrenzbares bzw. sichtbares Tumorgewebe
- c., d. Formalinfixiertes Makropräparat: Ausgedehnte schleimig körnige Areale auf der Schnittfläche in craniocaudal und ventrodorsal Richtung
- e., f. Teils mikropapilläre intraductale Tumorformationen mit luminaler Schleimbildung, teils links am Bildrand invasive Tumorzellformationen innerhalb von Schleimseen (links HE 40X, rechts Schleimfärbung Alzian 100x)

Bei der Einzelanalyse der Tumoren mit großer Differenz zwischen sonographischer und histologischer Messung (vergl. Kap. 3.3.1) zeigte sich bei einer Patientin im Vergleich mit dem histologischen Korrelationspräparat ein inhomogenes Tumormuster mit einem echoarmen, resektionsrandfernen Anteil von 4 x 3 mm und einem konkaven, relativ dichten Anteil von 6 x 5 mm Größe. Dieser entsprach einer Epidermoidzyste mit relativ dichtem Zysteninhalt.

Morphologisches bzw. physikalisches Korrelat dafür, war die hohe Zahl an Keratinschuppen, die im Vergleich zum daneben liegenden kleinen IDC durch die zahlreichen Reflexionen zu einem dichteren Muster führten (Abb. 24).



**Abb. 24: Tumor und Epidermoidzyste in einem Präparat**

- Präparateradiographie mit dichter Läsion am Resektionsrand caudal und lateral (blauer Pfeil)
- Präparatesonographie mit Fettgewebe und einem am Präparatrand liegenden Tumor, der aus zwei unterschiedlich echoarmen Teilen besteht
- Überwiegend tubuläre und teils solide Tumorformationen mit etwas variierenden Zellkernen IDC G I (HE 200x)
- Histologische Übersicht: Hornschollen in einer Epidermoidzyste (blauer Pfeil), kleines Carcinom in der Nachbarschaft (roter Pfeil), das hier fast nur an der Stromareaktion zu erkennen ist. Rot entspricht den kollagenen und schwarz den elastischen Fasern des tumorinduzierten Stroma, dazwischen die tubulären Tumorformationen (EVG 10x)

Deshalb war trotz des randständigen Eindrucks in der Präparateradiographie durch die Lage der Zyste ein ausreichender Abstand vom IDC zum lateralen Resektionsrand gegeben. Eine Nachresektion wurde daher nicht durchgeführt.

### 3.2.2 Analyse der Sonomorphologie gemäß BIRADS-US Kriterien

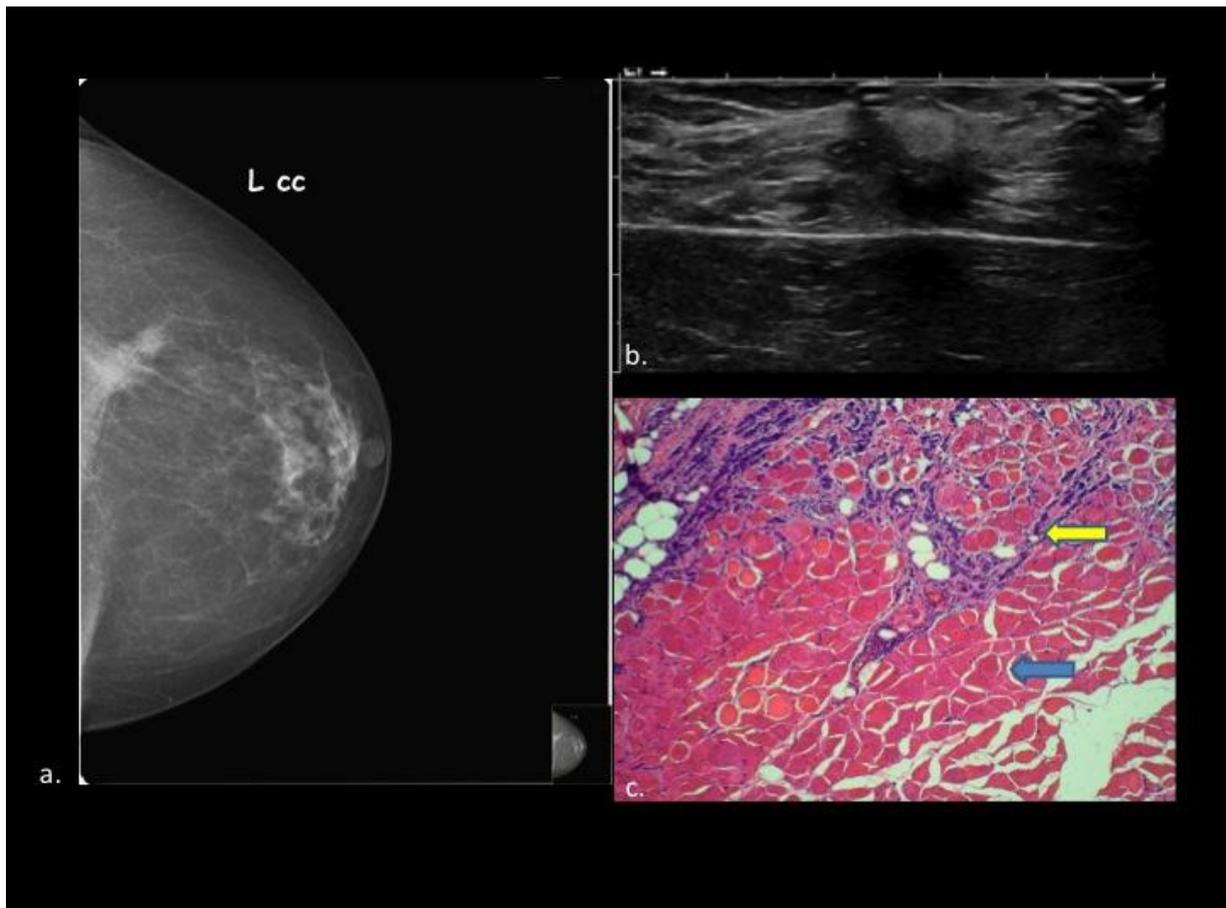
Die Ergebnisse wurden - nach Carcinomtyp und Sichtbarkeit sowie nach den zusätzlichen Kriterien der Abgrenzbarkeit und der sonographischen Morphologie ausgewertet: Die Sichtbarkeit war in 40/50 (80%) Patientinnen sehr gut, in 9 Fällen nur mäßig. Insgesamt waren von den invasiven Carcinomen in der Präparatesonographie 73% sehr gut abgrenzbar, 20% gut, 5% mäßig und nur 1 Tumor (2%) gar nicht abgrenzbar. Hier war erst bei retrospektivem Durchmustern der Präparatesonographieaufnahmen im PACS anhand einer unscharfen Abgrenzbarkeit mit verwaschenem Muster retrospektiv die Ausdehnung des Tumors zu errahnen (Abb. 23).

#### 3.2.2.1 Primäre Tumormorphologie

Von allen Patientinnen zeigten 66% eine ovale bzw. runde und 34% eine polymorph-irreguläre **Tumorform**. Aufgeschlüsselt nach Tumorentitäten imponierten bei den IDC's 20 der Tumoren als oval, 13 als rund und 12 als polymorph bzw. irregulär (Abb. 14). Die Abgrenzbarkeit war dabei bei 20 scharf und bei 25 unscharf. Die vier ILC und das eine DCIS zeigten eine polymorph/irreguläre Form und einen unscharfen Rand mit Ausläufern (Abb. 25). Eine Aufschlüsselung der **Randmorphologie** nach den sonographischen Kriterien des Kapitels 2.3.3 ist in Tab. 7 zusammen gestellt.

		Diagnose			Gesamt
		IDC	ILC	DCIS	
Rand	glatt	5	0	0	5
	gelappt	21	0	0	21
	microlobuliert	14	0	0	14
	anguliert	3	1	1	5
	spikuliert	2	2	0	4
	exzessive Ausläufer	0	1	0	1
<b>Gesamt</b>		45	4	1	50

**Tab. 7: Darstellung des Randes in Abhängigkeit von der Diagnose**

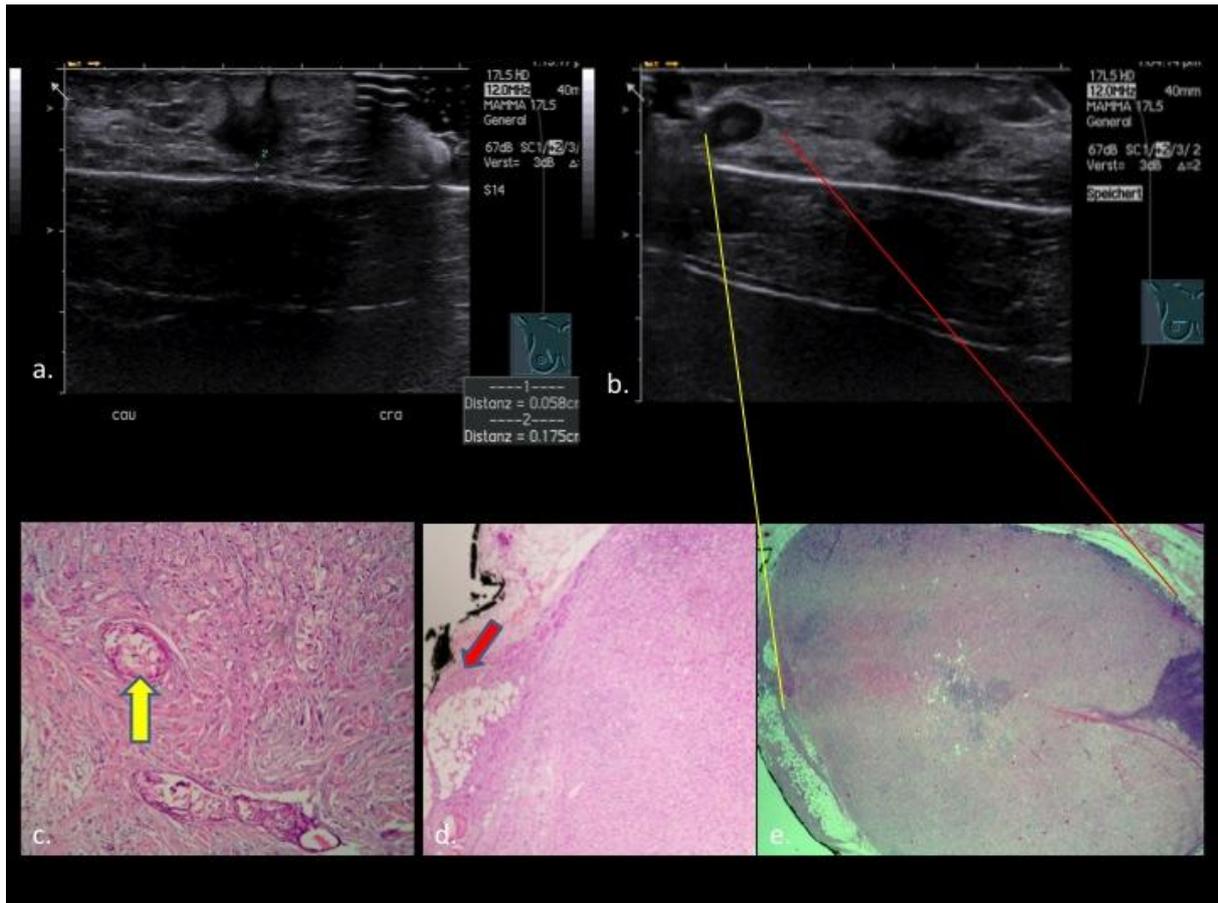


**Abb. 25: ILC (pT1c, G 2) mit irregulärer Kontur und Infiltration der Muskulatur**

- a. Mammographie mit solidem, irregulär begrenztem Tumor außen, oben mit spikulaartigen Ausläufern und Muskelinfiltration
- b. In der Präparatesonographie irregulär konfigurierter Tumor mit weit verzweigten Ausläufern
- c. Histologie (HE 40x) mit diffusem Tumorinfiltrat und dissolut wachsenden Tumorverbänden (Pfeil gelb) in der Skelettmuskulatur (Pfeil blau)

Die Aufschlüsselung bezüglich der **Begrenzung** zeigte in einem Fall eine nachweisbare Kapsel, in 18 Fällen eine scharfe Abgrenzung ohne Kapsel, in 13 Fällen einen echoreichen Randsaum (Abb. 14), in 10 Fällen einen breiten und in zwei Fällen einen gestuften Übergang. Sechs Fälle wiesen exzessive Ausläufer in die Umgebung auf. Keine der ILC oder DCIS war scharf abgrenzbar.

Bei der Analyse des **Musters** erwiesen sich 92% der Carcinome (42 IDC und vier ILC) vorwiegend als echoarm und jeweils ein DCIS und ein IDC als echofrei bzw. echogleich sowie 2 weitere IDC als echoreich (gesamt 8%). In einem Fall fand sich neben dem Carcinom ein echoarmer, unscharf begrenzter weiterer Herd, der einem metastatisch befallenen, intramammären Lymphknoten mit Überschreiten der Lymphknotenkapsel entsprach (Abb. 26).

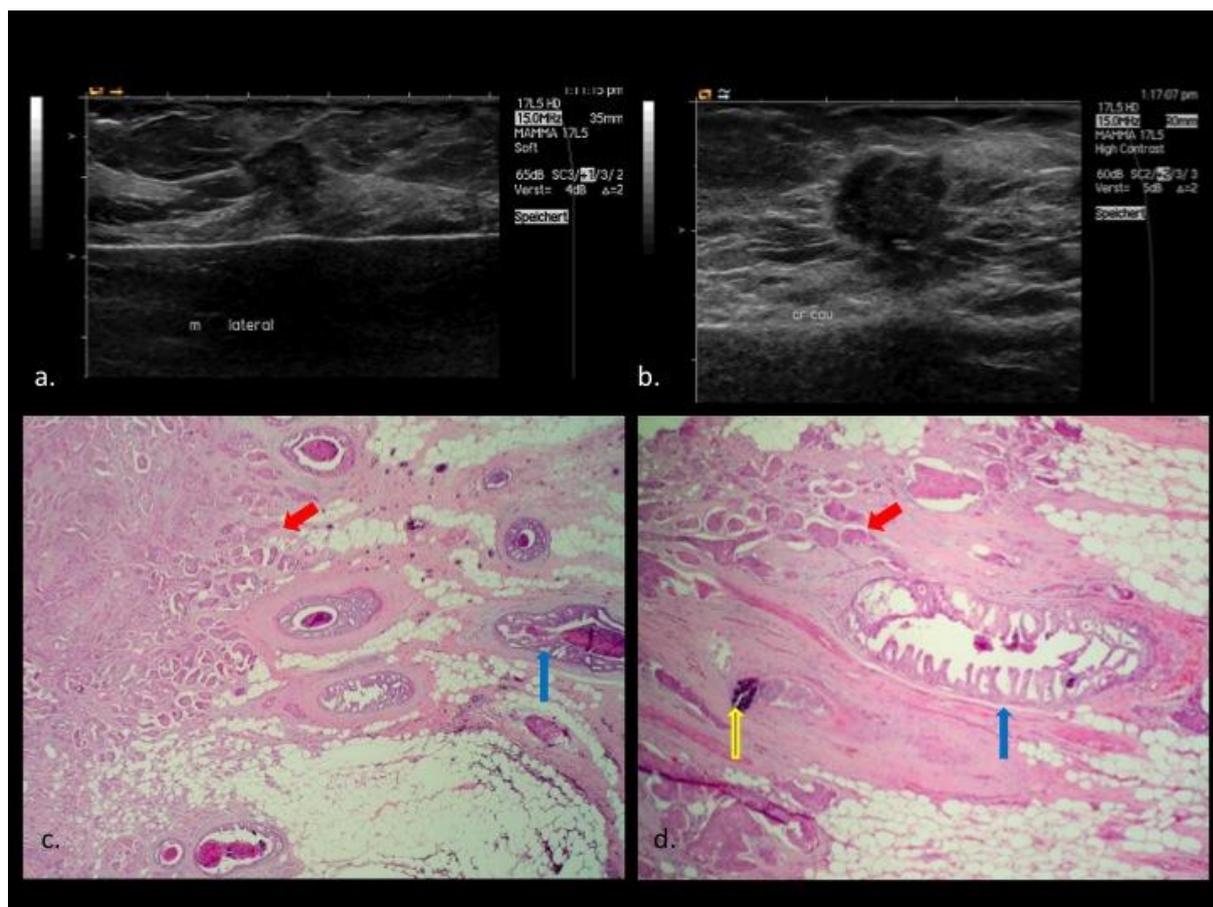


**Abb. 26: IDC (pT1c, G 3) mit befallenem intramammärem Lymphknoten**

- a. Tumor mit ventralen Ausläufern. In der Resektionsrandbestimmung nur geringer Abstand nach ventral (< 0,5 mm) und dorsal (1,7 mm). Ausreichender Abstand zum caudalen und cranialen Rand
- b. Intramammäre Lymphknotenmetastase am Präparaterand
- c. Invasives relativ solides Carcinominfiltrat mit breitem Zytoplasmasaum und mittelgroßen Zellkernen sowie intratumoralem DCIS (Pfeil gelb)
- d. und e. LK- Metastase mit fast vollständigem Ersatz des lymphatischen Gewebes durch Tumorformationen mit Ausbreitung bis ins perinodale Fettgewebe und hier bis an den tuschemarkierten lateralen Resektionsrand (Pfeil rot)

Die Analyse der **Schallfortleitung** zeigte in einem Fall eine Schallverstärkung, in 6 Fällen eine Schallabschwächung und in 43 Fällen ein indifferentes Verhalten.

**Verkalkungen** fanden sich histologisch in 23 Fällen: 17-mal innerhalb des Tumoreareals (Abb. 26) und 6-mal außerhalb des eigentlichen Tumors. Die Sonographie zeigte Mikroverkalkungen 8-mal innerhalb der Läsion und 2-mal außerhalb der Läsion. 11-mal konnte der Kalk auch retrospektiv nicht erkannt werden. In zwei falsch positiven Fällen wurde der Verdacht nicht bestätigt. Makrokalk war in 3 Fällen histologisch nachweisbar, davon wurden nur 2 Fälle sonographisch beschrieben.



**Abb. 27: IDC (pT1c, G 2) mit extensivem DCIS und Mikrokalk**

a., b. Präparatesonographie mit Zoom. Der Tumor stellt sich primär echoarm mit irregulären Ausläufern dar. Im Tumor Nachweis, mehrerer brillanter, kleiner Reflexe

c., d. Überwiegend solide, teils auch gering drüsig luminale Tumorformationen (Pfeil rot) mit begleitendem extensivem DCIS mit teils kribriformem, teils mikropapillärem Wachstumsmuster und fokal verkalkten Comedonekrosen (Pfeil gelb), die DCIS –Formationen mit bis zu 1,3 cm über den invasiven Tumoranteil reichenden fächerförmigen Ausläufern nach dorsal und ventral (Pfeil blau) (HE 100x und 200x)

Als weiteres Ergebnis fand sich das Phänomen einer mehr oder weniger ausgeprägten **Laufzeitverkürzung** in 28% der Fälle, die sonographisch als Deformierung des Echoreflexes der TRAX-Platte nach innen imponierte (Abb. 14 a und Abb. 27 a) .

### 3.2.2.2 Morphologie postbiopischer Veränderungen

Die sonographische Darstellung der postinterventionellen Veränderungen stellte sich je nach Zeitabstand zur vorausgegangenen Biopsie und nach dem Ausmaß des Hämatoms oder der Organisationsreaktion unterschiedlich dar: Frische Hämatome erschienen echoarm (Abb. 28) bis echoreich und waren insbesondere in primär echoarmen Tumoren als echoreichere Läsion zu erkennen (Abb. 29).

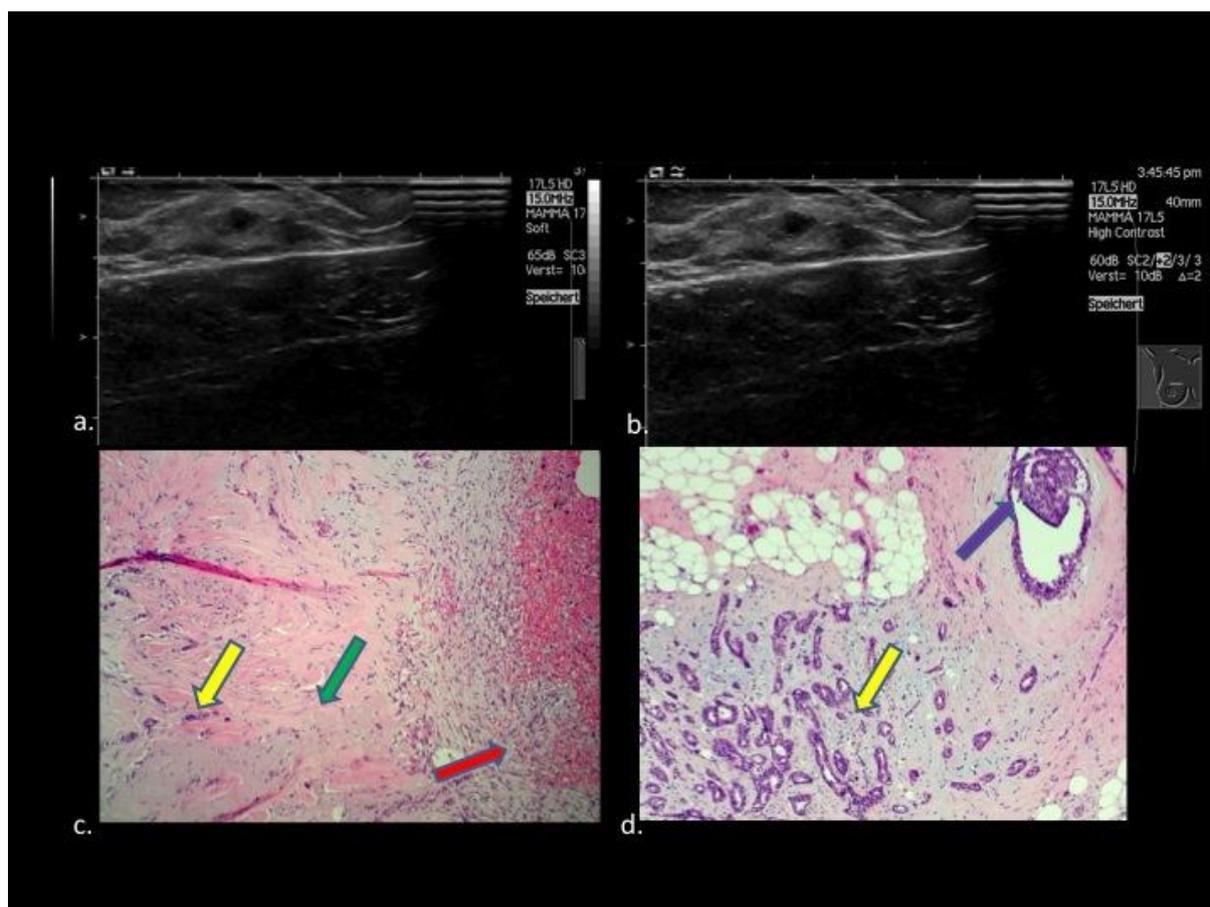


Abb. 28: IDC mit Resektionshöhle und Hämatom nach Biopsie (pT1b, G 2 und DCIS)

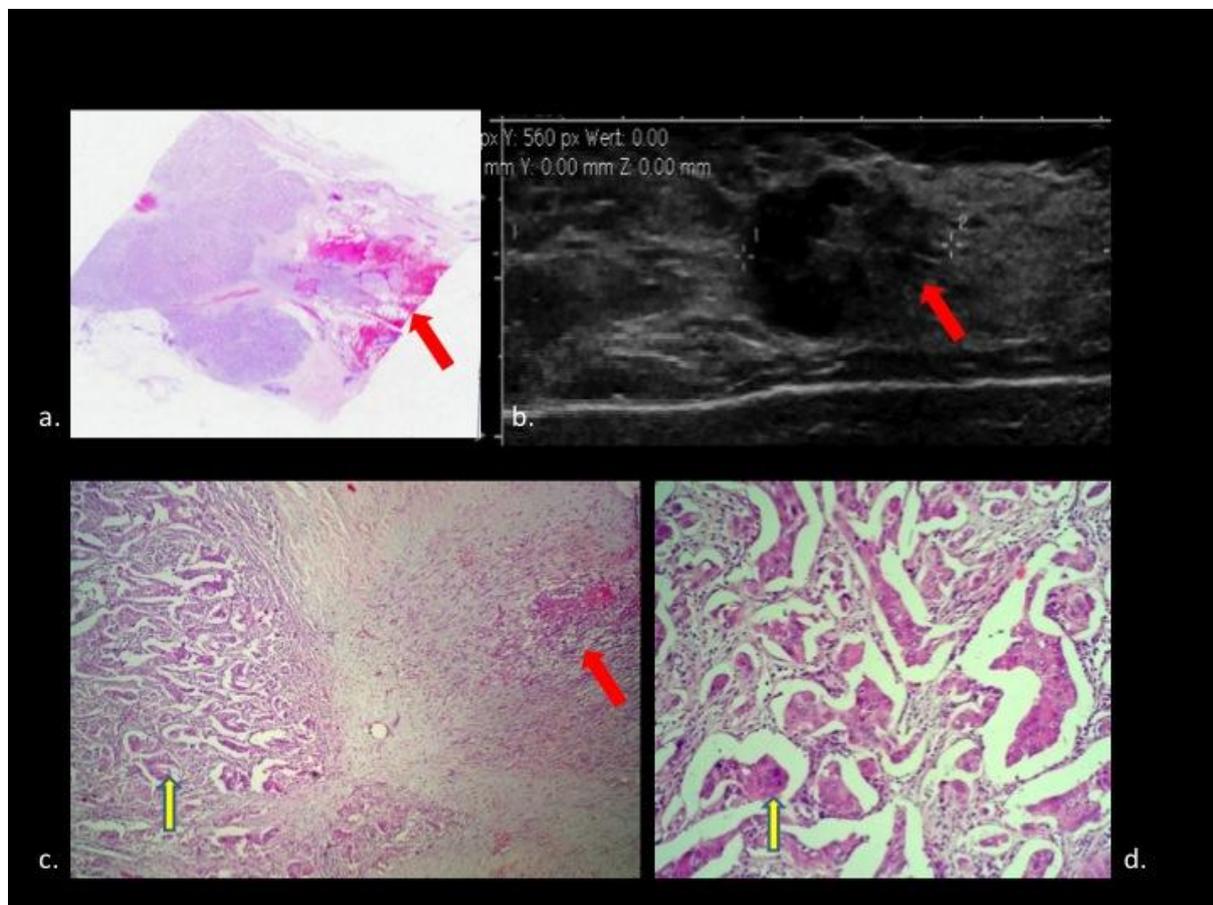
a., b. Präparatesonographie mit niedriger (SC2) sowie höherer (SC3) räumlicher Mittelung und höherer Kantenverstärkung in (b.). Der Resttumor ist echoarm (links). Das Resthämatom ist teils liquide, teils bereits organisiert und stellt sich sonographisch echoleer bis echoarm dar. Beide Läsionen ließen sich im High-Contrast besser abgrenzen

c. Blutungshöhle mit Fibroblastenproliferation und Erythrozyten (Pfeil rot). Angrenzend fibröses Tumorstroma (Pfeil grün) mit tubulären und soliden Tumorformationen (Pfeil gelb) (HE 20x)

d. Restliches Tumorgewebe mit gleichartigen Tumorformationen teils invasiv tubulär, teils intraduktal (Pfeil lila) (HE 100x)

Im obigen Fall war histologisch nur noch ein 3 mm großer Tumorrest, bestehend aus drüsig tubulären invasiven Tumoranteilen mit kräftiger desmoplastischer Stromareaktion, neben

intraductalen Tumoranteilen, nachweisbar, die nicht wesentlich über den invasiven Tumor hinausreichten. Das angrenzende reparative Granulationsgewebe und die Resektionshöhle umfassten hier ca. 7 mm, weswegen das Tumorstadium hier als pT1b angegeben wurde.



**Abb. 29: Tumor mit frischerer Einblutung nach Biopsie (IDC, pT1c, G 3)**

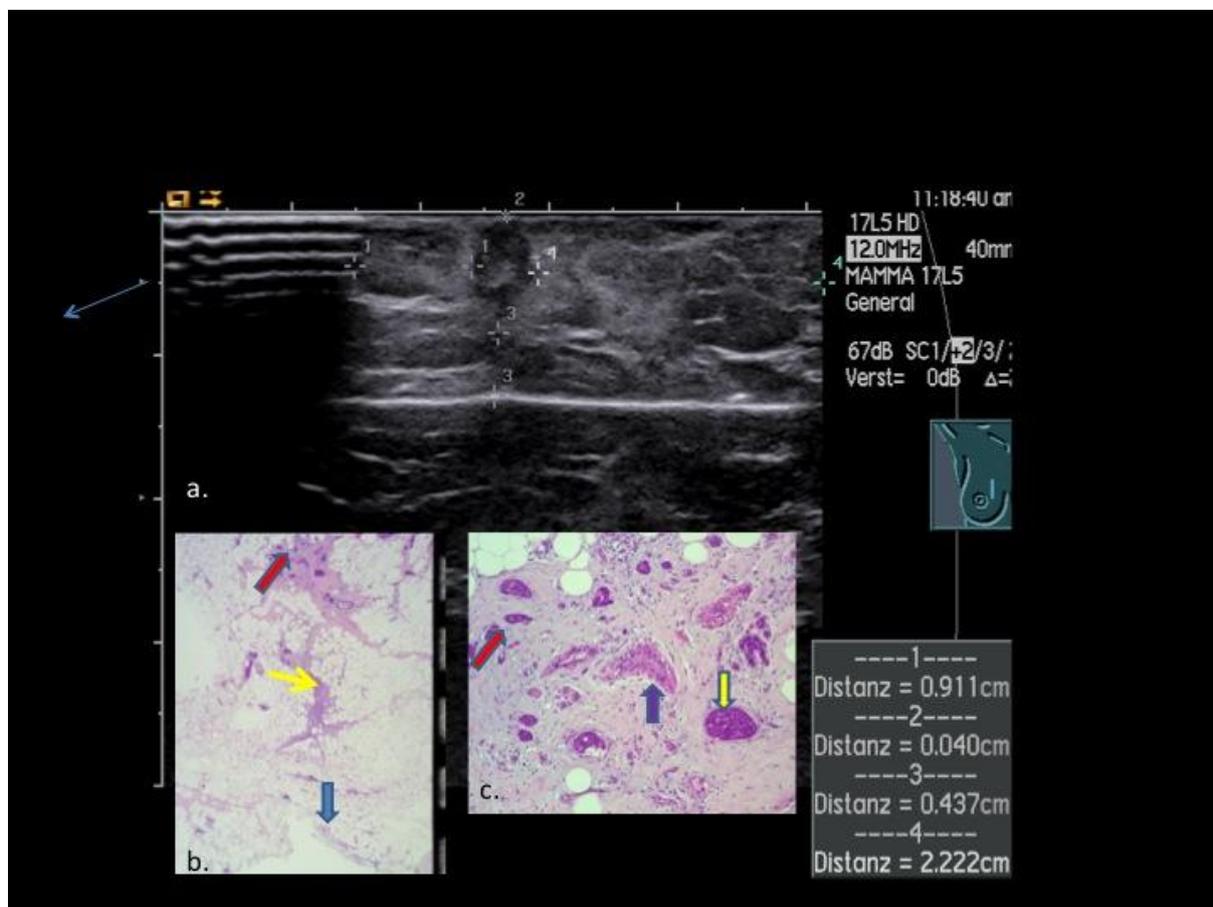
a. Histologisches Übersichtsbild (HE 10x) in direkter Korrelation zum Ultraschall (Tumor mit soliden Anteilen in blau. Rechts am Bildrand Hämatom (rot).

b. Echoarmer Tumor mit irregulärer Begrenzung. Die Architekturstörung am rechten Rand mit den echodichteren Anteilen ist Biopsiefolge durch das organisierte Hämatom. Dadurch Überschätzung der Tumorgöße und Unterschätzung des Randabstandes (vgl. Kap. 3.3.2).

c. und d. Solide Tumordinfiltrate (Pfeil gelb), teils entzündlich überlagert mit deutlicher Kernpleomorphie (HE 100x und 200x), roter Pfeil: Blutung und Granulationsgewebe nach Stanzbiopsie

In 27 von 50 statistisch ausgewerteten Fällen waren mehr oder weniger ausgeprägte postbiopsische Veränderungen wie ältere Blutungsreste, eine schaumzellreiche resorptive Reaktion und Gewebsdefekte (Stanzmarken) entweder direkt im Primärresektat (in 25 Fällen) oder in 2 Fällen im in gleicher OP-Sitzung entnommenen Nachresektat nachweisbar. In 19 weiteren Fällen fanden sich frische Einblutungen bzw. Stanzmarken, während lediglich in 4 Fällen keine derartigen Veränderungen erfasst waren.

Die Liponekrosen nach Biopsien kamen je nach Organisationszustand als echoarme Stränge oder gemischtförmig echoreich zur Darstellung und führten wie in Abb. 30 zu einer deutlichen Überschätzung der Tumorgröße (vgl. Kap. 3.3.1).



**Abb. 30: IDC (pT1a, G 2) mit desmoplastischer Reaktion und Liponekrosen**

- In der Präparatesonographie inhomogene, teils echoarme, teils echoreiche Läsion mit strangförmigen Ausläufern. Ausreichender Abstand zu allen Resektionsrändern
- Im Übersichtspräparat (HE 40 x) IDC mit tubulären Tumorformationen in tumorinduzierter desmoplastischer Reaktion (Pfeil rot), Fettgewebnekrose nach Biopsie (Pfeil gelb), Resektionsrand (Pfeil blau)
- Teils solide und teils tubuläre Tumorformationen mit intraductalem Tumoranteil (Pfeil gelb). Daneben noch komprimierte vorbestehende Drüsengänge mit dominanter myoepithelialer Zelllage (Pfeil lila)

Diese Veränderungen waren zum Teil recht nützlich, um vor allem bei kleinen Tumoren das Carcinom sonographisch zu detektieren, da kleine Carcinome schwierig zu tasten sind. Bei einem Teil der Fälle hatten diese Veränderungen aber auch zu einer Unterschätzung des tumorfreien Randes geführt (siehe Kap. 3.3.2).

### 3.3 Quantitative morphologische Analyse

#### 3.3.1 Sonographische und histologische TumorgroÙe

Bei 32 Patienten der Studie wurde das Gesamtgewicht des entnommenen Gewebblocks intraoperativ gemessen: Das Gewicht lag zwischen 14 und 150 g (Mittelwert: 65 +/- 35 g).

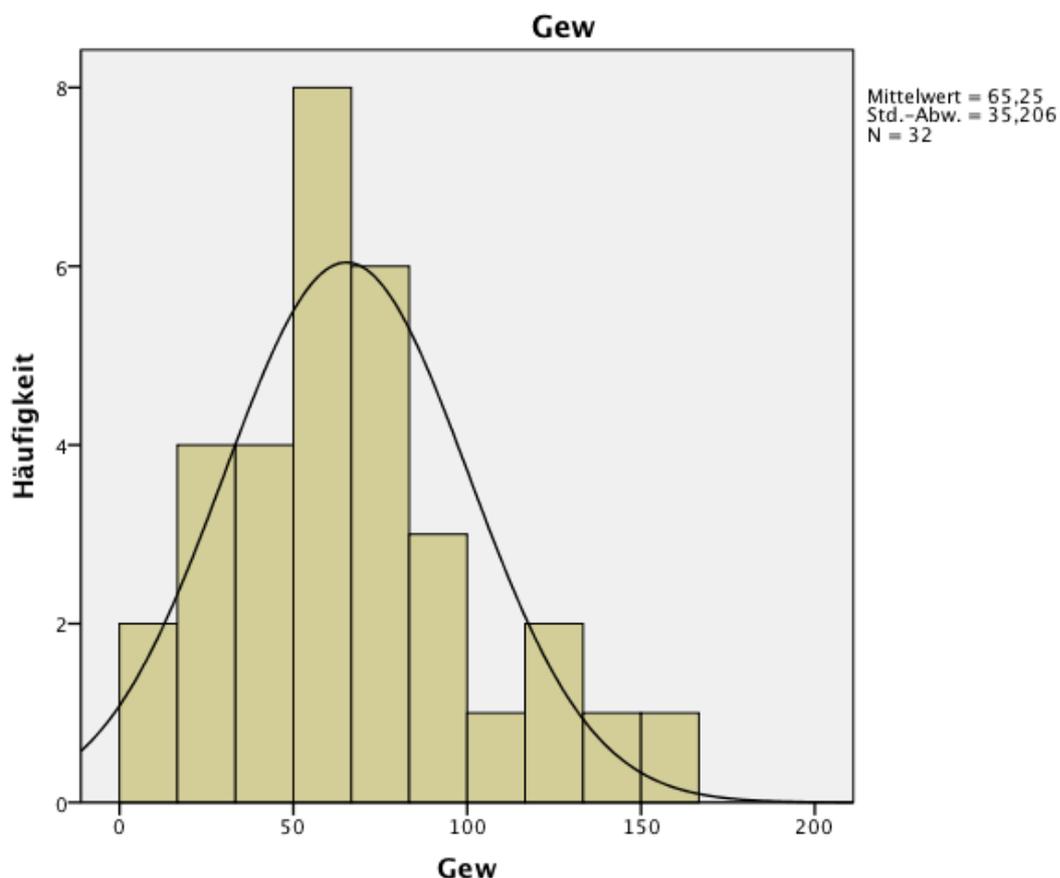
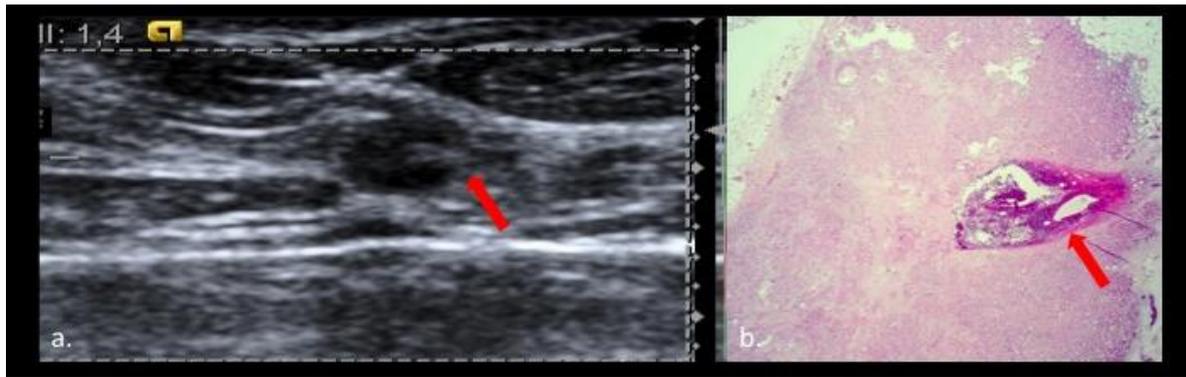


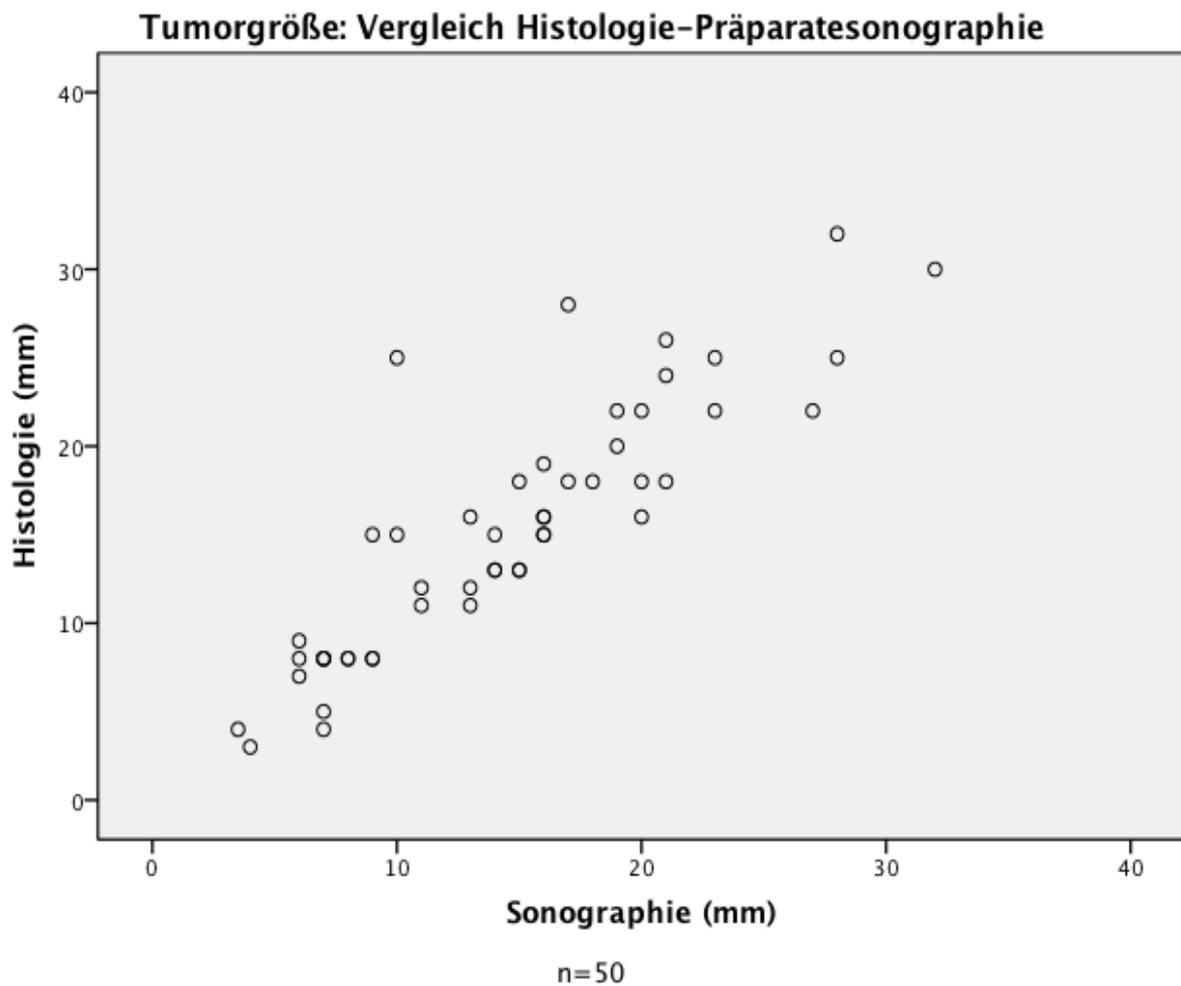
Abb. 31: Verteilung des Gewichtes des resezierten Brustgewebes nach BET

Bei 49/50 Patienten der Studie konnte die **TumorgroÙe** sonographisch und histologisch bestimmt werden (Abb. 32): Sie lag sonographisch (n=49) bei  $14,5 \pm 6,7$  (Range 4 bis 32 mm). Die entsprechenden histologischen Messungen (n=49) lagen bei  $15,3 \pm 7,2$  (Range 3 bis 32 mm). Der Unterschied war nicht signifikant (T-Test für verbundene Stichproben). Der Korrelationskoeffizient betrug  $r=0,88$  (siehe Abb. 33).



**Abb. 32: IDC (pT1b G3): Größenvergleich Sonographie und Histologie**

- Präparatesonographie mit inhomogenem, vorwiegend echoarmem Tumor auf der T-Trax-Platte. Scheinbare Verformung durch Laufzeitverkürzung
- Histologisches Übersichtspräparat mit relativ solidem, homogenem Tumor und 4 mm großem Biopsiedefekt (roter Pfeil)

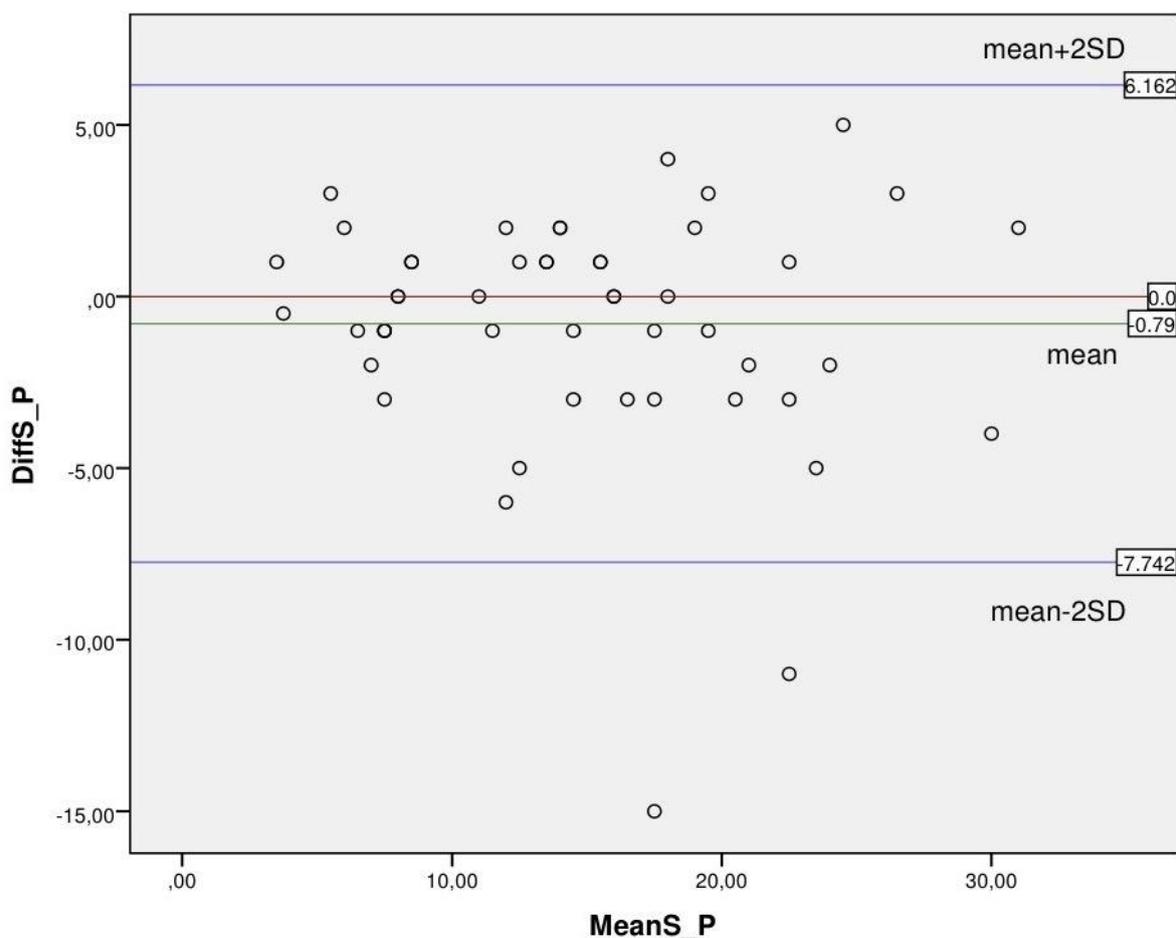


**Abb. 33: Korrelation der histologischen und sonographischen Tumorgröße**

Der Vergleich der sonographischen Messungen mit der Histologie ergab einen Korrelationskoeffizienten von  $r=0,88$ .

Im Bland-Altman Plot (Abb. 34) entsprach die Schwankungsbreite fast vollständig dem 2s-Bereich. Bei den beiden „Ausreißern“ handelt es sich zum einen um ein multifokales, dissolut wachsendes ILC, zum anderen um ein tumorförmiges DCIS high grade von 2,5 cm Ausdehnung, dessen mikroinvasive Ausläufer unterhalb der sonographischen Nachweisgrenze lagen.

Die Analyse der übrigen Fälle mit größeren Diskrepanzen zwischen sonographischem und histologischem Befund erklärten sich durch extensive intraductale Komponenten (EIC) jenseits des invasiven Tumoranteils, die sonographisch nicht zu erfassen waren und zu einer Unterschätzung der Tumorgöße bzw. Überschätzung des tumorfreien Randes führten. Zum anderen führten sekundäre Veränderungen durch die Biopsie wie Blutungen oder Fettgewebnekrosen in der Umgebung zu einer Überschätzung der Tumorausdehnung bzw. zu einer Unterschätzung des tumorfreien Randes in der Sonographie (vgl. Kap. 3.3.2). Insgesamt lag kein systematischer Fehler vor.

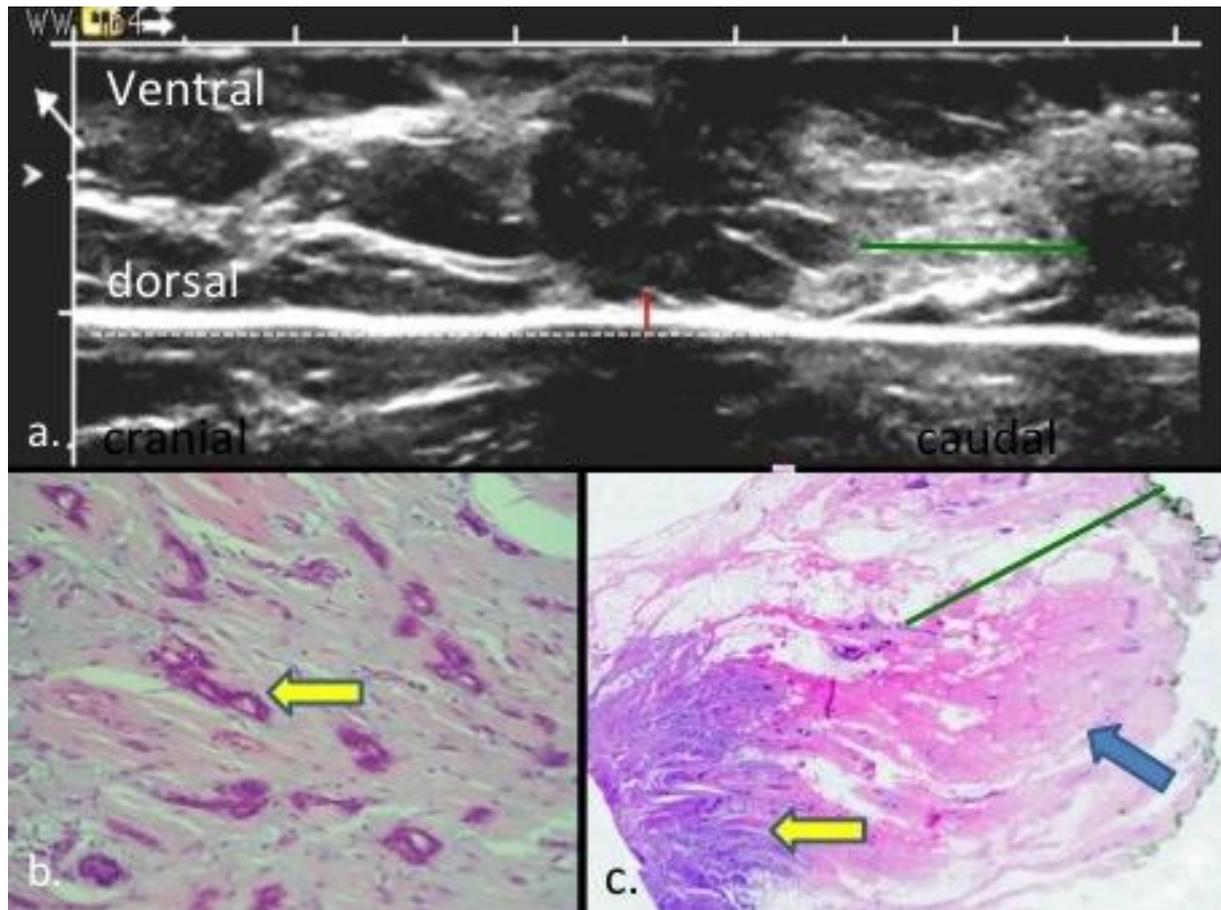


**Abb. 34: Bland-Altman Plot zur Fehleranalyse**

Auf der y-Achse ist die Differenz zwischen den beiden Messverfahren, auf der x-Achse der Mittelwert der beiden Messungen aufgetragen.

### 3.3.2 Sonographisch und histologisch bestimmter Resektionsrand

Die nach Kap. 2.2.3 gemessenen tumorfreien Resektionsränder (Abb. 35) lagen zwischen 0 und 60 mm. Die absoluten Werte der histologisch gemessenen medialen, lateralen, cranialen, caudalen, ventralen und dorsalen Messungen sind in der Abb. 36 zusammengestellt und dienen als Vergleich für die sonographischen Messungen.

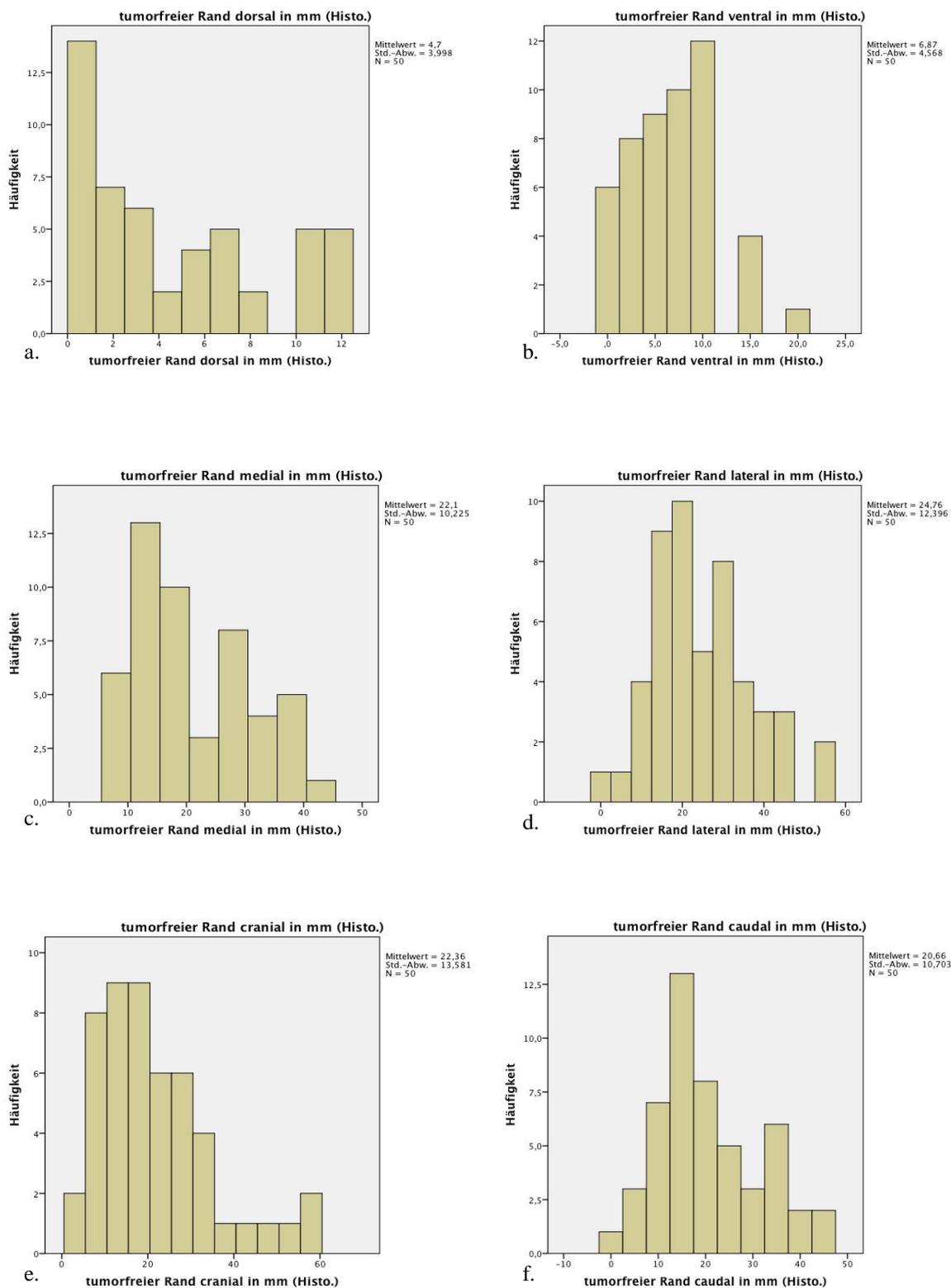


**Abb. 35: Resektionsrandbestimmung in der Präparatesonographie (IDC pT1c, G 2)**

a. Präparatesonographie mit vorwiegend echoarmem Tumor

b. In der Histologie (HE 200x) zeigen sich tubuläre Tumorformationen mit desmoplastischer Stromareaktion

c. Übersichtspräparat (HE 10x). Die grüne Linie markiert den Abstand zum farbmarkierten caudalen Resektionsrand (Pfeil gelb: Tumor - Pfeil blau: Mastopathie)



**Abb. 36: Verteilung der gemessenen histologischen Abstände in mm**

Dorsaler (a), ventraler (b), medialer (c), lateraler (d), cranialer (e) und caudaler (f) Abstand

Bei den ersten Versuchen der quantitativen Auswertung der sonographisch gemessenen Abstände vom Tumor zum Resektionsrand mit der Histologie, zeigte sich eine große Streubreite der Befunde, und dadurch nur eine mäßige Korrelation. Erklärung dafür war die limitierte Schallkopflänge (30 mm). Das Aneinandersetzen von mehreren überlappenden Schnitten war bei den meist nicht planen Resektionspräparaten unmöglich. Der exakte Abstand zum Tumorrand konnte deshalb bei Abständen größer 20 mm sonographisch nur geschätzt werden. Die Abstandsmessung wurden deshalb gemäß Kap. 2.3.3 für die pathologische und sonographische Messung kategorisiert (Tab. 8 und 9).

Wie man den Tabellen entnehmen kann, zeigte sich zwar ein guter Zusammenhang für alle Meßkategorien. Für die klinisch relevante Unterscheidung der Kategorie 1 und 2 ergaben sich jedoch im ersten Teil der Studie (Fall 1 bis 15) große Diskrepanzen zwischen der sonographischen und histologischen Messung bei den Resektionsrandabständen nach ventral und dorsal. Ursache hierfür war der Kompressionseffekt bei der sonographischen Messung sowie die scheinbare Verformung der Platte durch Laufzeiteffekte (Abb. 37). Im Laufe der Untersuchungen wurde verstärkt darauf geachtet, diese Effekte zu berücksichtigen. Zum Nachweis des Lerneffektes („Learning curve“) wurden die ersten und letzten 15 Fälle miteinander verglichen:

Der Vergleich der Messergebnisse der Patientengruppen zeigte eine Zunahme des Korrelationskoeffizienten für die ventrale Messung von 0,482 für die ersten 15 Fälle auf 0,868 für die letzten 15 Fälle. Betrachtet man die Werte für den dorsalen Abstand ergab sich ein ähnliches Ergebnis mit einer Verbesserung des Korrelationskoeffizienten von 0,328 auf 0,801 für die letzten 15 Fälle.

**a. Sonographischer Abstand medial \* Histologischer Abstand medial**

		Histologischer Abstand medial				Gesamt
		5-9 mm	10-14 mm	15-19 mm	> 20 mm	
Sonographischer Abstand medial	5-9 mm	0	1	0	1	2
	10-14 mm	1	3	3	2	9
	15-19 mm	1	3	3	4	11
	> 20 mm	1	2	5	20	28
Gesamt		3	9	11	27	50

McNemar-Test:  $p=0,981$

**b. Sonographischer Abstand lateral \* Histologischer Abstand lateral**

		Histologischer Abstand lateral						Gesamt
		Randbild.	1-4 mm	5-9 mm	10-14 mm	15-19 mm	> 20 mm	
Sonographischer Abstand lateral	Randbild.	0	1	0	0	0	0	1
	1-4 mm	1	0	0	0	0	0	1
	5-9 mm	0	0	0	0	1	1	2
	10-14 mm	0	0	1	3	1	3	8
	15-19 mm	0	0	0	1	4	5	10
	> 20 mm	0	0	1	1	3	23	28
Gesamt		1	1	2	5	9	32	50

McNemar-Test:  $p=0,835$

**c. Sonographischer Abstand cranial \* Histologischer Abstand cranial**

		Histologischer Abstand cranial					Gesamt
		1-4 mm	5-9 mm	10-14 mm	15-19 mm	> 20 mm	
Sonographischer Abstand cranial	1-4 mm	1	0	0	0	0	1
	5-9 mm	1	0	3	1	0	5
	10-14 mm	0	1	3	0	0	4
	15-19 mm	0	1	2	3	5	11
	> 20 mm	0	1	3	4	21	29
Gesamt		2	3	11	8	26	50

McNemar-Test:  $p=0,323$

**Tab. 8 a bis c: Vergleich der medialen, lateralen und cranialen Abstände mit der Histologie**

Es zeigte sich ein Unterschied der kategorisierten Abstände für den medialen, lateralen und cranialen Rand. Die statistischen Prüfmaße (McNemar-Bowker) liegen bei 1,11 bzw. 3,5 und 8,11 und sind jedoch nicht signifikant.

**a. Sonographischer Abstand caudal \* Histologischer Abstand caudal**

		Histologischer Abstand caudal					Gesamt
		Randbild.	5-9	10-14	15-19	> 20	
		mm	mm	mm	mm	mm	
Sonographischer Abstand caudal	Randbildend	1	0	0	0	0	1
	1-4 mm	0	0	0	1	0	1
	5-9 mm	0	2	0	0	0	2
	10-14 mm	0	2	1	0	1	4
	15-19 mm	0	0	6	4	4	14
	> 20 mm	0	0	1	8	19	28
Gesamt		1	4	8	13	24	50

McNemar-Test:  $p=0,066$  nach Zusammenführung der Kategorien „Randbildend“ und „1-4 mm“ in der Sonographie

**b. Sonographischer Abstand ventral \* Histologischer Abstand ventral**

		Histologischer Abstand ventral					Gesamt	
		Randbild.	1-4	5-9	10-14	15-19		> 20
		mm	mm	mm	mm	mm		mm
Sonographischer Abstand ventral	Randbild.	4	2	1	0	0	7	
	1-4 mm	2	6	12	2	0	22	
	5-9 mm	0	2	7	7	3	20	
	10-14 mm	0	0	0	0	1	1	
Gesamt		6	10	20	9	4	50	

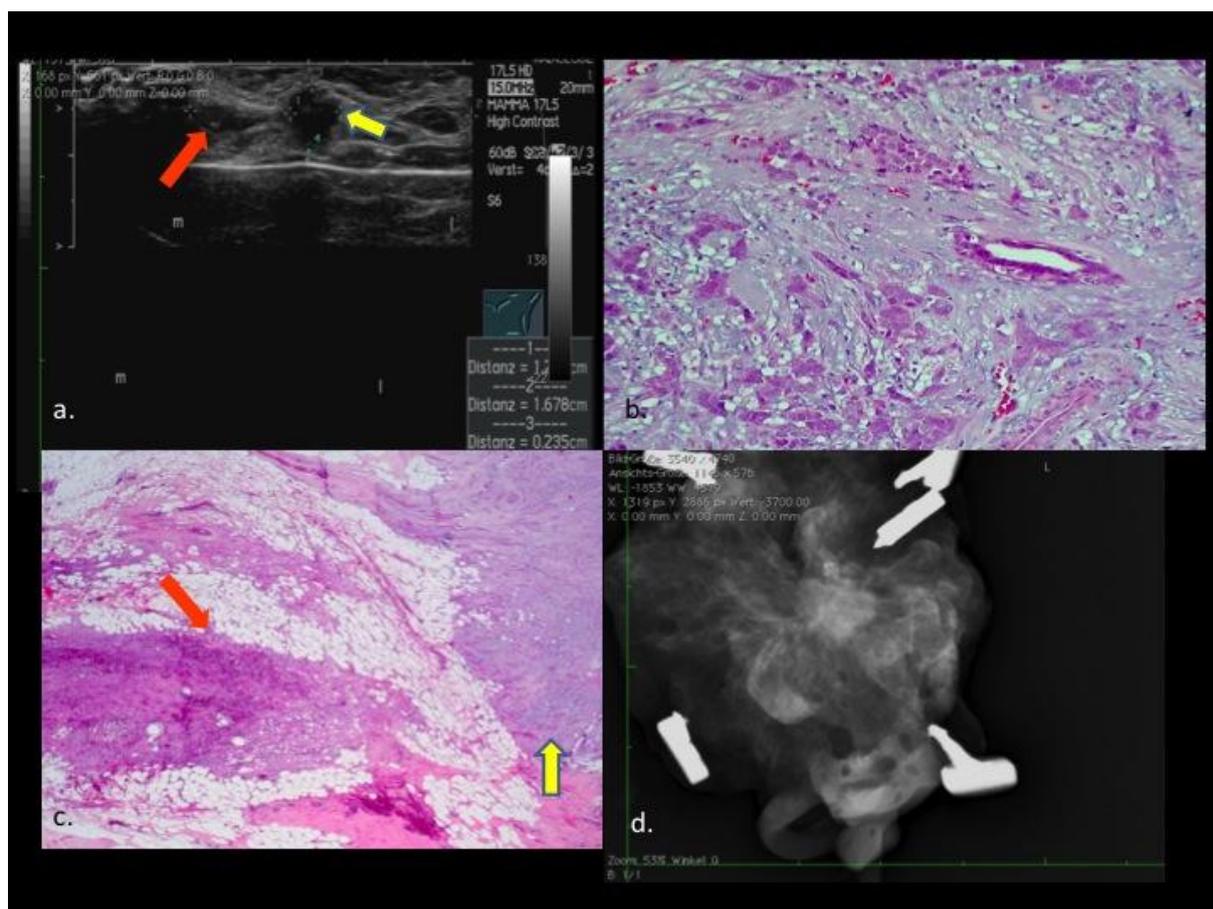
McNemar-Test:  $p=0,001$  nach Zusammenführung der Kategorien „10-14 mm“, „15-19 mm“ und „>20 mm“ in der Histologie

**c. Sonographischer Abstand dorsal \* Histologischer Abstand dorsal**

		Histologischer Abstand dorsal				Gesamt
		Randbildend	1-4 mm	5-9 mm	10-14 mm	
		mm	mm	mm	mm	
Sonographischer Abstand dorsal	Randbildend	5	5	0	1	11
	1-4 mm	2	15	6	5	28
	5-9 mm	0	2	5	3	10
	10-14 mm	0	0	0	1	1
Gesamt		7	22	11	10	50

**Tab. 9 a bis c: Vergleich der caudalen, ventralen und dorsalen Abstände mit der Histologie**

Für die caudalen und ventralen Messung war zunächst kein McNemar-Bowker Test möglich, weil die Anzahl der Klassen (Kategorien) in den beiden Variablen unterschiedlich war. Nach geeigneter Zusammenführung konnte der Test durchgeführt werden. Die ventralen und dorsalen Abstände zeigten einen signifikanten Unterschied.



**Abb. 37: Vergleich sonographischer, radiologischer und histologischer Befund (IDC, pT1b, G 2)**

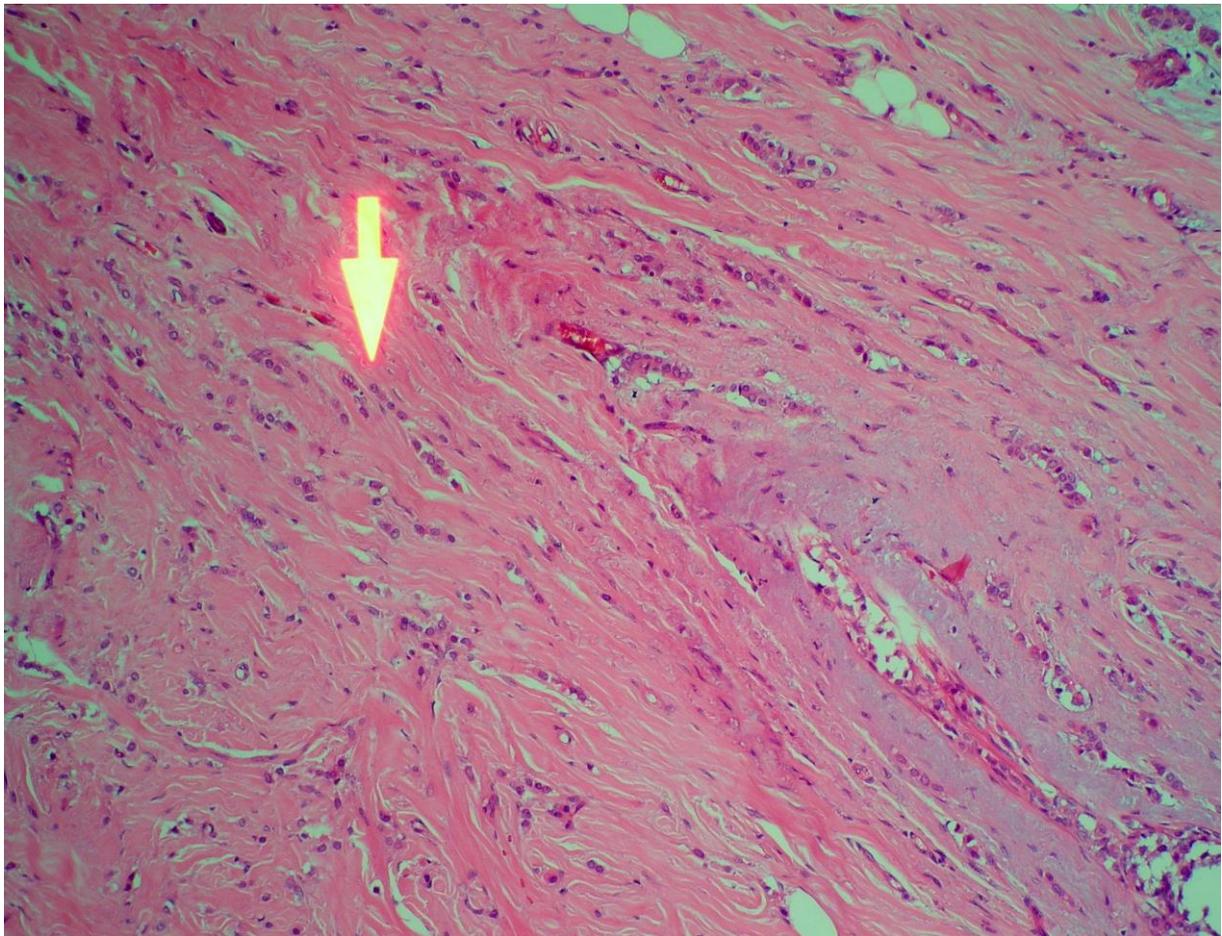
a. Links am Bildrand lanzettenförmige, echoarme Läsion (roter Pfeil). Rechts vorwiegend echoarmer runder Tumorkern (gelber Pfeil). Unterschätzung des ventralen und dorsalen Resektionsrandes in der Sonographie durch Kompressionseffekt und durch die scheinbare Verformung der Platte nach innen (Laufzeiteffekt). Der gemessene sonographische Anstand lag mit 3 mm ventral und weniger als 1 mm dorsal deutlich unter den histologisch bestimmten Werten (8 mm ventral bzw. 3 mm dorsal)

b. und c.: Histologisch teils solides, teils drüsig strukturiertes Tumorf infiltrat eines invasiv ductalen Carcinoms mit desmoplastischer Stromareaktion (b.: HE 200x, c. : He 10x) Pfeil rot: Blutung nach Stanze, Pfeil gelb: Tumor

d. Präparateradiographie mit Tumorkernen

Sonographisch nicht erkannt wurde ein 65 mm messendes DCIS mit muzinösem Charakter (mukocelenartiges DCIS), zum Teil mit kleinherdig invasiven Anteilen insgesamt unter 5 mm. Das DCIS reichte allseits an die Präparatresektionsränder heran, lediglich der caudale Rand war mit 20 mm tumorfrei. Hier hatten sowohl die Sonographie als auch die Präparate-radiographie den Tumor nicht erfasst und deshalb auch den tumorfreien Rand falsch eingeschätzt (Abb. 23).

Weiterhin waren die lobulären Carcinome in ihrer tatsächlichen Größenausdehnung nur eingeschränkt beurteilbar, da sie durch ihr dissolutes Tumorstromwachstum häufig keine Reaktion des mammären Bindegewebes induzieren und damit aufgrund fehlender Grenzflächen keine Änderung des Schallabsorptionsverhaltens auftrat (Abb.38).



**Abb. 38: Lobuläres Carcinom mit Indian File Muster**

Kleine, gänsemarschartig angeordnete Tumorformationen (sog. „Indian file pattern“) eines lobulären Mammacarcinoms, die sich dissolut ausbreiten, keine Interaktion mit dem mammären Bindegewebe eingehen und damit unterhalb der sonographischen Auflösung liegen

Andere Ursachen einer Überschätzung des freien Resektionsrandes waren nicht sichtbare DCIS-Anteile beim IDC (s.u.).

Bei Auswertung der 50 Carcinome fanden sich insgesamt 31 begleitende DCIS und 2 CLIS. In insgesamt 12 der Fälle fanden sich DCIS-Anteile unmittelbar am Resektionsrand des Segmentresektates. Legt man einen von uns gewünschten tumorfreien Resektionsrand von 5 mm für das invasive Carcinom zugrunde und betrachtet die Ergebnisse der Nachresektate, die unmittelbar in der gleichen OP-Sitzung aufgrund der sonographischen Kontrolle der Resektionsränder durchgeführt wurden, zeigte sich bei 32 Fällen (84,2% der initiierten Nachresektionen), dass die Resektion im Primärpräparat einen unzureichenden Abstand des invasiven Carcinomanteils aufgewiesen hatte bzw. ein randbildendes DCIS gefunden wurde. Aufgrund der Nachresektion in der gleichen OP-Sitzung wurden diese dann bei 31 Patienten in sano entfernt. In einem Fall mit DCIS auch am endgültigen Resektionsrand der Nachresektate wurden bei der in der 2. Operation durchgeführten Ablatio weitere DCIS-Anteile, aber auch invasive Carcinomformationen gefunden. Bei 2 weiteren Fällen, die primär sonographisch als in sano eingestuft wurden (falsch negativ) fanden sich DCIS-Anteile am Resektionsrand, so dass hier eine Nachresektion in einer zweiten Operation durchgeführt werden musste.

In 6 von 38 Fällen (15,8%) war die sonographisch initiierte Nachresektion unnötig (vergl. Tab. 10), wie im letzten Fall aus unserer Studie (2,6 cm großes IDC G3 mit strang- und knotenförmigen Ausläufern eines DCIS high grade), wobei sowohl der invasive als auch der in situ Tumoranteil eine auffallende lymphofollikuläre Entzündungsreaktion aufwiesen. Zusätzlich war sonographisch ein echoarmer Ausläufer nach cranial gesehen worden. Die Diskrepanz der sonographisch und histologisch gemessenen Abstände ist durch dieses Infiltrat, aber auch durch die Blutung nach der Stanzbiopsie zu erklären.

	<b>Sonographie positiv</b>	<b>Sonographie negativ</b>	<b>Gesamt</b>
<b>Histologie positiv</b>	32 ( <i>richtig positiv</i> )	2 ( <i>falsch negativ</i> )	34
<b>Histologie negativ</b>	6 ( <i>falsch positiv</i> )	10 ( <i>richtig negativ</i> )	16

**Tab. 10: Wertigkeit der sonographisch gestützten Nachresektion**

Sensitivität:	94,11%	(95% Konfidenzintervall: [80,3%; 99,3%])
Spezifität :	62,5%	(63% Konfidenzintervall: [35,4%;84,4%])

## 4. Diskussion

Bis in die späten 1960er Jahre wurden Brustkrebspatientinnen unabhängig von Tumorgröße und dem Patientenalter nach der erstmals 1898 veröffentlichten Methode der radikalen Mastektomie nach Halsted (Halsted, 1898) operiert, bei der ursprünglich die Brust mit der angrenzenden Pektoralismuskulatur entfernt wurde. Diese OP-Technik wurde über 80 Jahre mit geringen Modifikationen beibehalten. Unter anderem aufgrund der durch die WHO initiierten Arbeiten von Veronesi zwischen 1973 und 1981 (Veronesi et al., 1981) wurde eine randomisierte Studie aufgelegt, die im Vergleich der Überlebenszeiten von Patientinnen nach radikaler Mastektomie zu Patientinnen mit einer brusterhaltenden Therapie und nachfolgender Radiatio gleiche Überlebensraten aufwies. Die Ergebnisse wurden erstmals 1981 veröffentlicht (Veronesi et al., 1981). Die Vergleichbarkeit der Überlebensraten bei brusterhaltender Therapie mit nachfolgender Radiatio mit der radikalen Mastektomie wurden nach Langzeitbeobachtungen von über 20 Jahren erneut in 2002 veröffentlicht und zwar ebenfalls von Veronesi (Veronesi et al., 2002) sowie von Fisher (Fisher et al., 2002).

In den Anfangszeiten der brusterhaltenden Therapie wurde meist eine so genannte Quadrantektomie durchgeführt, mittlerweile werden allerdings Techniken wie die Lumpektomie oder auch Sektortechniken bevorzugt. Dabei wird ggf. mit einer Hautinsel oder von der Dermis beginnend, ein tumortragender Sektor der Brust möglichst bis zur Pektoralisfaszie nach der Interdisziplinäre S3-Leitlinie für Diagnostik und Therapie des Mammacarcinoms entfernt (Krebsgesellschaft, 2008). Dieses Verfahren wird etwas modifiziert auch bei Verwendung der intraoperativen Ultraschalllokalisation angewandt (Moore et al., 2001), da hier zunächst nur ein cm tumorfreies Gewebe mitentfernt wird bzw. nach dorsal die Pektoralisfaszie, falls der Abstand dort geringer ausfällt. Im Falle von unsicheren Randabständen bzw. einem Randabstand von weniger als einem cm bei der Sonographie des entnommenen Segmentes wurde in der gleichen Sitzung Brustgewebe nachreseziert.

### 4.1 Bedeutung der Tumorgröße und des Resektionsrandes für die Prognose

Zur Einschätzung des Erkrankungsverlaufs (Prognose) und der voraussichtlichen Wirkung systemischer Therapien (Prädiktion) sind die Eigenschaften des Tumors und die Situation der Patientin wichtig und zu dokumentieren (S3-Leitlinien, Krebsgesellschaft 2008).

Als Prognosefaktoren beim Mammacarcinom sind zu erheben: pTNM-Status, Resektionsrand, histologischer Typ, Grading, Lymphgefäß- und Gefäßeinbruch und das Alter der Patientin. Die Tumorgröße ausgedrückt durch das T-Stadium ist einer der wichtigsten Prognosefaktoren, d. h. bestimmend für den Krankheitsverlauf beim Mammacarcinom (S3-LL: Level of Evidenz (LOE) 1a, Empfehlungsgrad A).

Mehrere Arbeiten, die verschiedene Quellen mit Populationen aus der Prä mammographie-Ära (1954-1972) mit einer medianen Tumorgröße von 40 mm mit späteren Populationen zwischen 1977-85 und 1980-90 mit einer medianen Tumorgröße von 20 mm und einer Subpopulation von „screening detektierten“ Tumoren mit einer medianen Größe von 11 mm verglichen haben, führten den mathematischen Beweis einer schon lange bekannten Beobachtung, dass Patienten mit kleineren Tumoren ein längeres Überleben aufweisen (Michaelson et al., 2003, Michaelson et al., 2002). Unabhängig davon, auf welche Art die Tumoren entdeckt wurden, ist das Überleben der Patienten direkt abhängig von der Tumorgröße. Je nach Tumorgröße und dem Ergebnis weiterer Prognosefaktoren (Nodalstadium, Fernmetastasierung) und Prädiktionsfaktoren (Wirkung von systemischer Therapie) richtet sich die weitere Behandlung, ob z. B. eine Radiatio und/oder Chemotherapie folgen sollte.

Der tatsächlich erforderliche Abstand des invasiven Mammacarcinoms zu den Resektionsrändern wird seit langem kontrovers diskutiert und reicht von einer Zelllage bis zum Resektionsrand (Kaufmann et al., 2010) über Abstände von 1 mm, 2 mm und 5 mm (Azu et al., 2010). In einer Übersichtsarbeit von Zavagno (Zavagno et al., 2008) erwiesen sich 50 % der Nachexzise nach knappen oder tumorbehafteten Resektionsrändern im Primäroperationpräparat als tumorfrei. In unserem Kollektiv lag der Prozentsatz bei 25 %.

Nach den Daten von Zavagno (Zavagno et al., 2008) bedeutet das Fehlen von Tumorzellen am Resektionsrand keine Garantie dafür, dass der Tumor komplett entfernt ist. Je nach Patientenalter (vor allem bei jungen Patientinnen), Tumorgröße und dem Vorhandensein einer extensiven DCIS-Komponente erhöht sich das Risiko von Tumorresiduen. Nach Zavagnos Arbeit ist die Rate positiver Befunde in Nachexzisen geringer bei Patienten auch mit relativ knappen tumorfreien Resektionsrändern, als bei solchen mit tumorpositiven Resektionsrändern. Er konnte aber keine Korrelation finden bei Resektionsdistanzen zwischen 0,08 mm und 3 mm und dem Vorhandensein von Residualtumor im verbliebenen Mammagewebe oder in den Nachresektaten.

In anderen Arbeiten wird ein klarer Zusammenhang zwischen Lokalrezidiven und dem Nachweis von Carcinomzellen am tuschemarkierten Resektionsrand beschrieben (Hodi et al., 2010). Auch das krankheitsfreie Überleben wird durchaus von dem Resektionsrandstatus beeinflusst (DiBiase et al., 1998).

## **4.2 Methoden zur Darstellung von Tumor und Resektionsrand**

Präoperativ ist der Goldstandard zur Tumordarstellung die Mammographie ggf. mit Vergrößerungsmammographie. Eine weitere Methode ist je nach Tumorentität und Fragestellung (Multifokalität, lobuläres Carcinom) die MRT. Die vergleichende Bestimmung der Tumorgöße wurde in zahlreichen in-vivo Studien erarbeitet. Sowohl Sonographie als auch die Mammographie unterschätzen die histologisch gemessene Tumorgöße (Hieken et al., 2001). Dieser Unterschied war bei uns jedoch nicht signifikant. Die Korrelationskoeffizienten mit der Histologie liegen zwischen 0,45 und 0,84 für die Mammographie bzw. zwischen 0,63 und 0,89 für die Sonographie (Forouhi et al., 1994, Madjar, 2005, Yang et al., 1997). Mammographie und MRT werden nach den geltenden Leitlinien durch die Ultraschalluntersuchung ergänzt, jedoch nicht ersetzt (Krebsgesellschaft, 2008).

Die intraoperative Ultraschalluntersuchung wird seit ca. 1988 beschrieben (Schwartz et al., 1988). Zusätzlich wird die Präparateradiographie eingesetzt und beide Methoden alleine oder eventuell in Kombination zur Resektionsranddarstellung vor der histologischen Aufarbeitung eingesetzt (Silverstein et al., 2005).

## **4.3 Histologische Aufarbeitung und ihre Grenzen**

Das entnommene OP-Präparat muss anatomisch korrekt markiert, komplett ohne weitere chirurgische Manipulationen, in ausreichend Fixationsmedium zur pathologischen Aufarbeitung gelangen. Eventuell vorhandene Präparateradiogramme sollten ebenfalls mit eingeschickt werden. Bei einer Farbmarkierung der Ränder am fixierten Präparat darf nur die Außenseite markiert werden. Es muss auf eine ausreichende Trocknungszeit der Markierflüssigkeit geachtet werden, um keine falsch positiven Ränder zu erzeugen (Boecker & Decker, 2009, Decker et al., 1997, Fitzgibbons et al., 2000, Provenzano & Pinder, 2007, Silverstein et al., 1999, Silverstein et al., 2005).

Die Aufarbeitung sollte standardisiert entlang des Verlaufes der Milchgänge erfolgen. Die Tumorgöße ist mindestens in 2 Ebenen zu ermitteln. Bei Multifokalität zählt der größte Tumor als Maß für das Tumorstadium. Wichtig ist es, der „prognostischen Tumorgöße“ (tatsächlicher maximaler Durchmesser des invasiven Tumoranteils), die für das Überleben und das Metastasierungsrisiko relevant ist, die „overall tumor size“ gegenüberzustellen, da ein eventueller extensiver DCIS-Anteil Schwierigkeiten bereiten kann, einen adäquaten, tumorfreien Resektionsrand bei brusterhaltendem Therapieansatz zu erreichen.

Die Resektionsränder, die makroskopisch am nächsten zum Tumor liegen, können als Flachschnitte (sog. Schältechnik) eingebettet werden (Provenzano & Pinder, 2007). Damit ist allerdings nur die Aussage möglich, dass der RR tumorfrei oder tumorbefallen ist, ohne metrische Aussage zum eigentlichen Resektionsrandabstand. Bei senkrechter Entnahmen der Ränder aus den tumornächsten Abschnitten, ist eine metrische Bestimmung sowie eine Aussage zu einem DCIS-Anteil möglich. Ein eventueller „sampling error“ ist abhängig von der Zahl der Schnitte. Die Abstände zu den tumornächsten Rändern können histologisch unter Zuhilfenahme eines Millimetermaßes oder eines Messokulars ermittelt werden.

Die Vergleichbarkeit der intraoperativen Messungen am unfixierten und am formalinfixierten Präparat kann durch Gewebeschrumpfungen beeinflusst werden. Eine Untersuchung zu dieser Fragestellung (Krekel et al., 2012) zeigte, dass zwar keine wesentliche Differenz bezüglich des Resektionsgewichts beobachtet wurde, es ergaben sich jedoch signifikante Unterschiede im Vergleich des Gewebevolumens und der Höhe des resezierten Materials vor und nach der Fixation. Diese Unterschiede sind allerdings eher nicht auf eine Gewebeschrumpfung durch die Formalinfixation zurückzuführen, es gibt allerdings nur wenig Vergleichsdaten hierzu. Der Unterschied bei der Gewebehöhe am nativen und am fixierten Präparat wird in einer von Krekel et al. 2012 ebenfalls zitierten Arbeit auch als das Pfannkuchenphänomen bezeichnet (Graham et al., 2002), wobei die Messung des unfixierten Resektates intraoperativ im Vergleich zur Messung in der Pathologie bis zu 50% höher gemessen wird. Dieses Phänomen lässt sich vermeiden, wenn die Messung bei der Präparatesonographie möglichst mit nur geringer Kompression durchgeführt wird, und die Fixation - wie bei unserer Versuchsreihe am frei in der Formalinlösung flottierten, aufgespannten Präparat durchgeführt wird.

## 4.4 Möglichkeiten und Grenzen der Präparatesonographie

Mehr als 95% aller invasiven Mammacarcinome sowie alle palpablen Brustläsionen sind durch US zu visualisieren (Krekel et al., 2011). Bei dem Vergleich der Sonomorphologie mit der Histomorphologie erwiesen sich vor allem die invasiv ductalen Carcinome als echoarm im Vergleich mit dem umgebenden Fettgewebe mit unscharfer Randbegrenzung und inhomogener Binnenstruktur. Histologisch war hier im Tumorzentrum häufig eine Mischung aus Tumorgewebe, z.T. auch mit regressiven Veränderungen sowie eine stärkere tumorinduzierte Fibrosereaktion erkennbar, die man früher auch als szirrhöses Wachstum bezeichnet hat und diese auch als eigene Tumorentität angesehen hat. Diese alte Bezeichnung, das sog. „szirrhöse Carcinom“ wird jedoch heute nicht mehr verwendet. An der Invasionsfront zeigte sich ein infiltratives irreguläres Wachstum in die Umgebung, je nachdem mit desmoplastischer Reaktion oder auch eventuell mit begleitender Entzündungsreaktion, die dann sonographisch eher als echoreich dargestellt wird. Dieses histomorphologische Verhalten erklärt die auch in der Literatur beschriebenen sonographischen Phänomene (Madjar, 2005).

Etwa 2- 4% aller Carcinome können wie Fibroadenome aussehen (Madjar, 2005) (glatt konturiert, homogene Binnenstruktur), das trifft auch auf **IDC** zu, aber v. a. auf besondere Carcinomformen, wie z. B. das **muzinöse Carcinom**. Schleim kann echoarm oder auch echoäquivalent sein und ein solides Erscheinungsbild erzeugen. Die Abgrenzung zur Umgebung ist dadurch meist schwierig (Abb.23).

Für kleine nicht palpable Läsionen liegen nur wenige Daten vor. Unsere Ergebnisse zeigten für die sonographische Messung der Größe invasiver Tumoren im Vergleich zur histologischen Messung mit 0,88 eine sehr gute Korrelation, die statistisch nicht signifikant war. Die hohen Korrelationskoeffizienten der Sonographie der älteren Studien (Forouhi et al., 1994, Madjar, 2005, Yang et al., 1997) erklären sich entweder durch kleine Fallzahlen oder durch die vor der Screening Ära noch großen und auch mit 5-7,5 MHz gut messbaren Tumoren. Das Problem der Unterschätzung zeigte sich auch in einzelnen Präparatesonographien (Nishimura et al., 1988).

Die Verlagerung des Tumors bei Durchtrennung der Cooperschen Ligamente wird durch intraoperativen US erkannt (Marx et al., 2009). In der Hand des Erfahrenen lassen sich die durch präoperative Stanzbiopsie entstandene intra- und peritumorale Hämatome als Artefakte

deuten, die nicht in die Resektionsrandbestimmung und Tumorgrößenbestimmung einfließen. Zur sonographischen Tumorlokalisierung haben sich diese Artefakte bei uns häufig als hilfreich erwiesen. Auch sehr kleine Tumoren unter 4 mm Durchmesser sind ohne Drahtmarkierung noch zu detektieren (Abb.21).

Durch den hochauflösenden US sind Resektionsgrenzenbestimmungen im 1-5mm Bereich reproduzierbar möglich. Durch die gezielte Entnahme von Nachresektaten in Richtung der zu knappen RR sind geringere Resektionsvolumina und damit ein besseres kosmetisches Ergebnis möglich. Die eventuell nachteilige verlängerte OP-Zeit durch die HRUS kann minimiert werden, wenn die Ultraschalleinheit direkt im OP zur Verfügung steht. Der Zeitbedarf für eine Schnellschnittuntersuchung zur Bestimmung der RR liegt ohne den Transportweg bei mindestens 10- 20 Minuten pro RR bei Ankunft in der Pathologie. Wir konnten zeigen, dass die Zahl der Zweitoperationen gesenkt werden konnte. Das hat sich mittlerweile auch in der Folgestudie bestätigt (Abb.39).

#### 4.4.1 Biologische Einflussfaktoren

Die sonographische Erscheinungsform ist abhängig von der Tumorentität und von der Wachstumscharakteristik. Als Malignomkriterien eines typischen Mammacarcinomes gelten eine irreguläre Form, eine vertikale Achse, ein unscharfer Rand mit echoreichem Randsaum sowie meist eine abgeschwächte Schallfortleitung. Über 90 % der Carcinome sind echoarm. Diffus wachsende Tumore wie z. B. das diffus infiltrierende **ILC** können echoreicher erscheinen. Ihre Ausläufer liegen oft unterhalb der sonographischen Auflösung und sind daher oft nur schwer zu detektieren. Das gleiche Phänomen zeigen Sonderformen des **DCIS** (Komedotyp). Da nur die Gänge und diese in unterschiedlichem Maß betroffen sind, imponiert hier ein echoreicher, inhomogener sonographischer Befund. Das medulläre Carcinom weist oft einen glatt begrenzten Herd auf, aber häufig mit unregelmäßiger Kontur.

Im Vergleich unseres Kollektivs mit den Ergebnissen der Literatur, zeigt sich, dass sich unsere Ergebnisse beim lobulären Carcinom mit den Ergebnissen in der Literatur decken, da es auch anderen Gruppen nicht gelang, eine komplette lokale Exzision zu erreichen (Buman & Clark, 2005, Marx et al., 2009).

In Anbetracht der nur geringen Fallzahl der ILC (n=4) bestätigte sich zwar die Tendenz, dass ILC häufiger echoreich/echoäquivalent waren, da nur ein Teil der Tumoren eine desmoplastische Stromareaktion induziert (die dann auch nodulär imponieren), während andere sich diffus im präexistenten Stroma ausbreiten und damit in den bildgebenden Verfahren nicht oder nur schwer detektierbar sind (Tavassoli, 2009).

In einem Vergleich der Sonomorphologie von IDC und ILD in der Literatur zeigte sich – wie auch in unserem Patientengut - ein signifikant höherer Prozentsatz an gestuften Übergängen in die Umgebung (Pritt et al., 2004, Watermann et al., 2005a, Watermann et al., 2005b).

Bei einem der Tumoren mit echoarmem Randsaum und inhomogenem, gestuftem Übergang in die Umgebung waren hier histologisch dissolute gänsemarschartige Tumorausläufer bei einem lobulären Mammacarcinom nachweisbar. Zieht man diesen sonographisch inhomogenen Übergangsbereich in die Resektionsrandbestimmung mit ein ergibt sich eine Tumorausdehnung von 24 mm, die zumindest näherungsweise zu der histologisch ermittelten Größe von 28 mm passt. Die sonographische Unterschätzung der Tumorgöße dürfte mit der geringeren bis fehlenden desmoplastischen Umgebungsreaktion des ILC zusammenhängen, die im Allgemeinen die bessere Sichtbarkeit der IDC's bewirkt. Die sonographische Resektionsrandbestimmung ist bei ILC's eher ungeeignet bzw. man sollte primär einen größeren Sicherheitsabstand zum RR einplanen.

Die Rate, der bei uns aufgefallenen begleitenden DCIS, intratumoral oder peritumoral bzw. eine extensive DCIS Komponente, liegt gleich bzw. höher als die Daten der Literatur (Krekel et al), die ca. 35% minor und ca. 10% major DCIS Assoziation gezeigt haben, während bei uns bezogen auf die Gesamtzahl der ursprünglich untersuchten 53 Carcinome sich eine minor Assoziation von 33%, bzw. major Assoziation von 24% gezeigt hat Dieses doch deutlich höhere Ergebnis bei den Fällen mit ausgedehnter intraductaler Komponente dürfte mit der sehr aufwendigen Aufarbeitung der OP-Präparate zusammenhängen, die im Rahmen dieser Studie auch für das Routineaufarbeitungsprogramm etabliert wurde.

#### 4.4.2 Iatrogene Einflussfaktoren: Sekundäre Veränderungen nach Biopsie

Die sonomorphologischen und histologischen Veränderungen nach vorausgegangener diagnostischer Nadelbiopsie hatten wir zunächst unterschätzt:

Grundsätzlich wurden alle Fälle vor der endgültigen operativen Therapie stanziobiopsisch gesichert und zwar durch eine core needle biopsy. Üblicherweise wird die operative Therapie innerhalb von 10-15 Wochentagen nach pathologischer Diagnosestellung durchgeführt (European guidelines 2005).

Die Gewebeveränderungen reichen je nach Zeitdauer zwischen der vorausgegangenen Intervention von Einblutungen bis zur Narbenbildung und verlaufen wie die übliche Wundheilung in zum Teil überlappenden Phasen (Tanamai et al., 2009) mit Ausbildung eines Gewebedefekts, Gefäßdisruptur, Blutung und Hämostase innerhalb von wenigen Minuten nach der Biopsie. Daran schließt sich innerhalb von ca. 3 Tagen die inflammatorische Phase an mit Vasodilatation, Blutaustritt ins umgebende Gewebe mit Ausbildung eines Hämatoms, Fettgewebnekrosen (Tardivon et al., 2002) und einer Makrophagenreaktion. Diese sezernieren Wachstumsfaktoren, die eine Fibroblastenproliferation und eine Angiogenese induzieren. Die Proliferationsphase zwischen dem 3. und 12. Tag nach Intervention führt zur Ausbildung eines Granulationsgewebes, das sich aus Makrophagen (Sideromakrophagen, Schaumzellen), Fibroblasten und neu gebildeten Gefäßen zusammensetzt. Durch die Wachstumsfaktoren, die die Makrophagen weiterhin freisetzen, kommt es über einen Zeitraum von bis zu mehreren Monaten durch ein Kollagenremodelling zur endgültigen Wundheilung mit Narbenbildung.

In der konventionellen Sonographie in vivo stellen sich die einzelnen Stadien der Blutung und Wundheilung folgendermaßen dar (Madjar, 2005):

**Hämatom:** Form oval, Rand unscharf, Begrenzung abrupt, Echogenität echoarm, Schallfortleitung verstärkt, Komprimierbarkeit gering

**Frische Narbe:** irregulär mit unscharfen Rand und abrupter Begrenzung. Echogenität: echoarm, Schallfortleitung abgeschwächt (ohne Kompression), Komprimierbarkeit gering bis gut. Diese Veränderungen sind sonographisch nur schwer von einer möglichen Tumorfiltration zu trennen. In der Literatur wurde dieses Phänomen bereits beschrieben und als Hilfe

zur sonographisch gestützten intraoperativen Lokalisation genutzt. In der hochauflösenden Sonographie sind ein Teil der Veränderungen, insbesondere kleiner Läsionen und beginnend organisierter Liponekrosen, besonders deutlich zu erkennen, jedoch oft von einer Tumorfiltration nicht zu differenzieren (vgl. Abb. 21 mit Liponekrose). Die Tumorgöße wird dadurch überschätzt und der tumorfreie Rand ggf. unterschätzt. Dies erklärt die z. T. eigentlich nicht notwendigen intraoperativen Nachresektionen. Da sich durch die Nachresektion die OP-Zeit nur 5-10 Minuten verlängerte, und in der Gesamtbilanz bei fehlender Nachresektion mindestens 31 Patienten (62%) ein zweites Mal hätten operiert werden müssen, kann diese noch hohe Rate unnötiger intraoperativer Nachresektionen in insgesamt 6 Fällen (12%) akzeptiert werden.

## **4.5 Einfluss der Präparatesonographie auf Operationstechnik und Management**

Der erste Einsatz einer sonographisch gestützten OP (IOUS) war erst nach Entwicklung des hochfrequenten B-Mode Ultraschall's in den späten 1970-er Jahren möglich und wurde zunächst u. a. bei neurochirurgischen und gefäßchirurgischen Operationen eingesetzt (Moore et al., 2001), während in der Mammachirurgie US zunächst nur zur Bestimmung von Mammaläsionen und zur Nadelführung bei Biopsien eingesetzt wurde. Eine der ersten Beschreibungen des intraoperativen Ultraschalls nicht nur zur Lokalisation einer vorher drahtmarkierten Läsion, sondern auch die sonographische Untersuchung des OP-Präparates noch im OP-Saal, stammt aus dem Jahr 1994 (Fornage et al., 1994), zum Teil ergänzt durch eine Präparate-radiographie und ggf. auch die sonographische Untersuchung des OP-Bettes, falls die Läsion im entfernten Präparat nicht nachweisbar war. Harlow (Harlow et al., 1999) beschrieb die Anwendung des IOUS nicht nur zur Lokalisation nicht palpabler Läsionen, sondern auch zur Erzielung tumorfreier Resektionsränder und zwar mit einer Erfolgsrate von 97%. In einer weiteren Arbeit wurde die Methode der ultraschallgesteuerten Tumorlokalisierung mit der üblichen Drahtmarkierung zur Tumorlokalisierung verglichen (Rahusen et al., 2002), dabei zeigte sich eine Erfolgsrate von 89% bei der US-Methode zu 55% bei der Drahtmarkierung bezogen auf die tatsächliche Tumorentfernung. Auch hier wie in späteren Arbeiten war das Resektionsvolumen geringer als bei den drahtmarkierten Präparaten. Moore beschreibt in Ihrer Studie in etwa die gleiche Vorgehensweise wie in unserem Kollektiv, nämlich die Verwendung einer mir sterilem Überzug versehenen Ultraschallsonde, Verwendung von sterilem Ultraschallgel vor der Hautinzision zur Lokalisation der Läsion und die Entfernung des tumortragenden Gewebsabschnitts von der Haut bis zu Pectoralisfaszie bzw. der

Pectoralmuskulatur mit einem Sicherheitssaum von 1 cm zum übrigen angrenzenden Mammagewebe. Das entnommene Gewebe wurde durch den Operateur zur anatomischen Orientierung fadenmarkiert, danach wurde ebenfalls eine unmittelbar anschließende ex vivo-Ultraschalluntersuchung durchgeführt. Wenn die Resektionsränder weniger als 1 cm in sano erschienen, wurde in dieser Lokalisation eine Nachresektion durchgeführt und ebenfalls entsprechend markiert.

Tan et al. haben bei 25 Patientinnen prospektiv die Verwendung des intraoperativen Ultraschall (IOUS) am Tumorresektat zur Bestimmung des Resektionsrandes (RR) eingesetzt, eventuell ergänzt durch eine Präparateradiographie, und mit den histologischen Ergebnissen verglichen (Tan et al., 2006). Bei ihrer Arbeit wurde der tatsächliche RR-Abstand in 58,9% der Fälle durch IOUS und in 66,7% der Fälle im Präparatradiogramm überschätzt. Dabei zeigte sich, dass bei dem Versuch Mindestabstände von 10, 15, 20 mm durch IOUS alleine, Präparateradiographie alleine oder durch eine Kombination von beiden zu erreichen, tatsächlich histologisch tumorfreie RR bei 2, 5, 10 mm erzielt werden konnten. D. h., wenn der IOUS gemessene Abstand dem 2-fachen des erzielten histologischen Abstandes entsprach, wurde in > 90% der Fälle das gewünschte Ergebnis erzielt. Bei dieser Arbeit fand sich in 76% der Fälle ein DCIS neben dem invasiv ductalen Carcinom, insgesamt betrug der Anteil IDC versus ILC 23 zu 2. Bei der initialen Operation wurde in 10% der Fälle ein unzureichender RR gefunden.

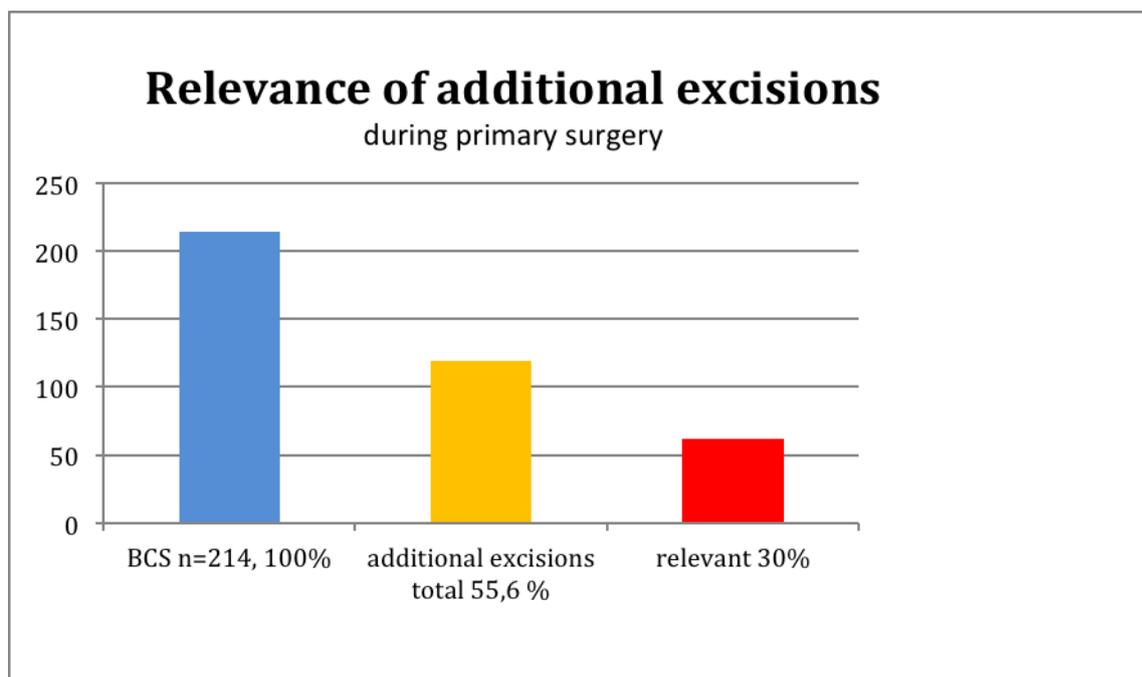
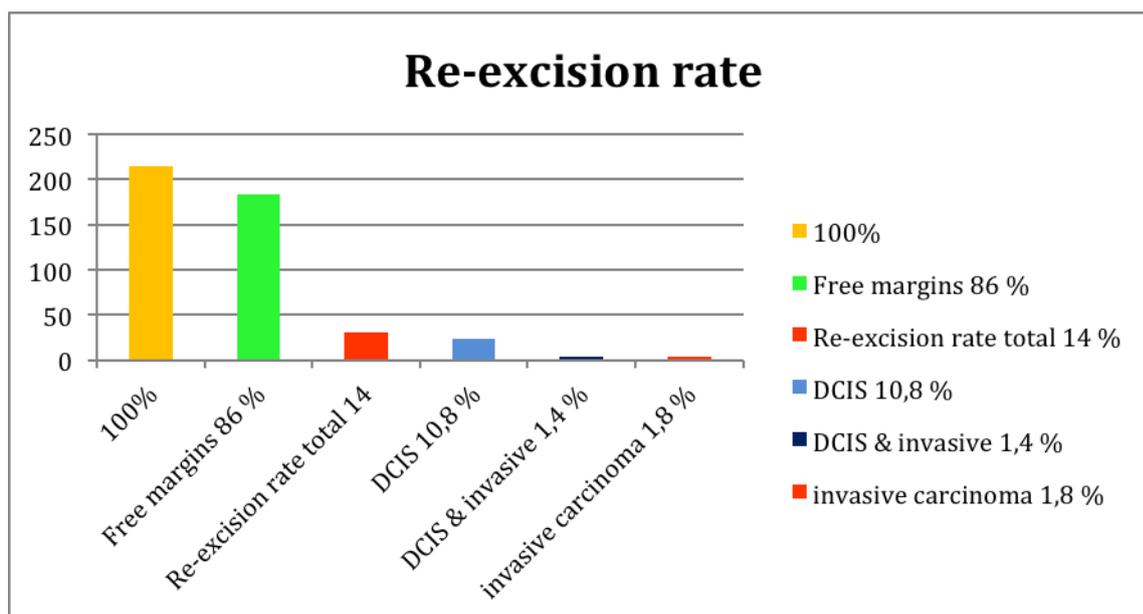
Andere Arbeiten wiesen eine Rate von 3,7% (Moore et al., 2001) bzw. 8 % (Smith et al., 2000) positiver RR auf, wobei hier mit IOUS ein tumorfreier Rand von 10 mm angestrebt wurde und als positiver Rand der histologische Tumornachweis am RR definiert wurde.

Im Bereich invasiv ductaler Mammapcarinome finden sich in ca. 30% der Fälle assoziierte DCIS (Tavassoli & Eusebi, 2009). Andere Quellen finden z. T. in der Hälfte der Fälle ein begleitendes DCIS, das teilweise nicht präoperativ bekannt war (Krekel et al., 2011). Dies führte allerdings nur in 7,5% der Fälle zu DCIS Formationen am Resektionsrand, während das invasive Carcinom vollständig entfernt war. Wenn die intraductale Komponente mehr als 25% des invasiven Carcinoms umfasst, spricht man von einer extensiven intraductalen Komponente und es ist davon auszugehen, dass sich der in situ-Anteil weit über den invasiven Anteil hinaus ausbreitet, was zu einer Lokalrezidivrate von bis zu 25% führen kann. Eine der neueren Arbeiten (Olsha et al., 2011) zeigte eine ähnliche Verteilung der Tumordiagnosen wie in unserem Patientengut, mit 38 IDC, 5 ILC, 1 tumorförmiges DCIS und 4 Carcinome mit

muzinösem, medullärem, tubulärem und ductulo-lobulärem Wachstumsmuster. Die mediane Tumorgröße betrug hier 1,9 cm, 11 der Carcinome waren multifokal (24%) und 21 wiesen einen DCIS Anteil auf (49%). Bei 31% der Patientinnen wurde eine intraoperative Reexcision bei positiven RR's durchgeführt, bei weiteren 7% musste eine Zweit-OP wegen positiver Resektionsränder erfolgen, darunter waren Patientinnen mit lobulärem Mammacarcinom, die im Nachresektat der Erst-OP noch Tumor aufwiesen.

Unsere Intention bei dieser Arbeit war, HRUS-gestützt einen primären tumorfreien Resektionsrand von 5 mm zu erreichen. Falls das mit der primären Resektion nicht gelang, wurden in der gleichen OP-Sitzung eine oder mehrere Nachresektionen in Richtung der zu knappen RR durchgeführt. Bei den ausgewerteten Fällen war das Carcinom in 14 Fällen (28%) primär vollständig entfernt, in 36 Fällen (72%) fanden sich bei der histologischen Aufarbeitung noch invasive Carcinomanteile bzw. DCIS am RR, die allerdings im Rahmen der mit eingesandten Nachresektate ausreichend weit in sano entfernt wurden. Lediglich in 3 Fällen (6%) mussten Zweit-Operationen durchgeführt werden, bei denen nur in einem Fall eine Tumorfreiheit erreicht wurde, in einem anderen Fall fanden sich noch DCIS Anteile am cranialen und dorsalen Rand: Hier wurde auf eine dritte Operation verzichtet, da aufgrund der anatomischen Gegebenheiten klinisch von einer Komplettentfernung ausgegangen wurde. Der dritte Fall konnte nur mit einer Ablatio behandelt werden, hier wurden dann noch weitere invasive und DCIS Formationen gefunden. Bei 6 Fällen (12%) erwiesen sich die in gleicher Sitzung durchgeführten Nachresektate als unnötig. Legt man die derzeit laut S3-LL empfohlenen RR-Abstände (1 mm für das invasive und 5 mm für das DCIS) zugrunde, waren in primär 42 Fällen (84%) das invasive Carcinom ausreichend in sano reseziert und in 8 (16%) nicht. Die Sensitivität der HRUS gestützten Methode war mit 94% sehr hoch und ersparte in 36 Fällen Zweitoperationen. Dem gegenüber steht eine geringere Spezifität von 62,5%, die bei einer bei einer OP-Zeitverlängerung von ca. 5 – 10 Minuten allerdings zu tolerieren ist.

In der aufgrund dieser Arbeit initiierten ersten prospektiven Studie mit 214 Fällen, die auf dem Breast Cancer Congress (BCC) in Gallen 2011 vorgestellt wurde (Huschmand Nia, Dohmen et al. 2011) war dagegen eine Nachresektion in 14% der Fälle notwendig. Dies lag in 1,8% der Fälle an einem IDC mit ungenügendem RR-Abstand. Problem blieben die reinen DCIS bzw. invasive Carcinome mit assoziiertem DCIS.



**Abb. 39: Ergebnisse der ersten Folgestudie (Huschmand Nia et al. 2011)**

- a. Verteilung der Nachresektion als 2. Operation nach Erhalt der Histologie
- b. Verteilung der nötigen und unnötigen intraoperativen Resektionen (n = 214)

In der Literatur werden bei der BET in nordamerikanischen Quellen (Unzeitig et al. 2012, McCahill et al. 2012) Reexzisionsraten von 23 – 50% berichtet. Aufgeschlüsselt nach unterschiedlichen Entitäten liegen die Zweit-OP Raten in England bei Patienten mit invasiven Carcinomen bei 20% und bei in situ Carcinomen bei 29%. Vergleichbare Zahlen liegen in

Deutschland bei 10% bei Patienten mit invasiven und bei 29% mit in situ Carcinomen (Jeevan et al. 2012). Die Schwankungsbreite der Ergebnisse ist unter anderem durch die unterschiedlichen Auffassungen, welcher Resektionsrandabstand als ausreichend oder als zu knapp betrachtet wird, zu erklären. Durch Exzision von weiteren Gewebescheiben entlang der Entnahmenlinie einer Lumpektomie (sog. Cavity margins) konnte in einer Untersuchung die Reexzisionsrate von 46,8% auf 23,9% gesenkt werden (Unzeitig et al. 2012). Eine holländische Arbeitsgruppe, die sich unter dem Ansatz eines gewebesparenden Op-Verfahrens ebenfalls mit IOUS beschäftigt hat (Krekkel et al. 2013) hat im Rahmen der Multicenter Vergleichsstudie COBALT bei tastbaren Mammacarcinomen Vergleiche einer palpationsgestützten und IOUS gestützten Op-Methode durchgeführt. Dabei zeigte sich, daß bei dem IOUS Verfahren geringere Resektionsvolumina und bessere Resektionsrandergebnisse erzielt wurden als durch das weitgehend noch übliche palpationsgestützte Verfahren. Bei der Auswertung fanden sich in 3% der Ultraschall gestützten Resektionen noch Carcinomanteile am RR, in der anderen Gruppe dagegen in 17%, obwohl diese Fälle auch noch größere Resektionsvolumina aufwiesen.

Das Ergebnis sowohl der vorliegenden Arbeit, als auch der ersten prospektiven Folgestudie unseres interdisziplinären Teams, ergab Zweit-Op-Raten von 6% bzw. 14% (Huschmand et al., 2011). Diese Reexzisionen erfolgten allerdings überwiegend im Rahmen von nicht in sano resezierten DCIS-Anteilen und jeweils nur in 2% der Fälle wegen eines invasiven Carcinoms am Resektionsrand. Ziel war primär einen tumorfreien RR von 5 mm zu erreichen, auch mit dem Ansatz der Etablierung eines gewebesparenden Op-Verfahrens. Dadurch sollte auch ein gutes kosmetisches Ergebnis der BET erreicht werden.

## 4.6 Ausblick und Zukunftsentwicklungen

### 4.6.1 Andere Methoden

Als weitere Methoden zur Sicherstellung des tumorfreien Randes werden die ROLL-Technik sowie die MarginProbe® (Dune Medical Devices, Caesarea, Israel) diskutiert:

**ROLL** ist die Abkürzung von „radio guided occult lesion localisation“. Bei dieser Technik werden radioaktive Pharmaka präoperativ in den Tumor injiziert und eine Gammasonde dient als Leitschiene für die chirurgische Resektion (Krekel et al., 2011).

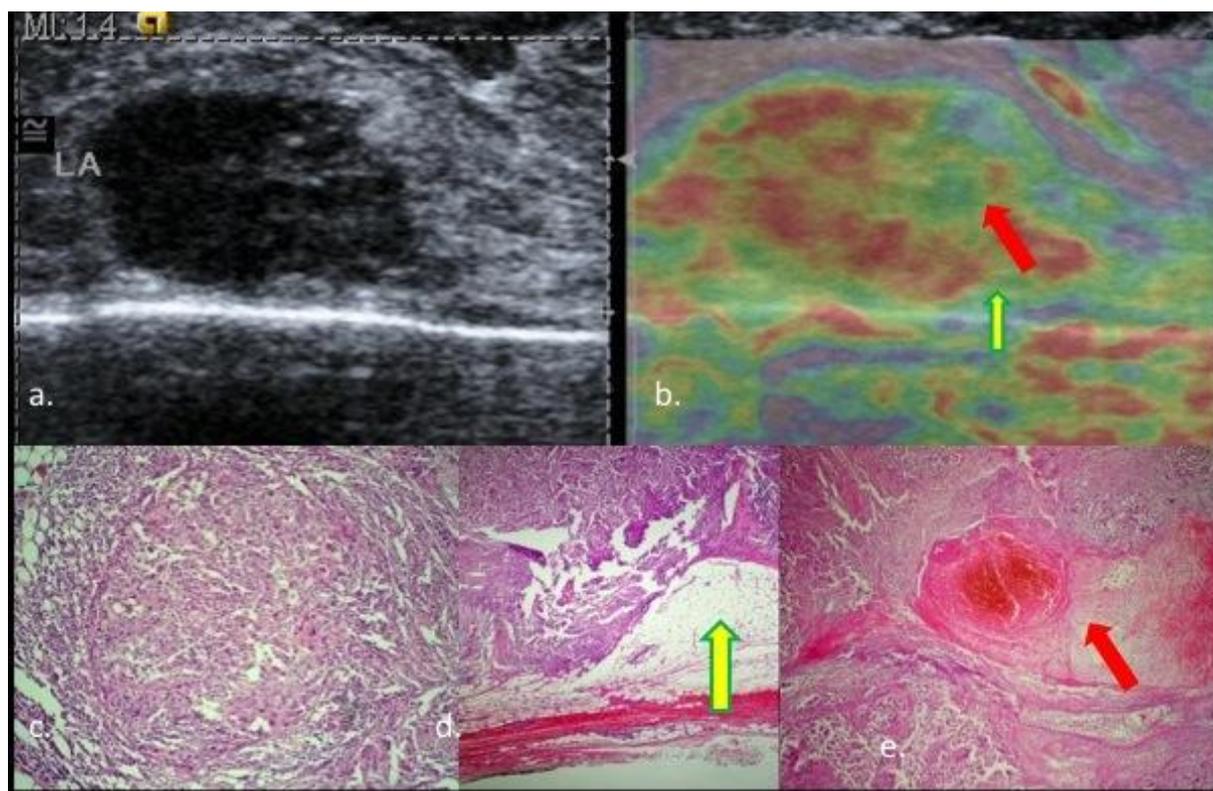
Die **MarginProbe®** misst mittels Radiofrequenzspektroskopie die unterschiedlichen dielektrischen Eigenschaften normaler und maligner Brustzellen und soll so auf das Vorliegen maligner Zellen am Resektionsrand hinweisen. Auch der Nachweis von DCIS am Resektionsrand soll möglich sein (Thill et al., 2011). Die Wertigkeit wird jedoch noch kontrovers diskutiert (Rageth & Varga, 2012). Das Detektionssystem beinhaltet ein einmal benutzbares Handstück, was den Einsatz verteuern könnte. Es gibt bisher nur einzelne Studien, darunter solche die in den USA zur Empfehlung der Zulassung durch den FDA-Beratungsausschuss führen sollen. Zur Zeit ist das Gerät nur für den experimentellen Gebrauch zugelassen. Der Preis für eine Einmalsonde liegt über 1500 €.

### 4.6.2 Zukunftsaussichten der Sonographie

Neue Schallkopfmaterialien sowie Ansätze zur dynamischen Fokussierung, zur Speckle Reduktion, räumlich und frequenzbasierte Compounding Techniken, sowie Verfahren zur iterativen Anpassung der Schallgeschwindigkeit an den Fettgehalt, haben bereits zu einer deutlichen Verbesserung der geometrischen und der Kontrastauflösung der B-Bild Sonographie geführt. Weitere erfolgversprechende Ansätze sind Versuche zur direkten Abschätzung der frequenzabhängigen Schwächung sowie des Rückstreuungssignals (Backscatter) direkt aus den Radiofrequenzdaten, die sich ebenfalls in Präparatesonographien bewährt haben (Nam et al., 2011). Erste Versuche mit Filtertechniken und Anpassung des Hintergrundes (MicroPure®-Technik von Toshiba), zeigten die realistische Darstellung von Mikrokalzifikationen in Präparaten (Fischer et al., 2012).

Weitere Entwicklungen sind z. B. der 3D-Ultraschall, der in verbesserter Form ebenfalls zur Identifikation des tumorfreien Randes potentiell geeignet ist (Ohngemach 2009, Watermann et al. 2005). Die Farbdopplermethoden sind zwar für in-vivo Diagnostik zur Differentialdiagnostik und Planung relevant, sie sind jedoch in der Präparatesonographie nicht hilfreich.

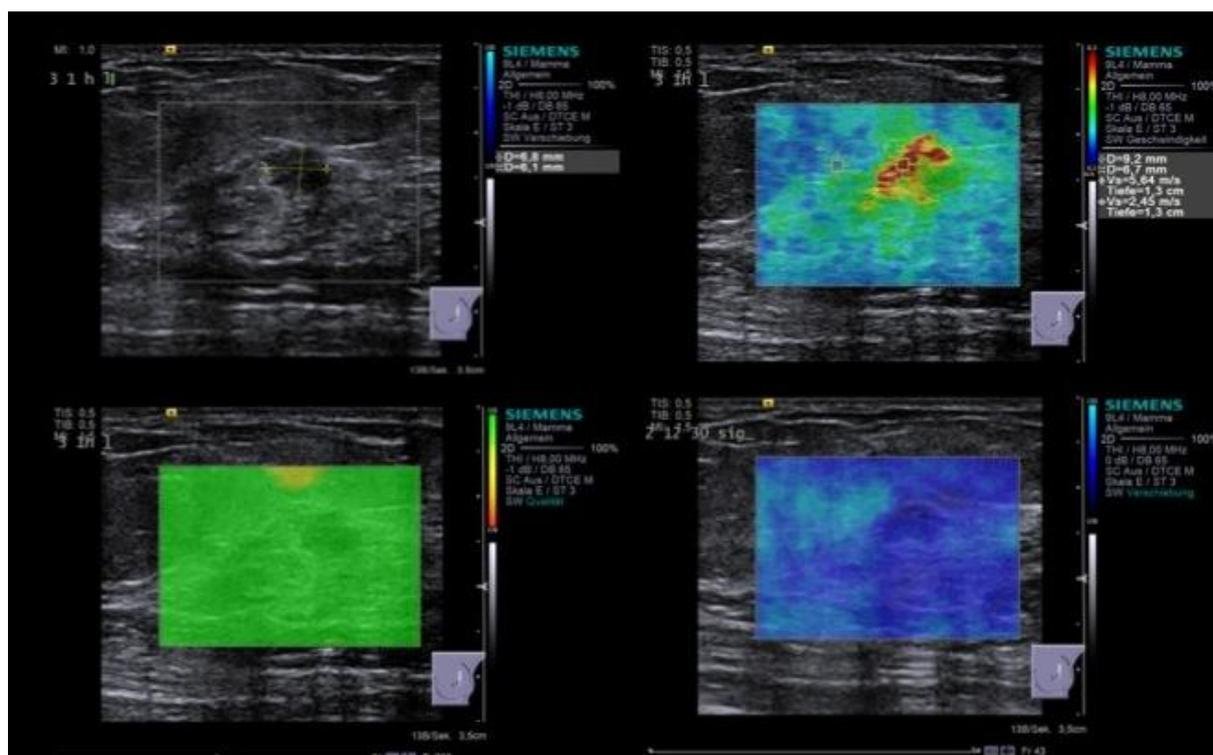
Weiter hilfreich sind Elastographiebilder, die entweder durch Autokorrelation mehrerer Ultraschallbilder vor und unter Kompression errechnet werden („Strain Imaging“) oder durch Erzeugung einer Scherwelle durch einen hochenergetischen Impuls berechnet werden („Shear wave technique“). Die Anwendung der Kompressionstechnik ist durch zahlreiche Studien in-vivo belegt. Insbesondere Versuche der Quantifikation durch Vergleichsquotienten mit umliegenden Geweben („Strain ratio“) helfen benigne von malignen Raumforderungen zu differenzieren (Farrokh et al., 2011, Wojcinski et al., 2010). Erste eigene Versuche mit hochauflösenden Sonden an Präparaten (Abb.40) zeigten, dass sich eine gute Korrelation mit der Histologie ergab (Kubale R und Dohmen B 2009).



**Abb. 40: Korrelation B-Bild und Elastogramm mit Histologie (IDC mit Biopsiestelle)**

- a. B-Bild mit vorwiegend echoarmem Tumor sowie inhomogenen, dichteren Bezirken.
- b. Elastographie mit steiferen (dunkelrot) und weicheren Arealen in hellerer Kodierung (roter Pfeil)
- c. In der Histologie solide Tumorformationen mit dichten lymphozytären Infiltraten.
- d. Faszie am basalen Resektionsrand mit Tuschemarkierung. Daneben bogige Einziehung durch Fettgewebszwickel (grüner Pfeil)
- e. Blutung und Gewebsdefekt nach Stanzbiopsie als Korrelat für das weichere Areal im Tumor-Elastogramm.

Die Elastographie auf Basis der Scherwellentechnik ermöglicht es, direkt, die Verformbarkeit von Gewebe zu quantifizieren. Die Ergebnisse werden in einer ROI farblich kodiert dem B-Bild zugemischt. Die Resultate werden entweder in kPa (Aixplorer, SuperSonic Imaging, Aix-en-Provence) oder – wie in unserem Gerät (Siemens S3000) als Scherwellengeschwindigkeit in m/sec dargestellt. Beide Geräte ermöglichen - schneller als mit der Kompressions-technik - in-vivo, Tumoren auf Grund ihrer erhöhten Steifheit zu erfassen (Bercoff et al., 2003). Erste Multicenter-Studien zeigten den klinischen Nutzen, durch die Möglichkeit, BIRADS 3 Tumore auf Grund ihrer Steifheit in die Kategorien BIRADS 2 und BIRADS 4 zuzuordnen (Cosgrove et al., 2012). Eigene Versuche zeigten, dass es möglich ist auch kleine Tumoren und DCIS zu erfassen (Abb.41). Für die Analyse von Präparaten ist die Auflösung zur Zeit jedoch noch zu gering.



**Abb. 41: Scherwellendarstellung eines 3x4mm großen DCIS**

- B-Bild mit kleinem echoarmen Herd (DD: Tumor, mastopatisches Knötchen)
- SVI-Map: Darstellung mit steifen Anteilen im Tumor (rot dargestellt)
- Quality-Map: Ausreichendes Signal-Rausch Verhältnis (grün)
- Displacement Map: Darstellung der Verschieblichkeit

## 4.7 Fazit

Nach Optimierung der Geräteparameterkombinationen wie Untersuchungsfrequenz, THI, Ausmaß der räumlichen Mittelung und verschiedenen Verfahren zur Speckle-Unterdrückung wurde es möglich die Zusammensetzung der Tumoren und die Abgrenzung zur Umgebung mit einer Auflösung im Millimeterbereich zu erfassen und artefizielle (postbiopsische) Veränderungen in der Tumorumgebung vom eigentlichen Tumorgewebe abzugrenzen.

Unsere klinischen Ergebnisse zeigten eine hohe Korrelation zwischen der histologischen und sonographisch gemessenen Tumorgöße. Es ist durch die HRUS möglich trotz der oben diskutierten Limitationen, valide Informationen zu den Resektionsrändern (RR) zu erhalten und die Rate der Zweioperationen nach BET zu reduzieren. Die RR nach ventral und dorsal, die aufgrund eines evtl. Kompressionseffektes ungenau werden können, sind bei operativer Entfernung des tumortragenden Gewebsanteils von der Haut bis zur Pectoralisfaszie unkritisch, da hier ohnehin keine weitere Nachresektion möglich wäre.

### **Vorteile der HRUS- und T-TRAX gestützten Resektionsrand-Beurteilung:**

1. Vermeidung intraoperativer Schnellschnittuntersuchungen zur RR-Beurteilung und damit Verringerung der OP-Dauer (ca. 5-10 min für die US-Untersuchung aller RR versus ca. 20 min für einen repräsentativen RR im Schnellschnitt, ohne Einbezug des Transportwegs zur pathologischen Untersuchung).
2. Das Verfahren ist überall einsetzbar
3. Gewebesparendes Verfahren, da nur in Richtung der zu knappen RR weiteres Gewebe als Nachresektat entnommen wird
4. Bessere Beurteilbarkeit des Resektionsrandes bei der endgültigen histologischen Untersuchung, da das OP-Präparat ohne weitere Manipulation, wie z. B. zur Gewebeentnahme zum Schnellschnitt fixiert und dann aufgearbeitet wird

### **Vorraussetzungen für den sinnvollen Einsatz der HRUS:**

1. Um eine möglichst geringe Fehlerrate bei der Resektionsrandbestimmung durch HRUS zu erzielen, ist die präoperative Kenntnis des histologischen Tumortyps unabdingbar und vor allem die Kenntnis, ob und evtl. in welchem Umfang DCIS-Anteile vorhanden sind, da sowohl in den oben aufgeführten Arbeiten, als auch in unserem

Untersuchungskollektiv hier die Hauptursache für die unzureichende Tumorentfernung und damit eine erhöhte Re-OP-Rate liegt.

2. Sofern eine verzerrungsfreie Messung – wie an unserem T-Trax System - möglich ist, sollte **sonographisch** bei duktalem Carcinomen ein Rand von 5 mm gefordert werden. Ausnahmen sind die Tumorabstände zur Haut und nach dorsal zur Faszie/Pektoralmuskulatur – sofern sie sonographisch/histologisch verifizierbar sind. Bei invasiv-lobulären Carcinomen sollte in Anbetracht der sonographisch nicht erfassbaren möglichen Ausläufer ein Rand von 10 mm eingehalten werden.

Das Design der vorliegenden Arbeit wurde noch unter den alten S3- Leitlinien der 1. Aktualisierung von 2008 entworfen, bei denen Tumorabstände von 1 mm für das invasive und 5 mm für das in situ Carcinom empfohlen wurden. Nach den neuen Leitlinien von 2012 (Leitlinienprogramm Onkologie S3-Leitlinie Brustkrebs Juli 2012) werden jetzt Resektionsrandabstände von 1 mm für invasive Carcinome und die in situ Carcinome als ausreichend erachtet.

## 5. Literaturverzeichnis

1. Anderson WF, Chu KC, Chang S and Sherman ME (2004). Comparison of age-specific incidence rate patterns for different histopathologic types of breast carcinoma. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* **13**: 1128-35.
2. Azu M, Abrahamse P, Katz SJ, Jagsi R and Morrow M (2010). What is an adequate margin for breast-conserving surgery? Surgeon attitudes and correlates. *Annals of surgical oncology* **17**: 558-63.
3. Azzopardi JG and Laurini RN (1974). Elastosis in breast cancer. *Cancer* **33**: 174-83.
4. Bakhshandeh M, Tutuncuoglu S and Fischer G (2007). Use of imprint cytology for assessment of surgical margins in lumpectomy specimens of breast cancer patients. *Diagnostic Cytopathology*: 656-659.
5. Bamber JC, De Gonzalez L, Cosgrove DO, Simmons P, Davey J and McKinna JA (1988). Quantitative evaluation of real-time ultrasound features of the breast. *Ultrasound in medicine & biology* **14 Suppl 1**: 81-7.
6. Barthelmes L, Al Awa A and Crawford DJ (2003). Effect of cavity margin shavings to ensure completeness of excision on local recurrence rates following breast conserving surgery. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* **29**: 644-8.
7. Bercoff J, Chaffai S, Tanter M, Sandrin L, Catheline S, Fink M, Gennisson JL and Meunier M (2003). In vivo breast tumor detection using transient elastography. *Ultrasound in medicine & biology* **29**: 1387-96.
8. Berg W and Birdwell R (2006). Diagnostic imaging. Breast Amirsys Inc. Utah
9. Boecker W and Decker T (2009). *Mammaphathologie: Update 2009*, Internationale Akademie für Pathologie: Bonn.
10. Buman SJ and Clark DA (2005). Breast intraoperative ultrasound: prospective study in 112 patients with impalpable lesions. *ANZ journal of surgery* **75**: 124-7.
11. Cosgrove DO, Berg WA, Dore CJ, Skyba DM, Henry JP, Gay J, Cohen-Bacrie C and Group BES (2012). Shear wave elastography for breast masses is highly reproducible. *European Radiology* **22**: 1023-32.
12. Decker T, Ruhnke M and Schneider W (1997). Standardisierte pathologische Untersuchung von Mamma-Exzisionspräparaten. *Der Pathologe* **18**: 53-59.
13. Dempsey PJ (2004). The history of breast ultrasound. *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine* **23**: 887-94.
14. Dener C, Inan A, Sen M and Demirci S (2009). Intraoperative frozen section for margin assessment in breast conserving surgery. *Scandinavian journal of surgery: official organ for the Finnish Surgical Society and the Scandinavian Surgical Society* **98**: 34-40.

15. DiBiase SJ, Komarnicky LT, Schwartz GF, Xie Y and Mansfield CM (1998). The number of positive margins influences the outcome of women treated with breast preservation for early stage breast carcinoma. *Cancer* **82**: 2212-20.
16. Farrokh A, Wojcinski S and Degenhardt F (2011). [Diagnostic value of strain ratio measurement in the differentiation of malignant and benign breast lesions]. *Ultraschall in der Medizin* **32**: 400-5.
17. Faverly DR, Burgers L, Bult P and Holland R (1994). Three dimensional imaging of mammary ductal carcinoma in situ: clinical implications. *Seminars in diagnostic pathology* **11**: 193-8.
18. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, Jeong J-H and Wolmark N (2002). Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *The New England journal of medicine* **347**: 1233-1241.
19. Fischer T, Grigoryev M, Bossenz S, Diekmann F, Bick U, Slowinski T and Thomas A (2012). [Sonographic detection of microcalcifications - potential of new method]. *Ultraschall in der Medizin* **33**: 357-65.
20. Fitzgibbons PL, Connolly JL and Page DL (2000). Updated protocol for the Examination of specimens from patients with carcinomas of the breast. *Arch Pathol Lab Med* **124**: 1026-1033.
21. Fornage BD, Ross MI, Singletary SE and Paulus DD (1994). Localization of palpable breast masses: value of sonography in the operating room and scanning of excised specimens. *AJR. American journal of roentgenology* **163**: 569-73.
22. Forouhi P, Walsh JS, Anderson TJ and Chetty U (1994). Ultrasonography as a method of measuring breast tumour size and monitoring response to primary systemic treatment. *The British journal of surgery* **81**: 223-5.
23. Frykberg ER (1999). Lobular carcinoma in Situ of the Breast. *The breast journal* **5**: 296-303.
24. Gage I, Schnitt SJ, Nixon AJ, Silver B, Recht A, Troyan SL, Eberlein T, Love SM, Gelman R, Harris JR and Connolly JL (1996). Pathologic margin involvement and the risk of recurrence in patients treated with breast-conserving therapy. *Cancer* **78**: 1921-1928.
25. Graham RA, Homer MJ, Katz J, Rothschild J, Safaii H and Supran S (2002). The pancake phenomenon contributes to the inaccuracy of margin assessment in patients with breast cancer. *American journal of surgery* **184**: 89-93.
26. Halsted WS (1898). I. A Clinical and Histological Study of certain Adenocarcinomata of the Breast: and a Brief Consideration of the Supraclavicular Operation and of the Results of Operations for Cancer of the Breast from 1889 to 1898 at the Johns Hopkins Hospital. *Annals of surgery* **28**: 557-76.
27. Hanafy A (1980). Characterization of multielement acoustic arrays by acousto-optic diffraction methods. *Ultrasonic imaging* **2**: 122-34.
28. Hanafy A (1999). Limited Diffraction Broadband Phased Array Transducer with Frequency Controlled Two Dimensional Aperture Capability. In: Patent US, ed. Acuson Corporation, Mountain View.

29. Harlow SP, Krag DN, Ames SE and Weaver DL (1999). Intraoperative ultrasound localization to guide surgical excision of nonpalpable breast carcinoms. *J Am Coll Surg* **189**: 241-246.
30. Hayes DF (2010). An overview of breast cancer and treatment for early stage disease. *UpToDate*: 1-34.
31. Hieken TJ, Harrison J, Herreros J and Velasco JM (2001). Correlating sonography, mammography, and pathology in the assessment of breast cancer size. *American journal of surgery* **182**: 351-4.
32. Hodi Z, Ellis IO, Elston CW, Pinder SE, Donovan G, Macmillan RD and Lee AH (2010). Comparison of margin assessment by radial and shave sections in wide local excision specimens for invasive carcinoma of the breast. *Histopathology* **56**: 573-80.
33. Huschmand Nia A, Dohmen B and Kubale R (2011). Histopathologische Beurteilung der Resektionsränder bei brusterhaltender Therapie des Mammakarzinoms. *Gynäkologische Praxis* **35**: 57-68
34. Jeevan R, Cromwell DA, Trivella M, Lawrence G, Kearins O, Pereira J, Shepperd C, Caddy CM and van der Meulen JHP (2012). Reoperation rates after breast conserving surgery for breast cancer among women in England: retrospective study of hospital episode statistics. *BMJ* **345**: e4505
35. Kaufman CS, Jacobson L, Bachman B and Kaufman LB (2003). Intraoperative ultrasonography guidance is accurate and efficient according to results in 100 breast cancer patients. *American journal of surgery* **186**: 378-82.
36. Kaufmann M, Morrow M, von Minckwitz G and Harris JR (2010). Locoregional treatment of primary breast cancer: consensus recommendations from an International Expert Panel. *Cancer* **116**: 1184-91.
37. Krebsgesellschaft D (2008). Interdisziplinäre S3-Leitlinie für Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. **1. Aktualisierung 2008**.
38. Krebsgesellschaft D (2012). Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Langversion 3.0. Aktualisierung 2012
39. Kreienberg R, Möbus V, Jonat W and Kühn T (2010). *Mammakarzinom interdisziplinär*, Springer- Verlag: Heidelberg.
40. Krekel NM, van Slooten HJ, Barbe E, de Lange de Klerk ES, Meijer S and van den Tol MP (2012). Is breast specimen shrinkage really a problem in breast-conserving surgery? *Journal of clinical pathology* **65**: 224-7
41. Krekel NM, Zonderhuis BM, Stockmann HB, Schreurs WH, van der Veen H, de Lange de Klerk ES, Meijer S and van den Tol MP (2011). A comparison of three methods for nonpalpable breast cancer excision. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* **37**: 109-15.
42. Krekel NM, Haloua MH, Lopes Cardozo AM, de Wit RH, Bosch AM, de Widt-Levert LM, Muller S, van der Veen H, Bergers E, de Lange de Klerk ES, Meijer S and van den Tol MP (2013). Intraoperative ultrasound guidance for palpable breast cancer excision (COBALT trial): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet oncol.* **14**(1): 48-54

43. Kubale R, Dohmen B, Tretbar SH, Scherer K, Pazold C, Jung EM and Huschmand Nia A (2009). Hochauflösende Sonografie und Elastografie – Methodische Grundlagen und pathohistologische Korrelation. *European J of Ultrasound* **30**: 35.
44. Lagios MD, Silverstein MJ, Pierce LJ, Lerner R and Pories SE (2010). Breast ductal carcinoma in situ and microinvasive carcinoma. *Up To Date*: 1-24.
45. Law TT and Kwong A (2009). Surgical margins in breast conservation therapy: how much should we excise? *Southern medical journal* **102**: 1234-7.
46. Lebeau A (2006). [Prognostic factors in ductal carcinoma in situ]. *Der Pathologe* **27**: 326-36.
47. MacCahill LE, Single RM, Aiello Bowles EJ, Feigelson HS, James TA, Barney T, Engel, JM and Onitilo AA (2012). Variability in reexcision following breast conservation surgery. *JAMA* **307** No.5: 467-475.
48. Madjar H, Ohlinger R, Munding A, Watermann D, Frenz JP, Bader W, Schulz-Wendtland R and Degenhardt F (2006). BI-RADS analoge DEGUM Kriterien von Ultraschallbefunden der Brust - Konsensus des Arbeitskreises Mammasonographie der DEGUM. *Ultraschall in der Medizin*: 374-379.
49. Madjar H (2005). *Kursbuch Mammasonographie*.
50. Marquet KL, Funk A, Fendel H and Handt S (1993). [The echo-dense edge and hyper-reflective spikes: sensitive criteria for malignant processes in breast ultrasound]. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* **53**: 20-3.
51. Marx M, Handstein S, Fritsch M, Krumpolt M, Grunow N, Weiss S, Lange C and Hoffmann J (2009). Ultraschallassistierte intraoperative Resektion von unifokalen Mammakarzinomen ( T1). *Senologie* **6**: 224-226.
52. Masters JRW, Millis RR, King RJB and Rubens RD (1979). Elastosis and response to endocrine therapy in human breast cancer. *Br. J. Cancer* **39**: 536-539
53. Michaelson JS, Silverstein M, Sgroi D, Cheongsiatmoy JA, Taghian A, Powell S, Hughes K, Comegno A, Tanabe KK and Smith B (2003). The effect of tumor size and lymph node status on breast carcinoma lethality. *Cancer* **98**: 2133-43.
54. Michaelson JS, Silverstein M, Wyatt J, Weber G, Moore R, Halpern E, Kopans DB and Hughes K (2002). Predicting the survival of patients with breast carcinoma using tumor size. *Cancer* **95**: 713-23.
55. Milde S, Gaedcke J, v Wasielewski R, Bruchardt H, Wingen L, Gadzicki D, Arps H and Kreipe HH (2006). [Diagnosis and immunohistochemistry of medullary breast cancer]. *Der Pathologe* **27**: 358-62.
56. Moore MM, Whitney LA, Cerilli L, Imbrie JZ, Bunch M, Simpson VB and Hanks JB (2001). Intraoperative Ultrasound Is Associated With Clear Lumpectomy Margins for Palpable Infiltrating Ductal Breast Cancer. *Annals of surgery* **233**: 761-768.
57. Nam K, Rosado-Mendez IM, Wirtzfeld LA, Pawlicki AD, Kumar V, Madsen EL, Ghoshal G, Lavarello RJ, Oelze ML, Bigelow TA, Zagzebski JA, O'Brien WD, Jr. and Hall TJ (2011). Ultrasonic attenuation and backscatter coefficient estimates of rodent-tumor-mimicking structures: comparison of results among clinical scanners. *Ultrasonic imaging* **33**: 233-50.
58. Nishimura S, Matsusue S, Koizumi S and Kashihara S (1988). Size of breast cancer on ultrasonography, cut-surface of resected specimen, and palpation. *Ultrasound in medicine & biology* **14 Suppl 1**: 139-42.

59. Ohngemach K (2009). Evaluation des 3D-Ultraschalls zur Bestimmung der Resektionsränder bei Mammakarzinomen. *Medizinische Fakultät. Albert-Ludwigs Universität Freiburg: Freiburg.*
60. Olsha O, Shemesh D, Carmon M, Sibirsky O, Abu Dalo R, Rivkin L and Ashkenazi I (2011). Resection margins in ultrasound-guided breast-conserving surgery. *Annals of surgical oncology* **18**: 447-52.
61. Pritt B, Ashikaga T, Oppenheimer RG and Weaver DL (2004). Influence of breast cancer histology on the relationship between ultrasound and pathology tumor size measurements. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* **17**: 905-10.
62. Provenzano E and Pinder S (2007). Guidelines for the handling of benign and malignant surgical breast specimens. *Current Diagnostic Pathology* **13**: 96-105.
63. Rabeth C and Varga Z (2012). MarginProbe. Wie nützlich in der praktischen Anwendung. *Senologie* **9**: 126.
64. Rahusen FD, Bremers AJ, Fabry HF, van Amerongen AH, Boom RP and Meijer S (2002). Ultrasound-guided lumpectomy of nonpalpable breast cancer versus wire-guided resection: a randomized clinical trial. *Annals of surgical oncology* **9**: 994-8.
65. Satrapa J, Schultz HJ and Doblhoff G (2006). Automated quality control of ultrasonic B-mode scanners by applying an TMM 3D cyst phantom. *Ultraschall Med* **27**: 262-72.
66. Schnitt SJ and Collins LC (2009). *Biopsie Interpretation of the Breast*, Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia.
67. Schwartz GF, Goldberg BB, Rifkin MD and D'Orazio SE (1988). Ultrasonography: an alternative to x-ray-guided needle localization of nonpalpable breast masses. *Surgery* **104**: 870-3.
68. Silverstein MJ, Lagios MD, Groshen S, Waisman JR, Lewinsky BS, Martino S, Gamagami P and Colburn WJ (1999). The influence of margin width on local control of ductal carcinoma in situ of the breast. *The New England journal of medicine* **340**: 1455-61.
69. Silverstein MJ, Lagios MD, Recht A, Allred DC, Harms SE, Holland R, Holmes DR, Hughes LL, Jackman RJ, Julian TB, Kuerer HM, Mabry HC, McCready DR, McMasters KM, Page DL, Parker SH, Pass HA, Pegram M, Rubin E, Stavros T, Tripathy D, Vicini F and Whitworth PW (2005). Image-detected breast cancer: State of the art diagnosis and treatment. *Am Coll Surg* **201**: 586-597.
70. Smith LF, Rubio IT, Henry-Tillmann R, Korourian S and Klimberg VS (2000). Intraoperative ultrasound guided breast biopsy. *American journal of surgery* **180**: 419-423.
71. Stavros A (2004). *Breast Ultrasound*, Lippincott Williams and Wilkins: Philadelphia.
72. Stavros AT, Thickman D, Rapp CL, Dennis MA, Parker SH and Sisney GA (1995). Solid breast nodules: use of sonography to distinguish between benign and malignant lesions. *Radiology* **196**: 123-134.
73. Svensson WE, Pandian AJ and Hashimoto H (2010). The Use of Breast Ultrasound Color Doppler Vascular Pattern Morphology Improves Diagnostic Sensitivity with Minimal Change in Specificity. *Eur J of Ultrasound* **31**: 466-474

74. Tan K-Y, Tan S-M, Chiang S-H, Tan A, Chong C-K and Tay K-H (2006). Breast Specimen Ultrasound and Mammography in the Prediction of Tumour-free Margins. *ANZ Journal of Surgery* **76**: 1064-1067.
75. Tanamai W, Chen C, Siavoshi S, Cerussi A, Hsiang D, Butler J and Tromberg B (2009). Diffuse optical spectroscopy measurements of healing in breast tissue after core biopsy: case study. *Journal of biomedical optics* **14**: 014024.
76. Tardivon A, Guinebretiere J, Dromain C, Caillet H and Georjin V (2002). Histological findings in surgical specimens after core biopsy of the breast. *Eur J Radiol* **42**: 40-51.
77. Tavassoli F and Devilee P (2003). *Pathology and Genetics: Tumours of The Breast and Female Genital Organs*, IARC Press: Lyon.
78. Tavassoli F and Eusebi V (2009). *Tumors of the Mammary Gland. AFIP Atlas of Tumor pathology, Fourth Series, Fascicle 10*
79. Tavassoli Fea (2009). *Tumors of the mammary gland*.
80. Thill M, Roder K, Diedrich K and Dittmer C (2011). Intraoperative assessment of surgical margins during breast conserving surgery of ductal carcinoma in situ by use of radiofrequency spectroscopy. *Breast* **20**: 579-80.
81. Untch M and Sitteck H (2008). *Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms: State of the Art*, Zuckschwerdt Verlag.
82. Unzeitig A, Kobbermann A, Xie XJ, Yan J, Euhus D, Peng Y, Sarode V, Moldrem A, Leitch AM, Andrews V and Rao R (2012). Influence of surgical technique on mastectomy and reexcision rates in breast-conserving therapy for cancer. *International journal of surgical oncology: Article ID 725121*
83. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, Aguilar M and Marubini E (2002). Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *The New England journal of medicine* **347**: 1227-32.
84. Veronesi U, Saccozzi R, Del Vecchio M, Banfi A, Clemente C, De Lena M, Gallus G, Greco M, Luini A, Marubini E, Muscolino G, Rilke F, Salvadori B, Zecchini A and Zucali R (1981). Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in-patients with small cancers of the breast. *The New England journal of medicine* **305**: 6-11.
85. Vignal P, Meslet MR, Romeo JM and Feuilhade F (2002). Sonographic morphology of infiltrating breast carcinoma: relationship with the shape of the hyaluronan extracellular matrix. *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine* **21**: 532-8.
86. Watermann DO, Foldi M, Hanjalic-Beck A, Hasenburg A, Lughausen A, Prompeler H, Gitsch G and Stickeler E (2005a). Three-dimensional ultrasound for the assessment of breast lesions. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* **25**: 592-8.
87. Watermann DO, Tempfer C, Hefler LA, Parat C and Stickeler E (2005b). Ultrasound morphology of invasive lobular breast cancer is different compared with other types of breast cancer. *Ultrasound in medicine & biology* **31**: 167-74.

88. Watermann DO, Tempfer CB, Hefler LA, Parat C and Stickeler E (2005c). Ultrasound criteria for ductal invasive breast cancer are modified by age, tumor size, and axillary lymph node status. *Breast cancer research and treatment* **89**: 127-33.
89. Wild JJ and Neal D (1951). Use of high-frequency ultrasonic waves for detecting changes of texture in living tissues. *Lancet* **1**: 655-7.
90. Wild JJ and Reid JM (1954). Echographic visualization of lesions of the living intact human breast. *Cancer research* **14**: 277-82.
91. Wojcinski S, Farrokh A, Weber S, Thomas A, Fischer T, Slowinski T, Schmidt W and Degendhardt F (2010). Multicenter Study of Ultrasound Real-Time Tissue Elastography in 779 cases for the Assessment of Breast Lesions: Improved Diagnostic Performance by Combining the BI-RADS-US Classification System with Sonoelastography. *Eur J of Ultrasound* **31**: 484-491
92. Yang WT, Lam WW, Cheung H, Suen M, King WW and Metreweli C (1997). Sonographic, magnetic resonance imaging, and mammographic assessments of preoperative size of breast cancer. *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine* **16**: 791-7.
93. Zavagno G, Goldin E, Mencarelli R, Capitanio G, Del Bianco P, Marconato R, Belardinelli V, Marcon F and Nitti D (2008). Role of Resection Margins in Patients Treated With Breast Conservation Surgery. *Cancer* **112**: 1923-1930.

## 6. Dank

Für die Anregung zu dieser Dissertationsarbeit, die mit den Worten begann : „, könntest Du mir ein paar histologische Korrelationsschnitte zu sonographischen und elastographischen Bildern anfertigen lassen und mit mir auswerten“, danke ich meinem Doktorvater Prof. Dr.med. R. Kubale ebenso, wie für seine über das normale Maß hinausgehende Begleitung, Unterstützung und Betreuung bei der Entstehung und Fertigstellung meines „Alterswerks“.

Es hat mir sehr viel Freude bereitet mich neben den Routinetätigkeiten eines klinischen Pathologen noch mit dem wissenschaftlichen Umfeld meines „Hobbygebietes“ Mammopathologie zu beschäftigen. Unserem gynäkologischen Mitstreiter bei diesem interdisziplinären Dreierteam Dr.med. A. Huschmand Nia gebührt ebenso großer Dank, auch für seine unermüdlichen literarischen Tätigkeiten mit denen er unser gemeinsames Projekt in Form von Veröffentlichungen, Postern und Vorträgen auf Kongressen und bei Fachgesellschaften vorgestellt hat.

Mein Dank gilt auch allen Kollegen und Kolleginnen des Instituts für Pathologie des Westfalzklinikum, sei es im Labor oder im ärztlichen Dienst für tätige Begleitung unseres Projekts bei der Herstellung der Histopräparate, Mitbefundung und Korrekturlesen.

Danke auch an die Mitarbeiter der Gemeinschaftspraxis für Radiologie, Sonographie und Nuklearmedizin in Pirmasens, die mich beherbergt haben und tatkräftig bei der Auswertung der Arbeit unterstützt haben. Besonderer Dank gilt Herrn Dr. Scherer und Frau Dr. Pazolt vom Mammographiescreening für ihre Unterstützung.

Herrn Prof. Dr. med. A. Bücken danke ich für die Diskussionsbereitschaft und Anregungen beim Zusammenschreiben der Arbeit und PD Dr.med. S. Gräber für die statistische Betreuung und Erstellung des Bland-Altman Plots.

Zu guter Letzt ein großer Dank an meine Familie und meine Freunde, die in der Zeit in der ich mit der Dissertation beschäftigt war, öfter auf meine Anwesenheit verzichten mussten, meine Launen ertragen durften und mich trotzdem mit „catering“, „technical support“, Fahrdiensten und allem möglichen anderen unterstützt haben.

## 7. Lebenslauf

Name	Birgit Dohmen
Geb.datum	21.06.1956
Anschrift priv.	Maikesselkopf 6 66539 Neunkirchen
dienstl.	Institut für Pathologie – Westpfalz-Klinikum GmbH Hellmut-Hartert-Straße 1 67655 Kaiserslautern
Telef.	0631/ 302 2722
e-mail	<a href="mailto:bdohmen@westpfalz-klinikum.de">bdohmen@westpfalz-klinikum.de</a>
Schulische Ausbildung	allg. Hochschulreife 1976, Gymnasium am Steinwald Neunkirchen
Berufliche Ausbildung	1976 –1979 Chemielaborantin, Univ. d. Saarlandes Homburg
Berufl. Tätigkeit	1979- 1984, Chemielaborantin Univ. d. Saarlandes Saarbrücken
Studium	10/ 1983- 10/ 1990 Medizin, Univ. d. Saarlandes
AIP	01/ 1991- 06/ 1992 Gynäkologie, Praxis und Belegabteilung Approbation 30.06.1992
Assistentenzeit	07/1992 –12/1992 Praxisassistentin Gynäkologie  01/1993 – 03/2002 Institut für Pathologie Univ. d. Saarlandes seit 03/ 1999 als Fachärztin für Pathologie  seit 04/ 2002 Fachärztin für Pathologie am Westpfalz-Klinikum Kaiserslautern

## 8. Vorträge und erste Arbeiten:

1. Huschmand Nia, A.; Dohmen, B.; and Kubale, R.: Histpathologische Beurteilung der Resektionsränder bei brusterhaltender Therapie des Mammakarzinoms. Gynäkologische Praxis 2011,;35: 57-68
2. Huschmand Nia, A.; Dohmen, B.; Kubale, R.: Entwicklung eines Standardverfahrens zur Beschreibung des freien Resektionsrandes bei brusterhaltender Therapie des Mammakarzinoms. MTA Dialog 1 (2009) Jahrgang 10
3. Huschmand Nia, A.; Dohmen, B.; Scherer, K.; Kubale, R.: Hochauflösende Präparatesonographie bei BET des Mammakarzinoms im Vergleich zur Präparate-radiographie .Kurzvortrag 16.Rheinland-Pfälzischer Gynäkologentag 4.September 2009
4. Huschmand Nia, A.; Dohmen, B.; Jahn, F.; Jung, E.M.; Scherer, K.; Kubale, R.: Definition of tumor margins by high frequency ultrasound examination of cancer tissue during breast conserving surgery ECR 2009 e-Poster C-113
5. Dohmen, B.; Pazolt, C.; Jahn, F.; Huschmand Nia, A.; Kubale, R.: Intramammäre Lymphknotenmetastasen bei negativem Sentinel – Lymphknoten: intraoperative – sonographische Beurteilung. 33. Dreiländertreffen der ÖGUM, DEGUM, SGUM. (Vortrag) European J of Ultrasound (2009) 30: 23
6. Huschmand Nia, A.; Dohmen, B.; Jahn, F.; Pazolt, C.; Bücken, A.; Kubale, R.: Möglichkeiten der Präparatesonografie bei BET des Mammakarzinoms ohne Mikrokalk – Erste klinische Ergebnisse. 33. Dreiländertreffen der ÖGUM, DEGUM, SGUM. European J of Ultrasound (2009) 30: 34 (Vortrag)
7. Huschmand Nia, A.; Dohmen, B.; Scherer, K.; Kubale, R.: Hochauflösende Präparatesonographie bei BET des Mammakarzinoms im Vergleich zur Präparateradiographie. Vortrag 29. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Senologie 12.06.2009
8. Kubale, R.; Dohmen, B.; Tretbar, S.H.; Scherer, K.; Pazold, C.; Jung, E.M.; Huschmand Nia, A.: Hochauflösende Sonografie und Elastografie – Methodische Grundlagen und pathohistologische Korrelation. 33. Dreiländertreffen der ÖGUM, DEGUM, SGUM. European J of Ultrasound (2009) 30: 35
9. Dohmen, B.; Kubale, R.; Huschmand Nia, A.: Reduzierung der Zahl der Drahtmarkierungen bei nicht palpablem Mammakarzinom mit Hilfe der hochauflösenden intraoperativen Sonographie (Kongressbeitrag 30. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Senologie 2010)
10. Kubale, R.; Huschmand Nia, A.; Dohmen, B.; Bücken, A.: Intraoperative high resolution Ultrasound (HR-US) and Elastography. RSNA, Chicago 2010 (Vortrag SSK01-09)
11. Huschmand Nia, A.; Dohmen, B.; Scherer, K.; Kubale, R.: Sonographisch assistierte Operationen beim nicht palpablen invasiven Mammakarzinom ohne Drahtmarkierung, Ultraschall in der Medizin, 34. Dreiländertreffen der DEGUM-SGUM-ÖGUM. European J of Ultrasound (2010) 31: 39 (Vortrag V26.06)
12. Huschmand Nia, A.; Dohmen, B.; Hollaender, M.; Hofmann, M.; Scherer, K.; Kubale, R.: Optimizing breast conserving surgery by ex vivo ultrasound and radiological examination of breast cancer tissue (Poster P224, St. Gallen BCC) The Breast vol. 20 March, 2011. p. S53
13. Huschmand Nia, A.; Dohmen, B.; Scherer, K.; Hollaender, M.; Hofmann, M.; Kubale, R.: High resolution ultrasound guided location of non palpable breast lesions is safe and can significantly reduce hook-wire guided surgery. (Poster St. Gallen BCC) The Breast, vol 20, March, 2011 p. S53-S54
14. Huschmand Nia, A.; Dohmen, B.; Hollaender, M.; Hofmann, M.; Scherer, K.; Kubale, R.: High resolution ultrasound guided surgery (HUGS) of non palpable breast lesions without hook-wire .wfumb2011 august 29, 2011 (Vortrag SS30.08) Ultrasound in Medicine & Biology vol. 37 issue 8 August, 2011. p. S60-S61