

Diplomarbeit

**Risikofaktoren für Infektionen in der
rekonstruktiven Brustchirurgie**

eingereicht von

Ebba Kirchhoff

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

unter der Anleitung von

Assoz.-Prof. Priv.-Doz. Dr. med. univ. Daniela Ulrich, PhD

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

Graz, März 2018

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 22.3.3018

Ebba Kirchhoff eh

Danksagung

Ich möchte mich herzlich bei Ass.-Prof. Priv.-Doz. Dr. med. univ. Daniela Ulrich für die nette und engagierte Betreuung bedanken, sowie bei Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. med. univ. et scient. med. Vesna Bjelic-Radisic für die Zweitbegutachtung dieser Arbeit.

Vielen Dank für Ihre Zeit und Mühen.

Mein größter Dank gilt meinen Eltern, die mir dieses wunderbare Studium in Graz ermöglicht haben und meine größten Vorbilder sind – sowohl fachlich als auch menschlich.

1 Einleitung	1
1.1 <i>Das Mammakarzinom</i>	1
1.1.1 Carcinomata in situ.....	1
1.1.1.1 Das duktale Carcinoma in situ	2
1.1.1.2 Das lobuläre Carcinoma in situ.....	2
1.1.2 Invasive Karzinome	2
1.1.2.1 invasive ductale Karzinome	3
1.1.2.2 invasive lobuläre Karzinome	3
1.1.3 Molekulare Subtypen	3
1.1.3.1 Hormonrezeptorpositive Karzinome	3
1.1.3.2 Karzinome mit positiven Her2-Status	4
1.1.3.3 Triple negative Karzinome.....	4
1.1.4 Mutationen von Tumorsuppressorgenen.....	4
1.1.4.1 Mutation von BRCA-1	5
1.1.4.2 Mutation von BRCA-2.....	6
1.2 <i>Diagnostik</i>	6
1.2.1 Mammographie.....	6
1.2.2 Sonografie.....	7
1.2.3 Magnetresonanztomografie.....	7
1.2.4 Genetische Diagnostik	7
1.2.5 Histologie.....	8
1.3 <i>Therapie</i>	8
1.3.1 Medikamentöse Therapie	8
1.3.1.1 Anti- Hormontherapie.....	9
1.3.1.2 Chemotherapie.....	10
1.3.1.3 monoklonale Antikörper.....	10
1.3.2 Radiotherapie.....	10
1.3.3 Operative Therapie.....	11
1.3.3.1 Sentinel-Lymphknoten-Biopsie	11
1.3.3.2 Axilläre Dissektion.....	12
1.3.3.3 Segmentresektion und brusterhaltende Therapie	13
1.3.3.4 radikale Mastektomie.....	13
1.3.3.5 Modifizierte radikale Mastektomie	14
1.3.4 Rekonstruktionen.....	15
1.3.4.1 Skin sparing Mastektomie (SSM)	15
1.3.4.2 Nipple-sparing Mastektomie (NSM).....	16

1.3.4.3	Rekonstruktionen mittels Lappenplastiken	17
1.3.4.4	Rekonstruktion mittels Implantaten	18
1.4	<i>Komplikationen</i>	20
2	Methoden	21
3	Ergebnisse	23
3.1	<i>Studienpopulation</i>	23
3.2	<i>Tumormerkmale</i>	24
3.3	<i>Therapie und Operationstechnik</i>	26
3.4	<i>Netze und Implantate</i>	27
3.5	<i>Antibiotische Therapie und Krankenhausaufenthalt</i>	29
3.6	<i>Komplikationen und onkologisches Outcome</i>	30
3.7	<i>Reoperationen aufgrund von Komplikationen</i>	31
3.8	<i>Keimnachweis und Antibiotikatherapie</i>	34
3.9	<i>Patientinnen mit Infektionen</i>	35
3.9.1	Alter der Frauen.....	35
3.9.2	Komorbiditäten.....	36
3.9.3	Antibiotikatherapie und Drainagedauer	38
3.9.4	Postoperativer Aufenthalt	38
3.9.5	Adjuvante Therapien	38
3.9.6	Operationen am NAK und Netzverwendung.....	39
3.9.7	Reoperationen	39
4	Diskussion	41

Abkürzungsverzeichnis

AI	Aromataseinhibitoren
BMI	Body Mass Index (kg/m ²)
CIS	Carcinoma in situ
DCIS	duktales Carcinoma in situ
DIEP	deep inferiorer epigastric perforator
ER	Östrogenrezeptor
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
GnRH	Gonadotropin releasing hormone
LCIS	lobuläres Carcinoma in situ
LH	Luteinisierendes Hormon
MRT	Magnetresonanztomographie
NAK	Nipple-Areola-Komplex
NSM	nipple-sparing Mastektomie
PARP	Poly-(adenosine-diphosphat-ribose) Polymerase Inhibitor
PR	Progesteronrezeptor
SERM	selektive Östrogenrezeptormodulatoren
SIEA	superficial inferior epigastric artery
SLNB	Sentinel-Lymphknotenbiopsie
SSM	skin-sparing Mastektomie
TRAM	transverse rectus abdominis muscle
uPAR	urokinase-type plasminogen activator receptor

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Frühes Mammakarzinom: Exzellente Heilungsraten bei wenig aggressiver Therapie (18)	9
Abbildung 2: Farbstoffmethode – Anfärben des Sentinel- bzw. Wächterlymphknotens (29)	12
Abbildung 3: Verschiedene Level der axillären Lymphknoten (29)	13
Abbildung 4: Verschiedene Inzisionsvarianten der modifiziert-radikalen Mastektomie (29)	14
Abbildung 5: Hautsparende Mastektomie und Sofortrekonstruktion durch Implantateinlage. Zugang zum Drüsenkörper durch die Umschlagfalte der Brust (29)	17
Abbildung 6: Rekonstruktionsarten	28
Abbildung 7: Anzahl der verwendeten Netze	29
Abbildung 8: Reoperationen insgesamt	31
Abbildung 9: Keimnachweise	35
Abbildung 10: Verteilung der BMI-Werte in Boxplots	37
Abbildung 11: Vergleich des gesamten Kollektivs mit den Infektionspatientinnen	40

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Patientinnenmerkmale	23
Tabelle 2: Komorbiditäten	24
Tabelle 3: Tumorklassifikation und molekulare Subtypen	26
Tabelle 4: Therapieverteilung	27
Tabelle 5: Operationen in der Axilla	27
Tabelle 6: Operationen am NAK	27
Tabelle 7: antibiotische Therapie, Drainage- und Aufenthaltsdauer	30
Tabelle 8: Komplikationen	30
Tabelle 9: 1. Reoperation	32
Tabelle 10: 2. Reoperation	33
Tabelle 11: 3. Reoperation	33
Tabelle 12: 4. Reoperation	33
Tabelle 13: Anzahl der eingesetzten Antibiotika	34
Tabelle 14: Test auf Normalverteilungen	36
Tabelle 15: Test bei unabhängigen Stichproben	37

Zusammenfassung

Einleitung: Infektionen sind eine der häufigsten Komplikationen in der rekonstruktiven Brustchirurgie. Allgemeine Komplikationen treten vermehrt bei Patientinnen auf, die rauchen, einen erhöhten BMI vorweisen, über 50 Jahre alt sind, an einem Diabetes mellitus oder einer arteriellen Hypertonie erkrankt sind oder adjuvante Therapien erhalten haben (1, 2). Diese Risikofaktoren sollen in dieser Diplomarbeit näher betrachtet werden, da OperateurInnen durch die steigende Inzidenz von Mammakarzinomen sowie häufigere prophylaktische Mastektomien vermehrt mit den postoperativen Komplikationen, am häufigsten mit Infektionen, konfrontiert werden. In diesen Fällen muss eine geeignete Therapieentscheidung getroffen werden und Wert sowohl auf die onkologische Sicherheit als auch auf das bestmögliche ästhetische Ergebnis gelegt werden.

Methoden: Diese Diplomarbeit beinhaltet eine retrospektive Datenanalyse von 106 Patientinnen, die zwischen 2012 und 2017 an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde in Graz operiert wurden. Es wurden Frauen eingeschlossen, die zum Operationszeitpunkt zwischen 18 und 80 Jahren alt waren und eine Skin- oder Nipple-sparing Mastektomie mit anschließender Rekonstruktion erhielten. Die Daten wurden aus openMedocs gesammelt und durch eine deskriptive Statistik mit Microsoft Excel wurden verschiedene demographische sowie tumor- und rekonstruktionsspezifische Daten erhoben. Außerdem erfolgte eine Signifikanzprüfung des Body Mass Indexes mittels SPSS 23. Bezogen auf die Risikofaktoren der Patientinnen wurden postoperative Komplikationen, vor allem die Infektion, näher betrachtet.

Ergebnisse: In dieser Population erhielten 106 Patientinnen 135 Brustrekonstruktionen. Von diesen wurden 97 Rekonstruktionen aufgrund der Diagnose Brustkrebs durchgeführt und 38 Rekonstruktionen prophylaktisch. In 14% der Fälle (bei 19 Rekonstruktionen) sind Infektionen aufgetreten. In dieser Gruppe lag der mittlere BMI bei $26,3 \text{ kg/m}^2$ und lag damit um 3 kg/m^2 höher als in der Gruppe der Patientinnen ohne Infektion. Außerdem wurden bei den Patientinnen mit Infektionen größere Implantate verwendet.

Diskussion: Die Ergebnisse zeigen in etwa die gleichen Risikofaktoren und Ausprägungen, wie sie in der aktuellen Literatur beschrieben werden. Der Unterschied des Body Mass Index in den Gruppen der Frauen mit und ohne Infektion konnte als signifikant bewiesen werden ($p=0,019$). Durch eine größere Studienpopulation sollten weitere Risikofaktoren statistisch aufgearbeitet werden, um das geeignete Operationsverfahren für die jeweilige Patientin anwenden zu können.

Abstract

Introduction: Infections are the most frequent complications in reconstructive breast surgery. Smoking, obesity, age over 50 years, diabetes mellitus, arterial hypertension and adjuvant therapies are known risk factors for complications following surgery in general. The number of complications has increased over the past decades due to the increasing incidence of breast cancer and rate of prophylactic mastectomies. The aim of this diploma thesis is to identify risk factors for complications following reconstructive breast surgery, with a focus on infections, in order to simplify and specify assessment of the postoperative complication rate, oncology safety, patient morbidity and aesthetic outcome.

Methods: This thesis is a retrospective cohort study of 106 female patients, who had a mastectomy followed by reconstruction, treated between 2012 and 2017 at the Department of Gynecology in Graz. All patients are in the age between 18 to 80. The data were extracted from openMedocs and analyzed with Microsoft Excel and SPSS 23.

Results: 106 patients had 135 reconstruction surgeries of one or both breasts. 97 of these reconstructions were performed because of a malignant neoplasia and the remaining 38 reconstructions were prophylactic because of a genetic disposition. Infection occurred after 14% of surgeries. In this group the middle BMI was 3 kg/m² higher than in the group without infections. The surgeons were also forced to use bigger implants than in the overall study population.

Conclusion: The results are in accordance with current literature regarding risk factors for complications after reconstructive breast surgery. The results have shown that there is a statistically significant difference regarding the BMI between the group with and the group without infections ($p=0,019$). To be able to use the appropriate surgical procedure additional risk factors should be statistically evaluated. To assess this, a larger study population would be required.

1 Einleitung

1.1 Das Mammakarzinom

Das Mammakarzinom ist die häufigste maligne Erkrankung der Frau und macht circa ein Drittel aller malignen Neuerkrankungen von Frauen aus. Lebenslang hat eine Frau ein Risiko von 12% an einem Mammakarzinom zu erkranken (3). Die Inzidenz in der Bundesrepublik Deutschland liegt bei 60 000 pro Jahr, in Österreich liegt die Anzahl der Neuerkrankungen der Frauen pro Jahr bei circa 5500 (3, 4). Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt 76% und variiert je nach Tumortyp und Stadium. Die Behandlung eines Mammakarzinoms wurde durch das Mammographiescreening (Sekundärprävention) und eine individuelle Therapie verbessert. Ziel ist es, dass die Karzinome möglichst in frühen Stadien erkannt und behandelt werden, wodurch aufwendigere Therapieverfahren und Operationen vermieden werden können. Daraus folgt eine geringere psychische und physische Belastung für die Patientinnen (5).

1.1.1 Carcinomata in situ

Karzinome und ihre Vorstufen können sich über genetisch festgelegte Wege entwickeln und jede neoplastische Veränderung zeigt ihre eigene Histologie, die Einfluss auf Therapie und Prognose hat. Invasive Karzinome entstehen aus einer Vorstufe, dem so genannten Carcinoma in situ (CIS). Bei einem Carcinoma in situ proliferieren zwar Tumorzellen, aber sie durchbrechen nicht die Basalmembran des Gewebes. Die CIS nehmen ihren Ausgang innerhalb der so genannten dukta-lobulären Einheit des Brustdrüsengewebes. Man unterscheidet zwei Formen: das duktales Carcinoma in situ (DCIS) und das lobuläre Carcinoma in situ (LCIS), welches allerdings keine Vorstufe darstellt sondern gewissermaßen einen Risikofaktor für die Entstehung eines invasiven Karzinoms. Beide CIS können bilateral auftreten. Daher muss bei der Diagnose eines CIS in einer Mamma die kontralaterale Brust mit einer geeigneten Bildgebung untersucht werden. Das LCIS zeigt darüber hinaus in 60% der Fälle ein multizentrisches Wachstum. Durch die verbesserten diagnostischen Möglichkeiten werden heutzutage viermal so viele Vorstufen erkannt wie noch vor wenigen Jahren (6).

1.1.1.2 Das duktale Carcinoma in situ

Das DCIS tritt in 95% der Vorstufen auf und ist gekennzeichnet durch einen kohäsiven, also zusammenhängenden Zellverband. Das DCIS entwickelt sich aus den Epithelzellen der Drüsengänge und macht abhängig vom Screening und der Qualität der Bildgebung 5-30% der Mammakarzinome aus. Breitet sich ein mamillennahes DCIS auf die Mamille aus und befällt das Epithel, spricht man von einem Morbus Paget. Beim DCIS sieht man meistens in der Mammographie polymorphe Mikroverkalkungen, die einen Hinweis auf die Diagnose geben. Duktale Carcinomata in situ weisen drei Malignitätsgrade (G1 bis G3) auf, nach denen sie eingeteilt werden und die einen wichtigen Prognosefaktor darstellen (7).

1.1.1.3 Das lobuläre Carcinoma in situ

Das LCIS tritt nur in 5% der Fälle auf und zeigt einen diskohäsiven Zellverband, bedingt durch die Inaktivierung des CDH-1-Gens, welches für das Adhäsionsmolekül E-Cadherin codiert. Hier kommt es zu einer Proliferation von Tumorzellen in den Drüsenläppchen der Brustdrüse. Ein LCIS ist auch bei hochqualitativer Bildgebung sehr schwierig zu erkennen und wird oft eher zufällig bei einer Biopsie diagnostiziert (7).

1.1.2 Invasive Karzinome

Invasive Karzinome entwickeln sich aus der Vorstufe DCIS und dem Risikofaktor LCIS. Im Gegensatz zu den Vorstufen wachsen sie infiltrativ, das heißt, sie durchbrechen die Basalmembran. Ein invasives Karzinom metastasiert sowohl lymphogen in die axillären und seltener in die supraklavikulären und retrosternalen Lymphknoten als auch hämatogen – hier bevorzugt in das Skelettsystem (70%), Lunge, Leber und Gehirn (7). Invasive Karzinome werden in 90% der Fälle in invasiv ductale und invasiv lobuläre Karzinome unterteilt. Die restlichen 10% stellen Sonderformen dar, wie das medulläre, tubuläre, papilläre und das Gallertkarzinom (7). Diese Sonderformen unterscheiden sich sowohl hinsichtlich der Verläufe als auch der Therapiesensibilität (6).

1.1.2.1 invasive ductale Karzinome

Bei 85-90% handelt es sich um invasiv ductale Karzinome. Histologisch handelt es sich um Adenokarzinome. 60% dieser Tumoren gehören zu den „no special type“ Karzinomen, welche keine spezifischen histologischen Merkmale aufweisen. Die restlichen 40% verteilen sich auf medulläre, tubuläre, papilläre, muzinöse und inflammatorische Karzinome (7).

1.1.2.2 invasive lobuläre Karzinome

Invasive lobuläre Karzinome machen 10-15% der invasiven Karzinome aus und zeigen typische Anordnungen der Tumorzellen im so genannten Gänsemarsch- oder Schießscheibenmuster. Diese histologischen Merkmale entstehen durch eine Mutation des E-Cadherin-Gens, welches für einen kohäsiven Zellverband sorgt.

1.1.3 Molekulare Subtypen

Mammakarzinome und ihre Prognose, Therapiemöglichkeiten und Outcomes richten sich nicht nur nach der Größe des Tumors, sondern auch nach den molekularen Subtypen:

1. Luminal A: Östrogenrezeptor (ER) und/oder Progesteronrezeptor (PR) positiv, niedriger Spiegel des Proliferationsmarker Ki-67 (<14%)
2. Luminal B: Östrogenrezeptor und/oder Progesteronrezeptor positiv, hoher Spiegel des Proliferationsmarkers Ki-67 (>14%)
3. Her2 positiv: ER/PR negativ, Her2 positiv
4. Basal like oder Triple negativ: ER, PR und Her2 negativ

Diese Einteilung in molekulare Subtypen gibt Therapieempfehlungen vor. Im Falle eines Her2-positiven oder Triple-negativen Karzinoms ist eine neoadjuvante Therapie derzeit Standard (8).

1.1.3.1 Hormonrezeptorpositive Karzinome

Bei den hormonrezeptorpositiven Karzinomen können sowohl Östrogen- als auch Progesteronrezeptoren vorliegen, die die weiblichen Geschlechtshormone binden

und dadurch den Tumor proliferieren lassen. Es zeigte sich ein positives Korrelat zwischen erhöhtem Alter der Patientin und einer Östrogenrezeptorexpression (9). Östrogen- und/oder Progesteronrezeptoren sind in 70-80% aller Mammakarzinome positiv und viele haben eine gute Prognose, allerdings gibt es auch jene mit einer schlechten Prognose. Diese beiden Hormone haben Einfluss auf die Entwicklung des Brustgewebes in der Pubertät aber auch auf die Proliferation von Mammakarzinomen. Sie werden im Ovar gebildet. Außerdem entsteht Östrogen postmenopausal durch die Aromatisierung im Fettgewebe. Daraus ergeben sich folgende Risikofaktoren für ein Mammakarzinom: frühe Menarche, späte erste Schwangerschaft und späte Menopause (10).

1.1.3.2 Karzinome mit positiven Her2-Status

Der Proliferationsmarker Her2 ist ein Wachstumsgen und in circa 20% der Mammakarzinome nachweisbar (7). Dieser Tyrosinkinase-Rezeptor regelt das Größenwachstum und die Differenzierung der Tumorzellen. Dieser Wachstumsfaktor ist das Ziel der sogenannten zielgerichteten Immuntherapie, welche mit einer Chemotherapie kombiniert wird (11).

1.1.3.3 Triple negative Karzinome

Ein Triple-negativer Tumor weist keine Östrogen- oder Progesteronrezeptoren sowie einen negativen Her2-neu Status auf. Triple-negative Karzinome sowie Karzinome mit positivem Her2-neu Status kennzeichnen in den meisten Fällen äußerst aggressive Tumoren mit hohem Rezidivrisiko und treten, im Verhältnis zu allen Brustkrebsfällen, vermehrt im jüngeren Erwachsenenalter auf (9).

1.1.4 Mutationen von Tumorsuppressorgenen

Mammakarzinome können durch eine Keimbahnmutation der Tumorsuppressorgene BRCA-1 und BRCA-2 familiär gehäuft auftreten. Diese Keimbahnmutation wird autosomal dominant vererbt und ist gekennzeichnet durch eine maligne Erkrankung in jungem Alter, vermehrte high-grade Tumoren und einen aggressiveren Verlauf. Besonders wichtig sind hier eine erweiterte Diagnostik im Sinne eines Früherkennungsprogramms schon im jungen Patientinnenalter und auch prophylaktische Operationen, wie beidseitige

Mastektomie und Adnexektomie (12). Ob eine prophylaktische Gabe von Tamoxifen eine signifikante Risikoreduktion zur Folge hat, muss noch durch weitere Studien bewiesen werden (3).

Im Falle einer BRCA-1 Mutation liegt die Wahrscheinlichkeit an einem Mammakarzinom zu erkranken bei 80%, für Trägerinnen einer BRCA-2 Mutation beträgt die Wahrscheinlichkeit 70% (7).

Diese hereditären Karzinome treten in 5-10% aller Karzinome auf (13). Es besteht außerdem ein Zusammenhang zwischen dieser Mutation und einem vermehrten Auftreten von Karzinomen der Ovarien sowie an weiteren Organen. BRCA-1 befindet sich auf Chromosom 17q21 und BRCA-2 auf 13q12.3. Auch wenn die Lokalisation und Struktur unterschiedlich sind, weisen sie dennoch ähnliche Funktionen auf (13). Wenn durch eine Gentestung eine Mutation in den Genen BRCA-1 und BRCA-2 nachgewiesen wird, ist eine prophylaktische Operation eine Möglichkeit um das Krebsrisiko drastisch zu senken: bei einer Entfernung der Brustdrüse wird das Risiko um 80-100% verringert und bei einer Salpingo-Oophorektomie um 69-100% (14).

1.1.4.1 Mutation von BRCA-1

BRCA-1 ist zuständig für die Reparatur einer beschädigten DNA und für die Kontrolle an den so genannten Checkpoints. Bei einer BRCA-1-Mutation kommt es in 80% der Fälle zu einer Krebserkrankung. Hier treten vermehrt Triple-negative Tumoren auf. Diese Tumoren sind äußerst aggressiv. Im Falle eines Triple-negativen Tumors wird eine Chemotherapie angewandt. Das Chemotherapeutikum soll in diesem Fall die DNA zerstören, um die Karzinomzellen zu eliminieren (14).

Mittlerweile sind für diese Tumoren zielgerichtete Therapien bekannt: PARP-Inhibitoren (Poly-Adenosin-Diphosphat-Ribose Polymerase Inhibitoren) wie Oliparib oder Talazoparib vermindern die Aktivität der Tumorzellen von BRCA-mutierten und Triple-negativen Tumoren und verlangsamen somit die Progression. Durch den Einsatz von PARP-Inhibitoren erreicht man eine längere Überlebenszeit und weniger Todesfälle (15). Ein weiterer Ansatz zur zielgerichteten Therapie bei Triple-negativen Tumoren besteht darin, dass überexprimierte Rezeptoren wie uPAR (urokinase-type plasminogen activator receptor) blockiert werden, um die Progression und Invasion von Tumorzellen zu

vermindern. Diese Forschungsansätze müssen aber noch durch weitere Studien belegt werden (16).

1.1.4.2 Mutation von BRCA-2

BRCA-2 reguliert die Rekombination. Bei einer Mutation des BRCA-2 tritt in 60% der Fälle eine Krebserkrankung auf. Es können sich hier sowohl Tumoren mit einem gering positiven ER zeigen, sogenannte lumbale Tumoren, oder aber Tumoren mit negativem Hormonrezeptorstatus. Die lumbalen Tumoren proliferieren langsamer und es ist eine Hormontherapie möglich (17).

1.2 Diagnostik

1.2.1 Mammographie

Ab dem 20. Lebensjahr sollte jede Frau regelmäßig ihre Brust selbst inspizieren und palpieren und dies auch von ihrem/ihrer Gynäkologen/in jährlich durchführen lassen. Besonders zu achten ist auf Einziehungen der Haut und/oder der Mamille, palpable Knoten, Hautveränderungen, Mamillensekretion sowie Schmerzen.

Regelmäßig sollten auch apparative Untersuchungen, wie das Mammographiescreening durchgeführt werden und bei auffälligen Inspektions- und Palpationsbefunden bietet sich die kurative Mammographie an (1, 3, 6). Das Mammographiescreening hat in der Brustkrebsfrühdagnostik einen besonders hohen Stellenwert. Mit dieser Untersuchung sollen kleine Karzinome sowie Vorstufen erkannt werden. Die Senkung der Mortalitätsrate schwankt je nach Literatur in Bezug auf die Vergleichsgruppen teilnehmender und nicht teilnehmender Frauen zwischen 15-30% (3). Die Frauen in Österreich werden ab dem 45. Lebensjahr alle zwei Jahre schriftlich zum kostenlosen Screening eingeladen. Bei Frauen mit erhöhtem Brustkrebsrisiko, wie zum Beispiel familiärer Disposition, erfolgt der Aufruf jährlich. Die Mammographie sollte in diesen Fällen schon ab dem 40. Lebensjahr durchgeführt werden und für die Patientinnen wird ein spezifisches Früherkennungsprogramm erarbeitet sowie eine genetische Beratung und molekulargenetische Analysen angeboten (4).

Jüngere Frauen (unter 50 Jahren) weisen ein dichteres Brustgewebe auf, was zu falsch-positiven und falsch-negativen Befunden führen kann, welche aber durch die digitale Mammographie seltener auftreten. Weniger eignet sich die

Mammographie für die Detektion sehr kleiner Tumoren oder zur Prognoseabschätzung (18).

Es werden Aufnahmen in zwei Strahlengängen gemacht: kraniokaudal sowie schräg. Bei der Betrachtung des Mammogramms achtet man hauptsächlich auf Verschattungen und Mikroverkalkungen (6).

1.2.2 Sonografie

Die Sonografie der Brust sollte bei auffälligen Tast- und/oder Mammographiebefunden als Ergänzung erfolgen. Mittels der Sonografie kann zum Beispiel gut zwischen Zysten und Tumoren unterschieden werden. Wird bei der Sonografie ein auffälliger Befund entdeckt, müssen unbedingt auch die Lymphknoten der Axilla sonografisch beurteilt werden (6, 18).

1.2.3 Magnetresonanztomografie

Eine Untersuchung mittels MRT kommt zum Einsatz, wenn Verdacht oder ein erhöhtes Risiko für Multifokalität besteht oder eine Abschätzung bezüglich eines Rezidivs und/oder einer Narbe nach bereits operiertem Mammakarzinoms erfolgen soll. Weiteres eignet sie sich zur Fokussuche: Bei einem auffälligen Befund in der Axilla ohne bereits nachgewiesenem Tumor in der Brust, wird eine MR-Aufnahme veranlasst (6). Tumordiagnostik mit einem Magnetresonanztomographen kommt außerdem für junge high-risk Patientinnen in Frage. Die MR-Untersuchung ist zwar teuer aber ermöglicht ein Erkennen von kleinen Läsionen, die nicht in der Mammografie nachzuweisen sind. Die MR-Diagnostik weist allerdings eine geringe Spezifität auf und birgt die Gefahr der Überdiagnostik (18).

1.2.4 Genetische Diagnostik

Um Tumoren zu diagnostizieren, die eine BRCA-1 oder BRCA-2 Mutation aufweisen, kommen Verfahren wie Immunhistochemie, Radioimmunassays oder ELISA in Frage. Diese sind für diese high-risk Patientinnen eindeutig von Vorteil (18). Frauen, die diese Mutationen aufweisen, wird empfohlen, sich jährlich einem Mammographiescreening zu unterziehen. Für die betroffenen Patientinnen gibt es

außerdem die Möglichkeit, an einem Früherkennungsprogramm teilzunehmen, was individuell risikoadaptiert ist (4).

1.2.5 Histologie

Um einen Tumor histologisch zu verifizieren, werden Biopsien durchgeführt. Die Standardmethode ist die Stanzbiopsie. Hierbei wird unter Lokalanästhesie und Ultraschallsicht (auch bei palpablen Läsionen) eine Stanznadel bis an den Tumor vorgeschoben und dann in Hochgeschwindigkeit jeweils ein Gewebezylinder herausgestantzt. Es sollen möglichst immer fünf Stanzzyylinder entnommen werden, um ein eindeutiges Ergebnis zu erhalten. Eine aufwendigere Methode ist die stereotaktisch geführte Vakuumbiopsie, die unter computergesteuerter mammografischer Sicht durchgeführt wird. Es werden bis zu 20 Stanzzyylinder entnommen. Mit dieser aufwendigen Methode können nicht palpable und/oder sonografisch nachweisbare Tumoren gestantzt und an dem detektierten Ort ein Metallclip zur Markierung eingebracht werden (6).

1.3 Therapie

Die Wahl der geeigneten Therapie eines Mammakarzinoms ergibt sich sowohl aus Alter Größe, Tumortyp und Metastasenstatus als auch aus den molekularen Subtypen, die durch eine Expression von verschiedenen Rezeptoren eine zielgerichtete Therapie ermöglichen (6, 10).

1.3.1 Medikamentöse Therapie

Um eine adjuvante medikamentöse Therapie erfolgreich durchzuführen, richtet man sich nach den geltenden aktuellen Leitlinien – im deutschsprachigen Raum werden sogenannte S3-Leitlinien verwendet beziehungsweise nach Empfehlungen der St.-Gallen-Konsensuskonferenz behandelt. Die untenstehende Abbildung 1 gibt einen allgemeinen Überblick über die medikamentöse Therapie der verschiedenen Tumortypen.

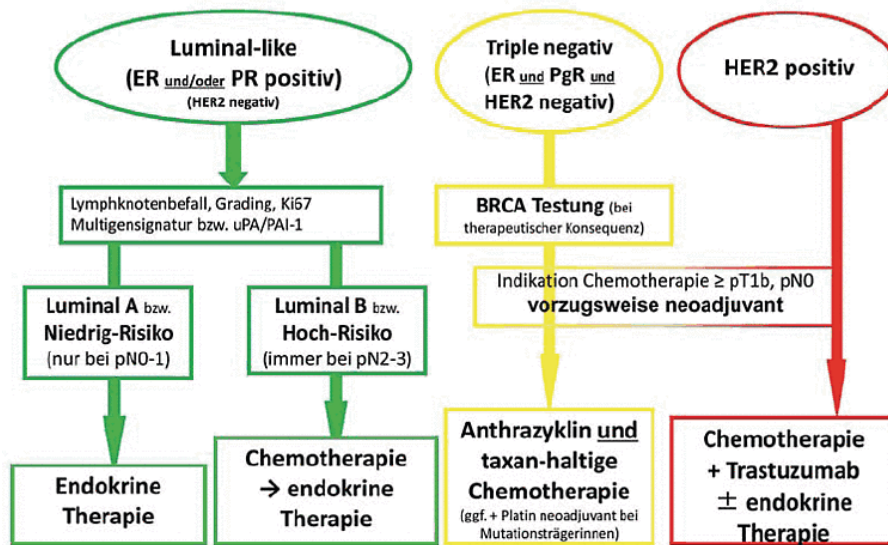


Abbildung 1: Frühes Mammakarzinom: Exzellente Heilungsraten bei wenig aggressiver Therapie (19)

1.3.1.1 Anti- Hormontherapie

Mammakarzinome weisen in 80% eine Hormonrezeptorpositivität auf und diese zeichnen sich durch eine gute Prognose aus (20). Der Primärtumor und auch Rezidive werden mittels Östrogenentzug therapiert, was zu einer Schwächung der Zellproliferation führt. Die primäre Therapie prä- und postmenopausaler Patientinnen unterscheiden sich wie folgt: prämenopausale Frauen mit Mammakarzinom werden mit Tamoxifen (selektiver Östrogenrezeptormodulator) über einen Zeitraum von fünf Jahren oder bis zum Auftreten eines Rezidivs behandelt (3).

Postmenopausalen Patientinnen stehen sowohl Tamoxifen sowie Aromataseinhibitoren (AI) zur Verfügung: selektive Östrogenrezeptormodulatoren (SERM) blockieren die Östrogenbindung und AI verhindern die Aromatisierung von Östrogenen aus dem Fettgewebe der postmenopausalen Frau. Es ist eine Therapie mit einer Kombination aus AI und SERMs möglich, wobei verschiedene Kombinationen und Laufzeiten mit einer Behandlungsdauer bis zu fünf Jahren möglich sind (3). Bei postmenopausalen Frauen mit hohem Rezidivrisiko werden häufig primär AI verwendet (6). Die genannten Formen einer Anti- Hormontherapie sind auch beim fortgeschrittenen Mammakarzinom möglich. Diese führt allerdings nicht zur Heilung, aber zur Verlangsamung des Krankheitsprozesses. Bei

Patientinnen mit einem fortgeschrittenen Mammakarzinom findet man in 75% eine Hormonrezeptorpositivität (20).

1.3.1.2 Chemotherapie

Eine (neo)adjuvante Therapie mit Zytostatika wird bei Patientinnen mit einem G3-Tumor, positiven Lymphknoten, Nachweis des Proliferationsmarkers Ki-67 (>14%), jungen Patientinnen unter 35 Jahren oder bei negativem Nachweis von Hormonrezeptoren empfohlen (21).

Man verwendet meist Kombinationen von Zytostatika. Diese Polychemotherapie beinhaltet sowohl Anthrazykline als auch Taxane, wodurch die Mortalitäts- und Rezidivhäufigkeit gesenkt wird (3).

1.3.1.3 monoklonale Antikörper

Bei Tumoren mit einem positiven Nachweis von Her2-Rezeptoren verwendet man eine zielgerichtete Therapie mit monoklonalen Antikörpern, wie Trastuzumab oder Pertuzumab. Diese werden in Kombination mit einer Chemotherapie verwendet (3). Monoklonale Antikörper binden an die überexprimierten Her2-Rezeptoren und blockieren somit den Signalweg (22). In der neoadjuvanten Therapie kommen monoklonale Antikörper ebenfalls zum Einsatz (23).

1.3.2 Radiotherapie

Als adjuvante Therapiemöglichkeit steht die postoperative Bestrahlung zur Verfügung. Diese wird immer nach brusterhaltender Therapie durchgeführt, um Mikrometastasen zu eliminieren und lokoregionäre Rezidive zu verhindern (6, 24). Das Auftreten von lokalen oder lokoregionären Rezidiven sinkt durch die Bestrahlung von 31% auf 15,6% bei negativem Lymphknotenstatus (3). Auch bei ausgedehnten Tumoren und Hautinfiltrationen mit vorheriger Mastektomie kommt die adjuvante Radiatio zum Einsatz (6). Die Radiatio stellt allerdings auch einen bedeutenden Risikofaktor für Wundheilungsstörungen, Kapselkontraktionen, Infektionen und ein schlechteres kosmetisches Outcome dar, wenn Implantatrekonstruktionen oder Rekonstruktionen mit autologem Material durchgeführt werden (25). Aus diesem Grund sollte in einem solchen Fall eine zweizeitige, das bedeutet zuerst die Resektion des Tumors und in einer zweiten

Operation die Rekonstruktion, durchgeführt werden (26). Außerdem sollte hier die Implantatrekonstruktion gut abgewogen werden, worauf später eingegangen wird (27).

1.3.3 Operative Therapie

Heutzutage stehen verschiedene Operationsverfahren bei einem Mammakarzinom zur Verfügung. Die Standardtherapie mit Ziel der Tumorentfernung und tumorfreiem Resektionsrand ist die brusterhaltende Therapie mit nachfolgender Bestrahlung (3).

Auf die weiteren Methoden und Operationstechniken wird im Folgenden eingegangen.

1.3.3.1 Sentinel-Lymphknoten-Biopsie

Der Sentinellymphknoten oder auch Wächterlymphknoten ist der erste Lymphknoten im Abflussgebiet des Tumors. Je nachdem, ob dieser befallen ist oder nicht, lässt sich eine Aussage über den axillären Lymphknotenstatus treffen. Dieser axilläre Lymphknotenstatus ist ein wichtiger Prognosefaktor des Mammakarzinoms (28). Die Abklärung des Wächterlymphknotens gilt mittlerweile als Goldstandard und führt dazu, dass weniger axilläre Dissektionen durchgeführt werden, wodurch weniger Traumata und gleichzeitig weniger Komplikationen entstehen (29, 30). Bevor die SLNB zum Goldstandard des nodalen Stagings geworden ist, wurden zu viele nicht erkrankte Lymphknoten mittels axillärer Dissektion entfernt, was zu Lymphödemen, Schultersteifigkeit, Schmerzen und Parästhesien führte (31).

Es gibt zwei Möglichkeiten zum Auffinden des Wächterlymphknotens und eine Kombination aus beiden bietet die sicherste Möglichkeit: Zum einen kann man den Tumor präoperativ mit einem Farbstoff (meist Patentblau) anfärben. Im Folgenden breitet sich die Farbe in der Haut, in den Lymphbahnen und im Wächterlymphknoten aus. Der entfernte Lymphknoten wird zum Schnellschnitt präpariert. Sollten sich in ihm Makrometastasen (>2mm Größe) befinden, wird eine axilläre Dissektion angeschlossen (28, 30).

Mit einem Szintigramm kann der Wächterlymphknoten zusätzlich dargestellt werden: Hierbei wird am Tag vor der Operation das Tumorgebiet durch Injektion

von Technetium (Tc)-99m radioaktiv markiert und dann eine Szintigrafie durchgeführt. Der auffällige Bezirk wird auf der Haut markiert. Am Tag der Operation kommt eine Gamma-Sonde zum Einsatz und an der Stelle mit dem deutlichsten Signal wird der befallene Lymphknoten entnommen und eine Schnellschnittuntersuchung durchgeführt. Im Allgemeinen bedeutet die Szintigrafie mehr Aufwand. Bei einer SLNB beträgt die Trefferquote bei einem Erfahrenen Behandler 95% mit einem falsch-negativen Ergebnis in 5-7,3% der Fälle (28, 30).



Abbildung 2: Farbstoffmethode - Anfärben des Sentinel- bzw. Wächter-Lymphknotens (30)

1.3.3.2 Axilläre Dissektion

Axilläre Dissektionen werden mittlerweile aufgrund neoadjuvanter aber auch adjuvanter Therapiemöglichkeiten mit anschließender Radiatio der Brust seltener durchgeführt (31).

Sie wird bei invasiven Karzinomen und positiven Lymphknoten des Level 1 und 2 zum Staging angewandt. Eine notwendige axilläre Dissektion erfolgt durch den vorher durchgeführten Schnitt während der Operation oder durch einen zusätzlichen kleinen Schnitt in der Axilla. Es werden dann die Lymphknoten aus Level 1 und 2 entfernt (siehe Abbildung 3). Sind die Lymphknoten des Level 3 durch Palpation auffällig, werden auch diese entfernt (30). Mittlerweile werden weniger axilläre Dissektionen bei ausgewählten Patientinnen mit T1 und T2-Tumoren und gleichzeitig positiven Sentinel-Lymphknoten durchgeführt (28).

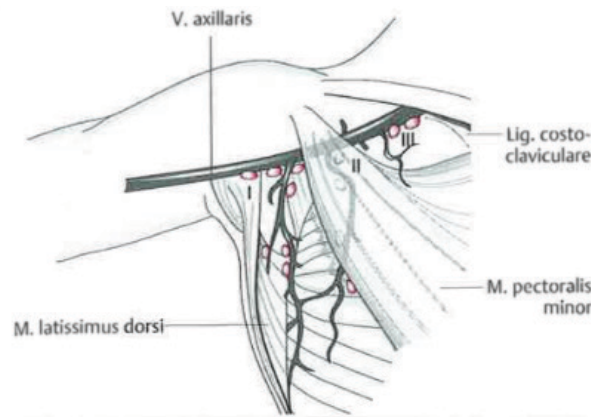


Abbildung 3: Verschiedene Level der axillären Lymphknoten (30)

1.3.3.3 Segmentresektion und brusterhaltende Therapie

Je nach Tumorsitz und Tumorgöße kann eine Segmentresektion und somit brusterhaltende Therapie angestrebt werden. Hier muss auf die größtmögliche onkologische Sicherheit, also tumorfreie Resektionsränder, sowie ein gutes kosmetisches Ergebnis Wert gelegt werden. Durch den Einsatz einer präoperativen Chemotherapie wird bei großen Tumoren eine Verkleinerung erreicht und somit die brusterhaltende Therapie ermöglicht. Die Größe der Brust ist meist ausschlaggebend für das kosmetische Ergebnis. Im Fall einer großen Brust kann eine Rekonstruktion durchgeführt werden.

1.3.3.4 radikale Mastektomie

Die radikale Mastektomie wurde am Ende des 19. Jahrhunderts durch William Stewart Halsted beschrieben. Bei diesem Operationsverfahren wurde die gesamte Brustdrüse, der Musculus pectoralis major, der Musculus pectoralis minor, sowie die gesamten Lymphknoten der axillären Region entfernt. Durch die postoperativen Komplikationen (funktionelle Störungen, ausgedehnte Narben, Haut- und Nervenschädigung, Lymphödem und eine starke psychische Belastung der Frauen) war die Morbidität sehr hoch und die radikale Mastektomie wurde modifiziert (32). Heutzutage wird die radikale Mastektomie nicht mehr angewandt. Aufgrund des schlechten ästhetischen sowie onkologischen Outcomes tendiert man beim fortgeschrittenen Mammakarzinom zur modifizierten radikalen Mastektomie, da diese weniger Komplikationen verursacht und zu einem besseren Outcome führt (33).

1.3.3.5 Modifizierte radikale Mastektomie

Bei einer modifizierten radikalen Mastektomie wird die Technik nach Patey bevorzugt. Hier wird das Brustdrüsengewebe, der Nipple-Areola-Komplex, die axillären Lymphknoten und die Haut über dem Tumor elliptisch entfernt. Dieses Verfahren wird durchgeführt, wenn eine brusterhaltende Therapie aus onkologischer Sicht nicht sinnvoll erscheint, wie zum Beispiel bei lokal fortgeschrittenem Mammakarzinom oder inflammatorischem Mammakarzinom (30). Der elliptische Schnitt in Tumornähe (siehe Abbildung 4) ermöglicht eine Exzision des Tumors sowie des umgebenden Gewebes. Die Faszie des Musculus Pectoralis major wird reserziert, um Rezidive in dieser Region zu vermeiden. Gleichzeitig mit der Entwicklung der modifizierten radikalen Mastektomie bemühte man sich um schonendere Operationsverfahren der Lymphknotenentfernung. Die in der Tiefe der Axilla liegenden Lymphknoten mit Kontakt zu großen Nerven und Gefäßen (Level 2) wurden nur noch bei nachgewiesenem Lymphknotenbefall entfernt. Nach Entfernung der Lymphknoten kann es zu Komplikationen wie dem Lymphödem kommen. Diese Probleme werden heutzutage durch eine Sentinel-Lymphknoten-Biospie erheblich vermindert.

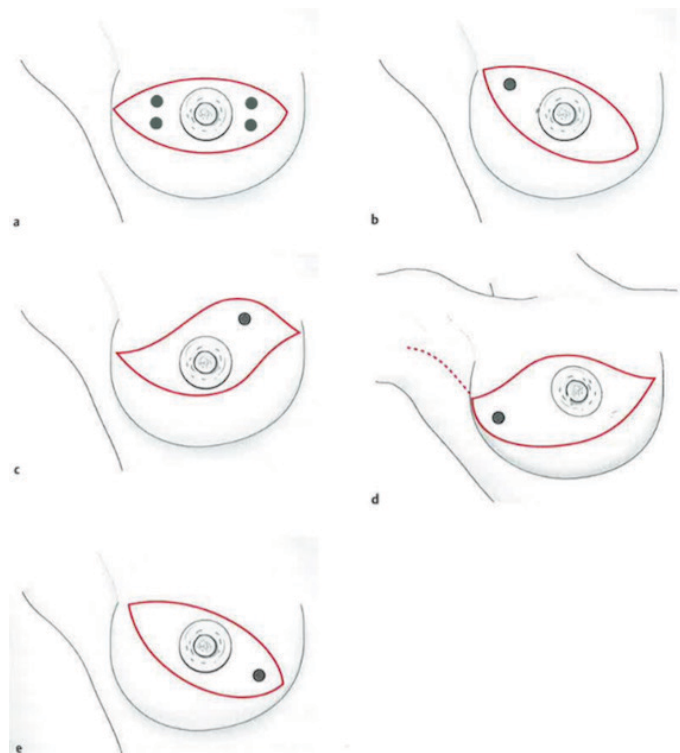


Abbildung 4: Verschiedene Inzisionsvarianten der modifiziert-radikalen Mastektomie (30)

1.3.4 Rekonstruktionen

Ziel einer Rekonstruktion ist ein ästhetisch zufriedenstellendes und onkologisch sicheres Ergebnis. Eine Rekonstruktion kann mittels autologem Gewebe, Expander oder Implantat erfolgen. Je nachdem, ob eine ein- oder zweizeitige Operation geplant ist, erfolgt die Rekonstruktion unmittelbar, unmittelbar-verzögert oder verzögert. Wird ein Expander eingelegt, spricht man von einer unmittelbar-verzögerten Rekonstruktion. Für eine sofortige Rekonstruktion spricht eine formbare Haut, welche noch die vorherige Form der Brust vorgibt, sowie eine geringe psychische Belastung nach der Operation. Eine primäre oder sekundäre autologe Rekonstruktion stellt zwar eine komplexere Operation dar, ist aber für ein langfristig besseres Ergebnis bekannt (27). Eine verzögerte Rekonstruktion erfolgt z.B. bei Patientinnen, die sich einer Radiotherapie unterziehen müssen (26).

1.3.4.1 Skin sparing Mastektomie (SSM)

Im Jahr 1991 wurde von Toth und Lappert der Begriff der Skin-sparing Mastektomie (SSM) geprägt. Bei dieser Operationstechnik wird über eine minimale Inzision der Tumor mit umgebendem Gewebe sowie der Nipple-Areola-Komplex (NAK) entfernt. Desweiteren wird über den gleichen Schnitt die Narbe der vorangegangenen Biopsie entfernt sowie gegebenenfalls die Sentinel-Biopsie oder axilläre Dissektion durchgeführt. Es werden fünf Inzisionstypen unterschieden:

- Typ I: periareoläre Inzision mit Entfernung des NAK
- Typ II: NAK-Resektion mit lateraler oder medialer Erweiterung der Schnittführung und Entfernung der Biopsienarbe
- Typ III: Entfernung des NAK durch periareolärer Schnittführung und Entfernung der Biopsienarbe
- Typ IV: elliptische Schnittführung um den NAK (Reduktionsschnitt bei Ptose oder Hypertrophie)
- Typ V: „inverse T“-Schnitt (Reduktionsschnitt bei Ptose oder Hypertrophie) (34)

Eine SSM (sowie die Nipple-sparing Mastektomie) ist außerdem eine geeignete Operationstechnik für prophylaktische Operationen bei high-risk Patientinnen. Außerdem eignet sie sich für duktale in situ Karzinome sowie Karzinome des Staging I-II, da bei diesen Karzinomen sowohl nach einer SSM als auch nach einer radikalen Mastektomie gleich häufig Lokalrezidive gefunden wurden und die SSM aber mit einem besseren kosmetischen Ergebnis einhergeht (35).

Kontraindiziert sind inflammatorische Tumoren (34). Als relative Kontraindikationen gelten fortgeschrittene Tumoren, Rauchen, ein hoher BMI, eine vorangegangene Radiatio sowie ein Diabetes mellitus, da bei Patientinnen mit diesen Risikofaktoren häufiger Nekrosen und Infektionen auftreten (30, 35). Nach einer SSM stehen mehrere Rekonstruktionsmöglichkeiten zur Verfügung, worauf im Verlauf eingegangen wird. Sollte die Haut der Brust zu dünn sein, besteht die Gefahr einer Nekrose (34).

Als Folgeoperationen schließen sich häufig ein Lipofilling bei Unregelmäßigkeiten, gewellter Haut oder Asymmetrie an, sowie eine Lappenplastik zur Wiederherstellung der Mamille und eine Tätowierung der Mamille und des Warzenvorhofes (26).

1.3.4.2 Nipple-sparing Mastektomie (NSM)

Bei einer Nipple-sparing Mastektomie (NSM) bleibt der NAK erhalten. Die verschiedenen Schnittführungen werden je nach Tumorgöße und Tumorlokalisierung angewandt und unterscheiden sich bei einer SSM und einer NSM. Bei einer NSM muss besonders auf die Durchblutung des NAK sowie die sichere onkologische Prognose geachtet werden. Im Falle einer nicht ausreichenden Blutversorgung kommt es zu einer Nekrose des NAK, welche je nach Literatur in 0-20% aller NSM auftritt und einen Implantatverlust bewirken kann. Bei inframammären oder lateralen Inzisionstechniken sind weniger Nekrosen zu erwarten, als bei der periareolären Schnittführung (1). Während der Operation muss ein Schnellschnitt des retroareolären Gewebes angefertigt werden um bei malignem Befall den NAK noch in der gleichen Operation zu entfernen (35). Kontraindikation für diese Operationstechnik sind eine Infiltration von Haut oder NAK sowie der Mb. Paget. Bei Patientinnen mit einer Ptose kann man sich aufgrund der Komplikationen für eine SSM mit so genanntem

Reduktionsschnitt entscheiden, da der NAK nach der Operation schwer zu platzieren wäre, wenn man ihn erhält (35).

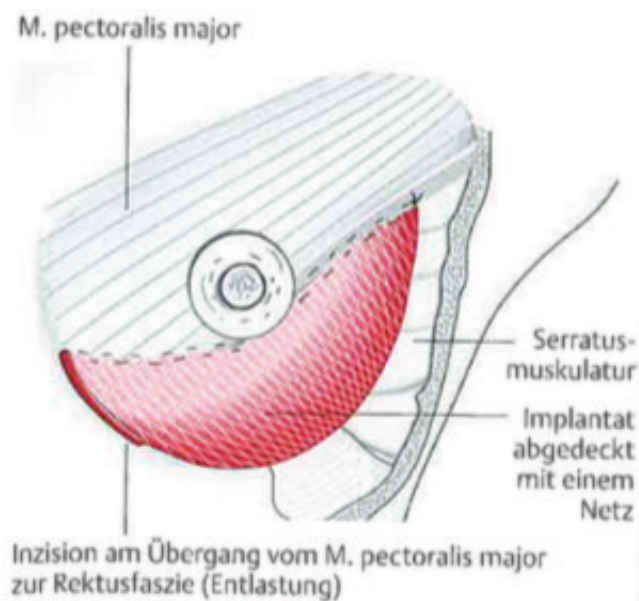


Abbildung 5: Hautsparende Mastektomie und Sofortrekonstruktion durch Implantateinlage. Zugang zum Drüsenkörper durch die Umschlagfalte der Brust (30)

1.3.4.3 Rekonstruktionen mittels Lappenplastiken

Eine Rekonstruktion mittels autologem Gewebe kann sofort nach einer Mastektomie oder verzögert stattfinden. Rekonstruiert man sofort, bleiben der Patientin weitere Operationen erspart, es werden Kosten eingespart und ein gutes ästhetisches Ergebnis wird erreicht (36). Die Lappenplastiken, die am häufigsten verwendet werden, sind der TRAM (transverse rectus abdominis musculocutaneus flap), DIEP (deep inferior epigastric perforator flap), SIEA (superficial inferior epigastric flap) sowie eine Plastik aus Anteilen des Musculus Latissimus dorsi. Die abdominalen Lappen können sowohl frei als auch gestielt zur Rekonstruktion verwendet werden (37, 38).

Komplikationen wurden bei Patientinnen beobachtet, die rauchen, bestrahlt wurden, einen BMI $> 30\text{kg/m}^2$ aufweisen, an einem Diabetes mellitus oder einer Hypertonie erkrankt sind sowie Patientinnen, die sich bereits Abdominaloperationen unterzogen haben. Bei adipösen Patientinnen zeigten sich deutlich mehr Komplikationen nach Implantatrekonstruktion (Infektionen, Wundheilungsstörungen, Durchblutungsstörungen) als nach autologer Rekonstruktion (lediglich Durchblutungsstörungen) (25).

1.3.4.4 Rekonstruktion mittels Implantaten

Die Implantate, die zur Rekonstruktion verwendet werden, bestehen aus Silikon und können sowohl eine anatomische als auch runde Form aufweisen. Eine Implantatrekonstruktion kann zweizeitig erfolgen, wenn in der vorherigen Operation ein Expander eingebracht wurde (30). Zusätzlich zum Implantat kann ein Netz oder alternativ eine azelluläre dermale Matrix verwendet werden, um einen zu starken Zug auf das Gewebe zu vermindern und so Komplikationen wie postoperative Schmerzen und Muskelschädigung vorzubeugen. Durch die Verwendung von azellulärer dermaler Matrix wurden keine zusätzlichen Komplikationen beobachtet (39).

Die Verwendung von Implantaten hat einige Vorteile: Der Operationsaufwand bei Implantatrekonstruktionen ist im Vergleich zu Eigengewebsrekonstruktionen geringer. Da kein Lappen präpariert werden muss entstehen keine zusätzlichen Narben in anderen Körperregionen. Dieses Verfahren eignet sich auch für Patientinnen mit einer geringeren Belastbarkeit, da weniger Operationen nötig sind und diese kürzer dauern als andere Verfahren. Durch die Möglichkeit einer gleichzeitigen Reduktion der Brust bei einer Ptose kann die Form verbessert werden. Wird ein Implantat im zweizeitigen Vorgehen eingebracht, bleibt durch die vorübergehende Expanderlegung noch Zeit, um über die spätere Brustgröße endgültig zu entscheiden. Bei einer NSM mit sofortiger Rekonstruktion bleibt mehr eigene Haut und somit auch Sensibilität im Operationsbereich übrig (30). Ein äußerst wichtiges Kriterium ist das ästhetische Outcome und Wohlbefinden der Patientin. Eine sofortige Rekonstruktion mittels Implantat wirkt sich positiv auf das sexuelle, ästhetische und psychosoziale Wohlbefinden aus (40).

Eine Implantatrekonstruktion hat allerdings auch Nachteile und auch spezifische Komplikationen:

- Die Haut, die zum Verschluss und zur Deckung verwendet wird, ist meist dünn und birgt dadurch Gefahren, insbesondere Nekrosen
- Bei Patientinnen mit einer Ptose oder Mammahyperplasie ist eventuell eine kontralaterale Angleichung gewünscht/ notwendig

- Das Implantat kann eigene Komplikationen mit sich bringen, die nicht durch die Operation an sich bedingt werden wie Risse, Kontrakturen der Kapsel und Implantatdislokationen (30)

Indiziert ist eine Implantatrekonstruktion bei Patientinnen, die sich aus onkologischer Sicht für eine Skin-sparing Mastektomie mit oder ohne Erhalt des Nipple-Areola-Komplexes eignen, sowie für ältere Patientinnen mit Rekonstruktionswunsch. Bei beidseitiger Rekonstruktion, zum Beispiel im Falle eines BRCA-positivem Nachweises, eignet sich die Implantatrekonstruktion sehr gut.

Eine Implantatrekonstruktion sollte nicht angewandt werden, wenn eine Ablehnung gegen Silikonimplantate besteht oder auch schlechte Gewebeverhältnisse in der Umgebung bestehen(30).

Als Kontraindikation wird die prä- oder postoperative Radiatio angesehen. Eine präoperative Bestrahlung führt zu schlechteren Gewebeverhältnissen mit verminderter Dehnbarkeit. Eine postoperative Bestrahlung kann zu vermehrten Wundheilungsstörungen führen. Der Vorteil einer postoperativen Radiatio ist die Verminderung oder gänzliche Vermeidung von Rezidiven. Allerdings sollte hier im Vorfeld autologes Material verwendet werden (24).

Wird trotz Radiotherapie eine Implantatrekonstruktion durchgeführt, liegt die Gefahr einer Komplikation bei 1-48% (27).

Technik

Die Implantatlage kann sowohl präpectoral als auch subpectoral erfolgen. Es erfolgt eine schonende Präparation zwischen subcutanem Fett und der Brustdrüse, die entfernt wird. Mittels „no touch“ Technik wird das Implantat in die vorgeformte Operationshöhle (meist subpectoral) eingebracht. Bei einer Verwendung eines Netzes oder alternativ einer azellulären dermalen Matrix bei verminderter subcutanen Fettschicht, wird dieses zwischen seitlichem Pectoralisrand und Serratusfaszie eingenäht. Ein geringer Überschuss bei Mammahyperplasie oder Ptose sollte nicht reserziert werden, sondern als zusätzliche Abdeckung und Verstärkung genutzt werden (30).

1.4 Komplikationen

Die häufigste Komplikation nach einer Implantatrekonstruktion ist die Infektion. Die Infektionsrate beträgt zwischen 0-29%. Die Bakterien, die am häufigsten nachgewiesen werden sind *Staphylococcus epidermidis* und *Staphylococcus aureus* (41).

Die wichtigsten Risikofaktoren für eine Infektion sind Rauchen, Alter über 50 Jahre, ein erhöhter BMI (jede Steigerung des BMI um 1kg/m² über dem Normalgewicht erhöht das Infektionsrisiko um 11%), eine schlecht eingestellte Hypertonie, Hypercholesterinämie, ein Diabetes Mellitus, eine große Brust, langdauernde Steroideinnahme sowie adjuvante Therapien, wie die Radiotherapie (1, 2).

Adipöse Patientinnen zeigen mehr Komplikationen als Normalgewichtige. Daher ist zu entscheiden, ob eine autologe Rekonstruktion sich nicht besser eignet. Bei einer Implantatrekonstruktion zeigen sich bei den adipösen Patientinnen übermäßig häufig Infektionen, Wundheilungs- und Durchblutungsstörungen (25, 42).

Man unterscheidet frühe von späten Komplikationen. Frühe Komplikationen wie Infektionen oder Nekrosen treten unmittelbar nach der Operation auf. Eine Nekrose tritt auf, wenn der Lappen, der das Implantat abdeckt, zu dünn oder schlecht durchblutet ist, was wiederum bei Raucherinnen und Patientinnen mit einem Diabetes mellitus häufiger auftritt (39).

Infektionen nach Implantatrekonstruktion können zu Kapselschrumpfungen führen, welche wiederum Spät komplikationen darstellen. Diese Kapselschrumpfung wird durch einen Biofilm mit positiver Bakterienkultur, was zu chronischer Entzündung führt, hervorgerufen (43). In schweren Fällen kann es zum Implantatverlust kommen (27).

Bei einer zweizeitigen Implantatrekonstruktion treten in der ersten Phase (Expanderimplantation) in 18% der Fälle Komplikationen auf und in der zweiten Phase (Implantatlegung) in 20% der Fälle. Die Komplikationen der ersten Phase sind meist auf einen zu hohem BMI zurückzuführen und die Komplikationen der zweiten Phase auf eine adjuvante Radiotherapie (44).

Bei 25-35% der Patientinnen kam es während einer Studie außerdem zu einer Kapselkontraktur oder einem Implantatrisis (26).

2 Methoden

Für diese Diplomarbeit wurden retrospektiv Daten unter Einhaltung des Datenschutzes von Patientinnen, die zwischen August 2012 und Januar 2017 an der Universitätsfrauenklinik in Graz operiert wurden, aus dem openMedocs Programm gesammelt. Das Patientenkollektiv umfasst Frauen, die zum Operationszeitpunkt zwischen 18 und 80 Jahren alt waren und sich einer Mastektomie mit anschließender Rekonstruktion an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe unterzogen haben. Hauptzielgrößen dieser Datenanalyse sind die Risikofaktoren für Infektionen, Nebenzielgrößen stellen die Art und das Ausmaß der Infektion, deren Behandlung und das Outcome der Patientinnen dar.

Folgende soziodemographische und klinische Daten wurden aus Ambulanzkarten, Fieberkurven und Dekursen gesammelt:

- Alter der Patientin zum Operationszeitpunkt
- Body-Mass-Index (BMI = Körpermasse in kg/(Körperlänge in Metern)²)
- Menopausenstatus
- Follow-up nach der Operation
- Raucherstatus
- Ptose der Brust
- Positive familiäre Brustkrebsanamnese
- Komorbiditäten

Desweiteren wurden tumorspezifische Daten aus den Krankenakten und des Tumorboards gesammelt:

- TNM-Schema
- Grading des Tumors
- Hormonrezeptorstatus
- Her2-Positivität
- Nachweis von Ki-67
- Lymphknotenstatus

Folgende Therapie- und operationsspezifische Daten konnten aus dem Operationsbericht, dem Anästhesieprotokoll sowie der Dekurse und Fieberkurven ermittelt werden:

- Chemo-, antihormonelle, zielgerichtete Therapie sowie Radiotherapie
- Operationen in der Axilla und dem NAK
- Rekonstruktionsart
- Netzverwendung
- Implantatgrößen
- Intraoperative und postoperative Antibiotikatherapie
- Dauer der postoperativen Antibiotikatherapie
- Dauer der Wunddrainage und postoperative Aufenthaltsdauer
- Komplikationen mit nachfolgenden Revisionen
- Anzahl und Art der Reoperationen
- Spezifische Antibiotikatherapie und Keimnachweise

Die deskriptive Statistik erfolgt mit Microsoft Excel und beinhaltet die Berechnung von Mittelwert, Median, Standardabweichung sowie Minima und Maxima.

Desweiteren wurden die Daten des Body Mass Indexes der Patientinnen mit Infektion und der Patientinnen ohne Infektion weiter statistisch mit SPSS (Version 23) untersucht. Hier wurde der Shapiro-Wilk-Test zur Prüfung der Normalverteilung genutzt. Zur Prüfung der Varianzhomogenität kam der Levene-Test zur Anwendung und zur Darstellung der Signifikanz der t-Test für unabhängige Stichproben beziehungsweise der Welch-Test, da keine Varianzhomogenität gegeben war. Eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha=0,05$ wurde zur Signifikanzprüfung angewendet.

Es muss angemerkt werden, dass für einen Teil der statistischen Auswertungen nicht die komplette Fallzahl angewendet werden konnte, da manche Daten nicht eruiert werden konnten.

Ziel der Datenanalyse ist es, die Risikofaktoren für eine Infektion, vor allem nach Implantatrekonstruktion mit oder ohne Netzeinlage, aufzuzeigen. Dadurch soll es

in Zukunft sowohl präoperativ als auch intraoperativ möglich sein, Schritte zu setzen, die die postoperativen Komplikationen minimieren können.

3 Ergebnisse

3.1 Studienpopulation

In diese Datenanalyse wurden 106 Patientinnen eingeschlossen und es wurden insgesamt 135 Rekonstruktionen durchgeführt. Bei allen Patientinnen wurde insgesamt 38 prophylaktische Brustoperationen durchgeführt. Bei diesen war in der Brust kein Tumor nachgewiesen worden, doch sie besaßen entweder eine positive Familienanamnese, eine Mutation des BRCA-1 oder BRCA-2 oder aber entschieden sich zu einer prophylaktischen kontralateralen Brustoperation bei Karzinom auf der Gegenseite. Die restlichen 97 Rekonstruktionen erfolgten nach einem malignen Befund.

Das mittlere Alter betrug zum Operationszeitpunkt 46,9 Jahre ($\pm 8,9$ SAW). Die jüngste Patientin war zum Zeitpunkt der Operation 21 Jahre alt, die Älteste 68 Jahre. Das mediane Follow-up betrug in dieser Population 5 Monate ($\pm 6,2$ SAW). Der Menopausenstatus verteilte sich wie folgt: 59 Patientinnen waren zum Operationszeitpunkt prämenopausal (56%), sechs perimenopausal (6%) und 39 Patientinnen postmenopausal (37%). Bei 2 Patientinnen war dieser Status unbekannt (2%).

	n = 106 Patientinnen
Alter zum Operationszeitpunkt in Jahren	46,9 ($\pm 8,9$)
Follow-Up in Monaten	6,5 ($\pm 6,2$)
Menopausenstatus	
Prämenopausal	59 (56%)
Perimenopausal	6 (6%)
Postmenopausal	39 (37%)
Operationen nach malignem Befund	97 (72%)
Prophylaktische Operationen	38 (28%)

Tabelle 1: Patientinnenmerkmale

Daten werden als Mittelwert (\pm SAW) angegeben; SAW: Standardabweichung oder in Zahl (Prozent)

Der durchschnittliche BMI der Patientinnen betrug 23,8kg/m² (\pm 3,8 SAW) und einem Minimum von 18,2kg/m² und einem Maximum von 35 kg/m². Unter den Patientinnen waren 26 Raucherinnen (25%). Knapp zwei Drittel (59%) der Patientinnen gaben an, dass sie nicht rauchen und bei 18 Patientinnen war der Raucherstatus unbekannt.

Bei der Studienpopulation hatten 78 Patientinnen (74%) eine Ptose der Brüste und 28 Patientinnen hatten keine (26%).

Bei 50 Patientinnen (47%) ist eine positive Familienanamnese bezüglich Brust-, Ovarial-, Kolon- und Pankreaskazinomen bekannt. 22 Patientinnen (21%) der Population waren zuvor bereits an einem Mammakarzinom erkrankt. 13

Patientinnen (12%) erwähnten eine arterielle Hypertonie und bei acht Patientinnen war eine Hypothyreose bekannt (8%).

n = 106 Patientinnen	
Body Mass Index (BMI = kg/m²)	23,8kg/m ² (SD \pm 3,8)
Rauchen	Ja 25% Nein 59%
Ptose	Ja 74% Nein 26%
Positive Familienanamnese	50 (47%)
Mammakarzinom in Anamnese	22 (21%)
Arterielle Hypertonie	13 (12%)
Hypothyreose	8 (8%)

Tabelle 2: Komorbiditäten

3.2 Tumormerkmale

In dieser Studienpopulation wurden verschiedene Tumormerkmale, die ausschlaggebend sind für die Prognose, verglichen. Zur Klassifikation der Tumoren wurde das TNM-Schema genutzt. In 25 Fällen konnte nach vorherigem Verdacht eines Tumors kein Tumor im Operationspräparat nachgewiesen werden (T0). Eine Carcinoma in situ wurde bei 35 Präparaten dargestellt, was bedeutet, dass keine Invasion der Tumorzellen stattgefunden hat (Tis). Ein T1-Tumor bestand bei 22 Patientinnen, was bedeutet, dass der Tumor in seinem maximalen Durchmesser bis zu zwei Zentimeter misst. In elf Fällen zeigte sich im Operationspräparat ein T2-Tumor mit einem maximalen Durchmesser von zwei bis

fünf Zentimetern und bei 4 Präparaten wurde ein T3-Tumor dargestellt, der über fünf Zentimeter im Durchmesser misst. Bei 38 Patientinnen wurde eine prophylaktische Mastektomie durchgeführt und auch kein Tumor im Operationspräparat gefunden.

Lymphknotenmetastasen mit einer N1-Klassifikation, was bedeutet, dass sich die Metastasen in beweglichen ipsilateralen axillären Lymphknoten im Level I und II befinden, wurden bei 15 Patientinnen gezeigt. Bei sieben Patientinnen wurden N2-Lymphknotenmetastasen bestätigt. Diese sind Metastasen, die im Level I oder II untereinander oder an anderen Strukturen fixiert sind oder entlang der A. mammaria interna auf der ipsilateralen Seite liegen. Schließlich wurden bei drei Operationspräparaten N3-Lymphknotenmetastasen dargestellt, welche ipsilateral infraklavikulär (Level III), entlang der A. mammaria interna oder aber supraklavikulär liegen.

Fernmetastasen, die in der Klassifikation mit M1 gekennzeichnet werden, lagen bei drei Patientinnen vor.

Innerhalb der 135 Rekonstruktionen waren sieben Tumoren mit einem G-1 Grading (5%), 31 mit einem G2-Grading (23%) und 44 mit einem G3-Grading (33%) bekannt.

Insgesamt zeigten 46 Tumoren sowohl eine Positivität des Östrogen- als auch des Progesteronrezeptors. Als Anteil aller Operationspräparate (97) konnte man 13 Tumoren (13%) die Bezeichnung Luminal A und 24 Tumoren (25%) Luminal B zuordnen. Luminal A bezeichnet Tumoren mit einer Hormonrezeptorpositivität und gleichzeitig einer Expression des Proliferationsmarkers Ki-67 kleiner als 14%. Luminal B Tumoren sind gekennzeichnet durch eine Hormonrezeptorpositivität und einer Expression von Ki-67 über 14%.

Außerdem findet man unter allen Präparaten in 22 Fällen eine nachgewiesene Her2-Positivität (23%). Bei 78 Patientinnen war der Her2-Status unbekannt (hierzu sind alle Patientinnen einer prophylaktischen Mastektomie dazugezählt), bei 45 Tumoren nachgewiesen negativ.

Triple-negative Tumoren konnten auch nachgewiesen werden: hier zeigten sich 16 Tumoren mit negativen Her2-Status und Rezeptornegativität (16%) bezogen auf alle 97 Tumornachweise.

Die restlichen 23% konnten diesen molekularen Subtypen nicht zugeordnet werden.

		n = 135 Rekonstruktionen
T	0	25
	in situ	35
	1	22
	2	11
	3	4
N	1	15
	2	7
	3	3
M	1	3
Grading	G1	7 Tumoren (5%)
	G2	31 Tumoren (23%)
	G3	44 Tumoren (33%)
Östrogen-und Progesteronrezeptor		46 Tumoren (47%)
positiv		
	Luminal A	13 %
	Luminal B	25 %
	Her2- Positivität	23 %
	Triple-negative Tumoren	16 %

Tabelle 3: Tumorklassifikation und molekulare Subtypen

3.3 Therapie und Operationstechnik

Die 97 Patientinnen dieser Studienpopulation, die aufgrund eines suspekten Befundes operiert wurden, erhielten eine tumorspezifische Therapie. Eine Chemotherapie wurde bei 26 Patientinnen angewendet (27%). Eine antihormonelle Therapie erhielten 46 Patientinnen (47%) und eine zielgerichtete Therapie mit dem monoklonalen Antikörper Trastuzumab 17 Patientinnen (18%). Hier wurden sowohl einseitige als auch bilaterale Karzinome einfach gezählt. Einer Radiatio nach der Operation haben sich 19 Patientinnen unterzogen (20%).

	n = 97 Patientinnen
Chemotherapie	26 Patientinnen (27%)
Antihormonelle Therapie	46 Patientinnen (47%)
Targeted Therapie	17 Patientinnen (18%)
Radiatio	19 Patientinnen (20%)

Tabelle 4: Therapieverteilung

Im Zuge der SSM mit oder ohne Reduktionsschnitt wurde zum Teil bei den Patientinnen noch Operationsschritte in der Axilla und am NAK durchgeführt. Bei 34 Rekonstruktionen wurde zusätzlich zur Rekonstruktion eine SLNB durchgeführt (35%) und in 23 Fällen eine axilläre Dissektion (24%). Bei einer Patientin wurde sowohl eine SLNB als auch eine axilläre Dissektion durchgeführt.

	n = 97 Patientinnen
Operationen in der Axilla	
SLNB	34 (35%)
Axilläre Dissektion	23 (24%)

Tabelle 5: Operationen in der Axilla

Während der primären Operation konnte in 108 Fällen (80%) der NAK erhalten werden und es wurde eine NSM durchgeführt. 27 NAK wurden direkt bei der ersten Operation entfernt, weil der Tumor retromamillär vorhanden war (20%).

	n = 135 Rekonstruktionen
NAK	
erhalten	108 (80%)
entfernt	27 (20%)

Tabelle 6: Operationen am NAK

3.4 Netze und Implantate

In der gesamten Studienpopulation wurden insgesamt 123 Implantate eingesetzt. Alle weisen eine subpectorale auf, bis auf ein Implantat, welches präpectoral gelegt wurde.

Bei acht Rekonstruktionen wurden Expander verwendet, diese wurden dann in einer sekundären Rekonstruktion gegen ein Implantat getauscht. Vier Rekonstruktionen wurde mit einem Becker-Expander durchgeführt, welcher nicht entfernt werden muss, wenn keine Komplikationen auftreten.

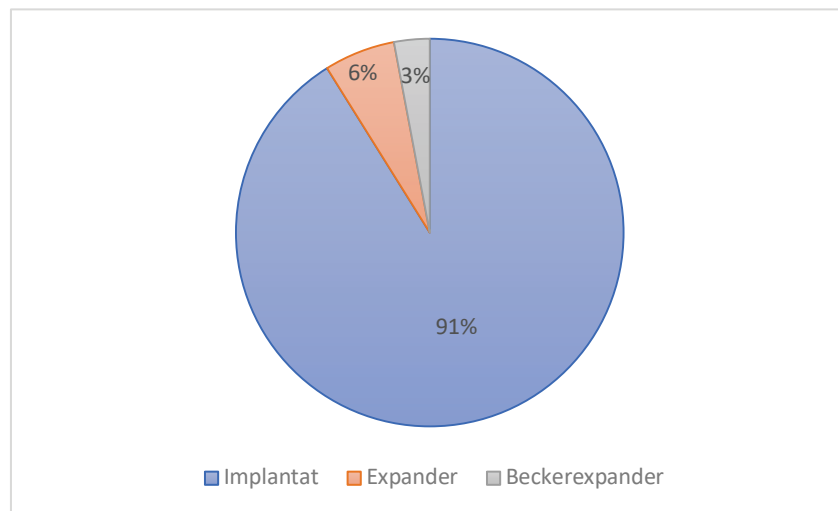


Abbildung 6: Rekonstruktionsarten

Bei 113 Implantatrekonstruktionen wurden Netze zur Unterstützung des Implantates verwendet. Bei 75 Patientinnen wurde ein azelluläres Netz vom Schwein (Strattice) verwendet (66%), bei 19 Patientinnen ein titanisiertes Netz der Firma TiLoop (17%) und bei 12 Frauen eine azelluläre Collagen-Matrix von Protexa (11%). Weitere fünf Frauen wurden mit einem Surgi-Mend-Netz (Kollagenmatrix) versorgt (4%) und zwei Frauen erhielten ein Netz von anderen Firmen (2%). 23 der gesamten Studienpopulation erhielten kein Netz (siehe Abbildung 7). Kein Netz wurde verwendet, wenn eine sekundäre Rekonstruktion geplant war oder aber genügend autologes Material zur Abdeckung des Implantates zur Verfügung stand.

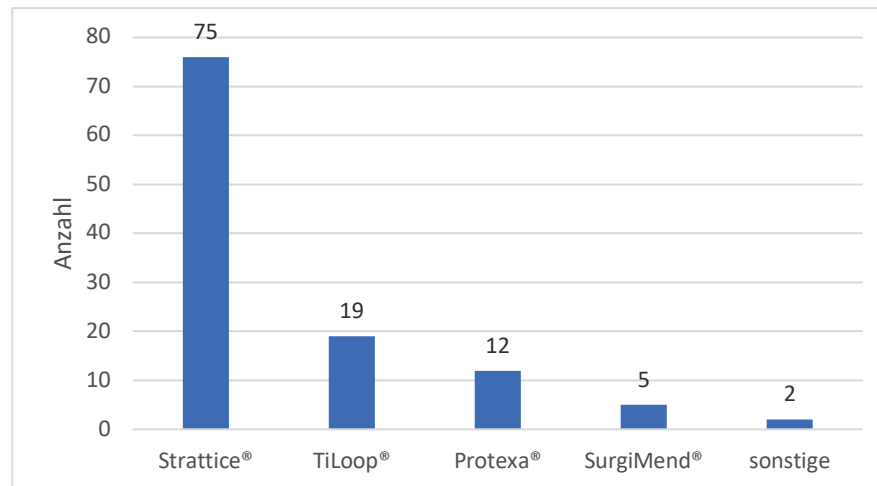


Abbildung 7: Anzahl der verwendeten Netze

3.5 Antibiotische Therapie und Krankenhausaufenthalt

105 Patientinnen erhielten eine intraoperative Antibiotikagabe. 104 Patientinnen erhielten Cefazolin und eine Patientin Clindamycin. Postoperativ wurde die Antibiotikabehandlung bei 17 Patientinnen fortgeführt, da sich hier postoperativ Komplikationen wie Nachblutungen, Infektionen, Nekrosen und Wundheilungsstörungen zeigten. 88 Frauen erhielten postoperativ keine Antibiotika mehr. Die mittlere Dauer der postoperativen Antibiotikagabe der zwanzig behandelten Patienten beträgt 4,8 Tage ($\pm 4,1$). Alle Patientinnen wurden mit einer postoperativen Drainage versorgt. Die Patientinnen behielten ihre Drainage(n) im Mittel 6 Tage ($\pm 2,1$).

Der postoperative Aufenthalt betrug im Mittel 6 Tage (± 2). Die minimale Anzahl war ein Tag und der längste postoperative Aufenthalt betrug 17 Tage.

	n =106 Patientinnen
Intraoperative Antibiotikagabe	105 Patientinnen (99%)
Postoperative Antibiotikagabe	17 Patientinnen (16%)
Mittlere Dauer der postop. Antibiotikatherapie	4,8 Tage ($\pm 4,1$)
Mittlere postop. Drainagedauer	6 Tage ($\pm 2,1$)
Mittlerer postoperativer Aufenthalt	6 Tage (± 2)

Tabelle 7: antibiotische Therapie, Drainage- und Aufenthaltsdauer

3.6 Komplikationen und onkologisches Outcome

Im postoperativen Verlauf zeigten sich bei 57 Rekonstruktionen (42%) Komplikationen. Bei einigen Patientinnen traten mehrere Komplikationen zeitgleich auf, wie zum Beispiel eine Infektion mit gleichzeitiger Wundheilungsstörung oder Nekrose. Die folgende prozentuale Verteilung bezieht sich auf alle Rekonstruktionen. Eine Infektion trat in 19 Fällen (14%), eine Nachblutung in sechzehn (12%) und eine Wundheilung per secundam in 15 Fällen (11%) auf. Eine Nekrose zeigte sich bei zehn Rekonstruktionen (7%), fünf wurden auffällig durch eine Serombildung (4%). Außerdem zeigte sich bei zwei Rekonstruktionen Implantatdislokationen (1%).

Durch die Komplikationen wurden weitere NAK reseziert.

	n = 135 Rekonstruktionen
Infektionen	19 (14%)
Nachblutung	16 (12%)
Wundheilung per secundam	15 (11%)
Nekrose	10 (7%)
Serombildung	5 (4%)
Implantatdislokation	2 (2%)

Tabelle 8: Komplikationen

Bei sechs Patientinnen erfolgte in der primären Operation eine Resectio non in sano. Diese Patientinnen mussten sich daraufhin einer Nachresektion unterziehen.

Insgesamt musste bei 37 rekonstruierten Brüsten Eigengewebe wie zum Beispiel Nekrosen oder Tumorreste oder das Implantat entfernt werden. Es konnten allerdings trotz Komplikationen bei 20 Rekonstruktionen die Implantate belassen werden, da die Komplikationen konservativ behandelt werden konnten.

3.7 Reoperationen aufgrund von Komplikationen

Betrachtet man alle 135 Rekonstruktionen mussten bei 16% eine Nekrotomie durchgeführt werden, bei 15% eine Hämatomrevision und bei 12% ein Implantatwechsel auf Expander. In 11% der Fälle war ein Implantatverlust nicht zu vermeiden. In 4% der Fälle kam es zu einer späteren Entfernung des NAK. Bei 2% musste schließlich mit einem TRAM-Lappen rekonstruiert werden, da zuvor mehrere Implantat- oder Expanderwechsel aufgrund von bakterieller Besiedelung durchgeführt wurden und sich von Seiten der Patientinnen oder aus ärztlicher Indikation dafür entschieden wurde.

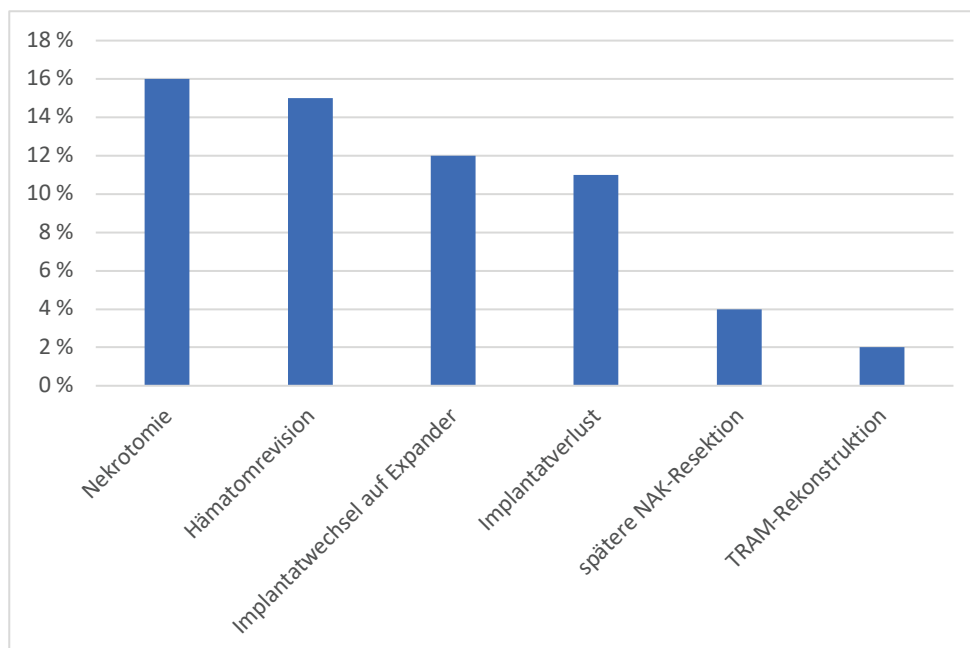


Abbildung 8: Reoperationen aufgrund von Komplikationen

Im weiteren Verlauf mussten 46 Patientinnen aufgrund von Komplikationen zur Reoperation oder zur stationären Antibiotikatherapie erneut aufgenommen

werden. In den ersten Reoperationen wurden 74 verschiedene Eingriffe durchgeführt. Die verschiedenen Reoperationen und ihre Häufigkeiten sind in den folgenden Tabellen dargestellt.

	n = 74 Eingriffe
Hämatomrevision	18 (24%)
Nekretomie	14 (19%)
Implantatwechsel nach Infektion oder Dislokation	13 (18%)
Implantatwechsel auf Beckerexpander	9 (12%)
Implantatexplantation	6 (8%)
Mamillen- und Areolaentfernung	4 (5%)
Implantatwechsel auf Expander	2 (3%)
Narbenkorrektur	2 (3%)
Kapsulektomie	2 (3%)
Antibiose bei Infektion	2 (3%)
Wechsel von Expander zu neuem Expander	2 (3%)

Tabelle 9: 1. Reoperation

In einer zweiten Reoperation wurden 24 rekonstruierte Brüste behandelt. Die gesamte Anzahl aller Eingriffe und Operationen beläuft sich auf 27. Die folgende Tabelle zeigt die verschiedenen Eingriffe und ihre Häufigkeiten.

	n= 27 Eingriffe
Nekretomie	8 (30%)
Implantatwechsel bei Infektion oder Ruptur	4 (15%)
Implantatexplantation	3 (11%)
Implantatwechsel auf Beckerexpander	3 (11%)
Entfernung des NAK	2 (7%)
Narbenkorrektur	2 (7%)
Expanderexplantation ohne sekundäre Rekonstruktion	2 (7%)

Sekundäre Rekonstruktion mittels Implantat oder Beckerexpander nach Expander	2 (7%)
Hämatomrevision	1 (4%)

Tabelle 10: 2. Reoperation

In der dritten Reoperation mussten noch 8 rekonstruierte Brüste erneut operativ behandelt werden. Die untenstehende Tabelle zeigt die verschiedenen Eingriffe der dritten Reoperation.

	n = 8 Eingriffe
Rekonstruktion mittels TRAM-Lappen	3 (38%)
Wechsel von Expander auf Implantat	2 (25%)
Expander- und Netzexplantation	1 (13%)
Wundrevision	1 (13%)
Sekundäre Rekonstruktion nach vorheriger Implantatentfernung	1 (13%)

Tabelle 11: 3. Reoperation

In einer vierten Reoperation wurden noch zwei Patientinnen behandelt. Eine Patientin unterzog sich einem Implantatwechsel, eine Patientin einer sekundären Implantatrekonstruktion.

	n = 2 Eingriffe
Implantatwechsel zu neuem Implantat	1 (50%)
Implantatrekonstruktion nach Expander	1 (50%)

Tabelle 12: 4. Reoperation

Abgesehen von den Operationen, die wegen Komplikationen durchgeführt werden mussten, haben sich weitere Patientinnen zu ästhetischen Operationen entschieden. Insgesamt fünfzehn Mal wurde der Nipple-Areola-Komplex rekonstruiert beziehungsweise die Areola tätowiert. Bei sechs rekonstruierten Brüsten wurde nach der primären Operation mit Eigenfett ein Lipofilling durchgeführt.

3.8 Keimnachweis und Antibiotikatherapie

Unter allen Patientinnen mussten 51 von ihnen postoperativ über eine gewisse Zeit ein Antibiotikum nehmen. Hier sind bereits die Patientinnen, die postoperativ stationär ein Antibiotikum bekommen haben, eingerechnet. Diese Antibiotika wurden verordnet, wenn eine Infektion nachgewiesen wurde oder aber auch bei Nekrosen oder Hämatomen, wo eine Gefahr zu Infektion bestand. Am häufigsten wurde Moxifloxacin eingesetzt, ein Fluorchinolon, welches in Österreich unter dem Handelsnamen Avelox® verfügbar ist. Welche Wirkstoffe wie oft eingesetzt wurden zeigt die nächste Tabelle.

Fünfzehn Patientinnen mussten zwei Antibiotika einnehmen, da entweder das erste nicht wirksam gegen die Komplikationen war oder aber eine erneute Komplikation aufgetreten ist. Vier der Patientinnen mussten drei Antibiotika nehmen und drei Patientinnen sogar vier verschiedene Antibiotika.

	n = 51 Patientinnen
Moxifloxacin	42
Amoxicillin/Clavulansäure	13
Ciprofloxacin	6
Tazonam	6
Clindamycin	4
Cefalexin	4
Phenoxymethylpenicillin	3
Flucloxacillin	2
Metronidazol	1
Levofloxacin	1
Cefazolin	1

Tabelle 13: Anzahl der eingesetzten Antibiotika

In 18 Fällen wurden bei den Patientinnen Abstriche zur mikrobiologischen Keimbestimmung genommen. Welche Keime nachgewiesen wurden zeigt die nächste Abbildung. Zum mikrobiologischen Keimnachweis wurde ein Antibiogramm erstellt, um das richtige Antibiotikum einsetzen zu können.

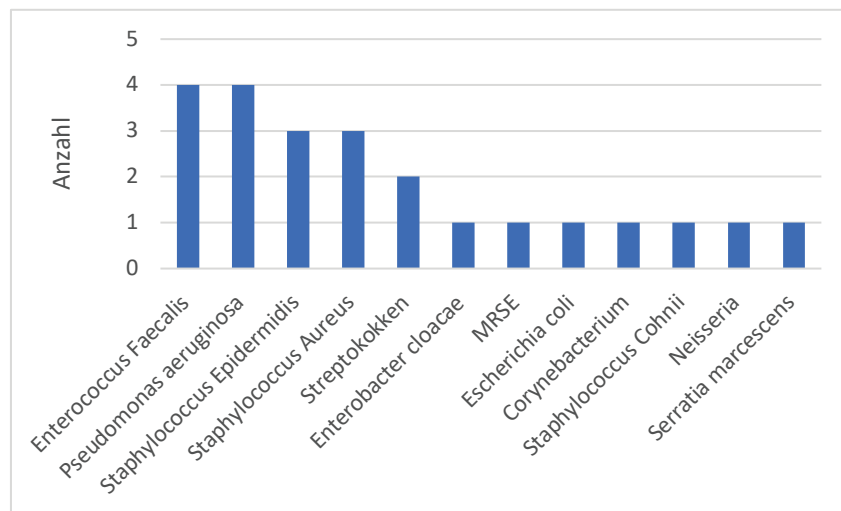


Abbildung 9: Keimnachweise

3.9 Patientinnen mit Infektionen

Bei 18 Patientinnen (14%) kam es zu Infektionen, das Hauptaugenmerk dieser Diplomarbeit. Da bei einer Frau beide rekonstruierten Brüste durch eine Infektion auffällig wurden, sind 19 Fälle von Infektionen vermerkt, welche im Folgenden genauer analysiert werden.

3.9.1 Alter der Frauen

Das mittlere Alter dieser Patientinnen mit Infektionen lag bei 47,5 Jahren ($\pm 9,8$ SAW). Die älteste Patientin war zum Operationszeitpunkt 65 Jahre alt, die Jüngste 31 Jahre. In der gesamten Studienpopulation lag das mittlere Alter bei 46,9 Jahren ($\pm 8,9$) und somit ist das mittlere Alter dieser beiden Gruppen ungefähr gleich.

3.9.2 Komorbiditäten

Der mittlere BMI in dieser Gruppe lag bei 26,3 kg/m² ($\pm 4,6$ SAW); der mittlere BMI der Patientinnen ohne Infektion lag bei 23,3 kg/m² und somit ist der BMI der Gruppe der Patientinnen mit Infektionen um 3 kg/m² höher.

Die Signifikanz des Unterschiedes des Body Mass Indexes der beiden Gruppen wurde weiter statistisch untersucht. Im Shapiro-Wilk Test wurde gezeigt, dass nur die Datenreihe der Gruppe 1 (Patientinnen mit Infektion) normalverteilt ist, da die Signifikanz zur Normalverteilung größer sein muss als 0,05 um eine Normalverteilung zu beweisen (In Tabelle 14 gelb markiert).

Tests auf Normalverteilung							
	Infektion	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistik	df	Signifikanz	Statistik	df	Signifikanz
BMI	1	,192	18	,080	,914	18	,100
	2	,151	87	,000	,920	87	,000

Tabelle 14: Test auf Normalverteilungen

Bei den Boxplots liegen 50% der Daten in den Boxen. Der horizontale schwarze Strich in der Box kennzeichnet den Median. Die beiden Ausreißer, gekennzeichnet durch einen Kreis, sind wahrscheinlich für die nicht erfüllte Normalverteilung der Daten der Gruppe 2 (Patientinnen ohne Infektionen) verantwortlich. Allerdings sollten diese beiden Datensätze nicht von der Berechnung der Signifikanz ausgeschlossen werden und sie stellen auch keine Tippfehler innerhalb des Datensatzes dar.

Aus diesem Grund wurde die Signifikanz mittels t-Test für unabhängige Stichproben ermittelt. Die Signifikanz betrug $p=0,019$ und ist somit als signifikant zu werten, da das Signifikanzniveau der Mittelwerte bei 95% festgelegt wurde und damit $p<0,05$ als signifikant gilt. Dies bedeutet, dass ein signifikanter Unterschied zwischen dem Body Mass Index der Gruppe mit und der Gruppe ohne Infektion besteht.

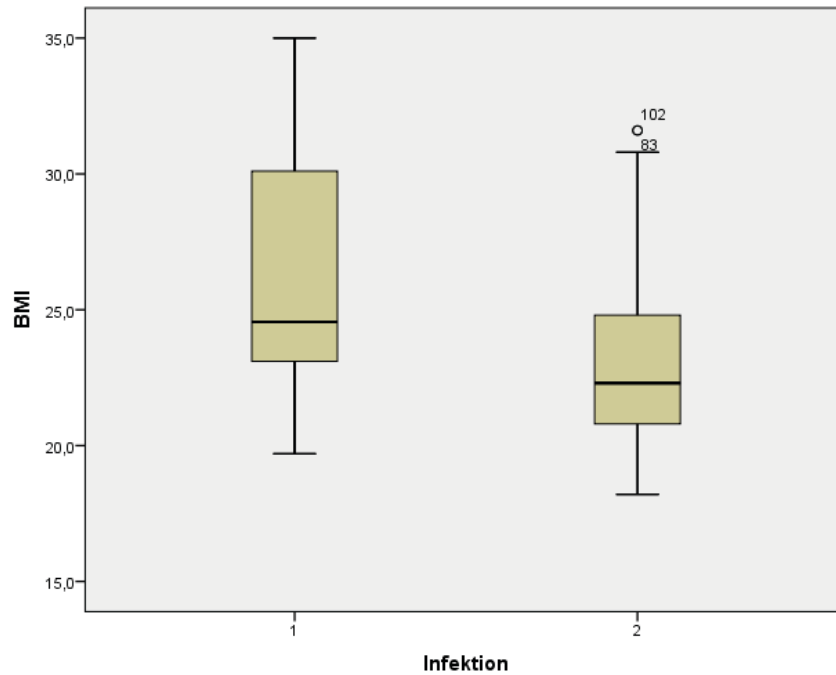


Abbildung 10: Verteilung der BMI-Werte in Boxplots

Test bei unabhängigen Stichproben

	Levene-Test der Varianzgleichheit		T-Test für die Mittelwertgleichheit						
	F	Signifikanz	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	Standardfehler der Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz	
								Untere	Obere
BM I	4,960	,028	3,18 5	103	,002	3,0094	,9450	1,1353	4,8835
			2,54 5	20,6 70	,019	3,0094	1,1825	,5479	5,4708

Tabelle 15: Test bei unabhängigen Stichproben

Drei Patientinnen, die eine Infektion erlitten haben gaben an, dass sie rauchten (17%); elf Frauen rauchten nicht und bei vier Frauen war der Raucherstatus unbekannt. In der gesamten Studienpopulation gaben 24% aller Frauen an, dass sie rauchen.

Eine positive Familienanamnese bezüglich Mamma-, Colon- oder Pankreaskarzinomen wiesen acht Frauen auf (42%). Vier Frauen haben bereits

eine maligne Brustkrankung in ihrer Anamnese (21%). Weitere vier Frauen wiesen eine arterielle Hypertonie auf (21%).

In dieser Patientinnengruppe waren elf Frauen prämenopausal (61%), sechs postmenopausal (33%) und bei einer Frau war der Menopausenstatus unbekannt (5%).

Sechs Patientinnen wiesen eine Ptose auf (32%). In der gesamten Studienpopulation wiesen 74% eine Ptose auf. Bezogen auf die gesamte Studienpopulation zeigten neun Patientinnen mit einer prophylaktischen Operation eine Ptose und 69 Patientinnen, die aufgrund von Brustkrebs operiert wurden.

3.9.3 Antibiotikatherapie und Drainagedauer

Eine postoperative Antibiotikatherapie, die schon während des ersten stationären Aufenthalts begonnen wurde, erhielten in dieser Gruppe vier von achtzehn Frauen (22%). Vierzehn erhielten keine postoperative Antibiotikagabe.

Die mittlere Drainagedauer lag bei 5,1 Tagen ($\pm 1,3$ SAW). Die minimale Drainagedauer an Tagen lag bei drei, die maximale bei acht Tagen. Die mittlere Drainagedauer in der gesamten Gruppe der Patientinnen lag bei 5,7 Tagen ($\pm 2,1$).

3.9.4 Postoperativer Aufenthalt

Die mittlere Dauer des postoperativen Aufenthalts lag bei 5,6 Tagen ($\pm 1,4$ Tagen SAW). Auch hier betrug die minimale Anzahl an Tagen drei und die maximale Anzahl acht. In der gesamten Studienpopulation betrug die mittlere Aufenthaltsdauer sechs Tage (± 2).

3.9.5 Adjuvante Therapien

Drei der 18 Patientinnen (17%) erhielten während ihrer Tumorerkrankung eine Chemotherapie. Bei zwei Rekonstruktionen wurde eine Irradiation durchgeführt. Bei vier Patientinnen wurde eine axilläre Dissektion durchgeführt (22%), was einen größeren Eingriff darstellt und im Vergleich zur gesamten Studienpopulation (18%) häufiger durchgeführt wurde. Sechs Patientinnen (33%) erhielten eine SNLB und bei neun Patientinnen (50%) wurde keine Operation in der Axilla durchgeführt.

3.9.6 Operationen am NAK und Netzverwendung

In 84% der Fälle konnte die Areola und die Brustwarze vorerst erhalten werden, bei 16% wurden sie während der primären Operation bereits entfernt.

Bezogen auf die 19 Rekonstruktionen wurde bei 68% der Rekonstruktionen ein Netz der Firma Strattice® verwendet, in 16% ein Netz von TiLoop® und in 5% der Fälle ein Protexa® Netz.

3.9.7 Reoperationen

Im Verlauf musste bei zehn der 19 infizierten Rekonstruktionen (53%) Eigengewebe oder das Implantat zeitweise oder komplett entfernt werden. Bei vier Rekonstruktionen traten zwar Komplikationen auf, aber es wurde weder das Implantat noch Eigengewebe entfernt und die Komplikationen konnten konservativ behandelt werden.

Die mittlere Implantatgröße lag bei ungefähr 390cc, was größer ist als bei der gesamten Population mit circa 320cc.

Eine erste Reoperation war bei sechzehn von den neunzehn Rekonstruktionen nötig. Hier wurde in sieben Fällen eine Nekrose entfernt. Bei fünf Rekonstruktionen konnte ein Implantatverlust nicht vermieden werden. In fünf Fällen musste das Implantat gewechselt werden und in vier Fällen das Implantat gegen einen Expander ausgetauscht werden. Jeweils zweimal wurde eine Wundrevision und eine Exzision des Resttumorgewebes durchgeführt. Eine Patientin musste zur stationären Antibiotikatherapie aufgenommen werden.

Bei 10 rekonstruierten Brüsten musste auch eine zweite Reoperation durchgeführt werden: in 2 Fällen musste das Implantat gewechselt werden, jeweils zweimal wurde das Implantat oder der Expander entfernt werden, sowie zwei Nekrosen exzidiert. Außerdem wurde einmal ein Expander implantiert sowie ein Implantat gegen einen Expander gewechselt.

Eine dritte Reoperation war noch bei fünf von den neunzehn Rekonstruktionen nötig. Bei drei Patientinnen entschied man sich zu einer autologen Rekonstruktion mittels TRAM-Lappen. Bei zwei Patientinnen konnte nun der Expander gegen ein endgültiges Implantat gewechselt werden.

Insgesamt mussten sich in der Gruppe der Patientinnen mit Infektionen 16 Patientinnen mit 17 Rekonstruktionen mindestens einer Reoperation unterziehen (90%) und in der gesamten Studienpopulation war in 58 Fällen von 137 Rekonstruktionen mindestens eine Reoperation nötig (42%).

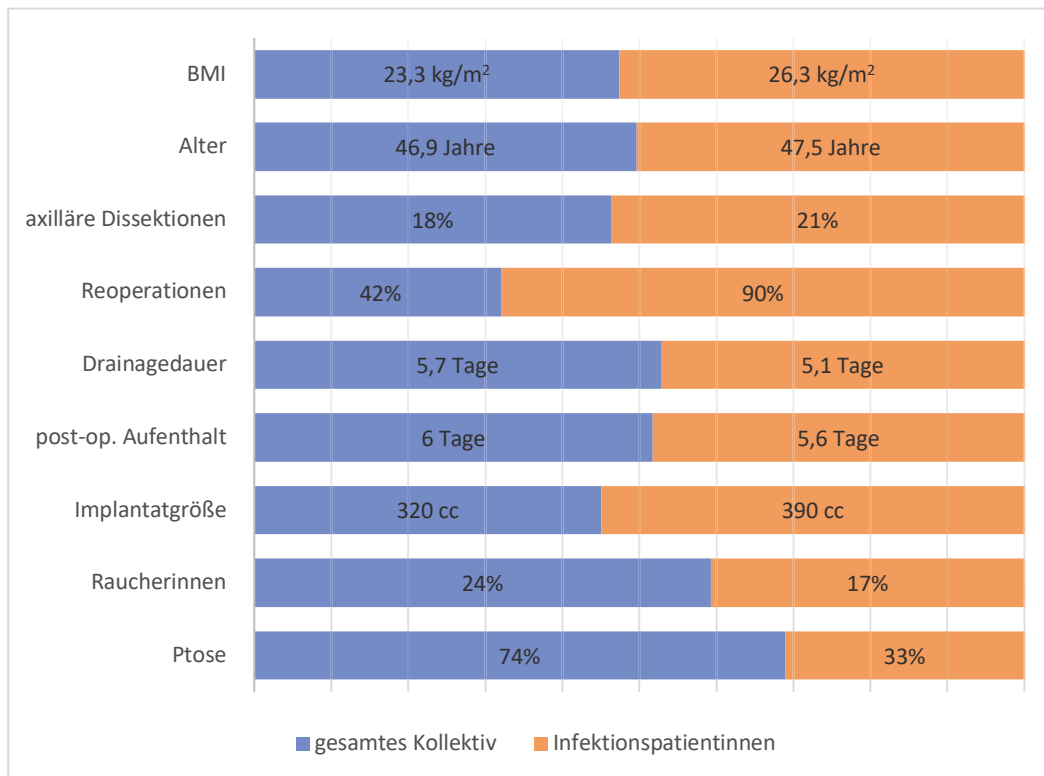


Abbildung 11: Vergleich des gesamten Kollektivs mit den Infektionspatientinnen

In der Gruppe der Patientinnen mussten sich nur zwei Frauen keiner Reoperation unterziehen. Bei vier Frauen konnte nach Implantatwechsel eine endgültige Implantatrekonstruktion erhalten werden, bei vier weiteren Patientinnen kam es zum Implantatverlust ohne weiteres Vorgehen. Bei einer Patientin wurde das Implantat entfernt und eine Ablatio durchgeführt. Nach einer Implantatentfernung und weiteren Komplikationen entschied man sich bei drei Frauen zu einer autologen Rekonstruktion. Zwei Patientinnen wurden zeitweise mit einem Expander versorgt und es konnte aber zu einem späteren Zeitpunkt mit Implantaten rekonstruiert werden. Bei zwei weiteren Patientinnen beließ man den

Beckerexpander und rekonstruierte nicht mit einem Implantat. Außer den zwei Frauen, die keine Reoperation benötigten, konnte eine Frau ihr erstes Implantat behalten.

4 Diskussion

Das Ziel dieser Diplomarbeit ist es, bestimmte Risikofaktoren von Patientinnen, die sich an der Universitätsfrauenklinik in Graz einer Rekonstruktion der Brust unterzogen haben, aufzuzeigen. Hier wurde speziell auf die Frauen eingegangen, die postoperativ unter einer Infektion litten.

In der Literatur wurden bisher häufig allgemeine Komplikationen nach verschiedenen Brustrekonstruktionen, auch autologen Rekonstruktionen, veröffentlicht. In dieser Arbeit soll aber besonders auf SSM und NSM mit anschließender Implantatrekonstruktion eingegangen werden. Die Risikofaktoren für Infektionen kann man in drei Gruppen einteilen: es gibt patientinnenabhängige Risikofaktoren wie Rauchen, Alter über 50 Jahren, Übergewicht, ein Diabetes mellitus, Hypertonie oder Hypercholesterinämie und eine große Brust. Außerdem gibt es operationsabhängige Risikofaktoren wie ein bilateraler Eingriff, zusätzliche axilläre Operationen sowie eine sofortige Rekonstruktion nach der Mastektomie. Zuletzt unterscheidet man noch adjuvante Risikofaktoren, die sich auf eine Radio- und/oder Chemotherapie beziehen (2). Diese Risikofaktoren stimmen zum Teil, da nicht alle genannten zur Auswertung vorlagen, mit denen der Risikofaktoren der untersuchten Studienpopulation überein.

Die Komplikationsrate in dieser Studienpopulation liegt bei 42%, was die Komplikationsrate einer Studie von Donovan et al. übersteigt (21%). Allerdings findet man in der Literatur eine große Schwankungsbreite, was daran liegen könnte, dass zum einen unterschiedlich große Studienpopulationen untersucht wurden oder auch in verschiedenen Studien auf eine andere Anzahl und Auswirkung der Komplikationen eingegangen wurde.

In der Literatur schwankt auch der Prozentsatz an Infektionen stark: eine Studie von Barbieri et al. zeigte eine Infektionsrate von 0-29%. In anderen Studien wurde die Infektionsrate mit 20,5% angegeben und zählt als häufigste Komplikation in der rekonstruktiven Brustchirurgie (2). In der untersuchten Population dieser

Diplomarbeit lag die Infektionsrate bei 14% und umfasst 18 Patientinnen, wobei eine Patientin an beiden Brüsten operiert wurde und beidseitig durch eine Infektion auffällig wurde. In dieser Studienpopulation stellen Infektionen auch die häufigste Komplikation dar.

Wie in den Ergebnissen dargestellt, waren die Patientinnen im Mittel um ein halbes Jahr älter als alle Patientinnen der Studienpopulation, was allerdings nicht als signifikant erscheint und auch nicht weiter statistisch ausgewertet wurde. Ein deutlich erhöhtes Alter ist ein Risikofaktor, da sich die Patientinnen zum Operationszeitpunkt meist in einem schlechteren Gesundheitszustand befinden, als Jüngere (45).

Ein erhöhter BMI wird als bedeutender Risikofaktor bewertet. Er führt vermehrt zu Infektionen und Durchblutungsstörungen (39). In der Population der Patientinnen mit einer Infektion lag der BMI um 3kg/m^2 höher als in der Gruppe der Patientinnen ohne Infektion. Die Ergebnisse zeigen, dass dieser Unterschied zwischen den beiden Gruppen signifikant ist ($p=0,019$). Der höchste BMI in dieser Population lag bei 35kg/m^2 . In einige Studien wird von einem signifikant hohem BMI allerdings erst ab 40kg/m^2 gesprochen (36).

Anhand dieser Ergebnisse der Diplomarbeit lässt sich darauf schließen, dass ein erhöhter BMI eine besondere Herausforderung bezüglich der Wahl der Operationstechnik darstellt. Diese Patientinnen haben zum einen ein erhöhtes Operationsrisiko, da eine ausgeprägte Adipositas oftmals mit einem metabolischen Syndrom mit gleichzeitigem Auftreten einer Hypertonie oder einer Hyperlipidämie vergesellschaftet ist. Desweiteren benötigen diese Patientinnen aufgrund ihrer Brustgröße größere Implantate und es wird bei einer gleichzeitigen Reduktionsplastik mehr Gewebe reserziert als bei einer schlanken Patientin.

Bei 14 von 18 Patientinnen, die postoperativ eine Infektion entwickelten, wurde postoperativ keine prophylaktische Antibiotikatherapie angewendet, sondern nur während der Operation.

Eine positive Bakterienkultur auf dem Implantat korreliert mit einer Infektion und häufig einer daraus resultierenden Kapselschrumpfung (43). Obwohl ein übermäßiger Einsatz von Antibiotika zu Resistenzen oder auch Superinfektionen

führen kann, erscheint eine prophylaktische Gabe in den ersten 24 Stunden postoperativ als sinnvoll (36).

Wie bereits beschrieben sind sowohl adjuvante Therapien wie Radio- und Chemotherapie als auch weitere Operationen in der Axilla, hier vor allem die axilläre Dissektion, bekannte Risikofaktoren für Infektionen nach rekonstruktiver Mammachirurgie. In der untersuchten Studienpopulation erlitten 4 Patientinnen eine Infektion, die sich vorher einer axillären Dissektion unterziehen mussten. Jeweils weitere drei Patientinnen erhielten eine adjuvante Chemotherapie und zwei Patientinnen eine Radiotherapie und wurden auch durch eine ausgeprägte Infektion auffällig. In der aktuellen Literatur werden Patientinnen, die sich einer Radiotherapie unterziehen müssen, erst nach sieben bis 24 Monaten postoperativ durch eine Infektion auffällig. Infektionen, die früher auftreten, sind daher auf andere Faktoren zurückzuführen (46).

Verschiedene Studien belegen, dass eine Verwendung eines Netzes oder einer azellulären dermalen Matrix keinen Risikofaktor für vermehrte Infektionen darstellt (39, 47). In der untersuchten Population der Frauen mit Infektionen wurde bei siebzehn der achtzehn Patientinnen ein Netz verwendet.

Als weiterer Risikofaktor für Infektionen ist ein großes Brustvolumen bekannt (2). In der Population der Patientinnen mit Infektionen zeigten 33,3% der Frauen eine Ptose, die vermehrt bei einer großen Brust auftritt. Außerdem wurden in dieser Gruppe deutlich größere Brustimplantate verwendet als in der gesamten Studienpopulation.

Die beiden Risikofaktoren Rauchen und ein bekannter Diabetes mellitus konnten in dieser Studienpopulation nicht als signifikant bewertet werden, da zum einen in mehreren Fällen ein unbekannter Raucherstatus vorlag und außerdem keine Patientin mit einem bekannten Diabetes mellitus in der Population vertreten war.

Limitiert ist diese Arbeit in folgenden Punkten: Mit 106 Patientinnen ist das Kollektiv relativ klein. Da wir mit der Infektion nur eine Komplikation spezifisch untersucht haben, ist es schwierig unsere Daten mit denen anderer Studien zu vergleichen, die Wert auf die Gesamtkomplikationsrate gelegt haben. Außerdem wäre es sinnvoll, die Infektionen nach Schweregraden einzuteilen, um die einzelnen Auswirkungen und bestmögliche Therapieschemata herauszuarbeiten. Leider wurden nicht alle Risikofaktoren, die für die Auswertung und bessere

Beurteilung der Daten nützlich gewesen wären, abgefragt beziehungsweise im openMedocs vermerkt. Vor allem der Raucherstatus als auch der Diabetes mellitus wären wichtig für die Auswertung gewesen, da sie bereits bekannte Risikofaktoren für weitere Komplikationen darstellen (2, 25, 36).

Desweiteren hätte man die Ausreißer, die in den Boxplots dargestellt sind, noch kontrollieren oder einen anderen Test zur Prüfung der Signifikanz verwenden können.

Da in den letzten Jahren ein Paradigmenwechsel bezüglich der Therapie und Operationstechnik eines Mammakarzinoms, aber auch ein vermehrtes Bewusstsein für das familiär bedingte Krebsrisiko entstanden ist, wird immer mehr Wert sowohl auf ein sicheres onkologisches als auch gutes ästhetisches Ergebnis nach einer Brustrekonstruktion gelegt. Dadurch kann bei einem Großteil der Frauen eine bisher häufig nicht dagewesene Zufriedenheit bezüglich ihres Körpers, ihrer vorherigen Erkrankung und ihres Auftretens in der Öffentlichkeit erreicht werden (24, 40).

Um diesen positiven Trend weiter ansteigen zu lassen, sollten die Eingriffe sowohl weiter perfektioniert als auch die richtige Technik für die Patientin sorgfältig, je nach bestehenden Risikofaktoren, ausgewählt werden um die Komplikationsrate zu vermindern und das bestmögliche Ergebnis für die Patientin erreichen zu können.

1. Donovan CA, Harit AP, Chung A, Bao J, Giuliano AE, Amersi F. Oncological and Surgical Outcomes After Nipple-Sparing Mastectomy: Do Incisions Matter? *Annals of surgical oncology*. 2016;23(10):3226-31.
2. Ooi A, Song DH. Reducing infection risk in implant-based breast-reconstruction surgery: challenges and solutions. *Breast cancer (Dove Medical Press)*. 2016;8:161-72.
3. Prof. Dr. Rolf Kreienberg PDU-SA, Dr. Markus Follmann, Prof. Dr. Ina Kopp, Prof. Dr. Thorsten Kühn, PD Dr. Achim Wöckel, Dipl. math. oec. Thomas Zemmler. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V.
; 2012.
4. Peintinger F. PE, Reitsamer R., Singer C. AGO-Manual der gynäkologischen Onkologie [Available from: <http://manual.ago-austria.at/i-mammakarzinom/>].
5. Kreienberg RAU-SF, M.; Kopp, I.; Kühn, T.; Wöckel, A.; Zemmler, T. . Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms: Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V.; 2012 [25.06.2017]. Available from: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OL_k_S3_Brustkrebs_Mammakarzinom_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_2012-07.pdf.
6. Weyerstahl T. SM. Gynäkologie und Geburtshilfe Thieme
; 2013.
7. Böcker W. DH, Heitz Ph. U., Höfler G., Kreipe H., Moch H. Pathologie Elsevier; 2012.
8. Coleman WB, Anders CK. Discerning Clinical Responses in Breast Cancer Based On Molecular Signatures. *The American journal of pathology*. 2017;187(10):2199-207.
9. Koleckova M, Kolar Z, Ehrmann J, Korinkova G, Trojanec R. Age-associated prognostic and predictive biomarkers in patients with breast cancer. *Oncology letters*. 2017;13(6):4201-7.
10. Hilton HN, Clarke CL, Graham JD. Estrogen and progesterone signalling in the normal breast and its implications for cancer development. *Molecular and cellular endocrinology*. 2017.
11. Florido R, Smith KL, Cuomo KK, Russell SD. Cardiotoxicity From Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 (HER2) Targeted Therapies. *Journal of the American Heart Association*. 2017;6(9).
12. Lee MV, Katabathina VS, Bowerson ML, Mityul MI, Shetty AS, Elsayes KM, et al. BRCA-associated Cancers: Role of Imaging in Screening, Diagnosis, and Management. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 2017:160144.
13. Lax SF. [Hereditary breast and ovarian cancer]. *Der Pathologe*. 2017;38(3):149-55.
14. Toland AE, Andreassen PR. DNA repair-related functional assays for the classification of BRCA1 and BRCA2 variants: a critical review and needs assessment. *Journal of medical genetics*. 2017.
15. Robson M, Im SA, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *The New England journal of medicine*. 2017;377(6):523-33.

16. Li X, Wu B, Chen L, Ju Y, Li C, Meng S. Urokinase-type plasminogen activator receptor inhibits apoptosis in triple-negative breast cancer through miR-17/20a suppression of death receptors 4 and 5. *Oncotarget*. 2017;8(51):88645-57.
17. Pfeffer CM, Ho BN, Singh ATK. The Evolution, Functions and Applications of the Breast Cancer Genes BRCA1 and BRCA2. *Cancer genomics & proteomics*. 2017;14(5):293-8.
18. Wang L. Early Diagnosis of Breast Cancer. *Sensors (Basel, Switzerland)*. 2017;17(7).
19. Harbeck N. Frühes Mammakarzinom: Exzellente Heilungsraten bei wenig aggressiver Therapie. *Deutsches Ärzteblatt*. 2015.
20. Robert NJ, Denduluri N. Patient Case Lessons: Endocrine Management of Advanced Breast Cancer. *Clinical breast cancer*. 2017.
21. Gnant M, Harbeck N, Thomssen C. St. Gallen/Vienna 2017: A Brief Summary of the Consensus Discussion about Escalation and De-Escalation of Primary Breast Cancer Treatment. *Breast care (Basel, Switzerland)*. 2017;12(2):102-7.
22. Lv Q, Meng Z, Yu Y, Jiang F, Guan D, Liang C, et al. Molecular Mechanisms and Translational Therapies for Human Epidermal Receptor 2 Positive Breast Cancer. *International journal of molecular sciences*. 2016;17(12).
23. Dean L. Pertuzumab Therapy and ERBB2 (HER2) Genotype. In: Pratt V, McLeod H, Dean L, Malheiro A, Rubinstein W, editors. *Medical Genetics Summaries*. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012.
24. Pazos M, Corradini S, Dian D, von Bodungen V, Ditsch N, Wuerstlein R, et al. Neoadjuvant radiotherapy followed by mastectomy and immediate breast reconstruction : An alternative treatment option for locally advanced breast cancer. *Strahlenther Onkol*. 2017.
25. Voineskos SH, Frank SG, Cordeiro PG. Breast reconstruction following conservative mastectomies: predictors of complications and outcomes. *Gland surgery*. 2015;4(6):484-96.
26. Schmauss D, Machens HG, Harder Y. Breast Reconstruction after Mastectomy. *Frontiers in surgery*. 2015;2:71.
27. Gerber B, Marx M, Untch M, Faridi A. Breast Reconstruction Following Cancer Treatment. *Deutsches Ärzteblatt international*. 2015;112(35-36):593-600.
28. Maguire A, Brogi E. Sentinel Lymph Nodes for Breast Carcinoma: A Paradigm Shift. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2016;140(8):791-8.
29. Esposito E, Di Micco R, Gentilini OD. Sentinel node biopsy in early breast cancer. A review on recent and ongoing randomized trials. *Breast (Edinburgh, Scotland)*. 2017;36:14-9.
30. Uhl BB, K.; Krause, M.; Lehmannski M.; Wunsch, M. *OP-Manual Gynäkologie und Geburtshilfe, Alles für den OP und die Station*. 2 ed: Georg Thieme Verlag KG; 2012.
31. Jatoi I, Benson JR, Toi M. De-escalation of axillary surgery in early breast cancer. *The Lancet Oncology*. 2016;17(10):e430-e41.
32. Plesca M, Bordea C, El Houcheimi B, Ichim E, Blidaru A. Evolution of radical mastectomy for breast cancer. *Journal of medicine and life*. 2016;9(2):183-6.
33. Campbell EJ, Romics L. Oncological safety and cosmetic outcomes in oncoplastic breast conservation surgery, a review of the best level of evidence literature. *Breast cancer (Dove Medical Press)*. 2017;9:521-30.

34. Gonzalez EG, Rancati AO. Skin-sparing mastectomy. *Gland surgery*. 2015;4(6):541-53.
35. Franceschini G, Martin Sanchez A, Di Leone A, Magno S, Moschella F, Accetta C, et al. New trends in breast cancer surgery: a therapeutic approach increasingly efficacy and respectful of the patient. *Il Giornale di chirurgia*. 2015;36(4):145-52.
36. Gardani M, Bertozzi N, Grieco MP, Pesce M, Simonacci F, Santi P, et al. Breast reconstruction with anatomical implants: A review of indications and techniques based on current literature. *Annals of medicine and surgery (2012)*. 2017;21:96-104.
37. Tachi M, Yamada A. Choice of flaps for breast reconstruction. *International journal of clinical oncology*. 2005;10(5):289-97.
38. Munhoz AM, Montag E, Gemperli R. Oncoplastic breast surgery: indications, techniques and perspectives. *Gland surgery*. 2013;2(3):143-57.
39. Ibrahim AM, Shuster M, Koolen PG, Kim K, Taghinia AH, Sinno HH, et al. Analysis of the National Surgical Quality Improvement Program database in 19,100 patients undergoing implant-based breast reconstruction: complication rates with acellular dermal matrix. *Plastic and reconstructive surgery*. 2013;132(5):1057-66.
40. Kuroda F, Urban C, Zucca-Matthes G, de Oliveira VM, Arana GH, Iera M, et al. Evaluation of Aesthetic and Quality-of-Life Results after Immediate Breast Reconstruction with Definitive Form-Stable Anatomical Implants. *Plastic and reconstructive surgery*. 2016;137(2):278e-86e.
41. Barbieri R, Pesce M, Franchelli S, Baldelli I, De Maria A, Marchese A. Phenotypic and genotypic characterization of Staphylococci causing breast peri-implant infections in oncologic patients. *BMC microbiology*. 2015;15:26.
42. Huo J, Smith BD, Giordano SH, Reece GP, Tina Shih YC. A comparison of patient-centered economic and clinical outcomes of post-mastectomy breast reconstruction between obese and non-obese patients. *Breast (Edinburgh, Scotland)*. 2016;30:118-24.
43. Rieger UM, Raschke GF, Frei R, Djedovic G, Pierer G, Trampuz A. Role of bacterial biofilms in patients after reconstructive and aesthetic breast implant surgery. *Journal of long-term effects of medical implants*. 2014;24(2-3):131-8.
44. Hirsch EM, Seth AK, Kim JY, Dumanian GA, Mustoe TA, Galiano RD, et al. Analysis of risk factors for complications in expander/implant breast reconstruction by stage of reconstruction. *Plastic and reconstructive surgery*. 2014;134(5):692e-9e.
45. Johnson DB, Lapin B, Wang C, Yao K, Rasinski K, Rundell V, et al. Advanced Age Does Not Worsen Recovery or Long-Term Morbidity After Postmastectomy Breast Reconstruction. *Annals of plastic surgery*. 2016;76(2):164-9.
46. Jagsi R, Jiang J, Momoh AO, Alderman A, Giordano SH, Buchholz TA, et al. Complications After Mastectomy and Immediate Breast Reconstruction for Breast Cancer: A Claims-Based Analysis. *Annals of surgery*. 2016;263(2):219-27.
47. Lee JH, Park Y, Choi KW, Chung KJ, Kim TG, Kim YH. The Effect of Sterile Acellular Dermal Matrix Use on Complication Rates in Implant-Based Immediate Breast Reconstructions. *Archives of plastic surgery*. 2016;43(6):523-8.