

MarginProbe – Vision oder bereits Alltag?

Neue Technik zur Vermeidung von Nachoperationen bei Brustkrebspatientinnen

Marc Thill, Kathrin Röder, Christine Dittmer, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Lübeck

Ein zurzeit empathisch diskutiertes Thema in der brusterhaltenden, operativen Therapie prämaligener und maligner Veränderungen der Brust ist der Schnitttrand des entfernten Gewebes. Liegt ein invasives Karzinom vor, kann, bei nicht-tastbarem Befund, neben einer präoperativen Markierung des Tumors, in vielen Fällen mittels Ultraschall auch intraoperativ eine Einschätzung des den Tumor umgebenden Gewebes vorgenommen werden.

Allerdings handelt es sich dabei nur um eine makroskopische Einschätzung. Zwar ist intraoperativ eine mikroskopische Beurteilung durch eine Schnellschnittuntersuchung möglich, diese ist jedoch zeitaufwendig und beschränkt sich auf die Beurteilung des invasiven Karzinoms. Beim ductalen Carcinoma in situ (DCIS), als alleiniges oder tumorassoziertes DCIS, welches zum einen nicht tastbar ist und dessen definitive Größe zum anderen erst durch den Pathologen nach der Operation zu bestimmen ist, steht dem Operateur zurzeit kein Verfahren zur Verfügung, mit dem eine zuverlässige Beurteilung während der Operation möglich ist.

Die Nachresektionsrate nach brusterhaltender Therapie wird in der Literatur mit bis zu 50 % angegeben [1-3]. Sie lässt sich, zumindest beim invasiven Karzinom, durch eine Schnellschnittuntersuchung reduzieren, allerdings führen lobuläre und ductulo-lobuläre Karzinome sowie die zunehmend diagnostizierten tumorassozierten DCIS, aufgrund eines nicht ausreichenden Sicherheitsabstandes, nichtsdestotrotz zu einer Nachresektion. Für die Patientin bedeutet dies, eine erneute Operation, eine eventuell schlechtere Kosmetik und eine verlängerte Hospitalisierung mit zusätzlicher psychischer Belastung. Für die behandelnde Klinik entstehen additive Kosten und für den Operateur ist „nichts frustrierender, als eine Patientin wegen unsicherer Schnitttränder erneut zu operieren und danach festzustellen, dass kein residuales Gewebe mehr gefunden wurde“ [4].

Es ist daher von sehr großem Interesse, in der Lage sein zu können, eine intraoperative Schnitttrandbeurteilung zeitnah vornehmen zu können, die auch die Beurteilung prämaligener Läsionen mit einschließt.

In den letzten Jahren konnte ein neues Gerät zur intraoperativen Schnitttrandbeurteilung (MarginProbe™, Dune Medical Devices, Caesarea, Israel) entwickelt werden, das mittels Radiofrequenzspektroskopie die unterschiedlichen dielektrischen Eigenschaften maligner und normaler Brustzellen misst und quantifiziert. Diese Technik ermöglicht die Evaluation des Schnitttrandes auf das Vorliegen maligner Zellen hin. Die Zellunterschiede resultieren aus Charakteristika, wie Ionenkonzentrationen, Wassergehalt, Zellmembran, Zellstrukturen und anderen. Dabei werden die reflektierten Signale mit einer vorhandenen Signaldatenbank verglichen und in positiv (non in sano) und negativ (in sano) klassifiziert. Das Gerät besteht aus einer Konsole, die das Messergebnis binär darstellt, und einer sterilen Sonde, mit der die jeweils 1,5 Sekunden dauernden Messungen vorgenommen werden. Die Sonde erfasst ein Gewebeareal von 7 mm im Durchmesser und 1 mm in der Tiefe.

Die Detektionsrate und somit der Einsatz von MarginProbe™ ist dabei unabhängig vom histologischen Typ. Die beiden häufigsten Typen, das invasiv-ductale und das invasiv-lobuläre Karzinom wiesen Sensitivitätsraten von 0,68 respektive 0,71 auf, wie Pappo und Mitarbeiter in einer aktuellen Studie zeigen

konnten. Auch für das DCIS fand sich mit einer Sensitivitätsrate von 0,63 kein signifikanter Unterschied [5].

Einen Sensitivitätsunterschied fanden die Autoren nur in Bezug auf die Tumorgöße. Ab einer Größe von > 5 mm betrug die Sensitivität 100 %, nahm jedoch bei Tumoren < 5 mm auf 70 % ab. Die Ursache dafür liegt in der größeren Homogenität des exzidierten Mammagewebes, die aus dem Verhältnis des geringen Karzinomanteils zum größeren Anteil normalen Gewebes im OP-Präparat resultiert [5].

In einer ersten verblindeten Studie mit 57 Patientinnen aus zwei Institutionen mit histologisch gesichertem Mammakarzinom, die sich einer Lumpektomie unterzogen, konnten 86 % aller pathologisch positiven Schnitttränder detektiert werden. Der positive Schnitttrand wurde mit 0-4 mm definiert [6]. Eine zweite, zweiarmlige Multicenter Studie untersuchte an 300 Patientinnen den Nutzen von MarginProbe™ in der Reduktion der Nachresektionsrate. In diese Studie wurden auch Patientinnen mit DCIS eingeschlossen. Durch den Einsatz von MarginProbe™ konnte die Nachresektionsrate um 56 % signifikant gesenkt werden. Unterschiede im kosmetischen Outcome gab es im Vergleich mit dem Kontrollarm nicht [7]. Schließlich wurde im letzten Jahr in den USA eine große Studie mit 600 Patientinnen abgeschlossen, die zur Zulassung von MarginProbe™ durch die FDA führen soll. Ergebnisse dieser Studie sind bis dato nicht veröffentlicht. Im Rahmen einer deutlichen Multicenterstudie unter Leitung



der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck (Direktor: Prof. Dr. med. K. Diedrich), die den Nutzen von MarginProbe™ ausschließlich bei Patientinnen mit DCIS untersucht, wurden bisher 20 Patientinnen operiert. Eine Interimsanalyse der ersten 10 Patientinnen konnte durch den Einsatz von MarginProbe™ eine Senkung der Nachresektionsrate um 50 % nachweisen.

Zurzeit wird in Israel schon an der neuen Generation von MarginProbe™ gearbeitet, welche die Unterschiede zwischen malignen und normalen Brustzellen noch sensitiver quantifizieren soll. Sollten sich die ermutigenden Ergebnisse der Vorläuferstudien auch in den aktuellen Studien bestätigen, dann wäre es durchaus vorstellbar, dass sich diese Technik als Standard in der operativen Therapie des Mammakarzinoms aber auch des DCIS etablieren könnte.

Literatur

- Allweis TM, Kaufman Z, Lelcuk S, Pappo I, Karni T, Schneebaum S, Spector R, Schindel A, Hershko D, Zilberman M, Sayfan J, Berlin Y, Hadary A, Olsha O, Paran H, Gutman M, Carmon M. A prospective, randomized, controlled, multicenter study of a real-time, intraoperative probe for positive margin detection in breast-conserving surgery. *Am J Surg.* 196(4) 1998; 483-9.
- Costa A. Breast cancer surgery – a forecast. *Breast Care* 3 2008; 399-400.
- Karni T, Pappo I, Sandbank J, Lavon O, Kent V, Spector R, Morgenstern S, Lelcuk S. A device for real-time, intraoperative margin assessment in breast-conservation surgery. *Am J Surg.* 194(4) 2007; 467-73.
- McLaughlin SA, Ochoa-Frongia LM, Patil SM, Cody HS 3rd, Sclafani LM. Influence of frozen-section analysis of sentinel lymph node and lumpectomy margin status on reoperation rates in patients undergoing breast-conservation therapy. *J Am Coll Surg.* 206(1) 2008; 76-82.
- Menes TS, Tartter PA, Bleiweiss I, Godbold JH, et al. The Consequence of Multiple Re-excisions to Obtain Clear Lumpectomy Margins in Breast Cancer Patients. *Ann Surg Oncol* 12 (11) 2005; 1-5.
- Pappo I, Spector R, Schindel A, Morgenstern S, Sandbank J, Leider LT, Schneebaum S, Lelcuk S, Karni T. Diagnostic performance of a novel device for real-time margin assessment in lumpectomy specimens. *J Surg Res.* 160(2) 2010; 277-81.
- Tafra L, Fine R, Whitworth P, Berry M, Woods J, et al. Prospective randomized study comparing cryo-assisted and needle-wire localization of ultrasound visible breast tumors. *Am J Surg* 192 2006; 462-70.

PROGRAMM

Freitag, 2. Juli 2010
12.45-14.15, Saal: C

Lunchsymposium
Dune Medical Devices AG
**MarginProbe: Intraoperative
Schnitttrandbeurteilung real time! –
Neues zur brusterhaltenden Therapie
von DCIS und Mammakarzinom**

*MarginProbe® –
Vision oder bereits Alltag?*
M. Thill (Lübeck)



Abb. 1: Intraoperative Messung mit MarginProbe™ in der Universitätsfrauenklinik Lübeck



Abb. 2: Binäres Signal auf dem Display