

DIPLOMARBEIT

Lipofilling bei Brustrekonstruktionen: Eine Analyse der Outcomes und Lebensqualität

eingereicht von

Katrin Oberfichtner

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde
(Dr.ⁱⁿ med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an

**der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe und der
Klinischen Abteilung für Plastische, Ästhetische und Rekonstruktive
Chirurgie**

unter der Anleitung von

Dr.ⁱⁿ med. univ. Elisabeth Katharina Trapp

Assoz. Prof.ⁱⁿ Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med. univ. et scient. med. Vesna Bjelic-Radisic

Dr. med. univ. Paul Wurzer, MMedSci

Graz, am 24.01.2020

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 24.01.2020

Katrin Oberfichtner eh

VORWORT

„Der höchste Genuss besteht in der Zufriedenheit mit sich selbst“

Jean-Jaques Rousseau (1712 - 1778)

DANKSAGUNGEN

Ich möchte mich besonders herzlich bei meiner Betreuerin Dr.ⁱⁿ med. univ. Elisabeth Trapp bedanken, welche mich durch das ganze Projekt begleitet und unterstützt hat. Selbst nach anstrengenden, langen Arbeitstagen hat sie sich Zeit für mich genommen, um offene Fragen zu klären und andere Details zur Arbeit durchzugehen. Ich habe stets gewusst, dass ich auf sie zählen kann, was für mich auch eine wichtige seelische Stütze dargestellt hat.

Ein großes Dankeschön geht auch an Frau Assoz. Prof.ⁱⁿ Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med. univ. et scient. med. Vesna Bjelic-Radisic, welche mich in die Welt der klinischen Forschung eingeführt hat. In der Abwicklung organisatorischer Angelegenheiten sowie der korrekten Durchführung der Fragebogenstudie ist sie mir eine große Hilfe gewesen.

Ebenso bin ich froh, Dr. med. univ. Paul Wurzer als Ansprechperson an meiner Seite gewusst zu haben. Seine Begeisterung für die Plastische Chirurgie, welche er auch nach außen trägt, hat dazu beigetragen, dass es mir nie an Lust oder Motivation für die Diplomarbeit gefehlt hat.

Mein Dank richtet sich auch an die Patientinnen, die sich Zeit genommen haben, die Fragebögen auszufüllen und mir damit wertvolle Informationen zur Verfügung gestellt haben. Ansonsten hätte meine Diplomarbeit in dieser Form nicht entstehen können.

Natürlich möchte ich auch meinen Eltern auf diesem Wege nochmals für alles, was sie in den letzten Jahren für mich getan haben, danken. Sie haben immer an mich geglaubt, mich unterstützt wo sie nur konnten, haben in jeder Situation den passenden Rat und die richtigen Worte für mich parat gehabt und mir zu verstehen gegeben, dass ich alles schaffen kann, wenn ich nur will.

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund: Das Mammakarzinom gilt weltweit als häufigstes Karzinom der Frau und benötigt ein multimodales Therapiekonzept. Im Rahmen des Wiederaufbaus der Brust hat das Lipofilling in den letzten Jahren zunehmend Anwendung gefunden. In dieser Arbeit soll dieses Verfahren hinsichtlich der onkologischen Sicherheit und Komplikationen, dem ästhetischen Outcome und der daraus resultierenden Lebensqualität untersucht werden.

Methoden: Von 53 Patientinnen, die im Zeitraum von 2013 bis 2018 an der Abteilung für Plastische, Ästhetische und Rekonstruktive Chirurgie und der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Graz mit Lipofilling behandelt wurden, wurden retrospektiv Daten zum Vorliegen einer familiären Belastung, zu den Tumoreigenschaften, zum therapeutischen Prozedere, zur Anzahl der Lipofilling-Anwendungen und der jeweils transferierten Fettmenge, zum Patientinnenalter und zu Komplikationen und Mammografieergebnissen bei Zustand nach Lipofilling erhoben. Für die Evaluierung der Lebensqualität wurden zwei Fragebögen (EORTC QLQ C30 und BRECON23) ausgesendet. Das ästhetische Outcome wurde anhand prä- und postoperativer Bildaufnahmen durch eine 4-köpfige Expertenjury unter Zuhilfenahme der Harvard Breast Cosmesis Scale und unabhängig davon mit der Computersoftware Breast Analyzing Tool (BAT) ermittelt.

Ergebnisse: 53 Studienteilnehmerinnen (70 Brüste) wurden therapiert: 37 hatten ein invasives Karzinom (in 3 Fällen bilateral), 7 ein DCIS und 11 Patientinnen wurden prophylaktisch mastektomiert. Nach einem mittleren Follow-up von 30,4 Monaten konnte ein Rezidiv (Mb. Paget) diagnostiziert werden. Insgesamt wurden zwischen 1 und 6 Lipofillingsitzungen durchgeführt, mit einem Injektionsvolumen von durchschnittlich 141ml (\pm 101ml). Komplikationen traten bei 7 Patientinnen (13%) auf und verteilten sich auf 3 Hämatome, 1 Ölzyste, 2 Fettgewebsnekrosen und 1 Entzündung. Die beiden Fragebögen wurden von 35 Studienteilnehmerinnen retourniert und ergaben eine subjektive Bewertung der Lebensqualität im EORTC QLQ C30 von durchschnittlich 5,6 von bestenfalls 7 Punkten. Der EORTC QLQ BRECON23 zeigte, dass Tumorpatientinnen im Vergleich zu Patientinnen nach prophylaktischer Mastektomie signifikant mehr chirurgische Nebenwirkungen

aufwiesen. Bezüglich des ästhetischen Outcomes zeigten sich die Patientinnen subjektiv zufriedener als objektiv mittels Expertenjury und BAT erfasst. Die Beurteilung der Expertenjury korrelierte mit dem errechneten Wert des BAT.

Zusammenfassung: Lipofilling stellt eine praktikable und patientenorientierte Möglichkeit zur subjektiven und objektiven Verbesserung des ästhetischen Outcomes im Rahmen der Mammachirurgie dar.

ABSTRACT

Background: Breast cancer is the most common carcinoma in women worldwide and it is treated by a multimodal therapy concept. In order to reconstruct the removed breast, lipofilling has been increasingly used in recent years. The aim of this analysis is to examine the oncological safety and complication rate of this technique, the aesthetic outcome and the resulting quality of life.

Methods: Retrospective data of 53 female patients, who were treated at the Division of Plastic, Aesthetic and Reconstructive Surgery and the Department of Gynaecology and Obstetrics between 2013 and 2018 were analysed regarding positive family history, tumour characteristics, therapeutic procedures, number of lipofilling sessions, transferred fat volume, patients' age, complications and mammography findings after lipofilling. Quality of life was evaluated by the use of two questionnaires (EORTC QLQ C30 and BRECON23). Regarding the aesthetic outcome, pre- and postoperative pictures were sent to 4 oncoplastic surgeons, who assessed the aesthetic outcome using the Harvard Breast Cosmesis Scale. Independently, the computer tool Breast Analyzing Tool (BAT) was used for objective scoring.

Results: 53 patients (70 breasts) were treated in total: 37 patients due to an invasive carcinoma (in 3 cases bilateral), 7 due to a DCIS and 11 for prophylactic reasons. After a mean follow-up of 30,4 months there was one recurrence diagnosed (Mb. Paget). Between 1 and 6 lipofilling sessions were performed, using an average injection volume of 141ml (± 101 ml). Complications were found in 7 patients (13%), including 3 hematomas, 1 oil cyst, 2 formations of fat necrosis and 1 inflammation. The questionnaires were returned by 35 patients, revealing a mean quality of life score of 5,6 out of 7 in EORTC QLQ C30. EORTC QLQ BRECON23 showed, that patients with breast cancer suffered more from surgical symptoms than patients with prophylactic mastectomy. The aesthetic outcome was better when evaluated by patients and differed from the scores assessed by BAT and the jury. The jury's findings correlated with the calculated result of BAT.

Conclusion: Lipofilling leads to a subjective and objective improvement of the aesthetic outcome. It is a practicable and patient-based method for ameliorating aesthetics in operative breast reconstruction.

INHALTSVERZEICHNIS

VORWORT	ii
DANKSAGUNGEN	iii
ZUSAMMENFASSUNG	iv
ABSTRACT	vi
INHALTSVERZEICHNIS	vii
GLOSSAR UND ABKÜRZUNGEN	ix
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	x
TABELLENVERZEICHNIS	xi
1 EINLEITUNG	1
1.1 DAS MAMMAKARZINOM	1
1.1.1 Epidemiologie	1
1.1.2 Risikofaktoren	1
1.1.3 Formen des Mammakarzinoms	2
1.1.3.1 Präinvasives beziehungsweise in situ Carcinoma	2
1.1.3.2 Invasives Mammakarzinom	3
1.1.3.3 Metastasiertes Mammakarzinom	5
1.1.4 Therapeutische Optionen	6
1.1.4.1 Operative Therapie	6
1.1.4.2 Radiotherapie	8
1.1.4.3 Systemische Therapieoptionen	9
1.2 REKONSTRUKTIONSMÖGLICHKEITEN DER BRUST	11
1.3 LIPOFILLING	12
1.3.1 Präoperative Maßnahmen	13
1.3.2 Technik des Lipofillings	13
1.3.3 Vorteile des Lipofillings	16
1.3.4 Nachteile des Lipofillings	17
1.3.5 Radiologische Aspekte	19
1.3.6 Onkologische Sicherheit	20
2 MATERIAL UND METHODEN	23
2.1 STUDIENZIEL	23
2.2 PATIENTINNENKOLLEKTIV	23
2.3 EIN – UND AUSSCHLUSSKRITERIEN	24
2.4 STUDIENDESIGN	24

2.4.1	Retrospektive Datenanalyse	24
2.4.2	Fragebogenanalyse	25
2.4.2.1	EORTC QLQ C30	25
2.4.2.2	EORTC QLQ BRECON23.....	26
2.4.3	Beurteilung des ästhetischen Outcomes	27
2.5	STATISTISCHE AUSWERTUNG	29
3	ERGEBNISSE	30
3.1	RETROSPEKTIVE DATENANALYSE.....	30
3.2	LEBENSQUALITÄT.....	35
3.2.1	Auswertung EORTC QLQ C30	35
3.2.2	Auswertung EORTC QLQ BRECON23	41
3.3	ÄSTHETISCHES OUTCOME	46
4	DISKUSSION	48
4.1	ONKOLOGISCHE SICHERHEIT	48
4.2	ERKENNTNISSE ZUR KOMPLIKATIONSRATE	50
4.3	ERKENNTNISSE ZUM LIPOFILLING	51
4.4	ERKENNTNISSE ZUR LEBENSQUALITÄT	53
4.5	ERKENNTNISSE ZUM ÄSTHETISCHEN OUTCOME	55
4.6	LIMITATIONEN DER STUDIE	56
4.7	SCHLUSSFOLGERUNGEN	57
5	LITERATURVERZEICHNIS	58
6	ANHANG.....	71
6.1	FRAGEBÖGEN.....	71
6.2	ETHIKVOTUM	75
6.3	PUBLIKATIONEN IM RAHMEN DER DIPLOMARBEIT	77

GLOSSAR UND ABKÜRZUNGEN

ADSC	adipöse mesenchymale Stammzellen
ASPRS	American Society of Plastic and Reconstructive Surgeons
BAT	Breast Analyzing Tool
BIA-ALCL	Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma
BIRADS	Breast Imaging Reporting and Data System
BRCA 1	Breast Cancer Gene 1
BRCA 2	Breast Cancer Gene 2
BSI	Brust-Symmetrie-Index
DCIS	Duktales Carcinoma in Situ
DIEP-Lappen	Deep-Inferior-Epigastric-Perforatorlappen
DFS	Disease-free Survival
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ER	Östrogenrezeptor
FEC – Schema	Chemotherapie mit 5-Fluorouracil, Epirubicin und Cyclophosphamid
Her2	Human Epidermal Growth Factor 2
LCIS	Lobuläres Carcinoma in Situ
OS	Overall Survival
PARP Inhibitoren	Poly-ADP-Ribose-Polymerase Inhibitor
PD-L1 Inhibitoren	Programmed-Cell-Death-Ligand-1 Inhibitor
PR	Progesteronrezeptor
SD	Standardabweichung
S-GAP-Lappen	Superior-Gluteal-Artery-Perforator-Lappen
SNB	Sentinel-Node-Biopsie
TMG-Lappen	Transversaler-Myokutaner-Gracilis-Lappen
TRAM-Lappen	Transverser-Rectus-Abdominis-Musculocutaneus-Lappen
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
WHO	World Health Organization

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

<i>Abbildung 1:</i> Berechnungen des Breast Analyzing Tool (115)	29
<i>Abbildung 2:</i> prozentuelle Einteilung der Ursachen für Mammaoperation	30
<i>Abbildung 3:</i> Rezeptorstatus	32
<i>Abbildung 4:</i> Häufigkeit operativer Therapieverfahren	33
<i>Abbildung 5:</i> EORTC QLQ C30 – Körperliche Funktionsfähigkeit	36
<i>Abbildung 6:</i> EORTC QLQ C30 - Rollenfunktion	37
<i>Abbildung 7:</i> EORTC QLQ C30 – emotionale Funktionsfähigkeit.....	37
<i>Abbildung 8:</i> EORTC QLQ C30 – kognitive Funktionsfähigkeit	38
<i>Abbildung 9:</i> EORTC QLQ C30 – soziale Funktionsfähigkeit	38
<i>Abbildung 10:</i> EORTC QLQ C30 – Auswertung symptombezogener Fragen	39
<i>Abbildung 11:</i> EORTC QLQ C30 – Gesundheitszustand und Lebensqualität	39
<i>Abbildung 12:</i> EORTC QLQ C30 – Vergleich mit Referenzdaten.....	40
<i>Abbildung 13:</i> EORTC QLQ BRECON23 – Chirurgische Nebenwirkungen	42
<i>Abbildung 14:</i> EORTC QLQ BRECON23 - Sexualität	42
<i>Abbildung 15:</i> EORTC QLQ BRECON23 – Zufriedenheit mit dem kosmetischen Ergebnis der Brust.....	43
<i>Abbildung 16:</i> EORTC QLQ BRECON23 – Zufriedenheit mit dem kosmetischen Ergebnis der Brustwarzen	43
<i>Abbildung 17:</i> EORTC QLQ BRECON23 – Zufriedenheit mit dem chirurgischen Eingriff	44
<i>Abbildung 18:</i> EORTC QLQ BRECON23 – Beschwerden im Bereich der Gewebsentnahme	44
<i>Abbildung 19:</i> EORTC QLQ BRECON23 – Auswertung der 3 Einzelfragen	45
<i>Abbildung 20:</i> EORTC QLQ BRECON23 - Vergleich Subpopulationen	45
<i>Abbildung 21:</i> Ergebnisse ästhetisches Outcome – Harvard Breast Cosmesis Scale	46

TABELLENVERZEICHNIS

<i>Tabelle 1:</i> histopathologische Merkmale	32
<i>Tabelle 2:</i> Häufigkeit der Anzahl der Lipofilling-Sitzungen	34
<i>Tabelle 3:</i> Auswertung EORTC QLQ C30	36
<i>Tabelle 4:</i> T-Test Social functioning (SF)	40
<i>Tabelle 5:</i> T-Test Nausea and Vomiting (NV).....	41
<i>Tabelle 6:</i> Auswertung EORTC QLQ BRECON23	41
<i>Tabelle 7:</i> Ergebnisse ästhetisches Outcome – BAT	47

1 EINLEITUNG

1.1 DAS MAMMAKARZINOM

1.1.1 Epidemiologie

Die International Agency for Research on Cancer der WHO belegt mit etwa 1,67 Millionen Neuerkrankungen im Jahr 2012, dass der Brustkrebs weltweit mit Abstand der häufigste maligne Tumor der Frauen ist.(1) Mit einer altersstandardisierten Inzidenz von 119 pro 100.000 Frauen im Jahr 2016 steht das Mammakarzinom auch in Österreich auf Platz eins.(2)

Obwohl die Inzidenz in den letzten Jahrzehnten immer weiter zunimmt, ist die Mortalität im Vergleich zu den 1990er Jahren deutlich rückläufig.(3)

Dennoch sterben laut Statistik Austria (Stand 2016) jährlich etwa 32/100.000 Patientinnen, wodurch das Mammakarzinom 17% der krebsbedingten Todesfälle bei Frauen in Österreich ausmacht.(3,4)

1.1.2 Risikofaktoren

Wie für die meisten Karzinome gilt auch für den Brustkrebs ein Anstieg der Inzidenz mit steigendem Lebensalter, wobei der Erkrankungsgipfel bei etwa 60 Jahren liegt.(5) Dies wird neben dem weiblichen Geschlecht als wichtigster Risikofaktor angeführt.(6)

Etwa 5% aller Mammakarzinome sind durch eine Mutation in den Brustkrebs-Suszeptibilitätsgenen BRCA1 und BRCA2 bedingt (7) und sind durch ein Auftreten bereits vor dem 50.Lebensjahr gekennzeichnet.(8) Für Trägerinnen einer BRCA1-Mutation besteht ein kumulatives Risiko von 47-80%, bis zum 70.Lebensjahr ein Mammakarzinom zu entwickeln. Bei Vorliegen einer BRCA2-Mutation beläuft sich dieses Risiko auf 40-57%.(8–10) Eine Mutation in diesen Tumorsuppressorgenen kann vererbt werden oder unter dem Einfluss exogener Faktoren als genetische Neumutation auftreten.(11) Dadurch geht die Fähigkeit verloren, DNA-

Doppelstrangbrüche zu erkennen und zu reparieren, was in weiterer Folge zu chromosomaler Instabilität und der Vermehrung geschädigter Zellen führt.(7)

Neben BRCA1 und BRCA2 gibt es eine Vielzahl weiterer Gene (CHEK2, PTEN, TP53, ATM, ...), die mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit der Entstehung eines Mammakarzinoms assoziiert sind. Sie können dank moderner Sequenzierungstechniken erkannt und zur Feststellung eines familiären Risikos herangezogen werden.(7,12)

Frauen, in deren Familie (Mutter, Schwester) und Verwandtschaft ersten Grades Fälle von Mammakarzinomen auftreten, haben ein erhöhtes Risiko, selbst an Brustkrebs zu erkranken. Nicht immer kann eine vererbte Genmutation nachgewiesen werden.(6)

In der Literatur (6,13,14) werden weibliche Geschlechtshormone als potenzielle Risikofaktoren für die Entstehung des Mammakarzinoms angeführt: Frauen mit früher Menarche, später Menopause und Nulliparität stehen vergleichsweise lange unter Östrogeneinfluss. Mit jedem Jahr, welches die Menopause später einsetzt, erhöht sich das Mammakarzinomrisiko um 3%.(6) Eine kombinierte Einnahme von Östrogenen und Gestagenen für einen Zeitraum länger als 5 Jahre im Rahmen einer Hormonersatztherapie bewirkt einen moderaten Anstieg des Karzinomrisikos.(14)

Fetteiche Ernährung, exzessiver Alkoholkonsum und Nikotinabusus erhöhen ebenfalls das Mammakarzinomrisiko.(15–17)

1.1.3 Formen des Mammakarzinoms

1.1.3.1 Präinvasives beziehungsweise in situ Carcinoma

Als Carcinoma in situ bezeichnet ist das präinvasive Mammakarzinom durch eine Vermehrung maligner epithelialer Zellen im Bereich der Milchgänge und Lobuli bei gleichzeitig intakter Basalmembran gekennzeichnet. Anhand des Wachstumsmusters lassen sich das duktales Carcinoma in situ (DCIS) und das lobuläre Carcinoma in situ (LCIS) unterscheiden.(8)

Das LCIS hat seinen Ursprung in neoplastischen Epithelzellen der Lobuli und breitet sich in die kleinen Drüsengänge aus. Durch Veränderung des E-Cadherin-Gens am

Chromosom 16 kommt es zum Verlust des Zellzusammenhangs und die Tumorzellen wachsen diskohäsiv. Ein makroskopischer Nachweis der Präkanzerose ist nicht möglich. Sie wird meist zufällig bei histologischer Betrachtung eines Biopsates, welches aufgrund suspekter Mikroverkalkungen oder einer bemerkten Verdichtung des Mammagewebes entnommen worden ist, entdeckt.(8) Mit einem Anteil von nur 5% der präinvasiven Mammakarzinome wird dem LCIS aufgrund seines langsamen Wachstums ein günstigerer Verlauf als dem DCIS zugeschrieben.(13)

Das weit häufigere duktale Carcinoma in situ geht von veränderten Drüsenzellen aus und befällt segmental den Drüsenbaum.(8) Charakteristisch und vor allem ausschlaggebend für die Entdeckung des DCIS sind Mikroverkalkungen, welche im Rahmen der Mammografie auffallen.(18)

1.1.3.2 Invasives Mammakarzinom

Bei Infiltration des Brustgewebes mit neoplastischen Zellen ohne Begrenzung durch die Basalmembran spricht man von einem invasiven Mammakarzinom.(8)

Mit etwa 50% ist es am häufigsten im oberen äußeren Quadranten lokalisiert. Der obere innere Quadrant, die retromamilläre Region und der untere äußere Quadrant sind jeweils zu 10-15% betroffen, gefolgt vom inneren unteren Quadranten mit 5-10%.(19)

Liegen mehrere Herde vor, wird zwischen multifokalem und multizentrischem Befall unterschieden. Eine international einheitliche Definition gibt es nicht. Die aktuellen S3 Leitlinien (Stand August 2019) empfehlen die Bezeichnung „multifokal“, wenn innerhalb eines Quadranten mehrere Herde diagnostiziert werden können, beziehungsweise wenn der Abstand zwischen den Herden unter 4cm beträgt. „Multizentrisch“ bedeutet, dass mehrere Quadranten einer Brust betroffen sind oder die Karzinomherde einen Mindestabstand von 4cm haben.(20) Beide Formen zeigen aggressivere Verlaufsformen als unifokale Tumore und tendieren verstärkt zu lymphogener Metastasierung.(21)

Invasive Mammakarzinome können aufgrund ihrer histologischen Merkmale unterschieden werden. Die beiden Hauptgruppen, die den größten Teil der

invasiven Mammakarzinome umfassen, sind das invasive lobuläre und das invasive duktale Karzinom. Daneben gibt es seltenere histologische Formen, wie das muzinöse Karzinom, welches durch eine gallertige Schnittfläche und reichlich extrazellulären Schleim gekennzeichnet ist, oder das tubuläre Karzinom, welches durch sein drüsenförmiges Wachstum charakterisiert ist. Der medulläre Subtyp ist glatt begrenzt und weist histologisch auffallend große, atypische Tumorzellen und ein lymphoplasmazelluläres Infiltrat auf. Das papilläre Karzinom hat einen charakteristischen fingerartigen Aufbau.(8)

Auf molekularbiologischer Ebene können mithilfe von DNA-Mikroarrays verschiedene Genexpressionsmuster der Tumorzellen festgestellt werden. Diese sind mit dem Vorhandensein bestimmter Oberflächenmarker (Östrogenrezeptor (ER), Progesteronrezeptor (PR), Her2-neu Rezeptor (Her2)) assoziiert, welche immunhistochemisch nachgewiesen werden können.(22) Anhand dieser Oberflächenrezeptoren wurden 2011 im Rahmen des St. Gallen International Expert Consensus die intrinsischen Subtypen des Mammakarzinoms folgendermaßen eingeteilt:

- Luminal A: ER pos. und/oder PR pos., Her2 neg., Ki-67 < 14%
- Luminal B mit Her2 neg: ER pos. und/oder PR pos., Her2 neg., Ki-67 \geq 14%
- Luminal B mit Her2 pos: ER pos. und/oder PR pos., Her2 pos., Ki-67 unabhängig
- Her2 enriched: ER neg., PR neg., Her2 pos.
- Basal like (Triple negativ): ER neg., PR neg., Her2 neg.(22,23)

Die Kenntnis dieser Merkmale ermöglicht Aussagen zur Aggressivität des Tumors, Rezidivwahrscheinlichkeit und dem krankheitsfreien Überleben und nimmt Einfluss auf die Therapieentscheidung.(24,25)

Cejalvo et al.(25) zeigen in ihrer Analyse von 39 Studien, dass Luminal A Tumore mit 51,3% den häufigsten intrinsischen Subtyp darstellen. Sie sind durch geringe Aggressivität und gute Differenzierung gekennzeichnet. Lymphknoten- oder Gefäßinvasion liegen selten vor. Im Vergleich zu den anderen intrinsischen Subtypen haben Luminal A Tumore die geringste Rezidivrate und die längste krankheitsfreie Überlebenszeit.(22,24,26)

Luminal B Tumore stellen mit 32,4% den zweithäufigsten Subtyp dar und zeigen eine vergleichsweise aggressivere Verlaufsform. Sie sind schlechter differenziert

als Luminal A Tumore und rezidivieren häufiger, bevorzugt mit Ausbildung von Knochenmetastasen.(22,24–26)

Her2 enriched Tumore machen 10,7% der Mammakarzinome aus. Sie zeigen eine noch aggressivere Verlaufsform und weisen in 60%-79% einen Differenzierungsgrad G3 auf. Lymphknotenbefall und Gefäßinvasion liegen in über 50% der Fälle vor. Multifokales und multizentrisches Auftreten sind häufig. Die Rezidivrate von Her2 enriched Tumoren ist höher als jene der Luminal B Subtypen.(22,24–26)

Basal like Tumore stellen mit einer Häufigkeit von 2,2% die kleinste, jedoch aggressivste Subgruppe mit der schlechtesten Prognose dar. Sie treten oft bilateral auf und zeigen bei häufig negativer Lymphknoten- und Gefäßinvasion ein schnelles Wachstum mit hoher Mitoserate. Die krankheitsfreie Überlebenszeit ist bei diesem intrinsischen Subtyp vergleichsweise am geringsten.(22,24–26)

1.1.3.3 Metastasiertes Mammakarzinom

Der Prozess der Tumormetastasierung ist durch vier Schritte charakterisiert: Ablösung vom Primärtumor, Migration, Invasion und Adhäsion. Beeinflusst wird dieser Mechanismus durch multiple Signalkaskaden und biochemische Veränderungen, die noch nicht vollständig geklärt sind. Disseminierte Tumorzellen erhalten die Fähigkeit, Basalmembranen zu durchbrechen, in Blut- und Lymphgefäße einzudringen und sich im Körper auszubreiten. Gesunde Epithelzellen würden bei der Ablösung vom ursprünglichen Zellverband (der extrazellulären Matrix) in Apoptose gehen. Dadurch wird verhindert, dass sich Zellen außerhalb ihrer anatomischen Lokalisation im Körper festsetzen. Metastatische Zellen entwickeln Mechanismen, um diesen physiologischen Prozess zu umgehen und in Abwesenheit der extrazellulären Matrix überleben zu können. Veränderungen der Zell-Zell-Adhäsionen, Zell-Matrix-Adhäsionen und Zellpolarität unterstützen diesen Prozess, der als epitheliale-mesenchymale Transition bezeichnet wird. Hochdifferenzierte, polarisierte, regelrecht angeordnete Epithelzellen werden in undifferenzierte, diffus angeordnete, mesenchymartige Zellen umgewandelt, mit der Fähigkeit der Migration und Invasion.(27)

Mammakarzinome metastasieren primär in das lymphatische System.(28) Bei etwa 30% der Brustkrebspatientinnen können positive axilläre Lymphknoten nachgewiesen werden, welche eine wichtige Rolle in der Therapieplanung und Prognosestellung spielen.(29)

Von der hämatogenen Metastasierung sind in erster Linie Skelett, Pleura, Lunge, Leber und Gehirn betroffen.(13) Die disseminierten, intravasalen Tumorzellen sammeln sich im Kapillargebiet der Zielorgane an, durchbrechen die Blutgefäßwand und bilden extravasal durch Wachstum und Vermehrung Organmetastasen.(27)

1.1.4 Therapeutische Optionen

Abhängig von Tumorstadium, Lokalisation, Art des Tumors und Rezeptorstatus können verschiedene therapeutische Ansätze angewendet werden.(13)

1.1.4.1 Operative Therapie

Zur operativen Therapie zählen verschiedene Vorgehensweisen unterschiedlicher Radikalität mit dem Ziel, den Tumor komplett zu entfernen und dabei ein bestmögliches kosmetisches Ergebnis zu erreichen.(30)

Die radikale Mastektomie, bei der der Brustdrüsenkörper, der Musculus pectoralis und die axillären Lymphknoten mit dem umgebenden Fettgewebe entfernt werden, findet heute keine Anwendung mehr. Als weniger radikale Alternative gilt die klassische modifizierte radikale Mastektomie. Hierbei bleibt der Muskel erhalten und nur die Faszie wird entfernt, ebenso wie die Brustdrüse und mindestens 10 axilläre Lymphknoten inklusive umliegendem Fettgewebe.(13) Der kosmetischen Zielsetzung kann mit diesen Methoden jedoch nicht Folge geleistet werden. Schonendere Alternativen mit vergleichbarer onkologischer Sicherheit stehen zur Verfügung.(30)

Diese werden unter dem Begriff „Konservative Mastektomie“ zusammengefasst und inkludieren die Skin-sparing Mastektomie (SSM) und die Nipple-Areola-sparing Mastektomie (NSM). Bei der SSM bleibt bei der Entfernung des Brustdrüsengewebes und Nippel-Areola-Komplexes der Hautmantel erhalten.(31)

Bei der Nipple-Areola-sparing Mastektomie wird lediglich das Brustdrüsengewebe entfernt. Mamille, Areola und der gesamte Hautmantel werden belassen.(32) Intraoperativ ist darauf zu achten, eine ausreichende Blutversorgung des Nippel-Areola-Komplexes und des Hautmantels zu gewährleisten. Unzureichende Vaskularisation resultiert in einer Haut- oder Nippelnekrose.(32,33) Infektionen, Hämatom- und Serombildung sind weitere mögliche Komplikationen der SSM und NSM.(33) Hinsichtlich der Patientinnenzufriedenheit und Lebensqualität ist die Datenlage kontrovers. Didier et al.(34) berichten in ihrer Fragebogenstudie mit 256 Patientinnen, dass das Belassen des Nippel-Areola-Komplexes den Betroffenen bei der Akzeptanz und dem Umgang mit ihrer Krebserkrankung geholfen hat. Ein positiver Einfluss auf Selbstbild und Psyche konnte durch Präservierung des Nippels im Gegensatz zur SSM beobachtet werden.(32,34) Keinen signifikanten Unterschied zeigt die Fragebogenstudie von Kim et al.(35), in welcher die Zufriedenheit von 140 Patientinnen nach NSM beziehungsweise SSM verglichen wurde. Jedoch waren in der NSM-Gruppe manche Patientinnen mit der postoperativen Position des Nippel-Areola-Komplexes unzufrieden, weshalb die Autoren eine Empfehlung für die SSM mit anschließender Nippel-Areola-Komplex-Rekonstruktion aussprachen.(35)

Wenn Tumorsitz und -größe es zulassen, wird besonders in frühen Tumorstadien ein brusterhaltendes Operationsverfahren angestrebt. Bei günstiger Brust-zu-Tumor-Relation wird eine Segmentresektion durchgeführt, bei der der Tumor mit einem umgebenden Sicherheitssaum an gesundem Gewebe exzidiert wird.(30) Fisher et al.(36) zeigen in ihrer Studie, dass es keinen signifikanten Unterschied in der 20-Jahres-Überlebensrate (DFS, OS) zwischen Segmentresektion (mit oder ohne adjuvante Radiatio) und Mastektomie gibt und belegen die onkologische Sicherheit dieser gewebsparenden Operationsmethode.(36)

Neben der operativen Entfernung des Primärtumors hat die Beurteilung der axillären Lymphknoten einen hohen Stellenwert im therapeutischen Management des Mammakarzinoms. Mithilfe der Sentinel-Node-Biopsie (SNB) lässt sich eine Tumorausbreitung in die regionären Lymphknoten feststellen. Sind keine Metastasen nachweisbar oder liegen Mikrometastasen (0,2mm-2mm) vor, kann auf weitere operative Therapiemaßnahmen verzichtet werden.(37) Davon ausgenommen sind Patientinnen, bei denen eine primäre systemische Therapie vor

der SNB stattgefunden hat. Studien zeigen, dass bei Patientinnen mit initial gesichertem Lymphknotenbefall, zum Beispiel mittels Feinnadelaspiration, die Erfolgsraten der SNB nach primärer systemischer Therapie eingeschränkt sind.(20,38,39) Laut aktueller S3-Leitlinien (Stand August 2019) wird in diesem Fall eine Axilladisektion im Anschluss an die systemische Therapie empfohlen.(20) Bis vor wenigen Jahren bestand bei befallenen Sentinel-Node die Indikation zur axillären Lymphknotendisektion von mindestens 10 Lymphknoten.(37) Dieser Eingriff ist mit Komplikationen wie Lymphödem, Taubheitsgefühl, Parästhesien, dem Axillary Web Syndrom und damit einhergehenden Bewegungseinschränkungen der Schulter behaftet.(29,40) Der Wunsch nach Komplikationsreduktion und das Wissen um systemische adjuvante Therapiemöglichkeiten veranlasste zur Durchführung der ACOSOG Z0011 Studie.(41) In diese randomisierte klinische Studie wurden Patientinnen mit invasivem Mammakarzinom im Stadium cT1-T2 cN0 mit histologischem Metastasennachweis in 1 bis 2 Sentinellymphknoten eingeschlossen. Sie erhielten eine brusterhaltende Operation mit anschließender Radiatio und adjuvanter systemischer Therapie. Bei dem einen Patientinnenkollektiv wurde eine axilläre Disektion mit Entfernung von mindestens 10 Lymphknoten durchgeführt, bei dem anderen nur eine Sentinel-Node-Biopsie. Nach einem mittleren Follow-up von 9,3 Jahren zeigte sich eine vergleichbare Überlebensrate zwischen Patientinnen mit axillärer Disektion und Patientinnen mit alleiniger Sentinel-Node-Biopsie. Hinsichtlich lokaler Rezidivrate konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.(40,41)

1.1.4.2 Radiotherapie

Die Radiotherapie gilt als Standardkomponente in der Behandlung von Mammakarzinomen nach brusterhaltender Tumorentfernung.(42) Unabhängig von patienten- und tumorspezifischen Prognoseparametern ist sie eine effektive Maßnahme zur Reduktion des lokoregionalen und distanten Rezidivrisikos.(20) Die heute angewandte hypofraktionierte Bestrahlung (Gesamtdosis von 40Gy, verabreicht in 15-16 Fraktionen) ist dem historischen Standardregime (Gesamtdosis von 50Gy, verabreicht in 25-28 Fraktionen) hinsichtlich lokalem Rezidivrisiko nicht unterlegen und zeigt ein besseres kosmetisches Outcome.(20,42,43) Patientinnen

mit niedrigem Rezidivrisiko kann nach kompletter Tumorexzision eine Teilbestrahlung angeboten werden, ohne Verschlechterung der 5-Jahres-Überlebensrate im Vergleich zur Ganzbrustbestrahlung.(44) Eine Kombination aus Teilbrustbestrahlung und Hypofraktionierung wird bei der intraoperativen Radiotherapie angewendet. Unmittelbar nach chirurgischer Tumorentfernung wird das Resektionsgebiet einmalig mit einer kurativen Gesamtdosis bestrahlt.(20) Die TARGIT und ELIOT Studie untersuchten diese Methode und zeigten ein gering erhöhtes Lokalrezidivrisiko in der Studienpopulation. Bei Analyse ausgewählter Subgruppen (ältere Patientinnen, unifokales kleines Mammakarzinom) konnten hinsichtlich Tumorkontrollraten keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zur Ganzbrustbestrahlung festgestellt werden.(20,45,46)

1.1.4.3 Systemische Therapieoptionen

Neben der chirurgischen Resektion und der Radiotherapie stehen verschiedene neoadjuvante und adjuvante systemische Therapien zur Verfügung, mit dem Ziel, die Rezidivrate zu reduzieren, eine Metastasierung zu verhindern und das prognostische Outcome zu verbessern.(47)

Die systemische Therapie variiert in Abhängigkeit vom intrinsischen Subtyp des Mammakarzinoms. Patientinnen mit hormonrezeptorpositiven Tumoren erhalten eine 5-jährige Antihormontherapie mit Tamoxifen, einem selektiven Östrogenrezeptormodulator, der die Bindung von Östrogen an die Tumorzellrezeptoren verhindert.(42) In der Postmenopause produzieren Frauen den Großteil ihrer Östrogene durch Aromatisierung von Androgenen im Fettgewebe.(13) Eine 5-jährige Aromatasehemmertherapie mit Anastrozol, Letrozol oder Exemestan, welche diesen Prozess unterbindet, zeigt bei postmenopausalen Patientinnen niedrigere Rezidivraten als die Behandlung mit Tamoxifen.(42) Ergebnissen der SOFT und TEXT Studien zufolge ist bei prämenopausalen Frauen mit hohem Rezidivrisiko die kombinierte Gabe eines Aromatasehemmers und GnRH-Analogons indiziert. Diese Kombinationstherapie ist der Behandlung mit Tamoxifen und GnRH-Analogon beziehungsweise einer alleinigen Tamoxifengabe hinsichtlich des 5-jährigen erkrankungsfreien Intervalls überlegen.(48,49)

Her2-positive Subtypen werden gezielt mit monoklonalen Antikörpern behandelt. Trastuzumab (+/- Pertuzumab) in Kombination mit Chemotherapie gilt seit 2005 als therapeutischer Standard. Bezüglich der Dauer der Trastuzumabeinnahme zeigen die 2018 veröffentlichten Überlebensdaten der PHARE Studie, dass die Therapiedauer von einem Jahr beibehalten, und nicht auf 6 Monate reduziert werden soll.(50,51) In der Behandlung von höheren Stadien des Her2-positiven Mammakarzinoms kann durch Kombination mit dem monoklonalen Antikörper Pertuzumab, oder dem Tyrosinkinasehemmer Neratinib das Rezidivrisiko gesenkt werden.(42) Bei inkompletter pathologischer Remission nach neoadjuvanter Therapie mit Trastuzumab und Taxan wird adjuvant die Kombination aus dem monoklonalen Antikörper Trastuzumab und dem Zytostatikum Emtansine (T-DM1) empfohlen. Die KATHERINE Studie zeigt ein 50% niedrigeres relatives Rezidivrisiko und Mortalitätsrisiko bei Patientinnen mit adjuvanter T-DM1 Therapie im Vergleich zu Patientinnen mit adjuvanter Trastuzumabeinnahme bei Zustand nach neoadjuvanter Therapie und inkompletter pathologischer Remission.(52)

Bei hormonrezeptorpositiven und Her2-positiven Tumoren wird die Chemotherapie als therapeutischer Zusatz zur antihormonellen und Antikörpertherapie angewendet, mit dem Ziel einer Minimierung des Rezidivrisikos. Zur Therapie von triple-negativen Karzinomen sind PD-L1 Inhibitoren und PARP Inhibitoren zugelassen und können zusätzlich zur neoadjuvanten beziehungsweise adjuvanten Chemotherapie eingesetzt werden.(42,53)

Prinzipiell sollte eine Chemotherapie bei hohem Risiko indiziert werden, das heißt bei Frauen unter 35 Jahren, bei positiven axillären Lymphknoten, bei Tumoren größer als 2 cm, bei mitotisch sehr aktiven Tumoren und bei fraglicher Hormonempfindlichkeit.(13)

Laut aktueller S3 Leitlinie (Stand August 2019) wird eine 18-24 wöchige adjuvante Therapie mit einem Taxan und Anthrazyklin als Standard empfohlen.(20)

1.2 REKONSTRUKTIONSMÖGLICHKEITEN DER BRUST

Zur Rekonstruktion der Mamma können verschiedene Verfahren verwendet werden, die je nach Zeitpunkt des Wiederaufbaus in primäre, also sofortige, und sekundäre, i.e. spätere, Rekonstruktionen eingeteilt werden.(54)

Besonders gute Ergebnisse mit Sofortrekonstruktionen können bei prophylaktischen Mastektomien erzielt werden, da hier keine anschließende Radiatio durchgeführt wird, durch die es zu Gewebsveränderungen wie einer Kapsel Fibrose kommen kann.(55)

Die Rekonstruktionsverfahren werden grob in drei Gruppen unterteilt:

1. Wiederaufbau mit Implantat oder Expander
2. Verschiedene Arten des Gewebetransfers/Eigengewebe
3. Lipofilling, durch autologen Fetttransfer

Silikonimplantate in verschiedenen Formen und Größen kommen besonders bei jenen Frauen zum Einsatz, die kein zweites Operationsgebiet mit zusätzlichen Narben wollen, womit ein Wiederaufbau mit Eigengewebe einhergeht. Weitere Indikationen sind präexistente Narben oder sehr schlanke Frauen, bei denen eine Lappenplastik aufgrund fehlender möglicher Entnahmestellen ausgeschlossen ist.(54) Da nach einer Mastektomie häufig ein Weichteildefizit besteht, das eine Implantateinlage unmöglich macht, kann vorerst ein Expander eingelegt werden, durch den der Hautmantel auf die gewünschte Größe gedehnt wird. In einem zweiten Schritt wird der Expander durch das endgültige Implantat ersetzt.(56) Eine seltene, jedoch erhebliche Komplikation nach Wiederaufbau der Brust mit Implantaten ist das BIA-ALCL (breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma). Der Mechanismus und die Entstehungsursache dieser Krankheit sind noch nicht vollständig geklärt.(57)

Für die Lappenplastik stehen verschiedene Gewebsentnahmestellen zur Verfügung. Bedient man sich des Gewebes im Unterbauch, eröffnet sich die Möglichkeit der Rekonstruktion mit DIEP-Lappen oder TRAM-Lappen. Der Musculus Latissimus dorsi wird in Form eines Haut-Muskel-Lappens verwendet, muss aufgrund der geringeren Gewebemenge jedoch häufig mit einem Implantat

kombiniert werden. Der S-GAP-Lappen und TMG-Lappen können bei besonders dünnen Patientinnen verwendet werden.(13,56)

1.3 LIPOFILLING

Der Terminus Lipofilling beschreibt eine Technik zur ästhetischen Korrektur von Weichteildeformitäten, die entweder angeboren sein können oder durch einen operativen Eingriff, zum Beispiel im Rahmen der Mammakarzinomtherapie, entstehen.(58)

Von den in 1.2 angeführten Rekonstruktionsverfahren hat die Methode des Lipofillings erst spät an Popularität gewonnen. Die erste je beschriebene Lappenplastik ist auf das Jahr 1896 zurückzuführen und erfolgte mit dem Musculus Latissimus dorsi.(59) Der Wiederaufbau mit Implantaten wird als älteste Form angesehen, und von Schmauss et al.(54) mit seinem Ursprung im Jahr 1895 angegeben, als Vincenz Czerny ein Lipom aus der Lumbalregion einer Patientin zur Rekonstruktion nach Tumorektomie verwendete.(59) In anderen Publikationen hingegen wird dieser Eingriff als einer der ersten Berührungspunkte mit dem autologen Fetttransfer gesehen(60), der erstmals von Neuber et al.(61) 1893 zur ästhetischen Korrektur der halbseitigen Gesichtsatrophie beschrieben wurde. Beinahe hundert Jahre später beschrieb Bircoll ein Verfahren zur Fettabsaugung und anschließenden Transplantation im Bereich der Mamma. Der große Vorteil darin lag in dem ausreichend vorhandenen Spendegewebe, das sich durch seine Weichheit und Formbarkeit auszeichnet.(62) Allerdings wurde bei dieser Technik ein Großteil des Fettgewebes resorbiert. Folgeeffekte wie Nekrosen, Narbengewebe oder Kalzifikationen verschleierten die mammografische und xerografische Detektion neuer Karzinome. Aufgrund dieser Nachteile fällte die American Society of Plastic and Reconstructive Surgeons (ASPRS) 1987 den Entschluss, Lipofilling bei Brustrekonstruktionen nicht zu empfehlen.(63) Wenige Jahre später entwickelte Coleman eine neue Technik des Fetttransfers für Rekonstruktionen im fazialen Bereich, welche die ursprünglichen Komplikationen deutlich verringern konnte und mit einigen Abänderungen und weiteren

Verbesserungen heute bei zahlreichen ästhetischen Korrekturen Anwendung findet.(64,65)

1.3.1 Präoperative Maßnahmen

Vor Durchführung des Lipofillings sind laut aktueller AWMF Leitlinie „Autologe Fetttransplantation“ (Stand 2015) (66) folgende präoperative Maßnahmen zu treffen:

- Erhebung und Dokumentation von Eigenanamnese, Familienanamnese, Vorbefunden, laufender Medikation und präoperativer Laborparameter
- Aufklärung: Im Gespräch sollen das operative Verfahren erläutert, Alternativen erwähnt, Nutzen und Risiken dargestellt und mögliche Komplikationen angesprochen werden. Die Patientin muss darauf hingewiesen werden, dass das primäre Ziel der Therapie nicht die Volumenreduktion im Spendeareal, sondern die Verbesserung des ästhetischen Erscheinungsbildes ihrer Brust ist. Eine BRCA-Mutation gilt als relative Kontraindikation für den Eingriff und ist nur nach genauer Aufklärung möglich. Dabei muss insbesondere auf die erschwerte Interpretation postoperativer radiologischer Befunde und die potentiell onkogene Wirkung der transferierten Fettzellen eingegangen werden.
- Körperliche Untersuchung: Die Gewebs- und Hautbeschaffenheit im Bereich des OP-Gebietes sind zu beurteilen. Mögliche Entnahmestellen müssen identifiziert werden, entsprechend des voraussichtlich benötigten Fettvolumens.
- Präoperative Fotodokumentation
- Bildgebung (Sonografie, Mammografie) (66)

1.3.2 Technik des Lipofillings

Lipofilling wird heute als einfache und reproduzierbare Technik angesehen. Der Eingriff kann tageschirurgisch in Allgemeinnarkose oder Lokalanästhesie unter sterilen Kautelen durchgeführt werden. Eine antibiotische Abschirmung als Infektionsprophylaxe ist erforderlich.(58,66–68)

Der chirurgische Vorgang wird in 3 Schritte unterteilt:

- Fettgewinnung
- Aufbereitung
- Fettzelltransfer.(69)

Das Fettgewebe wird bevorzugt aus dem abdominellen Bereich abgesaugt (in 54%-77%). Alternativ werden die Trochanterregion (9%-46%), die Flanken (13%-40%), der Bereich um die inneren und hinteren Oberschenkel (12,5%-19%) und die Knieregion (3%) verwendet.(58,68,70,71) Die Entnahmeregion hat keinen Einfluss auf die Qualität der Adipozyten.(66)

Die transplantierten Fettzellen besitzen die Eigenschaft, sich wie an ihrem Herkunftsort zu verhalten. Für ein gutes kosmetisches Ergebnis müssen die Patientinnen ihr Körpergewicht stabil halten, da ein Gewichtsverlust zu einer Reduktion des transplantierten Volumens führt.(67,72)

Zur Gewinnung des Fettgewebes werden verschiedene Verfahren postuliert, alle mit dem Ziel, möglichst viele vitale Fettzellen zu erhalten.(69,73) Es werden die Fettabsaugung mit Vakuum (-0,5 bis -0,55bar), die Fettgewinnung mithilfe von Spritzen und die chirurgische Exzision unterschieden.(58,66,74)

Die von Coleman et al.(75) publizierte Technik zeichnet sich durch ihre geringe Zellschädigung und der damit verbundenen großen Anzahl vitaler, transferierbarer Fettzellen aus. Das Fett wird manuell durch Erzeugung eines geringen Unterdrucks mit 10ml-Spritzen abgesaugt und anschließend durch Zentrifugation aufgetrennt.(75) Die Entnahmestelle wird mit Adrenalin, Kochsalzlösung und zugesetztem Lokalanästhetikum vorbehandelt. Diese sogenannte Klein's solution dient der Reduktion von Ekchymosen und Schmerzen und verursacht einen geringeren postoperativen Analgetikabedarf.(76,77)

Ein gleichwertiges Verfahren ist die Verwendung des sterilen Spritzen-Systems LipiVage. Unter geringem Unterdruck wird Fett in eine Spritze gesaugt und in einem geschlossenen System gewaschen. Eine Zentrifugation ist bei dieser Methode nicht notwendig.(66,78)

Bevor das gewonnene Fettgewebe transferiert wird, ist eine Aufbereitung erforderlich. Neben Adipozyten sind auch Kollagenfasern, Blut und Reste zerstörter Zellen im Aspirat enthalten, die Entzündungsreaktionen auslösen können.(79)

Außerdem würde durch Mittransplantation von Zelldebris zu wenig persistierendes Volumen transferiert werden, da diese avitalen Zellen innerhalb weniger Stunden abgebaut werden.(79)

Zur Aufbereitung stehen verschiedene Optionen wie Sedimentation, Filtern, Waschen und Zentrifugation zur Verfügung.(58,71,79,80) Coleman et al.(81) empfehlen eine Zentrifugation mit 3000 Umdrehungen pro Minute für 3 Minuten, um drei Phasen aufzutrennen: Unten setzen sich Blut, Zelldebris und die zu Beginn infiltrierte Kochsalzlösung ab. Der Überstand wird von Öl gebildet, welches durch zelluläre Lyse entstanden ist. Die mittlere Phase besteht aus den gereinigten Fettzellen, die für die Transplantation verwendet werden.(67,73)

Es dürfen keine zu großen Mengen an Fettzellen auf einmal transferiert werden. Ihr Überleben ist von der Durchblutung an der Empfängerstelle abhängig. Die Lipoinjektion in kleinen Einzeldepots wird empfohlen, um einer unzureichenden Ernährung des Transplantatzentrums und der resultierenden Bildung von Fettgewebnekrosen und Ölzysten entgegenzuwirken.(58,67) Aufgrund beschriebener Resorptionsraten zwischen 15% und 60% (72,73,82,83) muss mehr Fett transferiert werden, als zur Volumenkorrektur notwendig ist.(67) Das Transplantat wird mit stumpfen, dünnen Luerlock-Kanülen subkutan, epimuskulär, intramuskulär oder submuskulär eingebracht. Für eine homogene Fettverteilung werden mehrere Stichinzisionen beim Fettgewebstransfer verwendet.(66,84)

Der Erfolg des Lipofillings ist von der Qualität des Empfängergewebes abhängig und zeigt bei geringer Elastizität, präexistenten Narben und Zustand nach Bestrahlung ein schlechteres kosmetisches Outcome.(58)

Lipofilling kann alleine oder in Kombination mit anderen Verfahren im Sinne einer Sofortrekonstruktion oder eines sekundären Eingriffs durchgeführt werden.(71)

Wird ein Brustimplantat als Rekonstruktionsverfahren favorisiert und der Hautmantel ist jedoch sehr dünn oder vernarbt, kann durch das Lipofilling die implantatbedeckende Hautschicht verstärkt werden.(70)

Im Rahmen implantatbasierter Rekonstruktionsmethoden können kosmetische Defizite wie Faltenbildung, Rippling, Unterbrechung der Submammärfalte und Stufenbildungen durch lokalisierte Substanzdefekte auftreten. Diese können

ebenfalls mittels Lipofilling ausgebessert werden. Bei Defiziten im Dekolletébereich wird das aufbereitete Lipoaspirat in den Musculus pectoralis major gespritzt. Im Falle eines geplanten Implantatwechsels besteht die Möglichkeit des Einbringens der Fettzellen zwischen Haut und Kapsel.(54,85,86)

Auch Lappenplastiken werden mit Lipofilling kombiniert, um bessere ästhetische Ergebnisse zu erzielen. Kleine Substanzdefekte werden durch Lipofilling ausgebessert. Bei kleinen bis mittelgroßen Brüsten und ausreichenden Fettdepots kann das Lappenvolumen durch Lipotransfer augmentiert werden. Aufgrund der Vaskularisationsverhältnisse kann in den Latissimus dorsi Lappen mehr Fettgewebe eingebracht werden als in einen TRAM- oder DIEP-Lappen.(86)

1.3.3 Vorteile des Lipofillings

Lipofilling eignet sich im Gegensatz zu anderen Rekonstruktionsverfahren besonders für die Korrektur kleiner Brustdeformitäten und Defekte.(67,87,88)

Der Eingriff ist durch eine geringe Invasivität gekennzeichnet, ermöglicht eine rasche Erholung der Patientinnen und kann deshalb tageschirurgisch durchgeführt werden.(68) Bei den Inzisionen wird darauf geachtet, diese im Bereich der Inframammärfalte und deren Fortsetzung in Richtung Axilla zu platzieren. Kleine Narben in diesen Regionen beeinträchtigen das ästhetische Gesamtbild nicht und verheilen ohne Hypertrophien.(72,86)

Im Rahmen des Lipofillings kommt es zu einer Reduktion des Fettgewebes an der Entnahmestelle. Dieser sekundäre Benefit wird mit als Grund für eine bessere Lebensqualität angegeben.(67,72,85)

Debald et al.(70) zeigten in einer retrospektiven Studie mit 40 Patientinnen, dass durch autologen Fetttransfer bestrahltes Gewebe und Narbengewebe wieder an Weichheit und Elastizität gewannen. Gesteigertes Wohlbefinden und eine Zunahme der Lebensqualität gingen damit einher. In der Studie wurden zusätzlich histologische Befunde 10 Monate nach Lipofilling untersucht. Die transferierten Fettzellen waren in die vorhandenen Strukturen integriert. Das neu entstandene Fettgewebe wurde gut vaskularisiert und zeigte nur an vereinzelt Stellen kleine Fettgewebnekrosen. Es ergab sich kein Hinweis auf eine maligne Entartung.(70)

Studien zum kosmetischen Outcome zeigen in 29%-50% sehr gute, in 40%-43% gute und in 21% zufriedenstellende ästhetische Ergebnisse.(87,89) Molto Garcia et al.(71) führten eine Umfrage zur Patientinnenzufriedenheit bei 37 Probandinnen nach Lipofilling durch. 90% der Patientinnen gaben die beste Bewertung ("very satisfied") ab, 7% waren zufrieden ("satisfied").(71)

Die Gesamtkomplikationsrate des autologen Fetttransfers wird mit durchschnittlich 10,5% angegeben. Der Großteil davon entfällt auf leichte Beschwerden, die durch einfache therapeutische Interventionsmaßnahmen behandelt werden können. Fettgewebnekrosen und Ölzysten bilden mit einem Anteil von 2%-16,2% die Hauptkomplikationen. Von Infektionen wird in 0,3%-1,7% der Fälle berichtet. Pneumothorax und Hämatome machen 0,05%-0,2% beziehungsweise 0,3% der Komplikationen aus.(71,80,86,90–93)

Das Pneumothoraxrisiko von 0,05%-0,2% (80,86) kann durch eine parallel zur Thoraxwand platzierte Injektionstechnik reduziert werden.(67)

Infektionen sollen durch die prophylaktische intraoperative Antibiose vermieden werden.(58,67) Kommt es dennoch zu einer Entzündung, wird die entsprechende Naht entfernt und die entzündliche Flüssigkeit kann drainieren. Eine anschließende antibiotische Therapie und Kälteanwendung verhindern eine Beeinträchtigung des kosmetischen Ergebnisses.(68,86,93) Der Ausprägungsgrad der Inflammation wird einerseits durch die angewandte Methode der Fettzellgewinnung, Aufbereitung und des Transfers, andererseits durch die Immunkompetenz der Patientin bestimmt.(94) Fettnekrosen können durch zu große, auf einmal applizierte Fettmengen entstehen. Sie äußern sich im Tastbefund als harte Knoten, sind in der Mammografie identifizierbar und imponieren im Ultraschall als Ölzysten. Bei Punktion entleert sich eine ölige, zellfreie Flüssigkeit.(67,92,93,95)

1.3.4 Nachteile des Lipofillings

Laut AWMF Leitlinie „Autologe Fetttransplantation“ (Stand 2015) ist Lipofilling bei Patientinnen mit aktiver maligner Grunderkrankung, bei aktiver Infektion im OP-Gebiet, während der Schwangerschaft und Stillzeit, und bei schwerer Gerinnungsstörung kontraindiziert. Bei Zustand nach präinvasivem oder invasivem

Mammakarzinom darf Lipofilling frühestens nach zwei Jahren Rezidivfreiheit durchgeführt werden.(66)

Bei sehr schlanken Patientinnen kann das Verfahren aufgrund der begrenzten Fettspeicher nur limitiert angewendet werden.(86) Durch die Aufbereitung des Lipoaspirats und Resorption in den ersten Monaten gehen zwischen 15% und 60% des gewonnenen Volumens verloren.(72,73,82,83)

Delay et al. (72) empfehlen die 140%-Regel, was bedeutet, dass für ein bleibendes Zielvolumen von 100ml mindestens 140ml Fett injiziert werden müssen.(72) Das Risiko der Entstehung von Fettgewebnekrosen bei Applikation von zu großen Injektionsvolumina in einer Sitzung ist zu beachten.(66)

Die alleinige Anwendung des Lipofillings zum totalen Wiederaufbau der Brust nach Mastektomie ist nur begrenzt möglich. Kleine Brüste (Körbchengröße A und B) können bei ausreichenden Fettspeichern in mehreren Sitzungen rekonstruiert werden.(96) Kling et al.(97) zeigten in einer Befragung von 456 Mitgliedern der American Society of Plastic Surgeons, dass Lipofilling bevorzugt als adjuvante Therapie in der rekonstruktiven Mammachirurgie eingesetzt wird. 98% der Befragten kombinieren es mit Implantaten, 96% mit Lappenplastik.(97)

Große Defekte nach mammachirurgischen Eingriffen müssen in mehreren Sitzungen korrigiert werden. Retrospektive Studien berichten von ein bis sechs notwendigen Lipofillings zum Erreichen eines zufriedenstellenden kosmetischen Ergebnisses.(68,80,91,98) Zwischen zwei Sitzungen wird ein zeitlicher Abstand von mindestens drei bis vier Monaten empfohlen.(58,89) In dieser Zeit werden 20%-40% des transferierten Volumens resorbiert.(72,82)

Postoperative Radiotherapie führt zu Gewebeschrumpfung, Elastizitätsverlust, verstärkter Narbenbildung und schlechter Gewebepfusion. Diese Faktoren bewirken ein vermindertes bis fehlendes Engraftment. Bei bestrahlten Patientinnen werden wiederholte Therapiesitzungen und größere Fettmengen benötigt, um ein ästhetisch zufriedenstellendes Ergebnis zu erreichen.(43,67,89)

Während Schmerzen im Bereich der Brust bei etwa 0,3% der Patientinnen auftreten(99), zählen sie zu den häufigsten Komplikationen an der Liposuctionsstelle. Ödeme und Ekchymosen sind typische Begleiterscheinungen

nach Lipofilling im Gewebentnahmebereich, verschwinden jedoch nach ein bis drei Monaten.(67,72)

1.3.5 Radiologische Aspekte

1987 sprach die American Society of Plastic and Reconstructive Surgeons eine Empfehlung gegen Lipofilling als onkoplastische Therapiemethode aus, mit der Begründung, dass durch entstehende Kalzifikationen oder Nekrosen eine Tumordetektion nicht mehr möglich sei.(63)

Entsprechend neuer Daten sind erfahrene Radiologen durchaus in der Lage, Läsionen, die durch Lipofilling bedingt sind, von Tumorrezidiven in der Bildgebung zu unterscheiden.(58,68,80) Bestehen nach radiologischer Untersuchung Zweifel bezüglich der Dignität, ist die Durchführung einer Biopsie mit anschließender histologischer Beurteilung indiziert.(80,89)

Fettgewebnekrosen präsentieren sich in der Sonografie als solide, scharf begrenzte Knoten mit erhöhter Echogenität. Sie entwickeln sich innerhalb einiger Wochen zu Ölzysten, die als subcutan gelegene, glatt begrenzte, hypoechogene Strukturen mit dorsaler Schallverstärkung imponieren. Im späteren Verlauf treten Fibrosen und Kalzifikationen auf. Kalk ist sonografisch als Schallschatten detektierbar. Entzündliche und fibrosierende Prozesse der Brust lassen die Ölzysten in der Sonografie jedoch unscharf begrenzt oder spikuliert erscheinen, das Bild eines Karzinoms imitierend.(95)

Mammografische Veränderungen nach Lipofilling umfassen Fibrosen aufgrund nekrotischer Prozesse, Mikrokalzifikationen, grobschollige Verkalkungen und fokale Asymmetrien. Ölzysten sind als scharf begrenzte Verschattungen mit fibrosiertem Randsaum und möglichen Verkalkungen zu erkennen.(95)

Fiaschetti et al.(83) beurteilten in ihrer Arbeit radiologische Veränderungen an 24 Brüsten nach Lipofilling. In 13 Fällen wurde Lipofilling als onkoplastische Therapiemethode angewendet, in 11 Fällen zur kosmetischen Verbesserung nach Brustverkleinerung, Augmentation oder Mastopexie. Nach einem Follow-up von 12 Monaten nach der letzten Lipofillingssession wurden bei 45,8% sonografisch

Ölzysten festgestellt. In der Mammografie waren Mikrokalzifikationen in 20,8% und Fettnekrosen in 12,5% nachweisbar.(83)

Kaoutzanis et al.(91) beschrieben in einer retrospektiven Analyse mit 167 Brüsten radiologische Auffälligkeiten in 4,8%. Diese wurden biopsiert und histologisch als Fettnekrosen, Ölzysten und Narben identifiziert.(91)

1.3.6 Onkologische Sicherheit

Die onkologische Sicherheit ist bisher unzureichend untersucht, die Datenlage von in vivo und in vitro Studien ist widersprüchlich.(88,100–106)

Diverse in vitro Studien zeigten ein gesteigertes Tumorwachstum durch Interaktion von adipösen, mesenchymalen Stammzellen (ADSC) mit neoplastisch veränderten Zellen.(101–103,107)

Massa et al.(107) wiesen bei Inkubation von Brustkrebszellen mit ungefiltertem Lipoaspirat eine gesteigerte Tumorzellproliferation nach. Bei Inkubation derselben Krebszelllinien mit Knochenmarksfibroblasten konnte im Gegensatz dazu kein vermehrtes Wachstum beobachtet werden.(107,108)

Perrot et al.(101) untersuchten nach Auftreten eines Osteosarkomrezidivs 13 Jahre nach initialer Diagnosestellung beziehungsweise 18 Monate nach Lipofilling einen möglichen Zusammenhang des Rezidivs mit der autologen Fetttransplantation. In einem Mausmodell zeigten die applizierten Osteosarkomzellen einen Anstieg der Proliferationsrate durch Injektion von menschlichem Lipoaspirat.(101,108)

Das Lipoaspirat enthält nach Aufbereitung nicht nur Adipozyten, sondern auch Progenitorzellen (ADSC), ebenso wie Fibroblasten, Gefäßendothelien und Immunzellen. Fettgewebe gilt als aktives Gewebe, das durch Sezernierung von Hormonen, Wachstumsfaktoren oder Adipokinen Einfluss auf seine Umgebung ausübt.(60,109) Adipokinen konnte durch eine veränderte Signalübertragung in Studien zur Fettleibigkeit ein Zusammenhang mit gesteigertem Tumorwachstum nachgewiesen werden.(104,105)

Laut klinischer Studien besteht keine Korrelation zwischen Lipofilling und einem erhöhten Rezidivrisiko. Langzeit-Follow-up Daten zur onkologischen Sicherheit fehlen jedoch. Kohortenstudien und Fallserien mit durchschnittlichem Follow-up

zwischen 27 und 60 Monaten zeigen keinen signifikanten Anstieg des lokoregionalen Rezidivrisikos.(88,93,100,106,110)

Kronowitz et al.(100) untersuchten in einer Fall-Kontroll-Studie mit 719 Fällen das Rezidivrisiko nach Lipofilling. Sie verglichen Patientinnen, welche eine Mastektomie und anschließende Rekonstruktion mit autologem Fetttransfer erhielten, mit Patientinnen, bei denen nach Mastektomie ein Wiederaufbau der Brust ohne Lipofilling durchgeführt wurde. Nach einem mittleren Follow-up von 60 Monaten konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Lokalrezidiv, systemischem Rezidiv oder Zweitkarzinom festgestellt werden. In der Subgruppenanalyse wies die Population, die eine adjuvante Antihormontherapie erhalten hatte, ein erhöhtes Karzinomrisiko nach Lipofilling auf.(100) Der genaue Mechanismus dahinter ist nicht bekannt. Es wird vermutet, dass die substituierten antihormonellen Therapeutika das Mikromilieu zu Gunsten der Tumorzellen verändern oder eine verstärkte Interaktion zwischen den transplantierten ADSCs und den Tumorzellen bewirken.(60)

Fertsch et al.(88) konnten in einer Fall-Kontroll-Studie mit 200 Patientinnen ein erhöhtes Rezidivrisiko durch Lipofilling bei Patientinnen mit initialer Grad 3 Neoplasie und positivem Lymphknotenstatus nachweisen. Eine Gesamtrezidivrate von 13% in der Lipofilling-Gruppe und 12% in der Kontrollgruppe spricht jedoch für die onkologische Sicherheit des autologen Fetttransfers. Das erhöhte Rezidivrisiko bei initial positivem Lymphknotenstatus kann folgendermaßen erklärt werden: Positive Lymphknoten beinhalten okkulte Mikrometastasen. Wird durch Lipofilling Fettgewebe in die Nähe dieser ruhenden Karzinomzellen gebracht, sezernieren die transferierten ADSCs Wachstumsfaktoren wie den vascular endothelial growth factor. VEGF führt zu einer Stimulation der Lymphangiogenese und die ruhenden Tumorzellen werden aktiviert und zum Wachstum angeregt.(88)

Das Vorliegen einer BRCA1- oder BRCA2-Mutation stellt laut aktueller AWMF Leitlinie „Autologe Fetttransplantation“ (Stand 2015) (66) eine relative Kontraindikation für Lipofilling dar. Cohen et al.(90) und Masia et al.(111) konnten in ihren retrospektiven Studien jedoch kein erhöhtes Rezidivrisiko bei dieser Patientinnenpopulation nachweisen.(90,111)

Lappenplastik in Kombination mit autologem Fetttransfer wird im Hinblick auf die onkologische Sicherheit kritisch betrachtet. Der transplantierte Lappen enthält Stammzellen, welche Enzyme und Wachstumsfaktoren sezernieren, und ist gut vaskularisiert. Dies sind wichtige Voraussetzungen für eine mögliche Tumorprogression. In klinischen Studien wurde jedoch kein signifikantes Risiko gefunden.(88,91,111)

Vom onkologischen Standpunkt aus betrachtet wird, um das Rezidivrisiko zu senken, ein Zeitintervall von mindestens 36 Monaten zwischen Tumorektomie und autologem Fetttransfer empfohlen. Nach dieser Zeit ist das ehemalige Tumorbett bereits fibrotisch verändert und stellt im Gegensatz zum postoperativ entzündlichen Gewebe einen suboptimalen Nährboden für das Tumorzellwachstum dar.(60,68)

2 MATERIAL UND METHODEN

Die Durchführung der Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz genehmigt. Das positive Votum (EK 30-339 ex 17/18) liegt im Anhang 6.2 bei.

2.1 STUDIENZIEL

Das Ziel dieser Arbeit ist eine Evaluierung der Outcomes aller zwischen 2013 und 2018 an der Universitätsklinik mit Lipofilling behandelten Patientinnen. Zum einen wird die onkologische Sicherheit durch retrospektive Auswertung der im Krankenhausdokumentationssystem „Medocs“ vorliegenden Daten zum Overall-Survival (OS) und Disease-free Survival (DFS) sowie der radiologischen Diagnostik ermittelt. Zum anderen wird die Lebensqualität der Patientinnen mit Hilfe von zwei validierten Fragebögen (EORTC QLQ C30 (112,113) und EORTC QLQ BRECON23 (114)) beurteilt. Zusätzlich wird durch die Beurteilung der kosmetischen Resultate durch eine Expertenjury bestehend aus vier onkoplastischen Mammachirurgen/innen und unter Zuhilfenahme des Breast Analyzing Tool (BAT) (115) das ästhetische Outcome anhand von prä- und postoperativen Bildaufnahmen bewertet.

2.2 PATIENTINNENKOLLEKTIV

Es wurden alle Patientinnen ausgewertet, bei denen im Zeitraum von 2013 bis 2018 an der Abteilung für Plastische, Ästhetische und Rekonstruktive Chirurgie und der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Graz ein Lipofilling der Brust durchgeführt wurde.

2.3 EIN – UND AUSSCHLUSSKRITERIEN

Eingeschlossen wurden weibliche Patientinnen mit positiver Mammakarzinomanamnese, inklusive Präkanzerosen wie DCIS und LCIS, oder nachgewiesener familiärer Belastung im Sinne einer BRCA1- oder BRCA2-Mutation, bei denen ein Lipofilling durchgeführt wurde. Die Tumorektomie wurde mittels brusterhaltender Operation oder Mastektomie durchgeführt. Eine Metastasierung wurde klinisch beziehungsweise per Bildgebung präoperativ ausgeschlossen. Das Mindestalter der Patientinnen wurde bei 18 Jahren festgelegt. Deutschkenntnisse zur korrekten Beantwortung der Fragebögen sowie das Vorliegen einer unterschriebenen Einverständniserklärung wurden vorausgesetzt. Die Studie wurde entsprechend der Helsinki-Deklaration durchgeführt.

2.4 STUDIENDESIGN

2.4.1 Retrospektive Datenanalyse

Es wurden 53 Patientinnen in die Studie eingeschlossen. Von diesen wurden folgende Daten zur retrospektiven Analyse erhoben:

- Klinische Daten: Mammakarzinom, DCIS, LCIS, Prophylaxe
- familiäre Belastung
- Tumorstaging: T, N, M
- Tumorgrading
- Rezeptorstatus: Her2/neu, Östrogenrezeptor, Progesteronrezeptor
- Art der Brustoperation: brusterhaltende Therapie, Nipple-Areola-sparing Mastektomie, Skin-sparing Mastektomie, Mastektomie
- Rekonstruktionsmethode: Lappenplastik, Becker-Expander, Implantat
- Chemotherapie
- antihormonelle Therapie
- Radiatio
- Anzahl der Lipofilling-Anwendungen
- Menge des pro Sitzung transplantierten Fettes

- Alter der Patientin zum Zeitpunkt des 1.Lipofillings
- Mammografieergebnisse bei Zustand nach Lipofilling
- Komplikationen nach Lipofilling

2.4.2 Fragebogenanalyse

Die 53 ausgewählten Patientinnen wurden ausführlich über die Durchführung der Studie zum Thema „Lipofilling bei Brustrekonstruktionen“ informiert und um Einverständnis gebeten, zwei Fragebögen zur Lebensqualität auszufüllen, welche von der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) entwickelt worden waren. Die beiden Fragebögen, die zur Analyse der Lebensqualität nach operativen Eingriffen an der Brust ausgewählt wurden, sind der EORTC QLQ C30 (Version 3) und der EORTC QLQ BRECON23.

2.4.2.1 EORTC QLQ C30

Dieser Fragebogen wurde zur Evaluierung der Lebensqualität von Tumorpatientinnen und -patienten entwickelt und setzt sich aus insgesamt 30 Fragen zum allgemeinen Wohlbefinden und der Gesundheit der Betroffenen zusammen. Dabei wird auf mögliche Veränderungen bei der Bewältigung des Alltags, auf körperliche und psychische Beschwerden, sowie auf Beeinträchtigungen der familiären und sozialen Funktionsfähigkeit abgezielt.

Die ersten 28 Fragen sind mit einem Zahlenwert zwischen 1 und 4 zu beantworten, wobei 1 für „überhaupt nicht“ und 4 für „sehr“ steht. Sie können in fünf Funktionsskalen und neun Symptomskalen zusammengefasst werden.

- **Funktionsskalen:**

körperliche Funktionsfähigkeit (*PF, physical functioning*)

Rollenfunktion (*RF2, role functioning*)

emotionale Funktionsfähigkeit (*EF, emotional functioning*)

kognitive Funktionsfähigkeit (*CF, cognitive functioning*)

soziale Funktionsfähigkeit (*SF, social functioning*)

- Symptomskalen:

Müdigkeit (*FA, fatigue*)

Übelkeit und Erbrechen (*NV, nausea and vomiting*)

Schmerzen (*PA, pain*)

Dyspnoe (*DY, dyspnoea*)

Schlaflosigkeit (*SL, insomnia*)

Appetitlosigkeit (*AP, appetite loss*)

Obstipation (*CO, constipation*)

Diarrhoe (*DI, diarrhoea*)

finanzielle Schwierigkeiten (*FI, financial difficulties*)

Die letzten beiden Fragen betreffen die subjektive Einschätzung des Gesundheitszustands und die Lebensqualität. Dafür sind von den Patientinnen und Patienten zwischen 1 („sehr schlecht“) und 7 („ausgezeichnet“) Punkten zu vergeben. Die momentan aktuellste Version dieses Manuals ist Version 3, welche auch im Rahmen dieser Studie verwendet wurde.(112,116,117)

2.4.2.2 EORTC QLQ BRECON23

Dieser international validierte Fragebogen der European Organisation for Research and Treatment of Cancer wurde gezielt zur Evaluierung der Zufriedenheit und Lebensqualität von Frauen nach onkoplastischer Brustoperation und anschließender Rekonstruktion entwickelt.

Für 23 Fragen sollen die Patientinnen jeweils eine Zahl zwischen 1 und 4 vergeben, wobei 1 „überhaupt nicht“ und 4 „sehr“ bedeutet. Nicht jede Patientin ist angehalten, alle Fragen zu beantworten, da manche Items eine Brustrekonstruktion mit Eigengewebe, ein Operationsverfahren mit Erhalt der Brustwarze oder eine Entfernung und ausgebliebene Rekonstruktion der Brustwarze voraussetzen. Die Fragen können für eine bessere statistische Übersicht in sechs Skalen und 3 Einzelfragen zusammengefasst werden:

- Chirurgische Nebenwirkungen (*TS, Surgical side-effects*)

- Sexualität (*SX, Sexuality*)

- Zufriedenheit mit der Brustkosmetik (*SBC, Satisfaction with breast cosmesis*)

- Zufriedenheit mit der Nippelkosmetik (*SNC, Satisfaction with nipple cosmesis*)
- Zufriedenheit mit dem chirurgischen Eingriff (*SSU, Satisfaction with surgery*)
- Beschwerden im Bereich der Gewebsentnahme (*DS, Donor-site symptoms*)
- Zufriedenheit mit den Narben im Bereich der Gewebsentnahme (*SDS, Satisfaction with donor scars*)
- Verlust des Nippels (*NL, Loss of nipple*)
- Erhalt/Rekonstruktion des Nippels (*NP, Preserve/Reconstruct nipple*)

Während bei den Fragen nach chirurgischen Nebenwirkungen, Sexualität, Beschwerden im Bereich der Gewebsentnahme und Verlust des Nippels ein hoher Punktwert als schlechtes, unzufriedenstellendes Ergebnis zu werten ist, sprechen bei den Items zur Zufriedenheit mit dem kosmetischen Ergebnis von Brust und Nippel, mit dem chirurgischen Eingriff, mit den Narben im Bereich der Gewebsentnahme und der Frage zum Erhalt beziehungsweise der Rekonstruktion des Nippels mehr Punkte für ein positives Outcome.(114)

2.4.3 Beurteilung des ästhetischen Outcomes

Zur objektivierbaren Evaluierung der kosmetischen Ergebnisse nach Lipofilling wurde eine ärztliche Expertenjury bestehend aus vier onkoplastischen Chirurgen/innen herangezogen. Dieser wurden postalisch prä- und postoperative Bildaufnahmen, welche vor beziehungsweise im Rahmen der Nachsorge- und Kontrolluntersuchungen nach dem Lipofilling aufgenommen worden waren, zugesandt.

Die Aufgabe der Expertenjury bestand darin, das ästhetische Outcome unter Anwendung der Harvard Breast Cosmesis Scale (118) zu beurteilen. Dafür waren die untersuchten Brüste ähnlich dem Schulnotensystem mit 1 bis 4 zu bewerten.

Ein Harvard Score von 1 bedeutet „Excellent“ und spricht dafür, dass im Vergleich zur unbehandelten Brust kaum ein Unterschied in Symmetrie, Form und Größe besteht. Zwar können Narben oder Gewebsverdickungen auftreten, jedoch in einem derart geringen Ausmaß, dass die Ästhetik dadurch nicht beeinträchtigt wird.

Ein Score von 2 entspricht der Bewertung „Good“ und wird vergeben, wenn sich die Brust postoperativ geringfügig in der Form und Größe von der kontralateralen Brust

unterscheidet. Veränderungen bedingt durch Narben oder Gewebsverdickung sind in diesem Stadium gering ausgeprägt.

Als „Fair“ beziehungsweise mit dem Skalenwert 3 werden jene Brüste beurteilt, deren Größe sich maximal um ein Viertel von der anderen Brust unterscheidet. Veränderungen in der Form und Farbe der betroffenen Mamma, sowie Narben und Gewebsverdickungen sind hier bereits deutlicher sichtbar.

Die schlechteste Bewertung, 4 beziehungsweise „Poor“, wird an jene Brüste vergeben, deren Erscheinungsbild sich in mehr als einem Viertel des Brustgewebes deutlich von der Gegenseite unterscheidet. Narben, Gewebsverdickungen und auffällige Hautveränderungen sind stark ausgeprägt.

Zusätzlich zur Beurteilung des ästhetischen Outcomes durch die Expertenjury wurden die Bildaufnahmen mit Hilfe des Breast Analyzing Tools (BAT) bewertet. Dabei handelt es sich um eine Software, die den Brust-Symmetrie-Index (BSI) berechnet.(115)

Die vorliegenden Fotos der Patientinnen müssen dazu in das Programm eingespielt und der Reihe nach evaluiert werden. Zuerst wird das Jugulum markiert, gefolgt von den beiden Mamillen und anschließend werden die Submammärfalten umfahren. Mit dieser Information berechnet die Software die direkte Mamillenposition, die horizontale und vertikale Mamillenposition, die Brustfläche, den Brustrand und die Lage der Mamillen in Bezug auf den Brustrand. (siehe Abbildung 1)

Brustfläche und Brustrand werden zur Berechnung des BSI_{Area} herangezogen, die Daten die Mamillenposition betreffend bestimmen den $BSI_{Mamilla}$. Aus der Summe dieser beiden Werte kann schließlich der BSI ermittelt werden, welcher von 0 bis 15 reicht, wobei 0 für das beste symmetrische Ergebnis und 15 für eine sehr schlechte Symmetrie codiert.

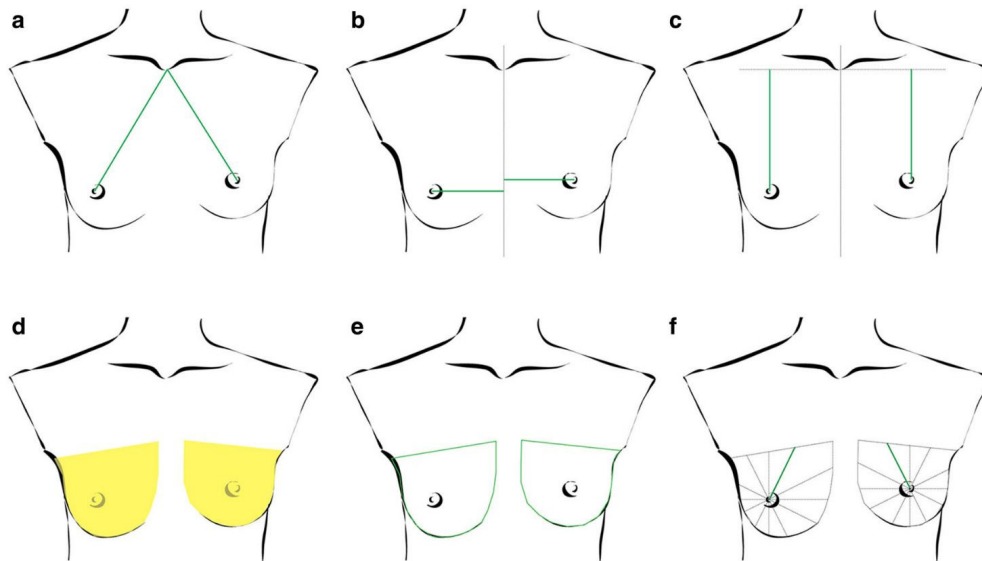


Fig. 2 Calculations done by BAT. **a** direct mammillary position, **b** horizontal mammillary position, **c** vertical mammillary position, **d** breast area, **e** breast border and **f** clockwise calculation of mammillary position regarding the breast border

Abbildung 1: Berechnungen des Breast Analyzing Tool (115)

2.5 STATISTISCHE AUSWERTUNG

Die patientenbezogenen Daten wurden aus dem Dokumentationssystem Medocs herausgesucht und in einer Excel basierten Datenbank verwaltet. Die statistische Auswertung erfolgte mittels Statistiksoftware IBM SPSS Statistics.

Auch die Ergebnisse der Fragebögen wurden zuerst in einer Exceltabelle aufgelistet und unter Berücksichtigung des EORTC QLQ Scoring Manual (117) mit oben genanntem Statistikprogramm in den jeweiligen Skalen ausgewertet. Die Ergebnisse des EORTC QLQ C30 der Studienpopulation wurden mittels T-Test auf signifikante Unterschiede im Vergleich zu entsprechenden Referenzwerten der EORTC Quality of Life Group (119) untersucht.

Im Hinblick auf das ästhetische Outcome wurde mittels IBM SPSS Statistics zur Untersuchung der Korrelation der einzelnen Bewertungen der vier Fachärzte/innen Cronbachs Alpha im Sinne einer Reliabilitätsstatistik bestimmt. Zur Korrelationsanalyse zwischen BAT-Ergebnissen und den Bewertungen der Expertenjury nach der Harvard Breast Cosmesis Scale wurde der Spearman Rangkorrelationskoeffizient verwendet.

3 ERGEBNISSE

3.1 RETROSPEKTIVE DATENANALYSE

53 Patientinnen wurden in die Studie eingeschlossen, von denen insgesamt 70 Brüste entsprechend der Ein- und Ausschlusskriterien näher untersucht werden konnten. 17 der 53 Patientinnen erhielten bilateral eine Form der brusterhaltenden Therapie oder Mastektomie mit anschließendem Lipofilling. Eine Rezidivfreiheit von mindestens einem Jahr sowie eine blande Bildgebung mussten vor Durchführung des Lipofillings vorliegen.

Das mittlere Alter der Patientinnen betrug zum Zeitpunkt des ersten Lipofillings 47,1 Jahre, mit einer Standardabweichung (SD) von 9,2. Die jüngste Patientin war 24, die älteste 64 Jahre alt.

Bei 37 der in die Studie eingeschlossenen Patientinnen bestand ein invasives Mammakarzinom als Grunderkrankung. 3 von ihnen waren bilateral erkrankt. 7 Patientinnen wurden aufgrund eines DCIS therapiert und 11 Patientinnen wurden prophylaktisch mastektomiert.

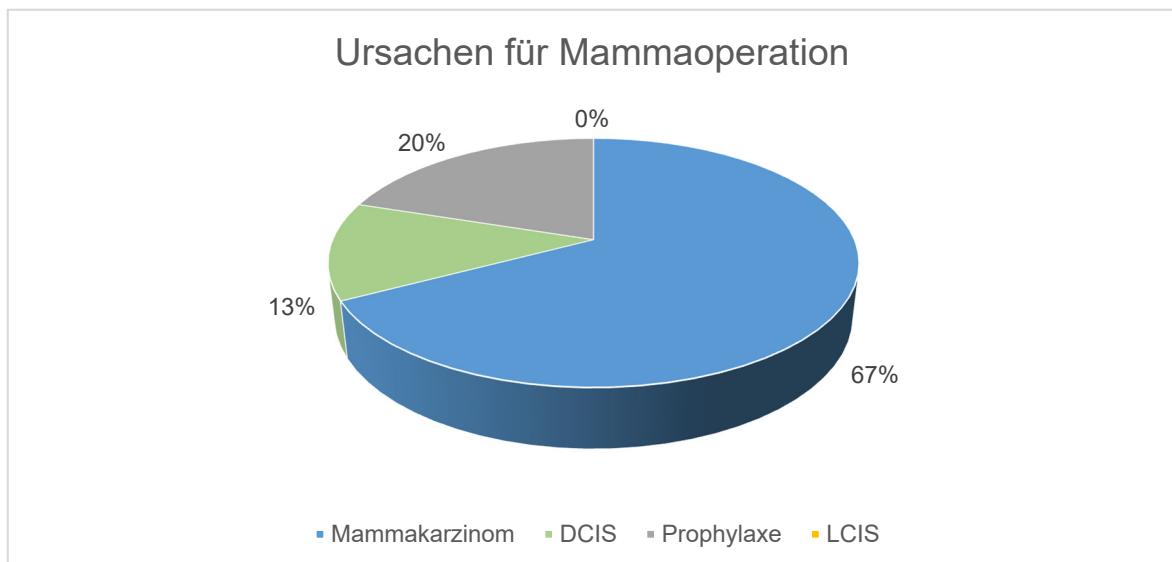


Abbildung 2: prozentuelle Einteilung der Ursachen für Mammaoperation

Bei 28 Patientinnen (52,8%) bestand eine familiäre Belastung, bei 7 Patientinnen (13,2%) konnte eine BRCA-Mutation nachgewiesen werden.

Die Verteilung der histopathologischen Tumormerkmale ist in Tabelle 1 angeführt. 7 Patientinnen (14,9%) hatten ein Carcinoma in situ. 23 Patientinnen (48,9%) wurden im Stadium pT1 (Tumorgröße \leq 2cm) operiert, 15 Patientinnen (31,9%) im Stadium pT2 (2-5cm) und 2 Patientinnen (4,3%) im Stadium pT3 ($>$ 5cm).

Bei 38 Patientinnen (80,8%) lag ein negativer Lymphknotenstatus vor.

Tumore mit dem Differenzierungsgrad G3 traten mit 55,3% (26 Fälle) am häufigsten auf. In 16 Fällen (34,0%) wiesen die Karzinome eine G2 Differenzierung auf und bei 5 Patientinnen (10,6%) wurden G1-Tumore diagnostiziert.

Tumore im Stadium pTis und pT1 werden wenn möglich brusterhaltend operiert, wobei kein großer Gewebsdefekt entsteht und somit ein Lipofilling nicht immer indiziert ist. Da sich 63,8% der Tumorpatientinnen in diesen beiden Stadien präsentierten und dennoch ein Lipofilling erhielten, wurde diese Subpopulation genauer analysiert. Bei 6 Patientinnen wurde aufgrund der ungünstigen Lage des Primärtumors und des konsekutiven Gewebsdefekts Lipofilling nach Tumorektomie beziehungsweise Segmentresektion vorgenommen. Bei 2 Patientinnen wurde aufgrund positiver familiärer Belastung trotz geringer Tumorgröße primär eine NSM durchgeführt. Bei 7 Patientinnen erfolgte die Tumorektomie non in sano, was eine konservative Mastektomie zur Folge hatte. 2 Patientinnen zeigten nach initialer brusterhaltender Therapie der einen Seite ein zweites Karzinom der kontralateralen Brust und wurden beidseits konservativ mastektomiert. Bei je 2 Patientinnen war der multizentrische Tumorsitz beziehungsweise der positive Lymphknotenstatus trotz des kleinen Primärtumors Indikation für eine konservative Mastektomie anstelle einer brusterhaltenden Operationsmethode. Diese ausgedehnten Operationsverfahren und der kombinierte Einsatz von Implantaten oder Lappenplastik führten in 9 Fällen zu Narbenbildung, welche durch Lipofilling therapiert wurde. In 3 Fällen wurde der Hautmantel mittels Lipofilling für die Implantateinlage vorbereitet.

histopathologische Merkmale		Anzahl (n = 47)	Prozent (%)
Tumorgroße	pTis	7	14,9
	pT1	23	48,9
	pT2	15	31,9
	pT3	2	4,3
Lymphknotenstatus	pN0	38	80,8
	pN1	6	12,8
	pN2	1	2,1
	pNx	2	4,3
Fernmetastasen	pM0	47	100,0
Tumorgrad	G1	5	10,6
	G2	16	34,0
	G3	26	55,3

Tabelle 1: histopathologische Merkmale

Abbildung 3 zeigt die Häufigkeitsverteilung des Hormonrezeptorstatus.

35 Karzinome waren Her2/neu negativ, 10 Her2/neu positiv. Bei zwei Tumoren waren die Daten zum Her2/neu Status lückenhaft. 28 Patientinnen wiesen einen hormonrezeptorsensitiven Tumor auf.

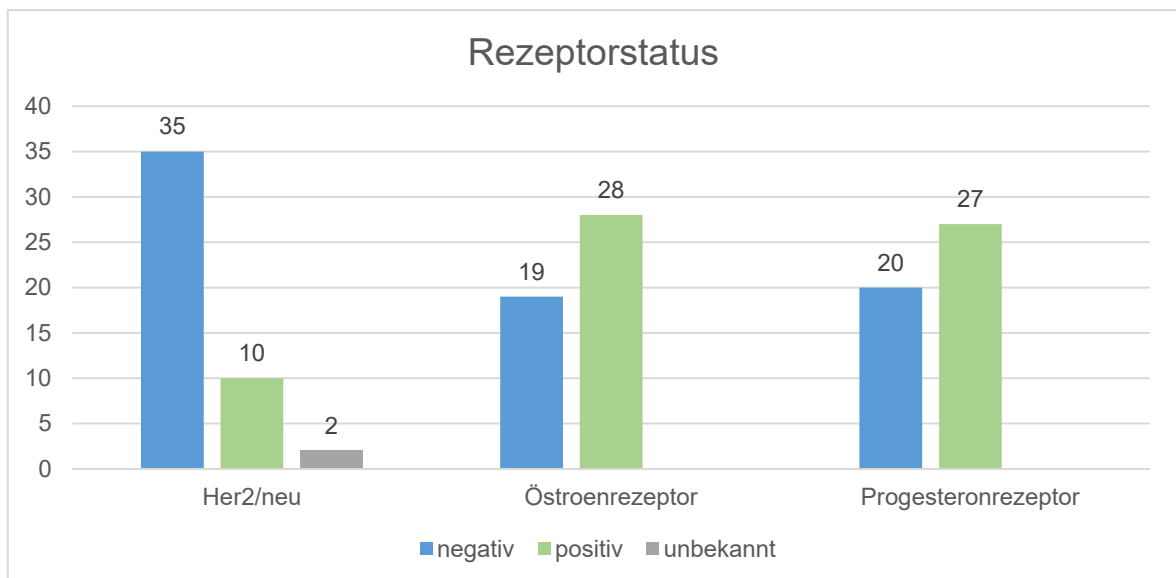


Abbildung 3: Rezeptorstatus

Von den 53 Patientinnen dieser Studie erhielten 20 eine Chemotherapie nach dem FEC-Schema mit kombinierter Taxangabe. 7 Patientinnen erhielten Herceptin. 12 Patientinnen mit hormonrezeptorpositiven Tumoren waren postmenopausal und wurden mit Aromatasehemmern therapiert. Eine antihormonelle Therapie wurde in 25 Fällen angewendet. 29 Patientinnen erhielten eine Radiotherapie, 4 von ihnen wurden intraoperativ bestrahlt.

An den 53 in der Studie inkludierten Patientinnen wurden insgesamt 88 operative Eingriffe vorgenommen, 17 Patientinnen wurden bilateral therapiert. Die operativen Verfahren verteilen sich auf brusterhaltende Therapien (n = 25; 28%), Nipple-Areola-sparing Mastektomien (n = 22; 25%), Skin-sparing Mastektomien (n = 30; 34%) und modifizierte radikale Mastektomien (n = 11; 13%). (siehe Abbildung 4)

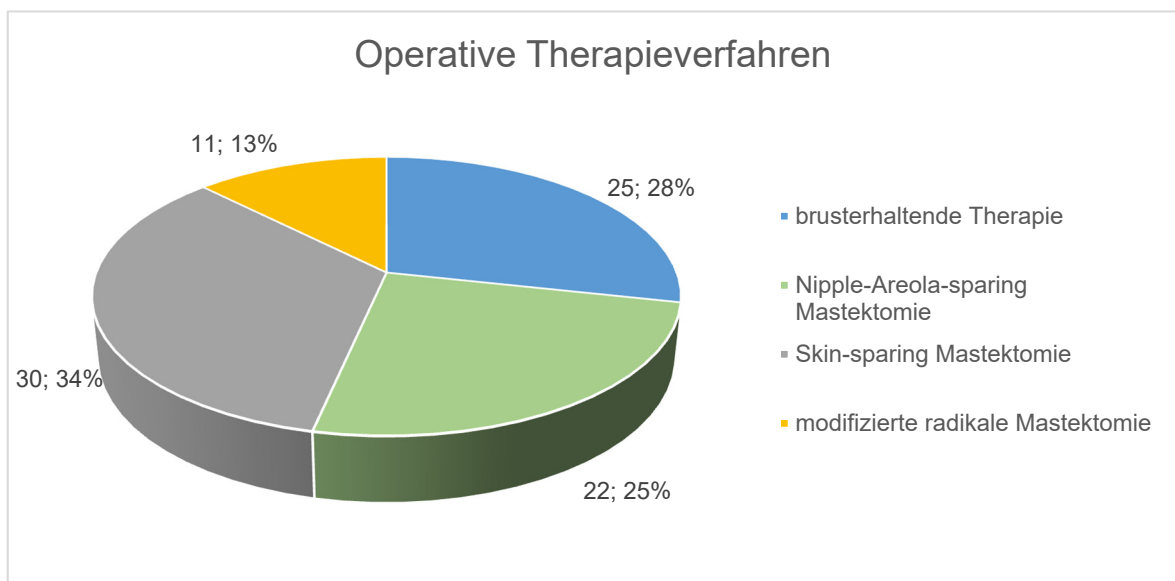


Abbildung 4: Häufigkeit operativer Therapieverfahren

Eine Brustrekonstruktion erfolgte mit folgenden Verfahren: in 16 Fällen wurde eine Lappenplastik durchgeführt, 45 Brüste wurden mit Implantaten rekonstruiert. Ein Becker-Expander wurde in 13 Fällen verwendet, davon in 3 Fällen mit der Intention, das verbliebene Gewebe langsam zu dehnen und für die Implantateinlage vorzubereiten, in 10 Fällen als 2.Wahl aufgrund von Komplikationen (Infektion, Nekrose, Wunddehiszenz) nach initialer Implantateinlage. Manche Patientinnen

erhielten mehrere Verfahren bevor der verbliebene Defekt mit autologem Fetttransfer korrigiert wurde. In 12 Fällen wurde Lipofilling als alleinige Korrekturbeziehungsweise Wiederaufbaumaßnahme eingesetzt. Davon entfielen 9 auf Defektfüllung nach brusterhaltender Operation. Zwei Patientinnen erhielten nach Nipple-Areola-sparing Mastektomie und eine Patientin nach modifizierter radikaler Mastektomie eine Mammarekonstruktion allein mit autologem Fetttransfer. Bei zwei der Patientinnen war dies aufgrund kleiner Brüste (Körbchengröße A) gut möglich. Bei einer Patientin wurde nach mehrfachen frustrierten Rekonstruktionsversuchen mit Implantaten der Wiederaufbau mit Lipofilling versucht.

Es wurden zwischen 1 und 6 Sitzungen pro Patientin durchgeführt. In 58,6% war eine Lipofillingsitzung für ein kosmetisch zufriedenstellendes Ergebnis ausreichend. (siehe Tabelle 2)

Anzahl Lipofilling-Sitzungen	Häufigkeit	Prozent (%)
1	41	58,6
2	19	27,1
3	5	7,1
4	0	0
5	3	4,3
6	2	2,9

Tabelle 2: Häufigkeit der Anzahl der Lipofilling-Sitzungen

Pro Sitzung wurden Fettmengen zwischen 10ml und 500ml injiziert, wobei die durchschnittliche Transfermenge 141ml (\pm 101ml SD) und der Median 150ml betrug.

Im Hinblick auf die onkologische Sicherheit zeigte sich in der Studienpopulation nach einer mittleren Follow-up Periode von 30,4 Monaten bei einer Patientin eine neu aufgetretene Läsion in Form eines Morbus Paget. Dieser fiel im Rahmen der regelmäßigen Mammografiekontrollen durch einen BIRADS 5 in Mamillenregion auf und wurde bioptisch verifiziert. Eine Patientin wurde im Rahmen des Follow-ups mit BIRADS 4 bewertet. Eine bioptische Abklärung ergab Narbengewebe. 8 Patientinnen erhielten einen BIRADS 3 Befund. Die darauffolgenden Kontrollmammografien waren unauffällig.

Bei 7 Studienteilnehmerinnen (13%) traten nach dem Lipofilling Komplikationen auf: In 3 Fällen wurde nach dem Eingriff eine Hämatombildung beobachtet, welche keiner Intervention bedurfte. 1 Patientin entwickelte eine lokale Inflammation der therapierten Brust. Es erfolgte eine antibiotische Therapie und eine bioptische Abklärung. Radiologisch wurden eine Ölzyste mit Verkalkungen und 2 Fälle von Fettgewebnekrosen nachgewiesen. Die Fettgewebnekrosen wurden per bioptische Abklärung verifiziert. Hypertrophe Narben, Narbenschmerzen oder eingezogene Narben traten bei 6 Patientinnen (11,3%) auf und sind nicht in der 13%igen Komplikationsrate inbegriffen.

3.2 LEBENSQUALITÄT

Von den 53 in der Studie inkludierten Patientinnen retournierten 35 (66%) die beiden ausgefüllten Fragebögen.

3.2.1 Auswertung EORTC QLQ C30

Die Auswertung des Fragebogens erfolgte nach den in 2.4.2.1 angegebenen Gruppen. Die Rohdaten wurden linear transformiert, um eine bessere Standardisierung zu erreichen. Die Ergebnisse nehmen somit Werte zwischen 0 und 100 an, wobei höhere Scores bei den Funktionsskalen eine bessere Funktionsfähigkeit, bei der Frage nach Gesundheitszustand und Lebensqualität eine höhere Lebensqualität und bei den Symptomskalen ein häufiges Auftreten von Symptomen bedeuten. (siehe Tabelle 3)

	Score	SD
Funktionsskalen		
PF (physical functioning)	88,95	16,72
RF2 (role functioning)	76,19	25,01
EF (emotional functioning)	70,71	24,70
CF (cognitive functioning)	79,52	27,74
SF (social functioning)	73,81	28,09
Symptomskalen		
FA (fatigue)	26,98	24,89
NV (nausea and vomiting)	1,43	6,22
PA (pain)	19,52	23,39
DY (dyspnoea)	20,00	29,37
SL (insomnia)	37,14	35,03
AP (appetite loss)	1,90	7,85
CO (constipation)	6,67	15,76
DI (diarrhoea)	4,76	14,33
FI (financial difficulties)	17,14	28,44
Lebensqualität und Gesundheitszustand		
QL2	75,95	16,01

Tabelle 3: Auswertung EORTC QLQ C30

Die körperliche Funktionsfähigkeit (PF) ergab sich aus den Antworten der Patientinnen auf 5 Fragen. (siehe Abbildung 5) Mit einem Score von 88,95 waren die Patientinnen in ihrer körperlichen Leistung geringfügig beeinträchtigt. Am häufigsten (54,3%; n=19) wurden Probleme bei körperlicher Anstrengung angegeben.

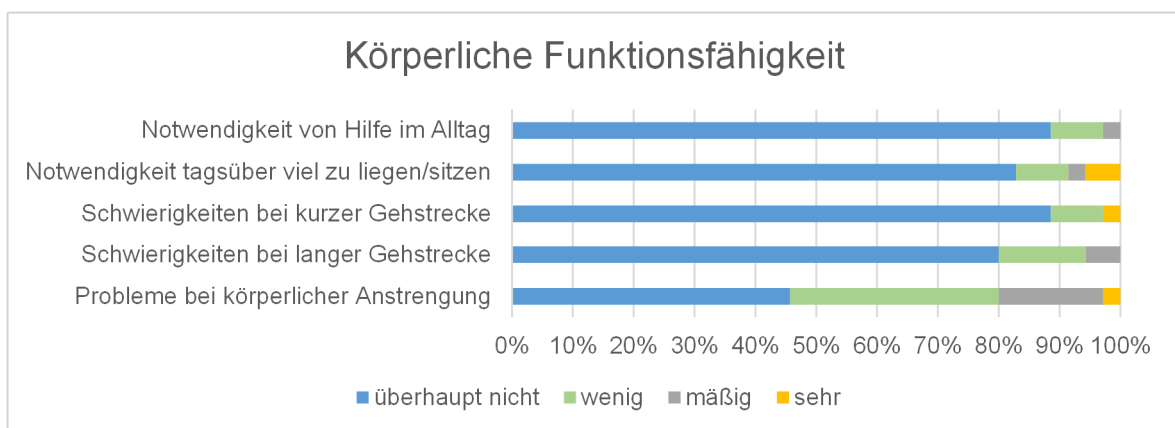


Abbildung 5: EORTC QLQ C30 – Körperliche Funktionsfähigkeit

Die Rollenfunktion wurde im Fragebogen über bemerkbare Einschränkungen im Berufsleben und bei der Freizeitgestaltung definiert. Die statistische Auswertung ergab einen Score von 76,19. 47% der Patientinnen bemerkten Veränderungen, doch nur wenige fühlten sich deutlich eingeschränkt. (siehe Abbildung 6)

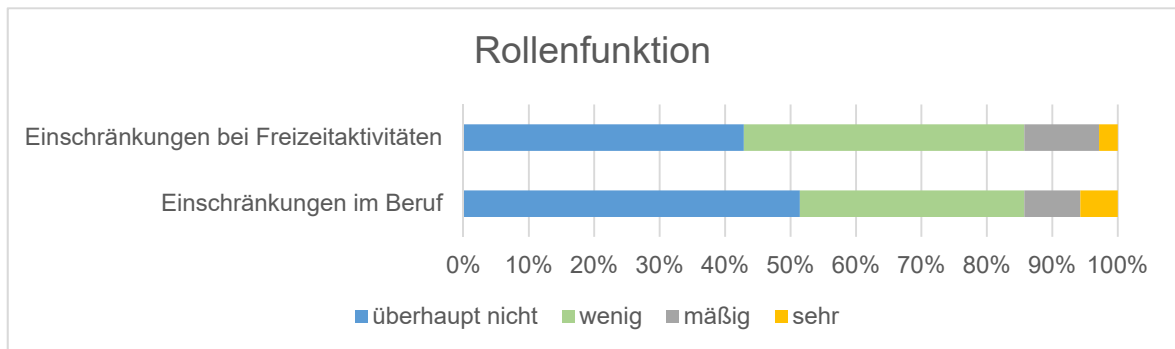


Abbildung 6: EORTC QLQ C30 - Rollenfunktion

Die emotionale Funktionsfähigkeit der Studienteilnehmerinnen (siehe Abbildung 7) war von den 5 Funktionsskalen mit einem Score von 70,71 am stärksten beeinträchtigt.

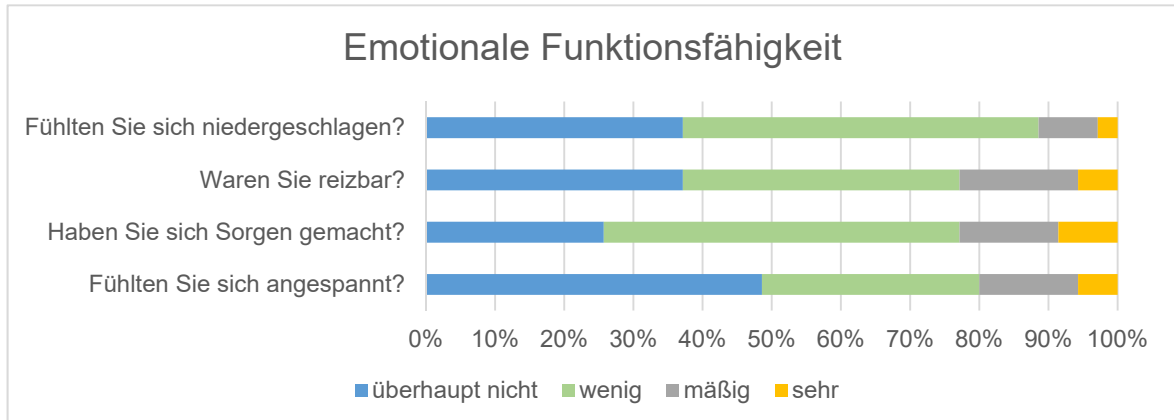


Abbildung 7: EORTC QLQ C30 – emotionale Funktionsfähigkeit

Zur Beurteilung der kognitiven Leistung wurde gezielt nach auffälligen Veränderungen von Konzentration und Erinnerungsvermögen gefragt. Mit einem Score von 79,52 waren die Patientinnen in diesem Funktionsbereich nur geringfügig beeinträchtigt. Erinnerungsschwierigkeiten traten mit 43% häufiger auf als Konzentrationsschwierigkeiten (34%). (siehe Abbildung 8)

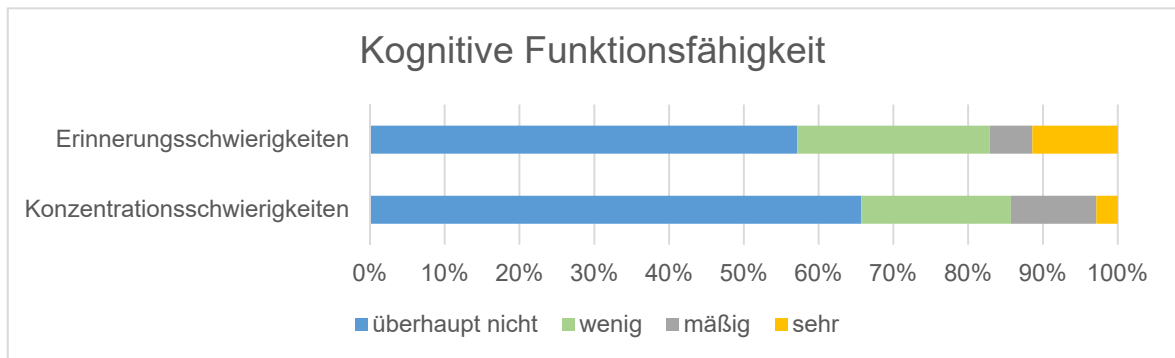


Abbildung 8: EORTC QLQ C30 – kognitive Funktionsfähigkeit

Die soziale Funktionsfähigkeit wurde mit zwei Fragen im EORTC QLQ C30 erhoben. (siehe Abbildung 9) Die Patientinnen vergaben einen Score von 73,81 und fühlten sich in ihrem sozialen Umfeld entsprechend wenig beeinträchtigt. Die Einschränkung im familiären Umfeld war stärker ausgeprägt als im Zusammensein mit anderen Menschen.

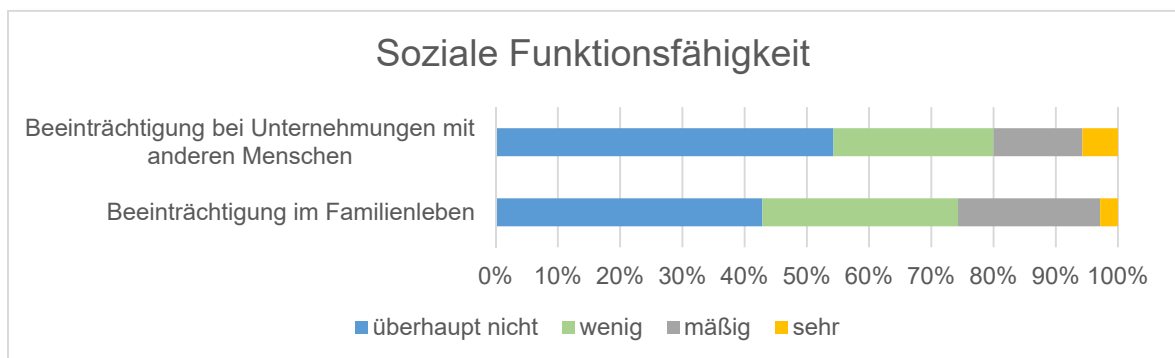


Abbildung 9: EORTC QLQ C30 – soziale Funktionsfähigkeit

Der EORTC QLQ C30 beinhaltet 13 symptombezogene Fragen. Die Symptomskalen Müdigkeit (FA), Übelkeit/Erbrechen (NV) und Schmerzen (PA) wurden durch Zusammenfassen von drei beziehungsweise zwei Fragen beurteilt. Abbildung 10 zeigt die Bewertungen der einzelnen Fragen.

Mit einem Score von 37,14 waren Schlafstörungen am stärksten ausgeprägt. Die Fragen zur Müdigkeit und Abgeschlagenheit wurden mit einem Score von 26,98 beantwortet und stellten die zweithäufigsten Symptome dar. Übelkeit und Erbrechen, Appetitmangel, Diarrhoe und Obstipation traten nur sehr selten auf (Score 1,43 – 6,67). Schmerzen wurden mit einem Score von 19,52 bewertet.

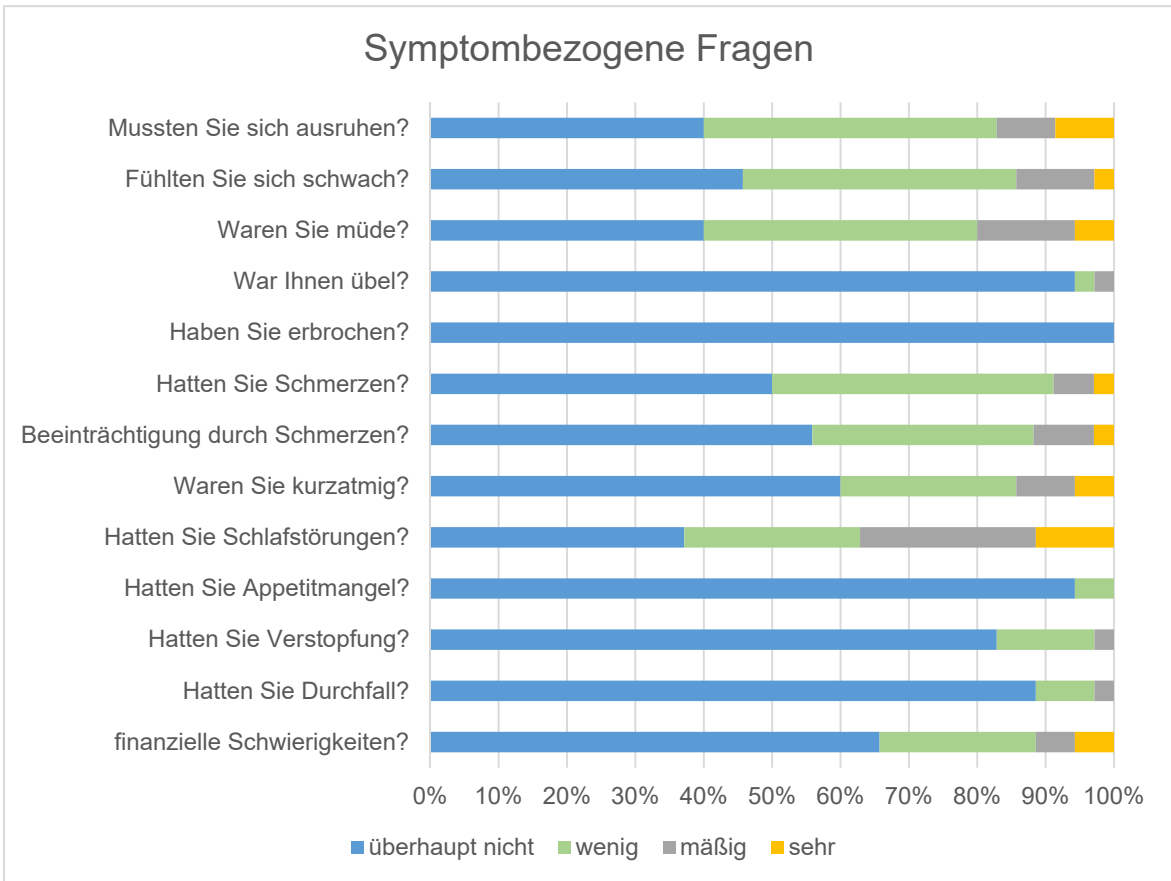


Abbildung 10: EORTC QLQ C30 – Auswertung symptombezogener Fragen

Frage 29 und 30 im EORTC QLQ C30 betreffen den subjektiv wahrgenommenen Gesundheitszustand und die Lebensqualität. Sie sind jeweils mit einem Punktwert zwischen 1 („sehr schlecht“) und 7 („ausgezeichnet“) zu beantworten. (siehe Abbildung 11) Ein Score von 75,95 spricht für eine geringgradige Beeinträchtigung.

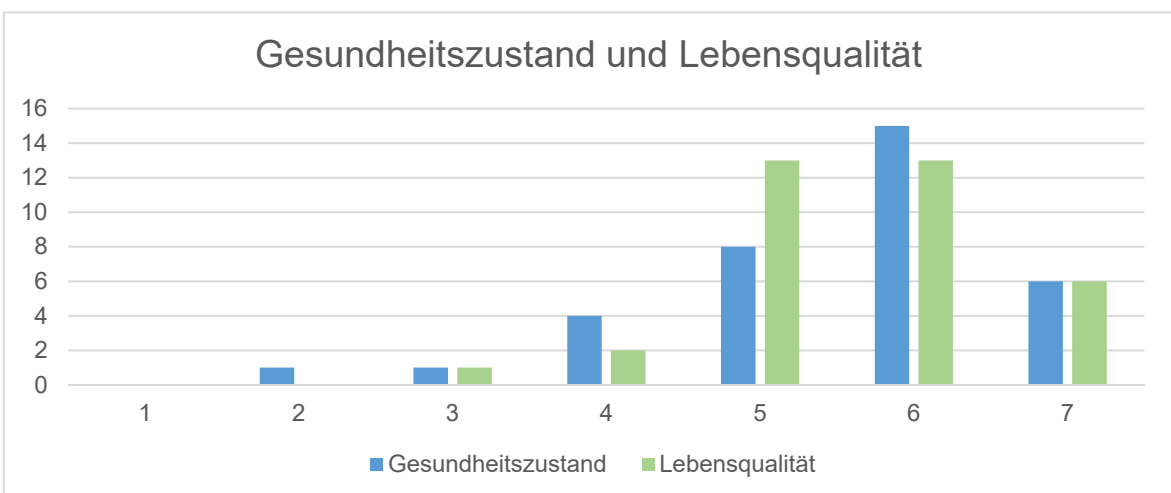


Abbildung 11: EORTC QLQ C30 – Gesundheitszustand und Lebensqualität

Die Ergebnisse der statistischen Auswertung aus Tabelle 3 wurden mit vorliegenden Referenzdaten dieses Fragebogens (119) verglichen und auf signifikante Unterschiede untersucht. (siehe Abbildung 12)

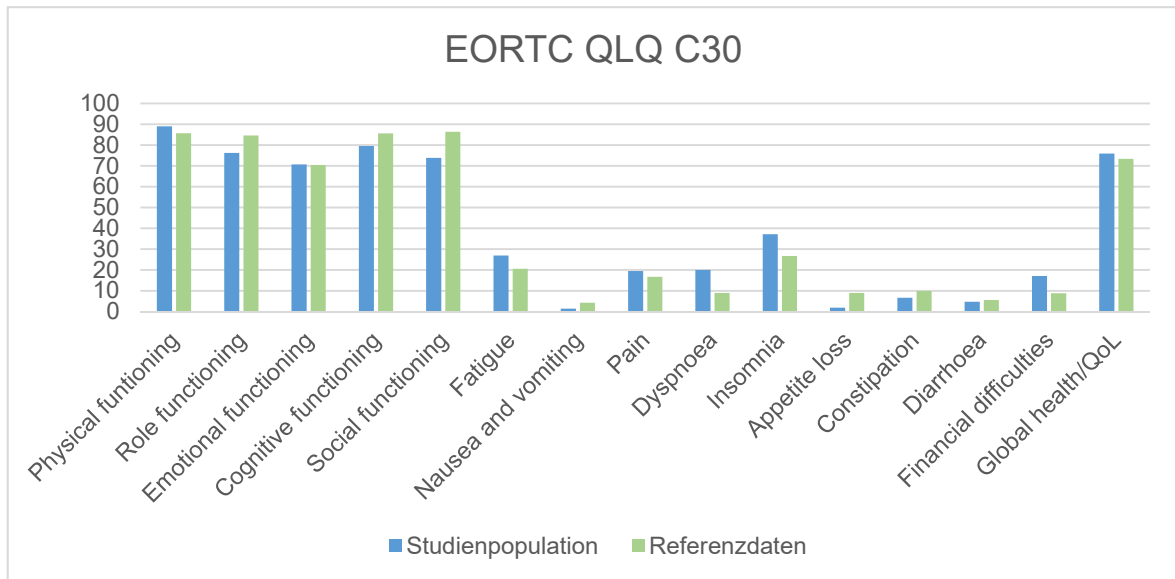


Abbildung 12: EORTC QLQ C30 – Vergleich mit Referenzdaten

Als Signifikanzniveau wurde $\alpha = 0,05$ gewählt, der T-Test bei einer Stichprobe diente als statistisches Mittel der Wahl.

Der Mittelwert der sozialen Funktionsfähigkeit betrug bei der Studienpopulation 73,81 ($\pm 28,09$). Das unterscheidet sich mit einem $p = 0,012$ signifikant vom Testwert, der einen Mittelwert von 86,4 vorgibt. Die Studienteilnehmerinnen fühlten sich im Familienleben und im Zusammensein mit anderen Menschen beeinträchtigt als die untersuchte Referenzbevölkerung. (siehe Tabelle 4) Die empfundene Atemnot war bei der Studienpopulation mit einem Mittelwert von 20,00 ($\pm 29,37$) signifikant ($p = 0,034$) stärker ausgeprägt als in der Vergleichspopulation (Testwert = 9,0).

Test bei einer Stichprobe

	Testwert = 86.4					
	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz	
					Untere	Obere
SF	-2,652	34	,012	-12,59048	-22,2393	-2,9416

Tabelle 4: T-Test Social functioning (SF)

Übelkeit und Erbrechen waren bei den untersuchten Patientinnen geringer ausgeprägt als in der Referenzpopulation. Mit einem berechneten Score von 1,43 ($\pm 6,22$) liegt dieser signifikant ($p = 0,010$) unter dem Testwert von 4,3. (siehe Tabelle 5)

Appetitlosigkeit wurde von den befragten Patientinnen hochsignifikant ($p < 0,001$) seltener angegeben als in den Vergleichswerten angeführt. Der errechnete Score der Studienpopulation ($1,90 \pm 7,85$ SD) weicht deutlich vom Referenzwert (9,0) ab.

Test bei einer Stichprobe

	Testwert = 4.3					
	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz	
					Untere	Obere
NV	-2,729	34	,010	-2,87143	-5,0097	-,7331

Tabelle 5: T-Test Nausea and Vomiting (NV)

3.2.2 Auswertung EORTC QLQ BRECON23

Der EORTC QLQ BRECON23 wurde nach den in 2.4.2.2 angeführten 6 Skalen und 3 Einzelfragen ausgewertet. Das Ergebnis der Auswertung nach linearer Transformation ist in Tabelle 6 dargestellt.

	Score	SD
Skalen		
TS (surgical side-effects)	25,00	27,90
SX (sexuality)	56,13	31,13
SBC (satisfaction with breast cosmesis)	61,45	23,81
SNC (satisfaction with nipple cosmesis)	63,33	31,34
SSU (satisfaction with surgery)	73,02	25,18
DS (donor-site symptoms)	44,44	28,58
Einzelfragen		
SDS (satisfaction with donor scars)	71,43	34,24
NL (loss of nipple)	70,83	21,36
NP (preserve/reconstruct nipple)	84,13	27,12

Tabelle 6: Auswertung EORTC QLQ BRECON23

Chirurgische Nebenwirkungen werden im BRECON23 durch zwei Fragen erhoben. (siehe Abbildung 13) Die Patientinnen bewerteten die Beschwerden mit einem Score von 25.

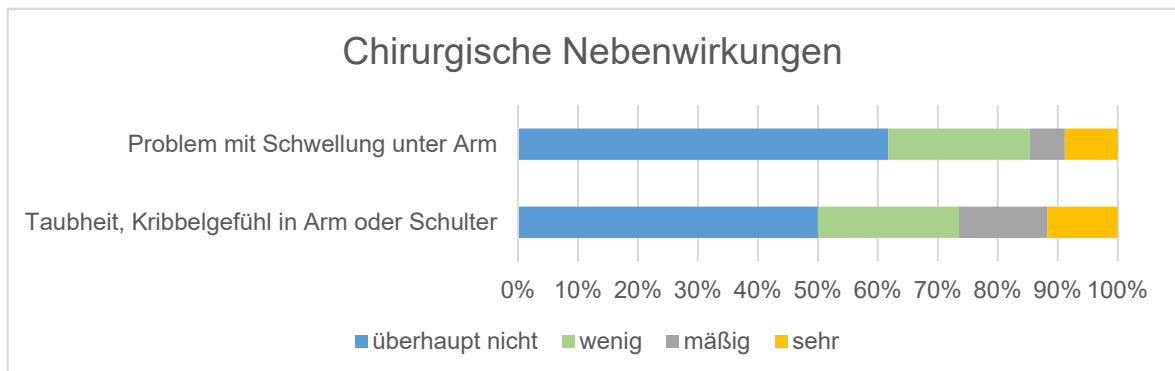


Abbildung 13: EORTC QLQ BRECON23 – Chirurgische Nebenwirkungen

Veränderungen der Sexualität werden durch die gemeinsame Auswertung von vier Fragen festgestellt. (siehe Abbildung 14) Die statistische Auswertung ergab einen Score von 56,13. Durchschnittlich 40% der Patientinnen gaben an, sich in einer der erhobenen Situationen mäßig bis sehr beeinträchtigt zu fühlen.

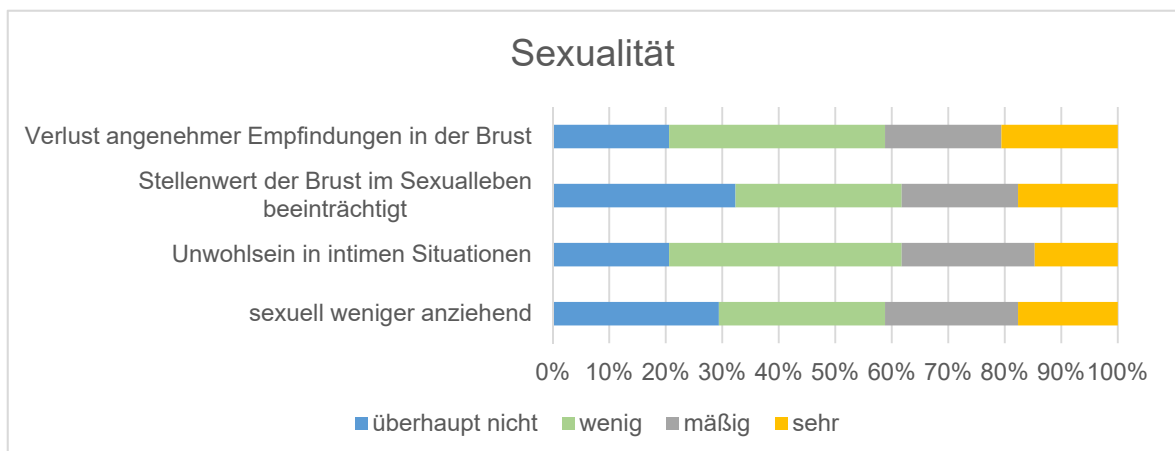


Abbildung 14: EORTC QLQ BRECON23 - Sexualität

Die Brustkosmetik wird anhand von Größe, Form, Erscheinungsbild der Haut, Symmetrie, Dekolleté und Weichheit beurteilt. (siehe Abbildung 15) Ein hoher Punktwert spricht für ein positives Outcome, im Gegensatz zu den ersten beiden Skalen. Die Brustkosmetik wurde mit einem Score von 61,45 bewertet.

Die meisten Patientinnen (n=24; 72,7%) waren mit der Weichheit der Brust zufrieden, gefolgt von der Zufriedenheit mit der Größe (n=23; 69,7%). Dekolleté und

Erscheinungsbild der Haut wurden von je 22 Patientinnen (66,7%) mäßig bis sehr zufriedenstellend bewertet, die Form von 19 Teilnehmerinnen (57,6%) und die Symmetrie von 16 (48,5%).

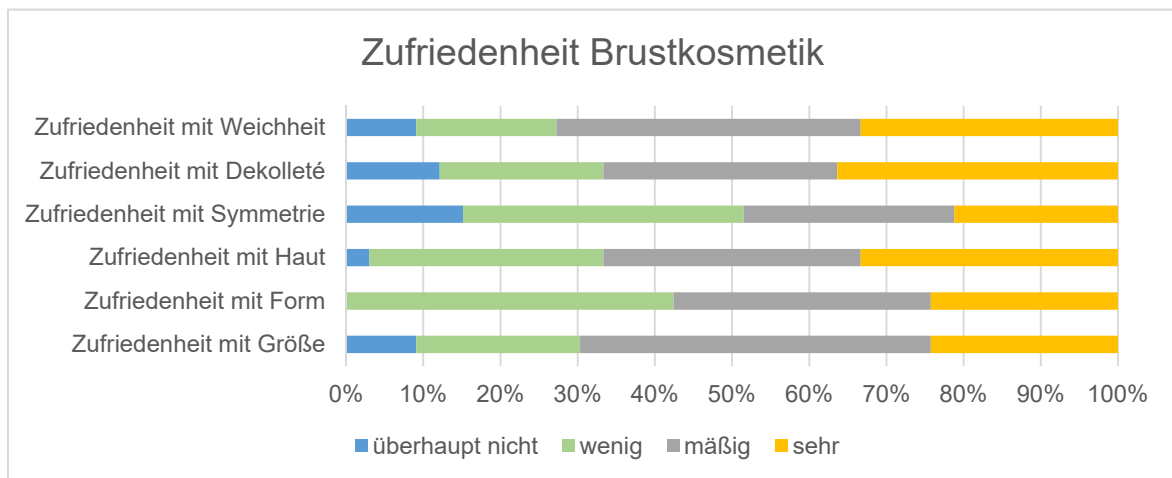


Abbildung 15: EORTC QLQ BRECON23 – Zufriedenheit mit dem kosmetischen Ergebnis der Brust

Die Fragen zur Zufriedenheit mit dem kosmetischen Ergebnis der Nippel betreffen Patientinnen nach Nipple-sparing Mastektomie und wurden von 20 Teilnehmerinnen beantwortet. Ein hoher Punktwert spricht für ein gutes Ergebnis. Die Patientinnen vergaben einen Score von 63,66. (siehe Abbildung 16)

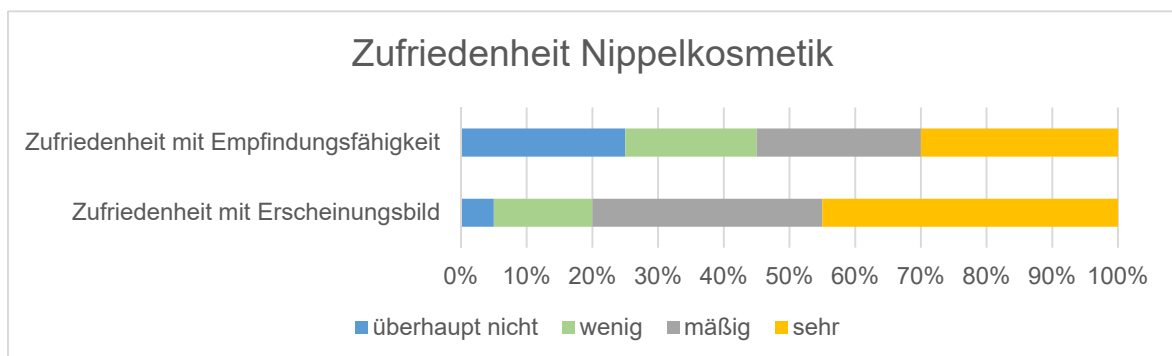


Abbildung 16: EORTC QLQ BRECON23 – Zufriedenheit mit dem kosmetischen Ergebnis der Brustwarzen

Zur Feststellung der Zufriedenheit mit dem chirurgischen Eingriff wurden drei Fragen gemeinsam ausgewertet. (siehe Abbildung 17) Der berechnete Score (73,02) spricht für hohe Patientinnenzufriedenheit. Bei 88,6% der Probandinnen (n=31) trug der mammachirurgische Eingriff zur Akzeptanz ihrer Erkrankung bei. Mit den Narben waren 28 Teilnehmerinnen (80%) mäßig bis sehr zufrieden, mit dem allgemeinen Rekonstruktionsergebnis 26 (74,3%).

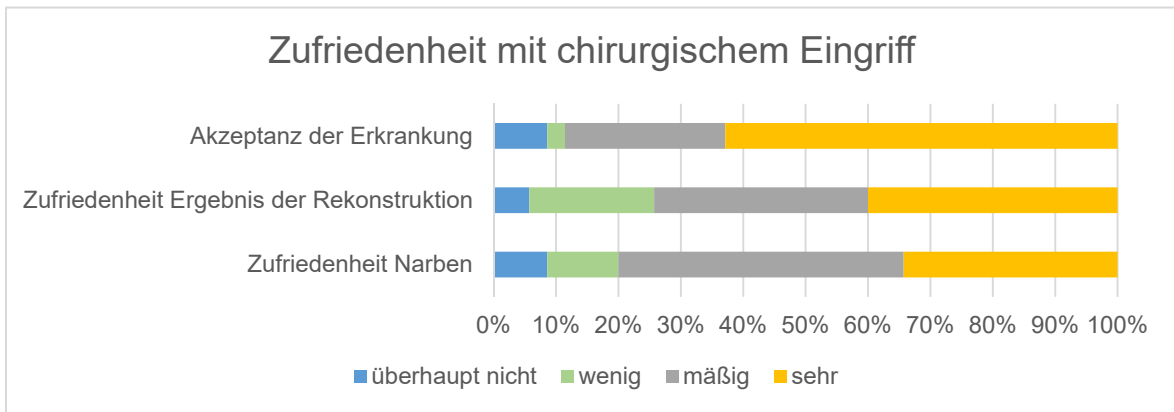


Abbildung 17: EORTC QLQ BRECON23 – Zufriedenheit mit dem chirurgischen Eingriff

Die drei Fragen zu den Beschwerden im Gewebsentnahmebereich wurden von 14 Probandinnen beantwortet und mit einem Score von 44,44 bewertet. Ein hoher Score codiert bei dieser Skala für viele Beschwerden. 2 Patientinnen (14,3%) beschrieben ein starkes Spannungsgefühl, 4 Patientinnen (28,6%) litten sehr unter Taubheit.

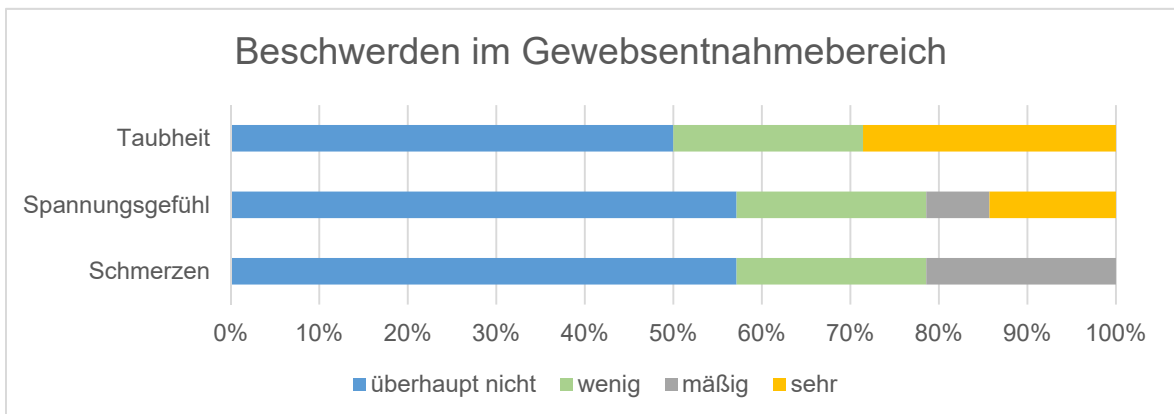


Abbildung 18: EORTC QLQ BRECON23 – Beschwerden im Bereich der Gewebsentnahme

Die Frage nach dem Erscheinungsbild der Narben im Gewebsentnahmebereich wurde von 14 Probandinnen beantwortet und mit einem Score von 71,43 bewertet.

Alle 8 Patientinnen, bei denen die Brustwarze entfernt und nicht rekonstruiert wurde, hatten in unterschiedlich starker Ausprägung Probleme mit dem Nippelverlust.

17 von 21 Patientinnen (81%) gelang es, ihre Erkrankung oder Behandlung durch Erhalt oder Rekonstruktion der Brustwarze zu akzeptieren. Diese letzte Frage war nur von Patientinnen zu beantworten, bei denen ein brustwarzenerhaltender chirurgischer Eingriff oder eine Nippelrekonstruktion stattgefunden hatte.

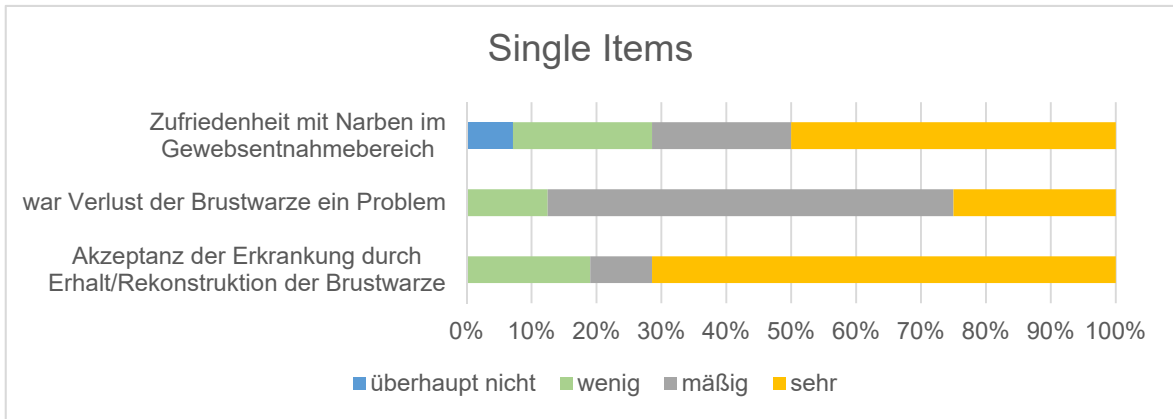


Abbildung 19: EORTC QLQ BRECON23 – Auswertung der 3 Einzelfragen

Die Ergebnisse des EORTC QLQ BRECON23 wurden für Tumorpatientinnen und Patientinnen mit prophylaktischer Mastektomie getrennt ausgewertet. (siehe Abbildung 20) Mittels Mann-Whitney-Test wurden die beiden Gruppen auf signifikante Unterschiede untersucht. Dabei zeigte sich, dass bei einem $\alpha = 0,05$ Tumorpatientinnen signifikant ($p = 0,036$) mehr chirurgische Nebenwirkungen aufwiesen. Unterschiede gab es auch in den übrigen Punkten, jedoch nicht signifikant.

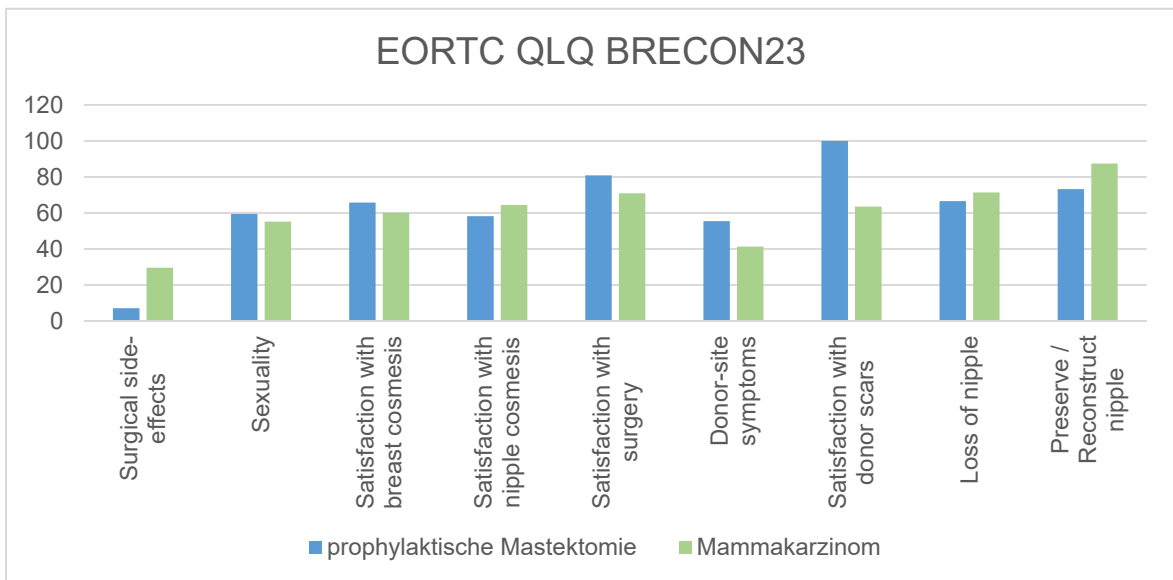


Abbildung 20: EORTC QLQ BRECON23 - Vergleich Subpopulationen

3.3 ÄSTHETISCHES OUTCOME

Von 31 der 53 Probandinnen (58,5%) standen Bilder zur Bewertung des ästhetischen Outcomes zur Verfügung.

Die Einzelbewertungen sind in Abbildung 21 ersichtlich.

Die Expertenjury bewertete das ästhetische Outcome in durchschnittlich 12,1% der Fälle als exzellent, in 36,3% als gut und in 34,7% als befriedigend. In durchschnittlich 16,9% wurde das kosmetische Ergebnis als schlecht empfunden.

Die 4 Bewertungen, die jedes Foto erhielt, waren in den meisten Fällen mit Unterschieden von einem Punkt stimmig. 5 Bilder wurden von allen vier Juroren/Jurorinnen mit derselben Punktezahl bewertet, in zwei Fällen konnten Abweichungen um 2 Punkte verzeichnet werden.

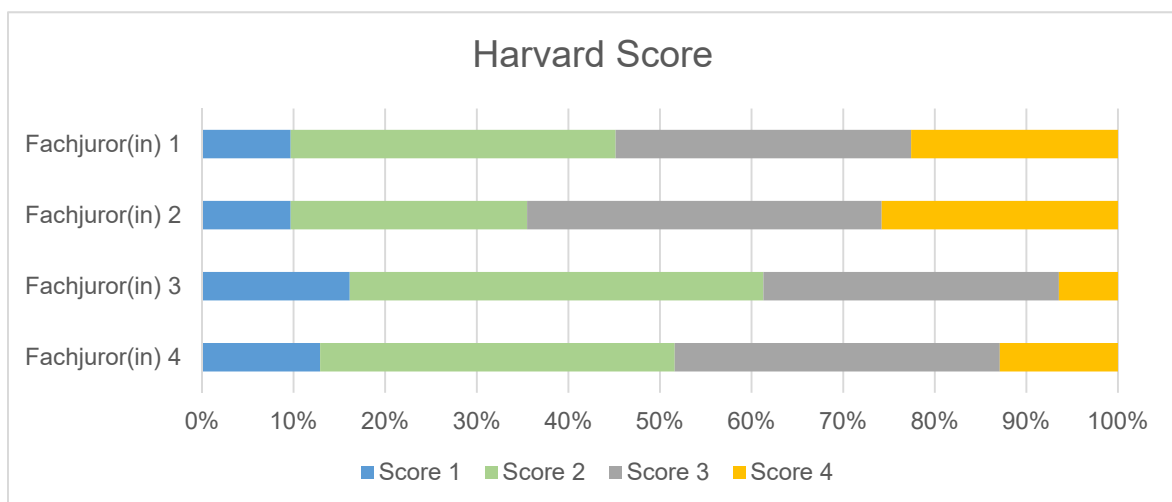


Abbildung 21: Ergebnisse ästhetisches Outcome – Harvard Breast Cosmesis Scale

Die 31 postoperativen Bilder wurden mit dem computerbasierten Breast Analyzing Tool in erster Linie hinsichtlich der Symmetrie bewertet. Während der BSI im Allgemeinen von 0 bis 15 reicht, wurde bei der Studienpopulation ein Minimum von 1 Punkt und ein Maximum von 12 Punkten vergeben. Der errechnete Mittelwert der Symmetrieindizes betrug 4,95 ($\pm 2,57$ SD), der Median lag bei 4,5. Am häufigsten wurde ein BSI von 4 ($n = 6$; 19,4%) durch das Analyseprogramm bestimmt. Angaben zu den einzelnen Häufigkeiten sind in Tabelle 7 zusammengefasst.

BSI	Häufigkeit (n)	Prozent (%)
1	2	6,5
2	3	9,7
3	4	12,9
4	6	19,4
4,5	1	3,2
5	3	9,7
5,5	2	6,5
6	2	6,5
6,5	2	6,5
7	1	3,2
8,5	3	9,7
9,5	1	3,2
12	1	3,2

Tabelle 7: Ergebnisse ästhetisches Outcome – BAT

Um festzustellen, wie gut die Bewertungen der 4 Mitglieder der Expertenjury übereinstimmen, wurde im Sinne einer Reliabilitätsstatistik Cronbachs Alpha bestimmt. Dabei ergab sich ein Wert von 0,868. Die einzelnen Bewertungen der Fachärzte/Fachärztinnen passen gut zueinander.

Mit Hilfe der Bestimmung des Spearman Rangkorrelationskoeffizienten ($\rho = 0,83$) konnte nachgewiesen werden, dass die Ergebnisse zum ästhetischen Outcome, welche mit dem Breast Analyzing Tool ermittelt wurden, gut mit den Bewertungen nach der Harvard Breast Cosmesis Scale korrelieren. Die subjektive Zufriedenheit der Patientinnen mit dem kosmetischen Outcome, welche im Rahmen des EORTC QLQ BRECON23 erhoben wurde (siehe Tabelle 6; SBC), korreliert nicht mit dem objektiven ästhetischen Outcome. Die Patientinnen gaben eine höhere Zufriedenheit mit der Brustkosmetik an, als durch das BAT und die Expertenjury objektiviert werden konnte.

4 DISKUSSION

4.1 ONKOLOGISCHE SICHERHEIT

Die onkologische Sicherheit bei Lipofilling ist ein umstrittenes und in der Literatur widersprüchliches Thema. Während in in vitro Studien ein proliferativer Effekt der Tumorzellen bei Inkubation mit menschlichem Lipoaspirat nachgewiesen werden konnte (101–103,107), wird in klinischen Studien von gegebener onkologischer Sicherheit gesprochen und keine erhöhte Rezidivrate nach Lipofilling beobachtet.(88,93,100,106,110)

Eine Ursache für die widersprüchlichen in vivo und in vitro Erkenntnisse wird in der Durchführung der Laboruntersuchungen vermutet. Gereinigte ADSCs werden isoliert und in einem Standardmedium kultiviert. Dieses Mikromilieu der in vitro Untersuchungen ist nicht mit den Vorgängen im lebenden Organismus vergleichbar.(60) Zusätzlich muss beachtet werden, dass es sich bei den publizierten klinischen Studien um Kohortenstudien und Fallserien handelt, mit einem durchschnittlichen Follow-up von 27 – 60 Monaten. Langzeit-Follow-up Daten fehlen.(88,93,100,106,110)

Die Ergebnisse dieser Studie lassen sich mit einem durchschnittlichen Alter von 47,1 Jahren ($\pm 9,2$ SD) zum Zeitpunkt des ersten Lipofillings, 80% tumorbedingter Eingriffe und 20% primär prophylaktischer Behandlungen vorbehaltlich der kleinen Studienkohorte gut mit den Ergebnissen publizierter klinischer Studien vergleichen.

Kronowitz et al.(100) untersuchten einen möglichen Zusammenhang von Lipofilling und dem Auftreten beziehungsweise Wiederauftreten eines Mammakarzinoms bei einer Studienpopulation mit einem mittleren Alter von 47,7 Jahren, von der 70% ein Mammakarzinom hatten und 30% prophylaktisch therapiert wurden. Diesen Patientinnen wurde eine Vergleichspopulation ohne Lipofillingbehandlung nach tumorbedingter Brustoperation gegenübergestellt. Es zeigte sich weder eine erhöhte lokoregionale noch eine erhöhte systemische Rezidivrate. Ebenso konnte kein neu aufgetretener Tumor nach Lipofilling in prophylaktisch mastektomierten Brüsten diagnostiziert werden.(100) Eine Vergleichspopulation wurde bei Durchführung dieser Diplomarbeit nicht mit einbezogen.

Von den 53 Studienpatientinnen entwickelte eine nach einer mittleren Follow-up Periode von 30,4 Monaten einen Morbus Paget der Mamille. Die Rezidivrate beläuft sich somit auf 1,9%.

Gestützt durch die Ergebnisse anderer klinischer Studien (80,86,88,93,100,106,111) kann von gegebener onkologischer Sicherheit bei Lipofilling gesprochen werden. Jedoch muss das kleine Studienkollektiv berücksichtigt werden, wodurch die Aussagekraft hinsichtlich onkologischer Sicherheit dieser Arbeit limitiert ist.

Silva-Vergara et al.(93) stellten bei einer Studienpopulation von 195 Brustkrebspatientinnen nach einem mittleren Follow-up von 31 Monaten nach Lipofilling eine lokoregionale Rezidivrate von 3,1% fest. Eine Studie von Petit et al.(80), in der 513 Tumorpatientinnen nach Mastektomie oder brusterhaltender Therapie und anschließend Lipofilling untersucht wurden, lieferte mit 2,4% Rezidiven nach einer durchschnittlichen Follow-up Periode von 19,2 Monaten vergleichbare Ergebnisse. Kronowitz et al.(100) zeigten in ihrer Fall-Kontroll-Studie, dass Lipofilling weder eine erhöhte lokoregionale noch eine erhöhte systemische Rezidivrate verursacht. Ebenso konnte kein neu aufgetretener Tumor nach Lipofilling in prophylaktisch mastektomierten Brüsten diagnostiziert werden.

Die AWMF Leitlinie „Autologe Fetttransplantation“ bezeichnet Lipofilling bei BRCA-Mutationsträgerinnen als gewagten Ansatz.(66) Dabei beruft sich die Leitlinie auf die Ergebnisse des 2009 veröffentlichten Reports der ASPS Fat Graft Task Force, wo zu einer zurückhaltenden Indikationsstellung bei Hochrisikopatientinnen (BRCA-Mutation, Mammakarzinom in der Eigen- oder Familienanamnese) geraten wird. Jedoch handelt es sich dabei um eine Expertenmeinung, Evidenz gibt es keine.(120)

Cohen et al.(90) verglichen in ihrer retrospektiven Studie 829 mastektomierte Brüste, welche in 30% durch Lipofilling, in 70% durch andere Methoden rekonstruiert wurden. Die Verteilung des BRCA-Status sowie der Tumor- und demografischen Eigenschaften in den beiden Studienpopulationen war vergleichbar. Patientinnen mit BRCA-Mutation und Lipofilling zeigten im Vergleich zur Kontrollgruppe kein erhöhtes Rezidivrisiko.(90) Gleiches berichten Masia et al.(111) in ihrer retrospektiven Studie mit 207 Patientinnen, in der kein

Zusammenhang zwischen BRCA-Mutation, Lipofilling und erhöhter Rezidivrate nachgewiesen werden konnte. Auch in dieser Arbeit konnte kein Hinweis auf erhöhtes Rezidivrisiko durch Lipofilling bei BRCA-Mutationsträgerinnen gefunden werden.

Die radiologischen Bedenken, Lipofilling könnte die mammografische oder sonografische Detektion neu aufgetretener Tumore erschweren oder verschleiern (63), konnten in dieser Arbeit aufgrund der gegebenen Biopsierate von 5,7% nicht vollständig entkräftet werden. Bei einer Patientin wurde in den Nachsorgeuntersuchungen ein BIRADS 4 festgestellt. Die durchgeführte Biopsie ergab Narbengewebe. 8 Patientinnen, davon 2 Frauen nach prophylaktischer Mastektomie, erhielten einen BIRADS 3 Befund. In 2 Fällen wurde aus Sicherheitsgründen zur Durchführung einer Biopsie geraten, welche das Vorliegen einer Fettnekrose bestätigte. Bei den anderen auffälligen Mammografiebefunden konnte die Radiologie die gutartigen Veränderungen als Begleiterscheinungen des Lipofillings benennen. Es muss berücksichtigt werden, dass die Radiologen am Universitätsklinikum Graz bei Interpretation der Bildgebung über die therapeutische Vorgeschichte der Patientinnen Bescheid wussten und mit den typischen radiologischen Veränderungen nach Lipofilling vertraut sind.

Vergleichbare Werte wurden in der Multi-Center-Studie von Petit et al.(80) erhoben. 12 von 119 Brüsten zeigten in der radiologischen Nachsorge Auffälligkeiten, 7 davon wurden zur Diagnosesicherung biopsiert. Kaoutzanis et al.(91) berichteten in ihrer retrospektiven Studie mit 167 Brustrekonstruktionen von einer Biopsierate von 4,8% aufgrund auffälliger radiologischer Befunde. Die histologische Aufarbeitung ergab Fettnekrosen, Ölzysten und Narbengewebe.

4.2 ERKENNTNISSE ZUR KOMPLIKATIONSRATE

Lipofilling wird als komplikationsarmes Verfahren postuliert. Petit et al.(80) konnten eine Komplikationsrate von nur 2,8% nachweisen, wovon 2% auf Fettnekrosen entfielen. Van Turnhout et al.(92) berichteten in ihrer Studie mit 109 Patientinnen von einer Komplikationsrate von 5,9%. Darin eingeschlossen waren Infektionen der

Liposuktionsstelle, Infektionen der Lipoinjektionsstelle, starke Schmerzen und Fettnekrosen. Letztere machten mit 2,7% den Hauptanteil aus. Cohen et al.(90) beschrieben das Auftreten von Ölzysten (6,0%), Infektionen (1,7%), Fettnekrosen (1,3%) und Wundheilungsstörungen (0,4%). Daraus ergab sich eine Gesamtkomplikationsrate von 9,4%.

Bei den am Universitätsklinikum Graz untersuchten Patientinnen belief sich die Komplikationsrate auf 13% und liegt damit höher als in den meisten veröffentlichten Studien(65,70,80,92,93). Eingeschlossen wurden Hämatome (5,7%), Infektionen der Brust (1,9%), Fettgewebsnekrosen (3,8%) und Ölzysten (1,9%). Eine Biopsierate von 5,7% aufgrund unklarer mammografischer Veränderungen in den Nachsorgeuntersuchungen kann als zusätzliche Komplikation angeführt werden.

Besser vergleichbar sind diese Werte mit der Studie von Delay et al.(86), in der die Autoren von klinisch relevanten Fettnekrosen bei 3% der Patientinnen, Ölzysten bei 10%, Infektionen bei 0,6% und einem Fall (0,05%) von Pneumothorax berichteten, woraus sich eine Gesamtkomplikationsrate von 13,65% ergab.

Eine mögliche Ursache für die unterschiedlichen Komplikationsraten könnte sein, dass in den diversen Studien nicht immer dieselben Nebenwirkungen miteinbezogen wurden. Eine Stratifizierung in major und minor Komplikationen könnte die Diskrepanz der Ergebnisse reduzieren. Zusätzlich sind das kleine Studienkollektiv dieser Arbeit und die intensive Nachsorge der Patientinnen nach Lipofilling am Universitätsklinikum Graz im Sinne von genauen und engmaschigen Kontrollen ein möglicher Einflussfaktor für die hohe Komplikationsrate.

4.3 ERKENNTNISSE ZUM LIPOFILLING

In der durchgeführten Untersuchung an den 53 Patientinnen zeigte sich, dass Lipofilling eine Therapieoption ist, die häufig mehrfachen Interventionen bedarf.

Bei 41 der 70 behandelten Brüste schien eine einmalige Sitzung als ausreichend, in 41,4% waren mindestens zwei Behandlungen indiziert. Die Notwendigkeit multipler Sitzungen kann einerseits auf die in der Literatur (72,82) beschriebene

Resorptionsrate von 20% - 40% in den ersten drei bis vier Monaten zurückgeführt werden. Resorptionsraten wurden in dieser Studie nicht untersucht. Andererseits besteht ein Zusammenhang zwischen der Anzahl der Sitzungen und der Größe des zu korrigierenden Defekts.(67)

Von den 53 Studienteilnehmerinnen war in 3 Fällen (5,7%) ein Brustaufbau nach Mastektomie allein durch Lipofilling möglich. Dies stimmt sehr gut mit den von Delay et al.(96) publizierten 5% der Patientinnen überein, die sich laut ihnen für diese Rekonstruktionsform qualifizieren.

Bei den 53 in der Studie inkludierten Patientinnen wurden zwischen 1 und 6 Sitzungen vorgenommen, mit einer durchschnittlichen Transfermenge von 141ml (\pm 101ml). Dies ist geringfügig mehr als in Vergleichsstudien. Debald et al.(70) sprechen von maximal 4 Lipofillingsitzungen und einem Mittelwert von 123ml transferiertes Fett. Delay et al.(67) konnten bei 75,6% mit einer einmaligen Anwendung ein zufriedenstellendes kosmetisches Ergebnis erreichen und führten maximal drei Sitzungen bei ihren Probandinnen durch.

In der Studie von van Turnhout et al.(92) wird wie in dieser Arbeit von zwischen 1 und 6 durchgeführten Sitzungen berichtet, allerdings war die transferierte Fettmenge von durchschnittlich 78ml (\pm 36ml) deutlich geringer.

Ein Grund für diese Variabilität in der Anzahl der Sitzungen und der Menge des verpflanzten autologen Fettes kann darin gefunden werden, dass in unterschiedlichen Studien unterschiedliche Patientinnen eingeschlossen sind. Wenn zum Beispiel nur Probandinnen untersucht werden, bei denen Lipofilling zur Narbenkorrektur, zur Verbesserung kleiner kosmetischer Unregelmäßigkeiten oder zur Verdickung des Hautmantels durchgeführt wird, ist anzunehmen, dass bei diesen weit weniger Sitzungen und geringere Fettmengen notwendig sind, als bei Patientinnen, bei denen größere Defekte nach brusterhaltender operativer Therapie behandelt werden.

4.4 ERKENNTNISSE ZUR LEBENSQUALITÄT

Die Lebensqualität als subjektive Einschätzung des Wohlbefindens und der Zufriedenheit wurde mit zwei validierten Fragebögen erhoben. Der EORTC QLQ C30 ist eher allgemein gehalten und zur Bestimmung der Lebensqualität von Patientinnen und Patienten mit jedweder Art von Krebs geeignet.(117)

Die Auswertung des EORTC QLQ C30 zeigte, dass sich der Großteil der Studienteilnehmerinnen durch ihre Erkrankung beziehungsweise die Behandlung kaum in ihrer körperlichen Funktionsfähigkeit eingeschränkt fühlte. Keine Patientin war sehr auf Hilfe bei der Erledigung alltäglicher Dinge angewiesen und keine klagte über starke Beschwerden bei längeren Spaziergängen. Die Ergebnisse der Studienpopulation unterscheiden sich nicht signifikant von den Referenzdaten (119) der EORTC Quality of Life Group (88,95 vs. 85,7). Auch die Fragen zur Rollenfunktion und kognitiven Funktionsfähigkeit wurden von den meisten Probandinnen positiv beantwortet. Die Bewertung fiel schlechter aus als in der Referenzbevölkerung, jedoch nicht signifikant (76,19 vs. 84,6 beziehungsweise 79,52 vs. 85,6).

Im Hinblick auf den emotionalen Zustand wurden etwas schlechtere Scores verzeichnet. Einige Patientinnen gaben an, sich Sorgen zu machen und gehäuft Gefühle von Reizbarkeit und Anspannung zu empfinden. Die Antworten sind gut mit den Referenzdaten vergleichbar (70,71 vs. 70,4).

Anders war dies bei der sozialen Funktionsfähigkeit, die von den Studienteilnehmerinnen insgesamt zwar besser als der emotionale Zustand bewertet wurde, allerdings signifikant ($p = 0,012$) schlechtere Werte als die Referenzbevölkerung aufwies (73,81 vs. 86,4).

Schmerzen, Müdigkeit und insbesondere Schlafstörungen wurden von vielen Probandinnen beklagt, jedoch nicht signifikant ausgeprägter als in der Referenzpopulation verzeichnet. Die Müdigkeit und Abgeschlagenheit in der Studienpopulation wird in erster Linie mit der adjuvanten Antitumorthherapie begründet und ist weniger auf das Lipofilling zurückzuführen.

Gastrointestinale Beschwerden schienen die Studienteilnehmerinnen kaum zu belasten, denn keine berichtete über Erbrechen und niemand war stark durch

Appetitlosigkeit, Übelkeit, Durchfall oder Obstipation betroffen. Diese Angaben spiegeln sich in einem signifikant besseren Ergebnis zu den Fragen nach Appetitmangel (1,9 vs. 9) und Übelkeit/Erbrechen (1,43 vs. 4,3) im Vergleich zur Referenzbevölkerung wider.

Dyspnoe war bei den untersuchten Patientinnen signifikant stärker ausgeprägt als in der Referenzbevölkerung (20 vs. 9). Psychische Belastung und Nebenwirkungen der Chemotherapie können zu subjektiver Atemnot führen.

Insgesamt wurde die Lebensqualität mit durchschnittlich 5,6 von 7 Punkten und der subjektiv empfundene Gesundheitszustand mit 5,5 von 7 Punkten als zufriedenstellend bewertet.

Der Fragebogen gibt Auskunft über die Lebensqualität der Patientinnen zum Zeitpunkt der Erhebung. In wieweit das durchgeführte Lipofilling die Lebensqualität konkret verbessert oder beeinflusst hat, kann auf diese Weise jedoch nicht bestimmt werden. Dazu wäre eine Beantwortung des Fragebogens vor der ersten Lipofillingsitzung und eine Wiederholung nach abgeschlossener Behandlung erforderlich, mit anschließender Gegenüberstellung der Ergebnisse.

Der EORTC QLQ BRECON23 bezieht sich speziell auf Mammakarzinome und die stattgefundene Behandlung. Dabei wird, im Gegensatz zum EORTC QLQ C30, speziell auch nach Komplikationen und Zufriedenheit mit der Brustkosmetik gefragt.

Patientinnen, bei denen die Brust durch Lappenplastik wiederaufgebaut wurde, berichteten häufig über störende Symptome an der Gewebesentnahmestelle, wohingegen die verbliebenen Narben dort zu mehrheitlicher Zufriedenheit bewertet wurden.

Rückmeldungen zum chirurgischen Eingriff fielen sehr positiv aus, obwohl chirurgische Nebenwirkungen von einigen Patientinnen beklagt wurden, stärker bei karzinombedingten Mammaeingriffen als bei prophylaktischen Mastektomien.

Die subjektive Zufriedenheit mit der Brustkosmetik ergab einen Mittelwert von 61,45 ($\pm 23,81$) von insgesamt 100 als bestmöglichen Wert und ist ebenso wie die Zufriedenheit mit dem kosmetischen Ergebnis der Brustwarzen ($63,33 \pm 31,34$) akzeptabel. Im Vergleich dazu berichten Delay et al.(67) in ihrer Studie von etwa

90% sehr zufriedener oder zufriedener Patientinnen mit dem ästhetischen Ergebnis. Hier ist jedoch anzumerken, dass nur Patientinnen mit Lipofilling nach brusterhaltender Therapie eingeschlossen waren und ein anderes Tool zur Evaluierung der Zufriedenheit angewendet wurde als in dieser Arbeit. Somit ist ein direkter Vergleich der beiden Studien nur begrenzt möglich.

Bei den 53 am LKH Universitätsklinikum Graz untersuchten Patientinnen traten die meisten Probleme in sexueller Hinsicht auf, sei es bedingt durch den Sensibilitätsverlust in der Brust, durch Unwohlsein in intimen Situationen oder den gefühlten Verlust der sexuellen Anziehung. Diese teils schwerwiegenden Beeinträchtigungen könnten möglicherweise bei betreffenden Patientinnen auf den Verlust der Brustwarze zurückgeführt werden. Dies erklärt auch die hohe Zustimmung, dass der Erhalt beziehungsweise die Rekonstruktion der Brustwarze deutlich zur Akzeptanz der Krebserkrankung und deren Behandlung beitragen konnte.

4.5 ERKENNTNISSE ZUM ÄSTHETISCHEN OUTCOME

Die kosmetischen Ergebnisse nach Lipofilling wurden auf zwei Arten erhoben und miteinander verglichen. Eine vierköpfige Expertenjury aus onkoplastischen Chirurgen/innen bewertete prä- und postoperative Bildaufnahmen laut der Harvard Breast Cosmesis Scale(118) mit 1 bis 4 Punkten (1 = excellent, 2 = good, 3 = fair, 4 = poor). Dieselben Bildaufnahmen wurden durch die computergestützte Software Breast Analyzing Tool beurteilt, mit Hauptaugenmerk auf der Brustsymmetrie.(115)

Bei Verwendung der Harvard Breast Cosmesis Scale zeigten sich größtenteils Übereinstimmungen der 4 Bewertungen, die durch die Expertenjury pro Bild vergeben wurden.

Dennoch konnten in einzelnen Fällen Abweichungen um bis zu 2 Punkte verzeichnet werden. Insgesamt zeigte sich jedoch eine gute Übereinstimmung der Beurteilungen, die sich durch reliabilitätsstatistische Analyse mit einem Cronbachs Alpha von 0,868 nachweisen ließ.

Die Ergebnisse der Expertenjury korrelierten ebenfalls gut mit jenen, die durch das Breast Analyzing Tool ermittelt wurden.

Diese objektive computergestützte Bewertungssoftware zeichnet sich besonders dadurch aus, dass sie sehr einfach zu bedienen ist und die Nutzung durch unterschiedliche Anwender dieselben Ergebnisse liefert.(115) In dieser Studie konnte das BAT somit als verlässliches objektives Vergleichsinstrument eingesetzt werden und bestätigte durch einen Korrelationskoeffizient von $\rho = 0,83$ die Gültigkeit der Bewertungen, die mittels Harvard Breast Cosmesis Scale erhoben wurden. Mit einem mittleren BSI von 4,95 ($\pm 2,57$ SD) kann insgesamt von einem zufriedenstellenden ästhetischen Outcome gesprochen werden.

Die Patientinnen bewerteten im Rahmen des EORTC QLQ BRECON23 ihre Brustkosmetik besser als die Expertenjury, sodass keine Korrelation zwischen diesen Angaben festgestellt werden konnte. Anderes verzeichnet eine Studie von van Turnhout et al.(92), bei der die Bewertungen der Patientinnen gut mit jenen des fachärztlichen Personals übereinstimmten. Hingegen war die Korrelation der Ergebnisse der unterschiedlichen Bewerter deutlich geringer ausgeprägt als in dieser Arbeit.

Bei allen untersuchten Patientinnen konnten van Turnhout et al.(92) eine Verbesserung der Brustkosmetik nach Lipofilling feststellen. Auch Delay et al.(67) berichten in ihrer Arbeit von einer unveröffentlichten Untersuchung des Erstautors, in welcher 100 Patientinnen nach Lipofilling auf ästhetische Gesichtspunkte hin untersucht wurden. Dabei ergaben sich in 72% sehr gute und in 16% gute Ergebnisse, in 9% wurde von einem akzeptablen Outcome gesprochen und nur in 3% war das Ergebnis unzufriedenstellend. Hoppe et al.(89) evaluierten das ästhetische Outcome von 35 Brüsten anhand postoperativer Bildaufnahmen. In 68% konnten exzellente bis gute Ergebnisse erzielt werden.

4.6 LIMITATIONEN DER STUDIE

Die retrospektive Datenanalyse und das Fehlen einer geeigneten Vergleichspopulation limitieren die Aussagekraft dieser Arbeit hinsichtlich der

onkologischen Sicherheit. Diese wird in klinischen Studien durch allgemeine Rezidivraten von durchschnittlich 5,39% (80,88,93,100,106,111) belegt, was deutlich höher als das Rezidivrisiko von 1,9% dieser Studie ist. Ein zusätzlicher Schwachpunkt ist das kleine Studienkollektiv von 53 Patientinnen. Da publizierte klinische Studien bezüglich des onkologischen Outcomes jedoch Vergleichbares berichten, können die Ergebnisse dieser Arbeit dennoch sinnvoll interpretiert werden.

Ein Problem, das bei der Durchführung einer Fragebogenstudie stets auftreten kann, ist, dass sich der Gesundheitszustand und die körperliche Befindlichkeit im Laufe der Erkrankung verändert haben könnten, sodass manche Fragen zum Zeitpunkt der Erhebung aus aktueller Sicht falsch positiv bewertet wurden.(121)

4.7 SCHLUSSFOLGERUNGEN

Die Hypothese „Lipofilling führt zu einer subjektiven und objektiven Verbesserung des ästhetischen Outcomes bei vorhandener onkologischer Sicherheit“ konnte mit dieser Arbeit bestätigt werden. Die Erkenntnisse stimmen mit anderen bereits veröffentlichten Studien zu einzelnen Gesichtspunkten, die hier untersucht wurden, überein.

Lipofilling ist ein therapeutisches Verfahren, welches in der Brustchirurgie vielseitig eingesetzt werden kann, besonders zur Verbesserung von Narben, Verstärkung des Hautmantels als Vorbereitung für Implantate, zur Beseitigung von Volumsdefekten nach Tumorektomie oder zum kompletten Wiederaufbau nach Mastektomie.

In der Literatur werden häufig geringe Komplikationsraten angegeben, die sich von den Ergebnissen dieser Arbeit unterscheiden. Jedoch handelt es sich in dieser Studie um leichte Nebenwirkungen, die einfach zu therapieren waren.

Lipofilling ist ein Verfahren, das den meisten Patientinnen angeboten werden kann. Das ästhetische Erscheinungsbild der Brust wird verbessert und die Lebensqualität in bestimmten Gesichtspunkten positiv beeinflusst.

5 LITERATURVERZEICHNIS

1. International Agency for Research on Cancer. Globocan 2012 Cancer Fact Sheet [Internet]. International Agency for Research on Cancer. 2012 [cited 2018 Oct 16]. p. 1–6. Available from: https://www.uicc.org/sites/main/files/private/GLOBOCAN2012_Cancer_Fact_Sheets_BreastCancer.pdf
2. Statistik Austria. Brust (C50) - Krebsinzidenz (Neuerkrankungen pro Jahr), Österreich ab 1983 [Internet]. [cited 2019 Apr 11]. Available from: https://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/krebserkrankungen/brust/021696.html
3. Statistik Austria. Brust (C50) - Krebsmortalität (Sterbefälle pro Jahr), Österreich ab 1983 [Internet]. [cited 2019 Apr 11]. Available from: https://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/krebserkrankungen/brust/021697.html
4. Statistik Austria. Krebserkrankungen - Brust [Internet]. [cited 2019 Apr 11]. Available from: https://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/krebserkrankungen/brust/index.html
5. Zaheer S, Shah N, Maqbool SA, Soomro NM. Estimates of past and future time trends in age-specific breast cancer incidence among women in Karachi, Pakistan: 2004–2025. *BMC Public Health*. 2019;19(1):1–9.
6. Sun YS, Zhao Z, Yang ZN, Xu F, Lu HJ, Zhu ZY, et al. Risk factors and preventions of breast cancer. *Int J Biol Sci*. 2017;13(11):1387–97.
7. van der Groep P, van der Wall E, van Diest PJ. Pathology of hereditary breast cancer. *Cell Oncol*. 2011;34(2):71–88.
8. Böcker W, Denk H, Heitz PU, Höfler G, Kreipe H, Moch H, editors. Pathologie. In: Böcker W, Kreipe H. *Mamma*. 5.Auflage. München: Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag; 2012. p. 811-826.
9. Engel C, Fischer C. Breast Cancer Risks and Risk Prediction Models. *Breast Care*. 2015;10:7–12.

10. Paluch-Shimon S, Cardoso F, Sessa C, Balmana J, Cardoso MJ, Gilbert F, et al. Prevention and screening in BRCA mutation carriers and other breast/ovarian hereditary cancer syndromes: ESMO clinical practice guidelines for cancer prevention and screening. *Ann Oncol*. 2016;27(5):103–10.
11. Forbes C, Fayter D, De Kock S, Quek R. A systematic review of international guidelines and recommendations for the genetic screening, diagnosis, genetic counseling, and treatment of BRCA-mutated breast cancer. *Cancer Manag Res*. 2019;11:2321–37.
12. Apostolou P, Fostira F. Hereditary breast cancer: The Era of new susceptibility genes. *Biomed Res Int*. 2013;2013:1–11.
13. Weyerstahl T, Stauber M. editors. *Duale Reihe Gynäkologie und Geburtshilfe*. In: Weyerstahl T, Günthner-Biller M. *Erkrankungen der Mamma*. 4.Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2013. p. 331-375.
14. Kamińska M, Ciszewski T, Łopacka-Szatan K, Miotła P, Starosławska E. Breast cancer risk factors. *Prz Menopauzalny*. 2015;14(3):196–202.
15. Jung S, Wang M, Anderson K, Baglietto L, Bergkvist L, Bernstein L, et al. Alcohol consumption and breast cancer risk by estrogen receptor status: In a pooled analysis of 20 studies. *Int J Epidemiol*. 2016;45(3):916–28.
16. Makarem N, Chandran U, Bandera E V., Parekh N. Dietary Fat in Breast Cancer Survival. *Annu Rev Nutr*. 2013;33(1):319–48.
17. Kispert S, McHowat J. Recent insights into cigarette smoking as a lifestyle risk factor for breast cancer. *Breast Cancer Targets Ther*. 2017;9:127–32.
18. Sakorafas G, Tsiotou A. Ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast: evolving perspectives. *Cancer Treat Rev*. 2000;26:103–25.
19. Rummel S. Tumour location within the breast: Does tumour site have prognostic ability? [Internet]. Vol. 9, *Ecancermedicalscience*. 2015 [cited 2018 Oct 17]. p. 1–10. Available from: <http://www.ecancer.org/journal/9/full/552-tumour-location-within-the-breast-does-tumour-site-have-prognostic-ability.php>

20. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe (DKH). Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Langversion 4.2. August 2019. [Internet]. [cited 2019 Oct 24]. Available from:
https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OLI_S3_Mammakarzinom_2019-08.pdf
21. Neri A, Marrelli D, Megha T, Bettarini F, Tacchini D, De Franco L, et al. Clinical significance of multifocal and multicentric breast cancers and choice of surgical treatment: A retrospective study on a series of 1158 cases. *BMC Surg.* 2015;15(1):1–10.
22. Kondov B, Milenkovikj Z, Kondov G, Petrushevska G, Basheska N, Bogdanovska-Todorovska M, et al. Presentation of the Molecular Subtypes of Breast Cancer Detected By Immunohistochemistry in Surgically Treated Patients. *Open Access Maced J Med Sci.* 2018;6(6):961–7.
23. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn HJ. Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer: Highlights of the St Gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2011. *Ann Oncol.* 2011;22(8):1736–47.
24. Vasconcelos I, Hussainzada A, Berger S, Fietze E, Linke J, Siedentopf F, et al. The St . Gallen surrogate classification for breast cancer subtypes successfully predicts tumor presenting features, nodal involvement, recurrence patterns and disease free survival. *The Breast.* 2016;29:181–5.
25. Cejalvo JM, Pascual T, Fernández-Martínez A, Brasó-Maristany F, Gomis RR, Perou CM, et al. Clinical implications of the non-luminal intrinsic subtypes in hormone receptor-positive breast cancer. *Cancer Treat Rev.* 2018;67:63–70.
26. Hashmi AA, Aijaz S, Khan SM, Mahboob R, Irfan M, Zafar NI, et al. Prognostic parameters of luminal A and luminal B intrinsic breast cancer subtypes of Pakistani patients. *World J Surg Oncol.* 2018;16(1):1–6.

27. Guan X. Cancer metastases: challenges and opportunities. *Acta Pharm Sin B*. 2015;5(5):402–18.
28. Skobe M, Hawighorst T, Jackson DG, Prevo R, Janes L, Velasco P, et al. Induction of tumor lymphangiogenesis by VEGF-C promotes breast cancer metastasis. *Nat Med*. 2001;7(2):192–8.
29. Qiu SQ, Zeng HC, Zhang F, Chen C, Huang WH, Pleijhuis RG, et al. A nomogram to predict the probability of axillary lymph node metastasis in early breast cancer patients with positive axillary ultrasound. Vol. 6, *Scientific Reports*. Springer US; 2016. p. 1–12.
30. Rancati A, Gercovich FG. Introduction to conservative mastectomies. *Gland Surg*. 2015;4(6):450–2.
31. González EG, Rancati AO. Skin-sparing mastectomy. *Gland Surg*. 2015;4(1427):541–53.
32. Rossi C, Mingozzi M, Curcio A, Buggi F, Folli S. Nipple areola complex sparing mastectomy. *Gland Surg*. 2015;4(6):528–40.
33. Heidemann LN, Gunnarsson GL, Andrew Salzberg C, Sørensen JA, Thomsen JB. Complications following Nipple-Sparing Mastectomy and Immediate Acellular Dermal Matrix Implant-based Breast Reconstruction - A Systematic Review and Meta-analysis. *Plast Reconstr Surg - Glob Open*. 2018;6(1):1–7.
34. Didier F, Radice D, Gandini S, Bedolis R, Rotmensz N, Maldifassi A, et al. Does nipple preservation in mastectomy improve satisfaction with cosmetic results, psychological adjustment, body image and sexuality? *Breast Cancer Res Treat*. 2009;118(3):623–33.
35. Kim H, Park SJ, Woo KJ, Bang SI. Comparative Study of Nipple-Areola Complex Position and Patient Satisfaction After Unilateral Mastectomy and Immediate Expander-Implant Reconstruction Nipple-Sparing Mastectomy Versus Skin-Sparing Mastectomy. *Aesthetic Plast Surg*. 2019;43(2):313–27.
36. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, 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(16):1233–41.
37. Melcher C, Scholz C, Jäger B, Hagenbeck C, Rack B, Janni W. Breast Cancer: State of the Art and New Findings. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2012;72(3):215–24.
 38. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, Fleige B, Hausschild M, Helms G, et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol.* 2013;14(7):609–18.
 39. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke LG, Taback B, et al. Sentinel Lymph Node Surgery after Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With Node-Positive Breast Cancer: The American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) Z1071 Clinical Trial. *JAMA.* 2013;310(14):1455–61.
 40. Giuliano AE, Ballman K V, McCall L, Beitsch PD, Brennan MB, Kelemen PR, et al. Effect of Axillary Dissection vs No Axillary Dissection on 10-Year Overall Survival Among Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017;318(10):918–26.
 41. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman K V., Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: A randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2011;305(6):569–75.
 42. Waks AG, Winer EP. Breast Cancer Treatment: A Review. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2019;321(3):288–300.
 43. Haviland J, Owen J, Dewar J, Agrawal R, Barrett J, Barrett-Lee P, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. *Lancet Oncol.* 2013;14(11):1086–94.
 44. Vaidya JS, Bulsara M, Wenz F, Coombs N, Singer J, Ebbs S, et al. Reduced Mortality With Partial-Breast Irradiation for Early Breast Cancer: A Meta-

- Analysis of Randomized Trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016;96(2):259–65.
45. Veronesi U, Orecchia R, Maisonneuve P, Viale G, Rotmensz N, Sangalli C, et al. Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomised controlled equivalence trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(13):1269–77.
 46. Vaidya JS, Wenz F, Bulsara M, Tobias JS, Joseph DJ, Keshtgar M, et al. Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from the TARGIT-A randomised trial. *Lancet*. 2014;383(9917):603–13.
 47. Hartkopf AD, Müller V, Wöckel A, Lux MP, Janni W, Nabieva N, et al. Update Breast Cancer 2019 Part 1 – Implementation of Study Results of Novel Study Designs in Clinical Practice in Patients with Early Breast Cancer. 2019;79(3):256–67.
 48. Regan MM, Francis PA, Paganì O, Fleming GF, Walley BA, Viale G, et al. Absolute Benefit of Adjuvant Endocrine Therapies for Premenopausal Women with Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative early Breast Cancer: TEXT and SOFT Trials. *J Clin Oncol*. 2016;34(19):2221–30.
 49. Francis PA, Regan MM, Fleming GF, Lang I, Ciruelos E, Bellet M, et al. Adjuvant Ovarian Suppression in Premenopausal Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(5):436–46.
 50. Pivot X, Romieu G, Debled M, Pierga J, Kerbrat P, Bachelot T, et al. 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab in early breast cancer (PHARE): final analysis of a multicentre, open-label, phase 3 randomised trial. *Lancet*. 2019;393(10191):2591–8.
 51. Pivot X, Romieu G, Debled M, Pierga JY, Kerbrat P, Bachelot T, et al. PHARE randomized trial final results comparing 6 to 12 months of trastuzumab in adjuvant early breast cancer. San Antonio Breast Cancer Symposium 2018; Abstr. GS2-07.

52. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M, et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2019;380(7):617–28.
53. Bergin ART, Loi S. Triple-negative breast cancer: Recent treatment advances. *F1000Research.* 2019;8:1–11.
54. Schmauss D, Machens H-G, Harder Y. Breast Reconstruction after Mastectomy. *Front Surg.* 2015;2(71).
55. Gurunluoglu R, Gurunluoglu A, Williams S, Tebockhorst S. Current trends in breast reconstruction: survey of American Society of Plastic Surgeons 2010. *Ann Plast Surg.* 2013;70(1):103–10.
56. Schumpelick V, Bleese N, Mommsen U, editors. *Kurzlehrbuch Chirurgie.* In: Pallua N, Noah EM. *Plastische und ästhetische Chirurgie.* 8.Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2010. p.753-787.
57. Hamdi M. Association between Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma (BIA-ALCL) Risk and Polyurethane Breast Implants: Clinical Evidence and European Perspective. *Aesthetic Surg J.* 2019;39:49–54.
58. Russe E, Schöller T, Hussl H, Pülzl P, Reichl H, Ensaf F, et al. Lipofilling in Rahmen der Mammachirurgie. *Der Chir.* 2015;86(5):476–81.
59. Champaneria MC, Wong WW, Hill ME, Gupta SC. The evolution of breast reconstruction: A historical perspective. *World J Surg.* 2012;36(4):730–42.
60. Waked K, Colle J, Doornaert M, Cocquyt V, Blondeel P. Systematic review: The oncological safety of adipose fat transfer after breast cancer surgery. *Breast.* 2017;31:128–36.
61. Neuber G. Fetttransplantation. *Verh Dtsch Ges Chir.* 1893;22:66.
62. Bircoll M. Cosmetic breast augmentation utilizing autologous fat and liposuction techniques. *Plast Reconstr Surg.* 1987;79:267–71.
63. Report on autologous fat transplantation. ASPRS Ad-Hoc Committee on New Procedures. *Plast Surg Nurs.* 1987;7(4):140–1.
64. Coleman S. Facial recontouring with lipostructure. *Clin Plast Surg.*

- 1997;24(2):347–67.
65. Simonacci F, Bertozzi N, Grieco MP, Grignaffini E, Raposio E. Procedure, applications, and outcomes of autologous fat grafting. *Ann Med Surg.* 2017;20:49–60.
 66. Deutsche Gesellschaft der Plastischen, Ästhetischen und Rekonstruktiven Chirurgen e.V. Langfassung der Leitlinie “Autologe Fetttransplantation”. Klasse S2k. AWMF-Registernummer: 009/017. 2015; [Internet]. [cited 2019 Oct 25]. Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/009-017I_S2k_Autologe-Fetttransplantation_2016-07-verlaengert.pdf
 67. Delay E, Guerid S, Meruta AC. Indications and Controversies in Lipofilling for Partial Breast Reconstruction. *Clin Plast Surg.* 2018;45(1):101–10.
 68. Rietjens M, De Lorenzi F, Rossetto F, Brenelli F, Manconi A, Martella S, et al. Safety of fat grafting in secondary breast reconstruction after cancer. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg.* 2011;64(4):477–84.
 69. Gir P, Brown SA, Oni G, Kashefi N, Mojallal A, Rohrich RJ. Fat grafting: Evidence-based review on autologous fat harvesting, processing, reinjection, and storage. *Plast Reconstr Surg.* 2012;130(1):249–58.
 70. Debald M, Pech T, Kaiser C, Keyver-Paik MD, Walgenbach-Bruenagel G, Kalff JC, et al. Lipofilling effects after breast cancer surgery in post-radiation patients: an analysis of results and algorithm proposal. *Eur J Plast Surg.* 2017;40(5):447–54.
 71. Moltó García R, González Alonso V, Villaverde Doménech ME. Fat grafting in immediate breast reconstruction. Avoiding breast sequelae. *Breast Cancer.* 2016;23(1):134–40.
 72. Delay E, Garson S, Tousson G, Sinna R. Fat Injection to the Breast: Technique, Results, and Indications Based on 880 Procedures Over 10 Years. *Aesthetic Surg J.* 2009;29(5):360–76.
 73. ELFadl D, Garimella V, Mahapatra TK, Mcmanus PL, Drew PJ. Lipomodelling of the breast: A review. *The Breast.* 2010;19(3):202–9.
 74. Kakagia D, Pallua N. Autologous fat grafting: In search of the optimal

- technique. *Surg Innov.* 2014;21(3):327–36.
75. Coleman S. Structural fat grafting: more than a permanent filler. *Plast Reconstr Surg.* 2006;118(3):108–20.
 76. Klein J. Tumescent technique for local anesthesia improves safety in large-volume liposuction. *Plast Reconstr Surg.* 1993;92(6):1085–98.
 77. Illouz YG, de Villiers YT. *Body Sculpturing by Lipoplasty.* New York, NY: Churchill Livingstone; 1989:120-126.
 78. Ferguson REH, Cui X, Fink BF, Vasconez HC, Pu LLQ. The viability of autologous fat grafts harvested with the LipiVage system: A comparative study. *Ann Plast Surg.* 2008;60(5):594–7.
 79. Mojallal A, Foyatier JL. Facteurs influençant la survie de la greffe d'adipocytes. *Ann Chir Plast Esthet.* 2004;49(5):426–36.
 80. Petit JY, Lohsiriwat V, Clough KB, Sarfati I, Ihrai T, Rietjens M, et al. The oncologic outcome and immediate surgical complications of lipofilling in breast cancer patients: A multicenter study - Milan-Paris-Lyon Experience of 646 lipofilling procedures. *Plast Reconstr Surg.* 2011;341–6.
 81. Coleman SR. Facial Augmentation With Structural Fat Grafting. *Clin Plast Surg.* 2006;33(4):567–77.
 82. Ho Quoc C, Taupin T, Guérin N, Delay E. Volumetric evaluation of fat resorption after breast lipofilling. *Ann Chir Plast Esthet.* 2015;60(6):495–9.
 83. Fiaschetti V, Pistolese CA, Fornari M, Liberto V, Cama V, Gentile P, et al. Magnetic resonance imaging and ultrasound evaluation after breast autologous fat grafting combined with platelet-rich plasma. *Plast Reconstr Surg.* 2013;132(4):498–509.
 84. Rosing JH, Wong G, Wong MS, Sahar D, Stevenson TR, Pu LL. Autologous fat grafting for primary breast augmentation: a systematic review. *Aesthetic Plast Surg.* 2011;35(5):882–90.
 85. Ho Quoc C, Piat JM, Carrabin N, Meruta A, Faure C, Delay E. Reconstruction mammaire exclusivement par transfert graisseux et pré-expansion BRAVA®:

- évaluation de l'efficacité sur 45 cas. *Ann Chir Plast Esthet.* 2016;61(3):183–9.
86. Delay E, Guerid S. The Role of Fat Grafting in Breast Reconstruction. *Clin Plast Surg.* 2015;42(3):315–23.
87. Biazús JV, Falcão CC, Parizotto AC, Stumpf CC, Cavalheiro JAC, Schuh F, et al. Immediate reconstruction with autologous fat transfer following breast-conserving surgery. *Breast J.* 2015;21(3):268–75.
88. Fertsch S, Hagouan M, Munder B, Schulz T, Abu-Ghazaleh A, Schaberick J, et al. Increased risk of recurrence associated with certain risk factors in breast cancer patients after DIEP-flap reconstruction and lipofilling—a matched cohort study with 200 patients. *Gland Surg.* 2017;6(4):315–23.
89. Hoppe DL, Ueberreiter K, Surlemont Y, Peltoniemi H, Stabile M, Kauhanen S. Breast reconstruction de novo by water-jet assisted autologous fat grafting - a retrospective study. *GMS Ger Med Sci.* 2013;11:1–11.
90. Cohen O, Lam G, Karp N, Choi M. Determining the Oncologic Safety of Autologous Fat Grafting as a Reconstructive Modality: An Institutional Review of Breast Cancer Recurrence Rates and Surgical Outcomes. *Plast Reconstr Surg.* 2017;140(3):382–92.
91. Kaoutzanis C, Xin M, Ballard TNS, Welch KB, Momoh AO, Kozlow JH, et al. Autologous Fat Grafting After Breast Reconstruction in Postmastectomy Patients. *Ann Plast Surg.* 2016;76(3):270–5.
92. van Turnhout AA, Fuchs S, Lisabeth-Broné K, Vriens-Nieuwenhuis EJC, van der Sluis WB. Surgical Outcome and Cosmetic Results of Autologous Fat Grafting After Breast Conserving Surgery and Radiotherapy for Breast Cancer: A Retrospective Cohort Study of 222 Fat Grafting Sessions in 109 Patients. *Aesthetic Plast Surg.* 2017;
93. Silva-Vergara C, Fontdevila J, Descarrega J, Burdio F, Yoon TS, Grande L. Oncological outcomes of lipofilling breast reconstruction: 195 consecutive cases and literature review. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg.* 2016;69(4):475–81.

94. Gigli S, Amabile MIDA, Pastena FDI, Luca ADE, Gulia C, Manganaro L, et al. Lipofilling Outcomes Mimicking Breast Cancer Recurrence: Case Report and Update of the Literature. *Anticancer Res.* 2017;37(10):5395–8.
95. Atasoy MM, Ören NC, Ilica AT, Güvenç I, Günal A, Mossa-Basha M. Sonography of fat necrosis of the breast: Correlation with mammography and MR imaging. *J Clin Ultrasound.* 2013;41(7):415–23.
96. Delay E, Meruta AC, Guerid S. Indications and Controversies in Total Breast Reconstruction with Lipomodeling. *Clin Plast Surg.* 2018;45(1):111–7.
97. Kling RE, Mehrara BJ, Pusic AL, Young VL, Hume KM, Crotty CA, et al. Trends in autologous fat grafting to the breast: A national survey of the american society of plastic surgeons. *Plast Reconstr Surg.* 2013;132(1):35–46.
98. Illouz YG, Sterodimas A. Autologous Fat Transplantation to the Breast: A personal technique with 25 years of experience. *Aesthetic Plast Surg.* 2009;33(5):706–15.
99. Largo RD, Tchang LAH, Mele V, Scherberich A, Harder Y, Wettstein R, et al. Efficacy, safety and complications of autologous fat grafting to healthy breast tissue: A systematic review. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg.* 2014;67(4):437–48.
100. Kronowitz SJ, Mandujano CC, Liu J, Kuerer HM, Smith B, Garvey P, et al. Lipofilling of the Breast Does Not Increase the Risk of Recurrence of Breast Cancer: A Matched Controlled Study. *Plast Reconstr Surg.* 2016;137(2):385–93.
101. Perrot P, Rousseau J, Bouffaut A, Rédini F, Cassagnau E, Deschaseaux F, et al. Safety concern between autologous fat graft, mesenchymal stem cell and osteosarcoma recurrence. *PLoS One.* 2010;5(6):e10999.
102. Karnoub A, Dash A, Vo A, Sullivan A, Brooks M, Bell G, et al. Mesenchymal stem cells within tumour stroma promote breast cancer metastasis. *Nature.* 2007;449(7162):557–63.
103. Pearl R, Leedham S, Pacifico M. The safety of autologous fat transfer in breast

- cancer: lessons from stem cell biology. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg*. 2012;65(3):283–8.
104. Khandekar MJ, Cohen P, Spiegelman BM. Molecular mechanisms of cancer development in obesity. *Nat Rev Cancer*. 2011;11(12):886–95.
 105. Dieudonne MN, Machinal-Quelin F, Serazin-Leroy V, Leneveu MC, Pecquery R, Giudicelli Y. Leptin mediates a proliferative response in human MCF7 breast cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2002;293(1):622–8.
 106. Mestak O, Hromadkova V, Fajfrova M, Molitor M, Mestak J. Evaluation of Oncological Safety of Fat Grafting After Breast-Conserving Therapy: A Prospective Study. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(3):776–81.
 107. Massa M, Gasparini S, Baldelli I, Scarabelli L, Santi P, Quarto R, et al. Interaction between breast cancer cells and adipose tissue cells derived from fat grafting. *Aesthetic Surg J*. 2016;36(3):358–63.
 108. Wazir U, Chehade H, Headon H, Oteifa M, Kasem A, Mokbel K. Oncological Safety of Lipofilling in Patients with Breast Cancer: A Meta-analysis and Update on Clinical Practice. *Anticancer Res*. 2016;36(9):4521–8.
 109. Bertolini F, Lohsiriwat V, Petit JY, Kolonin MG. Adipose tissue cells, lipotransfer and cancer: A challenge for scientists, oncologists and surgeons. *Biochim Biophys Acta - Rev Cancer*. 2012;1826(1):209–14.
 110. Krastev TK, Schop SJ, Hommes J, Piatkowski AA, Heuts EM, van der Hulst RRWJ. Meta-analysis of the oncological safety of autologous fat transfer after breast cancer. *Br J Surg*. 2018;105(9):1082–97.
 111. Masia J, Bordoni D, Pons G, Liuzza C, Castagnetti F, Falco G. Oncological safety of breast cancer patients undergoing free-flap reconstruction and lipofilling. *Eur J Surg Oncol*. 2015;41(5):612–6.
 112. Shih C, Chen C, Sheu C, Lang H, Hsieh C. Validating and Improving the Reliability of the EORTC QLQ-C30 Using a Multidimensional Rasch Model. *Value Heal*. 2013;16(5):848–54.
 113. Groenvold M, Klee MC, Sprangers MAG, Aaronson NK. Validation of the EORTC QLQ-C30 quality of life questionnaire through combined qualitative

- and quantitative assessment of patient-observer agreement. *J Clin Epidemiol.* 1997;50(4):441–50.
114. Winters ZE, Afzal M, Rutherford C, Holzner B, Rumpold G, da Costa Vieira RA, et al. International validation of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer QLQ-BRECON23 quality-of-life questionnaire for women undergoing breast reconstruction. *Br J Surg.* 2018;105(3):209–22.
 115. Krois W, Romar AK, Wild T, Dubsky P, Exner R, Panhofer P, et al. Objective breast symmetry analysis with the breast analyzing tool (BAT): improved tool for clinical trials. *Breast Cancer Res Treat.* 2017;164(2):421–7.
 116. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ et al. The European Organisation for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85:365–76.
 117. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A, on behalf of the EORTC Quality of Life Group. The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition). Published by: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Brussels 2001.
 118. Trombetta M, Julian TB, Kim Y, Werts ED, Parda D. The allegheny general modification of the Harvard Breast Cosmesis Scale for the retreated breast. *Oncology.* 2009;23(11):954–6.
 119. The EORTC QLQ-C30 Manuals, Reference Values and Bibliography [CD-ROM]. The EORTC Quality of Life Group, The EORTC Quality of Life Unit. Brussels: EORTC Quality of Life Group; 2003.
 120. Gutowski KA, Baker SB, Coleman SR, Khoobehi K, Lorenz HP, Massey MF, et al. Current applications and safety of autologous fat grafts: A report of the ASPS Fat Graft Task Force. *Plast Reconstr Surg.* 2009;124(1):272–80.
 121. Scott NW, Fayers PM, Aaronson NK, Bottomley A, de Graeff A, Groenvold M, et al. Differential item functioning (DIF) in the EORTC QLQ-C30 : a comparison of baseline, on-treatment and off-treatment data. 2009;381–8.

6 ANHANG

6.1 FRAGEBÖGEN

GERMAN



EORTC QLQ-C30 (Version 3)

Wir sind an einigen Angaben interessiert, die Sie und Ihre Gesundheit betreffen. Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen selbst, indem Sie die Zahl einkreisen, die am besten auf Sie zutrifft. Es gibt keine „richtigen“ oder „falschen“ Antworten. Ihre Angaben werden streng vertraulich behandelt.

Bitte tragen Sie Ihre Initialen ein:

--	--	--	--	--

Ihr Geburtsdatum (Tag, Monat, Jahr):

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Das heutige Datum (Tag, Monat, Jahr):

31

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

	Überhaupt nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
1. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, sich körperlich anzustrengen (z. B. eine schwere Einkaufstasche oder einen Koffer zu tragen)?	1	2	3	4
2. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen <u>längeren</u> Spaziergang zu machen?	1	2	3	4
3. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine <u>kurze</u> Strecke außer Haus zu gehen?	1	2	3	4
4. Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?	1	2	3	4
5. Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?	1	2	3	4

Während der letzten Woche:

	Überhaupt nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
6. Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
7. Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
8. Waren Sie kurzatmig?	1	2	3	4
9. Hatten Sie Schmerzen?	1	2	3	4
10. Mussten Sie sich ausruhen?	1	2	3	4
11. Hatten Sie Schlafstörungen?	1	2	3	4
12. Fühlten Sie sich schwach?	1	2	3	4
13. Hatten Sie Appetitmangel?	1	2	3	4
14. War Ihnen übel?	1	2	3	4
15. Haben Sie erbrochen?	1	2	3	4
16. Hatten Sie Verstopfung?	1	2	3	4

Bitte wenden



EORTC QLQ – BRECON23

Patientinnen berichten manchmal die folgenden Symptome oder Probleme. Bitte geben Sie an, in welchem Ausmaß Sie diese Symptome oder Probleme während der letzten Woche erlebt haben. Markieren Sie bitte die Zahl, die am besten auf Sie zutrifft.

Unter „betroffen“ ist die Brust zu verstehen, die rekonstruiert worden ist oder rekonstruiert werden soll.

Während der letzten Woche:	Überhaupt nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
54. Verspürten Sie Taubheit oder Kribbeln in Arm oder Schulter?	1	2	3	4
55. Hatten Sie Probleme mit dem Schwellungsgefühl unter dem Arm?	1	2	3	4
56. Fühlten Sie sich infolge Ihrer Krankheit oder Behandlung sexuell weniger anziehend?	1	2	3	4
57. Haben Sie sich in intimen Situationen unwohl gefühlt?	1	2	3	4
58. Hat Ihre Krankheit oder Behandlung den Stellenwert Ihrer Brust in Ihrem Sexualleben beeinträchtigt?	1	2	3	4
59. Ist der Verlust angenehmer Empfindungen in Ihrer Brust für Sie ein Problem?	1	2	3	4

Wie ZUFRIEDEN waren Sie während der letzten Woche mit:	Überhaupt nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
60. Der Größe der betroffenen Brust?	1	2	3	4
61. Der Form der betroffenen Brust?	1	2	3	4
62. Dem Erscheinungsbild der Haut der betroffenen Brust?	1	2	3	4
63. Der Symmetrie Ihrer Brüste?	1	2	3	4
64. Ihrem Dekolleté?	1	2	3	4
65. Der Weichheit der betroffenen Brust?	1	2	3	4

Bitte wenden

Beantworten Sie diese Fragen NUR, , wenn bei Ihnen die Brustwarze ERHALTEN wurde.

Wie zufrieden waren Sie während der letzten Woche mit:	Überhaupt nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
66. Dem Erscheinungsbild der betroffenen Brustwarze?	1	2	3	4
67. Der Empfindungsfähigkeit der betroffenen Brustwarze?	1	2	3	4

Beantworten Sie diese Fragen in Bezug auf Ihre Rekonstruktion im Allgemeinen.

Während der letzten Woche:	Überhaupt nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
68. Wie zufrieden waren Sie mit dem Erscheinungsbild von Narben auf der betroffenen Brust?	1	2	3	4
69. Wie zufrieden waren Sie allgemein mit dem Ergebnis Ihrer Brustrekonstruktion?	1	2	3	4
70. Hat die Rekonstruktion Ihrer Brust Ihnen dabei geholfen, Ihre Krankheit oder Ihre Behandlung zu akzeptieren?	1	2	3	4

Beantworten Sie diese Fragen NUR, WENN BEI IHNEN EINE REKONSTRUKTION MITTELS EIGENGEWEBE DURCHGEFÜHRT WURDE (zur Rekonstruktion Ihrer Brust wurde Haut bzw. Muskelgewebe von Rücken, Bauch oder Gesäß entnommen).

Beantworten Sie die folgenden Fragen bitte in Bezug auf den Bereich, an dem die Haut bzw. das Muskelgewebe entnommen wurde:

Während der letzten Woche:	Überhaupt nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
71. Hatten Sie Schmerzen?	1	2	3	4
72. Verspürten Sie ein Spannungsgefühl?	1	2	3	4
73. Verspürten Sie Taubheit?	1	2	3	4
74. Waren Sie mit dem Erscheinungsbild der Narben zufrieden?	1	2	3	4

Beantworten Sie diese Frage NUR, WENN Ihnen eine Brustwarze ENTFERNT wurde und KEINE Rekonstruktion der Brustwarze durchgeführt wurde.

Während der letzten Woche:	Überhaupt nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
75. War der Verlust Ihrer Brustwarze für Sie ein Problem?	1	2	3	4

Beantworten Sie diese Frage NUR, WENN bei Ihnen ein die Brustwarze erhaltender chirurgischer Eingriff oder eine Rekonstruktion der Brustwarze durchgeführt wurde.

Während der letzten Woche:	Überhaupt nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
76. Hat der Erhalt oder die Rekonstruktion Ihrer Brustwarze Ihnen dabei geholfen, Ihre Krankheit oder Ihre Behandlung zu akzeptieren?	1	2	3	4

6.2 ETHIKVOTUM

Ethikkommission



Medizinische Universität Graz

Auenbruggerplatz 2, A-8036 Graz
ethikkommission@medunigraz.at
Tel.: +43 / 316 / 385-13928, Fax: -14348

VOTUM gültig bis 14.06.2019

EK-Nummer: 30-339 ex 17/18
Studientitel: Lipofilling in breast reconstruction: A analysis regarding the outcome and life quality
Prüfer: Assoz. Prof.in Priv.-Doz.in Dr Vesna Bjelic-Radisic
Medizinische Universität Graz, Universitätsfrauenklinik Graz
Sponsor: Medizinische Universität Graz
Ansprechpartner: Assoz. Prof.in Priv.-Doz.in Dr. Vesna Bjelic-Radisic, 8036 Graz, Auenbruggerplatz 2
CRO: -
Antragsteller: Medizinische Universität Graz
Ansprechpartner: Katrin Oberfichtner

Die o.a. Studie wurde von der Ethikkommission erstmals im 'expedited Review' am 02.05.2018 behandelt. Die Ethikkommission ist zu folgendem Schluss gekommen:

Es besteht kein Einwand gegen die Durchführung der Studie in der vorliegenden Form.

Kommissionsmitglieder, die für diesen Tagesordnungspunkt als befangen anzusehen waren und daher gemäß Geschäftsordnung an der Entscheidungsfindung und Abstimmung nicht teilgenommen haben: keine

Zur Beurteilung vorliegende Dokumente:

Dokumente eingegangen am 16.04.2018, begutachtet im 'expedited Review' am 02.05.2018

✓ Cover Letter Anschreiben Oberfichtner 01	05.04.2018
✓ Antragsformular ECS	16.04.2018
Originalprotokoll Studienprotokoll Oberfichtner Version 1.0 01	08.03.2018
Informed Consent Form Einwilligungserklärung_2018 01	10.04.2018
CV Curriculum vitae Elisabeth Trapp 01	09.04.2018
Sonstiges: Fragebogen BRECON23 German 01	16.04.2018
Sonstiges: Fragebogen QLQ-C30 German 01	16.04.2018

Dokumente eingegangen am 18.04.2018, begutachtet im 'expedited Review' am 02.05.2018

✓ Antragsformular ECS Unterschriftenseiten	18.04.2018
--	------------

Dokumente eingegangen am 09.06.2018, begutachtet im 'expedited Review' am 14.06.2018

✓ Originalprotokoll 02	17.05.2018
✓ Informed Consent Form 02	17.05.2018
✓ Fragebögen EORTC QLQ-C30 3.0, undatiert	
✓ Fragebögen EORTC QLQ - BRECON23 2014	
✓ CV Mitarbeiter Trapp 01	09.04.2018
✓ Sonstiges: schriftliche Stellungnahme zur Bearbeitungsmitteilung	10.05.2018
✓ Letter of Authorization	01.06.2018

Die Ethikkommission geht - rechtlich unverbindlich - davon aus, dass es sich um keine klinische Prüfung nach AMG bzw. MPG handelt.

EK-Nummer: 30-339 ex 17/18

Votum (14.06.2018)

Seite 1 von 2

Medizinische Universität Graz, Auenbruggerplatz 2, A-8036 Graz. www.medunigraz.at

Rechtsform: Juristische Person öffentlichen Rechts gem. Universitätsgesetz 2002. Information: Mitteilungsblatt der Universität und www.medunigraz.at. DVR-Nr. 210 9494
UID: ATU 575 111 79. Bankverbindung: Bank Austria Creditanstalt BLZ 12000 Konto-Nr. 500 948 400 04, Raiffeisen Landesbank Steiermark BLZ 38000 Konto-Nr. 49510.

Es handelt sich um eine Studie im Rahmen einer Diplomarbeit.

Das Votum der Ethikkommission berührt in keiner Weise die alleinige Verantwortung der Prüferin / des Prüfers / der Prüfer für die ordnungsgemäße Durchführung der Studie unter Einhaltung aller einschlägiger gesetzlicher Bestimmungen und Richtlinien.

Weiters machen wir darauf aufmerksam, dass der Kommission unverzüglich zu melden sind:

- Abweichungen vom Protokoll aus Sicherheitsgründen oder Protokolländerungen
- Änderungen, die das Risiko der Teilnehmer/-innen erhöhen oder die Durchführung der Studie wesentlich beeinflussen
- Mutmaßliche unerwartete schwerwiegende Nebenwirkungen - SUSARs (AMG-Studien ab 1.5.2004) oder schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - SAEs (andere Studien)
- Jegliche Information über sonstige Umstände, die die Sicherheit der Teilnehmer/-innen oder die Durchführung der Studie beeinträchtigen können

Dieses Votum gilt für ein Jahr ab dem Datum der Ausstellung. Bei längerer Studiendauer ist rechtzeitig vor Ablauf der Gültigkeit des Votums ein Zwischenbericht vorzulegen (Berichtsformular), um eine etwaige Verlängerung zu erlangen.

Graz, 14. Juni 2018



Univ. Prof. Dr. Josef Haas
Vorsitzender



Univ. Prof. Dr. Hermann Toplak
Stv. Vorsitzender

Achtung: Bitte bei allen das Projekt betreffende Schreiben oder telefonischen Anfragen die EK-Nummer angeben!

6.3 PUBLIKATIONEN IM RAHMEN DER DIPLOMARBEIT

Die Ergebnisse dieser Arbeit wurden im Dezember 2018 beim San Antonio Breast Cancer Symposium präsentiert (Poster-Präsentation).

Ebenso wurden die Ergebnisse in einem Abstract in der Zeitschrift „Geburtshilfe und Frauenheilkunde“ veröffentlicht.

Quelle: *Trapp, E; Oberfichter, K; Ulrich, D; Rappl, T; Reisinger, J; Tamussino, K; Bjelic-Radasic, V. Lipofilling nach onkoplastischer oder prophylaktischer Mammachirurgie. Geburtshilfe und Frauenheilkunde. 2019; 79(08): 876 – 877.*

Eine weitere Veröffentlichung der Ergebnisse findet sich in der Zeitschrift „Senologie – Zeitschrift für Mammadiagnostik- und Therapie“.

Quelle: *Trapp, E; Oberfichter, K; Reisinger, J; Ulrich, D; Wurzer, P; Rappl, T; Tamussino, K; Bjelic-Radasic, V. Lipofilling nach onkoplastischer oder prophylaktischer Mammachirurgie. Senologie. 2019; 16(02): 41.*