

# Persönliche PDF-Datei für Boer B, Obermoser J, Marx M, Schönfish B, Grube M, Röhm C, Helms G, Fugunt R, Hartkopf A D, Brucker S Y et al.

Mit den besten Grüßen von Thieme

[www.thieme.de](http://www.thieme.de)

**Ultraschallassistierte versus  
konventionelle Tumorchirurgie  
bei brusterhaltender Therapie  
des Mammakarzinoms**

**Senologie - Zeitschrift für  
Mammadiagnostik und  
-therapie**

2025

217-224

10.1055/a-2592-5237

Dieser elektronische Sonderdruck ist nur für die Nutzung zu nicht-kommerziellen, persönlichen Zwecken bestimmt (z. B. im Rahmen des fachlichen Austauschs mit einzelnen Kolleginnen und Kollegen oder zur Verwendung auf der privaten Homepage der Autorin/des Autors). Diese PDF-Datei ist nicht für die Einstellung in Repositorien vorgesehen, dies gilt auch für soziale und wissenschaftliche Netzwerke und Plattformen.

## **Copyright & Ownership**

© 2025. Thieme. All rights reserved.

Die Zeitschrift *Senologie - Zeitschrift für Mammadiagnostik und -therapie* ist Eigentum von Thieme.

Georg Thieme Verlag KG,  
Oswald-Hesse-Straße 50,  
70469 Stuttgart, Germany  
ISSN 1611-6453



**Thieme**

# Ultraschallassistierte versus konventionelle Tumorchirurgie bei brusterhaltender Therapie des Mammakarzinoms

## Ultrasound-guided breast-conserving surgery compared to conventional breast-conserving surgery

### Autorinnen/Autoren

Bettina Boeer<sup>1</sup>, Jennifer Obermoser<sup>1</sup>, Mario Marx<sup>2,1</sup>, Birgitt Schönfisch<sup>1</sup>, Marcel Grube<sup>3</sup>, Carmen Röhm<sup>1</sup>, Gisela Helms<sup>1</sup>, Regina Fugunt<sup>1</sup>, Andreas D. Hartkopf<sup>1</sup>, Sara Y. Brucker<sup>1</sup>, Markus Hahn<sup>1</sup>

### Institute

- 1 Frauenklinik, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen, Deutschland
- 2 Elblandklinikum Radebeul, Radebeul, Deutschland
- 3 Diakonie-Klinikum Schwäbisch Hall, Schwäbisch Hall, Deutschland

### Schlüsselwörter

intraoperativer Ultraschall, Tumorränder, brusterhaltende Tumorchirurgie, Brustkrebs

### Keywords

intraoperative ultrasound, resection margins, breast-conserving surgery, breast cancer

### Bibliografie

Senologie 2025; 22: 217–224

DOI 10.1055/a-2592-5237

ISSN 1611-6453

© 2025, Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Oswald-Hesse-Straße 50, 70469 Stuttgart, Germany

**Zitierweise für diesen Artikel** Senologie 2025; 22: 217–224

Dieser Beitrag ist eine aktualisierte Version des Artikels: Boeer B, Obermoser J, Marx M et al. Ultrasound-guided breast-conserving surgery compared to conventional breast-conserving surgery. Ultraschall in Med 2025; 46: 162–169. DOI: 10.1055/a-2290-1543

### Korrespondenzadresse

Dr. med. Bettina Boeer  
Frauenklinik, Universitätsklinikum Tübingen, Calwerstr. 7,  
72076 Tübingen, Deutschland  
b.boeer@web.de

### ZUSAMMENFASSUNG

**Ziel** Das Ziel einer brusterhaltenden Operation stellen negative Tumorränder dar. In dieser Studie wird untersucht, ob intraoperativer Ultraschall (IOUS), unabhängig von der Tumorbiologie und -fokalität, die Zweitoperationsrate im Vergleich zur Standardoperation senken kann.

**Material und Methoden** Die vorliegende monozentrische, prospektive, randomisierte und unverblindete Parallelgruppenstudie wurde zwischen 7/2015 und 2/2018 durchgeführt.

Patientinnen mit sonografisch sichtbarem Mammakarzinom wurden in 2 Studienarme randomisiert: 1) brusterhaltende Operation mit IOUS; 2) konventioneller Arm.

**Ergebnisse** 364 Patientinnen wurden eingeschlossen und brusterhaltend operiert. Tumorbiologie, -größe und Fokalität waren in beiden Gruppen ähnlich ( $p=0,497$ ). Es gab keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der präoperativen Drahtmarkierungen ( $p=0,084$ ), des Resektatgewichts ( $p=0,225$ ), der Operationsdauer ( $p=0,849$ ) oder der intraoperativ entnommenen Shavings ( $p=0,903$ ). Positive Ränder waren in 16,6% der Fälle im US-Arm und in 20,8% der Fälle im konventionellen Arm vorhanden ( $p=0,347$ ). Eine Zweitoperation war nach intraoperativ entnommenen Shavings in 14,4% der Fälle im US-Arm und in 21,3% der Fälle im konventionellen Arm erforderlich ( $p=0,100$ ).

**Schlussfolgerung** Obwohl die vorliegende Studie einen deutlichen Benefit durch Hinzunahme des IOUS im Vergleich zur konventionellen Brustchirurgie zeigte, war dieser im Gegensatz zu den berichteten Ergebnissen in der aktuellen Literatur statistisch nicht signifikant. Ursächlich könnten die hohe Expertise der Brustchirurgen, die präzise präoperative Drahtmarkierung und die nicht standardisierte IOUS-Meßtechnik sein – es wurde nur „freier Rand“ im Ultraschall verwendet.

### ABSTRACT

**Purpose** The goal of breast-conserving surgery is to achieve negative tumor margins, since insufficient marginal distance is associated with more local and distant recurrences. This study investigates whether IOUS (intraoperative ultrasound) can reduce the re-resection rate compared to standard breast surgery, regardless of tumor biology and focality.

**Materials and Methods** The present study is a monocentric, prospective, randomized, and non-blinded parallel group study conducted between 7/2015 and 2/2018. Patients with sonographically visible breast cancer were randomized into 2 study arms: 1) breast-conserving surgery with IOUS; 2) conventional arm.

**Results** 364 patients were included in the study and underwent surgery. Tumor biology, size, and focality were equally distributed in both groups ( $p=0.497$ ). The study arms did not differ significantly in the proportion of preoperative wire markings ( $p=0.084$ ), specimen weight ( $p=0.225$ ), surgery

duration ( $p=0.849$ ), and the proportion of shavings taken intraoperatively ( $p=0.903$ ). Positive margins were present in 16.6% of the cases in the IOUS arm and in 20.8% in the conventional arm ( $p=0.347$ ). Re-operation was necessary after intraoperative shavings in 14.4% of cases in the US arm and in 21.3% in the conventional arm ( $p=0.100$ ).

**Conclusion** Although the present study showed a clear difference in the rate of positive tumor margins with IOUS compared to conventional breast surgery without IOUS, this was not statistically significant – in contrast to the findings of current literature. This could be due to the high expertise of the breast surgeons, the precise wire marking, or the fact that the IOUS technique was not standardized.

## Einleitung

Da die onkologische Sicherheit der brusterhaltenden Therapie mit adjuvanter Strahlentherapie durch viele randomisierte kontrollierte Studien [1, 2] bestätigt wurde, kann die Lebensqualität nach einer brusterhaltenden Therapie verbessert werden [3], wenn ein adäquates Tumor-zu-Brust-Verhältnis sowie chirurgische Expertise vorhanden sind. Bei der brusterhaltenden Therapie besteht jedoch immer das Risiko, dass die Ränder ebenfalls vom Tumor befallen werden (R1-Klassifikation), was eine erneute Operation erforderlich macht.

Die Nach-Exzisionsrate ist in der Literatur sehr unterschiedlich und wird in auf großen Populationen basierenden Studien mit 12–35% angegeben [4, 5]. Eine erneute Operation bei einer Patientin verzögert die adjuvante Behandlung und ist mit einem schlechteren kosmetischen Ergebnis, mehr Komplikationen, körperlichen Beschwerden, emotionalem Stress und einer finanziellen Belastung für das Gesundheitssystem assoziiert [6, 7, 8]. Das Hauptproblem ist jedoch eine höhere Rate an Lokal- und Fernrezidiven, die mit der Anzahl der Operationen zunimmt, bis eine vollständige Resektion (R0) mit negativen Rändern erreicht ist [9, 10].

Das Ziel der primären Operation ist die vollständige Entfernung des Tumors [7] unter Vermeidung einer übermäßigen Resektion von Brustgewebe, um ein gutes kosmetisches und onkologisch sicheres Ergebnis zu erzielen [8].

Dank der kontinuierlichen Verbesserung der bildgebenden Verfahren und der Mammografie-Screenings wird fast die Hälfte aller Tumoren entdeckt, bevor sie tastbar sind [11]. Nicht tastbarer Brustkrebs muss präoperativ markiert werden, um die vollständige Entfernung der Brustläsion sicherzustellen. Letztendlich können selbst tastbare Tumoren aufgrund von Schwellungen und Hämatomen nach der Biopsie nicht zuverlässig in Bezug auf ihr Volumen beurteilt werden. Der Goldstandard ist die Markierung des Tumorumfanges mit Drähten, die unter sonografischer oder mammografischer Anleitung platziert werden, gefolgt von der Ultraschall- oder Röntgen-Aufnahme von Proben [12]. Zunehmend werden jedoch auch andere Techniken eingesetzt, wie die Lokalisierung radioaktiver Seeds, magnetischer Seeds, Radiofrequenz-Identifikationstags oder die Lokalisierung von Radar-Reflektoren [12, 13, 14, 15].

Die intraoperative Orientierung erfolgt bei der Verwendung von Drähten oder ähnlichen Lokalisierungstechniken rein taktil, ohne dass das Zielvolumen während der Operation direkt sichtbar

ist. Die Ultraschallführung ermöglicht eine direkte Visualisierung der Läsion und des Tumorumfanges in Echtzeit und könnte daher das Potenzial haben, die Häufigkeit erneuter Operationen zu reduzieren [16, 17, 18, 19, 20, 21, 22].

In der vorliegenden Studie sollte geklärt werden, ob in der klinischen Routine und unabhängig von Tumorbiologie, Fokalität oder tumorassoziierten Mikro-Kalzifikationen die Rate primär tumorfreier Ränder durch den Einsatz intraoperativen Ultraschalls (IOUS) erhöht werden kann.

## Material und Methoden

Die vorliegende Studie ist eine monozentrische, prospektive, randomisierte und unverblindete Parallelgruppen-Studie, die zwischen 7/2015 und 2/2018 durchgeführt wurde.

In die Studie wurden Patientinnen mit durch Stanzbiopsie bestätigtem und sonografisch sichtbarem invasivem Brustkrebs aufgenommen, die sich einer primären brusterhaltenden Operation unterzogen, unabhängig von Tumorgroße, Biologie, Fokalität und Tastbarkeit des Tumors. Im Vergleich zu anderen Studien zur Untersuchung des IOUS wurden auch Fälle mit Mikro-Kalzifikationen einbezogen, die die Größe des Tumors überschreiten konnten.

Ausschlusskriterien waren multizentrische Befunde mit Indikation einer Mastektomie, neoadjuvante Behandlung und sonografisch nicht eindeutige Befunde.

Von allen Patientinnen wurde eine schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie eingeholt. Die Studie wurde von der örtlichen Ethikkommission.

## Ziele der Studie

Das primäre Ziel der Studie war der Vergleich der Rate an tumorbefallenen oder positiven Rändern (R1) in beiden Studienarmen. Zum Zeitpunkt der Studie waren positive Ränder definiert als Ränder  $\leq 1$  mm bei invasivem Krebs bzw.  $\leq 2$  mm bei ausgedehntem duktalem Carcinoma in situ (DCIS). In diesen Fällen war eine erneute Operation angezeigt. Als sekundäre Messgrößen dienten der Vergleich von Volumen und Gewicht des resezierten Gewebes sowie die Dauer des Eingriffs.

## Randomisierung

Die Patientinnen wurden vom Studienzentrum kurz vor Beginn der Operation im Operationssaal einem der beiden Studienarme zugeteilt:

- Studienarm 1 (US-unterstützt): ultraschallgeführte Operation unter wiederholter Ultraschall-Visualisierung des Zielvolumens, unabhängig von anderen Drahtmarkierungen gemäß dem Studienprotokoll.
- Studienarm 2 (konventionell): konventionelle Operation mit Drahtmarkierung (bei nicht tastbaren Läsionen, Satellitenläsionen oder Mikro-Kalzifikationen), ohne intraoperative sonografische Visualisierung des Tumervolumens.

## Statistik

Die Patientinnen-Daten wurden in einer REDCap-Datenbank erfasst. Die statistische Analyse wurde mit R, Version 4.1.1, durchgeführt. Die Patientinnen wurden in eine von 2 Gruppen randomisiert. Drei Probandinnen wurden zu Studienarm 2 randomisiert, erhielten aber irrtümlich eine Behandlung gemäß dem Studienarm 1. Die statistische Analyse erfolgte nach ITT (Intention-to-treat), d. h. die Patientinnen wurden nach der Gruppe sortiert, in die sie randomisiert wurden.

Stetige Variablen sind durch Mittelwert und Standard-Abweichung (SD/standard deviation) gekennzeichnet; für nominale Variablen werden Zahlen und Prozentwerte angegeben. Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen werden mit dem t-Test für annähernd normalverteilte Variablen und mit dem Wilcoxon-Mann-Whitney-Rangtest für Variablen mit verzerrter Verteilung bewertet. Nominale Variablen werden mit dem (generalisierten) exakten Test nach Fisher verglichen, der in R implementiert ist. Alle Tests sind 2-seitig und es wurde ein Signifikanzniveau von 5 % gewählt.

## Chirurgie

Alle Chirurgen waren gemäß der Deutschen Krebsgesellschaft und Onkozeit als „Oberärzte für Brustchirurgie“ qualifiziert und in Brust-Ultraschall ausgebildet (Niveau mindestens entsprechend der DEGUM-Stufe II). Die Vorbereitung auf die Operation erfolgte unabhängig vom Studienarm und wurde in einer interdisziplinären Konferenz festgelegt.

Bei nicht tastbaren Läsionen, Satellitenläsionen oder Mikro-Kalzifikationen wurden die Drähte unabhängig vom Studienarm entweder in der Mitte kleiner Läsionen oder an den Rändern größerer oder ausgedehnter Tumoren platziert.

Während des Eingriffs war die Ultraschallsonde in eine sterile Schutzhülle verpackt. Im ultraschallunterstützten Studienarm wurde das Zielvolumen unter wiederholter Ultraschall-Darstellung im B-Modus visualisiert und reseziert. IOUS wurde vom Chirurgen zur Bestimmung eines freien Schnittrandes verwendet, aber die genaue Technik für IOUS und Proben-sonografie war nicht im Detail standardisiert. Es wurde nur „freier Rand“ bei Ultraschall verwendet.

In beiden Studiengruppen wurden die chirurgischen Proben für die pathologische Aufarbeitung 3-dimensional nahtmarkiert und der Chirurg führte eine Sonografie der Probe durch. Anschließend

wurden eine Röntgen-Aufnahme des resezierten Gewebes angefertigt sowie eine makroskopische Befundung durchgeführt. Bei bildgebenden Verfahren oder makroskopisch positiven oder schmalen Rändern wurden intraoperativ Shave-Exzisionen durchgeführt. Das Gewicht des resezierten Volumens für die Studie wurde von den Pathologen bestimmt.

## Ergebnisse

### Studienpopulation

374 Patientinnen, die sich zwischen 7/2015 und 2/2018 einer brusterhaltenden Operation unterzogen, wurden für die Studie berücksichtigt. Zehn dieser Patientinnen mussten aufgrund der Ausschlusskriterien ausgeschlossen werden. Somit standen 364 Patientinnen für die ITT-Analyse zur Verfügung, d. h. 181 im US-unterstützten Studienarm 1 und 183 im Studienarm 2.

Die Studienpopulation unterschied sich in Bezug auf das Alter (61,2 Jahre [SD 10,4] vs. 59,8 Jahre [SD 10,8],  $p=0,227$ ) oder den Anteil der Patientinnen mit früheren Brustoperationen (9,4% vs. 9,8%,  $p=1,000$ ) nicht signifikant.

Der Anteil der verschiedenen Tumorbiologien in den Gruppen war prä- und postoperativ vergleichbar (► Tab. 1).

Bei 286 Patientinnen wurde das invasive duktales Karzinom (NST) der präoperativen Stanzbiopsie durch die postoperative Histologie bestätigt, bei 31 Patientinnen das invasive lobuläre Karzinom (ILC). Bei 14 Patientinnen änderten sich die Ergebnisse von der Stanzbiopsie zur endgültigen Histologie von einem invasiven duktales zu einem invasiven lobulären Karzinom und umgekehrt. Bei 237 Patientinnen wurde in der postoperativen Histologie ein DCIS gefunden, das in der Stanzbiopsie nicht festgestellt worden war (► Tab. 2).

Die Verteilung der TNM-Werte auf die Studienarme war ausgeglichen (T-Wert  $p=0,848$ , N-Wert  $p=0,446$ , M-Werte  $p=0,623$ ) (► Tab. 1). Die beiden Studiengruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich der histologischen Ausdehnung von invasiven (17,4 mm [SD 9,0] vs. 18,8 mm [SD 10,3],  $p=0,172$ ) oder nicht-invasiven Tumoren (15,0 mm [SD 17,3] vs. 16,4 mm [SD 19,4],  $p=0,662$ ) und der Fokalität ( $p=0,497$ ). Die Tumorgroße unterschied sich nur bei der Mammografie in den beiden Studienarmen signifikant (17,1 mm [SD 9,4] vs. 19,5 mm [SD 9,5],  $p=0,029$ ), mit einer größeren Länge im konventionellen Arm (► Tab. 3).

Die Anzahl der präoperativen Drahtmarkierungen ( $p=0,084$ ), das Gewicht des resezierten Gewebes ( $p=0,225$ ) und die Dauer des Eingriffs (76 Min. [SD 25] vs. 75 Min. [SD 27],  $p=0,849$ ) waren in beiden Studienarmen ähnlich. Im konventionellen Arm wurde die Haut signifikant häufiger reseziert (156 von 183 [85,2%] vs. 139 von 181 [76,8%],  $p=0,045$ ).

Es gab keinen Unterschied zwischen den Gruppen bei der Proben-sonografie hinsichtlich der Ränder (6,2 [SD 3,7] vs. 5,8 [SD 3,3],  $p=0,450$ ), aber es gab einen Unterschied bei den Röntgen-Aufnahmen der Proben: Der Rand war in der US-unterstützten Gruppe signifikant größer (8,8 mm [SD 4,4] vs. 8,1 mm [SD 5,7],  $p=0,026$ ).

Es gab keinen Unterschied bei der Anzahl der intraoperativ durchgeführten Shave-Exzisionen (136 von 181 [75,1%] vs. 139 von

► **Tab. 1** Merkmale der Patientinnen.

|                                             | Studienarm 1 (IOUS): Mittelwert (SD) oder Anzahl der Patientinnen | Studienarm 2 (Kontrollgruppe): Mittelwert (SD) oder Anzahl der Patientinnen | p-Wert |
|---------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|--------|
| Patientinnen                                | 181                                                               | 183                                                                         | –      |
| Alter [Jahre]                               | 61,2 (10,4)                                                       | 59,8 (10,8)                                                                 | 0,227# |
| <b>Frühere Brustoperationen</b>             |                                                                   |                                                                             | 1,000‡ |
| Ja                                          | 17                                                                | 18                                                                          |        |
| Nein                                        | 164                                                               | 165                                                                         |        |
| <b>T-Wert</b>                               |                                                                   |                                                                             | 0,848‡ |
| T1                                          | 2                                                                 | 0                                                                           |        |
| T1a                                         | 6                                                                 | 8                                                                           |        |
| T1b                                         | 30                                                                | 29                                                                          |        |
| T1c                                         | 90                                                                | 92                                                                          |        |
| T2                                          | 52                                                                | 51                                                                          |        |
| T3                                          | 1                                                                 | 2                                                                           |        |
| T4b                                         | 0                                                                 | 1                                                                           |        |
| <b>N-Wert (n = 363)</b>                     |                                                                   |                                                                             | 0,446‡ |
| N0                                          | 145                                                               | 140                                                                         |        |
| N1                                          | 10                                                                | 16                                                                          |        |
| N1a                                         | 19                                                                | 21                                                                          |        |
| N1c                                         | 2                                                                 | 0                                                                           |        |
| N2                                          | 1                                                                 | 1                                                                           |        |
| N2a                                         | 4                                                                 | 4                                                                           |        |
| <b>M-Wert (n = 355)</b>                     |                                                                   |                                                                             | 0,623‡ |
| M0                                          | 176                                                               | 175                                                                         |        |
| M1                                          | 1                                                                 | 3                                                                           |        |
| <b>Tumorbiologie (Stanzbiopsie)**</b>       |                                                                   |                                                                             | –      |
| NST                                         | 154                                                               | 152                                                                         |        |
| ILC                                         | 18                                                                | 15                                                                          |        |
| DCIS                                        | 1                                                                 | 0                                                                           |        |
| Sonstige                                    | 9                                                                 | 16                                                                          |        |
| <b>Histologie des resezierten Gewebes**</b> |                                                                   |                                                                             | –      |
| NST                                         | 150                                                               | 144                                                                         |        |
| ILC                                         | 23                                                                | 21                                                                          |        |
| DCIS                                        | 115                                                               | 122                                                                         |        |
| Sonstige                                    | 21                                                                | 30                                                                          |        |

# t-Test

‡ exakter Test nach Fisher

\*\* mehrere Antworten möglich

183 [76,0%],  $p=0,903$ ). Beim Vergleich der direkt intraoperativ durchgeführten Shave-Exzisionen wurde im konventionellen Arm histologisch häufiger ein zusätzlicher Tumor gefunden (21 von 134 [15,7%] vs. 17 von 132 [12,9%],  $p=0,600$ ), aber der Unterschied war nicht signifikant. Positive Ränder (R1) wären ohne zusätzliche

Shave-Exzisionen in 16,6% der Fälle im US-Arm und in 20,8% der Fälle im konventionellen Arm vorhanden gewesen ( $p=0,347$ ).

Befallene Tumorränder (nach Entfernung der Shave-Exzisionen) waren in 14,4% der Fälle im US-Arm und in 21,3% im konventionellen Arm vorhanden ( $p=0,100$ ).

► **Tab.2** Tumortyp vor und nach der Operation.

| Anzahl der Patientinnen                                                  |          | Art des Tumors postoperativ (Histologie), (mehrere Antworten möglich) |     |      |          |
|--------------------------------------------------------------------------|----------|-----------------------------------------------------------------------|-----|------|----------|
|                                                                          |          | NST                                                                   | ILC | DCIS | Sonstige |
| Art des Tumors gemäß Biopsie (Stanzbiopsie), (mehrere Antworten möglich) | NST      | 286                                                                   | 12  | 214  | 17       |
|                                                                          | ILC      | 2                                                                     | 31  | 8    | 13       |
|                                                                          | DCIS     | 1                                                                     | 0   | 1    | 1        |
|                                                                          | Sonstige | 6                                                                     | 1   | 15   | 21       |

Unabhängig von der Gruppe wurden im weiteren Verlauf 11 unerwünschte Ereignisse dokumentiert (Nachblutungen, Hämatome, Wundheilungsstörungen und Fistelbildung).

## Diskussion

### Neue Erkenntnisse aus der vorliegenden Studie

Im Vergleich zu früheren Studien war die vorliegende Studie insofern einzigartig, als bei der Rekrutierung keine Einschränkungen hinsichtlich der Tumorbiologie, der Größe und Fokalität oder der Mikro-Kalzifikationen vorgenommen wurden.

In dieser Population reduzierte der IOUS die Rate positiver Ränder und führte zu einer deutlichen Verringerung des R1-Status und der Rate erneuter Operationen im IOUS-Arm, aber der Unterschied war nicht signifikant.

Eine Hautspindel wurde signifikant häufiger im konventionellen Arm ohne IOUS entnommen ( $p=0,045$ ). Dies zeigt den Wert des Ultraschalls bei der Abschätzung des Abstands zwischen Tumor und Haut im Hinblick auf die Vermeidung einer übermäßigen Resektion von Brust- und Hautgewebe.

### Vergleich mit älterer Literatur

Es ist bekannt, dass in Subpopulationen positive Ränder durch den zusätzlichen Einsatz des Ultraschalls sowohl bei tastbaren als auch bei nicht tastbaren Tumoren [18, 21, 23, 24] in der brusterhaltenden Therapie reduziert werden können.

In der vorliegenden Studie traten postoperativ in 14,4% der Fälle im IOUS-Arm und in 21,3% im konventionellen Arm positive Ränder auf ( $p=0,100$ ). Es gibt einen Unterschied mit einer niedrigeren R1-Rate bei zusätzlicher Anwendung des Ultraschalls – sowohl im anfänglich resezierten Gewebe als auch in der endgültigen postoperativen Histologie nach Entfernung der Shave-Exzisionen, aber dies war statistisch nicht signifikant.

Dieser Unterschied steht im Einklang mit der vorangegangenen prospektiven Studie von Hoffmann et al. [18], die bei einer kleinen Gruppe von 47 Patientinnen zeigte, dass die zusätzliche Anwendung des IOUS die Rate negativer Ränder bei brusterhaltender Therapie im Vergleich zur konventionellen drahtmarkierten Chirurgie signifikant erhöhte (95% vs. 65%,  $p=0,026$ ). Es wurden jedoch nur Patientinnen mit einem unifokalen invasiven duktalem Karzinom mit einer Tumorgröße von  $\leq 3$  cm aufgenommen.

In der Studie von Rahusen et al. [25] wurden 26 Patientinnen in den US-Arm und 23 Patientinnen in den Drahtmarkierungsarm randomisiert. Die Dauer des Eingriffs und das Gewicht der Probe waren in beiden Armen ähnlich, aber schmale Schnittränder waren im US-Arm seltener (7% vs. 27%,  $p=0,007$ ).

Hu et al. [24] zeigten in ihrer großen, monozentrischen, randomisierten, kontrollierten Studie an 520 Patientinnen, dass bei sonografisch deutlich sichtbaren Läsionen positive Ränder mit IOUS allein signifikant seltener auftraten als nach präoperativer Drahtmarkierung allein (4,6% vs. 19,4%,  $p<0,001$ ). Es wurden jedoch nur fokale Läsionen berücksichtigt.

In ihrer systematischen Übersichtsarbeit und Metaanalyse aus dem Jahr 2022 konnten Banys-Paluchowski et al. [23] in der Auswertung von 22 prospektiven und 19 retrospektiven Studien bei nicht tastbaren Läsionen zeigen, dass IOUS mit einer höheren Rate negativer Ränder und einer geringeren Rate an erneuten Operationen verbunden ist.

In der vorliegenden Studie beobachteten wir eine geringere Rate positiver Ränder bei Anwendung des IOUS, bevor intraoperative Shave-Exzisionen durchgeführt wurden. Es gab keinen Unterschied zwischen den Gruppen in Bezug auf den Anteil mit Shave-Exzisionen ( $p=0,903$ ). Allerdings wurden im konventionellen Arm histologisch mehr Tumorreste in den Shave-Exzisionen gefunden als im US-unterstützten Arm (12,9% vs. 15,7%,  $p=0,600$ ).

Ein Kritikpunkt an der vorliegenden Studie ist, dass die intraoperativ durchgeführten zusätzlichen Shave-Exzisionen nicht nur in Richtung des intraoperativ problematischen Randes erfolgten.

In der Studie von Hu et al. [24] wurde die intraoperative Nachexzision im drahtmarkierten Studienarm signifikant häufiger durchgeführt als im reinen Ultraschall-Studienarm (24,0% vs. 11,1%,  $p<0,001$ ). Ein auffälliges Merkmal der intraoperativen Shave-Exzisionen war, dass die schmalen Inzisionsränder in 91,7% der Fälle in der US-Gruppe korrekt identifiziert wurden, verglichen mit nur 33,9% in der Drahtgruppe.

Auch Eggemann et al. führten im drahtbasierten Studienarm im Vergleich zur US-Gruppe häufiger Shave-Exzisionen durch (26,5% vs. 10,0%,  $p=0,010$ ) und identifizierten per Ultraschall in allen Fällen den korrekten, d.h. schmalen Inzisionsrand, während dies im Drahtarm nur in 27,8% der Fälle korrekt gelang [26].

Dies spiegelt sich auch in der Auswertung der vorliegenden Studie wider. Aufgrund der fachlichen Expertise der Chirurgen (DEGUM-Stufe II/III) wurden in beiden Studienarmen bei der Proben-sonografie häufig schmale Ränder richtig eingeschätzt und

► Tab.3 Ergebnisse.

|                                                                     | Studienarm 1 (IOUS): Mittelwert (SD) oder Anzahl der Patientinnen | Studienarm 2 (Kontrollgruppe): Mittelwert (SD) oder Anzahl der Patientinnen | p-Wert |
|---------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|--------|
| <b>Fokalität</b>                                                    |                                                                   |                                                                             | 0,715‡ |
| Unifokal (Bildgebung)                                               | 164                                                               | 168                                                                         |        |
| Multifokal (Bildgebung)                                             | 17                                                                | 15                                                                          |        |
| <b>Fokalität</b>                                                    |                                                                   |                                                                             | 0,497‡ |
| Unifokal (Histologie)                                               | 160                                                               | 166                                                                         |        |
| Multifokal (Histologie)                                             | 21                                                                | 17                                                                          |        |
| <b>Tumorgröße im Ultraschall</b> [größte Länge in mm] (n = 362)     | 15,0 (7,5)                                                        | 16,3 (8,0)                                                                  | 0,110# |
| <b>Tumorgröße in der Mammografie</b> [größte Länge in mm] (n = 301) | 17,1 (9,4)                                                        | 19,5 (9,5)                                                                  | 0,029# |
| <b>Histologische Gesamtgröße des</b>                                |                                                                   |                                                                             |        |
| invasiven Tumors [mm] (n = 361)                                     | 17,4 (9,0)                                                        | 18,8 (10,3)                                                                 | 0,172† |
| DCIS [mm]                                                           | 15,0 (17,3)                                                       | 16,4 (19,4)                                                                 | 0,662† |
| <b>Präoperative Drahtmarkierung</b>                                 |                                                                   |                                                                             | 0,084‡ |
| Ja                                                                  | 136                                                               | 122                                                                         |        |
| Nein                                                                | 45                                                                | 61                                                                          |        |
| <b>Hautresektion</b>                                                |                                                                   |                                                                             | 0,045‡ |
| Ja                                                                  | 139                                                               | 156                                                                         |        |
| Nein                                                                | 42                                                                | 27                                                                          |        |
| <b>Dauer des Eingriffs</b> [min]                                    | 76 (25) (min. 23, max. 146)                                       | 75 (27) (min. 25, max. 190)                                                 | 0,849† |
| <b>Gewicht des primären resezierten Präparats</b> [g] (n = 352)     | 62,8 (43,2)                                                       | 68,6 (48,3)                                                                 | 0,225‡ |
| <b>Probensonografie</b> Schmalster Rand [mm] (n = 331)              | 6,2 (3,7)                                                         | 5,8 (3,3)                                                                   | 0,450† |
| <b>Röntgen-Aufnahme der Probe</b> Schmalster Rand [mm] (n = 334)    | 8,8 (4,4)                                                         | 8,1 (5,7)                                                                   | 0,026† |
| <b>R1 ohne Shave-Exzisionen</b>                                     |                                                                   |                                                                             | 0,347‡ |
| Ja                                                                  | 30                                                                | 38                                                                          |        |
| Nein                                                                | 151                                                               | 145                                                                         |        |
| <b>Shave-Exzisionen intraoperativ</b>                               |                                                                   |                                                                             | 0,903‡ |
| Ja                                                                  | 136                                                               | 139                                                                         |        |
| Nein                                                                | 45                                                                | 44                                                                          |        |
| <b>Tumorzellen in Shave-Exzisionen</b>                              |                                                                   |                                                                             | 0,600‡ |
| Ja                                                                  | 17                                                                | 21                                                                          |        |
| Nein                                                                | 115                                                               | 113                                                                         |        |
| <b>R1-Status (einschließlich Shave-Exzisionen)</b>                  |                                                                   |                                                                             | 0,100‡ |
| Ja                                                                  | 26                                                                | 39                                                                          |        |
| Nein                                                                | 155                                                               | 144                                                                         |        |

# t-Test

† Wilcoxon-Mann-Whitney-Rangtest

‡ exakter Test nach Fisher

Shave-Exzisionen meist in der richtigen kritischen Richtung durchgeführt.

Die Vielfalt der einbezogenen Tumorbiologien, der Fokalität und der Mikro-Kalzifikationen stellt sicherlich eine Besonderheit der vorliegenden Studie dar.

Eine Untergruppen-Analyse im Hinblick auf die Tumorbiologie ist aufgrund der geringen Fallzahlen in den einzelnen Untergruppen und Überschneidungen in der Tumorbiologie nicht möglich, wäre aber in einer Folgestudie mit einer größeren Fallzahl sinnvoll.

Obwohl der Anteil der verschiedenen Tumorbiologien prä- und postoperativ bei den Gruppen vergleichbar war, wiesen 238 Patientinnen ein begleitendes DCIS in der postoperativen Histologie auf (► **Tab. 3**), was die R0-Resektionsrate sehr viel weniger wahrscheinlich und die niedrige Rate erneuter Operationen in dieser Population noch wertvoller macht.

Begleitendes DCIS in der Bildgebung ist nach wie vor ein Problem und die häufigste Einschränkung für primär negative Ränder [27]. Hier sind weitere Forschungen und Studien dringend erforderlich, um den Chirurgen die Ränder von DCIS prä- und intraoperativ aufzuzeigen.

## Sekundäre Ziele der Studie

Die Studienarme zeigten keine statistische Signifikanz in Bezug auf das Gewicht des resezierten Volumens ( $p=0,225$ ) und die Dauer des Eingriffs (76 Min. [SD 25] vs. 75 Min. [SD 27],  $p=0,849$ ). Dies könnte auch an der präzisen präoperativen Drahtmarkierung liegen, bei der die Drähte genau im Zentrum kleiner Läsionen platziert werden oder die Grenzen größerer Tumoren markieren, sowie an der Erfahrung der Chirurgen (Onkozeit + DEGUM-Stufe II/III), die die verschiedenen Bildgebungsmodalitäten sowohl interpretieren als auch in die Planung und Durchführung des Eingriffs integrieren können. Vorangegangene Studien sind sich nicht einig, was das Gewicht der Probe und die Dauer des Eingriffs betrifft, wenn zusätzlich IOUS angewendet wird [18, 24, 26, 28, 29].

## Einschränkungen der Studie

Die größte Einschränkung im Hinblick auf eine mögliche Untergruppen-Analyse ist die geringe Fallzahl. Bei einer größeren Fallzahl könnten Untergruppen-Analysen gemäß der Tumorbiologie sicherlich weitere Erkenntnisse darüber liefern, welche Kohorten am meisten vom IOUS profitieren würden.

Ein weiterer Schwachpunkt der vorliegenden Studie ist, dass nicht explizit angegeben wurde, welche Meßtechnik für die sonografisch gesteuerte intraoperative Tumorsektion verwendet werden sollte. Es war also den einzelnen Chirurgen selbst überlassen, wie der intraoperative Ultraschall zur Tumorsektion eingesetzt wird.

Bei der intraoperativen Visualisierung des Tumors mit US sollte der primäre Schnittrand bereits bei IOUS in allen Richtungen 10 mm tumorfrei sein, um Shave-Exzisionen zu vermeiden. Der Einsatz des Ultraschalls zur Abstandsmessung erfordert jedoch eine individuelle Lernkurve, eine entsprechende Ausbildung und ein hochauflösendes Ultraschallgerät im Operationssaal.

Die Tatsache, dass an der vorliegenden Studie sehr erfahrene Chirurgen und Sonografen beteiligt waren, spiegelt sich auch in

der sehr niedrigen Rate positiver Ränder nach primärer brusterhaltender Therapie in beiden Gruppen wider.

## Schlussfolgerung für klinische Maßnahmen

In der vorliegenden Studie über Brustkrebs-Operationen – unabhängig von Tumorbiologie und Mikro-Kalzifikation – und damit an einer unselektierten Population der klinischen Routinepraxis fanden wir eine geringere Rate positiver Ränder und Hautresektionen bei ultraschallgeführter Tumorsektion im Vergleich zu Operationen nach alleiniger präoperativer Drahtmarkierung.

Intraoperativer Ultraschall sollte Teil des Curriculums für alle chirurgisch tätigen Brustmediziner sein. Chirurgen sind angehalten, ihre Ultraschall-Fertigkeiten zu verbessern. Die Studie zeigt, dass der Einsatz von Ultraschall bei entsprechender Expertise die Dauer des Eingriffs nicht verlängert.

Zukünftige Studien sollten die intraoperative sonografische Untersuchungstechnik in standardisierter Form, IOUS nach neoadjuvanter Therapie [29] sowie die Verwendung anderer Markierungstechniken plus IOUS mit intraoperativem Ultraschall allein untersuchen.

## Fördermittel

Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (FoFö 2015-10-14)

## Interessenkonflikt

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Clinical Trial

Registration number (trial ID): NCT02840864 | ClinicalTrials.gov (<http://www.clinicaltrials.gov/>) | Type of Study: monocentric, prospective, randomized, and non-blinded parallel-group study

## Literatur

- [1] Fisher B, Anderson S, Bryant J et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347: 1233–1241. doi:10.1056/NEJMoa022152
- [2] Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347: 1227–1232. doi:10.1056/NEJMoa020989
- [3] Pusic AL, Klassen AF, Scott AM et al. Development of a new patient-reported outcome measure for breast surgery: the BREAST-Q. *Plast Reconstr Surg* 2009; 124: 345–353. doi:10.1097/PRS.0b013e3181aee807
- [4] Fisher S, Yasui Y, Dabbs K et al. Re-excision and survival following breast conserving surgery in early stage breast cancer patients: a populationbased study. *BMC Health Serv Res* 2018; 18: 94. doi:10.1186/s12913-018-2882-7
- [5] Langhans L, Jensen MB, Talman MM et al. Reoperation Rates in Ductal Carcinoma In Situ vs Invasive Breast Cancer After Wire-Guided Breast-Conserving Surgery. *JAMA Surg* 2017; 152: 378–384. doi:10.1001/jamasurg.2016.4751

- [6] Buchholz TA, Somerfield MR, Griggs JJ et al. Margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stage I and II invasive breast cancer: American Society of Clinical Oncology endorsement of the Society of Surgical Oncology/American Society for Radiation Oncology consensus guideline. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1502–1506. doi:10.1200/JCO.2014.55.1572
- [7] Hahn M, Gerber B. Wohin entwickelt sich die operative Senologie? *Der Gynäkologe* 2020; 53: 300–308. doi:10.1007/s00129-020-04590-7
- [8] Newman LA, Kuerer HM. Advances in breast conservation therapy. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1685–1697. doi:10.1200/JCO.2005.09.046
- [9] Bundred JR, Michael S, Stuart B et al. Margin status and survival outcomes after breast cancer conservation surgery: prospectively registered systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2022; 378: e070346. doi:10.1136/bmj-2022-070346
- [10] Hennigs A, Fuchs V, Sinn HP et al. Do Patients After Reexcision Due to Involved or Close Margins Have the Same Risk of Local Recurrence as Those After One-Step Breast-Conserving Surgery? *Ann Surg Oncol* 2016; 23: 1831–1837. doi:10.1245/s10434-015-5067-1
- [11] Katalinic A, Eisemann N, Kraywinkel K et al. Breast cancer incidence and mortality before and after implementation of the German mammography screening program. *Int J Cancer* 2020; 147: 709–718. doi:10.1002/ijc.32767
- [12] Chan BK, Wiseberg-Firtell JA, Jois RH et al. Localization techniques for guided surgical excision of non-palpable breast lesions. *Cochrane Database Syst Rev* 2015 CD009206. doi:10.1002/14651858.CD009206.pub2
- [13] Kasem I, Mokbel K. Savi Scout(R) Radar Localisation of Non-palpable Breast Lesions: Systematic Review and Pooled Analysis of 842 Cases. *Anticancer Res* 2020; 40: 3633–3643. doi:10.21873/anticancer.14352
- [14] Layeequr Rahman R, Puckett Y, Habrawi Z et al. A decade of intraoperative ultrasound guided breast conservation for margin negative resection – Radioactive, and magnetic, and Infrared Oh My. *Am J Surg* 2020; 220: 1410–1416. doi:10.1016/j.amjsurg.2020.09.008
- [15] Lowes S, Bell A, Milligan R et al. Use of Hologic LOCALizer radiofrequency identification (RFID) tags to localise impalpable breast lesions and axillary nodes: experience of the first 150 cases in a UK breast unit. *Clin Radiol* 2020; 75: 942–949. doi:10.1016/j.crad.2020.08.014
- [16] Giorgio A, Arnone P, Canavese A. Ultrasound guided excisional biopsy of non-palpable breast lesions: technique and preliminary results. *Eur J Surg* 1998; 164: 819–824. doi:10.1080/110241598750005219
- [17] Harlow SP, Krag DN, Ames SE et al. Intraoperative ultrasound localization to guide surgical excision of nonpalpable breast carcinoma. *J Am Coll Surg* 1999; 189: 241–246. doi:10.1016/s1072-7515(99)00156-8
- [18] Hoffmann J, Marx M, Hengstmann A et al. Ultrasound-Assisted Tumor Surgery in Breast Cancer – A Prospective, Randomized, Single-Center Study (MAC 001). *Ultraschall in Med* 2019; 40: 326–332. doi:10.1055/a-0637-1725
- [19] Krekel NM, Haloua MH, Lopes Cardozo AM et al. Intraoperative ultrasound guidance for palpable breast cancer excision (COBALT trial): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 48–54. doi:10.1016/S1470-2045(12)70527-2
- [20] Moore MM, Whitney LA, Cerilli L et al. Intraoperative ultrasound is associated with clear lumpectomy margins for palpable infiltrating ductal breast cancer. *Ann Surg* 2001; 233: 761–768. doi:10.1097/0000658-200106000-00005
- [21] Rahusen FD, Taets van Amerongen AH, van Diest PJ et al. Ultrasoundguided lumpectomy of nonpalpable breast cancers: A feasibility study looking at the accuracy of obtained margins. *J Surg Oncol* 1999; 72: 72–76
- [22] Wilson M, Boggis CR, Mansel RE et al. Non-invasive ultrasound localization of impalpable breast lesions. *Clin Radiol* 1993; 47: 337–338. doi:10.1016/s0009-9260(05)81450-3
- [23] Banys-Paluchowski M, Rubio IT, Karadeniz Cakmak G et al. Intraoperative Ultrasound-Guided Excision of Non-Palpable and Palpable Breast Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *Ultraschall in Med* 2022; 43: 367–379. doi:10.1055/a-1821-8559
- [24] Hu X, Li S, Jiang Y et al. Intraoperative ultrasound-guided lumpectomy versus wire-guided excision for nonpalpable breast cancer. *J Int Med Res* 2020; 48: 300060519896707. doi:10.1177/0300060519896707
- [25] Rahusen FD, Bremers AJ, Fabry HF et al. Ultrasound-guided lumpectomy of nonpalpable breast cancer versus wire-guided resection: a randomized clinical trial. *Ann Surg Oncol* 2002; 9: 994–998. doi:10.1007/BF02574518
- [26] Eggemann H, Costa SD, Ignatov A. Ultrasound-Guided Versus Wire-Guided Breast-Conserving Surgery for Nonpalpable Breast Cancer. *Clin Breast Cancer* 2016; 16: e1–e6. doi:10.1016/j.clbc.2015.09.001
- [27] Kaufman CS, Jacobson L, Bachman B et al. Intraoperative ultrasound facilitates surgery for early breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2002; 9: 988–993. doi:10.1007/BF02574517
- [28] Chang S, Brooke M, Cureton E et al. Rapid Implementation of Intraoperative Ultrasonography to Reduce Wire Localization in The Permanente Medical Group. *Perm J* 2019; 23. doi:10.7812/TPP/18-073
- [29] Rubio IT, Esgueva-Colmenarejo A, Espinosa-Bravo M et al. Intraoperative Ultrasound-Guided Lumpectomy Versus Mammographic Wire Localization for Breast Cancer Patients After Neoadjuvant Treatment. *Ann Surg Oncol* 2016; 23: 38–43. doi:10.1245/s10434-015-4935-z