

Aus der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Direktor: Professor Dr. med. Dr. h.c. Serban Dan Costa

**„Die Bedeutung der Ausbreitung und des Wachstumsmusters des
tumorassoziierten Duktalen Carcinoma in-situ für die operative
Behandlung des Mamma-Karzinoms“**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von

Anna Katharina Ruhland

aus Starnberg

Magdeburg 2015

Bibliographische Beschreibung:

Ruhland, Anna Katharina:

Die Bedeutung der Ausbreitung und des Wachstumsmusters des tumorassoziierten Duktalen Carcinoma in-situ für die operative Behandlung des Mamma-Karzinoms.-
2015. - 70 Bl., 18 Abb., 3 Tab.

Kurzreferat

Einführung: Das Ziel dieser Studie war es klinisch relevante Merkmale zu identifizieren, die mit dem tumorassoziierten DCIS und EIC in Verbindung stehen. Zudem wurde das Wachstumsmuster und die Ausbreitungsdistanz der intraduktalen in-situ-Karzinome untersucht.

Methoden: In die Studie wurden im Zeitraum von Januar 2011 bis Mai 2014 410 Patientinnen mit primär invasiven Brustkrebs eingeschlossen. Der Abstand zwischen den chirurgischen Rändern und Tumorrändern wurden für die intraduktale wie auch die invasive Komponente prospektiv ermittelt.

Ergebnisse: 395 der 410 Patientinnen konnten in die Korrelationsanalysen eingeschlossen werden. Tumorassoziiertes DCIS wurde in 47,3% beobachtet und war mit jüngerem Diagnosealter innerhalb der postmenopausalen Patientinnen sowie positivem ER-, PR- und HER2-Rezeptorstatus assoziiert. Das Wachstum von tumorassoziiertem DCIS über die Grenzen des invasiven Tumors war am stärksten in Richtung Brustwarze und mit einem Alter von über 40 Jahren, einer Tumorgroße unter 2 cm, geringer histologischer Differenzierung der invasiven und in-situ Komponente, positiven ER- und PR- und negativen HER2-Rezeptorstatus assoziiert.

Schlussfolgerungen: Bei der operativen Planung einer BEO sollten die mit einem EIC assoziierten Faktoren mit einbezogen werden. Bei bestätigtem Vorliegen oder begründeter Annahme auf ein EIC und unter Berücksichtigung der genannten Faktoren sollte eine Segmentresektion anstelle einer Lumpektomie erfolgen.

Gewidmet meiner Oma Hildegard Grupp

<u>Inhaltsverzeichnis</u>	II
Dokumentationsblatt	I
Kurzreferat	I
Inhaltsverzeichnis	II
Abkürzungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	IV
Abbildungsverzeichnis	V
<u>1. Einleitung..... 1</u>	1
<u>1. Mammakarzinom..... 1</u>	1
1.1.1 Epidemiologie..... 1	1
1.1.2 Ätiologie und Risikofaktoren des Mammakarzinoms..... 1	1
<u>1.2 Therapie des Mammakarzinoms..... 2</u>	2
1.2.1 Operative Therapie..... 2	2
1.2.2 Adjuvante Radio-und Systemtherapie..... 3	3
<u>1.3 Operative Therapie und R1-Situation..... 4</u>	4
<u>1.4 Mammakarzinom und DCIS..... 5</u>	5
<u>2. Fragestellung der Arbeit..... 8</u>	8
<u>3. Patientinnen und Methoden..... 9</u>	9
<u>3.1 Studiendesign mit Ein-/Ausschlusskriterien des Patientenkollektivs..... 9</u>	9
<u>3.2 Methoden..... 10</u>	10
3.2.1 Altersverteilung..... 10	10
3.2.2 Menopausenstatus..... 10	10
3.2.3 Diagnosestellung des Primärtumors..... 11	11
3.2.4 Therapie..... 11	11
3.2.4.1 Operative Therapie..... 11	11
3.2.4.2 Postoperative Strahlentherapie und adjuvante Systemtherapie..... 12	12
3.2.5 Pathologische Merkmale der Karzinome..... 12	12
3.2.5.1 Histologie..... 12	12
3.2.5.2 Grading..... 12	12
3.2.5.3 Nodalstatus..... 13	13
3.2.5.4 Resektionsränder und Tumorgröße..... 13	13
3.2.5.5 Invasion der Lymphgefäße und Venen..... 14	14
3.2.5.6 Fokalität und Lokalität..... 14	14

3.2.5.7	Hormonrezeptorstatus.....	14
3.2.5.8	HER-2/neu-Status.....	14
3.2.5.9	Ki-67.....	15
3.3	Statistik.....	15
3.3.1	Datenrekrutierung.....	15
3.3.2	Statistische Methoden.....	15
4.	Ergebnisse.....	17
4.1	Patientenkollektiv.....	17
4.1.1	Altersverteilung.....	17
4.1.2	Menopausenstatus.....	17
4.2	Tumorcharakteristika.....	18
4.2.1	Histologie der Karzinome.....	18
4.2.2	Tumorgröße.....	19
4.2.3	Tumorgrading.....	20
4.2.4	Hormonrezeptor-und HER-2/neu-Status.....	21
4.2.5	Invasion der Lymphgefäße und Venen.....	23
4.2.6	Lokalisation. der Tumoren.....	24
4.2.7	Lymphknotenstatus.....	25
4.3	Tumorassoziierte, intraduktale Komponente.....	26
4.3.1	Verteilungsmuster des tumorassoziierten DCIS.....	26
4.3.2	Verteilungsmuster des EIC.....	26
4.4	Korrelation zwischen klinisch-pathologischen Merkmalen und der	
	tumorassoziierten intraduktalen Komponente.....	27
4.4.1	Klinisch-pathologische Merkmale und das tumorassoziierte DCIS.....	28
4.4.2	Klinisch-pathologische Merkmale und das EIC.....	30
4.5	Ausbreitungsgröße der tumorassoziierten intraduktalen Komponente im Vergleich	
	zum invasiven Karzinom.....	32
4.5.1	Ausbreitungsgröße in Bezug auf die Wachstumsrichtung.....	32
4.5.2	Klinisch-pathologische Merkmale als Prognosefaktoren für das Wachstum in	
	Richtung Brustwarze.....	33
4.6	Ausbreitungsgröße in Bezug zum Verteilungsmuster.....	34
5.	Diskussion.....	36
5.1	Zusammensetzung des Patientenkollektivs und Voranalysen.....	36
5.2	Häufigkeit und Verteilungsmuster des tumorassoziierten in-situ-Karzinom.....	38
5.3	Wachstumsmuster und Ausbreitungsdifferenzen.....	39
5.4	Assoziierte, klinisch-pathologische Merkmale.....	40

5.5 Methodendiskussion.....	43
5.6 Schlussfolgernde Diskussion und Ausblick.....	44
6. Zusammenfassung.....	50
7. Literaturverzeichnis.....	52
8. Danksagung.....	63
9. Ehrenwörtliche Erklärung.....	64
10. Lebenslauf.....	65

BEO	Brusterhaltende Operation
BET	Brusterhaltende Therapie
CLIS	Carcinoma lobulare in-situ
DCIS	Duktales Carcinoma in-situ
EBCTCG	Early Breast Cancer Trialists` Collaborative Group
EIC	Extensives duktales Carcinoma in-situ
ER	Estrogenrezeptor
FISH	Fluoreszenz-In-Situ-Hybridisierung
G	Grading
HER2/neu	Human epidermal growth factor receptor 2
ISC	Intraductal spread of carcinoma
IHC	Immunhistochemisch
LCIS	Lobuläres Carcinoma in-situ
LK	Lymphknoten
MAK	Mamillen-Areola-Komplex
MRT	Magnetresonanztherapie
N	Lymphknoten-Klassifikation
PR	Progesteronrezeptor
pTNM	postoperative histopathologische Tumor-Klassifikation
R	Residualtumor-Klassifikation
RR	Relatives Risiko
T	Tumor-Klassifikation
TRM	Tumorregister München
TZM	Tumorzentrum München
UICC	Union internationale contre le cancer
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

Tabelle 1: Korrelation zwischen tumorassoziertes DCIS und klinisch-pathologischen Merkmalen.....	29
Tabelle 2: Risikofaktoren für die extensive intraduktale Komponente.....	31
Tabelle 3: Risikofaktoren für ein in Richtung „Mamille“ wachsendes, tumorassoziertes DCIS.....	34

Abbildung 1: Studiendesign.....	1
Abbildung 2: Verteilung der Patientinnen nach Menopausenstatus.....	18
Abbildung 3: Verteilung der Histologie der Karzinome.....	19
Abbildung 4: Verteilung der Tumorgröße nach pT-Klassifikation.....	20
Abbildung 5: Verteilung des Tumorgradings.....	21
Abbildung 6: Verteilung des Gradings für das DCIS.....	21
Abbildung 7: Verteilung des Östrogenrezeptorstatus.....	22
Abbildung 8: Verteilung des Progesteronrezeptorstatus.....	22
Abbildung 9: Verteilung des HER-2/neu-Rezeptorstatus.....	23
Abbildung 10: Verteilung der Lymphgefäß-Invasion.....	24
Abbildung 11: Verteilung der Venengefäß-Invasion.....	24
Abbildung 12: Tumorverteilung.....	25
Abbildung 13: Verteilung des Lymphknotenstatus.....	25
Abbildung 14: Verteilungsmuster der tumorassoziierten intraduktalen Komponente (nach [60]).....	26
Abbildung 15: Verteilungsmuster aller Tumoren mit extensiver intraduktaler Komponente (nach [60]).....	27
Abbildung 16: Distanz zwischen Duktalem Carcinoma in-situ und invasivem Brustkrebs (nach [60]).....	33
Abbildung 17: Invasiver Brustkrebs mit extensiver intraduktaler Komponente (nach [60]).....	35
Abbildung 18: Segmentales Resektionsschema.....	47

1. Einleitung

1.1. Mammakarzinom

1.1.1 Epidemiologie

Mit über einer Million jährlicher Neuerkrankungen weltweit stellt das Mammakarzinom die häufigste bösartige Tumorentität der Frau dar [2,3]. Allein in Deutschland erkranken über 70.000 Frauen jährlich an Brustkrebs, das sind 31,3% aller weiblichen Krebserkrankungen.

Auf der Welt sterben eine knappe halbe Million Frauen an Brustkrebs [2,3]. Allein in Deutschland waren es im Jahre 2010 ca. 17.500 Frauen [1]. Damit ist die Brustkrebserkrankung weltweit die führende, krebsbedingte Todesursache für die Frau. Die Anzahl an diagnostizierten Neuerkrankungen ist in den letzten 10 Jahren gestiegen. Dies wird unter anderem auf die Einführung der Mammographie-Screening- Programme (seit 2005) als auch auf die gestiegene Anzahl an Daten aus bevölkerungsbezogenen Krebsregistern zurückgeführt [1,4]. Durch die vermehrte Nutzung des Screenings werden mittlerweile über 60% der Tumoren schon im T1-Stadium entdeckt. Das duktales Carcinoma in-situ (DCIS) wird seither ebenfalls häufiger diagnostiziert [1]. Dies ermöglicht einen frühzeitigen Einsatz verschiedenster Therapieregime, wodurch es, neben dem gewonnen therapeutischen Fortschritt, zu einer Abnahme der Mortalitätsrate seit 1990 gekommen ist [12,13,14,15]. Die relative Fünf-Jahres-Überlebensrate liegt derzeit bei ca. 88,9% [4].

1.1.2 Ätiologie und Risikofaktoren des Mammakarzinoms

Brustkrebs ist eine komplexe und stark heterogene Erkrankung. Die Heterogenität betrifft die Morphologie, das Ausbreitungsmuster wie auch die Aggressivität der Tumoren, woraus sich unterschiedliche Prognosen und Therapiemöglichkeiten ergeben [5,6,7,8]. Die individuelle Wahl der letzteren wird laut UICC (Union internationale contre le cancer) durch das Tumorstadium und die Tumorbiologie mit ihren immunhistochemischen und morphologischen Parametern entscheidend beeinflusst [7,9]. Eine starke Variabilität findet sich auch in der Entstehung des

Mammakarzinoms, wobei diese sowohl durch genetische wie auch nicht genetische Risikofaktoren beeinflusst wird [10,16].

Die hereditären Ursachen belaufen sich dabei auf 5-20% der Fälle, in den restlichen 80-95% Fällen entsteht der Brustkrebs spontan [5,10].

1.2 Therapie des Mammakarzinoms

Bei den invasiven, nicht metastasierten Karzinomen der Mamma (Stadium I-III) ist das Therapieziel kurativ. Zu den Behandlungsmöglichkeiten zählen operative Verfahren, Strahlentherapie und adjuvante Systemtherapien, welche kombiniert eingesetzt werden. Welches Therapieverfahren gewählt wird, ist sowohl von dem jeweiligen Tumor als auch von der Gesamtsituation der Patientin abhängig [11,62].

1.2.1 Operative Therapie

Ziel der Operation ist es durch Exzision des Tumors einen R0-Status zu erreichen, befallene Lymphknoten zu entfernen und dadurch lokale und lokoregionäre Rezidive zu verhindern [17].

Durch eine präoperative Diagnostik mittels klinischer Untersuchung, Sonographie von Mamma und lokoregionären Lymphknoten sowie einer aktuellen Mammographie, kann der operative Eingriff geplant werden. Auch eine histologische Sicherung mittels (Vakuum-) Stanzbiopsie ist bei palpablen und okkulten Tumoren notwendig [19,20,21]. Ein präoperatives Kontrastmittel-MRT der Mamma bietet derzeit nur in gesonderten Einzelfällen (15%) einen diagnostischen Informationszugewinn [17,19].

Je nach Befund der primären Diagnostik, stehen unterschiedliche Prozedere zur Verfügung. Die Brusterhaltende Therapie (BET) ist in der Mehrzahl der Fälle (70-85%) das Standardoperationsverfahren [19]. Dabei wird die Tumorexzision (Tumorektomie, Segmentresektion, Quadrantenresektion) oft mit plastischen-rekonstruktiven Eingriffen kombiniert, um ein bestmögliches kosmetisches Ergebnis zu erlangen und dadurch das körperliche Integritätsgefühl der Frau zu wahren [20]. Eine BET ist nur dann durchführbar, wenn durch ein günstiges Verhältnis von Tumor- und Brustgröße ein ästhetisch günstiges Ergebnis und eine

ausreichende Defektdeckung ermöglicht wird. Auch eine histologische Tumorfreiheit durch die nötigen Sicherheitsabstände (invasives Karzinom= 1 mm, DCIS allein= 2 mm) zwischen Resektionsrand und Tumor muss gewährleistet werden können [17,20]. Eine inkomplette Tumorentfernung trotz Nachresektion schließt eine BET als Therapieoption aus [19,20]. Hinsichtlich des Gesamtüberlebens und der Rezidivrate bei den über 40-Jährigen unterscheidet sich die BET mit anschließender Bestrahlung nicht von der Mastektomie [23]. Die Wahl der Mastektomie (20-30% der Fälle) als Therapie ergibt sich aus den Ausschlusskriterien einer BET (s.o.) oder aufgrund des Wunschs der aufgeklärten Patientin [17]. Unabhängig davon, welche der oben genannten Therapieoptionen gewählt wird, gehört die Bestimmung des histologischen Nodalstatus zum operativen Verfahren dazu [17]. Mit Hilfe der sich aus den oben genannten Operationsverfahren ergebenden Befunde wird die histologische Tumorklassifikation bestimmt, das Risiko für lokale Metastasen wie auch Fernmetastasen wird ermessen und die Prognose dadurch abgeschätzt. Dies hilft der Entscheidungsfindung hinsichtlich der Notwendigkeit und des Nutzens für weitergehende Therapien [19,20].

1.2.2. Adjuvante Radio-und Systemtherapie

Nach BEO (Brusterhaltender Operation) ist die Radiotherapie des ipsilateralen Restparenchyms für alle Patientinnen obligat [17]. Die Ergebnisse der Metaanalysen der EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group) haben gezeigt, welches Ausmaß die Vermeidung dieser Rezidive hat: Werden vier Lokalrezidive innerhalb der ersten zehn Jahre verhindert, so schützt es eine Frau vor einem Brustkrebs-assoziierten Tod (bezogen auf einen Zeitraum von 15 Jahren) [25]. Eine leitliniengetreue Durchführung der Strahlentherapie verringert die intramammäre Rezidivrate (insbesondere bei einem Rezidivrisiko >10%) [22,25,26] und führt zur signifikanten Abnahme der tumorassoziierten Mortalität von 3,3% (pN0) bis 8,5% (pN+) nach 15 Jahren [25].

Durch (neo-) adjuvante systemische Therapieregime kann eine signifikante Reduktion der lokalen Rezidivrate erreicht werden. Die damit erzielten Erfolge sind jedoch in den meisten Fällen nicht ausreichend, so dass die Strahlentherapie immer noch zu den essentiellen Bestandteilen der multimodalen Behandlung des

DCIS und des invasiven, nicht metastasierten Mammakarzinoms gehört [22,26,27].

Das frühe Mammakarzinom ist kurativ behandelbar, muss aber aufgrund der Tendenz frühzeitig lymphogen zu metastasieren, grundsätzlich als potentiell systemische Erkrankung eingestuft und auch dementsprechend behandelt werden. Um das Rezidivrisiko bestmöglich zu reduzieren, gehört neben der stadiengerechten Operation und einer gegebenenfalls postoperativen Bestrahlung auch die (neo-) adjuvante Systemtherapie zum integralen Bestandteil der Primärtherapie des invasiven Mammakarzinoms.

In den von der EBCTCG veröffentlichten Metaanalysen randomisierter Studien konnte die Wirksamkeit adjuvanter Systemtherapiekonzepte bestätigt werden: Sowohl das rezidivfreie Überleben als auch das Gesamtüberleben wird unabhängig von Alter oder Nodalstatus der Patientin essentiell verbessert [24,25,28,29]. Durch den Einsatz einer adjuvanten Chemo-und/oder Hormontherapie kann es zu einer Abnahme der Brustkrebs-assoziierten Mortalität von bis zu einem Drittel innerhalb der ersten 15 Nachbeobachtungsjahre kommen [25,28]. Wie sehr eine Patientin von einer adjuvanten Systemtherapie profitiert, ist von ihrem individuellen Rückfallrisiko abhängig [17,30].

1.3 Operative Therapie und R1-Situation

Wie unter 1.2.1 beschrieben ist die BET mit anschließender Bestrahlung seit über 20 Jahren das operative Standardverfahren [23]. Die operative Herausforderung stellt sich dabei durch die erforderliche onkologische Sicherheit mit radikaler Entnahme alles malignen Gewebes und dem gleichzeitig gewünschten, bestmöglichen kosmetischen Ergebnis, welches durch ein Minimum an Gewebeentnahme erreicht wird [31, 32]. In Zusammenarbeit von Pathologe und Kliniker wird die Residualtumor-Klassifikation (R-Klassifikation) postoperativ erhoben. Diese spiegelt den Therapieerfolg wider, ermöglicht Entscheidungen für das nötige Ausmaß weiterer Therapiemaßnahmen und fließt in die weitere Prognose mit ein [33,34]. Über die Definitionen der einzelnen Kategorien der R-Klassifikation herrscht bisher keine Einigkeit [35,36,37]. Laut S3-Leitlinien sollte in Deutschland für einen alleinigen DCIS ein Sicherheitsabstand von 2 mm, für ein invasives Karzinom mit oder ohne begleitender, duktaler Komponente ein

Abstand von 1 mm erreicht werden [17].

Wird durch den Pathologen invasives und/oder intraduktales Tumorgewebe in dem Schnitttrand einer Resektionsfläche vorgefunden, wird die Kategorie R1 festgelegt [34]. Hierbei ist die Literatur sich mehrheitlich einig, dass die Existenz von Tumorzellen an den Tusche-markierten Rändern einen positiven Rand definiert [35]. Die Kategorie R2 ist durch einen makroskopischen Residualtumor definiert [33,34].

Der R1-Status hat ein signifikant höheres Risiko für die Ausbildung eines Lokalrezidivs [17,35,36,37]. Die BET führt in 5-60% der Fälle zu einem R1-Status [42]. In diesem Fall muss entweder nachreseziert werden oder aber eine Mastektomie erfolgen, um einen R0-Status und dadurch lokal onkologische Sicherheit zu erreichen [17,19,39,40]. Dies führt dazu, dass 24-57% der Frauen nach einer BET eine Nachexzision erhalten [43]. Es gibt einige Faktoren, die für positive Ränder prädestinieren und die es bei der Planung einer Brusterhaltenden Therapie zu beachten gilt, um die Rate an Nachresektionen zu minimieren. Dazu gehören eine große Tumorgöße, eine lymphovaskuläre Invasion, ein positiver axillärer Lymphknotenstatus, jüngeres Alter, DCIS sowie insbesondere die extensive intraduktales in-situ-Komponente (EIC) [32,39,41,42].

1.4 Mammakarzinom und DCIS

Die Genese des DCIS ist bisher nicht geklärt [45,47]. Die Risikofaktoren zur Entwicklung gleichen denen des invasiven Brustkrebs (höheres Alter, gutartige Brusterkrankungen, familiäre Brustkrebsbelastung, reproduktive Faktoren) [86,87]. DCIS zählt zu den präinvasiven Neoplasien und wird als eine klonale Proliferation von malignen Epithelzellen im Milchgangsystem der Brust ohne einer Invasion der Basalmembran definiert [17,46,51]. Bei einem DCIS liegt eine inhärente, nicht aber obligate Tendenz für die Entwicklung eines invasiven Karzinoms vor [45,47,51]. In der Literatur wird die Zehn-Jahres-Progressionsrate des unbehandelten DCIS zum invasivem Karzinom mit 14-60% angegeben [45,46,50]. Das relative Risiko (RR) einer Frau mit einer Präkanzerose wie dem duktales Carcinoma in-situ liegt bei 8-10 (RR) [11], ein invasives Karzinom zu entwickeln. DCIS ist eine heterogene Erkrankung, die durch histopathologische Kriterien (Kerndifferenzierungsgrad, intraluminale Nekrosen, Architektur des

Wachstums, Kalzifikationen) in die Grading-Gruppen low-, intermediate- and high grade eingeteilt wird [46, 50, 51,63]. In neun von zehn Fällen wächst das DCIS kontinuierlich entlang der Milchgänge. Das Wachstum ist dabei deutlich ausgeprägter (zweimal häufiger) in Richtung Mamille vorzufinden als in entgegengesetzter Richtung [53,54]. Meist ist es unizentrisch in einem Quadranten zu finden [55], nur in 1-2% ist es multizentrisch vorzufinden [50]. Die Wuchsrichtung und Ausbreitungsgröße spielt sowohl bei der Planung der Operation als auch hinsichtlich der Gefahr eines Rezidives eine entscheidende Rolle. So besteht, obgleich die meisten Herde <1 cm voneinander entfernt liegen (s.o.), die Gefahr, dass ein dazwischen liegender Schnittrand eine R0- Resektion vortäuscht [17].

In 70% der Fälle weist das DCIS Mikroverkalkungen auf [9], die durch die Mammographie mit einer Sensitivität von 85-90% erfasst werden [53]. Durch die seit 2005 stattgefundenene Verbreitung des Mammographiescreening, ist die Anzahl an diagnostizierten malignen Brustkrebskrankungen gestiegen (s.o.) [1]. Dabei handelt es sich in 20% der Fälle um ein duktales Carcinoma in-situ [45, 47]. Da präinvasive Läsionen meist nicht palpabel [17] sind, stellt die Mammographie mit anschließender stereotaktisch gesteuerter Stanz- / Vakuumbiopsie das Standardverfahren für die Diagnostik des DCIS dar [47].

Die Behandlung des DCIS gilt seiner präkanzerösen Eigenschaft und ist damit präventiv. Risiko und Nutzen der aggressiven Therapien müssen abgewogen werden, da nur ein Teil dieser Frauen ein invasives Karzinom entwickeln werden [47,51]. Unabhängig davon welche Therapie benutzt wird, die Überlebensrate liegt zwischen 98%-100% [49]. Das primäre Ziel der Therapie gilt der Risikoreduktion von Rezidiven und sekundär der Vermeidung eines kontralateralen Karzinoms (s.o.) [51]. Um das als lokalen Prozess einzuordnende in-situ Karzinom zu behandeln, ist die Brusterhaltende Therapie mit einem Sicherheitsabstand von >2 mm und anschließender Bestrahlung derzeit Standardbehandlung. Eine segmentale, der Wuchsrichtung des DCIS entsprechende Exzision wird empfohlen [17]. Unabhängig von der adjuvanten Therapie stellt das Lokalrezidiv das erste Versagen nach einer BET dar [52]. Die Lokalrezidive sind zu 50% invasiv [46,50], treten zu 96% im gleichen Quadranten auf und ähneln in ihren klonal-genetischen Eigenschaften sowie hinsichtlich ihres Hormonrezeptorstatus der ursprünglichen Läsion [46,50]. Der wichtigste

Prognosefaktor für die Entstehung eines lokalen und/oder lokoregionären Rezidives ist der tumorfreie Schnitttrandstatus, wobei das DCIS selbst für positive Schnittländer prädestiniert (s.o.) [39]. Weitere Prognosefaktoren sind das Kerngrading, der Komedonekrosenanteil, die Größe des Tumors, Residuen von Mikrokalk, ein junges Alter (<40 Jahre) [36,45,46,48,50,52,57] und der Einsatz einer Radiotherapie (s.o.) [47,51].

Eine EIC geht nicht nur mit einem erhöhten Risiko für positive Schnittländer (s.o.), sondern auch für ipsilaterale Rezidive einher [32,38,43,56,59]. Die Definition bei Schnitt et al. für EIC lautet, dass 25% oder mehr des invasiven Karzinoms aus einer duktalem in-situ-Komponente bestehen und über den invasiven Tumor hinausreichen [58]. Das Wachstumsmuster der extensiven Komponente des in-situ-Karzinoms wird als pyramidenartig, sich segmental entlang der Milchgänge ausbreitend, beschrieben [43,53,54,59,72,73]. Um das Lokalrezidivrisiko zu minimieren, bedarf es einer vollständigen Exzision des EIC, wobei sich hinsichtlich des beschriebenen Wachstumsmusters sich eine segmentale Exzision anbietet.

2. Fragestellung der Arbeit

Die Ziele einer Brusterhaltende Therapie sind sowohl das Erlangen einer R0-Resektion wie auch die Minimierung des Rezidivrisikos. Da positive Ränder das Risiko für Rezidive steigern und DCIS sowie die extensive Variante EIC als prädestinierende Faktoren für positive Schnittränder gelten, ist es von Interesse, assoziierte Faktoren zu identifizieren und durch eine, dem Wachstumsmuster entsprechende Exzision das maligne Gewebe in toto zu entfernen.

Daraus ergaben sich die beiden Fragestellungen dieser retrospektiven Studie:

- Welche Merkmale weist das tumorassoziierte intraduktale in-situ-Karzinom hinsichtlich Wachstumsmuster und Ausbreitungsgröße auf?
- Mit welchen klinisch-pathologischen Merkmalen ist das Auftreten der extensiven in-situ-Komponente assoziiert?

3. Patientinnen und Methoden

3.1 Studiendesign mit Ein-und Ausschlusskriterien des Patientenkollektivs

Diese Studie ist als eine retrospektive, Single-Center-Studie entworfen worden. Alleiniges Einschlusskriterium, der an der Frauenklinik der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg zwischen Januar 2011 und Mai 2014 erfassten 410 Patientinnen, war ein histologisch gesichertes, primär invasives Mammakarzinom. Die Diagnose wurde durch eine Triple-Diagnostik (klinische Untersuchung, Mammographie, Stanzbiopsie) gestellt und histologisch bestätigt. Von den 410 Patientinnen sind 15 Patientinnen auf Grund einer unvollständigen Histologie ausgeschlossen worden. Für die Korrelationsanalysen blieben 395 geeignete Frauen übrig.

Um die Hauptfragestellung (s.o.) dieser Studie, das Wachstumsmuster und die Größe des Ausbreitungsmusters des DCIS, detailliert untersuchen zu können, mussten weitere 208 Frauen ausgeschlossen werden. Davon 76 Patientinnen, da eine intraduktale in-situ-Komponente des Karzinoms fehlte; 47 Patientinnen, da sie eine neoadjuvante Chemotherapie erhalten hatten; 41 Patientinnen hatten multifokale oder multizentrische Tumoren; 37 Patientinnen hatten zwar bis Mai 2014 eine Stanzbiopsie plus neoadjuvante Therapie erhalten, jedoch keine Operation; 7 Patientinnen hatten ein lobuläres Karzinom mit ausschließlich lobulärer in-situ-Komponente. Es verblieben 187 Patientinnen mit einem intraduktalen in-situ-Karzinom (Abb. 1).

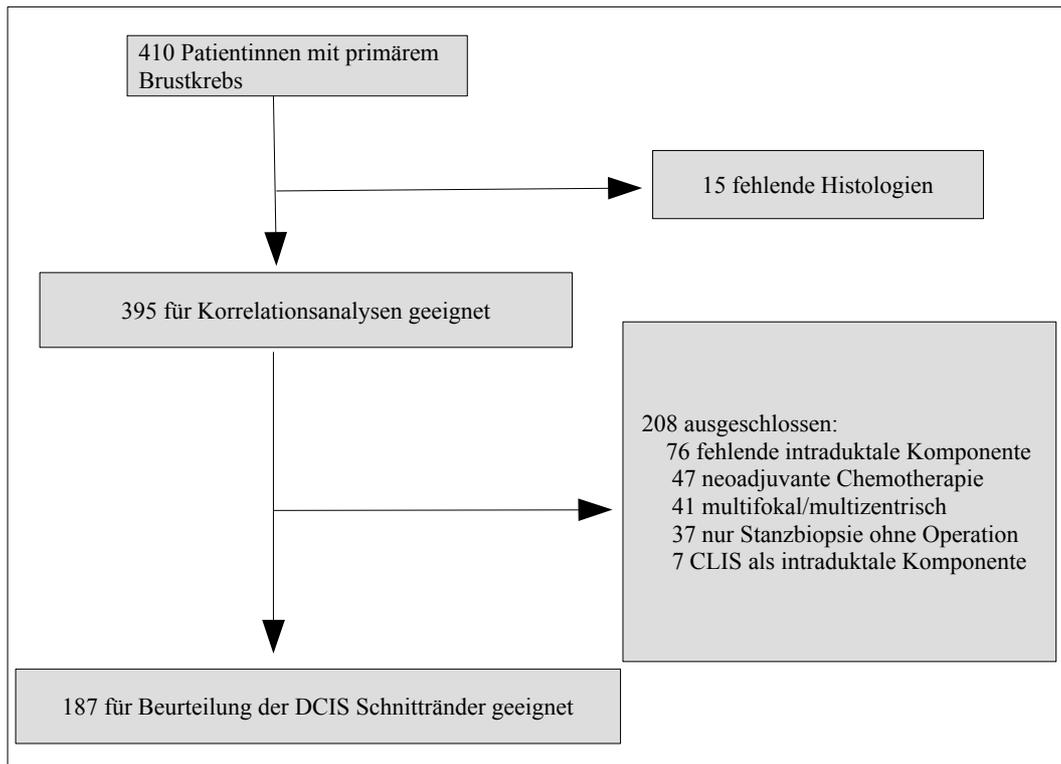


Abb. 1: Studiendesign

3.2 Methoden

3.2.1 Altersverteilung

Das jeweilige Alter der Patientinnen zum Diagnosezeitpunkt wurde für die Vergleichspräzision mit den anderen Studienergebnissen erhoben. Es wurden zudem Subgruppen von Über- und Unter-40jährigen Frauen gebildet.

3.2.2 Menopausenstatus

Der Menopausenstatus wird in die Prämenopause (vor der letzten Regelblutung), die Perimenopause zwischen ca. dem 45. und 55. Lebensjahr (mit unregelmäßigen Monatsblutungen) und der Postmenopause eingeteilt. Letztere wird durch eine bilaterale Ovariectomie, Alter >60 Jahre oder <60 Jahre und >1 Jahr Amenorrhö definiert [30]. Der anamnestisch erhobene Menopausenstatus der Patientinnen wurde dem Tumorbordprotokoll entnommen.

3.2.3 Diagnosestellung des Primärtumors

Jede Patientin, die im Rahmen einer Routineuntersuchung durch einen suspekten Befund der Brust auffiel oder die sich mit Verdacht auf ein Mammakarzinom in unserer Klinik vorstellte, erhielt zur weiteren Abklärung eine Diagnostik: Zuerst mittels klinischer Untersuchung beider Brüste sowie der axillären, supra- und infraklavikulären Lymphknoten. Anschließend erfolgte die weitere Untersuchung der Brust mittels Mammasonographie und Mammographie. Ergab sich ein begründeter Verdacht, so wurde der Befund durch eine Hochgeschwindigkeits-Stanzbiopsie abgeklärt. Dabei wurden standardmäßig (s.u.) die wesentliche pathologische Veränderung (z.B. invasiv oder nicht-invasives Karzinom), der histologische Typ des Karzinoms, die Tumorgröße, das Grading und eine peritumorale Gefäßinvasion beurteilt. Bei nachweislicher Invasivität des Karzinoms wurde die Begutachtung durch Zusatzuntersuchungen (z.B. Hormonrezeptoren- und HER-2/neu Status) erweitert. Postoperativ schloss sich routinemäßig eine erneute und komplettierende histopathologische Untersuchung des entnommenen Gewebes an (s.u.).

3.2.4 Therapie

3.2.4.1 Operative Therapie

Die operative Therapie erfolgte entweder als BEO gefolgt von einer Radiotherapie oder als eine Mastektomie. Eine Mastektomie wurde bei Kontraindikation für eine Strahlentherapie, ungünstiges Brust-/Tumorgrößen-Verhältnis, Risiko für R1-Resektion, multizentrisch/-fokales Mammakarzinom, inflammatorisches Mammakarzinom, Patientinnenwunsch, mangelnde Beweglichkeit des Tumors gegenüber Muskulatur und Haut, und wenn eine Nachresektion nach BEO nicht möglich war, durchgeführt. Sofern bei einer Patientin keine der genannten Kontraindikationen vorlag, wurde eine brusterhaltende Mammachirurgie vollzogen. Eine BEO wurde als Tumorektomie, Segment- oder Quadrantenresektion durchgeführt. Vor den neuen Leitlinien 2012 wurde bei Vorliegen eines DCIS ein Sicherheitsabstand von 2 mm gewählt, seit 2012 ist

dieser nur noch bei alleinigem DCIS gefordert. Wenn das duktales in-situ-Karzinom in Kombination mit einem invasiven Karzinom auftritt oder bei alleinigem invasiven Karzinom gilt ein 1 mm Sicherheitsabstand als ausreichend [17]. Das Aufsuchen der Resektionsränder erfolgte intraoperativ mittels Ultraschall. Handelte es sich um einen nicht-palpablen Tumor, der präoperativ mammographisch bzw. sonographisch Draht-markiert worden war, wurde postoperativ, um Residuen auszuschließen, eine Mammographie bzw. Sonographie des Exzidates angefügt. Die dreidimensionale Orientierung erfolgte mittels Fäden. Die entsprechenden Ränder wurden in der Pathologie mittels Tusche angefärbt.

Lag eine unvollständige Tumorexzision vor, wurde gezielt nachreseziert oder bei Indikation auch mastektomiert.

3.2.4.2. Postoperative Strahlentherapie und adjuvante Systemtherapie

Sowohl die postoperative Strahlentherapie als auch die Behandlung mit adjuvanten Systemtherapien erfolgten getreu der aktuellen Leitlinien.

3.2.5 Pathologische Merkmale der Karzinome

3.2.5.1 Histologie

Die einzelnen invasiven Karzinomformen wurden sowohl in die drei Subgruppen invasiv duktales (NST (no specific type)), invasiv lobulär und andere (z.B. muzinös, medullär, tubullär) als auch in die tumorassoziierten in-situ-Komponenten duktales (DCIS) und lobulär (CLIS) unterteilt.

3.2.5.2 Grading

Zur genaueren Bewertung des Malignitätsgrades des Karzinoms wurde die durch Elston und Ellis modifizierte histopathologische Graduierung nach Bloom und Richardson angewandt [9,64,65]. Dabei werden den Kriterien der Tubulusausbildung, der Kernpolymorphie und der Mitoserate einzelne Scorewerte zugeteilt und mittels des jeweiligen Summenscores der Malignitätsgrad bewertet.

Das Grading des DCIS erfolgte unter Bestimmung des Kerngrades und des Vorliegens von Komedonekrosen anhand der WHO-Klassifikation (2003) [63].

3.2.5.3 Nodalstatus

Anhand der pN-Klassifikation [9,67] erfolgte die Beurteilung der regionären Lymphknoten. Hierzu wurden die ipsilateralen axillären (inklusive intramammär und interpektoral), infraklavikuläre, supraklavikuläre und die metastatisch befallenen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna gezählt. Für die Korrelationsanalysen war jedoch nur von Interesse, ob eine Patientin als Nodal-positiv oder -negativ bewertet werden konnte. Sobald ein Lymphknoten befallen war, wurde der Status als positiv bewertet.

3.2.5.4 Resektionsränder und Tumorgroße

Die Beurteilung der Tumorgroße erfolgte anhand der pT-Klassifikation [67]. Des Weiteren wurde für die Studie die Größe des invasiven Karzinoms wie auch der begleitenden duktalem in-situ-Komponente in Millimeter angegeben. Der Abstand zwischen den Resektionsrändern und dem invasiven Karzinom sowie zur intraduktalen in-situ-Komponente wurde gemessen und für die Richtungen kranial, kaudal, lateral, medial, ventral, dorsal und in Richtung Brustwarze einzeln angegeben. Weiterhin galt das Interesse in dieser Studie dem peripher gelegenen Gewebe. Dieses befindet sich nicht zwischen Tumor und Brustwarze, sondern erstreckt sich in die entgegengesetzte Richtung, hier als «antinipple»-Richtung bezeichnet. Von den Angaben des Pathologen wurden anschließend jeweils die Distanz zwischen invasivem Karzinom und in-situ-Karzinom bzw. zu den Resektionsrändern berechnet. So konnte man Rückschlüsse über die genaue Ausdehnung der invasiven und nicht-invasiven Komponente in allen Richtungen ziehen. Eine DCIS-Komponente wurde in dieser Studie als EIC definiert, wenn es in mindestens eine Richtung über die Grenzen des invasiven Karzinoms hinausreichte oder in dem duktalem in-situ-Karzinom fokal invasive Tumorkomponenten vorkamen.

3.2.5.5 Invasion der Lymphgefäße und Venen

Da eine peritumorale Lymphgefäßinvasion wie auch die Veneninvasion als prognostisch signifikante Marker für das intramammäre Tumorrezidivrisiko gelten, sind sie in unsere Studie mit eingeschlossen worden.

3.2.5.6 Fokalität und Lokalität

Zur Entscheidungsfindung, ob ein Karzinom multifokal auftritt, wurde die Definition nach Faverly et al. angewandt. Demzufolge spricht man von Multifokalität, wenn zwei Tumorherde in einem Abstand von weniger als 4 cm zueinander liegen und in einem Quadranten vorkommen. Der Begriff der Multizentrität bezeichnet das Auftreten getrennter Karzinomherde, die in unterschiedlichen Quadranten vorzufinden und über 4 cm voneinander entfernt sind. Die Lokalität der Tumoren wurde anhand der Quadranteneinteilung der Brust angegeben [17,50,68].

3.2.5.7 Hormonrezeptorstatus

Aus der sich ableitenden, therapeutischen Konsequenz ist die Bestimmung des Östrogen-und Progesteronrezeptorstatus obligat diagnostischer Bestandteil der invasiven und intraduktalen Mammakarzinome [9]. Die Tumoren galten als hormonsensitiv (rezeptorpositiv), wenn entweder der Östrogen-und/oder der Progesteronrezeptor als positiv eingestuft wurde. Dafür musste sich mindestens 1% der Zellkerne des Tumorgewebes anfärben lassen.

3.2.5.8 HER-2/neu-Status

Der Her-2/neu-Status wurde durch den Pathologen mittels immunhistochemischem Score (DAKO HerceptTest®) bestimmt: 0 (negativ), 1+ (negativ), 2+ (schwach positiv), 3+ (stark positiv). Bei Tumoren mit einem immunhistochemischen Score 2+ wurde die Genamplifikation durch Fluoreszenz-In-Situ-Hybridisierung (FISH) bestimmt.

3.2.5.9 Ki-67

Ki-67 gilt als relevanter prognostischer Marker sowohl für das hormonrezeptorpositive wie auch das triple-negative Mammakarzinom und spiegelt dessen Proliferationsaktivität wider [61]. Ki-67 wird in Prozent angegeben. Bisher gibt es noch keine Einigung hinsichtlich des klinisch relevanten Schwellenwertes. In unserer Studie wurde, zur besseren Vergleichbarkeit und auch dem kleinen Datensatz geschuldet, der Median angegeben.

3.3 Statistik

3.3.1 Datenrekrutierung

Die retrospektiv erhobenen Patientendaten der insgesamt 410 Patientinnen der vorliegenden Arbeit entstammen größtenteils der Datenbank der Frauenklinik der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg. Fehlende histologische Daten wurden dem Tumorregister entnommen. Alle für die Auswertung dieser Studie wichtigen Daten wurden zur weiteren Bearbeitung in dem Tabellenkalkulationsprogramm Excel von Microsoft (Version XP) gesammelt. Ende der Datenerfassung war Mai 2014.

3.3.2 Statistische Methoden

Die statische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS (Statistical Package for Analysis in Social Science, Version 22.0, SPSS-Inc, Chicago, Illinois, U.S.A) für Windows Microsoft. Bei der Berechnung des Signifikanzniveaus wurden nur p-Werte $<0,05$ als signifikant bezeichnet. Die Zusammenhänge zwischen den Resektionsrändern und klinischen sowie pathologischen Variablen wurde mit Hilfe des exakten Tests nach Fisher oder des Chi-Quadrat-Tests getestet. Mit Hilfe der Varianzanalyse wurden Mittelwert und Median der nicht-parametrischen Variablen verglichen. So wurde für das Alter in Jahren, die Tumorgröße in Millimeter wie auch den Proliferationsindex Ki-67 in % der jeweilige Median berechnet. Für die meisten

anderen Variablen wurde der Mittelwert erhoben, um statistisch gültige Vergleiche anstellen zu können.

4. Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

In dem Zeitraum von Januar 2011 bis Mai 2014 wurden an der Frauenklinik der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg 410 Frauen mit einem invasiven Brustkrebs diagnostiziert und in die Studie eingeschlossen. 15 von diesen Patientinnen mussten aufgrund fehlender histologischer Befunde aus den weiteren Datenanalysen ausgeschlossen werden (Abb. 1).

4.1.1 Altersverteilung

Innerhalb der 395 Frauen, die für die Korrelationsanalysen als geeignet ausgewählt wurden, war die jüngste Patientin 30 Jahre, die älteste Patientin 91 Jahre alt. Durchschnittlich zeigte sich bei dem Gesamtkollektiv der Patientinnen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ein Alter von im Mittel 61 Jahren, mit einem Median von 61.

4.1.2 Menopausenstatus

Von den 395 Frauen waren 278, d.h. mit 70,4% der Großteil der Patientinnen zum Diagnosezeitpunkt postmenopausal. Hundertunddrei der Patientinnen (26,1%) wurden als prämenopausal eingestuft. Von 14 (3,5%) Frauen fehlte der Menopausenstatus in den erhobenen Daten (Abb. 2).

Sowohl die Tumoren der prämenopausalen Patientinnen wie auch die der postmenopausalen Frauen hatten in über der Hälfte der Fälle eine intraduktale Komponente (prämenopausal: 71,8%; postmenopausal: 57,2%).

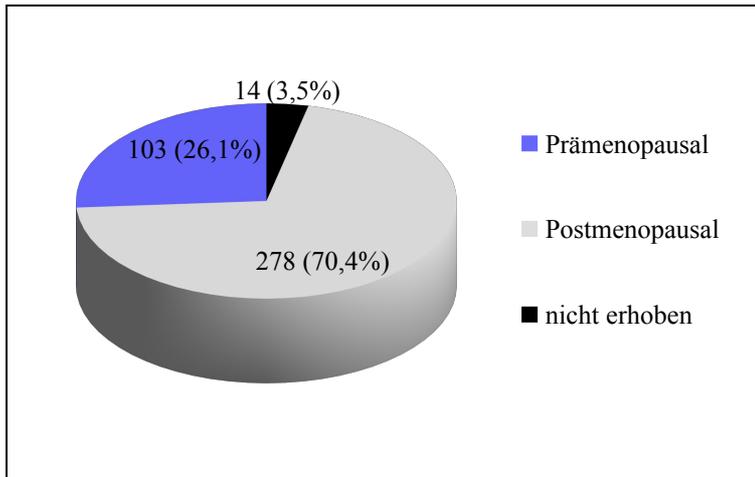


Abb. 2: Verteilung der Patientinnen nach Menopausenstatus;

4.2 Tumorcharakteristika

4.2.1 Histologie der Karzinome

Am häufigsten wurde mit 88,9% (351 Pat.) ein invasiv duktaler Tumor diagnostiziert. Ein invasiv lobuläres Wachstum des Karzinoms wurde nur in 6,1% der Fälle (24 Pat.) beschrieben. 19 Tumore (4,8%) gehörten seltener vorkommenden histologischen Subgruppen an. Bei einer Patientin fehlten die Angaben für den histologischen Typ.

Von den 351 Patientinnen mit einem invasiv duktalem Karzinom hatten 220 Frauen eine intraduktale in-situ-Komponente, das sind mit 62,7% deutlich mehr als die Hälfte. Bei den Patientinnen mit einem lobulärem Karzinom in der Histologie überwog der Anteil (58,3%) mit einer intraduktalen Komponente ebenfalls.

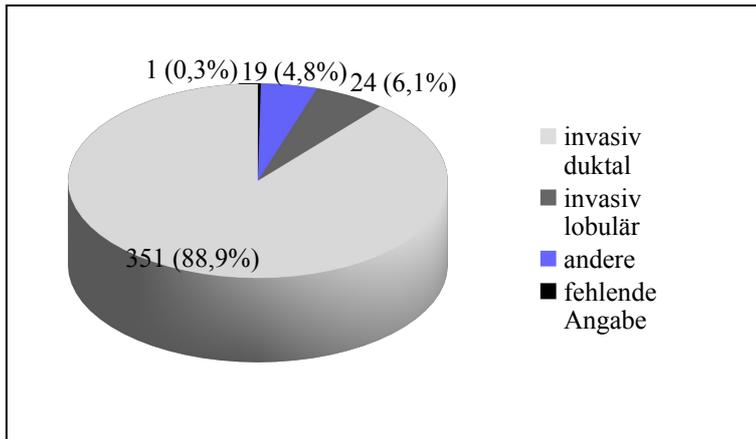


Abb.3: Verteilung der Histologie der Karzinome

Unter den 395 Frauen, die in die Datenanalyse eingeschlossen werden konnten, waren 187 (47,3%), die eine tumorassoziiertes DCIS Komponente aufwiesen. Von diesen wiederum erfüllten 109 (58,3%) die Kriterien für ein EIC.

4.2.2 Tumorgroße

Annähernd die Hälfte der untersuchten Tumore befand sich im Stadium pT1 (183 Tumore; 46,3%). Die zweitgrößte Gruppe bildeten 118 Frauen (29,9%) mit einem Tumor der mindestens 2 cm, jedoch kleiner als 5 cm groß war (pT2). Bei 28 Frauen (7,1%) wurde das Karzinom zum Zeitpunkt der Operation mit einer Ausdehnung von mehr als 5 cm beschrieben (pT3) und bei 19 Patientinnen (4,8%) als pT4. In 11,6% der Fälle konnte die Größe des Primärtumors nicht beurteilt werden (pTX).

Bei den Tumoren der Stadien T1-T3 überwog jeweils der Anteil mit einer intraduktalen Tumorkomponente (T1: 69,4%; T2: 67,8%, T3: 66,7%).

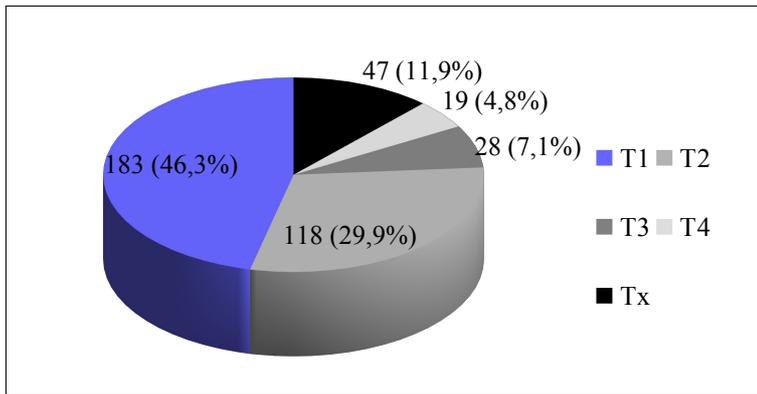


Abb. 4: Verteilung der Tumorgöße nach pT-Klassifikation

Die Verteilung der Tumorengößen für das gesamte Patientinnenkollektiv (395) erstreckte sich zwischen 3-140 mm. Die Durchschnittsgröße betrug 26 mm und der Median 19 mm. Die Tumoren ohne eine intraduktale Komponente hatten im Durchschnitt eine Größe von 27 mm, der Median betrug 19 mm und die Spannweite erstreckte sich von 3 mm bis 130 mm. Die Patientinnen, deren Tumoren eine intraduktale Komponente enthielten hatten im Durchschnitt 25 mm große Tumoren, mit einem Median von 19 mm und Tumorgößen zwischen 4-140 mm.

4.2.3 Tumorgrading

Mit 53,4% (211) der untersuchten Tumoren wurde die Mehrheit dieser als mäßig differenziert (G2) eingestuft. Als gering maligne (G1) galten 58 der Neoplasien (14,7%). Der höchste Malignitätsgrad (G3) wurde bei 119 Patientinnen (30,1%) diagnostiziert. Für 7 Patientinnen (1,8%) konnte der Differenzierungsgrad des Karzinoms nicht näher bestimmt werden (Gx).

Bei Betrachtung der jeweiligen prozentualen Verteilung der intraduktalen Komponente im Hinblick auf die einzelnen Grading Stadien, fiel auf, dass in allen drei Stadien über die Hälfte jeweils eine tumorassoziierte in-situ-Komponente enthielten (I: 74,1%; II: 57,8%; III: 58,8%).

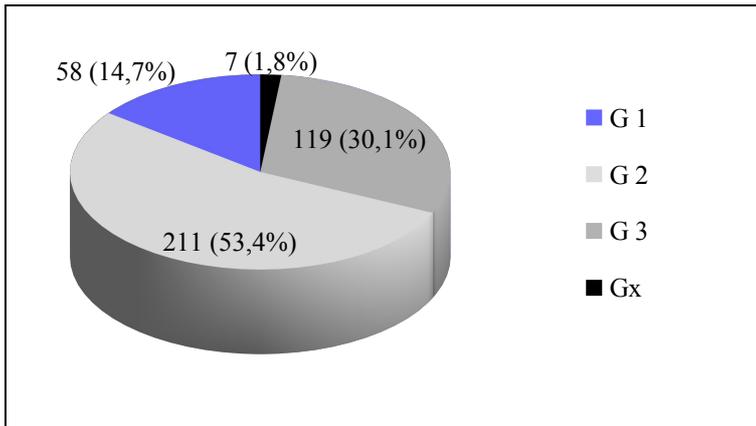


Abb. 5: Verteilung des Tumorgradings

Bei 178 Frauen, d.h. bei 45,1% der 395 Patientinnen wurde kein Grading für die intraduktale in-situ-Komponente erfasst. Von den 217 Frauen mit registriertem Grading hatten 37 Patientinnen (9,4%) ein Grading I, auf das Gesamtkollektiv bezogen sind das 17,1% der Patientinnen. 93, d.h. 42,9% der 217 Frauen und 23,5% aller untersuchten Patientinnen hatten ein Grading II. Das Grading III hatten 22% der 395 Patientinnen und 87 der 217 Frauen, welches 40,1% entspricht. Das Kerngrading wurde ebenfalls erfasst. Hierbei hatten 17,1% (37) der 217 Frauen ein Grad I, 42,9% (93) ein Grad II und 40,1% (87) ein Grad III.

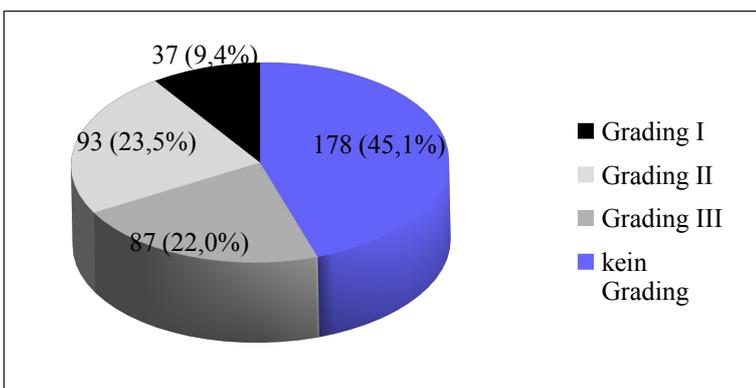


Abb. 6: Verteilung des Gradings für das DCIS

4.2.4 Hormonrezeptor-und HER-2/neu-Status

Die Dokumentation des Hormonrezeptorstatus erfolgte für Östrogen-und Progesteronrezeptoren getrennt. Dabei ergab die Klassifikation durch den

Pathologen in 80% der Fälle (316 Patientinnen) einen positiven Östrogenrezeptorstatus. 74 Tumoren (18,7%) zeigten keine Sensibilität auf Östrogen (negative Östrogenrezeptorstatus) (Abb. 7).

Ähnliche Ergebnisse lieferte die Untersuchung hinsichtlich der Expression des Progesteronrezeptors (Abb. 8). Bei 286 (72,4%) der insgesamt 395 Patientinnen wurden Tumoren mit einem Progesteronrezeptor nachgewiesen. In 104 Fällen (26,3%) zeigte das Karzinom keine Progesteronexpression. Unbekannt blieb der Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus bei fünf Patientinnen.

Die Tumoren mit einem positiven Östrogen- bzw. Progesteronrezeptor hatten überwiegend (66,2%; 65,4%) eine intraduktale in-situ-Komponente, wohingegen bei negativem Rezeptorstatus diese nicht überwog.

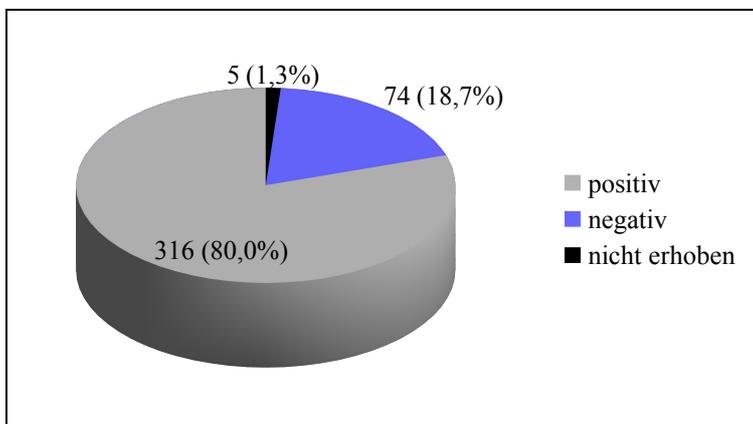


Abb.7: Verteilung des Östrogenrezeptorstatus

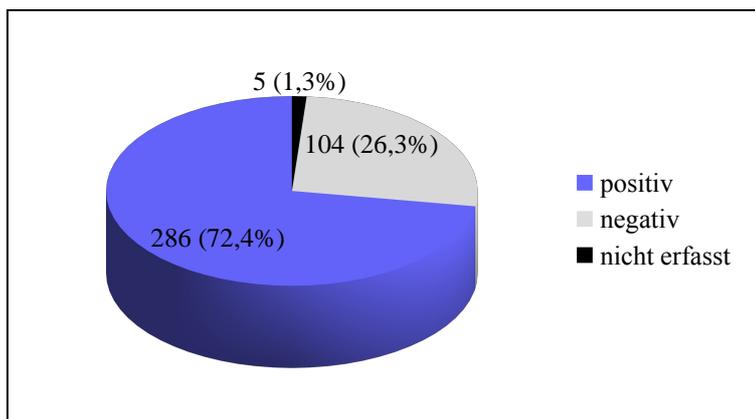


Abb.8 : Verteilung des Progesteronrezeptorstatus

Bei der Erhebung des HER-2/neu-Status ergab sich folgende Verteilung: 153 der

Patientinnen (38,7%) waren in der immunhistochemischen Testung negativ. In 121 Fällen (30,6%) ergab die IHC einen Score von 1+. 48 Tumoren (12,2%) waren unsicher HER-2/neu positiv mit einem Score 2+ und einer negativen FISH Testung. Bei 68 Patientinnen (17,2%) konnte ein Score 2+ mit einem positiven FISH oder ein IHC Score 3+ nachgewiesen werden. Diese Patientinnen waren damit sicher als HER-2/neu positiv zu bewerten. Auch hier konnte bei 5 (1,2%) der 395 Patientinnen kein HER-2/neu Status erhoben werden.

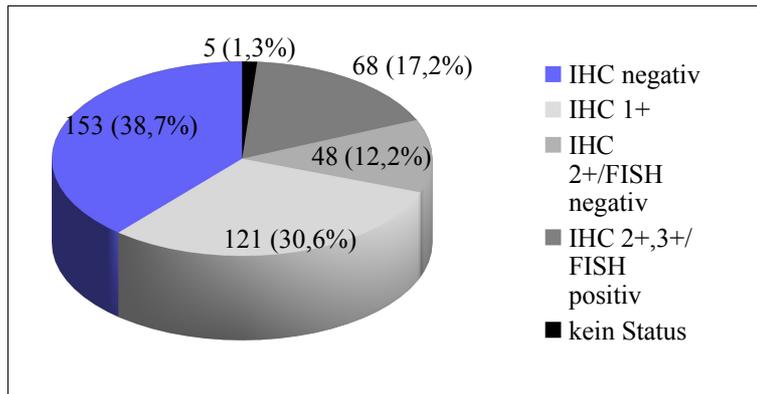


Abb.9: Verteilung des HER-2/neu-Rezeptorstatus

Unabhängig davon welchen HER-2/neu-Rezeptorstatus die Tumoren hatten, der jeweilige Anteil mit einer intraduktalen Komponente überwog bei allen (0: 56,9%; 1: 57,0%; 2+: 79,2%, 3+: 66,2%).

4.2.5 Invasion der Lymphgefäße und Venen

Bei den meisten der Patientinnen wurde weder eine Lymphgefäß-(L0) (200 Patientinnen, 50,6%) noch eine Veneninvasion (V0) (290 Patientinnen, 73,4%) durch invasiv malignes Gewebe verzeichnet. 117 Patientinnen (29,6%) waren laut Pathologen L1, heißt Lymphgefäßinvasions-positiv und 23 der Patientinnen (5,8%) waren positiv für eine Venengefäßinvasion (V1). Bei 78 Patientinnen (19,7%) konnten keine Daten für die Lymphgefäßinvasion erfasst werden und bei insgesamt 82 Patientinnen (20,7%) fehlten die Daten für eine Veneninvasion.

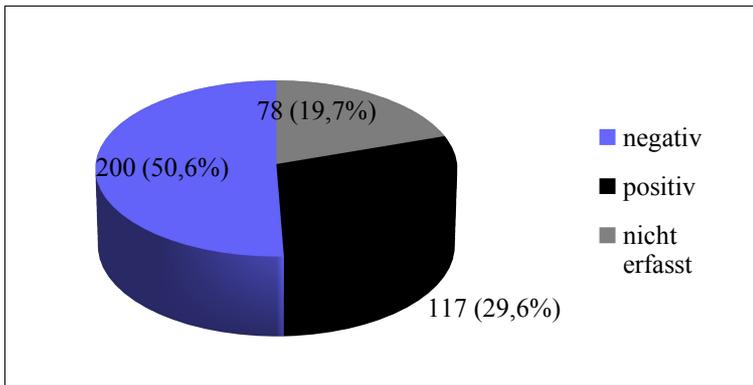


Abb. 10: Verteilung der Lymphgefäß-Invasion

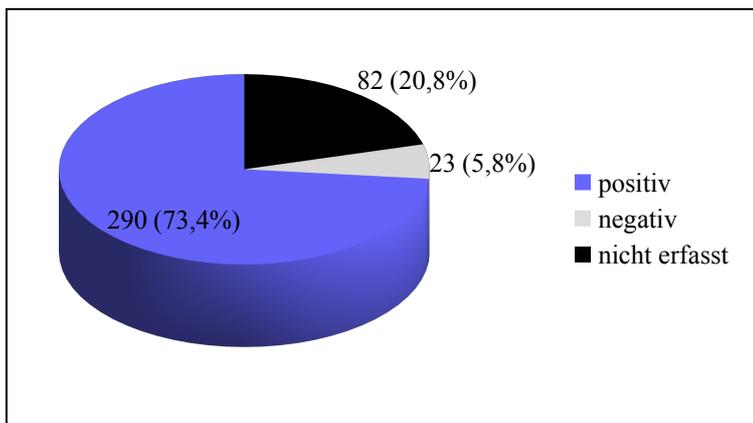


Abb.11 : Verteilung der Venengefäß-Invasion

Egal ob eine Lymphgefäßinvasion oder Gefäßinvasion vorlag oder nicht, in jedem Fall überwog der jeweilige Anteil an Tumoren mit einer duktalem in-situ-Komponente (L0: 64,5%; L1: 64,9%; V0: 65,2%; V1: 65,2%).

4.2.6 Lokalisation der Tumoren

Die deutliche Mehrheit der invasiven Tumoren war mit 37,8% im oberen-äußeren Quadranten gelegen. 11,4% der Karzinome waren zwischen dem oberen-äußeren und unteren-äußeren Quadranten. 10,0% zwischen den beiden oberen Quadranten. Jeweils in 9,4% der Fälle waren die Tumoren im oberen-inneren und im unteren-äußeren Quadranten zu detektieren. Der retromamilläre Bereich war in 7,3% der Fälle von einem invasiven Tumor betroffen.

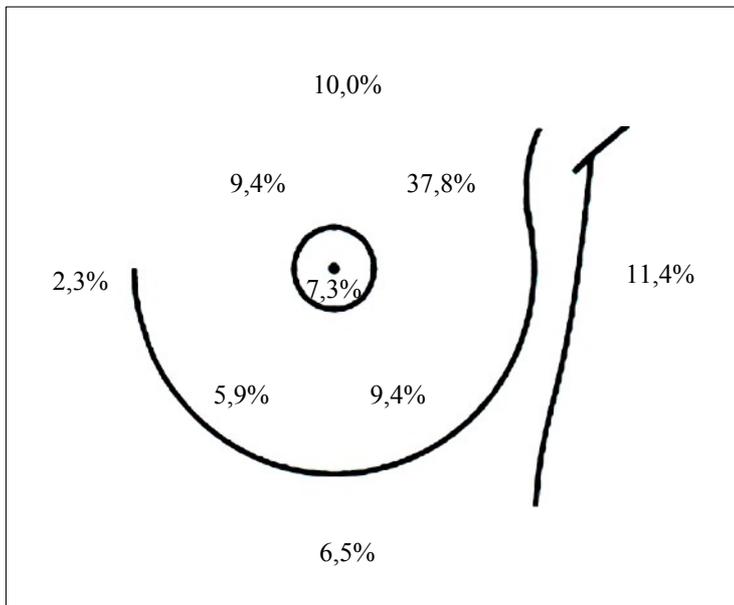


Abb.12 : Tumorverteilung

In 41 Fällen lagen entweder multizentrische oder multifokale Tumoren vor.

4.2.7 Lymphknotenstatus

63,8%, d.h. weit mehr als die Hälfte der Frauen (252) hatten keine Lymphknotenmetastasen. Bei 27,6 % (109) der Patientinnen wurden Lymphknotenmetastasen gefunden und bei 34 (8,6%) Frauen fehlten die Daten für den Lymphknotenstatus.

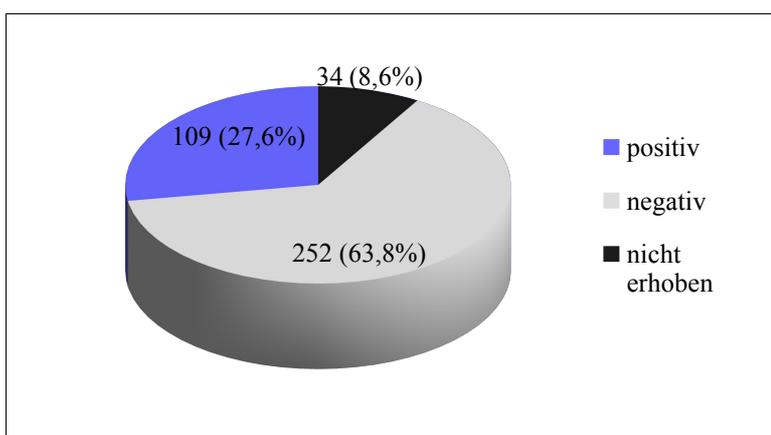


Abb.13: Verteilung des Lymphknotenstatus

Sowohl bei den Patientinnen mit einem negativen Lymphknotenstatus als auch bei denen mit einem positiven Status überwog jeweils der Anteil (65,5%; 59,9%) an

Tumoren mit einer assoziierten intraduktalen Komponente.

4.3 Tumorassoziierte, intraduktale Komponente

4.3.1 Verteilungsmuster des tumorassoziierten DCIS

Die meisten der invasiven Mammatumoren mit einer intraduktalen Komponente kamen mit 36,6% der Fälle (Abb. 15) in den oberen-äußeren Quadranten vor. In den übrigen Quadranten war die Verteilung recht ähnlich gelagert: 6,9% im unteren-inneren Quadranten und sowohl 9,9% im oberen-inneren als auch unteren-äußeren Quadranten. Im Bereich hinter der Mamille bzw. des Brustwarzenhof waren 7,3% der invasiven Tumoren mit assoziierten DCIS zu diagnostizieren.

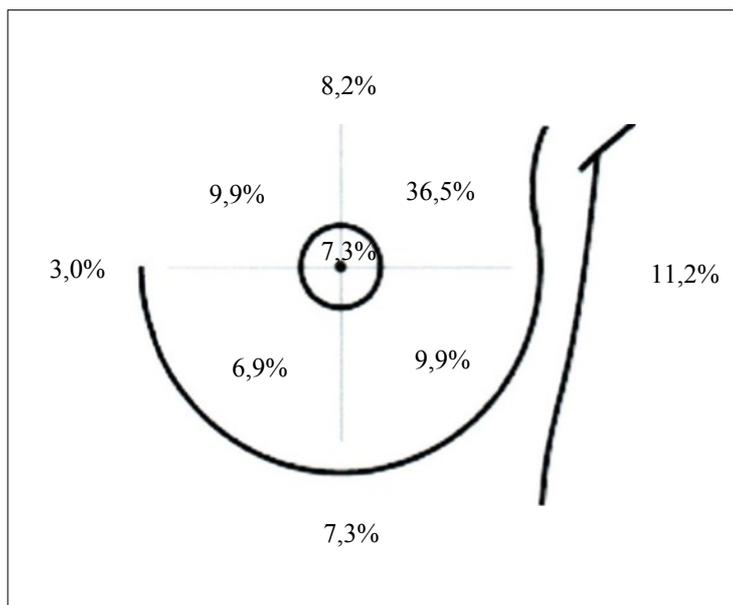


Abb.14: Verteilungsmuster der tumorassoziierten intraduktalen Komponente (nach [60])

4.3.2 Verteilungsmuster des EIC

Im Gegensatz zur Verteilung des tumorassoziierten DCIS war eine extensive intraduktale Komponente (EIC) vermehrt in den unteren sowie in den äußeren Quadranten vorzufinden: Am häufigsten mit jeweils 73,3% im unteren-äußeren

4.4.1 Klinisch-pathologische Merkmale assoziiert mit dem tumorassozierten DCIS

Als statistisch signifikant zeigte sich das Auftreten von tumorassoziertem DCIS bei postmenopausalen Patientinnen ($p=0,009$) und bei Mammakarzinomen mit einem positiven Östrogen- ($p=0,001$) und Progesteron- ($p=0,007$) sowie einem positiven HER-2/neu-Rezeptorstatus ($p=0,025$) (Tabelle 1). Dabei stellte sich heraus, dass die postmenopausalen Frauen mit einem tumorassozierten DCIS signifikant jünger (Altersmedian bei 58 Jahren) als die Frauen ohne einem tumorassozierten DCIS (Altersmedian bei 66 Jahren) waren. Alle anderen Variablen hatten keine statistisch signifikante Korrelation mit der Anwesenheit einer tumorassozierten in-situ-Komponente.

Tabelle 1: Korrelation zwischen tumorassoziiertem DCIS und klinisch- pathologischen Merkmalen

Variable	Total (n)	Intraduktale Komponente		p- Wert
		negativ	positiv	
Alter (Jahren)	395	66.01 (32-91)	58.63 (30-89)	0.001
TumorgroÙe (mm)	330	18.50 (1-130)	19 (1-140)	0.336
Ki-67 (%)	86	12 (2-30)	20.50 (4-80)	0.405
Menopausenstatus				0.009
Prämenopausal	103	29 (28.2)	74 (71.8)	
Postmenopausal	278	119 (42.8)	159 (57.2)	
fehlende Daten	14	-	-	
Histologischer Typ				0.076
Duktal	351	131 (37.3)	220 (62.7)	
Lobulär	24	10 (41.7)	14 (58.3)	
Andere	19	12 (63.2)	7 (36.8)	
fehlende Daten	1	-	-	
Tumorstadium				0.229
T1	183	56 (30.6)	127 (69.4)	
T2	118	38 (32.2)	80 (67.8)	
T3	28	11 (39.3)	17 (60.7)	
T4	19	10 (52.6)	9 (47.4)	
fehlende Daten	47	-	-	
Lymphknotenstatus				0.340
negativ	252	87 (34.5)	165 (65.5)	
positiv	109	44 (40.4)	65 (59.6)	
fehlende Daten	34	-	-	
Grading				0.71
1	58	15 (25.9)	43 (74.1)	
2	211	89 (42.2)	122 (57.8)	
3	119	49 (41.2)	70 (58.8)	
fehlende Daten	7	-	-	
Lymphgefäßinvasion				1.00
L0	200	71 (35.5)	129 (64.5)	
L1	117	41 (35.0)	76 (65.0)	
fehlende Daten	78	-	-	
Veneninvasion				1.00
V0	290	101 (34.8)	189 (65.2)	
V1	23	8 (34.8)	15 (65.2)	
fehlende Daten	82	-	-	
Östrogenrezeptorstatus				0.001
negativ	74	41 (55.4)	33 (44.6)	
positiv	316	110 (34.8)	206 (65.2)	
fehlende Daten	5	-	-	
Progesteronrezeptorstatus				0.007
negativ	104	52 (50.0)	52 (50.0)	
positiv	286	99 (34.6)	187 (65.4)	
fehlende Daten	5	-	-	
HER-2/neu- Rezeptorstatus				0.025
0	153	66 (43.1)	87 (56.9)	
1	121	52 (43.0)	69 (57.0)	
2+(FISH negativ)	48	10 (20.8)	38 (79.2)	
3+ und 2+ (FISH positiv)	68	23 (33.8)	45 (66.2)	
fehlende Daten	5	-	-	

4.4.2 Klinisch-pathologische Merkmale assoziiert mit dem EIC

Für die Anwesenheit einer extensiven intraduktalen in-situ-Komponente haben sich eine mediane Tumorgröße <16 mm ($p=0,004$), ein negativer Lymphknotenstatus ($p=0,001$) wie auch eine tumorassoziierte intraduktale Komponente vom Grading III ($p=0,004$) als statistisch signifikante Marker herausgestellt. Ein EIC trat häufiger bei postmenopausalen Frauen auf. Letzteres hatte aber wie die p-Werte aller anderen untersuchten Variablen keine statistische Signifikanz.

Tabelle 2: Risikofaktoren für die extensive intraduktale Komponente

Variable	Total (n)	tumorassoziierte intraduktale Komponente		p- Wert
		EIC-	EIC+	
Alter (Jahren)	187	55.9 (30-89)	62.8 (33-84)	0.539
Tumorgröße (mm)	187	22.5 (3-129)	16 (1-140)	0.004
Ki-67 (%)	33	20 (4-40)	17 (5-53)	0.710
Menopausenstatus				
Prämenopausal	49	26 (53.1)	23 (46.9)	
Postmenopausal	133	49 (36.8)	84 (63.2)	
fehlende Daten	5	-	-	
Tumorstadium				0.122
T1	101	35 (34.7)	66 (65.3)	
T2	65	33(50.8)	32 (49.2)	
T3	14	6 (42.9)	8 (57.1)	
T4	6	4 (66.7)	2 (33.3)	
fehlende Daten	1	-	-	
Lymphknotenstatus				0.001
negativ	131	44 (33.6)	87 (66.4)	
positiv	51	31 (60.8)	20 (39.2)	
fehlende Daten	5	-	-	
Grading des invasiven Karzinom				0.226
1	37	20 (54.1)	17 (45.9)	
2	104	41 (39.4)	63 (60.6)	
3	46	17 (37.0)	29 (63.0)	
fehlende Daten	0	-	-	
Grading der In-situ Komponente				0.004
1	30	16 (53.3)	14 (46.7)	
2	77	38 (49.4)	39 (50.6)	
3	73	19 (26.0)	54 (74.0)	
fehlende Daten	7	-	-	
Lymphgefäßinvasion				0.250
L0	98	38 (38.8)	60 (61.2)	
L1	60	29 (48.3)	31 (51.7)	
fehlende Daten	29	-	-	
Veneninvasion				0.784
V0	142	58 (40.8)	84 (59.2)	
V1	15	7 (46.7)	8 (53.3)	
fehlende Daten	30	-	-	
Östrogenrezeptorstatus				0.151
negativ	20	5 (25.0)	15 (75.0)	
positiv	166	72 (43.4)	94 (56.6)	
fehlende Daten	1	-	-	
Progesteronrezeptorstatus				0.705
negativ	34	13 (38.2)	21 (61.8)	
positiv	152	64 (42.1)	88 (57.9)	
fehlende Daten	1	-	-	
HER-2/neu- Rezeptorstatus				0.484
0	69	33 (47.8)	36 (52.2)	
1	54	22 (40.7)	32 (59.3)	
2+(FISH negativ)	32	12 (37.5)	20 (62.5)	
3+ und 2+ (FISH positiv)	31	10 (32.3)	21 (67.7)	
fehlende Daten	1	-	-	

4.5 Ausbreitungsgröße der tumorassoziierten intraduktalen Komponente im Vergleich zum invasiven Karzinom

Von den 410 Patientinnen mit invasivem Brustkrebs hatten 187 Frauen ein tumorassoziiertes DCIS. Von den Tumoren dieser 187 Frauen wurden insgesamt 1496 Schnittränder erhoben.

4.5.1 Ausbreitungsgröße in Bezug auf die Wachstumsrichtung

Die Ausbreitungsgröße des tumorassoziierten DCIS wurde in die Richtungen kranial, kaudal, medial, lateral, ventral, dorsal, mamillenwärts und mamillenfern (peripher) erfasst und mit den jeweiligen Ausbreitungsgrößen des invasiven Karzinoms verglichen.

Dabei wurden kraniale, kaudale, mediale, laterale, ventrale und dorsale Richtung unter dem Überbegriff „Andere“ zusammengefasst. Hauptaugenmerk galt der Ausbreitungsdifferenz zwischen tumorassoziierten DCIS und invasiven Karzinom in Richtung Mamille und peripher.

Die Ausbreitungsgröße des tumorassoziierten DCIS über die Grenzen des invasiven Tumors hinaus war dabei in Richtung „Andere“ im Mittel 3,38 mm und in Richtung peripher (s.o.) im Durchschnitt 2,92 mm groß. Über die Ränder des invasiven Karzinoms hinaus war die durchschnittliche Ausbreitungsdistanz des DCIS in Richtung Brustwarze mit 7,02 mm am stärksten ausgeprägt und statistisch signifikant ($p < 0,0001$) (Abb.16).

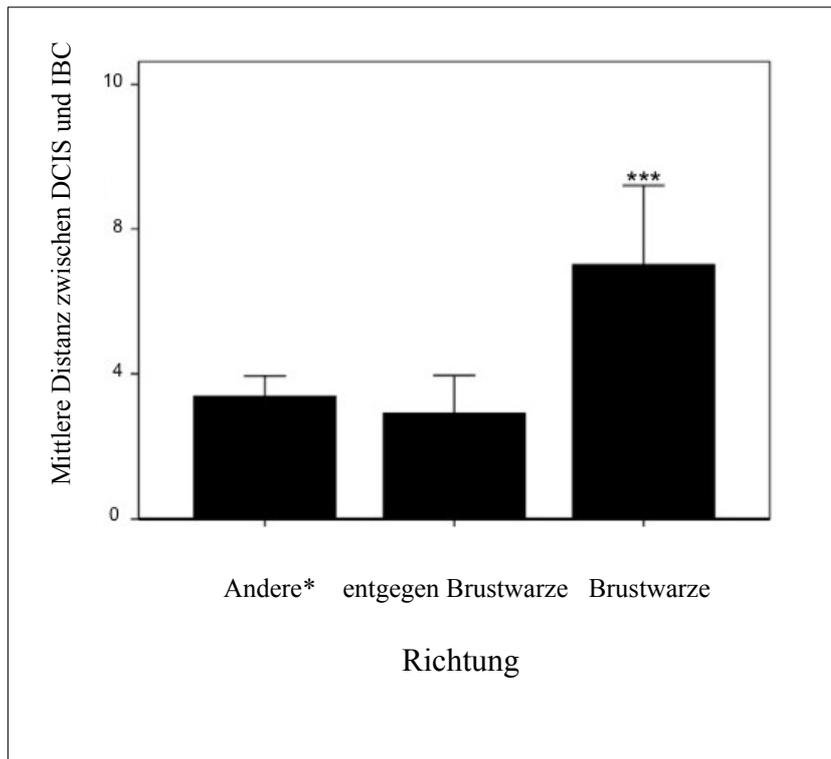


Abbildung 16: Distanz zwischen Duktalem Carcinoma in-situ und invasivem Brustkrebs (nach [60]); *Kranial, kaudal, ventral, dorsal, medial, lateral als „Andere“ zusammengefasst

4.5.2 Korrelation von klinisch-pathologischen Merkmalen und dem Wachstum in Richtung Brustwarze

Die Expansion des tumorassoziierten DCIS war signifikant ausgeprägter bei Frauen über 40 Jahren ($p=0,0001$) oder bei Tumoren unter einem Durchmesser von 2 cm ($p=0,002$) (Tabelle 3). Ein signifikanter Zusammenhang ergab sich auch bei einem Grading III ($p=0,025$) des invasiven Tumors und bei einem Grading II ($p=0,018$) und III ($p=0,026$) des tumorassoziierten DCIS. Der Rezeptorstatus war ein signifikanter Marker für das Wachstum in Richtung Mamille bei einem tumorassoziierten DCIS: Bei den Hormonrezeptoren (ER mit $p=0,001$ und PR mit $p=0,001$) mit einem positiven Status und bei den HER-2/neu-Rezeptoren bei einem negativen Status ($p=0,0001$).

Tabelle 3: Risikofaktoren für ein in Richtung „Mamille“ wachsendes, tumorassoziertes DCIS

Variable	Anzahl an Schnitträndern (n)	Mittlere Differenz der DCIS Ausbreitung von der invasiven Komponente (mm)		P-Wert
		andere Richtungen als „Mamille“	Richtung „Mamille“	
Alter (Jahren)				
< 40	48	6.53	10.17	612
> 40	1440	1.31	4.46	0.0001
Tumorgroße (cm)				
< 2	1368	1.57	4.39	0.002
> 2	120	0.53	6.53	0.129
Lymphknotenstatus				
negativ	1096	1.79	4.94	0.006
positiv	360	0.59	3.93	0.013
Grading des invasiven Karzinom				
1	296	0.65	4.47	0.058
2	768	1.37	3.30	0.055
3	432	2.21	6.88	0.025
Grading der In-situ-Komponente				
1	256	0.15	3.38	0.143
2	616	0.28	3.12	0.018
3	600	3.31	6.86	0.026
Lymphgefäßinvasion				
L0	800	1.78	5.04	0.027
L1	464	1.00	3.75	0.022
Veneninvasion				
V0	240	1.00	4.10	0.007
V1	1136	1.75	4.70	0.133
Östrogenrezeptorstatus				
negativ	184	2.13	5.24	0.356
positiv	1312	1.38	4.53	0.001
Progesteronrezeptorstatus				
negativ	296	2.11	4.53	0.279
positiv	1200	1.31	4.64	0.001
HER-2/neu- Rezeptorstatus				
negativ	1256	1.01	4.56	0.0001
positiv	240	3.90	4.90	0.699

4.6 Ausbreitungsgröße im Bezug auf das Verteilungsmuster

Wie unter 3.4 beschrieben war die Lokalisation der tumorassozierten intraduktalen in-situ-Komponente nicht einheitlich auf die Quadranten der Brust verteilt. Zur besseren Anschaulichkeit der Verteilung des tumorassozierten DCIS auf die vier Quadranten und der stärksten Wachstumsrichtung, wurden diese in der jeweilig relativen Distanz zu dem invasiven Tumor (Abb.17) dargestellt. Die Distanzen wurden in Millimeter gemessen.

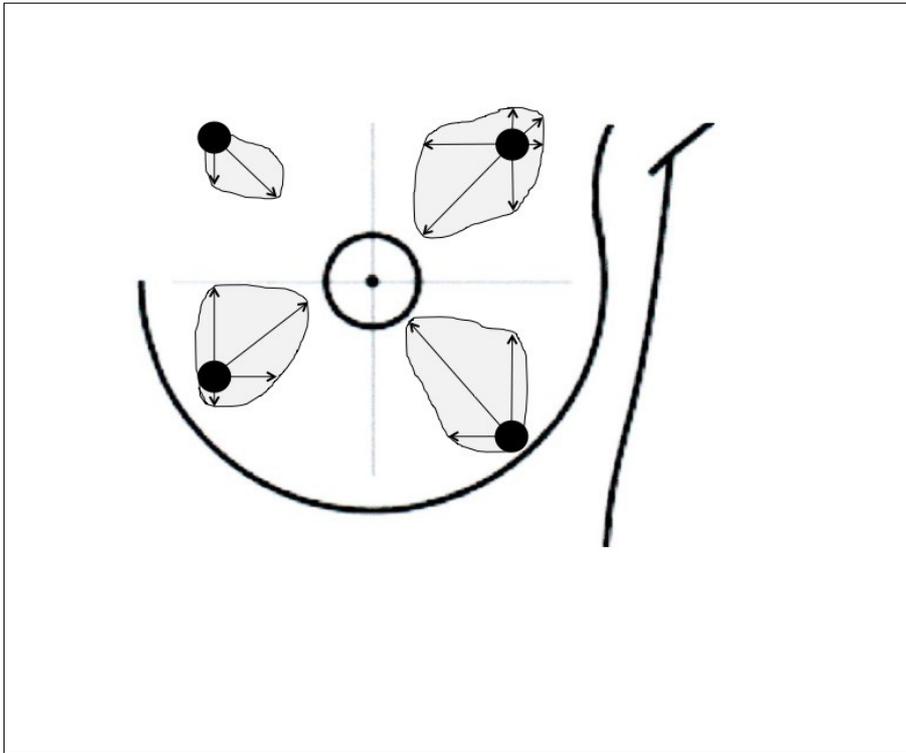


Abbildung 17: Invasiver Brustkrebs mit extensiver intraduktaler Komponente (nach [60]); Die extensive intraduktale Komponente ist durch graue Flächen gekennzeichnet. Durch die Pfeile wird die relative Distanz zwischen invasivem Karzinom (schwarze Kreise) und intraduktaler in-situ-Komponente dargestellt.

Dabei ist deutlich zu erkennen, dass die gemessene Ausbreitung des tumorassoziierten DCIS am dominantesten in Richtung Mamille war und dies unabhängig von der Lokalisation des invasiven Tumors innerhalb der vier Quadranten. Die größte Wachstumsdifferenz ist in den beiden äußeren Quadranten zu verzeichnen. Am geringsten war der Unterschied im oberen-inneren Quadranten. Die Werte des unteren-inneren Quadranten lagen zwischen den oben genannten. Ein Wachstum des tumorassoziierten DCIS in Richtung Peripherie war sehr selten und am häufigsten bei den Tumoren in den oberen-äußeren Quadranten vorzufinden. Die invasiven Tumoren selbst waren im Gegensatz dazu in den peripheren Anteilen der Tumormasse lokalisiert.

5. Diskussion

Ziel dieser Studie war es, die Ausbreitung und das Wachstumsmuster des tumorassoziierten DCIS zu untersuchen, um anhand der Beobachtungen Rückschlüsse auf die notwendigen, operativen Behandlungsverfahren ziehen zu können. Des Weiteren war von Interesse, mit dem Vorliegen von EIC assoziierte klinisch-pathologische Faktoren zu eruieren, die die Rate an sekundären Resektionen minimieren könnten.

5.1 Zusammensetzung des Patientenkollektivs und Voranalysen

Die Charakteristika unseres Patientenkollektivs sind gut vergleichbar mit den Daten anderer Studien. Der Altersmedian und der Altersmittelwert unserer Patientinnen betragen zum Diagnosezeitpunkt 61 Jahre. Deutschlandweit lag laut Robert-Koch-Institut der Median bei 64 Jahren (2009/2010) [1] und in den von 2007-2010 erhobenen Daten des Tumorregisters München (TRM) für Oberbayern mit einem Einzugsgebiet von 4,5 Millionen Menschen bei 64,1 Jahren [4]. Dass die ermittelten Werte in unserer Kohorte ein jüngerer Alter zum Diagnosezeitpunkt betragen als in den Vergleichsdaten, mag neben dem deutlich kleineren Datensatz auch an dem kürzeren Untersuchungszeitraum liegen, wie auch an der Tatsache, dass fast die Hälfte unserer Patientinnen zum Diagnosezeitraum ein pT1-Stadium hatten. Dieses Stadium wird laut der Daten des TRM (2007-2010) durchschnittlich in einem Alter von 61,3 Jahren diagnostiziert [4].

Mit der prozentualen Verteilung von größeren Kollektiven waren die Befunde der histologischen Karzinomtypen größtenteils vereinbar. Dasselbe gilt für die pT-Stadien, das Grading, den Rezeptorstatus sowie die Lymphknotenstadien. So wird der deutlich höhere Anteil an invasiv duktalem Tumoren (88,9% in unserem Kollektiv) auch in der Literatur gefunden, dabei mit Werten von 40-80% [9,74,75]. Und der hervorstechend seltener vorzufindende Anteil lobulärer Karzinome (6,1%) fällt auch in die in der Literatur dokumentierte, prozentuale Spannweite von 5-15% [4]. Betrachtet man die Tumorstadien so ist auffällig, dass es nur geringfügige Unterschiede zwischen den erhobenen Daten der einzelnen Kollektive gibt [1,4,76]. Die Abweichungen (am auffälligsten im T3-Stadium)

unserer Erhebung mögen zum einen auf die 11,6% nicht erfasster T-Stadien in unserem Kollektiv, zum anderen auch auf den Einbezug von in-situ-Karzinome im bayerischen und nordrhein-westfälischen Krebsregister zurückzuführen sein [1,4,76]. Und auf die Aberrationen, die sich durch die unterschiedlich großen Kollektivstärken ergeben. Inwiefern eine geringere Verbreitung bzw. verminderte Inanspruchnahme des Mammographiescreenings in unserer Studie zu einem im Vergleich höheren Anteil an T3-Stadien geführt hat, lässt sich jedoch hieraus nicht schlussfolgern.

Die in dem vom TZM erfasste, prozentuale Verteilung des Tumorgrading ähnelte den Gradingwerten des Patientenkollektivs. Auffallend war, dass bei den invasiven Karzinomen das Grading Stadium II in über der Hälfte der Fälle vorlag. Betrachtet man hingegen die Verteilung der Gradingstadien der in-situ-Karzinome war innerhalb der 217 Patientinnen das Grading II (23,5%) und Grading III (22%) fast gleich stark verteilt und insgesamt stärker in Richtung des schlecht differenzierten Karzinoms verschoben [1,4,76]. Diese Beobachtung ließ sich auch bei den Werten des Kerngradings der duktaalen in-situ-Komponente machen. Erklärbar ist dies durch das längere Bestehen des in-situ-Karzinom als Vorstufe des invasiven Karzinoms und der damit einhergehend größeren Wahrscheinlichkeit für molekulargenetische Veränderungen, welche den einzelnen Stufen der histologischen Malignitätsgraden zugeordnet werden können [75]. Ein höheres Kerngrading des in-situ-Karzinoms ist wiederum mit ascendierenden Wachstumsraten assoziiert [53]. Minimale Abweichungen sind auf die oben erwähnten Gründe zurückzuführen.

Sowohl der hohe prozentuale Anteil diagnostizierter PR-und/ER-Rezeptor-positiver Tumoren (72,4%;80%) wie auch der sich seltener zeigende Anteil an HER-2/neu-Rezeptor-positiven Tumoren (17,2%), stimmen mit den Daten der Literatur überein. Dort wird die Häufigkeit für einen positiven Hormonrezeptorstatus mit 70-80% [4,75] und für HER-2/neu-positive Tumoren mit 12-32% [61,75] angegeben. Die deutlich höhere Rate an Tumoren im oberen äußeren Quadranten (37,8%) der Brust, wie auch die restliche Verteilung der invasiven Karzinome, sind in etwa kongruent mit der in der Literatur verzeichneten prozentualen Dissemination [62,75].

Die Tendenz eines über 60% hohen Anteils an Lymphknoten negativer Tumoren ist auch bei den anderen Kollektiven zu finden und wohl dem hohen Anteil an

frühzeitig diagnostizierten Karzinomen zuzuschreiben [4,76]. Geringfügige Unterschiede betreffend der Werte des Lymphknotenstatus dürfen größtenteils den stark divergierenden Kollektivgrößen zugerechnet werden.

5.2 Häufigkeit und Verteilungsmuster des tumorassoziierten in-situ-Karzinom

Der in unserer Studie erfasste Prozentsatz an Karzinomen mit einer assoziierten in-situ-Komponente findet sich zwischen den Werten anderer Studien wieder [38,85,104].

Im Gegensatz dazu war der Anteil an Fällen, welche ein EIC aufwiesen deutlich höher als bei vorangegangenen Studien anderer Autoren [38,85,96,100,104]. Dies ist vor allem auf die Unterschiede der benutzten Definitionen für ein EIC zurückzuführen: Bei Freedman et al. und Hurd et al. wurde die Definition von Schnitt et al. genutzt [38,58,104]. Diese besagt, dass mind. 25% des invasiven Karzinoms eine duktale in-situ-Komponente beinhalten muss und zusätzlich über die Grenze des invasiven Tumorrandes hinausreicht. Bei Boyages et al., Dzierzanowski et al. und Mallek et al. wurde die Definition von Schnitt et al. für die Fälle erweitert, in denen ein dominant vorhandenes, duktales in-situ-Karzinom minimal invasive Herde aufwies [85,96,100]. Der herausstechend höhere Prozentsatz der Fälle mit EIC bei der retrospektiv angelegten Studie von Mallek et al., ist vor allem auf deren stark selektiertes Patientengut zurückzuführen. Dabei wurden von vornherein nur invasiv duktale Mammakarzinome eingeschlossen [100].

Der auffällig höhere Anteil an EIC Fällen in unserer Studie ist wohl primär auf die genutzte Definition zurückzuführen. Im Gegensatz zu der oben erwähnten Definition wurde ein tumorassoziiertes DCIS als EIC bestimmt, wenn dieses in mindestens einer Richtung über die invasive Komponente hinausreichte. Diese veränderte Definition basiert auf unserer Auffassung, dass nicht nur die Größe des tumorassoziierten in-situ-Karzinoms, sondern insbesondere dessen Ausbreitungsmuster sowie die Ausdehnung an sich von großer klinischer Relevanz ist.

Auch Ishida et al. haben eine Definition (ISC=intraductal spread of carcinoma) für die Ausbreitung der intraduktalen Komponente entworfen, die auf der Relevanz des Ausbreitungsmusters beruht. Mittels 3D-Rekonstruktionen wurde die

intraduktale Ausbreitung bestimmt und je nach Größe in unterschiedliche Grade eingeteilt. Der Stellenwert dieser Definition konnte in einem statistisch signifikanten Zusammenhang von steigendem ISC-Grad und positiven Resektionsrändern, sowie der Karzinomausbreitung gezeigt werden [59].

Ein tumorassoziertes DCIS, das zumindest in einer Richtung über die invasiven Tumorgrenzen hinausreicht, ist um einiges häufiger vorzufinden als ein DCIS, das über 25% der invasiven Karzinomgröße einnimmt. Dies könnte den deutlich höheren Anteil an EIC in unserem Kollektiv erklären.

Bei Betrachtung der Verteilungsmuster des tumorassozierten DCIS fiel auf, dass sich diese – in Übereinstimmung mit den Veröffentlichungen anderer Autoren [49, 77] – nicht wesentlich von der Verteilung des invasiven Karzinoms in der Brust unterscheiden: Mit Abstand am häufigsten ist es im oberen äußeren Quadranten zu finden.

Deutlich davon differierend war jedoch die Verteilung der extensiven intraduktalen Komponente in unserer Studie. In allen vier Quadranten der Brust war in über der Hälfte der Fälle ein EIC präsent, wobei das Vorkommen vor allem in den beiden äußeren Quadranten der Brust ausgeprägt war. Derzeit liegen keine Studien vor, in welchen die EIC-Verteilung erhoben wurde und die sich mit unseren Ergebnissen vergleichen ließen.

5.3 Wachstumsrichtung und Ausbreitungsdifferenzen

Ein Ziel unserer Studie war es, das Ausbreitungsmuster des tumorassozierten DCIS zu detektieren. Dabei fand sich mit absolut statistischer Relevanz ($p < 0,001$), dass das Wachstum in Richtung Brustwarze deutlich ausgeprägter war als entgegengesetzt bzw. in anderen Richtungen. In mehreren Studien wurde festgestellt, dass das pure, wie auch das tumorassozierte DCIS, ein dem Milchgangsystem der Brust folgendes Wachstum hat und es durch die anatomischen Gegebenheiten zu einer segmentalen Ausbreitung kommt [17,32,44, 50,53,59,72,73,78]. In einer retrospektiven Studie von Thomson et al. wurde in zeitlichen Abständen das Ausbreitungsmuster der DCIS-assozierten Mikrokalzifikationen in der Mammographie bestimmt und anhand dessen das Wachstum des puren DCIS beurteilt. Dabei bestätigte sich das Ausbreitungsmuster des DCIS entlang einer Achse hin und weg von der

Brustwarze. Im Unterschied zu unseren Ergebnissen war hier das Wachstum entlang dieser Achse in beide Richtungen gleich häufig. In Richtung Brustwarze war es jedoch zweimal so häufig vorhanden wie in andere Richtungen (d.h. 90° zur Brustwarze) ($p < 0,0001$) [53]. Unsere Ergebnisse stützend haben Sundararajan et al. in einer prospektiven Studie in 28,8% der Fälle ein extensives Wachstum der intraduktalen Komponente in Richtung Brustwarze festgestellt, ein extensives Wachstum in Richtung „peripher“, d.h. weg von der Brustwarze, kam hingegen nur in 5% der Fälle vor [79]. Mittels 3D-Rekonstruktionen haben sowohl Mai et al. [54] als auch Ohtake et al. [44] die Ausdehnungsgröße und das Wachstumsmuster der invasiven und in-situ-Karzinome dargestellt und bemessen. In beiden Studien hat sich eine signifikant häufigere Ausbreitung des tumorassoziierten DCIS in Richtung Mamille gezeigt. Durch das Wachstum in meist nur einem duktalem Milchgangsystem ergibt sich eine segmentale oder auch als pyramidenartig und fächerartig beschriebene Ausbreitung in Richtung Brustwarze [54]. Außerdem zeigte sich, dass die intraduktale Komponente sich kontinuierlich von den meist in der Peripherie der Tumormasse gelegenen invasiven Tumoren ausbreitet [44,54]. Dies ist deckungsgleich mit unseren Beobachtungen: Kombiniert man die Ergebnisse zur Ausbreitungsgröße mit denen zum Wachstumsmuster des EIC, so lässt sich schlussfolgern, dass die invasiven Karzinome vor allem in der Peripherie der Tumormasse gelegen sind.

5.4 Assoziierte klinisch-pathologische Merkmale

Ein weiteres Ziel unserer Arbeit war es, klinisch-pathologische Merkmale zu finden, die mit dem Vorliegen von tumorassoziierten DCIS und EIC sowie dessen Ausbreitung in Richtung Brustwarze in Zusammenhang stehen. Ein für das Auftreten des tumorassoziierten DCIS statistisch signifikanter Zusammenhang ergab sich bei einem postmenopausalen Status, wobei die tumorassoziierten DCIS-positiven, postmenopausalen Frauen signifikant jünger waren als die ohne DCIS. Auch hinsichtlich eines ER- und PR-positiven Status sowie eines HER2/neu-positiven Status ergab sich ein signifikanter Zusammenhang. Die in der Literatur zu findenden, assoziierten Risikofaktoren beziehen sich meist auf das Auftreten des reinen DCIS und nicht auf die tumorassoziierten Fälle. Dabei sind die Risikofaktoren fast deckungsgleich mit denen für ein invasives

Karzinom: Ein höheres Alter [18,47,80-83], gutartige Brustkrebserkrankung in der eigenen Krankenanamnese [82,83], familiäre Brustkrebsbelastung [80,81,83] und reproduktive Faktoren wie das Alter bei der ersten Schwangerschaft, das Alter bei Menarche und Menopause, die Anzahl an Schwangerschaften [80-83]. Diese Faktoren sind mit Ausnahme des Alters und des Menopausenstatus nicht in unserer Studie mit einbezogen worden. Abgesehen vom Alter sind sie von einer detaillierten Anamnese abhängig und können nicht wie die von uns genutzten Faktoren mittels objektiver Untersuchungen ermittelt werden. Die von uns genutzten Faktoren sind zudem bei der klinisch-pathologischen Analyse der invasiven Brustkrebserkrankung etabliert.

Hinsichtlich einer Assoziation mit dem Diagnosealter ergaben sich in der Literatur widersprüchliche Ergebnisse: Weiss et al. haben in einer Fall-Kontroll-Studie herausgefunden, dass bei den unter 45 Jährigen, denen ein Karzinom diagnostiziert wurde, die Frauen mit purem DCIS älter waren als die mit einem invasiven Karzinom [83]. In der Fall-Kontroll-Studie von Claus et al. war das Auftreten von purem DCIS signifikant mit einem postmenopausalen Status assoziiert [81]. Gegensätzlich zu unserem Ergebnis und den erwähnten Studien fanden Evans et al. eine höhere Rate an puren DCIS-Läsionen bei den unter 50 Jährigen im Screening [84]. Dzierzanowski et al. haben anhand von Stanzbiopsien das Diagnosealter bei tumorassoziertem DCIS und rein invasiven Karzinomen verglichen. Eine Frau mit tumorassoziertem DCIS war im Schnitt 9 Jahre jünger als eine Patientin mit rein invasivem Karzinom ($p=0,001$) [85]. In einer Arbeit von Hanke und Co-Autoren haben sich Übereinstimmungen mit unseren Ergebnissen hinsichtlich assoziierter, klinisch-pathologischer Merkmale gefunden: Das Auftreten von purem DCIS war unter den postmenopausalen Frauen (71%) deutlich höher als unter den prämenopausalen Frauen und ging mit einem deutlich höheren Anteil an positivem Hormonrezeptor-Status einher. Nicht in Übereinstimmung mit unserer Studie war jedoch, dass die DCIS-positiven Tumoren auch einen höheren Anteil an negativer HER-2/neu-Rezeptoren (60%) aufwiesen [86]. Außerdem handelt es sich hierbei nicht um eine tumorassozierte, sondern um die pure Form des DCIS.

Leonard et al. haben in einem Überblick über mehrere Studien hohe Raten an Hormonrezeptor-positiven (57-64%) in-situ-Karzinome diagnostiziert. Ebenso Silverman et al. (>70%), die darüber hinaus eine hohe Rate an HER2/neu-

positiven Rezeptoren (50%) bei intraduktalen Karzinomen detektieren konnten. Lee et al. fanden heraus, dass ein hoher prozentualer Anteil an DCIS mit HER2/neu-Kopien positiv korreliert ($p=0,027$) und haben daraus geschlussfolgert, dass der HER2/neu-Status ein wichtiger Faktor für die Ausbreitung des DCIS darstellt [87]. Ein direkter Vergleich unserer Ergebnisse mit denen von Silverman et al. und Leonard et al. kann nicht gezogen werden, da dort kein statistischer Zusammenhang sondern das prozentuale Aufkommen von Rezeptoren bei intraduktalen Karzinomen untersucht wurde. Es zeigen sich aber ähnliche Tendenzen [18,47].

Klinisch-pathologischen Daten die mit dem Auftreten einer extensiven Form des DCIS einhergehen, waren in unserer Studie: Eine Tumorgöße unter 16 mm, ein negativer Lymphknotenstatus, sowie ein DCIS Grading III. Wurde das Wachstum der intraduktalen Komponente in Richtung Brustwarze in die Korrelationsanalyse mit einbezogen, so ergab sich eine Tumorgöße unter 2 cm, ein Alter von über 40 Jahren, ein Grading III für die invasiven wie auch intraduktalen Karzinome. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit der genannten Ausbreitungsrichtung wurde mit ER- und PR-Rezeptor-positiven sowie HER2/neu-Rezeptor-negativen Tumoren gefunden.

In Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen fand sich bei der retrospektiven Studie von Yu et al. eine signifikante Assoziation von Tumoren mit einem Grading III und dem Auftreten eines EIC. Das tumorassoziierte DCIS wies im Vergleich zu der reinen DCIS-Form einen höheren Anteil positiver Lymphknoten auf. Innerhalb der tumorassoziierten DCIS-Fälle war jedoch der Anteil an negativen Lymphknoten (>90%) häufiger vorzufinden [88]. Lee et al. haben eine inverse Korrelation zwischen Tumorgöße und Anteil an tumorassoziierten DCIS feststellen können, d.h. je kleiner der Bezugstumor war, desto größer war die Ausbreitung der assoziierten DCIS-Komponente. Diese Ergebnisse stimmen mit unserer Beobachtung überein, dass es eine Korrelation zwischen kleiner Tumorgöße und dem Aufkommen wie auch der Ausbreitungstendenz des EIC gibt [87]. Konträr dazu war das Ergebnis von Yu et al.: Hier war ein EIC-Aufkommen mit großen Tumoren (>1,5 cm) assoziiert [88]. Außerdem zeigte sich in ihrer Studie ein statistisch höherer Anteil an HER2/neu-positiven Tumoren und einen niedrigeren Anteil an Hormonrezeptor-positiven Tumoren unter den Frauen mit einem EIC, im Vergleich zu den Patientinnen mit purem DCIS [88]. Diese

Ergebnisse sind diskrepant zu den von uns erhobenen Daten. Auch Lee et al. und Morrow haben in ihren Studien Ergebnisse herausgefunden, die widersprüchlich zu unseren Resultaten sind. So hat bei ihnen eine HER2/neu-Überexpression einen statistisch signifikanten Zusammenhang mit der Ausbreitung der intraduktalen Karzinome [87,89]. In der Arbeit von Ohtake et al. ergab sich deckungsgleich zu den erwähnten Studien kein Zusammenhang zwischen Hormonrezeptor- Status oder Größe der Tumoren und der extensiven Ausbreitung des tumorassoziierten DCIS in Richtung Brustwarze [44]. Holand et al. fanden ebenfalls keinen statistischen Zusammenhang zwischen der Tumorgöße und der Extension der in-situ-Komponente [90].

Eine Ausbreitung des EIC war in unserer Studie mit einem höheren Alter assoziiert. In anderen Arbeiten jedoch war ein höheres Aufkommen von EIC mit prämenopausalen Frauen bzw. jüngeren Frauen verknüpft [71,91,92]. Bei Ohtake et al. war das Wachstum in Richtung Brustwarze der in-situ-Komponente vor allem bei jüngeren Frauen (30-40 Jährige) vorzufinden [44].

Die Abweichungen zwischen unseren Ergebnissen und denen anderer Studien dürften zu einem gewissen Anteil auf die unterschiedlichen Definitionen für EIC (s.o.) zurückzuführen sein.

5.5 Methodendiskussion

Gemeinhin ist einzuräumen, dass es sich hierbei, mit Ausnahme der prospektiv ermittelten Distanz zwischen Resektionsrand und Tumorgrenze, um eine retrospektive Studie handelt. Dies bringt Einschränkungen mit sich:

Es bestand eine teilweise unzureichende Vollständigkeit in der Datenbank, wodurch gewisse Werte nicht in Gänze in die Berechnungen mit einfließen konnten. Bei den einzelnen Korrelationsanalysen, wie z.B. der Untersuchung der DCIS-Ränder, mussten zum Teil viele Patientinnen ausgeschlossen werden, so dass sich relativ kleine Gruppen ergaben. Beide Tatsachen führen zu einer verringerten Aussagekraft unserer Ergebnisse.

Außerdem können die ermittelten Ergebnisse nicht als bewiesen angesehen werden, sondern dürfen nur als eine Stärkung der erstellten Hypothesen eingeordnet werden, wie z.B. der segmentalen Ausbreitung des EIC.

Die oben erwähnten Einschränkungen würden bei einer prospektiv ausgelegten

Studie nicht auftreten, da das Datenmaterial standardisiert auf die Anforderungen der Studie zugeschnitten werden kann. Jedoch könnten sich neben ethischen, auch zeitliche Probleme ergeben. Da ein invasives Karzinom mit assoziiertem DCIS in der Gesamtpopulation relativ selten auftritt, bedürfte es bei einer unizentrischen Erhebung eines langen Zeitraumes, um genügend Datenmaterial zu erfassen.

5.6 Schlussfolgernde Diskussion und Ausblick

Die Brusterhaltende Operation mit einer anschließenden Bestrahlung hat sich hinsichtlich des Gesamtüberlebens als genauso effektiv wie die Mastektomie für die Behandlung des invasiven wie auch des duktales in-situ-Karzinom herausgestellt und ist als Standardverfahren etabliert [23,47,93]. Die Hauptziele und die damit verbundenen chirurgischen Herausforderungen der Brusterhaltenden Therapie sind zum einen die akkurate Entfernung der Tumorlast, um das Risiko für Rezidive zu minimieren und zum anderen das Erzielen eines guten kosmetischen Resultats [70,94]. Letzteres wird primär durch eine möglichst geringfügige Entnahme von Brustgewebe gewährleistet, wohingegen es für die onkologische Sicherheit freie Resektionsränder bedarf. Denn nur ein R0-Status gewährleistet eine solch mikroskopisch geringe Masse an verbleibendem Tumorgewebe in der Brust, welche mit einer anschließenden Bestrahlung befriedigend behandelt werden kann [70,94]. Verbleiben hingegen positive Schnittränder, führt dies zu einem Anstieg der Rezidivrate um 28%, wobei irrelevant ist, ob die Ränder von invasivem Tumorgewebe oder einer in-situ-Komponente betroffen sind [38]. Das Risiko, dass freie Schnittränder nicht erlangt werden, wird durch verschiedene Faktoren erhöht. Dazu zählt: Eine enorme Tumorgroße, junges Patientinnenalter, positiver Lymphknotenstatus, Lymphgefäßinvasion und ein duktales Carcinoma in-situ [39,41,95]. Dabei gilt insbesondere die extensive Form des duktales in-situ-Karzinoms (EIC) als unabhängiger Risikofaktor für eine R1-Resektion [38,41,72,94,96,97]. EIC führt sowohl direkt wie auch indirekt zu einem erhöhten Risiko für Rezidive: So ist EIC für ein vermehrtes Aufkommen von positiven Schnitträndern verantwortlich, welche wiederum einen Anstieg der Rezidivraten bedingen [94]. EIC führt aber auch direkt zu einem erhöhten Aufkommen von Rezidiven [58,85,98]. In der Literatur wird im Allgemeinen durch das Vorliegen eines EIC ein Anstieg des

Risikos für ein nachfolgendes invasives Karzinom von ca. 4% auf 39% verzeichnet [58,96]. Die meisten dieser Rezidive (88% bei EIC+-Karzinomen) entstehen in der Umgebung des ursprünglichen Tumors und ähneln diesem hinsichtlich pathologischer Merkmale [46,71,85,95].

Neben dem erhöhten Risiko für lokale Rezidive fordert die steigende Inzidenz der letzten Jahre sowie die pathologische Einordnung des duktales Carcinoma in-situ als eine potentielle Vorläuferläsion für ein invasives Karzinom eine adäquate Diagnostik und vor allem Behandlung [47].

Ein großes Problem stellt jedoch seither die Tatsache dar, dass die bisher gängigen diagnostischen Mittel, das DCIS präoperativ in seiner Ausbreitung zu erfassen, weder in Spezifität noch hinsichtlich der Sensitivität hundertprozentig sicher sind. So beträgt die Sensitivität der Mammographie zur Detektion eines DCIS zwischen 55-86%, abhängig von dem jeweiligen Subtyp [32,49,90]. Die Ausdehnung des DCIS wird in 30% der Fälle unterschätzt, insbesondere wenn es sich um große in-situ-Läsionen handelt, wie es das EIC darstellt [9,32,44,49,55,95]. In zwei Studien wurde die Assoziation von Mikrokalzifikationen und dem Vorliegen eines EIC untersucht. Mikrokalzifikationen haben einen prognostischen Vorhersagewert für das Vorliegen eines EIC (63%-65%), insbesondere wenn diese über 30 mm groß sind (90%) [100,101]. Das Fehlen der Mikrokalzifikationen hat einen höheren Aussagewert und macht die Wahrscheinlichkeit für ein EIC sehr gering.

Insgesamt darf die Mammographie nicht als absolutes Ausschlusskriterium für ein Vorliegen oder Fehlen von EIC gewertet werden.

DCIS und dessen extensive Form (EIC) sind in den meisten Fällen nicht palpable Läsionen, wodurch ein intraoperatives Aufsuchen erschwert und die Rate an R1-Läsionen zusätzlich erhöht wird [39, 49]. Und auch wenn sich die intraoperative Ultraschalldiagnostik für andere nicht palpable Läsionen als effizient herausgestellt hat [69], ist die Sensitivität und Spezifität bei einem tumorassoziierten DCIS signifikant gemindert [42]. Dies erklärt sich durch die mangelnde Visualisierbarkeit der intraduktalen Komponente in der Sonographie [69], wodurch es zu Über- bzw. Unterschätzung der Größe kommt [79].

Die oben erwähnten Tatsachen bedingen die Gefahr, dass ein DCIS weder prä- noch intraoperativ genau erfasst wird. Und auch wenn Studien vorliegen, die einen statistischen Zusammenhang zwischen dem Ausbreitungsmuster des tumorassoziierten DCIS im Biopsat und dem Vorliegen eines EIC herausgefunden

haben [85], so bedarf es bisher für die Diagnose eines EIC die histologische Aufarbeitung des Resektates, wodurch die prognostische Funktion und die Prävention von Nachresektionen limitiert wird [36].

Aus diesem Grund richtet sich die aktuelle Fragestellung zum einen nach klinisch-pathologischen Faktoren, die mit dem EIC assoziiert sind und die zur Detektion beitragen können [44,95]. Zum anderen sollten die Ergebnisse mit einem fundierten Verständnis für das Wachstumsmuster des tumorassoziierten DCIS kombiniert werden, so dass durch eine exakte und diesen Erkenntnissen angepasste Resektion die R1-Rate minimiert werden kann. Denn eine R1-Resektion birgt bekanntlich selbst nicht nur ein Risiko für Rezidive, die damit einhergehenden Nachresektionen führen meist auch zu einem schlechteren kosmetischen Ergebnis sowie zu einer gewaltigen psychischen Belastung der Patientin [632,43,70,72,95].

Hinsichtlich des Ausbreitungsmusters zeigte sich in unserer Arbeit, wie auch schon zuvor in anderen Studien [43,53], ein signifikant häufigeres Wachstum des tumorassoziierten DCIS in Richtung Brustwarze. Das intraduktale Karzinom disseminiert innerhalb der Milchgänge, so dass es durch die anatomischen Gegebenheiten zu einer segmentalen Ausbreitung innerhalb der Brust kommt [43,53,54,59,72,73].

Bezieht man in die Betrachtung neben dem Wachstumsmuster auch die Ausbreitungsdistanz der in-situ-Komponente über die invasiven Karzinomgrenzen mit ein, so zeigt sich in unserer wie auch in anderen Veröffentlichungen, dass der invasive Anteil in den peripheren Arealen der Brust lokalisiert ist und die in-situ-Karzinome sich von dort kontinuierlich ausbreiten (Abb. 17) [43,54]. Dies erklärt auch, warum es zu Residualtumoren kommt, wenn der Bereich zwischen invasivem Tumor und dem MAK bei der operativen Entfernung nicht mit entfernt wird [32,42,58,70,95]. So konnte zusätzlich bei Eggemann et al. gezeigt werden, dass es zu einem signifikant geringeren Anteil an positiven Schnittträgern in Richtung Brustwarze kommt, wenn segmental reseziert wird [70]. Fernerhin haben Thomson et al. gefordert, dass insbesondere die Schnittträger peripher und in Richtung der Brustwarze nach Residuen untersucht werden sollten [53].

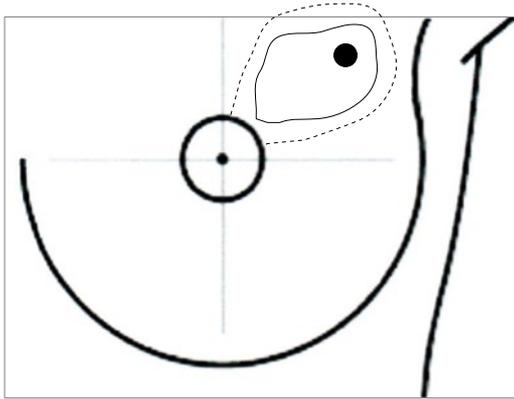


Abb. 18: Segmentales Resektionsschema

Mehrere Studien haben den Vorteil einer segmentalen Resektion belegt, in der das vom Tumor betroffene Segment reseziert (Abb. 18) wird, um anschließend die entstandenen Brustlaschen miteinander zu verbinden [70]. Johnson et al. konnten zeigen, dass die meisten Rezidive wieder im gleichen Segment auftreten und durch eine primär segmentale Exzision, die systematisch sowohl den Tumor als auch das potentiell erkrankte Kanalsystem entfernt, vermieden wird und es zu einer Reduktion von sekundär benötigten Mastektomien kommt [95]. Tio et al. haben die Rate an Nachresektionen und Mastektomien, die auf einer Lumpektomie und einer segmentalen Resektion bei invasiven Karzinomen erfolgte, verglichen. Hintergrund der Untersuchung war der von ihnen beobachtete hohe Anteil an tumorassoziiertem DCIS (75%). Eine Nachresektion musste in 47,2% bei einer Lumpektomie und nur in 12,1% nach einer Segmentresektion erfolgen. Die Rate an sekundären Mastektomien fiel von 21,9% auf 9,8% [102]. Fernerhin haben zwei Studien gezeigt, dass trotz einer höheren Gewebeentnahme bei einer Segmentresektion im Gegensatz zu einer Lumpektomie, die Frauen hinsichtlich des kosmetischen Ergebnisses in gleichem Maße zufrieden waren [70,103]. Die segmentale Resektion, insbesondere bei größeren Läsionen, wie es das EIC darstellt, kann jedoch onkologische Sicherheit im Sinne von negativen Rändern bieten [70]. Auch Holland et al., die einräumen, dass für ein DCIS zur Erlangung der onkologischen Sicherheit eine limitierte Exzision (Lumpektomie, Tumorektomie) ausreichen mag, empfehlen für ein EIC eine erweiterte bzw. großzügige Resektion (im Sinne einer Segmentresektion) [32].

In unserer Studie wurde mit 58,3% ein vergleichsweise hoher Anteil an EIC

gefunden. Der Unterschied dieses Ergebnisses mag vor allem auf die differierenden Definitionen für das EIC zurückzuführen sein. In unserer Definition wird weniger die Größe, als vielmehr die Extension der in-situ-Komponente über die invasiven Grenzen hinaus, in dem ihm inhärenten Wachstumsmuster als entscheidend für ein EIC erachtet. Dies ist ein sehr verbreitetes Phänomen. Im Gegensatz dazu kommt ein >25%iger Anteil eines tumorassoziierten DCIS an einem invasiven Tumor weit aus seltener vor. Dies mag die unterschiedlichen Prozentzahlen erklären.

Von welcher klinischer Relevanz unsere Definition ist, zeigt sich in den oben beschriebenen Erfolgen, wenn die operative Therapie dem Wachstumsmuster angepasst wurde.

Die Notwendigkeit für assoziierte Faktoren, die eine präoperative Diagnostik des EIC ermöglichen, ergibt sich zum einen aus dem hohen Vorkommen an EIC, wie auch aus den Folgen eines übersehenen, tumorassoziierten DCIS (hohe Raten an Nachresektionen/ Mastektomien, Rezidive, kosmetisch mangelhaftes Ergebnis, hohe psychische Belastung).

Es konnte statistisch belegt werden, dass ein Wachstum des tumorassoziierten DCIS in Richtung Brustwarze mit einem Alter von über 40 Jahren, einer Tumorgöße unter 2 cm, einem histologisch schlecht differenzierten in-situ-oder invasivem Karzinom, positiven Hormonrezeptoren sowie einem negativen HER2/neu-Status einhergehen. Übereinstimmungen fanden sich in anderen Studien im Bezug auf das histologische Grading und die kleine Tumorgöße (s.o.). Aufgrund des signifikant häufigeren Wachstums des tumorassoziierten DCIS in Richtung Brustwarze und weit aus geringerem in Richtung Peripherie, haben wir geschlussfolgert, dass Frauen, bei denen ein EIC vermutet wird oder sicher vorliegt und die einen unter 2 cm großen, invasiven Tumor haben, über 40 Jahre alt sind, histologisch schlecht differenzierte Karzinome sowie einen positiven Hormonrezeptorstatus haben und HER2/neu-negativ sind, von einer segmentalen Resektion profitieren dürften. Dabei sollten die Resektion bis zum MAK gezogen werden, um positive Ränder zu vermeiden. Außerdem sollte bei der präoperativen Planung bedacht werden, dass die meisten EIC-Fälle in den äußeren und unteren Quadranten der Brust vorkamen.

Insgesamt bestätigen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit die internationalen Studien hinsichtlich der Erkenntnis, dass ein intraduktales in-situ-Karzinom eine

segmentale Ausbreitung mit primärer Extension in Richtung Brustwarze hat. Zusätzlich konnten Faktoren gefunden werden, die eine Entscheidungsfindung für oder wider eine segmentale Resektion erleichtern können, wenn ein EIC vermutet wird. Dabei sollte bei Anwendung und Übertragung dieser Faktoren beachtet werden, dass in unserer Studie eine andere Definition für das EIC genutzt wurde als die in der Literatur bisher gängige Definition von Schnitt et al. [58], wodurch sich wohl auch die widersprüchlichen Ergebnisse hinsichtlich der assoziierten Merkmale „Alter“ und „Hormon- und HER2/neu-Rezeptor“ zu den in der Literatur gefundenen erklären lassen.

Aufgrund des retrospektiven Designs dieser Studie, dürfen die mit einem EIC assoziierten Faktoren, welche wir detektieren konnten, nicht als allgemein hin evident angesehen werden. Dafür bedarf es weiterführender Studien, die klären, inwiefern diese Faktoren zu einer höheren Rate an R0-Resektionen führen, wenn sie bei Verdacht auf ein EIC maßgeblich die Entscheidungsfindung für eine Segmentresektion beeinträchtigen.

6. Zusammenfassung

Das Mammakarzinom ist in Deutschland die häufigste, bösartige Tumorentität der Frau. Bei den nicht metastasierten Brustkrebsstadien stellt die Brusterhaltende Therapie (BET) das Standardverfahren der operativen Behandlungsoptionen dar. Das duktales in-situ-Karzinom (DCIS) stellt eine nicht obligate Vorläuferläsion des invasiven Karzinoms dar und prädestiniert für positive Schnittränder bei einer BET, insbesondere in seiner extensiven Form (EIC).

Ziel dieser Arbeit war zum einen, das Wachstumsmuster und die Ausbreitungsdistanz der intraduktalen in-situ-Karzinome zu bestimmen. Des Weiteren wurden klinisch relevante Faktoren untersucht, die mit einem tumorassoziierten DCIS und seiner extensiven Variante in Verbindung stehen. In der vorliegenden retrospektiven Arbeit wurden 410 Patientinnen mit primär invasivem Brustkrebs, die am Universitätsklinikum Magdeburg im Zeitraum vom Januar 2011 bis zum Mai 2014 behandelt wurden, eingeschlossen. Die Distanz zwischen den chirurgischen Rändern und den invasiven und intraduktalen Tumorgrenzen wurde prospektiv ermittelt. 395 der Frauen konnten in die Korrelationsanalysen einbezogen werden.

Ein tumorassoziiertes DCIS wurde gemäß den meisten anderen Studien in 47,3% der Fälle gefunden. Wie auch die invasiven Karzinome war das tumorassoziierte DCIS am häufigsten im oberen-äußeren Quadranten der Brust zu finden.

Das tumorassoziierte DCIS trat in Verbindung mit einem jüngeren Diagnosealter innerhalb der Gruppe der postmenopausalen Frauen, einem positiven Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus sowie einem positiven HER2/neu-Rezeptorstatus auf.

Die Häufigkeit des EIC lag bei 58,3% und wies ein segmentales Wachstum über die Grenzen des invasiven Tumors hinaus auf. Es wurde festgestellt, dass das segmentale Wachstum am stärksten in Richtung Brustwarze ausgeprägt ist, wobei der invasive Anteil der Tumormasse vor allem in der Peripherie der Brustwarze zu finden ist. Ein EIC kam am häufigsten in den äußeren und unteren Quadranten der Brust vor.

Ein in Richtung Brustwarze assoziiertes Wachstum des DCIS ist mit einem Alter von über 40 Jahren, einer Tumorgöße unter 2 cm, einer geringen histologischen Differenzierung der in-situ-wie auch invasiven Karzinome, einem positiven ER-

und PR-Rezeptorstatus sowie negativen HER2/neu-Rezeptorstatus assoziiert. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass bei der Planung einer BEO, der Operateur die oben genannten, mit einem EIC assoziierten Faktoren, in die Entscheidungsfindung mit einbeziehen sollte. Ist die Präsenz eines EIC bestätigt oder wird sie angenommen, sollte anstelle einer Lumpektomie eine Segmentresektion erfolgen, zumindest dann, wenn die erwähnten Faktoren vorliegen. Um die Rate an positiven Rändern zu minimieren, sollte dabei bis zum MAK reseziert werden.

Abschließend ist einschränkend zu erwähnen, dass es sich hierbei um eine retrospektive Studie handelt. Ob es zu einer verminderten R1-Rate kommt, wenn bei vermutetem EIC und einem Vorliegen der assoziierten Faktoren eine Segmentresektion durchgeführt wird, muss erst durch weitere prospektive Studien belegt werden.

7. Literaturverzeichnis

1. Robert Koch Institut, GEKID e.V. (Hrsg.): *Krebs in Deutschland 2009/2010*, URL http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KID2013.pdf%3F__blob%3DpublicationFile -Aktualisierungsdatum: 13.12.2013-Abrufdatum: 19.02.2015
2. Mathers C., Boerma T., Ma Fat D.: *The Global Burden of disease 2004 Update*, URL http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_full.pdf?ua=1 -Aktualisierungsdatum: Oktober 2008-Abrufdatum: 19.02.2015
3. Ferlay J., Shin H., Bray F. et al. (2010): *Estimates of worldwide burden of cancer in 2008*, International Journal of Cancer. 127 (12): 2893-2917
4. Schrodi S., Engel J., Schubert-Fritschle G.: *Epidemiologie*. In: Tumorzentrum München (Hrsg.): *Manual Mammakarzinome. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*. 14. Auflage. München : Zuckschwerdt, 2013. S.1-11
5. Rückert M. N.-S.: *Korrelation der Größenangaben bildgebender Verfahren beim primären Mammakarzinom mit der tatsächlichen histologischen Befundgröße*, Medizinische Fakultät der Eberhard Karls Universität zu Tübingen, 2011. S.8-11
6. Colditz G., Bohlke K., Berkey C. (2014): *Breast cancer risk accumulation starts early: Prevention must also*, Breast Cancer Research and Treatment. 145: 567-579
7. Anderson K. N., Schwab R.B., Martinez M.E. (2014), *Reproductive Risk Factors and Breast Cancer Subtypes: A Review of the Literature*, Breast Cancer Research Treatment. 144 (1):1-10
8. Ritte R., Lukanova A., Berrino F. et al. (2012): *Adiposity, hormone replacement therapy use and breast cancer risk by age and hormone receptor status: a large prospective cohort study*, Breast Cancer Research. 14(3): R76
9. Mayr D., Högel B.: *Pathologie der Mammakarzinome und der intraepithelialen Proliferation der Mamma*. In: Tumorzentrum München (Hrsg.): *Manual Mammakarzinome. Empfehlungen zur Diagnostik,*

- Therapie und Nachsorge*. 14. Auflage. München : Zuckschwerdt, 2013. S. 57-85
10. Ditsch N., Rjosk-Dendorfer D., Maurer S., Rühl I., Meindl A.: *Das hereditäre Mammakarzinom*. In: Tumorzentrum München (Hrsg.): *Manual Mammakarzinome. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*. 14. Auflage. München : Zuckschwerdt, 2013. S.102-123
 11. Berger D.P., Engelhardt R., Mertelsmann R. (Hrsg): *Das Rote Buch, Hämatologische und internistische Onkologie*. 5. Auflage. Ulm: Ecomed, 2014. S. 861-877
 12. Parkin D., Pisani P., Ferlay J. et al. (2011): *Global cancer statistics*. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 61 (2): 69-90
 13. Kohler B., Ward E., McCarthy B. et al. (2011): *Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2007, featuring tumors of the brain and other nervous system*, Journal of the National Cancer Institute. 103 (9): 714-736
 14. Schmutzler R., Beckmann M., Kiechle M. et al.(2002): *Familiäres Mamma-und Ovarialkarzinom*, Deutsches Ärzteblatt. 20 (99): 1372-1378
 15. Siegel R., Naishadham D., Jemal A. (2012): *Cancer Statistics*, CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2012. 62(1):10-29
 16. Dumitrescu R., Cotarla I. (2005): *Understanding breast cancer risk- where do we stand in 2005?*, Journal of cellular and molecular medicine. 9 (1): 208-221
 17. Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V. (Hrsg.): *Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms (Langversion 3.0)*. München: Zuckschwerdt, 2012
 18. Silverman B., Siegelmann-Danieli N., Braunstein R. et al. (2011): *Trends in breast cancer incidence associated with reductions in the use of hormone replacement therapy*, Cancer Epidemiologie. 35(1):11-16
 19. Blohmer J.-U., Gerber B.: *Operatives Vorgehen unter onkologischen Aspekten*. In: AGO Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie E.V. (Hrsg.): *Aktuelle Empfehlungen zur Prävention, Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome*. München: Zuckschwerdt, 2013. S.89-102

20. Dian D., Anthuber C., Ataseven B., Bauerfeind I. et al.: *Operative Therapie des primären Mammakarzinoms und Rekonstruktionsverfahren*. In: Tumorzentrum München (Hrsg.): *Manual Mammakarzinome. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*. 14. Auflage. München : Zuckschwerdt, 2013. S.124-134
21. Rutgers E.J.Th. für European Society of Breast Cancer Specialist (EUSOMA) Consensus Group (Hrsg.)(2001): *Quality control in the locoregional treatment of breast cancer*, European Journal of Cancer. 37(4): 447-453
22. Scheithauer H., Ataseven B., Höß C. et al.: *Radioonkologische Behandlung*. In: Tumorzentrum München (Hrsg.): *Manual Mammakarzinome. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*. 14. Auflage. München : Zuckschwerdt, 2013. S.135-147
23. Veronesi U., Cascinelli N., Mariani L. et al. (2002): *Twenty-years follow-up a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer*, The New England journal of medicine. 347(16):1227-1232
24. Clarke M., Collins R., Darby S. et al. für Early Breast Cancer Trialists` Collaborative Group (EBCTCG) (Hrsg.) (2005): *Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials*, The Lancet. 365(9472): 1687-1717
25. Darby S., McGale P., Correa C. et al. für Early Breast Cancer Trialists` Collaborative Group (EBCTCG) (Hrsg.) (2011): *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*, The Lancet. 378(9804):1707-1716
26. Souchon R., Friedrichs K.: *Adjuvante Strahlentherapie*. In: AGO Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie E.V. (Hrsg.): *Aktuelle Empfehlungen zur Prävention, Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome*. München: Zuckschwerdt, 2013. S.166-194
27. Pötter R., Gnant M., Kwasny W. et al. (2007): *Lumpectomy plus*

- Tamoxifen or Anastrozol with or without whole breast irradiation in women with favourable early breast cancer*, International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. 68(2):334-340
28. Peto R., Davies C., Godwin J., Gray R. et al. für Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) (Hrsg.) (2012): *Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials*, The Lancet. 379: 432-444
 29. Houssami N., Macaskill P., Marinovich M. L. et al. (2010): *Meta-analysis of the impact of surgical margins on local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy*, European Journal of Cancer. 46 (18):3219-3232
 30. Harbeck N., Aivazova-Fuchs V. et al.: *Adjuvante Systemtherapie*. In: Tumorzentrum München (Hrsg.): *Manual Mammakarzinome. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*. 14. Auflage. München: Zuckschwerdt, 2013. S.158-172
 31. Krekel N., Haloua M., Lopes Cardozo A. et al.(2013): *Intraoperative ultrasound guidance for palpable breast cancer excision(COBALT trial): a multicentre, randomised controlled trial*, The Lancet Oncology. 14(1): 48-54
 32. Holland R., Connolly J.L., Gelman R. et al.(1990): *The Presence of an Extensive Intraductal Component Following a Limited Excision Correlates With Prominent Residual Disease in the Remainder of the Breast*, Journal of Clinical Oncology. 8(1): 113-118
 33. Wittekind C. et al. (2006): *Residualtumorklassifikation in der Onkologie, Anwendungen und Probleme*, Onkologie. 12(8): 803-814
 34. Wittekind C. (2007): *Probleme der Residualklassifikation-speziell R1*, Der Chirurg. 78 (9): 785-791
 35. Luini A., Rososchansky J., Gatti G. (2009): *The surgical margin status after breast-conserving surgery: discussion of an open issue*, Breast Cancer Research and Treatment. 113 (2): 397-402
 36. Dunne C., Burke J., Morrow M. (2009): *Effect of Margin Status on Local Recurrence After Breast Conservation and Radiation Therapy for Ductal Carcinoma In Situ*, Journal of Clinical Oncology. 27 (10): 1615-1620

37. Lupe K., Truong P., Alexander C. et al. (2011): *Subsets of women with close or positive margins after breast conserving surgery with high local recurrence risk despite breast plus boost radiotherapy*, International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. 81(4): 21-25
38. Freedman G., Fowble B., Hanlon A. et al. (1999): *Patients with early stage invasive cancer with close or positive margins treated with conservative surgery and radiation have an increased risk of breast recurrence that is delayed by adjuvant systemic therapy*, International Journal of Radiation Biology Physics. 44(5): 1005-1015
39. Aziz D., Rawlinson E., Narod S. et al. (2006): *The Role of Reexcision for Positive Margins in Optimizing Local Disease Control After Breast-Conserving Surgery for Cancer*, Breast Journal. 12(11): 331-337
40. Meric F., Mirza N., Vlastos G. et al. (2003): *Positive surgical margins and ipsilateral breast tumor recurrence predict disease-specific survival after breast-conserving therapy*, Cancer. 97(4): 926-933
41. Singletary S. (2002): *Surgical margins in patients with early-stage breast cancer treated with breast conservation therapy*, The American Journal of Medicine. 114(5): 383-393
42. Eggemann H., Ignatov T., Beni A. et al. (2014): *Ultrasonography-Guided Breast-Conserving Surgery Is Superior to Palpation-Guided Surgery for Palpable Breast Cancer*, Clinical Breast Cancer. 14(1): 40-45
43. Mullenix P., Cuadrado D.G., Steele S. et al. (2004): *Secondary operations are frequently required to complete the surgical phase of therapy in the era of breast conservation and sentinel lymph node biopsy*, American Journal of Surgery. 187(5): 643-646
44. Ohtake H., Abe T., Kimijima I. et al. (1995): *Intraductal Extension of Primary Invasive Breast Carcinoma Treated by Breast-Conservative Surgery*, Cancer. 76(1): 32-45
45. Williams K.E., Barnes N.L.P., Cramer A. (2015): *Molecular Phenotypes of DCIS predict overall and invasive recurrence*, Annals of Oncology. 26(2)
46. Silverstein M. (1997): *Ductal carcinoma in situ of the breast*, The British journal of surgery. 84(2):145-146
47. Leonard G., Swain S. (2004): *Ductal Carcinoma In Situ, Complexities and*

- Challenges*, Journal of the National Cancer Institute. 96(12): 906-920
48. Fietkau R. (2004): *Ductal Carcinoma in Situ of the Breast, Increasing Importance of Radiotherapy as a Part of the Therapy Approach*, *Strahlentherapie und Onkologie*.180(11): 682-689
 49. Lee R., Vallow L., McLaughlin S. et al. (2012): *Ductal Carcinoma In Situ of the Breast*, *International Journal of Surgical Oncology*. 2012
 50. Edler von Koch F., Gabka C., Keim S. et al.: *Klinik der In-situ-Karzinome*. In: Tumorzentrum München (Hrsg.): *Manual Mammakarzinome. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*. 14. Auflage. München: Zuckschwerdt, 2013. S.86-92
 51. Lux M.P., Souchon R.: *Management des duktales Carcinoma in situ der Brust (DCIS)*, In: AGO Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie E.V. (Hrsg.): *Aktuelle Empfehlungen zur Prävention, Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome*. München: Zuckschwerdt, 2013. S.72-88
 52. Wapnir I., Dignam J., Fisher B. et al. (2011): *Long-Term Outcomes of Invasive Ipsilateral Breast Tumor Recurrences After Lumpectomy in NSABP B-17 and B-24 Randomized Clinical Trials for DCIS*, *Journal of National Cancer Institute*.103(6): 478-488
 53. Thomson J., Evans A.J., Pinder S.E. et al. (2001): *Growth pattern of ductal carcinoma in situ (DCIS): a retrospective analysis based on mammographic findings*, *British Journal of cancer*. 85(2): 225-227
 54. Mai K., Yazdi H., Burns B. et al. (2000): *Pattern of Distribution of Intraductal and Infiltrating Ductal Carcinoma: A Three-Dimensional Study Using Serial Coronal Giant Sections of the Breast*, *Human Pathology*. 31(4): 464-474
 55. Morrow M., Strom E., Basset L. (2005): *Standard for the Management of Ductal Carcinoma In Situ of the Breast (DCIS)*, *CA: A cancer journal for clinicians*. 52(5): 256-276
 56. Lovircs P., Cornacci S., Farrokyar F. et al.(2009): *The relationship between surgical factors and margin status after breast-conservation surgery for early stage breast cancer*, *American Journal of Surgery*.197(6): 740-746
 57. Wong J. (2007): *Breast-Conserving Treatment With or Without*

- Radiotherapy in Ductal Carcinoma-In-Situ: Ten-Year Results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer Randomized Phase III Trial 10853*, Breast Diseases. 18(21):186-187
58. Schnitt S., Connolly J., Harris J. et al.(1984): *Pathologic Predictors of Early Local Recurrence in Stage I and II Breast Cancer Treated by Primary Radiation Therapy*, Cancer.53(5): 1049-1057
59. Ishida T., Furuta A., Moriya T. et al. (2003): *Pathological Assessment of Intraductal Spread of Carcinoma in Relation to Surgical Margin State in Breast-conserving Surgery*, Japanese Journal of Clinical Oncology. 33(4): 161-166
60. Eggemann H., Kalinski T., Ruhland A. et al. (2014): *Clinical Implications of Growth Pattern and Extension of Tumor-Associated Intraductal Carcinoma of the Breast*, Clinical Breast Cancer
61. Rack B., Braun M., Schaller G. et al.: *Prognostische und prädiktive Faktoren*. In: Tumorzentrum München (Hrsg.): *Manual Mammakarzinome. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*. 14. Auflage. München: Zuckschwerdt, 2013. S.93-101
62. Pleyer C. (Hrsg.): *Onkologie Verstehen-Wissen-Pflegen*, 1. Auflage, München: Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag, 2012. S.48-52
63. Tavassoli F.A., Devilee P. (Hrsg.): *WHO. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs*. Lyon: IARC Press, 2003.S. 9-112
64. Elston C.W., Ellis I.O. (1991): *Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up*. Histopathology.41(19): 403-410
65. Bloom H., Richardson W. (1957): *Histological grading and prognosis in breast cancer*. British journal of cancer. 11(3): 359-377
66. The Consensus Conference Committee (Hrsg.) (1997): *Consensus Conference on the Classification of Ductal Carcinoma In Situ*, Cancer. 80(9):1798-1802
67. Wittekind C., Meyer H.-J. (Hrsg.): *UICC. TNM Klassifikation maligner Tumoren*.7.Auflage, Weinheim: WILEY-VCH Verlag GmbH&Co., 2010. S.169-180

68. Faverly D.R., Burgers L., Bult P., Holland R. (1994): *Three dimensional imaging of mammary ductal carcinoma in situ: clinical implications.* Seminars in Diagnostik Pathology. 11(3).193-198
69. Eggemann H., Ignatov T., Costa S.D., Ignatov A. (2014): *Accuracy of ultrasound-guided breast-conserving surgery in the determination of adequate surgical margin,* Breast Cancer Research Treatment. 145(1): 129-136
70. Eggemann H., Ignatov A., Korcker J. et al. (2011): *Comparative study of surgical margins and cosmetic outcome in lumpectomy versus segmental resection in breast cancer,* European Surgical Research. 47: 231-239
71. Jacquemir J., Kurtz J.M., Amalric R. et al. (1990): *An assessment of extensive intraductal component as a risk factor for local recurrence after breast-conserving therapy.,* British Journal of cancer. 61(1): 873-876
72. Jenkinson A.D., Al-Mufti R.A., Mohsen Y et al. (2001): *Does intraductal breast cancer spread in a segmental distribution? An analysis of residual tumour burden following segmental mastectomy using tumour bed biopsies.* European Journal of Surgical Oncology. 27(1): 21-25
73. Ohuchi N., Furuta A., Mori S. (1994): *Management of ductal carcinoma in situ with nipple discharge: Intraductal spreading of carcinoma is an unfavorable pathologic factor for breast-conserving surgery.* Cancer. 74(4): 1294-1302
74. Harbeck N., Heywang-Köbrunner S.: *Veränderungen und Tumoren der Mamma.* In: Kiechle M. (Hrsg.): *Gynäkologie und Geburtshilfe.* 1. Auflage. München: Elsevier GmbH, 2007. S.550-576
75. Böcker W., Kreipe H.: *Mamma.* In: Böcker W., Denk H., Heitz U., Moch H. (Hrsg.): *Pathologie.* 4.Auflage. München: Elsevier GmbH, 2008. S.1003-1024
76. Epidemiologisches Krebsregister NRW gGmbH (Hrsg.): *Jahresbericht 2014 mit Datenbericht 2012.* URL http://www.krebsregister.nrw.de/fileadmin/user_upload/dokumente/veroeffentlichungen/Report_2014/EKR_NRW_Jahresbericht_2014_Internet.pdf – Aktualisierungsdatum: 31.12.2014 -Abrufdatum: 18.05.2015
77. Soerensen S.: *Duktales Carcinoma in situ der Brust (DCIS).Retrospektive Analyse aus der Klinik und Poliklinik für Frauenklinik und Geburtshilfe-*

Großhaderm der Ludwig-Maximilian-Universität München 1985-1995 und Korrelation der Prognose mit der HER2/Neu-Überexpression.
Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin an der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilian-Universität zu München.
2002

78. Amano G., Ohuchi N., Ishibashi T. et al. (2000): *Correlation of three-dimensional magnetic resonance imaging with precise histopathological map concerning carcinoma extension in the breast.* Breast Cancer Research and Treatment. 60 (1): 43-55
79. Sundararajan S., Tohno E., Kamma H. et al. (2007): *Role of ultrasonography and MRI in the detection of wide intraductal component of invasive breast cancer-a prospective study.* Clinical Radiology. 62(3): 252-261
80. Kerlikowske K., Barclay J., Grady D. et al. (1997): *Comparison of risk factors for ductal carcinoma in situ and invasive breast cancer.* Journal of the National Cancer Institute. 89 (1): 76-82
81. Claus E., Stowe M., Carter D. et al. (2001): *Breast carcinoma in situ: risk factors and screening patterns.* Journal of the National Cancer Institute. 93 (23): 1811-1817
82. Trentham-Dietz A., Newcomb P.A., Storer B.E. et al. (2000): *Risk factors for carcinoma in situ of the breast.* American Association for Cancer Research. 9 (7): 697-703
83. Weiss H., Brinton L., Brogan D. et al. (1996): *Epidemiology of in situ and invasive breast cancer in women aged under 45.* British journal of cancer. 73 (10): 1298-1305
84. Evans A., Pinder S., Ellis I. et al. (1994): *Correlations between the mammographic features of ductal carcinoma in situ (DCIS) and C-erbB-2 oncogene expression.* Nottingham Breast Team. Clinical Radiology. 49 (8): 559- 562
85. Dzierzanowski M., Melville K., Barnes P. et al. (2005): *Ductal carcinoma in situ in core biopsies containing invasive breast cancer: Correlation with extensive intraductal component and lumpectomy margins.* Journal of Surgical Oncology. 90 (2): 71-76
86. Hanke J.: *Untersuchung der Dissemination von Tumorzellen beim*

intraduktalen Mammakarzinom. Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin an der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilian-Universität zu München. 2014

87. Lee H.I., Park I., Park S. et al. (2014): *Two histopathologically different diseases: Hormone receptor-positive and hormone receptor-negative tumors in HER2-positive breast cancer*. *Cancer Research and Treatment*. 145: 615-623
88. Yu K., Wu L., Liu G. et al. (2011): *Different distribution of breast cancer subtypes in breast ductal carcinoma in situ (DCIS), DCIS with microinvasion, and DCIS with invasion component*. *Annals of surgical oncology*. 18(5): 1342-1348
89. Morrow M. (2013): *Personalizing extent of breast cancer surgery according to molecular subtypes*. *Breast* 22(S2): S106-S109
90. Holand R., Veling S.J.H., Mravunac M. et al. (1985): *Histologic Multifocality of Tis, T I -2 Breast Carcinomas. implications for Clinical Trials of Breast-Conserving Surgery*. *Cancer*. 56: 979-990
91. Recht A., Connolly J.L., Schnitt S.J. et al. (1988): *The Effect of young age on tumor recurrence in the treated breast after conservative surgery and radiotherapy*. *International journal of radiation oncology, biology, physic*. 14(1): 3-10
92. Virnig B.A., Tuttle T., Shamliyan T. et al. (2010): *Ductal Carcinoma In Situ of the Breast : A Systematic Review of Incidence , Treatment and Outcomes*. *Journal of the National Cancer Institute*. 102 (3): 170-178
93. Fisher B., Anderson S., Bryant J. et al. (2002): *Twenty-Year Follow-Up of a Randomized Trial Comparing Total for the Treatment of Invasive Breast Cancer*. *English Journal*. 347(16): 1233-1241
94. Anscher M., Jones P., Prosnitz L. et al. (1993): *Local failure and margin status in early-stage breast carcinoma treated with conservation surgery and radiation therapy*. *Annals of surgery*. 218 (1): 22-28
95. Johnson J.E., Page D., Winfield a.C. et al. (1995): *Recurrent mammary carcinoma after local excision: A segmental problem*. *Cancer*. 75(7): 1612-1618
96. Boyages J., Recht A., Connolly J.L. (1990): *Early breast cancer: predictors of breast recurrence for patients treated with conservative*

- surgery and radiation therapy. Radiotherapy and oncology. 19 (1): 29-41*
97. Wazer D., Schmidt-Ulrich R., Ruthazer R. et al. (1999): *The influence of age and extensive intraductal component histology upon breast lumpectomy margin assessment as a predictor of residual tumor. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. 45 (4): 885-891*
 98. Schnitt S., Abner A., Gelman R. et al. (1994): *The relationship between microscopic margins of resection and the risk of local recurrence in patient with breast cancer treated with breast-conserving surgery and radiation therapy. Cancer.74 (6): 1746-1751*
 99. Sakorafas G., Tsiotou A.G.H. (2000): *Ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast: evolving perspectives. Cancer treatment reviews. 26 (4): 269-286*
 100. Mallek R., Mostbeck G., Lösch A. et al (1994): *Die extensiv intraduktale Komponente von invasiven duktalem Mammakarzinomen-Stellenwert der Mammographie. RöFo-Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren. 160(2): 164-167*
 101. Stomper P., Connolly J. (1992): *Mammographic features predicting an extensive intraductal component in early-stage infiltrating ductal carcinoma. American Journal of Roentgenology. 158 (2): 269-272*
 102. Tio J., Roterberg K., Weigel S. et al. (2009): *BET des invasiven Mammakarzinoms: Senkung der Rate sekundärer Nachresektionen durch konsequente segmentale Resektion. Senologie-Zeitschrift für Mammadiagnostik und -therapie.6(A127)*
 103. de la Rochefordiere A., Abner A.L., Silver B. et al. (1992): *Are cosmetic results following conservative surgery and radiation therapy for early breast cancer dependent on technique?International journal of radiation oncology, biology, physics. 23 (5): 925-931*
 104. Hurd T.C., Sneige N., Allen P.K. (1997): *Impact of extensive intraductal on recurrence and survival in patients with stage I or II breast cancer treated with breast conservation therapy. Annals of surgical oncology. 4(2): 119-124*

8. Danksagung

Ich danke meinem Doktorvater PD Dr. med. Atanas Ignatov herzlichst für die freundliche Überlassung des interessanten und aktuellen Dissertationsthemas. Ein besonderer Dank gebührt ihm ebenfalls für die stets zuverlässige, motivierte und zeitnahe Zusammenarbeit im Rahmen der Datenverarbeitung, der Auswertungs- sowie der Korrekturarbeiten. Bei jeglichen Fragen konnte ich ausnahmslos mit seiner hilfreichen Unterstützung rechnen.

All den lieben Freiwilligen möchte ich danken für das sehr nützliche und sorgfältige Korrekturlesen, das insbesondere für die medizinischen Laien eine sicherlich mühsame Aufgabe darstellt.

Des Weiteren möchte ich mich bei meinen Geschwistern und Freunden für ihre aufmunternde Gesellschaft und Unterstützung in den Pausen bedanken. Den guten Zuspruch in frustrierten Momenten und auch für die liebevolle und hilfreiche Ablenkung, wenn ich mal wieder nicht weiter kam.

Bei Philipp Korintenberg von enter GmbH in München möchte ich mich bedanken, der mir in einem Moment größter Verzweiflung tatenreich und schnell geholfen hat und mir damit viel zusätzliche Arbeit und Bangen ersparte.

Tiefe aufrichtige Dankbarkeit empfinde ich gegenüber meinen Eltern, die mit einem großherzigen Selbstverständnis und viel Toleranz mich andauernd unterstützt haben.

9. Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Gueriche-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel:
„Die Bedeutung der Ausbreitung und des Wachstumsmusters des tumorassoziierten Duktalen Carcinoma in-situ für die operative Behandlung des Mamma-Karzinoms“

in der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe mit der Unterstützung durch PD Dr. med. A. Ignatov und ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe die Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

München, den 03. Juni 2015

(Unterschrift)

10. Lebenslauf

Name:		Anna Katharina Ruhland
Geburtsdatum:		30.04.1985
Geburtsort:		Starnberg
Schulbildung:	1991-1995	Grundschule Schondorf, Schondorf am Ammersee
	1995-2004	Rhabanus-Maurus Gymnasium St. Ottilien, des Schulwerks der Diözese Augsburg, St. Ottilien
Berufsausbildung:	03/ 2007-10/2014	Studium der Humanmedizin an der Otto-von-Guericke- Universität Magdeburg
	03/2010	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
	10/2014	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Berufstätigkeit:	06/2015	Assistenzarztausbildung an der Klinik für Chirurgie, Rotkreuzklinikum, München

Publikation (Originalarbeit):

Eggemann H., Kalinski T., Ruhland A.K., Ignatov T., Costa S.D., Ignatov A.
(2014):

*Clinical Implications of Growth Pattern and Extension of Tumor-Associated
Intraductal Carcinoma of the Breast.* Clinical Breast Cancer. 2015 Jun;
15(3):227-33