

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR FRAUENHEILKUNDE UND GEBURTSHILFE DER
UNIVERSITÄTSFRAUENKLINIK REGENSBURG
CARITAS-KRANKENHAUS ST. JOSEF
DIREKTOR: PROF. DR. MED. OLAF ORTMANN
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

DER AUTOMATISIERTE BRUSTULTRASCHALL (ABUS) ZUR
INTRAOPERATIVEN RESEKTIONSRANDKONTROLLE BEI
MAMMAPRÄPARATEN IN DER BRUSTERHALTENDEN THERAPIE

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Elisa Thede

2025

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR FRAUENHEILKUNDE UND GEBURTSHILFE DER
UNIVERSITÄTSFRAUENKLINIK REGENSBURG
CARITAS-KRANKENHAUS ST. JOSEF
DIREKTOR: PROF. DR. MED. OLAF ORTMANN
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

DER AUTOMATISIERTE BRUSTULTRASCHALL (ABUS) ZUR
INTRAOPERATIVEN RESEKTIONSRANDKONTROLLE BEI
MAMMAPRÄPARATEN IN DER BRUSTERHALTENDEN THERAPIE

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Elisa Thede

2025

Dekan:

Prof. Dr. Dirk Hellwig

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. Stephan Seitz

2. Berichterstatter:

Priv.-Doz. Dr. Christoph Nießen

Tag der mündlichen Prüfung: 13.04.2026

INHALTSVERZEICHNIS

1	Einleitung	8
1.1	Vergleich Mastektomie und BET	8
1.2	Folgen von positiven Resektionsrändern	9
1.3	Bewertung der Resektionsränder: negativ oder positiv?	10
1.4	Methoden zur Resektionsrandkontrolle.....	11
1.4.1	Intraoperative pathologische Beurteilung	11
1.4.2	Intraoperative bildgebende Verfahren.....	12
1.5	Defizite der Resektionsrandkontrolle mittels HHUS	13
1.6	Automatisierter Brustultraschall.....	14
1.7	Vorteile ABUS gegenüber HHUS.....	15
1.8	Problemstellung.....	17
1.9	Ziel der Studie	17
2	Material und Methode	18
2.1	Studiendesign	18
2.2	Ethikerklärung	19
2.3	Ein- und Ausschlusskriterien.....	19
2.4	Statistische Analyse.....	20
2.5	Methoden der Datenerhebung	20
2.5.1	Durchführung HHUS	20
2.5.2	Durchführung ABUS.....	22
2.5.3	Dokumentation Daten HHUS und ABUS	25
2.5.4	Durchführung Pathologie	26
2.6	Datenauswertung	26
2.7	Anonymisierte Datendokumentation.....	26
2.8	Ergebnisse der Zwischenauswertung	26
3	Ergebnisse	27
3.1	Studienpopulation.....	27
3.2	Demographische Daten	29
3.3	Tumorbiologie	29
3.4	Karzinombegleitendes DCIS	32
3.5	Maximaler Durchmesser Karzinom	32
3.6	Abstände zu den Resektionsrändern.....	39
3.7	Intraoperative Nachresektion durch HHUS	43
3.8	Histopathologische Aufarbeitung des Nachresektats	44
3.9	Resektionsstatus nach intraoperativer Nachresektion	45
3.9.1	R1-Status postoperativ	47
3.9.2	Zweite Operation als Nachresektion aufgrund von R1-Status	49
3.10	Nachresektionsempfehlung durch ABUS	50
3.11	Erkennung positiver Resektionsränder durch ABUS und HHUS.....	51
3.11.1	Erkennung positiver Resektionsränder pro Patientin	52
3.11.2	Erkennung positiver Resektionsränder pro Richtung.....	55
3.11.3	Kombinierte intraoperative Resektionsrandkontrolle durch HHUS und ABUS...	61

4	Diskussion	63
4.1	Veröffentlichung wissenschaftliches Paper.....	77
5	Anhang	78
5.1	Tabellenverzeichnis	78
5.2	Abbildungsverzeichnis	78
6	Literaturverzeichnis	80
7	Selbstständigkeitserklärung.....	87

DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben. Mein besonderer Dank gilt meiner Betreuerin Dr. Maria Hatzipanagiotou und meinem Doktorvater Prof. Dr. Stephan Seitz für die hervorragende Betreuung während dieser Promotion. Ebenso danke ich Nico, meiner Familie und meinen Freunden für die Motivation und Begleitung während der gesamten Promotionszeit.

Zusammenfassung:

Zielsetzung: Die brusterhaltende Therapie (BET) ist ein etabliertes Verfahren zur operativen Behandlung von Brustkrebs (1). Es ist entscheidend, den Tumor vollständig chirurgisch zu entfernen, da positive Resektionsränder starke Prädiktoren für eine erhöhte Lokalrezidivrate sind (2). In der Literatur wurden verschiedene Möglichkeiten zur intraoperativen Resektionsrandkontrolle beschrieben, doch das Problem nicht erkannter positiver Resektionsränder besteht weiterhin (3,4). Eine etablierte Methode zur intraoperativen Resektionsrandkontrolle ist der handgeführte Ultraschall (HHUS), der jedoch einige Nachteile mit sich bringt (5). Der Einsatz von automatisiertem Brustultraschall (ABUS) zur Resektionsrandkontrolle kann potenziell dazu beitragen, Schwächen des HHUS zu überwinden. Die Studie untersucht die Nichtunterlegenheit von ABUS gegenüber HHUS zur intraoperativen Resektionsrandkontrolle bei BET. Der automatisierte Ultraschall der Präparate sollte demnach dem handgeführten Ultraschall in Bezug auf die Beschreibung der Resektionsränder mindestens gleichwertig sein.

Methoden: Die Operation und die intraoperative Kontrolle mittels HHUS erfolgten entsprechend der klinischen Routine. Zusätzlich zur Resektionsrandkontrolle mit HHUS wurde das Primärresektat mittels ABUS analysiert. Die Realisierbarkeit der ABUS-Bildaufnahme von den Präparaten wurde in einer vorherigen Durchführbarkeitsstudie untersucht (6). Die ABUS- und HHUS-Messungen wurden jeweils mit den Ergebnissen der Pathologie verglichen.

Ergebnisse: Im Vergleich zu den Ergebnissen der Pathologie erzielte die Resektionsrandkontrolle mit ABUS präzisere Messungen des maximalen Tumordurchmessers und der Abstände zu den Resektionsrändern als die Kontrolle mit HHUS. Zwar zeigte die Darstellung mittels HHUS eine höhere Sensitivität für die Erkennung karzinomatöser Randinfiltrationen (42,2 % vs. 29 %), insgesamt ließ sich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen ABUS und HHUS in der Erkennung karzinomatöser Randinfiltrationen nachweisen ($p = 0,554$). Eine Kombination beider Methoden ergab die höchste Sensitivität bei der Erkennung positiver Resektionsränder (50,7 %; $p < 0,001$).

Schlussfolgerung: Die zu überprüfende Hypothese der Nichtunterlegenheit von ABUS gegenüber HHUS zur intraoperativen Resektionsrandkontrolle konnte bewiesen werden und wurde demnach angenommen.

Abstract:

Background: Breast-conserving therapy (BCT) is an established procedure in the operative treatment of breast cancer (1). It is crucial to completely remove the tumor surgically, as positive margins are a strong predictor of an increased local recurrence rate (2). Various intraoperative margin control techniques have been described. However, the issue of undetected positive margins still persists. (3,4). One established method is Hand-held Ultrasound (HHUS) of the specimen, which has some disadvantages (5). Automated Breast Ultrasound (ABUS) of the specimen can potentially improve the shortcoming of HHUS. The study investigates the non-inferiority of ABUS compared to HHUS for intraoperative margin resection control in BET. Automated ultrasound of the specimen should be at least equivalent to Hand-held Ultrasound in terms of delineation of the resection margins.

Methods: Surgery and margin control with HHUS were performed according to clinical routine. In addition to HHUS, the resected tumor was analysed using ABUS. The feasibility of ABUS imaging of the specimen was investigated in a previous feasibility study (6). ABUS and HHUS measurements were compared to the pathological measurements.

Results: Compared to the results of the pathological work-up, resection margin assessment using ABUS provided more precise measurements of the maximum tumor diameter and distances to the resection margins than assessment with HHUS. Although HHUS demonstrated a higher sensitivity in detecting cancerous margin infiltrations (42.2 % vs. 29 %), no significant difference between ABUS and HHUS could be shown regarding the detection of cancerous margin infiltrations ($p = 0.554$). The combination of both methods resulted in the highest sensitivity for detecting positive margins (50.7 %, $p < 0.001$).

Conclusion: The hypothesis that ABUS is not inferior to HHUS for intraoperative resection margin control was confirmed and therefore accepted.

1 Einleitung

Durch den flächendeckenden Einsatz des Mammographie-Screenings, verbesserte bildgebende Verfahren und ein gestiegenes Krankheitsbewusstsein der Patientinnen konnten in den letzten Jahrzehnten große Fortschritte bei der Früherkennung von Brustkrebs erzielt werden. Das frühzeitige Erkennen von Brustkrebs ermöglicht nicht nur eine bessere Heilungsrate, sondern auch die Möglichkeit, Brustkrebs brusterhaltend zu behandeln (2). Die brusterhaltende Therapie (BET) besteht aus zwei Komponenten: Der chirurgischen Entfernung des Tumors mit einem axillären Lymphknoteneingriff je nach Nodalbefall und der anschließenden Radiatio der gleichseitigen Brust.

Während bei einer Mastektomie der gesamte Brustdrüsenkörper entfernt wird, erfolgt bei der BET lediglich die Entfernung des Tumors mit einem Saum umliegenden Brustdrüsengewebes. Das Ziel der Operation ist es, den Tumor vollständig ("in-sano") zu entfernen und gleichzeitig die Brust weitestgehend zu erhalten. Dabei wird das umliegende gesunde Brustgewebe möglichst geschont. Um das Risiko zu minimieren, dass Tumorgewebe in der Brust zurückbleibt, wird ein Randsaum aus gesundem Gewebe um den Tumor herum mitentfernt. Gemäß der S3-Leitlinie soll nach operativer Entfernung des Tumors eine Bestrahlung der betroffenen Brust erfolgen. Dies gilt als effektive Maßnahme, um das Risiko eines intramammären Rezidivs durch verbliebene Tumorzellen zu senken (1). Durch die verbesserte lokale Tumorkontrolle konnte eine Reduktion der brustkrebspezifischen Mortalität nachgewiesen werden (9).

1.1 Vergleich Mastektomie und BET

Der Erfolg einer Brustkrebstherapie hängt von vielen Faktoren ab. Dazu gehören unter anderem die Wahl der geeigneten Operationsmethode, die Biologie des Tumors, der Grad der Metastasierung in die regionären Lymphknoten sowie das Vorhandensein von Gefäßinvasion oder Fernmetastasen. Viele dieser Faktoren können vom Operateur oder der Operateurin nicht beeinflusst werden. Bei entsprechender Indikation bietet das brusterhaltende Vorgehen im Vergleich zur Mastektomie mehrere Vorteile. So lässt sich in der Regel ein ästhetisch günstigeres Ergebnis erzielen. Zudem gehen kleinere Inzisionen mit einer geringeren Infektionsrate einher, was insgesamt zu einer verbesserten postoperativen Lebensqualität der Patientinnen beiträgt (6). Die BET mit anschließender Radiatio ist somit zum Standard in der Behandlung von Brustkrebs im Frühstadium geworden.

1 Einleitung

Mehrere Studien haben bereits das Risiko für die Entwicklung eines Lokalrezidives, sowie die krebs- und behandlungsbedingte Mortalität im direkten Vergleich zwischen BET und Mastektomie untersucht. Murphy et al. führten in einer Metaanalyse 25 Studien zusammen, in denen das Gesamtüberleben (overall survival, OS) sowie die lokale Kontrolle bei BET mit anschließender Bestrahlung im Vergleich zur Mastektomie untersucht wurden (12). Es zeigte sich kein Unterschied im OS zwischen den beiden Operationsverfahren. Eine Studie innerhalb der Metaanalyse ergab sogar, dass die BET im Vergleich zur Mastektomie mit einem besseren OS assoziiert war (13). In Bezug auf die lokale Tumorkontrolle wurde festgestellt, dass die Mastektomie im Vergleich zur BET nicht mit einer geringeren Rezidivrate assoziiert war. Stattdessen erwiesen sich das Alter der Patientin und der molekulare Subtyp des Tumors als entscheidende Faktoren für das Wiederauftreten des Tumors (12). Diese Ergebnisse bestätigen die Gleichwertigkeit der BET in Kombination mit einer Strahlentherapie gegenüber der Mastektomie sowohl hinsichtlich der lokalen Tumorkontrolle als auch des OS. Ausschlaggebend für die Rezidivfreiheit und das Gesamtüberleben ist demnach nicht das gewählte operative Behandlungsverfahren, sondern die vollständige Entfernung des Tumorgewebes aus der Brust (8).

1.2 Folgen von positiven Resektionsrändern

Eine große Herausforderung in der Therapie von Brustkrebs ist die hohe Lokalrezidivrate durch verbliebenes Tumorgewebe in der Brust (14). Zur Verringerung des Risikos von lokalen Rezidiven ist es notwendig, die Ränder des entnommenen Resektats auf Tumorfreiheit zu kontrollieren, um eine vollständige Entfernung des Tumors nachzuweisen. Die endgültige Beurteilung der Resektionsränder erfolgt anhand der pathologischen Aufarbeitung. Diese Messungen gelten dabei als Goldstandard (13). Da die pathologische Aufarbeitung erst postoperativ stattfindet, stehen die Ergebnisse dem Operateur oder der Operateurin während der Operation nicht zur Verfügung. Dies hat zur Folge, dass bei durchschnittlich jeder vierten Patientin aufgrund eines positiven Resektionsrands eine Nachresektion in Form einer zweiten Operation durchgeführt werden muss, um eine vollständige Tumorentfernung zu gewährleisten (17). Eine weitere Operation ist mit einer zusätzlichen psychischen Belastung, einem erhöhten Risiko für chirurgische Komplikationen, höheren Behandlungskosten und einem kosmetisch schlechteren Ergebnis verbunden (17,18).

1.3 Bewertung der Resektionsränder: negativ oder positiv?

Die Vorgabe nach nationalen und internationalen Richtlinien für die mikroskopische Bewertung der Resektionsränder bei invasivem Karzinom ist das Prinzip "no-ink-on-tumor" (1,16,19). Das bedeutet, dass sich keine Tinte auf dem Tumorgewebe und somit kein Tumorgewebe am Resektionsrand nachweisen lässt. Befundet der Pathologe oder die Pathologin das Resektat als R0, gelten die Resektionsränder als tumorfrei. Im Falle einer R1-Resektion konnte Tumorgewebe am Resektionsrand nachgewiesen werden.

Studien konnten zeigen, dass größere Sicherheitsabstände als "no-ink-on-tumor" die Lokalrezidivrate bei invasivem Mammakarzinom nicht weiter senken (16). Bei invasiven Karzinomen mit ausgeprägter intraduktaler Komponente empfiehlt die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologischer Onkologie e.V. (AGO) jedoch auch dann eine Nachresektion, wenn die intraduktale Komponente weniger als 2 mm vom Resektionsrand entfernt liegt (20). Dies gilt auch für den Umgang mit einem karzinomüberschreitenden duktalem Carcinoma in situ (DCIS): Da das DCIS meist unizentrisch, aber multifokal wächst, wurden in der Vergangenheit verschiedene Vorschläge zu Sicherheitsabständen in Studien beschrieben. Diese reichten von "no-ink-on-tumor" bis zu einem Sicherheitsabstand von > 5 mm. Internationale Organisationen wie die "Society of Surgical Oncology" (SSO) und die "American Society for Radiation Oncology" (ASTRO) sowie die AGO haben sich auf eine gemeinsame Konsensleitlinie zum Umgang mit knappen Resektionsrändern bei DCIS geeinigt. Es wird ein minimaler Sicherheitsabstand von 2 mm zum Resektionsrand empfohlen (20,21).

Um eine unvollständige Tumorentfernung (R1-Befund) zu vermeiden und der Patientin eine mögliche Zweitoperation zu ersparen, werden verschiedene Methoden eingesetzt, um das entnommene Präparat noch intraoperativ darzustellen und die Resektionsränder zu beurteilen. Auf diese Weise kann bei geringem Sicherheitsabstand oder bei direktem Tumorkontakt zum Resektionsrand noch während des operativen Eingriffs eine Nachresektion in die entsprechende Richtung erfolgen.

1.4 Methoden zur Resektionsrandkontrolle

In der Literatur sind verschiedene Methoden zur intraoperativen Resektionsrandkontrolle beschrieben. Neben bildgebenden Verfahren wie der Sonographie, der Präparateradiographie oder der MRT gibt es die Möglichkeit einer intraoperativen Beurteilung des Resektates durch einen Pathologen oder eine Pathologin mittels Gefrierschnitt (Frozen Section) oder Zytologie. Jede Methode hat spezifische Vor- und Nachteile sowie klare Anwendungsgrenzen. Die Wahl der Methode zur intraoperativen Resektionsrandkontrolle hängt von verschiedenen Faktoren ab. Dazu gehören die Verfügbarkeit der technischen Ressourcen, die Erfahrung des chirurgischen und pathologischen Teams sowie die individuellen Gegebenheiten und Anforderungen der jeweiligen Patientin.

1.4.1 Intraoperative pathologische Beurteilung

Die Beurteilung der Resektionsränder mittels Abstrichzytologie und Gefrierschnitt weisen eine sehr hohe Messgenauigkeit auf (22). In einer Metastudie, in der verschiedene Methoden zur intraoperativen Resektionsrandkontrolle verglichen wurden, konnten Butler-Henderson et al. eine hohe Präzisionsrate für die Erkennung positiver Resektionsränder von 83,8 % bis 98,3 % für den Gefrierschnitt und zwischen 85 % und 93,8 % für Abstrichzytologie nachweisen (23). Ein wesentlicher Nachteil der zytologischen Beurteilung besteht darin, dass sie keine Differenzierung zwischen einem nicht-invasiven DCIS und einem invasiven Karzinom erlaubt. Darüber hinaus kann die Abdruck-Zytologie nur den direkten Kontakt von Tumorgewebe mit dem Resektionsrand erfassen, nicht aber den potenziell unterschrittenen Sicherheitsabstand des Tumors zum Resektionsrand (24).

Die intraoperative pathologische Aufbereitung des Resektats ist mit einem erheblichen Zeitaufwand verbunden: Während die Analyse im Durchschnitt 29 Minuten in Anspruch nimmt, kann die Operationszeit durch die pathologische Analyse um bis zu 55 Minuten verlängert werden (22,25). Angesichts einer durchschnittlichen Dauer von 65 Minuten für eine BET bedeutet dies nahezu eine Verdopplung der gesamten Operationszeit (39). Diese Verzögerung zieht zahlreiche nachteilige Konsequenzen nach sich, wie erhöhte Behandlungskosten, eine längere Narkosedauer, eine Unterbrechung des chirurgischen Arbeitsablaufs sowie die ineffiziente Nutzung der personellen und infrastrukturellen Ressourcen im Operationssaal während der Wartezeit auf das histopathologische Ergebnis (23).

1.4.2 Intraoperative bildgebende Verfahren

Mittlerweile gibt es eine Vielzahl an Methoden zur intraoperativen Resektionsrandkontrolle mittels bildgebender Verfahren. Neben experimentellem Einsatz von Hochfrequenz-Spektroskopie und optischer Kohärenztomographie werden derzeit hauptsächlich konventionelle bildgebende Verfahren wie Ultraschall, Radiografie und MRT eingesetzt.

Bei der optischen Kohärenztomographie und Hochfrequenz-Spektroskopie werden Informationen über das Gewebe mithilfe von elektromagnetischer Strahlung und Licht gesammelt und daraus Querschnittsbilder erstellt. Dabei lässt sich trotz der Echtzeit-Bildgebung eine hohe räumliche Auflösung erzielen. Allerdings haben beide Methoden starke Defizite in der Tiefenpenetration des Gewebes und lassen sich in vielen Bereichen aufgrund der hohen Kosten und technischer Komplexität aktuell nicht in den klinischen Alltag integrieren (26).

Die Magnetresonanztomographie zur intraoperativen Resektionsrandkontrolle ermöglicht durch ihre hohe Detailgenauigkeit eine gute Darstellung des Resektats sowie eine präzise Beurteilung der Lage des Karzinoms im entnommenen Gewebe. Aufgrund der hohen Kosten, des zeitlichen Mehraufwands und der eingeschränkten Verfügbarkeit wird sie jedoch nicht routinemäßig für die intraoperative Resektionsrandkontrolle eingesetzt (27).

Die intraoperative Präparateradiografie und Sonographie sind bewährte Methoden zur intraoperativen Resektionsrandkontrolle. Während der Operation kann innerhalb weniger Minuten das Resektat beurteilt werden, was eine Evaluation der Tumorgrenzen ohne größere Verzögerung der Operation ermöglicht.

Die Stärke der Präparateradiografie liegt in der hohen Auflösung der Röntgenbilder, indem Gewebsstrukturen mit unterschiedlicher Dichte dargestellt werden können. Durch die gute radiografische Darstellung des intraduktalen Brustgewebes ist es grundsätzlich möglich, DCIS als Krebsvorstufe zu erkennen (28). Da die Präparateradiografie auf der Absorptionsrate von Röntgenstrahlung basiert, sind unterschiedliche Weichgewebearten mit ähnlicher Dichte schwer voneinander abzugrenzen (29). Der Weichgewebekонтast ist deutlich eingeschränkt. Außerdem ist die Tiefenaufklärung bei Überlagerung durch Mikrokalk oder dichtem Brustgewebe begrenzt, was die Beurteilung besonders bei größeren Resektaten erschwert.

1 Einleitung

Der Ultraschall ist eine geeignete Methode, um Weichgewebe darzustellen. Es werden hochfrequente Schallwellen ausgesendet und die Reflexion der Wellen durch das Gewebe detektiert. Aufgrund von Kosteneffizienz und Verfügbarkeit wird Ultraschall in vielen medizinischen Bereichen zur Bildgebung eingesetzt. Auch zur intraoperativen Beurteilung von Resektionsrändern im Rahmen einer BET hat sich der Ultraschall als effiziente Methode zur Echtzeit-Bildgebung erwiesen. In einer Metaanalyse von St. John et al. zum Vergleich unterschiedlicher Methoden zur intraoperativen Resektionsrandkontrolle wurde festgestellt, dass mittels Ultraschall eine höhere diagnostische Genauigkeit erzielt werden kann als durch andere radiologische Verfahren (22). Ultraschall ermöglicht durch die gute Darstellung von Weichgewebe insgesamt eine präzise Abgrenzung des Tumors vom umliegenden gesunden Brustgewebe.

In der Mammachirurgie erfolgt die intraoperative Resektionsrandkontrolle bei BET bislang überwiegend mittels handgeführtem Ultraschall (HHUS) oder Präparateradiografie.

1.5 Defizite der Resektionsrandkontrolle mittels HHUS

Wie bei anderen bildgebenden Verfahren ist die Anwendung von Ultraschall zur Kontrolle der Resektionsränder aufgrund der begrenzten Eindringtiefe und der schlechteren Bildqualität bei dichtem Brustdrüsengewebe begrenzt. Ein wesentlicher Nachteil der Handsonographie ist die hohe Operatorabhängigkeit. Da es sich um eine dynamische Untersuchung handelt, können lediglich Momentaufnahmen gewonnen werden. Diese sind in dieser Form nicht reproduzierbar (5). Zudem ist anzunehmen, dass die durch den Schallkopf ausgeübte Kompression des Gewebes die gemessenen Abstände zwischen Tumor und Resektionsrändern verfälschen kann. Durch den Druck von ventral wird die ventro-dorsale Achse komprimiert, während die medio-laterale und kranio-kaudale Achse korrelierend expandiert. Es besteht die Gefahr, dass der Sicherheitsabstand in der ventro-dorsalen Achse fälschlicherweise unterschätzt und in der medio-lateralen und kranio-kaudalen Achse überschätzt wird. Eine Forschungsgruppe aus Boston konnte einen Form- und Volumenverlust von Resektaten nach BET nachweisen: Der von Pathologen oder Pathologinnen gemessene ventro-dorsale Durchmesser lag nahezu 50 % unter dem intraoperativ von dem Chirurgen oder der Chirurgin bestimmten Wert. 91 von 100 Proben verloren mehr als 5 mm an gemessener Höhe (30). Unter der Annahme, dass der Tumor seine ursprüngliche Größe behält, hätte ein Verlust von 50 % des intraoperativ gemessenen Durchmessers massive Auswirkungen auf die gemessenen Sicherheitsabstände des Tumors

1 Einleitung

zum Resektionsrand und somit auf die Nachresektions-Empfehlungen (30). Unklar bleibt jedoch, in welchem Ausmaß die kompressive Präparatesonographie mittels HHUS zu dem beschriebenen postoperativen Höhenverlust beiträgt.

1.6 Automatisierter Brustultraschall

Der automatisierte Brustultraschall (ABUS) gilt als modernes bildgebendes Verfahren in der Gruppe der sonographischen Bildgebung. Viele ABUS-Systeme nutzen einen Matrix-Array-Schallkopf, um eine automatisierte dreidimensionale Darstellung des Brustdrüsengewebes zu erreichen. Die Größe des Schallkopfes variiert je nach Hersteller. Insgesamt haben alle eine recht flache und breite Form, um eine umfassende Abdeckung der Brust zu ermöglichen. Der Schallkopf des Invenia™ ABUS 2 Modells von GE HealthCare ist beispielsweise 15,6 cm lang und durch die geschwungene Form des Reverse Curve™ Schallkopfes gut an die Kontur der Brust angepasst. Die von ABUS-Systemen verwendeten Frequenzen liegen im Bereich von 6 bis 18 Megahertz. Höhere Frequenzen ermöglichen eine bessere Auflösung, während niedrigere in tiefere Gewebeschichten eindringen können (31). Im Gegensatz zu linearen oder konvexen Schallköpfen ist der Matrix-Array-Schallkopf aus vielen einzelnen Ultraschallelementen aufgebaut, die in einem zweidimensionalen Gitter oder einer Matrix aufgebaut sind. Die vielen einzelnen Elemente können dabei gezielt angesteuert werden (32). Das Gewebe kann so in verschiedenen Winkeln und Tiefen beurteilt werden. Mithilfe von Computeralgorithmen wird aus der Vielzahl an empfangenen Ultraschallsignalen ein dreidimensionales Bild der Brust erstellt. Die Bewertung von Läsionen ist somit in allen drei Ebenen möglich: sagittal, transversal und koronal.

Im September 2012 erfolgte die Zulassung des ABUS von der Food and Drug Administration (FDA) als zusätzliches Screening-Tool zur Detektion von Brustkrebs bei Frauen mit sehr dichtem Brustdrüsengewebe. Besonders bei jungen Frauen und Asiatinnen erschwert dichtes Brustdrüsengewebe die Beurteilung der Brust in der Mammographie (33,34). In der Zulassungsstudie von Burkett et al. wurden die Daten von 164 Patientinnen untersucht, die im Rahmen der Brustkrebsvorsorge erhoben wurden. Bei 31 Patientinnen lag ein bioptisch gesichertes Mamma-Karzinom vor. Insgesamt 17 Radiologinnen und Radiologen beurteilten unabhängig voneinander die Mammographie-Aufnahmen. Anschließend erhielten sie zusätzlich die zugehörigen ABUS-Bilder, um eine kombinierte Beurteilung vorzunehmen. Die Studie zeigte, dass die Ergänzung von ABUS zur mammographischen Brustkrebsvorsorge die Früherkennung von Brustkrebs bei diesen

1 Einleitung

Patientinnen verbessern konnte. Zwar war der zusätzliche Einsatz von ABUS mit einer geringfügigen, klinisch jedoch nicht relevanten Abnahme der Spezifität im Vergleich zur alleinigen Mammographie verbunden, insgesamt erwies sich die Methode jedoch als sinnvoll: Neben der Detektion von Läsionen ermöglichte ABUS zudem eine genauere Beurteilung der Tumorgröße und Lokalisation von Mammakarzinomen (35). Besonders bei großen Tumoren mit einem Durchmesser von $> 1,2$ cm zeigte ABUS eine hohe Zuverlässigkeit. Diese Genauigkeit nahm mit zunehmender Tumorgröße weiter zu (36).

ABUS kommt derzeit vor allem in der Brustkrebsdiagnostik zum Einsatz. Als ergänzende Methode zu anderen bildgebenden Verfahren wie der Mammographie oder Kernspintomographie wird ABUS genutzt, um auffällige Befunde weiter abzuklären und zusätzliche Informationen über Läsionen zu gewinnen. Besonders bei Frauen mit dichtem Brustdrüsengewebe bietet ABUS einen entscheidenden Vorteil, da die Aussagekraft der Mammographiefraufnahmen in diesen Fällen durch Gewebeüberlagerung oder Mikrokalk eingeschränkt sein kann. Studien belegen, dass der zusätzliche Einsatz von ABUS die Genauigkeit der Brustkrebsfrüherkennung insbesondere in dieser Patientengruppe verbessern kann (37).

1.7 Vorteile ABUS gegenüber HHUS

Obwohl HHUS bereits als etabliertes Verfahren zur intraoperativen Resektionsrandkontrolle gilt, zeigen sich in der praktischen Anwendung und den erzielten Ergebnissen weiterhin relevante Defizite. Der Einsatz von ABUS könnte dazu beitragen, diese Defizite zu minimieren und die Qualität der Resektionsrandkontrolle insgesamt zu optimieren (38).

Durch die Automatisierung ermöglicht ABUS eine gesteigerte Objektivität und Reproduzierbarkeit der Bilder, sowohl in der Verlaufsbeurteilung als auch bei der Darstellung von Brustläsionen durch unterschiedliche Untersucherinnen und Untersucher. Die automatisierte Bildgebung verhindert, dass die Erwartungen der untersuchenden Person die Durchführung beeinflussen können.

Bei großen Läsionen hängt die Sonographie mittels HHUS stark von der untersuchenden Person ab. Es ist schwierig, eine systematische und lückenlose Untersuchung zu gewährleisten. Im Gegensatz dazu ermöglicht ABUS die Untersuchung des gesamten Gewebes mithilfe eines einzigen Bildes. Selbst wenn bei sehr großen Läsionen mehrere Aufnahmen erforderlich sind, kann die 3D-Technologie die Informationen der verschiedenen Aufnahmen in einem Bild zusammenfassen.

1 Einleitung

Insgesamt ist die Ultraschalluntersuchung ein sehr zeiteffizientes bildgebendes Verfahren. Die Qualität der HHUS-Untersuchung hängt jedoch maßgeblich von der Erfahrung und Kompetenz des durchführenden Arztes oder der Ärztin ab.

HHUS muss von einem Arzt oder einer Ärztin durchgeführt werden, da die Bilder direkt bei Entstehung beurteilt werden müssen. ABUS kann hingegen von einem geschulten Medizinisch-Technischen Assistenten oder Assistentin (MTA) durchgeführt werden. Die erzeugten Bilder werden im Anschluss von einem Arzt oder einer Ärztin interpretiert. Dies ermöglicht eine klare Trennung zwischen der Bilderzeugung und der Bildinterpretation, was insgesamt Zeit für den Arzt oder die Ärztin einsparen kann. In einer Metaanalyse von Shin et al. dauerte die durchschnittliche Auswertung eines ABUS-Bildes in der Brustkrebs-Früherkennung 3 Minuten für negative und 5 Minuten für positive Bilder (37).

Die ABUS-Bildgebung hat außerdem den besonderen Vorteil, dass die Koronalebene des Resektats dargestellt werden kann. Dadurch wird der Operateur oder die Operateurin während des Eingriffs unterstützt, da dies die Ebene abbildet, welche beim liegenden Patienten parallel zum Operationstisch vorliegt. Die Verwendung der koronalen Ebene erlaubt somit eine genauere Beurteilung der anatomischen Gegebenheiten und eine präzise Lokalisation von Läsionen in der Brust (38).

Die Abflachung der Resektate in der ventro-dorsalen Richtung nach Entnahme ist ein bekanntes Phänomen. Da bei der Untersuchung mit HHUS Druck auf das Gewebe ausgeübt wird, könnte dies die Abflachung zusätzlich verstärkt und zu einer möglichen Unterschätzung der Sicherheitsabstände führen. Im Gegensatz dazu erfordert die Untersuchung mit ABUS keinen Druck auf das Resektat, sodass dieser Effekt möglicherweise vermieden werden kann.

Durch die Standardisierung der Bildgebung, die Trennung von Aufnahme und Befundung sowie die Möglichkeit, die Bildaufnahme durch eine MTA durchführen zu lassen, könnte der ABUS eine bessere Integration in den intraoperativen Workflow zur Resektionsrandkontrolle bei BET ermöglichen als der derzeit eingesetzte HHUS. Dies würde potenziell sowohl organisatorische Vorteile als perspektivisch auch ökonomische Vorteile für Kliniken und das Gesundheitssystem mit sich bringen.

1 Einleitung

1.8 Problemstellung

Trotz des Einsatzes intraoperativer bildgebender Verfahren werden weiterhin hohe Raten an nicht erkannten positiven Resektionsrändern beschrieben, welche eine zusätzliche Operation erfordern (3,4). Eine retrospektive Analyse von Biglia et al. untersuchte die Re-Exzisionsrate bei 1339 Patientinnen, die eine BET erhalten hatten. Etwa 40 % dieser Patientinnen wurden intraoperativ nachreseziert, da ein knapper Resektionsrand vermutet wurde. In der histopathologischen Auswertung aller Resektate konnte bei 15 % tatsächlich eine R1-Situation festgestellt werden. Diese Patientinnen hätten sich einer zweiten Operation unterziehen müssen, um eine R0-Situation zu erreichen. Ein vierjähriges Follow-up zeigte, dass Patientinnen mit verbliebenen positiven Resektionsrändern, die nicht erneut operiert wurden, ein signifikant höheres Risiko für ein Lokalrezidiv hatten (2). Positive Resektionsränder wurden als entscheidender Prädiktor für die Entstehung eines lokalen Rezidivs identifiziert. Die hohe Anzahl positiver Resektionsränder und das damit verbundene hohe Lokalrezidiv-Risiko verdeutlichen die Notwendigkeit einer verbesserten intraoperativen Resektionsrandkontrolle. Daher sind präzisere Methoden erforderlich, um R1-Situationen bereits intraoperativ zuverlässig zu identifizieren und unmittelbar nachzuresezieren, sodass postoperativ eine R0-Situation gewährleistet werden kann.

1.9 Ziel der Studie

Ziel dieser Studie war es, den Einsatz von ABUS zur intraoperativen Beurteilung der Resektionsränder bei BET zu untersuchen. Dabei sollte die Wertigkeit des ABUS in der intraoperativen Präparatesonographie ermittelt werden. Beurteilt wurde ABUS im Vergleich zum intraoperativen Standardverfahren der Präparatesonographie mittels HHUS. Das übergeordnete Ziel ist weiterhin, den Patientinnen mit größtmöglicher Sicherheit eine vollständige Resektion des Tumors zu gewährleisten.

Als primärer Endpunkt wurde die Nichtunterlegenheit von ABUS im Vergleich zu HHUS bezüglich der intraoperativen Beurteilung der Resektionsränder definiert.

Sekundär wurde die Rate an Zweitoperationen aufgrund positiver Resektionsränder analysiert. Dabei war die zentrale Frage, ob die positiven Resektionsränder anhand der ABUS-Aufnahmen hätten identifiziert werden können.

2 Material und Methode

2.1 Studiendesign

Bei dieser Studie handelt es sich um eine prospektive, nicht-interventionelle, monozentrische Datenerhebung mit anschließender retrospektiver Evaluation des erhobenen Datensatzes.

In dieser Studie wurden keine invasiven Maßnahmen an den Patientinnen durchgeführt. Es entstanden keine Abweichungen von der Standardbehandlung, sodass sich durch die Teilnahme an der Studie kein Nachteil für die Patientinnen ergab.

Die bereits in der Pilotstudie erhobenen Daten wurden in die Auswertung integriert.

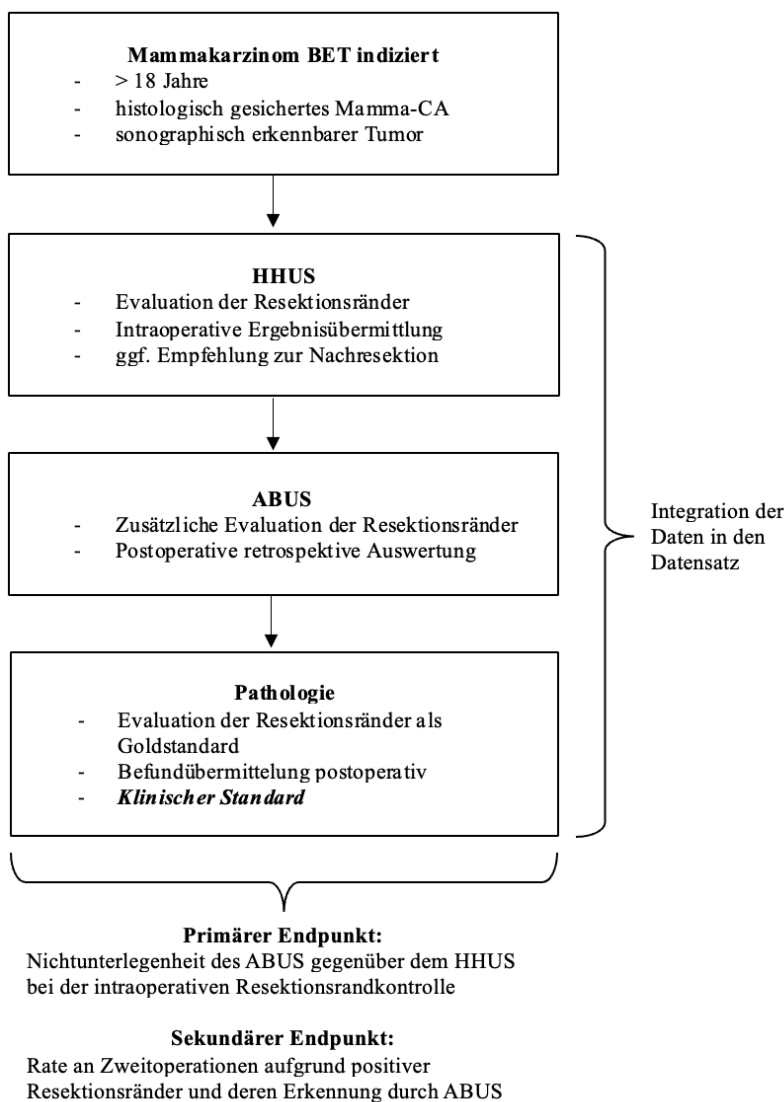


Abbildung 1: Studiendesign

2 Material und Methode

2.2 Ethikerklärung

Die Studie wurde in Übereinstimmung mit dem Ethikkodex des Weltärztebundes durchgeführt und entspricht den Richtlinien der Deklaration von Helsinki 2004. Von der Ethikkommission Regensburg wurde die Studie registriert und positiv bewertet. (Registrierungsnummer der Studie: 22-2998-101)

Alle Mitglieder der Forschungsgruppe verpflichteten sich zum Schutz und zur Vertraulichkeit der Informationen und unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht. Der Datensatz war nicht zugänglich für Personen außerhalb der Forschungsgruppe.

2.3 Ein- und Ausschlusskriterien

In die Studie wurden nur volljährige Patientinnen eingeschlossen, bei denen ein histologisch gesichertes Mammakarzinom vorlag. Die histologische Sicherung erfolgte mittels Stanzbiopsie. Voraussetzung zur Studienteilnahme war ein primär operatives Vorgehen. Dabei wurden nur Patientinnen eingeschlossen, bei denen brusterhaltend operiert wurde. Die Therapie musste sich an nationalen und internationalen Leitlinien orientieren (1).

Das Karzinom musste vor Einschluss in die Studie sonographisch in 2 Ebenen (Frontalebene und Transversalebene) darstellbar sein. Es konnten nur Karzinome mit einem maximalen Durchmesser von > 10 mm eingeschlossen werden (\geq cT1c), unabhängig vom Nodalstatus. Patientinnen, die eine neoadjuvante Chemotherapie erhalten hatten, wurden von der Studie ausgeschlossen, da eine Vorbehandlung die Beurteilung der tatsächlichen Tumorgröße verfälschen kann (41). Ebenfalls nicht in die Datensammlung eingeschlossen wurden Tumore, die im Rahmen von Nachexzisionsoperationen nach inadäquater Entfernung des Primärtumors verblieben waren. Patientinnen, bei denen eine Mastektomie durchgeführt wurde, waren ebenfalls von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen.

Retrospektiv mussten alle Patientinnen ausgeschlossen werden, bei denen zwar ein invasives Karzinom biopsiert, postoperativ histopathologisch jedoch lediglich eine benigne Gewebewucherung oder ein duktales Carcinoma in situ (DCIS) nachgewiesen wurde.

2 Material und Methode

2.4 Statistische Analyse

Für die statistische Analyse wurden verschiedene Analysepopulationen definiert.

Als Gesamtpopulation (full analysis set, FAS) wurden alle Patientinnen definiert, die eingeschlossen wurden, mit Ausnahme der Patientinnen, bei denen nachträglich eine Verletzung der Ein- oder Ausschlusskriterien festgestellt wurde.

Die modifizierte Gesamtpopulation (Modified Full Analysis Set, MFAS) besteht aus der Untergruppe von Patientinnen des FAS, bei denen die Operation sowie HHUS und ABUS durchgeführt wurden und die über ausreichend qualitativ hochwertige Bilder zur Analyse verfügten.

In der per-Protokoll-Population (per protocol set, PPS) wurden von den Patientinnen des MFAS noch diejenigen ausgeschlossen, bei denen es in der Zeit bis zum Abschluss der Therapie zu groben Protokollverstößen kam.

Für den Vergleich der Messwerte zwischen HHUS und ABUS wurden nur jene Patientinnen einbezogen, deren ABUS-Aufnahmen vom Untersuchenden als qualitativ ausreichend zur sicheren Befundung beurteilt wurden. Der Vergleich beider sonographischer Methoden mit den histopathologischen Befunden erfolgte im Rahmen explorativer Analysen mittels Standard-Zwei-Stichproben-Tests in der Per-Protokoll-Population (PPS).

2.5 Methoden der Datenerhebung

Die Erhebung der Daten belief sich auf den Zeitraum vom QIV 2020 bis QIV 2023. Präoperativ wurde bei allen Patientinnen mit gesichertem, sonographisch nachweisbarem Mammakarzinom, bei denen eine BET geplant war, eine sonographisch-gesteuerte Feinnadelmarkierung durchgeführt, um den Tumor intraoperativ zu lokalisieren.

Intraoperativ wurde der exziierte Tumor durch den Operateur oder die Operateurin auf einem Gewebe-Transportsystem (KliniTray™) in exakter Orientierung fixiert. Der axilläre Eingriff erfolgte entsprechend dem präoperativ diagnostizierten Nodalstatus gemäß der S3 Leitlinie (1).

2.5.1 Durchführung HHUS

Nach Exzision und Fixierung des Präparates auf dem KliniTray™ wurde intraoperativ eine Präparatesonographie mittels handgeführten Ultraschalls (HHUS) (Voluson™S8, GE HealthCare GmbH, Linear-Array-Sonde ML 6-15, 4.0-15.0 MMz) durch den zuständigen

2 Material und Methode

Arzt oder die zuständige Ärztin durchgeführt. Das Ergebnis der Sonographie wurde dem Operateur oder der Operateurin telefonisch übermittelt. Falls die sonographisch darstellbaren Sicherheitsabstände von 2 mm unterschritten wurden oder sich der Tumor sonographisch randbildend darstellte, wurde eine Empfehlung zur Nachresektion in die entsprechende Richtung (dorsal, ventral, medial, lateral, kranial, kaudal) ausgesprochen. Dieses Vorgehen erfolgte nach standardisiertem Prozedere in unserem Brustkrebs-Zentrum für sonographisch erkennbare Tumormassen, die primär chirurgisch behandelt werden. Der axilläre Eingriff erfolgte entsprechend dem präoperativ diagnostizierten Nodalstatus gemäß der S3-Leitlinien (1).

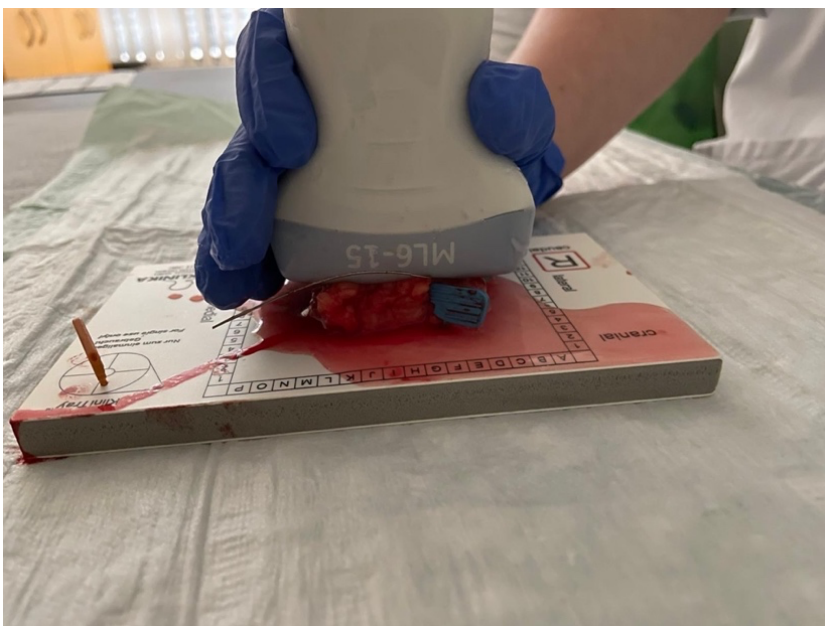


Abbildung 2: Durchführung HHUS am Primärresektat

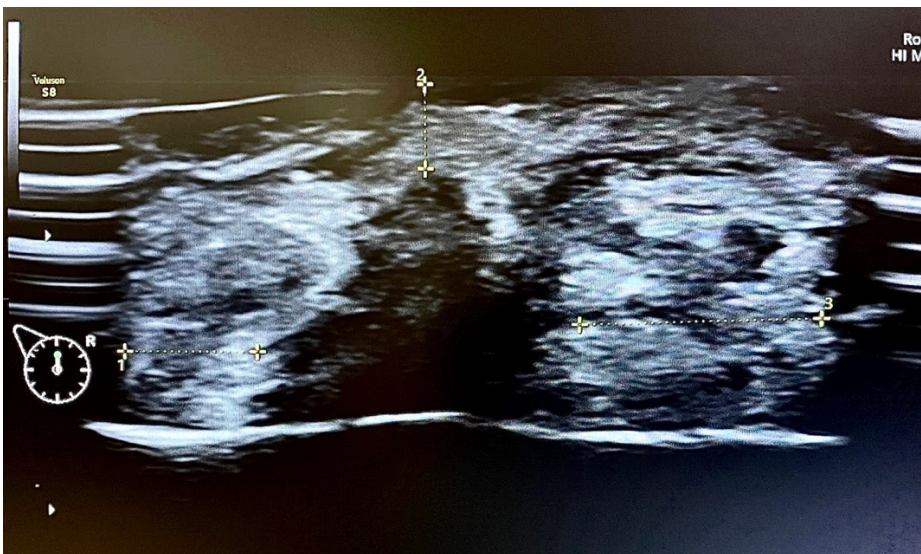


Abbildung 3: Ausmessen der Sicherheitsabstände zum Resektionsrand mittels HHUS

2 Material und Methode

2.5.2 Durchführung ABUS

Nach Abschluss der Resektionsrandkontrolle mit HHUS erfolgte die Sonographie des Präparates mittels ABUS. Das Präparat war auf dem KliniTray™ fixiert und wurde von einer geschulten Medizinisch-Technischen Assistentin (MTA) für die Aufnahmen vorbereitet.

Das KliniTray™ wurde in vorgesehener Ausrichtung auf den Boden eines Kunststoffbehälters gelegt und mit Gewichten beschwert. Um eine Veränderung der Zellen zu vermeiden, wurde die Kunststoffbox mit isotonischer Kochsalzlösung befüllt. Anschließend wurde die ABUS-Membran auf der Box aufgelegt und ein mit Ultraschallgel gefülltes Kissen darauf platziert. Das Kissen wurde zusätzlich mit Ultraschallgel überzogen, um die Bewegung des Schallkopfes zu erleichtern. Um das Gerät zu schützen, wurde darauf geachtet, dass der ABUS-Schallkopf zu keinem Zeitpunkt direkten Kontakt mit der isotonischen Kochsalzlösung hatte. Der Aufbau wurde bereits in der Machbarkeitsstudie getestet und positiv bewertet (6).

Die ABUS-Aufnahmen wurden gemäß der Pilotstudie von der MTA angefertigt. Die anschließende Befundung der Aufnahmen wurde von einer ABUS-geschulten und DEGUM-zertifizierten Ärztin in der Mamma-Sonographie durchgeführt. Die Befundung der ABUS-Bilder erfolgte unabhängig, ohne Kenntnis der entsprechenden HHUS-Aufnahmen oder der pathologischen Befunde. Die Operation wurde durch die zusätzliche ABUS-Untersuchung weder unterbrochen noch verlängert.



Abbildung 4: Aufbau ABUS

2 Material und Methode



Abbildung 5: Resektat + KliniTray™ auf Boden der Plastik-Box beschwert (Schritt 1)



Abbildung 6: Befüllen der Box mit isotonischer Kochsalzlösung (Schritt 2)



Abbildung 7: ABUS-Membran und Gel-Kissen auf Box (Schritt 3)

2 Material und Methode



Abbildung 8: Durchführung der Sonographie mittels ABUS (Schritt 4)

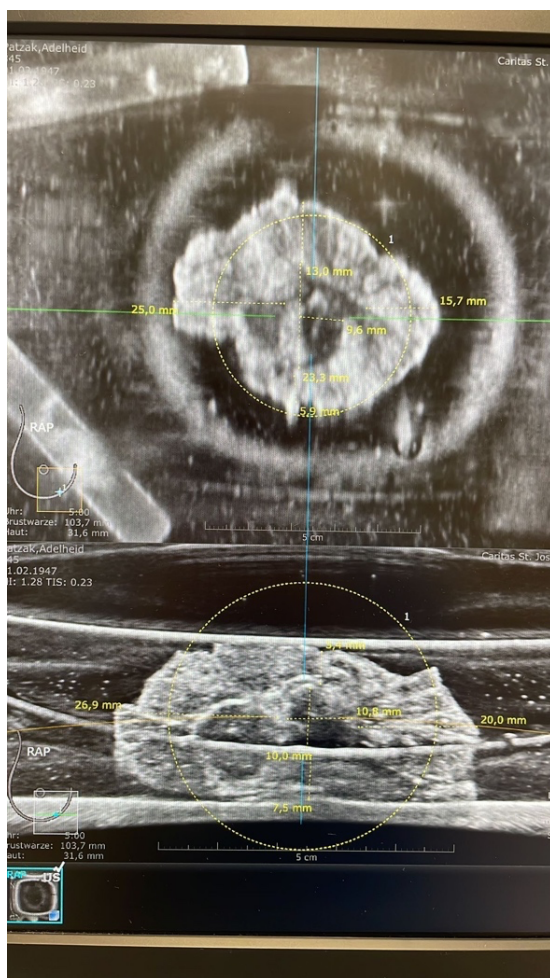


Abbildung 9: Beurteilung der ABUS-Bilder

2.5.3 Dokumentation Daten HHUS und ABUS

In der Analyse beider bildgebenden Verfahren wurde jeweils der geringste Abstand zwischen dem sonographisch erkennbaren Tumor und dem Resektionsrand in sechs Richtungen ermittelt: ventral, dorsal, medial, lateral, kaudal und kranial.

Zusätzlich wurde der Durchmesser des Tumors in drei Richtungen erfasst (horizontal, vertikal und ventro-dorsal) und der maximale Durchmesser notiert. Die so ermittelten sechs Messwerte für den Abstand des Tumors zum Resektionsrand und der maximale Durchmesser des Tumors wurden auf dem entsprechenden Dokumentationsbogen notiert.

**ABUS SPECIMEN
Dokumentation**

Erstoperation	
Datum	Operateur
Intraoperative Präparatesonographie (HHUS) Resektionsränder	
Ventral	mm
Dorsal	mm
kaudal	mm
Kranial	mm
Lateral	mm
Medial	mm
Intraoperative Präparatesonographie (HHUS) Tumorgroße	
Horizontal	mm
Vertikal	mm
ventro-dorsal	mm
Intraoperative Präparatesonographie (ABUS) Resektionsränder	
Ventral	mm
Dorsal	mm
kaudal	mm
Kranial	mm
Lateral	mm
Medial	mm
Intraoperative Präparatesonographie (ABUS) Tumorgroße	
Horizontal	mm
Vertikal	mm
ventro-dorsal	mm
Intraoperative Nachresektion	
JA	
NEIN	
Postoperative Nachresektion	
JA	
NEIN	

Unterschrift Prüfarzt: _____ Datum: _____

Abbildung 10: Dokumentationsbogen HHUS und ABUS

2 Material und Methode

2.5.4 Durchführung Pathologie

Anschließend erfolgte die leitliniengerechte Aufarbeitung des Präparats durch das Institut für Pathologie am Universitätsklinikum Regensburg. Das Präparat blieb allzeit auf dem KliniTray™ fixiert, sodass die Resektionsränder durch den Pathologen oder die Pathologin in korrekter Orientierung beurteilt werden konnten.

Gemäß der S3 Leitlinie beinhaltete die pathologische Aufarbeitung neben Informationen zur Tumorgröße und dem Abstand des Tumors zu den jeweiligen Resektionsrändern noch weitere Informationen zu Hormonstatus, HER2-Status, Ki-67-Proliferationsindex und histopathologischem Subtyp des Karzinoms. Im Falle eines karzinomüberschreitenden DCIS wurde der Abstand zu den Resektionsrändern in alle sechs Richtungen bestimmt. Der R-Status gab Aufschluss darüber, ob eine erneute Exzision aufgrund von möglichem Resttumorgewebe oder verbliebenem DCIS empfohlen wäre.

2.6 Datenauswertung

Die Auswertung der Daten erfolgte mit dem Programm SPSS® (IBM® SPSS® Statistics Version 29.0.0.0 241). Das Erstellen der Abbildungen und Tabellen erfolgte mit Microsoft® Excel® 2023 (Version 16.78). Die statistische Analyse erfolgte unter Beratung des Zentrums für Klinische Studien des Universitätsklinikums Regensburg.

2.7 Anonymisierte Datendokumentation

Die anonymisierten Daten wurden in Excel erfasst und auf einem sicheren Server der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe am Caritaskrankenhaus St. Josef in Regensburg gespeichert.

2.8 Ergebnisse der Zwischenauswertung

Es ist zu beachten, dass die vorliegende Studie zum Zeitpunkt der Auswertung noch nicht vollständig rekrutiert war. Die Ergebnisse, die hier präsentiert werden, sind daher vorläufig und sollten als Zwischenauswertung betrachtet werden. Ziel der Zwischenauswertung war es, den Fortschritt und die Qualität der klinischen Studie zu überwachen, mögliche Probleme frühzeitig zu erkennen und gegebenenfalls den weiteren Verlauf der Studie anzupassen.

3 Ergebnisse

3.1 Studienpopulation

Initial wurden 162 Patientinnen in die Studie aufgenommen, bei denen eine BET bei histologisch gesichertem Mammakarzinom vorgesehen war. Acht Patientinnen, die schon eine neoadjuvante Chemotherapie erhalten hatten, wurden rückwirkend aus der Studie ausgeschlossen. Darüber hinaus mussten neun weitere Patientinnen aufgrund des pathologischen Befundes postoperativ ausgeschlossen werden: Bei drei Patientinnen wurde im Resektat ausschließlich ein DCIS nachgewiesen, bei vier weiteren handelte es sich um rein benigne Läsionen und in einem Fall konnte histopathologisch keine Läsion im Resektat identifiziert werden. Bei einer weiteren Patientin stellte sich der zunächst vermutete Primärtumor als Thoraxwandrezidiv eines früheren Mammakarzinoms heraus. Somit ergab sich eine Gesamtpopulation (FAS) von 145 Patientinnen, bei denen die Operation und eine Resektionsrandkontrolle mittels HHUS und ABUS bei gesichertem Mammakarzinom durchgeführt wurde.

In fünf der 145 Fälle konnten die ABUS-Bilder aufgrund unzureichender Qualität nicht ausgewertet werden. Grund dafür waren Bildartefakte wie Schallabsorption aufgrund von Luftblasen im Gel-Kissen, akustische Schatten durch stark absorbierende Strukturen in der Brust und andere Bildstörungen und Verzerrungen. Damit war bei 3,5 % der Gesamtpopulation keine Beurteilung der ABUS-Bilder möglich. Somit wurde eine modifizierte Gesamtpopulation (MFAS) von 140 Patientinnen ermittelt.

Bei fünf Patientinnen kam es zu groben Protokollverstößen, weshalb sie rückwirkend aus der Studie ausgeschlossen werden mussten: Bei einer Patientin wurde trotz Einschluss in die Studie zusätzlich zum HHUS keine Bildgebung mittels ABUS durchgeführt. Bei vier weiteren Patientinnen wurden die HHUS-Bilder zur Resektionsrandkontrolle nicht gespeichert, sodass retrospektiv die Abstände der Läsion zu den Resektionsrändern nicht ermittelt werden konnten. Das Per-Protocol-Set (PPS) umfasst somit die Daten von 135 Patientinnen. Die folgende Auswertung der Daten bezieht sich immer auf das PPS.

3 Ergebnisse

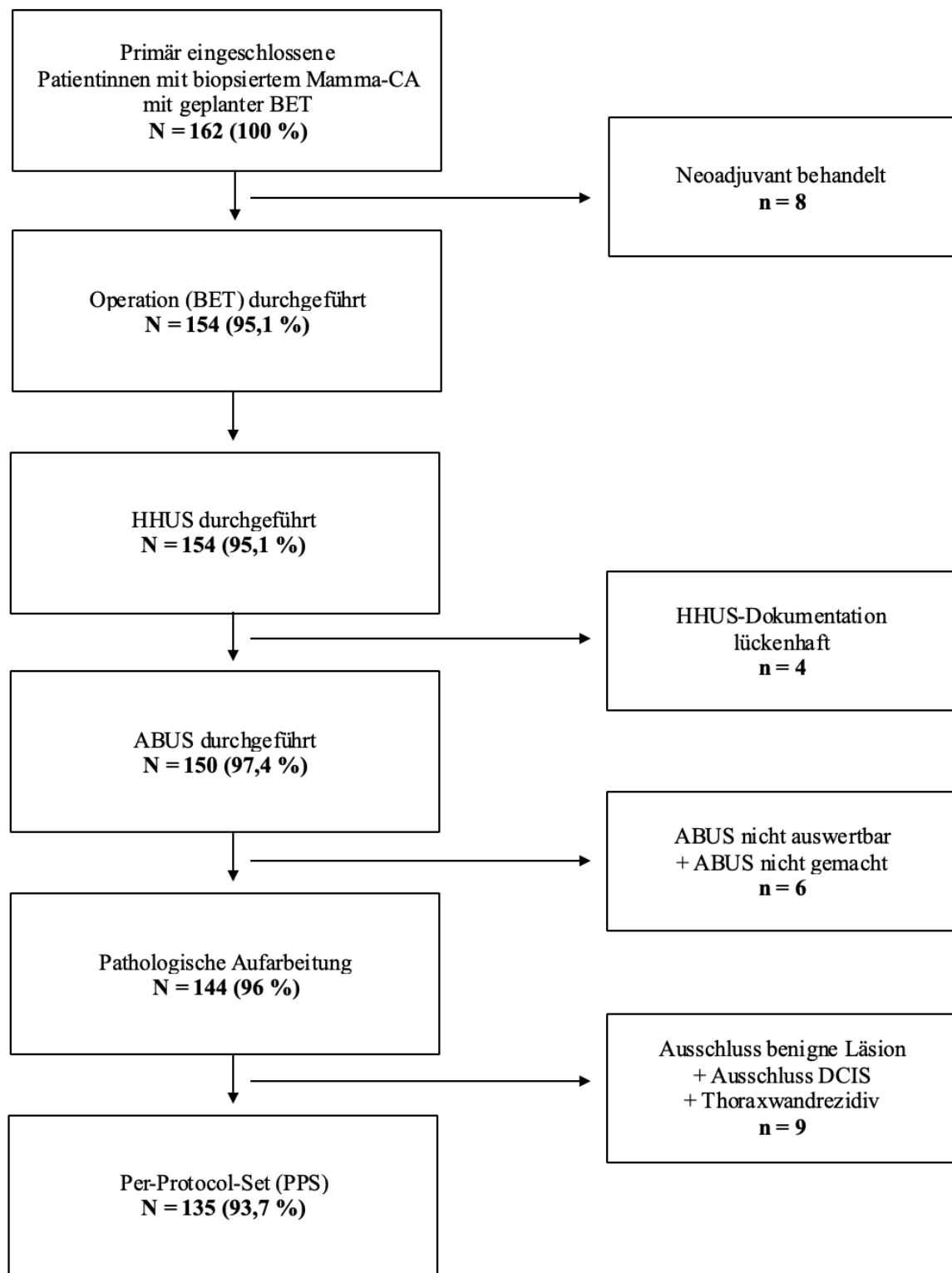


Abbildung 11: Studienpopulation

3 Ergebnisse

3.2 Demographische Daten

Die Patientinnen waren zum Zeitpunkt der Operation zwischen 31 und 84 Jahre alt. Das Durchschnittsalter lag bei 60,5 Jahren, der Median bei 60 Jahren. In der folgenden Abbildung ist die Altersverteilung in Form eines Histogramms zusammen mit der Kurve der Normalverteilung dargestellt.

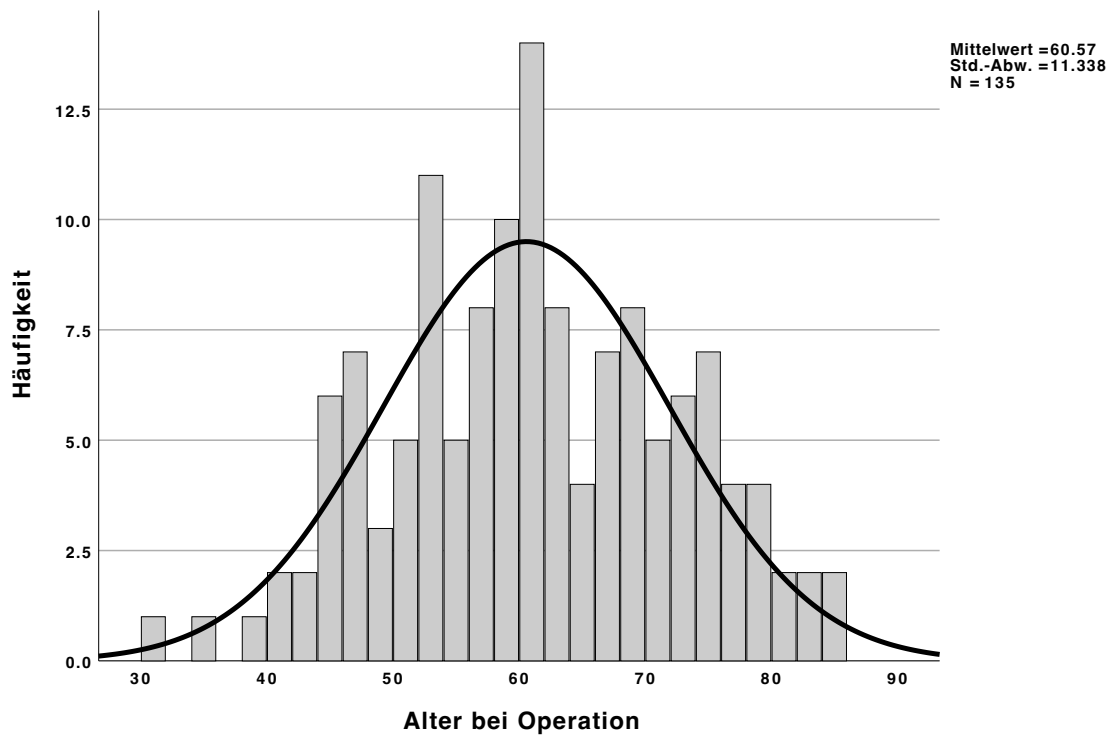


Abbildung 12: Alter der Patientinnen bei Operation mit Normalverteilungskurve

3.3 Tumorbiologie

Die histopathologische Analyse der Primärresektate (N = 135) ergab einen Anteil an 85 % NST-Karzinomen ("nicht-spezifischer Subtyp") (n = 115) und 15 % invasiven Karzinomen eines speziellen Typs (n = 20). Darunter waren 15 invasiv-lobuläre, ein invasiv-tubulärer und ein invasiv-papillärer Subtyp.

3 Ergebnisse

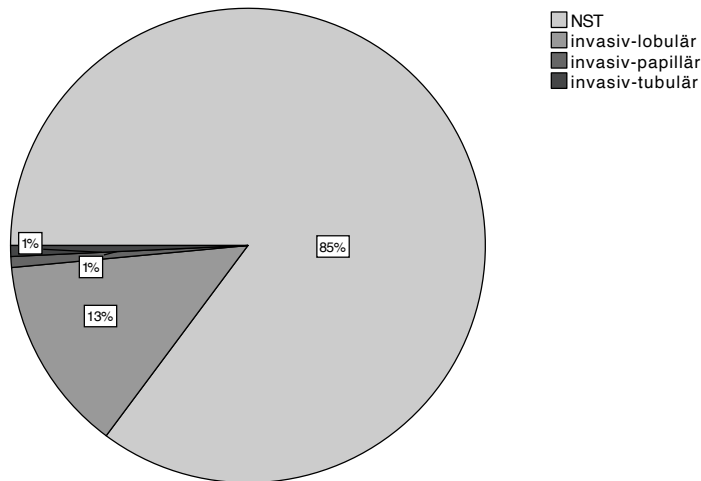


Abbildung 13: Verteilung Mammakarzinom-Subtypen im PPS (N = 135)

Die Einteilung von Mammakarzinomen in molekulare Subtypen wie Luminal A-like, Luminal B-like, HER2-positiv oder triple-negativ erfolgt auf Basis spezifischer Biomarker. Dazu zählen der Hormonrezeptorstatus (Östrogen- und Progesteronrezeptoren), die HER2-Rezeptor-Expression sowie die Proliferationsrate, gemessen anhand des Ki67-Index.

Hormonrezeptorpositive, HER2-negative Mammakarzinome mit niedrigem Ki67 werden als Luminal A-like klassifiziert, während bei hohem Ki67-Index diese als Luminal B-like HER2-negativ eingeordnet werden. Bei hormonrezeptorpositiven Mammakarzinomen mit positivem HER2-Status wird unabhängig vom Ki67-Wert von Luminal B-like HER2-positiv gesprochen. Hormonrezeptornegative, HER2-positive Mammakarzinome mit hohem Ki67-Index gelten als HER2-positive non-luminaler Subtyp. Wenn weder Hormonrezeptoren noch HER2-Rezeptoren exprimiert werden und der Ki67-Proliferationsindex hoch ist, werden diese Tumoren als triple-negativ klassifiziert.

Alle Karzinome des PPS wiesen eine Expression von Hormonrezeptoren auf, sodass 100 % der Karzinome als Hormonrezeptor-positiv eingestuft wurden.

Bei 95,6 % der Patientinnen wurde keine Überexpression des HER2-Rezeptors gefunden. Diese Tumore wurden als HER2-negativ klassifiziert. Bei 4,4 % der Patientinnen wurde eine Überexpression festgestellt (n = 6). Diese galten als HER2-positiv.

3 Ergebnisse

	Anzahl (n)	[%] vom PPS
HR positiv HER2 negativ	129	95 %
HR positiv HER2 positiv	6	5 %
	135	100 %

Tabelle 1: Verteilung Hormonrezeptor- und HER2-Status im PPS (N = 135)

Die Bestimmung des Ki67-Proliferationsindex als Zellteilungsmarker ergab Werte zwischen 2 % und 80 %. Dabei gilt ein Tumor mit $Ki67 \leq 10\%$ als niedrig proliferierend, während ein $Ki67 \geq 25\%$ auf einen hochproliferierenden Tumor hindeutet und mit einem erhöhten Risiko für Wachstum und Metastasierung verbunden ist (42). Von den 135 untersuchten Mammakarzinomen des PPS wiesen 45,9 % (n = 62) ein $Ki67 \leq 10\%$ auf, während 36,3 % (n = 49) eine mittlere Proliferationsrate mit Ki67 zwischen 11-24 % hatten. Nur 17,8 % (n = 24) stellten sich mit einem $Ki67 \geq 25\%$ als schnell proliferierend heraus.

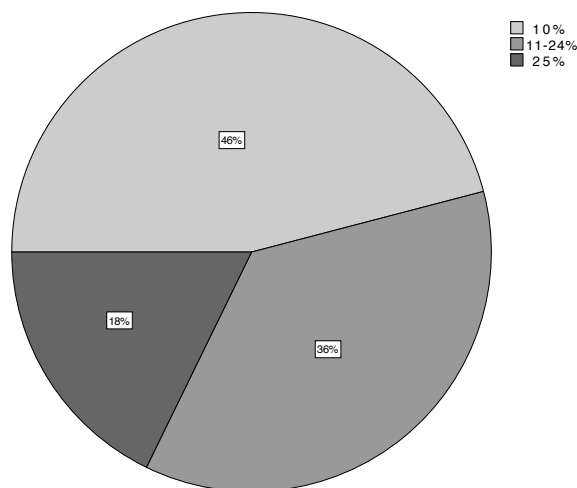


Abbildung 14: Verteilung des Ki-67 Zellteilungsmarker im PPS (N = 135)

Im PPS zeigte sich, dass der Großteil der Mammakarzinome (n=129; 95 % des PPS) dem Subtyp der HER2-negativen, hormonrezeptorpositiven Tumoren entsprach. Diese wurden anhand des Ki67-Proliferationsindex als Luminal-like Karzinome eingeordnet. Nur ein kleiner Anteil (n = 6; 5% des PPS) wies zusätzlich eine HER2-Überexpression auf und wurde als HER2-positive Luminal B-like Karzinome klassifiziert. Triple-negative Tumore traten im PPS nicht auf, da alle analysierten Karzinome des PPS eine Expression von Östrogen- und Progesteronrezeptoren zeigten.

3.4 Karzinombegleitendes DCIS

Bei 68 Patientinnen wurde histopathologisch zusätzlich zum invasiven Karzinom ein DCIS nachgewiesen (50,4 %). In 26 Fällen zeigte sich ein karzinomüberschreitendes Wachstum (38 %), in 42 Fällen ein nicht-überschreitendes Wachstum (62 %).

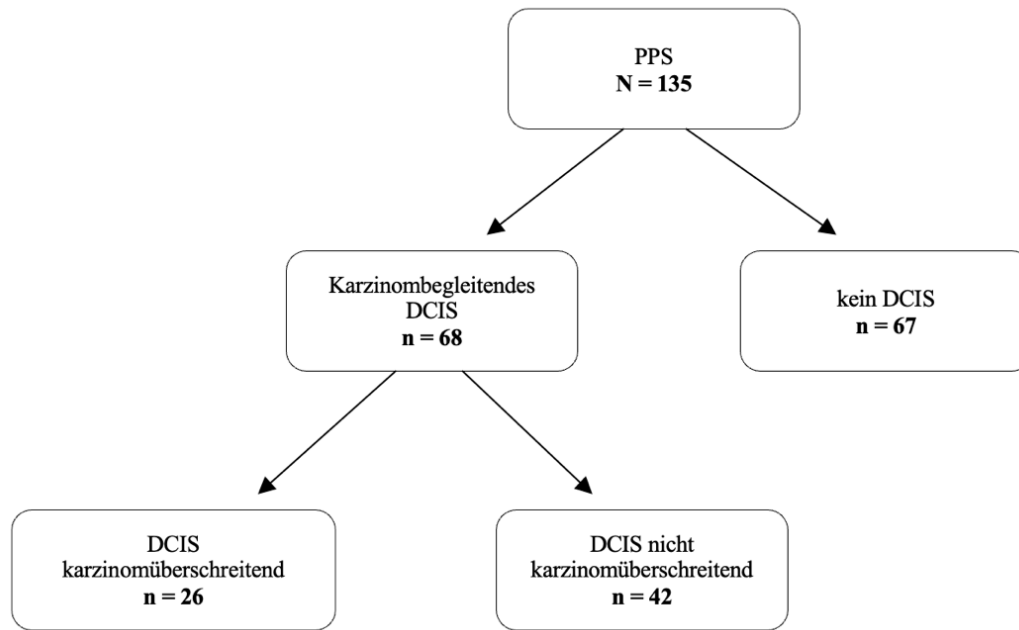


Abbildung 15: Karzinombegleitendes DCIS

3.5 Maximaler Durchmesser Karzinom

Sowohl mit HHUS als auch mit ABUS wurde der maximale Durchmesser des Karzinoms bestimmt. Hierfür wurde der Karzinomdurchmesser in den verschiedenen Ebenen ausgemessen und der höchste Wert als maximaler Durchmesser definiert.

Der maximale Tumordurchmesser, der durch die pathologische Aufarbeitung ermittelt wurde, galt als Referenzstandard. Die folgende Tabelle zeigt die Mittelwerte des maximalen Durchmessers und die Spannweite der ermittelten Werte.

	ABUS	HHUS	Pathologie
Max. Durchmesser [mm]	22,2 (7,2-62,9)	16,7 (6,1-43,4)	20,4 (7-103)

Tabelle 2: Mittelwert & Spannweite des Maximalen Karzinomdurchmessers (N = 135)

3 Ergebnisse

Die Verteilung der Einzelmessungen des maximalen Tumordurchmessers innerhalb des Datensatzes lässt sich gut durch Boxplots darstellen. Die Box repräsentiert den Bereich zwischen dem ersten Quartil (Q1) und dem dritten Quartil (Q3) der Messungen. Der Median wird durch die innere Linie dargestellt. Die Whisker erstrecken sich bis zum 1,5-fachen des Interquartilsabstandes (IQR) oberhalb und unterhalb der Box. Die Punkte außerhalb der Whisker stellen sogenannte Ausreißer dar. Dies sind einige wenige besonders groß gemessene Tumordurchmesser, die außerhalb des 1,5-fachen IQR liegen.

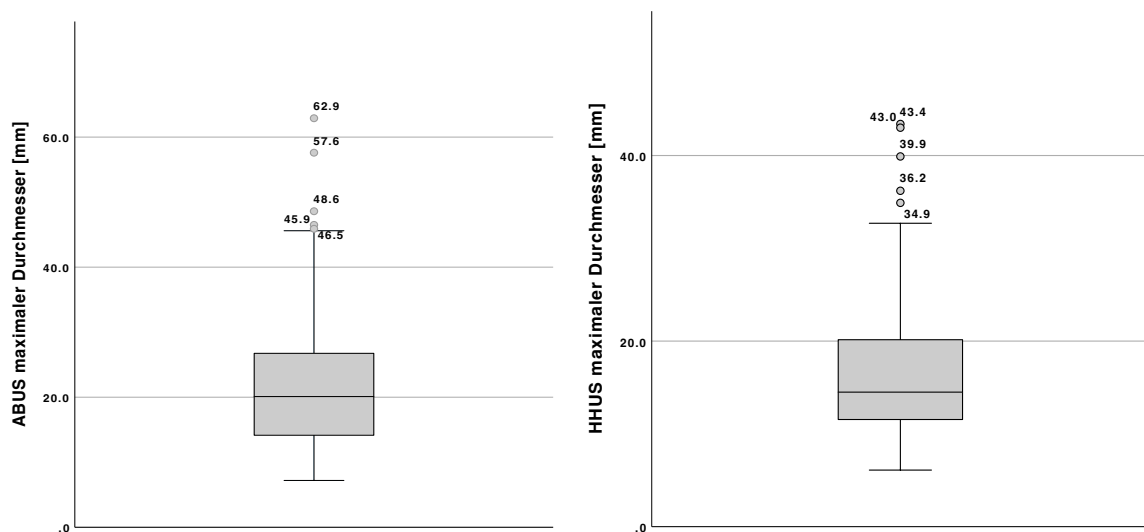


Abbildung 16: Boxplots Maximaler Durchmesser ABUS und HHUS

Um die Genauigkeit der Messungen des maximalen Tumordurchmessers durch ABUS und HHUS vergleichen zu können, ist es erforderlich, die Übereinstimmung mit den Ergebnissen der pathologischen Aufarbeitung zu vergleichen. Dabei ist zu beachten, dass eine hohe Korrelation nicht zwangsläufig eine gute Übereinstimmung bedeutet. Eine hohe Korrelation zeigt lediglich, dass beide Messmethoden ähnliche Trends oder relative Veränderungen in den Messwerten aufweisen. Sie erlaubt jedoch keine Aussage darüber, ob die beiden Messmethoden auch vergleichbare absolute Messwerte liefern und somit tatsächlich übereinstimmen. Auch der Vergleich der Mittelwerte mittels gepaartem t-Test erlaubt lediglich die Beurteilung eines systematischen Mittelwertunterschieds, nicht aber die Analyse der Variabilität oder möglicher systematischer Abweichungen zwischen beiden Methoden. Entscheidend ist daher die Betrachtung der Differenzen zwischen den sonographisch erhobenen Messungen und den pathologischen Referenzwerten der einzelnen Messwertpaare. Zu diesem Zweck wurden Bland-Altman-Plots erstellt.

3 Ergebnisse

Der Bland-Altman-Plot ist ein grafisches Verfahren zur Bewertung der Übereinstimmung zweier Messmethoden. Er ermöglicht die Identifikation systematischer Abweichungen, das Erkennen von Ausreißern sowie die Beurteilung einer möglichen Abhängigkeit der Differenzen und ihrer Varianz von der Größe der Messwerte. In diesem Fall zeigt die folgende Abbildung den Bland-Altman-Plot für die Messung des maximalen Durchmessers mittels HHUS und ABUS. Dieser Plot veranschaulicht die Streuung der Differenz zwischen den beiden sonographischen Verfahren und ermöglicht eine erste Einschätzung ihrer Übereinstimmung, jedoch ohne die Ergebnisse der Pathologie zu berücksichtigen. Die Grafik zeigt die Differenz der Messwerte von HHUS und ABUS auf der Y-Achse gegen den Mittelwert der beiden Werte auf der X-Achse. Die durchgezogene rote Linie stellt den Mittelwert der Differenz dar. Die gestrichelten grünen Linien sind die Referenzlinien. Sie bestimmen die Grenzen der Übereinstimmung der beiden Messungen und markieren die 1,96-fache Standardabweichung oberhalb und unterhalb der Mittelwertlinie. Dies entspricht dem 95 %-Konfidenzintervall. Jeder Punkt stellt ein Messwertepaar (ABUS-HHUS) des maximalen Durchmessers dar. Die meisten Punkte sollten um die Mittelwertlinie herum und innerhalb des Referenzbereichs liegen. Einzelne Punkte, die außerhalb des Referenzbereichs liegen, werden als "Ausreißer" bezeichnet.

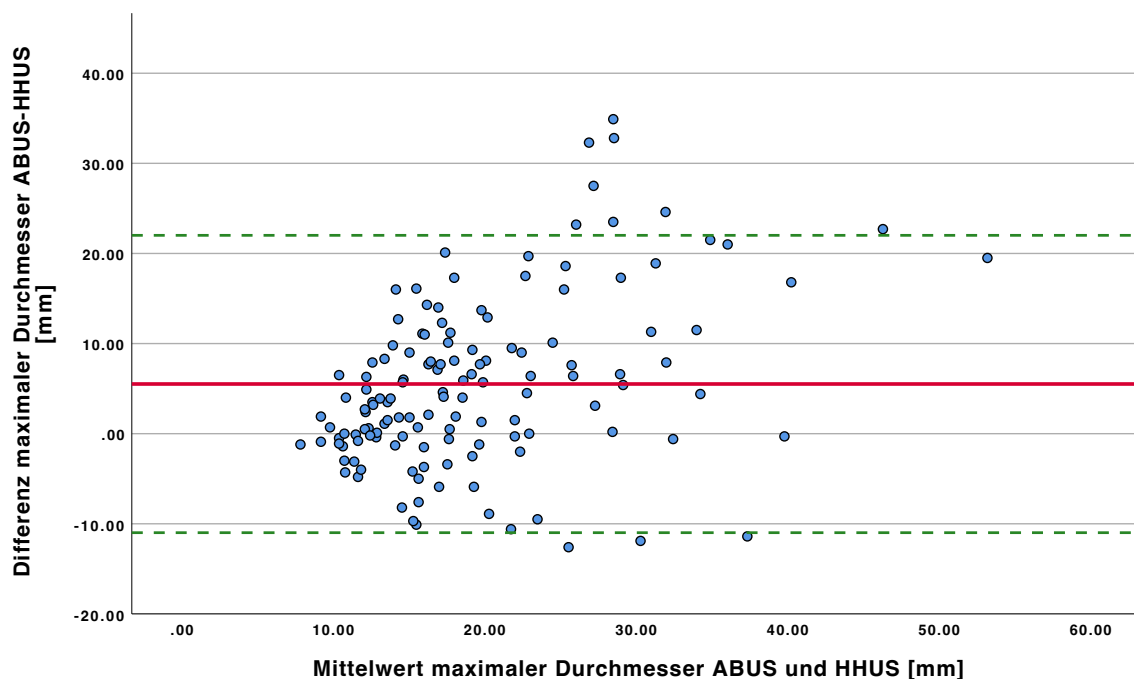


Abbildung 17: Bland-Altman-Plot Maximaler Durchmesser ABUS und HHUS

3 Ergebnisse

Bei Betrachtung des Bland-Altman-Plots zeigt sich, dass die meisten Messwertpaare eine positive Differenz aufweisen. Dies bedeutet, dass mit ABUS tendenziell ein größerer maximaler Durchmesser gemessen wurde als mit HHUS. Der durchschnittliche Unterschied zwischen den beiden Methoden beträgt 5,52 mm. Die Mehrheit der Messpaare liegt innerhalb des 95%-Konfidenzintervalls, was insgesamt auf eine gute Übereinstimmung zwischen den beiden Messmethoden hindeutet.

Einige wenige Ausreißer liegen unterhalb des 95 %-Konfidenzintervalls. In diesen Fällen wurde der maximale Tumordurchmesser mit HHUS deutlich größer bemessen als mit ABUS. Der Großteil der Ausreißer befindet sich jedoch oberhalb der Referenzlinie, bei denen die Messungen mit ABUS deutlich größere Durchmesser ergaben.

Um zu analysieren, welche Messmethode des maximalen Durchmessers besser mit den Messergebnissen der Pathologie übereinstimmt, wurden Bland-Altman-Plots für die Messwertpaare ABUS-Pathologie und HHUS-Pathologie erstellt. Die Messungen des maximalen Durchmessers durch ABUS, HHUS und der Pathologie wurden auf Normalverteilung überprüft und bestätigt. Die folgende Abbildung zeigt den Bland-Altman-Plot, der die Streuung der Differenz zwischen den Messungen des maximalen Durchmessers mittels ABUS und der Pathologie veranschaulicht.

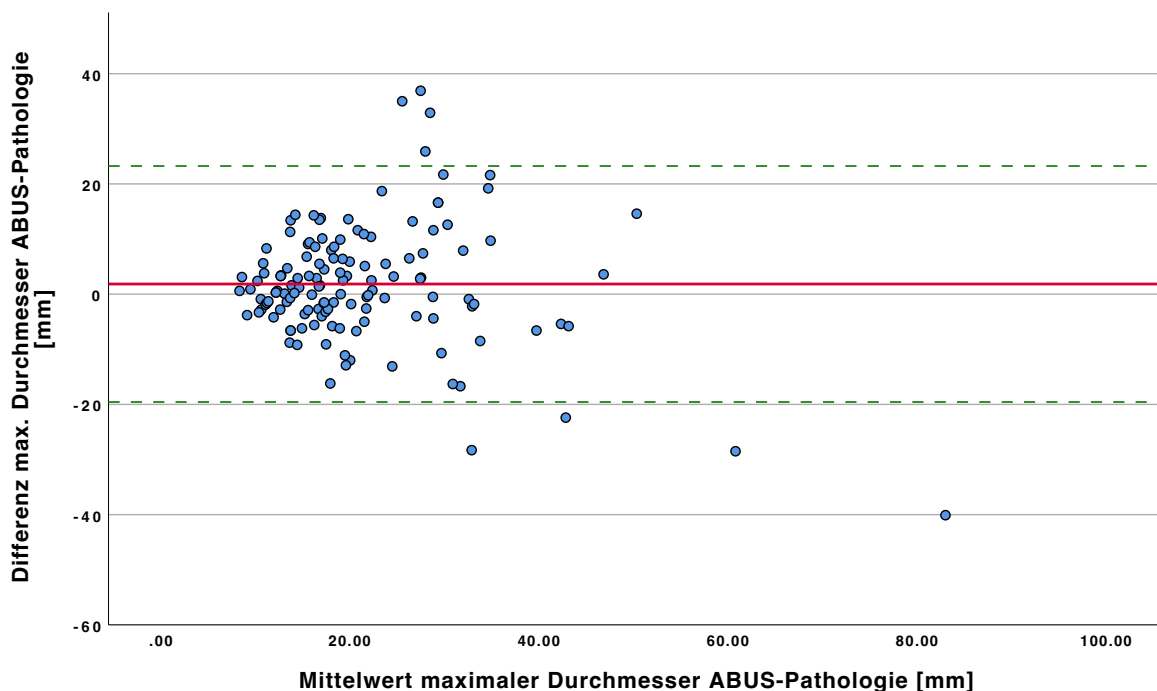


Abbildung 18: Bland-Altman-Plot Maximaler Durchmesser ABUS und Pathologie

3 Ergebnisse

Der Bland-Altman-Plot zeigt eine weitgehend symmetrische Verteilung der Messwertpaare um die Nulllinie, was darauf hindeutet, dass kein systematischer Fehler zwischen den ABUS- und den pathologischen Messungen vorliegt. Der Mittelwert der Differenz, dargestellt durch die durchgezogene rote Linie, beträgt +1,84 mm. Dies zeigt, dass im Durchschnitt mittels ABUS ein größerer maximaler Durchmesser gemessen wurde als durch die Pathologie. Die Referenzlinien erstrecken sich von 23,25 mm bis -19,57 mm. Dies entspricht einer mittleren Differenz von $\pm 21,41$ mm und gibt somit den Bereich an, innerhalb dessen 95 % der Messwertdifferenzen liegen. Betrachtet man die Werte außerhalb des 95 %-Konfidenzintervalls, fällt auf, dass besonders bei Tumoren mit einem Durchmesser über 25 mm deutliche Abweichungen zwischen den Messwertpaaren bestehen: Tumore mit einem Durchmesser von 25 bis 30 mm wurden durch Messung mit ABUS tendenziell in ihrem maximalen Durchmesser überschätzt, während Tumore mit einem Durchmesser über 30 mm eher unterschätzt wurden.

Um die Übereinstimmung der Messungen des maximalen Tumordurchmessers von HHUS und den Ergebnissen der Pathologie vergleichen zu können, wurde ebenfalls ein Bland-Altman-Plot erstellt. Dieser ist in der folgenden Abbildung dargestellt.

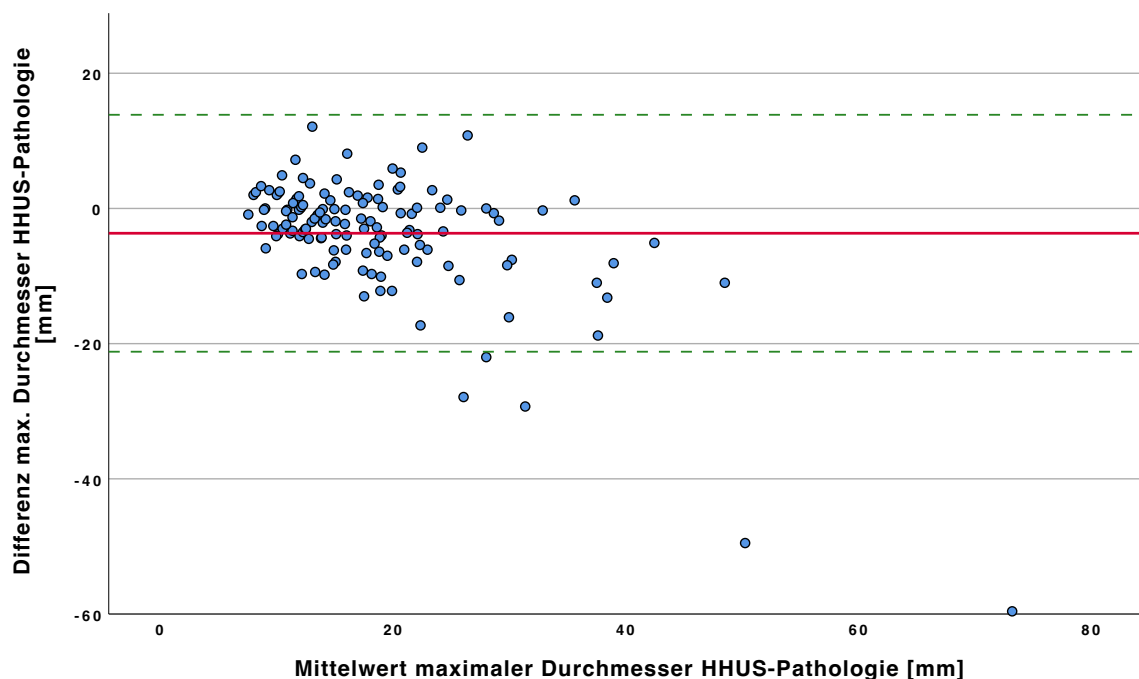


Abbildung 19: Bland-Altman-Plot Maximaler Durchmesser HHUS und Pathologie

3 Ergebnisse

Auch hier zeigt sich eine weitgehend symmetrische Verteilung der Messwertepaare um die Nulllinie, was darauf hindeutet, dass kein systematischer Fehler zwischen den Messungen vorliegt. Der Mittelwert der Differenzen liegt bei -3,67 mm. Dies bedeutet, dass der maximale Tumordurchmesser durch den HHUS im Durchschnitt kleiner eingeschätzt wurde als durch die Pathologie. Das 95 %-Konfidenzintervall liegt zwischen den Referenzlinien bei 13,85 mm und -21,19 mm. Somit liegen 95 % der Messwertepaare im Bereich von $\pm 17,52$ mm um den Mittelwert herum. Es sind einzelne Ausreißer außerhalb des 95 %-Konfidenzintervalls zu erkennen, insbesondere bei sehr großem Tumordurchmesser, die vom HHUS als deutlich kleiner eingeschätzt wurden.

Eine Aussage über die Übereinstimmung der Messung des maximalen Tumordurchmessers zwischen HHUS und ABUS mit der Pathologie kann am besten durch einen Vergleich der beiden Bland-Altman-Plots getroffen werden.

	Mittelwert	Std. Abweichung	Referenzlinien		Differenz
	[mm]	[mm]	[mm]	[mm]	[mm]
			oben	unten	
ABUS- Pathologie	1,84	10,922	23,25	-19,57	$\pm 21,41$
HHUS- Pathologie	-3,67	8,942	13,85	-21,20	$\pm 17,52$

Tabelle 3: Vergleich Bland-Altman-Plots Maximaler Tumordurchmesser

Ein direkter Vergleich der beiden Mittelwerte der Differenz zeigt, dass die Differenz zwischen ABUS und der pathologischen Messung positiv ist, während die Differenz zwischen HHUS und Pathologie negativ ausfällt. Daraus ist zu schließen, dass mittels ABUS der maximale Tumordurchmesser hier durchschnittlich größer, mittels HHUS durchschnittlich kleiner als die Pathologie eingeschätzt wurde. Relativ gesehen liegt der Mittelwert der Differenz zwischen ABUS und der Pathologie näher bei null (1,84 mm vs. -3,67 mm). Der hier präsentierte Mittelwert der Differenz aller Messpaare erlaubt jedoch keine Schlussfolgerung bezüglich einer besseren Übereinstimmung der Messmethoden. Vielmehr ist die Betrachtung der Variabilität dieser Differenzen von entscheidender Bedeutung. Ein schmales Konfidenzintervall deutet darauf hin, dass 95 % der Werte nahe

3 Ergebnisse

am Mittelwert der Differenz liegen, was auf eine geringe Variabilität und somit eine hohe Übereinstimmung zwischen den beiden Methoden hinweist. Beide Bland-Altman-Plots zeigten eine vergleichbare Breite des Konfidenzintervalls ($\pm 21,41$ vs. $\pm 17,52$), wobei die Mittelwert-Differenz des 95 %-Konfidenzintervalls beim Vergleich von HHUS und Pathologie geringfügig kleiner ist als von ABUS und Pathologie.

Sowohl ABUS als auch HHUS zeigten eine weitgehend symmetrische Verteilung der Messwertpaare mit der Pathologie um die Nulllinie. Dadurch ist ein systematischer Fehler in der Messung durch ABUS oder HHUS unwahrscheinlich.

Auffällig ist die deutliche Unterschätzung des maximalen Tumordurchmessers bei besonders großen Tumoren sowohl durch den ABUS als auch durch den HHUS.

Zur weiteren Einschätzung der Messgenauigkeit des maximalen Tumordurchmessers von ABUS und HHUS im Vergleich zur Pathologie kann die Summe der absoluten Differenz der Messwerte betrachtet werden. Dafür wurde die Differenz der Messwertpaare von ABUS-Pathologie und HHUS-Pathologie jeweils addiert und durch die Anzahl der Messwertpaare (N=135) geteilt. Die absoluten Differenzen sind in der folgenden Tabelle dargestellt.

	Σ Absolute Differenz [mm]	Absolute Differenz/Messpaar [mm]
ABUS-Pathologie	1047	7,75
HHUS-Pathologie	747	5,53

Tabelle 4: Absolute Differenz maximaler Tumordurchmesser

Die Analyse der absoluten Differenzen zeigt, dass die Tumordurchmesser, die mit HHUS gemessen wurden, im Durchschnitt näher an den Ergebnissen der Pathologie liegen als die mit ABUS ermittelten Werte. Die Auswertung gibt jedoch nur eine erste Einschätzung der Messgenauigkeit, da weder das 95 %-Konfidenzintervall noch mögliche Ausreißer berücksichtigt wurden. Daher lässt sich aus diesen Ergebnissen noch keine abschließende Aussage darüber ableiten, welche Methode den tatsächlichen Tumordurchmesser und damit die Ausdehnung der Läsion genauer erfasst.

3.6 Abstände zu den Resektionsrändern

Die Abstände des Tumors zu den Rändern des Resektats wurden in sechs Richtungen gemessen: ventral, dorsal, lateral, medial, kranial und kaudal. Dabei wurde in jeder Richtung der kleinste Abstand des Tumors zum Resektionsrand als minimaler Sicherheitsabstand dokumentiert. Reichte das Karzinom vollständig oder nur punktuell bis zum Resektionsrand, wurde der Sicherheitsabstand mit 0 mm angegeben.

Die folgende Abbildung zeigt für jede Richtung die durchschnittlichen Abstandswerte als Maß der zentralen Tendenz sowie die Spannweite und die Standardabweichung (Std. Abweichung) der Messungen für die Methoden ABUS, HHUS und Pathologie.

		kranial	kaudal	dorsal	ventral	lateral	medial
		[mm]	[mm]	[mm]	[mm]	[mm]	[mm]
ABUS	Mittelwert	11,9	14,6	5,8	4,9	17,4	14,4
	Spannweite	41	47	24,4	17,5	63,5	39,3
	Std. Abweichung	8,4	9,8	5	3,6	11,2	8,8
HHUS	Mittelwert	9,9	13,1	4,5	3,4	16,7	12,5
	Spannweite	34,8	39	25	14	43,6	34
	Std. Abweichung	6,6	7	5,7	2,5	8	6,7
Pathologie	Mittelwert	14,3	14,1	8,5	7,2	22,7	16
	Spannweite	104	50	34	40	60	55
	Std. Abweichung	12,6	11,1	7,3	7	11,2	11

Tabelle 5: Mittelwert, Spannweite & Standardabweichung nach Richtungen

Um die Übereinstimmung zwischen den beiden sonographischen Messmethoden und der Pathologie für alle gemessenen Richtungen zu verdeutlichen, wurden erneut Bland-Altman-Plots erstellt. Diese ermöglichen eine visuelle Darstellung der Abweichung in der Abstandsmessung zwischen den beiden bildgebenden Verfahren und der Pathologie als Goldstandard. Insgesamt besteht der Bland-Altman-Plot aus 810 Messwertpaaren, da für jede Patientin (N = 135) die Abstandsmessung in 6 Richtungen durchgeführt wurde. Die Differenz zwischen den Werten von ABUS oder HHUS und der Pathologie ist auf der y-Achse dargestellt. Die tatsächlichen Werte der Abstandsmessung von der Pathologie sind auf der x-Achse aufgetragen. Auf diese Weise lässt sich die Differenz der

3 Ergebnisse

Abstandsmessungen zwischen einer sonographischen Methode und der Pathologie visualisieren, sodass HHUS und ABUS direkt im Vergleich zum Goldstandard der Pathologie beurteilt werden können. Die Differenzen ABUS-Pathologie und HHUS-Pathologie sind dabei normalverteilt.

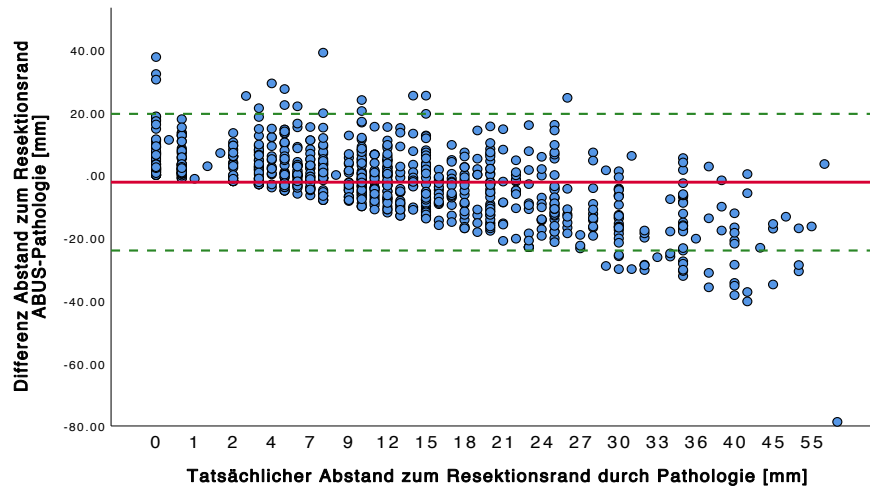


Abbildung 20: Bland-Altman-Plot Abstände zum Resektionsrand ABUS-Pathologie

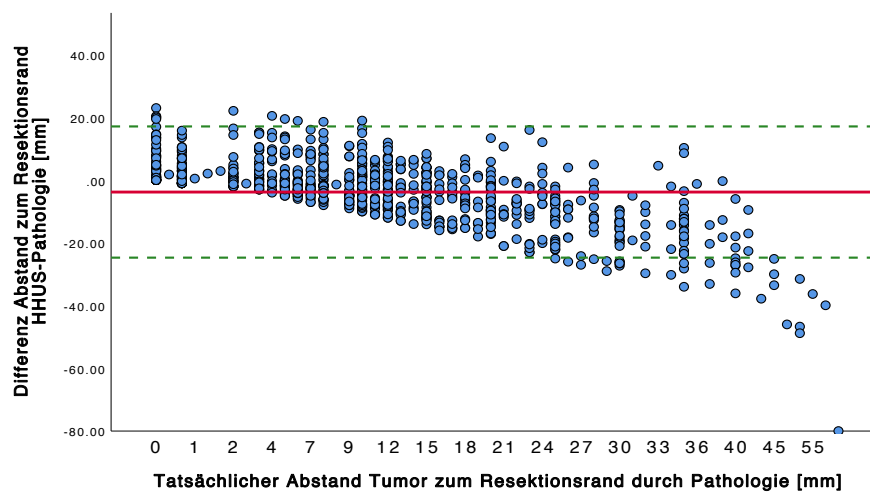


Abbildung 21: Bland-Altman-Plot Abstände zum Resektionsrand HHUS-Pathologie

Beide Bland-Altman-Plots zeigen eine allgemeine Übereinstimmung in der Verteilung der Messwertpaare um die Nulllinie. Dies deutet darauf hin, dass weder ABUS noch HHUS einen systematischen Fehler in der Messung der Abstände zwischen Tumor und den Resektionsrändern aufweisen. Interessant ist, wie sich die Messabweichungen in Abhängigkeit vom tatsächlichen, von der Pathologie gemessenen Sicherheitsabstand verhalten: Bei sehr kleinen Sicherheitsabständen (< 12 mm) überschätzten sowohl ABUS

3 Ergebnisse

als auch HHUS den Gesamtabstand, während bei großen Sicherheitsabständen (> 30 mm) beide Methoden dazu neigten, den Abstand eher zu unterschätzen.

Um die beiden Bland-Altman-Plots noch besser miteinander vergleichen zu können, sind der Mittelwert der Differenz, die Referenzlinien des Schwankungsbereichs und die Differenz der Referenzlinien in der folgenden Tabelle aufgelistet.

	Mittelwert der Differenzen [mm]	Std. Abweichung [mm]	Referenzlinien [mm]		Differenz der Referenzlinien [mm]
			oben	unten	
ABUS-Pathologie	-2,29	11,11	19,49	-24,08	$\pm 21,78$
HHUS-Pathologie	-3,79	10,67	17,13	-27,71	$\pm 20,92$

Tabelle 6: Vergleich Bland-Altman-Plots Abstände zum Resektionsrand

Betrachtet man die Mittelwerte der Differenzen zwischen ABUS beziehungsweise HHUS und der Pathologie, fällt auf, dass beide sonographischen Verfahren die Sicherheitsabstände leicht unterschätzen. Im Mittel wies HHUS eine größere Abweichung von Null auf als ABUS (-3,79 mm vs. -2,29 mm). Der Bland-Altman-Plot ergab jedoch für HHUS ein engeres 95 %-Konfidenzintervall (Differenz der Referenzlinien $\pm 20,92$ vs. $\pm 21,78$), was darauf hinweist, dass die Messungen der Differenz zwischen HHUS und Pathologie geringeren Schwankungen unterlagen als die Differenz zwischen ABUS und Pathologie. Besonders bei großen Sicherheitsabständen (> 40 mm) wurden die Abstände zum Resektionsrand mit HHUS deutlich unterschätzt. Ein ähnliches Muster zeigte sich auch bei ABUS.

Hinsichtlich der Standardabweichung zeigte sich, dass die Differenzen der Abstandsmessungen zwischen HHUS und den pathologischen Referenzwerten geringfügig weniger stark streuten als die Differenzen zwischen ABUS und der Pathologie (10,67 mm vs. 11,11 mm). Dies deutet darauf hin, dass die HHUS-Messungen des Sicherheitsabstandes möglicherweise etwas konstanter waren. Insgesamt ergaben sich jedoch keine relevanten Unterschiede zwischen den beiden sonographischen Verfahren und der Pathologie hinsichtlich des Mittelwerts der Differenzen, der Breite des 95 %-Konfidenzintervalls und damit auch der Standardabweichungen der Messdifferenzen.

3 Ergebnisse

Anhand der Bland-Altman-Plots konnten erste Einschätzungen zur allgemeinen Messgenauigkeit der beiden sonographischen Verfahren ABUS und HHUS gewonnen werden. In einem nächsten Schritt wurde eine detaillierte Analyse der einzelnen Messrichtungen durchgeführt. Ziel war es zu überprüfen, wie gut HHUS und ABUS im Vergleich zur Pathologie in den sechs möglichen Richtungen die Sicherheitsabstände abbilden können. Dabei wurden die Tumorabstände, die jeweils mittels ABUS oder HHUS ermittelt wurden, mit den entsprechenden pathologischen Referenzwerten verglichen, wodurch für jede Richtung die Differenz zwischen sonographischer Messung und der Pathologie bestimmt wurde. Für jede Richtung wurden anschließend der Mittelwert der Differenzen, das 95 %-Konfidenzintervall mit oberer und unterer Referenzlinie sowie die Intervallbreite berechnet. Die Ergebnisse wurden getrennt für den Vergleich ABUS-Pathologie und HHUS-Pathologie dargestellt. Dabei ist zu berücksichtigen, dass diese Auswertung keine Rückschlüsse auf die Verteilung der einzelnen Messwertepaare innerhalb des 95 %-Konfidenzintervalls oder auf das Vorhandensein potenzieller Ausreißer außerhalb des Intervalls zulässt.

		Mittelwert der Differenz [mm]	Referenzlinien [mm]		Differenz der Referenzlinien [mm]
			oben	unten	
kranial	ABUS-Pathologie	-2,37	20,90	-25,7	±23,34
	HHUS-Pathologie	-4,45	20,83	-29,7	±25,28
kaudal	ABUS-Pathologie	0,48	25,90	-24,47	±24,95
	HHUS-Pathologie	-1,05	22,70	-24,77	±23,72
dorsal	ABUS-Pathologie	-2,69	13,17	-24,47	±15,86
	HHUS-Pathologie	-3,97	12,30	-20,24	±16,27
ventral	ABUS-Pathologie	-2,23	12,67	-17,12	±14,90
	HHUS-Pathologie	-3,75	9,77	-17,27	±13,52
lateral	ABUS-Pathologie	-5,36	19,34	-30,06	±24,67
	HHUS-Pathologie	-6,02	16,32	-28,36	±22,34
medial	ABUS-Pathologie	-1,56	22,04	-25,16	±23,60
	HHUS-Pathologie	-3,53	17,44	-24,50	±20,97

Tabelle 7: Mittelwert der Differenz und 95 %-Konfidenzintervall nach Richtung

3 Ergebnisse

Da die Mittelwerte der Differenzen zwischen den sonographischen Messmethoden und der Pathologie in allen Richtungen negativ waren, deutet dies darauf hin, dass sowohl ABUS als auch HHUS den Abstand des Tumors zu den Resektionsrändern im Mittel unterschätzten. Im Vergleich zwischen ABUS-Pathologie und HHUS-Pathologie lagen die Mittelwerte der Differenzen zwischen ABUS und der Pathologie insgesamt in allen Richtungen näher bei null. Dies deutet darauf hin, dass mit ABUS die Abstandsmessungen der Pathologie möglicherweise genauer widerspiegelt werden konnten als mit HHUS. Die auf der Standardabweichung basierenden Referenzlinien definieren den Bereich, in dem 95 % der Messwertpaare zwischen den sonographischen Methoden und der Pathologie liegen. Dabei zeigte ABUS in dorsaler und kranialer Richtung ein engeres 95 %-Konfidenzintervall als HHUS, während HHUS in allen anderen Richtungen eine geringere Streubreite der Messwerte aufwies. Insgesamt wiesen dennoch beide Verfahren ein breites 95 %-Konfidenzintervall auf. Das bedeutet, dass beide Methoden eine erhebliche Variabilität in der Messung der Abstände des Tumors zum Resektionsrand aufwiesen, was wiederum die Genauigkeit der Messung des Sicherheitsabstandes beeinträchtigen könnte.

Insgesamt zeigte der Vergleich der Abstandsmessungen zwischen ABUS-Pathologie und HHUS-Pathologie nur geringe Unterschiede in allen Richtungen: Die Mittelwerte der Differenzen zwischen den beiden sonographischen Messmethoden und der Pathologie lagen maximal 2 mm auseinander. Dies zeigt, dass beide Verfahren die Tumorabstände zu den Resektionsrändern insgesamt vergleichbar genau erfassten.

3.7 Intraoperative Nachresektion durch HHUS

Bei 58 Patientinnen (43 %) ergab die intraoperative Resektionsrandkontrolle mittels HHUS den Verdacht auf eine direkte Tumordinfiltration des Resektionsrandes oder auf eine Unterschreitung des Sicherheitsabstandes von weniger als 2 mm. In diesen Fällen wurde eine Nachresektion in die betroffenen Richtungen empfohlen und, sofern möglich, noch während der Operation durchgeführt. Insgesamt erfolgte in 89 Richtungen eine solche Nachresektion. Die Anzahl der empfohlenen Nachresektionsrichtungen pro Resektat variierte zwischen einer und vier Richtungen. Bezogen auf die betroffenen 58 Patientinnen ergab sich damit eine durchschnittliche intraoperative Nachresektionsempfehlung von 1,5 Richtungen pro Patientin. Die Anzahl der Richtungen, für die eine Nachresektion erfolgte, ist in der nachfolgenden Abbildung dargestellt.

3 Ergebnisse

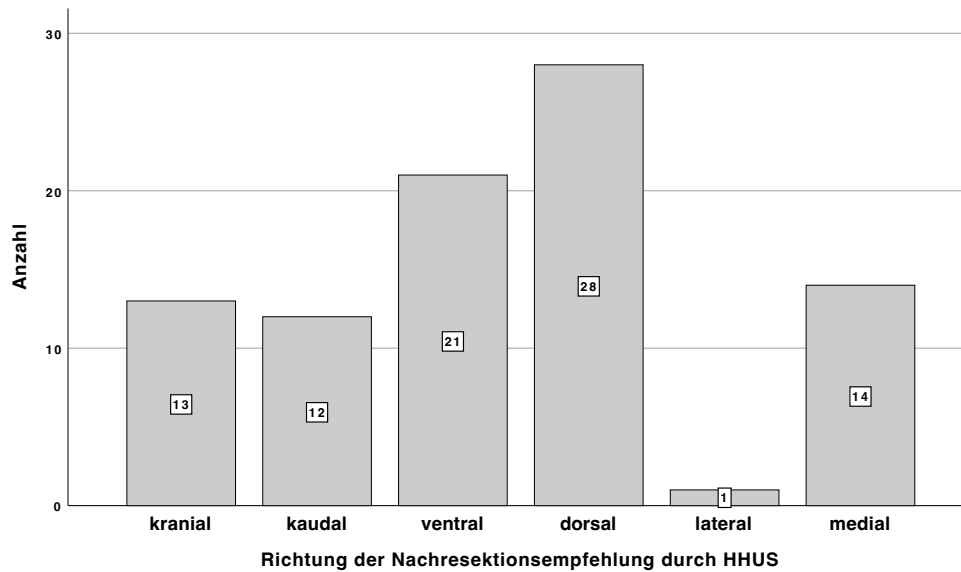


Abbildung 22: Anzahl der Nachresektionsempfehlungen durch HHUS nach Richtung

Insbesondere in der Sagittalebene erschien das Karzinom häufig randbildend oder mit einem unterschrittenen Sicherheitsabstand zum Resektionsrand: In 48 % der Fälle ($n = 58$) wurde eine Nachresektion nach dorsal und in 36 % der Fälle ($n = 58$) nach ventral empfohlen.

Empfehlungen zur Nachresektion nach dorsal wurden nicht berücksichtigt, wenn die Pectoralisfaszie bereits im Rahmen der initialen Operation entfernt worden war. Entsprechendes galt für Empfehlungen nach ventral, sofern das Karzinom ventral randbildend an eine bereits entnommene Hautspindel grenzte. In allen anderen Fällen ($n = 58$) erfolgte die Nachresektion gemäß den intraoperativen HHUS-Messungen.

Bei 77 Patientinnen (57 %) wurde auf eine Nachresektion verzichtet, da das sonographisch sichtbare Karzinom nach Einschätzung des HHUS “in-sano“ entfernt werden konnte.

3.8 Histopathologische Aufarbeitung des Nachresektats

Die entnommenen Nachresektate der 58 Patientinnen bei unterschrittenem Sicherheitsabstand oder direkter Randinfiltration wurden histopathologisch untersucht und aufgearbeitet. Bei 11 der 58 Patientinnen wurden im Nachresektat Karzinom- oder DCIS-Anteile festgestellt (19 %), während bei den übrigen 47 Patientinnen kein Tumorgewebe im Nachresektat festgestellt werden konnte (81 %).

3 Ergebnisse

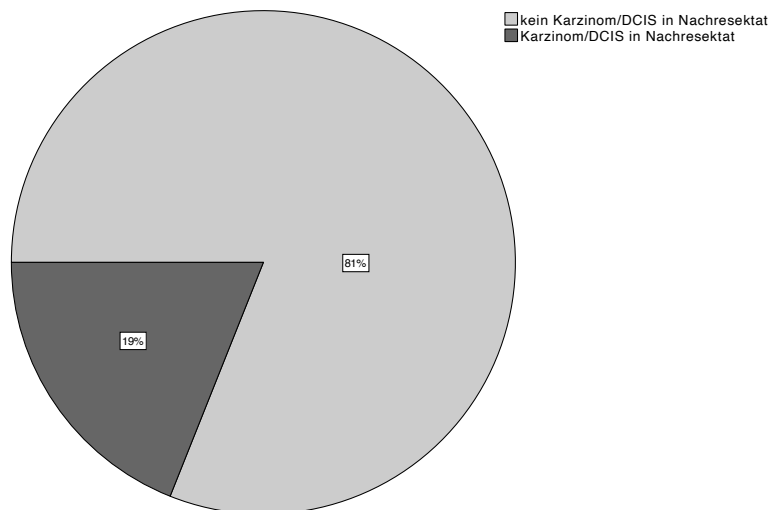


Abbildung 23: DCIS/Karzinom im Nachresektat [n=58]

3.9 Resektionsstatus nach intraoperativer Nachresektion

Zur gezielten Untersuchung der Frage, mit welcher Methode der intraoperativen Resektionsrandkontrolle positive Resektionsränder des invasiven Karzinoms am zuverlässigsten identifiziert werden können und inwiefern durch eine Nachresektion eine R0-Situation erreicht werden kann, wurden die durchgeführte Nachresektion sowie der postoperative R-Status getrennt für das invasive Karzinom und das DCIS betrachtet.

Invasives Karzinom

Von den 58 Patientinnen, bei denen nach HHUS-Empfehlung eine intraoperative Nachresektion durchgeführt wurde, konnte bei 45 Resektaten (78 %) nach histopathologischer Aufarbeitung ein R0-Status für das invasive Karzinom festgestellt werden. In 8 Fällen wurde dieser durch die Nachresektion erreicht, während das Karzinom in 37 Fällen bereits im Primärresektat komplett entfernt worden war. Somit wäre eine Nachresektion nicht nötig gewesen.

Trotz intraoperativer Nachresektion lag bei 13 Patientinnen (22 %) weiterhin eine R1-Situation vor: Bei 7 dieser Patientinnen wurde eine Nachresektion durchgeführt, wobei eine R1-Situation in eine andere Richtung vorlag. Bei 2 Patientinnen wurde das Karzinom trotz richtiger Richtung der Nachresektion nicht vollständig entfernt. Bei 4 Patientinnen wurden nicht alle positiven Resektionsränder erkannt. Dadurch konnte nicht in allen Richtungen eine R0-Situation erreicht werden. Diese Patientinnen erhielten in einem zweiten Eingriff eine sekundäre Nachresektion in die entsprechende Richtung.

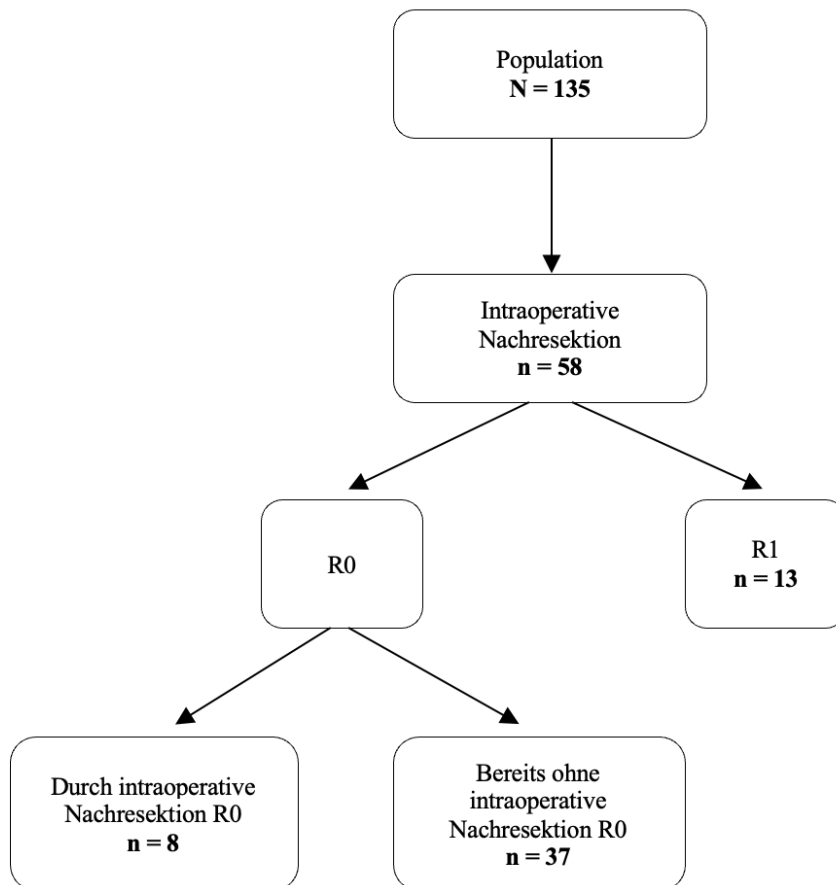


Abbildung 24: Karzinom Resektionsstatus nach intraoperativer Nachresektion

DCIS

Bei 29 von 68 Patientinnen mit nachgewiesenem karzinombegleitendem DCIS wurde intraoperativ eine Nachresektion durchgeführt. Diese erfolgte aufgrund eines im HHUS festgestellten unzureichenden Sicherheitsabstandes des Karzinoms zum Resektionsrand. Es wurde angenommen, dass durch die Nachresektion auch potenziell karzinomüberschreitende DCIS-Anteile mit entfernt werden könnten, die sonographisch nicht darstellbar sind.

Tatsächlich konnte bei 4 Patientinnen durch die Nachresektion eine R0-Situation für das DCIS erreicht werden. In 20 Fällen lag bereits vor der intraoperativen Nachresektion eine R0-Situation für das DCIS vor.

Bei insgesamt 14 Patientinnen (n = 14) wurde postoperativ histopathologisch eine R1-Situation für das DCIS festgestellt. Bei 4 dieser Fälle bestand trotz intraoperativ durchgeführter Nachresektion weiterhin eine R1-Situation für das DCIS. In den übrigen 10 Fällen mit postoperativ nachgewiesener R1-Situation war intraoperativ keine Nachresektion vorgenommen worden.

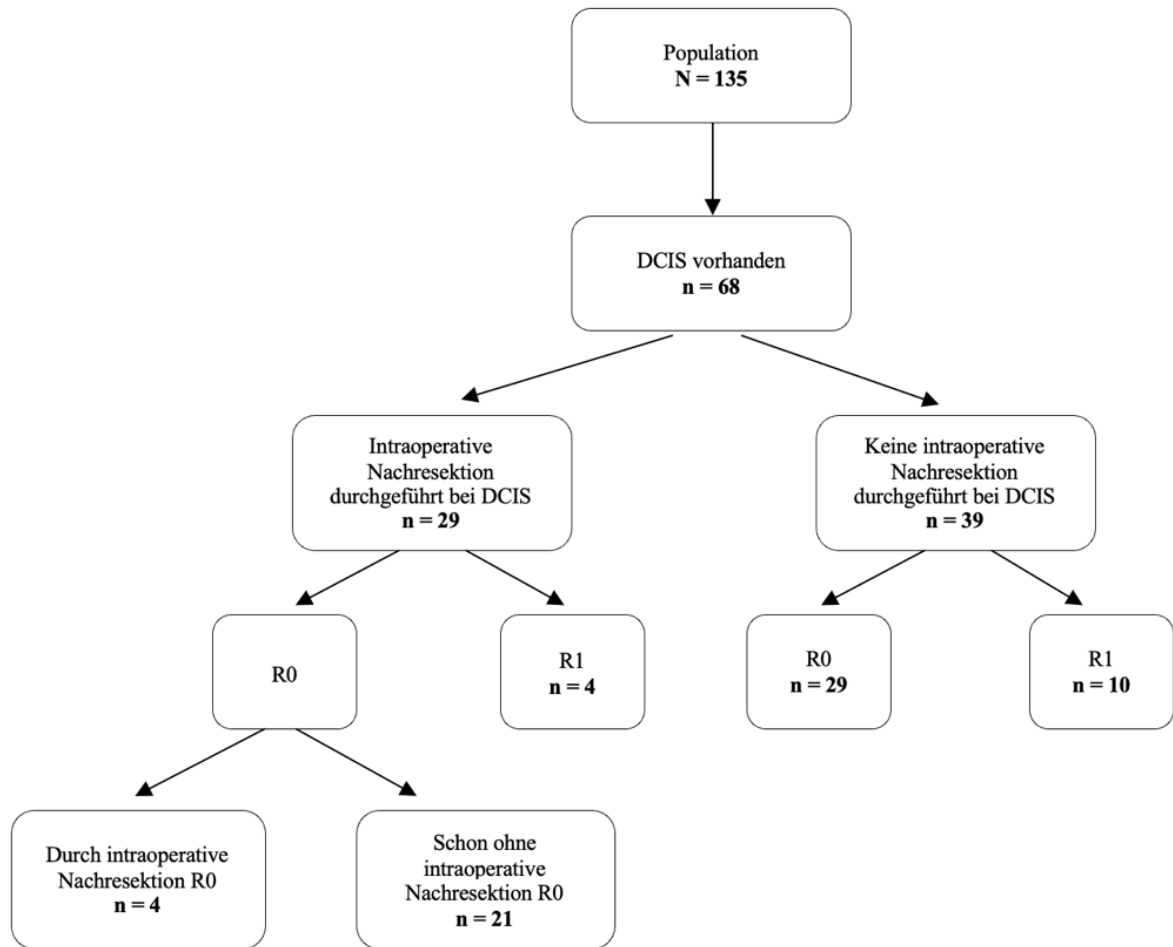


Abbildung 25: DCIS Resektionsstatus postoperativ

3.9.1 R1-Status postoperativ

Bei 28 der 135 Patientinnen wurde postoperativ histopathologisch eine R1-Situation festgestellt, was einer R1-Rate von 20,7 % des PPS entspricht. In 10 von 28 Fällen (7,4 %) war dies auf ein randinfiltrierendes DCIS zurückzuführen, in 14 Fällen (10,4 %) auf ein randinfiltrierendes invasives Karzinom und in 4 Fällen (3 %) auf eine Kombination von DCIS und invasivem Karzinom, die bis zum Resektionsrand reichten. Die Verteilung des Resektionsstatus nach R0 und R1 ist im folgenden Kreisdiagramm dargestellt.

3 Ergebnisse

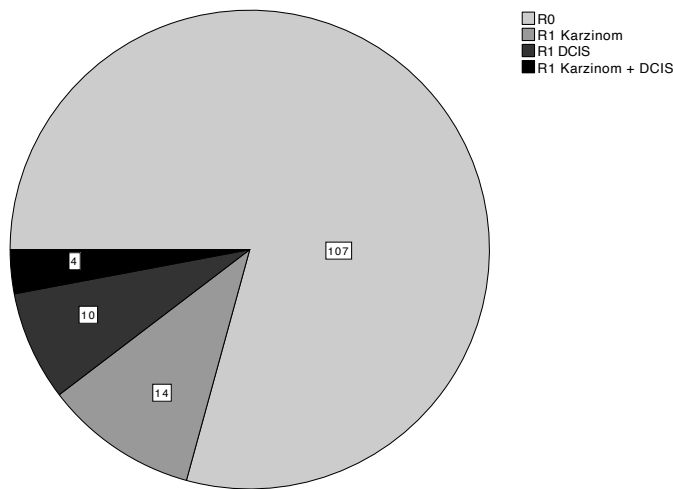


Abbildung 26: Anzahl der Patientinnen nach Resektionsstatus postoperativ (N=135)

Für die 18 Patientinnen mit Randinfiltrationen durch das invasive Karzinom wurde eine R1-Situation in insgesamt 35 Richtungen festgestellt. Im Durchschnitt wies jeder “non-in-sano“ resezierte Fall eine R1-Situation in 1,9 Richtungen auf. Die maximale Anzahl karzinominfiltrierter Resektionsränder pro Fall betrug 5 Richtungen.

Bei den 14 Patientinnen mit R1-Status durch ein DCIS wurden insgesamt 26 Richtungen identifiziert, in die das DCIS randinfiltrierend war. Durchschnittlich wies somit jeder Fall eine R1-Situation in 1,9 Richtungen auf. Die maximale Anzahl an DCIS-infiltrierenden Resektionsrändern pro Fall betrug 3 Richtungen.

Die folgenden Säulendiagramme zeigen die Anzahl der Richtungen, in denen das Karzinom oder das DCIS randinfiltriert war. Bei den postoperativen R1-Situationen durch das Karzinom war die Randinfiltration zu 29 % medial und 16 % ventral lokalisiert (n = 35). Beim DCIS war die dorsale Infiltration mit 23 % am häufigsten (n = 26).

3 Ergebnisse

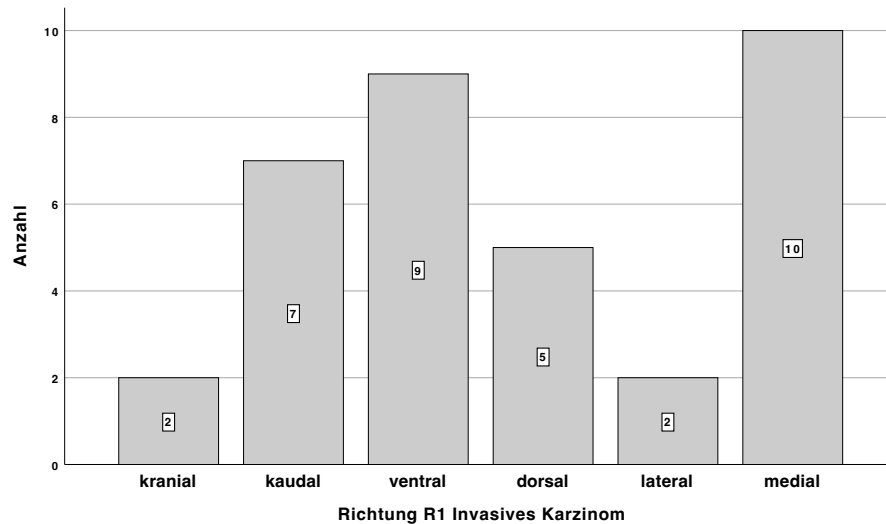


Abbildung 27: Absolute Anzahl der Richtungen mit R1 durch Karzinom (n = 35)

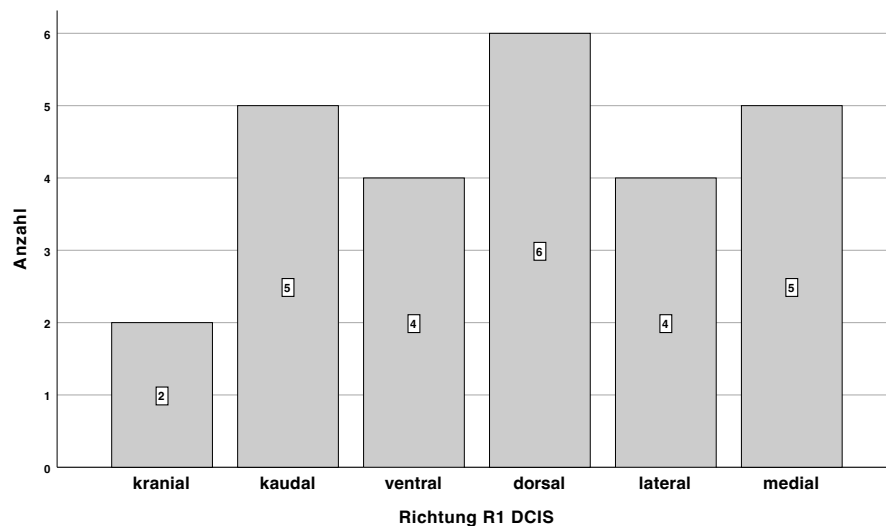


Abbildung 28: Absolute Anzahl der Richtungen mit R1 durch DCIS (n = 26)

3.9.2 Zweite Operation als Nachresektion aufgrund von R1-Status

Bei 28 Patientinnen wurde postoperativ eine R1-Situation durch die Pathologie festgestellt. Dies bedeutet, dass das Karzinom oder DCIS randbildend war und somit die vollständige Exzision des Tumor- oder DCIS-Gewebes aus der Brust nicht sicher ist. Die Indikation zu einer weiteren Operation als Re-Exzision wurde bei R1-Status nach BET bei allen 28 Patientinnen gestellt. Bei 4 Patientinnen wurde aufgrund von Kontraindikationen oder auf Wunsch der Patientin keine Re-Exzision durchgeführt. Somit entspricht dies einer Re-Exzisionsrate von 17,8 % des PPSs (n = 24). Die Anzahl der Re-Exzisionen unter den Patientinnen mit R1-Status ist im folgenden Kreisdiagramm dargestellt.

3 Ergebnisse

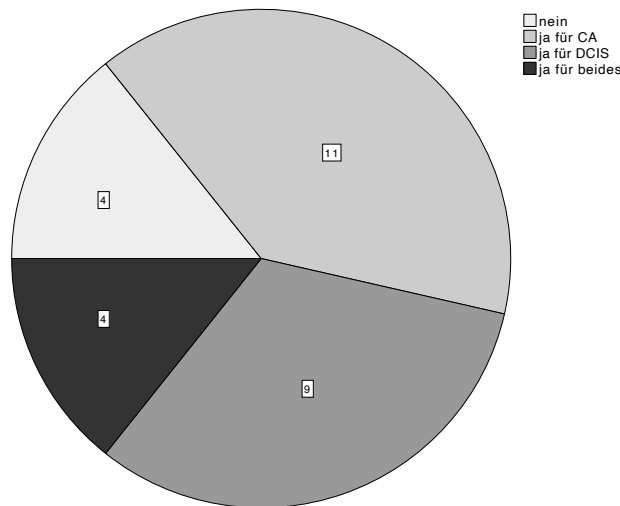


Abbildung 29: Absolute Häufigkeit der Re-Exzision aufgrund von R1-Status (n = 28)

3.10 Nachresektionsempfehlung durch ABUS

Bei 60 Patientinnen (56 % des PPS) wäre aufgrund der Bildgebung mit ABUS eine Nachresektion empfohlen worden, da der gemessene minimale Sicherheitsabstand zwischen invasivem Karzinom und dem Resektionsrand weniger als 2 mm betrug oder die Resektionsränder als karzinominfiltiert eingeschätzt wurden.

Insgesamt wurde mithilfe des ABUS eine Unterschreitung des geforderten Sicherheitsabstands in 97 Richtungen festgestellt. Für diese Richtungen wäre es empfohlen gewesen, eine Nachresektion durchzuführen. Im Durchschnitt wurde der Sicherheitsabstand pro Fall in 1,6 Richtungen unterschritten. Eine Nachresektionsempfehlung wäre für maximal 4 Richtungen pro Fall ausgesprochen worden.

Ähnlich wie bei den Nachresektionsempfehlungen durch den HHUS wurde auch beim ABUS besonders häufig in der Sagittalebene ein unterschrittener Sicherheitsabstand festgestellt. Gemäß des ABUS wären bei etwa 55 % der Patientinnen mit knappen Resektionsrändern eine ventrale Nachresektion (n = 28) und bei 47 % eine dorsale Nachresektion (n = 33) empfohlen worden. Die Anzahl der empfohlenen Richtungen aufgrund unzureichenden Sicherheitsabstands ist im folgenden Säulendiagramm dargestellt.

3 Ergebnisse

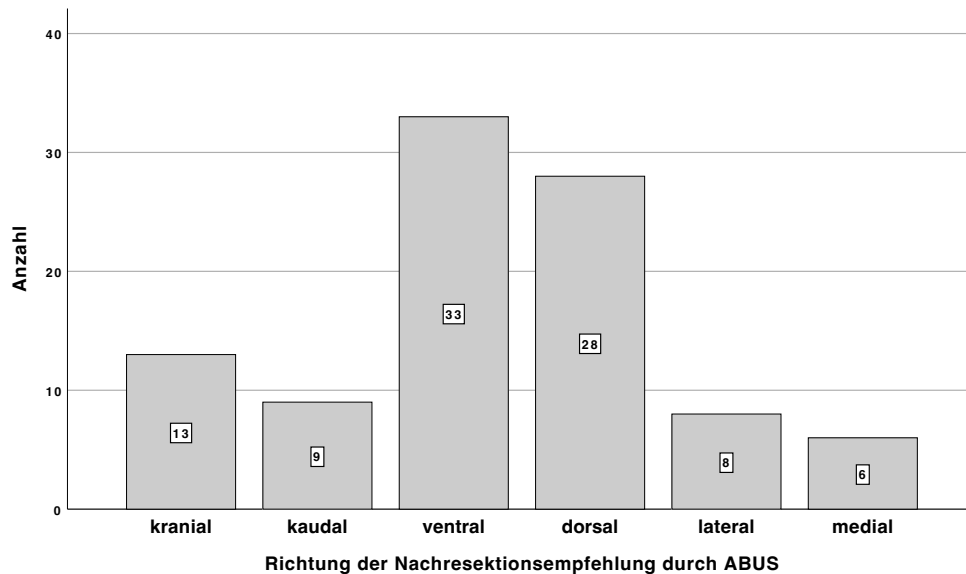


Abbildung 30: Empfohlene Nachresektionsrichtungen durch ABUS

3.11 Erkennung positiver Resektionsränder durch ABUS und HHUS

Um die Aussagekraft verschiedener Methoden zur intraoperativen Resektionsrandkontrolle zu vergleichen, ist es entscheidend herauszufinden, welche Methode am besten dazu geeignet ist, positive Resektionsränder oder unterschrittene Sicherheitsabstände zu erkennen. In diesem Zusammenhang wurden retrospektiv jene Patientinnen identifiziert, bei denen in der pathologischen Aufarbeitung eine Randinfiltration durch das invasive Karzinom oder das DCIS festgestellt wurde. Die pathologischen Befunde wurden anschließend mit den Ergebnissen der intraoperativen sonographischen Resektionsrandkontrolle verglichen. Innerhalb dieses Kollektivs, bei dem das Primärresektat von der Pathologie als randinfiltrierend eingestuft wurde, ergaben sich drei unterschiedliche Verlaufsformen:

Zum einen gab es Patientinnen, bei denen intraoperativ aufgrund der HHUS-Beurteilung keine Nachresektion empfohlen wurde, da sonographisch fälschlicherweise ein ausreichender Sicherheitsabstand angenommen wurde. In diesen Fällen blieb die Randinfiltration unerkannt. Eine zweite Gruppe umfasste Patientinnen, bei denen anhand der intraoperativen HHUS-Befundung eine Nachresektion durchgeführt wurde, der Tumor jedoch trotz der Nachresektion nicht vollständig entfernt werden konnte, sodass weiterhin Tumorgewebe in der Brust verblieb. In der dritten Gruppe führte die durch HHUS empfohlene Nachresektion schließlich zur vollständigen Tumorentfernung und somit zum Erreichen einer R0-Situation.

3.11.1 Erkennung positiver Resektionsränder pro Patientin

Die folgende Tabelle zeigt die Häufigkeit der Randinfiltrationen durch das invasive Karzinom oder DCIS pro Patientin. Dadurch kann ein erster Eindruck gewonnen werden, wie gut positive Resektionsränder mithilfe der sonographischen Verfahren HHUS und ABUS erkannt werden konnten.

Da bei einzelnen Resektaten Randinfiltrationen in mehrere Richtungen vorlagen, wurde für die Auswertung eine Kategorisierung in drei Gruppen vorgenommen: (1) Die Randinfiltration wurde nicht erkannt, (2) bei mehreren Randinfiltrationen in verschiedene Richtungen wurden diese nur teilweise erkannt, und (3) die Randinfiltrationen wurden vollständig erkannt.

	Karzinom		DCIS	
	HHUS	ABUS	HHUS	ABUS
Nicht erkannt	13 (50 %)	19 (73 %)	11 (73 %)	10 (66 %)
Teilweise in richtige Richtung erkannt	4 (15 %)	4 (15 %)	2 (13 %)	4 (27 %)
Vollständig erkannt	9 (35 %)	3 (12 %)	2 (13 %)	1 (7 %)
Summe	26 (100 %)	26 (100 %)	15 (100 %)	15 (100 %)

Tabelle 8: Erkennung positive Resektionsränder durch Karzinom/DCIS

Karzinom HHUS

Mithilfe des HHUS konnte bei 35 % der Patientinnen (n = 9) mit randüberschreitendem invasivem Karzinom die Randinfiltration intraoperativ korrekt erkannt werden, sodass eine R1-Situation zuverlässig identifiziert werden konnte. In diesen Fällen wurde, sofern möglich, intraoperativ eine gezielte Nachresektion in die betroffene Richtung durchgeführt, um das Tumorgewebe vollständig zu entfernen und einen ausreichenden Sicherheitsabstand zu gewährleisten.

Bei weiteren 15 % der Patientinnen (n = 4), deren invasives Karzinom den Resektionsrand in mehreren Richtungen infiltrierte, konnten nur einige der Richtungen richtig als randinfiltriert erkannt werden. In diesen Fällen wurde zwar eine Nachresektion durchgeführt, jedoch nicht in allen notwendigen Richtungen. Dadurch ist davon auszugehen, dass postoperativ mit verbliebenem Tumorgewebe zu rechnen war.

3 Ergebnisse

Karzinom ABUS

Mithilfe der ABUS-Bildgebung hätte bei 12 % der Patientinnen (n = 3) die Randinfiltration durch das invasive Karzinom korrekt erkannt werden können. In diesen Fällen hätte eine Empfehlung zur gezielten Nachresektion erfolgen können, um eine vollständige Tumorentfernung mit adäquatem Sicherheitsabstand zu ermöglichen.

Bei weiteren 15 % der Patientinnen (n = 4), bei denen das invasive Karzinom in mehreren Richtungen den Resektionsrand infiltrierte, wäre mithilfe der ABUS-Bilder zwar eine Nachresektion empfohlen worden, jedoch nicht in allen betroffenen Richtungen. Damit hätte keine vollständige Entfernung des randüberschreitenden Tumors stattgefunden und postoperativ wäre mit verbliebenem Tumorgewebe zu rechnen gewesen.

DCIS

In 34 % der Fälle (n = 5) konnten mit ABUS positive Resektionsränder aufgrund einer Randinfiltration durch das DCIS teilweise oder vollständig erkannt werden. Demgegenüber hatte HHUS nur bei 26 % der betroffenen Patientinnen (n = 4) eine Nachresektion in mindestens einer der randinfiltrierten Richtungen empfohlen.

Da mit dem Ultraschall zur Resektionsrandkontrolle vor allem invasive Karzinome zuverlässig dargestellt werden können, während ein DCIS sonographisch nur schwer zu erfassen ist, lässt sich die Qualität der Nachresektionsempfehlungen bei DCIS mithilfe sonographischer Methoden nur eingeschränkt beurteilen. In den meisten Fällen beruht die Entscheidung zur Nachresektion auf dem Verdacht einer Randinfiltration durch das invasive Karzinom und nicht primär durch das DCIS. Der Vergleich der beiden sonographischen Verfahren zur Resektionsrandkontrolle bezieht sich daher primär auf die Detektion randinfiltrierender invasiver Karzinome, während die Detektion DCIS-bedingter Randinfiltrationen in dieser Studie eine untergeordnete Rolle spielt.

Wenn man die Patientinnen zusammenzählt, bei denen HHUS beziehungsweise ABUS die positiven Resektionsränder durch das Karzinom nicht erkannt hat, ergibt sich in beiden Gruppen ein Anteil von $\geq 50\%$. Das bedeutet, dass bei mindestens jeder zweiten Patientin mit positivem Resektionsrand fälschlicherweise keine Empfehlung zur Nachresektion in die richtige Richtung ausgesprochen wurde. Somit erfolgte intraoperativ keine Nachresektion und es konnte demnach keine R0-Situation erreicht werden.

3 Ergebnisse

Zum Vergleich der Erkennung positiver Resektionsränder durch HHUS und ABUS wurde eine Kreuztabelle erstellt. Diese zeigt, bei wie vielen Patientinnen das invasive Karzinom im Primärresektat randbildend war und ob diese Randinfiltrationen durch die intraoperative Resektionsrandkontrolle mittels HHUS oder ABUS erkannt werden konnten.

Als "erkannt" sind hier die Patientinnen zusammengefasst, bei denen durch ABUS oder HHUS positive Resektionsränder entweder vollständig oder, im Fall mehrerer Infiltrationen, zumindest teilweise richtig identifiziert wurden.

Als "nicht-erkannt" gelten die Patientinnen, bei denen für die positiven Resektionsränder keine Nachresektion oder nur eine Nachresektion in eine falsche Richtung empfohlen worden wäre.

			Randinfiltrationen des invasiven Karzinoms wurden vom ABUS erkannt		
			ja	nein	Gesamt
Randinfiltrationen des invasiven Karzinoms wurden vom HHUS erkannt	ja	Anzahl	3	10	13
		Prozent	23,1 %	76,9 %	100 %
	nein	Anzahl	4	9	13
		Prozent	30,8 %	69,2 %	100 %
Gesamt		Anzahl	7	19	26

Tabelle 9: Kreuztabelle Erkennung Randinfiltrationen durch invasives Karzinom

Aus der Kreuztabelle geht hervor, dass bei 10 Patientinnen Randinfiltrationen des invasiven Karzinoms von ABUS nicht oder nur in die falsche Richtung erkannt wurden, während sie mittels HHUS korrekt identifiziert werden konnten. Umgekehrt wurden bei 4 Patientinnen Randinfiltrationen teilweise oder vollständig richtig durch ABUS erkannt, während mithilfe des HHUS in diesen Fällen fälschlicherweise keine Infiltration nachgewiesen werden konnte. Diese Beobachtung legt nahe, dass eine kombinierte Anwendung beider Verfahren im Rahmen der intraoperativen Resektionsrandkontrolle zu einer höheren Detektionsrate karzinomatöser Randinfiltrationen führen könnte. Dies wird in einem späteren Abschnitt der Arbeit genauer untersucht.

3 Ergebnisse

Um die Signifikanz des Unterschieds zwischen HHUS und ABUS in der Erkennungsrate karzinomatöser Randinfiltrationen zu überprüfen, wurde der McNemar-Test durchgeführt. Der Test vergleicht die Fähigkeit von HHUS und ABUS positive Resektionsränder zu erkennen. Er verwendet dazu gepaarte dichotome Daten, um festzustellen, ob ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Methoden vorliegt. Der Test untersucht dementsprechend, ob die Häufigkeiten von Zustandsänderungen signifikant voneinander abweichen. In diesem Fall wird geprüft, ob sich die Erkennungsrate karzinomatöser Randinfiltrationen zwischen HHUS und ABUS signifikant unterscheidet.

Der ermittelte Signifikanzwert für den Vergleich von HHUS und ABUS lag bei 0,147. Somit konnte kein signifikanter Unterschied zwischen HHUS und ABUS in der Erkennung von positiven Resektionsrändern festgestellt werden. Der Signifikanzwert für die Erkennung positiver Resektionsränder durch ein DCIS betrug 1,0. Auch hier konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen HHUS und ABUS gefunden werden.

3.11.2 Erkennung positiver Resektionsränder pro Richtung

Der Vergleich beider sonographischer Verfahren hinsichtlich der Erkennung positiver Resektionsränder pro Patientin erlaubt eine erste Einschätzung der diagnostischen Genauigkeit beider Methoden im klinischen Kontext. Diese patientenbezogene Betrachtung ist besonders relevant, da sie zeigt, ob eine Randinfiltration im Primärresektat erkannt und entsprechend nachreseziert wurde. Dies ist für den Behandlungserfolg entscheidend.

Für eine detailliertere statistische Analyse zum Vergleich von ABUS und HHUS in der Erkennung infiltrierter Resektionsränder ist es jedoch sinnvoll, nicht nur die Gesamtsituation pro Patientin zu analysieren, sondern die Analyse anhand aller sechs Schnitttrandseiten des Primärresektats zu betrachten. Die richtungsbezogene Analyse berücksichtigt die sechs Resektionsränder des Resektats pro Patientin und bietet damit eine deutlich größere Vergleichsbasis für HHUS und ABUS zur Resektionsrandkontrolle als die reine patientenbezogene Auswertung. Die folgenden Kreuztabellen zeigen, in welchen Fällen laut Pathologie eine Nachresektion erforderlich gewesen wäre und ob diese durch HHUS beziehungsweise ABUS intraoperativ empfohlen wurde. So lässt sich die diagnostische Genauigkeit beider Verfahren beurteilen.

3 Ergebnisse

			Eine Nachresektion wäre tatsächlich notwendig gewesen (Pathologie: DCIS/CA an Resektionsrand)		
			ja	nein	Gesamt
Es wurde eine Nachresektion durch den HHUS empfohlen	ja	Anzahl	24	65	89
		Prozent	35,8 %	8,8 %	11 %
	nein	Anzahl	43	678	721
		Prozent	64,2 %	91,3 %	89 %
	Gesamt	Anzahl	67	742	810
		Prozent	100 %	100 %	100 %

Tabelle 10: Kreuztabelle Sensitivität und Spezifität HHUS für Karzinom und DCIS

			Eine Nachresektion wäre tatsächlich notwendig gewesen (Pathologie: DCIS/CA an Resektionsrand)		
			ja	nein	Gesamt
Es wäre eine Nachresektion durch ABUS empfohlen worden	ja	Anzahl	20	77	97
		Prozent	29,9 %	10,4 %	12 %
	nein	Anzahl	47	666	713
		Prozent	70,1 %	89,6 %	88 %
	Gesamt	Anzahl	67	743	810
		Prozent	100 %	100 %	100 %

Tabelle 11: Kreuztabelle Sensitivität und Spezifität ABUS für Karzinom und DCIS

Richtig-positiv und positiv prädiktiver Wert

Insgesamt gab es 67 Richtungen, in denen das invasive Karzinom oder das DCIS randinfiltrierend war. In 24 dieser Richtungen konnte mithilfe von HHUS die Randinfiltration korrekt identifiziert werden, woraufhin eine Nachresektion erfolgte. Diese gelten als "richtig-positiv". Mit ABUS hingegen konnten nur in 20 Richtungen positive Resektionsränder richtig erkannt werden. In diesen Fällen wäre auch hier die Indikation zur intraoperativen Nachresektion gegeben.

Zur Beurteilung, ob eine durch HHUS oder ABUS festgestellte Unterschreitung des Sicherheitsabstandes tatsächlich mit einer Randinfiltration korreliert, wurde der positive prädiktive Wert herangezogen. Der positive prädiktive Wert beschreibt den Anteil der

3 Ergebnisse

Richtungen, in denen die pathologische Aufarbeitung eine tatsächliche Randinfiltration durch ein invasives Karzinom oder ein DCIS zeigte, bezogen auf alle Richtungen, in denen das jeweilige Verfahren eine Nachresektion empfohlen hatte. Für den HHUS ergab sich ein positiver prädiktiver Wert von 27 %. Dies bedeutet, dass in rund einem Drittel der Richtungen mit HHUS-basierter Nachresektionsempfehlung tatsächlich eine Randinfiltration vorlag. Beim ABUS lag der positive prädiktive Wert bei 21 % und damit niedriger als beim HHUS.

Richtig-negativ und negativ prädiktiver Wert

Die Richtungen, in denen der Tumor schon im Primärresektat "in-sano" entfernt wurde und dies durch die Präparatesonographie auch als tumorfrei erkannt wurde, gelten als "richtig-negativ". Durch den HHUS wurden 678 Richtungen korrekt als R0-Resektionen erkannt, für den ABUS lag die Anzahl bei 666 Richtungen.

Der negativ prädiktive Wert gibt an, welcher Anteil der Resektionsränder, die tatsächlich frei von invasivem Tumor oder DCIS waren, auch durch die präparatesonographische Beurteilung als "in-sano" eingeschätzt wurde. Er ist ein Maß dafür, wie zuverlässig HHUS und ABUS das Vorliegen einer Randinfiltration ausschließen können. Für beide Verfahren konnte ein negativer prädiktiver Wert von 94 % ermittelt werden. Das bedeutet, dass in 94 % der Fälle, in denen keine Nachresektion empfohlen wurde, tatsächlich keine Randinfiltration vorlag.

Falsch-negativ

Als "falsch-negativ" wurden jene Richtungen gewertet, in denen pathologisch tatsächlich ein randständiges invasives Karzinom oder DCIS vorlag, die entsprechende sonographische Methode diesen Befund jedoch nicht erkannt hatte und diese somit fälschlicherweise als tumorfrei beurteilt wurde. Von insgesamt 67 randinfiltrierten Richtungen blieben mit HHUS 43 Richtungen (64,2 %) unerkannt, während ABUS in 47 Richtungen (70,1 %) die Randinfiltration nicht erkannt hatte. In diesen Fällen wurde fälschlicherweise keine Nachresektion empfohlen, obwohl eine Tumorausdehnung bis an den Resektionsrand vorlag.

3 Ergebnisse

Falsch-positiv

Die Richtungen, in denen eine Nachresektion durch HHUS oder ABUS empfohlen wurde, obwohl histopathologisch keine Randständigkeit nachweisbar war, wurden als "falsch-positiv" klassifiziert. Aufgrund der Bildgebung mittels HHUS wurde in 65 Richtungen fälschlicherweise eine Nachresektion empfohlen. Somit wären 73 % aller Nachresektionen, die aufgrund der Empfehlung des HHUS gemacht wurden, nicht notwendig gewesen. Von den 97 Richtungen, für die ABUS eine Nachresektion empfohlen hätte, zeigten 77 Richtungen in der pathologischen Aufarbeitung weder eine Randinfiltration durch das invasive Karzinom noch durch das DCIS. In 80 % dieser Fälle wäre eine Nachresektion nicht erforderlich gewesen.

Sensitivität und Spezifität

Die Sensitivität beschreibt, wie zuverlässig die sonographischen Methoden eine tatsächliche Randinfiltration durch das invasive Karzinom oder das DCIS erkennen und dabei die betroffene Richtung korrekt identifizieren können. Die Spezifität hingegen gibt an, wie verlässlich tumorfreie Resektionsränder auch tatsächlich als solche erkannt werden.

Da sich das invasive Karzinom und das DCIS sowohl in ihren biologischen Eigenschaften als auch in der sonographischen Darstellbarkeit deutlich unterscheiden, ist es sinnvoll, die diagnostische Genauigkeit der sonographischen Methoden separat für beide Tumorentitäten zu analysieren. Durch die separate Betrachtung von Sensitivität und Spezifität können Unterschiede in der Erkennung beider Tumorentitäten gezielt analysiert werden. Die folgende Kreuztabelle zeigt, in wie vielen Richtungen nach pathologischem Befund tatsächlich eine Nachresektion erforderlich gewesen wäre und in wie vielen Richtungen HHUS beziehungsweise ABUS eine Nachresektion empfohlen hätten, getrennt für das invasive Karzinom und das DCIS.

			Eine Nachresektion wäre tatsächlich notwendig gewesen aufgrund von randinfiltrierendem			
			Karzinom		DCIS	
			ja	nein	ja	nein
Eine Nachresektion wäre in die Richtung empfohlen gewesen?	HHUS	ja	19 42,2 %	70 9,2 %	8 25,8 %	81 10,4 %
		nein	26 57,8 %	695 90,8 %	23 74,2 %	698 89,6 %
		Gesamt	45 100 %	765 100 %	31 100 %	779 100 %
	ABUS	ja	13 29 %	84 11 %	9 29 %	88 11,3 %
		nein	32 71 %	681 89 %	22 71 %	691 88,7 %
		Gesamt	45 100 %	765 100 %	31 100 %	779 100 %

Tabelle 12: Kreuztabelle Erkennung randständiges Karzinom und DCIS

Für das invasive Karzinom lag die Sensitivität des HHUS bei 42,2 % (n = 19). Das bedeutet, dass HHUS rund 42 % der histologisch bestätigten Randinfiltrationen des invasiven Karzinoms intraoperativ korrekt erkannt und eine Nachresektion eingeleitet hat. Im Vergleich dazu erreichte ABUS lediglich eine Sensitivität von 29 % (n = 13), was zeigt, dass mit ABUS weniger positive Resektionsränder richtig identifiziert wurden.

Bei der Detektion von Randinfiltrationen durch das DCIS zeigte sich für ABUS eine höhere Sensitivität als für HHUS. Während HHUS nur in 25,8 % der pathologisch bestätigten DCIS-Randinfiltrationen eine Nachresektion empfohlen hätte (n = 8), wären mit ABUS nahezu 30 % der betroffenen Richtungen identifiziert worden (n = 9).

Bei der Identifikation von nicht-randinfiltrierendem Karzinom zeigte HHUS eine Spezifität von 90,8 % (n = 695), während ABUS eine Spezifität von 89 % aufwies (n = 681). Für die Erkennung von nicht-randinfiltrierendem DCIS betrug die Spezifität für HHUS 89,6 % (n = 698) und für ABUS 88,7 % (n = 691). Diese Ergebnisse unterstreichen die Fähigkeit beider Verfahren, die Richtungen zu identifizieren, in denen weder randinfiltrierendes invasives Karzinom noch DCIS vorliegt.

3 Ergebnisse

In der folgenden Tabelle sind die Sensitivität und Spezifität von HHUS und ABUS zur Erkennung von randinfiltrierendem invasivem Karzinom oder DCIS aufgelistet. Die p-Werte, die die Signifikanz der Unterschiede in der Erkennung von randinfiltrierendem Karzinom oder DCIS angeben, wurden wieder mithilfe des McNemar-Tests berechnet. In diesem Fall prüft er, ob es einen signifikanten Unterschied in der Erkennung positiver Resektionsränder durch die intraoperativen Kontrollmethoden HHUS und ABUS gibt.

		HHUS	ABUS
Karzinom	Sensitivität	42,2 % (n = 19)	29 % (n = 13)
	Spezifität	90,8 % (n = 695)	89 % (n = 681)
	p-Wert	< 0,001	< 0,001
DCIS	Sensitivität	25,8 % (n = 8)	29 % (n = 9)
	Spezifität	89,6 % (n = 698)	88,7 % (n = 691)
	p-Wert	< 0,001	< 0,001

Tabelle 13: Übersicht Sensitivität und Spezifität von HHUS und ABUS

Die Ergebnisse der Tabelle zeigen, dass sowohl für HHUS als auch für ABUS die Sensitivität und Spezifität bei der Erkennung von randinfiltrierendem invasivem Karzinom und DCIS statistisch signifikant sind ($p < 0,001$). Das bedeutet, dass beide Verfahren grundsätzlich in der Lage sind, zwischen infiltrierten und tumorfreien Resektionsrändern zu unterscheiden und die Ergebnisse nicht auf Zufall beruhen.

Darüber hinaus wurde mithilfe des McNemar-Tests untersucht, ob ein statistisch signifikanter Unterschied in der Erkennung positiver Resektionsränder zwischen den beiden Methoden HHUS und ABUS besteht. Der Test ergab keinen signifikanten Unterschied (p -Wert = 0,554), was darauf hindeutet, dass sich beide Methoden hinsichtlich ihrer Fähigkeiten zur Identifikation positiver Resektionsränder nicht wesentlich unterscheiden. Beide Verfahren liefern demnach vergleichbare Ergebnisse bei der intraoperativen Beurteilung der Schnittränder.

3.11.3 Kombinierte intraoperative Resektionsrandkontrolle durch HHUS und ABUS

Da sowohl HHUS als auch ABUS jeweils spezifische Stärken und Schwächen in der intraoperativen Beurteilung der Resektionsränder aufweisen, erscheint es sinnvoll zu prüfen, ob eine kombinierte Anwendung beider Verfahren die Detektionsrate positiver Resektionsränder verbessern könnte. Zu diesem Zweck wurden alle Richtungen berücksichtigt, in denen mindestens eines der beiden bildgebenden Verfahren eine Nachresektion empfohlen hätte, und diese anschließend mit den Ergebnissen der Pathologie verglichen. Die Ergebnisse der Analyse sind in der folgenden Kreuztabelle dargestellt.

			Eine Nachresektion wäre tatsächlich notwendig gewesen (Pathologie: DCIS/CA an Resektionsrand)		
			ja	nein	Gesamt
Es wurde eine Nachresektion durch HHUS oder ABUS empfohlen	ja	Anzahl	34	129	163
		<i>Prozent</i>	50,7 %	17,4 %	20,2 %
	nein	Anzahl	33	614	647
		<i>Prozent</i>	49,3 %	82,6 %	79,9 %
	Gesamt	Anzahl	67	743	810
		<i>Prozent</i>	100%	100 %	100 %

Tabelle 14: Kreuztabelle Sensitivität und Spezifität durch Doppelbeurteilung

Die kombinierte Auswertung von HHUS- und ABUS-Bildern erreichte bei der Erkennung von Resektionsrandinfiltrationen durch invasives Karzinom oder DCIS eine Sensitivität von 50,7 %. Das bedeutete, dass eine kombinierte intraoperative Resektionsrandkontrolle mit HHUS und ABUS mehr als die Hälfte der positiven Resektionsränder hätte erkennen können. Dies übertrifft sowohl die Sensitivität, die durch den alleinigen Einsatz von HHUS erreicht werden konnte (35,8 %), als auch die durch den alleinigen Einsatz von ABUS (29,9 %).

Um den zusätzlichen Zeitaufwand sowie die höheren Kosten einer doppelten intraoperativen Resektionsrandkontrolle angemessen einschätzen zu können, ist eine sorgfältige Abwägung von Aufwand und Nutzen erforderlich. Die kombinierte Anwendung von HHUS und ABUS könnte dazu beitragen, die Anzahl an Zweitoperationen infolge einer R1-Resektion zu verringern und damit sowohl zeitliche als auch finanzielle Ressourcen zu sparen.

3 Ergebnisse

Um diesen potenziellen Vorteil zu prüfen, wurde bei Patientinnen mit randinfiltrierendem invasivem Karzinom oder DCIS untersucht, in welchem Ausmaß sich die Nachresektionsempfehlungen der beiden Verfahren unterschieden und ob eine kombinierte Beurteilung die R1-Rate hätte senken könnten.

Bei 26 Patientinnen blieb trotz intraoperativer Resektionsrandkontrolle mittels HHUS eine R1-Situation bestehen. Für diese Fälle wurde untersucht, ob ABUS zusätzliche Hinweise auf eine Randinfiltration hätte liefern können. Tatsächlich konnte mittels ABUS bei 5 dieser 26 Patientinnen eine Randinfiltration erkannt werden, die in der Darstellung mit HHUS übersehen wurde. Wären die ABUS-Befunde intraoperativ berücksichtigt worden und hätte man auf dieser Grundlage eine Nachresektion vorgenommen, hätte möglicherweise bei fünf Patientinnen eine vollständige Tumorentfernung erreicht werden können. Das entspricht etwa 20 % der Fälle, in denen der HHUS positive Resektionsränder nicht erkannt hatte. Damit wird deutlich, dass der ergänzende Einsatz von ABUS bei etwa jedem fünften der durch HHUS übersehenen Fälle eine zusätzliche Nachresektion empfohlen hätte und somit die Chance auf eine R0-Resektion erhöht worden wäre.

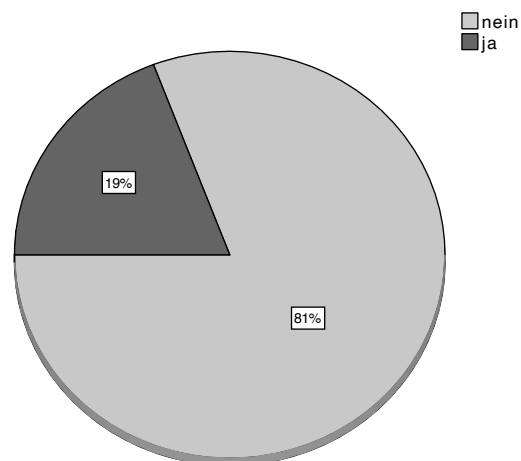


Abbildung 31: Doppelbefundung HHUS+ABUS hätten Zweitoperation verhindert (n = 26)

4 Diskussion

Da ABUS von der FDA aktuell nur als Screening-Methode zur Erkennung von Brustkrebs zugelassen ist, gibt es bisher keine veröffentlichten Erfahrungswerte zum Einsatz des ABUS in der Präparatesonographie. In einer Pilotstudie, die im Dezember 2022 im “Archives of Gynecology and Obstetrics“ veröffentlicht wurde, haben wir die Durchführbarkeit der Präparatesonographie mittels ABUS entwickelt und untersucht (6). Insgesamt wurden 40 Präparate zusätzlich zum HHUS mit ABUS von zwei unabhängigen Ärztinnen untersucht und anschließend mit den Ergebnissen der Pathologie verglichen. Zur Bewertung der Bildgebung wurden der gemessene maximale Karzinomdurchmesser und die Abstände des Karzinoms zu den Resektionsrändern durch HHUS und ABUS mit den Ergebnissen der Pathologie verglichen. Dabei zeigte sich, dass ABUS die Abstände in fast alle Richtungen präziser vorhersagen konnte. Während ABUS den maximalen Tumordurchmesser tendenziell größer einschätzte, unterschieden sich die Ergebnisse nicht signifikant von denen der Pathologie. Im Gegensatz dazu ergaben sich für HHUS signifikant kleinere Messungen in der Einschätzung des Tumordurchmessers im Vergleich zur Pathologie (6).

Die Ergebnisse der Durchführbarkeitsstudie deuteten darauf hin, dass ABUS ein vielversprechendes Verfahren zur intraoperativen Präparatesonographie sein könnte. Auf Grundlage dieser Vorstudie wurde die vorliegende Hauptstudie konzipiert, um den Einsatz von ABUS in der intraoperativen Resektionsrandkontrolle umfassend zu untersuchen. Die hier präsentierten Ergebnisse stammen aus der Zwischenauswertung der noch laufenden Hauptstudie.

Diese Studie ist die erste, die den Einsatz von ABUS im Bereich der intraoperativen Präparatesonographie systematisch untersucht. Ziel war es, die Nichtunterlegenheit von ABUS gegenüber HHUS bei der intraoperativen Resektionsrandkontrolle im Rahmen der BET zu evaluieren. Als sekundäres Ziel wurde die Häufigkeit postoperativer Nachresektionen bei R1-Status untersucht sowie geprüft, ob diese durch die Resektionsrandkontrolle mittels ABUS hätten erkannt werden können.

In 97,5 % der Fälle konnten die vom ABUS generierten Bilder erfolgreich ausgewertet werden. Nur in 3,5 % der Fälle war dies aufgrund von Bildartefakten und mangelnder Bildqualität nicht möglich, was auf eine gute untersucherunabhängige Durchführbarkeit hinweist. Beim Vergleich der gemessenen maximalen Tumordurchmesser zeigte ABUS, bezogen auf den Mittelwert der Messungen, eine bessere Übereinstimmung mit den

4 Diskussion

Messungen der Pathologie. Das deutet darauf hin, dass ABUS die Größe und Ausdehnung des Tumors im Resektat gut einschätzen konnte. Die Analyse der Abstandsmessungen zwischen Tumor und Resektionsrändern zeigte, dass beide Methoden den Abstand zwischen Tumor und Resektionsrändern im Mittel unterschätzten. Die mittlere Differenz zwischen den ABUS-Messungen und den Messungen der Pathologie war insgesamt kleiner als zwischen HHUS und Pathologie. Dies spricht für tendenziell geringere Abweichungen zu den pathologischen Befunden, erlaubt jedoch keine abschließende Aussage über eine tatsächlich höhere Messgenauigkeit.

Trotz der tendenziell geringeren Abweichung zwischen ABUS und den pathologischen Abstandsmessungen zeigte ABUS eine geringere Sensitivität bei der Erkennung karzinomatöser Randinfiltrationen im Vergleich zu HHUS. Durch HHUS konnten demnach mehr Richtungen identifiziert werden, in die das Karzinom im Primärresektat randinfiltrierend war. Darüber hinaus wäre durch ABUS in insgesamt mehr Richtungen eine Nachresektion empfohlen worden als durch HHUS, was zu einer hohen Anzahl von unnötigen Nachresektionen bei bereits bestehendem R0-Status geführt hätte. Dennoch erwies sich der Unterschied in der Erkennung positiver Resektionsränder zwischen HHUS und ABUS als nicht-signifikant.

Die Erkennung von DCIS-Randinfiltrationen wurde ebenfalls untersucht. Obwohl DCIS-Läsionen sonographisch schwer darstellbar sind (46), wurde untersucht, ob HHUS oder ABUS eine Nachresektion in Bereichen mit DCIS-infiltrierenden Resektionsrändern empfohlen hätte. ABUS hätte in mehr Richtungen eine Nachresektion empfohlen, in denen das DCIS tatsächlich randinfiltrierend war, als HHUS. Insgesamt zeigt sich jedoch, dass beide Methoden nur eine geringe Treffsicherheit bei der Detektion randinfiltrierender DCIS-Läsionen aufwiesen.

Die Ergebnisse bestätigen die Hypothese, dass ABUS dem HHUS in der Erkennung von karzinomatösen Randinfiltrationen nicht unterlegen ist. Aufgrund der höheren Übereinstimmung mit den pathologischen Befunden erwies sich ABUS als zuverlässiges Verfahren zur intraoperativen Qualitätskontrolle und zum Nachweis der vollständigen Tumorentfernung. ABUS zeigte jedoch nur eine begrenzte Effektivität bei der Reduktion der Nachresektionsrate, da sowohl weniger karzinomatöse Randinfiltrationen erkannt wurden als auch eine höhere Anzahl unnötiger Nachresektionen hätte erfolgen können. Eine Kombination beider sonographischer Verfahren könnte hingegen die diagnostische Präzision erhöhen und die Nachresektionsrate weiter senken.

4 Diskussion

Bei der Bewertung der Ergebnisse ist noch einmal besonders zu betonen, dass es sich hier um eine Zwischenauswertung der Studie handelt. Aufgrund der begrenzten Stichprobengröße von 135 Patientinnen und der dementsprechend kleinen Fallzahl an Randinfiltrationen ist die Power der statistischen Analyse, einen tatsächlichen Unterschied zwischen HHUS und ABUS zur intraoperativen Resektionsrandkontrolle zu erkennen, gering. Dadurch ist die Generalisierbarkeit der Ergebnisse auf die Gesamtpopulation eingeschränkt. Um die Sensitivität und Spezifität von HHUS und ABUS bei der Erkennung von Randinfiltrationen genauer zu beurteilen, wäre eine Fortsetzung der Studie zur Erhöhung der Studienpopulation notwendig.

Bei der Betrachtung der Ergebnisse und deren Interpretation ist es entscheidend, einige Einschränkungen und Limitationen in der Durchführung der Studie zu berücksichtigen. Insbesondere bei der Erfassung und Auswertung der ABUS-Bilder können verschiedene Faktoren die Ergebnisse beeinflusst haben.

Eine dieser Einschränkungen bezieht sich auf die Anzahl der Drop-outs aufgrund von schlechter Bildqualität während des Studienverlaufs. Bei fünf Patientinnen konnte wegen unzureichender Bildqualität die ABUS-Bilder nicht ausgewertet werden. Somit konnte bei 3,5 % der primär eingeschlossenen Studienpopulation (N = 145) anhand der ABUS-Bilder keine Aussage über die Notwendigkeit einer Nachresektion getroffen werden. Grund dafür waren Bildartefakte wie Schallabsorption aufgrund von Luftblasen im Gelkissen und akustische Schatten durch stark absorbierende Strukturen in der Brust. Diese Art von Bildartefakten sind in der Sonographie häufig und kommen auch bei Brustultraschall mittels HHUS vor. Der größte Unterschied zwischen HHUS und ABUS lag hierbei darin, dass die Bildaufnahmen und deren Auswertung mittels ABUS zeitlich voneinander getrennt erfolgten. Im Gegensatz zu der Bildgebung mit HHUS konnte keine unmittelbare Rückmeldung zur Bildqualität bei potenziellen Störungen während des Scanvorgangs erfolgen. Eine sofortige Auswertung der ABUS-Bilder nach der Bildaufnahme hätte es ermöglicht, Artefakte und Störfaktoren unmittelbar zu identifizieren und diese gegebenenfalls durch Anpassung der Untersuchungsbedingungen zu verhindern. Wäre ABUS intraoperativ zur Resektionsrandkontrolle eingesetzt worden, hätte ein direktes Feedback zur Bildqualität eine sofortige Wiederholung der Aufnahme ermöglicht, um Bildartefakte zu vermeiden und die Auswertbarkeit zu verbessern.

4 Diskussion

Während HHUS als bewährte Methode zur intraoperativen Resektionsrandkontrolle im klinischen Alltag Verwendung findet, ist ABUS als intraoperatives bildgebendes Verfahren zur Resektionsrandkontrolle nicht zugelassen und demnach auch nicht etabliert. In unserer Feasibility-Studie konnte die Durchführbarkeit der Präparatesonographie mittels ABUS nachgewiesen werden (6). Zu Anfang der Studie traten gelegentlich Schwierigkeiten in der Bildgebung auf, wie zum Beispiel durch Luftblasen im Gel-Kissen und ähnliche Herausforderungen. Zudem war die Interpretation der ABUS-Bilder zu Beginn möglicherweise nicht so routiniert wie die Interpretation der HHUS-Bilder, da ABUS bis zu diesem Zeitpunkt nur als präoperatives Screeninginstrument eingesetzt wurde. Zu Beginn fehlte somit die Erfahrung in der Durchführung der ABUS-Präparatesonographie, was sowohl die Handhabung als auch die Interpretation der Aufnahmen erschwerte.

Eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse könnte auch dadurch entstanden sein, dass die auswertende Person der ABUS-Bilder verblindet war. Das bedeutet, dass die Ärztin die Bilder ohne Kenntnis relevanter Informationen über die Patientin, den Krankheitsverlauf oder vorherige Untersuchungen interpretierte. Die Bildgebung mit ABUS erfolgte während des chirurgischen Eingriffs, die Analyse und Auswertung der Bilder hingegen erst zu einem späteren Zeitpunkt postoperativ. Für die intraoperative Beurteilung der Resektionsränder und die Entscheidung über eine potenzielle Nachresektion wurden ausschließlich Bilder des HHUS verwendet. Diese wurde zwar ebenfalls durch eine unabhängige Person durchgeführt, jedoch in enger Absprache mit dem operierenden Arzt oder der operierenden Ärztin, um eventuelle Unklarheiten oder Besonderheiten zur Bildgebung im klinischen Kontext zu klären.

Auch die Auswahl der in die Studie eingeschlossenen Patientinnen kann die Ergebnisse beeinflussen und potenziell zu Verzerrungen führen. Daher ist es wichtig, die spezifischen Merkmale der Studienpopulation, wie Karzinomsubtypen und biologische Eigenschaften der Tumoren, bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen. Jeder Karzinomsubtyp besitzt spezifische biologische Eigenschaften, die entsprechend unterschiedliche Behandlungsstrategien benötigen. Sowohl Hormonrezeptoren als auch der HER2-Rezeptor gelten als wichtige Angriffspunkte für moderne, zielgerichtete Therapien. Durch einen gezielten Angriff dieser molekularen Strukturen können Patientinnen von einer systemischen Therapie profitieren. Die Tatsache, dass im PPS alle invasiven Karzinome dem luminalen Subtyp zugeordnet werden konnten, ist auf die spezifischen Einschlusskriterien

4 Diskussion

der Studie zurückzuführen: Hormonrezeptorpositive Tumore werden häufig primär chirurgisch behandelt, während HER2-positive und triple-negative Mammakarzinome in der Regel neoadjuvant behandelt werden (1). Die Indikation für eine primäre Chemotherapie bei Mammakarzinomen wird anhand verschiedener Faktoren wie dem Tumorstadium, Proliferationsmarkern sowie dem molekularbiologischen Profil gestellt. Das Ansprechen hormonrezeptorpositiver Karzinome auf eine neoadjuvante Therapie ist im Vergleich zu anderen Subtypen geringer (59). Ebenso gering ist die Wahrscheinlichkeit, eine pathologische Komplettremission (pCR), also das vollständige Verschwinden des Tumors nach systemischer Therapie, zu erreichen. Zudem besitzt die Information über eine pCR oder non-pCR bei hormonrezeptorpositiven Karzinomen eine geringe prognostische Aussagekraft und standardisierte neoadjuvante Therapiekonzepte fehlen weitgehend. Daher erfolgt die systemische Therapie bei hormonrezeptorpositiven Karzinomen überwiegend adjuvant zur chirurgischen Exzision (59,61). Im Gegensatz dazu werden HER2-positive und triple-negative Mammakarzinome grundlegend neoadjuvant behandelt (60,62,63). Bei diesen Subtypen hat das Erreichen der pCR eine hohe prognostische Relevanz. Bei Ausbleiben der pCR stehen etablierte post-neoadjuvante Therapieoptionen zur Verfügung (1). Da in dieser Studie neoadjuvant behandelte Tumore ausgeschlossen wurden, der biologische Subtyp an sich jedoch kein Ausschlusskriterium darstellte, sind HER2-positive und triple-negative Mammakarzinome erwartungsgemäß deutlich unterrepräsentiert. Der hierdurch entstandene Selektionsbias führt dazu, dass die Studienergebnisse aktuell ausschließlich auf Tumore des luminalen Subtyps übertragbar sind. Ob die Ergebnisse der Studie auch auf andere molekulare Subtypen übertragbar sind, kann zum jetzigen Zeitpunkt nicht beurteilt werden und bedarf weiterer Untersuchungen.

Bei der Auswertung der HHUS- und ABUS-Bilder der Resektate traten mehrere Phänomene auf, die eine Beurteilung der Resektionsränder beeinflussen können. Im folgenden Abschnitt werden diese Phänomene genauer beschrieben. Die Identifikation und Analyse dieser Phänomene ist entscheidend, um die Herausforderungen und Potenziale von ABUS und HHUS für die intraoperative Beurteilung der Resektionsränder besser einschätzen zu können.

Ein häufig beschriebenes Problem bei der intraoperativen Resektionsrandkontrolle ist das unterschiedliche Wachstumsverhalten bei invasiven Karzinomen und DCIS. Neben dem

4 Diskussion

kontinuierlichen Wachstum, bei dem der Tumor unifokal als ein einzelner Herd in der Brust vorliegt, zeigen sowohl das invasive Karzinom als auch das DCIS häufig ein multifokales Wachstum. Das bedeutet, dass innerhalb der Brust multiple, voneinander unabhängige Tumorherde vorhanden sind (47,48). Im Zusammenhang mit dem Wachstumsmuster des DCIS wird häufig der Begriff "skip pattern" oder "skip lesions" verwendet. Das bedeutet, dass das DCIS nicht kontinuierlich in den Milchdrüsengängen wächst, sondern immer wieder Abschnitte überspringt (49). In einer Studie von Faverly et al. zum Wachstumsmuster von DCIS wurde beobachtet, dass besonders schlecht differenzierte DCIS-Läsionen ein kontinuierliches Wachstum aufwiesen. Im Gegensatz dazu zeigten gut differenzierte DCIS-Läsionen in 70 % der Fälle ein multifokales Wachstum. Von diesen multifokalen Fällen wiesen 92 % "skip lesions" im Bereich von 0-5 mm auf. In 8 % der Fälle lagen die Läsionen mehr als 10 mm voneinander entfernt (49). Aufgrund des multifokalen Wachstums und des sogenannten "skip patterns" ist es oft schwierig, korrekte Aussagen über die Vollständigkeit der Entfernung des Karzinoms oder DCIS zu treffen. Es besteht die Gefahr eines tumor- und DCIS-freien Resektionsrandes innerhalb des übersprungenen Bereiches. Dadurch könnte trotz der Annahme einer vollständigen Resektion postoperativ weiterhin Tumor- oder DCIS-Gewebe in Form von "skip lesions" oder Satellitenherden in der Brust verblieben sein.

Es ist zu beachten, dass selbst histopathologisch gesicherte tumorfreie Resektionsränder nicht bedeuten, dass keine mikroskopischen Tumoranteile mehr in der Brust vorhanden sind. Neben der Multifokalität und "skip lesions" bei Karzinomen und DCIS weisen auch bis zu 63 % der unifokalen Tumoren verstreute Krebszellgruppen außerhalb der Hauptläsion auf (48). Somit gilt für die BET das Ziel, die Tumorlast radikal zu reduzieren, sodass nur noch minimale Restherde in der Brust verbleiben, die durch Strahlentherapie soweit geschädigt werden, dass die einzelnen Zellen in den Zelltod getrieben werden (50). Dadurch kann die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines lokalen Rezidivs deutlich reduziert und den Patientinnen eine weitere Operation erspart werden (4,14). Befinden sich jedoch noch größere Karzinom- oder DCIS-Herde in der Brust, die nicht allein durch die Bestrahlung entfernt werden könnten, ist die Gefahr eines Lokalrezidivs hoch.

Bei drei Patientinnen des PPS wurden im Primärresektat positive Resektionsränder festgestellt, die intraoperativ durch die Resektionsrandkontrolle erkannt und dementsprechend nachreseziert wurden. Die histopathologische Untersuchung zeigte jedoch, dass die Nachresektate vollständig tumorfrei waren, obwohl das Primärresektat als

4 Diskussion

R1 bewertet worden war. Es erscheint jedoch als eher unwahrscheinlich, dass das Karzinom in diesen Fällen exakt bis an den Rand des Primärresektats reichte und trotz positivem Resektionsrand vollständig "in-sano" entfernt wurde. In der Literatur wurden schon einige dieser Fälle beschrieben. Eine mögliche Erklärung dafür ist das sogenannte "Pfannkuchen-Phänomen". Graham et al. erarbeiteten diese Theorie bei der Beobachtung, dass das Primärresektat von der Entnahme bis zur pathologischen Aufarbeitung bis zu 50 % an Höhe verliert. Mehr als 90 % der Resektate verloren mehr als 5 mm an Höhe. Sie fanden heraus, dass die Abflachung umso größer war, je höher der Fettgehalt des Resektats war (30). Eine mögliche Erklärung für die beobachtete R1-Situation am Primärresektat trotz tumorfreiem Nachresektat könnte somit in der Schrumpfung und Verformung des Resektats zwischen Entnahme und pathologischer Aufarbeitung liegen, wodurch die tatsächlichen Resektionsränder im Präparat potenziell verzerrt dargestellt werden.

Neben der vollständigen Entfernung des Karzinoms ist es ebenso wichtig, dass ein karzinombegleitendes DCIS, sofern vorhanden, vollständig entfernt wird. Während in der Literatur, abhängig von Population und diagnostischer Methode, eine Rate von 20-75 % karzinombegleitendem DCIS bei invasivem Mammakarzinom beschrieben wird (51,52,53), konnten wir bei rund 50 % der Studienpopulation eine DCIS-Komponente im Primärresektat nachweisen (n = 68). Dieses beschränkte sich bei 62 % auf die Ränder des invasiven Karzinoms (n = 42), bei 38 % zeigte sich das DCIS randüberschreitend (n = 26). Der hohe Anteil an karzinombegleitendem DCIS kann viele Gründe haben. Eine mögliche Erklärung liegt in der Auswahl der Studienpopulation: Wenn ein brusterhaltendes Vorgehen in Betracht gezogen wird, befindet sich der Tumor in der Regel in einem frühen Stadium. Es ist zu erwarten, dass in einigen Fällen das invasive Karzinom aus einem bereits vorhandenen DCIS entstanden ist. Eine weitere Erklärung für den hohen Anteil an karzinombegleitendem DCIS könnte in den Fortschritten der Brustkrebsfrüherkennung liegen. Mit der Einführung des Mammographie-Screenings als Routineuntersuchung konnten bedeutende Fortschritte in der Früherkennung von Brustkrebs erzielt werden. Dadurch können heute sowohl reine DCIS-Läsionen als auch kleine invasive Tumoren frühzeitig erkannt werden. Diese Entwicklung hatte einen erheblichen Einfluss auf die Brustkrebschirurgie: Die frühzeitige Erkennung kleiner Tumore führte zu einem Anstieg der brusterhaltenden Operation gegenüber der Mastektomie. Der hohe Anteil an DCIS-Läsionen in den Primärresektaten invasiver Karzinome lässt sich daher wahrscheinlich auch auf die frühere Erkennung im Rahmen des Screenings zurückführen.

4 Diskussion

Es wurde bereits mehrfach betont, dass die Detektion von DCIS-Läsionen mittels sonographischer Bildgebung eine Herausforderung darstellt. Die unspezifischen strukturellen Veränderungen und die vielseitigen Erscheinungsformen von DCIS erschweren die eindeutige Identifizierung der Läsionen mittels Ultraschall (54). DCIS-Läsionen können insbesondere dann schlechter erkannt werden, wenn nicht eindeutig maligne Merkmale vorliegen, beispielsweise bei mittlerer Echogenität oder nicht erkennbaren Verkalkungen (36). In einer retrospektiven Studie von Huang et al. wurde der Einsatz des ABUS zur präoperativen Bildgebung vor der BET untersucht. Dafür wurde bei 142 Patientinnen mit pathologisch gesichertem DCIS eine präoperative Untersuchung mittels konventionellem HHUS und ABUS durchgeführt. Es wurden die Erkennung und Bewertung der Ausdehnung des DCIS durch ABUS im Vergleich zu HHUS untersucht. Sie zeigten, dass mithilfe des ABUS signifikant mehr DCIS-Läsionen erkannt werden konnten als mit HHUS (54).

Ein Vorteil von ABUS gegenüber HHUS zur Erkennung und Darstellung von DCIS-Läsionen könnte die Visualisierung der koronalen Ebene sein (55,56). Diese entspricht dem Blickwinkel des Chirurgen oder der Chirurgin während der Operation auf die Brust. Als sicheres Zeichen für das Vorhandensein von DCIS gilt die Darstellung von dilatierten Milchdrüsengängen, in denen teilweise hyperechogene Plaques dargestellt werden können. Diese hyperkalzifizierte Plaques innerhalb der Milchdrüsengänge können durch ABUS in der Koronalebene als eine Art "Baumstruktur" visualisiert werden (47,48).

Ein weiterer limitierender Faktor bei der Erkennung von DCIS im HHUS ist das kleine Sichtfeld ("Field of View" FOV) auf dem Bildschirm während der Ultraschalluntersuchung. Beim HHUS beträgt das FOV 3-4 cm. Besonders bei kontinuierlichen, dreidimensionalen Wucherungen des DCIS innerhalb der Gänge ist die Beurteilung der gesamten Läsion mittels HHUS begrenzt (46). Der ABUS bietet einen FOV von 15,4 cm. Dies ermöglicht eine bessere Darstellung großer Läsionen und vermeidet Fehler in Messungen und der Interpretation durch Bildmosaik (58).

Auch der histologische Subtyp des Mammakarzinoms kann durch sein typisches Wachstumsmuster und die biologischen Eigenschaften die Darstellbarkeit des Karzinoms in der Bildgebung wesentlich beeinflussen. Die häufigste Form stellt das Mammakarzinom ohne speziellen Subtyp (NST) dar, das typischerweise infiltrativ in das umliegende Brustdrüsengewebe einwächst. Sonographisch erscheint es meist als irreguläre Raumforderung mit inhomogener Echogenität.

4 Diskussion

Im Gegensatz dazu zählen invasiv lobuläre Mammakarzinome (ILC) zu den Mammakarzinomen mit speziellem Subtyp. Charakteristisch für diese Tumoren ist der Verlust des Zelladhäsionsmoleküls E-Cadherin, was zu einem diffus infiltrativen Wachstum in typischer "Single-File"-Formation führt (64). Statt klar abgrenzbarer Tumormassen entstehen ausgedehnte Herde, die sich nur schwer vom umliegenden Gewebe abgrenzen lassen. Dieses unauffällige Wachstumsmuster erschwert, ähnlich wie beim DCIS, die sonographische Darstellung und Abgrenzung des Tumors.

Aufgrund der geringen Fallzahl konnte keine vergleichende Subgruppenanalyse zur Detektion positiver Resektionsränder mittels HHUS und ABUS bei Nicht-Speziellem Mammakarzinom (NST) und invasiv-lobulären Mammakarzinom (ILC) durchgeführt werden. Von den insgesamt 135 untersuchten Fällen wiesen nur 8 Patientinnen ein Karzinom des invasiv-lobulären Subtyps auf, das sich randinfiltrierend präsentierte. Aufgrund der geringen Anzahl des invasiv-lobulären Subtyps konnte auch bezüglich der histologischen Subtypen keine vergleichende Analyse durchgeführt werden. Der Einfluss des histologischen Karzinomsubtyps auf die Darstellbarkeit der Resektionsränder in der Präparatesonographie soll jedoch im Rahmen der abschließenden Analyse nach Rekrutierung der gesamten Studienkohorte weiter untersucht werden.

Wie bereits erwähnt gibt es verschiedene Methoden zur intraoperativen Kontrolle der Resektionsränder im Rahmen der BET. Jede Methode hat ihre Vor- und Nachteile. In dieser Studie wurden die Fähigkeiten von HHUS und ABUS zur Erkennung positiver Resektionsränder untersucht. Die Sensitivität zur Identifizierung positiver Resektionsränder, die durch histopathologische Untersuchungen als infiltriert durch invasives Karzinom oder DCIS bestätigt wurden, betrug 36 % für HHUS und 30 % für ABUS. Die Spezifität lag für beide Methoden bei 90 % bzw. 91 %. Die Ergebnisse unserer Studie zur Erkennung positiver Resektionsränder stimmen mit den Ergebnissen anderer Studien zur Sensitivität und Spezifität von Ultraschall zur intraoperativen Resektionsrandkontrolle überein. St. John et al. berichteten in einer Metaanalyse eine durchschnittliche Sensitivität von 59 % (95 % CI 0,36-0,79) und eine Spezifität von 81 % (95 % CI 0,66-0,91) ($p = 0,78$) (22). Unsere Ergebnisse zur Sensitivität und Spezifität des HHUS liegen somit innerhalb des Konfidenzintervalls dieser Metastudie.

4 Diskussion

Im Vergleich zu anderen intraoperativen Kontrollmethoden zeigten sowohl HHUS als auch ABUS eine niedrigere Sensitivität bei der Erkennung positiver Resektionsränder. In einem systematischen Review von Garcia et al. wurden die Ergebnisse von 19 Studien zur Genauigkeit des Gefrierschnitts zur intraoperativen Resektionsrandkontrolle bei BET untersucht. Dabei stellte sich der Gefrierschnitt mit einer Sensitivität von 81 % (CI 0,79-0,83) und einer Spezifität von 97 % (CI 0,97-0,98) als gute Methode zur intraoperativen Resektionsrandkontrolle heraus (65). In einer Metaanalyse von John et al. zum Vergleich verschiedener Methoden zur Resektionsrandkontrolle wurde für die Zytologie eine Sensitivität von 91 % (CI 0,71-0,97) und eine Spezifität von 95 % (CI 0,90-0,98) ermittelt (22). Trotz der hohen Sensitivität und Spezifität ist der klinische Einsatz dieser Methode zur intraoperativen Resektionsrandkontrolle aufgrund der entstehenden hohen Kosten und dem zusätzlichen Zeitaufwand limitiert. Durch die pathologische Aufbereitung und Beurteilung verzögert sich die Operation um bis zu 55 Minuten (22,25). Die dadurch entstehenden Kosten für die intraoperative pathologische Aufarbeitung, die Verzögerung der Operation mit verlängerter Narkosedauer und der unterbrochene Arbeitsfluss durch das Warten auf das Ergebnis sind Faktoren, die den großflächigen Einsatz pathologischer Resektionsrandkontrollen erschweren.

Um Verzögerungen bei der Operation aufgrund aufwendiger pathologischer Aufarbeitung zu vermeiden, können Verfahren mit Echtzeitbildgebung zur Kontrolle der Resektionsränder genutzt werden. Die optische Kohärenztomographie als Bildgebungsmethode auf Basis der Reflexion elektromagnetischer Wellen wurde in früheren Studien als äußerst sensitive Methode identifiziert. Butler-Henderson et al. berichteten in ihrer Metaanalyse von einer Sensitivität von 100 % und einer Spezifität von 82 % für die Beurteilung der Resektionsränder mittels optischer Kohärenztomographie (23). Die Technologie hat jedoch Limitationen aufgrund der begrenzten Tiefenschärfe, die es nur erlaubt, Gewebe bis zu einer Tiefe von 5 mm zu beurteilen. Ein weiterer Faktor, der den klinischen Einsatz einschränkt, sind die hohen Kosten für den Erwerb und die Wartung des Geräts.

Die Präparate-Radiografie als eine weitere Bildgebungsmethode, die auf der Durchstrahlung des Resektats mit Röntgenstrahlen basiert, hat laut Literatur keinen Vorteil in der Sensitivität und Spezifität gegenüber intraoperativen sonographischen Methoden. Kaufman et al. stellten für die intraoperative Präparate-Radiografie eine Sensitivität von 36 % und eine Spezifität von 71 % für die Identifizierung positiver Resektionsränder fest (66). Die niedrige Spezifität führt dazu, dass insgesamt mehr Gewebe entnommen wird, als tatsächlich notwendig wäre. Auch wenn die Präparate-Radiografie keine größere Verzögerung der Operation im

4 Diskussion

Vergleich zur intraoperativen Sonographie verursacht, ist eine intraoperative Resektionsrandbeurteilung mittels Mammographie nur in bestimmten Fällen die Methode der Wahl.

Im Vergleich zu anderen Methoden ist der Ultraschall nach wie vor die bevorzugte Wahl für die intraoperative Resektionsrandkontrolle. Obwohl Ultraschall möglicherweise eine niedrigere Sensitivität zur Resektionsrandkontrolle als andere Methoden aufweist, zeichnet er sich durch minimale Verzögerung der Operation und niedrige Kosten aus. Darüber hinaus ist die Verfügbarkeit eines Sonographie-Geräts im klinischen Umfeld weitgehend gegeben. Trotz der geringeren Sensitivität kann ABUS als vielversprechende Alternative zu HHUS betrachtet werden. Die Automatisierung der Bildgebung kann die Untersucherabhängigkeit reduzieren und die Integration des ABUS in den Operationsablauf während der BET erleichtern. Die Auswertung der ABUS-Bilder durch einen Arzt oder eine Ärztin erfordert weniger Zeit im Vergleich zur Bildaufnahme und gleichzeitigen Interpretation mittels HHUS. Durch die Anwendung fortschrittlicher Technologien besteht das Potenzial, die Verzögerung der Operation in Zukunft weiter zu minimieren.

Obwohl sich HHUS als sonographische Methode zur intraoperativen Resektionsrandkontrolle bewährt hat, bietet ABUS klare Vorteile in der intraoperativen Durchführung. Durch die Einrichtung einer Arbeitsstation direkt im Operationssaal könnte dem Chirurgen oder der Chirurgin während des Eingriffs das von ABUS generierte dreidimensionale Modell präsentiert werden (67). Das Erstellen eines dreidimensionalen Modells des Resektats durch den ABUS ermöglicht dem Chirurgen oder der Chirurgin eine umfassende Analyse der Lage des Tumors im Gewebe. Die Darstellung der Koronalebene im dreidimensionalen Bild bietet denselben Blickwinkel, der dem Operierenden während der Operation vorliegt. Dadurch kann der operierte Bereich direkt visualisiert werden. Anhand des Modells, den anatomischen Gegebenheiten und dem bisherigen Verlauf der Operation könnte der Chirurg oder die Chirurgin dann direkt entscheiden, ob eine Nachresektion in eine bestimmte Richtung erforderlich ist und als sinnvoll erscheint. Die direkte Beurteilung durch den Operateur oder die Operateurin könnte dazu beitragen, Missverständnisse zu vermeiden und ein individualisiertes Vorgehen zu ermöglichen. Zudem kann durch die automatisierte Bildgebung die Untersucherabhängigkeit reduziert und die Reproduzierbarkeit erhöht werden (68,69). Postoperativ könnte dadurch der weitere Verlauf besser beobachtet und bewertet werden. Die Zeitersparnis durch die Trennung von der

4 Diskussion

Bildaufnahme und der Bildinterpretation mit ABUS könnte zukünftig durch den Einsatz einer Software zur computerunterstützten Detektion (CAD) weiter optimiert werden (70).

Die CAD-Software verwendet algorithmische Berechnungen, um potenzielle Auffälligkeiten in Ultraschallbildern zu identifizieren. In einer retrospektiven Studie von Jiang et al. wurden ABUS-Bilder aus vorherigen Brustkrebs-Screening-Studien von 18 Radiologen und Radiologinnen einmal ohne und einmal mit CAD-System im Abstand von vier Wochen befundet. Durch den Einsatz der CAD-Software konnte die Interpretationszeit der ABUS-Bilder um durchschnittlich 33 % gesenkt werden, ohne dass die diagnostische Genauigkeit beeinträchtigt wurde (71).

Da in der vorliegenden Untersuchung mithilfe des HHUS mehr karzinomatöse Randinfiltrationen erkannt werden konnten als mit ABUS, wurde untersucht, ob eine Kombination beider bildgebender Verfahren während der Operation die Kontrolle der Resektionsränder verbessern könnte. Die kombinierte Anwendung von HHUS und ABUS zur intraoperativen Präparatesonographie zeigte die höchste Sensitivität bei der Identifizierung positiver Resektionsränder. Durch die Doppelbefundung hätten mehr Randinfiltrationen erkannt werden können als mit HHUS oder ABUS allein. Dies hätte zu einer Reduktion der Revisionsoperationen aufgrund verbliebenen Karzinoms oder DCIS geführt. Es bleibt jedoch zu klären, ob eine Doppelbefundung für das medizinische Personal umsetzbar wäre und ob die dadurch entstehenden zusätzlichen Kosten durch die Einsparungen aufgrund verhinderter Revisionsoperationen gerechtfertigt werden könnten.

Ein Blick in die Zukunft zeigt, dass innovative Technologien zunehmend an Bedeutung gewinnen und neue Ansätze zur Verbesserung der radiologischen Bildgebung und Befundung eröffnen. Besonders die Integration von künstlicher Intelligenz (KI) in die Erstellung und Auswertung von Ultraschallbildern bietet vielversprechende Perspektiven für die Weiterentwicklung der Brustkrebsdiagnostik und Therapie.

Bereits die nächste Generation des ABUS-Systems ist mit KI-basierten Funktionen ausgestattet, die in der Lage sind, die Qualität der Bildaufnahmen in Echtzeit zu überprüfen und eine direkte Rückmeldung über mögliche notwendige Anpassungen zu geben. Durch die Verbesserung der Bildqualität kann auf eine Optimierung der Tumorrandardarstellung in der intraoperativen Resektionsrandkontrolle bei BET gehofft werden.

Auch die Forschung zur Integration von KI in die Bildauswertung entwickelt sich kontinuierlich weiter: So wird der Einsatz von KI in Form von computerunterstützten

4 Diskussion

Diagnosesystemen zur präzisen sonographischen Erkennung der Tumorränder im Rahmen der Resektionsrandkontrolle bei BET untersucht. Ein zentraler Aspekt der computerunterstützten Ultraschalluntersuchung der Brust zur Beurteilung der Resektionsränder liegt in der Abgrenzung der Läsion vom umliegenden gesunden Gewebe anhand spezifischer Attribute. Dieser Vorgang wird als Bildsegmentierung bezeichnet. Veluponnar et al. veröffentlichten 2023 eine Studie, die den Einsatz verschiedener Deep-Learning Strategien zur computergestützten Identifizierung von Tumorrändern in Ultraschallbildern im Rahmen der Präparatesonographie bei BET untersucht. Dabei sollten positive Resektionsränder und unterschrittene Sicherheitsabstände (≤ 2 mm) erkannt werden. Zur Untersuchung von 86 Resektaten wurden acht vorab trainierte künstliche Modelle kombiniert, um die Identifikation der Tumorränder für das Karzinom zu optimieren. Die computerunterstützte Bewertung der Resektionsränder erreichte eine hohe Sensitivität von 96 % und eine hohe Spezifität von 76 % (72). Dies übertrifft die Sensitivität des HHUS in der Präparatesonographie ohne den Einsatz von KI bei weitem (Sensitivität: 59 % (95 % CI 0,36-0,79) (22).

Aufgrund der Automatisierung des ABUS gibt es viele Möglichkeiten, KI in die Bildbefundung zu integrieren. Das schon erwähnte CAD-System nutzt komplexe Algorithmen und Mustererkennungstechniken, um verdächtige Bereiche im Zuge des Brustkrebsscreenings zu identifizieren. Damit soll die Erkennung von Tumoren in der Brust verbessert und die Interpretationszeit für den Arzt oder die Ärztin verringert werden (70,73). In einer Studie von Van Zelst et al. wurden ABUS-Bilder von 120 Frauen mit dichtem Brustdrüsengewebe von insgesamt acht Radiologen und Radiologinnen einmal mit CAD-System und einmal ohne CAD im Abstand von acht Wochen analysiert. Die Interpretationszeit konnte statistisch signifikant verkürzt werden, während die Detektionsleistung nicht beeinträchtigt wurde. Mehr als die Hälfte der Untersuchenden erkannte mit dem CAD-System mehr Karzinome als ohne. Ein statistischer Unterschied in der Sensitivität lag nicht vor (74).

KI-gestützte Verfahren zur Bildinterpretation sind ein modernes Forschungsfeld und werden kontinuierlich weiterentwickelt. Es ist anzunehmen, dass zukünftige Fortschritte die Sensitivität und Spezifität der computerunterstützten Systeme zur Identifizierung von Brusttumoren verbessern werden. Die neue KI-unterstützte Generation des ABUS wird in naher Zukunft auch im Brustzentrum Regensburg eingeführt werden, was wiederum die Präparatesonographie mittels ABUS im Rahmen der BET optimieren könnte.

4 Diskussion

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die intraoperative Resektionsrandkontrolle eine entscheidende Rolle in der operativen Therapie des Mammakarzinoms spielt. Sie trägt wesentlich zur Vermeidung von Nachresektionen und zur onkologischen Sicherheit bei. Die Wahl der geeigneten Methode zur intraoperativen Resektionsrandkontrolle hängt von mehreren Faktoren ab, beispielsweise der Messgenauigkeit, der Verfügbarkeit der Technik, den Kosten sowie der Anwendbarkeit in verschiedenen intraoperativen Situationen.

In dieser Studie wurde der Einsatz von ABUS und HHUS hinsichtlich der diagnostischen Aussagekraft in der intraoperativen Resektionsrandkontrolle bei BET verglichen. Während HHUS als etabliertes und weit verbreitetes Verfahren durch einfache Handhabung und flächendeckende Verfügbarkeit überzeugt, bietet ABUS durch die standardisierte Bildaufnahme und die Erstellung eines dreidimensionalen Modells potenzielle Vorteile. Darüber hinaus kann die Automatisierung des ABUS die Untersucherabhängigkeit reduzieren, die Reproduzierbarkeit der Bildgebung erhöhen und Perspektiven für die Integration KI-unterstützter Analysesysteme zur weiteren Optimierung der intraoperativen Resektionsrandkontrolle eröffnen.

Die Ergebnisse zeigen, dass beide Verfahren spezifische Vor- und Nachteile aufweisen. Während ABUS eine genauere Beurteilung der Tumorgröße und -ausdehnung im Resektat ermöglichte, zeigte HHUS eine numerisch höhere Sensitivität bei der Detektion positiver Resektionsränder.

Primär wurde die Nichtunterlegenheit von ABUS gegenüber HHUS zur intraoperativen Resektionsrandkontrolle untersucht. Insgesamt stellte sich der Unterschied zwischen HHUS und ABUS in der Erkennung karzinominfiltrierter Resektionsränder als statistisch nicht signifikant heraus. Demnach ist von einer Nichtunterlegenheit des ABUS gegenüber dem HHUS auszugehen, sodass sich ABUS als gleichwertige Alternative zur Resektionsrandkontrolle darstellte.

Sekundär wurde untersucht, inwieweit positive Resektionsränder, die mittels HHUS nicht erkannt wurden, durch ABUS hätten identifiziert werden können. In vier Fällen mit unerkanntem R1-Status durch HHUS hätte die Resektionsrandkontrolle mittels ABUS zu einer intraoperativen Nachresektion geführt. Aufgrund der insgesamt geringeren Sensitivität des ABUS im Vergleich zum HHUS wären jedoch auch einige durch den HHUS erkannte Randinfiltrationen mit ABUS unentdeckt geblieben. Daher kann bei alleiniger Anwendung von ABUS zur Resektionsrandkontrolle nicht von einer Reduktion der Revisionsoperationen aufgrund einer postoperativen R1-Situation ausgegangen werden.

4 Diskussion

Da es sich um eine Zwischenauswertung der laufenden Studie vor dem Erreichen der geplanten Fallzahl handelt, sind die bisherigen Ergebnisse nur bedingt aussagekräftig. Das primäre Ziel dieser Auswertung war es, den Fortschritt sowie die Qualität der Studie zu überprüfen. Basierend auf den aktuellen Ergebnissen, die eine Nichtunterlegenheit des ABUS gegenüber dem HHUS in der intraoperativen Resektionsrandkontrolle nahelegen, wird die Studie bis zum Erreichen der vollen Fallzahl fortgeführt. Dies wird nicht nur eine genauere Bewertung der beiden sonographischen Methoden zur intraoperativen Resektionsrandkontrolle ermöglichen, sondern auch weiterführende Analysen zur Erkennung positiver Resektionsränder in Abhängigkeit von verschiedenen histologischen und molekularbiologischen Subtypen des Mammakarzinoms. Die gewonnenen Erkenntnisse können dazu beitragen, die intraoperative Resektionsrandkontrolle weiter zu optimieren und langfristig die operative Therapie des Mammakarzinoms zu verbessern.

4.1 Veröffentlichung wissenschaftliches Paper

Zusätzlich zu dieser Dissertation ist bei vollständiger Rekrutierung der Studienkohorte die Erstellung eines wissenschaftlichen Manuskripts geplant, welches die Ergebnisse und Erkenntnisse dieser Studie zusammenfassen wird.

5 Anhang

5.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Verteilung Hormonrezeptor- und HER2-Status im PPS (N = 135)	31
Tabelle 2: Mittelwert & Spannweite des Maximalen Karzinomdurchmessers (N = 135) ..	32
Tabelle 3: Vergleich Bland-Altman-Plots Maximaler Tumordurchmesser	37
Tabelle 4: Absolute Differenz maximaler Tumordurchmesser	38
Tabelle 5: Mittelwert, Spannweite & Standardabweichung nach Richtungen.....	39
Tabelle 6: Vergleich Bland-Altman-Plots Abstände zum Resektionsrand	41
Tabelle 7: Mittelwert der Differenz und 95 %-Konfidenzintervall nach Richtung.....	42
Tabelle 8: Erkennung positive Resektionsränder durch Karzinom/DCIS.....	52
Tabelle 9: Kreuztabelle Erkennung Randinfiltrationen durch invasives Karzinom.....	54
Tabelle 10: Kreuztabelle Sensitivität und Spezifität HHUS für Karzinom und DCIS.....	56
Tabelle 11: Kreuztabelle Sensitivität und Spezifität ABUS für Karzinom und DCIS.....	56
Tabelle 12: Kreuztabelle Erkennung randständiges Karzinom und DCIS	59
Tabelle 13: Übersicht Sensitivität und Spezifität von HHUS und ABUS.....	60
Tabelle 14: Kreuztabelle Sensitivität und Spezifität durch Doppelbeurteilung	61

5.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Studiendesign	18
Abbildung 2: Durchführung HHUS am Primärresektat	21
Abbildung 3: Ausmessen der Sicherheitsabstände zum Resektionsrand mittels HHUS.....	21
Abbildung 4: Aufbau ABUS	22
Abbildung 5: Resektat + KliniTray™ auf Boden der Plastik-Box beschwert (Schritt 1) ...	23
Abbildung 6: Befüllen der Box mit isotonischer Kochsalzlösung (Schritt 2).....	23
Abbildung 7: ABUS-Membran und Gel-Kissen auf Box (Schritt 3)	23
Abbildung 8: Durchführung der Sonographie mittels ABUS (Schritt 4)	24
Abbildung 9: Beurteilung der ABUS-Bilder	24
Abbildung 10: Dokumentationsbogen HHUS und ABUS	25
Abbildung 11: Studienpopulation.....	28
Abbildung 12: Alter der Patientinnen bei Operation mit Normalverteilungskurve	29
Abbildung 13: Verteilung Mammakarzinom-Subtypen im PPS (N = 135)	30
Abbildung 14: Verteilung des Ki-67 Zellteilungsmarker im PPS (N = 135)	31

5 Anhang

Abbildung 15: Karzinombegleitendes DCIS	32
Abbildung 16: Boxplots Maximaler Durchmesser ABUS und HHUS	33
Abbildung 17: Bland-Altman-Plot Maximaler Durchmesser ABUS und HHUS	34
Abbildung 18: Bland-Altman-Plot Maximaler Durchmesser ABUS und Pathologie.....	35
Abbildung 19: Bland-Altman-Plot Maximaler Durchmesser HHUS und Pathologie.....	36
Abbildung 20: Bland-Altman-Plot Abstände zum Resektionsrand ABUS-Pathologie.....	40
Abbildung 21: Bland-Altman-Plot Abstände zum Resektionsrand HHUS-Pathologie	40
Abbildung 22: Anzahl der Nachresektionsempfehlungen durch HHUS nach Richtung.....	44
Abbildung 23: DCIS/Karzinom im Nachresektat [n=58].....	45
Abbildung 24: Karzinom Resektionsstatus nach intraoperativer Nachresektion	46
Abbildung 25: DCIS Resektionsstatus postoperativ	47
Abbildung 26: Anzahl der Patientinnen nach Resektionsstatus postoperativ (N=135).....	48
Abbildung 27: Absolute Anzahl der Richtungen mit R1 durch Karzinom (n = 35)	49
Abbildung 28: Absolute Anzahl der Richtungen mit R1 durch DCIS (n = 26)	49
Abbildung 29: Absolute Häufigkeit der Re-Exzision aufgrund von R1-Status (n = 28)	50
Abbildung 30: Empfohlene Nachresektionsrichtungen durch ABUS.....	51
Abbildung 31: Doppelbefundung HHUS+ABUS hätten Zweitoperation verhindert (n = 26)	62

6 Literaturverzeichnis

1. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.4, 2021, AWMF Registernummer: 032-045OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/> (abgerufen am: 30.05.2022). 2021;
2. Biglia N, Ponzzone R, Bounous VE, Mariani LL, Maggiorotto F, Benevelli C, u. a. Role of re-excision for positive and close resection margins in patients treated with breast-conserving surgery. *Breast Edinb Scotl.* Dezember 2014;23(6):870–5.
3. Cabioglu N, Hunt KK, Sahin AA, Kuerer HM, Babiera GV, Singletary SE, u. a. Role for intraoperative margin assessment in patients undergoing breast-conserving surgery. *Ann Surg Oncol.* April 2007;14(4):1458–71.
4. Jacobs L. Positive margins: the challenge continues for breast surgeons. *Ann Surg Oncol.* Mai 2008;15(5):1271–2.
5. Vourtsis A, Berg WA. Breast density implications and supplemental screening. *Eur Radiol.* April 2019;29(4):1762–77.
6. Hatzipanagiotou ME, Huber D, Gerthofer V, Hetterich M, Ripoll BR, Ortman O, u. a. Feasibility of ABUS as an Alternative to Handheld Ultrasound for Response Control in Neoadjuvant Breast Cancer Treatment. *Clin Breast Cancer.* Februar 2022;22(2):e142–6.
7. Houssami N, Macaskill P, Marinovich ML, Dixon JM, Irwig L, Brennan ME, u. a. Meta-analysis of the impact of surgical margins on local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. Dezember 2010;46(18):3219–32.
8. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, u. a. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med.* 17. Oktober 2002;347(16):1233–41.
9. Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, Clarke M, u. a. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet Lond Engl.* 12. November 2011;378(9804):1707–16.
10. Al-Ghazal SK, Fallowfield L, Blamey RW. Comparison of psychological aspects and

patient satisfaction following breast conserving surgery, simple mastectomy and breast reconstruction. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. Oktober 2000;36(15):1938–43.

11. Newman LA, Kuerer HM. Advances in breast conservation therapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10. März 2005;23(8):1685–97.

12. Murphy BL, Pereslucha A, Boughey JC. Current Considerations in Surgical Treatment for Adolescents and Young Women with Breast Cancer. *Healthc Basel Switz*. 15. Dezember 2022;10(12).

13. Lazow SP, Riba L, Alapati A, James TA. Comparison of breast-conserving therapy vs mastectomy in women under age 40: National trends and potential survival implications. *Breast J*. Juli 2019;25(4):578–84.

14. Benson JR. Long-term outcome of breast conserving therapy. *Lancet Oncol*. April 2012;13(4):331–3.

15. Lester SC, Bose S, Chen YY, Connolly JL, de Baca ME, Fitzgibbons PL, u. a. Protocol for the examination of specimens from patients with invasive carcinoma of the breast. *Arch Pathol Lab Med*. Oktober 2009;133(10):1515–38.

16. Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE, Harris JR, Khan SA, Horton J, u. a. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1. März 2014;88(3):553–64.

17. Thomas G, Nguyen TQ, Pence IJ, Caldwell B, O'Connor ME, Giltnane J, u. a. Evaluating feasibility of an automated 3-dimensional scanner using Raman spectroscopy for intraoperative breast margin assessment. *Sci Rep*. 19. Oktober 2017;7(1):13548.

18. Wilke LG, Czechura T, Wang C, Lapin B, Liederbach E, Winchester DP, u. a. Repeat surgery after breast conservation for the treatment of stage 0 to II breast carcinoma: a report from the National Cancer Data Base, 2004-2010. *JAMA Surg*. Dezember 2014;149(12):1296–305.

19. O'Kelly Priddy CM, Forte VA, Lang JE. The importance of surgical margins in breast cancer. *J Surg Oncol*. März 2016;113(3):256–63.

20. Ditsch N, Kolberg-Liedtke C, Friedrich M, Jackisch C, Albert US, Banys-Paluchowski M, u. a. AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Early Breast Cancer: Update 2021. *Breast Care Basel Switz*. Juni 2021;16(3):214–27.

21. Castaneda SA, Strasser J. Updates in the Treatment of Breast Cancer with Radiotherapy. *Surg Oncol Clin N Am*. Juli 2017;26(3):371–82.

22. St John ER, Al-Khudairi R, Ashrafian H, Athanasiou T, Takats Z, Hadjiminis DJ,

- u. a. Diagnostic Accuracy of Intraoperative Techniques for Margin Assessment in Breast Cancer Surgery: A Meta-analysis. *Ann Surg.* Februar 2017;265(2):300–10.
23. Butler-Henderson K, Lee AH, Price RI, Waring K. Intraoperative assessment of margins in breast conserving therapy: a systematic review. *Breast Edinb Scotl.* April 2014;23(2):112–9.
24. Jorns JM, Visscher D, Sabel M, Breslin T, Healy P, Daignaut S, u. a. Intraoperative frozen section analysis of margins in breast conserving surgery significantly decreases reoperative rates: one-year experience at an ambulatory surgical center. *Am J Clin Pathol.* November 2012;138(5):657–69.
25. Zysk AM, Chen K, Gabrielson E, Tafra L, May Gonzalez EA, Canner JK, u. a. Intraoperative Assessment of Final Margins with a Handheld Optical Imaging Probe During Breast-Conserving Surgery May Reduce the Reoperation Rate: Results of a Multicenter Study. *Ann Surg Oncol.* Oktober 2015;22(10):3356–62.
26. Thomas G, Nguyen TQ, Pence IJ, Caldwell B, O'Connor ME, Giltnane J, u. a. Evaluating feasibility of an automated 3-dimensional scanner using Raman spectroscopy for intraoperative breast margin assessment. *Sci Rep.* 19. Oktober 2017;7(1):13548.
27. Maloney BW, McClatchy DM, Pogue BW, Paulsen KD, Wells WA, Barth RJ. Review of methods for intraoperative margin detection for breast conserving surgery. *J Biomed Opt.* Oktober 2018;23(10):1–19.
28. Eichler C, Abrar S, Puppe J, Arndt M, Ohlinger R, Hahn M, u. a. Detection of Ductal Carcinoma In Situ by Ultrasound and Mammography: Size-dependent Inaccuracy. *Anticancer Res.* September 2017;37(9):5065–70.
29. Niell BL, Freer PE, Weinfurter RJ, Arleo EK, Drukteinis JS. Screening for Breast Cancer. *Radiol Clin North Am.* November 2017;55(6):1145–62.
30. Graham RA, Homer MJ, Katz J, Rothschild J, Safaii H, Supran S. The pancake phenomenon contributes to the inaccuracy of margin assessment in patients with breast cancer. *Am J Surg.* August 2002;184(2):89–93.
31. Lieu D. Ultrasound physics and instrumentation for pathologists. *Arch Pathol Lab Med.* Oktober 2010;134(10):1541–56.
32. Sugeng L, Weinert L, Thiele K, Lang RM. Real-time three-dimensional echocardiography using a novel matrix array transducer. *Echocardiogr Mt Kisco N.* Oktober 2003;20(7):623–35.
33. Bae JM, Shin SY, Kim EH, Kim YN, Nam CM. Distribution of dense breasts using screening mammography in Korean women: a retrospective observational study. *Epidemiol*

Health. 2014;36:e2014027.

34. Dai H, Yan Y, Wang P, Liu P, Cao Y, Xiong L, u. a. Distribution of mammographic density and its influential factors among Chinese women. *Int J Epidemiol*. August 2014;43(4):1240–51.
35. Burkett BJ, Hanemann CW. A Review of Supplemental Screening Ultrasound for Breast Cancer: Certain Populations of Women with Dense Breast Tissue May Benefit. *Acad Radiol*. Dezember 2016;23(12):1604–9.
36. Shin HJ, Kim HH, Cha JH, Park JH, Lee KE, Kim JH. Automated ultrasound of the breast for diagnosis: interobserver agreement on lesion detection and characterization. *AJR Am J Roentgenol*. September 2011;197(3):747–54.
37. Shin HJ, Kim HH, Cha JH. Current status of automated breast ultrasonography. *Ultrason Seoul Korea*. Juli 2015;34(3):165–72.
38. Guo R, Lu G, Qin B, Fei B. Ultrasound Imaging Technologies for Breast Cancer Detection and Management: A Review. *Ultrasound Med Biol*. Januar 2018;44(1):37–70.
39. Gauvin G, Yeo CT, Ungi T, Merchant S, Lasso A, Jabs D, et al. Real-time electromagnetic navigation for breast-conserving surgery using NaviKnife technology: a matched case-control study. *Breast J*. 2020;26(3):399–405.
40. Schott AF, Roubidoux MA, Helvie MA, Hayes DF, Kleer CG, Newman LA, u. a. Clinical and radiologic assessments to predict breast cancer pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat*. August 2005;92(3):231–8.
41. Sun C, Shi L, Gu Y, Hu Y, Wang J, Liu Y, u. a. Clinical Effects of Neoadjuvant Chemotherapy in Treating Breast Cancer. *Cancer Biother Radiopharm*. März 2021;36(2):174–9.
42. Leung SCY, Nielsen TO, Zabaglo L, Arun I, Badve SS, Bane AL, u. a. Analytical validation of a standardized scoring protocol for Ki67: phase 3 of an international multicenter collaboration. *NPJ Breast Cancer*. 2016;2:16014.
43. Kim J, Han W, Lee JW, You JM, Shin HC, Ahn SK, u. a. Factors associated with upstaging from ductal carcinoma in situ following core needle biopsy to invasive cancer in subsequent surgical excision. *Breast Edinb Scotl*. Oktober 2012;21(5):641–5.
44. Houssami N, Ambrogetti D, Marinovich ML, Bianchi S, Macaskill P, Vezzosi V, u. a. Accuracy of a preoperative model for predicting invasive breast cancer in women with ductal carcinoma-in-situ on vacuum-assisted core needle biopsy. *Ann Surg Oncol*. Mai 2011;18(5):1364–71.
45. Ryser MD, Weaver DL, Zhao F, Worni M, Grimm LJ, Gulati R, u. a. Cancer

Outcomes in DCIS Patients Without Locoregional Treatment. *J Natl Cancer Inst.* 1. September 2019;111(9):952–60.

46. Hao SY, Ou B, Li LJ, Peng YL, Wang Y, Liu LS, u. a. Could ultrasonic elastography help the diagnosis of breast cancer with the usage of sonographic BI-RADS classification? *Eur J Radiol.* Dezember 2015;84(12):2492–500.

47. Pilewskie M, Morrow M. Margins in breast cancer: How much is enough? *Cancer.* 1. April 2018;124(7):1335–41.

48. Holland R, Veling SH, Mravunac M, Hendriks JH. Histologic multifocality of Tis, T1-2 breast carcinomas. Implications for clinical trials of breast-conserving surgery. *Cancer.* 1. September 1985;56(5):979–90.

49. Faverly DR, Burgers L, Bult P, Holland R. Three dimensional imaging of mammary ductal carcinoma in situ: clinical implications. *Semin Diagn Pathol.* August 1994;11(3):193–8.

50. Morrow M. Breast conservation and negative margins: how much is enough? *Breast Edinb Scotl.* Oktober 2009;18 Suppl 3:S84-86.

51. Knuttel FM, van der Velden BHM, Loo CE, Elias SG, Wesseling J, van den Bosch MAAJ, u. a. Prediction Model For Extensive Ductal Carcinoma In Situ Around Early-Stage Invasive Breast Cancer. *Invest Radiol.* Juli 2016;51(7):462–8.

52. Badve SS, Gökmen-Polar Y. Ductal carcinoma in situ of breast: update 2019. *Pathology (Phila).* Oktober 2019;51(6):563–9.

53. Jung W, Kang E, Kim SM, Kim D, Hwang Y, Sun Y, u. a. Factors Associated with Re-excision after Breast-Conserving Surgery for Early-Stage Breast Cancer. *J Breast Cancer.* Dezember 2012;15(4):412–9.

54. Huang A, Zhu L, Tan Y, Liu J, Xiang J, Zhu Q, u. a. Evaluation of automated breast volume scanner for breast conservation surgery in ductal carcinoma in situ. *Oncol Lett.* Oktober 2016;12(4):2481–4.

55. Lee JM, Partridge SC, Liao GJ, Hippe DS, Kim AE, Lee CI, u. a. Double reading of automated breast ultrasound with digital mammography or digital breast tomosynthesis for breast cancer screening. *Clin Imaging.* Juni 2019;55:119–25.

56. Zhu QL, Zhang J, Lai XJ, Wang HY, Xiao MS, Jiang YX. Characterisation of breast papillary neoplasm on automated breast ultrasound. *Br J Radiol.* September 2013;86(1029):20130215.

57. Tozaki M, Isobe S, Yamaguchi M, Ogawa Y, Kohara M, Joo C, u. a. Optimal scanning technique to cover the whole breast using an automated breast volume scanner. *Jpn*

J Radiol. Mai 2010;28(4):325–8.

58. Giuliano V, Giuliano C. Improved breast cancer detection in asymptomatic women using 3D-automated breast ultrasound in mammographically dense breasts. *Clin Imaging*. Juni 2013;37(3):480–6.

59. Voduc KD, Cheang MCU, Tyldesley S, Gelmon K, Nielsen TO, Kennecke H. Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1. April 2010;28(10):1684–91.

60. Millar EKA, Graham PH, O’Toole SA, McNeil CM, Browne L, Morey AL, u. a. Prediction of local recurrence, distant metastases, and death after breast-conserving therapy in early-stage invasive breast cancer using a five-biomarker panel. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1. Oktober 2009;27(28):4701–8.

61. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet Lond Engl*. 14. Mai 2005;365(9472):1687–717.

62. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, u. a. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 6. Oktober 2011;365(14):1273–83.

63. Sharma P. Biology and Management of Patients With Triple-Negative Breast Cancer. *The oncologist*. September 2016;21(9):1050–62.

64. Berx G, Cleton-Jansen AM, Nollet F, de Leeuw WJ, van de Vijver M, Cornelisse C, u. a. E-cadherin is a tumour/invasion suppressor gene mutated in human lobular breast cancers. *EMBO J*. 15. Dezember 1995;14(24):6107–15.

65. Garcia MT, Mota BS, Cardoso N, Martimbianco ALC, Ricci MD, Carvalho FM, u. a. Accuracy of frozen section in intraoperative margin assessment for breast-conserving surgery: A systematic review and meta-analysis. *PloS One*. 2021;16(3):e0248768.

66. Kaufman CS, Jacobson L, Bachman BA, Kaufman LB, Mahon C, Gambrell LJ, u. a. Intraoperative digital specimen mammography: rapid, accurate results expedite surgery. *Ann Surg Oncol*. April 2007;14(4):1478–85.

67. Vourtsis A. Three-dimensional automated breast ultrasound: Technical aspects and first results. *Diagn Interv Imaging*. Oktober 2019;100(10):579–92.

68. Zanotel M, Bednarova I, Londero V, Linda A, Lorenzon M, Girometti R, u. a. Automated breast ultrasound: basic principles and emerging clinical applications. *Radiol Med (Torino)*. Januar 2018;123(1):1–12.

69. Chang JM, Cha JH, Park JS, Kim SJ, Moon WK. Automated breast ultrasound

system (ABUS): reproducibility of mass localization, size measurement, and characterization on serial examinations. *Acta Radiol Stockh Swed* 1987. Oktober 2015;56(10):1163–70.

70. Lee J, Kang BJ, Kim SH, Park GE. Evaluation of Computer-Aided Detection (CAD) in Screening Automated Breast Ultrasound Based on Characteristics of CAD Marks and False-Positive Marks. *Diagn Basel Switz*. 24. Februar 2022;12(3).

71. Jiang Y, Inciardi MF, Edwards AV, Papaioannou J. Interpretation Time Using a Concurrent-Read Computer-Aided Detection System for Automated Breast Ultrasound in Breast Cancer Screening of Women With Dense Breast Tissue. *AJR Am J Roentgenol*. August 2018;211(2):452–61.

72. Veluponnar D, de Boer LL, Geldof F, Jong LJS, Da Silva Guimaraes M, Vrancken Peeters MJTFD, u. a. Toward Intraoperative Margin Assessment Using a Deep Learning-Based Approach for Automatic Tumor Segmentation in Breast Lumpectomy Ultrasound Images. *Cancers*. 8. März 2023;15(6).

73. Tan T, Mordang JJ, van Zelst J, Grivegnée A, Gubern-Mérida A, Melendez J, u. a. Computer-aided detection of breast cancers using Haar-like features in automated 3D breast ultrasound. *Med Phys*. April 2015;42(4):1498–504.

74. van Zelst JCM, Tan T, Clauser P, Domingo A, Dorrius MD, Drieling D, u. a. Dedicated computer-aided detection software for automated 3D breast ultrasound; an efficient tool for the radiologist in supplemental screening of women with dense breasts. *Eur Radiol*. Juli 2018;28(7):2996–3006.

7 Selbstständigkeitserklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Zur sprachlichen Überarbeitung (insbesondere Formulierung, Grammatik und Übersetzung) wurden KI-basierte Werkzeuge (u.a. ChatGPT und DeepL) verwendet. Die inhaltliche Konzeption, Datenauswertung und Interpretation der Ergebnisse erfolgten ausschließlich eigenständig. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für die Arbeit erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen. Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Regensburg, 13.04.2026

Ort, Datum



Unterschrift der Verfasserin

