

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Frauenklinik und Geburtshilfe
Direktor: Univ.-Prof. Dr. Ludwig Kiesel

**Einfluss der präoperativen Tumorkonferenz auf die Nachresektionsrate
in der Senologie**

INAUGURAL DISSERTATION
Erlangung des doctor medicinae
der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von

Inci Gülhan

aus

Bielefeld

2016

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälische Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. M. Herrmann

1. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. Ludwig Kiesel

2. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. Wolfgang Hartmann

Tag der mündlichen Prüfung: 19.12.2016

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Frauenklinik und Geburtshilfe
Direktor: Univ.-Prof. Dr. Ludwig Kiesel
Referent: Univ.-Prof. Dr. med. Ludwig Kiesel
Koreferent: Univ.-Prof. Dr. med. Wolfgang Hartmann

Zusammenfassung

Einfluss der präoperativen Tumorkonferenz auf die Nachresektionsrate in der Senologie

Inci Gülhan

Zielstellung: Die Wertigkeit der präoperativen Tumorkonferenz hat aufgrund der zunehmenden Bedeutung multimodaler Therapiekonzepte in den letzten Jahren deutlich zugenommen. Ungeklärt ist bisher allerdings die Frage, ob die präoperative Tumorkonferenz tatsächlich auch einen direkten Einfluss auf die Nachresektionsrate in der Brustchirurgie hat. Im Rahmen dieser Arbeit soll im Sinne einer retrospektiven single-center-study an einem großen Patientenkollektiv die Bedeutung der präoperativen Tumorkonferenz für die Nachresektionsrate in der Senologie geklärt werden.

Material und Methoden: 2003, 2004 und 2007, 2008, 2009 wurden aus dem Brustzentrum der Universitätsklinikum 628 Patientinnen mit Mammakarzinom in die Auswertung eingeschlossen. Insgesamt wurden somit 440 Patientinnen mit brusterhaltender Therapie operiert. Patientinnen aus den Jahren 2003 und 2004 hatten keine präoperative Tumorkonferenzvorstellung. Und aus den Jahren 2007, 2008, 2009 hatten 87,15 % der Patientinnen eine präoperative Tumorkonferenzvorstellung.

Ergebnisse: 66,2% des Gesamtkollektives hatte eine präoperative Tumorkonferenzvorstellung. 50,23% der Patientinnen wurden nachreseziert. Nur 33,71% der Nachresektate wiesen tatsächlich Tumorresiduen auf. Nachresektionsrate für Patientinnen ohne präoperative Tumorkonferenz betrug 53,7 % wohingegen für Patientinnen mit präoperativer Tumorkonferenz diese mit 28,1 % hoch signifikant niedriger lag. $p < 0,001$ (Fishers exakter Test)

Schlussfolgerung: Unsere Ergebnisse unterstreichen die Bedeutung der interdisziplinären Zusammenarbeit vor Therapiebeginn. Sie zeigen nämlich, dass die Nachresektionsrate bei Patientinnen mit Vorstellung in der präoperativen Tumorkonferenz um ca. 25,6 % niedriger sind als bei Patientinnen ohne Vorstellung. Weitere Arbeiten im Bereich der operativen Senologie sind notwendig und von großer Bedeutung.

Tag der mündlichen Prüfung: 19.12.2016

ERKLÄRUNG

Ich gebe hiermit die Erklärung ab, dass ich die Dissertation mit dem Titel „Einfluss der präoperativen Tumorkonferenz auf die Nachresektionsrate in der Senologie“ in der Frauenklinik der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster unter der Anleitung von Univ.-Prof. Dr. med Ludwig Kiesel und Dr. med. Joke Tio

1. selbständig angefertigt,
2. nur unter Benutzung der im Literaturverzeichnis angegebenen Arbeiten angefertigt und sonst kein anderes gedrucktes oder ungedrucktes Material verwendet,
3. keine unerlaubte fremde Hilfe in Anspruch genommen,
4. sie weder in der gegenwärtigen noch in einer anderen Fassung einer in- oder ausländischen Fakultät als Dissertation, Semesterarbeit, Prüfungsarbeit, oder zur Erlangung eines akademischen Grades, vorgelegt habe.

Berlin, den 19.12.2016

Gülhan Inci

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Allgemeines über das Mammakarzinom	1
1.1.1	Epidemiologie	1
1.1.2	Versorgungs- und Zertifizierungsstrukturen für Brustkrebszentren	2
1.1.3	Operative Therapiemöglichkeiten	3
1.1.4	Die Brusterhaltende Therapie	3
1.1.5	Operative Herausforderung	4
1.2	Fragestellung	5
2	Patientinnengut und Methoden	5
2.1	Patientinnengut	5
2.2	Methoden	5
2.2.1	Histologische Untersuchung	5
2.2.2	Präoperative Tumorkonferenz	6
2.2.3	Planungsart der Operation.....	7
2.2.4	Durchführung der brusterhaltenden Therapie.....	8
2.2.5	Beurteilung der Resektionsränder	9
2.2.6	Postoperative Tumorkonferenz.....	10
2.2.7	Statistische Analyse.....	10
3	Ergebnisse	11
3.1	Altersverteilung	11
3.2	Histologische Begutachtung.....	12
3.2.1	Art der histologischen Sicherung:	12
3.2.2	Histologische Typen	13
3.2.2.1	Verteilung der Histologische Typen.....	13
3.2.2.2	Subtypen des invasiv ductalen Mammakarzinome	13
3.3	Vorstellung in der Präoperativen Tumorkonferenz.....	14
3.3.1	Vorstellungsrate in der Präoperativen Tumorkonferenz	14
3.3.2	Analyse der Merkmale zwischen den vorgestellten und nicht vorgestellten Patientengruppen	15
3.3.2.1	Nach Alter	15
3.3.2.2	nach Histologietyp	16
3.3.2.3	nach T- Stadium	18
3.4	Planungsart des operativen Eingriffs und der Brusterhaltende Therapie.....	18
3.4.1	Planungsart des operativen Eingriffs	18
3.4.2	Brusterhaltende Therapie	20
3.4.3	Segmentbreite	21

3.5 Beurteilung Nachresektionen	21
3.5.1 Nachresektionen verteilt auf die Jahre	21
3.5.2 Anzahl der Nachresektionen.....	22
3.5.3 Anzahl der sekundären Mastektomien	22
3.5.4 Nachresektion nach Alter.....	23
3.5.5 Nachresektionen nach Histologietyp	24
3.5.6 Nachresektion des invasiv ductalen Carcinomes mit und ohne DCIS Anteile	25
3.5.7 Nachresektion nach T Stadien.....	25
3.5.8 Gründe der Nachresektion.....	25
3.5.9 Nachresektion in Relation zur präoperativen Tumorkonferenz.....	26
3.5.9.1 ausschließlich die Brustershaltend operierten Patientinnen.....	26
3.5.9.2 Nachresektionen im gesamten Patientenkollektiv	28
3.6 Beurteilung der Nachresektate.....	28
3.6.1 Beurteilung der Nachresektate nach weiteren Resten	28
3.7 Logistische Regression für die Nachresektion	30
4. Diskussion	30
4.1. Der Resektionsstatus	31
4.1.1. Überblick des aktuellen Standes in der Literatur	31
4.2. Alter zum Diagnosezeitpunkt	33
4.3. Histologie des Primärtumors	33
4.4. Vorstellung in der präoperativen Tumorkonferenz	33
4.4.1. nach Alter.....	34
4.4.2. nach Histologie- Typ	34
4.4.3. nach T Stadium.....	34
4.5. Planungsart der Operation	34
4.6. Beurteilung der Nachresektionen.....	35
4.6.1. Alter	35
4.6.2. Histologie-Typ.....	35
4.6.3 T-Stadium	36
4.7. Anzahl der Nachresektion und sekundäre Mastektomien.....	36
4.8. Reste in den Nachresektaten.....	36
4.9. Einfluss der präoperativen Tumorkonferenz auf die Nachresektionsrate	37
4.9.1. Einfluss der präoperativen Tumorkonferenz auf die brusterhaltend operierten Patientinnen.....	37
4.9.2 Einfluss der präoperativen Tumorkonferenz auf das gesamte Patientenkollektiv	37

Schlussfolgerung	38
Abbildungsverzeichnis.....	39
Tabellenverzeichnis.....	40
Literaturverzeichnis	41

1 Einleitung

1.1 Allgemeines über das Mammakarzinom

1.1.1 Epidemiologie

Mit rund 70.000 Neuerkrankungen jährlich ist Brustkrebs die mit Abstand häufigste Krebserkrankung bei Frauen in Deutschland, hinzukommen noch etwa 6.500 in situ Tumore. Auf Basis der aktuellen Inzidenzraten erkrankt etwa eine von acht Frauen im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs. Das Mammakarzinom tritt wesentlich früher auf als die meisten anderen Krebsarten. Etwa jede vierte betroffene Frau ist bei Diagnosestellung jünger als 55 Jahre, jede zehnte unter 45 Jahre alt – ein Alter, in dem die meisten übrigen Krebserkrankungen zahlenmäßig noch kaum eine Rolle spielen. Die Neuerkrankungs- und Sterberaten folgen in Europa einem Ost-West Gradienten, auch in den neuen Bundesländern liegen sie immer noch deutlich niedriger als in den alten. Trotz gestiegener Zahl der Neuerkrankungen, versterben heute weniger Frauen an Brustkrebs als noch vor 10 Jahren. Die Überlebenschancen haben sich durch Fortschritte in der Therapie deutlich verbessert. (31)

	2011		2012		Prognose für 2016	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Neuerkrankungen	600	70.190	620	69.550	700	65.500
rohe Erkrankungsrate ¹	1,5	170,8	1,6	169,1	1,7	158,1
standardisierte Erkrankungsrate ^{1,2}	1,0	119,0	1,1	117,4	1,1	106,6
mittleres Erkrankungsalter ³	71	64	71	64		
Sterbefälle	159	17.815	150	17.748		
rohe Sterberate ¹	0,4	43,4	0,4	43,2		
standardisierte Sterberate ^{1,2}	0,3	24,6	0,3	23,9		
5-Jahres-Prävalenz	2.200	316.800	2.300	317.200		
	<i>nach 5 Jahren</i>		<i>nach 10 Jahren</i>			
absolute Überlebensrate (2011–2012) ⁴	64	80 (76–81)	43	66 (62–68)		
relative Überlebensrate (2011–2012) ⁴	78	88 (83–89)	65	82 (79–83)		

¹ je 100.000 Personen ² altersstandardisiert nach alter Europabevölkerung ³ Median ⁴ in Prozent (niedrigster und höchster Wert der einbezogenen Bundesländer)

Abbildung 1: Prognose der Neuerkrankungen in Deutschland (31)

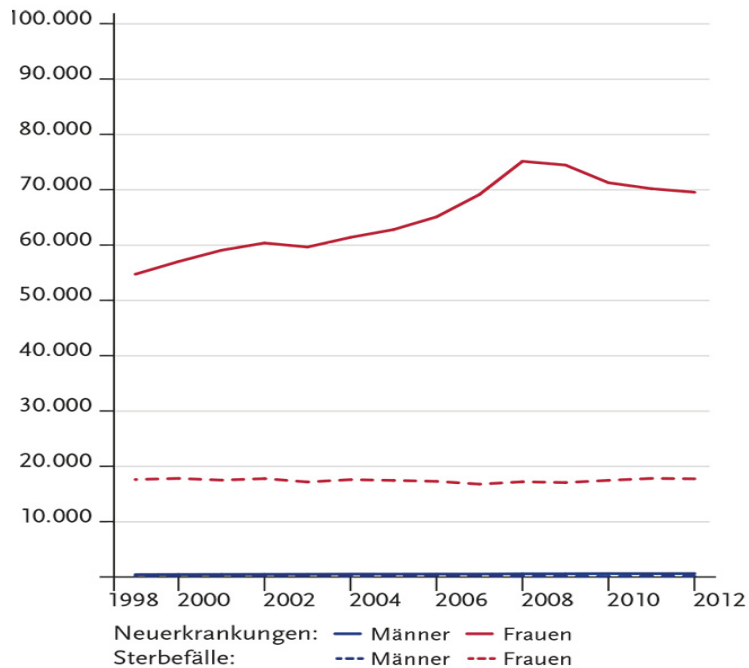


Abbildung 2: Entwicklung der Neuerkrankungen (31)

1.1.2 Versorgungs- und Zertifizierungsstrukturen für Brustkrebszentren

Um die Qualität von Strukturen, Prozessen und Ergebnissen bei der Diagnostik und Behandlung des Mammakarzinoms zu sichern, hat die Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS) in Partnerschaft mit der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) gemeinsam mit der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) vor zehn Jahren ein System zur Zertifizierung von Brustzentren entwickelt und implementiert. Die DKG zertifizierten Brustzentren sind aus der Versorgungswirklichkeit in Deutschland nicht mehr wegzudenken. Im Jahr 2016 sind es bundesweit 269 nach DKG/DGS zertifizierte Zentren. Der Großteil aller Patientinnen (2011 86,2%, 2014 über 90%) mit einem primären Mammakarzinom lassen sich in einem zertifizierten Brustzentrum therapieren, das eine Versorgung nach definierten Qualitätskriterien und orientiert an den aktuellsten Leitlinien gewährleistet. (40,41)

Einer der wichtigsten Qualitätsindikatoren ist z.B. die Postoperative Tumorkonferenzvorstellung. Als 1. Qualitätsindikator ist die Postoperative Fallbesprechung gelistet, für die eine Sollvorgabe über > 95% festgelegt wurde. Ein weiterer Qualitätsindikator, ist die Angabe von Resektionsrand und Sicherheitsabstand durch Pathologen, welches über > 95% liegen sollte. Der 2.

Qualitätsindikator „Prätherapeutische Fallbesprechung“ findet jedoch noch nicht in allen Brustzentren die Aufmerksamkeit. Zu diesem Indikator gibt es zurzeit keine Sollvorgabe.

1.1.3 Operative Therapiemöglichkeiten

Das sich verändernde Verständnis über die Biologie von Karzinomen erbrachte im Laufe der letzten Jahrzehnte einen Wandel in der chirurgischen Therapie des Mammakarzinoms. Lange Zeit galt die Halsted-Theorie von 1894 führend, Brustkrebs sei eine lokoregionäre Erkrankung (20). Daraus wurde gefolgert, dass eine radikale Operationsmethode mit Entfernung der gesamten Brust, des M. pectoralis major und minor sowie der gesamten axillären Lymphknoten ausschlaggebend für den weiteren Krankheitsverlauf sei (20). Mitte der 70-er Jahre zeigte sich eine Wandlung der bisherigen Lehrmeinung. Fisher und Veronesi postulierten, dass mit dem Mammakarzinom eine systemische Erkrankung vorliege. Somit können Mikrometastasen schon frühzeitig sowohl hämatogen als auch lymphogen in die Peripherie streuen, womit die Radikalität der Operationsmethode keinen Einfluss auf die Generalisierung des Karzinoms und den weiteren postoperativen Krankheitsverlauf nimmt. In mehreren randomisierten Studien konnte die Gleichwertigkeit der brusterhaltenden Chirurgie mit obligater Strahlentherapie gegenüber der Mastektomie nachgewiesen werden (17,18, 39). Das Ausmaß der lokalen Therapie hat somit keinen Einfluss auf die Generalisierung der Erkrankung und auf das Gesamtüberleben.

1.1.4 Die Brusterhaltende Therapie

2014 wurden in Deutschland in den Brustzentren, die an dem Westdeutsches Brust-Centrum Benchmarking teilgenommen haben 73% aller primären Mammakarzinome mit einer brusterhaltenden Chirurgie versorgt. Die Entwicklung seit 2003 mit 64% Brusterhaltender rate bis heute zeigt einen steigenden Trend. (42)

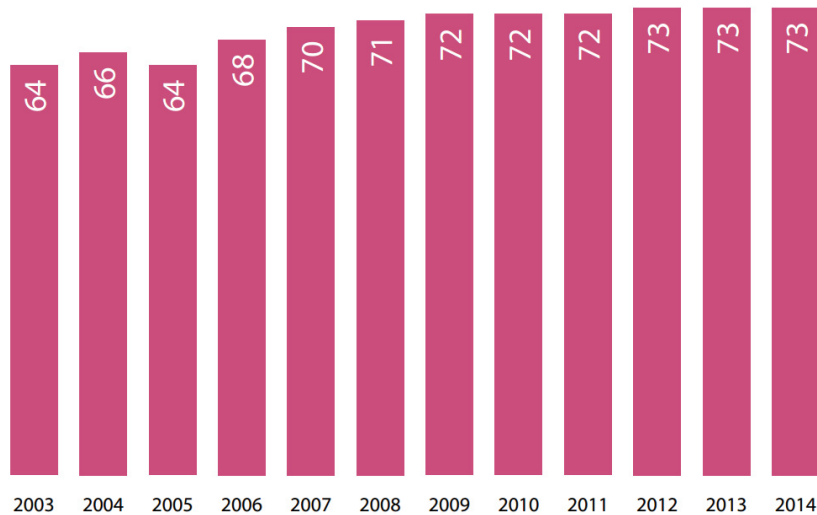


Abbildung 3: Westdeutsche Brust-Centrum Benchmarking – Jahresbericht 2014 Brusterhaltende Operationen

Durch verschiedene onkoplastische Operationsmöglichkeiten kann man den Patienten, die auch größere Tumore haben, großzügig brusterhaltend reseziern und ein gutes kosmetisches Ergebnis beibehalten.

1.1.5 Operative Herausforderung

Die Wertigkeit der Brusterhaltenden Therapie hat sich stark durchgesetzt. Deshalb ist die Frage nach einem ausreichenden, mikroskopisch evaluierten Abstand zwischen dem Karzinom und dem Resektionsrand Gegenstand vieler Forschungsarbeiten. In der Literatur werden 20-70% der Patienten mit positiven Rändern diagnostiziert und nachreseziert. Auch wenn die Nachresektion keinen Effekt auf das Gesamtüberleben hat ist die komplette Entfernung des Tumors mit freien Resektionsgrenzen die Voraussetzung für ein niedriges Lokalrezidivrisiko.(16,24)

Nach einer Metaanalyse aus 21 Studien mit 14 571 Patientinnen (Houssami, N et al.2010) (21) beeinflusst der Schnittrand auch unter Berücksichtigung von adjuvanten Therapiemaßnahmen (Chemotherapie, endokrine Systemtherapie, Strahlentherapie einschließlich Boost) das lokale Rezidivrisiko beim invasiven Mammakarzinom.

Patientinnen mit sicher negativen Schnitträndern zeigen dabei weniger Rezidive als Patientinnen mit knappen bzw. positiven Absetzungsändern.

Die Nachresektion ist mit Kosten verbunden. Die adjuvante Therapie kommt zur Verspätung, es kommt zu einem schlechten kosmetischen Ergebnis und der

psychische Stress für die Patientin sollte nicht unterschätzt werden. Deswegen würde die Reduzierung der Nachresektionsrate eine wichtige Bedeutung darstellen.

1.2 Fragestellung

Die Wertigkeit der präoperativen Tumorkonferenzvorstellung angesichts der immer häufiger neoadjuvant durchgeführten systemischen Therapien hat zugenommen. Aber hat die präoperative Tumorkonferenzvorstellung auch eine Relevanz auf die Nachresektionsrate, die weltweit in der Brustchirurgie eine große Problematik darstellt? Diese Arbeit soll die Nachresektionsrate in Relation mit der präoperativen Tumorkonferenzvorstellung darstellen.

2 Patientengut und Methoden

2.1 Patientengut

In der vorliegenden retrospektiven Untersuchung wurden aus den Jahren 2003, 2004 und aus den Jahren 2007, 2008 und 2009 628 Patientinnen des Brustzentrums des Universitätsklinikums Münster eingeschlossen. Die Patienten aus den Jahren 2005 und 2006 wurden aufgrund unklarer Datenlage ausgenommen. Alle Patientinnen wurden in diesem Brustzentrum operiert. Das Alter der Patientinnen lag zwischen 21 und 92 Jahren. Bei allen Patientinnen lagen bis dato histologisch ein gesichertes invasives Carcinom oder ein Carcinoma in situ der Mamma vor.

2.2 Methoden

2.2.1 Histologische Untersuchung

Das operativ entfernte Tumorgewebe wurde in der universitätseigenen Pathologieabteilung aufgearbeitet und untersucht. Die histologische Typisierung erfolgte in Anlehnung an die WHO-Tumorklassifikation (45).

- I. invasiv duktales Karzinom
- II. invasiv duktales Karzinom mit in situ Anteilen
- III. invasiv lobuläres Karzinom
- IV. andere histologische Typen

Diese Pathologieabteilung arbeitet seit 1992 nach festgelegten Standards für die pathologische Untersuchung von Mamma-Exzisionspräparaten. Der

Untersuchungsstandard ist Teil eines interdisziplinären Praxisprotokolls zur Brusterhaltenden Therapie (37).

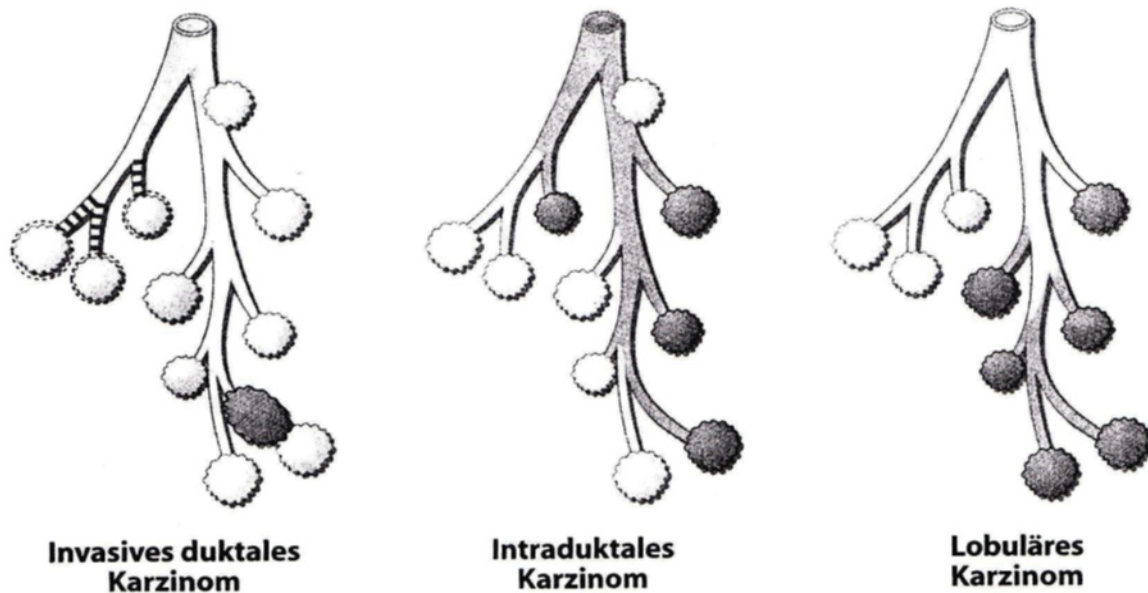


Abbildung 4: Histologische Typisierung des Mammakarzinoms (19)

Von einer brusterhaltenden Chirurgie wurde abgeraten, sofern eines der folgenden Kriterien vorlag:

- Vorliegen einer Kontraindikation für eine Strahlentherapie
- ungünstige Relation der Tumorgöße zum Brustvolumen
- fehlende Gewährleistung einer kompletten Karzinomentfernung mit entsprechendem tumorfreien Resektionsrand
- Vorliegen eines multizentrischen Mammakarzinoms
- Vorliegen eines inflammatorischen Mammakarzinoms
- Ablehnung der brusterhaltenden Therapie von Seiten der Patientin

2.2.2 Präoperative Tumorkonferenz

Die Präoperative Tumorkonferenz wurde in der Unifrauenklinik Münster 2005 implementiert.

Der Operateur, der Radiologe und der Pathologe haben die meisten Patienten präoperativ in der Konferenz besprochen. Die Resektionsgröße wurde genau auf

einer Skizze festgelegt. Da segmental operiert wurde also ventral bis unter die Haut dorsal bis zum Pektoralismuskel, wurde die Breite des Segmentes anhand Zentimeter Maß festgelegt.

Qualitätsoptimierung interdisziplinär



- Erarbeitung von Protokollen
- Befundkorrelation und Dokumentation
- individuelle Protokollzuordnung und Dokumentation
- Überprüfung der Umsetzung
- abschließende QS postoperativ
 - Biopsieindikation, Biopsiemethode, Sensitivität, Spezifität
 - Gründe für Abweichung vom initial dokumentierten Protokoll (Größenausdehnung, Multifokalität, Multizentrität, Upgrading)

Abbildung 5: Mamma-Team Protokoll der Frauenklinik (Decker)

2.2.3 Planungsart der Operation

Von den 628 Patientinnen wurden 29,94 % (188 Patientinnen) primär mastektomiert, so dass 70,06 % (440 Patienten) primär brusterhaltend operiert wurden.

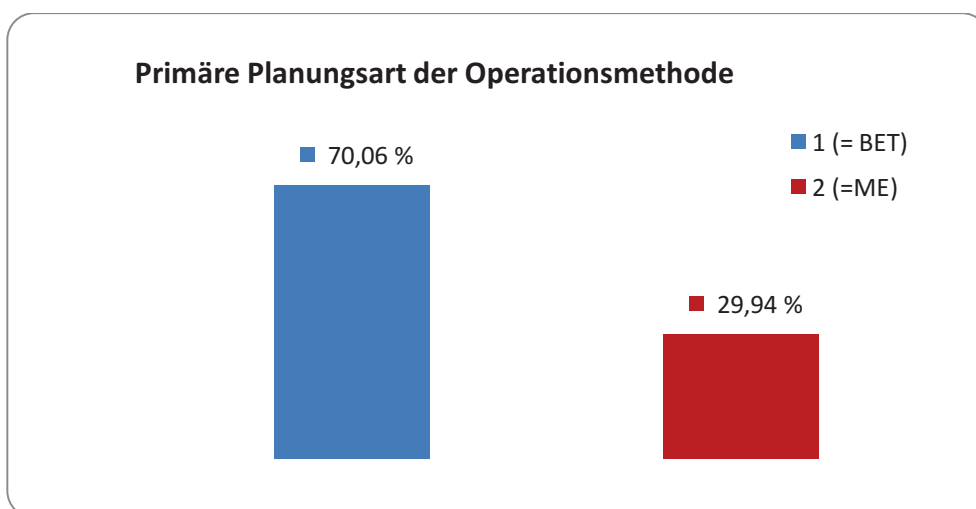


Abbildung 6: Primäre Planungsart der Operationsmethode

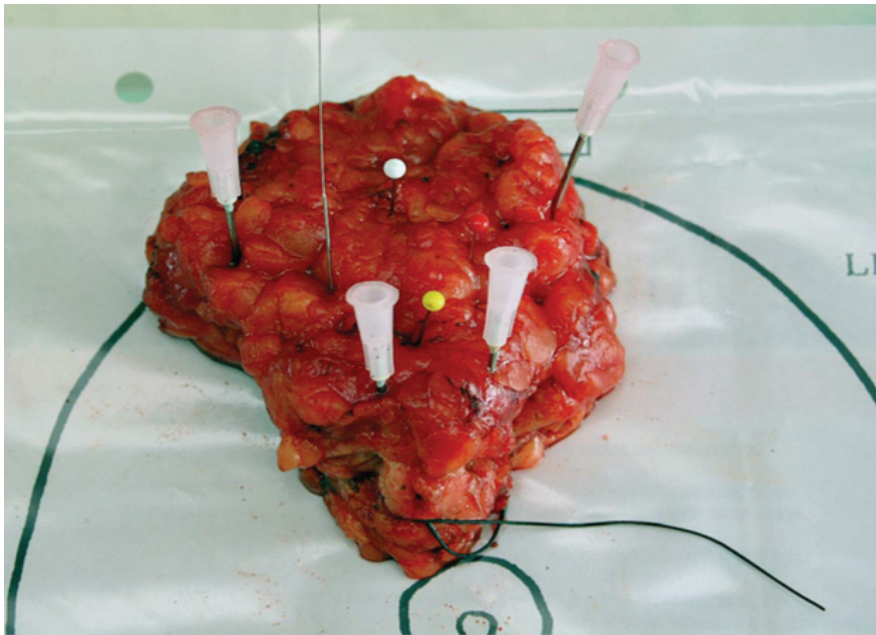


Abbildung 7: Demonstration eines Segments (Decker)

2.2.4 Durchführung der brusterhaltenden Therapie

Sofern bei einer Patientin keine der unter 2.2.1 genannten Kontraindikationen vorlag, wurde eine brusterhaltende Mammachirurgie angestrebt. Eine intraoperative Schnellschnittuntersuchung durch den Pathologen musste die Tumorfreiheit der Resektionsränder sichern. Lag eine unvollständige Tumorexzision vor, wurde gezielt nachreseziert. Die intraoperativen Nachresektionen wurden nicht in die Nachresektionsrate eingeschlossen. Eine Nachresektion, die nur im Rahmen einer Zweit-Operation durchgeführt wurden, wurde als Nachresektion definiert. Konnte das Malignom auch durch mehrere Nachresektate nicht vollständig im Gesunden entfernt werden, musste unter Umständen letztendlich die Brust doch komplett entfernt werden. Diese Patienten wurden unter sekundärer Mastektomie aufgelistet. Zur Korrektur eingeschränkter kosmetischer Ergebnisse standen verschiedene plastisch-chirurgische Verfahren zur Verfügung.

Die Axilladisektion erfolgte meistens durch einen 2. Hautschnitt entlang des Randes des M. pectoralis major. Zur postoperativen Tumorklassifikation sollten mindestens zehn Lymphknoten des Level I und II exstirpiert werden. Um die postoperative Morbidität im Schulter-Arm-Bereich (Lymphödem, Dysästhesien, Bewegungseinschränkung u.ä.) zu reduzieren, wurde die Biopsie des

Sentinellymphknotenbiopsie vorab durchgeführt. Somit konnte auf eine Axilladisektion vollkommen verzichtet werden, wenn dieser histopathologisch tumorfrei war.

2.2.5 Beurteilung der Resektionsränder

Ergab die histologische Untersuchung, dass ein Mammakarzinom nur knapp oder nicht im Gesunden entfernt wurde, erfolgte in der Regel eine Nachresektion. Lag ein solches Ergebnis durch eine Schnellschnittuntersuchung bereits intraoperativ vor, wurde eine erweiterte Geweberesektion noch in der gleichen Sitzung durchgeführt. War durch das primäre Nachresektat nach Einschätzung des Pathologen eine zufriedenstellende Malignomexzision nicht gewährleistet, wurde in einer erneuten Operation nochmalig Brustdrüsengewebe entfernt.

Trotz der vorherigen Arbeiten und der Leitlinien wurde in diesem Institut eine hausweite Leitlinie entwickelt. Als gesunden freien Resektionsrand wurde in diesem Institut 5mm für das invasive und 10mm für das DCIS festgelegt.

Dieses basiert auf die Interpretation des NSABP B-17 Protokolls (46).

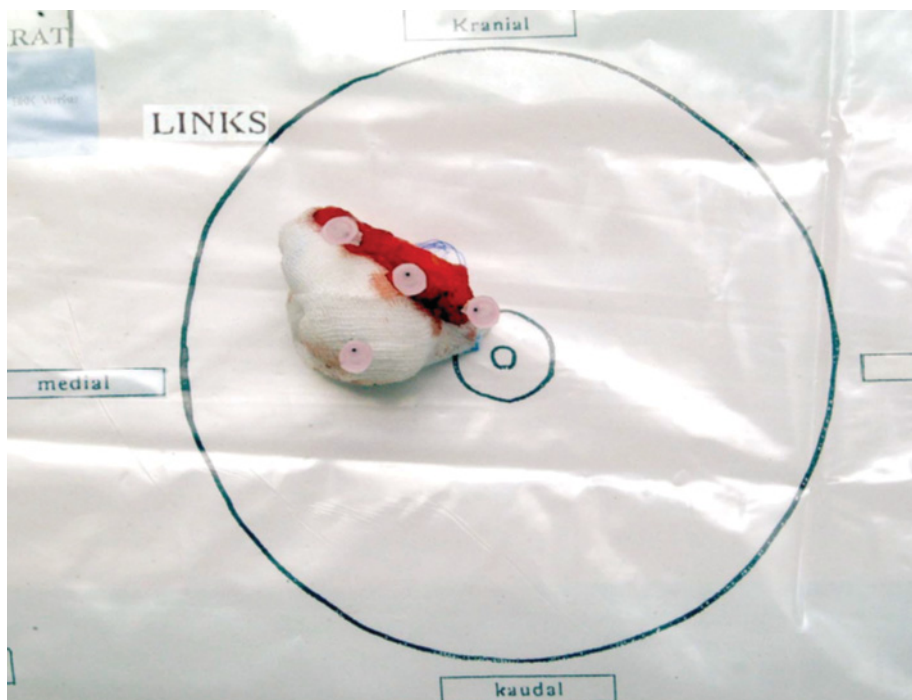


Abbildung 8: Demonstration eines Nachresektates (Decker)

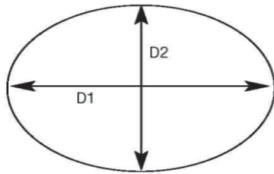
Orientierung des Präparates angeben (siehe*) !

Entnahmelokalisation:

Mamma ☐ re ☐ li

*z.B.
kranial

*z.B. lateral



Durchmesser 1 (D1) = _____ mm/cm

Durchmesser 2 (D2) = _____ mm/cm

Durchmesser 3 (3. Dim.) = _____ mm/cm

Anzahl der Scheiben: _____

Nummerierung der Scheiben ausgehend vom linken Rand der obigen Skizze.

Angabe der Orientierung der Scheiben (wie oben, siehe*)

Einzeichnen der Materialentnahme (Angabe der Blockbezeichnung):

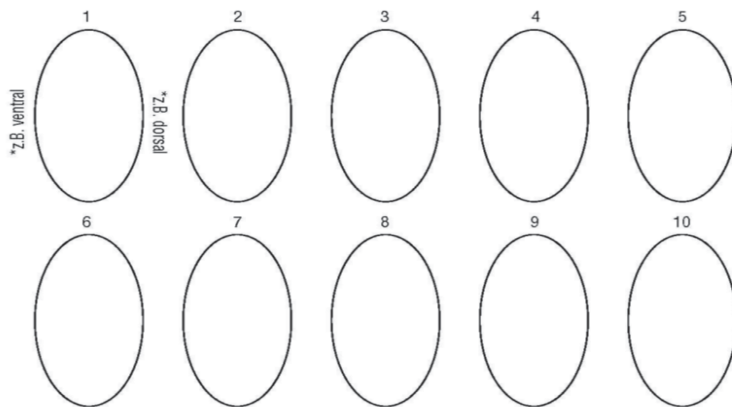


Abbildung 9: Skizzierung der Gewebeentnahmen (10)

2.2.6 Postoperative Tumorkonferenz

Die postoperative Tumorkonferenz ist bereits deutschlandweit etabliert ist, ist auch in diesem Institut seit 2003 etabliert.

2.2.7 Statistische Analyse

Bei Erstvorstellung der Patientin in der Klinik und nach der Operation wurden die Daten verschlüsselt in eine spezielle gynäkologische Datenbank eingegeben. Ebenso wurden sämtliche Angaben über die Tumorphistologie, Therapieverfahren, den postoperativen Verlauf etc. der Datenbank zugefügt. Die computergestützte Auswertung erfolgte mit Hilfe von Excel von Microsoft, Version XP und SPPSS Version 22 durchgeführt. Der Einfluss tumorbiologischer Eigenschaften auf die Resektionsrandbeschaffenheit wurde mit der binären logistischen Regressionsanalyse berechnet. Mit der Methode wird die

Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer abhängigen Variablen im Zusammenhang von mindestens einer unabhängigen Variable beschrieben. In dieser Studie wurden folgende Ereignisse als abhängige Variable definiert: Nachresektionsrate

Der Einfluss auf das Auftreten der abhängigen Variablen wurde für nachstehende Parameter geprüft:

- Alter zum Diagnosezeitpunkt
- histologischer Typ
- T-Stadium
- Tumorkonferenzvorstellung

Generell lag bei allen statistischen Analysen dieser Studie die Nullhypothese H_0 vor, wenn kein Zusammenhang zwischen dem untersuchten Risikofaktor und der Zielvariable bestand. Hatte die unabhängige Variable dagegen einen Einfluss auf das Ereignis, so wurde dies als Alternativhypothese H_1 definiert. Das Signifikanzniveau wurde jeweils als α (p-Wert) = 0.05 definiert. Eine hochsignifikante Korrelation lag bei $p \leq 0,01$ vor. Für die Bearbeitung von Diagrammen und Tabellen wurde das Tabellenkalkulationsprogramm Excel von Microsoft, Version XP verwendet.

3 Ergebnisse

3.1 Altersverteilung

In der vorliegenden retrospektiven Untersuchung wurden aus den Jahren 2003, 2004 und 2007, 2008, 2009 628 Patientinnen des Brustzentrums des Universitätsklinikums Münster eingeschlossen. Alle Patientinnen wurden in diesem Brustzentrum operiert. Das Alter der Patientinnen lag zwischen 22 und 93 Jahren. Bei allen Patientinnen lagen bis dato histologisch ein gesichertes Carcinom oder ein Carcinoma in situ der Mamma vor.

Der Median lag bei 59 Jahren.

			Mean	Median	Minimum	Maximum
Alter	präop Tuko	0	57	58	25	93
		1	58	59	22	85
		Total	58	59	22	93

p=0,191 (Mann-Whitney-U-Test)

Tabelle 1: medianes Alter

3.2 Histologische Begutachtung

Die Begutachtung erfolgte durch hausinterne Mammopathologen.

3.2.1 Art der histologischen Sicherung:

56 Patienten wurden per offene Biopsie, 405 Patienten wurden per Jetbiopsie, 136 Patienten wurden per stereotaktisch mammographischer Biopsie diagnostiziert. Bei 31 Patienten wurden eine Jetbiopsie und eine stereotaktisch mammographische Biopsie durchgeführt.

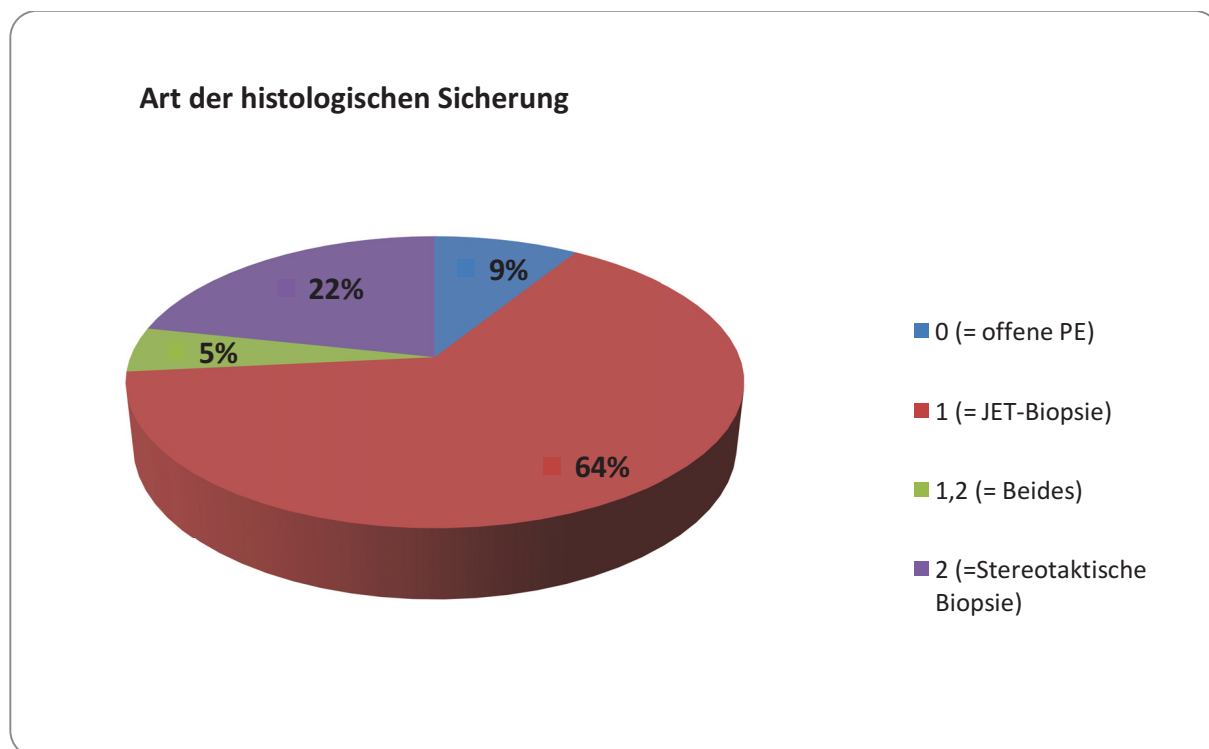


Abbildung 10: Art der histologischen Sicherung

3.2.2 Histologische Typen

3.2.2.1 Verteilung der Histologische Typen

377 (60%) der gesicherten Karzinome zeigten ein invasiv ductales und 103 (16,4%) ein invasiv lobuläres Mammakarzinom. Des weiterem zeigten sich 109 (17,4%) Carcinoma in situ, 36 andere Karzinomtypen und 3 Unbekannte.

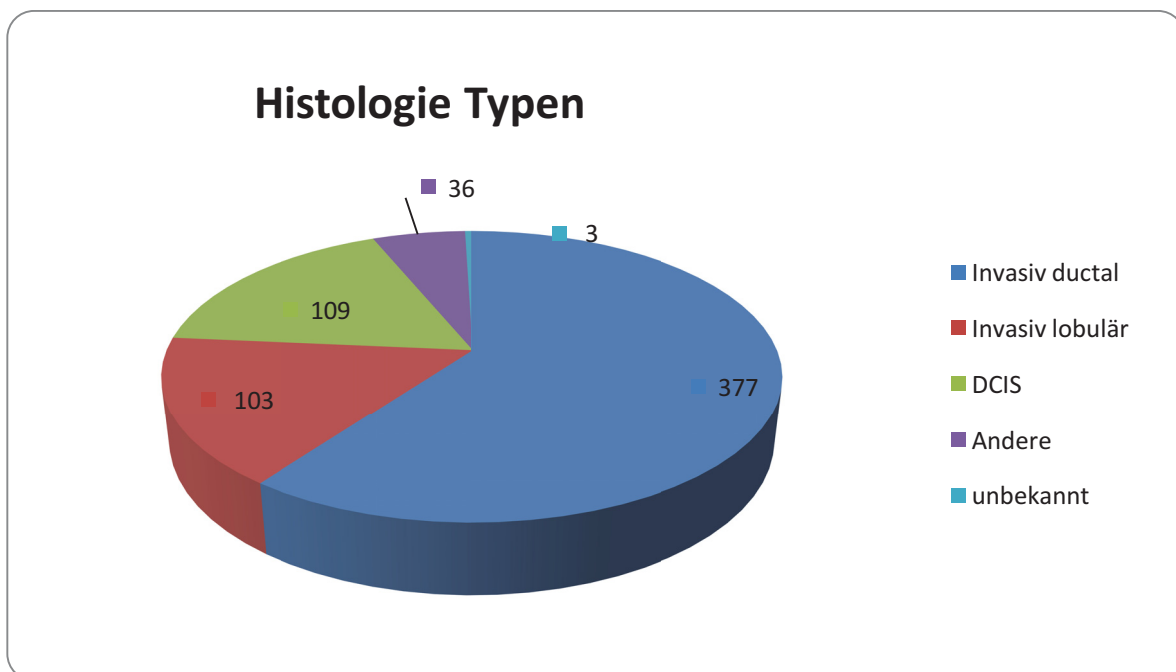


Abbildung 11: Histologische Typen

3.2.2.2 Subtypen des invasiv ductalen Mammakarzinome

Die invasiv ductalen Mammakarzinome wurden mit und ohne begleitenden In situ Anteilen subgruppiert. 214 (57%) der invasiv ductalen zeigten begleitenden in situ Anteile auf. 138 (37%) zeigten keine in in situ Anteile. Bei 25 Patientinnen war es unklar.

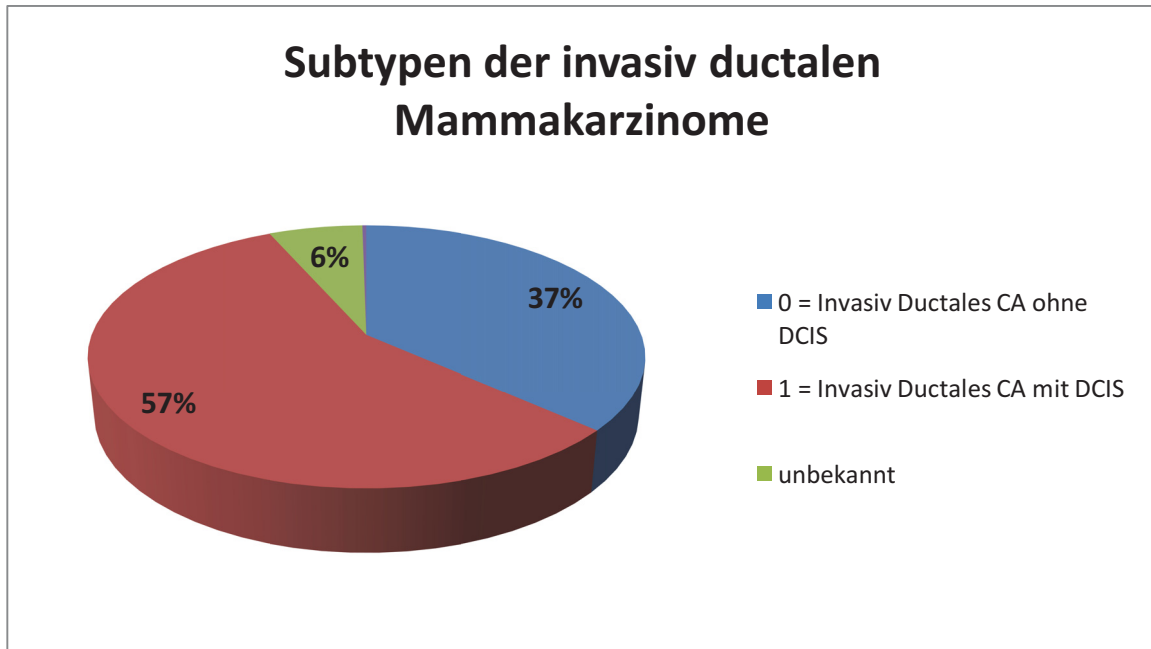


Abbildung 12: Subtypen der invasiv ductalen Mammakarzinome

3.3 Vorstellung in der Präoperativen Tumorkonferenz

3.3.1 Vorstellungsrate in der Präoperativen Tumorkonferenz

Von den 628 Patienten wurden 416 Patientinnen in der präoperativen Tumorkonferenz besprochen und 212 Patienten wurden nicht vorgestellt.

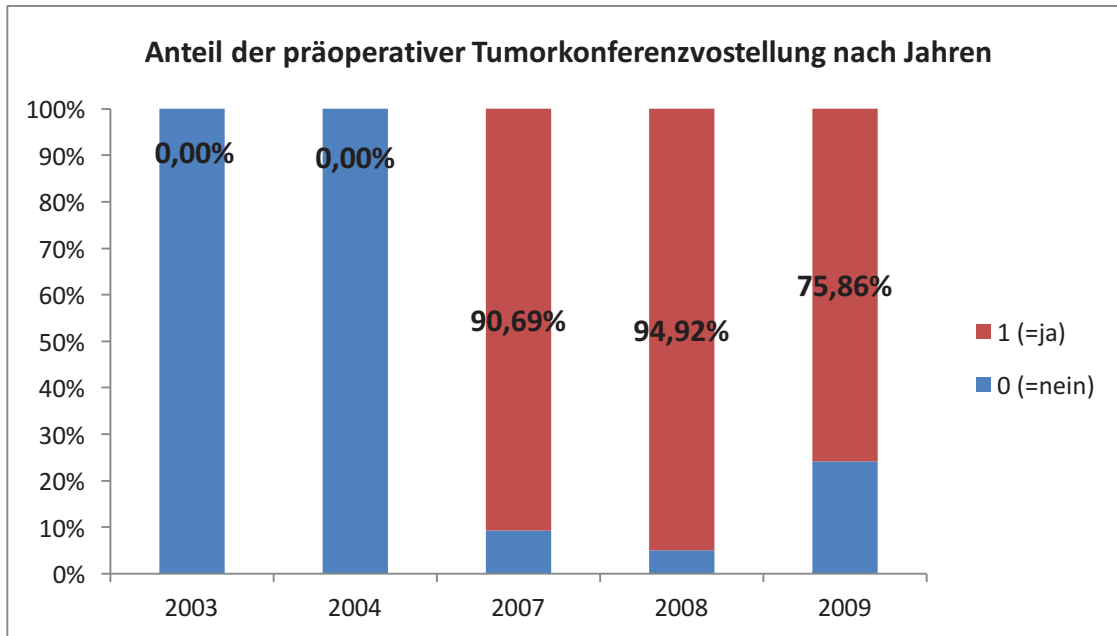


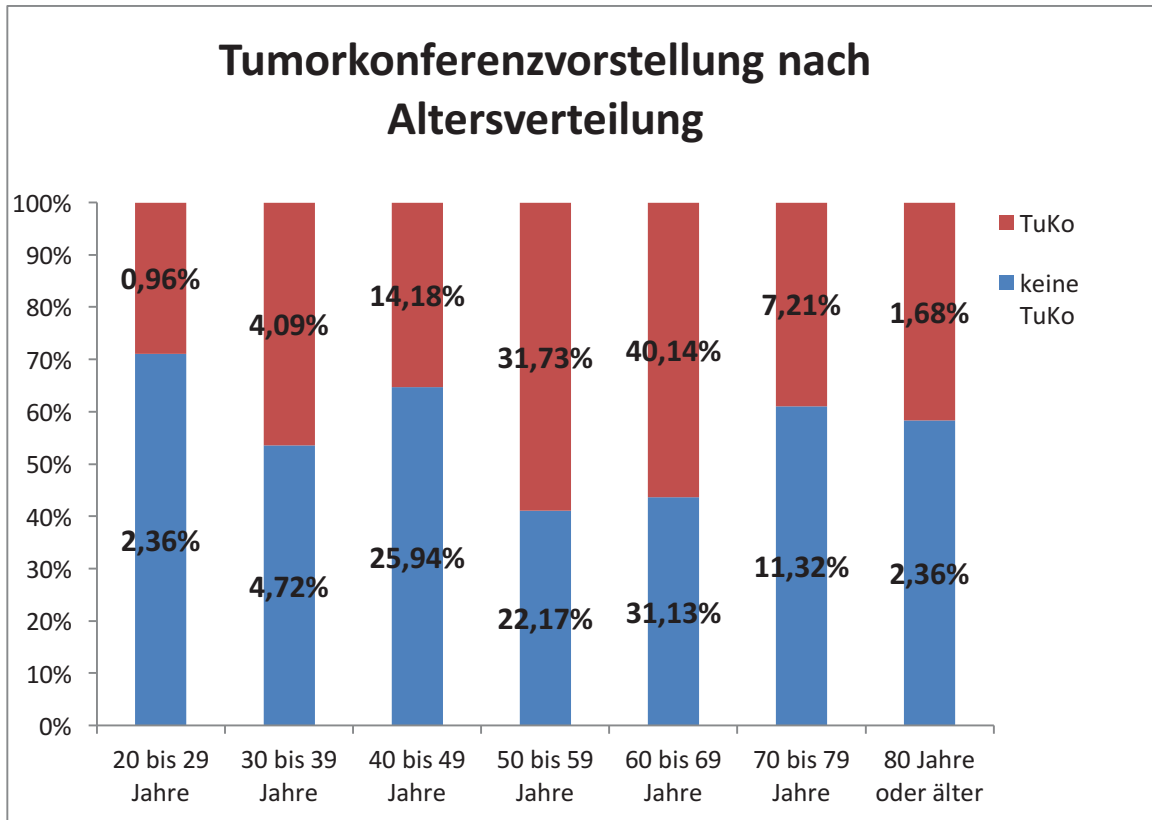
Abbildung 13: Anteil der präoperativen Tumorkonferenzvorstellung nach Jahren

3.3.2 Analyse der Merkmale zwischen den vorgestellten und nicht vorgestellten Patientengruppen

Die Merkmale zwischen den vorgestellten und nicht vorgestellten Patientengruppen wurden nach Alter, Art der Histologie und T Stadium evaluiert.

3.3.2.1 Nach Alter

Die Patientengruppen mit und ohne Tumorkonferenzvorstellung wurden nach Alter aufgearbeitet. Die Patientinnen mit 40 bis 49 Jahren wurden zu 14,18 %, mit 50-59 Jahren wurden zu 31,73 %, mit 60 bis 69 Jahren zu 40,14 % und mit 70 bis 79 Jahren zu 7,21 % in der präoperativen Tumorkonferenz vorgestellt.



p-value: 0.058 (Kendall's tau-b)

Abbildung 14: Altersverteilung

3.3.2.2 nach Histologietyp

Die Patientengruppen mit und ohne Tumorkonferenzvorstellung wurden nach Art der Histologie aufgearbeitet.

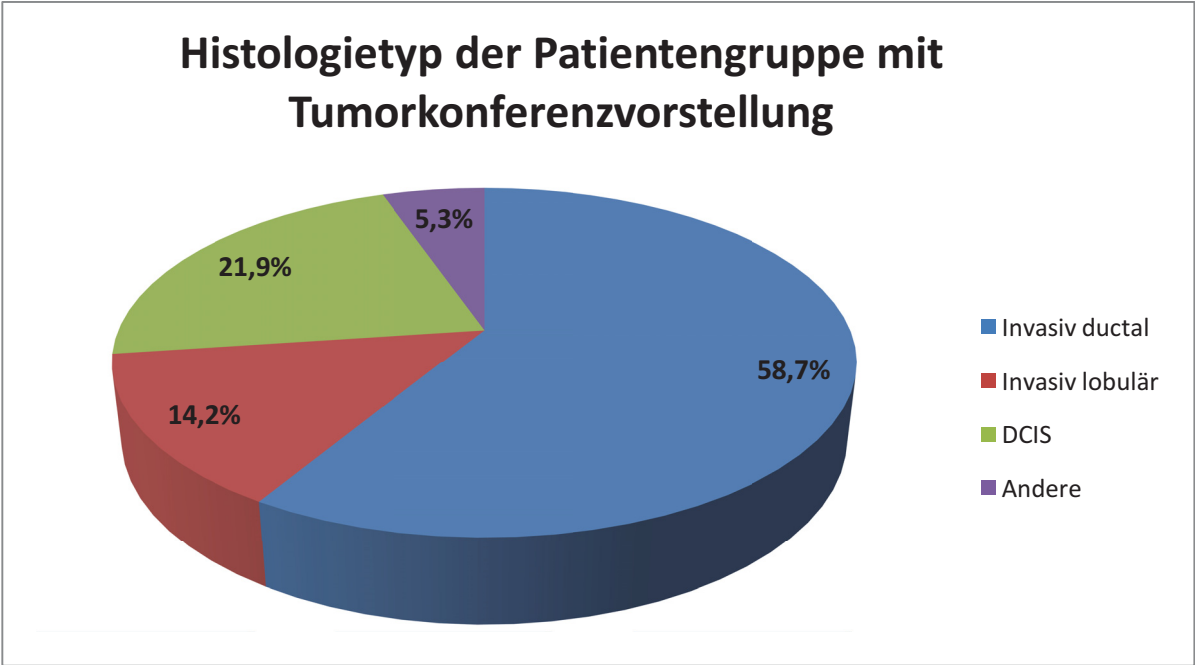


Abbildung 15: Patientengruppe mit Tumorkonferenzvorstellung

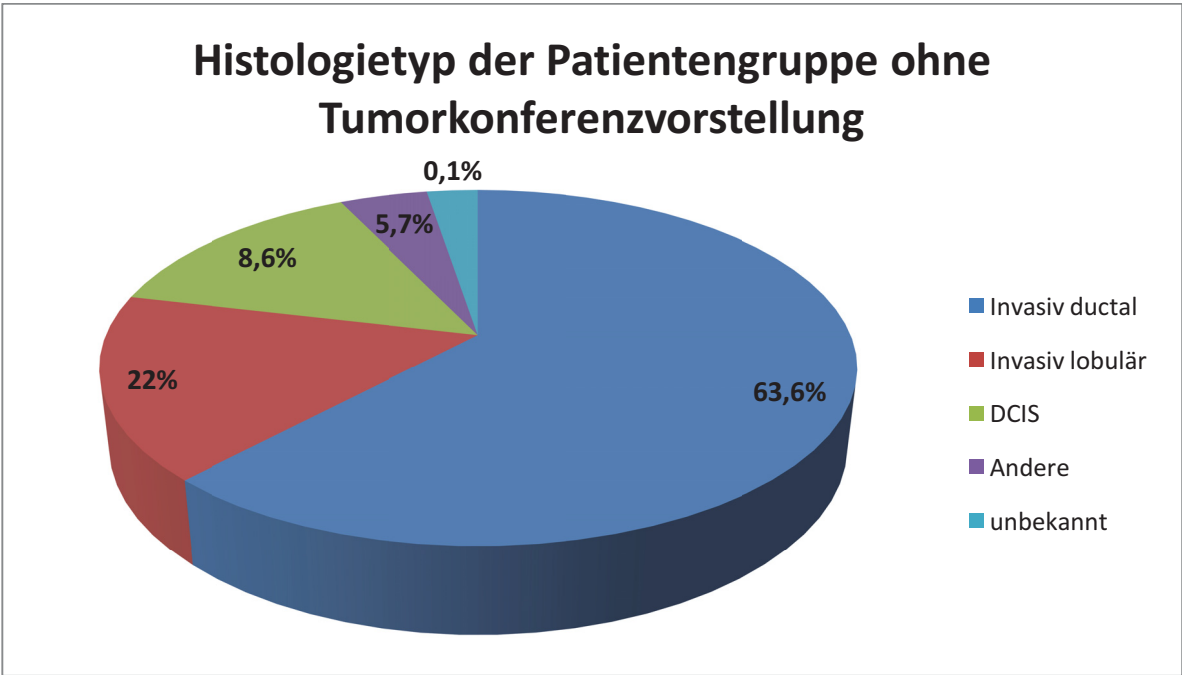


Abbildung 16: Patientengruppe ohne Tumorkonferenzvorstellung

3.3.2.3 nach T- Stadium

Die Patientengruppen mit und ohne Tumorkonferenzvorstellung wurden auch nach T Stadium aufgearbeitet.

Tumorstadien	präop Tuko		Total	
	nein	ja		
Tis	abs.	22	99	121
	in %	18,2%	81,8%	100,0%
T1	abs.	90	198	288
	in %	31,3%	68,8%	100,0%
T2	abs.	78	94	172
	in %	45,3%	54,7%	100,0%
T3/T4	abs.	16	25	41
	in %	39,0%	61,0%	100,0%
Total	abs.	206	416	622
	in %	33,1%	66,9%	100,0%

p-value: 0,178 (Kendall's tau-b)

Tabelle 2: Patientengruppen mit/ohne Tumorkonferenzvorstellung nach T-Stadien

3.4 Planungsart des operativen Eingriffs und der Brusterhaltende Therapie

3.4.1 Planungsart des operativen Eingriffs

Von den 628 Patientinnen wurden 29,93% (188 Patientinnen) primär mastektomiert, so dass 70,06% (440 Patienten) primär brusterhaltend operiert wurden.

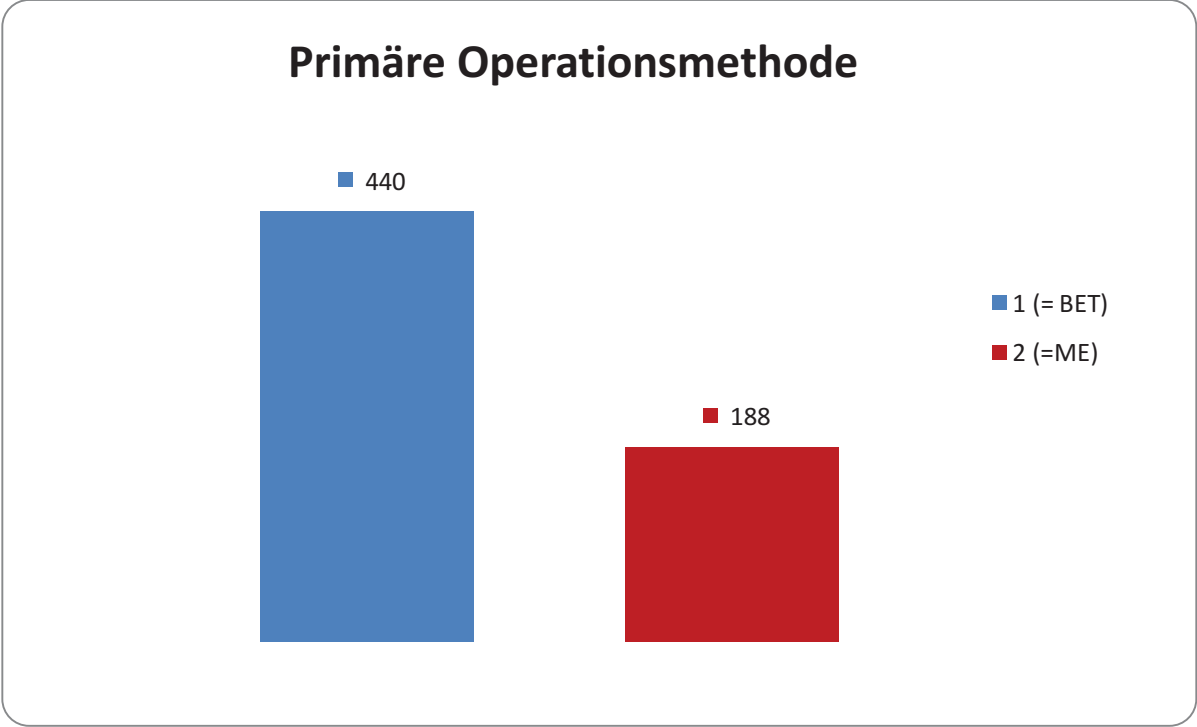


Abbildung 17: Primäre Operationsmethode

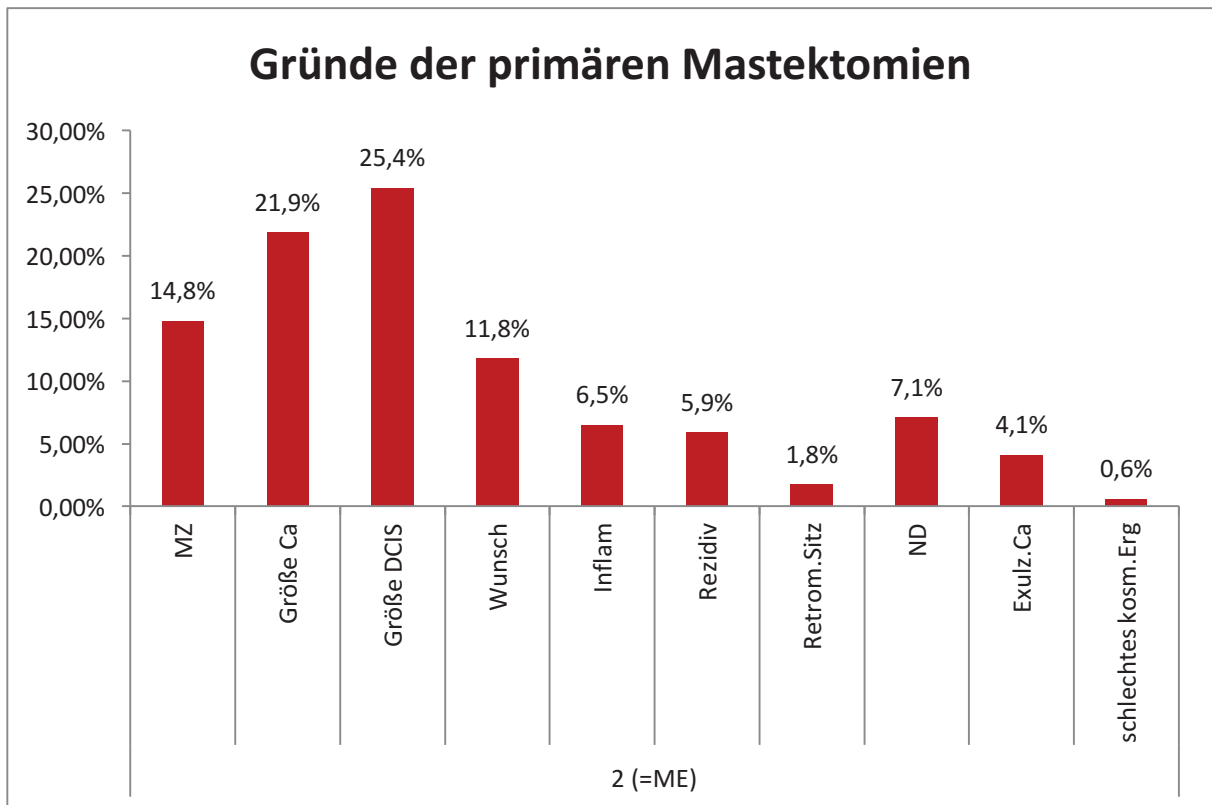


Abbildung 18: Gründe der primären Mastektomien

3.4.2 Brusterhaltende Therapie

Die brusterhaltende Therapie des Mammakarzinoms ist in diesem Institut konstant wie folgend über die Jahre verteilt:

OP - Planungsart	2003	2004	2007	2008	2009	Gesamt
1 (= BET)	71,1%	72,2%	68,6%	69,5%	72,4%	70,1%
2 (=ME)	28,9%	27,8%	31,4%	30,5%	27,6%	29,9%
Gesamt	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

BET = Brusterhaltende Therapie

ME = Mastektomie

Tabelle 3: Primäre Operationsmethoden verteilt nach Jahren

3.4.3 Segmentbreite

Die Segmentbreiten wurden je nach Ausdehnung des Befundes während der präoperativen Tumorkonferenz zwischen 25-100mm festgelegt. Die durchschnittliche Segmentbreite lag bei 50,20 mm.

3.5 Beurteilung Nachresektionen

3.5.1 Nachresektionen verteilt auf die Jahre

Zur Beurteilung der Nachresektionsrate wurden die primär mastektomierten 188 Patientinnen abstrahiert, so dass 440 brusterhaltend operierte Patientinnen in die Auswertung eingeschlossen wurden. Insgesamt wurden von den 440 brusterhaltenden 221 (50,23%) Patientinnen nachreseziert. Die Entwicklung der Nachresektionsrate über die Jahre wird in der Abb. 21 demonstriert.

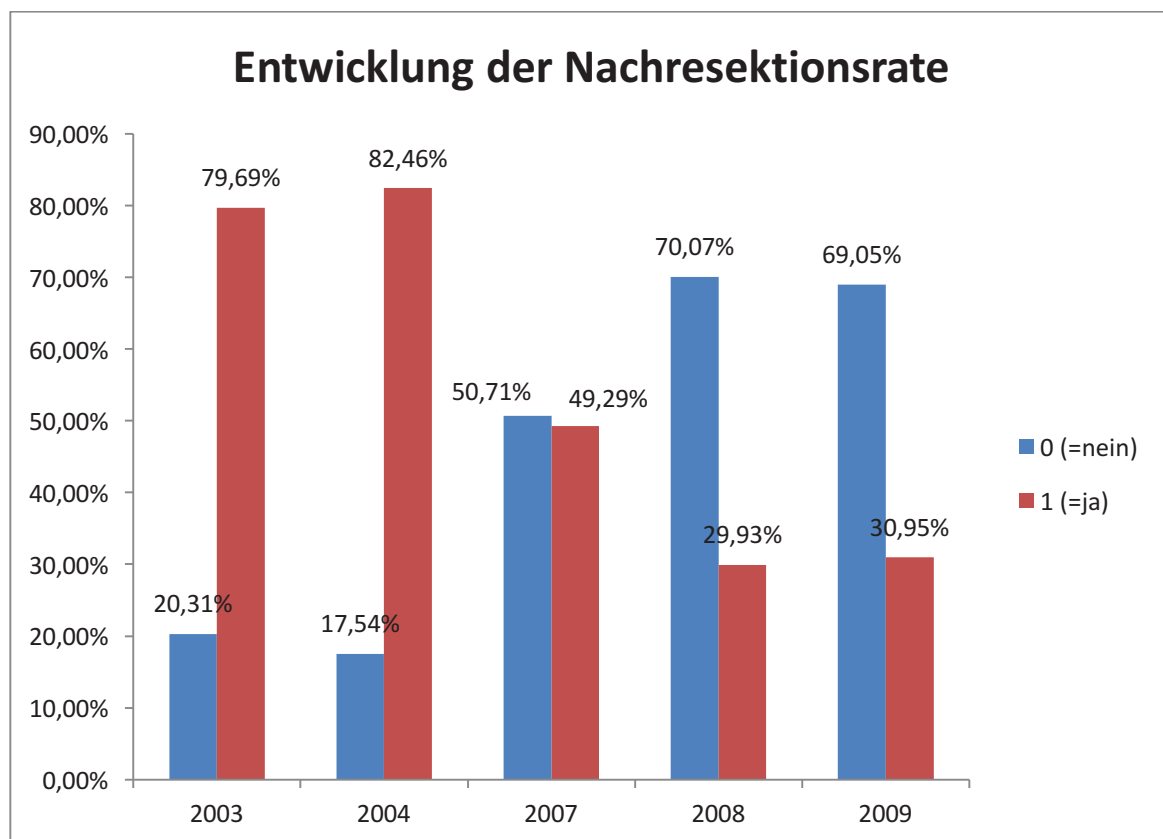


Abbildung 19: Entwicklung der Nachresektionsrate

3.5.2 Anzahl der Nachresektionen

221 (50,23%) der Patientinnen wurden nachreseziert. 168 (38,5%) der Patientinnen hatten eine, 48 (11%) hatten 2 Nachresektionen und der Rest 3 Nachresektionen.

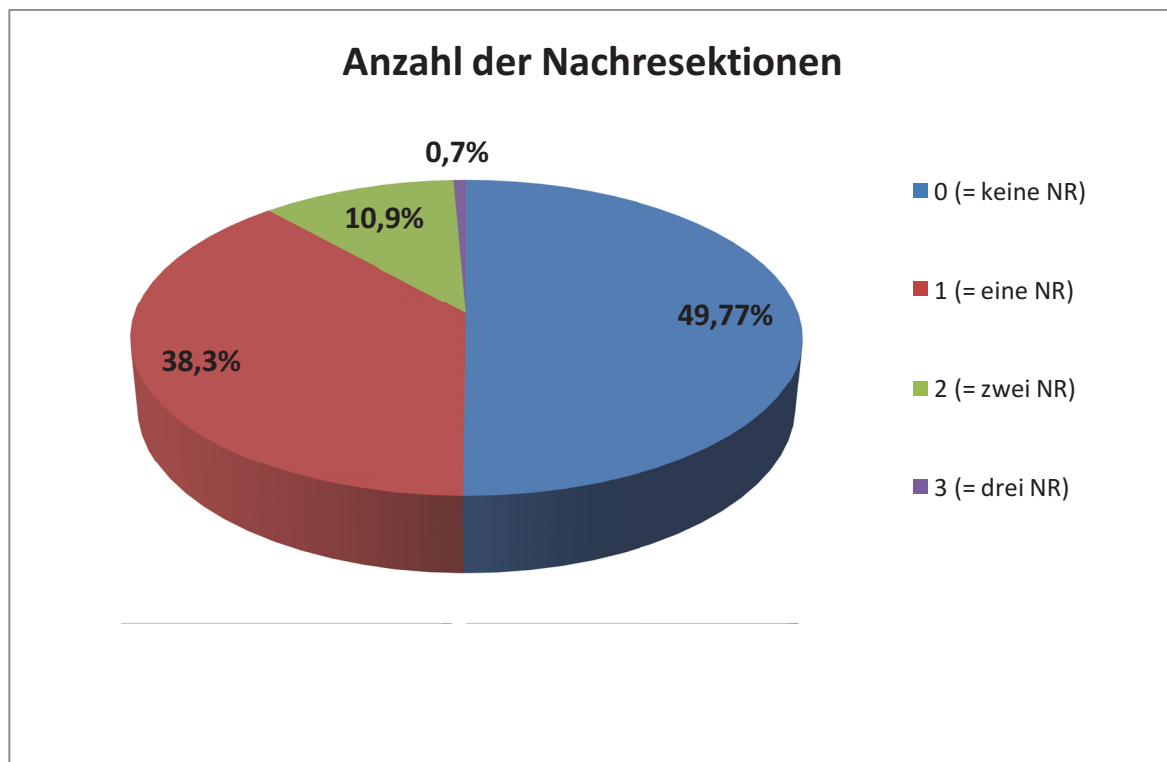


Abbildung 20: Anzahl der Nachresektionen

3.5.3 Anzahl der sekundären Mastektomien

61 von 221 Patienten (27,6%) wurden sekundär mastektomiert.

Sekundäre ME	Anteil (in %)
0 (=nein)	72,39%
1 (=ja)	27,61%
Gesamt	100,00%

Tabelle 4: Anteil der sekundären Mastektomien

3.5.4 Nachresektion nach Alter

Altersverteilung		NR ja/nein		Total
		nein	ja	
20 bis 29 Jahre	abs.	3	5	8
	in %	37,5%	62,5%	100,0%
30 bis 39 Jahre	abs.	4	10	14
	in %	28,6%	71,4%	100,0%
40 bis 49 Jahre	abs.	25	56	81
	in %	30,9%	69,1%	100,0%
50 bis 59 Jahre	abs.	67	57	124
	in %	54,0%	46,0%	100,0%
60 bis 69 Jahre	abs.	100	75	175
	in %	57,1%	42,9%	100,0%
70 bis 79 Jahre	abs.	14	18	32
	in %	43,8%	56,3%	100,0%
80 Jahre oder älter	abs.	6	0	6
	in %	100,0%	0,0%	100,0%
Total	abs.	219	221	440
	in %	49,8%	50,2%	100,0%

p-value < 0.001 (Kendall's tau-b)

Tabelle 5: Nachresektion nach Alter

		Mean	Median	Minimum	Maximum
Alter NR ja/nein	nein	60	61	24	87
	ja	56	56	25	79
	Total	58	59	24	87

p-value < 0.001 (Mann-Whitney-U-Test)

Tabelle 6: Altersverteilung

3.5.5 Nachresektionen nach Histologietyp

54,5 % der Carcinoma in situs, 58,9 % der invasiv lobulären Karzinome und 47,2% der invasiv ductalen Karzinome wurden nachreseziert.

Histologieart		NR ja/nein		Total
		nein	ja	
invasiv ductal	abs.	140	125	265
	in %	52,8%	47,2%	100,0%
invasiv lobulär	abs.	30	43	73
	in %	41,1%	58,9%	100,0%
dcis	abs.	35	42	77
	in %	45,5%	54,5%	100,0%
andere	abs.	14	10	24
	in %	58,3%	41,7%	100,0%
Total	abs.	219	220	439
	in %	49,9%	50,1%	100,0%

p = 0,215 (chi²)

Tabelle 7: Nachresektionsrate nach Histologie-Typ

3.5.6 Nachresektion des invasiv ductalen Carcinomes mit und ohne DCIS

Anteile

Mit / Ohne DCIS		NR ja/nein		Total
		nein	ja	
mit DCIS	abs.	57	44	101
	in %	56,4%	43,6%	100,0%
ohne DCIS	abs.	82	80	162
	in %	50,6%	49,4%	100,0%
Total	abs.	139	124	263
	in %	52,9%	47,1%	100,0%

Tabelle 8: Nachresektionsrate invasiv ductales Mamma-Karzinom mit/ohne DCIS

3.5.7 Nachresektion nach T Stadien

Tumorstadien		NR ja/nein		Total
		ja	nein	
T1	abs.	124	101	225
	in %	55,1%	44,9%	100,0%
T2	abs.	52	67	119
	in %	43,7%	56,3%	100,0%
T3/T4	abs.	3	7	10
	in %	30,0%	70,0%	100,0%
Total	abs.	179	175	354
	in %	50,6%	49,4%	100,0%

p-value 0,12 (Kendall's tau-b)

Tabelle 9: Nachresektionsrate nach T-Stadium

3.5.8 Gründe der Nachresektion

Gründe der Nachresektion waren zu 16,7 % wegen Randbildung des Karzinom und zu 19,9% wegen Randbildung der In situ Anteile. Der größere Anteil mit 38% wurde aufgrund unzureichendem Resektionsabstand des Karzinoms und 22,2% des In situ

durchgeführt. 3,2 % der Nachresektate wurden aufgrund radiologischen Verdacht auf Mikrokalk durchgeführt.

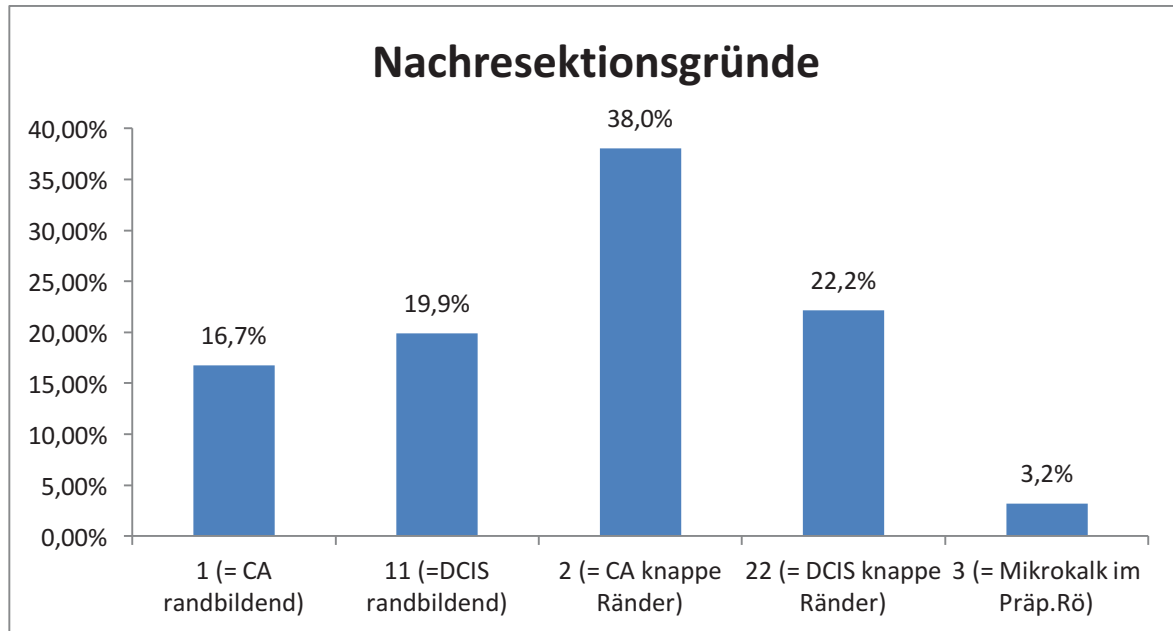


Abbildung 21: Nachresektionsgründe

3.5.9 Nachresektion in Relation zur präoperativen Tumorkonferenz

3.5.9.1 ausschließlich die brusterhaltend operierten Patientinnen

In der Patientengruppe, die nicht in einer präoperativen Tumorkonferenz vorgestellt wurden, wurden 112 von 155 (72,26%) nachreseziert und in der Gruppe, die in einer präoperativen Tumorkonferenz vorgestellt wurden, wurden 109 von 285 (38,25%) nachreseziert.

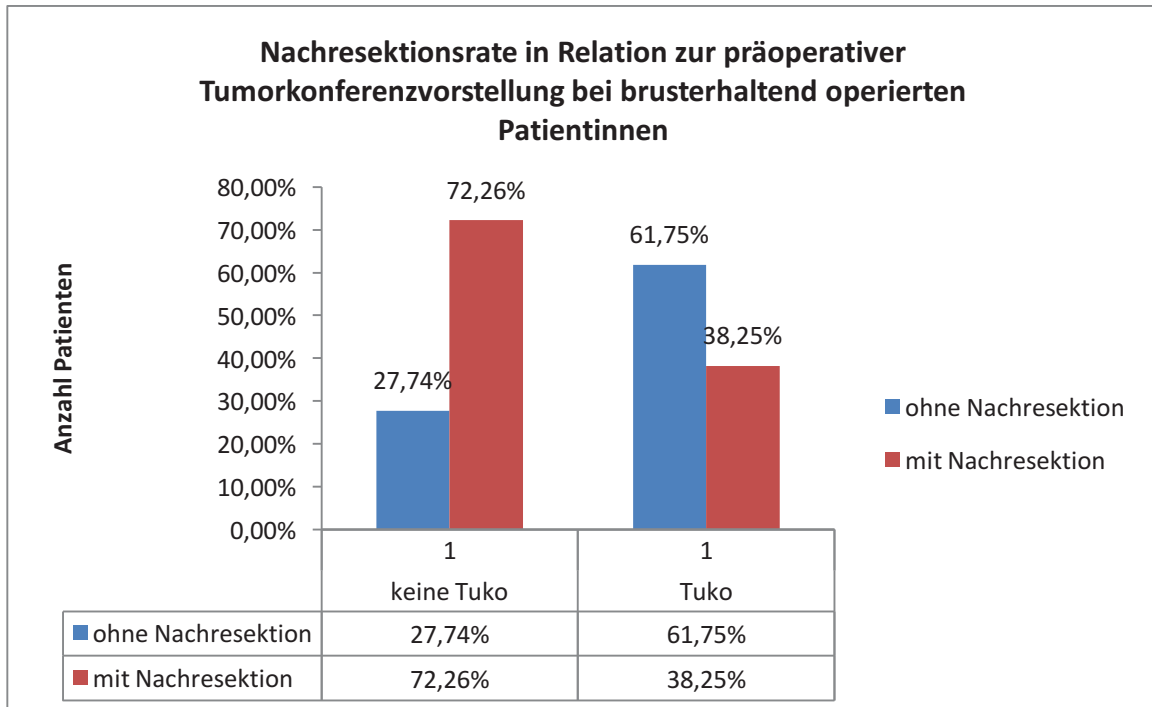


Abbildung 22: Nachresektionsrate in Relation zur präoperativen Tumorkonferenzvorstellung bei brusterhaltend operierten Patientinnen

		präop Tuko		Total
		nein	ja	
NR nein	abs.	43	176	219
	in %	27,7%	61,8%	49,8%
NR Ja	abs.	112	109	221
	in %	72,3%	38,2%	50,2%

p < 0,001 (Fishers exakter Test)

Tabelle 10: Nachresektion in Relation zur Vorstellung in der präoperativen Tumorkonferenz

3.5.9.2 Nachresektionen im gesamten Patientenkollektiv

In dieser Gruppe sind die primär mastektomierten Patientinnen miteinbezogen.

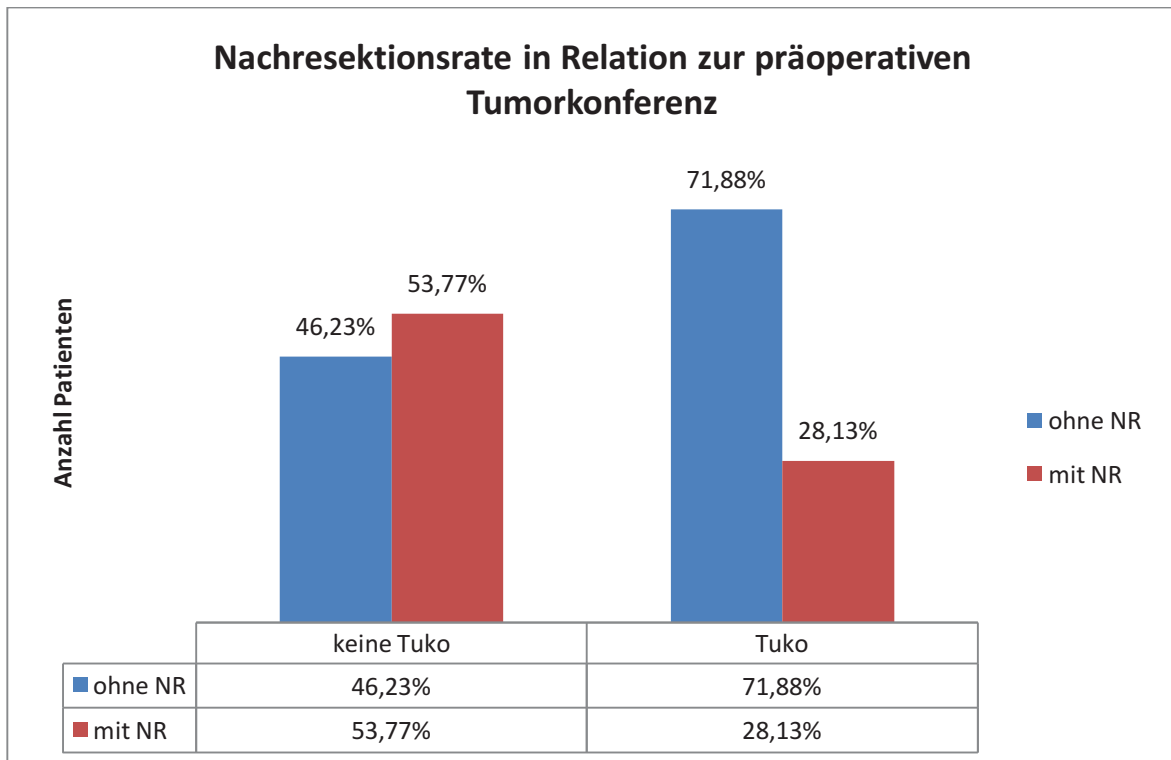


Abbildung 23: Nachresektionsrate zwischen den Patientengruppen mit/ohne präoperativer Tumorkonferenzvorstellung im Gesamtkollektiv

3.6 Beurteilung der Nachresektate

3.6.1 Beurteilung der Nachresektate nach weiteren Resten

In den 221 durchgeführten Nachresektionen konnten in insgesamt 80 Nachresektaten Reste festgestellt werden. Die Reste bestanden 74% aus in Situ Anteilen, zu 16% aus Carcinom Anteilen und 10% aus in Situ und Carcinom Anteilen.

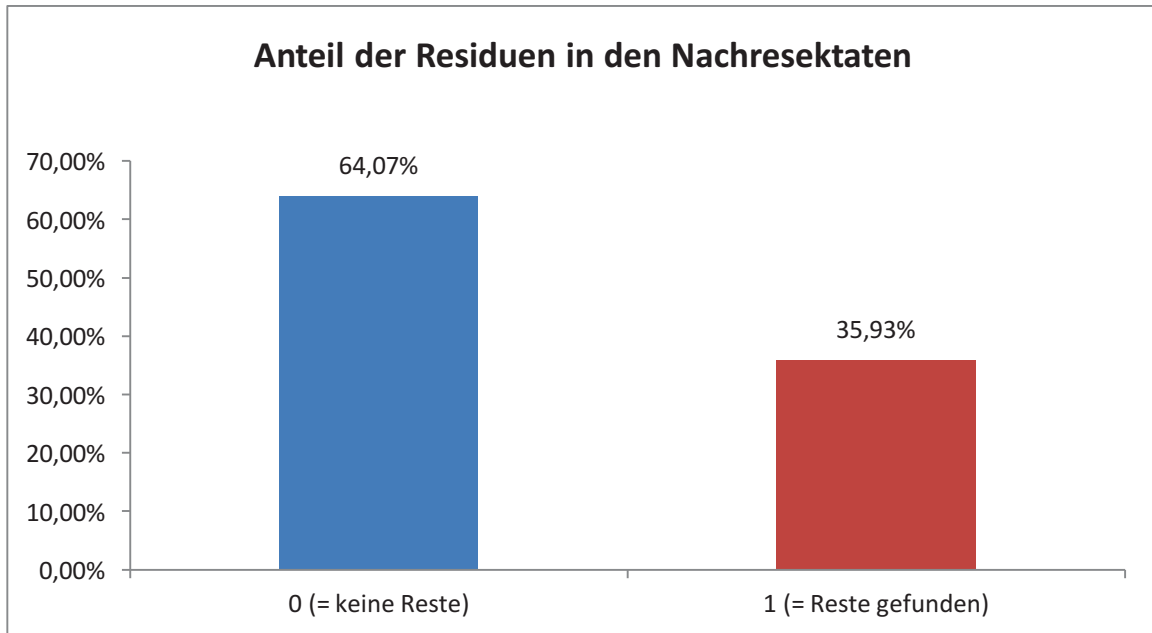


Abbildung 24: Anteil der Residuen in den Nachresektaten

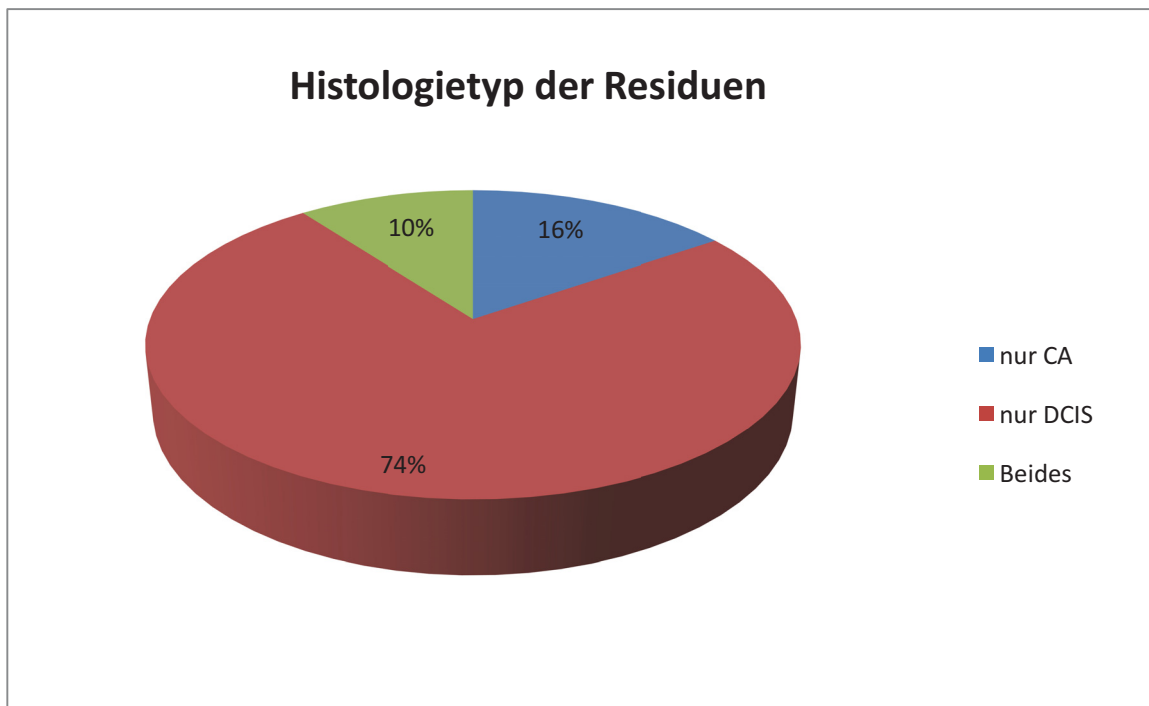


Abbildung 25: Histologietyp der Residuen

3.7 Logistische Regression für die Nachresektion

	N	p-value	OR	95% C.I.
Präoperative Tuko	276	0.001	0.234	0.148-0.370
Alter		0.001	0.965	0.945-0.984
Histo		0.247		
invasiv ductal	255	0.171	0.668	0.375-1.191
Dcis	77	0.519	0.606	0.132-2.780
Andere	22	0.057	0.364	0.128-1.030
T-Stadium		0.444		
T1	220	0.287	0.451	0.104-1.952
T2	117	0.438	0.554	0.125-2.460
Constant		0.000	56.055	

N = 427, Missing Data=13

(Referenzkategorie: T3/T4, invasiv lobuläres Mamma-Ca, keine präoperative Tumorkonferenzvorstellung)

Tabelle 11: Logistische Regression

4. Diskussion

In der operativen Therapie des Mammakarzinoms haben sich beginnend mit Arbeiten von Fisher und Veronesi viele Änderungen, Neuerungen und auch Herausforderungen ergeben. Viele Studien über das Mammakarzinom haben belegt, dass die Langzeitprognose nach einer brusterhaltenden Therapie mit anschließender Radiotherapie gleichwertig ist wie die radikale Chirurgie (17,18, 39).

Die Wertigkeit der Brusterhaltenden Therapie hat sich stark durchgesetzt. Deshalb ist die Frage nach einem ausreichenden, mikroskopisch evaluierten Abstand zwischen dem Karzinom und dem Resektionsrand Gegenstand vieler Forschungsarbeiten. In der Literatur werden 20-70% der Patienten mit positiven Rändern diagnostiziert und nachreseziert. Auch wenn die Nachresektion keinen Effekt auf das

Gesamtüberleben hat ist die komplette Entfernung des Tumors mit freien Resektionsgrenzen die Voraussetzung für ein niedriges Lokalrezidivrisiko (16, 24, 28, 29). Nach einer Metaanalyse aus 21 Studien mit 14 571 Patientinnen (Houssami, N et al.2010) (21) beeinflusst der Schnittrand auch unter Berücksichtigung von adjuvanten Therapiemaßnahmen (Chemotherapie, endokrine Systemtherapie, Strahlentherapie einschließlich Boost) das lokale Rezidivrisiko beim invasiven Mammakarzinom. Patientinnen mit sicher negativen Schnitträndern zeigen dabei weniger Rezidive als Patientinnen mit knappen bzw. positiven Absetzungsändern. Die Nachresektion ist mit Kosten verbunden. Die adjuvante Therapie kommt zur Verspätung, die Wundinfektionsrate steigt (7), es kommt zu einem schlechten kosmetischen Ergebnis und der psychische Stress für die Patientin sollte nicht unterschätzt werden. Deswegen würde die Reduzierung der Nachresektionsrate eine wichtige Bedeutung darstellen (1).

Walijee et al hat in einer Arbeit die Prediktoren für die Nachresektion nach Brusterhaltender Therapie evaluiert und hat versucht Risikofaktoren zu definieren. Das Risiko zu einer Nachresektion bestand bei Patientin mit kleiner Körpergröße, die offene diagnostische Exzision hatten, bei denen eine adjuvante Chemotherapie geplant wurde und die Patientin mit einem lobulären Mammakarzinom. (22) Es stellt sich nun die Frage wie man die Nachresektionsrate senken könnte. In dieser Arbeit wollten wir zeigen, ob der 2. Qualitätsindikator „Prätherapeutische Fallbesprechung“ aus dem Erhebungsbogen der Deutschen Krebsgesellschaft einen Einfluss auf die Nachresektion zeigt.

4.1. Der Resektionsstatus

4.1.1. Überblick des aktuellen Standes in der Literatur

Die aktuelle Therapieleitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) empfiehlt, dass die Resektionsränder bei der histopathologischen Untersuchung tumorfrei (R0) sein sollten (32). Der mikroskopisch gemessene Sicherheitsabstand sollte 1 mm oder mehr für die invasive und die intraduktale Tumorkomponente betragen (21, 26, 33). In einer Metaanalyse aus 22 retrospektiven Studien mit 4660 Patientinnen untersuchten Dunne et al. den Einfluss des Schnittrandes auf die Rezidivrate bei Frauen, die eine brusterhaltende Therapie mit anschließender

Tangentialfeldbestrahlung der Brust erhalten hatten. Danach war der Schnittrand (negativ vs. positiv, negativ vs. knapp, negativ vs. unbekannt) ein wichtiger Prädiktor für ein lokales Rezidiv. Ein Schnittrand von 2 mm war dabei einem erweiterten Schnittrand gleichwertig. Wenngleich die Anzahl an Patientinnen mit weiteren Schnitträndern in dem untersuchten Kollektiv relativ gering war (> 5 mm: 154 Patientinnen, 2 mm: 207 Patientinnen), liefert die Studie bei fehlenden prospektiven und randomisierten Daten derzeit die beste Evidenz für die empfohlene operative Radikalität des DCIS mit nachfolgender Bestrahlung. Daher sollte ein Schnittrand von 2 mm angestrebt werden. Bei geringeren Resektionsgrenzen (Ausnahme nach ventral bei subcorialer Präparation und dorsal bei miterfasster Faszie) sollte nachreseziert werden.

Houssami et al. (21) konnten in einer Metaanalyse von 21 Studien (15.571 Patientinnen) zeigen, dass der Resektionsrand eine prognostische Bedeutung hat. Eine inkomplette Tumorsektion war mit einer signifikant ($p < 0,001$) erhöhten Rate an lokoregionären Rezidiven vergesellschaftet. Ein weiterer Resektionsrand zeigte hingegen keine Verbesserung der lokalen Kontrolle, jedoch war die Rate lokaler Rezidive bei einem Resektionsrand unter 1 mm höher (21).

In der prospektiv randomisierten NSABPB06-Studie mit klar definierten Minimalrändern von «tumor not touching the ink» zeigt sich jedoch, dass offensichtlich keine Evidenz besteht, dass größere tumorfreie Resektionsränder zu verbesserter lokaler Kontrolle führen, sofern eine adjuvante Bestrahlung nach brusterhaltender Operation erfolgte. Die aktuelle AGO Leitlinie aus diesem Jahr empfiehlt nun mit hoher Level of Evidence den tumorfreien Resektionsrand “no cells on ink“ als ausreichend.

Auch beim DCIS ist der Resektionsrand ein wichtiger prognostischer Faktor. Die aktuelle Therapieleitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) und Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) empfiehlt einen Sicherheitsabstand von mindestens 2 mm, wenn eine postoperative Bestrahlungsbehandlung erfolgt. (11)

Es stellt sich deshalb die Frage, ob es Faktoren gibt, die eine inkompletten Tumorsektion begünstigen, weshalb hier besonders auf einen entsprechenden Sicherheitsabstand vom Mammakarzinom zum Resektionsrand geachtet werden

muss, um eine brusterhaltende Therapie ohne Erhöhung der Lokalrezidivrate zu ermöglichen.

In unserem Institut wurde ein Resektionsrand unter 1 mm als Randbildung und abweichend von den Leitlinien wurde ein Resektionsrand unter 10 mm als nicht ausreichendem Gesundheitsabstand definiert.

4.2. Alter zum Diagnosezeitpunkt

Das Alter gilt als der stärkste Risikofaktor. Das Mammakarzinom tritt wesentlich früher auf als die meisten anderen Krebsarten. Etwa jede vierte betroffene Frau ist bei Diagnosestellung jünger als 55 Jahre, jede zehnte unter 45 Jahre alt – ein Alter, in dem die meisten übrigen Krebserkrankungen zahlenmäßig noch kaum eine Rolle spielen. (31)

In unserem Institut lag das Alter der Patientinnen zwischen 21 und 93 Jahren. Der Median lag bei 59 Jahren. Zur durchschnittlichen Erkrankungsalter in Deutschland (31) hingegen hatten wir ein jüngeres Patientenkollektiv. Dieses auf die universitäre Einrichtung mit anspruchsvollen Einweisungen eventuell zu erklären.

4.3. Histologie des Primärtumors

In unserer Arbeit dominieren als histologischer Typ des Mammakarzinoms die invasiv ductalen Anteile gefolgt von invasiv lobulären Anteilen und reinen Carcinoma In situ Anteilen. Die histologische Sicherung erfolgte zum größten Anteil minimal invasiv. 9% der Patientin wurden mittels offener Probeexzision diagnostiziert. Wir wissen, dass in vielen Arbeiten kontrovers diskutiert wird, dass die minimal invasiven Biopsiemethoden auch einen Effekt auf die die Nachresektionsrate hat. (22, 25, 27) Dieses spiegelt in der Hinsicht eine homogene Patientengruppe wieder.

4.4. Vorstellung in der präoperativen Tumorkonferenz

Die präoperative Tumorkonferenz wurde 2005 eingeführt, so dass erst die Jahre danach etablierte Vorstellungen stattfanden. Der größte Anteil mit 416 der Patienten aus den Jahren 2007, 2008 und 2009 hatten eine präoperative Tumorkonferenzvorstellung. Aber auch die Patientengruppe ohne Vorstellung aus den Jahren 2003 und 2004 mit 212 Patientinnen ist eine stabile Gruppe zum

Vergleich. Das 66,24 % der Patientin in der präoperativen Tumorkonferenz besprochen wurden ist einerseits dem 2006 eingeführtem Screening und der Teilnahme dieses Institutes aber auch andererseits der gut funktionierenden interdisziplinären Zusammenarbeit erklärbar.

Um die zu vergleichende Gruppe der Gleichwertigkeit zu überprüfen wurden Subgruppenanalysen der Patientinnen durchgeführt, die in der Tumorkonferenz vorgestellt und nicht vorgestellt wurden. Beide Gruppen wurden nach Alter, Histologie -Typ und T-Stadium analysiert.

4.4.1. nach Alter

Hier wurde beobachtet, dass die Patientinnen zwischen 50 und 69 Jahren mit 31,7-40,1 % die höchste Vorstellungsrate hatten (p-value: 0,058). Dieser Effekt kann dem Screening zurückgeführt werden.

4.4.2. nach Histologie- Typ

In beiden Gruppen zeigte sich relevanter Unterschied zwischen der Verteilung der invasiv ductalen und invasiv lobulären Karzinomen in den Gruppen mit und ohne Tumorkonferenzvorstellung (siehe Abb. 15 und 16). Was allerdings auffiel war, dass die Ductale Carcinoma in situ Anteile mit 21,9% in der Tumorkonferenzgruppe versus 8,5% in der anderen Gruppe ohne Tumorkonferenz viel höher lagen. Auch dieser Effekt könnte dem Screening zurückgeführt werden.

4.4.3. nach T Stadium

In beiden Gruppen mit und ohne Vorstellung in der präoperativen Tumorkonferenz konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den T Stadien gezeigt werden.

(p-value: 0,178 (Kendall's tau-b))

4.5. Planungsart der Operation

Die brusterhaltende Therapie des Mammakarzinoms hat in den letzten Jahren zugenommen. Wie die WBC (WBC) Daten zeigen auch die Daten in diesem Institut eine kontinuierliche Steigerung der brusterhaltenden Therapie. Insgesamt wurden

70,06 % der Patienten brusterhaltend operiert. In diesem Institut werden seit 2005 alle Mammakarzinome und Carcinoma in situ segmental operiert. Die Segmentbreite wurde individuell in der präoperativen Tumorkonferenz festgelegt. Wir wissen, dass die Segmentresektion eines Karzinoms mit weniger Nachresektionen einhergeht als die Lumpektomie (23, 38, 43)

4.6. Beurteilung der Nachresektionen

4.6.1. Alter

In der vorliegenden Arbeit zeigt sich, dass das Alter der Patientin einen hochsignifikanten Einfluss auf die Nachresektionsrate hat (p -value < 0.001). (siehe Tabelle 5 und 6) Viele Autoren fanden in einem jungen Alter bei Diagnosestellung einen relevanten Prognosefaktor, der mit einer schlechteren chirurgischen Tumorkontrolle in der Primäroperation einhergeht (2, 6). Dieses zeigte auch unsere Arbeit. Die Nachresektionsrate lag für die jungen Patientinnen höher und nimmt im Alter ab. Die sehr geringe Nachresektionsrate bei den Patientinnen über 80 Jahre ist auf die häufigere primäre Mastektomie zurückzuführen. Auch im Hinblick auf die Reste im Nachresektat wird dem Alter eine wichtige Rolle zugesprochen, da das Mammakarzinom jüngerer Patientinnen zumeist mit aggressiveren tumorbiologischen Eigenschaften einhergeht (34, 35).

4.6.2. Histologie-Typ

Unsere Arbeit kann keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Nachresektion und des histologischen Typs zeigen (p : 0,215). (siehe Tabelle 7)

Es besteht aber die Tendenz, dass das Carcinoma in situ und das invasiv lobulär wachsende Mammakarzinom häufiger mit einer inkompletten operativen Tumorentfernung einhergeht. Es wurde folgende Korrelation des histologischen Subtyps und der Nachresektion in unserer Arbeit herausgearbeitet: 54,5% der Patientinnen mit Carcinoma in situ, 58,9% aller Patientinnen mit invasiv lobulären und 47,2% mit invasiv duktalem wurden nachreseziert.

Allerdings werden in der Literatur deutlich erhöhte Nachresektionen bei den invasiven Karzinomen mit begleitenden In situ Anteilen beschrieben (4, 12).

In einigen Studien wurde ebenfalls beobachtet, dass lobuläre Karzinome eine höhere Inzidenz an Multizentrität sowie bilateralem Auftreten haben (34). Vor allem aber werden aufgrund ihres diffusen Wachstumsmusters in vielen Studien Mammakarzinomen mit einer extensiven intraduktalen Komponente (EIC) der invasiv duktaalen Karzinome signifikant mit einem erhöhten Lokalrezidivrisiko assoziiert (14, 35).

4.6.3 T-Stadium

In dieser Arbeit konnte kein Zusammenhang zwischen der TumorgroÙe und der Nachresektion gezeigt werden (p-value: 0.12) (siehe Tabelle 9)

Dennoch gibt es viele Arbeiten in der Literatur, die eine Korrelation zwischen TumorgroÙe und der höheren Nachresektionsrate beschreiben (3, 13).

Waljee et al hat zum ersten Mal die BrustgroÙe in Relations zur TumorgroÙe untersucht. Kleinere BrustgroÙen stellen in den Brusterhaltenden Operationen eine größere Herausforderung für die Brustchirurgen dar (22).

4.7. Anzahl der Nachresektion und sekundäre Mastektomien

Insgesamt wurden von den 440 brusterhaltenden 221 (50,23%) Patientinnen nachreseziert. 219 (49,77%) der Patientinnen hatten keine Nachresektion. 168 (38,3%) der Patientinnen hatte eine und 48 (11%) hatten 2 Nachresektionen. 27,6% der Patienten wurden sekundär mastektomiert. Waljee et al zeigt in ihrer Arbeit zu fast 50% Nachresektionsrate und zu 10% sekundäre Mastektomien (22). In unserer Arbeit liegt die sekundäre Mastektomie- Rate deutlich höher.

4.8. Reste in den Nachresektaten

Nur 35,93% der Nachresektate wiesen Reste auf, die zu 16% aus reinen Carcinomen, 74 % aus reinen In situ Anteilen und 10% aus beiden bestanden. In der Literatur zeigen sich Nachresektate, die zu 50% keine Reste aufwiesen, obwohl sie aufgrund der Randbildung durchgeführt wurden (8). Diese falsch positiven Ränder könnten aufgrund technischer Probleme wie das Schrumpfen des Präparates oder Verschleppung der Tumorzellen bei Markierung und Transport entstanden sein (9).

4.9. Einfluss der präoperativen Tumorkonferenz auf die Nachresektionsrate

4.9.1. Einfluss der präoperativen Tumorkonferenz auf die brusterhaltend operierten Patientinnen

Die Nachresektionsrate für die Patientinnen, die ohne präoperative Tumorkonferenz primär eine brusterhaltende Therapie bekommen haben, lag bei 72,26%, wohingegen für die Patientinnen, die nach einer präoperativen Tumorkonferenz eine brusterhaltende Therapie bekommen haben, die Nachresektionsrate bei 38,25% lag. Damit zeigt sich ein hoch signifikanter Unterschied ($p\text{-value} < 0.001$). Hier ist deutlich zu erkennen, dass die präoperative Tumorkonferenz einen deutlichen Einfluss auf die Nachresektionsrate hat.

Wir führten mit der abhängigen und den unabhängigen Variablen wie Präoperative Tumorkonferenzvorstellung, Alter, T Stadium und Histologie Typ eine logistische Regressionsanalyse durch (siehe Tabelle 11).

Die Ergebnisse zeigen, dass die Nachresektionrate eng mit dem Alter und der Durchführung der präoperativen Tumorkonferenzvorstellung korrelieren. Eine hohe Signifikanz konnte zwischen erhöhter Nachresektion und dem Alter ($p\text{-value} < 0.001$) und der Durchführung der präoperativen Tumorkonferenzvorstellung ($p\text{-value} < 0.001$) gezeigt werden. Signifikante Unterschiede der Nachresektionsraten zwischen den verschiedenen Histologie Typen konnte unsere Arbeit nicht bestätigen. In unserer Arbeit zeigte sich keine Korrelation zwischen T Stadium und Nachresektion.

4.9.2 Einfluss der präoperativen Tumorkonferenz auf das gesamte Patientenkollektiv

Die primär mastektomierten 188 Patientinnen, die wir aufgrund der primären Mastektomie aus unserer Auswertung herausgenommen hatten, können wir in unsere Auswertung wieder einbringen. Diese Patientinnen wurden zu 66,2 % auch in der präoperativen Tumorkonferenz vorgestellt. In diesem Kollektiv wurde aufgrund verschiedener Gründe, insbesondere aber zu 21,8% der Patientinnen aufgrund Tumorgroße, 25,4% aufgrund der Größe des Carcinoma in Situ und 14,7% aufgrund der Multizentrität die primäre Mastektomie empfohlen. 11,8% wurden auf Wunsch und 7,1% aufgrund Nebenerkrankungen primär mastektomiert. Mit über 25% der

primär mastektomierten Patientinnen wurden aufgrund Größe des Carcinoma in Situs operiert (Siehe Abbildung 18). Durch die Empfehlung der primären Mastektomie konnte somit auf eine zweite Operation verzichtet werden. Die Nachresektionsrate für Patientinnen ohne präoperative Tumorkonferenz im gesamten Patientenkollektiv betrug 53,7%, wohingegen für Patientinnen mit präoperativer Tumorkonferenz diese mit 28,1% signifikant niedriger lag ($p\text{-value}<0.001$). Auch im gesamten Patientenkollektiv kann eine hoch- signifikante Reduzierung einer Nachresektion bzw. Zweitoperation gezeigt werden.

Schlussfolgerung

Die Wertigkeit der präoperativen Tumorkonferenz hat aufgrund der zunehmenden Bedeutung multimodaler Therapiekonzepte in den letzten Jahren deutlich zugenommen. Ungeklärt ist bisher allerdings die Frage, ob die präoperative Tumorkonferenz tatsächlich auch einen direkten Einfluss auf die Nachresektionsrate in der Brustchirurgie hat. Im Rahmen dieser Arbeit sollte deswegen im Sinne einer retrospektiven single-center-study an einem großen Patientenkollektiv die Bedeutung der präoperativen Tumorkonferenz für die Nachresektionsrate in der Senologie geklärt werden. Unsere Ergebnisse unterstreichen die Bedeutung der interdisziplinären Zusammenarbeit vor Therapiebeginn.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Prognose der Neuerkrankungen in Deutschland (31)	1
Abbildung 2: Entwicklung der Neuerkrankungen (31)	2
Abbildung 3: Westdeutsche Brust-Centrum Benchmarking – Jahresbericht 2014 Brusterhaltende Operationen	4
Abbildung 4: Histologische Typisierung des Mammakarzinoms (19).....	6
Abbildung 5: Mamma-Team Protokoll der Frauenklinik (Decker).....	7
Abbildung 6: Primäre Planungsart der Operationsmethode	7
Abbildung 7: Demonstration eines Segments (Decker)	8
Abbildung 8: Demonstration eines Nachresektates (Decker).....	9
Abbildung 9: Skizzierung der Gewebeentnahmen (10).....	10
Abbildung 10: Art der histologischen Sicherung.....	12
Abbildung 11: Histologische Typen	13
Abbildung 12: Subtypen der invasiv ductalen Mammakarzinome	14
Abbildung 13: Anteil der präoperativen Tumorkonferenzvorstellung nach Jahren	15
Abbildung 14: Altersverteilung	16
Abbildung 15: Patientengruppe mit Tumorkonferenzvorstellung.....	17
Abbildung 16: Patientengruppe ohne Tumorkonferenzvorstellung	17
Abbildung 17: Primäre Operationsmethode	19
Abbildung 18: Gründe der primären Mastektomien.....	20
Abbildung 19: Entwicklung der Nachresektionsrate	21
Abbildung 20: Anzahl der Nachresektionen	22
Abbildung 21: Nachresektionsgründe	26
Abbildung 22: Nachresektionsrate in Relation zur präoperativen Tumorkonferenzvorstellung bei brusterhaltend operierten Patientinnen.....	27
Abbildung 23: Nachresektionsrate zwischen den Patientengruppen mit/ohne präoperativer Tumorkonferenzvorstellung im Gesamtkollektiv	28
Abbildung 24: Anteil der Residuen in den Nachresektaten	29
Abbildung 25: Histologietyp der Residuen	29

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: medianes Alter	12
Tabelle 2: Patientengruppen mit/ohne Tumorkonferenzvorstellung nach T-Stadien	18
Tabelle 3: Primäre Operationsmethoden verteilt nach Jahren	20
Tabelle 4: Anteil der sekundären Mastektomien	22
Tabelle 5: Nachresektion nach Alter	23
Tabelle 6: Altersverteilung	24
Tabelle 7: Nachresektionsrate nach Histologie-Typ	24
Tabelle 8: Nachresektionsrate invasiv ductales Mamma-Karzinom mit/ohne DCIS	25
Tabelle 9: Nachresektionsrate nach T-Stadium	25
Tabelle 10: Nachresektion in Relation zur Vorstellung in der präoperativen Tumorkonferenz	27
Tabelle 11: Logistische Regression	30

Literaturverzeichnis

1. Al-Ghazal SK, Blamey RW, Stewart J, et al. The cosmetic outcome in early breast cancer treated with breast conservation. *Eur J Surg Oncol* 1999; 25:566-70
2. Aziz D, Rawlinson E, Narod SA, Sun P, Lickley HL, McCreedy DR, Holloway CM (2006): The role of reexcision for positive margins in optimizing local disease control after breast-conserving surgery for cancer. *Breast J.* 2006 Jul-Aug;12(4):331-7.
3. Anees B Chagpar, M. D., M.Sc., Robert C.G. Martin II, Lee J.Hagendoorn, Celia Chao, Kelly M. McMasters Lumpectomy margins are affected by tumor size and histologic subtype but not by biopsy technique *The American Journal of Surgery* 188 (2004) 399-402)
4. ABS at BASO Screening Audit Group. NHS breast screening programme & Association of Breast Surgery at BASO: an audit of screen detected breast cancers for the year of screening April 2007 to March 2008. West Midlands Cancer Intelligence Unit, 2009.
5. Anees B Chagpar, M. D.,M.Sc., Robert C.G. Martin II, Lee J.Hagendoorn, Celia Chao, Kelly M. McMasters Lumpectomy margins are affected by tumor size and histologic subtype but not by biopsy technique *The American Journal of Surgery* 188 (2004) 399-402)
6. Barthelmes L, Al Awa A, Crawford DJ (2003): Effect of cavity margin shavings to ensure completeness of excision on local recurrence rates following breast conserving surgery. *Eur J Surg Oncol.* 2003 Oct; 29(8): 644-8.
7. Cam LY Tran,M.D., Samantha Langer M.D., Gregory Broderick-Villa M.D., L.Andrew D Foronzo M.D. Does Reoperation predispose to postoperative wound infection in women undergoing operation for breast cancer, *American College of Surgeons*, 2003
8. Cellini C, Hollembeck ST,Christos P, et al. Factors associated with residual breast cancer after re-excision for close or positive margin, *Ann Surg Oncol* 2004;11:915-20
9. Dooley WC, Parker J. Understanding the mechanism creating false positive margins. *Am J Surg* 2005; 190:606-8
10. Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mamma-CA Leitlinie Mammopathologie Auszug aus der Interdisziplinären S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms 3. Auflage, 2012
11. Dunne C1, Burke JP, Morrow M, Kell MR. Effect of margin status on local recurrence after breast conservation and radiation therapy for ductal carcinoma in situ. *J Clin Oncol* 2009 Apr 1;27(10):1615-20. doi: 10.1200/JCO.2008.17.5182. Epub 2009 Mar 2.

12. Evans A, Clements K, Maxwell A, Dobson H, Wallis M, Lawrence G, et al. Mammographic bi-dimensional product: a powerful predictor of successful excision of ductal carcinoma in situ. *Clin Radiol*2007;62: 787-91.
13. Emil D. Kurniawan BMedSc, Matthew H. Wong BMedSc, Imogen Windle BMedSc, Allison Rose MBBS, FRANZCR, MMed, Arlene Mou MBBS, FRANZCR, Malcolm Buchanan MBBS, FRCPA, John P. Collins MBBS, FRACS, FACS, Julie A. Miller MD, FRACS, Russell L. Gruen MBBS, PhD, FRACS, G. Bruce Mann MBBS, PhD FRACS, Predictors of Surgical Margin Status in Breast-Conserving Surgery Within a Breast Screening Program) *Annals of Surgical Oncology* September 2008, Volume 15, Issue 9, pp 2542-2549
14. Ernst MF, Voogd AC, Coebergh JW, Poortmans PM, Roukema JA. (2004): Using loco-regional recurrence as an indicator of the quality of breast cancer treatment. *Eur J Cancer*. 2004 Mar;40(4):487- 93.
15. Erhebungsbogen sind die Fachlichen Anforderungen an Brustkrebszentren (FAB) festgelegt. Diese Anforderungen stellen die Basis für Zertifizierungen von Brustkrebszentren dar. Erarbeitet von der Zertifizierungskommission Brustkrebszentren der DKG/DGS; Vorsitz: Prof. Dr. Rolf Kreienberg Stand: 20.8.2012
16. Effect of Multiple Reexcisions on the Risk of Local Recurrence After Breast Conserving Surgery M. J. O'Sullivan, T. Li, G. Freedman, M. Morrow; *Annal Surg Onco* 2007 Nov;14(11):3133-40.
17. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, Jeong JH, Wolmark N (2002): Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med*. 347(16): 1233-41.
18. Fisher B, Redmond C, Poisson R, Margolese R, Wolmark N, Wickerham L, Fisher E, Deutsch M, Caplan R, Pilch Y, et al. (1989): Eight-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med*. 320(13): 822-8.
19. Friedrich, K.; Holzgreve, W.; Jonat, W.; Schultze-Mosgau, A.; Schneider, K.T.M.; Weiss, J.M. (2007): *Gynäkologie und Geburtshilfe*, Springerverlag 2. Aufl., 2007.
20. Halsted W. (1894): The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June, 1889, to January, 1894. *Ann. Surg.* 20: 497-557, London.
21. Houssami N1, Macaskill P, Marinovich ML, Dixon JM, Irwig L, Brennan ME, Solin LJ. Meta-analysis of the impact of surgical margins on local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving

therapy. Euro J Cancer 2010 Dec;46(18):3219-32. doi:
10.1016/j.ejca.2010.07.043.

22. Jennifer F. Waljee, Emily S. Hu, Lisa A. Newmann, Amy K. Aldermann. Predictors of Re-Excision among Women Undergoing Breast-Conserving Surgery for Cancer; *Annals of Surgical Oncology* 15(5): 1297-1303
23. J Tio 1, K Roterberg 1, S Weigel 2, D Hungermann 3, A Wöstmann 2, W Böcker 3, WL Heindel 2, T Decker BET des invasiven Mammakarzinoms: Senkung der Rate sekundärer Nachresektionen durch konsequente segmentale Resektion, *Senologie - Zeitschrift für Mammadiagnostik und -therapie* 2009; 6 - A127 DOI: 10.1055/s-0029-1225051
24. Kouzminova NB, Aggarwal S, Aggarwal A, Allo MD, Lin AY. Impact of initial surgical margins and residual cancer upon re-excision on outcome of patients with localized breast cancer. *Am J Surg* 2009; 198:771-80.
25. Kaufmann CS, Delbecq R, Jacobson L. Excising the reexcision: stereotactic core-needle biopsy decreased the need for reexcision of breast cancer. *World J Surg* 1998; 22:1023-8
26. Morrow M1, Harris JR, Schnitt SJ. Local control following breast-conserving surgery for invasive cancer: results of clinical trials. *J Natl Cancer Inst*, 1995 Nov 15;87(22):1669-73.
27. Morrow M, Venta L, Stinson T, Benett C. Prospective comparison of stereotactic core biopsy on an surgical excision as diagnostic procedures for breast cancer patients. *Ann Surg* 2001; 233: 537-41
28. Menes TS, Tartter PI, Bleiweiss I, Godbold JH, Estabrook A, Smith SR. The consequence of multiple re-excisions to obtain clear lumpectomy margins in breast cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2005; 12:881-5.
29. Pleijhuis RG, Graafland M, de Vries J, Bart J, de Jong JS, van Dam GM. Obtaining adequate surgical margins in breast-conserving therapy for patients with early-stage breast cancer: current modalities and future directions. *Ann Surg Oncol* 2009; 16:2717-30.
30. Poen JC, Tran L, Juillard G, Selch MT, Giuliano A, Silverstein M, Fingerhut A, Lewinsky B, Parker RG (1992): Conservation therapy for invasive lobular carcinoma of the breast. *Cancer*. 1992 Jun 1;69(11): 2789-95. Review
31. Robert-Koch-Institut (RKI) (2016): Gesundheitsberichterstattung und Epidemiologie-Dachdokumentation Krebs.
32. Renton SC1, Gazet JC, Ford HT, Corbishley C, Sutcliffe R. The importance of the resection margin in conservative surgery for breast cancer. *Euro J. Surg Oncol* 1996 Feb;22(1):17-22.

33. Schnitt SJ1, Abner A, Gelman R, Connolly JL, Recht A, Duda RB, Eberlein TJ, Mayzel K, Silver B, Harris JR. The relationship between microscopic margins of resection and the risk of local recurrence in patients with breast cancer treated with breast-conserving surgery and radiation therapy. *Cancer* 1994 Sep 15;74(6):1746-51.
34. Singeltary SE (2002): Surgical margins in patients with early-stage breast cancer treated with breast conservation therapy. *Am J Surg.* 2002 Nov;184(5): 383-93. Review.
35. Smitt MC, Nowels K, Carlson RW, Jeffrey SS (2003): Predictors of reexcision findings and recurrence after breast conservation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003 Nov 15;57(4): 979-85.
36. Smitt MC, Horst K. Association of clinical and pathologic variables with lumpectomy surgical margin status after preoperative diagnosis or excisional biopsy of invasive breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 1040-4
37. T. Decker, M. Ruhnke, W. Schneider, *Der Pathologe; Standardisierte pathologische Untersuchung von Mamma-Exzisionspräparaten Relevanz innerhalb eines interdisziplinären Praxisprotokolls für das Qualitätsmanagement der brusterhaltenden Therapie* February 1997, Volume 18, Issue 1, pp 53-59
38. Veronesi U, Volterrani F, Luini A 1990 Quadrantectomy versus lumpectomy for small size breast cancer. *Eur J cancer* 6:671-673)
39. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, Aguilar M, Maubili E (2002): Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med.* 347(16): 1227-32.
40. Wallwiener, D., Bamberg, M., Jonat, W., Kreienberg, R., Brucker, S.Y., *Zertifizierte multidisziplinäre Brustzentren, Der Gynäkologe* 2010, 43: 205-2015
41. Wallwiener, D., *Strategien, Erfolge, Visionen – Bericht des Präsidenten der Deutschen Gesellschaft für Senologie, Senologie* 2011; 8: 44–57
42. WBC Westdeutsches Brust-Centrum Benchmarking 2014 Jahresbericht 2014
43. Woo Chul Noh M.D., Ph.D., Nam Sun Paik M.D., Ph.D., Min Suk Kim M.D., Ph.D., Kwang Mo Yang M.D., Ph.D., Chul Koo Cho M.D., Ph.D., Dong Wook Choi M.D., Ph.D., Jong Inn Lee M.D., Ph.D., Sung Ku Kang M.D., Sang Bum Kim M.D., Nan Mo Moon M.D., Ph.D. Ipsilateral Breast Tumor Recurrence after Breast-conserving Therapy: A Comparison of Quadrantectomy versus Lumpectomy at a Single Institution, *World J Surg* August 2005, Volume 29, Issue 8, pp 1001-1006
44. W Heindel 1, D Hungermann 2, S Weigel 1, J Tio 3, T Decker 2. Radiologisch-pathologische Korrelation, interdisziplinäre OP-Planung und perioperative

Qualitätssicherung im Team Fortschr Röntgenstr 2009; 181 - WS409_1 DOI:
10.1055/s-0029-1221233

45. WHO (1981): WHO:Histological typing of breast tumours

46. Wapnir IL1, Dignam JJ, Fisher B, Mamounas EP, Anderson SJ, Julian TB, Land SR, Margolese RG, Swain SM, Costantino JP, Wolmark N. Long-term outcomes of invasive ipsilateral breast tumor recurrences after lumpectomy in NSABP B-17 and B-24 randomized clinical trials for DCIS. 2011 Mar 16;103(6):478-88. doi: 10.1093/jnci/djr027. Epub 2011 Mar 11.