

**Aus der Universitätsklinik für Radioonkologie mit Poliklinik
Tübingen
Abteilung Radioonkologie
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. M. Bamberg**

**Brustrekonstruktion und Radiatio bei
Mammakarzinom nach Ablatio mammae:
Eine retrospektive Analyse der
Universitätsklinik Tübingen**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Sibille Nitzsche, geb. Martin

aus

Kronstadt/Rumänien

2010

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. J. Claßen

2. Berichterstatter: Professor Dr. Dr. h.c. mult. D Wallwiener

Meinen Eltern Trude und Otto Martin

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Grundlegendes zum Thema Mammakarzinom	1
1.2	Stellenwert der Strahlentherapie	1
1.2.1	Indikation für eine adjuvante Strahlentherapie bei nicht invasiven Karzinomen (DCIS, Duktales Carcinoma in situ).....	3
1.2.2	Indikation für eine adjuvante Strahlentherapie nach Ablatio.....	3
1.2.3	Indikation für die adjuvante Strahlentherapie der Lymphabflusswege.....	4
1.2.4	Indikation für eine Boost-Bestrahlung.....	5
1.2.5	Adjuvante Bestrahlung der Thoraxwand bzw. der rekonstruierten Brust: Bestrahlungsplanung	6
1.2.6	Adjuvante Bestrahlung der supra-/infraklavikulären und axillären Lymphknoten.....	7
1.2.7	Adjuvante Bestrahlung der parasternalen Lymphknoten.....	8
1.3	Psychische Morbidität	8
1.4	Brustrekonstruktion	9
1.4.1	Die autologe Brustrekonstruktion	10
1.4.2	Die heterologe Brustrekonstruktion	15
1.4.3	Zeitpunkt der Brustrekonstruktion	19
1.4.4	Onkologische Sicherheit der Brustrekonstruktion.....	20
1.5	Wirkung der Strahlentherapie auf die Komplikationsrate und die Kosmetik bei erfolgter Brustrekonstruktion.....	21
1.6	Motivation der Studie	22
2	Material und Methodik.....	25
2.1	Einschlusskriterien und Identifikation der Patientinnen	25

2.1.1	Mammakarzinom.....	26
2.1.2	Systemtherapie	28
2.1.3	Erfassung der Risikofaktoren für die Entwicklung operativer Komplikationen.....	29
2.2	Lokoregionäre Tumorkontrolle	29
2.3	Datenerhebung	29
2.4	Gruppierungen	30
2.5	Endpunkte.....	31
2.5.1	Akute Hautreaktion als Nebenwirkung	31
2.5.2	Akute postoperative Komplikationen	32
2.5.3	Akute und späte Pigmentierung als Nebenwirkung.....	32
2.5.4	Akute und chronische Schmerzen als Nebenwirkung	33
2.5.5	Teleangiektasien als späte Nebenwirkung	33
2.5.6	Weitere Operationen	33
2.5.7	Fibrose, eingeteilt nach der Baker-Klassifikation.....	35
2.5.8	Fibrose, eingeteilt nach der CTCAE V3.0-Klassifikation.....	35
2.5.9	Asymmetrie/Kosmetik.....	36
2.5.10	Gewebekonsistenz	36
2.5.11	Weitere späte Nebenwirkungen	36
2.6	Auswertung	38
3	Ergebnisse	39
3.1	Patientenpopulation	39
3.2	Merkmale der Patientinnen	40
3.2.1	Mammakarzinom.....	40
3.2.2	Strahlentherapie	41

3.2.3	Systemtherapie	44
3.2.4	Erfassung der Risikofaktoren für die Entwicklung operativer Komplikationen.....	46
3.3	Endpunkt: Lokoregionäre Tumorkontrolle	46
3.3.1	Lokale Tumorkontrolle.....	46
3.3.2	Tumorkontrolle im Bereich der Lymphabflusswege.....	48
3.3.3	Lokoregionäre Tumorkontrolle	50
3.3.4	Fernmetastasen	52
3.4	Gruppierungen	54
3.5	Rücklauf des Fragebogens	57
3.6	Endpunkte: Akute Nebenwirkungen.....	57
3.6.1	Akute Hautreaktion.....	57
3.6.2	Akute Hyperpigmentierung.....	59
3.6.3	Akute Schmerzen.....	60
3.6.4	Akute postoperative Komplikationen bei der Brustrekonstruktion	62
3.7	Endpunkte: Späte Nebenwirkungen.....	64
3.7.1	Späte Pigmentierung.....	64
3.7.2	Späte Teleangiektasien.....	66
3.7.3	Späte Schmerzen.....	67
3.7.4	Weitere Operationen	68
3.7.5	Fibrose, eingeteilt nach der Baker-Klassifikation.....	82
3.7.6	Fibrose, eingeteilt nach der CTCAE V3.0-Klassifikation.....	93
3.7.7	Asymmetrie/Kosmetik.....	103
3.7.8	Gewebekonsistenz: Höhergradige Nebenwirkung	105
3.7.9	Weitere späte Nebenwirkungen	106

4	Diskussion.....	115
4.1	Tumorstadium.....	115
4.2	Strahlentherapie.....	116
4.2.1	Bestrahlungsplanung.....	117
4.2.2	Dosisinhomogenität durch veränderte Prothese	119
4.2.3	Dosisabschwächung durch Prothese	122
4.2.4	Rekonstruktionszeitpunkt	122
4.3	Systemtherapie.....	126
4.4	Risikofaktoren für die Entwicklung operativer Komplikationen.....	127
4.5	Lokoregionäre Tumorkontrolle	128
4.6	Akute Nebenwirkungen der Strahlentherapie.....	132
4.7	Späte Nebenwirkungen der Strahlentherapie	134
4.7.1	Weitere späte Nebenwirkungen	134
4.7.2	Fettgewebsnekrose.....	141
4.7.3	Dislokation/Ruptur/Leckage	141
4.8	Brustrekonstruktion	142
4.9	Fibrose.....	146
4.9.1	Fibrose, eingeteilt nach der Baker-Klassifikation.....	146
4.9.2	Fibrose, eingeteilt nach der CTCAE V3.0-Klassifikation.....	153
4.10	Asymmetrie/Kosmetik	156
4.11	Diskussion der Methodik.....	159
4.12	Schlussfolgerung der Arbeit.....	161
5	Zusammenfassung	167
	Abbildungsverzeichnis.....	175
	Tabellenverzeichnis.....	183

Abkürzungsverzeichnis	185
Literaturverzeichnis	187
Anhang	201
Danksagung	205
Lebenslauf	207

1 Einleitung

1.1 Grundlegendes zum Thema Mammakarzinom

Das Mammakarzinom ist weltweit die häufigste Tumorerkrankung der Frau [56]. Jede zehnte Frau erkrankt an Brustkrebs [84]. Als Vorsorgeuntersuchung steht das regelmäßige Abtasten der Brust im Vordergrund. Die Vorsorgeuntersuchung kann das Auftreten des Tumors nicht verhindern. Sie dient aber dazu, den Tumor so früh wie möglich zu entdecken. Die Diagnose in einem frühen Tumorstadium mit anschließender adäquater Therapie steigert die Heilungswahrscheinlichkeit. In Deutschland wird das Mammographie-Screening für Frauen ab dem 50.-70. Lebensjahr empfohlen [56].

Früher war die Ablatio mammae bei einem diagnostizierten Mammakarzinom die Therapie der Wahl. Heute wird die Therapie unter Berücksichtigung des tumorbiologischen Profils zunehmend individualisiert. Die Systemtherapie in Form von Chemotherapie oder Hormontherapie hat an Bedeutung gewonnen.

Je nach Histologie, Tumorgöße und Stadium steht heute die brusterhaltende Therapie (BET) im Vordergrund. Kontraindikationen für die BET sind die inkomplette Tumorentfernung, multizentrische Karzinome, inflammatorische Karzinome, ein ungünstiges Tumor-Brust-Größenverhältnis, Schwangerschaft oder eine frühere Strahlentherapie der entsprechenden Brust [56]. Eine relative Kontraindikation der BET stellt die Ablehnung der Therapie durch die Patientin dar.

Demzufolge hat die Ablatio mammae auch heute noch einen Stellenwert in der Therapie des Mammakarzinoms. Je nach Zentrum werden etwa 20-30% der Patientinnen mit diesem operativen Verfahren behandelt [56].

1.2 Stellenwert der Strahlentherapie

Seit langem ist bekannt, dass eine adjuvante Radiatio der Brust und ggf. der Lymphabflusswege das Rückfallrisiko um zwei Drittel senkt [104]. Die adjuvante Radiatio stellt bei brusterhaltender Operation einen obligaten Bestandteil der Primärtherapie dar [37, 39, 52, 75].

Aktuell wurde nachgewiesen, dass durch die Bestrahlung in Kombination mit einer Systemtherapie auch das Gesamtüberleben verbessert wird. Die Überlebensrate, bezogen auf einen Zeitraum von 20 Jahren, verbessert sich durch die Strahlentherapie um 5-10%. Der absolute Benefit für die Patientin ist abhängig vom primären Tumorstadium und anderen Risikofaktoren [46, 87, 89, 96, 104].

Die Strahlentherapie kann aber auch nach erfolgter Ablatio notwendig sein.

Nach den aktuellen S3-Leitlinien [56] ist die Strahlentherapie der Brustwand bei lokal fortgeschrittenen Tumoren (T3/T4), bei inkompletter Resektion (R1/R2) oder bei metastatischem Befall von mehr als drei axillären Lymphknoten indiziert. Hinzu kommen weitere relative Indikationen, die im Einzelfall berücksichtigt werden müssen wie der Befall der Pektoralisfaszie, ein Sicherheitsabstand < 1 mm, T2-Tumoren, die größer als 3 cm sind, Rezidive, Alter < 40 Jahre, Lymph- oder Hämangiosis und das Grading des Tumors [56]. Für Patientinnen mit ein bis drei befallenen Lymphknoten existiert noch keine allgemeine Empfehlung zur Strahlentherapie, sie können jedoch von einer adjuvanten Radiatio profitieren [56].

2005 wurde ein Update der EBCTCG-Metaanalyse (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group) veröffentlicht [104]. Darin wurden die Daten nach 15 Jahren Nachbeobachtungszeit von 8505 nodal positiven abladierten Patientinnen vorgestellt.

Ein Ergebnis war, dass die Strahlentherapie die lokale Rückfallrate bei nodal positiven Patientinnen mit Ablatio von 29,2% auf 7,8% nach 15 Jahren senkt und zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens von 5,4% ($p=0,0002$) führt.

In der 2006 veröffentlichten Subgruppenanalyse [104] senkt die Strahlentherapie bei Patientinnen mit Ablatio und ein bis drei befallenen Lymphknoten die lokale Rückfallrate nach 15 Jahren von 24,3% auf 5,3%. Das Gesamtüberleben wird um 5,3% ($p=0,05$) verbessert. In der Gruppe der Patientinnen mit mehr als drei befallenen Lymphknoten wird die lokale Rückfallrate von 40,6% auf 12,9% gesenkt, was zu einer verbesserten Überlebensrate von 6,2% ($p=0,003$) führt [104].

Diese Daten legen nahe, dass allen nodal positiven Patientinnen eine adjuvante Strahlentherapie empfohlen werden sollte [104].

1.2.1 Indikation für eine adjuvante Strahlentherapie bei nicht invasiven Karzinomen (DCIS, Duktales Carcinoma in situ)

Früher war die Standardtherapie der invasiven Tumoren und des duktales Carcinoma in situ die Mastektomie. Bei den invasiven Tumoren, jedoch zunächst nicht bei dem duktales Carcinoma in situ, gewann die brusterhaltende Therapie (BET) zunehmend an Bedeutung. So entstand die paradoxe Situation, dass Karzinomvorstufen wie das DCIS aggressiver als ein invasiver Tumor behandelt wurden. Mittlerweile wird empfohlen, bei BET eines DCIS eine adjuvante Strahlentherapie mit 50 Gy durchzuführen. Es konnte nachgewiesen werden, dass die Rate an invasiven und nicht invasiven Rezidiven signifikant durch die Strahlentherapie gesenkt wird [56].

Der absolute Zugewinn an lokaler Kontrolle ist bei bestimmten Risikogruppen gering (hohes Lebensalter, kleiner Tumor, gute Differenzierung, sicher tumorfreier Resektionsrand). Im Einzelfall kann hier auf die adjuvante Strahlentherapie verzichtet werden.

Nach Mastektomie ist in der Regel keine adjuvante Radiatio indiziert.

Diese kann jedoch auch nach Mastektomie zum Einsatz kommen, wenn der Abstand zu den Resektionsrändern, Risikofaktoren oder das Sicherheitsbedürfnis der Patientin eine Indikation dafür begründen.

1.2.2 Indikation für eine adjuvante Strahlentherapie nach Ablatio

Eine gesicherte Indikation für eine adjuvante Strahlentherapie nach Mastektomie (Empfehlungsgrad A) besteht laut den Leitlinien in der Radioonkologie [33] bei:

- pT3- und pT4-Karzinom (inklusive inflammatorisches Karzinom),
- R1- oder R2-Resektion,
- mehr als drei befallene Lymphknoten.

Empfehlungsgrad B:

- ein bis drei befallene Lymphknoten.

Fakultative Indikationen bei Kombination (Empfehlungsgrad C):

- Alter < 40 Jahre,
- Lymphangiosis carcinomatosa oder Gefäßeinbrüche,
- pT2 > 3 cm,
- entdifferenziertes Karzinom (G3),
- Multizentrität oder –fokalität,
- Infiltration der Pektoralisfaszie oder < 5 mm Sicherheitsabstand.

1.2.3 Indikation für die adjuvante Strahlentherapie der Lymphabflusswege

Folgende Indikationen gelten für die Bestrahlung der axillären Lymphknoten (Empfehlungsgrad A) [56]:

- Resttumor in der Axilla,
- eindeutiger klinischer Befall oder positiver Sentinel-Node-Status und nicht erfolgte oder inkomplette Axilladisektion.

Folgende Indikationen gelten für die Bestrahlung der supra-/infraklavikulären Lymphknoten (Empfehlungsgrad B) [56]:

- mehr als drei befallene axilläre Lymphknoten,
- Befall des Levels III der Axelhöhle,
- bei Indikation zur Bestrahlung der Axelhöhle.

Folgende Indikationen gelten für die Bestrahlung der parasternalen Lymphknoten:

Eine Strahlentherapie der Mammaria-interna-Lymphabflussregion wird generell nicht empfohlen [56]. Besteht die Indikation für die Bestrahlung der supra-

/infraklavikulären Lymphabflusswege, dann ist auch die Indikation für die Radiatio der Mammaria-interna-Lymphregion zu prüfen [56].

1.2.4 Indikation für eine Boost-Bestrahlung

Die für Rezidive problematischste Region liegt im bzw. in unmittelbarer Nähe zum ehemaligen Tumorbett. 65-80% aller In-Brust-Rezidive nach BET liegen innerhalb eines Radius von 2 cm um den Primärtumor, so dass dort eine kleinvolumige Dosisaufsättigung (Boost) nach brusterhaltender Therapie mit 10-16 Gy empfohlen wird. Den größten absoluten Benefit der Boost-Bestrahlung haben Patientinnen unter 40 Jahren [42].

Eine Boost-Bestrahlung senkt die lokale Rückfallrate und ist in der Regel indiziert [56]. Bei einigen Patientinnen (Alter > 60 Jahre, kleiner Tumor, postmenopausaler Hormonstatus) kann ggf. auf eine Boost-Bestrahlung verzichtet werden [56].

Nach Mastektomie stellen die R1-Situation, ein knapper Resektionsrand (< 5 mm tumorfreier Randsaum) oder die lokalisierbare Infiltration der Pektoralisfaszie, der Pektoralismuskulatur oder der Thoraxwand eine Indikation für die Boost-Bestrahlung dar [33].

Ein Photonenboost führt oft zu einer homogenen Bestrahlung großer Mammaanteile bzw. großer Anteile der Thoraxwand.

Durch Mixed-Beam-Technik (Photonen und Elektronen) können konformale Dosisverteilungen erreicht werden. Auch eine alleinige Dosisaufsättigung mit Elektronen ist möglich. Der Vorteil von Elektronen ist, dass das restliche Mammagewebe gut geschont werden kann. Die Energiewahl hängt von der präoperativen Tumorgröße und -lage ab (zwischen 4 und 20 MeV).

Ein Nachteil stellt die höhere Hauttoxizität durch Elektronen dar, da diese Strahlenart eine relativ höhere Oberflächendosis als die vergleichbare Photonenenergie aufweist.

1.2.5 Adjuvante Bestrahlung der Thoraxwand bzw. der rekonstruierten Brust: Bestrahlungsplanung

Alle Patientinnen erhalten zunächst ein CT-Thorax zur Bestrahlungsplanung.

In diesem CT-Thorax wird das Zielvolumen definiert. Es besteht abhängig von der jeweiligen Ausgangssituation aus der kompletten Brustdrüse (nach BET), dem Implantat/Expander, der autolog rekonstruierten Brust oder der Thoraxwand inklusive Ablationsnarbe mit 2 cm Sicherheitssaum zu allen Seiten. Eine optimale Planung sollte neben der vollständigen Erfassung des Zielvolumens eine minimale Strahlenbelastung der Lunge und des Mediastinums, exakte Feldanschlüsse zu benachbarten Feldern und eine täglich zuverlässig reproduzierbare Lagerung der Patientin zum Ziel haben.

Die kraniale Feldgrenze bildet in der Regel der zweite Interkostalraum vom Ansatzbereich der Klavikula, die kaudale Feldgrenze wird durch die ursprüngliche Mammaumschlagsfalte mit 1 cm Sicherheitssaum gebildet. Nach medial begrenzt der ipsilaterale Sternumrand das Bestrahlungsfeld und nach lateral die mittlere Axillarlinie [42].

Nach Fertigstellung des Bestrahlungsplanes erfolgt die Simulation der Bestrahlungsfelder. Zur Lagerungsreproduktion wird das mit Laserlinien auf die Haut projizierte Bestrahlungsfeld mit Stiften nachgezeichnet. Für die Dokumentation wird am Simulator eine Röntgenaufnahme angefertigt.

Die Bestrahlung erfolgt in Rückenlage und in der Regel mit 90 Grad abduzierten und im Ellenbogengelenk abgewinkelten Armen („Arme über Kopf“). Die Behandlung wird über isozentrische Tangenten ggf. unter Zuhilfenahme von Stützfeldern mit 5 x 2 Gy bis 50 Gy oder 5 x 1,8 Gy bis 50,4 Gy durchgeführt. Zur Dosishomogenisierung können Keilfilter eingesetzt werden. Dosierte wird auf einen Referenzpunkt (ICRU-Referenzpunkt), der in Brustmitte mindestens 2 cm unter der Haut liegen sollte.

Die Dosis im Zielvolumen sollte zwischen 95% und 107% liegen. Bei der dreidimensionalen Planung zeigen sich in den Isodosenplänen gelegentlich

auch höhere Maxima. Hot spots von mehr als 1,5 cm Durchmesser sollten aber immer unter 115% liegen.

In der Regel werden 6 MV Photonen verwendet. Bei großem Querdurchmesser (> 20 cm) können auch höhere Energien hinzugenommen werden, um Inhomogenitäten zu vermeiden oder zu reduzieren.

Bolusmaterial kann verwendet werden um eine Unterdosierung der Haut bei T4-Karzinomen, inflammatorischem Karzinom oder bei knapper Resektion im hautnahen Bereich zu vermeiden. Unter einem Bolus versteht man eine Hautauflage z. B. aus Silikon oder Wachs mit gewebsäquivalenter Röntgendichte. Ist ein Boost indiziert, kann dieser in einer Dosierung von 10-16 Gy kleinvolumig über tangentielle Photonenfelder, mit Elektronen oder in Mixed-Beam-Technik verordnet werden.

Der miterfasste Lungensaum sollte nicht mehr als 2 cm betragen.

Am Linearbeschleuniger werden Verifikationsaufnahmen zur Dokumentation und zur Überprüfung von Lagerungsungenauigkeiten angefertigt [42].

1.2.6 Adjuvante Bestrahlung der supra-/infraklavikulären und axillären Lymphknoten

Die supra-/infraklavikulären Lymphknoten bilden das Zielvolumen für die Bestrahlung des supra-/infraklavikulären Lymphabflusses [33]. Das Zielvolumen des axillären Lymphabflusses beinhaltet Level I, Level II und Level III [33].

Zur Rückenmarksschonung wird das Bestrahlungsfeld 10-15 Grad nach lateral gewinkelt.

Die kraniale Feldgrenze liegt 1 cm kaudal der Schultergrenze. Nach kaudal grenzt der zweite Interkostalraum das Bestrahlungsfeld ab. Hier grenzt das Feld an die Bestrahlungsfelder der Thoraxwand. Die ipsilaterale seitliche Halswirbelsäule (Bogenwurzeln) bildet die mediale Grenze. Nach lateral begrenzt das Akromion, in Ausnahmefällen die Apex axillae das Bestrahlungsfeld. Diese anatomischen Referenzpunkte dienen zur Orientierung.

Grundlage der Felddefinition ist heute die Zielvolumenkonturierung im Bestrahlungsplanungs-CT.

Bestrahlt wird mit 4-6 MV Photonen über opponierende Felder. Eine Einzeldosis von 2 Gy pro Tag und eine Gesamtdosis von 50 Gy sollte nicht überschritten werden. Als Risikoorgan liegt der Plexus brachialis im Bestrahlungsfeld, dessen Toleranzdosis TD5/5 50 Gy beträgt [42].

1.2.7 Adjuvante Bestrahlung der parasternalen Lymphknoten

Das Zielvolumen bildet das Abflussgebiet der A. mammaria interna. Es liegt in den ersten vier bis fünf Interkostalräumen (3-4 cm von der Sternummitte entfernt).

Die kraniale Feldgrenze liegt kaudal des Sternoklavikulargelenks parallel zur Oberkante der Mammatangente. Nach kaudal begrenzt der Unterrand des Sternalansatzes der fünften Rippe das Bestrahlungsfeld.

5 cm von der Sternummitte liegt die mediale Begrenzung und nach dorsal sollte die Grenze mindestens 1 cm dorsal der Sternumrückfläche liegen. Die Feldbreite beträgt 4-6 cm (laterale Grenze).

Zur Parasternalbestrahlung werden unterschiedliche Techniken verwendet. In der Regel werden direkte Photonen-Stehfelder (Photonenenergie 4-6 MV) und Elektronen-Stehfelder (Energie 10-21 MeV) in einer Mischtechnik (Mixed-Beam-Technik) verwendet. Die Gesamtdosis beträgt 50 Gy im Zielvolumen.

1.3 Psychische Morbidität

Durch die Tumorerkrankung und die nachfolgende Therapie kann die psychische Belastung der Patientin zunächst sehr groß sein.

Meyer und Ringberg [71] beobachteten 24 Patientinnen mit Mastektomie im ersten Jahr nach der Operation und fanden bei 46% Angstsymptome. Fünf Jahre nach der Operation wurden noch bei 18% der Patientinnen Angstsymptome festgestellt.

Die Therapie kann als belastend und anstrengend empfunden werden. Sowohl die Chemotherapie als auch die Strahlentherapie sind zeitlich aufwendig und

können die Patientin physisch und psychisch beeinträchtigen. Nach überstandener Therapie bei brusterhaltender Situation können die Erinnerungen an die anstrengende Zeit nach und nach verblassen. Übrig bleibt die Angst vor den Nachsorgeuntersuchungen und die Unsicherheit, ob durch die Therapie eine Heilung erreicht werden konnte.

Etwas anders verhält es sich bei Patientinnen mit Ablatio. Nicht alle, jedoch einige von ihnen, erhielten ebenfalls eine belastende Therapie bestehend aus Operation, Chemotherapie und Bestrahlung.

Diese Patientinnen werden aber zudem täglich durch die sichtbare Veränderung des eigenen Körpers an die Erkrankung erinnert. Sie fühlen sich möglicherweise nicht mehr attraktiv und weiblich und können ihr Selbstwertgefühl verlieren. Auch die Lebensqualität kann beeinträchtigt sein, wenn beispielsweise Schwimmbadbesuche oder Strandurlaube gemieden werden, oder wenn die Sexualität nicht mehr ausgelebt wird. Zu den Sorgen um die eigene Gesundheit kann dann noch die Sorge um die Partnerschaft hinzukommen.

Die plastische Brustrekonstruktion ist eine Möglichkeit die Veränderungen des Körperbildes zu korrigieren und damit psychische und körperliche Folgen der Behandlung zu lindern. Nach Ablatio sollte mit jeder Frau die Option eines Brustaufbaus besprochen werden.

1.4 Brustrekonstruktion

Prinzipiell besteht die Möglichkeit einer frühen oder einer verzögerten Brustrekonstruktion, einer autologen Rekonstruktion mit Eigengewebe z. B. mit dem M. latissimus dorsi (LD-Lappen) [3] oder dem M. transversus abdominis (TRAM-Lappen) [88], oder einer heterologen Brustrekonstruktion, entweder direkt mit einem Brustimplantat oder zunächst mittels Expander [93] und anschließender Implantation eines Permanentimplantates [62]. Die verschiedenen Verfahren mit ihren Vor- und Nachteilen sollten der Patientin dargelegt werden. Außerdem muss die onkologische Situation betrachtet und das möglicherweise gewünschte Rekonstruktionsverfahren auf die adjuvante Therapie des Mammakarzinoms abgestimmt werden.

Die Durchführung einer Brustamputation bzw. einer modifizierten radikalen Mastektomie bei einer an Mammakarzinom erkrankten Patientin war Grundvoraussetzung für den Einschluss der Patientin in diese retrospektive Studie. Unter einer Ablatio mammae bzw. unter einer modifizierten radikalen Mastektomie versteht sich die vollständige Entfernung des Brustdrüsengewebes und der Mamillenregion [12].

Die Mamma wird samt der Cooper-Faszie vom M. pectoralis major und der Unterhaut abgelöst. Der Hautanteil über dem Tumor sollte mit reseziert werden.

Bei der Mobilisierung der Hautlappen muss darauf geachtet werden, dass dem Subkutangewebe keine Anteile des Drüsenkörpers anhaften.

Bei Tumorinfiltration der Pektoralisfaszie sollte der Muskel zumindest teilweise mit entfernt werden.

1.4.1 Die autologe Brustrekonstruktion

Eine Brustrekonstruktion kann mit einem TRAM-Lappen oder mit einem LD-Lappen erfolgen. Beide Techniken werden nachfolgend kurz beschrieben. Weitaus seltener sind Rekonstruktionen mit einem freien superioren oder inferioren M. Gluteus-Lappen, mit dem lateralen transversen Oberschenkelmuskel oder dem „Taylor-Rubens peri-iliac free flap“.

1.4.1.1 Die Brustrekonstruktion mit einem TRAM-Lappen

TRAM-Lappen ist die Abkürzung für die Brustrekonstruktion mittels transversalem muskulokutanem Rektus Abdominis Lappen.

Unterschieden werden Rekonstruktionen mit einem einseitig oder doppelseitig gestielten Rektuslappen und die Brustrekonstruktion mittels freiem TRAM-Lappen. Gestielte Lappen können ipsilateral oder kontralateral entnommen werden. Die Brustrekonstruktion mit einem TRAM-Lappen kann direkt nach Ablatio mammae erfolgen oder erst zu einem späteren Zeitpunkt [68].

Vorteile der autologen Brustrekonstruktion mit einem TRAM-Lappen sind [68]:

- Verfügbarkeit eines großen Volumens von körpereigenem Gewebe,
- möglicher Verzicht auf eine Brustprothese, damit kein Risiko einer Protheseninfektion, einer Prothesendislokation oder einer Kapselkapselbildung,
- gute Modellierbarkeit der Brust mit natürlicher Ptosis, natürlichem Aussehen und Gefühl der Brust,
- postoperative Radiatio möglich,
- Anwendung möglich nach erfolgter Strahlentherapie im Rekonstruktionsgebiet
- bei guter Lappendurchblutung schnelle Wundheilung,
- Gewebereduktion abdominell.

Nachteile der Brustrekonstruktion mit einem TRAM-Lappen sind [68]:

- große Operation mit langer Operationsdauer (3-8 Stunden),
- langer Krankenhausaufenthalt,
- Fett- und Lappenteilnekrosen,
- Risiko des Lappenverlustes,
- erhöhtes Risiko für Bluttransfusionen,
- erhöhtes Risiko für postoperative Komplikationen wie tiefe Beinvenenthrombose (TBVT), Pneumonie, adult respiratory distress syndrom (ARDS), Lungenembolie (LAE),
- große abdominelle Narbe,
- Schwächung der Bauchwand,
- abdominelle Hernien.

Als Kontraindikationen für eine Rekonstruktionstechnik mit einem TRAM-Lappen gelten [68]:

- Patientinnen mit Kontraindikationen für die Durchführung einer langen Operation,
- ältere Patientinnen,
- zu schlanke Patientinnen (zu wenig vorhandenes Gewebe abdominell für die Rekonstruktion),
- Patientinnen mit massivem Übergewicht ($> 25\%$ Körpergewicht oberhalb der Norm),
- Rauchen,
- Diabetes mellitus,
- Autoimmunerkrankungen,
- vorhandene große abdominelle Narben.

Zur Operationsplanung wird Folgendes empfohlen [7]: Eigenblutspende, Darmentleerung zur Erleichterung des Bauchdeckenverschlusses, Planung und Markierung des Lappens bei der stehenden Patientin. Die Hautspindel wird horizontal im Unterbauch eingezeichnet. Günstig ist die gleichzeitige Operation in zwei Teams an Brust und Abdomen, um die Operationszeit zu verkürzen. Ein Team präpariert den TRAM-Lappen, das zweite Operationsteam bereitet das Empfängergebiet vor. Dort entsteht eine Wundhöhle, die von der Klavikula bis zur präoperativ markierten Submammärfalte reicht. Als Anschlussgefäße im Empfängergebiet stehen die Aa. thorakodorsalis, circumflexa scapulae, thoracoacromialis und mammaria interna zur Verfügung.

Der Lappen wird nach beendeter Präparation kranial und medial im Empfängergebiet eingenäht, um die mögliche Verschiebung nach lateral unten zu kompensieren. Im weiteren Verlauf wird die Brust modelliert und die Haut an Brust und Bauchdecke verschlossen.

Postoperativ ist auf eine leichte Hüftflexion zu achten, um den Bauchdeckenverschluss zu entlasten. Die Patientinnen erhalten eine Thromboseprophylaxe. Die Farbe, die kapilläre Füllung und die Temperatur des Lappens müssen stündlich überprüft werden [7].

1.4.1.2 Die Brustrekonstruktion mit einem Latissimus dorsi Lappen

Ursprünglich wurde der Latissimus dorsi Lappen (LD-Lappen) zur Defektdeckung nach erfolgter Mastektomie verwendet [68]. Mittlerweile wird der LD-Lappen aber auch für die Brustrekonstruktion mit Expander/Implantat bzw. zur alleinigen autologen Brustrekonstruktion verwendet [68].

Vorteile der Brustrekonstruktion mit einem Latissimus dorsi Lappen sind [68]:

- einfachere Operationstechnik als die TRAM-Rekonstruktion,
- kürzere Erholungszeit,
- verlässliche Blutversorgung.

Nachteile der Brustrekonstruktion mit einem LD-Lappen sind [68]:

- kleineres Volumen zur Brustrekonstruktion verfügbar im Vergleich zu einem TRAM-Lappen,
- kosmetisches Ergebnis nicht so natürlich wie bei einer TRAM-Rekonstruktion,
- Gewebsdefekt an der Entnahmestelle am Rücken mit möglichen Einschränkungen und ggf. schlechtem kosmetischem Ergebnis der Narbe.

Als Indikation für eine Brustrekonstruktion mit einem LD-Lappen gelten [68]:

- Überdeckung einer Brustrekonstruktion mit Expander/Implantat,
- Patientinnen mit unzureichendem Hautanteil nach Mastektomie, die für eine Brustrekonstruktion mit einem TRAM-Lappen nicht in Frage kommen,
- Patientinnen mit massiver Fettleibigkeit (Kontraindikation für eine Rekonstruktion mit TRAM-Lappen),
- Patientinnen mit einer früher durchgeführten Strahlentherapie und Z. n. Ablatio (z. B. wegen eines Rezidivs),

- Patientinnen mit einer kontralateralen Brustrekonstruktion mit einem abdominellen Muskel, die nun eine Brustrekonstruktion der anderen Brust wünschen,
- Brustrekonstruktion einer kleinen bis mittelgroßen Brust.

Als häufige postoperative Komplikation wird das Auftreten eines Seroms an der Entnahmestelle beschrieben (Inzidenz 9-33%). Selten sind Lappennekrose und Lappenverlust [68].

Die Sicherheit einer adäquaten Blutversorgung des Latissimus dorsi Lappens ist durch die Versorgung aus der A. thoracodorsalis und ihren Aufzweigungen gewährleistet [79].

Die vaskuläre Versorgung erlaubt meist die Aufteilung in zwei unabhängig voneinander vaskularisierte Lappen im kranialen und kaudalen Anteil des Muskels.

Der M. latissimus dorsi hat die Funktion den elevierten Arm zu senken und ist für die Adduktion und Innenrotation zuständig. Außerdem wirkt der Muskel bei forcierter Expiration und beim Husten sowie bei der Bewegung der Skapula nach kaudal und dorsal mit. Bei Funktionsausfall des M. latissimus dorsi wird die Funktion vom M. teres major übernommen.

Präoperativ sollte die Funktion des Muskels überprüft werden. Sinnvoll ist die Überprüfung der Durchblutung mittels Doppler. Die Durchführung einer Angiographie ist in der Regel nicht notwendig.

Die Planung der Brustrekonstruktion ist abhängig von der Lage und Richtung der Mastektomienarbe sowie von der gewünschten Brustgröße und Form.

Bei der Brustrekonstruktion mittels Eigengewebe mit einem Latissimus dorsi Lappen muss das über dem Latissimuslappen gelegene subkutane Fettgewebe erhalten bleiben, um ausreichend Gewebe für die Modellierung des Brustvolumens zur Verfügung zu haben [79].

1.4.2 Die heterologe Brustrekonstruktion

1.4.2.1 Die Brustrekonstruktion mit einer Prothese

Die Brustrekonstruktion mit Prothesenimplantat unter der Muskulatur eignet sich für Patientinnen bei denen die Brustmuskulatur erhalten werden konnte [13]. Es muss nicht nur der M. pectoralis major mobilisiert werden, sondern auch die Umgebungsmuskulatur (M. obliquus externus, M. serratus anterior und die Faszie des M. rectus abdominis). Dies sollte erfolgen, weil der M. pectoralis im kaudalen Anteil nicht bis zum sechsten Interkostalraum reicht, wo die Submammärfalte lokalisiert ist. Außerdem ist zu berücksichtigen, dass die Dissektion 1-2 cm tiefer zur Submammärfalte geführt wird, um die Verschiebung des Implantats nach oben auszugleichen. Die postoperative Kontraktion der Kapsel kann hierzu führen.

Als Indikation für eine Brustrekonstruktion mit Implantat gelten [68]:

- Patientinnen mit relativ kleiner Brust (Cup A/B, oder Brustvolumen < 400 ml),
- erhaltene Brustmuskulatur.

Vorteil einer Rekonstruktion mit Implantat ist [68]:

- einfache Operationstechnik.

Nachteil einer Brustrekonstruktion mit Implantat ist [86]:

- Wegen der unnatürlichen Ptosis ist oft eine kontralaterale Brustanpassung zur Herstellung der Symmetrie notwendig.

Eine subkutane Implantation der Brustprothese nach Mastektomie sollte wegen der hohen Rate an Nekrosen, Wunddehiszenz, Kapselkontraktur Implantatdislokation und Infektion vermieden werden [68].

Als Hauptkomplikation der Brustrekonstruktion mit Implantat wird die Kapselkontraktur beschrieben [68].

Die direkte Implantation einer Silikonprothese ist nur für eine kleine Brust geeignet [13].

Bei einer größeren Brust kann es durch die Hautspannung im unteren Brustbereich zur Abflachung der Kontur kommen. Um die mangelnde Ptosis zu vermeiden, wird in solchen Fällen die Expander-Technik empfohlen [13].

Es existieren ganz unterschiedliche Prothesenmodelle [86]. Drei Hauptgruppen werden unterschieden: Implantate mit einer Silikonhülle und einer inneren Kapsel, die mit Kochsalz gefüllt wird, Silikonimplantate, die mit Gel gefüllt sind und in unterschiedlichen Größen und Formen erhältlich sind und Expander-Prothesen. Diese werden im nächsten Abschnitt beschrieben.

Außerdem werden Prothesen mit glatter und beschichteter Oberfläche unterschieden [86].

1.4.2.2 Die Brustrekonstruktion mit einem Expander

Zur vollständigen Deckung des Expanders müssen der M. pectoralis major, der M. serratus anterior, der M. obliquus externus und die Faszie des M. rectus abdominis präpariert werden [13]. Die Präparation sollte erst 2-3 cm kaudal der ursprünglichen Submammärfalte enden. Im unteren Brustbereich soll eine starke Projektion erzielt werden. Dort wird die Haut massiv unter Spannung gesetzt, was dazu führt, dass das Implantat nach kranial gepresst wird. Außerdem verkleinert sich die Implantathöhle nach Bildung der Bindegewebskapsel. Dieses sind die Gründe für die notwendige weit reichende Präparation.

Früher war das Hauptproblem der sofortigen Rekonstruktion der Wundverschluss. Durch das Einsetzen einer Brustprothese lag eine erhebliche Spannung auf den Wundrändern.

Das Brustvolumen ist dank des Expanders regulierbar. Erst nach Abheilung der Narbe, etwa zwei Wochen postoperativ, wird der Expander schrittweise in ein- bis zweiwöchigem Intervall mit durchschnittlich 50-100 ml Kochsalzlösung aufgefüllt, um das zur Gegenseite passende Brustvolumen herzustellen. Eine zu große Füllmenge führt zu starker Spannung und Schmerzen und sollte vermieden werden. Durchschnittlich werden fünf bis sechs Wochen zur Auffüllung bis zum gewünschten Volumen benötigt.

Ist dies erfolgt, verbleibt der Expander noch ca. zwei weitere Monate zur Konsolidierung des überdehnten Hautmantels. Anschließend kann der Austausch gegen ein definitives Implantat in der entsprechenden Größe erfolgen. Die Überexpansion soll dazu dienen, dass die überdehnte Kapsel eine Ptosis bilden kann.

Vorteile durch einen Expander sind [68]:

- Brustrekonstruktion mit Hautgewebe von ähnlicher Farbe, Beschaffenheit und Unterhautfettgewebe,
- relativ einfaches Verfahren,
- kurze Operationsdauer.

Nachteile einer Brustrekonstruktion mit einem Expander sind [68]:

- Schwierigkeit eine natürliche Ptosis zu erreichen,
- Fremdkörpergefühl, keine natürliche Gewebekonsistenz,
- Kapselkontraktur als häufige Nebenwirkung.

Die Brustrekonstruktion kommt idealerweise für folgende Patientinnen in Frage [68]:

- Patientinnen mit kleiner Brust und minimaler Ptosis,
- Patientinnen, die eine sofortige Rekonstruktion wünschen und eine bilaterale Brustrekonstruktion benötigen, da die Brustsymmetrie relativ einfach erreicht werden kann,
- Patientinnen ohne vorherige oder später geplante Strahlentherapie,
- Patientinnen mit Kontraindikationen für ein aufwendigeres Operationsverfahren.

Es besteht auch die Möglichkeit die Brustrekonstruktion mit einer „permanenten“ Expanderprothese durchzuführen [13]. Diese Prothese ist einerseits wie ein Expander auffüllbar, andererseits kann sie als endgültiges Implantat belassen werden. Es gibt verschiedenen Typen. Beispielsweise ist die äußere Hülle der Prothese mit Silikon gefüllt, die Kammer zum Auffüllen

befindet sich innen und wird mit Kochsalz gefüllt. Das Ventil ist räumlich getrennt.

Nach erreichter Brustgröße kann das Ventil zum Auffüllen in Lokalanästhesie entfernt werden. Denkbar ist aber auch, dass das Ventil belassen wird, um eventuell zu einem späteren Zeitpunkt noch eine Volumenregulierung durchführen zu können [13].

Die Indikationen, die Vor- und Nachteile eines Permanentexpanders sind ähnlich wie bei einer Rekonstruktion mit Expander und Implantat.

1.4.2.3 Die Brustrekonstruktion mit einer kombinierten Technik

Prinzipiell wird bei der kombinierten Rekonstruktionstechnik körpereigenes Gewebe und heterologes Material (Expander oder Brustimplantat) verwendet. Beispiele für die Brustrekonstruktion mit einer kombinierten Rekonstruktionstechnik sind: der Turn-over flap, der thorakoepigastrische Lappen oder der thorakodorsale, laterale fasziokutane Lappen. Außerdem ist natürlich die Brustrekonstruktion mit einem Latissimus dorsi Lappen und Implantat sowie die Brustrekonstruktion mittels TRAM-Lappen und Implantat denkbar.

Bei der Technik des Turn-over flap werden der M. obliquus externus zusammen mit der Rektusfaszie zur Vergrößerung der Implantathöhle verwendet [13].

Kommt es zum Einreißen des Pektoralismuskels, bzw. muss der Pektoralismuskel in seinem unteren Anteil durchtrennt werden, kann der Defekt mit einem Turn-over flap verschlossen werden [13].

Der thorakoepigastrische Lappen wird vom Epigastrium und der unteren Thoraxregion gebildet. Der größte Anteil des Lappens wird von den Gefäßen der A. epigastrica superior direkt versorgt, der laterale Anteil hat keine direkte Gefäßversorgung. Mit dem Lappen wird eine Hautdecke in der Brustregion gewonnen, die die Konturwiederherstellung mit Silikonprothesen nach radikaler Mastektomie ermöglicht [13].

Eine weitere Möglichkeit stellt die Brustrekonstruktion mit einem thorakodorsalen, lateralen fasziokutanen Lappen mit Expanderprothese dar [63].

Die chirurgische Behandlung eines eventuellen Lokalrezidivs ist nach einer solchen Rekonstruktionstechnik kaum erschwert. Für die Deckung größerer Gewebsdefekte stehen dann noch der M. latissimus dorsi und Rectus abdominis zur Verfügung [63].

1.4.3 Zeitpunkt der Brustrekonstruktion

Über den optimalen Zeitpunkt der Rekonstruktion existieren bereits einige Publikationen [109, 110]. Auch hier gibt es Uneinstimmigkeit. Bei der autologen Rekonstruktion scheint eine vorher abgeschlossene Strahlentherapie von Vorteil zu sein [19]. Bei der heterologen Rekonstruktion scheint es besser zu sein, zuerst die Rekonstruktion und anschließend die Radiatio durchzuführen [28].

Die meisten Studien befassen sich aus chirurgischer Sicht mit dem optimalen Rekonstruktionszeitpunkt. Gründe für eine frühe Rekonstruktion sind zum Beispiel die Vermeidung einer zusätzlichen Operation mit entsprechendem zusätzlichem Narkoserisiko, psychologische Vorteile für die Patientin [77, 97], bessere Bedingungen für den Operateur (Operation in einem durch die Bestrahlung noch nicht veränderten Gewebe) und ein besseres kosmetisches Ergebnis [98].

Dean et al. [30] stellten bei Patientinnen mit einer frühen Brustrekonstruktion verglichen mit solchen ohne Rekonstruktion eine signifikante geringere psychiatrische Morbidität fest. Auch Dowden [36] erwähnte die Vorteile einer frühen Rekonstruktion (kürzere Operationszeit, weniger Narben und ein geringeres psychologisches Trauma). Aus diesen Gründen entschließen sich viele Patientinnen für eine frühe Brustrekonstruktion [5, 65, 90, 115].

Die frühe Brustrekonstruktion muss aber ein onkologisch sicherer Eingriff sein. Es darf dadurch im Vergleich mit der alleinigen Ablatio nicht zu einer erhöhten Lokalrezidivrate kommen [44]. Gemeint ist damit, dass eine frühe

Brustrekonstruktion im Falle einer notwendigen adjuvanten Therapie (Chemotherapie und Strahlentherapie) diese Therapie nicht stören sollte.

Als nachteilig werden in zwei Studien [72, 98] Einschränkungen bei der Bestrahlungsplanung bei Patientinnen mit rekonstruierter Brust beschrieben. Bei der Bestrahlungsplanung mussten relevante Kompromisse in beiden Untersuchungen eingegangen werden. Die Folge war eine schlechtere Erfassung der Zielvolumina bei gleichzeitig höherer Strahlenbelastung der Risikoorgane. Diese Planungsstudien sprechen dafür, dass aus strahlentherapeutischer Sicht möglicherweise die Rekonstruktion nach der Radiatio günstiger sein könnte.

Der Vorteil einer verzögerten Brustrekonstruktion besteht darin, dass eine Interferenz zwischen adjuvanter Therapie und Brustrekonstruktion vermieden wird (eine notwendige adjuvante Chemotherapie oder Strahlentherapie wird durch eventuelle operative Komplikationen nicht später begonnen) [19].

Der Nachteil der verzögerten Brustrekonstruktion ist die Zeitspanne von der Amputation bis zur Rekonstruktion und der relative Hautverlust, der anschließend ebenfalls ersetzt werden muss [44].

Die Patientin sollte vor der Operation über die Vor- und Nachteile einer frühen und späten Brustrekonstruktion aufgeklärt werden [98].

1.4.4 Onkologische Sicherheit der Brustrekonstruktion

Für die Patientinnen ist das kosmetische Ergebnis der Rekonstruktion wichtig.

Noch viel wichtiger als das kosmetische Ergebnis ist aber die lokoregionäre Tumorkontrolle und das Gesamtüberleben. Zur Verringerung des Rückfallrisikos und zur Verbesserung des Gesamtüberlebens kann eine Radiatio nach Ablatio und Rekonstruktion notwendig sein [64]. Einige randomisierte Studien haben gezeigt, dass das Überleben bei Patientinnen mit Mastektomie und Radiatio gegenüber Patientinnen mit Mastektomie ohne Radiatio verbessert wird [81, 82, 89].

Das onkologische Ergebnis wird durch die Brustrekonstruktion und die Bestrahlung nicht beeinflusst. Malata et al. [68] wiesen nach, dass die Rezidivrate durch die frühe Brustrekonstruktion nicht ansteigt.

1.5 Wirkung der Strahlentherapie auf die Komplikationsrate und die Kosmetik bei erfolgter Brustrekonstruktion

Die Strahlentherapie erhöht die Komplikationsrate und die Rate der notwendigen operativen Zweiteingriffe im Vergleich zu den nicht bestrahlten Brustrekonstruktionen erheblich [104]. Das kosmetische Ergebnis kann im Vergleich zu einer nicht bestrahlten Brustrekonstruktion schlechter sein. Auch die Rate der Kapsel­fibrose bei heterologer Rekonstruktion ist erhöht.

Bayet et al. [9] beschrieben bei Patientinnen mit einer Implantatrekonstruktion und durchgeführter Radiatio einen Implantatverlust von 10% und eine Kapsel­fibrose nach der Baker-Klassifikation Grad III bzw. IV von 90%. Dies war Anlass, die frühe Brustrekonstruktion in diesem Patientenkollektiv nicht mehr durchzuführen.

Auch Contant et al. [28] verglichen 28 Patientinnen mit Implantatrekonstruktion und Radiatio mit 87 Brustrekonstruktionen ohne Radiatio und fanden eine signifikant höhere Rate an Kapsel­fibrosen in der Bestrahlungsgruppe.

Die Frage welche Rekonstruktionstechnik bei notwendiger Strahlentherapie am besten geeignet ist, ist noch nicht geklärt.

In der Literatur finden sich zahlreiche kleine und überwiegend retrospektive Studien mit unterschiedlichen Ergebnissen, so dass sich keine einheitliche Therapieempfehlung ergibt.

Tendenziell lässt sich aus den Daten in der Literatur jedoch ableiten, dass die autologe Rekonstruktion beispielsweise mittels TRAM-Lappen für die Radiatio günstiger als die heterologe Rekonstruktion ist [61, 100, 118, 119].

Demgegenüber steht die Erkenntnis von Anderson et al. [2]. Sie verglichen die autologe Rekonstruktion mit der Rekonstruktionstechnik Expander/Implantat in Bezug auf die Komplikationsrate. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass sich die

Rate der höhergradigen Komplikationen nicht signifikant unterscheidet, und dass bei entsprechender Indikation allen Patientinnen mit Brustrekonstruktion unabhängig vom Rekonstruktionsverfahren eine Radiatio empfohlen werden kann [2].

1.6 Motivation der Studie

Bei den meisten Studien auf diesem Themengebiet handelt es sich überwiegend um retrospektive Studien mit relativ kleinen Fallzahlen, heterogenen Behandlungsgruppen, sehr lang zurück liegenden Behandlungszeiträumen und überwiegend auf operative Endpunkte ausgerichteten Analysen. Oft findet in der Literatur kein Vergleich der verschiedenen Rekonstruktionstechniken in Kombination mit Radiatio, sondern nur der Vergleich alleinige Radiatio versus Radiatio mit Rekonstruktion statt. Beim letztgenannten Vergleich ist das Ergebnis erwartungsgemäß eine erhöhte allgemeine Komplikationsrate durch die Strahlentherapie in der Gruppe Radiatio und Rekonstruktion. Was ist jedoch die richtige Strategie, wenn weder auf die Brustrekonstruktion noch auf die Strahlentherapie verzichtet werden kann?

Darüber hinaus sind die Ergebnisse der publizierten Studien in vielen Aspekten widersprüchlich, so dass es sehr schwierig ist, allgemeine Empfehlungen für die Sequenz der Therapie und die Wahl des Rekonstruktionsverfahrens abzuleiten.

Um speziell die Frage nach der optimalen Rekonstruktionstechnik zu beleuchten gibt es in der hier vorgelegten Arbeit (im Folgenden wird die Studie als „Tübinger Studie“ bezeichnet) strenge Einschlusskriterien.

In die Tübinger Studie wurden nur Patientinnen mit Ablatio, Rekonstruktion und Radiatio aufgenommen. Die in dieser Studie ausgewerteten Gruppen unterscheiden sich in der Art der Brustrekonstruktion. Patientinnen mit BET wurden ausgeschlossen.

Ziel der Arbeit ist es, die Erfahrungen aus Tübingen auf diesem Gebiet darzustellen, mit den Berichten aus der Literatur zu vergleichen und ggf. neue Empfehlungen abzuleiten.

Die Arbeit soll die Frage nach der geeigneten Rekonstruktionstechnik bei diesem speziellen Patientinnenkollektiv beantworten. Sie analysiert die Daten in Bezug auf die lokoregionäre Tumorkontrolle und das Gesamtüberleben der Tübinger Patientinnen und soll die Frage nach dem optimalen Rekonstruktionszeitpunkt (vor oder nach der Radiatio) beantworten. Weitere Endpunkte sind die Rate der Nebenwirkungen und das kosmetische Ergebnis.

Außerdem dient die Arbeit der Qualitätssicherung.

Es handelt sich auch in der Tübinger Studie um eine retrospektive Auswertung.

2 Material und Methodik

2.1 Einschlusskriterien und Identifikation der Patientinnen

Für diese retrospektive Auswertung wurden Patientinnen berücksichtigt, die in der Zeit von 1985 bis 2004 in der Klinik für Radioonkologie der Universitätsklinik Tübingen bestrahlt wurden.

Als Einschlusskriterien wurden definiert:

- ein- oder zweiseitiges Mammakarzinom,
- Ablatio mammae auf Grund der Tumorerkrankung,
- Brustrekonstruktion nach Ablatio mammae,
- Bestrahlung der entsprechenden Brustwand (entweder vor oder nach der Brustrekonstruktion).

Als Ausschlusskriterien wurden definiert:

- Strahlentherapie nach BET eines Mammakarzinoms mit sekundärer Ablatio und plastischem Brustaufbau wegen eines Rezidivs,
- Teilbrustentfernung mit nachfolgender Strahlentherapie und plastischer Brustrekonstruktion.

Die Patientinnenidentifikation erfolgte in mehreren Schritten. Zunächst wurde die Datenbank der elektronischen Arztbriefe der Strahlentherapie nach Schlagwörtern wie „Ablatio“ und „Brustrekonstruktion“ durchsucht.

Zur genaueren Analyse wurden dann die entsprechenden Akten bestellt. So wurde entschieden, ob die Patientin in die Studie eingeschlossen werden konnte. Auf diese Weise wurden die Daten der Frauen erfasst, die eine Brustrekonstruktion vor der Strahlentherapie erhalten hatten.

Des Weiteren wurde vom Tumorzentrum Tübingen eine Liste angefordert. Diese Liste enthielt die Namen der Frauen, die an einem Mammakarzinom erkrankten, und bei denen die Therapie mittels Ablatio mammae mit anschließend adjuvanter Strahlentherapie durchgeführt wurde. Die Namensliste deckte den Zeitraum von 1990-1996 und von 1997-2003 ab. Zusätzlich wurde in der Universitätsfrauenklinik Tübingen und in der Reutlinger Frauenklinik

anhand dieser Liste und anhand der Operationsbücher überprüft, ob bei abladierten und bestrahlten Patientinnen zu einem späteren Zeitpunkt noch eine Brustrekonstruktion durchgeführt wurde. Die genannten Kliniken sind die Hauptzuweiser von Brustkrebspatientinnen für die Tübinger Strahlenklinik.

2.1.1 Mammakarzinom

Die Beschreibung des Mammakarzinoms erfolgte anhand der TNM-Klassifikation UICC 1992 (siehe Tabelle 1). Die Angaben wurden den Pathologiebefunden der Patientenakten entnommen. Lag dieser Befund nicht vor, wurde die in den Arztbriefen genannte Klassifikation übernommen.

T: Primärtumor	
Tis	Carcinoma in situ
T1a	Tumor 0,5 cm oder weniger in größter Ausdehnung
T1b	Tumor mehr als 0,5 cm, aber nicht mehr als 1 cm in größter Ausdehnung
T1c	Tumor mehr als 1 cm, aber nicht mehr als 2 cm in größter Ausdehnung
T2	Tumor mehr als 2 cm, aber nicht mehr als 5 cm in größter Ausdehnung
T3	Tumor mehr als 5 cm in größter Ausdehnung
T4a	Tumor jeder Größe mit direkter Ausdehnung auf die Brustwand
T4b	Tumor jeder Größe mit Ödem, Ulzeration der Brusthaut oder Satellitenmetastasen der Haut der gleichen Brust
T4c	Kriterien 4a und 4b gemeinsam
T4d	Entzündliches Karzinom
N: Regionäre Lymphknoten	
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1a	Nur Mikrometastasen (keine größer als 0,2 cm)
N1bi	Metastasen in 1-3 Lymphknoten, eine > 0,2 cm, aber alle < 2 cm
N1bii	Metastasen in 4 oder mehr Lymphknoten
N1biii	Ausdehnung der Metastasen über die Lymphknotenkapsel hinaus
N1biv	Metastasen in Lymphknoten 2 cm oder mehr in größter Ausdehnung
N2	Metastasen in ipsilateralen axillären Lymphknoten, untereinander oder an andere Struktur fixiert
N3	Metastasen in ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna
Nx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden

M: Fernmetastasen	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
Mx	Das Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
G-Stadium	
G1	Hohe Differenzierung, geringer Malignitätsgrad
G2	Mittelgradige Differenzierung, mittlerer Malignitätsgrad
G3	Geringgradige Differenzierung, hoher Malignitätsgrad
G4	Keine Differenzierung, sehr hoher Malignitätsgrad
Gx	Die Differenzierung kann nicht beurteilt werden
R-Stadium	
R0	Im Gesunden
R1	Mikroskopische Tumorreste
R2	Makroskopische Tumorreste
Rx	Resektionsrand nicht beurteilbar

Stadiengruppierung	
Stadium 0	Tis, N0, M0
Stadium I	T1, N0, M0
Stadium IIA	T0, N1, M0 T1, N1, M0 T2, N0, M0
Stadium IIB	T2, N1, M0 T3, N0, M0
Stadium IIIA	T0, N2, M0 T1, N2, M0 T2, N2, M0 T3, N1,N2, M0
Stadium IIIB	T4, jedes N, M0 Jedes T, N3, M0
Stadium IV	Jedes T, jedes N, M1

Tabelle 1: TNM-System mit Erklärung (UICC 1992)

2.1.2 Systemtherapie

Um den möglichen Einfluss einer begleitenden Systemtherapie auf den primären Studienendpunkt zu erfassen, wurde die Durchführung einer Chemo- oder Hormontherapie oder einer Kombination aus beidem analysiert. Bei einigen Patientinnen wurde das „Sandwich-Verfahren“ angewandt, d. h. die Durchführung der Chemotherapie vor und nach der Strahlentherapie.

2.1.2.1 Chemotherapie

Die Erfassung der speziellen Chemotherapie erfolgte mittels Gruppierung der Therapieschemata. Die Anthrazykline gehören in die Gruppe der Antibiotika, die Taxane in die Gruppe der Pflanzenalkaloide, CMF steht für Cyclophosphamid, Methotrexat und 5-Fluorouracil. Cyclophosphamid gehört zu den Alkylanzien, Methotrexat ist ein Folsäureanalogon und 5-Fluorouracil ist ein Pyrimidinanalogon. In der Studie sind folgende Therapieschemata zusammengefasst:

- Anthrazykline,
- Taxane,
- CMF,
- Taxan + Anthrazyklin.

2.1.2.2 Hormontherapie

Tamoxifen zählt zu den Antiöstrogenen, Anastrozol (Arimidex) und Letrozol (Femara) zählen zu den Aromatasehemmern und somit ebenfalls zu den Antiöstrogenen.

Goserelin (Zoladex) gehört zu den LHRH-Agonisten.

In der Studie sind folgende Therapieschemata zusammengefasst:

- Tamoxifen,
- Aromatasehemmer,
- LHRH-Agonist,

- Tamoxifen + LHRH-Agonist,
- Aromatasehemmer + LHRH-Agonist,
- Tamoxifen + Aromatasehemmer,
- Tamoxifen + Aromatasehemmer + LHRH-Agonist.

2.1.3 Erfassung der Risikofaktoren für die Entwicklung operativer Komplikationen

Als häufige Erkrankungen und als Risikofaktoren für Komplikationen im Zusammenhang mit einer plastischen Brustrekonstruktion wurden in der Studie folgende Parameter erfasst:

- Hypertonie,
- Diabetes mellitus,
- kardiovaskuläre Erkrankungen,
- Adipositas,
- Rauchen.

2.2 Lokoregionäre Tumorkontrolle

Die lokoregionäre Tumorkontrolle gibt Auskunft darüber, ob bei der Patientin während der Nachbeobachtung ein Lymphknoten- oder Lokalrezidiv aufgetreten ist. Für die Auswertung wurde separat die lokale Tumorkontrolle im Bereich der Brustwand (Thoraxwandrezidiv) und im Bereich der Lymphabflussgebiete (Lymphknotenrezidiv) erhoben.

2.3 Datenerhebung

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Studie. Die Daten wurden hauptsächlich anhand von Aktenauswertungen erhoben.

Die Daten der Strahlentherapie wurden dem Bestrahlungsprotokoll entnommen, ebenso die Nebenwirkungen der Strahlentherapie. Außerdem befanden sich in den meisten Bestrahlungsakten Photos zur Dokumentation der Nachsorge, mit deren Hilfe das kosmetische Ergebnis beurteilt werden konnte. Wo es möglich

war, wurde zusätzlich die Akte in der entsprechenden Frauenklinik (Reutlingen und Tübingen) eingesehen. Dort wurden die operativen Komplikationen dokumentiert, und der Lokalbefund wurde zum Zeitpunkt der letzten Nachsorge beschrieben.

Zusätzlich wurde an die betreuenden niedergelassenen Gynäkologen oder Hausärzte ein Fragebogen verschickt. Dieser sollte die Daten der Nachsorge vervollständigen bzw. aktualisieren und weitere spezielle Fragen in Bezug auf die Kosmetik beantworten. Bei ausstehenden Fragebögen wurde der Fragebogen nach einem Zeitraum von ca. zwei Monaten noch einmal verschickt.

Blieb auch dieser unbeantwortet, erhielt der Arzt einen Anruf mit der Bitte den Fragebogen zu beantworten.

Der Fragebogen befindet sich im Anhang Seite 201.

Die Daten haben also drei Quellen:

1. die Unterlagen der Klinik für Radioonkologie,
2. die Akten und OP-Bücher der Tübinger und Reutlinger Frauenkliniken,
3. die niedergelassenen Kollegen.

Folglich ergaben sich manchmal unterschiedliche Einschätzungen, was z. B. das Auftreten von Nebenwirkungen betrifft. Bei der Auswertung wurde das jeweils maximal vorgekommene Ereignis gewertet, d. h. die höchstgradige Nebenwirkung.

2.4 Gruppierungen

In die Studie wurden nur Patientinnen mit Mammakarzinom, Ablatio, Brustrekonstruktion und Bestrahlung eingeschlossen. Die Gruppen unterscheiden sich in der Art der Brustrekonstruktion und in der Therapieabfolge (Bestrahlung nach der Brustrekonstruktion oder vor der Brustrekonstruktion).

Die verschiedenen Rekonstruktionstechniken wurden eingeteilt nach autologer Brustrekonstruktion (transverser Rectus abdominis Muskellappen = TRAM, Latissimus dorsi Muskellappen = LD-Flap), nach heterologer Brustrekonstruktion (Expander + Implantat, direktes Einsetzen eines Implantates ohne Expander) und nach kombinierter Rekonstruktionstechnik (Kombination aus autologer und heterologer Rekonstruktionstechnik, z. B. LD-Flap + Implantat).

Da durch die höhere Strahlenbelastung einer Boost-Bestrahlung ein schlechteres kosmetisches Ergebnis denkbar ist, wurde die Gruppe der Patientinnen mit Boost-Bestrahlung mit der Gruppe der Patientinnen ohne Boost-Bestrahlung bei folgenden Endpunkten verglichen:

- „Operationen wegen Operationskomplikationen“,
- „Operationen wegen Rekonstruktionskomplikationen“,
- „kontralaterale Brustanpassung“,
- „maximal beobachtete höhergradige Fibrose, eingeteilt nach der Baker-Klassifikation“,
- „maximal beobachtete höhergradige Fibrose, eingeteilt nach der CTCAE V3.0-Klassifikation“
- „Asymmetrie/Kosmetik“.

2.5 Endpunkte

Die akute Hautreaktion, die akute und späte Pigmentierung, die spät aufgetretenen Teleangiektasien, akute und späte Schmerzen und die Beschreibung der Fibrose wurden mit Hilfe der Einteilung nach CTCAE V3.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events) beschrieben.

2.5.1 Akute Hautreaktion als Nebenwirkung

Unter der Kategorie „Hautreaktion“ wurden die akuten Nebenwirkungen der Strahlentherapie beschrieben. Nach CTCAE V3.0 gibt es sechs Schweregrade:

- Grad 0: keine Hautreaktion,
- Grad 1: geringes Erythem, trockene Desquamation,
- Grad 2: mäßiges Erythem, unregelmäßig feuchte Epitheliolyse, hauptsächlich auf Hautfalten begrenzt, mäßiges Ödem,
- Grad 3: feuchte Epitheliolyse nicht nur auf Hautfalten begrenzt, konfluierende Epitheliolyse, ausgeprägtes Erythem, Blutung ausgelöst durch Mikrotraumen oder Hautabschürfung,
- Grad 4: tiefe Ulzera, Nekrose, Spontanblutung von betroffener Lokalisation,
- Grad 5: Tod.

2.5.2 Akute postoperative Komplikationen

Zu den akuten postoperativen Komplikationen zählen Infektion, Serom, Lungenarterienembolie (LAE), Hämatom, Pneumonie, adult respiratory distress syndrome (ARDS), tiefe Beinvenenthrombose (TBVT), Allergie, Schmerz, Nekrosen, Wundheilungsstörung, Blutungsanämie, Ödem, Prothesendislokation, Expanderentfernung wegen Infektion und Abstoßungsreaktion.

Die akuten postoperativen Nebenwirkungen wurden unterteilt in höhergradige und nicht höhergradige Nebenwirkungen. Zu den Höhergradigen zählen in dieser Auswertung LAE, Pneumonie, ARDS, TBVT, Allergie, Nekrose, Blutungsanämie, Prothesendislokation, Expanderentfernung wegen Infektion und Abstoßungsreaktion.

Alle anderen postoperativen Komplikationen zählen zu den nicht höhergradigen Nebenwirkungen.

2.5.3 Akute und späte Pigmentierung als Nebenwirkung

Nach CTCAE V3.0 wird die Hyperpigmentierung in zwei Grade eingeteilt.

- Grad 1: Geringe oder lokalisierte Hyperpigmentierung,
- Grad 2: Starke oder generalisierte Hyperpigmentierung.

Auch bei der Hypopigmentierung werden zwei Grade unterschieden.

- Grad 1: geringe oder lokalisierte Hypopigmentierung,
- Grad 2: starke oder generalisierte Hypopigmentierung.

2.5.4 Akute und chronische Schmerzen als Nebenwirkung

Es existiert eine Klassifikation mit fünf Graden nach CTCAE V3.0.

- Grad 0: kein Schmerz,
- Grad 1: leichter Schmerz, keine Funktionseinschränkung,
- Grad 2: mäßiger Schmerz; Schmerz oder Analgetika beeinträchtigen die Funktion, nicht aber das tägliche Leben,
- Grad 3: starker Schmerz, Schmerz oder Analgetika beeinträchtigen das tägliche Leben stark,
- Grad 4: Behinderung.

Als höhergradige Schmerzen wurden in dieser Auswertung Schmerzen ab Grad 3 gewertet.

2.5.5 Teleangiektasien als späte Nebenwirkung

Für Teleangiektasien sieht die Einteilung nach CTCAE V3.0 wie folgt aus:

- Grad 0: keine,
- Grad 1: wenige,
- Grad 2: mäßige Anzahl,
- Grad 3: viele und konfluierend.

Als höhergradige Teleangiektasien wurden in dieser Auswertung Teleangiektasien ab Grad 3 gewertet.

2.5.6 Weitere Operationen

Zu den „weiteren Operationen“ wurden Operationen, die durch die primäre Rekonstruktionstechnik nicht geplant waren, gezählt. Beispielsweise wurde die Implantat-Operation bei der Rekonstruktionstechnik „Expander + Implantat“ zu der primären Rekonstruktionstechnik gezählt. Traten aber in diesem Fall

Komplikationen auf, so dass das Implantat ausgetauscht werden musste, wurde diese Operation zu den „weiteren Operationen“ gezählt.

Um die Ursachen der weiteren Operationen übersichtlicher darzustellen, wurde eine Unterteilung nach folgenden Kategorien unternommen:

- Rezidiv-Operationen,
- Operationen wegen Operationskomplikationen:
 - Nahtdehiszenz,
 - operative Infektausräumung,
 - hypertrophe Narbe/Narbenkorrektur,
 - organisiertes Hämatom.
- Operationen wegen Rekonstruktionskomplikationen:
 - Lappenverlust,
 - Expanderkomplikation,
 - schlechtes kosmetisches Ergebnis (bei Implantat),
 - Expanderentfernung/Implantatentfernung,
 - Einsetzen eines neuen Implantates/neuen Expander,
 - Dislokation,
 - Kapselfibrose,
 - Volumenabnahme nach Strahlentherapie,
 - Prothesenprotrusion,
 - Änderung der Rekonstruktionstechnik,
 - "Dog-ear-resection".
- Mamillenrekonstruktion,
- kontralaterale Brustanpassung.

2.5.7 Fibrose, eingeteilt nach der Baker-Klassifikation

Die Fibroseklassifikation nach Baker bezieht sich nur auf Brustrekonstruktionen mit Expander oder Implantaten. Es werden vier Graduierungen unterschieden [67]:

- Grad I: Die operierte Brust fühlt sich genauso weich an wie die unoperierte Brust.
- Grad II: Minimal - die Brust ist weniger weich und das Implantat kann getastet werden, es ist aber nicht sichtbar.
- Grad III: Mäßig - die Brust ist härter, das Implantat kann leicht getastet werden, es (oder dessen Verformung) ist sichtbar.
- Grad IV: Schwerwiegend - die Brust ist hart, gespannt, schmerzhaft und kalt, Verformung ist häufig.

Als höhergradige Fibrose nach der Baker-Klassifikation wurde in dieser Auswertung eine Fibrose ab Grad III gewertet.

Die Beurteilung der Fibrose nach der Baker-Klassifikation erfolgte im Rahmen der Nachsorgeuntersuchungen, d. h. zu verschiedenen Zeitpunkten. Da die meisten Patientinnen mehrere Nachsorgetermine in der Frauenklinik und in der Strahlentherapie wahrgenommen hatten, wird die Fibrose mehrmals für jede Patientin beschrieben. Unter der Kategorie „*maximal beobachtete Nebenwirkung*“ wird für jede Patientin die jeweils höchstgradige aufgetretene Fibrose verstanden. Zum Zeitpunkt der letzten Nachsorgeuntersuchung wurde der Grad der Fibrose unter der Kategorie „*Kapsel­fibrose nach der Baker-Klassifikation zum Zeitpunkt der letzten Nachsorge*“ dokumentiert.

2.5.8 Fibrose, eingeteilt nach der CTCAE V3.0-Klassifikation

Neben der Baker-Klassifikation wurden die Bindegewebsveränderungen zusätzlich nach dem CTCAE-Score erhoben.

- Grad 1: Dichtezunahme, „spongiöses Gefühl“,
- Grad 2: Dichtezunahme mit Festigkeit oder Ziehen,
- Grad 3: Dichtezunahme zusätzlich mit Gewebefixierung, Operationsindikation, interferierend mit der täglichen Lebensaktivität,

- Grad 4: lebensbedrohlich, Behinderung, Beeinflussung lebenswichtiger Organe,
- Grad 5: Tod.

Als höhergradige Fibrose wurde in dieser Auswertung eine Fibrose ab Grad 3 gewertet.

Die Beurteilung der Fibrose nach der CTCAE V3.0-Klassifikation erfolgte wie die Beurteilung der Fibrose nach der Baker-Klassifikation im Rahmen der Nachsorgeuntersuchungen, d. h. zu verschiedenen Zeitpunkten. Unter der Kategorie „*maximal beobachtete Nebenwirkung*“ wird für jede Patientin die jeweils höchstgradige aufgetretene Fibrose verstanden. Zum Zeitpunkt der letzten Nachsorgeuntersuchung wurde der Grad der Fibrose unter der Kategorie „*Fibrose nach der CTCAE V3.0-Klassifikation zum Zeitpunkt der letzten Nachsorge*“ dokumentiert.

2.5.9 Asymmetrie/Kosmetik

Zur Beurteilung der Brustrekonstruktion im Hinblick auf die Symmetrie der Mammae wurden die Photos oder die Arztberichte aus der Nachsorge herangezogen. Es werden drei Kategorien unterschieden:

- keine/minimale Asymmetrie,
- sichtbare, nicht störende Asymmetrie,
- Kosmetik inakzeptabel, Nachoperation empfohlen.

Als höhergradige Asymmetrie wurde in dieser Auswertung das Vorliegen einer „inakzeptablen“ Asymmetrie gewertet.

2.5.10 Gewebekonsistenz

Als weiterer Aspekt zur Beurteilung der Kosmetik wurde die Gewebekonsistenz erhoben. Es wird zwischen „weich“, „akzeptabel“ und „störend verhärtet“ unterschieden.

2.5.11 Weitere späte Nebenwirkungen

Als weitere späte Nebenwirkungen wurden folgende Komplikationen erfasst:

- Rippennekrose,
- Lungenfibrose,
- Ulcus cutis,
- Lymphödem,
- Osteitis,
- Ödem der Brust,
- Infektion der Prothese,
- Mamillennekrose,
- Pilzinfektion der Brust.

Zum Zweck der Strukturierung wurden in der Kaplan-Meier-Analyse der „*späten Nebenwirkungen*“ das Auftreten eines oder mehrerer der folgenden Ereignisse zusammengefasst:

- Fettgewebsnekrose,
- Dislokation/Ruptur,
- Schmerzen,
- Hyper-, Hypopigmentierung,
- Teleangiektasien,
- alle anderen späten Nebenwirkungen (Rippennekrose, Lungenfibrose, Ulcus cutis, Lymphödem, Osteitis, Ödem der Brust, Infektion der Prothese, Mamillennekrose, Pilzinfektion der Brust).

Außerdem fand eine Auswertung der höhergradigen späten Nebenwirkungen statt. Zu den „*höhergradigen späten Nebenwirkungen*“ zählen:

- Fettgewebsnekrose,
- Dislokation/Ruptur,
- höhergradige Schmerzen,
- Rippennekrose,
- Lungenfibrose,
- Ulcus cutis,
- Infektion der Prothese,

- Mamillennekrose.

Die Fibrose ist zwar auch eine späte Nebenwirkung, sie wurde aber separat analysiert.

2.6 Auswertung

Die Daten wurden in eine Exceltabelle eingetragen. Nach Beendigung der Datenerhebung wurde die Exceltabelle in das Statistikprogramm importiert. Die statistische Auswertung erfolgte mit „STATISTICA“.

Die Berechnung des 95% Konfidenzintervalls wurde mit der Formel $x \pm 1,96 \cdot \text{Std.Fehler}$ durchgeführt.

Getestet wurde mit dem Log Rang Test und mit dem Vierfeldertest.

Ein p-Wert von 0,05 entspricht einem alpha von 0,05. Ein p-Wert $< 0,05$ gilt als signifikant.

Da die Gruppe der Patientinnen mit kombinierter Rekonstruktionstechnik klein war ($n=7$), wurde auf den Vergleich mit dieser Gruppe verzichtet.

Verglichen wurde die Gruppe der autolog rekonstruierten Patientinnen mit der Gruppe der heterolog rekonstruierten Patientinnen.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenpopulation

Mit den oben genannten Verfahren wurden 178 Patientinnen identifiziert. Hiervon wurden 69 von der Analyse ausgeschlossen.

Gründe für den Ausschluss waren:

- keine Bestrahlung der Brust/Thoraxwand (ausschließlich Bestrahlung des parasternalen oder supraklavikulären Lymphabflussgebietes): 25 Patientinnen,
- brusterhaltende Therapie (BET), es erfolgte keine Ablatio: 10 Patientinnen,
- initial BET mit Radiatio auf Grund der BET, sekundär erfolgte eine Ablatio: 5 Patientinnen,
- kein Mammakarzinom: eine Patientin,
- keine erfolgte Rekonstruktion (nur Hautverschiebepplastiken oder Expander-/Implantatentfernung ohne erneute Rekonstruktion): 19 Patientinnen,
- keine Unterlagen verfügbar, fraglich ob eine Bestrahlung stattfand: 5 Patientinnen,
- Patientenausschluss wegen zu vielen fehlenden Daten: 4 Patientinnen.

Die Daten der verbleibenden 109 Patientinnen wurden ausgewertet. Das mediane Alter lag bei 47 Jahren (Range 31-74). Die mediane Nachbeobachtungsdauer betrug 34 Monate (Range 3-227 Monate).

Die gynäkologische Betreuung fand bei 54 Patientinnen in der Universitätsfrauenklinik Tübingen (UFK), bei 29 Patientinnen in der Frauenklinik Reutlingen und bei 26 Patientinnen in anderen Kliniken (Balingen, Albstadt, Ulm, Stuttgart, Böblingen, Mainz, Karlsruhe, Nürtingen, Annaberg) statt. Die Strahlentherapie wurde bei allen Patientinnen im Universitätsklinikum Tübingen (UKT) durchgeführt.

3.2 Merkmale der Patientinnen

3.2.1 Mammakarzinom

49 Patientinnen (45%) erkrankten an einem rechtsseitigen Mammakarzinom und wurden rechts rekonstruiert und bestrahlt. 60 Patientinnen (55%) wurden links auf Grund des Karzinoms rekonstruiert und bestrahlt.

Von den 109 Patientinnen erkrankten 11 Patientinnen (10,1%) an einem beidseitigen Mammakarzinom. Darunter befanden sich zwei Patientinnen, die an einem beidseitigen Mammakarzinom erkrankten und beidseits so behandelt wurden, dass sie in die Studie eingeschlossen werden konnten, d. h. zwei Patientinnen mit erfolgter Therapie (Ablatio, Rekonstruktion und Strahlentherapie) der linken und rechten Brust und 9 Patientinnen mit beidseitigem Mammakarzinom und Studieneinschluss auf Grund der Therapie (Ablatio, Rekonstruktion und Strahlentherapie) einer betroffenen Brustseite.

Die Verteilung des TNM-Status, des Gradings und des Resektionsstatus findet sich in Tabelle 2.

T-Status	Tis	T1a	T1b	T1c	T2	T3	T4a	T4b	T4c	T4d
Anzahl	7	6	7	25	44	14	1	2	0	3
N-Status	N0	N1a	N1bi	N1bii	N1biii	N1biv	N2	N3	Nx	
Anzahl	33	12	12	7	29	10	5	0	1	
M-Status	M0	M1	Mx							
Anzahl	103	3	3							
Grading	G1	G2	G3	G4	Gx					
Anzahl	3	73	26	0	7					
R-Status	R0	R1	R2	Rx						
Anzahl	96	6	0	7						

Tabelle 2: Verteilung TNM, Grading, R-Status (UICC 1992)

Im Median betrug die Zahl der befallenen Lymphknoten 5 (Range 1-40) bei 76 Patientinnen mit Lymphknotenmetastasen.

Der Median des Van-Nuys-Prognostic-Indexes lag bei 8 (Range 3-9). Der Van-Nuys-Index war nur bei 5 Patientinnen bekannt.

Die Östrogen- oder Progesteronrezeptoren waren bei 92 Patientinnen (87,6%) positiv. Bei 13 Patientinnen (12,4%) waren die Rezeptoren negativ und bei 4 Patientinnen war der Rezeptorstatus nicht bekannt.

Die Einteilung der Patientinnen nach den UICC-Stadien (1992) ist in Abbildung 1 dargestellt.

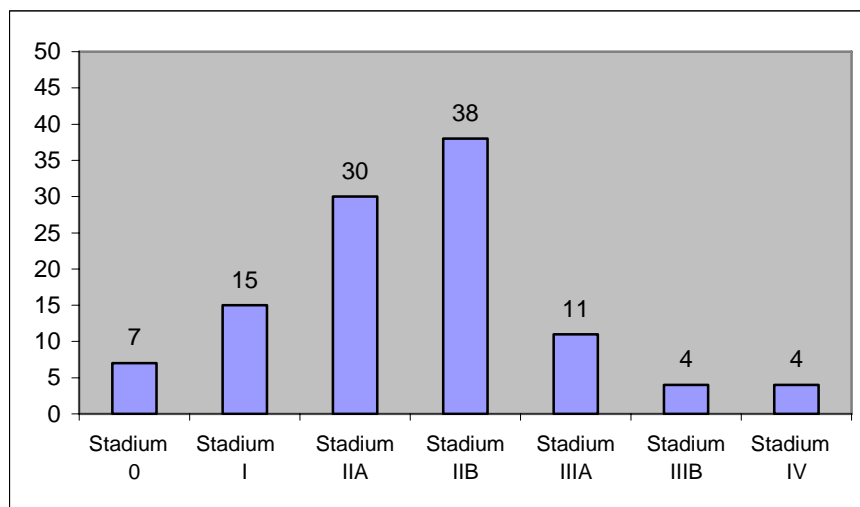


Abbildung 1: Häufigkeit der Tumorstadien, klassifiziert nach UICC (1992); absolute Angabe

3.2.2 Strahlentherapie

3.2.2.1 Indikation für die Strahlentherapie

Bei 95 Patientinnen (87,2%) erfolgte die Bestrahlung auf Grund der Tumorerkrankung als Primärbehandlung. Bei 14 Patientinnen (12,8%) erfolgte die Bestrahlung auf Grund eines Rezidivs des Mammakarzinoms.

Von den Patientinnen mit Rezidivbestrahlung war bei 12 Patientinnen (85,7%) das erste Rezidiv die Indikation und bei zwei Patientinnen (14,3%) das zweite Rezidiv die Indikation zur Strahlentherapie (Abbildung 2).

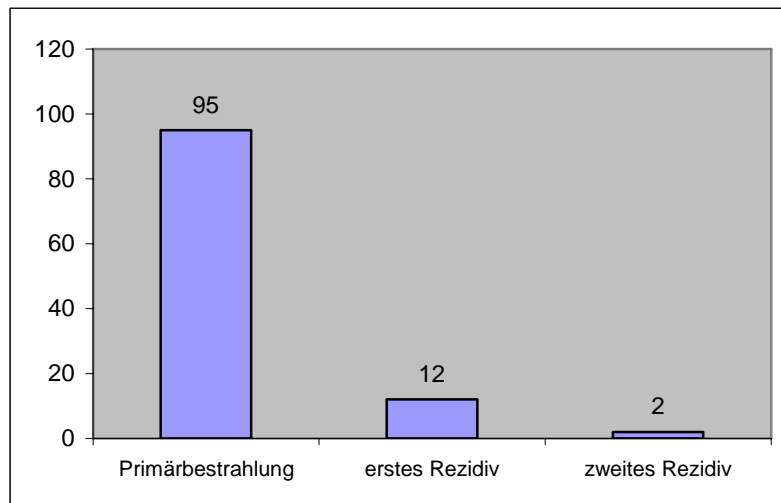


Abbildung 2: Indikation für die Strahlentherapie; absolute Angabe

3.2.2.2 Thoraxwandbestrahlung

Alle 109 Patientinnen (100%) wurden an der Thoraxwand bestrahlt. Die mediane Bestrahlungsdosis betrug 50,4 Gy (Range 45-56 Gy). Die mediane tägliche Fraktionsdosis betrug 1,8 Gy (Range 1,8-2,5 Gy). 105 Patientinnen (96,3%) wurden mit Photonen bestrahlt und 4 Patientinnen (3,7%) mit Elektronen.

Die mediane Bestrahlungszeit betrug 42 Tage (Range 29-60 Tage).

Bei zwei Patientinnen (1,8%) wurde ein Bolus verwendet.

Bei 44 Patientinnen (40,4%) wurde zusätzlich eine Boost-Bestrahlung durchgeführt. Bei 26 Patientinnen erfolgte die Boost-Bestrahlung mit Elektronen, bei 15 Patientinnen mit Photonen und bei drei Patientinnen mit „Mixed-Beam-Technik“ (Elektronen und Photonen). Die mediane Boost-Dosis betrug 10 Gy (Range 6-16 Gy).

Die mediane Gesamtdosis im Bereich der Brustwand (Thoraxwanddosis + Boost-Dosis) lag bei 50,4 Gy (Range 45-66,4 Gy).

3.2.2.3 Lymphabflussbestrahlung

Die Häufigkeit der Strahlentherapie des supraclavikulären Lymphabflussgebietes ist in Abbildung 3 und die Häufigkeit der Strahlentherapie des parasternalen Lymphabflussgebietes ist in Abbildung 4 dargestellt.

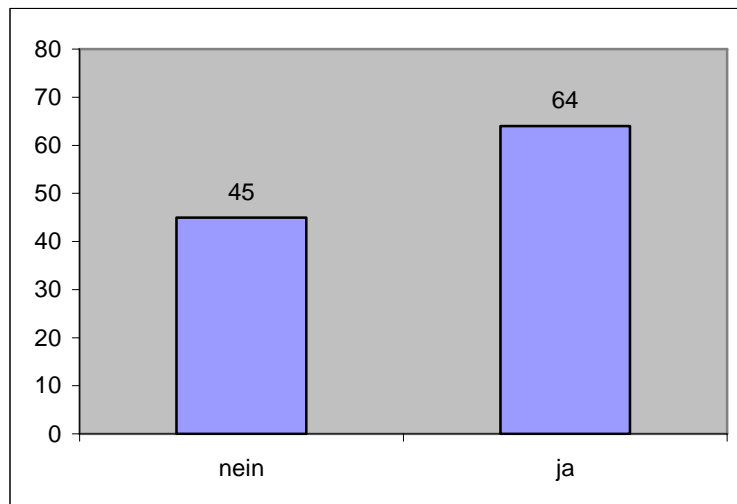


Abbildung 3: Bestrahlung des supraclavikulären Lymphabflussgebietes; absolute Angabe

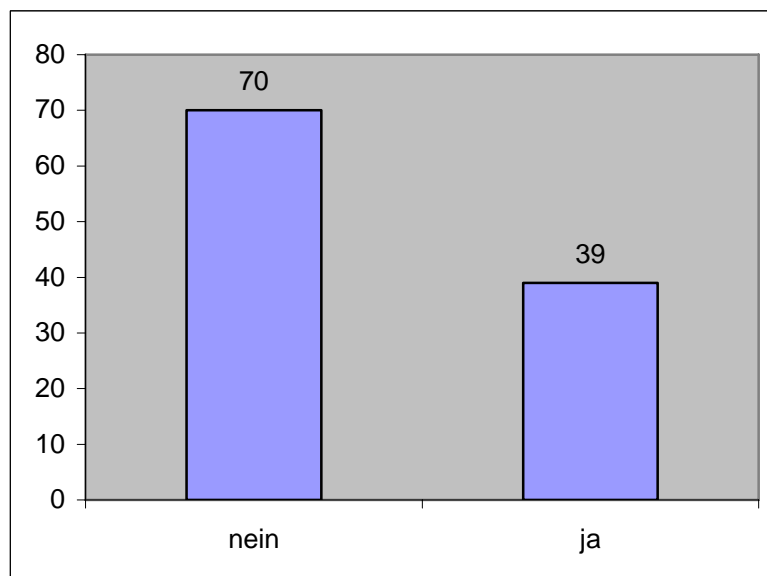


Abbildung 4: Bestrahlung des parasternalen Lymphabflussgebietes; absolute Angabe

Die Supraklavikularbestrahlung erfolgte bei allen Patientinnen mit Photonen. Die mediane Bestrahlungsdosis betrug 50,4 Gy (Range 45-50,5 Gy). Für die

Parasternalbestrahlung wurde als Strahlenart bei 32 Patientinnen (29,4%) eine „Mixed-Beam-Technik“ (Elektronen und Photonen) verwendet. Die mediane Bestrahlungsdosis der parasternalen Lymphknoten betrug 50,4 Gy (Range 48-50,4 Gy).

3.2.2.4 Therapiedauer

82 Patientinnen (75,2%) wurden ohne Unterbrechung bestrahlt. Bei 27 Patientinnen (24,8%) wurde die Strahlentherapie im Median für einen Tag unterbrochen (Range 1-6). Gründe hierfür waren ein defektes Bestrahlungsgerät, starke Hautreaktionen oder persönliche Gründe wie z. B. eine Hochzeit.

3.2.3 Systemtherapie

Die Verteilung der unterschiedlichen Systemtherapie bei den beobachteten Patientinnen ist in Abbildung 5 dargestellt.

8 Patientinnen (7,3%) erhielten keine Systemtherapie. 19 Patientinnen (17,4%) wurden mit Hormonpräparaten behandelt, 18 Patientinnen (16,5%) erhielten eine Chemotherapie und bei 64 Patientinnen (58,7%) erfolgte eine Chemo- und Hormontherapie. 29 Patientinnen (26,6%) wurden im „Sandwich-Verfahren“ behandelt.

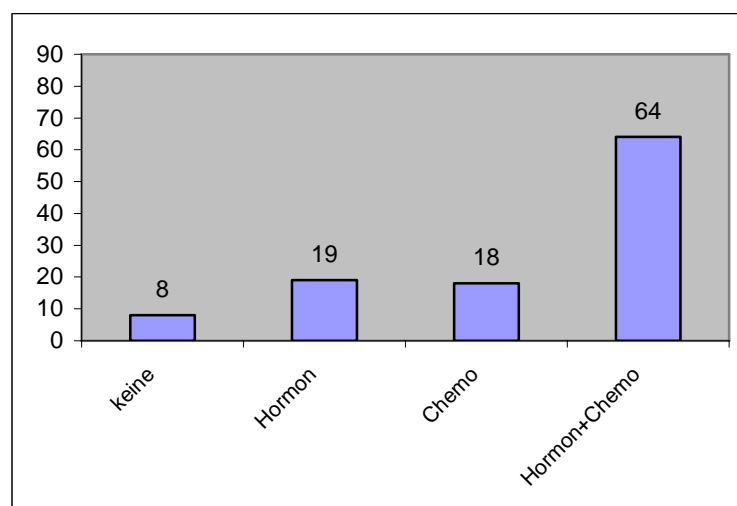


Abbildung 5: Systemtherapie; absolute Angabe

Die absolute Verteilung der unterschiedlichen Chemotherapeutika im beobachteten Patientinnenkollektiv ist in Abbildung 6 dargestellt. Als Chemotherapeutika wurden bei 45 Patientinnen (41,3%) Anthrazykline appliziert. Die Kombination aus Anthrazyklin und Taxan war bei 21 Patientinnen (19,3%) am zweithäufigsten. 16 Patientinnen (14,7%) wurden mit CMF behandelt und 27 Patientinnen (24,8%) erhielten keine Chemotherapie.

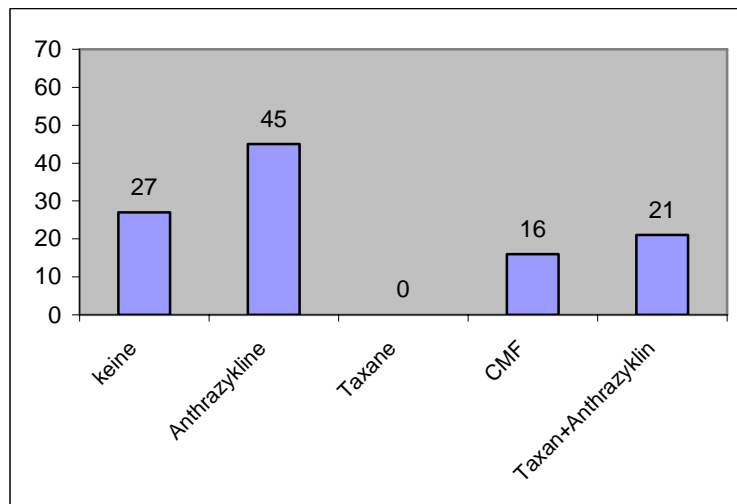


Abbildung 6: Chemotherapie; absolute Angabe;
Legende: CMF = Cyclophosphamid, Methotrexat, 5-Fluorouracil

Zwei Patientinnen (1,8%) erhielten eine Antikörpertherapie und bei 107 Patientinnen (98,2%) wurde keine Antikörpertherapie durchgeführt.

Bei 101 Patientinnen (92,7%) erfolgte die Systemtherapie adjuvant. 4 Patientinnen (3,7%) erhielten eine neoadjuvante Therapie und weitere 4 Patientinnen (3,7%) erhielten sowohl eine adjuvante als auch eine neoadjuvante Therapie.

Bei 26 Patientinnen (23,9%) wurde keine Hormontherapie durchgeführt. Abbildung 7 zeigt die Verteilung der verschiedenen Formen der Hormontherapie im beobachteten Patientinnenkollektiv.

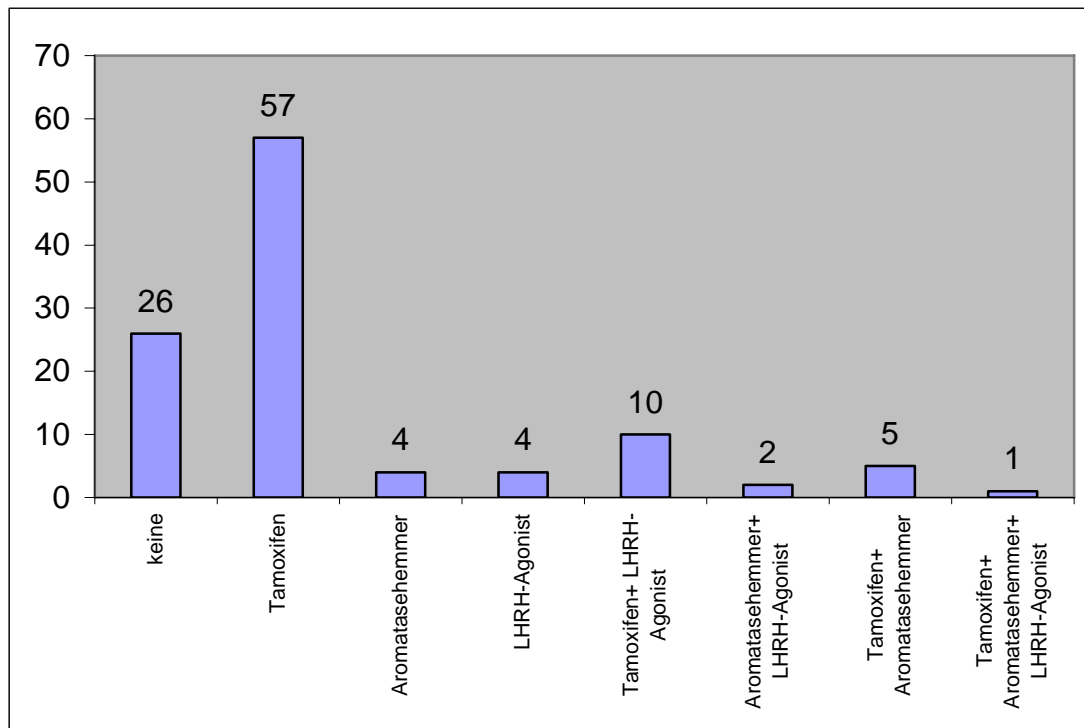


Abbildung 7: Hormontherapie; absolute Angabe;
 Legende: LHRH-Agonist = Gonadotropin releasing hormone-Agonist

3.2.4 Erfassung der Risikofaktoren für die Entwicklung operativer Komplikationen

13 Patientinnen (11,9 %) litten an einer arteriellen Hypertonie, zwei Patientinnen (1,8 %) waren an Diabetes mellitus erkrankt, bei 5 Patientinnen (4,6 %) bestand eine kardiale Pathologie, 19 Patientinnen (17,4%) waren adipös und 18 Patientinnen (16,5 %) waren Raucherinnen.

3.3 Endpunkt: Lokoregionäre Tumorkontrolle

3.3.1 Lokale Tumorkontrolle

Bei 107 Patientinnen konnte der Status zur Tumorkontrolle an der Thoraxwand erhoben werden. 101 Patientinnen blieben tumorfrei (94,4%).

6 Patientinnen (5,6%) hatten nach der Bestrahlung ein Lokalrezidiv der Thoraxwand. Die mediane Zeit bis zum Auftreten des Rezidivs betrug 26,5

Monate (Range 11-66 Monate). Abbildung 8 stellt die Wahrscheinlichkeit kein Rezidiv an der Thoraxwand zu erleiden mittels Kaplan-Meier-Analyse dar.

Die statistische Wahrscheinlichkeit kein Rezidiv an der Thoraxwand zu erleiden wird zum Zeitpunkt drei Jahren nach beendeter Strahlentherapie angegeben (Drei-Jahres-Tumorkontrolle).

Die Drei-Jahres-Tumorkontrolle bezüglich des Thoraxwandrezidivs liegt bei 95% (95% KI 0,89-1).

Da nur die Patientinnen mit autologer Rekonstruktion mit den Patientinnen mit heterologer Brustrekonstruktion verglichen werden, sind in der Kaplan-Meier-Analyse (Abbildung 9) nur die Daten von 100 beobachteten Patientinnen dargestellt, d. h. die Daten der 7 Patientinnen aus der kombinierten Rekonstruktionsgruppe werden nicht berücksichtigt. Ebenso verhält es sich beim Gruppenvergleich bezüglich der Lymphknotenrezidive und der lokoregionären Tumorkontrolle.

Es besteht kein signifikanter Unterschied in der Rezidivhäufigkeit zwischen autolog und heterolog rekonstruierten Patientinnen ($p=0,27$) (

Abbildung 9).

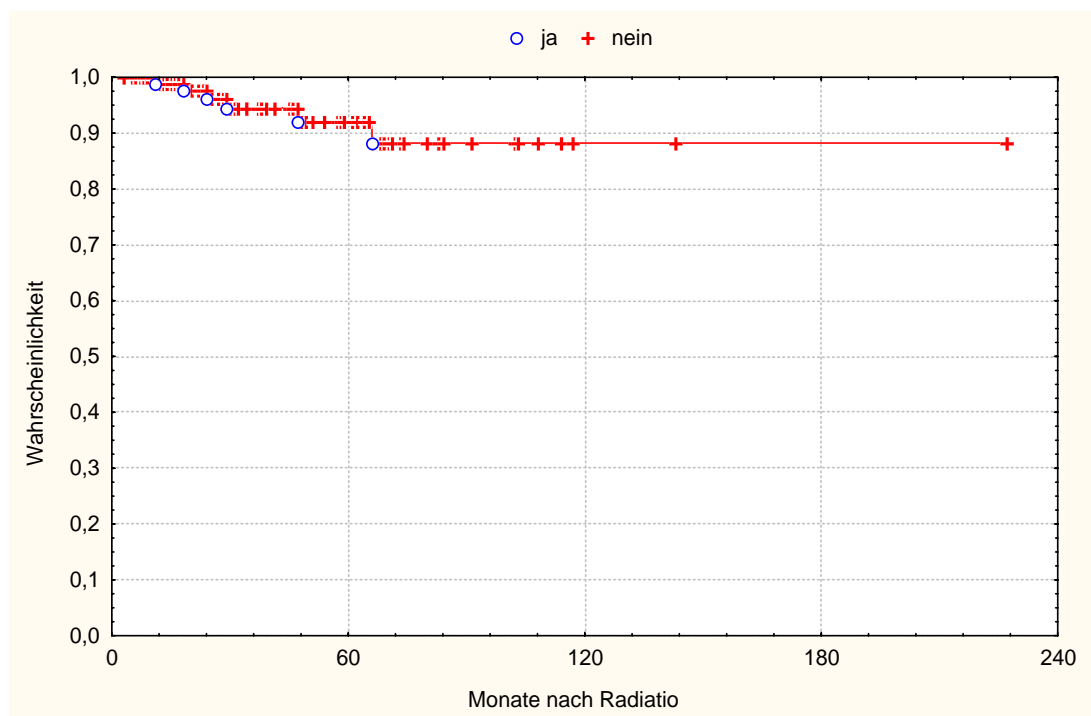


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Analyse Wahrscheinlichkeit für die Rezidivfreiheit an der Thoraxwand; 107 beobachtete Patientinnen

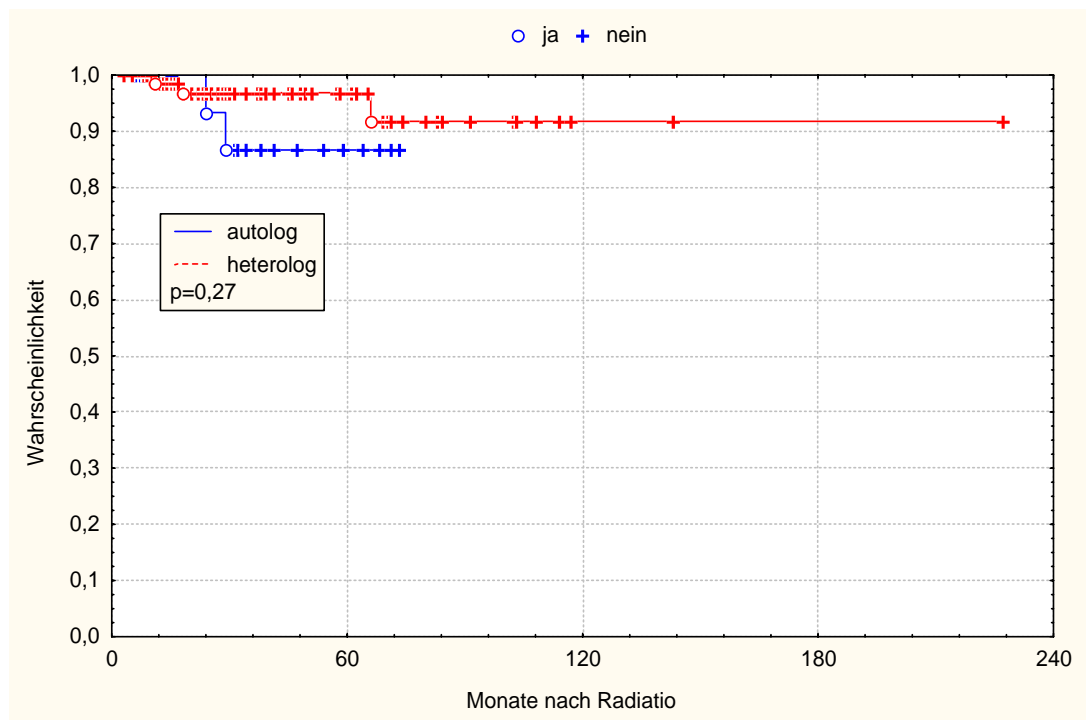


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Analyse Wahrscheinlichkeit für die Rezidivfreiheit an der Thoraxwand, Vergleich autologe versus heterologe Rekonstruktionstechnik; 100 beobachtete Patientinnen;

Legende: Autolog = autologe Brustrekonstruktion, heterolog = heterologe Brustrekonstruktion

3.3.2 Tumorkontrolle im Bereich der Lymphabflusswege

Bei 107 Patientinnen konnte der Status zur Tumorkontrolle im Bereich der Lymphabflusswege erhoben werden.

102 Patientinnen (95,3%) hatten kein Lymphknotenrezidiv nach der Strahlentherapie. 5 Patientinnen (4,7%) hatten ein Lymphknotenrezidiv nach der Strahlentherapie (Abbildung 10), davon hatten zwei Patientinnen axilläre Lymphknotenmetastasen, zwei Patientinnen supraklavikuläre Lymphknotenmetastasen und eine Patientin retrosternale Lymphknotenmetastasen. Die axillären Lymphknotenmetastasen bei den oben genannten zwei Patientinnen traten nach erfolgter Strahlentherapie der supraklavikulären und parasternalen Lymphabflusswege auf. Von den beiden Patientinnen mit supraklavikulären Lymphknotenmetastasen erhielt eine

Patientin vor Auftreten des Rezidivs eine Strahlentherapie der supraklavikulären und parasternalen Lymphabflusswege, bei der anderen Patientin wurde keine Radiatio der Lymphabflusswege durchgeführt. Die Patientin mit retrosternaler Lymphknotenmetastasierung erhielt vor dem Auftreten des Rezidivs eine Strahlentherapie der supraklavikulären Lymphabflusswege.

Die mediane Zeit bis zum Auftreten des Lymphknotenrezidivs betrug 24 Monate (Range 3-86 Monate). Die statistische Wahrscheinlichkeit kein Lymphknotenrezidiv zu erleiden wird zum Zeitpunkt drei Jahren nach beendeter Strahlentherapie angegeben (Drei-Jahres-Tumorkontrolle).

Die Drei-Jahres-Tumorkontrolle bezüglich des Lymphknotenrezidivs liegt bei 94% (95% KI 0,89-1).

Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit lymphogener Rezidive bezogen auf die unterschiedlichen Rekonstruktionsverfahren ($p=0,27$) (Abbildung 11).

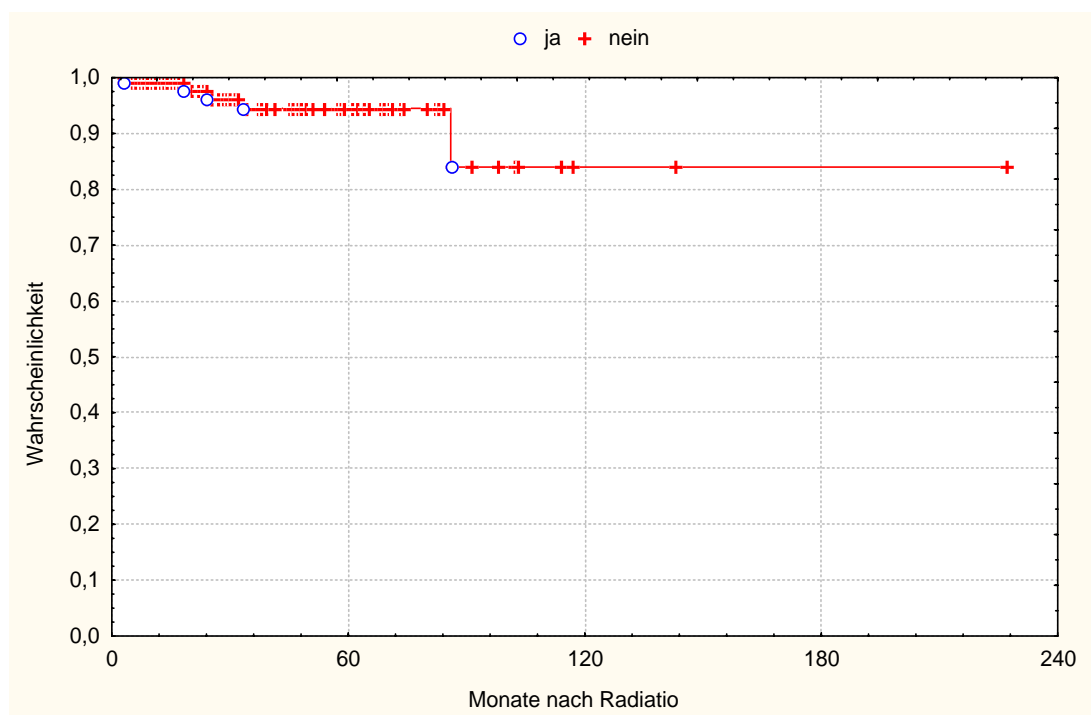


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Analyse Wahrscheinlichkeit für die Rezidivfreiheit der Lymphknoten; 107 beobachtete Patientinnen

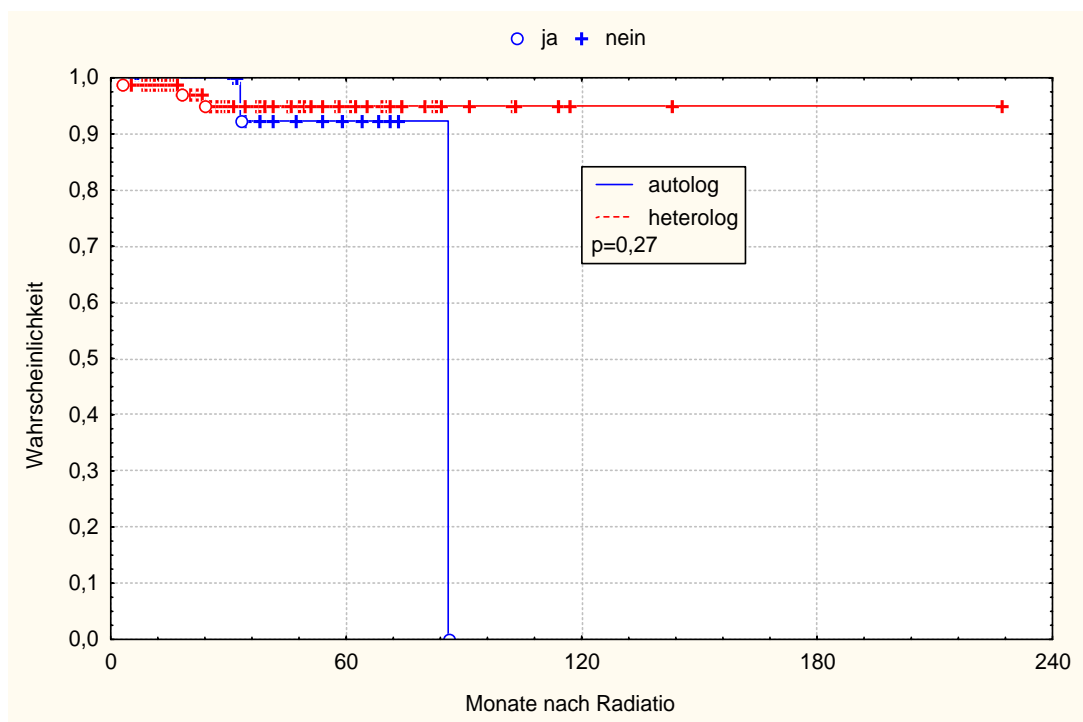


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Analyse Wahrscheinlichkeit für die Rezidivfreiheit der Lymphknoten, Vergleich autologe versus heterologe Rekonstruktionstechnik; 100 beobachtete Patientinnen;

Legende: Autolog = autologe Brustrekonstruktion, heterolog = heterologe Brustrekonstruktion

3.3.3 Lokoregionäre Tumorkontrolle

Für die gemeinsame Auswertung der lokalen und lymphogenen Tumorkontrolle („lokoregionäre Tumorkontrolle“) konnten 107 Patientinnen analysiert werden.

Bei 98 Patientinnen (91,6%) wurde kein lokoregionäres Rezidiv nach der Strahlentherapie festgestellt. 9 Patientinnen (8,4%) hatten ein lokoregionäres Rezidiv nach beendeter Strahlentherapie (Abbildung 12). Die statistische Wahrscheinlichkeit kein lokoregionäres Rezidiv zu erleiden wird zum Zeitpunkt drei Jahren nach beendeter Strahlentherapie angegeben (Drei-Jahres-Tumorkontrolle).

Die Drei-Jahres-Tumorkontrolle bezüglich der lokoregionären Kontrolle liegt bei 90% (95% KI 0,83-0,97).

Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied in der lokoregionären Rezidivhäufigkeit bezogen auf die unterschiedlichen Rekonstruktionsverfahren ($p=0,26$) (Abbildung 13).

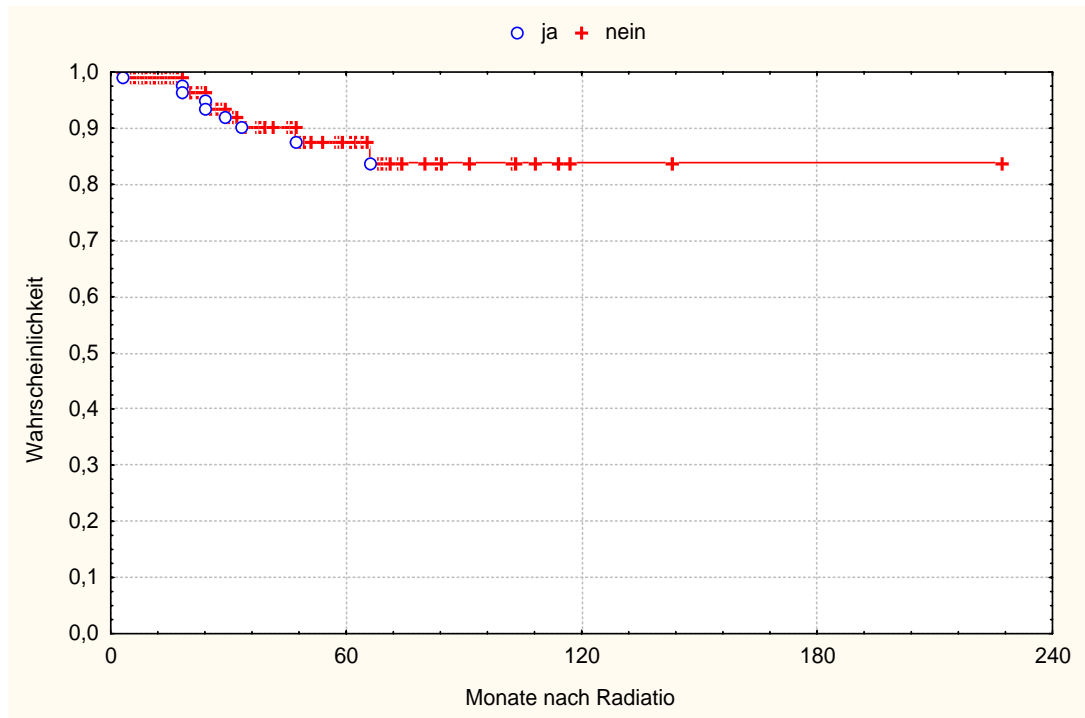


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Analyse Wahrscheinlichkeit für die lokoregionäre Tumorkontrolle; 107 beobachtete Patientinnen

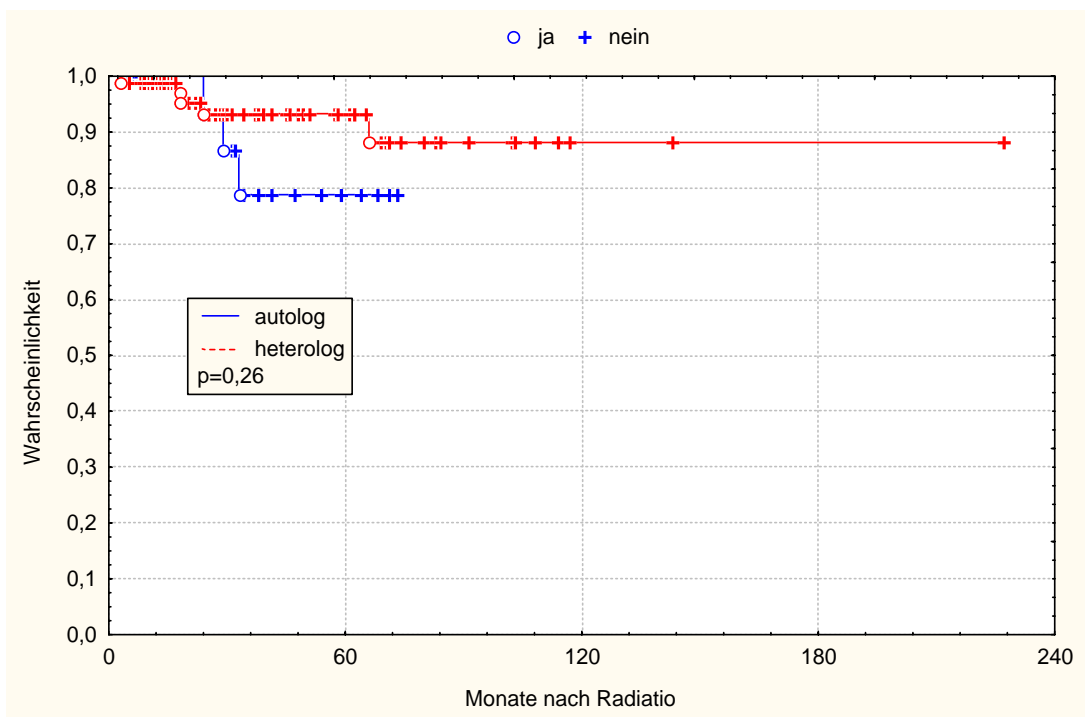


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Analyse Wahrscheinlichkeit für die lokoregionäre Tumorkontrolle, Vergleich autologe versus heterologe Rekonstruktionstechnik; 100 beobachtete Patientinnen; Legende: Autolog = autologe Brustrekonstruktion, heterolog = heterologe Brustrekonstruktion

3.3.4 Fernmetastasen

Im Verlauf der Tumornachsorge traten bei 23 Patientinnen (21,1%) Fernmetastasen neu auf. 5 Patientinnen (4,6%) hatten bereits vor der Strahlentherapie Fernmetastasen. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des Mammakarzinoms waren darunter drei Patientinnen mit primärer Metastasierung (M1). Die übrigen zwei Patientinnen hatten bei Diagnosestellung keine Fernmetastasen (M0), bei ihnen traten aber vor der Strahlentherapie noch Metastasen auf. 81 Patientinnen (74,3%) blieben metastasenfrei.

86 Patientinnen (78,9%) lebten zum Zeitpunkt der letzten Nachsorgeuntersuchung.

23 Patientinnen (21,1%) sind gestorben. Die Wahrscheinlichkeit für das Gesamtüberleben wird in Abbildung 14 dargestellt.

Von den 23 verstorbenen Patientinnen verstarben 21 Patientinnen tumorbedingt und zwei Patientinnen verstarben nicht tumorbedingt. Die Wahrscheinlichkeit für das tumorspezifische Überleben ist in Abbildung 15 dargestellt.

Das Drei-Jahres-Gesamtüberleben beträgt 89% (95% KI 0,82-0,96).

In der Gesamtmortalität ist der Unterschied zwischen der autologen und der heterologen Gruppe nicht signifikant ($p=0,67$) (Abbildung 16).

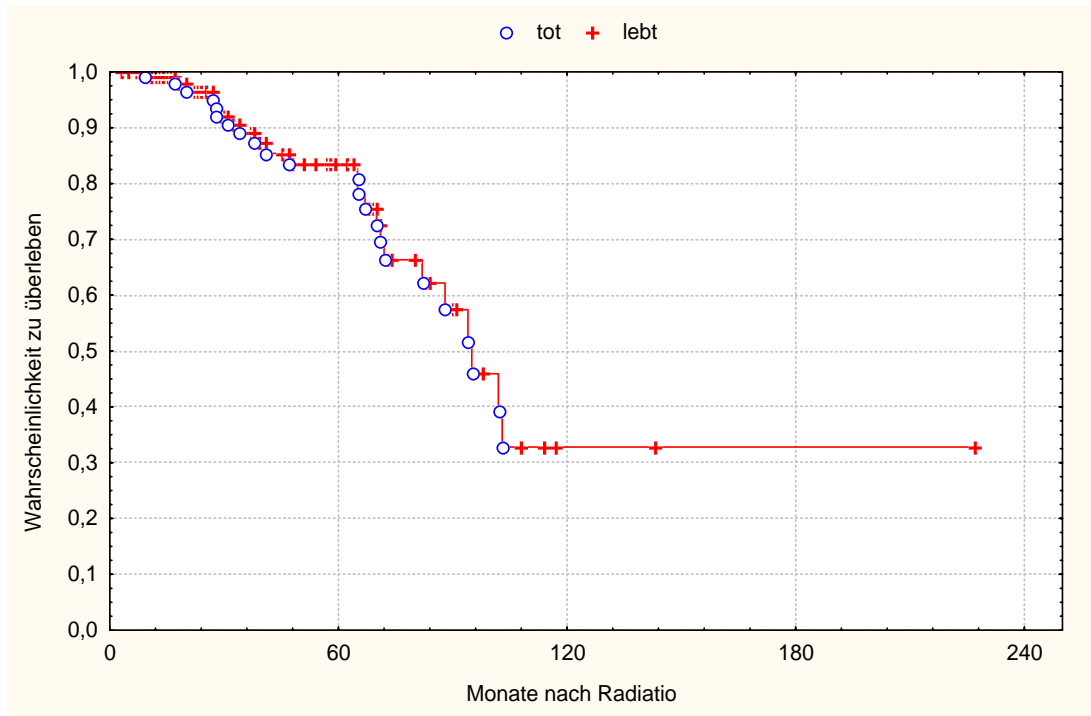


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Analyse Gesamtüberleben; 109 beobachtete Patientinnen

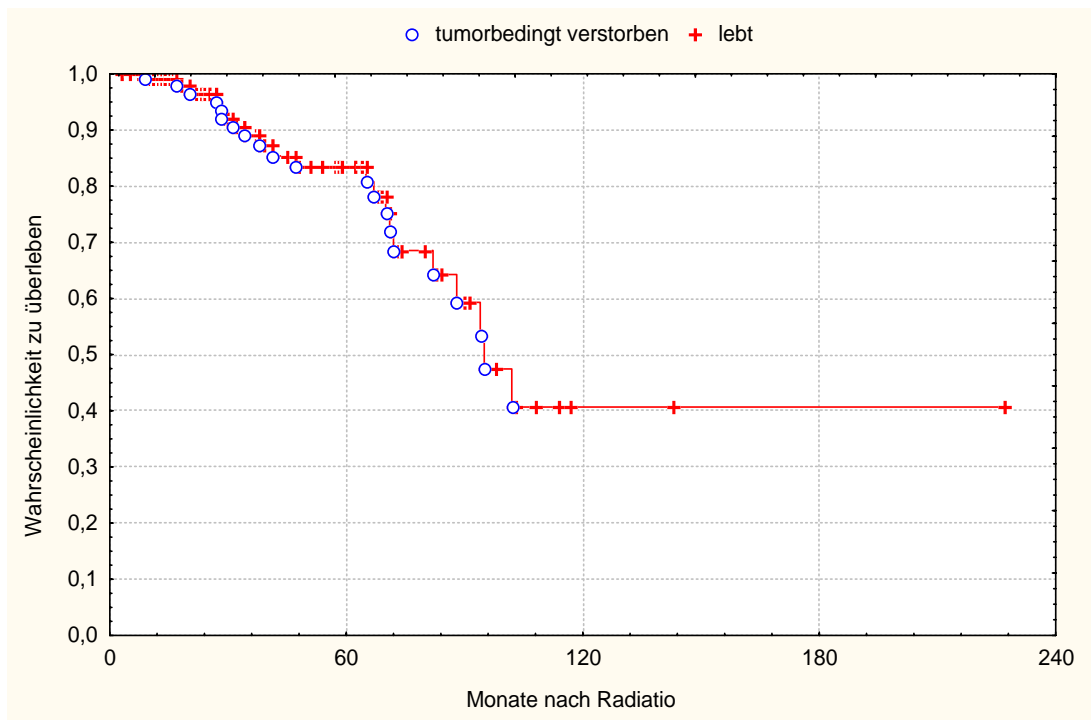


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Analyse tumorspezifisches Überleben; 109 beobachtete Patientinnen

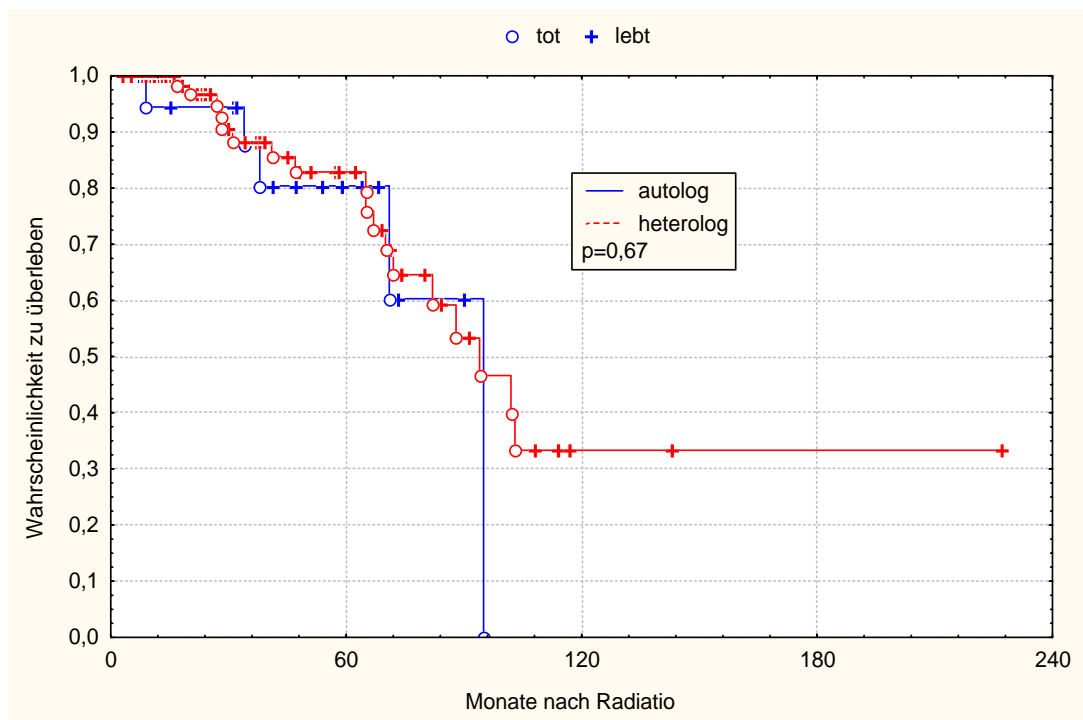


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Analyse Gesamtüberleben, Vergleich autologe versus heterologe Rekonstruktionstechnik; 102 beobachtete Patientinnen;
 Legende: Autolog = autologe Brustrekonstruktion, heterolog = heterologe Brustrekonstruktion

3.4 Gruppierungen

Bei 16 Patientinnen (14,7 %) war eine autologe Rekonstruktion geplant. 87 Patientinnen (79,8 %) erhielten initial eine heterologe Rekonstruktion und die Brust von 6 Patientinnen (5,5 %) wurde mit einer kombinierten Technik rekonstruiert.

Abbildung 17 bezieht sich auf die ursprünglich geplante Rekonstruktionstechnik bei der jeweiligen Patientin.

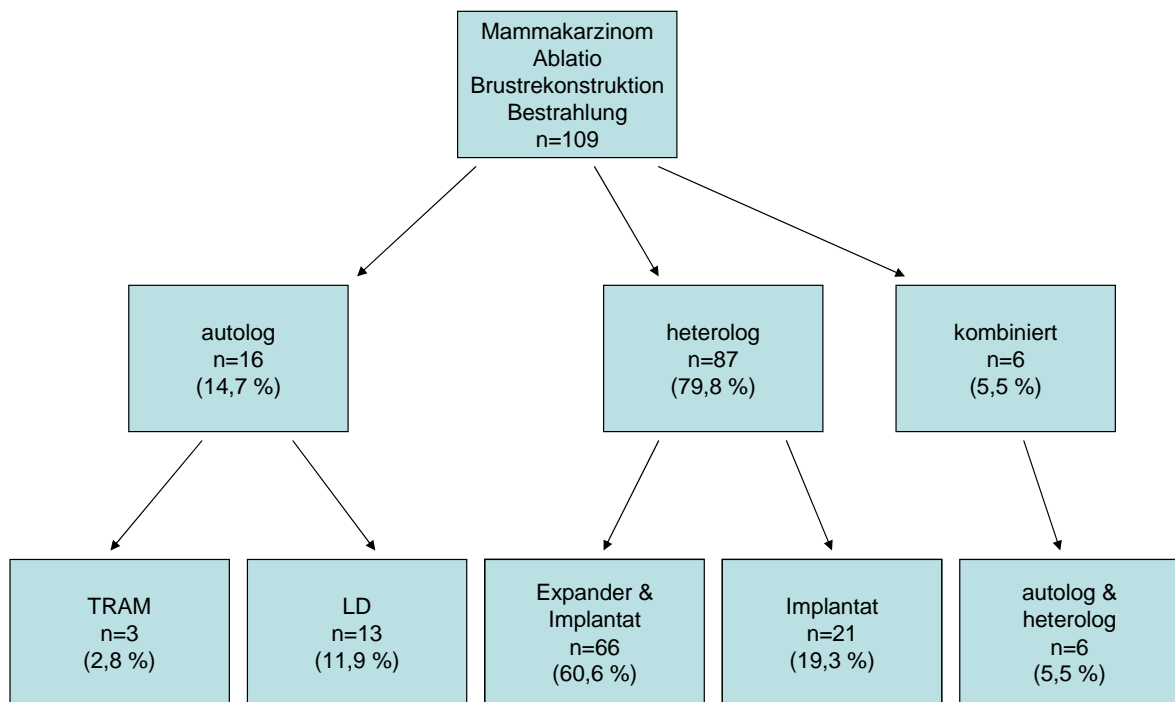


Abbildung 17: Geplante Rekonstruktionstechnik;

Legende: n = Anzahl, autolog = autologe Brustrekonstruktion, heterolog = heterologe Brustrekonstruktion, kombiniert = kombinierte Brustrekonstruktion, TRAM = Brustrekonstruktion mit einem M. transversus abdominis Lappen, LD = Brustrekonstruktion mit einem M. latissimus dorsi Lappen

55 Patientinnen (50,5 %) wurden mit einem Expander bestrahlt, 21 Patientinnen (19,3%) mit Implantat, bei 18 Patientinnen (16,5 %) erfolgte die Bestrahlung nach Durchführung einer autologen Brustrekonstruktion, und bei 7 Patientinnen (6,4 %) erfolgte die Strahlentherapie nach einer Rekonstruktion mit kombinierter Technik. 8 Patientinnen (7,3 %) wurden vor der Rekonstruktion bestrahlt. Abbildung 18 stellt die Operationstechnik der Brustrekonstruktion kurz vor Beginn und während der Durchführung der Strahlentherapie dar.

In der Gruppe „*Bestrahlung vor der Rekonstruktion*“ befanden sich zwei Patientinnen (25 %) mit einer autologen Rekonstruktionstechnik und 6 Patientinnen (75 %) mit einer heterologen Rekonstruktionstechnik.

In der Gruppe „*Bestrahlung nach Rekonstruktion*“ erhielten 18 Patientinnen (17,8 %) eine autologe, 76 Patientinnen (75,2 %) eine heterologe und 7 Patientinnen (6,9 %) eine kombinierte Rekonstruktionstechnik. Bei 5

Patientinnen, die ursprünglich eine heterologe Rekonstruktion erhalten hatten, fand noch vor Beginn der Strahlentherapie eine Änderung der Rekonstruktionstechnik statt. Bei 4 Patientinnen erfolgte der Wechsel in eine autologe Technik, bei einer Patientin in eine kombinierte Technik.

Abbildung 18 stellt die tatsächliche Bestrahlungssituation dar. Die folgenden Vergleiche zwischen den Gruppen beziehen sich auf diese Situation.

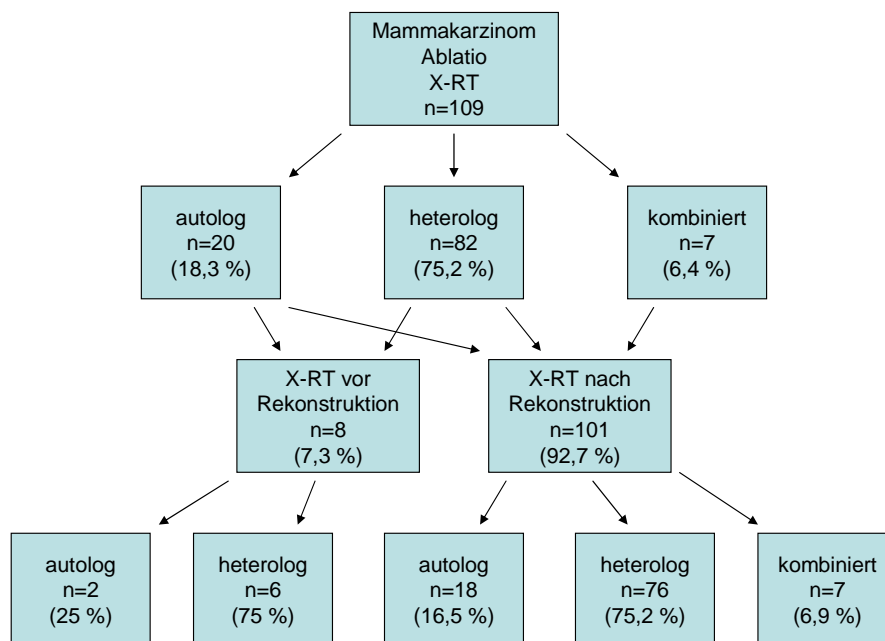


Abbildung 18: Rekonstruktionstechnik zum Zeitpunkt der Radiatio;
Legende: X-RT = Strahlentherapie, n = Anzahl, autolog = autologe Brustrekonstruktion,
heterolog = heterologe Brustrekonstruktion, kombiniert = kombinierte Brustrekonstruktion

Bei 95 Patientinnen (87,2%) wurde die Brustrekonstruktion komplett abgeschlossen. 4 Patientinnen (3,7 %) hatten bei beendeter Datenerhebung eine inkomplette Brustrekonstruktion. Bei diesen 4 Patientinnen erfolgte die Brustrekonstruktion mittels Expander. Es fehlen die Daten darüber, ob noch ein endgültiges Implantat eingesetzt wurde.

Bei 10 Patientinnen (9,2 %) wurde die Rekonstruktion wegen Komplikationen abgebrochen.

3.5 Rücklauf des Fragebogens

Um die Daten aus der Nachsorge zu vervollständigen bzw. um Informationen über das kosmetische Ergebnis zu erhalten, wurde ein Fragebogen an die niedergelassenen Gynäkologen oder an die betreuenden Hausärzte verschickt. Der Fragebogen von 68 Studienteilnehmerinnen (62,4%) wurde beantwortet zurückgeschickt. Die Ärzte von 28 Patientinnen (25,7%) beantworteten den Fragebogen nicht. Die Ärzte von 13 Patientinnen (11,9 %) wurden nicht angeschrieben, weil von der jeweiligen Patientin aktuelle Daten über die Nachsorge in der Klinik vorlagen, oder weil die Patientin bereits verstorben war. Von den 68 beantworteten Fragebögen waren 60 (88,2 %) nahezu vollständig und 8 (11,8 %) Fragebögen nicht vollständig beantwortet. Diese enthielten beispielsweise nur die Information über den Todesfall oder über den letzten Stand der Nachsorgeuntersuchung und nicht über spezielle Nebenwirkungen der Strahlentherapie oder über das kosmetische Ergebnis.

3.6 Endpunkte: Akute Nebenwirkungen

3.6.1 Akute Hautreaktion

Bei zwei Patientinnen (1,8%) trat keine akute Hautreaktion auf. 96 Patientinnen (88,1%) hatten ein Grad 1 Erythem und 11 Patientinnen (10,1%) eine Grad 2 Hautreaktion. Eine akute Hautreaktion Grad 3 bis 5 trat nicht auf.

Das Auftreten der akuten Hautreaktion im Gruppenvergleich ist in Abbildung 19 dargestellt. Die prozentuale Häufigkeit findet sich in Abbildung 20.

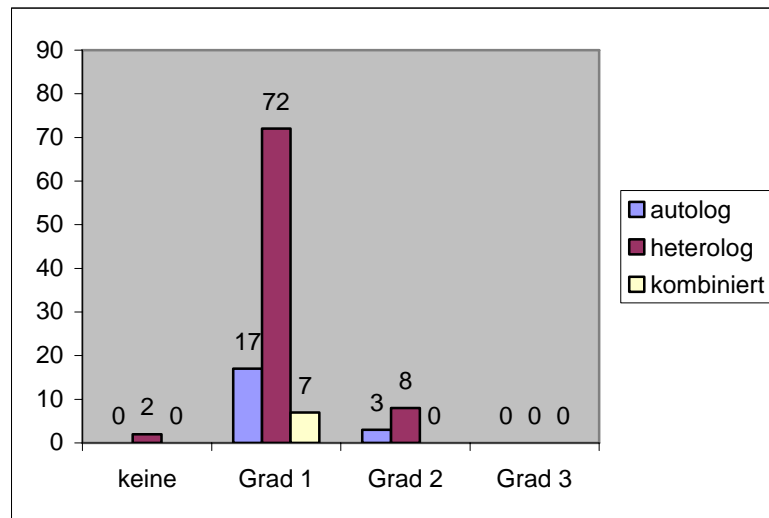


Abbildung 19: Akute Hautreaktion im Gruppenvergleich; absolute Angabe;
 Legende: Autolog = autologe Brustrekonstruktion, heterolog = heterologe Brustrekonstruktion,
 kombiniert = kombinierte Brustrekonstruktion

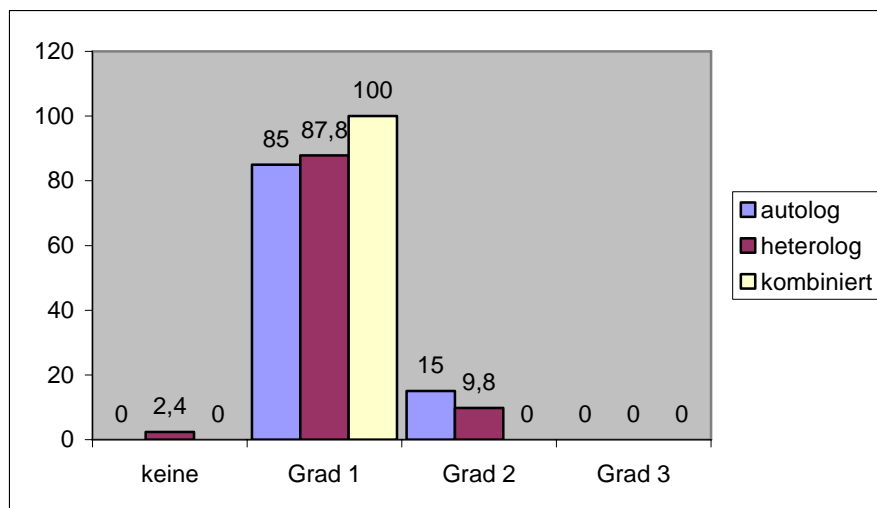


Abbildung 20: Akute Hautreaktion im Gruppenvergleich; prozentual;
 Legende: Autolog = autologe Brustrekonstruktion, heterolog = heterologe Brustrekonstruktion,
 kombiniert = kombinierte Brustrekonstruktion

Bezüglich des Auftretens einer akuten Hautreaktion (Grad 1 und Grad 2 zusammengefasst) besteht im Vergleich beider Rekonstruktionstechniken (autolog versus heterolog) kein signifikanter Unterschied ($p=0,48$).

3.6.2 Akute Hyperpigmentierung

Das Auftreten einer akuten Hyperpigmentierung während der Strahlentherapie ist in Abbildung 21 dargestellt. Das Auftreten der akuten Hyperpigmentierung im Gruppenvergleich findet sich in Abbildung 22, bzw. die prozentuale Verteilung in Abbildung 23.

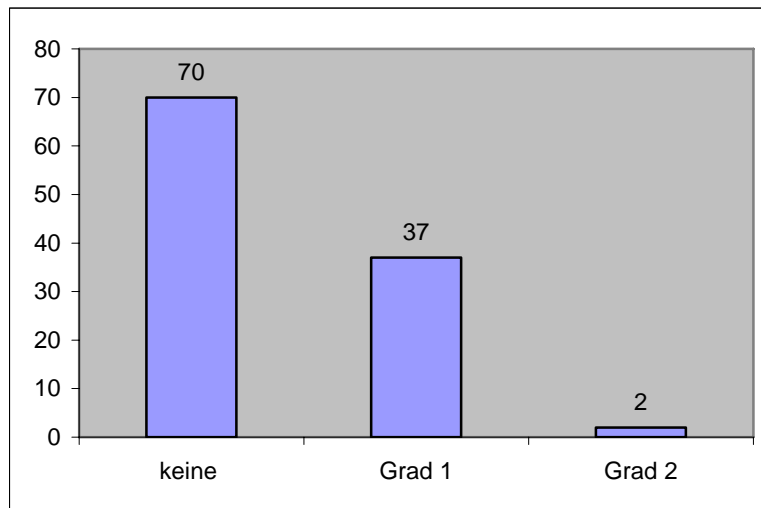


Abbildung 21: Akute Hyperpigmentierung; absolute Angabe

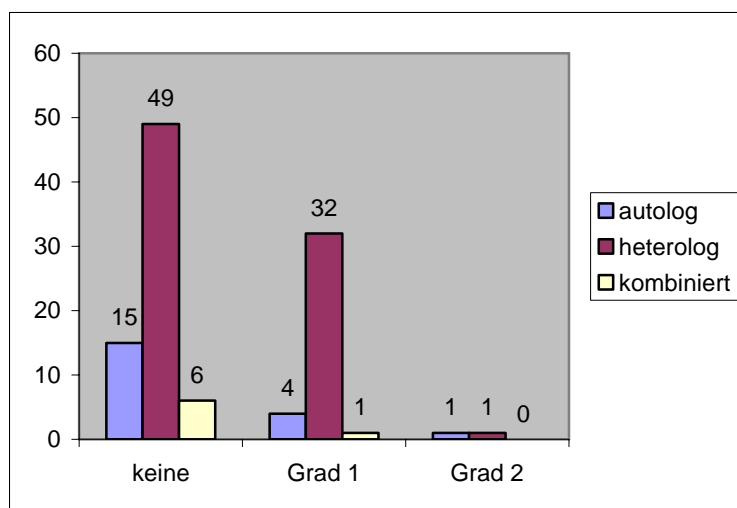


Abbildung 22: Akute Hyperpigmentierung im Gruppenvergleich; absolute Angabe;
Legende: Autolog = autologe Brustrekonstruktion, heterolog = heterologe Brustrekonstruktion,
kombiniert = kombinierte Brustrekonstruktion

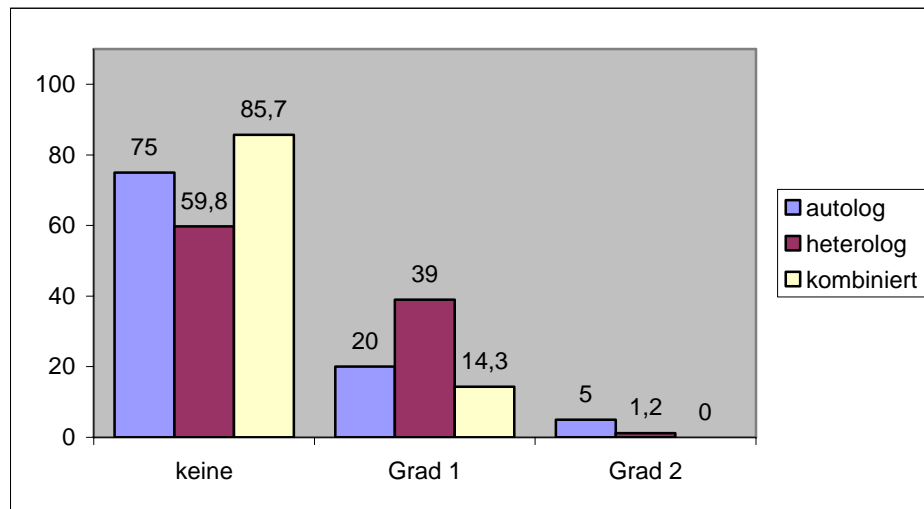


Abbildung 23: Akute Hyperpigmentierung im Gruppenvergleich; prozentual;
 Legende: Autolog = autologe Brustrekonstruktion, heterolog = heterologe Brustrekonstruktion,
 kombiniert = kombinierte Brustrekonstruktion

Bezüglich des Auftretens einer akuten Hyperpigmentierung (Grad 1 und Grad 2 zusammengefasst) besteht im Vergleich beider Rekonstruktionstechniken (autolog versus heterolog) kein signifikanter Unterschied ($p=0,21$).

Zwei Patientinnen (1,8%) hatten eine akute höhergradige Hyperpigmentierung. 107 Patientinnen (98,2%) hatten keine akute höhergradige Hyperpigmentierung.

In der autologen Gruppe kam eine akute höhergradige Pigmentierung bei einer Patientin (5%) vor.

In der heterologen Gruppe hatte eine Patientin (1,2%) eine akute höhergradige Hyperpigmentierung. In der Gruppe der kombinierten Technik litt niemand unter einer akuten höhergradigen Hyperpigmentierung.

Bezüglich des Auftretens einer höhergradigen akuten Hyperpigmentierung (Grad 2) besteht im Vergleich beider Rekonstruktionstechniken (autolog versus heterolog) kein signifikanter Unterschied ($p=0,27$).

3.6.3 Akute Schmerzen

Das Auftreten von Schmerzen während der Strahlentherapie ist in Abbildung 24 dargestellt.

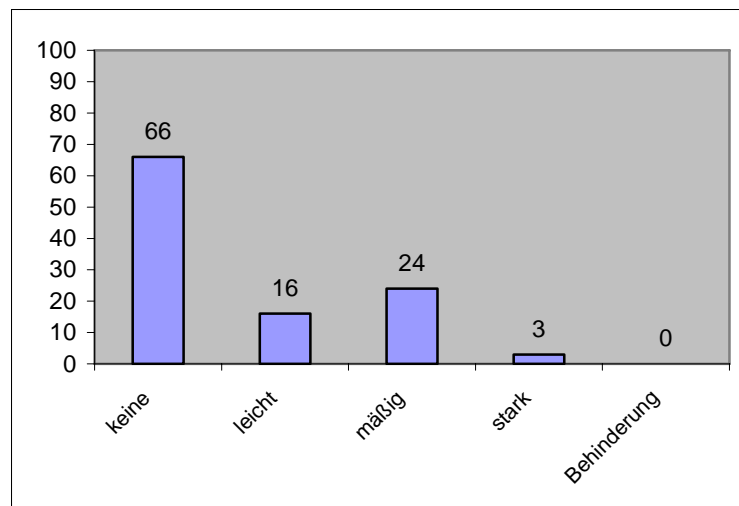


Abbildung 24: Akute Schmerzen; absolute Angabe

Das Auftreten von akuten Schmerzen in Abhängigkeit vom Rekonstruktionsverfahren ist in Abbildung 25 dargestellt.

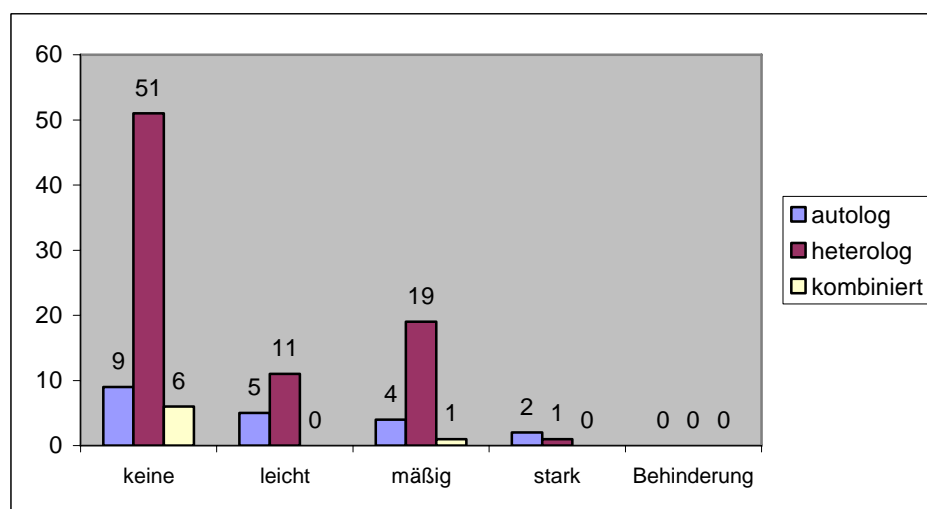


Abbildung 25: Akute Schmerzen im Gruppenvergleich; absolute Angabe;
 Legende: Autolog = autologe Brustrekonstruktion, heterolog = heterologe Brustrekonstruktion,
 kombiniert = kombinierte Brustrekonstruktion

Höhergradige akute Schmerzen kamen insgesamt bei drei Patientinnen (2,8%) vor.

106 Patientinnen (97,2%) gaben keine akuten höhergradigen Schmerzen an. In der autologen Gruppe kamen bei zwei Patientinnen (10%) höhergradige akute Schmerzen vor.

In der heterologen Gruppe hatte eine Patientin (1,2%) höhergradige akute Schmerzen.

In der kombinierten Gruppe traten höhergradige akute Schmerzen nicht auf.

Bei der Testung höhergradiger Schmerzen im Vierfeldertest kommen diese in der autologen Rekonstruktionsgruppe signifikant häufiger vor als in der heterologen Gruppe ($p=0,04$).

Im Gruppenvergleich autolog versus heterolog besteht in der Kategorie akute Schmerzen (leichte, mäßige und starke Schmerzen zusammengefasst) kein signifikanten Unterschied ($p=0,16$).

3.6.4 Akute postoperative Komplikationen bei der Brustrekonstruktion

Bei 38 Patientinnen (34,9%) traten eine oder mehrere akute postoperative Komplikationen im Rahmen der Brustrekonstruktion auf. Bei 71 Patientinnen (65,1%) wurden keine akuten Komplikationen beobachtet. Die Häufigkeit der verschiedenen Komplikationsarten ist in Abbildung 26 dargestellt.

Die akuten postoperativen Komplikationen traten im Median 13 Tage nach der Operation auf (Range 0-90 Tage).

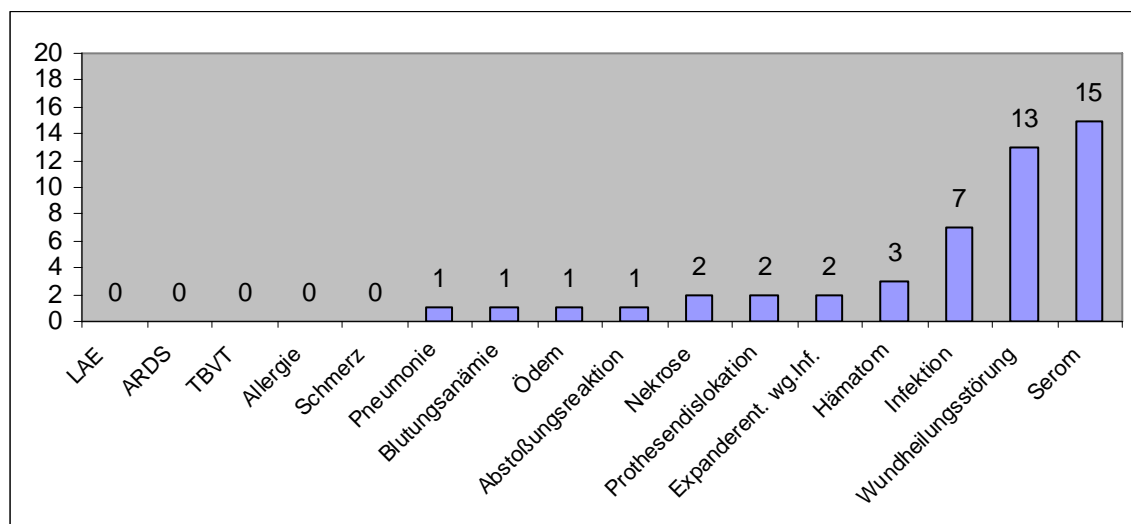


Abbildung 26: Akute postoperative Komplikationen; absolute Angabe;
 Legende: LAE = Lungenarterienembolie, ARDS = adult respiratory distress syndrome, TBVT = tiefe Beinvenenthrombose, Expanderent. wg. Inf. = Expanderentfernung wegen Infektion

In der autologen Gruppe traten akute postoperative Komplikationen bei 9 Patientinnen (45%) auf. 11 Patientinnen (55%) hatten keine akuten postoperativen Komplikationen.

In der heterologen Gruppe kam es bei 25 Patientinnen (30,5%) zu akuten postoperativen Komplikationen. Bei 57 Patientinnen (69,5%) wurden keine akuten postoperativen Nebenwirkungen festgestellt.

In der kombinierten Gruppe kamen akute postoperative Komplikationen viermal vor (57,1%). Bei drei Patientinnen (42,9%) kamen keine akuten postoperativen Komplikationen vor. Die absolute Häufigkeit der akuten postoperativen Komplikationen in jeder Gruppe ist in Abbildung 27 dargestellt.

Das Auftreten von akuten Operationskomplikationen ist im Gruppenvergleich autologe versus heterologe Rekonstruktionstechnik nicht signifikant unterschiedlich ($p=0,22$), auch bezüglich der höhergradigen Operationskomplikation besteht kein signifikanter Unterschied ($p=0,21$).

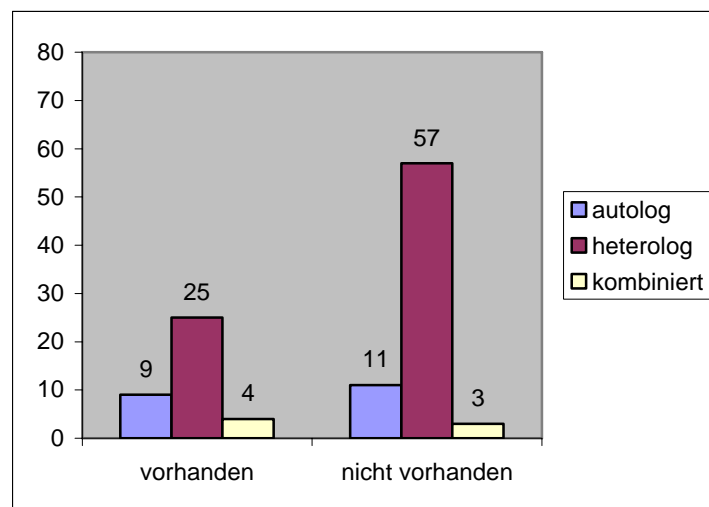


Abbildung 27: Akute postoperative Komplikationen im Gruppenvergleich; absolute Angabe;
Legende: Autolog = autologe Brustrekonstruktion, heterolog = heterologe Brustrekonstruktion,
kombiniert = kombinierte Brustrekonstruktion

8 Patientinnen (7,3%) entwickelten eine höhergradige postoperative Komplikation. 101 Patientinnen (92,7%) litten nicht an einer höhergradigen akuten postoperativen Komplikation.

In der autologen Gruppe kamen höhergradige akute postoperative Komplikationen nicht vor. In der heterologen Gruppe kam es bei 6 Patientinnen (7,3%) zu einer höhergradigen akuten postoperativen Komplikation. 76 Patientinnen (92,7%) litten nicht unter einer höhergradigen postoperativen Nebenwirkung.

In der kombinierten Gruppe trat bei zwei Patientinnen (28,6%) eine höhergradige postoperative Nebenwirkung auf und bei 5 Patientinnen (71,4%) wurde eine solche Nebenwirkung nicht bemerkt.

3.7 Endpunkte: Späte Nebenwirkungen

3.7.1 Späte Pigmentierung

65 Patientinnen (59,6%) hatten keine Hyper- oder Hypopigmentierung als späte Nebenwirkung. Bei 39 Patientinnen (35,8%) wurde eine Grad 1 Hyperpigmentierung festgestellt. Bei drei Patientinnen (2,8%) wurde eine Grad 2 Hyperpigmentierung festgestellt. Zwei Patientinnen (1,8%) hatten eine Grad 1 Hypopigmentierung (Abbildung 28).

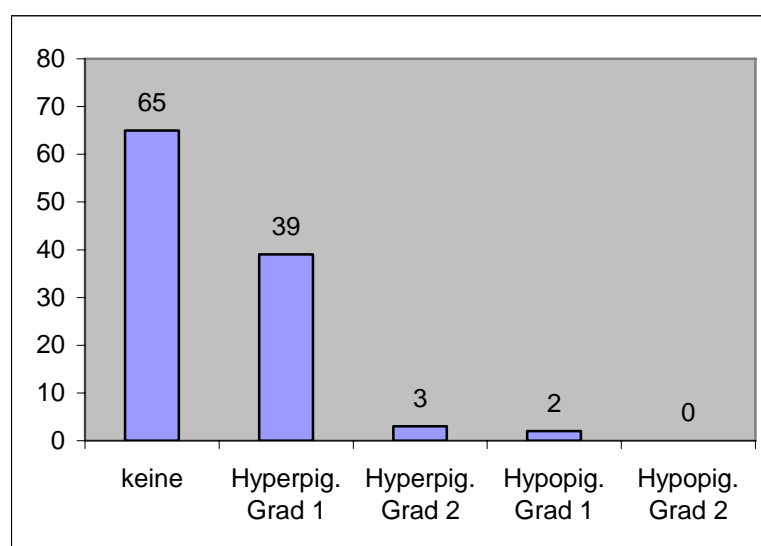


Abbildung 28: Späte Nebenwirkung Pigmentierung; absolute Angabe;
 Legende: Hyperpig. = Hyperpigmentierung, Hypopig. = Hypopigmentierung

Die Gruppenverteilung der späten Nebenwirkung Pigmentierung und die jeweiligen Prozentangaben sind in Abbildung 29 und Abbildung 30 dargestellt.

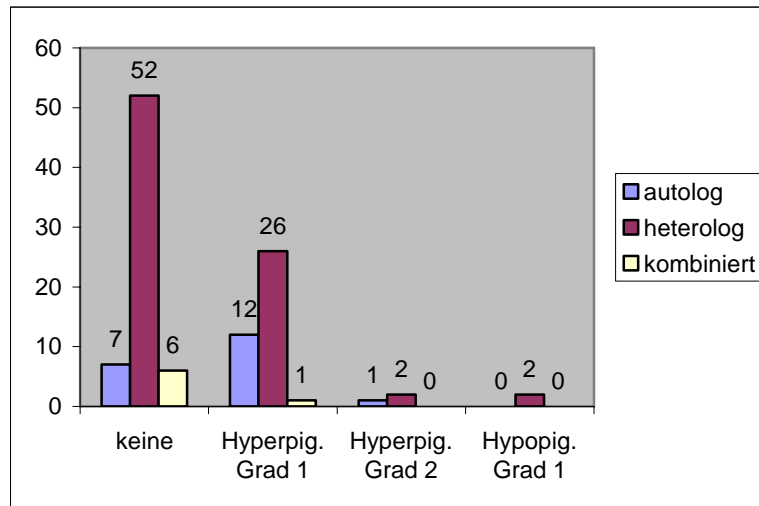


Abbildung 29: Späte Nebenwirkung Pigmentierung im Gruppenvergleich; absolute Angabe;
 Legende: Autolog = autologe Brustrekonstruktion, heterolog = heterologe Brustrekonstruktion, kombiniert = kombinierte Brustrekonstruktion, Hyperpig. = Hyperpigmentierung, Hypopig. = Hypopigmentierung

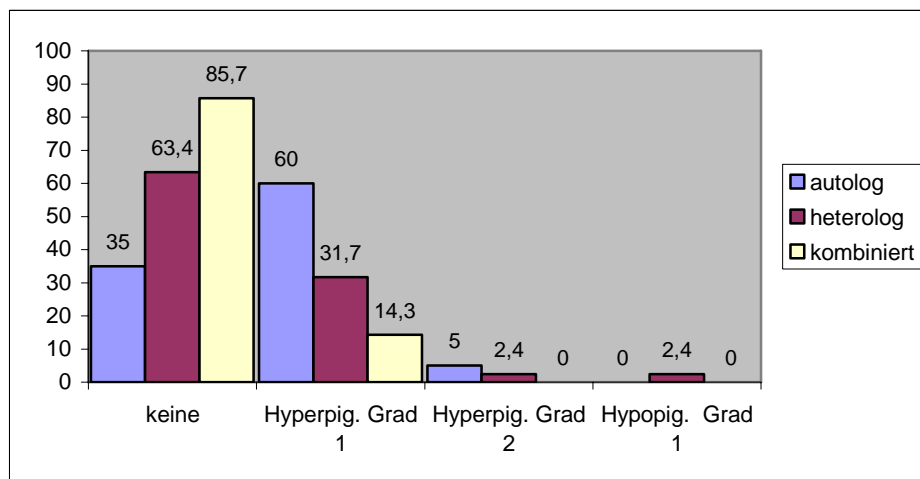


Abbildung 30: Späte Nebenwirkung Pigmentierung im Gruppenvergleich; prozentual;
 Legende: Autolog = autologe Brustrekonstruktion, heterolog = heterologe Brustrekonstruktion, kombiniert = kombinierte Brustrekonstruktion, Hyperpig. = Hyperpigmentierung, Hypopig. = Hypopigmentierung

Im Gruppenvergleich autologe versus heterologe Rekonstruktionstechnik kommt die späte Hyperpigmentierung Grad 1 in der autologen Gruppe signifikant häufiger vor ($p=0,02$). Die Grad 2 Hyperpigmentierung und die Grad 1 Hypopigmentierung unterscheiden sich im Gruppenvergleich autologe versus heterologe Rekonstruktionstechnik nicht signifikant ($p=0,54$, $p=0,48$).

3.7.2 Späte Teleangiektasien

Die absolute Häufigkeit des Auftretens von Teleangiektasien ist in Abbildung 31 dargestellt.

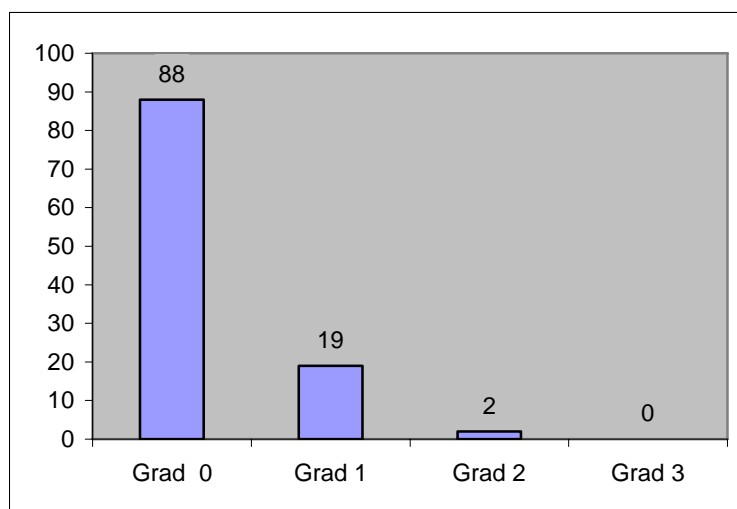


Abbildung 31: Späte Teleangiektasien; absolute Angabe

In der autologen Gruppe waren 13 Patientinnen (65%) bezüglich Teleangiektasien erscheinungsfrei.

Bei 6 Patientinnen (30%) traten Teleangiektasien Grad 1 und bei einer Patientin (5%) Teleangiektasien Grad 2 auf.

In der heterologen Gruppe hatten 68 Patientinnen (82,9%) keine Teleangiektasien, 13 Patientinnen (15,9%) hatten Grad 1 Teleangiektasien und eine Patientin (1,2%) hatte Telangiektasien Grad 2.

In der kombinierten Gruppe traten keine Teleangiektasien auf.

Bezüglich Teleangiektasien (Grad 1 und Grad 2 Teleangiektasien zusammengefasst) besteht zwischen der autologen und der heterologen Gruppe kein signifikanter Unterschied ($p=0,76$).

Bei keiner der 109 Patientinnen traten Teleangiektasien als höhergradige Nebenwirkungen auf.

3.7.3 Späte Schmerzen

Bei 67 Patientinnen (61,5%) wurden keine Schmerzen als späte Nebenwirkung beschrieben.

23 Patientinnen (21,1%) hatten leichte Schmerzen, 17 Patientinnen (15,6%) hatten mäßige Schmerzen und zwei Patientinnen (1,8%) hatten starke Schmerzen als späte Nebenwirkung (Abbildung 32).

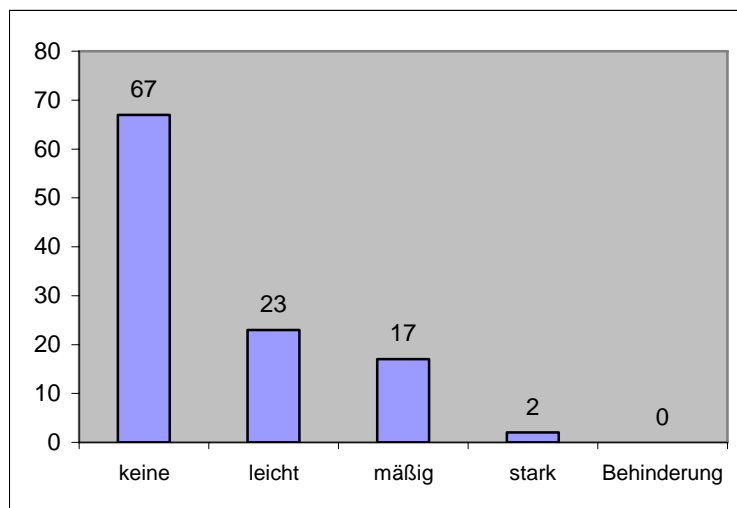


Abbildung 32: Späte Schmerzen; absolute Angabe

In der autologen Gruppe hatten 12 Patientinnen (60%) keine Schmerzen, 5 Patientinnen (25%) hatten leichte Schmerzen und drei Patientinnen (15%) hatten mäßige Schmerzen.

In der heterologen Gruppe hatten 48 Patientinnen (58,5%) keine Schmerzen, bei 18 Patientinnen (22%) wurden leichte Schmerzen, bei 14 Patientinnen (17,1%) mäßige Schmerzen und bei zwei Patientinnen (2,4%) starke Schmerzen beschrieben.

Keine Patientin aus der kombinierten Gruppe gab Schmerzen als späte Nebenwirkung an.

In der Kategorie „spät auftretenden Schmerzen“ (leichte, mäßige und starke Schmerzen zusammengefasst) besteht kein signifikanter Unterschied ($p=0,91$) zwischen der autologen und heterologen Gruppe.

3.7.4 Weitere Operationen

Weitere Operationen waren bei 53 Patientinnen (48,6%) notwendig.

Bei 56 Patientinnen (51,4%) wurden keine weiteren Operationen durchgeführt.

Die Ursachen für die weiteren Operationen finden sich in Abbildung 33.

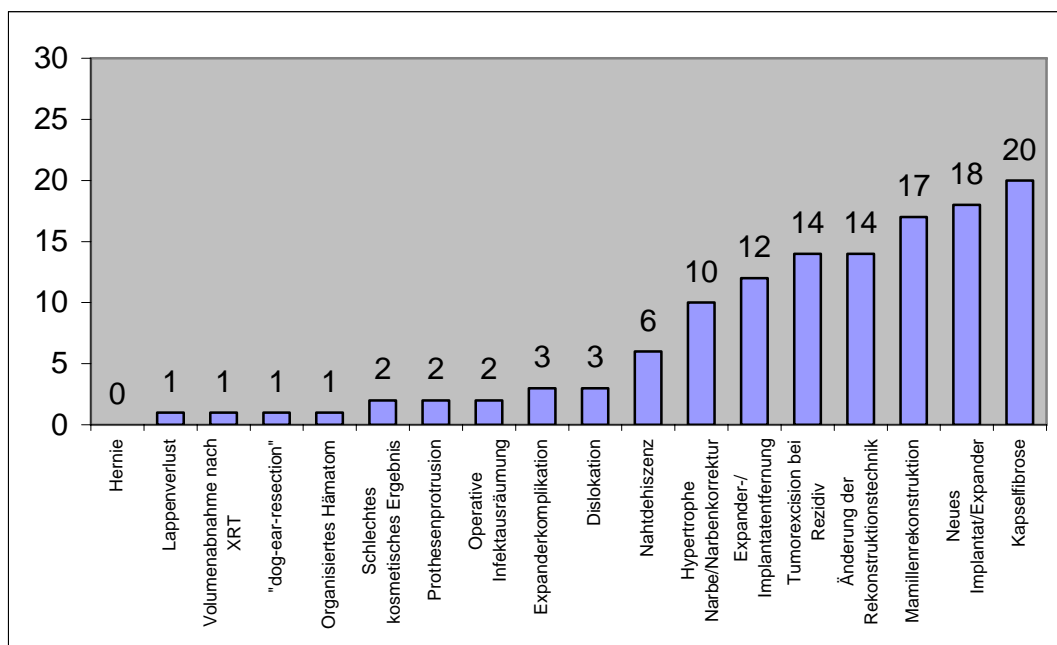


Abbildung 33: Gründe für weitere Operationen; absolute Angabe;
Legende: X-RT = Strahlentherapie

Bei den 53 Patientinnen wurden insgesamt 114 Eingriffe durchgeführt. Dies bedeutet, dass im Durchschnitt (arithmetisches Mittel) bezogen auf alle 109 Patientinnen für eine fertige Brustrekonstruktion eine (1,05) weitere Operation notwendig war (Range 0-7).

Werden die „Rezidiv-Operationen“ von den „weiteren Operationen“ abgezogen, so waren im Durchschnitt 0,8 weitere Operationen für eine fertige Brustrekonstruktion nötig (Range 0-7).

Die absoluten Zahlen bezüglich der weiteren Operationen im Gruppenvergleich und die dazugehörigen Prozentzahlen finden sich in Abbildung 34 und in Abbildung 35.

Bei dem Endpunkt „weitere Operationen“ besteht zwischen der autologen und der heterologen Gruppe mit dem Vierfeldertest getestet kein signifikanter Unterschied ($p=0,92$).

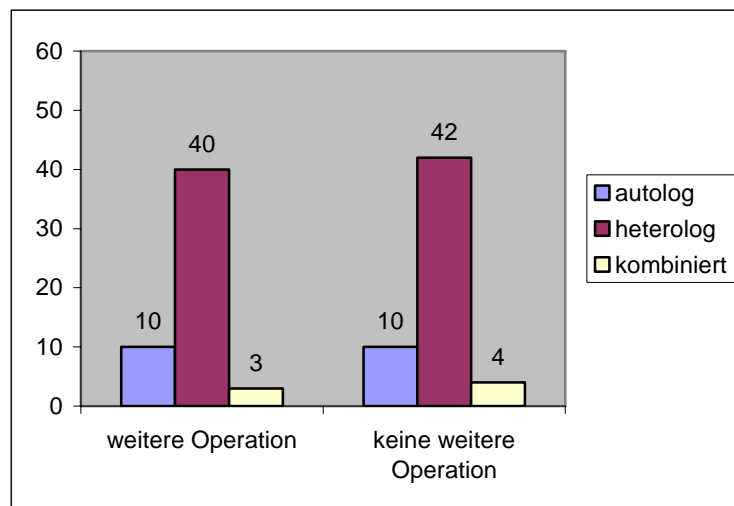


Abbildung 34: Weitere Operationen im Gruppenvergleich; absolute Angabe;
Legende: Autolog = autologe Brustrekonstruktion, heterolog = heterologe Brustrekonstruktion,
kombiniert = kombinierte Brustrekonstruktion

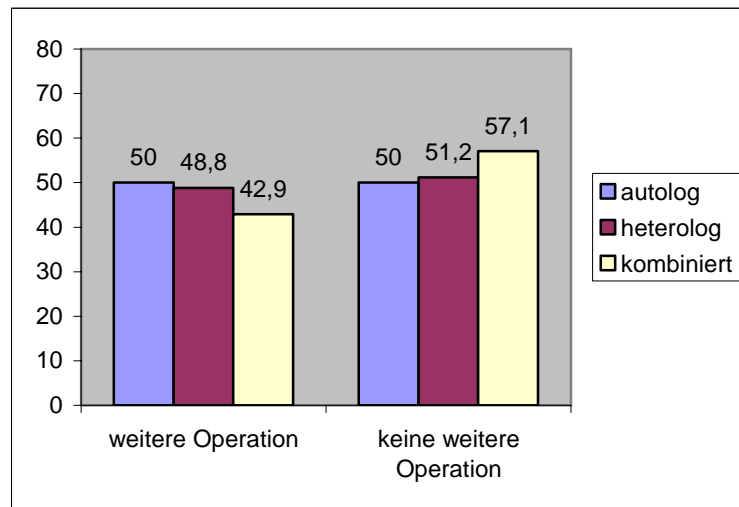


Abbildung 35: Weitere Operationen im Gruppenvergleich; prozentual;
 Legende: Autolog = autologe Brustrekonstruktion, heterolog = heterologe Brustrekonstruktion,
 kombiniert = kombinierte Brustrekonstruktion

3.7.4.1 Rezidiv-Operationen

Bei 14 Patientinnen (12,8%) waren eine oder mehrere weitere Operationen wegen Tumorektomie bei Rezidiv, wegen Lymphknotenexstirpation oder wegen einer Nachresektion nötig.

Bei 95 Patientinnen (87,2%) traf dies nicht zu.

In der autologen Gruppe wurde die Rezidivoperation bei 5 Patientinnen (25%) durchgeführt. 15 Patientinnen (75%) hatten keine Rezidivoperation.

In der heterologen Gruppe wurden 8 Patientinnen (9,8%) wegen Rezidiven operiert und bei 74 Patientinnen (90,2%) traf dies nicht zu.

In der kombinierten Gruppe kamen Rezidivoperationen bei einer Patientin (14,3%) vor.

Bezüglich Rezidiv-Operationen besteht zwischen der autologen und der heterologen Gruppe kein signifikanten Unterschied ($p=0,067$).

3.7.4.2 Operationen wegen Operationskomplikationen

Unter dieser Kategorie erfolgten bei 17 Patientinnen (15,6%) Operationen. 92 Patientinnen (84,4%) waren nicht betroffen. Bei 5 Patientinnen wurde die zusätzliche Operation wegen einer operativen Komplikation zeitlich vor

beendeter Strahlentherapie durchgeführt (jeweils bei einer Patientin aus der autologen und aus der kombinierten Gruppe und bei drei Patientinnen aus der heterologen Gruppe). Die Kaplan-Meier-Analyse Abbildung 36 bezieht sich auf den Zeitraum nach der Strahlentherapie, d. h. es werden nur 104 Patientinnen in der Analyse berücksichtigt. Entsprechend werden in der Abbildung 37 beim Gruppenvergleich 98 Patientinnen in der Analyse berücksichtigt.

Die statistische Wahrscheinlichkeit drei Jahre nach beendeter Strahlentherapie keine weitere Operation wegen Operationskomplikationen zu benötigen beträgt 84% (95% KI 0,76-0,93).

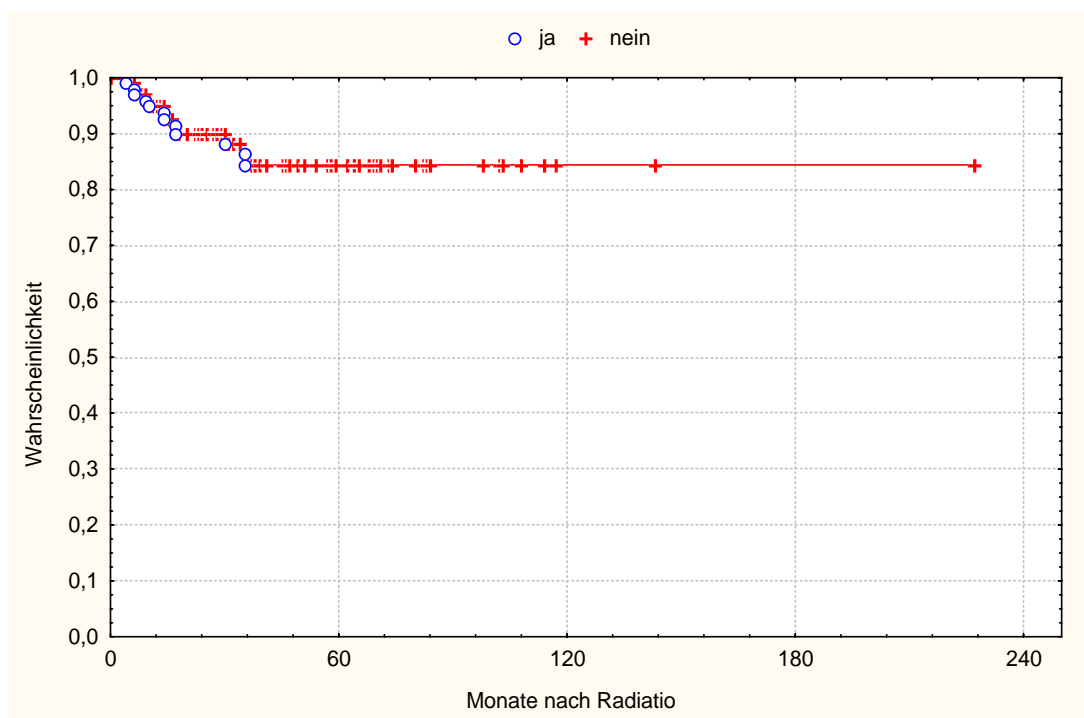


Abbildung 36: Kaplan-Meier-Analyse Wahrscheinlichkeit für die fehlende Notwendigkeit weitere Operationen wegen operativen Komplikationen nach beendeter Strahlentherapie durchzuführen; 104 beobachtete Patientinnen

In der autologen Gruppe waren 4 Patientinnen betroffen (20%), und bei 16 Patientinnen (80%) fand diese Art der Operation nicht statt.

In der heterologen Gruppe wurden 12 Patientinnen (14,6%) noch einmal wegen operativer Komplikationen operiert. Bei 70 Patientinnen (85,4%) war eine weitere Operation wegen operativer Komplikationen nicht notwendig.

In der kombinierten Gruppe wurde eine Patientin (14,3%) ein weiteres Mal operiert. Bei 6 Patientinnen (85,7%) war keine weitere Operation dieser Art nötig.

Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen der autologen und der heterologen Gruppe bezüglich weiterer Operationen wegen operativen Komplikationen ($p=0,81$) (Abbildung 37).

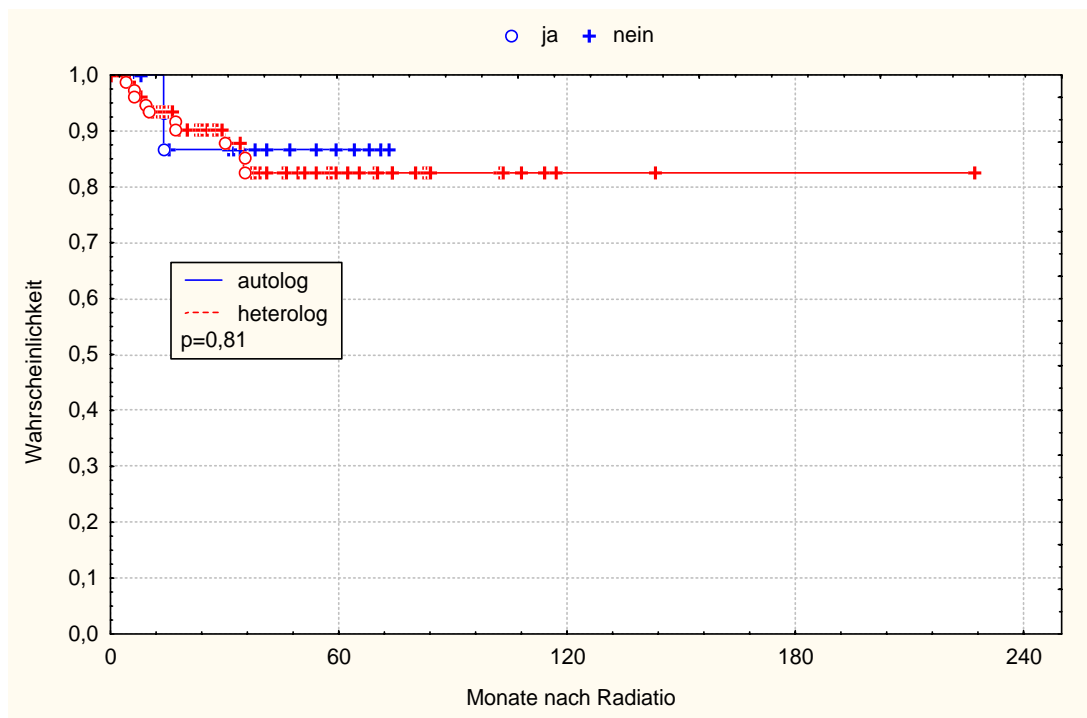


Abbildung 37: Kaplan-Meier-Analyse Wahrscheinlichkeit für die fehlende Notwendigkeit weitere Operationen wegen operativen Komplikationen nach beendeter Strahlentherapie durchzuführen, Vergleich autologe versus heterologe Rekonstruktionstechnik; 98 beobachtete Patientinnen;

Legende: Autolog = autologe Brustrekonstruktion, heterolog = heterologe Brustrekonstruktion, kombiniert = kombinierte Brustrekonstruktion

3.7.4.3 Operationen wegen Operationskomplikationen bei Patientinnen mit Boost-Bestrahlung

Abbildung 38 stellt in der Kaplan-Meier-Analyse den Vergleich zwischen Patientinnen mit und ohne Boost-Bestrahlung bezogen auf den Endpunkt „weitere Operationen wegen Operationskomplikationen“ dar. Für diese Auswertung konnten 104 Patientinnen analysiert werden.

In der Boost-Gruppe wurde bei 6 Patientinnen (14%) und in der Gruppe ohne Boost-Bestrahlung ebenfalls bei 6 Patientinnen (9,8%) eine weitere Operation wegen operativen Komplikationen durchgeführt.

Zwischen beiden Gruppen besteht kein signifikanter Unterschied ($p=0,47$).

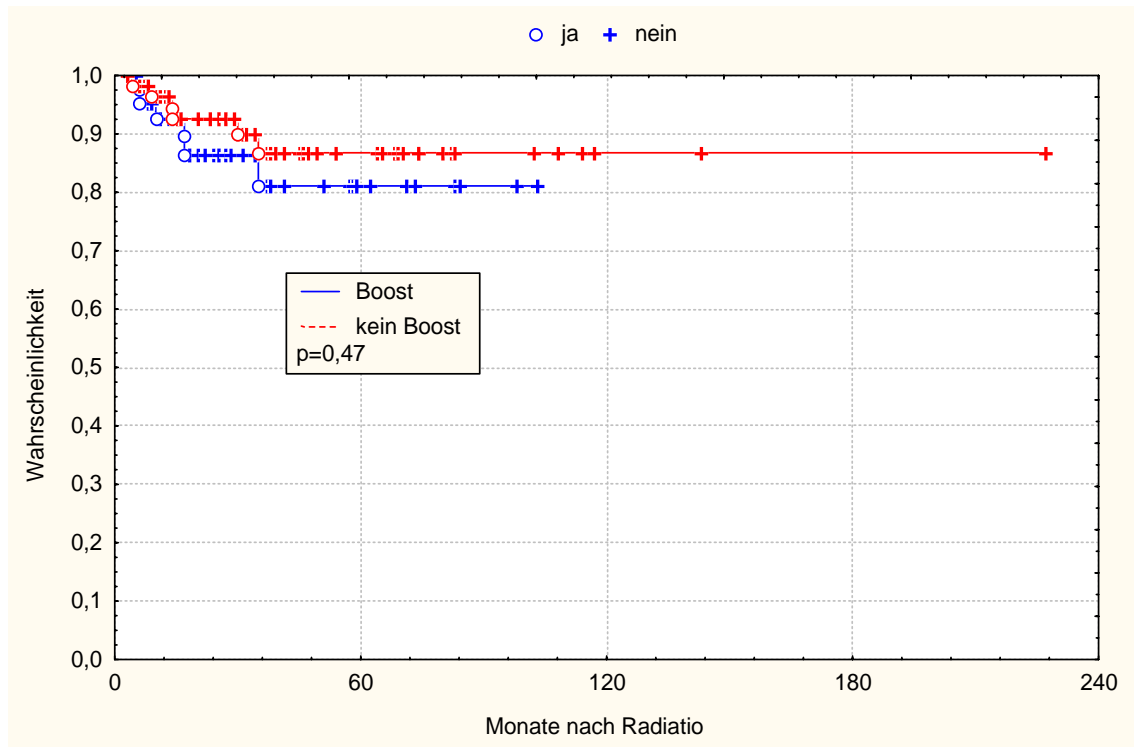


Abbildung 38: Kaplan-Meier-Analyse Wahrscheinlichkeit für die fehlende Notwendigkeit weitere Operationen wegen operativen Komplikationen nach beendeter Strahlentherapie durchzuführen, Vergleich Patientinnen mit Boost-Bestrahlung versus Patientinnen ohne Boost-Bestrahlung; 104 beobachtete Patientinnen; Legende: Boost = Patientinnen mit Boost-Bestrahlung, kein Boost = Patientinnen ohne Boost-Bestrahlung

3.7.4.4 Operationen wegen Rekonstruktionskomplikationen

Insgesamt waren 37 Patientinnen (33,9%) hiervon betroffen. Bei 72 Patientinnen (66,1%) trat diese Nebenwirkung nicht ein. Abbildung 39 zeigt die Gesamtzahl der durchgeführten Operationen wegen Rekonstruktionskomplikationen vor und nach beendeter Strahlentherapie im Gruppenvergleich. Zwischen der autologen und der heterologen Gruppe besteht kein signifikanter Unterschied ($p=0,72$) (getestet mit dem Vierfeldertest).

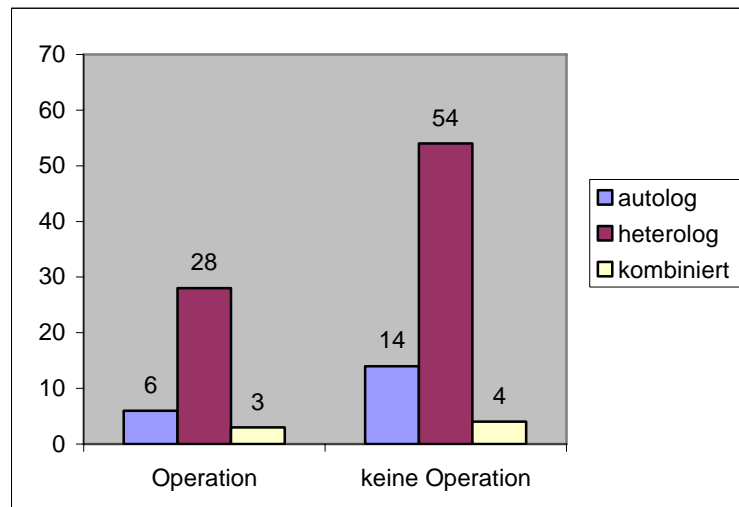


Abbildung 39: Gesamtzahl der weiteren Operationen wegen Rekonstruktionskomplikationen im Gruppenvergleich; absolute Angabe;
 Legende: Autolog = autologe Brustrekonstruktion, heterolog = heterologe Brustrekonstruktion, kombiniert = kombinierte Brustrekonstruktion

Bei 5 Patientinnen mit ursprünglich heterologer Brustrekonstruktion wurde die weitere Operation wegen Rekonstruktionskomplikationen zeitlich vor der Strahlentherapie durchgeführt. Es erfolgte bei drei Patientinnen die Änderung der Rekonstruktionstechnik in eine autologe Brustrekonstruktion, bei einer Patientin in eine kombinierte Brustrekonstruktion und bei einer Patientin wurde die heterologe Rekonstruktionstechnik beibehalten, aber vor Beginn der Strahlentherapie das Implantat gewechselt. Die Kaplan-Meier-Analyse (Abbildung 40) bezieht sich nur auf die Situation nach der Strahlentherapie, d. h. es werden nur 104 Patientinnen in der Analyse berücksichtigt.

Die statistische Wahrscheinlichkeit drei Jahre nach beendeter Strahlentherapie keine weitere Operation wegen Rekonstruktionskomplikationen zu benötigen, beträgt 68 % (95% KI 0,58-0,78).

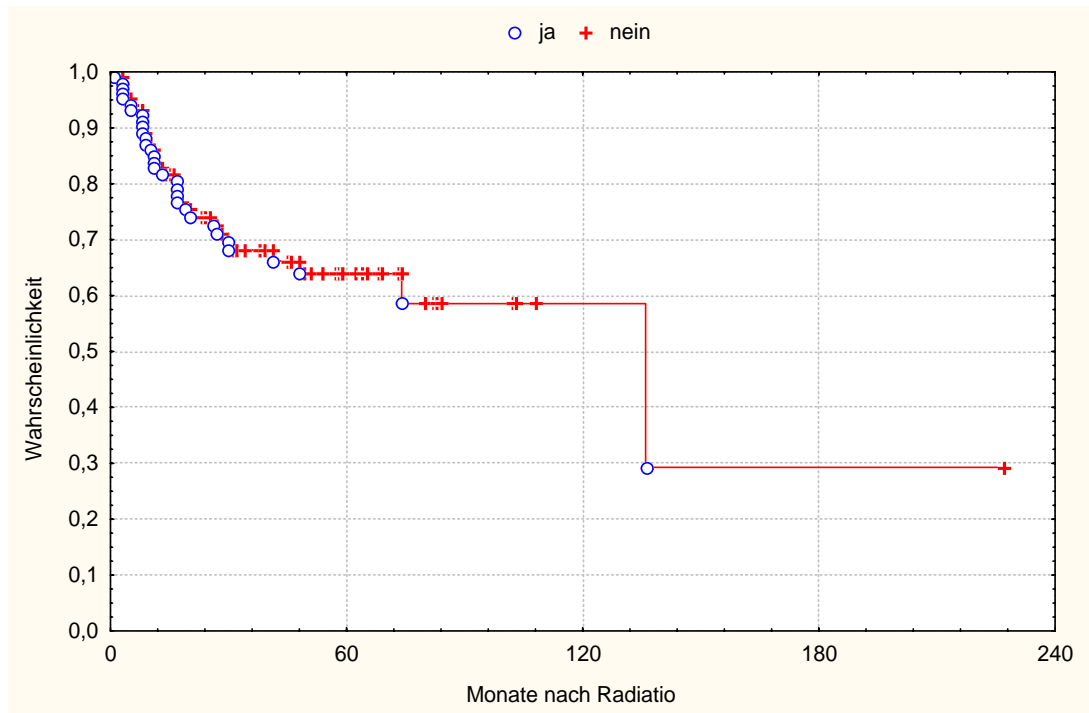


Abbildung 40: Kaplan-Meier-Analyse Wahrscheinlichkeit für die fehlende Notwendigkeit weitere Operationen wegen Rekonstruktionskomplikationen nach erfolgreicher Strahlentherapie durchzuführen; 104 beobachtete Patientinnen

Abbildung 41 stellt den Vergleich zwischen autologer und heterologer Rekonstruktion bezüglich des Endpunktes „Operationen wegen Rekonstruktionskomplikationen“ in der Kaplan-Meier-Analyse dar.

In der autologen Gruppe kam diese Art der Operation bei 6 Patientinnen (30%) vor. 14 Patientinnen (70%) waren nicht betroffen. In Abbildung 41 sind nur drei betroffene Patientinnen dargestellt, da die fehlenden drei Patientinnen die Operation vor begonnener Strahlentherapie erhielten. Somit werden diese Fälle nicht in der Kaplan-Meier-Analyse dargestellt.

In der heterologen Gruppe waren 28 Patientinnen (34,1%) betroffen und 54 Patientinnen (65,9%) waren nicht betroffen. In Abbildung 41 sind 27 Fälle dargestellt, da bei einer Patientin die Operation vor begonnener Strahlentherapie durchgeführt wurde.

In der kombinierten Gruppe wurden drei Patientinnen (42,9%) operiert und 4 Patientinnen (57,1%) hatten diesbezüglich keine Komplikation.

Zwischen der autologen und der heterologen Gruppe besteht bezüglich des Endpunktes „weiterer Operationen wegen Rekonstruktionskomplika-tionen“ kein signifikanter Unterschied ($p=0,23$).

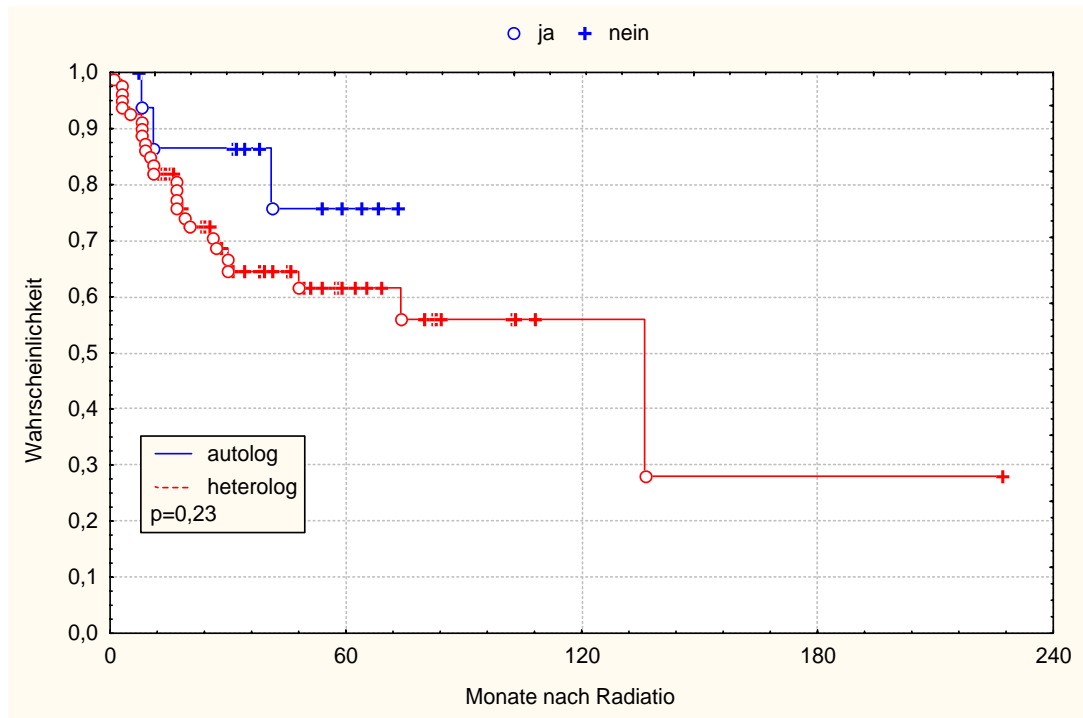


Abbildung 41: Kaplan-Meier-Analyse Wahrscheinlichkeit für die fehlende Notwendigkeit weitere Operationen wegen Rekonstruktionskomplika-tionen nach erfolgter Strahlentherapie durchzuführen, Vergleich autologe versus heterologe Rekonstruktionstechnik, 98 beobachtete Patientinnen;

Legende: Autolog = autologe Brustrekonstruktion, heterolog = heterologe Brustrekonstruktion, kombiniert = kombinierte Brustrekonstruktion

Insgesamt liegt die Rate des Rekonstruktionsversagens bei 9,2%. In der heterologe Gruppe beträgt sie 9,8% und in der autologe Gruppe 0%. Zwischen beiden Gruppen besteht kein signifikanter Unterschied ($p=0,146$).

87,2% der Patientinnen hatten eine abgeschlossene Brustrekonstruktion.

3.7.4.5 Operationen wegen Rekonstruktionskomplika-tionen bei Patientinnen mit Boost-Bestrahlung

Abbildung 42 stellt in der Kaplan-Meier-Analyse den Vergleich zwischen Patientinnen mit und ohne Boost-Bestrahlung bezogen auf den Endpunkt „weitere Operationen wegen Rekonstruktionskomplika-tionen“ dar. Für diese Auswertung konnten 104 Patientinnen analysiert werden.

Bei 10 Patientinnen (25%) mit Boost-Bestrahlung und bei 22 Patientinnen (34,4%) ohne Boost-Bestrahlung wurde eine weitere Operation wegen Rekonstruktionskomplikationen durchgeführt.

Zwischen beiden Gruppen besteht kein signifikanter Unterschied ($p=0,48$).

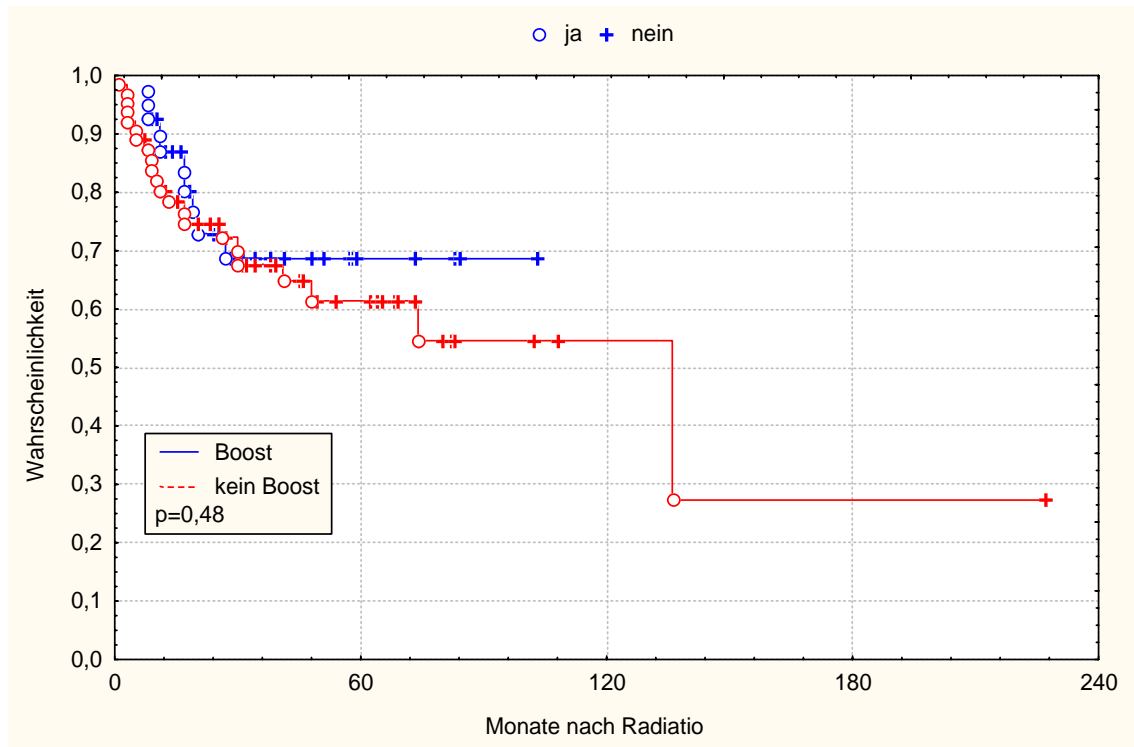


Abbildung 42: Kaplan-Meier-Analyse Wahrscheinlichkeit für die fehlende Notwendigkeit weitere Operationen wegen Rekonstruktionskomplikationen nach erfolgter Strahlentherapie durchzuführen, Vergleich Patientinnen mit Boost-Bestrahlung versus Patientinnen ohne Boost-Bestrahlung, 104 beobachtete Patientinnen;
 Legende: Boost = Patientinnen mit Boost-Bestrahlung, kein Boost = Patientinnen ohne Boost-Bestrahlung

3.7.4.6 Mamillenrekonstruktion

Bei 18 Patientinnen (16,5%) fand eine Mamillenrekonstruktion statt. 91 Patientinnen (83,5%) erhielten keine Mamillenrekonstruktion.

In der autologen Gruppe wurde bei drei Patientinnen (15%) eine Mamillenrekonstruktion und bei 17 Patientinnen (85%) keine Mamillenrekonstruktion durchgeführt.

In der heterologen Gruppe wurde bei 15 Patientinnen (18,3%) die Mamillenregion rekonstruiert, 67 Patientinnen (81,7%) wünschten diese Operation nicht.

In der kombinierten Gruppe hatte keine Patientin eine Mamillenrekonstruktion.

Es besteht zwischen der autologen und der heterologen Gruppe kein signifikanter Unterschied ($p=0,71$) bezüglich der Häufigkeit einer Mamillenrekonstruktion.

3.7.4.7 Kontralaterale Brustanpassung

Insgesamt erfolgte bei 43 Patientinnen (39,4%) eine kontralaterale Brustanpassung. Bei 66 Patientinnen (60,6%) fand diese Operation nicht statt.

Bei 11 Patientinnen wurde die kontralaterale Brust vor Beginn der Strahlentherapie operiert. Die Daten dieser Patientinnen werden in der Kaplan-Meier-Analyse nicht dargestellt.

Die Abbildung 43 stellt in der Kaplan-Meier-Analyse die Wahrscheinlichkeit dar, keine kontralaterale Brustoperation zu benötigen.

Die statistische Wahrscheinlichkeit drei Jahre nach beendeter Strahlentherapie keine kontralaterale Brustanpassung zu benötigen beträgt 70% (95% KI 0,60-0,79).

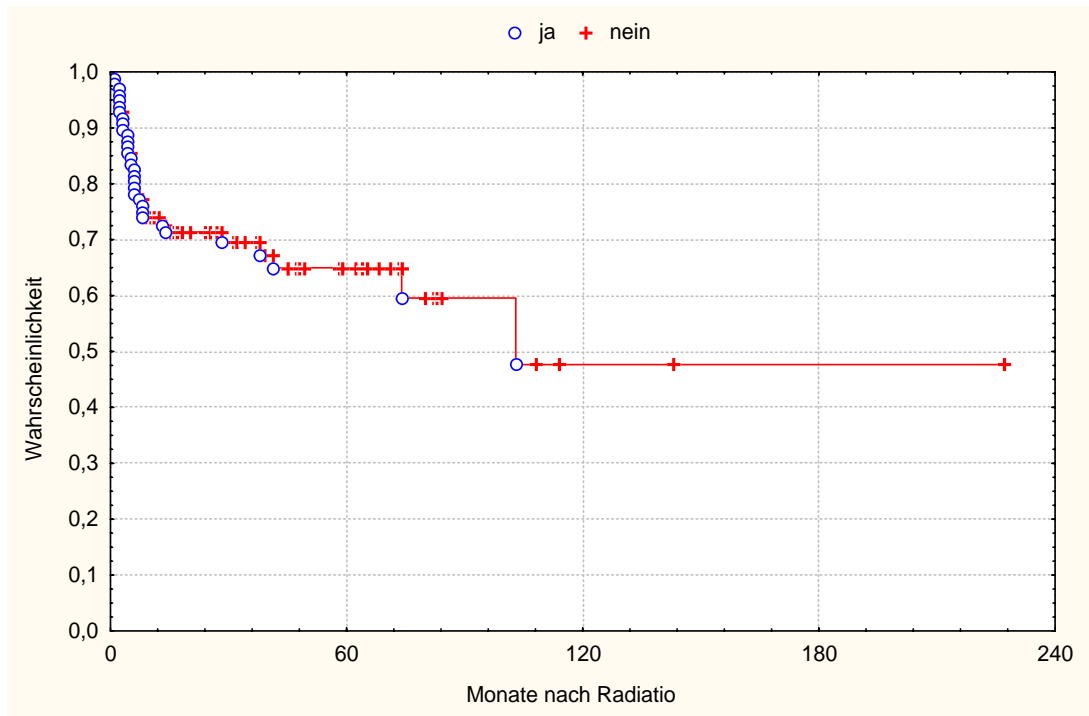


Abbildung 43: Kaplan-Meier-Analyse Wahrscheinlichkeit für die fehlende Notwendigkeit nach beendeter Strahlentherapie eine kontralaterale Brustanpassung durchzuführen; 98 beobachtete Patientinnen

Abbildung 44 zeigt den Gruppenvergleich autologe versus heterologe Rekonstruktionstechnik in der Kaplan-Meier-Analyse. Mit dem Log Rang Test untersucht, besteht zwischen der autologen und der heterologen Gruppe kein signifikanter Unterschied ($p=0,14$).

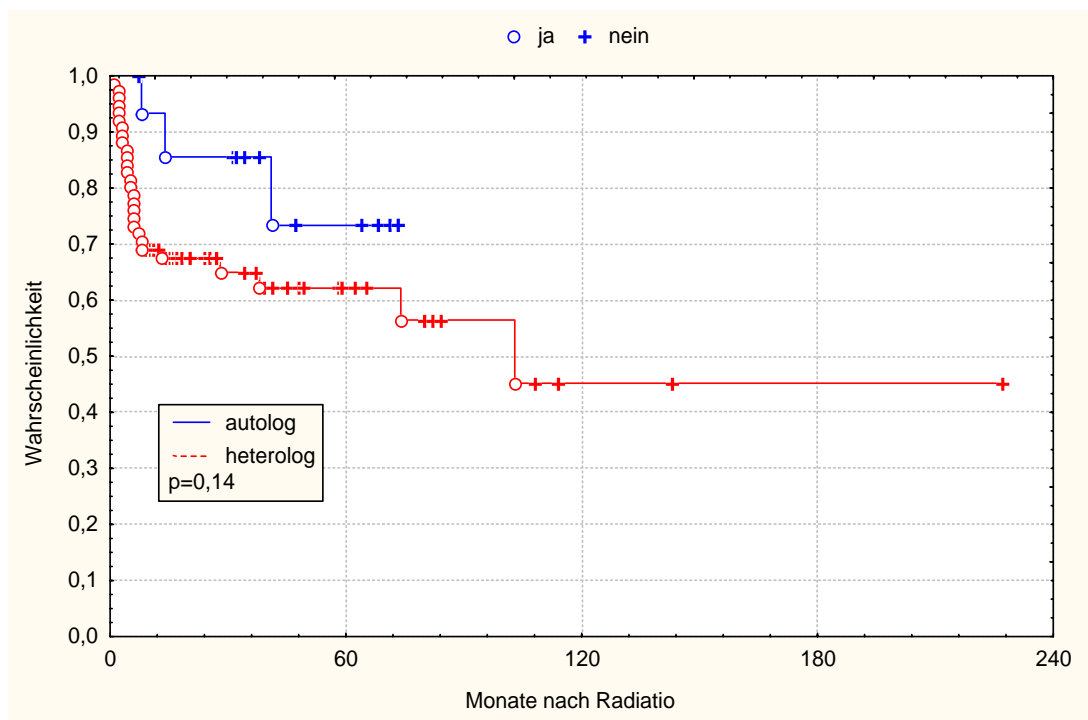


Abbildung 44: Kaplan-Meier-Analyse Wahrscheinlichkeit für die fehlende Notwendigkeit nach beendeter Strahlentherapie eine kontralaterale Brustanpassung durchzuführen, Vergleich autologe versus heterologe Rekonstruktionstechnik; 92 beobachtete Patientinnen; Legende: Autolog = autologe Brustrekonstruktion, heterolog = heterologe Brustrekonstruktion, kombiniert = kombinierte Brustrekonstruktion

In der autologen Gruppe fand bei 7 Patientinnen (35%) eine kontralaterale Brustanpassung statt (bei 4 Patientinnen vor Durchführung der Strahlentherapie). 13 Patientinnen (65%) hatten diese Operation nicht.

In der heterologen Gruppe wurde die kontralaterale Brust bei 34 Patientinnen (41,5%) operiert (bei 6 Patientinnen vor Durchführung der Strahlentherapie) und bei 48 Patientinnen (58,5%) war dies nicht der Fall.

In der kombinierten Gruppe hatten zwei Patientinnen (28,6%) eine kontralaterale Brustanpassung (eine Patientin vor Durchführung der Strahlentherapie) und bei 5 Patientinnen (71,4%) wurde diese Operation nicht durchgeführt.

Bei der Häufigkeit der kontralateralen Brustanpassung besteht kein signifikanter Unterschied ($p=0,6$) zwischen der heterologen und der autologen Gruppe (mit dem Vierfeldertest getestet).

3.7.4.8 Kontralaterale Brustanpassung bei Patientinnen mit Boost-Bestrahlung

Abbildung 45 stellt in der Kaplan-Meier-Analyse den Vergleich zwischen Patientinnen mit und ohne Boost-Bestrahlung bezogen auf den Endpunkt „Durchführung einer kontralateralen Brustanpassung“ dar. Für diese Auswertung konnten 98 Patientinnen analysiert werden. Bei 11 Patientinnen fand eine kontralaterale Brustanpassung bereits vor Durchführung der Strahlentherapie statt. Da sich die Abbildung 45 auf den Zeitraum nach der Strahlentherapie bezieht, werden die Daten der 11 Patientinnen dort nicht analysiert.

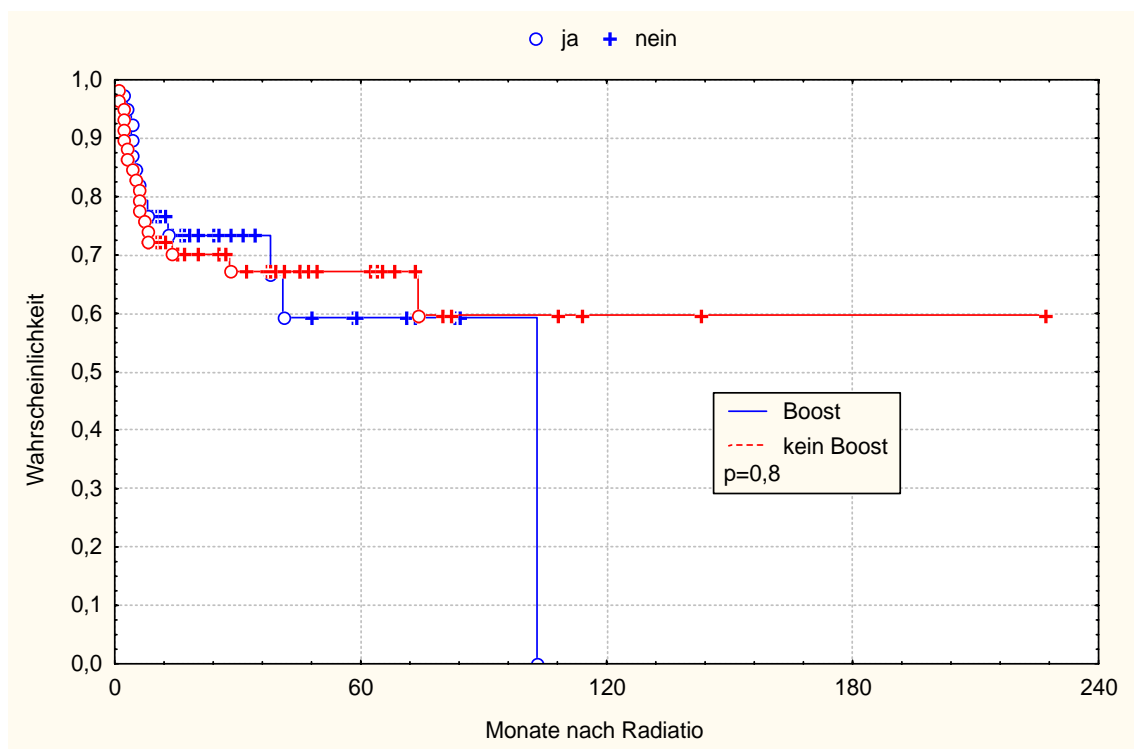


Abbildung 45: Kaplan-Meier-Analyse Wahrscheinlichkeit für die fehlende Notwendigkeit nach beendeter Strahlentherapie eine kontralaterale Brustanpassung durchzuführen, Vergleich Patientinnen mit Boost-Bestrahlung versus Patientinnen ohne Boost-Bestrahlung, 98 beobachtete Patientinnen;

Legende: Boost = Patientinnen mit Boost-Bestrahlung, kein Boost = Patientinnen ohne Boost-Bestrahlung

Bei 13 Patientinnen (33,3%) mit Boost-Bestrahlung und bei 19 Patientinnen (32,2%) ohne Boost-Bestrahlung wurde eine kontralaterale Brustanpassung

durchgeführt. Zwischen beiden Gruppen besteht kein signifikanter Unterschied ($p=0,8$).

3.7.5 Fibrose, eingeteilt nach der Baker-Klassifikation

Bei 23 Patientinnen (21,1%) konnte keine Aussage über eine Kapselkontraktur nach der Baker-Klassifikation gemacht werden. Darunter bei 18 Patientinnen aus der autologen Gruppe (die Baker-Klassifikation bezieht sich nur auf Rekonstruktionen mit Implantaten/Expander). In der autologen Gruppe befanden sich eigentlich 20 Patientinnen. Zwei Patientinnen aus der autologen Gruppe erhielten im Verlauf zusätzlich Implantate, so dass eine Einteilung nach der Baker-Klassifikation möglich wurde.

Zwei Patientinnen aus der heterologen Gruppe verloren ihr Implantat bzw. ihren Expander wegen Komplikationen und verzichteten auf eine erneute Rekonstruktion. Bei drei Patientinnen aus der heterologen Gruppe fehlten die Angaben zur Beurteilung der Fibrose nach der Baker-Klassifikation. Die Verteilung der Kapsel­fibrose Grad I-IV nach der Baker-Klassifikation ist in Abbildung 46 dargestellt.

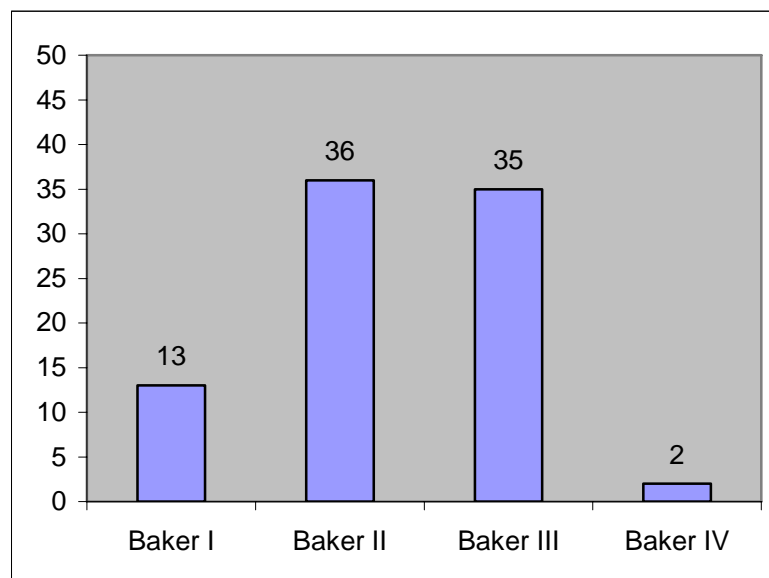


Abbildung 46: Maximal beobachtete Kapsel­fibrose, eingeteilt nach der Baker-Klassifikation, in IV Schweregrade eingeteilt; absolute Angabe

In der autologen Gruppe wurde bei einer Patientin (5%) eine Grad I Kapsel­fibrose und bei einer Patientin (5%) eine Grad III Kapsel­fibrose beschrieben. Es handelte sich hierbei um die zwei Patientinnen, die im Verlauf zusätzlich ein Implantat erhielten. Bei den 18 übrigen Patientinnen (90%) aus der autologen Gruppe entfällt die Einteilung nach der Baker-Klassifikation, da die Brust bei ihnen ausschließlich mit autologem Gewebe rekonstruiert wurde.

In der heterologen Gruppe kam die Grad I Kapsel­fibrose bei 11 Patientinnen (14,3%), die Grad II Kapsel­fibrose bei 33 Patientinnen (42,9%), die Grad III Kapsel­fibrose bei 32 Patientinnen (41,6%) und die Grad IV Kapsel­fibrose bei einer Patientin (1,3%) vor. Bei zwei Patientinnen entfällt die Beurteilung, da das Implantat entfernt wurde und bei drei Patientinnen fehlen die Angaben zur Kapsel­fibrose.

In der kombinierten Gruppe trat bei einer Patientin (14,3%) eine Grad I Kapsel­fibrose, bei drei Patientinnen (42,9%) eine Grad II Kapsel­fibrose, bei zwei Patientinnen (28,6%) eine Grad III Kapsel­fibrose und bei einer Patientin (14,3%) eine Grad IV Kapsel­fibrose auf. Abbildung 47 stellt die absolute Anzahl der maximal beobachteten Fibrose nach der Baker-Klassifikation in Grad I-IV eingeteilt im Gruppenvergleich dar.

Abbildung 48 zeigt die prozentuale Verteilung der maximal beobachteten Fibrose nach der Baker-Klassifikation in Grad I-IV eingeteilt im Gruppenvergleich.

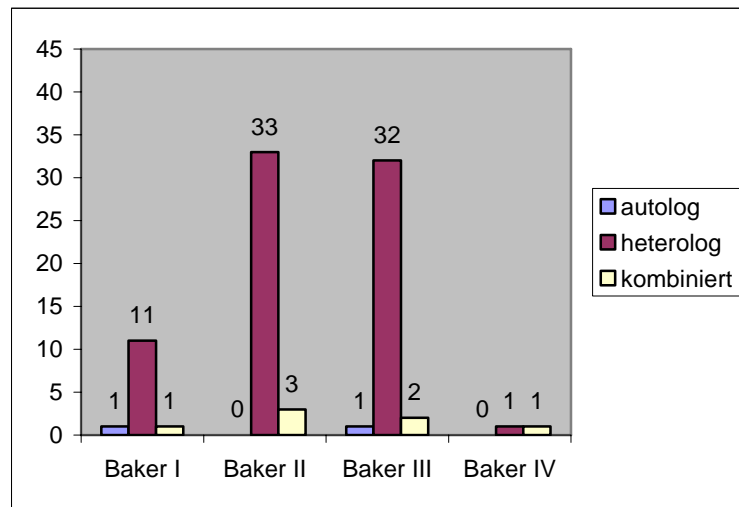


Abbildung 47: Maximal beobachtete Kapselfibrose, eingeteilt nach der Baker-Klassifikation, in IV Schweregrade eingeteilt, im Gruppenvergleich; absolute Angabe;
 Legende: Autolog = autologe Brustrekonstruktion, heterolog = heterologe Brustrekonstruktion, kombiniert = kombinierte Brustrekonstruktion

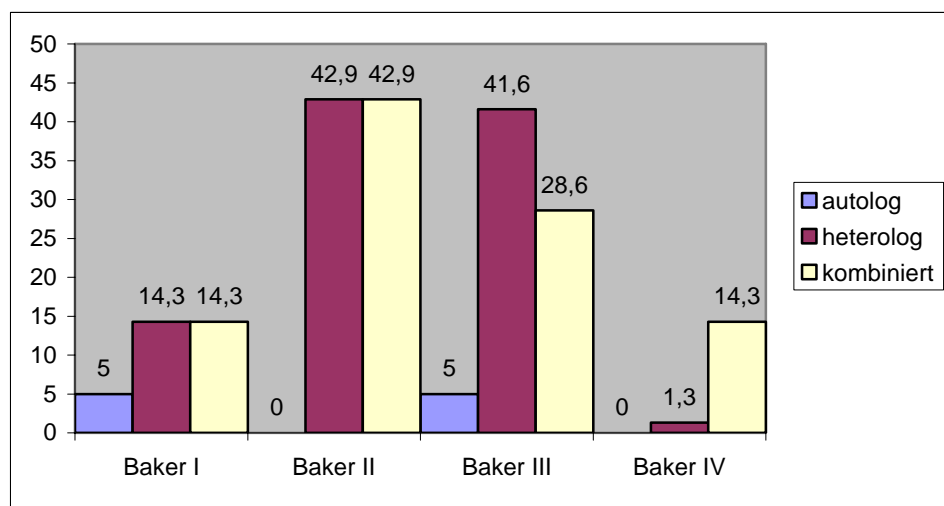


Abbildung 48: Maximal beobachtete Kapselfibrose, eingeteilt nach der Baker-Klassifikation, in IV Schweregrade eingeteilt, im Gruppenvergleich; prozentuale Angabe;
 Legende: Autolog = autologe Brustrekonstruktion, heterolog = heterologe Brustrekonstruktion, kombiniert = kombinierte Brustrekonstruktion

Die Kapselfibrose nach der Baker-Klassifikation Grad I ($p=1$), Grad II ($p=1$) und Grad III ($p=0,5$) kommt im Gruppenvergleich heterologe versus kombinierte Technik in keiner Gruppe signifikant häufiger vor. Die Kapselfibrose nach der Baker-Klassifikation Grad IV kommt im Gruppenvergleich in der kombinierten

Gruppe signifikant häufiger vor ($p=0,031$). Getestet wurde mit dem Vierfeldertest.

3.7.5.1 Maximal beobachtete höhergradige Kapselfibrose, eingeteilt nach der Baker-Klassifikation

Eine höhergradige Kapselfibrose eingeteilt nach Baker-Klassifikation als maximal beobachtete Nebenwirkung (Erklärung siehe Seite 35) trat insgesamt bei 37 Patientinnen (43%) auf. Bei 49 Patientinnen (57%) wurde diese Nebenwirkung nicht beschrieben. Bei 23 Patientinnen kann keine Aussage bezüglich einer Kapselkontraktur gemacht werden (Erklärung siehe Seite 82).

In der autologen Gruppe kam die höhergradige Kapselfibrose bei einer Patientin (5%) vor. Die andere Patientin entwickelte keine höhergradige Kapselfibrose und bei 18 Patientinnen (90%) entfällt die Angabe über die Kapselfibrose.

In der heterologen Gruppe trat eine höhergradige Kapselfibrose bei 33 Patientinnen (42,9%) auf und bei 44 Patientinnen (57,1%) wurde diese Nebenwirkung nicht beschrieben. Bei 5 Patientinnen fehlen die Angaben über eine Kapselfibrose.

In der kombinierten Gruppe entwickelten drei Patientinnen (42,9%) eine höhergradige Kapselfibrose und 4 Patientinnen (57,1%) hatten keine höhergradige Kapselfibrose.

Abbildung 49 stellt die absolute Anzahl der maximal beobachteten höhergradigen Kapselfibrose eingeteilt nach der Baker-Klassifikation im Gruppenvergleich dar.

Abbildung 50 zeigt die prozentuale Verteilung der maximal beobachteten höhergradigen Kapselfibrose eingeteilt nach der Baker-Klassifikation im Gruppenvergleich.

Mit dem Vierfeldertest untersucht, besteht kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Häufigkeit einer höhergradigen Kapselfibrose eingeteilt nach der Baker-Klassifikation zwischen der Gruppe mit heterologer Rekonstruktionstechnik und der Gruppe mit der kombinierter Rekonstruktionstechnik ($p=1,0$).

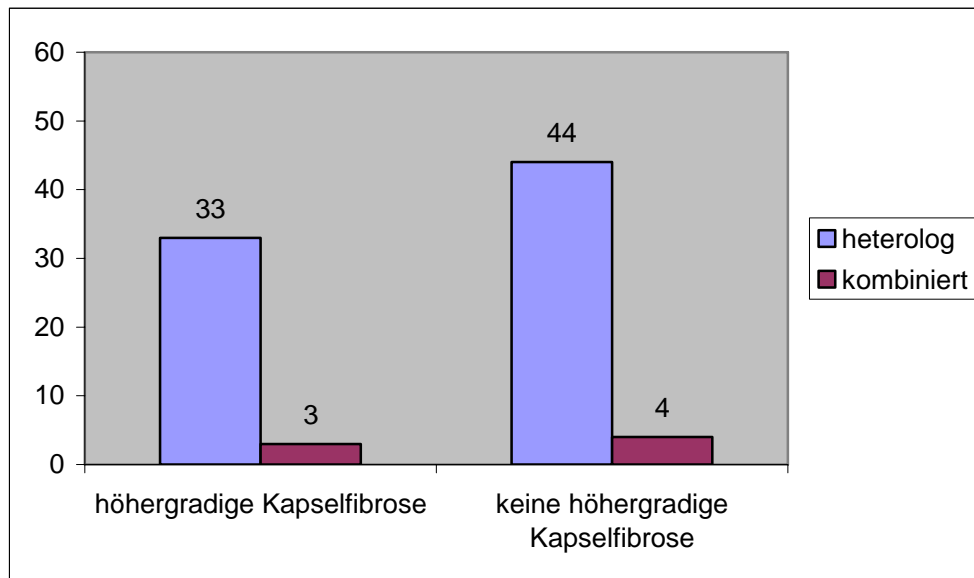


Abbildung 49: Maximal beobachtete höhergradige Kapselfibrose, eingeteilt nach der Baker-Klassifikation, im Gruppenvergleich; absolute Angabe;
 Legende: Heterolog = heterologe Brustrekonstruktion, kombiniert = kombinierte Brustrekonstruktion

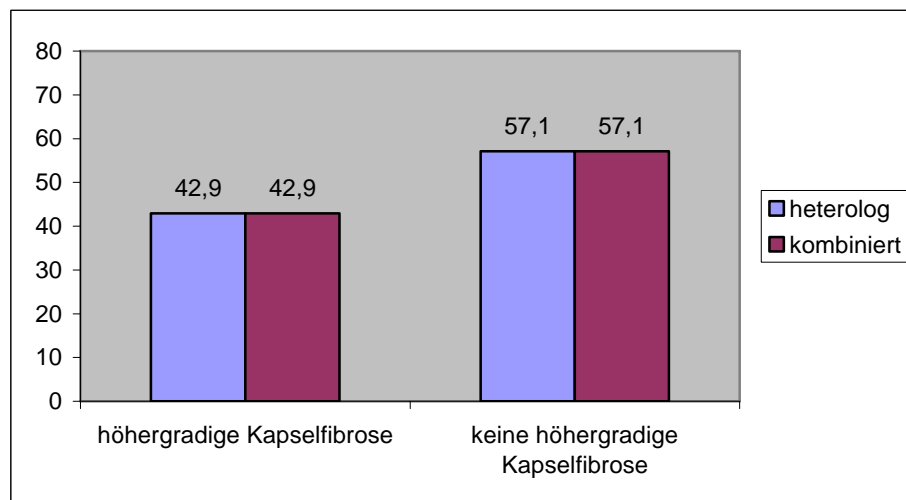


Abbildung 50: Maximal beobachtete höhergradige Kapselfibrose, eingeteilt nach der Baker-Klassifikation, im Gruppenvergleich; prozentuale Angabe;
 Legende: Heterolog = heterologe Brustrekonstruktion, kombiniert = kombinierte Brustrekonstruktion

Abbildung 51 stellt die Kaplan-Meier-Analyse der höhergradigen Kapselfibrose dar. Die statistische Wahrscheinlichkeit drei Jahre nach beendeter Strahlentherapie keine höhergradige Kapselfibrose zu entwickeln beträgt 57% (95% KI 0,44-0,70).

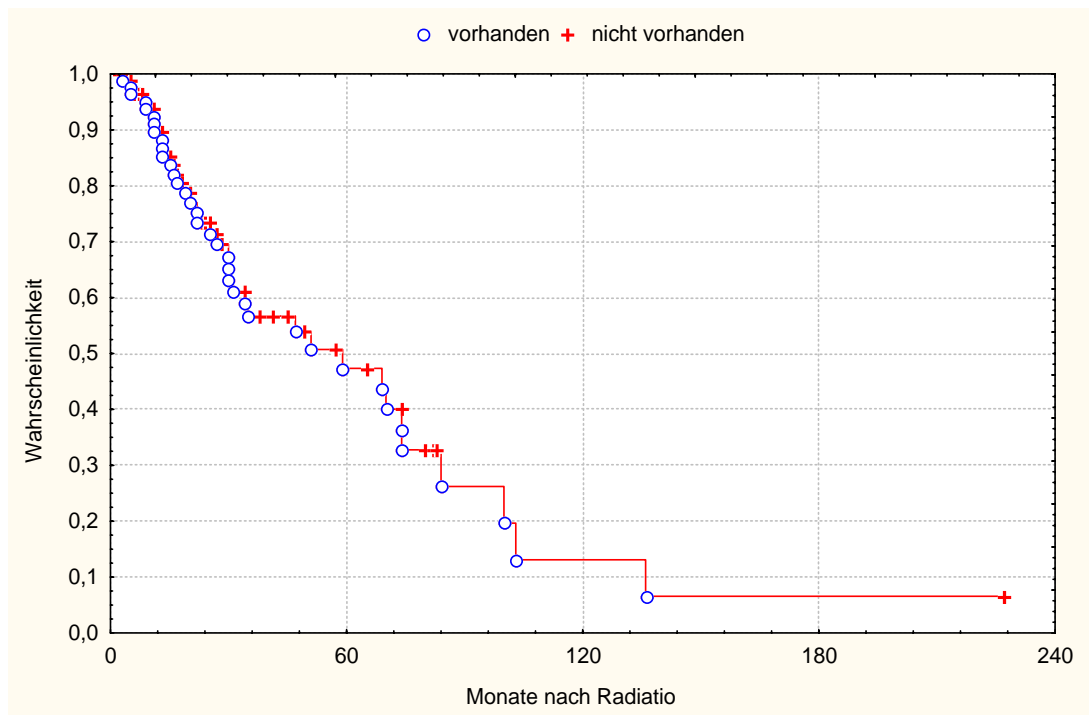


Abbildung 51: Kaplan-Meier-Analyse Wahrscheinlichkeit keine höhergradige Kapselbildung, eingeteilt nach der Baker-Klassifikation, als maximal beobachtete Nebenwirkung zu entwickeln, 86 beobachtete Patientinnen

Abbildung 52 stellt den Gruppenvergleich bezüglich der höhergradigen Kapselbildung in der Kaplan-Meier-Analyse dar.

Getestet mit dem Log Rang Test unterscheiden sich die zwei Gruppen (heterologe versus kombinierte Rekonstruktionstechnik) bezüglich der höhergradigen Kapselbildung nicht signifikant ($p=0,34$).

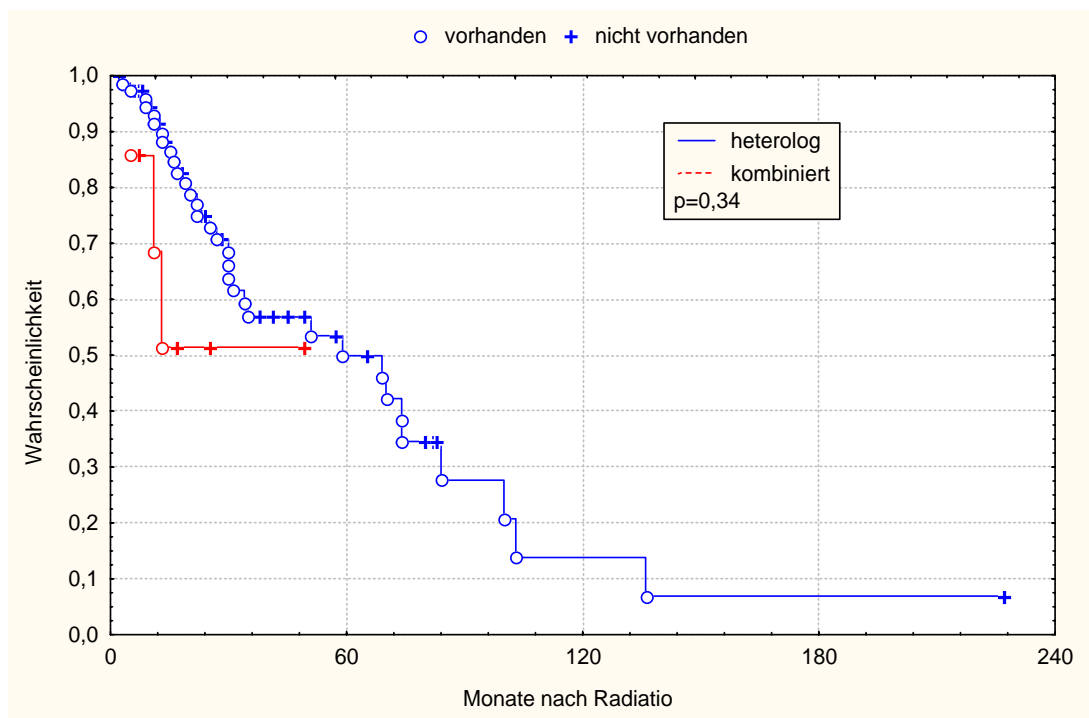


Abbildung 52: Kaplan-Meier-Analyse Wahrscheinlichkeit keine höhergradige Kapselbildung, eingeteilt nach der Baker-Klassifikation, als maximal beobachtete Nebenwirkung zu entwickeln, Vergleich heterologe versus kombinierte Rekonstruktionstechnik; 84 beobachtete Patientinnen; Legende: Heterolog = heterologe Brustrekonstruktion, kombiniert = kombinierte Brustrekonstruktion

3.7.5.2 Maximal beobachtete höhergradige Kapselbildung, eingeteilt nach der Baker-Klassifikation, bei Patientinnen mit Boost-Bestrahlung

Abbildung 53 stellt in der Kaplan-Meier-Analyse den Vergleich zwischen Patientinnen mit und ohne Boost-Bestrahlung bezogen auf den Endpunkt „höhergradige Kapselbildung, eingeteilt nach der Baker-Klassifikation“ dar. Für diese Auswertung konnten 86 Patientinnen analysiert werden.

15 Patientinnen (40,5%) mit Boost-Bestrahlung und 22 Patientinnen (44,9%) ohne Boost-Bestrahlung entwickelten eine höhergradige Kapselbildung, eingeteilt nach der Baker-Klassifikation.

Zwischen beiden Gruppen besteht kein signifikanter Unterschied ($p=0,25$).

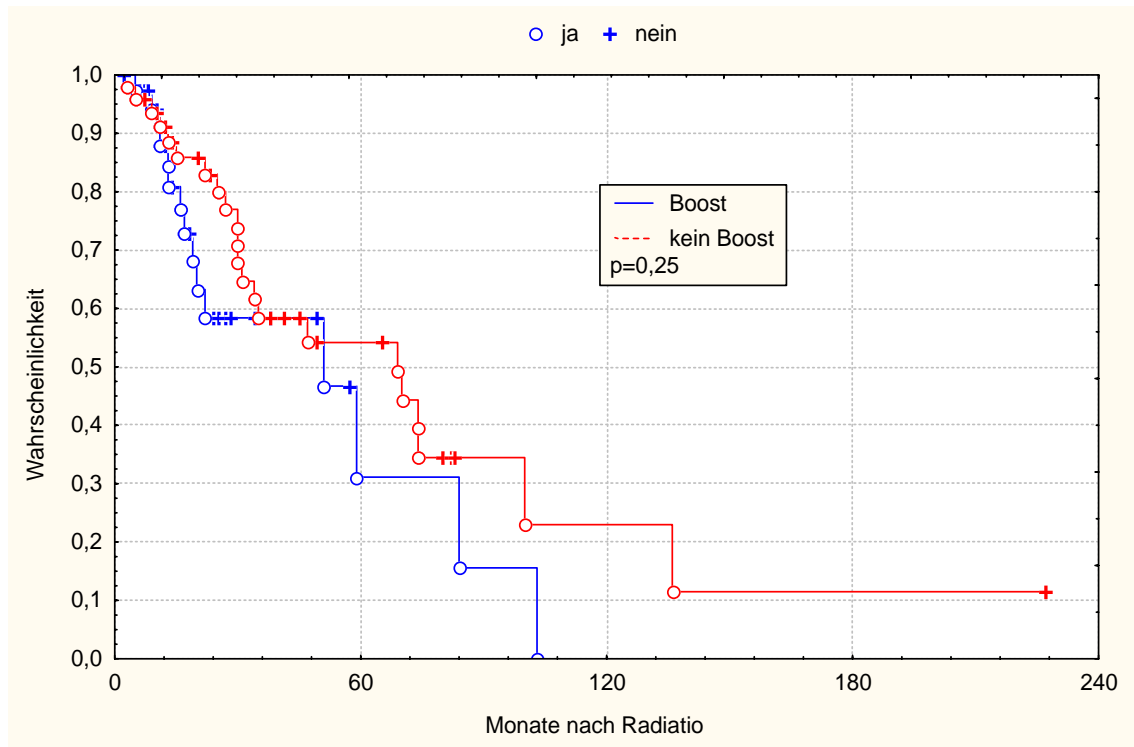


Abbildung 53: Kaplan-Meier-Analyse Wahrscheinlichkeit keine höhergradige Kapselbildung, eingeteilt nach der Baker-Klassifikation, als maximal beobachtete Nebenwirkung zu entwickeln, Vergleich Patientinnen mit Boost-Bestrahlung versus Patientinnen ohne Boost-Bestrahlung, 86 beobachtete Patientinnen;
 Legende: Boost = Patientinnen mit Boost-Bestrahlung, kein Boost = Patientinnen ohne Boost-Bestrahlung

3.7.5.3 Höhergradige Kapselbildung, eingeteilt nach der Baker-Klassifikation, zum Zeitpunkt der letzten Nachsorge

Zum Zeitpunkt der letzten Nachsorge wurde bei 20 Patientinnen (26,7%) eine höhergradige Kapselbildung, eingeteilt nach der Baker-Klassifikation, beschrieben. 55 Patientinnen (73,3%) litten nicht an einer höhergradigen Kapselbildung (Abbildung 54).

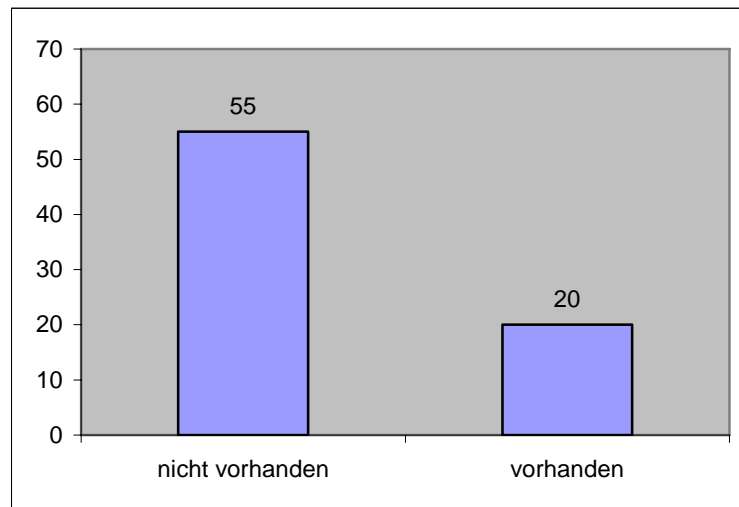


Abbildung 54: Höhergradige Kapselfibrose, eingeteilt nach der Baker-Klassifikation, zum Zeitpunkt der letzten Nachsorge; absolute Angabe

Bei 34 Patientinnen war eine Beurteilung der Kapselfibrose nach der Baker-Klassifikation zum Zeitpunkt der letzten Nachsorge nicht möglich.

Darunter befanden sich 18 Patientinnen mit einer autologen Rekonstruktion (zwei Patientinnen erhielten nach der Bestrahlung noch ein Implantat, also fand eine Änderung der Rekonstruktionstechnik statt, und damit wurde die Klassifizierung nach Baker möglich). Außerdem befanden sich darunter 13 Patientinnen mit einer heterologen/kombinierten Rekonstruktion, die auf Grund von Komplikationen kein Implantat mehr haben (11 Patientinnen stammen aus der Gruppe der heterologen Rekonstruktionstechnik und zwei Patientinnen aus der Gruppe der kombinierten Rekonstruktionstechnik). Gründe für die Implantatentfernung waren operative Komplikationen (7 Patientinnen), Rezidive (zwei Patientinnen) und Kapselfibrose (4 Patientinnen).

Bei drei Patientinnen aus der heterologen Gruppe fehlen die Daten zur Beurteilung der Kapselfibrose, eingeteilt nach der Baker-Klassifikation, zum Zeitpunkt der letzten Nachsorge.

Zwei Patientinnen (10%) mit Implantaten aus der autologen Gruppe entwickelten keine höhergradige Kapselfibrose.

In der heterologen Gruppe hatten 49 Patientinnen (72,1%) keine höhergradige Kapselfibrose, eingeteilt nach der Baker-Klassifikation und 19 Patientinnen (27,9%) hatten eine höhergradige Kapselfibrose. Bei 11 Patientinnen konnte keine Angabe über die Entwicklung einer Kapselfibrose gemacht werden, da die Implantate zwischenzeitlich entfernt wurden. Bei drei Patientinnen fehlen die Daten bezüglich der Beurteilung einer Kapselfibrose.

In der kombinierten Gruppe entwickelten 4 Patientinnen (80%) keine höhergradige Kapselfibrose. Eine Patientin (20 %) hatte eine höhergradige Kapselfibrose und bei zwei Patientinnen waren Angaben hierüber nicht möglich, da die Implantate zwischenzeitlich entfernt wurden (Abbildung 55 und Abbildung 56).

Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen bezüglich einer höhergradigen Kapselfibrose zum Zeitpunkt der letzten Nachsorge ($p=0,7$) (Vierfeldertest).

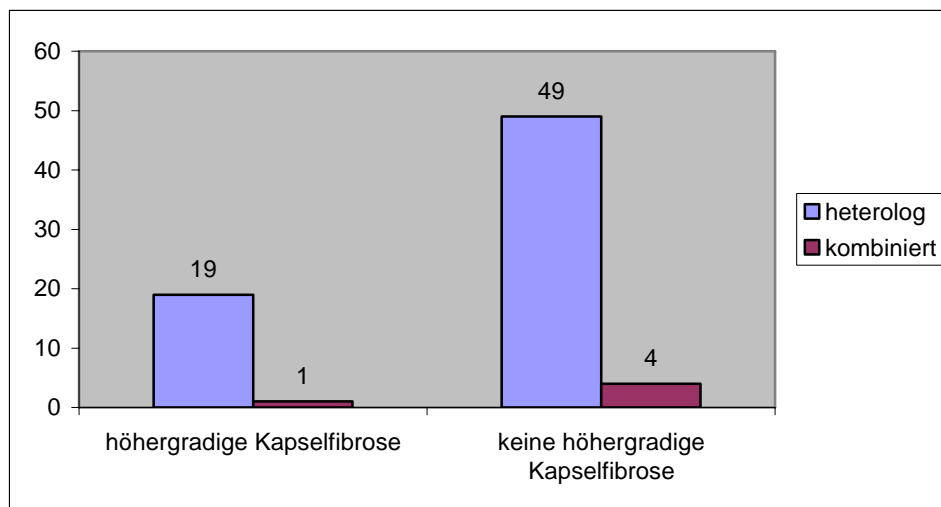


Abbildung 55: Höhergradige Kapselfibrose, eingeteilt nach der Baker-Klassifikation, zum Zeitpunkt der letzten Nachsorge im Gruppenvergleich; absolute Angabe;
Legende: Heterolog = heterologe Brustrekonstruktion, kombiniert = kombinierte Brustrekonstruktion

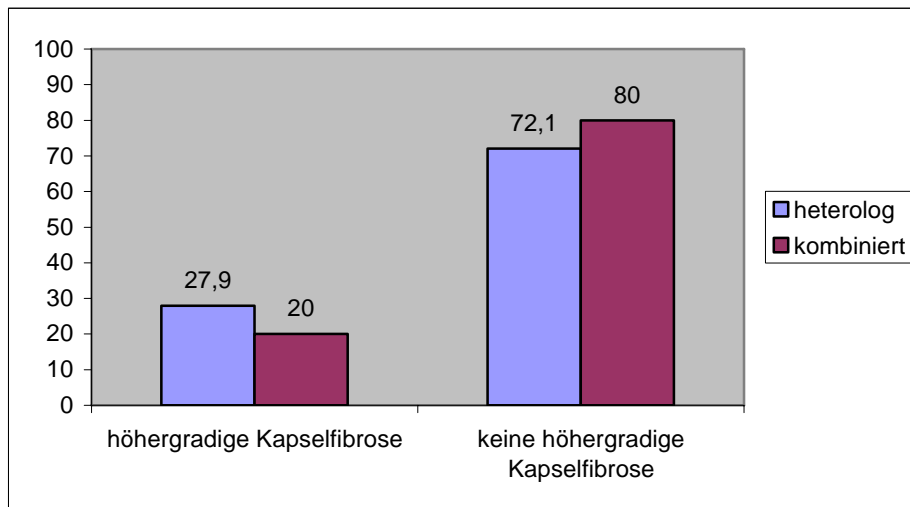


Abbildung 56: Höhergradige Kapsel­fibrose, eingeteilt nach der Baker-Klassifikation, zum Zeitpunkt der letzten Nachsorge im Gruppenvergleich; prozentuale Angabe; Legende: Heterolog = heterologe Brustrekonstruktion, kombiniert = kombinierte Brustrekonstruktion

Abbildung 57 zeigt die Kaplan-Meier-Analyse der höhergradigen Fibrose, eingeteilt nach der Baker-Klassifikation, zum Zeitpunkt der letzten Nachsorge.

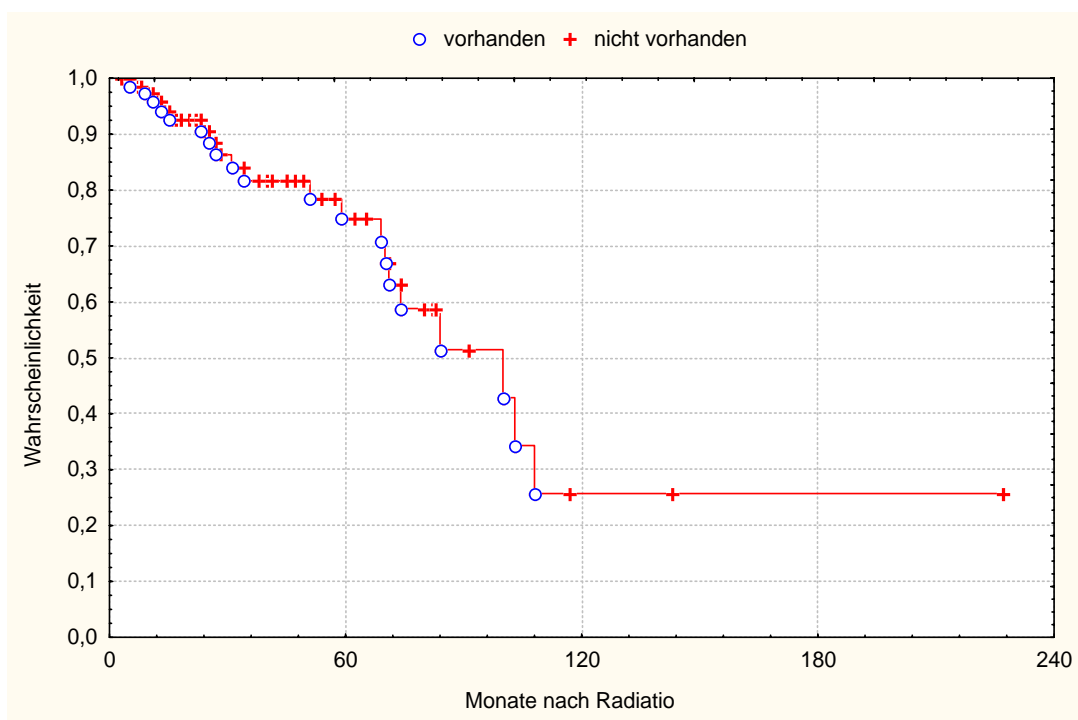


Abbildung 57: Kaplan-Meier-Analyse Wahrscheinlichkeit keine höhergradige Kapsel­fibrose, eingeteilt nach der Baker-Klassifikation, zum Zeitpunkt der letzten Nachsorge zu entwickeln, 75 beobachtete Patientinnen

Die statistische Wahrscheinlichkeit zum Zeitpunkt der letzten Nachsorgeuntersuchung keine höhergradige Kapsel­fibrose zu entwickeln beträgt drei Jahre nach beendeter Strahlentherapie 82% (95% KI 0,71-0,92).

Abbildung 58 zeigt ebenfalls in der Kaplan-Meier-Analyse dargestellt den Gruppenvergleich zwischen der heterologen und der kombinierten Rekonstruktionstechnik in Bezug auf eine höhergradige Kapsel­fibrose zum Zeitpunkt der letzten Nachsorgeuntersuchung. Es besteht zwischen beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied ($p=0,93$) (Log Rang Test).

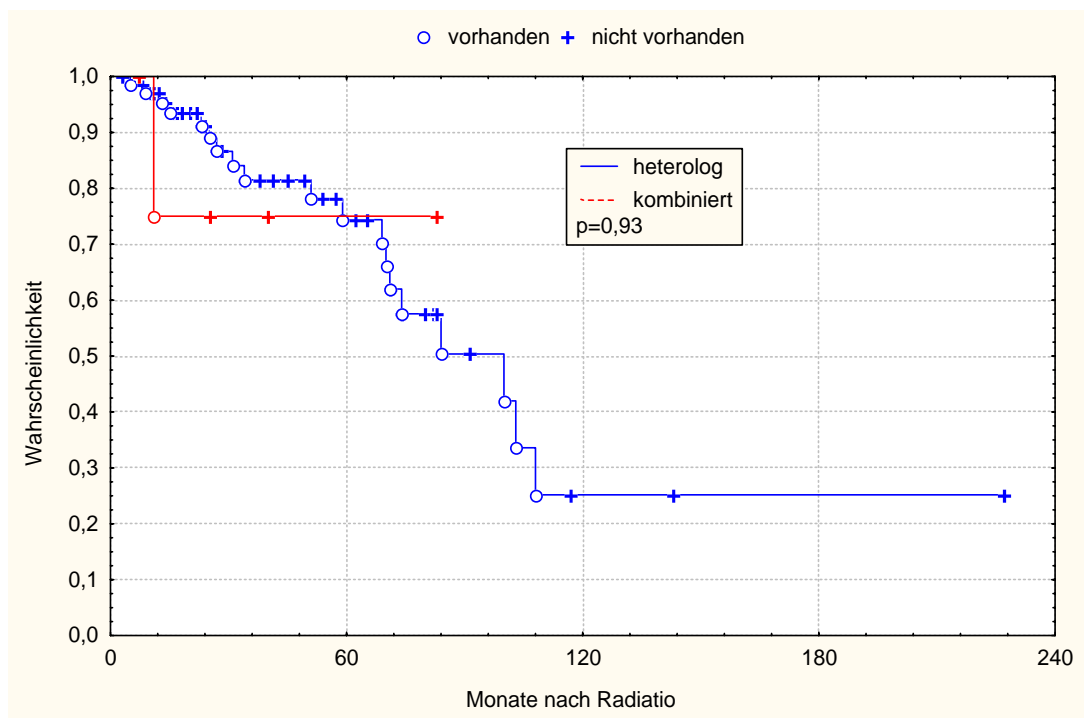


Abbildung 58: Kaplan-Meier-Analyse Wahrscheinlichkeit keine höhergradige Kapsel­fibrose, eingeteilt nach der Baker-Klassifikation, zum Zeitpunkt der letzten Nachsorge zu entwickeln, Vergleich heterologe versus kombinierte Rekonstruktionstechnik, 73 beobachtete Patientinnen; Legende: Heterolog = heterologe Brustrekonstruktion, kombiniert = kombinierte Brustrekonstruktion

3.7.6 Fibrose, eingeteilt nach der CTCAE V3.0-Klassifikation

Die Häufigkeit des Auftretens einer Fibrose, eingeteilt nach der CTCAE-Klassifikation, ist in Abbildung 59 dargestellt. Bei 6 Patientinnen fehlen die Daten zur Beurteilung der Fibrose nach der CTCAE-Klassifikation.

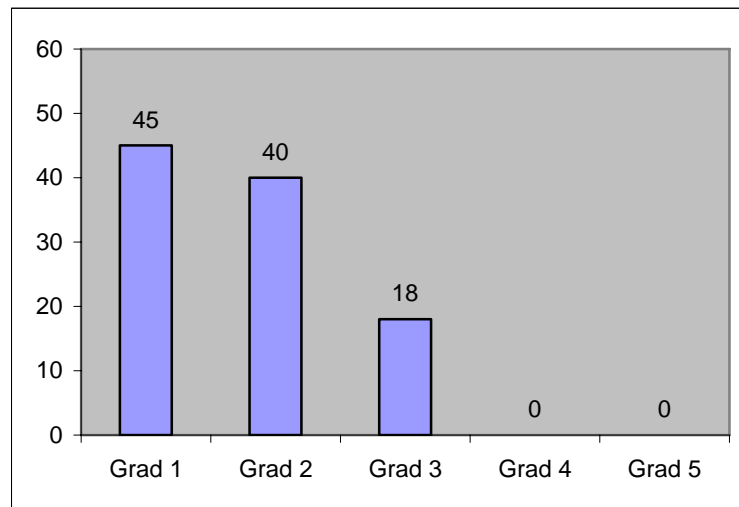


Abbildung 59: Maximal beobachtete Fibrose, eingeteilt nach der CTCAE-Klassifikation; absolute Angabe

Abbildung 60 zeigt die absolute Häufigkeit bezüglich des Auftretens einer Fibrose, eingeteilt nach der CTCAE-Klassifikation, im Gruppenvergleich und Abbildung 61 stellt die prozentualen Anteile dar.

Getestet mit dem Vierfeldertest besteht kein signifikanter Unterschied zwischen der autologen und der heterologen Rekonstruktionsgruppe bezüglich einer Grad 3 Fibrose ($p=0,37$), einer Grad 2 Fibrose ($p=0,64$) und einer Grad 1 Fibrose ($p=0,25$).

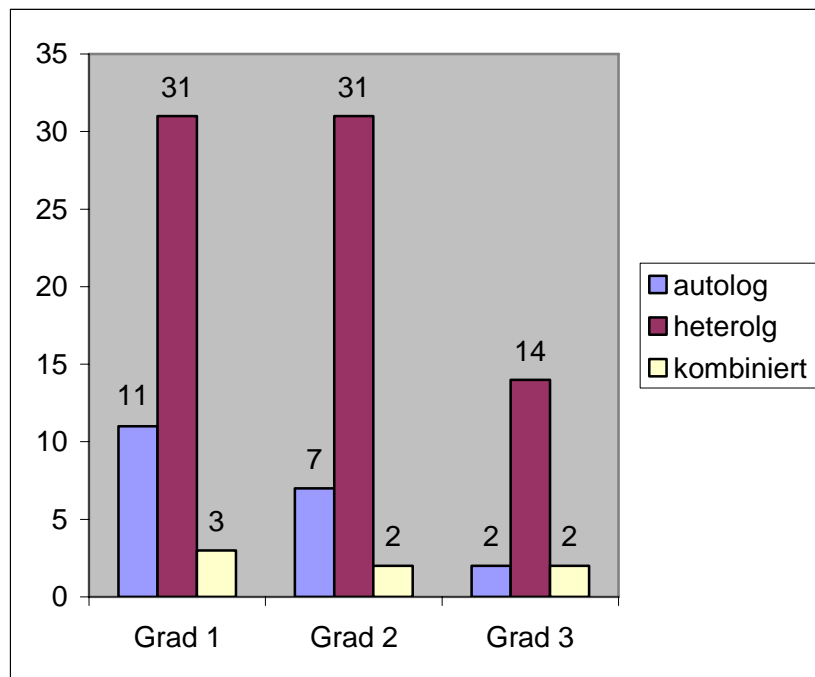


Abbildung 60: Maximal beobachtete Fibrose, eingeteilt nach der CTCAE-Klassifikation, im Gruppenvergleich; absolute Angabe;
 Legende: Autolog = autologe Brustrekonstruktion, heterolog = heterologe Brustrekonstruktion, kombiniert = kombinierte Brustrekonstruktion

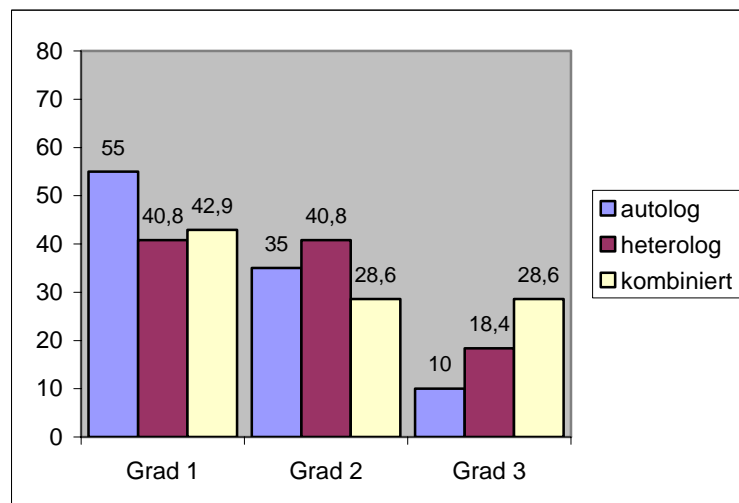


Abbildung 61: Maximal beobachtete Fibrose, eingeteilt nach der CTCAE-Klassifikation, im Gruppenvergleich; prozentuale Angabe;
 Legende: Autolog = autologe Brustrekonstruktion, heterolog = heterologe Brustrekonstruktion, kombiniert = kombinierte Brustrekonstruktion

3.7.6.1 Maximal beobachtete höhergradige Fibrose, eingeteilt nach der CTCAE V3.0-Klassifikation

Eine höhergradige Fibrose als maximal beobachtete Nebenwirkung (Erklärung siehe Seite 35) entwickelten insgesamt 18 Patientinnen (17,5%). 85 Patientinnen (82,5%) litten nicht unter einer höhergradigen Fibrose. Die Daten von 6 Patientinnen fehlen.

In der autologen Gruppe wurde eine höhergradige Fibrose als maximal beobachtete Nebenwirkung bei zwei Patientinnen (10%) diagnostiziert. 18 Patientinnen (90%) litten nicht unter einer Grad 3-5 Fibrose.

In der heterologen Gruppe hatten 14 Patientinnen (18,4%) eine höhergradige Fibrose, eingeteilt nach der CTCAE-Klassifikation. 62 Patientinnen (81,6%) entwickelten keine höhergradige Fibrose als maximale Nebenwirkung. Die Daten von 6 Patientinnen fehlen.

In der kombinierten Gruppe wurde eine höhergradige Fibrose bei zwei Patientinnen (28,6%) beschrieben, 5 Patientinnen (71,4%) litten nicht unter dieser Nebenwirkung (Abbildung 62 und Abbildung 63).

Es besteht zwischen der autologen und der heterologen Rekonstruktionsgruppe in Bezug auf die höhergradige maximal beobachtete Fibrose kein signifikanter Unterschied ($p=0,37$) (Vierfeldertest).

Insgesamt bestand bei 5 Patientinnen (4,6%) bereits vor Beginn der Strahlentherapie eine Kapselbibrose.

104 Patientinnen (95,4%) hatten vor der Strahlentherapie keine Kapselbibrose.

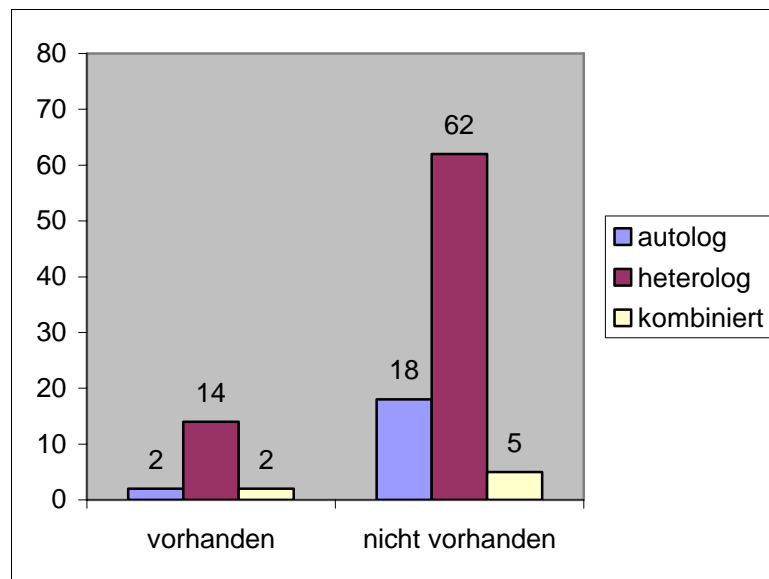


Abbildung 62: Maximal beobachtete höhergradige Fibrose, eingeteilt nach der CTCAE-Klassifikation, im Gruppenvergleich; absolute Angabe;
 Legende: Autolog = autologe Brustrekonstruktion, heterolog = heterologe Brustrekonstruktion, kombiniert = kombinierte Brustrekonstruktion

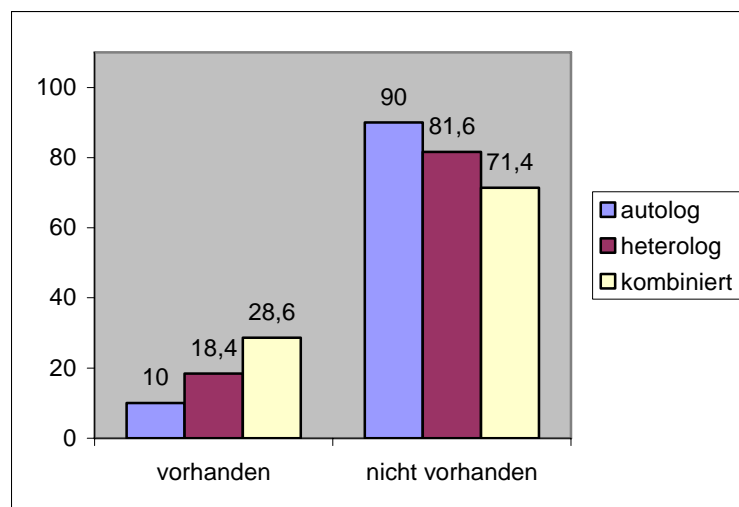


Abbildung 63: Maximal beobachtete höhergradige Fibrose, eingeteilt nach der CTCAE-Klassifikation, im Gruppenvergleich; prozentuale Angabe;
 Legende: Autolog = autologe Brustrekonstruktion, heterolog = heterologe Brustrekonstruktion, kombiniert = kombinierte Brustrekonstruktion

Abbildung 64 zeigt die Kaplan-Meier-Analyse in Bezug auf die höhergradige Fibrose, eingeteilt nach der CTCAE-Klassifikation.

Die statistische Wahrscheinlichkeit drei Jahre nach beendeter Strahlentherapie keine höhergradige Fibrose, eingeteilt nach der CTCAE-Klassifikation, zu entwickeln beträgt 80% (95% KI 0,7-0,9).

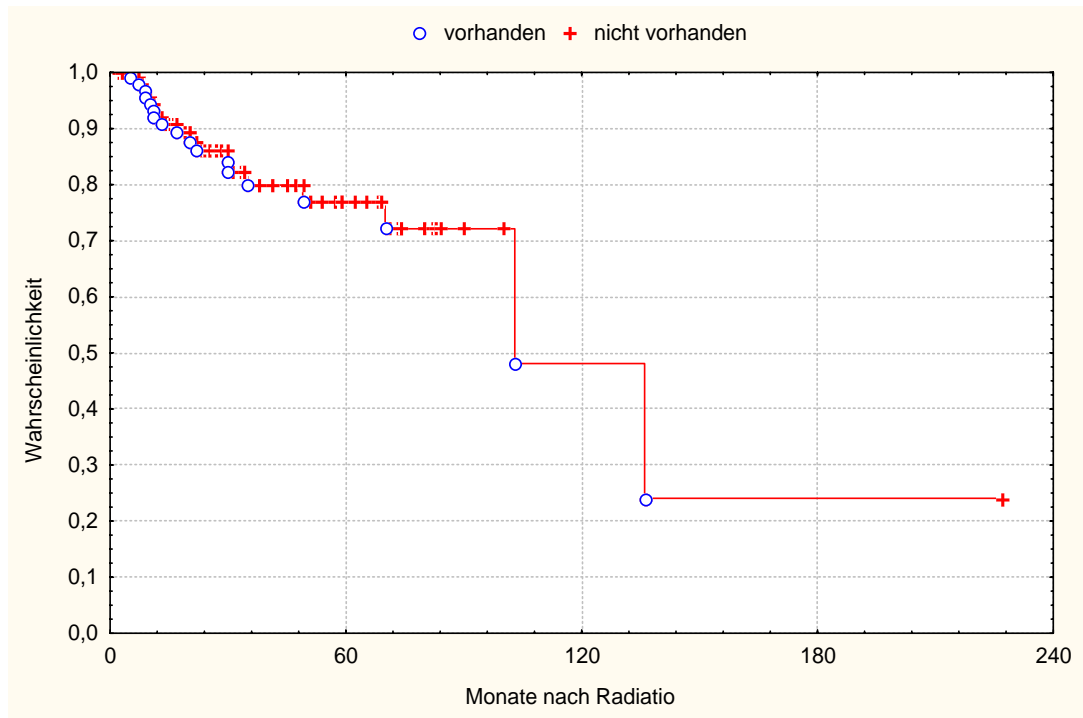


Abbildung 64: Kaplan-Meier-Analyse Wahrscheinlichkeit keine höhergradige Fibrose, eingeteilt nach der CTCAE-Klassifikation, als maximal beobachtete Nebenwirkung zu entwickeln, 103 beobachtete Patientinnen

Abbildung 65 zeigt den Vergleich zwischen autologer und heterologer Rekonstruktionstechnik im Hinblick auf die Entwicklung einer höhergradigen Fibrose, eingeteilt nach der CTCAE-Klassifikation, in der Kaplan-Meier-Analyse. Zwischen beiden Gruppen besteht diesbezüglich kein signifikanter Unterschied ($p=0,46$).

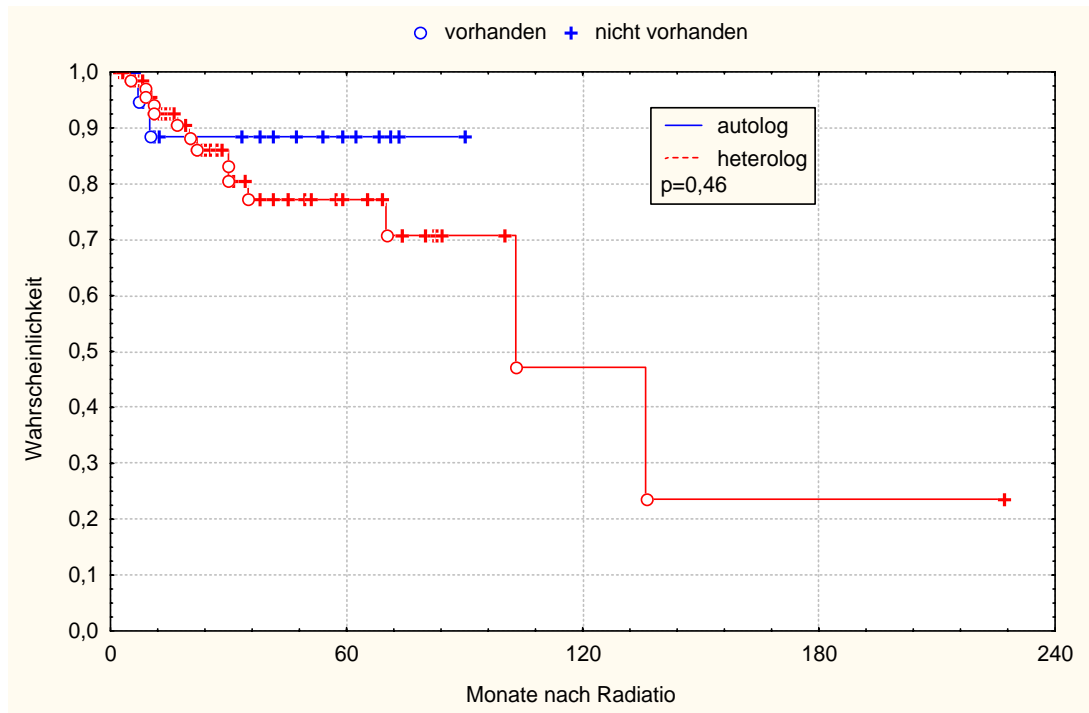


Abbildung 65: Kaplan-Meier-Analyse Wahrscheinlichkeit keine höhergradige Fibrose, eingeteilt nach der CTCAE-Klassifikation, als maximal beobachtete Nebenwirkung zu entwickeln, Vergleich autologe versus heterologe Rekonstruktionstechnik, 96 beobachtete Patientinnen; Legende: Autolog = autologe Brustrekonstruktion, heterolog = heterologe Brustrekonstruktion

3.7.6.2 Maximal beobachtete höhergradige Fibrose, eingeteilt nach der CTCAE V3.0-Klassifikation, bei Patientinnen mit Boost-Bestrahlung

Abbildung 66 stellt in der Kaplan-Meier-Analyse den Vergleich zwischen Patientinnen mit und ohne Boost-Bestrahlung bezogen auf den Endpunkt „höhergradige Fibrose, eingeteilt nach der CTCAE V3.0-Klassifikation“ dar. Für die Auswertung konnten 103 Patientinnen analysiert werden.

7 Patientinnen (17,1%) mit Boost-Bestrahlung und 11 Patientinnen (17,7%) ohne Boost-Bestrahlung entwickelten eine höhergradige Fibrose, eingeteilt nach der CTCAE V3.0-Klassifikation.

Zwischen beiden Gruppen besteht kein signifikanter Unterschied ($p=0,73$).

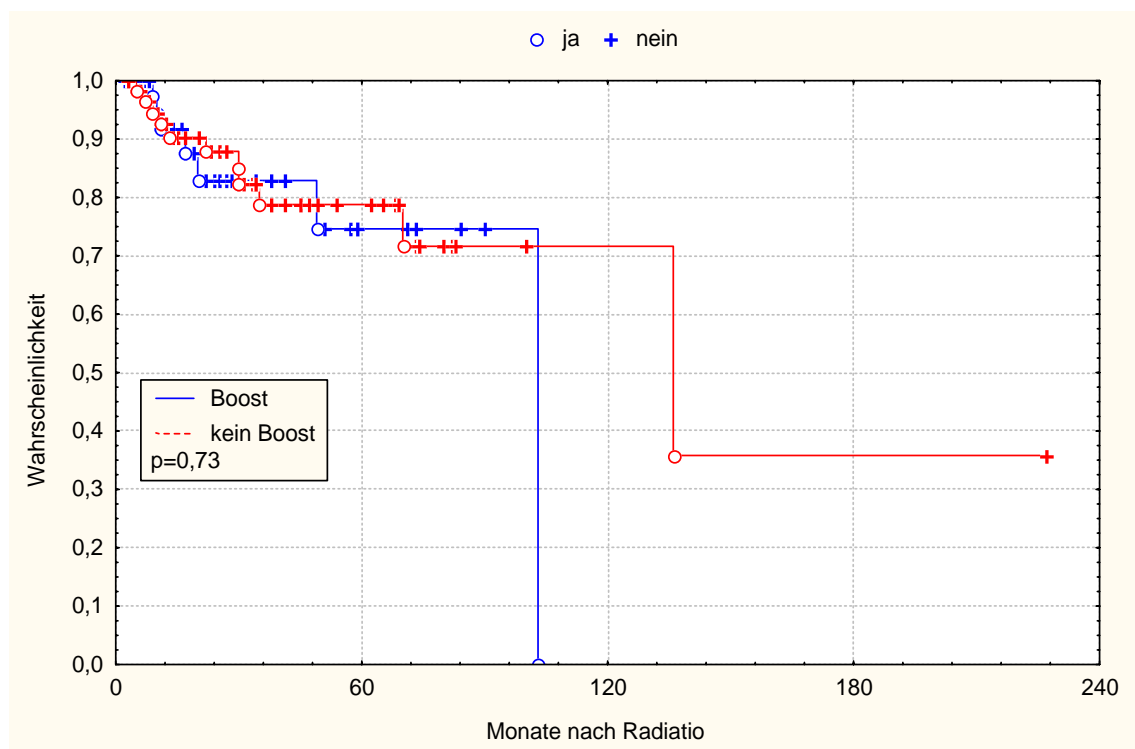


Abbildung 66: Kaplan-Meier-Analyse Wahrscheinlichkeit keine höhergradige Fibrose, eingeteilt nach der CTCAE-Klassifikation, als maximal beobachtete Nebenwirkung zu entwickeln, Vergleich Patientinnen mit Boost-Bestrahlung versus Patientinnen ohne Boost-Bestrahlung, 103 beobachtete Patientinnen;
 Legende: Boost = Patientinnen mit Boost-Bestrahlung, kein Boost = Patientinnen ohne Boost-Bestrahlung

3.7.6.3 Höhergradige Fibrose, eingeteilt nach der CTCAE V3.0-Klassifikation, zum Zeitpunkt der letzten Nachsorge

Es wurde bei 5 Patientinnen (5,1%) eine höhergradige Fibrose zum Zeitpunkt der letzten Nachsorge festgestellt. 94 Patientinnen (94,9%) litten nicht unter dieser Nebenwirkung. Die Angaben von 10 Patientinnen aus der heterologen Gruppe fehlen.

Abbildung 67 stellt die absolute Häufigkeit einer höhergradigen Fibrose, eingeteilt nach der CTCAE-Klassifikation, zum Zeitpunkt der letzten Nachsorge im Gruppenvergleich dar. In Abbildung 68 ist die prozentuale Verteilung zu sehen.

Zwischen der autologen und der heterologen Rekonstruktionsgruppe besteht in Bezug auf eine höhergradige Fibrose zum Zeitpunkt der letzten Nachsorge kein signifikanter Unterschied ($p=0,87$) (Vierfeldertest).

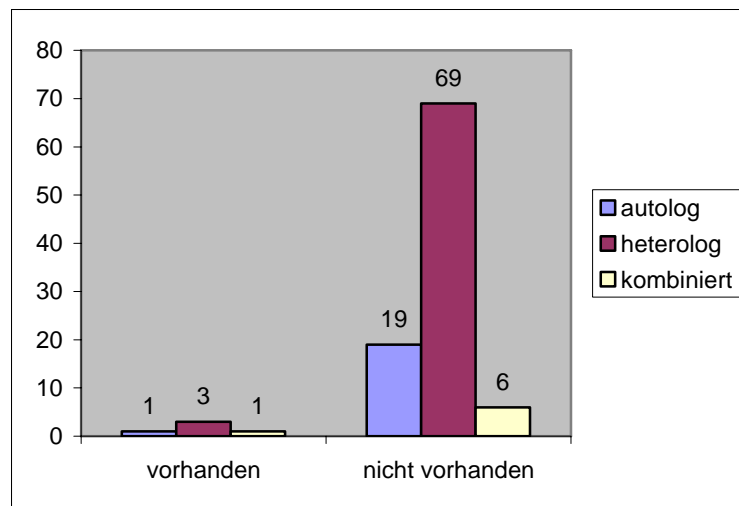


Abbildung 67: Maximal beobachtete höhergradige Fibrose, eingeteilt nach der CTCAE-Klassifikation, zum Zeitpunkt der letzten Nachsorge im Gruppenvergleich; absolute Angabe; Legende: Autolog = autologe Brustrekonstruktion, heterolog = heterologe Brustrekonstruktion, kombiniert = kombinierte Brustrekonstruktion

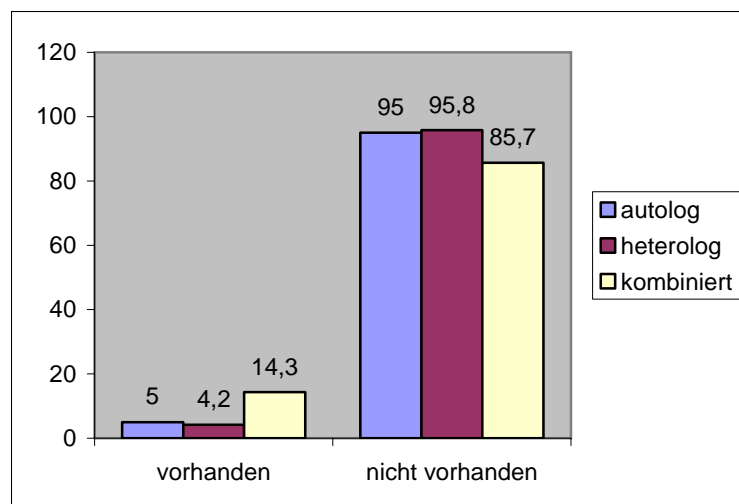


Abbildung 68: Maximal beobachtete höhergradige Fibrose, eingeteilt nach der CTCAE-Klassifikation, zum Zeitpunkt der letzten Nachsorge im Gruppenvergleich; prozentuale Angabe; Legende: Autolog = autologe Brustrekonstruktion, heterolog = heterologe Brustrekonstruktion, kombiniert = kombinierte Brustrekonstruktion

In Abbildung 69 ist die Kaplan-Meier-Analyse der höhergradigen Fibrose, eingeteilt nach der CTCAE-Klassifikation, zum Zeitpunkt der letzten Nachsorge dargestellt. Die statistische Wahrscheinlichkeit zum Zeitpunkt der letzten Nachsorgeuntersuchung keine höhergradige Fibrose nach der CTCAE-

Klassifikation zu entwickeln beträgt drei Jahre nach beendeter Strahlentherapie 98% (95% KI 0,95-1,0).

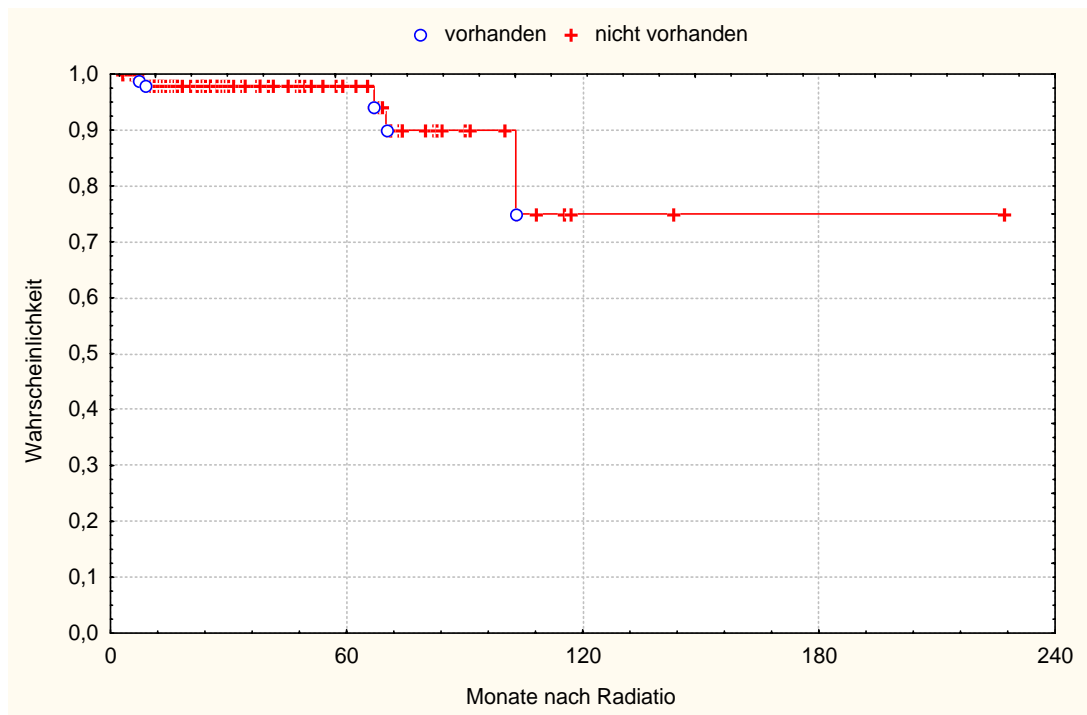


Abbildung 69: Kaplan-Meier-Analyse Wahrscheinlichkeit keine höhergradige Fibrose, eingeteilt nach der CTCAE-Klassifikation, zum Zeitpunkt der letzten Nachsorge zu entwickeln, 99 beobachtete Patientinnen

In Abbildung 70 wird die höhergradige Fibrose zum Zeitpunkt der letzten Nachsorgeuntersuchung im Gruppenvergleich autologe versus heterologe Rekonstruktionstechnik dargestellt. Zwischen beiden Rekonstruktionsgruppen besteht kein signifikanter Unterschied ($p=0,6$).

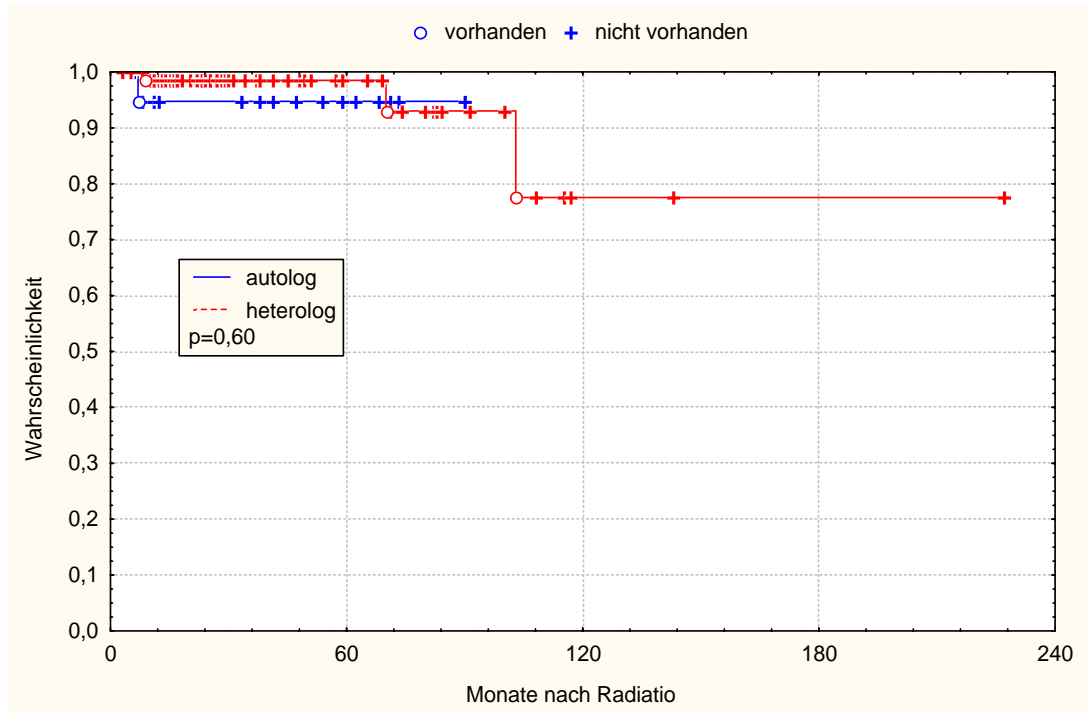


Abbildung 70: Kaplan-Meier-Analyse Wahrscheinlichkeit keine höhergradige Fibrose, eingeteilt nach der CTCAE-Klassifikation, zum Zeitpunkt der letzten Nachsorge zu entwickeln, Vergleich autologe versus heterologe Brustrekonstruktion, 92 beobachtete Patientinnen; Legende: Autolog = autologe Brustrekonstruktion, heterolog = heterologe Brustrekonstruktion

3.7.7 Asymmetrie/Kosmetik

Insgesamt wurde bei 11 Patientinnen (11,1%) eine minimale Asymmetrie gesehen, bei 65 Patientinnen (65,7%) eine sichtbare, aber nicht störende Asymmetrie der Brüste und bei 23 Patientinnen (23,2%) ein inakzeptables kosmetisches Ergebnis (Abbildung 71). Die Daten von 10 Patientinnen fehlen.

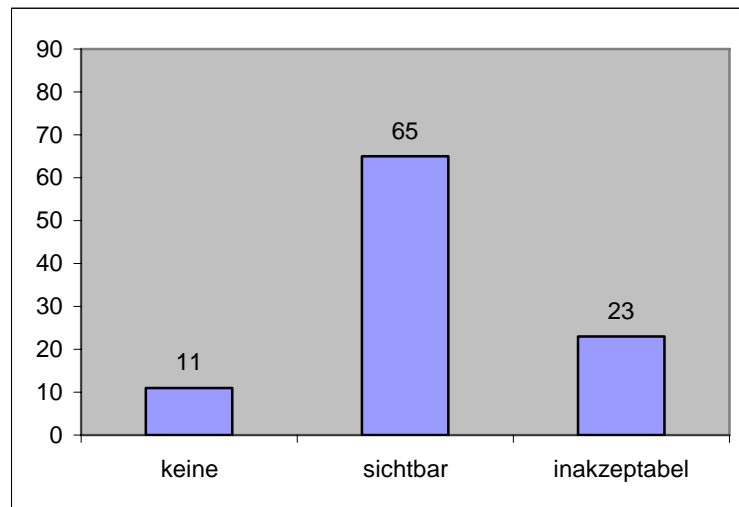


Abbildung 71: Asymmetrie; absolute Angabe

In der autologen Gruppe wurde bei drei Patientinnen (15,8%) ein gutes kosmetisches Ergebnis beschrieben (keine/minimale Asymmetrie). 13 Patientinnen (68,4%) hatten eine sichtbare Asymmetrie der Brüste und bei drei Patientinnen (15,8%) musste auf Grund der Asymmetrie von einem schlechten kosmetischen Ergebnis (inakzeptabel, Nachoperation empfohlen) gesprochen werden. Bei einer Frau fehlen die Daten.

In der heterologen Gruppe sah man bei 7 Patientinnen (9,6%) nur eine minimale Asymmetrie, bei 48 Patientinnen (65,8%) eine sichtbare Asymmetrie und bei 18 Patientinnen (24,7%) eine deutliche Asymmetrie (inakzeptabel, Nachoperation empfohlen). Die Daten von 9 Patientinnen fehlen.

In der kombinierten Gruppe wurde bei einer Patientin (14,3%) kaum eine Asymmetrie festgestellt (minimal), bei 4 Patientinnen (57,1%) eine sichtbare und bei zwei Patientinnen (28,6%) eine deutliche Asymmetrie, d. h. ein inakzeptables kosmetisches Ergebnis.

In allen Kategorien (minimale, sichtbare und störende Asymmetrie) besteht zwischen der autologen und der heterologen Rekonstruktionsgruppe kein signifikanter Unterschied ($p=0,44$, $p=0,83$, $p=0,41$) (Vierfeldertest).

Eine höhergradige Asymmetrie (inakzeptables kosmetisches Ergebnis) entwickelten 23 Patientinnen (23,2%). 76 Patientinnen (76,8%) litten nicht unter

einer höhergradigen Asymmetrie (Abbildung 72). Bei 10 Frauen fehlen die Daten.

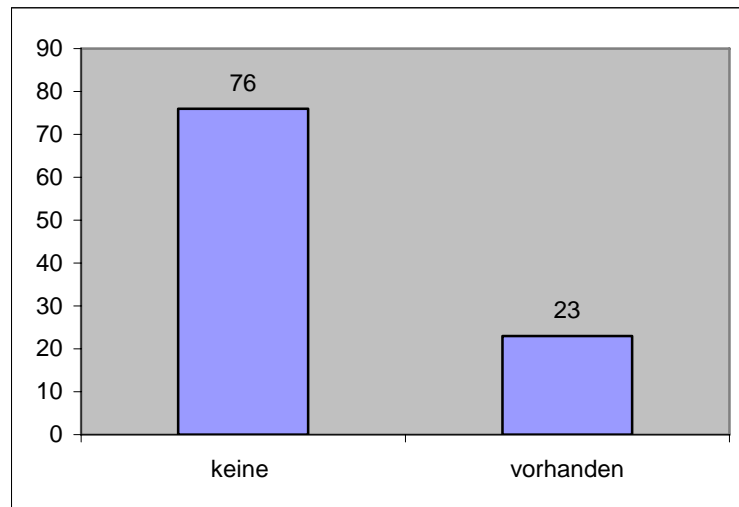


Abbildung 72: Höhergradige Asymmetrie (inakzeptables kosmetisches Ergebnis); absolute Angabe

Die Verteilung der höhergradigen Asymmetrie auf die einzelnen Gruppen wird oben beschrieben. Zwischen der autologen und der heterologen Rekonstruktionsgruppe besteht in Bezug auf die höhergradige Asymmetrie kein signifikanter Unterschied ($p=0,41$) (Vierfeldertest).

3.7.7.1 Asymmetrie/Kosmetik bei Patientinnen mit Boost-Bestrahlung

10 Patientinnen (24,4%), die eine Boost-Bestrahlung erhielten, hatten ein „schlechtes kosmetisches Ergebnis mit empfohlener Nachoperation“. Bei drei Patientinnen mit einer Boost-Bestrahlung fehlen die Daten bezüglich der Asymmetrie.

Verglichen mit den Patientinnen, die keinen Boost erhielten, besteht in der Kategorie „Asymmetrie“ kein signifikanter Unterschied ($p=0,42$) (Log Rang Test).

3.7.8 Gewebekonsistenz: Höhergradige Nebenwirkung

Insgesamt hatten 13 Patientinnen (13,4%) eine höhergradige Veränderung der Gewebekonsistenz der rekonstruierten Brust. 84 Frauen (86,6%) litten nicht unter dieser Nebenwirkung. Bei 12 Patientinnen fehlen die Daten hierzu.

Auf Grund ähnlicher Ergebnisse bei Fibrose, Baker und Gewebekonsistenz wird hier auf eine weitere Analyse bzw. auf Graphiken verzichtet.

3.7.9 Weitere späte Nebenwirkungen

Insgesamt traten bei 23 Patientinnen (21,1%) weitere späte Nebenwirkungen auf. Bei 86 Patientinnen (78,9%) wurden weitere späte Nebenwirkungen nicht beobachtet.

Bei zwei Patientinnen trat ein Ulcus cutis auf, 16 Patientinnen entwickelten ein Lymphödem, bei drei Patientinnen konnte ein Brustödem festgestellt werden, bei einer Patientin kam es zu einer Protheseninfektion, eine Patientin hatte eine Mamillennekrose, eine Patientin hatte eine Osteitis und bei einer Patientin wurde eine Pilzinfektion der Brust dokumentiert (Abbildung 73).

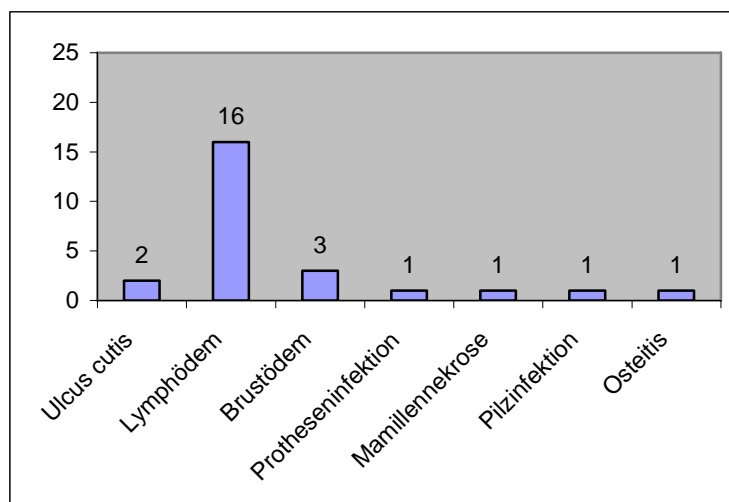


Abbildung 73: Weitere späte Nebenwirkungen, absolute Angabe

In der autologen Gruppe traten bei 16 Patientinnen (80%) keine weiteren Nebenwirkungen auf.

4 Patientinnen (20%) entwickelten ein Lymphödem.

In der heterologen Gruppe wurde bei 66 Patientinnen (80,5%) keine weitere Nebenwirkung beobachtet. Bei 16 Patientinnen (19,5%) traten weitere Nebenwirkungen auf. Davon entwickelten zwei Patientinnen ein Ulcus cutis. Von beiden Patientinnen hatte eine Patientin zusätzlich eine Osteitis. 11

Patientinnen hatten ein Lymphödem, eine Patientin hatte zusätzlich noch eine Mamillennekrose, bei zwei Patientinnen kam es zu einem Ödem der Brust, bei einer Patientin wurde eine Infektion der Prothese diagnostiziert.

In der kombinierten Gruppe war bei 4 Patientinnen (57,1%) der Verlauf im Hinblick auf weitere späte Nebenwirkungen komplikationslos. Drei Patientinnen (42,9%) entwickelten weitere Nebenwirkungen. Das Lymphödem kam bei einer Patientin vor, eine Patientin hatte ein Brustödem und eine Patientin eine Pilzinfektion der Brust.

Bei der Testung der Nebenwirkungen Ulcus cutis, Lymphödem, Brustödem, Protheseninfektion, Mamillennekrose und Osteitis ergibt sich im Vergleich autologe versus heterologe Gruppe kein signifikanter Unterschied ($p=0,48$, $p=0,36$, $p=0,48$, $p=0,62$, $p=0,62$, $p=0,62$).

Die weiteren späten Nebenwirkungen traten im Median nach 8 Monaten (Range 3-80 Monate) auf.

Im Median traten die späten Nebenwirkungen insgesamt betrachtet (Fettgewebsnekrose, Pigmentierung, Teleangiektasien, weitere Nebenwirkungen, etc.) nach 10 Monaten auf (Range 0-136 Monate).

Bei einer Patientin trat die Fettgewebsnekrose vor Beginn der Strahlentherapie auf (0 Monate). In diesem Fall ist die Fettgewebsnekrose eine späte operative Komplikation, wird hier aber als späte Komplikation im Allgemeinen akzeptiert.

3.7.9.1 Kaplan-Meier-Analyse der späten Nebenwirkungen

Zu den hier dargestellten Nebenwirkungen in der Kaplan-Meier-Analyse (Abbildung 74) zählen: Fettgewebsnekrose, Dislokation, Ruptur, Schmerzen, Hyper-, Hypopigmentierung, Teleangiektasien, Rippennekrose, Lungenfibrose, Ulcus cutis, Lymphödem, Brustödem, Protheseninfektion, Mamillennekrose, Pilzinfektion der Brust und Osteitis.

Akute Nebenwirkungen, weitere Operationen, die Fibrose nach der Baker- bzw. nach der CTCAE-Klassifikation werden in der Grafik nicht berücksichtigt.

In die Auflistung fließt keine Einteilung nach Schweregrad der Nebenwirkung ein.

Die statistische Wahrscheinlichkeit drei Jahre nach beendeter Strahlentherapie keine der oben genannten späten Nebenwirkungen zu erleiden beträgt 34% (95% KI 0,24-0,44).

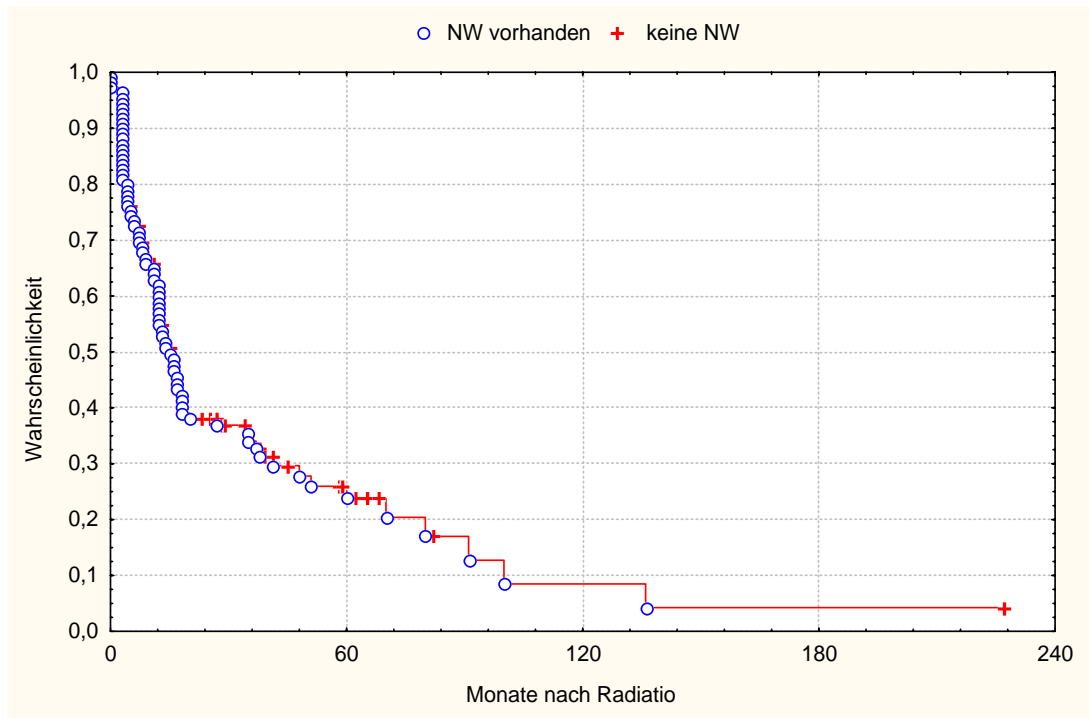


Abbildung 74: Kaplan-Meier-Analyse Wahrscheinlichkeit für das Nicht-Auftreten von späten Nebenwirkungen, 109 beobachtete Patientinnen;
Legende: NW = Nebenwirkung

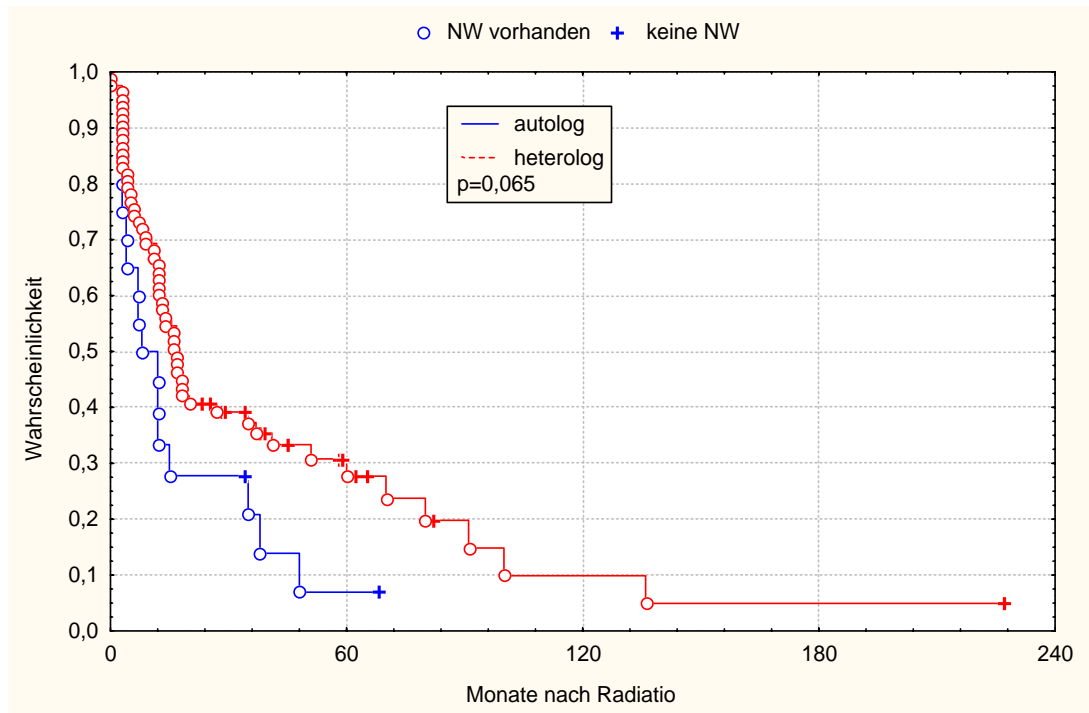


Abbildung 75: Kaplan-Meier-Analyse Wahrscheinlichkeit für das Nicht-Auftreten von späten Nebenwirkungen, Vergleich autologe versus heterologe Brustrekonstruktion, 102 beobachtete Patientinnen;

Legende: Autolog = autologe Brustrekonstruktion, heterolog = heterologe Brustrekonstruktion, NW = Nebenwirkung

Beim Vergleich zwischen der autologen und der heterologen Rekonstruktionsgruppe (Abbildung 75) ergibt sich bezüglich der allgemeinen späten Nebenwirkungen kein signifikanter Unterschied ($p=0,065$).

Bei drei Patientinnen kam die späte Nebenwirkung vor der Strahlentherapie vor, d. h. sie muss als operative Spät komplikation gewertet werden.

3.7.9.2 Kaplan-Meier-Analyse der höhergradigen späten Nebenwirkungen

Zu den hier in der Kaplan-Meier-Analyse (Abbildung 76) dargestellten Nebenwirkungen zählen unter der Kategorie „höhergradige späte Nebenwirkungen“: Fettgewebsnekrose, Dislokation, Ruptur, höhergradige Schmerzen, Rippennekrose, Lungenfibrose, Ulcus cutis, Protheseninfektion und Mamillennekrose.

Die häufig vorkommenden Nebenwirkungen wie Hyper-, Hypopigmentierung, Teleangiektasien, Lymphödem und Brustödem werden bei dieser Auswertung nicht berücksichtigt, ebenso wenig die Pilzinfektion der Brust und die Osteitis.

Akute Nebenwirkungen, weitere Operationen, die Fibrose nach der Baker- bzw. nach der CTCAE-Klassifikation werden auch in der Abbildung 76 nicht berücksichtigt.

Die statistische Wahrscheinlichkeit drei Jahre nach beendeter Strahlentherapie keine der höhergradigen späten Nebenwirkungen zu erleiden beträgt 87% (95% KI 0,79-0,94).

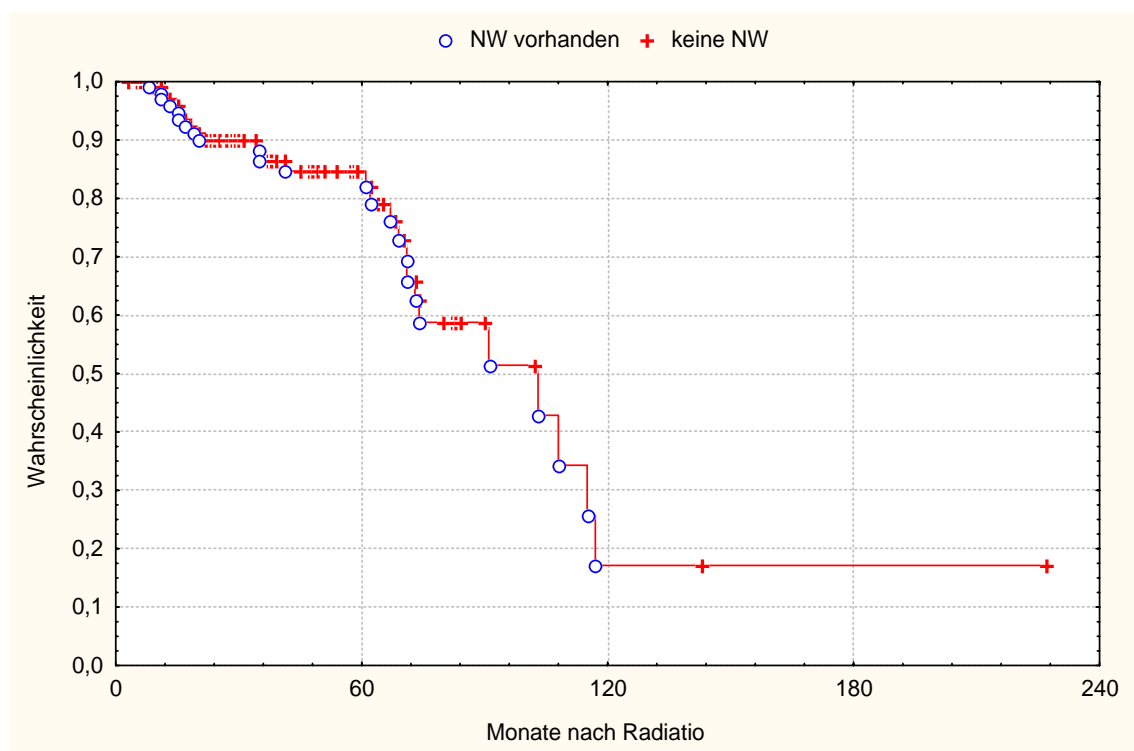


Abbildung 76: Kaplan-Meier-Analyse Wahrscheinlichkeit für das Nicht-Auftreten von höhergradigen späten Nebenwirkungen, 109 beobachtete Patientinnen;
Legende: NW = Nebenwirkung

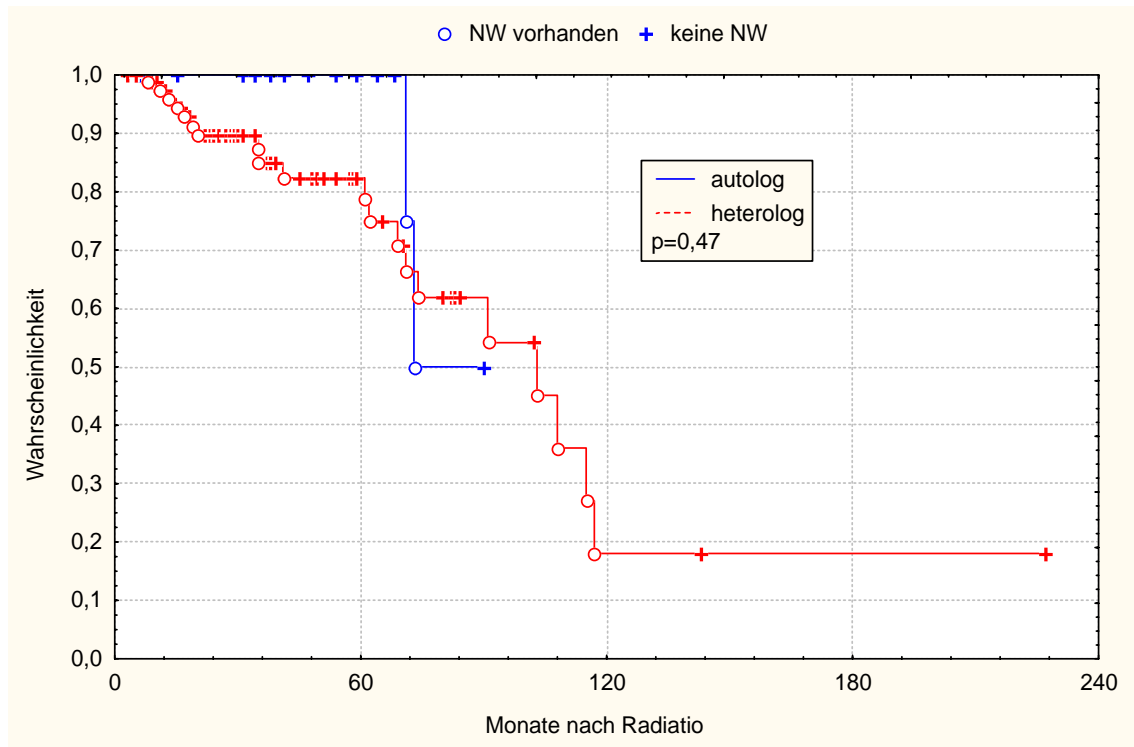


Abbildung 77: Kaplan-Meier-Analyse Wahrscheinlichkeit für das Nicht-Auftreten von höhergradigen späten Nebenwirkungen, Vergleich autologe versus heterologe Brustrekonstruktion, 102 beobachtete Patientinnen;
Legende: Autolog = autologe Brustrekonstruktion, heterolog = heterologe Brustrekonstruktion, NW = Nebenwirkung

Abbildung 77 stellt den Vergleich zwischen der autologen und der heterologen Rekonstruktionsgruppe bezüglich der höhergradigen späten Nebenwirkungen dar. Mit dem Log Rang Test untersucht, besteht kein signifikanter Unterschied ($p=0,47$).

3.7.9.3 Fettgewebsnekrose

Bei 11 Patientinnen (10,1%) wurde eine Fettgewebsnekrose beschrieben.

Bei einer Patientin kam die Fettgewebsnekrose bereits vor der Strahlentherapie vor. 98 Patientinnen (89,9%) entwickelten keine Fettgewebsnekrose als späte Nebenwirkung.

In der autologen Gruppe wurde eine Fettgewebsnekrose bei einer Patientin (5%) diagnostiziert. 19 Patientinnen (95%) hatten keine Fettgewebsnekrose.

In der heterologen Gruppe wurde bei 8 Patientinnen (9,8%) eine Fettgewebsnekrose beschrieben, bei 74 Patientinnen (90,2%) fand sich keine.

In der kombinierten Gruppe entwickelten zwei Patientinnen (28,6%) eine Fettgewebsnekrose. Bei 5 Patientinnen (71,4%) wurde diese Nebenwirkung nicht bemerkt.

Zwischen der autologen und der heterologen Gruppe besteht bezüglich der Fettgewebsnekrose kein signifikanter Unterschied ($p=0,5$).

3.7.9.4 Dislokation/Ruptur

Bei 12 Patientinnen (11%) trat eine Dislokation der Prothese auf. Bei einer Patientin (0,9%) wurde eine Ruptur beschrieben. Bei 96 Patientinnen (88,1%) wurden diese Nebenwirkungen nicht beobachtet.

Bei 5 Patientinnen (41,7%) von den 12 betroffenen Patientinnen wurde die Dislokation beschrieben, ohne dass diese Patientinnen eine weitere Operation erhielten. Bei zwei Patientinnen (16,7%) trat die Dislokation der Prothese bereits vor Beginn der Strahlentherapie auf.

In der autologen Gruppe wurde bei einer Patientin (5%) eine Dislokation beschrieben.

In der heterologen Gruppe kam eine Dislokation bei 10 Patientinnen (12,2%) vor, bei einer Patientin (1,2%) kam eine Ruptur vor. 71 Patientinnen (86,6%) hatten keine Dislokation oder Ruptur.

In der kombinierten Gruppe trat bei einer Patientin (14,3%) eine Dislokation auf.

Zwischen der autologen und der heterologen Rekonstruktionsgruppe besteht kein signifikanter Unterschied im Hinblick auf die Häufigkeit einer Dislokation oder Ruptur ($p=0,35$).

In der heterologen Gruppe kann das Auftreten einer Dislokation nach der Art der Rekonstruktionstechnik (direkt Implantat oder Expander + Implantat) weiter aufgeteilt werden:

4 Patientinnen mit Dislokation hatten eine Brustrekonstruktion direkt mit einem Implantat. Eine Patientin der autologen Gruppe hatte ursprünglich eine Brustrekonstruktion direkt mit einem Implantat. Auf Grund der Prothesendislokation erhielt die Patientin vor der Bestrahlung eine

Rekonstruktion mit einem Latissimus dorsi Lappen. Deswegen wird sie in der Tübinger Studie der Gruppe der autologen Rekonstruktion zugeordnet, auch wenn sie bezogen auf die Komplikation „*Dislokation*“ auch der Gruppe der heterologen Rekonstruktion zugeordnet werden könnte.

6 Patientinnen mit Dislokation hatten eine Brustrekonstruktion mit Expander + Implantat.

Die Patientin, die eine Ruptur erlitt, erhielt eine Brustrekonstruktion mit Expander + Implantat.

4 Diskussion

Diese Arbeit soll helfen, die Frage nach der geeigneten Rekonstruktionstechnik bei Patientinnen mit Ablatio und notwendiger Strahlentherapie auf Grund eines Mammakarzinoms zu beantworten. Als Endpunkte gelten die lokoregionäre Tumorkontrolle, das Überleben, die Komplikationsrate und das kosmetische Ergebnis der Brustrekonstruktion. Die wesentlichen Ergebnisse der Tübinger Studie werden kurz dargestellt und mit den Daten aus der Literatur verglichen.

4.1 Tumorstadium

Die meisten in die Studie eingeschlossenen Patientinnen befanden sich im Stadium IIB (38 Patientinnen). 30 Patientinnen wurden dem Stadium IIA zugeteilt. Es handelt sich also zu meist um eine fortgeschrittene Tumorerkrankung mit T2- bzw. T3-Tumoren. Dies ist allerdings im Zusammenhang mit der Fragestellung Ablatio mammae und Brustrekonstruktion auch zu erwarten, da bei kleinen Tumoren die brusterhaltende Therapie im Vordergrund steht.

Aber es wurden auch Patientinnen mit DCIS und Ablatio bestrahlt. Laut der Konsensusempfehlung zur Behandlung des DCIS ist eine Radiatio nach Ablatio selbst bei knappen Resektionsrändern nicht indiziert [101]. In der Tübinger Studie wurden 7 Patientinnen mit einem DCIS eingeschlossen. Bei zwei Patientinnen lag als Bestrahlungsursache ein Rezidiv vor. Bei 5 Patientinnen wurden knappe Resektionsränder beschrieben. Der Nachsorgezeitraum lag bei diesen Frauen zwischen drei und 82 Monaten. Es wurden in dieser Zeit keine Lokalrezidive beschrieben. Eine der so behandelten Patientinnen erhielt eine autologe Brustrekonstruktion, alle anderen erhielten eine heterologe Brustrekonstruktion mittels Expander/Implantat. Das kosmetische Ergebnis bezüglich der Asymmetrie war bei 6 Patientinnen „sichtbar, nicht störend“ und bei einer Patientin sogar „minimal“. Außerdem wurde nur bei einer Patientin eine Baker-Fibrose Grad III beschrieben.

Bei allen widersprüchlichen Daten in der Literatur im Zusammenhang mit einer Brustrekonstruktion und Bestrahlung könnte eventuell am ehesten bei

Patientinnen mit DCIS, Ablatio und Rekonstruktion auf eine adjuvante Radiatio verzichten werden, da es sich beim DCIS um eine Vorstufe des invasiven Karzinoms handelt.

Allerdings konnte bei 7 Patientinnen in der Tübinger Studie durch die Strahlentherapie ein Rezidiv bzw. ein erneutes Rezidiv verhindert und ein gutes kosmetisches Ergebnis der Brustrekonstruktion erreicht werden.

4.2 Strahlentherapie

Alle Patientinnen erhielten eine Thoraxwandbestrahlung mit einer medianen Bestrahlungsdosis von 50,4 Gy. Nur zwei Patientinnen wurden mit einem Bolus bestrahlt.

Die Indikation für einen Bolus war ein T4-Tumor oder eine Hautinfiltration. 6 Patientinnen hatten einen T4-Tumor.

Nach Angaben aus der Literatur ist bei Patientinnen, die mit einem Bolus bestrahlt werden, mit einem schlechten kosmetischem Ergebnis zu rechnen [114].

Kuske et al. [64] untersuchten eine Patientengruppe mit Ablatio, Brustrekonstruktion und Strahlentherapie. Die meisten Patientinnen wurden mit einem Bolus bestrahlt. Nur 37% der Patientinnen mit Bolus erreichten ein exzellentes oder gutes kosmetisches Ergebnis im Vergleich zu 81% der Patientinnen, die ohne Bolus bestrahlt wurden [64].

Ein anderes Ergebnis findet sich bei Anderson [2]. Dort wurden die Komplikationsraten der autologen Rekonstruktion im Vergleich mit denen der heterologen Rekonstruktion (Expander/Implantat) untersucht. Alle Patientinnen wurden mit einem Bolus bestrahlt. 85% aller Patientinnen hatten ein exzellentes oder gutes kosmetisches Ergebnis. Getestet wurde ein neuer Wachsbolus im Vergleich mit einem herkömmlichen Bolus. Die Patientinnen mit dem neuen Bolus hatten signifikant weniger Komplikationen als die Patientinnen mit dem herkömmlichen Bolus. Der Grund hierfür bleibt unklar. Verbesserte Dosisinhomogenität durch einen individuell angepassten Bolus wird als mögliche Erklärung angeführt.

Demgegenüber steht die Erkenntnis von Victor et al. [114], dass Bolusmaterial zu einer besonders hohen Dosisbelastung der oberflächlichen Haut und damit möglicherweise zu einem ungünstigen kosmetischen Ergebnis führt.

Unter Berücksichtigung der Literatur ist es schlüssig, dass in der Tübinger Studie nur zwei von 6 Patientinnen mit einem T4-Tumor mit Bolus bestrahlt wurden. Bei nur zwei betroffenen Patientinnen kann in der Tübinger Studie über den Effekt eines Bolus keine Aussage getroffen werden.

40,4% der Patientinnen wurden mit einem Boost und einer medianen Boostdosis von 10 Gy bestrahlt. Der Stellenwert der Boostbestrahlung ist für die brusterhaltende Operation unzweideutig [8], für die Behandlungssituation der Ablatio jedoch nicht systematisch untersucht. Dennoch hat die Boostbestrahlung auch hier eine optimierte lokale Tumorkontrolle zum Ziel. Da die Boostbestrahlung zu einer höheren radiogenen Belastung von Haut und Bindegewebe und zu einer Zunahme der Fibroserate führt, ist ein schlechteres kosmetisches Ergebnis für diese Technik denkbar. Tatsächlich bestätigt sich diese Annahme anhand der Tübinger Studie nicht.

Trotz der höheren Strahlendosis haben diese Patientinnen kein schlechteres kosmetisches Ergebnis verglichen mit den Patientinnen, die keinen Boost erhielten. Getestet wurde die Häufigkeit weiterer Operationen wegen Operationskomplikationen und wegen Rekonstruktionskomplikationen, die Häufigkeit einer kontralaterale Brustanpassung, die höhergradige Fibroserate nach der CTCAE V3.0-Klassifikation und nach der Baker-Klassifikation und die Asymmetrie ($p=0,47$, $p=0,48$, $p=0,8$, $p=0,73$, $p=0,25$, $p=0,42$).

In der Literatur fand sich ebenfalls kein Einfluss der Bestrahlungsdosis auf das kosmetische Ergebnis nach Brustrekonstruktion und Strahlentherapie [64].

4.2.1 Bestrahlungsplanung

Motwani et al. [72] berichteten 2006 über den Einfluss der frühen Brustrekonstruktion auf die Strahlentherapieplanung nach Ablatio. Bei einer frühen autologen Rekonstruktion konnten in 52% von 112 Bestrahlungsplänen keine optimalen Bestrahlungspläne erstellt werden. Als „optimaler

Bestrahlungsplan“ wurde in dieser Arbeit die vollständige Zielvolumenerfassung der Thoraxwand, der ipsilateralen Mammaria interna Lymphabflusswege, sowie eine Minimierung der Lungen- und Herzbelastung definiert. Analysiert wurden 112 Patientinnen mit Mastektomie, autologer Brustrekonstruktion und Radiatio im Vergleich mit 106 Patientinnen mit einer radikalen Mastektomie und einer Nachbestrahlung ohne rekonstruktive Verfahren. Alle Patientinnen aus der Kontrollgruppe hatten optimale Bestrahlungspläne. Bei ihnen konnte in vielen Fällen mit Elektronen bestrahlt werden. Ein Ergebnis der Studie war, dass bei einer rekonstruierten Brust wegen der steil geneigten medialen und apikalen Brustkontur und wegen der größeren Entfernung von der Hautoberfläche nicht mit Elektronen bestrahlt werden kann. Im Gegensatz zur natürlichen Brust, die im Liegen auf die Seiten fällt, bleibt die rekonstruierte Brust tendenziell prominent auf der Brustwand stehen [98]. Die Patientinnen wurden mit einem Tangentialfeld bestrahlt, was mehr Tiefe abdeckt, gleichzeitig aber auch mehr Lungengewebe oder sogar Teile des Herzens miterfasst. Diese Erkenntnis sollte für den optimalen Rekonstruktionszeitpunkt berücksichtigt werden. Für die optimale Planung scheint nach dieser Analyse eine Rekonstruktion nach der Bestrahlung günstiger zu sein. Psychologisch profitiert die Patientin allerdings von einer frühen Rekonstruktion [98]. Die Entscheidung über den optimalen Zeitpunkt ist von vielen Faktoren abhängig und kann im Besonderen nicht unabhängig vom Tumorstadium getroffen werden. Außerdem muss berücksichtigt werden, dass die Arbeit von Motwani et al. [72] keine onkologischen Endpunkte wie Lokalrezidivrate untersucht hat, so dass unklar bleibt, in wieweit die schlechtere Zielvolumenerfassung bzw. die höhere Normalgewebsbelastung zu einer Zunahme der Lokalrezidivrate oder zu schlechteren funktionellen Ergebnissen führt.

In der Tübinger Studie wurden nur 4 Patientinnen mit Elektronen bestrahlt. Darunter wurden zwei Patientinnen mit einer Latissimus-dorsi-Rekonstruktion, eine Patientin mit einem Expander und späterem Implantat und eine Patientin direkt mit einem Implantat bestrahlt. Da alle 4 Patientinnen vor der Brustrekonstruktion bestrahlt wurden, konnte die Bestrahlung mit Elektronen erfolgen. Alle übrigen Patientinnen der Tübinger Studie, die mit erfolgter

Rekonstruktion bestrahlt wurden, erhielten eine tangentielle Bestrahlung mit Photonen. Vergleichende Aussagen zur Zielvolumenerfassung oder Normalgewebsbelastung können aus der Tübinger Studie nicht abgeleitet werden, da keine entsprechenden Parameter erhoben wurden.

Das Ergebnis bei Motwani et al. [72] lässt sich damit erklären, dass die Bestrahlungspläne von Patientinnen mit alleiniger Mastektomie mit denen von Patientinnen mit Mastektomie und Brustrekonstruktion verglichen wurden. Interessant wäre allerdings der Vergleich der Bestrahlungspläne von Patientinnen mit brusterhaltender Therapie mit denen von Patientinnen mit Mastektomie und Brustrekonstruktion. Anzunehmen wäre, dass die Bestrahlungspläne von Patientinnen mit Brustrekonstruktion sich bezüglich der vollständigen Zielvolumenerfassung nicht wesentlich von den Bestrahlungsplänen der Patientinnen mit brusterhaltender Therapie unterscheiden.

Letztendlich ist es Aufgabe der Strahlentherapie mit Hilfe moderner Technik den für die Patientin best möglichen Bestrahlungsplan zu erstellen.

4.2.2 Dosisinhomogenität durch veränderte Prothese

Es gibt viele Studien, die sich mit dem kosmetischen Ergebnis nach bestrahlter und rekonstruierter Brust beschäftigen [21, 41, 48, 49, 50, 69, 93, 112]. In der Tübinger Studie haben Patientinnen mit Expander den größten Anteil.

Es gibt aber wenig Literatur darüber, wie das Monitoring unter Therapie bei Patientinnen mit Expander aussehen kann [102]. Durch die Strahlentherapie kann es z. B. zu einer Volumen- oder Formänderung des Expanders kommen.

Shankar [102] schlug vor, in regelmäßigen Abständen bei Patientinnen, die mit Expander bestrahlt werden, CT-Bilder anzufertigen, um zu überprüfen, ob eine Dosisinhomogenität vorhanden sei. Durch Dosisinhomogenität kann später in Folge von Über- oder Unterdosierungen ein schlechtes kosmetischen Ergebnis oder sogar ein Lokalrezidiv eintreten. Um dies zu verhindern, ist eine konstante Expanderfüllung für die Therapieplanung und -durchführung wichtig.

In der Studie von Shankar [102] wurde eine Patientin mit Expander-Rekonstruktion nach Mastektomie bestrahlt. Die Patientin erhielt vor, während und nach der Strahlentherapie CT-Untersuchungen, um eventuelle Lageveränderungen des Expanders frühzeitig zu erkennen. Es wurden keine Veränderungen festgestellt, insbesondere kein Absinken des Expanders, kein Zuspitzen des Expanders und kein Kräuseln. Ebenso wurden in der unmittelbaren Umgebung (Rippen, Muskeln, Thoraxwand) keine Veränderungen festgestellt. Die Dosisverteilung während der Behandlung schwankte um +/- 2%, was als unkritisch betrachtet werden kann. Es kam zu keinen Komplikationen. Die definitive Prothese konnte planmäßig eingesetzt werden und die Patientin war mit dem kosmetischen Ergebnis zufrieden.

In der gleichen Studie wurden Expander experimentell bestrahlt. Der Expander der Patientin hatte ein Füllungsvolumen von 750ml. Experimentell wurde ein Expander an einem Phantom mit einem 50ml größeren Füllungsvolumen (insgesamt 800ml) bestrahlt. Dies führte dazu, dass der Expander über einen Zentimeter nicht mehr im Bestrahlungsfeld lag. Weitere experimentelle Bestrahlungen fanden mit abgesenktem Expander und leerem Expander statt. Beides führte zu Dosisabweichungen um mehr als 10% von der geplanten Therapiedosis, was für die Strahlentherapie eine inakzeptable Abweichung ist.

In einer anderen Studie zeigten Kuske et al. [64] bei der experimentellen Bestrahlung verschiedener Silikonimplantate, dass die Prothese selbst nicht zu einer Dosisinhomogenität im Sinne von Über- oder Unterdosierung führt [64]. Allerdings wurde bei einem Silikonimplantat nachgewiesen, dass dessen Verformbarkeit von 12 mm auf 9 mm abnahm. Diese Beobachtung könnte darauf zurückzuführen sein, dass das Implantat durch die Strahlentherapie die Elastizität und die Haltbarkeit ändert. Bei einer Patientin mit Brustimplantat und Strahlentherapie wäre durch die reduzierte Verformbarkeit eine Verhärtung der Brust denkbar.

Deswegen kann es günstiger sein, die Strahlentherapie mit einem Expander durchzuführen und später eine bleibende Prothese zu implantieren.

Bei Verwendung von Expandern kann es gelegentlich zu Mikrorissen und nicht sichtbaren Leckagen kommen, die durch die klinische Untersuchung nicht zu entdecken sind. Erst wenn sich eine Entzündung oder ein Ödem zeigt, gibt es klinische Hinweise. Derartige Veränderungen können jedoch bei bildgebenden Kontrollen beispielsweise mit Röntgen- oder Kernspinnmammographie, teilweise auch in der Sonographie erkannt werden.

Bei o. g. Studie wurde jedoch nur eine Patientin untersucht, und präzise Vorschläge für die praktische Durchführung des Monitorings fehlen.

Kuske et al. [64] schlugen vor, Keilfilter zu benutzen, um die Komplikationsrate bei bestrahlten Implantaten zu verringern. Ohne diese Filter kann es zu Dosisinhomogenität in der Brustspitze der rekonstruierten Brust kommen, welche das Implantat anfällig machen könnten. In der Studie von Kuske et al. [64] wurden experimentell Implantate bestrahlt und es wurden keine Dosisinhomogenitäten nachgewiesen.

Keilfilter befinden sich heute in jedem Linearbeschleuniger und werden zur Dosisinhomogenisierung eingesetzt. Ein Verzicht auf Keilfilter mit dem dann möglicherweise schlechteren kosmetischen Ergebnis ist angesichts der heutigen Technik kein praktisch relevanter Aspekt.

Die Tübinger Patientinnen wurden während der Bestrahlung klinisch untersucht, und es wurden regelmäßig Verifikationen durchgeführt. Möglicherweise könnte eine CT-Kontrolle unter Therapie die Bestrahlung weiter präzisieren, Form- und Volumenänderungen während der Bestrahlung nachweisen und so zu einem besseren kosmetischen Ergebnis beitragen. Andererseits liegen bisher keine sicheren Hinweise auf eine spontane Veränderung von Brustimplantaten unter Radiotherapie vor, so dass auch die zusätzliche Strahlenbelastung durch die CT-Untersuchung gegenüber dem eher fraglichen Nutzen kritisch abgeschätzt werden muss. Außerhalb einer wissenschaftlichen Untersuchung scheint eine wiederholte Computertomographie der rekonstruierten Brust während einer Bestrahlungsserie im Sinne einer adaptiven Bestrahlungsplanung daher nicht sinnvoll.

4.2.3 Dosisabschwächung durch Prothese

Jackson [57] verglich experimentell die Bestrahlung eines mit Kochsalzlösung gefüllten Expanders mit der Bestrahlung eines Phantoms mit ähnlicher Dicke und Gewebsbeschaffenheit. Bestrahlt wurde mit 4mV Photonen bis zu einer Dosis von 100cGy. Der Photonenstrahl war bei der Expanderbestrahlung um lediglich 3% gegenüber dem Phantom abgeschwächt und somit vernachlässigbar. Bei der therapeutischen Bestrahlung der Patientinnen mit Expander wurde aus diesem Grund keine Dosisanpassung vorgenommen.

Viele Autoren haben sich mit der Dosisverteilung durch Prothesen beschäftigt und sind zu dem Schluss gekommen, dass die Prothese keinen negativen Einfluss auf die Dosisverteilung in der Umgebung hat [59, 64, 70, 103].

Dies ist auch deswegen plausibel, da heute bei allen Patientinnen eine individuelle Dosisberechnung auf Basis des Planungs-CTs erfolgt, aus dem die Elektronendichte zur Kalkulation der Monitoreinheiten der Bestrahlung entnommen wird. Unter- oder Überdosierungen können auf diese Weise erkannt und durch zusätzliche Bestrahlungsfelder, Änderung der Feldwichtung, der Normierung oder der Keilfilterstärke berücksichtigt werden. Planerische Unsicherheiten können sich allenfalls noch bei implantierten Materialien mit hoher Elektronendichte wie beispielsweise metallhaltigen Ventilen u. a. ergeben. Hier ist die Genauigkeit der lokalen Dosiskalkulation eingeschränkt. In der Praxis ist diese Konstellation jedoch selten, und die betroffenen Volumina sind in der Regel sehr klein.

4.2.4 Rekonstruktionszeitpunkt

Anderson et al. [2] fanden keine erhöhte Komplikationsrate im Vergleich einer Brustrekonstruktion vor und nach der Bestrahlung. Allerdings waren die Gruppen ungleich (70 Patientinnen mit Radiatio nach erfolgter Rekonstruktion und 15 Patientinnen mit Rekonstruktion nach erfolgter Radiatio).

In der Tübinger Studie sind die Gruppen ebenfalls ungleich (Bestrahlung vor der Rekonstruktion n=8, Bestrahlung nach der Rekonstruktion n=101). Auf Grund

dieser unterschiedlichen Gruppengröße wurde auf eine statistische Auswertung zur Analyse des optimalen Zeitpunktes für eine Brustrekonstruktion verzichtet.

Aus vielen eher kleinen retrospektiven Arbeiten lässt sich Folgendes ableiten:

Bei der autologen Rekonstruktion scheint eine zuvor abgeschlossene Strahlentherapie günstiger zu sein [26, 64, 110].

Die Komplikationsrate beträgt ca. 30% im Vergleich zu einer Komplikationsrate von ca. 60% bei der Sequenz autologe Rekonstruktion mit anschließender Radiatio [26].

Als Beleg dient exemplarisch die Arbeit von Tran et al. [110]. Es wurde die Auswirkung der Therapierihenfolge auf die Komplikationsrate nach TRAM-Rekonstruktion untersucht. Dazu wurden frühe und späte Komplikationen verglichen. In der Studie befanden sich nur Patientinnen mit Radiatio und TRAM-Rekonstruktion.

32 Patientinnen mit TRAM-Rekonstruktion und anschließender Strahlentherapie wurden mit 70 Patientinnen verglichen, bei denen zuerst die Strahlentherapie mit anschließender TRAM-Rekonstruktion durchgeführt wurde. Bei den frühen Komplikationen (Thrombose, Lappenverlust, Hautnekrose, Wundheilungsstörung) fand sich kein Unterschied. Die späten Komplikationen (Fettnekrose 43,8% vs. 8,6%, Volumenverlust 87,5% vs. 0%, Fibrose 75% vs. 0%) waren in der Gruppe „frühe Rekonstruktion, dann Radiatio“ signifikant höher.

Die Autoren der Arbeit empfehlen als Konsequenz ihrer Untersuchung, bei Patientinnen mit TRAM-Rekonstruktion die Rekonstruktion erst nach abgeschlossener Strahlentherapie durchzuführen.

Ähnliche Ergebnisse findet man bei Dickson und Sharpe [35].

Williams et al. [118] hingegen fanden keine Änderung der Komplikationsrate bei der Bestrahlung einer TRAM-Brustrekonstruktion vor und nach erfolgter Rekonstruktion. Lediglich die Art der Komplikationsrate war unterschiedlich. So war die Fibrose häufiger bei der Reihenfolge „Rekonstruktion mit anschließender Strahlentherapie“ (31,6% vs. 0%).

Aus der Literatur geht hervor, dass für die heterologe Rekonstruktion (Expander/Implantat) die Reihenfolge mit initialer Rekonstruktion und anschließender Strahlentherapie von Vorteil ist.

Komplikationsraten bei dieser Therapiesequenz liegen bei ca. 35% im Vergleich zu ca. 70% bei umgekehrter Reihenfolge [26].

Forman et al. [41] gingen der Frage nach, wie sich Komplikationsraten und kosmetisches Ergebnis bei Patientinnen mit Strahlentherapie bei erhaltener Brust und zu einem späteren Zeitpunkt wegen eines Rezidivs durchgeführter Mastektomie mit anschließender Expander- und Implantatimplantation verhalten (entspricht etwa der Situation Radiatio vor Rekonstruktion). Die autologe Rekonstruktion ist in diesem Zusammenhang gut untersucht [14, 61, 73, 100, 117]. Forman et al. [41] untersuchten hingegen 10 Brustrekonstruktionen mit Expander und Implantatoperationen. In 4 Fällen war der Verlauf komplikationslos. Bei zwei Patientinnen kam es zu einer Kapselbibrose nach Baker Grad III-IV. Wegen einer Infektion wurde bei einer Patientin das Implantat entfernt und eine TRAM-Rekonstruktion durchgeführt. Insgesamt waren durchschnittlich 1,8 Reoperationen pro Brust nötig. Insgesamt kam es bei 60% zu Komplikationen oder zu einem schlechten kosmetischen Ergebnis. Es gab keine Korrelation zwischen Komplikationen und der Latenz der Strahlentherapie.

In der Tübinger Studie erhielten 8 Patientinnen die Brustrekonstruktion nach beendeter Strahlentherapie. Davon erhielten 5 Patientinnen einen Expander, eine Patientin direkt ein Implantat und zwei Patientinnen hatten eine autologe Rekonstruktion mittels Latissimus dorsi Lappen. Eine Kapselbibrose nach der Baker-Klassifikation Grad III und Grad IV kam nicht vor. Bei einer Patientin musste das Implantat wegen eines Infektes ausgetauscht werden, bei einer Patientin mit autologer Rekonstruktion war eine operative Narbenkorrektur notwendig.

Das kosmetische Ergebnis ist nur in einem Fall schlecht, bei 4 Patientinnen ist das kosmetische Ergebnis zufrieden stellend und die Daten von drei Patientinnen bezüglich der Kosmetik fehlen.

Zwar erfolgte in der Tübinger Studie keine statistische Auswertung zur Analyse des optimalen Zeitpunktes für die Brustrekonstruktion, die oben beschriebenen Ergebnisse lassen jedoch vermuten, dass in der Tübinger Studie der Zeitpunkt der Brustrekonstruktion keinen wesentlichen Einfluss auf die Komplikationsrate und das kosmetische Ergebnis hatte.

Spear et al. [106] kamen in einer retrospektiven Auswertung mit 79 Patientinnen mit Brustrekonstruktion und Strahlentherapie zu dem Schluss, dass für ein kosmetisch erfolgreiches Ergebnis die sorgfältige Patientenauswahl sowie die zentrumsabhängige Erfahrung des Operateurs wichtiger als die Operationstechnik oder der Rekonstruktionszeitpunkt sind. Spear et al. [106] empfehlen jedoch möglichst die autologe Brustrekonstruktion nach beendeter Strahlentherapie und die heterologe Brustrekonstruktion mit Expander/Implantat vor der Strahlentherapie durchzuführen.

Die Tübinger Studie kann jedoch die Frage nach dem optimalen Zeitpunkt der Brustrekonstruktion bei notwendiger Strahlentherapie auf Grund der kleinen Patientenanzahl und der fehlenden Daten nicht klären.

Psychologisch profitiert die Patientin von einer frühen Brustrekonstruktion [30, 36, 76, 100].

In manchen Fällen muss jedoch auf Grund der fortgeschrittenen Tumorerkrankung auf die frühe Brustrekonstruktion verzichtet werden, um möglichst früh mit der Chemotherapie beginnen zu können. Operationskomplikationen wie Nekrose, Infektion, Revision oder Implantataustausch können dazu führen, dass die Chemotherapie nur verzögert begonnen werden kann. Bei Risikopatientinnen empfiehlt es sich, zunächst die onkologisch notwendige Therapie und anschließend die Brustrekonstruktion durchzuführen [86].

Aldermann et al. [1] untersuchten in einer prospektiven Studie mit 326 eingeschlossenen Patientinnen den Effekt der Rekonstruktionsmethode (freier TRAM-Lappen, gestielter TRAM-Lappen, Expander/Implantat-Rekonstruktion), des Rekonstruktionszeitpunktes (frühe versus verzögerte Rekonstruktion) und anderer klinischer Parameter (Strahlentherapie, Chemotherapie, Rauchen,

Adipositas) auf die Komplikationsrate. Die Komplikationsrate wurde unterteilt in allgemeine Komplikationsrate und höhergradige Komplikationen, die eine erneute Operation oder einen Krankenhausaufenthalt zur Folge hatten.

Die Gruppe der „frühen Rekonstruktionen“ hatte eine signifikant höhere Komplikationsrate verglichen mit der Gruppe der „verzögerten Rekonstruktionen“. Ebenso wirkte sich ein erhöhter Body-Maß-Index negativ auf die Komplikationsrate aus.

Alle anderen Parameter insbesondere der Rekonstruktionstyp und die erfolgte Strahlentherapie (verglichen mit der Kontrollgruppe) hatten keinen signifikanten Einfluss auf die Komplikationsrate. Man sah lediglich einen Trend hin zu einer erhöhten Komplikationsrate bei Patientinnen mit Implantatrekonstruktion und Strahlentherapie.

Auch wenn wie oben bereits erwähnt die Tübinger Datenlage bezüglich des Rekonstruktionszeitpunktes auf Grund der mangelnden Patientenanzahl nicht sehr aussagekräftig ist, so scheint wie bei Aldermann et al. [1] auch in der Tübinger Studie eine verzögerte Brustrekonstruktion ohne erhöhte Komplikationsrate einherzugehen.

4.3 Systemtherapie

In der Tübinger Studie erhielten 64 Patientinnen (58,7%) eine Kombination aus Chemotherapie und Hormontherapie. Nur 8 Patientinnen (7,3%) erhielten weder eine Chemotherapie noch eine Hormontherapie. Anthrazykline (41,3%) wurden als Chemotherapeutikum am häufigsten verwendet. Bei der Hormontherapie wurde am häufigsten Tamoxifen (52,3%) verwendet.

Die häufige Verordnung von Chemotherapeutika kann damit erklärt werden, dass die Mehrzahl der Patientinnen sich in einem fortgeschrittenen Tumorstadium (IIB) befanden.

Die Systemtherapie hat zum Ziel, eine frühe systemische Metastasierung zu verhindern. Die Strahlentherapie jedoch zielt darauf ab, ein Lokalrezidiv zu verhindern. Nur wenn beide Therapieformen erfolgreich angewandt werden,

kann das Gesamtüberleben von Patientinnen nachhaltig verbessert werden [26].

Anderson et al. [2] fanden in ihrer Arbeit keinen negativen Einfluss der Systemtherapie (Chemotherapie und Tamoxifen) auf die Komplikationsrate.

Auch bei Rosato [94] wurde kein Zusammenhang zwischen der Chemotherapie und einer erhöhten Fibroserate gesehen.

Krueger et al. [62] fanden bei Patientinnen, die eine Tamoxifentherapie erhielten, ein grenzwertig erhöhtes Risiko eine höhere Komplikationsrate zu entwickeln und ein signifikant höheres Risiko für das Entwickeln eines Rekonstruktionsverlustes.

Da es in der Literatur keinen eindeutigen Hinweis für eine erhöhte Komplikationsrate durch eine Systemtherapie gibt, wurde in dieser Untersuchung auf eine weitere Analyse bezüglich der Systemtherapie verzichtet.

4.4 Risikofaktoren für die Entwicklung operativer Komplikationen

Lin et al. [66] suchten in einer retrospektiven Studie nach Risikofaktoren für ein ungünstiges Ergebnis der Brustrekonstruktion bei Patientinnen mit Mammakarzinom. Als signifikante Risikofaktoren für das Auftreten von Komplikationen fand sich Rauchen, Adipositas und eine frühere Radiatio. Beobachtet wurden 123 Brustrekonstruktionen mit gestielten und freien TRAM-Lappen sowie mit Expander. Nur 14 Patientinnen wurden bestrahlt (5 Patientinnen vor der Expander-Rekonstruktion und 9 Patientinnen nach der TRAM-Rekonstruktion). 4 von den 5 Patientinnen mit Expander-Rekonstruktion entwickelten höhergradige Komplikationen, während in der TRAM-Gruppe nur eine höhergradige Komplikation beschrieben wurde. Die allgemeine Komplikationsrate lag bei 21,1%. Lin et al. [66] sprechen sich zwar auf Grund einer fehlenden statistischen Analyse nicht für eine Therapieempfehlung aus, raten jedoch dazu, die Risikofaktoren bei der Therapiewahl zu berücksichtigen.

Rauchen als Risikofaktor wird in verschiedenen Untersuchungen kontrovers beurteilt.

In der Studie von Anderson et al. [2] hatte Rauchen keinen Einfluss auf die Komplikationsrate, wohingegen Raucherinnen mit einer TRAM-Rekonstruktion bei Deutsch et al. [32] eine Komplikationsrate von 71% gegenüber den Nichtraucherinnen mit einer Komplikationsrate von 50% hatten.

Bei Aldermann et al. [1] war in einer prospektiven Studie mit 326 untersuchten Patientinnen ein erhöhter Body-Maß-Index mit einer signifikant erhöhten Komplikationsrate und höhergradigen Komplikationen in allen untersuchten Gruppen (freier TRAM-Lappen, gestielter TRAM-Lappen und Expanter/Implantat-Rekonstruktion) assoziiert.

Aus der Literatur ist bekannt, dass Risikofaktoren wie Rauchen [22] und Adipositas [111] das kosmetische Ergebnis und die operative Komplikationsrate beeinflussen können. Deswegen wurden in der Tübinger Analyse ebenfalls Risikofaktoren (arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, kardiale Erkrankungen, Adipositas und Rauchen) erfasst.

Wegen des geringen Vorkommens von Risikofaktoren wurde jedoch auf eine weitere Auswertung verzichtet.

4.5 Lokoregionäre Tumorkontrolle

Obwohl in der Tübinger Studie überwiegend Patientinnen mit einem fortgeschrittenen Tumorstadium, mit G2- und G3-Tumoren und 6 Patientinnen mit einer R1-Resektion eingeschlossen wurden, hatten nur 6 Patientinnen nach der Bestrahlung ein Lokalrezidiv der Thoraxwand.

Es findet sich kein signifikanter Unterschied in der Rezidivhäufigkeit zwischen autologer und heterologer Rekonstruktion ($p=0,27$).

Die Drei-Jahres-Tumorkontrolle bezüglich des Thoraxwandrezidivs liegt bei 95% (95% KI 0,89-1).

5 Patientinnen entwickelten nach der Strahlentherapie ein Lymphknotenrezidiv. Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Häufigkeit lymphogener Rezidive in Abhängigkeit vom Rekonstruktionsverfahren ($p=0,27$).

Die Drei-Jahres-Tumorkontrolle bezüglich des Lymphknotenrezidivs liegt bei 94% (95% KI 0,89-1).

Neun Patientinnen hatten nach der Bestrahlung ein lokoregionäres Rezidiv. Auch hier besteht kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Rekonstruktionstechnik ($p=0,26$). Die Drei-Jahres-Tumorkontrolle bezüglich der lokoregionären Tumorkontrolle liegt bei 90% (95% KI 0,83-0,97).

Die Kaplan-Meier-Analyse ergibt, dass die Wahrscheinlichkeit kein lokoregionäres Rezidiv zu erleiden für die heterolog rekonstruierte Gruppe höher als für die autolog rekonstruierte Gruppe ist. Allerdings ist die Gruppe der autologen Rekonstruktionen mit 20 Patientinnen deutlich kleiner als die Gruppe der heterologen Rekonstruktionen mit 82 Patientinnen, so dass der Unterschied nicht signifikant ist ($p=0,26$). Die Gründe hierfür sind unklar, ein zufälliger Trend wäre denkbar.

86 Patientinnen leben zum Zeitpunkt der letzten Nachsorge.

Die Drei-Jahres-Tumorkontrolle bezüglich der lokoregionären Kontrolle liegt bei 90% und das Drei-Jahres-Gesamtüberleben bei 89%. In diesem Zusammenhang sollte erwähnt werden, dass 21 von 23 Todesfällen tumorbedingt durch Fernmetastasen eintraten. Hier drückt sich möglicherweise auch die Negativselektion des Tübinger Patientinnenkollektivs aus. In die Studie wurden relativ viele Patientinnen mit Rezidiven eingeschlossen, diese Patientinnen metastasieren häufiger und haben eine schlechte Prognose. Außerdem sind in der Tübinger Studie viele Patientinnen mit Lymphknotenmetastasen. Diese Patientinnen haben ein großes Risiko für das Auftreten einer sekundären Metastasierung. Um das Überleben dieser Patientinnen zu verbessern, leitet sich die Forderung nach einer wirksamen und noch konsequenteren systemischen Behandlung ab.

Bei Newman [74] wurden 50 Patientinnen in einem fortgeschrittenen Tumorstadium (Stadium IIB und III), mit Mastektomie und früher Rekonstruktion

mit 72 Patientinnen mit Mastektomie ohne Rekonstruktion in einer prospektiven Studie verglichen.

Es ging um die Frage, ob eine frühe Rekonstruktion die operativen Komplikationen erhöht, damit zu einem verzögerten Beginn der postoperativen Chemotherapie führt und dadurch das Risiko eines Rezidivs erhöht wird. Die Lokalrezidivrate war gleich für alle Patientinnen (mit und ohne Rekonstruktion). In der Rekonstruktionsgruppe lag die Lokalrezidivrate bei 10% und in der Gruppe ohne Rekonstruktion lag sie bei 13%. Die Metastasierungsrate lag in der Rekonstruktionsgruppe bei 32% und in der Gruppe ohne Rekonstruktion bei 36%. Bei den Patientinnen mit Rekonstruktion wurde die Chemotherapie tatsächlich etwas später begonnen, was nicht signifikant war, und auf die Rezidivrate keine Auswirkung hatte.

In der Gruppe ohne Brustrekonstruktion wurden alle Patientinnen bestrahlt. In der Gruppe mit Rekonstruktion erhielten 20 Patientinnen (40%) eine Radiatio.

Bezüglich des Tumorstadiums waren in der Tübinger Studie T2-Tumoren und ein Stadium IIA bzw. IIB am häufigsten. Die Drei-Jahres-Tumorkontrolle bezüglich des Thoraxwandrezidivs liegt bei 95% und die lokoregionäre Drei-Jahres-Tumorkontrolle liegt bei 90%. 22 Patientinnen hatten Fernmetastasen. Verglichen mit der oben genannten Studie sind die Ergebnisse in der Tübinger Studie etwas besser, was daran liegen könnte, dass in der oben genannten Studie Patientinnen mit einem fortgeschritteneren Tumorstadium untersucht wurden (Stadium IIB und III), während in der Tübinger Analyse die meisten Patientinnen dem Stadium IIA und IIB zugeordnet wurden. Im Stadium III befanden sich nur 15 Patientinnen.

Kuske et al. [64] fanden bei 44 untersuchten Brustrekonstruktionen mit adjuvanter Strahlentherapie einen Fall mit einem Lokalrezidiv (2,3%). Die T2-Tumoren hatten den größten Anteil mit 40%, gefolgt von T1-Tumoren mit 29%.

Von den 15 Patientinnen, die auf Grund eines Lokalrezidivs bestrahlt wurden, erlitten 4 Patientinnen ein erneutes Rezidiv (27%).

In der Tübinger Studie findet sich mit 5% eine ähnliche Rate der Lokalrezidive bei vergleichbarem Tumorstadium (in der Tübinger Studie lagen die T2-Tumoren bei 40,4%).

Vandeweyer et al. [113] fanden bezüglich der lokalen Tumorkontrolle zwischen Patientinnen mit Implantatrekonstruktion und solchen ohne Brustrekonstruktion keinen signifikanten Unterschied. Aus onkologischer Sicht kann also eine Brustrekonstruktion empfohlen werden.

Ringberg et al. [92] analysierten die Daten von 79 frühen Brustrekonstruktionen nach Mastektomie. Die Brüste wurden mit Expander und Implantat rekonstruiert. Endpunkte waren Lokalrezidivrate, Kosmetik und Patientenzufriedenheit. Es wurden 14 Patientinnen bestrahlt. 4 Patientinnen entwickelten ein Lokalrezidiv. Insgesamt kommen die Autoren zu dem Schluss, dass eine frühe Rekonstruktion in Bezug auf die Tumorsicherheit empfohlen werden kann.

In der Tübinger Studie wird eine gute lokale Tumorkontrolle beobachtet, was auch mit der durchgeführten Strahlentherapie zusammenhängt. Die Daten aus der Tübinger Studie bezüglich der lokoregionären Tumorkontrolle stehen im Einklang mit der existierenden Literatur.

Manche Patientinnen äußern Bedenken über die Auswirkungen eines Fremdkörpers wie z. B. eines Silikonimplantates auf die eigene Gesundheit und über die Konsequenzen für die spätere Nachsorge.

Gerszten et al. [45] berichteten über den möglichen karzinogenen Effekt von Silikonimplantaten, die onkologische Sicherheit der bestrahlten und rekonstruierten Brust und die Durchführbarkeit von Mammographieuntersuchungen bei Silikonimplantaten. Ein karzinogener Effekt des Silikons wurde nur in Tierversuchen bei Nagern in Form von Bindegewebssarkomen nachgewiesen [80]. Implantiertes Silikon wurde nicht mit Sarkomen beim Menschen in Verbindung gebracht [40]. Eine erhöhte Rate an Brustkrebs bei Frauen mit Silikonimplantaten wurde ebenfalls nicht nachgewiesen [10, 20, 31, 85].

Brustimplantate können die Beurteilung der Mammographie erschweren, weil das Zusammenpressen des Brustgewebes beeinflusst wird. Die Transparenz des Implantats spielt dabei eine untergeordnete Rolle [40]. In der Praxis scheint dieser mögliche Nachteil jedoch nicht relevant zu sein. So wurde bei Frauen mit Implantaten weder eine erhöhte Inzidenz von Brustkrebs noch eine erhöhte Inzidenz eines fortgeschritteneren Tumorstadiums zum Zeitpunkt der Diagnosestellung beobachtet [25, 31, 85].

4.6 Akute Nebenwirkungen der Strahlentherapie

Erwartungsgemäß trat das akute Erythem bei fast allen Patientinnen der Tübinger Studie auf. Allerdings trat eine höhergradige akute Radiodermatitis nicht auf.

Beim Vergleich der Grad 1 und Grad 2 Hautreaktion zwischen autologer und heterologer Rekonstruktion besteht kein signifikanter Unterschied ($p=0,48$).

Im Trend kommt die Grad 2 Hautreaktion in der autologen Gruppe häufiger vor (autolog 15% versus heterolog 9,8%).

Die Tatsache, dass die meisten Patientinnen keine akute Hyperpigmentierung aufweisen ist positiv zu bewerten.

Eine Grad 2 Hyperpigmentierung kam lediglich bei zwei Patientinnen vor.

Beim Vergleich der Grad 1 und Grad 2 Hyperpigmentierung zwischen autologer und heterologer Rekonstruktion besteht kein signifikanter Unterschied ($p=0,21$).

Im Trend kommt die Grad 1 Hyperpigmentierung in der heterologen Gruppe häufiger vor (heterolog 39% versus autolog 20%). Möglicherweise ist das transplantierte Gewebe einer anderen Körperregion bezüglich akuter Hyperpigmentierung weniger empfindlich und bezüglich des akuten Erythems empfindlicher als die orthotope Haut der Mamma.

Die allgemeine akute postoperative Komplikationsrate beträgt 34,9%. Am häufigsten waren Serome und Wundheilungsstörungen.

In der autologen Gruppe liegt die allgemeine akute postoperative Komplikationsrate bei 45% und in der heterologen Gruppe bei 30,5%. Das

Auftreten von akuten Operationskomplikationen ist im Gruppenvergleich autolog versus heterolog nicht signifikant unterschiedlich ($p=0,22$).

Im Trend scheint die autologe Rekonstruktion mit mehr Risiken für akute postoperative Komplikationen verbunden zu sein. Allerdings handelt es sich hierbei nicht um höhergradige Nebenwirkungen wie LAE, Pneumonie, ARDS, TBVT, Allergie, Nekrose, Blutungsanämie und Abstoßungsreaktion. Die erhöhte akute postoperative Komplikationsrate bei der autologen Rekonstruktion kann mit dem größeren Operationstrauma erklärt werden. Damit verbunden sind möglicherweise auch mehr akute Komplikationen wie Serom, Wundheilungsstörung, Hämatom und Infektion.

Auch wenn in der Tübinger Studie akute starke Schmerzen kaum vorkamen, so gaben doch einige Patientinnen leichte bis mäßige akute Schmerzen an. Gründe hierfür könnten das Brusterythem und das damit verbundene Spannungsgefühl mit Brennen der Haut sein. Wie bereits oben erwähnt, ist das Erythem eine häufige akute Nebenwirkung der Strahlentherapie.

Im Gruppenvergleich autolog versus heterolog besteht in der Kategorie „*akute Schmerzen*“ (leichte, mäßige und starke Schmerzen zusammengefasst) kein signifikanter Unterschied ($p=0,16$). Betrachtet man jedoch nur die höhergradigen akuten Schmerzen, so kommen diese in der autologen Gruppe signifikant häufiger vor ($p=0,04$).

Insgesamt legen die erhobenen Daten den Schluss nahe, dass die autologe Brustrekonstruktion mit mehr akuten Nebenwirkungen verbunden ist, wobei es sich bis auf die Kategorie „*akute Schmerzen*“ nicht um höhergradige Nebenwirkungen handelt und nur zwei Patientinnen aus der autologen Gruppe höhergradige Schmerzen angaben.

Hanks et al. [51] fanden hingegen keine erhöhte Inzidenz von akuten Nebenwirkungen bei autologer Rekonstruktion mittels TRAM-Lappen und Strahlentherapie. Eine Therapiepause war bei keiner Patientin notwendig. Auch hier war das Erythem die häufigste akute Nebenwirkung (gering 48%, stark 52%).

4.7 Späte Nebenwirkungen der Strahlentherapie

39 Patientinnen (35,8%) haben eine Grad 1 Hyperpigmentierung als späte Nebenwirkung. In der autologen Gruppe kommt die späte Hyperpigmentierung Grad 1 signifikant häufiger vor ($p=0,02$). Das könnte daran liegen, dass bei der autologen Rekonstruktion nicht Brustgewebe, sondern in den meisten Fällen der Latissimus dorsi Lappen bestrahlt wurde. Möglicherweise neigen manche Körperpartien eher zu Hyperpigmentierung.

Auffällig ist, dass die akute Hyperpigmentierung in der heterologen Rekonstruktionsgruppe häufiger vorkam. Dieser Widerspruch macht deutlich, dass es zwischen dem Auftreten akuter und chronischer Nebenwirkungen keine Korrelation gibt [54].

Tran et al. [109] stellten bei 41 Patientinnen mit autologer Rekonstruktion (TRAM) in 37% der Fälle eine späte Hyperpigmentierung fest. In der Tübinger Studie kommt die Hyperpigmentierung sogar mit 65% noch häufiger als bei Tran et al. [109] vor.

Beim Auftreten von Teleangiektasien gibt es zwischen der autologen und der heterologen Gruppe keinen signifikanten Unterschied ($p=0,76$) (Grad 1 und Grad 2 Teleangiektasien zusammengefasst). Insgesamt sind Teleangiektasien mit 19,3% keine häufigen Nebenwirkungen. Im Trend kommen Teleangiektasien in der autologen Gruppe häufiger vor (Grad 1 autolog 30% versus heterolog 15,9% und Grad 2 autolog 5% versus heterolog 1,2%).

Auch diese Beobachtung könnte damit zusammenhängen, dass das verwendete heterotope Gewebe in Bezug auf späte Nebenwirkungen strahlenempfindlicher ist.

4.7.1 Weitere späte Nebenwirkungen

Bei 23 Patientinnen (21,1%) traten späte Nebenwirkungen auf. Für die Definition sei auf Seite 35 im Kapitel „Material und Methodik“ verwiesen.

Das Lymphödem war die häufigste Nebenwirkung (16-mal).

Bei der Testung der Nebenwirkungen Ulcus cutis, Lymphödem, Brustödem, Protheseninfektion, Mamillennekrose und Osteitis ergeben sich im Vergleich der Rekonstruktionsverfahren (autologe versus heterologe Gruppe) keine signifikanten Unterschiede ($p=0,48$, $p=0,36$, $p=0,48$, $p=0,62$, $p=0,62$, $p=0,62$).

Die Kaplan-Meier-Analyse der späten Nebenwirkungen (Abbildung 74, Seite 108 und Abbildung 75, Seite 109) zeigt die Wahrscheinlichkeit, keine der folgenden Nebenwirkungen zu erhalten: Fettgewebsnekrose, Dislokation, Ruptur, Schmerzen, Hyper-, Hypopigmentierung, Teleangiektasien, Ulcus cutis, Lymphödem, Brustödem, Protheseninfektion, Mamillennekrose, Pilzinfektion und Osteitis. Nach 5 Jahren liegt diese Wahrscheinlichkeit bei ca. 25%. Wobei in diese Darstellung keine Gewichtung nach Schweregrad eingeht, d. h. auch alle „geringen Nebenwirkungen“ werden berücksichtigt. Im Gruppenvergleich (autologe versus heterologe Rekonstruktion) zeigt sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,065$). Im Trend ist der Verlauf der Kaplan-Meier-Kurve für die heterologe Gruppe jedoch günstiger als für die autologe Gruppe.

Die Kaplan-Meier-Graphik in Abbildung 76 (Seite 110) und Abbildung 77 (Seite 111) stellt die Wahrscheinlichkeit dar, keine höhergradige späte Nebenwirkung zu erleiden. Nach 5 Jahren liegt diese Wahrscheinlichkeit bei ca. 85%. Im Gruppenvergleich (autologe versus heterologe Rekonstruktion) zeigt sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied ($p=0,47$). Der unterschiedliche Verlauf der Kurven in der Abbildung 74 „*späte Nebenwirkungen*“ und in der Abbildung 76 „*höhergradige späte Nebenwirkungen*“ macht deutlich, dass Nebenwirkungen wie Hyper- und Hypopigmentierung, Teleangiektasien und Ödeme häufig sind. Erfreulicherweise stellen diese Nebenwirkungen kaum Probleme dar und sind selten behandlungsbedürftig.

Anderson et al. [2] untersuchten die Komplikationsraten der autologen Rekonstruktion im Vergleich mit der heterologen Rekonstruktion (Expander/Implantat). Es wurde zwischen schweren Komplikationen (operative Korrektur notwendig, Verlust der Rekonstruktion) und leichten Komplikationen (Infektion, Fibrose, Fettnekrose, Kontraktur) unterschieden. Als sekundärer Endpunkt wurde die Kosmetik beschrieben.

Die allgemeine Komplikationsrate lag bei 21%. Es bestand zwischen beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Komplikationsrate (TRAM 27% vs. Expander/Implantat 19%). In Bezug auf die schweren Komplikationen bestand ebenfalls kein signifikanter Unterschied (TRAM 0% vs. Expander/Implantat 5%). Bei den leichteren Komplikationen sah man einen signifikanten Unterschied (TRAM 27% vs. Expander/Implantat 14%, $p=0,04$). Alle Patientinnen wurden mit einem Bolus bestrahlt. Getestet wurde ein neuer Wachsbolus und der herkömmliche Bolus. Die Patientinnen mit dem neuen Bolus hatten signifikant weniger Komplikationen als die Patientinnen mit dem herkömmlichen Bolus. Der Grund hierfür blieb unklar. Verbesserte Dosishomogenität durch einen individuell angepassten Bolus ist eine mögliche Erklärung. 85% aller Patientinnen hatten ein exzellentes/gutes kosmetisches Ergebnis.

In der Tübinger Studie besteht ähnlich wie bei Anderson [2] ebenfalls kein signifikanter Unterschied der Komplikationsrate beim Vergleich beider Rekonstruktionstechniken. Interessant ist aber, dass auch Anderson [2] zumindest bei den leichten Komplikationen einen Trend zu einer erhöhten Komplikationsrate in der autologen Gruppe sah. Am ehesten kann dies wohl mit dem größeren Operationstrauma erklärt werden. Die Komplikationsrate von 21,1% in der Tübinger Studie kann nicht direkt mit der allgemeinen Komplikationsrate von 21% bei Anderson [2] verglichen werden, da in der Tübinger Studie die Komplikationen, die eine weitere Operation zur Folge hatten, und die Fibrose separat aufgeführt werden und nicht zu den 21,1% zählen, während bei Anderson weitere Operationen und Fibrose als allgemeine Komplikationen erfasst wurden.

Krueger et al. [62] führten eine prospektive Studie durch. Sie verglichen die Komplikationsrate, das Rekonstruktionsversagen und die Patientenzufriedenheit bei Patientinnen mit Brustrekonstruktion (Expander/Implantat) und Strahlentherapie mit einer Kontrollgruppe ohne Strahlentherapie. In der Strahlentherapie-Gruppe befanden sich 19 Patientinnen, in der Kontrollgruppe waren 62 Patientinnen. Zu den

Komplikationen zählten Infektion, Kontraktur, Wunddehiszenz, Flüssigkeitsverlust, Ruptur, Hämatom, Serom, Lymphödem und Rückenschmerzen. Die Komplikationen wurden nicht nach Schweregrad eingeteilt. Die Patientenzufriedenheit wurde mittels Fragebogen erhoben.

Die Komplikationsrate betrug 68% (31% in der Kontrollgruppe). Der Unterschied war signifikant ($p=0,006$). Zu einem Rekonstruktionsverlust kam es bei 37% (8% in der Kontrollgruppe). Der Rekonstruktionsverlust war mit dem Vorhandensein von Komplikationen und der Strahlentherapie korreliert.

Infektionen kamen in 37% der Fälle (19% in der Kontrollgruppe) und die Kapselkontraktur in 26% der Fälle (10% in der Kontrollgruppe) vor.

Die Patientenzufriedenheit war in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich. Tamoxifen war mit einem schlechten kosmetischen Ergebnis assoziiert, möglicherweise wegen der Induktion des TGF- β , einem Modulator der Fibrose durch Tamoxifen und Bestrahlung. TGF- β ist ein Protein, welches die Zellproliferation steuert. Ebenso war eine durchgeführte Chemotherapie mit einem schlechteren kosmetischen Ergebnis assoziiert. Die Strahlentherapie dagegen war nicht damit assoziiert.

Die hohe Rate an Komplikationen wurde mit dem ausgewählten Patientenkollektiv erklärt. Patientinnen mit Risikofaktoren wie Diabetes, Adipositas, Rauchen und Alter über 65 Jahre wurden für eine autologe Rekonstruktion ausgeschlossen und erhielten eine heterologe Rekonstruktion. Diese Risikofaktoren sind mit einer höheren Komplikationsrate assoziiert [28 29, 60, 83, 99].

Die Studie von Krueger et al. [62] ist deswegen so wichtig, da es auf diesem Gebiet kaum prospektive Arbeiten gibt. Außerdem haben in der Tübinger Studie die Patientinnen mit heterologer Rekonstruktion den größten Anteil, so dass speziell der Vergleich der 19 Patientinnen bei Krueger mit den 82 Patientinnen in der Tübinger Studie interessant ist. Allerdings handelt es sich bei Krueger mit 19 Patientinnen eher um eine kleine Studie, deren Aussagekraft - obwohl es sich um eine prospektive Untersuchung handelt - durch die niedrige Patientenzahl limitiert ist. Die Komplikationsrate von 68% scheint recht hoch

zu sein. Eine Erklärung könnte sein, dass nicht nach Schweregrad der Nebenwirkung kategorisiert wurde. Interessant ist auch, dass trotz großer Komplikationsrate in der Gruppe mit Strahlentherapie bezüglich der Patientenzufriedenheit kein Unterschied bestand. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass es sich nicht um gravierende Komplikationen handelte.

Wenn man in der Tübinger Studie nur die Gruppe der heterologen Rekonstruktion betrachtet und die Gradierung der Nebenwirkungen außer Acht lässt, dann hatten 36,6% der Patientinnen eine späte Pigmentierung, 17,1% Teleangiektasien, 41,5% hatten Schmerzen, 48,8% erhielten weitere Operationen (wegen Rekonstruktions- oder Operationskomplikationen). 100% der Patientinnen hatten eine Fibrose nach der Baker-Klassifikation (aber nur 43% der Patientinnen eine Grad III oder Grad IV Fibrose). Ein Rekonstruktionsverlust kam in 9,8% der Fälle vor.

Insbesondere der Endpunkt „*Fibrose nach der Baker-Klassifikation*“ macht deutlich, dass eine Einteilung in verschiedene Schweregrade sinnvoll ist. Eine allgemeine Fibroserate von 100% wirkt abschreckend, wobei beispielsweise eine Kapselbibrose Grad I mit großer Wahrscheinlichkeit keine Beschwerden verursacht.

Das niedrige Rekonstruktionsversagen von 9,8% ist positiv zu bewerten. Zusammen mit der hohen Rate an weiteren Operationen ist dies ein Hinweis auf die hohe Motivation der Patientinnen, die für ein zufrieden stellendes kosmetisches Ergebnis der Brustrekonstruktion oft zahlreiche Eingriffe auf sich nahmen.

Weitere Beispiele für die Heterogenität der in der Literatur berichteten Komplikationsraten werden nun aufgelistet.

Autologe Rekonstruktionen:

Zimmermann et al. [119] fanden bei 21 Patientinnen mit einer TRAM Rekonstruktion und Bestrahlung eine Komplikationsrate von 0%.

Proulx et al. [88] berichteten von einem Rekonstruktionsverlust in 7% der Fälle bei TRAM-Rekonstruktion mit Bestrahlung und ebenso von einem schlechten

kosmetischen Ergebnis in 7% der Fälle. Untersucht wurden nur 15 Patientinnen.

Hunt et al. [55] fanden einen Rekonstruktionsverlust von 0% und in 84% der Fälle ein gutes/exzellentes kosmetisches Ergebnis bei 19 untersuchten Patientinnen, die eine TRAM-Rekonstruktion und eine Strahlentherapie erhielten.

Williams et al. [118] fanden bei Patientinnen mit TRAM-Rekonstruktion und Radiatio in 31% der Fälle schwere Komplikationen, die einer chirurgischen Intervention bedurften.

Heterologe Rekonstruktionen:

Ein Vergleich bei Evans [38] zwischen bestrahlten und nicht bestrahlten Patientinnen mit Brustimplantat zeigte eine Komplikationsrate von 43% in der bestrahlten Gruppe im Vergleich zu 12 % in der nicht bestrahlten Gruppe.

Chawla et al. [23] fanden eine Komplikationsrate von 53% bei Patientinnen mit Brustimplantat und Bestrahlung.

Tallet et al. [108] berichteten über eine Komplikationsrate von 51% bei Patientinnen mit Implantat und Radiatio. Ein Rekonstruktionsverlust kam in 24% der Fälle vor.

Die Komplikationsrate bei Patientinnen mit Brustimplantaten war bei Anderson [2] mit 19% deutlich geringer als in der übrigen Literatur beschrieben.

Contant et al. [28] verglichen die Komplikationsrate von 28 Patientinnen mit Implantatrekonstruktion und Radiatio mit 87 Brustrekonstruktionen ohne Strahlentherapie. Komplikationen (Infektion, Kapselkontraktur, Wundnekrose), die zum Verlust der Implantatrekonstruktion führten, traten in der Gruppe mit Radiatio bei 18% und in der Gruppe ohne Radiatio bei 7% (signifikant) auf.

Bei der Radiatio vor der Rekonstruktion bildete sich in 60% der Fälle eine Kapsel fibrose und bei der Bestrahlung nach der Brustrekonstruktion mit Implantat in 39% der Fälle. In der Gruppe ohne Radiatio trat die Kapsel fibrose bei 11% der Fälle auf.

Autologe/heterologe Rekonstruktionen:

Kuske et al. [64] fanden bei Patientinnen mit einer TRAM-Rekonstruktion eine Komplikationsrate von 63% verglichen mit einer Komplikationsrate von 46% bei Patientinnen mit heterologer und gemischter Rekonstruktionstechnik. Interessant war, dass zwischen dem Zeitpunkt der Rekonstruktion, dem Auftreten und der Schwere der Komplikation keine signifikante Verknüpfung festzustellen war.

Zusammenfassend werden Komplikationsraten von 0%-68% in der Literatur beschrieben. In der Tübinger Studie liegt die Komplikationsrate in Bezug auf die operativen Komplikationen bei 34,9%. Weitere Operationen waren bei 48,6% der Patientinnen notwendig (wegen operativer Komplikationen bei 15,6%, wegen Rekonstruktionskomplikationen bei 33,9%). Weitere späte Nebenwirkungen (Definition siehe Material und Methodik Seite 36) kommen bei 21,1% der Fälle vor, und ein inakzeptables kosmetisches Ergebnis besteht bei 23,2%. Insgesamt liegt die Rate des Rekonstruktionsversagens bei 9,2% (heterologe Gruppe 9,8% versus autologe Gruppe 0%, kein signifikanter Unterschied $p=0,146$).

Damit unterscheiden sich die Daten nicht wesentlich von den in der bisher existierenden Literatur beschriebenen Daten.

Die Unterschiede der Komplikationsraten sind auf die Heterogenität der in der Literatur beschriebenen Patientengruppen, auf die unterschiedliche Gruppengröße, unterschiedliche Definition der erhobenen Endpunkte, den weit überwiegend retrospektiven Charakter der Studien mit fehlender Beobachtungsgleichheit der Patientinnen und die insgesamt kleinen Patientinnenkollektive zurückzuführen.

4.7.2 Fettgewebsnekrose

Bei 11 Patientinnen (10,1%) trat eine Fettgewebsnekrose auf.

In der autologen Gruppe kam die Fettgewebsnekrose bei einer Patientin (5%) vor und in der heterologen Gruppe bei 8 Patientinnen (9,8%). Es besteht kein signifikanter Unterschied ($p=0,5$).

Bei einer Patientin trat die Fettgewebsnekrose bereits vor der Strahlentherapie auf. D. h. in diesem Fall ist sie als Nebenwirkung der Brustrekonstruktion zu werten und nicht als Nebenwirkung der Strahlentherapie.

Williams et al. [118] fanden bei den bestrahlten TRAM-Lappen eine höhere Inzidenz der Fettgewebsnekrose verglichen mit den nicht bestrahlten TRAM-Lappen (18% versus 10%).

Somit tritt in der Tübinger Studie trotz Strahlentherapie aller Patientinnen keine erhöhte Rate der Fettgewebsnekrose auf.

4.7.3 Dislokation/Ruptur/Leckage

In der Literatur wird als weiteres, wenn auch nicht häufiges Problem bei Verwendung eines Expanders, die Expander-Leckage beschrieben.

Jackson [57] beschrieb bei einer von 10 beobachteten Patientinnen eine Expander-Leckage.

Chisolm et al. [24] berichtete über drei Expander-Leckagen bei 26 beobachteten Fällen.

Dick und Brown [34] untersuchten 208 Fälle. Sie fanden keinen Fall von Flüssigkeitsverlust bei Verwendung von Expandern und kommen zu dem Schluss, dass die Leckage ein seltener mechanischer Fehler ist und nicht im Zusammenhang mit der Durchführung der Strahlentherapie steht.

In der Tübinger Studie wurde bei 55 bestrahlten Expandern lediglich ein Fall mit einem undichten Ventil, also einer Leckage, beobachtet. Mit 1,8% kann die Leckage auch in der Tübinger Studie als seltene Komplikation betrachtet werden.

Eine Dislokation trat in der Tübinger Studie bei 12 Patientinnen (11%) auf, bei zwei Patientinnen trat die Dislokation vor Beginn der Strahlentherapie auf.

In der autologen Gruppe kam die Dislokation bei einer Patientin (5%) vor und in der heterologen Gruppe bei 10 Patientinnen (12,2%). Es besteht zwischen beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied ($p=0,35$).

Bei einer Patientin wurde eine Ruptur beschrieben. Dabei handelte es sich um eine iatrogene Ruptur nach Stichinzision zur Entfernung eines Fadengranuloms.

In verschiedenen Studien lag die Rate der Implantat-Ruptur jeweils bei ungefähr 5% [6, 43, 53]. Die ungenaue Datenlage ließe sich damit erklären, dass eine Ruptur häufig nur bei einer weiteren Operation entdeckt wird. Ein rupturiertes Implantat in einer intakten Kapsel kann asymptomatisch sein, und somit nicht zu einer Explantation des Implantats führen. Die tatsächliche Rate der Ruptur kann also deutlich höher als die beschriebene Häufigkeit sein.

In Übereinstimmung mit den Daten aus der Literatur legt auch die Tübinger Studie nahe, dass es sich bei einer Ruptur um eine seltene Nebenwirkung handelt, die durch die Strahlentherapie vermutlich nicht beeinflusst wird.

4.8 Brustrekonstruktion

Bei 53 Patientinnen (48,6%) der Tübinger Studie waren weitere Operationen notwendig.

Im Durchschnitt waren für eine fertige Rekonstruktion (ohne Rezidivoperationen) 0,8 weitere Operationen notwendig.

Die häufigsten Gründe für weitere Operationen waren die Kapsel-fibrose, die Implantat-/Expanderentfernung und die Mamillenrekonstruktion.

In der autologen Gruppe waren bei 50% der Patientinnen weitere Operationen nötig, in der heterologen Gruppe waren bei 48,8% weitere Operationen notwendig.

Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen der autologen und der heterologen Gruppe bei dem Endpunkt „weitere Operationen“ ($p=0,92$).

Wegen Rekonstruktionskomplikationen waren bei 37 Patientinnen (33,9%) weitere Operationen notwendig. Zwischen der autologen und der heterologen Gruppe besteht bei dem Endpunkt „*weitere Operationen wegen Rekonstruktionskomplikationen*“ kein signifikanter Unterschied ($p=0,23$).

In der Kaplan-Meier-Analyse kann ein Trend zu Gunsten der autologen Gruppe festgestellt werden. Zum Zeitpunkt der medianen Nachbeobachtungszeit von drei Jahren liegt die Wahrscheinlichkeit keine weitere Operation wegen Rekonstruktionskomplikationen erhalten zu müssen in der autologen Gruppe bei 86%, während in der heterologen Gruppe die Wahrscheinlichkeit keine Operation zu benötigen bei 65% liegt. Eine mögliche Erklärung ist, dass in der heterologen Gruppe in dieser Kategorie die Kapsel­fibrose eine große Rolle spielt und oft Anlass für eine weitere Operation ist. In der autologen Gruppe kommt die Kapsel­fibrose nicht vor, da dort kein Implantat verwendet wird.

Die Durchführung einer kontralateralen Brustanpassung kann für das endgültige kosmetische Ergebnis entscheidend sein. Da diese Operation aber mit der eigentlich geplanten Brustrekonstruktion nichts zu tun hat, wurde diese Operation nicht in der Kategorie „*weitere Operationen durch Rekonstruktionskomplikationen*“ erfasst, sondern separat aufgeführt.

Bei 43 Patientinnen (39,4 %) wurde eine kontralaterale Brustanpassung durchgeführt. Bei der Häufigkeit der kontralateralen Brustanpassung besteht zwischen der autologen und der heterologen Gruppe kein signifikanter Unterschied ($p=0,14$).

In der Kaplan-Meier-Analyse zeigt sich bezüglich der kontralateralen Brustanpassung nach drei Jahren ein Trend. Die Wahrscheinlichkeit in der autologen Gruppe keine kontralaterale Brustanpassung zu benötigen liegt zum Zeitpunkt drei Jahre nach beendeter Strahlentherapie bei 86% und in der heterologen Gruppe bei 68%.

Die Brustsymmetrie scheint demnach bei der autologen Rekonstruktion günstiger zu sein. Die große Rate der Kapsel­fibrose in der heterologen Gruppe stellt eine Erklärungsmöglichkeit dar. Die Kapsel­fibrose kann dazu führen, dass

die rekonstruierte Brust mit der Zeit kleiner wird und nicht die ursprünglich geplante Form beibehält.

Denkbar ist auch, dass Patientinnen aus der heterologen Gruppe, die eine weitere Operation auf Grund von Rekonstruktionskomplikationen benötigen, dann in gleicher Sitzung auch eine Anpassung der kontralateralen Brust wünschen, um das kosmetische Ergebnis im Gesamten zu optimieren.

Verglichen mit der Tübinger Studie erhielten in der Untersuchung von Spear und Onyewu [105] mehr Patientinnen mit Implantat und Strahlentherapie eine kontralaterale Brustoperation (39,4% vs. 67,5%). Interessant ist darüber hinaus, dass bei Spear auch 50% der Frauen aus der Kontroll-Gruppe (ohne Strahlentherapie) eine kontralaterale Brustoperation erhielten.

Spear und Onyewu [105] untersuchten in einer retrospektiven Studie bei 40 Patientinnen mit schrittweiser Brustrekonstruktion mittels Expander/Implantat und Strahlentherapie das Ergebnis im Hinblick auf: Anzahl der Eingriffe, notwendige Änderung der Rekonstruktionstechnik mittels autologem Lappen, Fibrose nach der Baker-Klassifikation, Komplikationsrate, kontralaterale Brustoperationen, kosmetisches Ergebnis und weitere Parameter. Verglichen wurden die Patientinnen mit einer Kontrollgruppe, die keine Strahlentherapie erhielt. Die meisten Patientinnen aus der Studie wurden während der Brustrekonstruktion bestrahlt, d. h. mit implantiertem Expander. Zusätzlich zu geplanter Rekonstruktion mit Expander war bei 47,5% der Patientinnen eine Lappenrekonstruktion nötig.

In der Kontrollgruppe lag diese Rate bei 10%. In der Tübinger Studie erhielten nur 6 Patientinnen (7,3%) mit einer heterologen Rekonstruktion sekundär eine andere Rekonstruktion, d. h. entweder zusätzlichen einen LD- oder TRAM-Lappen oder eine komplette autologe Brustrekonstruktion.

Spear und Onyewu [105] kommen zu dem Schluss, dass die autologe Rekonstruktion bei Patientinnen mit notwendiger Strahlentherapie nach wie vor die beste Option ist. Aber auch die Rekonstruktion mittels Expander und Implantat kann erfolgreich sein, insbesondere wenn das kosmetische Ergebnis mit Hilfe eines autologen Lappens verbessert wird.

Spear und Onyewu [105] stellten die Überlegenheit der autologen Rekonstruktion bei Patientinnen mit Wunsch nach einer Brustrekonstruktion und notwendiger Strahlentherapie auf Grund der vorhandenen Literatur [38, 61] nicht in Frage, sondern setzten sie als gegeben voraus.

Die Tübinger Studie vergleicht die autologe und die heterologe Rekonstruktionstechnik bei notwendiger Strahlentherapie und kann zwischen beiden Techniken keinen signifikanten Unterschied feststellen. Lediglich bei einigen Endpunkten wie *„weitere Operationen wegen Rekonstruktionskomplikationen“*, *„kontralaterale Brustanpassung“* und *„Fibrose, eingeteilt nach der CTCAE-Klassifikation“* lässt sich ein Trend zu Gunsten der autologen Rekonstruktion beobachten.

Die Ergebnisse der Gruppe *„kombinierte Rekonstruktionstechnik“* sind auf Grund der Gruppengröße mit nur 7 Patientinnen zu vernachlässigen. Die Aussage von Spear und Onyewu [105], eine heterologe Rekonstruktion könne zu einem guten kosmetischen Ergebnis führen, wird also durch die Tübinger Studie bestätigt, und sogar um die Aussage erweitert, dass selbst im direkten Vergleich zwischen autologer und heterologer Rekonstruktion die heterologe Gruppe nicht deutlich schlechter abschneidet.

Auch Bronz et al. [18] sahen die Brustrekonstruktion mittels Expander und Implantat bei Patientinnen mit geplanter Strahlentherapie nicht als Kontraindikation an. Allerdings müssen die Patientinnen über die erhöhte Komplikationsrate genau aufgeklärt werden.

Argumente für eine Rekonstruktion mittels Expander sind z. B. kleine Narben, minimaler Unterschied zur kontralateralen Brust und ein geringes Operationsrisiko [11, 15, 16, 17].

Die unterschiedliche Gruppengröße in der Tübinger Studie (autolog 20, heterolog 82) lässt vermuten, dass die oben genannten Argumente für die heterologe Rekonstruktion für Patientinnen relevant sind.

4.9 Fibrose

Die Beurteilung der Fibrose wurde in unregelmäßigen Intervallen, d. h. zu verschiedenen Zeitpunkten im Rahmen der Nachsorgeuntersuchung und von verschiedenen Ärzten vorgenommen. Während dieser Intervalle veränderte sich in manchen Fällen der Lokalbefund. Ursache hierfür war unter anderem eine Änderung der Rekonstruktionstechnik oder das Austauschen bzw. Entfernen eines Implantats.

Die Erhebung der Daten als maximal beobachtete Nebenwirkung und zum Zeitpunkt der letzten Nachsorge versucht, dieser Dynamik Rechnung zu tragen.

Unter der Kategorie „*maximal beobachtete Nebenwirkung*“ wird für jede Patientin die jeweils höchstgradige aufgetretene Fibrose verstanden. Der Zeitpunkt des Auftretens dieser maximal beobachteten Fibrose wurde ebenfalls dokumentiert. Außerdem wurde zum Zeitpunkt der letzten Nachsorgeuntersuchung die Fibrose beurteilt.

4.9.1 Fibrose, eingeteilt nach der Baker-Klassifikation

Im Folgenden wird die Kapselfibrose nach der Baker-Klassifikation als maximal beobachtete Nebenwirkung diskutiert.

Die Baker-Klassifikation bezieht sich auf Rekonstruktionen mit Implantat, so dass bei den autologen Brustrekonstruktionen eine Baker-Einteilung nicht möglich ist.

Zur Erläuterung wird auf Seite 35 im Kapitel Material und Methodik verwiesen.

In der heterologen Gruppe kam eine höhergradige Kapselfibrose nach der Baker-Klassifikation bei 32 Patientinnen (41,6% Baker Grad III) bzw. bei einer Patientin (1,3% Baker Grad IV) vor.

In der kombinierten Gruppe hatten zwei Patientinnen (28,6%) eine Grad III Kapselfibrose und eine Patientin (14,3%) eine Grad IV Kapselfibrose.

Da eine Baker-Klassifikation in der autologen Gruppe nicht möglich ist, wird die Gruppe der heterologen Rekonstruktionen mit der Gruppe der kombinierten Rekonstruktionstechnik verglichen. Die Baker-Kontraktur Grad I ($p=1$), Grad II

($p=1$) und Grad III ($p=0,5$) kommt im Gruppenvergleich heterologe versus kombinierte Technik nicht signifikant häufiger vor, wohingegen die Baker Kontraktur Grad IV im Gruppenvergleich in der kombinierten Gruppe signifikant häufiger ($p=0,031$) beobachtet wurde.

In der heterologen und in der kombinierten Gruppe kam die Fibrose nach der Baker-Klassifikation Grad IV nur einmal vor, und die kombinierte Gruppe ist mit 7 Patientinnen sehr klein, so dass das signifikante Ergebnis zu vernachlässigen ist.

Unstrittig ist, dass die Kapselfibrose mit einem Vorkommen der Fibrose nach der Baker-Klassifikation Grad III von 41,6% in der Gruppe der heterologen Rekonstruktionen ein ernstes Problem darstellt. Kapselfibrose Grad III bedeutet, dass sich die Brust härter tastet, das Implantat tast- und sichtbar ist. Eine Grad IV Kapselfibrose war jedoch in dem untersuchten Patientinnenkollektiv sehr selten. Trotzdem muss im Hinblick auf die häufigen zusätzlich durchgeführten Operationen davon ausgegangen werden, dass auch die Kapselfibrose Grad III oft ein Grund für einen Implantataustausch bzw. für eine operative Korrektur war.

In der Kaplan-Meier-Analyse liegt die Wahrscheinlichkeit drei Jahre nach der Strahlentherapie keine höhergradige Kapselfibrose zu entwickeln bei 57%. Im weiteren Verlauf der Kaplan-Meier-Analyse nimmt die Wahrscheinlichkeit eine Kapselfibrose zu entwickeln deutlich zu.

Dies könnte daran liegen, dass mit längeren Beobachtungszeiträumen mehr Patientinnen aus der Nachsorge herausfallen, und dadurch eine Aussage bezüglich der Häufigkeit einer Kapselfibrose ungenauer wird.

Im Gruppenvergleich zwischen kombinierter und heterologer Rekonstruktion zeigt sich auch im Log Rang Test kein signifikanter Unterschied ($p=0,34$).

Durch die unterschiedliche Gruppengröße ist die Aussagekraft auch hier eingeschränkt

Oben wurde bereits erwähnt, dass die Fibrose nach der Baker-Klassifikation zu verschiedenen Zeitpunkten beurteilt wurde. Bisher ging es um eine

Zusammenfassung der Einteilungen nach der Baker-Klassifikation von Klinikärzten und niedergelassenen Ärzten, also um die maximal beobachtete Nebenwirkung bezüglich der Fibrose nach der Baker-Klassifikation. Nun werden die Daten zum Zeitpunkt der letzten Nachsorge erläutert.

Zum Zeitpunkt der letzten Nachsorge hatten 20 Patientinnen (26,7%) eine höhergradige Kapsel­fibrose nach der Baker-Klassifikation.

Bei 34 Patientinnen (31,2%) entfiel die Einteilung nach der Baker-Klassifikation zum Zeitpunkt der letzten Nachsorge, darunter 18 Patientinnen mit einer autologen Rekonstruktion und 13 Patientinnen mit einer heterologen/kombinierten Rekonstruktion, die auf Grund von Komplikationen kein Implantat mehr haben. Gründe für die Implantatentfernung waren operative Komplikationen (7 Patientinnen), Rezidive (zwei Patientinnen) und Kapsel­fibrose (4 Patientinnen).

In der Kaplan-Meier-Analyse liegt die Wahrscheinlichkeit drei Jahre nach der Strahlentherapie keine höhergradige Kapsel­fibrose zum Zeitpunkt der letzten Nachsorge zu haben bei 82%.

Im Gruppenvergleich zwischen kombinierter und heterologer Rekonstruktion zeigt sich im Log Rang Test kein signifikanter Unterschied ($p=0,93$).

Vergleicht man die „höhergradige Baker-Fibrose zum Zeitpunkt der letzten Nachsorge“ mit der „höhergradige Baker-Fibrose als maximal beobachtete Nebenwirkung“ (26,7% versus 43%) so fällt auf, dass die Zahlen zum Zeitpunkt der letzten Nachsorge deutliche besser ausfallen. Hierfür kommen als Gründe die im Verlauf durchgeführten operativen Korrekturen bereits bestehender Fibrosen, ein kurzer Beobachtungszeitraum nach operativer Korrektur und der Ausschluss der Patientinnen mit Implantatentfernung in Betracht.

Da einige Patientinnen mit einem schlechten kosmetischen Ergebnis bzw. mit operativen Komplikationen zum Zeitpunkt der letzten Nachsorge gar kein Implantat mehr besitzen, bleiben ausschließlich Patientinnen mit einem günstigen Verlauf für die Auswertung übrig. Es fand also eine Selektion statt. Demnach entspricht es den Erwartungen, dass sich die beiden Kaplan-Meier-

Analysen unterscheiden, und dass die zum Zeitpunkt der letzten Nachsorge erhobenen Zahlen günstiger ausfallen (siehe Ergebnisse Seite 87ff und 92ff).

Kuske et al. [64] fanden bei 72 untersuchten Brustrekonstruktionen mit adjuvanter Strahlentherapie (14 Expander, 11 Expander/Implantat, 26 Implantat, 11 kombinierte Technik mit LD-Lappen und Implantat, 9 autologe Technik mit TRAM- oder Gluteallappen) eine Baker-Fibrose Grad I in 36%, eine Baker-Fibrose Grad II in 38%, eine Baker-Fibrose Grad III in 14% und eine Baker-Fibrose Grad IV in 13% der Fälle.

In der Tübinger Studie kommt die Baker-Fibrose Grad I in 15,1%, die Baker-Fibrose Grad II in 41,9%, die Baker-Fibrose Grad III in 40,7% und die Baker-Fibrose Grad IV in 2,3% der Fälle vor.

Vergleichbare Zahlen sieht man bei der Baker-Fibrose Grad II, wohingegen die Grad III Fibrose in der Tübinger Studie deutlich häufiger vorkommt als bei Kuske.

Eine mögliche Erklärung hierfür ist, dass in der Tübinger Studie die Patientinnen mit einer autologen Rekonstruktion in der Baker-Kategorie nicht ausgewertet wurden. Bei Kuske waren auch 9 Patientinnen mit autologer Rekonstruktion in der Auswertung. Da zu erwarten ist, dass die Patientinnen mit einer autologen Rekonstruktion eher keine Kapselfibrose entwickeln, wird bei Kuske das Gesamtergebnis der Kapselfibrose durch die gemeinsame Auswertung mit der autologen Rekonstruktion tendenziell verbessert.

Die Kapselfibroserate lag bei Spear und Onyewu [105] bei 32,5% (0% in der Kontrollgruppe). Bezüglich der Kapselfibrose wird in der Tübinger Studie ein ähnliches Ergebnis beobachtet (42,9%).

Ringberg et al. [92] analysierten die Daten von 79 frühen Brustrekonstruktionen nach Mastektomie. Die Brüste wurden mit Expander und Implantat rekonstruiert. Endpunkte waren Lokalrezidivrate, Kosmetik und Patientenzufriedenheit. Es wurden 14 Patientinnen bestrahlt. In der Gruppe der bestrahlten Patientinnen wurde die Rate der Kapselfibrose bei 71% bestimmt. Die Kapselkontraktur war bei drei Patientinnen Grund für eine weitere Operation (21%).

Rosato und Dowden [94] führten eine retrospektive Studie durch, bei der die Daten von 15 Patientinnen mit bilateraler Rekonstruktion und unilateraler Radiatio (4 Patientinnen) und unilateraler Rekonstruktion mit Radiatio (11 Patientinnen) hinsichtlich der Kapselkontraktur ausgewertet wurden. In der Kontrollgruppe befanden sich 190 Brustrekonstruktionen ohne Radiatio. Alle Brustrekonstruktionen wurden mit Expander/Implantat durchgeführt. In der Gruppe mit Radiatio erfolgte die Rekonstruktion bei 8 Patientinnen mit Implantat und bei 7 Patientinnen mit einem Expander. Alle Patientinnen, die direkt ein Implantat erhielten, entwickelten eine Kapselkontraktur. In der Expander-Gruppe kam die Kapselkontraktur dreimal vor.

Die Rate der Kapselkontraktur lag in der Kontrollgruppe bei 10% versus 73% in der Gruppe mit Radiatio. Die chirurgische Komplikationsrate war in beiden Gruppen gleich. Bei Rosato [94] wurde keine Einteilung der Kapselkontraktur nach Baker in Grad I-IV vorgenommen. Demnach wird keine Aussage über die Verteilung der geringen und der höhergradigen Fibroserate gemacht. Ein Vergleich mit den Tübinger Daten wird dadurch erschwert.

Ähnliche Komplikationsraten bezüglich der Kapsel fibrose wie bei Rosato und Dowden wurden bei Bayet et al. [9] beschrieben.

Bayet berichtete bei Patientinnen mit einer Implantatrekonstruktion und durchgeführter Radiatio über eine Rate der Implantatverluste von 10% und eine Baker-Fibrose Grad III bzw. IV von 90%.

Unterschiedlich wird die mögliche Genese der radiogen bedingten Kapsel fibrose interpretiert. Rosato et al. [94] spekulieren, dass für die Entstehung der Kapsel fibrose eine negative Beeinflussung der antibakteriellen Abwehrfunktion am Implantat durch die Strahlentherapie verantwortlich ist, welche zu einer erhöhten Rate an subklinischen Infektionen mit nachfolgender Verdickung der Kapsel führen könnte [94].

Shedbalkar et al. [103] wiesen in einer experimentellen Studie nach, dass sich Silikongel ähnlich wie Gewebe verhält und somit nicht das Implantat direkt für die Kapsel fibrose verantwortlich ist. Beachtet werden muss jedoch, dass auch

ohne Strahlentherapie häufig Kapselfibrosen an Implantaten auftreten, so dass Implantate offenbar doch mit dem umliegenden Bindegewebe interagieren.

Voraussetzung für das Verständnis der Entstehung einer Kapselfibrose ist es, die allgemeinen radiogen bedingten Bindegewebsveränderungen zu erklären. Dieser Prozess ist noch nicht vollständig bekannt.

Wichtige Auswirkungen der Strahlentherapie scheinen die Verteilungsänderungen der sich teilenden Fibroblasten in eine postmitotische Population von Fibrozyten zu sein. Diese neigen dann zur Ausbildung von Kollagen sowie zur Freisetzung verschiedener Zytokine. Typisch für die fibrotische Narbe ist die Zell- und Kapillararmut mit Verstärkung des kollagenen Fasergerüsts. Ursächlich steht die radiogene Gefäßstörung damit in engem Zusammenhang. Die Dosen für Gefäßschädigung und Fibroseausbildung sind identisch [54].

Typische radiogene Veränderungen an Gefäßen und Kapillaren sind: funktionelle Störung der Innervierung, Gefäßweitstellung, Steigerung der Kapillarpermeabilität, Steigerung der Kapillarfragilität, Rarifizierung der Kapillaren und Gefäßwandhyalisierung [54].

Möglicherweise ist also nicht das Implantat sondern die Umgebung des Implantates, d. h. die Kapsel, der Faktor, der besonders stark durch die Strahlentherapie verändert wird.

Mit der Frage der Entstehung der Kapselfibrose beschäftigten sich auch Whalen et al. [116]. Da es auf dem Gebiet der Brustrekonstruktion mit Implantat und Strahlentherapie einige klinische Studien gibt, deren Ergebnisse sich aber teilweise deutlich unterscheiden und kaum eine Aussage über die Histologie der Kapselfibrose getroffen wird, führten Whalen et al. [116] eine experimentelle Studie durch. Sie entwickelten eine spezielle Prothese, die Kaninchen implantiert wurde. Zunächst wurde der Effekt einer beschichteten und einer glatten Prothesenoberfläche und der Effekt des Prothesenvolumens auf die Entstehung der Kapselfibrose untersucht. Die Anpassung des Prothesenvolumens beeinflusste die Kapselfibrose nicht. Anschließend erhielten sechs Kaninchen ein Brustimplantat und eine Bestrahlung des

Implantats mit 5 x 2 Gy bis 50 Gy über 5 Wochen. 6 Wochen nach Bestrahlungsende wurden die Implantate entfernt und die Implantatkapsel histologisch aufgearbeitet.

Verglichen mit einer Kontrollgruppe wurde kein signifikanter Unterschied der Kapseldicken mit und ohne Bestrahlung festgestellt. Die Kapselmorphologie war allerdings unterschiedlich. In der bestrahlten Gruppe fand sich eine geringere Angiogenese, weniger Zellen und eine geringere inflammatorische Reaktion.

Whalen et al. [116] kommen zu dem Ergebnis, dass die Bestrahlung die Bindegewebsreaktion zwischen Implantat und Eigengewebe nicht störend beeinflusst.

Allerdings muss kritisch bemerkt werden, dass die Kapsel­fibrose eine typische späte Nebenwirkung darstellt, d. h. in der Klinik frühestens nach 90 Tagen auftritt. 6 Wochen nach Bestrahlungsende ist folglich noch keine radiogen verursachte Kapsel­fibrose zu erwarten.

Vandeweyer und Deraemaeker [112] halten die Brustrekonstruktion mit Implantat bei einer geplanten Strahlentherapie für eine Kontraindikation. In einer prospektiven Studie verglichen sie 6 Patientinnen mit Brustrekonstruktion und Strahlentherapie mit 118 Patientinnen, die nur bestrahlt wurden. Alle 6 Patientinnen entwickelten eine Grad III oder IV Kapsel­fibrose und ein schlechtes kosmetisches Ergebnis.

Als Kritikpunkt kann hier angemerkt werden, dass eine Patientenanzahl von 6 mit Sicherheit nicht ausreichend ist, um eine endgültige Aussage zu treffen. Demgegenüber ist positiv zu bewerten, dass es sich um eine prospektive Studie handelt, was auf diesem Themengebiet selten ist. Die Aussage, die Kapsel­fibrose komme in der Bestrahlungsgruppe signifikant häufiger vor als in der Kontrollgruppe und das kosmetische Ergebnis sei nicht zufrieden stellend, ist nicht unerwartet und kann so akzeptiert werden.

Die Tübinger Studie zeigt allerdings mit 82 beobachteten Patientinnen, dass auch mit einer heterologen Rekonstruktionstechnik ein zufrieden stellendes

kosmetisches Ergebnis erzielt werden kann. Auch die höhergradige Kapselfibrose lag nicht bei 100% wie bei Vanderweyer et al., sondern bei 43%. In Anbetracht dessen, dass es auch für die autologe Rekonstruktion, die bei geplanter Strahlentherapie häufig favorisiert wird, Kontraindikationen gibt wie z. B. Rauchen, Diabetes mellitus, frühere Bauchoperationen und Adipositas [112], sollte alternativ eine heterologe Rekonstruktionstechnik zur Verfügung stehen.

In der Literatur wird die Kapselkontraktur als am häufigsten erwähnte Nebenwirkung bei Implantat-Rekonstruktionen aufgeführt. Die Inzidenz der Kapselkontraktur bei Patientinnen ohne Strahlentherapie reicht in der Literatur von 0,6% bis 100% [4, 47]. Bei einer anderen Untersuchung mit 1454 Brustrekonstruktionen mit Implantaten lag die Kapselkontraktur bei 17%, wobei sie signifikant seltener bei Brustvergrößerungen (Augmentationsoperationen) im Vergleich zur onkologischen Brustrekonstruktionen war [43].

Auch ohne Strahlentherapie stellt die Kapselfibrose ein Problem dar. Es existiert in der Literatur keine einheitliche Inzidenz der Kapselfibrose. Kursorisch betrachtet wird die Kapselkontraktur von ungefähr 20% ohne Strahlentherapie auf ungefähr 40% durch die Strahlentherapie erhöht [26]. In der Tübinger Studie wird mit einer höhergradigen Kapselfibrose nach der Baker-Klassifikation von 43% ein ähnliches Ergebnis gesehen.

4.9.2 Fibrose, eingeteilt nach der CTCAE V3.0-Klassifikation

Die Baker-Klassifikation beschreibt nur die Kapselfibrose bei Brustrekonstruktionen mit Implantat oder Expander. Die Fibrose-einteilung nach CTCAE ist eine allgemeine Beschreibung der Gewebeskonsistenz, die auch für die autologe Rekonstruktion angewendet werden kann.

Insgesamt trat die höhergradige Fibrose als maximal beobachtete Nebenwirkung bei 18 Frauen (17,5%) auf.

Bezüglich einer Grad 3 Fibrose besteht zwischen der autologen und der heterologen Gruppe kein signifikanter Unterschied ($p=0,37$), ebenso wenig bei der Grad 2 Fibrose ($p=0,64$) und der Grad 1 Fibrose ($p=0,25$).

In der Kaplan-Meier-Analyse beträgt die Wahrscheinlichkeit nach drei Jahren eine höhergradige Kapsel Fibrose zu entwickeln 20%. Im weiteren Verlauf nimmt die Wahrscheinlichkeit deutlich zu, was ebenso wie bei der Baker-Fibrose mit der jährlich konstanten Rate der Nebenwirkungen erklärt werden kann. Bei langer Nachbeobachtungsdauer nimmt folglich das Risiko späte Nebenwirkungen zu entwickeln zu.

Der Gruppenvergleich (autolog versus heterolog), dargestellt in der Kaplan-Meier-Graphik, bezüglich der Wahrscheinlichkeit keine höhergradige Fibrose zu entwickeln, zeigt keinen signifikanten Unterschied ($p=0,46$). Im Trend haben die autolog rekonstruierten Patientinnen einen günstigeren Verlauf.

Eine höhergradige Fibrose zum Zeitpunkt der letzten Nachsorge kam insgesamt bei 5 Patientinnen vor. In der autologen Gruppe kam sie bei einer Patientin (5%), in der heterologen Gruppe bei drei Patientinnen (4,2%) und in der kombinierten Gruppe bei einer Patientin (14,3%) vor.

Zwischen der autologen und der heterologen Gruppe besteht in Bezug auf eine höhergradige Fibrose zum Zeitpunkt der letzten Nachsorge kein signifikanter Unterschied ($p=0,87$).

In der Kaplan-Meier-Analyse liegt die Wahrscheinlichkeit nach drei Jahren keine höhergradige Fibrose nach der CTCAE V3.0-Klassifikation zum Zeitpunkt der letzten Nachsorge zu entwickeln bei 98%.

Der Gruppenvergleich in der Kaplan-Meier-Analyse zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen der autologen und der heterologen Gruppe ($p=0,6$).

Beim Vergleich der Auswertungen der Fibrose nach der CTCAE V3.0-Klassifikation als „*maximal beobachtete Nebenwirkung*“ und „*zum Zeitpunkt der letzten Nachsorge*“ (in der Kaplan-Meier-Graphik dargestellt), fällt auf, dass zum Zeitpunkt drei Jahre nach der Bestrahlung in der Auswertung „*zum Zeitpunkt der letzte Nachsorge*“ weniger Patientinnen eine höhergradige Fibrose hatten als in der Auswertung „*maximal beobachtete Nebenwirkung*“ (2% versus 20%). Dies lässt sich damit erklären, dass zwischenzeitlich operative Korrekturen erfolgten, die das Gesamtergebnis verbesserten. Zum Zeitpunkt der letzten

Nachsorge gibt es auch mehr fehlende Daten als bei der Beurteilung „*maximal beobachtete Fibrose*“.

Möglicherweise fehlten genau die Daten der Patientinnen mit Komplikationen. Es könnte also eine Selektion stattgefunden haben und damit ein systematischer Fehler vorliegen.

Wird die „*höhergradige Kapsel­fibrose maximal beobachtete Nebenwirkung nach der Baker-Klassifikation*“ (in der Kaplan-Meier-Graphik dargestellt, siehe Ergebnisse Seite 87) mit der „*höhergradigen Fibrose maximal beobachtete Nebenwirkung nach CTCAE V3.0-Klassifikation*“ zum Zeitpunkt drei Jahre nach der Strahlentherapie verglichen (siehe Ergebnisse Seite 98), so liegt die Wahrscheinlichkeit keine höhergradige Baker-Fibrose zu entwickeln bei 57% und die Wahrscheinlichkeit keine höhergradige Fibrose nach der CTCAE V3.0-Klassifikation zu entwickeln bei 80%.

Dieser Unterschied kann damit erklärt werden, dass bei der Fibrose nach der CTCAE V3.0-Klassifikation auch die autologen Rekonstruktionen enthalten sind. Dort war die Fibrose insgesamt seltener. Aber auch bei der autologen Rekonstruktion spielt die Fibrose eine Rolle, wie folgende Beispiele aus der Literatur zeigen.

William et al. [118] untersuchten den Effekt der Strahlentherapie auf gestielte TRAM-Lappen und fanden bei über 32% der bestrahlten Lappen eine Fibrose, während in der unbestrahlten Gruppe keine Fibrose auftrat.

Tran et al. [110] untersuchten die Wirkung der Strahlentherapie auf die frühe und auf die späte Brustrekonstruktion mittels TRAM-Lappen. Die abgeschlossene Strahlentherapie vor durchgeführter TRAM-Rekonstruktion war bezüglich Fettgewebsnekrose, Volumenverlust und Fibrose günstiger als die Reihenfolge TRAM-Rekonstruktion und anschließend Durchführung der Strahlentherapie. In der Gruppe TRAM-Rekonstruktion mit anschließender Strahlentherapie kam die höhergradige Fibrose in 75% der Fälle vor.

Obwohl in der Tübinger Studie 18 Patientinnen zuerst eine autologe Rekonstruktion erhielten (also eher die ungünstige Ausgangssituation) und nur zwei Patientinnen zuerst bestrahlt wurden und anschließend eine autologe

Rekonstruktion erhielten, lag die Grad 3 Fibroserate für die Gruppe der autologen Rekonstruktionen bei 10% (zwei Patientinnen). In der Tübinger Studie wurden nur 5 Patientinnen mit TRAM-Rekonstruktion bestrahlt, 15 Patientinnen erhielten einen LD-Flap. Möglicherweise ist eine LD-Rekonstruktion zusammen mit Strahlentherapie bezüglich der Fibrose günstiger als die TRAM-Rekonstruktion. Eine andere Erklärung wäre eine moderne Bestrahlungstechnik. In der Tübinger Studie wurden die meisten Patientinnen zwischen 1999 und 2004 bestrahlt, während bei Tran die Patientinnen zwischen 1988 und 1998 bestrahlt wurden, und vermutlich nur teilweise mit einer 3D-Bestrahlungstechnik behandelt wurden.

4.10 Asymmetrie/Kosmetik

Bei 23 Patientinnen (23,2%) im Tübinger Kollektiv kam es zu einem inakzeptablen kosmetischen Ergebnis.

In allen Kategorien (minimale, sichtbare und störende Asymmetrie) besteht zwischen der autologen und der heterologen Gruppe kein signifikanter Unterschied ($p=0,44$, $p=0,83$, $p=0,41$).

Die Beurteilung der Kosmetik ist mit objektiven Meßmethoden schwierig zu fassen. Sie unterliegt Schwankungen, die durch die subjektive Einschätzung der Beurteiler verursacht werden. Deswegen ist in diesem Punkt die Meinung der Patientin besonders wichtig, letztendlich sollte vor allem sie mit dem kosmetischen Ergebnis zufrieden sein.

Bei Ringberg [92] wurden die Patientinnen direkt über folgende Punkte befragt: Erhielten sie genügend Informationen (ja 79%), stimmte das Ergebnis mit ihren Erwartungen überein (ja 76%), wurde das Implantat als Teil des Körpers akzeptiert (ja 54%), würden sie die Therapie weiterempfehlen (ja 87%). Befragt wurden 79 Patientinnen, allerdings wurden nur 14 Patientinnen mit Implantat bestrahlt. Die Meinung dieser Patientinnen kann den Daten nicht entnommen werden.

In der Tübinger Studie wurde zwar ein Fragebogen verwendet, dieser wurde allerdings nicht an die Patientinnen direkt geschickt, sondern an deren

betreuende Haus- oder Frauenärzte. Es gibt Daten darüber [100, 109], dass sich die Meinung von Ärzten und Patientinnen bezüglich der Kosmetik deutlich unterscheiden kann. Tendenziell fällt dabei die Beurteilung durch die Patientin günstiger aus.

Bei Kuske et al. [64] wurden Ärzte und Patientinnen über das kosmetische Ergebnis befragt. Die Ärzte bewerteten das kosmetische Ergebnis seltener mit „exzellent“, häufiger mit „ausreichend“ und „mangelhaft“ als die Patientinnen. Die Patientinnen mit einer TRAM-Rekonstruktion nach abgeschlossener Strahlentherapie hatten ein signifikant besseres kosmetisches Ergebnis.

Jackson et al. [57] beschrieb in einer prospektiven Studie das kosmetische Ergebnis nach zwei Jahren Beobachtung bei 10 Patientinnen mit Mastektomie, früher Expanderrekonstruktion und Strahlentherapie. Der postoperative Verlauf gestaltete sich bei allen komplikationslos. 7 Patientinnen hatten eine erfolgreiche Brustrekonstruktion. Bei drei Patientinnen kam es zu einem Prothesenverlust. Die Kosmetik wurde bei 6 Patientinnen mit gut und bei einer Patientin mit ausreichend beurteilt.

Victor et al. [114] untersuchten bei 21 Patientinnen mit Mammakarzinom und entweder Brustvergrößerung oder Brustrekonstruktion das kosmetische Ergebnis nach durchgeführter Strahlentherapie. Alle Patientinnen erhielten eine Strahlentherapie der betroffenen Mamma. Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 32 Monate. 71% der Patientinnen hatten ein gutes kosmetisches Ergebnis.

Auch in der Tübinger Studie wurden alle Patientinnen bestrahlt. Die mittlere Nachbeobachtung betrug 34 Monate. Bei 77% der Patientinnen konnte ein gutes kosmetisches Ergebnis erzielt werden, damit sind die Zahlen ähnlich wie bei Victor et al. [114].

Allerdings wurde bei Victor et al. [114] noch zwischen den Patientinnen mit vergrößerter Brust (gutes kosmetisches Ergebnis 100%) und den Patientinnen mit Brustrekonstruktion (gutes kosmetisches Ergebnis 54%) unterschieden. Als Gründe für den Unterschied wurde ein fortgeschritteneres Tumorstadium bei

den Patientinnen mit Brustrekonstruktion und ein früherer Beginn der Strahlentherapie nach der Operation angenommen.

Ryu et al. [95] berichtete über die Langzeitergebnisse von 14 Patientinnen mit Brustvergrößerung oder Brustrekonstruktion mittels Implantat und Strahlentherapie. 69% der Patientinnen hatten ein ausgezeichnetes oder gutes kosmetisches Ergebnis.

Ramon et al. [91] fanden eine hohe Patientenzufriedenheit (92%) in Bezug auf das kosmetische Ergebnis bei Patientinnen mit früher Brustrekonstruktion mittels Expander, die mindestens ein Jahr lang nachbeobachtet wurden. Der wichtigste Faktor, der zur Patientenzufriedenheit beitrug, war die Symmetrie. Es wurden 11 Patientinnen bestrahlt (21%). In der Gruppe mit Strahlentherapie kam die Grad III und Grad IV Kapselfibrose deutlich häufiger vor als in der Gruppe ohne Strahlentherapie (36,4% und 18,2% vs. 7,3% und 0%). Die Kapselkontraktur beeinflusste die Patientenzufriedenheit nicht direkt, war aber mit einer vermehrt auftretenden Asymmetrie verbunden.

Interessant ist auch, dass die Durchführung einer Chemotherapie und/oder einer Strahlentherapie die Patientenzufriedenheit nicht beeinflusste ($p=0,5$).

Das kosmetische Ergebnis war bei Spear und Onyewu [105] bei den Patientinnen mit alleinigem Implantat gut. Die Kontrollgruppe (ohne Strahlentherapie) hatte ein etwas besseres kosmetisches Ergebnis, der Unterschied war aber nicht deutlich. Mit einer gemischten Rekonstruktionstechnik (zusätzlich LD-Lappen oder TRAM-Lappen) ließ sich das kosmetische Ergebnis noch verbessern.

In der Tübinger Studie lässt sich bezüglich der Asymmetrie im Vergleich heterologe Rekonstruktionstechnik versus kombinierte Rekonstruktionstechnik kein deutlicher Unterschied feststellen (akzeptables kosmetisches Ergebnis heterolog 75,3% versus kombiniert 71,4%).

4.11 Diskussion der Methodik

Es handelt es sich bei der Tübinger Studie wie in den meisten Arbeiten auf diesem Gebiet um eine retrospektive Auswertung. In der Literatur liegt die Größe der Patientenkollektive solcher Auswertungen ungefähr zwischen 4 und 540, wobei die kleineren Studien mit bis zu 60 Patientinnen überwiegen. Damit ist die Tübinger Studie mit 109 Studienteilnehmerinnen überdurchschnittlich groß.

Es gibt auf diesem Gebiet nur wenige prospektive Studien. Zu den wenigen Studien gehört z. B. die Untersuchung von Clough et al. [27]. Dort wird eine durchgeführte Strahlentherapie nicht als signifikanter Faktor für ein schlechteres kosmetisches Ergebnis gesehen. Allerdings wurden auch nur 28 Patientinnen von insgesamt 334 beobachteten Patientinnen bestrahlt.

Nicht überraschend ist, dass eine vorhandene Kapselkontraktur mit einem schlechten kosmetischen Ergebnis assoziiert war.

Das kosmetische Ergebnis war auch in der Tübinger Studie ein Endpunkt. Die Daten hierzu wurden zu unterschiedlichen Zeitpunkten im Rahmen der Nachsorgeuntersuchungen erhoben. Der Vergleich wird dadurch erschwert.

Zur Datenerhebung wurde ein Fragebogen entworfen, der an die behandelnden Ärzte geschickt wurde. Einerseits wurden so zusätzliche wertvolle Informationen gesammelt, andererseits stammen die Daten aus verschiedenen Quellen, wodurch es zu Unstimmigkeiten kommen kann (fehlende Beobachtungsgleichheit). Eventuell ist das tatsächliche kosmetische Ergebnis sogar besser als anhand dieser Daten berechnet, da in der Auswertung das maximal vorgekommene Ereignis gewertet wurde (in diesem Fall die schlechteste Beurteilung der Kosmetik). Optimal wäre die Beurteilung der Kosmetik mit einem standardisierten Verfahren z. B. die Beurteilung der Kosmetik und der Brustkonsistenz über einen längeren Zeitraum zu definierten Zeitpunkten durch denselben Arzt, sowie mit Hilfe einer systematischen Fotodokumentation.

Interessant wäre auch eine Einschätzung der Patientinnen hinsichtlich der Frage, wie sie das kosmetische Ergebnis in Verhältnis zu dem Behandlungsaufwand einschätzen. In der Tübinger Studie wurde aus Gründen der praktischen Durchführbarkeit auf die direkte Befragung der Patientinnen verzichtet.

Oft variieren die Meinungen der Ärzte und der Patientinnen bezüglich des kosmetischen Ergebnisses [100, 109]. Das mag daran liegen, dass die Patientin allein wegen der Erleichterung darüber, die Brust nicht verloren zu haben, eine positive Beurteilung begünstigt, wohingegen die beurteilenden Ärzte primär das tatsächliche kosmetische Ergebnis beurteilen.

Um die Frage nach der optimalen Rekonstruktionstechnik zu beantworten, wurden die autologen Rekonstruktionen mit den heterologen Rekonstruktionstechniken verglichen. Ein großes Problem hierbei ist die unterschiedliche Gruppengröße (autolog rekonstruiert: $n=20$; heterolog rekonstruiert: $n=82$). Auch in der Literatur findet sich häufig das Problem der ungleichen Gruppengröße.

Da die Gruppe der Patientinnen mit kombinierter Rekonstruktionstechnik klein war ($n=7$), wurde auf den Vergleich mit dieser Gruppe verzichtet. Eine Ausnahme bildete die Auswertung der Fibrose nach der Baker-Klassifikation (hier Vergleich heterolog versus kombiniert). Da bei der autologen Rekonstruktion nicht von einer Baker-Fibrose gesprochen wird, ist der Vergleich zwischen autologer und heterologer Rekonstruktionstechnik hier wenig sinnvoll.

Bei allen anderen Auswertungen wurde die Gruppe der Patientinnen mit autologer Rekonstruktionstechnik ($n=20$) mit der Gruppe der Patientinnen mit heterologer Rekonstruktionstechnik ($n=82$) verglichen, d. h. der Gruppenvergleich ist durch die unterschiedliche Gruppengröße erschwert.

Als positiv lässt sich die umfangreiche Datenerhebung in Bezug auf die Nebenwirkungen, eingeteilt nach Schweregrad, erwähnen. Die operativen Komplikationen wurden teilweise nicht nur den Arztbriefen, sondern direkt den Akten aus der betreffenden Frauenklinik entnommen. Durch die Einsicht der Akten in der Frauenklinik und durch die von den niedergelassenen Ärzten

beantworteten Fragebögen ließ sich ein umfangreiches Bild der Krankengeschichte erstellen. Demnach wurde die Datenerhebung nicht nur aus strahlentherapeutischer Sicht durchgeführt. Positiv ist auch die lange durchschnittliche Nachbeobachtungszeit von fast drei Jahren zu erwähnen.

4.12 Schlussfolgerung der Arbeit

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Tübinger Studie bereits existierende Erkenntnisse bezüglich der Rate der Nebenwirkungen und der Kapselbildung bei Patientinnen mit Brustrekonstruktion und erfolgter Strahlentherapie bestätigen konnte.

Verschiedene Studien haben sich bereits mit der Frage nach der optimalen Rekonstruktionstechnik bei Patientinnen mit notwendiger Strahlentherapie beschäftigt und sind zu keiner eindeutigen Therapieempfehlung gekommen. Auch in der Tübinger Studie konnte keine Signifikanz zu Gunsten einer bestimmten Technik festgestellt werden, so dass aus der Arbeit ebenfalls keine eindeutige Therapieempfehlung resultiert.

Die Frage nach dem optimalen Zeitpunkt kann mit Hilfe der Tübinger Studie nicht beantwortet werden, da auf Grund unterschiedlicher Gruppengröße die statistische Testung kaum Aussagekraft besitzt. Die Daten aus der Literatur und vor allem die aktuellen S3-Leitlinien [56] legen die Empfehlung nahe, bei bereits durchgeführter Strahlentherapie die autologe Rekonstruktion vorzuziehen, da bereits bestrahltes Gewebe mittels Expander nur bedingt dehnungsfähig ist. Bei erfolgter Brustrekonstruktion mit Implantat oder Expander kann das Implantat bzw. der Expander während der Durchführung der Strahlentherapie belassen werden. Vor Beginn der Strahlentherapie sollte jedoch der Expander vollständig gefüllt sein [56].

Die Frage, welche Rekonstruktionstechnik bei geplanter Strahlentherapie prinzipiell vorzuziehen ist, lässt sich mit Hilfe der Tübinger Studie nicht eindeutig klären, da der Vergleich zwischen der heterologen und der autologen Rekonstruktionstechnik keinen signifikanten Unterschied erbrachte.

Im Trend können aus den Daten der Tübinger Studie folgende Schlussfolgerungen formuliert werden:

- In Bezug auf das Auftreten von akuten Nebenwirkungen wie Erythem Grad 2, Hyperpigmentierung Grad 2, postoperative Komplikationen und starke Schmerzen ist die heterologe Rekonstruktion tendenziell von Vorteil.
- In Bezug auf das Auftreten von späten Nebenwirkungen wie Hyperpigmentierung und Teleangiektasien, ist die heterologe Rekonstruktionstechnik tendenziell von Vorteil.
- In Bezug auf das Auftreten von späten Nebenwirkungen wie Rekonstruktionsversagen, Fettgewebsnekrose und Dislokation ist tendenziell die autologe Rekonstruktion von Vorteil.
- In der heterologen Gruppe waren weitere Operationen wegen Rekonstruktionskomplikationen sowie die kontralaterale Brustanpassung im Trend häufiger, in der autologen Gruppe waren im Trend weitere Operationen wegen operativen Komplikationen häufiger.
- In Bezug auf die Kapselfibrose nach der Baker-Klassifikation kam eine höhergradige Kapselfibrose als maximal beobachtete Nebenwirkung und zum Zeitpunkt der letzten Nachsorge im Trend in der kombinierten Gruppe häufiger vor als in der heterologen Gruppe. Eine Grad IV Kapselfibrose war in der kombinierten Gruppe sogar signifikant häufiger.
- In Bezug auf die Fibrose nach der CTCAE-Klassifikation kam die höhergradige Fibrose als maximal beobachtete Nebenwirkung tendenziell in der heterologen Gruppe häufiger vor als in der autologen Gruppe.
- Im Trend hatten die Patientinnen aus der heterologen Gruppe ein schlechteres kosmetisches Ergebnis.
- Bei den Endpunkten *„weitere Operationen wegen Operationskomplikationen“*, *„weitere Operationen wegen*

Rekonstruktionskomplifikationen“, „*Häufigkeit einer kontralateralen Brustanpassung*“, „*höhergradige Fibroserate nach der Baker-Klassifikation*“, „*höhergradige Fibroserate nach der CTCAE V3.0-Klassifikation*“ und „*Asymmetrie*“ besteht zwischen der Gruppe der Patientinnen mit Boost-Bestrahlung und der Gruppe der Patientinnen ohne Boost-Bestrahlung kein signifikanter Unterschied.

Zusammenfassend ergibt sich der Eindruck, dass bei einer Brustrekonstruktion mit notwendiger Strahlentherapie in Bezug auf die leichten Komplikationen wie akute und späte radiogene Hautreaktion und akute postoperative Komplikationen die heterologe Brustrekonstruktion günstiger ist, in Bezug auf die schweren Komplikationen wie weitere Operationen wegen Rekonstruktionskomplifikationen, Rekonstruktionsversagen, Fibrose und Kosmetik die autologe Brustrekonstruktion günstiger ist. Folglich kann aus den Daten der Tübinger Studie abgeleitet werden, dass die Durchführung einer heterologen Brustrekonstruktion mit Strahlentherapie keine Kontraindikation darstellt. Wenn möglich sollte jedoch die autologen Brustrekonstruktion als operatives Verfahren vorgezogen werden.

Damit stehen die Ergebnisse der Tübinger Studie im Einklang mit den Empfehlungen der aktuellen S3-Leitlinien.

Die AGO [19] empfiehlt, die Entscheidung des operativen Verfahrens von den individuellen Risikofaktoren, dem Wunsch der Patientin und den Erfahrungen der jeweiligen Klinik abhängig zu machen.

Generell existiert bisher kein nachgewiesener Vorteil für Brustrekonstruktionen mit Implantaten und Strahlentherapie. Es besteht keine eindeutige Therapieempfehlung, das Verfahren kann aber im Einzelfall durchgeführt werden [19]. Eine autologe Brustrekonstruktion mit einem TRAM-Lappen oder LD-Lappen nach erfolgter Strahlentherapie ist für die Patientin von eingeschränktem Vorteil und kann durchgeführt werden [19.] Für eine autologe Brustrekonstruktion vor geplanter Strahlentherapie gibt es keine eindeutige Therapieempfehlung [19]. Eine Brustrekonstruktion mit kombinierter Technik nach erfolgter Strahlentherapie ist für die Patientin von eingeschränktem Vorteil

und kann durchgeführt werden, wohingegen die kombinierte Rekonstruktionstechnik vor der Strahlentherapie nicht empfohlen wird [19]. Die Daten der Tübinger Studie stehen auch mit den Empfehlungen der AGO im Einklang.

Die Tübinger Studie bestätigt mit den Daten zur lokalen Tumorkontrolle, dass die plastische Brustrekonstruktion zusammen mit einer adjuvanten Therapie (Radiatio und Systemtherapie) eine onkologisch sichere Therapie darstellt und aus onkologischer Sicht empfohlen werden kann.

Weiter unklar bleibt aber die Frage, warum das kosmetische Ergebnis durch die Strahlentherapie beeinflusst wird, bzw. warum die Komplikationsrate erhöht ist.

Oft wird die Kapsel Fibrose als Hauptursache genannt.

Fraglich ist jedoch, wie die Fibrose genau entsteht. Ungeklärt bleibt auch, warum die autologe Rekonstruktion, bei der keine Kapsel Fibrose vorkommt, in der Tübinger Studie nicht signifikant besser abschneidet als die Rekonstruktion mit Implantat. Zuletzt stellt sich die Frage nach Faktoren bzw. Prädiktoren, mit deren Hilfe ein schlechtes kosmetisches Ergebnis vermieden werden kann.

Kraemer et al. [58] fanden beispielsweise, dass mit einem beschichteten Expander eine Überdehnung um 20-30 % reduziert werden konnte. Mit einem unbeschichteten Expander musste das Gewebe für die geplante Prothese um 50-70% überdehnt werden, was zu Folge haben kann, dass es zu einer Brustwandinduration kommen kann.

Trotz der erhöhten Komplikationsrate bei einer Brustrekonstruktion mit notwendiger Strahlentherapie sollte der Wunsch der Patientin nach möglichst weitgehender Wiederherstellung der körperlichen Integrität im Mittelpunkt der Betrachtung stehen. Auch wenn die heterologe Rekonstruktion in Kombination mit der Strahlentherapie eine hohe Komplikationsrate mit sich bringt, so sind doch das Operationstrauma und die Narbenbildungen viel geringer als bei einer autologen Rekonstruktion. Außerdem gibt es Hinweise darauf [62], dass die Patientenzufriedenheit selbst bei einem mäßigen kosmetischen Ergebnis sehr hoch ist. Möglicherweise liegt dies daran, dass die Patientin nicht nur das

Rekonstruktionsergebnis beurteilt, sondern auch der Tatsache Rechnung trägt, dass sie mit der Entscheidung für eine Strahlentherapie aktiv die Tumorerkrankung bekämpft hat, was so ihr Sicherheitsbedürfnis befriedigt.

Die Tübinger Arbeit konnte zeigen, dass es sich bei der Brustrekonstruktion mit Strahlentherapie um ein sehr komplexes Thema handelt.

Leider gibt es auf diesem Gebiet nur wenige prospektive Studien mit kleinen Patientenzahlen [78].

Am Ende bleiben noch viele Fragen offen, die sich wahrscheinlich nur mit größeren und vor allem prospektiven Studien beantworten lassen.

5 Zusammenfassung

Das Mammakarzinom ist die häufigste Tumorerkrankung bei der Frau. Auch wenn bei der Therapie des Mammakarzinoms das brusterhaltende Vorgehen im Vordergrund steht, so hat doch auch die Ablatio mammae ihren Stellenwert in der Therapie beibehalten. Eine adjuvante Strahlentherapie nach Mastektomie verbessert das lokale Rückfallrisiko und das Gesamtüberleben nachweislich.

Jede Patientin mit erfolgter Mastektomie sollte über die Möglichkeit einer sofortigen oder späteren Brustrekonstruktion zur Wiederherstellung der körperlichen Integrität und damit zur Verringerung der psychiatrischen Morbidität informiert werden. Aus onkologischer Sicht kann in manchen Fällen auf eine adjuvante Therapie (Systemtherapie/Strahlentherapie) nicht verzichtet werden. So ergeben sich die Fragen nach dem optimalen Zeitpunkt für eine Brustrekonstruktion, der geeigneten Operationstechnik sowie die Frage nach den jeweiligen Komplikationsraten dieser Verfahren im Zusammenhang mit einer notwendigen Strahlentherapie bei Patientinnen mit erfolgter Ablatio mammae auf Grund der Tumorerkrankung.

Auf diesem Themengebiet existieren bereits zahlreiche vorwiegend retrospektive Studien mit heterologen Studienpopulationen, so dass bisher keine einheitliche Therapieempfehlung besteht. Ziel dieser Arbeit war es, die Erfahrungen aus Tübingen auf diesem Gebiet darzustellen, mit den Daten aus der Literatur zu vergleichen und ggf. Therapieempfehlungen daraus abzuleiten. Als Endpunkte galten deswegen das Gesamtüberleben, die lokoregionäre Tumorkontrolle, die Rate an akuten und späten Nebenwirkungen sowie das kosmetische Ergebnis der Brustrekonstruktion.

In dieser Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Auswertung von Patientinnendaten, die im Zeitraum von 1985 und 2004 in der Klinik für Radioonkologie der Universitätsklinik Tübingen bestrahlt wurden. Als Einschlusskriterien galten ein- oder zweiseitiges Mammakarzinom, Ablatio mammae auf Grund der Tumorerkrankung, Brustrekonstruktion und Bestrahlung der entsprechenden Brustwand vor oder nach der Brustrekonstruktion. Die Datenerhebung erfolgte mittels Patientenakten aus der

Strahlentherapie, der Tübinger und Reutlinger Frauenklinik sowie eines Fragebogens, der an die behandelnden niedergelassenen Frauen- und Hausärzte der Patientinnen verschickt wurde. Der Rücklauf des Fragebogens betrug 62,4%. Die Patientinnenpopulation wurde je nach Rekonstruktionstechnik in drei Gruppen unterteilt (autologe Rekonstruktion 20 Patientinnen, heterologe Rekonstruktion 82 Patientinnen und kombinierte Rekonstruktionstechnik 7 Patientinnen). Da die Gruppe mit kombinierter Rekonstruktionstechnik sehr klein war, wurde auf einen Vergleich mit dieser Gruppe verzichtet. 8 Patientinnen wurden vor der Durchführung eines Brustaufbaus bestrahlt und bei 101 Patientinnen erfolgte zuerst die Brustrekonstruktion und anschließend die Strahlentherapie. Bei deutlich unterschiedlicher Gruppengröße zwischen den Gruppen „*Radiatio vor Rekonstruktion*“ und „*Radiatio nach Rekonstruktion*“ wurde auf den Vergleich beider Gruppen verzichtet.

Verglichen wurde die autologe Rekonstruktionstechnik mit der heterologen Rekonstruktionstechnik. Die Datenauswertung erfolgte mit STATISTICA, es wurden der Log Rang Test und der Vierfeldertest angewandt.

Bei den 109 Studienteilnehmerinnen lag das Alter im Median bei 47 Jahren.

Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 34 Monate. Die meisten Patientinnen befanden sich im Stadium IIA (30 Patientinnen) und im Stadium IIB (38 Patientinnen) [UICC 1992]. Bei 87,2% der Patientinnen erfolgte die Strahlentherapie im Rahmen der Primärtherapie, 12,8% der Studienteilnehmerinnen wurden auf Grund eines Rezidivs bestrahlt. Alle Patientinnen erhielten eine Radiatio der Thoraxwand mit einer medianen Strahlendosis von 50,4 Gy. Bei 58,7% der Patientinnen wurde zusätzlich das supraklavikuläre Lymphabflussgebiet und bei 35,8% der Patientinnen das parasternale Lymphabflussgebiet bestrahlt.

Bei 44 Patientinnen (40,4%) wurde zusätzlich eine Boost-Bestrahlung durchgeführt. Bei den Endpunkten „*weitere Operationen wegen Operationskomplikationen*“, „*weitere Operationen wegen Rekonstruktionskomplikationen*“, „*Häufigkeit einer kontralateralen*

„Brustanpassung“, „höhergradige Fibroserate nach der Baker-Klassifikation“, „höhergradige Fibroserate nach der CTCAE V3.0-Klassifikation“ und „Asymmetrie“ besteht zwischen der Gruppe der Patientinnen mit Boost-Bestrahlung und der Gruppe der Patientinnen ohne Boost-Bestrahlung kein signifikanter Unterschied ($p=0,47$, $p=0,48$, $p=0,8$, $p=0,25$, $p=0,73$, $p=0,42$).

Die Mehrheit der Patientinnen erhielt eine Systemtherapie (Hormontherapie 17,4%, Chemotherapie 16,5%, Hormon- und Chemotherapie 58,7%). Als Risikofaktoren für die Entwicklung operativer Komplikationen wurden arterielle Hypertonie (11,9%), Diabetes mellitus (1,8%), kardiale Erkrankungen (4,6%), Adipositas (17,4%) und Rauchen (16,5%) erfasst.

Die Drei-Jahres-Tumorkontrolle in Bezug auf ein Rezidiv der Thoraxwand liegt bei 95% (95% KI 0,89-1). Die Drei-Jahres-Tumorkontrolle bezüglich eines Lymphknotenrezidivs liegt bei 94% (95% KI 0,89-1). Die Drei-Jahres-Tumorkontrolle in Bezug auf die lokoregionäre Tumorkontrolle liegt bei 90% (95% KI 0,83-0,97). Bei 21,1% der Patientinnen traten neue Fernmetastasen auf. Das Drei-Jahres-Gesamtüberleben liegt bei 89% (95% KI 0,82-0,96). Bei der lokoregionäre Tumorkontrolle sowie beim Gesamtüberleben besteht zwischen der Gruppe der autologen Rekonstruktionstechnik und der Gruppe der heterologen Rekonstruktionstechnik kein signifikanter Unterschied ($p=0,26$, $p=0,67$).

Diese Daten sprechen dafür, dass die Brustrekonstruktion zusammen mit einer Strahlentherapie aus onkologischer Sicht empfohlen werden kann, da die notwendige adjuvante Strahlentherapie durch die Brustrekonstruktion nicht gestört wird und kein Nachweis einer erhöhten lokalen Rückfallrate in diesem speziellen Patientinnenkollektiv vorliegt.

Höhergradige akute Nebenwirkungen wie akute Hautreaktion (0%), akute Hyperpigmentierung (1,8%), akute Schmerzen (2,8%) und akute postoperative Komplikationen (7,3%) waren insgesamt selten. Die akute Hautreaktion, die akute Hyperpigmentierung und die akuten postoperativen Komplikationen kamen im Gruppenvergleich zwischen der autologen und der heterologen Gruppe nicht signifikant häufiger vor ($p=0,48$, $p=0,27$, $p=0,21$). Die

höhergradigen akuten Schmerzen waren in der autologen Gruppe signifikant häufiger ($p=0,04$).

Auch höhergradige späte Nebenwirkungen wie Hyperpigmentierung (2,8%), Teleangiektasien (0%) und Schmerzen (1,8%) waren selten. Lediglich die späte Hyperpigmentierung Grad 1 kam in der autologen Rekonstruktionsgruppe signifikant ($p=0,02$) häufiger vor als in der heterologen Gruppe.

Weitere Operationen waren bei fast jeder zweiten Patientin (48,6%) nötig. Am häufigsten waren weitere Operationen wegen einer Kapsel fibrose, oder um ein neues Brustimplantat oder einen Expander zu implantieren. Bei 12,8% der Patientinnen erfolgte die weitere Operation auf Grund eines Rezidivs. 15,6% der Patientinnen wurden wegen operativer Komplikationen erneut operiert und 33,9% der Patientinnen mussten wegen Rekonstruktionskomplikationen operiert werden. 16,5% der Patientinnen erhielten eine Mamillenrekonstruktion und 39,4% der Patientinnen eine kontralaterale Brustanpassung. Im Gruppenvergleich besteht bei keiner der operativen Kategorien ein signifikanter Unterschied. 87,2% der Patientinnen hatten eine abgeschlossene Brustrekonstruktion, 9,2% der Patientinnen brachen die Rekonstruktion wegen Komplikationen ab.

Eine höhergradige Kapsel fibrose eingeteilt nach der Baker-Klassifikation kam bei 43% der Patientinnen vor. Zwischen der heterologen und der kombinierten Rekonstruktionstechnik besteht kein signifikanter Unterschied ($p=0,34$). Die statistische Wahrscheinlichkeit drei Jahre nach beendeter Strahlentherapie keine höhergradige Kapsel fibrose eingeteilt nach der Baker-Klassifikation zu entwickeln beträgt 57% (95% KI 0,44-70).

Die statistische Wahrscheinlichkeit zum Zeitpunkt der letzten Nachsorgeuntersuchung keine höhergradige Kapsel fibrose zu entwickeln beträgt drei Jahre nach beendeter Strahlentherapie 82% (95% KI 0,71-0,92), zwischen der heterologen und der kombinierten Gruppe besteht kein signifikanter Unterschied ($p=0,93$).

17,5% der Patientinnen entwickelten eine höhergradige Fibrose eingeteilt nach der CTCAE V3.0-Klassifikation. Zwischen der autologen und der heterologen

Rekonstruktionstechnik besteht kein signifikanter Unterschied ($p=0,46$). Die statistische Wahrscheinlichkeit drei Jahre nach beendeter Strahlentherapie keine höhergradige Fibrose eingeteilt nach der CTCAE-Klassifikation zu entwickeln beträgt 80% (95% KI 0,7-0,9) und zum Zeitpunkt der letzten Nachsorgeuntersuchung beträgt sie 98% (95% KI 0,95-1). Zwischen der autologen und der heterologen Rekonstruktionsgruppe besteht kein signifikanter Unterschied ($p=0,6$).

Erklärungsversuche warum die Daten zum Zeitpunkt der letzten Nachsorge unter der Kategorie „*Fibrose nach der Baker-Klassifikation*“ und „*Fibrose nach der CTCAE-Klassifikation*“ weniger häufig sind als unter der Kategorie „*maximal beobachtete Nebenwirkung*“ sind die zwischenzeitlich erfolgten weiteren Operationen zur Korrektur der Fibrose, die Patientenselektion (Patientinnen mit Abbruch der Rekonstruktion werden bei der Auswertung nicht mehr berücksichtigt) und die Beobachtungsungleichheit.

Der Unterschied zwischen dem Auftreten der Fibrose nach der Baker-Klassifikation und der Fibrose nach der CTCAE-Klassifikation macht deutlich, dass ein Vergleich mit zwei unterschiedlichen Klassifikationskriterien nicht sinnvoll ist. Ebenso wird der Vergleich der Nebenwirkungsraten aus der Literatur mit den Ergebnissen der Tübinger Studie durch die überwiegend retrospektiven Studien mit verschiedenen Klassifikationen, kleinen heterogenen Gruppen und durch die subjektive Einschätzung des Betrachters erschwert.

23,2% der Patientinnen hatten ein inakzeptables kosmetisches Ergebnis. Zwischen der autologen und der heterologen Rekonstruktionsgruppe besteht kein signifikanter Unterschied ($p=0,41$).

21,1% der Patientinnen entwickelten weitere späte Nebenwirkungen wie Ulcus cutis, Lymphödem, Brustödem, Protheseninfektion, Mamillennekrose, Pilzinfektion oder Osteitis. Auch bezüglich dieser Kategorie besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den Rekonstruktionsgruppen (Ulcus cutis $p=0,48$, Lymphödem $p=0,36$, Brustödem $p=0,48$, Protheseninfektion $p=0,62$, Mamillennekrose $p=0,62$, Osteitis $p=0,62$). Die statistische Wahrscheinlichkeit

drei Jahre nach beendeter Strahlentherapie keine der höhergradigen späten Nebenwirkungen zu erleiden beträgt 87% (95% KI 0,79-0,94).

Die Dislokation (11%), die Ruptur (0,9%) und die Fettgewebsnekrose (10,1%) waren ebenfalls seltene und nicht signifikante Komplikationen (Fettgewebsnekrose $p=0,5$, Dislokation/Ruptur $p=0,35$).

Die in der Literatur beschriebene Dosisabschwächung der Strahlen durch eine Prothese sowie Dosisinhomogenitäten spielen klinisch kaum eine Rolle. Die in der Literatur erwähnten Einschränkungen bei der Bestrahlungsplanung wurden in der Tübinger Studie zwar nicht speziell untersucht, die gute lokale Tumorkontrolle macht jedoch einen gravierenden Einfluss unwahrscheinlich.

In der Tübinger Studie stellen die retrospektive Datenerhebung, die unterschiedliche Gruppengröße, die heterogenen Gruppen, der Verzicht auf die direkte Befragung der Patientinnen sowie die Erfassung der Nebenwirkungen durch verschiedene Beobachter Kritikpunkte dar.

Auf Grund der unterschiedlichen Gruppengröße kann die Frage nach dem optimalen Rekonstruktionszeitpunkt durch die Tübinger Studie nicht beantwortet werden. Auch eine generelle Therapieempfehlung für eine operative Rekonstruktionstechnik kann mit Hilfe der Tübinger Studie nur eingeschränkt formuliert werden, da die Studie einen statistisch signifikanten Vorteil einer bestimmten Rekonstruktionstechnik nicht nachweisen konnte. Insgesamt zeigten sich drei statistisch signifikante Ergebnisse, die allerdings nicht überbewertet werden dürfen: Die akuten höhergradigen Schmerzen kamen häufiger in der autologen Gruppe vor ($p=0,04$), eine späte Hyperpigmentierung Grad 1 kam häufiger in der autologen Gruppe vor ($p=0,02$) und eine höhergradige maximal beobachtete Kapselbibrose nach der Baker-Klassifikation Grad IV war häufiger in der kombinierten Gruppe ($p=0,03$).

Bei zusammenfassender Betrachtung der akuten und späten Nebenwirkungen ergibt sich der Eindruck, dass bei einer Brustrekonstruktion mit notwendiger Strahlentherapie in Bezug auf die leichten Komplikationen wie akute und späte

radiogene Hautreaktion und akute postoperative Komplikationen die heterologe Brustrekonstruktion günstiger ist, in Bezug auf die schweren Komplikationen wie weitere Operationen wegen Rekonstruktionskomplikationen, Rekonstruktionsversagen, Fibrose und Kosmetik die autologe Brustrekonstruktion günstiger ist. Demnach ergibt sich die Empfehlung der Tübinger Studie bei Patientinnen mit notwendiger Radiatio die autologe Brustrekonstruktion vorzuziehen, wobei eine heterologe Brustrekonstruktion mit Expander oder Implantat zusammen mit einer Strahlentherapie keine Kontraindikation darstellt. Priorität haben die onkologisch notwendige Therapie sowie der Wunsch der Patientin.

Diese Empfehlung steht im Einklang mit den Daten aus der Literatur.

Auf diesem komplexen Themengebiet sind weitere große prospektive Studien zur Überprüfung der bisher geltenden Therapieempfehlungen notwendig.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Häufigkeit der Tumorstadien, klassifiziert nach UICC (1992); absolute Angabe	41
Abbildung 2: Indikation für die Strahlentherapie; absolute Angabe	42
Abbildung 3: Bestrahlung des supraklavikulären Lymphabflussgebietes; absolute Angabe	43
Abbildung 4: Bestrahlung des parasternalen Lymphabflussgebietes; absolute Angabe	43
Abbildung 5: Systemtherapie; absolute Angabe	44
Abbildung 6: Chemotherapie; absolute Angabe	45
Abbildung 7: Hormontherapie; absolute Angabe	46
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Analyse Wahrscheinlichkeit für die Rezidivfreiheit an der Thoraxwand; 107 beobachtete Patientinnen.....	48
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Analyse Wahrscheinlichkeit für die Rezidivfreiheit an der Thoraxwand, Vergleich autologe versus heterologe Rekonstruktionstechnik; 100 beobachtete Patientinnen.....	48
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Analyse Wahrscheinlichkeit für die Rezidivfreiheit der Lymphknoten; 107 beobachtete Patientinnen.....	49
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Analyse Wahrscheinlichkeit für die Rezidivfreiheit der Lymphknoten, Vergleich autologe versus heterologe Rekonstruktionstechnik; 100 beobachtete Patientinnen.....	50
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Analyse Wahrscheinlichkeit für die lokoregionäre Tumorkontrolle; 107 beobachtete Patientinnen	51

Abbildung 13: Kaplan-Meier-Analyse Wahrscheinlichkeit für die lokoregionäre Tumorkontrolle, Vergleich autologe versus heterologe Rekonstruktionstechnik; 100 beobachtete Patientinnen	51
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Analyse Gesamtüberleben; 109 beobachtete Patientinnen.....	53
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Analyse tumorspezifisches Überleben; 109 beobachtete Patientinnen	53
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Analyse Gesamtüberleben, Vergleich autologe versus heterologe Rekonstruktionstechnik; 102 beobachtete Patientinnen.....	54
Abbildung 17: Geplante Rekonstruktionstechnik	55
Abbildung 18: Rekonstruktionstechnik zum Zeitpunkt der Radiatio	56
Abbildung 19: Akute Hautreaktion im Gruppenvergleich; absolute Angabe	58
Abbildung 20: Akute Hautreaktion im Gruppenvergleich; prozentual.....	58
Abbildung 21: Akute Hyperpigmentierung; absolute Angabe	59
Abbildung 22: Akute Hyperpigmentierung im Gruppenvergleich; absolute Angabe	59
Abbildung 23: Akute Hyperpigmentierung im Gruppenvergleich; prozentual....	60
Abbildung 24: Akute Schmerzen; absolute Angabe.....	61
Abbildung 25: Akute Schmerzen im Gruppenvergleich; absolute Angabe.....	61
Abbildung 26: Akute postoperative Komplikationen; absolute Angabe.....	62
Abbildung 27: Akute postoperative Komplikationen im Gruppenvergleich; absolute Angabe.....	63
Abbildung 28: Späte Nebenwirkung Pigmentierung; absolute Angabe.....	65
Abbildung 29: Späte Nebenwirkung Pigmentierung im Gruppenvergleich; absolute Angabe.....	65

Abbildung 30: Späte Nebenwirkung Pigmentierung im Gruppenvergleich; prozentual	65
Abbildung 31: Späte Teleangiektasien; absolute Angabe	66
Abbildung 32: Späte Schmerzen; absolute Angabe	67
Abbildung 33: Gründe für weitere Operationen; absolute Angabe.....	68
Abbildung 34: Weitere Operationen im Gruppenvergleich; absolute Angabe ...	69
Abbildung 35: Weitere Operationen im Gruppenvergleich; prozentual	70
Abbildung 36: Kaplan-Meier-Analyse Wahrscheinlichkeit für die fehlende Notwendigkeit weitere Operationen wegen operativen Komplikationen nach beendeter Strahlentherapie durchzuführen; 104 beobachtete Patientinnen	71
Abbildung 37: Kaplan-Meier-Analyse Wahrscheinlichkeit für die fehlende Notwendigkeit weitere Operationen wegen operativen Komplikationen nach beendeter Strahlentherapie durchzuführen, Vergleich autologe versus heterologe Rekonstruktionstechnik; 98 beobachtete Patientinnen	72
Abbildung 38: Kaplan-Meier-Analyse Wahrscheinlichkeit für die fehlende Notwendigkeit weitere Operationen wegen operativen Komplikationen nach beendeter Strahlentherapie durchzuführen, Vergleich Patientinnen mit Boost-Bestrahlung versus Patientinnen ohne Boost-Bestrahlung; 104 beobachtete Patientinnen.....	73
Abbildung 39: Gesamtzahl der weiteren Operationen wegen Rekonstruktionskomplikationen im Gruppenvergleich; absolute Angabe	74
Abbildung 40: Kaplan-Meier-Analyse Wahrscheinlichkeit für die fehlende Notwendigkeit weitere Operationen wegen Rekonstruktionskomplikationen nach erfolgter Strahlentherapie durchzuführen; 104 beobachtete Patientinnen	75

-
- Abbildung 41: Kaplan-Meier-Analyse Wahrscheinlichkeit für die fehlende Notwendigkeit weitere Operationen wegen Rekonstruktionskomplikationen nach erfolgter Strahlentherapie durchzuführen, Vergleich autologe versus heterologe Rekonstruktionstechnik, 98 beobachtete Patientinnen 76
- Abbildung 42: Kaplan-Meier-Analyse Wahrscheinlichkeit für die fehlende Notwendigkeit weitere Operationen wegen Rekonstruktionskomplikationen nach erfolgter Strahlentherapie durchzuführen, Vergleich Patientinnen mit Boost-Bestrahlung versus Patientinnen ohne Boost-Bestrahlung, 104 beobachtete Patientinnen..... 77
- Abbildung 43: Kaplan-Meier-Analyse Wahrscheinlichkeit für die fehlende Notwendigkeit nach beendeter Strahlentherapie eine kontralaterale Brustanpassung durchzuführen; 98 beobachtete Patientinnen..... 79
- Abbildung 44: Kaplan-Meier-Analyse Wahrscheinlichkeit für die fehlende Notwendigkeit nach beendeter Strahlentherapie eine kontralaterale Brustanpassung durchzuführen, Vergleich autologe versus heterologe Rekonstruktionstechnik; 92 beobachtete Patientinnen 80
- Abbildung 45: Kaplan-Meier-Analyse Wahrscheinlichkeit für die fehlende Notwendigkeit nach beendeter Strahlentherapie eine kontralaterale Brustanpassung durchzuführen, Vergleich Patientinnen mit Boost-Bestrahlung versus Patientinnen ohne Boost-Bestrahlung, 98 beobachtete Patientinnen..... 81
- Abbildung 46: Maximal beobachtete Kapselbibrose, eingeteilt nach der Baker-Klassifikation, in IV Schweregrade eingeteilt; absolute Angabe 82
- Abbildung 47: Maximal beobachtete Kapselbibrose, eingeteilt nach der Baker-Klassifikation, in IV Schweregrade eingeteilt, im Gruppenvergleich; absolute Angabe..... 84

Abbildung 48: Maximal beobachtete Kapsel­fibrose, eingeteilt nach der Baker-Klassifikation, in IV Schweregrade eingeteilt, im Gruppenvergleich; prozentuale Angabe	84
Abbildung 49: Maximal beobachtete höhergradige Kapsel­fibrose, eingeteilt nach der Baker-Klassifikation, im Gruppenvergleich; absolute Angabe	86
Abbildung 50: Maximal beobachtete höhergradige Kapsel­fibrose, eingeteilt nach der Baker-Klassifikation, im Gruppenvergleich; prozentuale Angabe.....	86
Abbildung 51: Kaplan-Meier-Analyse Wahrscheinlichkeit keine höhergradige Kapsel­fibrose, eingeteilt nach der Baker-Klassifikation, als maximal beobachtete Nebenwirkung zu entwickeln, 86 beobachtete Patientinnen	87
Abbildung 52: Kaplan-Meier-Analyse Wahrscheinlichkeit keine höhergradige Kapsel­fibrose, eingeteilt nach der Baker-Klassifikation, als maximal beobachtete Nebenwirkung zu entwickeln, Vergleich heterologe versus kombinierte Rekonstruktionstechnik; 84 beobachtete Patientinnen	88
Abbildung 53: Kaplan-Meier-Analyse Wahrscheinlichkeit keine höhergradige Kapsel­fibrose, eingeteilt nach der Baker-Klassifikation, als maximal beobachtete Nebenwirkung zu entwickeln, Vergleich Patientinnen mit Boost-Bestrahlung versus Patientinnen ohne Boost-Bestrahlung, 86 beobachtete Patientinnen.....	89
Abbildung 54: Höhergradige Kapsel­fibrose, eingeteilt nach der Baker-Klassifikation, zum Zeitpunkt der letzten Nachsorge; absolute Angabe	90
Abbildung 55: Höhergradige Kapsel­fibrose, eingeteilt nach der Baker-Klassifikation, zum Zeitpunkt der letzten Nachsorge im Gruppenvergleich; absolute Angabe.....	91

Abbildung 56: Höhergradige Kapsel­fibrose, eingeteilt nach der Baker-Klassifikation, zum Zeitpunkt der letzten Nachsorge im Gruppenvergleich; prozentuale Angabe	92
Abbildung 57: Kaplan-Meier-Analyse Wahrscheinlichkeit keine höhergradige Kapsel­fibrose, eingeteilt nach der Baker-Klassifikation, zum Zeitpunkt der letzten Nachsorge zu entwickeln, 75 beobachtete Patientinnen	92
Abbildung 58: Kaplan-Meier-Analyse Wahrscheinlichkeit keine höhergradige Kapsel­fibrose, eingeteilt nach der Baker-Klassifikation, zum Zeitpunkt der letzten Nachsorge zu entwickeln, Vergleich heterologe versus kombinierte Rekonstruktionstechnik, 73 beobachtete Patientinnen	93
Abbildung 59: Maximal beobachtete Fibrose, eingeteilt nach der CTCAE-Klassifikation; absolute Angabe	94
Abbildung 60: Maximal beobachtete Fibrose, eingeteilt nach der CTCAE-Klassifikation, im Gruppenvergleich; absolute Angabe	95
Abbildung 61: Maximal beobachtete Fibrose, eingeteilt nach der CTCAE-Klassifikation, im Gruppenvergleich; prozentuale Angabe	95
Abbildung 62: Maximal beobachtete höhergradige Fibrose, eingeteilt nach der CTCAE-Klassifikation, im Gruppenvergleich; absolute Angabe	97
Abbildung 63: Maximal beobachtete höhergradige Fibrose, eingeteilt nach der CTCAE-Klassifikation, im Gruppenvergleich; prozentuale Angabe	97
Abbildung 64: Kaplan-Meier-Analyse Wahrscheinlichkeit keine höhergradige Fibrose, eingeteilt nach der CTCAE-Klassifikation, als maximal beobachtete Nebenwirkung zu entwickeln, 103 beobachtete Patientinnen.....	98

Abbildung 65: Kaplan-Meier-Analyse Wahrscheinlichkeit keine höhergradige Fibrose, eingeteilt nach der CTCAE-Klassifikation, als maximal beobachtete Nebenwirkung zu entwickeln, Vergleich autologe versus heterologe Rekonstruktionstechnik, 96 beobachtete Patientinnen.....	99
Abbildung 66: Kaplan-Meier-Analyse Wahrscheinlichkeit keine höhergradige Fibrose, eingeteilt nach der CTCAE-Klassifikation, als maximal beobachtete Nebenwirkung zu entwickeln, Vergleich Patientinnen mit Boost-Bestrahlung versus Patientinnen ohne Boost-Bestrahlung, 103 beobachtete Patientinnen.....	100
Abbildung 67: Maximal beobachtete höhergradige Fibrose, eingeteilt nach der CTCAE-Klassifikation, zum Zeitpunkt der letzten Nachsorge im Gruppenvergleich; absolute Angabe.....	101
Abbildung 68: Maximal beobachtete höhergradige Fibrose, eingeteilt nach der CTCAE-Klassifikation, zum Zeitpunkt der letzten Nachsorge im Gruppenvergleich; prozentuale Angabe	101
Abbildung 69: Kaplan-Meier-Analyse Wahrscheinlichkeit keine höhergradige Fibrose, eingeteilt nach der CTCAE-Klassifikation, zum Zeitpunkt der letzten Nachsorge zu entwickeln, 99 beobachtete Patientinnen	102
Abbildung 70: Kaplan-Meier-Analyse Wahrscheinlichkeit keine höhergradige Fibrose, eingeteilt nach der CTCAE-Klassifikation, zum Zeitpunkt der letzten Nachsorge zu entwickeln, Vergleich autologe versus heterologe Brustrekonstruktion, 92 beobachtete Patientinnen	103
Abbildung 71: Asymmetrie; absolute Angabe	104
Abbildung 72: Höhergradige Asymmetrie (inakzeptables kosmetisches Ergebnis); absolute Angabe	105

Abbildung 73: Weitere späte Nebenwirkungen, absolute Angabe	106
Abbildung 74: Kaplan-Meier-Analyse Wahrscheinlichkeit für das Nicht- Auftreten von späten Nebenwirkungen, 109 beobachtete Patientinnen.....	108
Abbildung 75: Kaplan-Meier-Analyse Wahrscheinlichkeit für das Nicht- Auftreten von späten Nebenwirkungen, Vergleich autologe versus heterologe Brustrekonstruktion, 102 beobachtete Patientinnen.....	109
Abbildung 76: Kaplan-Meier-Analyse Wahrscheinlichkeit für das Nicht- Auftreten von höhergradigen späten Nebenwirkungen, 109 beobachtete Patientinnen	110
Abbildung 77: Kaplan-Meier-Analyse Wahrscheinlichkeit für das Nicht- Auftreten von höhergradigen späten Nebenwirkungen, Vergleich autologe versus heterologe Brustrekonstruktion, 102 beobachtete Patientinnen	111

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: TNM-System mit Erklärung (UICC 1992).....	27
Tabelle 2: Verteilung TNM, Grading, R-Status (UICC 1992)	40

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
Aa.	Arteriae
ARDS	adult respiratory distress syndrome
BET	brusterhaltende Therapie
Ca.	Carcinom
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CT-Thorax	Computertomographie des Thorax
CMF	Cyclophosphamid, Methotrexat und 5-Fluorourazil
DCIS	Duktales Carcinoma in situ
3D-Bestrahlungstechnik	dreidimensionale Bestrahlungstechnik
EBCTCG	Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group
Gy	Gray
Hyperpig.	Hyperpigmentierung
Hypopig.	Hypopigmentierung
ICRU	International Commission on Radiological Units and Measurements
KI	Konfidenzintervall
LD-Lappen	M. latissimus dorsi Lappen
LAE	Lungenarterienembolie
LHRH	Gonadotropin releasing hormone
M.	Musculus
MeV	Mega-Elektronenvolt
MV	Megavolt
n	Anzahl

NW	Nebenwirkung
OP	Operation
p-Wert	Überschreitungswahrscheinlichkeit
Std.Fehler	Standardfehler
TD5/5	minimale Toleranzdosis, bezeichnet diejenige Dosis, die bei einem Patientenkollektiv unter Standardbehandlungsbedingungen nicht mehr als 5% schwere Komplikationen innerhalb von 5 Jahren nach der Behandlung hervorruft
TRAM-Lappen	M. transversus abdominis Lappen
TBVT	tiefe Beinvenenthrombose
TNM-Klassifikation	Gruppierung maligner Tumoren anhand ihrer anatomischen Ausdehnung (T: Primärtumor, N: regionäre Lymphknoten, M: Fernmetastasen)
UICC	Union International Contre Cancer
UFK	Universitätsfrauenklinik Tübingen
UKT	Universitätsklinikum Tübingen
vs.	versus
x-rt	Strahlentherapie
Z. n.	Zustand nach

Literaturverzeichnis

- [1] Alderman, A.K., Wilkins, E.G., Kim, H.M., Lowery, J.C. (2002):
Complications in postmastectomy breast reconstruction: two-year
results of the Michigan Breast Reconstruction Outcome Study.
Plast Reconstr Surg, 109(7): 2265-2274
- [2] Anderson, P.R., Hanlon, A.L., McNeeley, S.W., Freedman, G.M.
(2004):
Low complication rates are achievable after postmastectomy breast
reconstruction and radiation therapy.
Int J Radiat Oncol Biol Phys, 59(4): 1080-1087
- [3] Apffelstaedt, J. (2002):
Indications and complications of latissimus dorsi myocutaneous
flaps in oncologic breast surgery.
World J Surg, 26(9): 1088-1093
- [4] Asplund, O. (1984):
Capsular contracture in silicone gel and saline-filled breast implants
after reconstruction.
Plast Reconstr Surg 73(2): 270-275
- [5] Atabek, U., Barot, L., Matthews, M., Brown, A.S., Spence, R.K.,
Mossberg, L., Camishion, R.C. (1993):
Immediate breast reconstruction after mastectomy.
N J Med, 90(5): 379-382
- [6] Atwood, H.D., Goodman, R.C., Pope, N.A., Stuckey, J.G., Bates,
R., Lehmborg, R.W., Pullmann, N.K., Tallbert, G.E., Beckman, J.S.,
McCutcheon, F.B. (1994):
The silicone gel breast implant controversy: current status and
clinical implications.
J Ark Med Soc, 90(9): 427-434
- [7] Banic, A. (1996):
Brustrekonstruktion mit dem freien TRAM-Lappen.
In: Krupp, S., Rennekampf, H.-O., Pallua, N. (Hrsg.): Plastische
Chirurgie. Klinik und Praxis. 3. Erg.Lfg.
Ecomed Verlagsgesellschaft AG & Co. KG; 1-10
- [8] Bartelink, H., Hariot, J.C., Poortmans, P.M., Struikmans, H., Van
den Bogaert, W., Fourquet, A., Jager, J.J., Hoogenraad, W.J., Oei,
S.B., Wárlám-Rodenhuis, C.C., Pierart, M., Collette, L. (2007):
Impact of a higher radiation dose on local control and survival in
breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of
the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial.
J Clin Oncol, 25(22): 3259-3265

-
- [9] Bayet, B., Mathieu, G., Lavand Homme, P., Vanwijck, R. (1991):
Primary and secondary breast reconstruction with a permanent expander.
Eur J Plast Surg, 14(2): 73-78
- [10] Berkel, H., Bridsell, D.C., Jenkins, H. (1992):
Breast augmentation: a risk factor for breast cancer?
N Engl J Med 326(25): 1649-1653
- [11] Bohmert, H. (1989):
Technik der Sofortrekonstruktion nach modifiziert radikaler Mastektomie in Brustkrebs, Organerhaltung und Rekonstruktion.
Thieme, New York, 188-219
- [12] Bohmert, H. (1995a):
Der aktuelle Stand der Behandlung praemaligner und maligner Tumoren der Mamma. In: Krupp, S., Rennekampf, H.-O., Pallua, N. (Hrsg.): Plastische Chirurgie. Klinik und Praxis. 1. Erg.Lfg. Ecomed Verlagsgesellschaft AG & Co. KG; 1-6
- [13] Bohmert, H. (1995b):
Der prothetische Wiederaufbau der Mamma. In: Krupp, S., Rennekampf, H.-O., Pallua, N. (Hrsg.): Plastische Chirurgie. Klinik und Praxis. 1. Erg.Lfg. Ecomed Verlagsgesellschaft AG & Co. KG; 1-14
- [14] Bostwick, J., Paletta, C., Hartrampf, C.R. (1986):
Conservative treatment for breast cancer. Complications requiring reconstructive surgery.
Ann Surg, 203(5): 481-490
- [15] Bostwick, J. (1990):
Tissue expansion reconstruction. In: Bostwick, J. (Hrsg.): Plastic and Reconstructive Breast Surgery. Quality Medical Publishing, San Luis, 623-667
- [16] Bronz, G., Bronz, L. (1992):
Einfluss der primären chirurgischen Behandlung auf die Mammarekonstruktion.
Helv Chir Acta 59: 283-290
- [17] Bronz, G. (1996):
La chirurgia plastica al servizio della senologia.
Tribuna Med Ticinese 61: 593-599
- [18] Bronz, G., Bronz, L. (2002):
Mammareconstruction with skin-expander and silicone prostheses: 15 years' experience.
Aesthetic Plast Surg, 26(3): 215-218

- [19] Brunnert, K., Rezai, M., Scharl, A. (2008):
Plastic Reconstructive Aspects after Mastectomy. In: Diagnosis and Treatment of Patients with Primary and Metastatic Breast Cancer. Guidelines Breast Version 2008.1.1c
Herausgegeben von der Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V. in der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. sowie in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V.
- [20] Bryant, H., Brasher, P. (1995):
Breast implants and breast cancer – reanalysis of a linkage study. N Engl J Med 332(23): 1535-1539
- [21] Camilleri, I.G., Malata, C.M., Stavrianos, S., McLean, N.R. (1996):
A review of 120 Becker permanent tissue expanders in reconstruction of the breast. Br J Plast Surg, 49(6): 346-351
- [22] Chang, D.W., Reece, G.P., Wang, B., Robb, G.L., Miller, M.J., Evans, G.R.D., Langstein, H.N., Kroll, S.S. (2000):
Effect of smoking on complications in patients undergoing free TRAM flap breast reconstruction. Plast Reconstr Surg, 105(7): 2374-2380
- [23] Chawla, A.K., Kachnic, L.A., Taghian, A.G., Niemierko, A., Zapton, D.T., Powell, S.N. (2002):
Radiotherapy and breast reconstruction: complications and cosmesis with TRAM versus tissue expander/implant. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 54(2): 520-526
- [24] Chisholm, E.M., Marr, S., Macfie, J., Broughton, A.C., Brennan, T.G. (1986):
Post-mastectomy breast reconstruction using the inflatable tissue expander. Br J Surg, 73(10): 817-820
- [25] Clark, C.P., Peters, G.N., O'Brien, K.M. (1993):
Cancer in the augmented breast: Diagnosis and prognosis. Cancer 72(7): 2170-2174
- [26] Claßen, J. (2004):
Aspekte zur Strahlentherapie nach Ablatio Mammae und nach Brustrekonstruktion bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Mammakarzinom. Deutsche Gesellschaft für Senologie, Newsletter: 30-33

- [27] Clough, K.B., O'Donoghue, J.M., Fitoussi, A.D., Nos, C., Falcou, M.C. (2001):
Prospective evaluation of late cosmetic results following breast reconstruction: I. Implant reconstruction.
Plast Reconstr Surg, 107(7): 1702-1709
- [28] Contant, C.M., van Geel, A.N., van der Holt, B., Griep, C., Tjong Joe Wai, R., Wiggers, T. (2000):
Morbidity of immediate breast reconstruction (IBR) after mastectomy by a subpectorally placed silicone prosthesis: the adverse effect of radiotherapy.
Eur J Surg Oncol, 26(4): 344-350
- [29] Crespo, L.D., Eberlein, T.J., O'Connor, N., Hergueter, C.A., Pribaz, J.J., Eriksson E. (1994):

Postmastectomy complications in breast reconstruction.

Ann Plast Surg, 32(5): 452-456
- [30] Dean, C., Chetty, U., Forrest, A.P.M. (1983):
Effects of immediate breast reconstruction on psychosocial morbidity after mastectomy.
Lancet, 1(8322): 459-462
- [31] Deapen, D.M., Brody, G.S. (1992):
Augmentation mammoplasty and breast cancer: a 5-year update of the Los Angeles study.
Plast Reconstr Surg, 89(4): 660-665
- [32] Deutsch, M.F., Smith, M., Wang, B., Ainsle, N., Schusterman, M.A. (1999):
Immediate breast reconstruction with the TRAM flap after neoadjuvant therapy.
Ann Plast Surg, 42(3): 240-244
- [33] Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO) e. V., Deutsche Gesellschaft für Medizinische Physik (DGMP) e. V., Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie (ARO) in der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) e. V. (2006):
Leitlinie: Radiotherapie des Mammakarzinoms.
Strahlenther Onkol, 182(1): 11-14
- [34] Dick, G.O., Brown, S.A. (1986):
Breast reconstruction using modified tissue expansion.
Plast Reconstr Surg, 77(4): 613-620

-
- [35] Dickson, M.G., Sharpe, D.T. (1987):
The complication of tissue expansion in breast reconstruction: a review of 75 cases.
Br J Plast Surg, 40(6): 629-635
- [36] Dowden, R.V., Yetman, R.J. (1992):
Mastectomy with immediate reconstruction: issues and answers.
Cleve Clin J Med, 59(5): 499-503
- [37] Eberlein, T.J. (1994):
Current management of carcinoma of the breast.
Ann Surg, 220(2): 121-136
- [38] Evans, G.R.D., Schusterman, M.A., Kroll, S.S., Miller, M.J., Reece, G.P., Robb, G.L., Ainslie, N. (1995):
Reconstruction and the radiated breast: is there a role for implants?
Plast Reconstr Surg, 96(5): 1111-1115
- [39] Fisher, B., Anderson, S., Redmond, C.K., Wolmark, N., Wickerham, D.L., Cronin, W.M. (1995):
Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer.
N Engl J Med, 333(22): 1456-1461
- [40] Fisher, J.C. (1992):
The silicone controversy – when will science prevail?
N Engl J Med, 326(25): 1696-1698
- [41] Forman, D.L., Chiu, J., Restifo, R.J., Ward, B.A., Haffty, B., Ariyan, S. (1998):
Breast reconstruction in previously irradiated patients using tissue expanders and implants: a potentially unfavorable result.
Ann Plast Surg, 40(4): 360-364
- [42] Freund, U., Harms, W. (2006):
Mammakarzinom. In:
Wannenmacher, M., Debus, J., Wenz, F. (Hrsg.): Strahlentherapie.
Springer, Berlin, Heidelberg, 451-482
- [43] Gabriel, S.E., Woods, J.E., O'Fallon, W.M., Beard, C.M., Kurland, L.T., Melton, L.J. 3rd (1997):
Complications leading to surgery after breast implantation.
N Engl J Med, 336(10): 677-682

- [44] Van Geel, A.N., Contant, C.M., Wai, R.T., Schmitz, P.I., Eggermont, A.M., Menke-Pluijmers, M.M. (2003):
Mastectomy by inverted drip incision and immediate reconstruction: data from 510 cases.
Ann Surg Oncol, 10(4): 389-395
- [45] Gerszten, K., Gerszten, P.C. (1998):
Silicone breast implants: an oncologic perspective.
Oncology, 12(10): 1427-1433
- [46] Ginsburg, A.D., Perrault, D.J., Pritchard, K.I., Browman, G.P., McCulloch, P.B., Skillings, J. (1989):
Systemic adjuvant therapy for node-negative breast cancer.
CMAJ, 141(5): 381-387
- [47] Goldberg, E.P. (1997):
Silicone breast implant safety: physical, chemical, and biologic problems.
Plast Reconstr Surg, 99(1): 258-261
- [48] Guenther, J.M., Tokita, K.M., Guiliano, A.E. (1994):
Breast-conserving surgery and radiation after augmentation mammoplasty.
Cancer, 73(10): 2613-2618
- [49] Gylbert, L., Asplund, O., Jurell, G. (1990):
Capsular contracture after breast reconstruction with silicone-gel and saline-filled implants: a 6-year follow-up.
Plast Reconstr Surg, 85(3): 373-377
- [50] Halpern, J., McNeese, M.D, Kroll, S.S., Ellerbroek, N. (1990):
Irradiation of prosthetically augmented breasts: a retrospective study on toxicity and cosmetic results.
Int J Radiat Oncol Biol Phys, 18(1): 189-191
- [51] Hanks, S.H., Lyons, J.A., Crowe, J., Lucas, A., Yetman, R.J. (2000):
The acute effects of postoperative radiation therapy on the transverse rectus abdominis myocutaneous flap used in immediate breast reconstruction.
Int J Radiat Oncol Biol Phys, 47(5): 1185-1190
- [52] Harris, J.R., Lippman, M.E., Veronesi, U., Willett, W. (1992):
Breast cancer (2).
N Engl J Med, 327(6): 390-398

-
- [53] Harris, K.M., Ganott, M.A., Shestak, K.C., Losken, H.W., Tobon, H. (1993):
Silicone implant rupture: detection with US.
Radiology, 187(3): 761-768
- [54] Herrmann, T., Baumann, M., Dörr, W. (2006):
Klinische Strahlenbiologie. 4. Auflage.
Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag, München
- [55] Hunt, K.K., Baldwin, B.J., Strom, E.A., Ames, F.C., McNeese, M.D., Kroll, S.S., Singletary, S.E. (1997):
Feasibility of postmastectomy radiation therapy after TRAM flap breast reconstruction.
Ann Surg Oncol, 4(5): 377-384
- [56] Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG) (2008):
Interdisziplinäre S-3 Leitlinien für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. 1. Aktualisierung.
Zuckerscherdt Verlag GmbH, München
- [57] Jackson, W.B., Goldson, A.L., Staud, C. (1994):
Postoperative irradiation following immediate breast reconstruction using a temporary tissue expander.
J Natl Med Assoc, 86(7): 538-542
- [58] Kraemer, O., Andersen, M., Siim, E. (1996):
Breast reconstruction and tissue expansion in irradiated versus not irradiated women after mastectomy.
Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg, 30(3): 201-206
- [59] Krishnan, L., Krishnan, E.C. (1986):
Electron beam irradiation after reconstruction with silicone gel implants in breast cancer.
Am J Clin Oncol, 9(3): 223-226
- [60] Kroll, S.S., Netscher, D.T. (1989):
Complications of TRAM flap breast reconstruction in obese patients.
Plast Reconstr Surg, 84(6): 886-892
- [61] Kroll, S.S., Schusterman, M.A., Reece, G.P., Miller, M.J., Smith, B. (1994):
Breast reconstruction with myocutaneous flaps in previously irradiated patients.
Plast Reconst Surg, 93(3): 460-469

- [62] Krueger, E.A., Wilkins, E.G., Strawderman, M., Cederna, P., Goldfarb, S., Vicini, F.A., Pierce, L.J. (2001):
Complications and patient satisfaction following expander/implant breast reconstruction with and without radiotherapy.
Int J Radiat Oncol Biol Phys, 49(3): 713-721
- [63] Krupp, S., Emeri, I.-F. (1996):
Die Brustrekonstruktion mit Expanderprothese und thorakodorsalen, lateralen fasziokutanen Lappen. In: Krupp, S., Rennekampf, H.-O., Pallua, N. (Hrsg.): *Plastische Chirurgie. Klinik und Praxis*. 4. Erg.Lfg.
Ecomed Verlagsgesellschaft AG & Co. KG; 1-8
- [64] Kuske, R.R., Schuster, R., Klein, E., Young, L., Perez, C.A., Fineberg, B. (1991):
Radiotherapy and breast reconstruction: clinical results and dosimetry.
Int J Radiat Oncol Biol Phys, 21(2): 339-346
- [65] Lapin, R., Elliott, M., Juri, H. (1985):
The use of an integral tissue expander for primary breast reconstruction.
Aesthetic Plast Surg, 9(3): 221-226
- [66] Lin, K.Y., Johns, F.R., Gibson, J., Long, M., Drake, D.B., Moore, M.M. (2001):
An outcome study of breast reconstruction: presurgical identification of risk factors for complications.
Ann Surg Oncol, 8(7): 586-591
- [67] Little, G., Baker, J.L. (1980):
Results of closed compression capsulotomy for treatment of contracted breast implant capsules.
Plast Reconstr Surg, 65(1): 30-33
- [68] Malata, C.M., McIntosh, S.A., Purushotham, A.D. (2000):
Immediate breast reconstruction after mastectomy for cancer.
Br J Surg, 87(11): 1455-1472
- [69] Mansfield, C. (1979):
Effects of radiation therapy on wound healing after mastectomy.
Clin Plast Surg, 6(1): 19-26
- [70] McGinley, P.H., Powell, W.R., Bostwick, J. (1980):
Dosimetry of a silicone breast prosthesis.
Radiology, 135(1): 223-224

- [71] Meyer, L., Ringberg, A. (1986):
A prospective study of psychiatric and psychosocial sequelae of
bilateral subcutaneous mastectomy.
Scand J Plast Reconstr Surg, 20(1): 101-107
- [72] Motwani, S.B., Strom, E.A., Schechter, N.R., Butler, C.E., Lee,
G.K., Langstein, H.N., Kronowitz, S.J., Meric-Bernstam F., Ibrahim,
N.K., Buchholz, T.A. (2006):
The impact of immediate breast reconstruction on the technical
delivery of postmastectomy radiotherapy.
Int J Radiat Oncol Biol Phys, 66(1): 76-82
- [73] Nash, A.G., Taylor, P.R. (1985):
Breast reconstruction after failed conservation.
Ann R Coll Surg Engl, 67(5): 303-305
- [74] Newman, L.A., Kuerer, H.M., Hunt, K.K., Ames, F.C., Ross, M.I.,
Theriault, R., Fry, N., Kroll, S.S., Robb, G.L., Singletary, S.E.
(1999):
Feasibility of immediate breast reconstruction for locally advanced
breast cancer.
Ann Surg Oncol, 6(7): 671-675
- [75] NIH consensus conference (1991):
Treatment of early-stage breast cancer.
JAMA, 265(3): 391-395
- [76] Noone, R.B., Franzier, T.G., Hayward, C.Z., Sklies, M.S. (1982):
Patient acceptance of immediate reconstruction following
mastectomy.
Plast Reconstr Surg, 69(4): 632-640
- [77] Noone, R.B., Murphy, J.B., Spear, S.L., Little, J.W. (1985):
A 6-year experience with immediate reconstruction after
mastectomy for cancer.
Plast Reconstr Surg, 76(2): 258-269
- [78] Olenius, M., Jurell, G. (1992):
Breast reconstruction using tissue expansion.
Scand J Plast Reconstr Hand Surg, 26(1): 83-90
- [79] Olivari, N., Noever, G. (2006):
Brustrekonstruktion mit dem Latissimuslappen. In: Krupp, S.,
Rennekampf, H.-O., Pallua, N. (Hrsg.): Plastische Chirurgie. Klinik
und Praxis.
Ecomed Verlagsgesellschaft AG & Co. KG; 1-12

- [80] Oppenheimer, B.S., Oppenheimer, E.T., Danishefsky, I., Stout, A.P., Eirich, F.R. (1955):
Further studies of polymers as carcinogenic agents in animals.
Cancer Res, 15(5): 333-340
- [81] Overgaard, M., Hansen, P.S., Overgaard, J., Rose, C., Andersson, M., Bach, F., Kjaer, M., Gadeberg, C.C., Mouridsen, H.T., Jensen, M.B., Zedeler, K. (1997):
Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial.
N Engl J Med, 337(14): 949-955
- [82] Overgaard, M., Jensen, M.B., Overgaard, J., Hansen, P.S., Rose, C., Andersson, M., Kamby, C., Kjaer, M., Gadeberg, C.C., Rasmussen, B.B., Blichert-Toft, M., Mouridsen, H.T. (1999):
Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomized trial.
Lancet, 353(9165): 1641-1648
- [83] Paige, K.T., Bostwick, J., Bried, J.T., Jones, G. (1998):
A comparison of morbidity from bilateral, unipedicled and unilateral, unipedicled TRAM flap breast reconstructions.
Plast Reconstr Surg, 101(7): 1819-1827
- [84] Perez, C.A., Garcia, D.M., Kuske, R.R., Levitt, S.H. (1992):
Breast: state T1 and T2 tumors.
In: Perez, C.A., Brandy, L.W. (Hrsg.): *Principles and Practice of Radiation Oncology*. 2nd ed.
JB Lippincott Co; Philadelphia; 877
- [85] Petit, J.Y., Lê, M.G., Mouriesse, H., Rietjens, M., Gill, P., Contesso, G., Lehmann, A. (1994):
Can breast reconstruction with gel-filled silicone implants increase the risk of death and second primary cancer in patients treated by mastectomy for breast cancer?
Plast Reconstr Surg, 94(1): 115-119
- [86] Petit, J., Rietjens, M., Garusi, C. (2001):
Breast reconstructive techniques in cancer patients: which ones, when to apply, which immediate and long term risks?
Crit Rev Oncol Hematol, 38(3): 231-239
- [87] Pritchard, K.I. (1989):
Systemic adjuvant therapy for node-negative breast cancer: proven or premature?
Ann Intern Med, 111(1): 1-4

- [88] Proulx, G.M., Loree, T., Edge, S., Hurd, T., Stomper, P. (2002): Outcome with postmastectomy radiation with transverse rectus abdominis musculocutaneous flap breast reconstruction. *Am Surg*, 68(5): 410-413
- [89] Ragaz, J., Jackson, S.M., Le, N., Plenderleith, I.H., Spinelli, J.J., Basco, V.E., Wilson, K.S., Knowling, M.A., Coppin, C.M., Paradis, M., Coldman, A.J., Olivotto, I.A. (1997): Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med*, 337(14): 956-962
- [90] Ramon, Y., Toledano, C., Berger, J., Taran, A., Ullman, Y., Peled, T.J., Barzilai, A. (1991): Immediate breast reconstruction with tissue expander. *Harefuah*, 121(1-2): 1-4
- [91] Ramon, Y., Ullmann, Y., Moscona, R., Ofiram, E., Tamir, A., Har-Shai, Y., Toledano, H., Barzilai, A., Peled, I.J. (1997): Aesthetic results and patients satisfaction with immediate breast reconstruction using tissue expansion: a follow-up study. *Plast Reconstr Surg*, 99(3): 686-691
- [92] Ringberg, A., Tengrup, I., Aspegren, K., Palmer, B. (1999): Immediate breast reconstruction after mastectomy for cancer. *Eur J Surg Oncol*, 25(5): 470-476
- [93] Rodovan, C. (1982): Breast reconstruction after mastectomy using the temporary expander. *Plast Reconstr Surg*, 69(2): 195-208
- [94] Rosato, R.M., Dowden, R.V. (1994): Radiation therapy as a cause of capsular contracture. *Ann Plast Surg*, 32(4): 342-345
- [95] Ryu, J., Yahalom, J., Shank, B., Chaglassian, T.A., McCormick, B. (1990): Radiation therapy after breast augmentation or reconstruction in early or recurrent breast cancer. *Cancer*, 66(5): 844-847
- [96] Sautter-Bihl, M.L., Budach, W., Dunst, J., Feyer, P., Haase, W., Harms, W., Sedlmayer, F., Souchon, R., Wenz, F., Sauer, R. (2007): DEGRO practical guidelines for radiotherapy of breast cancer I: breast-conserving therapy. *Strahlenther Onkol*, 183(12): 661-666

- [97] Schain, W.S., Wellisch, D.K., Pasnau, R.O., Landsverk, J. (1985):
The sooner the better: a study of psychological factors in women
undergoing immediate versus delayed breast reconstruction.
Am J Psychiatry, 142(1): 40-46
- [98] Schechter, N.R., Strom, E.A., Perkins, G.H., Arzu, I., McNeese,
M.D., Langstein, H.N., Kronowitz, S.J., Meric-Bernstam, F.,
Babiera, G., Hunt, K.K., Hortobagyi, G.N., Buchholz, T.A. (2005):
Immediate breast reconstruction can impact postmastectomy
irradiation.
Am J Clin Oncol, 28(5): 485-494
- [99] Schefflan, M., Kalisman, M. (1984):
Complications of breast reconstruction.
Clin Plast Surg, 11(2): 343-350
- [100] Schuster, R.H., Kuske, R.R., Young, V.L., Fineberg, B. (1992):
Breast reconstruction in women treated with radiation therapy for
breast cancer: cosmesis, complications, and tumor control.
Plast Reconstr Surg, 90(3): 445-452
- [101] Schwartz, G.F., Solin, L.J., Olivotto, I.A., Ernster, V.L., Pressman,
P.I. (2000):
Consensus Conference on the Treatment of In Situ Ductal
Carcinoma of the Breast, April 22-25, 1999.
Cancer 88(4): 946-954
- [102] Shankar, R.A., Nibhanupudy, J.R., Sridhar, R., Ashton, C.,
Goldson, A.L. (2003):
Immediate breast reconstruction – impact on radiation
management.
J Natl Med Assoc, 95(4): 286-295
- [103] Shedbalkar, A.R., Devata, A., Padanilam, T. (1980):
A study of effects of radiation on silicone prostheses.
Plast Reconstr Surg, 65(6): 805-810
- [104] Souchon, R., Budach, W., Claßen, J. (2006):
Radiooncological aspects regarding multimodal primary treatment
of breast cancer – a review.
Breast Care, 1(6): 379-389
- [105] Spear, S.L., Onyewu, C. (2000):
Staged breast reconstruction with saline-filled implants in the
irradiated breast: recent trends and therapeutic implication.
Plast Reconstr Surg, 105(3): 930-942

-
- [106] Spear, S.L., Boehmler, J.H., Bogue, D.P., Mafi, A.A. (2008):
Options in Reconstructing the Irradiated Breast.
Plast Reconstr Surg, 122(2): 379-388
- [107] Stevens, L.A., McGrath, M.H., Druss, R.G., Kister, S.J., Gump, F.E., Forde, K.A. (1984):
The psychological impact of immediate breast reconstruction for women with early breast cancer.
Plast Reconst Surg, 73(4): 619-628
- [108] Tallet, A.V., Salem, N., Moutardier, V., Ananian, P., Braud, A.C., Zalta, R., Cowen, D., Houvenaeghel, G. (2003):
Radiotherapy and immediate two-stage breast reconstruction with a tissue expander and implant: complications and esthetic results.
Int J Radiat Oncol Biol Phys, 57(1): 136-142
- [109] Tran, N.V., Evans, G.R., Kroll, S.S., Baldwin, B.J., Miller, M.J., Reece, G.P., Robb, G.L. (2000):
Postoperative adjuvante irradiation: effects on transverse rectus abdominis muscle flap breast reconstruction.
Plast Reconstr Surg, 106(2): 313-320
- [110] Tran, N.V., Chang, D.W., Gupta, A., Kroll, S.S., Robb, G.L. (2001):
Comparison of immediate and delayed free TRAM flap breast reconstruction in patients receiving postmastectomy radiation therapy.
Plast Reconstr Surg, 108(1): 78-82
- [111] Tzafetta, K., Ahmed, O., Bahia, H., Jerwood, D., Ramakrishnan, V. (2001):
Evaluation of the factors related to postmastectomy breast reconstruction.
Plast Reconstr Surg, 107(7): 1694-1701
- [112] Vandeweyer, E., Deraemaeker, R. (2000):
Radiation therapy after immediate breast reconstruction with implants.
Plast Reconstr Surg, 106(1): 56-58
- [113] Vandeweyer, E., Hertens, D., Nogaret, J.M., Deraemaeker, R. (2001):
Immediate breast reconstruction with saline-filled implants: no interference with the oncologic outcome?
Plast Reconstr Surg, 107(6): 1409-1412

- [114] Victor, S.J., Brown, D.M., Horwitz, E.M., Martinez, A.A., Kini, V.R., Pettinga, J.E., Shaheen, K.W., Benitez, P., Chen, P.Y., Vicini, F.A. (1998):
Treatment outcome with radiation therapy after breast augmentation or reconstruction in patients with primary breast carcinoma.
Cancer, 82(7): 1303-1309
- [115] Webster, D.J., Mansel, R.E., Hughes, L.E. (1984):
Immediate reconstruction of the breast after mastectomy. Is it safe?
Cancer, 53(6): 1416-1419
- [116] Whalen, R.L., Bowen, M.A., Fukumura, F., Fukamachi, K., Muramoto, K., Higgins, P., Brown, J., Harasaki, H. (1994):
The effects of radiation therapy on the tissue capsule of soft tissue implants.
ASAIO J, 40(3): M365-M370
- [117] Williams, J.K., Bostwick, J., Bried, J.T., Mackay, G., Landry, J., Benton, J. (1995):
TRAM flap breast reconstruction after radiation treatment.
Ann Surg, 221(6): 756-764
- [118] Williams, J.K., Carlson, G.W., Bostwick, J., Bried, J.T., Mackay, G. (1997):
The effects of radiation treatment after TRAM flap breast reconstruction.
Plast Reconstr Surg, 100(5): 1153-1160
- [119] Zimmermann, R.P., Mark, R.J., Kim, A.I., Walton, T., Sayah, D., Juillard, G.F., Nguyen, M. (1998):
Radiation tolerance of transverse rectus abdominis myocutaneous-free flaps used in immediate breast reconstruction.
Am J Clin Oncol, 21(4): 381-385

Anhang

A Anschreiben



Universitätsklinikum Tübingen

Klinik für
Radioonkologie



Klinik für Radioonkologie mit Poliklinik · Hoppe-Seyler-Str. 3 · D-72076 Tübingen

«Anrede» «Titel»
«Vorname» «Name»
«Position»
«Fachbezeich»
«Strasse»

Cla 15.09.2004
v:\promotion sibilie brustrekonstruktion\rundbriefe
fragebogen\anschreiben arzte cla.doc

«Postleitzahl» «Ort»

Sehr geehrte«Anrede1»,

mit diesem Schreiben möchten wir Sie herzlich um Unterstützung bei einer Untersuchung an Brustkrebspatientinnen bitten, die in unseren Abteilungen behandelt wurden und sich nach unseren Kenntnissen in Ihrer weiteren Betreuung befinden. Wir führen diese Erhebung mit dem Ziel durch, unsere interdisziplinären Therapiekonzepte weiter zu verbessern. Zugleich kommen wir damit Verpflichtungen im Rahmen des Strahlenschutzgesetzes nach.

Unser Interesse gilt Patientinnen mit Mammakarzinom, bei denen nach Ablatio mammae, eine plastische Rekonstruktion der Brust und eine Strahlentherapie erfolgte. Wir möchten mögliche Komplikationen dieses Vorgehens und das kosmetische Ergebnis der Behandlung erfassen.

Anhand unserer Akten konnten bei den meisten Patientinnen bereits wesentliche Fragen beantwortet werden. In einigen Fällen fehlen uns jedoch wichtige Informationen. Wir bitten Sie an dieser Stelle um Ihre Mithilfe, indem Sie den beigefügten Fragebogen nach den Ihnen zur Verfügung stehenden Unterlagen ausfüllen und mit dem beigefügten Rückumschlag an uns zurücksenden.

Für telefonische Rückfragen (07071-29-86142) stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.

Vielen Dank für Ihre Bemühungen.

Mit freundlichen Grüßen

Ärztlicher Direktor
Prof. Dr. M. Bamberg

Ambulanz I
Tel. 07071 - 298 2160
Fax - 29 3639

Ambulanz II
Tel. 07071 - 298 6025
Fax - 29 3639

Ambulanz III
Tel. 07071 - 298 5978
Fax - 29 3639

Leitstelle
Tel. 07071 - 298 5897

Station B6 Süd
Tel. 07071 - 298 2173
Fax - 29 5669

Tagesklinik
Tel. 07071 - 298 0376
Fax - 29 5609

Sekretariat
Tel. 07071 - 298 2165
Fax - 29 5026

Privatsprechstunde
Tel. 07071 - 298 5893
Fax - 29 5026

Prof. Dr. M. Bamberg
Ärztlicher Direktor der
Klinik f. Radioonkologie

Prof. Dr. D. Wallwiener
Ärztlicher Direktor der
Universitäts-Frauenklinik

Priv.-Doz. Dr. J. Claßen
Geschäftsf. Oberarzt
Klinik f. Radioonkologie

Universitätsklinikum Tübingen
Anstalt des öffentlichen Rechts
Sitz Tübingen
Geisweg 3 • 72076 Tübingen
Telefon (0 70 71) 29-0
www.medicin.uni-tuebingen.de
Stadtbus - Linie 5

Aufsichtsrat:
Helmut Meinhold (Vors.)

Vorstand:
Prof. Dr. Michael Bamberg (Leitender Ärztlicher Direktor)
Prof. Dr. Ludger Seipel (Stellv. Leitender Ärztlicher Direktor)
Prof. Dr. Claus D. Claussen (Dekan)
Rüdiger Strehl (Kaufmännischer Direktor)
Günther Brenzel (Pflegedirektor)

Banken:
BW-Bank AG Tübingen
(BLZ 641 200 30) 1 208 075 000
KSK Tübingen
(BLZ 641 500 20) 14 144

B Fragebogen

Fragebogen zur Patientin

Name: _____ **Vorname:** _____ **Geb.Datum:** _____

Die folgenden Fragen beziehen sich auf den letzten bekannten Status/Nachsorgetermin.

Datum der letzten Nachsorge/letzter Status: _____

	I: genauso weich wie die unoperierte Brust	II: minimal, Implantat ist tastbar aber nicht sichtbar	III: mäßig, Brust ist härter, Implantat gut tastbar und sichtbar	IV: gravierend, harte schmerzvolle kalte Brust	
Ist eine Fibrose an der rekonstruierten Brust aufgetreten (Baker-Score)?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
	Dichte-zunahme	Dichte-zunahme mit Festigkeit oder Ziehen	zusätzlich mit Gewebe-fixation, Op-Indikation	lebensbedrohlich/ mit Organfunktionsverlust	Tod
Ist eine Fibrose an der rekonstruierten Brust aufgetreten (CTC-Score)?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		weich	akzeptabel	störend verhärtet	
Wie würden Sie die Gewebekonsistenz der rekonstruierten Brust beurteilen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		keine		vorhanden	
Ist eine Fettnekrose aufgetreten?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
		keine	Dislokalisierung	Ruptur	
Ist eine Dislokalisierung oder Ruptur eines Implantats aufgetreten?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	kein Schmerz	leichter Schmerz	mäßiger Schmerz	starker Schmerz	Behinderung
Bestehen Schmerzen im Bestrahlungsfeld der Brust?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	keine	Hyperpigmentierung gering oder lokalisiert	Hyperpigmentierung stark oder generalisiert	Hypopigmentierung gering oder lokalisiert	Hypopigmentierung stark oder generalisiert
Liegt eine Pigmentveränderung im Bestrahlungsfeld vor?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	keine	wenige	mäßige Anzahl	viele und konfluierend	
Liegen Teleangiektasien im Bestrahlungsfeld vor?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Sind Ihnen **weitere Komplikationen** nach Brustrekonstruktion und Radiatio aufgefallen?

Wenn ja, welche? _____

Wann traten sie auf? _____

	Lappenverlust bei autologer Rekonstruktion	Expanderkompli- kation	Hernien	Tumor- ektomie bei Rezidiv	schlechtes kos- metisches Ergebnis	Dislokali- sation eines Implantats	Kapsel- fibrose
Sind folgende Probleme aufgetreten?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
			nein		ja		
War eine weitere Operation an derselben Brust nach dem Brustaufbau nötig?				<input type="radio"/>	Wann/welche? _____ <input type="radio"/>		
Hatte die Patientin eine kontralaterale Brustanpassung ?				<input type="radio"/>	Wann? _____ <input type="radio"/>		
			keine/minimal	sichtbar/nicht störend	inakzeptabel/Nach- operation empfohlen		
Wie beurteilen Sie die Symmetrie der Brüste?				<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	

	lebt bei letzter Nachsorge	tumorbedingt verstorben	Nicht tumorbedingt verstorben	keine Info
Lebendstatus?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	Wann? _____		Wann? _____	
		nein		ja
Hatte die Patientin ein lokales Rezidiv an der Thoraxwand ?			<input type="radio"/>	Wann? _____ <input type="radio"/>
	kein Rezidiv	axillär	supra-claviculär	retrosternal
Hatte die Patientin ein Lymphknotenrezidiv ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Falls ja, wann wurde es diagnostiziert? _____

Datum: _____ Unterschrift: _____

Danksagung

Mein Dank gilt an dieser Stelle meinem Doktorvater Herrn Privatdozent Dr. med. J. Claßen für die Bereitstellung des Themas, für die außergewöhnlich gute Betreuung und für das Vertrauen, das er in mich gesetzt hat. Seine Zuverlässigkeit und die konstruktiven Gespräche waren mir stets eine große Hilfe und Motivation.

Ich bedanke mich bei Herrn Prof. Dr. med. M. Bamberg und seinen Mitarbeitern für die Unterstützung bei der Datenerhebung in der Strahlentherapie Tübingen.

Unverzichtbar war auch die Hilfe der Mitarbeitern des Archivs der UKT.

Außerdem gilt mein Dank Prof. Dr. med. D. Wallwiener für die gute Zusammenarbeit und die Möglichkeit in der Tübinger Frauenklinik Einblick in die Patientinnenakten zu erhalten. An dieser Stelle bedanke ich mich besonders bei Frau Dr. med. Sara Brucker, die mich in der Frauenklinik betreute und mir praktische Tipps für die Datenaquirierung gab. Ebenso bedanke ich mich bei Frau Lippert und dem Ambulanzteam für die freundliche Aufnahme und vielfältige Unterstützung.

Mein Dank gilt auch Prof. Dr. med. S. Kunz für die gute Zusammenarbeit mit der Frauenklinik in Reutlingen. Insbesondere Frau Kuch und Frau Keppler waren mir bei der Datenerhebung eine große Hilfe.

Ich bedanke mich bei Frau Trilling aus dem Tumorzentrum in Tübingen.

Herzlichen Dank an alle von uns angeschriebenen niedergelassenen Frauen- und Hausärzte für die Beantwortung der Fragebögen und die Bereitstellung der relevanten Daten.

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern für ihr Interesse an meiner Arbeit, die Motivation und die praktische Hilfe in vielerlei Hinsicht.

Nicht zuletzt bedanke ich mich bei meinem Mann Jörg für die Hilfe bei EDV-Problemen, das Korrekturlesen und fürs Zuhören.

Lebenslauf

Persönliche Angaben:

Name: Sibille Nitzsche
Geburtsdatum: 1. August 1980
Geburtsort: Kronstadt, Rumänien
Nationalität: deutsch

Schulbildung:

1987 - 1991 Flattichschule (Grundschule in Münchingen)
1991 - 2000 Gymnasium Korntal-Münchingen
2000 Abitur

Hochschulausbildung:

2000 - 2002 Vorklinisches Studium an der Universität Tübingen
06.09.2002 Physikum
2002 - 2005 Klinisches Studium an der Universität Tübingen
28.08.2003 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
08.09.2005 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
2005 - 2006 Praktisches Jahr im Klinikum Stuttgart/Klinikum Bad Cannstatt
07.11.2006 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
20.11.2006 Approbation als Ärztin

Ärztliche Tätigkeit:

01.01.2007 - 31.12.2008 Ärztliche Tätigkeit als Assistenzärztin in der Klinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie der St. Vincentius-Kliniken Karlsruhe
01.01.2010 - heute Ärztliche Tätigkeit als Assistenzärztin in der Klinik für Neurologie im Klinikum Ludwigsburg