

**Aus der Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar
Ehemaliger Direktor Prof. Dr. Dr. h. c. mult. Werner Schmidt**

**Morbidität nach Axilladisektion bei der primären Therapie des
Mammakarzinoms:
Vergleich von zwei Standardoperationstechniken**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
2016

vorgelegt von: Sirin Nuengsri
geboren am 08.09.1983 in Zweibrücken

In Liebe

für meine Eltern

Chutima und Suthat

Nuengsri

INHALTSVERZEICHNIS

ABBILDUNGSVERZEICHNIS	4
TABELLENVERZEICHNIS	5
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	6
1 ZUSAMMENFASSUNG	8
2 EINLEITUNG	12
2.1 DAS MAMMAKARZINOM	12
2.1.1 <i>Epidemiologie</i>	12
2.1.2 <i>Ätiologie und Pathogenese</i>	12
2.1.3 <i>Histologie und Lokalisation</i>	13
2.1.4 <i>Diagnose des Mammakarzinoms</i>	14
2.2 OPERATIVE THERAPIE DES MAMMAKARZINOMS	16
2.2.1 <i>Historischer Überblick der Mammachirurgie</i>	16
2.2.2 <i>Operative Standardtherapie des Mammakarzinoms</i>	19
2.2.3 <i>Die Axilladisektion – Stellenwert und Morbidität</i>	20
2.3 DAS SEKUNDÄRE LYMPHÖDEM DER OBEREN EXTREMITÄT	25
2.4 FRAGESTELLUNG	28
3 MATERIAL UND METHODIK	29
3.1 STUDIENDESIGN	29
3.2 POSTOPERATIVE BEURTEILUNG UND STUDIENENDPUNKTE	32
3.3 STATISTISCHE AUSWERTUNG	33
4 ERGEBNISSE	34
4.1 GRUPPENVERGLEICH	34
4.2 PRIMÄRE STUDIENENDPUNKTE	36
4.3 SEKUNDÄRE STUDIENENDPUNKTE	37
4.4 ZUSÄTZLICHE DATEN	37
4.5 ZUSAMMENFASSUNG	37

5	DISKUSSION	42
6	LITERATURVERZEICHNIS	51
7	PUBLIKATION UND DANK	60
8	LEBENS LAUF	61

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

<i>Abbildung 1 Neuerkrankungen an Mammakarzinomen 1998 – 2000 im Saarland und Rheinland-Pfalz nach Tumorstadien und Kreisen, Auszug aus dem Epidemiologischen Krebsregister Saarland und Rheinland-Pfalz (Baltes S, 2006).....</i>	<i>22</i>
<i>Abbildung 2 Neuerkrankungen an Mammakarzinomen 1998 – 2000 im Saarland und Rheinland-Pfalz nach Lymphknotenbefall und Kreisen, Auszug aus dem Epidemiologischen Krebsregister Saarland und Rheinland-Pfalz (Baltes S, 2006).....</i>	<i>24</i>
<i>Abbildung 3 Darstellung der modifizierten Operationstechnik.....</i>	<i>31</i>
<i>Abbildung 4 Vergleich der Gesamtmenge an axillärem Drainagesekret zwischen Gruppe 1 (Resektion mittels Schneiden und Koagulieren) und Gruppe 2 (Resektion mittels Abklemmen und Ligieren).....</i>	<i>36</i>
<i>Abbildung 5 Positive Korrelation zwischen der Anzahl der resezierten Lymphknoten und der Gesamtmenge an axillärem Drainagesekret ($p=0.006$, a) und der Liegedauer der Drainage ($p=0.015$, b).....</i>	<i>40</i>
<i>Abbildung 6 Positive Korrelation zwischen der Anzahl der resezierten Lymphknoten und der Proteinkonzentration im Drainagesekret ($p=0.054$, a) und positive Korrelation zwischen der Anzahl der resezierten Lymphknoten und dem Hämoglobingehalt im Drainagesekret ($p=0,045$, b).....</i>	<i>41</i>

TABELLENVERZEICHNIS

<i>Tabelle 1 Gruppenvergleich</i>	<i>35</i>
<i>Tabelle 2 Vergleich der Outcomevariablen zwischen Gruppe 1 und Gruppe 2</i>	<i>39</i>
<i>Tabelle 3 Auszug aus der Krankheitskostenrechnung des Statistischen Bundesamtes nach Krankheitsdiagnosen (ICD-10)</i>	<i>48</i>

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AD	Axilladisektion
BET	Brusterhaltende Therapie
BI-RADS	Breast Imaging Reporting and Data System
BMI	Body mass index
CT	Chemotherapie
ET	Endokrine Therapie
HER2	Human Epidermal growth factor Receptor 2
HR	Hormonrezeptoren
ICD	International Statistical Classification of Diseases
KI	Konfidenzintervall
KPE	Komplexe physikalische Entstauungstherapie
MRT	Magnetresonanztomographie
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
n.s.	nicht signifikant
NSABP	National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Pittsburgh
OR	Odds ratio
PMRT	Postmastektomie-Radiotherapie
pT	pathologisches Tumorstadium
RT	Radiotherapie
SD	Standardabweichung
SLNE	Sentinellymphonodektomie

1 ZUSAMMENFASSUNG

Ziel

Das Lymphödem des Armes ist die häufigste und folgenschwerste Komplikation nach operativer Therapie des Mammakarzinoms durch die axilläre Lymphknotendissektion. Meine prospektive Studie hat den Einfluss von zwei verschiedenen chirurgischen Techniken der Axilladissektion auf die postoperative Morbidität untersucht.

Methoden

Patientinnen mit Indikation zur axillären Lymphknotendissektion wurden zur Operation einbestellt. Die Patientinnen der Gruppe 1 (N=17) erhielten eine standardmäßige Axilladissektion, wobei das Gewebe mit Skalpell oder Schere durchtrennt und Blutgefäße koaguliert werden. Bei den Patientinnen der Gruppe 2 (N=17) wurde eine modifizierte Operationsmethode angewandt, bei der alle Gewebeabsetzungsränder abgeklemmt und ligiert werden. Ich erfasste die postoperative Wundsekretion qualitativ und quantitativ und führte eine Nachbeobachtung der Patientinnen für einen Zeitraum von sechs Monaten in Bezug auf die Langzeitmorbidität durch.

Ergebnisse

Die Modifikation der Operationstechnik hat keinen signifikanten Einfluss auf die Endpunktvariablen. Allerdings zeigen sich eine Tendenz zu weniger Wundsekretion (713 versus 802 ml, p=n.s.), eine Abnahme der unmittelbar postoperativen Serome (11.8 versus 23.5%, p=n.s.) und weniger Lymphödeme nach drei Monaten in der Gruppe 2 (29.4 versus 41.2%, p=n.s.). Zudem korreliert die Zahl der resezierten

Lymphknoten mit der Gesamtmenge der Drainageflüssigkeit ($p=0.0063$), der Liegedauer der Drainage ($p=0.015$) und dem Risiko der Lymphödementwicklung nach drei Monaten ($p=0.0164$).

Schlussfolgerung

Die beschriebene modifizierte Operationstechnik hat keinen signifikanten Einfluss auf das Patientenoutcome bezüglich der postoperativen Wundsekretion und der Lymphödementwicklung nach 6 Monaten. Die Zahl der resezierten Lymphknoten bleibt der wichtigste Risikofaktor für die therapieassoziierte Morbidität. Daher sollte das hauptsächliche Augenmerk des Chirurgen auf einer ausgewogenen Wahl der Ausdehnung der Axilladissektion liegen.

Axillary dissection in primary breast cancer: variations of the surgical technique and influence on morbidity

Purpose

Lymphedema of the arm is the most common and impairing complication after breast cancer surgery with axillary lymph node dissection. My prospective study evaluated the effect of two different surgical techniques for axillary dissection on postoperative morbidity.

Material and methods

All patients were scheduled to undergo axillary lymph node dissection. The patients in group 1 (N=17) underwent the most common, standard technique of axillary dissection with sharp dissection of the tissue and coagulation of bleeding. The patients in group 2 (N=17) underwent a modified standard technique of axillary lymph node dissection with clamping and ligatures of all resection margins. The postoperative wound secretion was quantified and patients were followed up for six months to assess long-term morbidity.

Results

The variation of the surgical technique has no significant influence on the outcome variables. However, there are a tendency for less wound secretion (713 versus 802 ml, $p=n.s.$), a decreased rate of immediate postoperative seromas (11.8 versus 23.5%, $p=n.s.$) and less lymphedema after three months in group 2 (29.4 versus 41.2%, $p=n.s.$). Moreover, the number of resected lymph nodes correlates with the total amount of drained fluid ($p=0.0063$), the duration of the drain ($p=0.015$) and the risk for the development of lymphedema after three months ($p=0.0164$).

Conclusion

The described variation of the surgical technique has no influence on the patients' outcome focused on the postoperative wound secretion and the rate of lymphedema after six months. The number of resected axillary lymph nodes remains the most important risk factor for treatment-related morbidity. Therefore, a well-balanced choice of the extent of the axillary dissection should be the main concern to the surgeon.

2 EINLEITUNG

2.1 DAS MAMMAKARZINOM

2.1.1 Epidemiologie

Das Mammakarzinom ist eine komplexe Systemerkrankung und der häufigste maligne Tumor der Frau. In der Bundesrepublik Deutschland nimmt es damit 26,8 % der malignen Neuerkrankungen des weiblichen Geschlechts ein. (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), 2012) Das Zentrum für Krebsregisterdaten des Robert Koch Instituts gibt für 2011 die Zahl von 69.663 Frauen mit Erstdiagnose Mammakarzinom an (Zentrum für Krebsregisterdaten 2015) und schätzte einen Anstieg für das Jahr 2014 auf 75.200 Neuerkrankungen. Das mittlere Erkrankungsalter liegt zwischen dem 50. – 60. Lebensjahr, jedoch ist jede zehnte Patientin bei der Diagnosestellung jünger als 45 Jahre – somit tritt das Mammakarzinom auch wesentlich früher als andere Krebsarten auf. Das Lebenszeitrisiko einer Frau beträgt ca. 11 %, die relative 5-Jahresüberlebensrate liegt mittlerweile bei 87%. (Zentrum für Krebsregisterdaten 2015) Im Jahr 2012 starben in Deutschland 17.815 Frauen an Brustkrebs, was einen Anteil von 2,1 % der Todesursachen bundesweit und einen Anteil von 27 % aller Krebstodesfälle von Frauen zwischen dem 35. – und 50. Lebensjahr darstellt. Für diese Frauen ist das Mammakarzinom die häufigste Todesursache ihrer Altersgruppe. (Statistisches Bundesamt, Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2011)

2.1.2 Ätiologie und Pathogenese

Die Ätiologie des Mammakarzinoms ist noch weitgehend unbekannt. Eine familiäre Belastung besteht in ca. 5% der Fälle. Diese Frauen haben aufgrund einer Keimbahnmutation in den Tumorsuppressorgenen BRCA1 oder BRCA2 ein erhöhtes

Risiko zu erkranken. In bis zu 80% der familiär bedingten Fälle wird bei der malignen Erkrankung eine Mutation in dem prädisponierenden Gen BRCA1 nachgewiesen. Das lebenslange Risiko für das Mammakarzinom beträgt 50-80%, auf der kontralateralen Seite 60%. Zudem haben diese Patientinnen ein 10-40%-iges Risiko an einem Ovarialkarzinom zu erkranken. (Stauber M, 2005) (Antoniou A, 2003)

Prädisponierende Risikofaktoren für das Mammakarzinom sind bekannt. Hierzu gehören Nulliparität, späte Erstparität, frühes Menarchenalter, Makromastie, Diabetes mellitus, Nikotinabusus und erhöhter Alkoholkonsum. Dies lässt darauf schließen, dass unterschiedliche Lebensgewohnheiten Einfluss auf die Ätiologie haben. (Stauber M, 2005) Frauen mit vorangegangenem Karzinom der Gegenseite haben ein 5 - bis 10fach erhöhtes Erkrankungsrisiko.

Ionisierende Strahlung ist ebenfalls Risikofaktor für die Entwicklung eines Mammakarzinoms. Die mutagene Wirkung hängt dabei maßgeblich von der Strahlendosis ab. Darum ist diese bei Exposition der sensibelste Parameter. Zum Beispiel haben Frauen, die in der Pubertät oder im frühen Erwachsenenalter im Rahmen einer Hodgkin-Lymphomtherapie bestrahlt wurden, ein relevant höheres Brustkrebsrisiko. (Veit-Rubin N, 2012)

Es sind Präkanzerosen bekannt, die ein nachgewiesenes Entartungsrisiko zeigen. Dazu gehört das duktales Carcinoma in situ (DCIS) der Ausführungsgänge der Milchdrüse, das in 30-50% der Fälle eine nachfolgende invasive Mammakarzinomentwicklung zeigt. (Lebeau, 2006) Davon abzugrenzen sind die lobulären Neoplasien, die als Risikomarker gelten. (Page DL, 2003) (Lakhani SR, 2003)

2.1.3 Histologie und Lokalisation

Der Großteil der Mammakarzinome (85-90%) geht vom Epithel der Ductus oder Ductuli mammae aus. Unterformen sind u.a. das tubuläre und das inflammatorische

Mammakarzinom. 10-15% entwickeln sich aus den Lobuli oder den Azini der Brustdrüse. Mischformen wie das ductulolobuläre Karzinom existieren.

Am häufigsten, in 50% der Fälle, tritt das Karzinom im äußeren oberen Quadranten auf. Darauf folgen mit jeweils 15% der zentrale Drüsenkörper und der innere obere Quadrant. Am seltensten treten im äußeren unteren Quadranten mit 10% und im inneren unteren Quadranten mit 5% Neoplasien auf.

Bei invasiven Mammakarzinomen sollte in der Primärdiagnostik der Östrogen – und Progesteronrezeptorstatus bestimmt werden, um das endokrine Ansprechen des Tumors abzuleiten und daraus die Indikation zur adjuvanten endokrinen Therapie mit Tamoxifen oder einem Aromatasehemmer zu stellen. (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), 2012) (NCCN National Comprehensive Cancer Network, 2015) Voraussetzung für eine Therapie mit Trastuzumab, einem monoklonalen Antikörper gegen den epidermalen Wachstumsfaktor 2 (HER2), ist ein positiver HER2-Status, also der Nachweis einer Proteinüberexpression mittels Immunhistochemie oder der Nachweis einer Genamplifikation mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung oder Chromogener-in-situ-Hybridisierung. In ca. 20-30% der primären Mammakarzinome liegt eine Überexpression von HER2 vor. (Schechter AL, 1984) (Hudis CA, 2007)

2.1.4 Diagnose des Mammakarzinoms

Die prätherapeutische Ausbreitungsdiagnostik laut der aktuellen interdisziplinären S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Aktualisierte Auflage 2012, bei symptomatischen Patientinnen soll hier nur zusammenfassend dargestellt werden. (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), 2012)

Die notwendige Basisdiagnostik ist die klinische Untersuchung der Brust und der Lymphabflussgebiete. Je nach Indikation werden Mammographie und Ultraschalldiagnostik empfohlen.

Zur Erkennung früher Tumorstadien oder Vorstufen einer Neoplasie ist die Mammographie der Brust das bildgebende Verfahren der Wahl. Die Sensitivität beim Mammographiescreening liegt in Abhängigkeit von der Dichte des Gewebes bei fast 75 %. (Carney PA, 2003) Unter anderem zeigt sich die sichere Detektion von polymorphem, gruppiertem Mikrokalk oder Spiculae und Kernschatten im Sinne von zentralen Verdichtungen als röntgenologisches Kriterium für das Vorliegen eines Mammakarzinoms oder in-situ Karzinoms als Vorteil dieser Untersuchungsmethode. Das einheitliche Kategorisierungssystem BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System) des American College of Radiology verlangt die Einordnung des mammographischen Befundes nach vermuteter Dignität in die Stufen 0-6. Ab einem BI-RADS 4 Befund wird laut Leitlinie eine histologische Sicherung empfohlen. (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), 2012)

Ziel der ergänzenden Sonographie ist es, beide Brüste als auch die Axillae systematisch nach pathologischen Befunden zu durchsuchen. (Madjar H, 2006) Die Differenzierung zwischen malignitätsverdächtigen soliden Raumforderungen und beispielsweise Zysten wird anhand fester sonographischer Kriterien vorgenommen. Zudem erfolgt eine präzise Ausdehnungs- und Lokalisationsbestimmung.

Bei lobulären Mammakarzinomen ist darüber hinaus ein MRT mit Kontrastmittel zur Bestimmung der Exzisionsgrenzen empfohlen. (Schwartz GF, 2006) Aufgrund der im Vergleich zur Mammographie geringen Spezifität ist die MRT Untersuchung als Screeningmaßnahme allerdings nicht geeignet.

Besteht nach Auswertung der bildgebenden Verfahren ein auffälliger Befund, ist eine histologische Sicherung des Herdes durch möglichst minimalinvasive Methoden indiziert. Mittel der Wahl ist die interventionell gesteuerte Stanzbiopsie mit mindestens drei repräsentativen Proben. Eine Vakuumbiopsie ist nur bei Vorliegen von Mikrokalk oder bei MRT-gesteuerter Probegewinnung indiziert. (Crystal P, 2005)

Eine offene Exzisionsbiopsie wird nur bei nicht palpablen Befunden nach Drahtmarkierung empfohlen. (O'Higgins N, 1998) (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), 2012)

Die Stagingstrategie bei primärem Mammakarzinom umfasst zusätzlich eine Skelettszintigraphie, Röntgen-Thorax-Untersuchung, Blutbilduntersuchung und eine Leberultraschalluntersuchung. (Harder F, 1997) Fernmetastasen manifestieren sich am häufigsten hämatogen, gefolgt von pulmonaler und viszeraler (vor allem hepatischer) Lokalisation. Lokoregionäre Metastasen finden sich in den ipsilateralen Lymphknoten.

Die Stadieneinteilung erfolgt nach dem TNM-System für maligne Tumoren, die sich auch in der aktuellen S3 Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms findet. (Sobin L, 2010) (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), 2012)

2.2 OPERATIVE THERAPIE DES MAMMAKARZINOMS

2.2.1 Historischer Überblick der Mammachirurgie

Geschichtliche Überlieferungen über die Therapie von Brusttumoren existieren in Aufzeichnungen seit 3000 Jahren vor Christus aus dem alten Ägypten und der griechischen und römischen Antike. Zwar wurden schon Operationen der Brust, sogar mit einer empfohlenen Resektion des Tumors im Gesunden beschrieben, jedoch wurde von den Führern der damaligen Medizin wie Galen und Hippokrates die These des Mammakarzinoms als reine Systemerkrankung vertreten. Daher favorisierte man im Sinne der Humoraltheorie der Körpersäfte jahrhundertlang die konservative Therapie von Brusttumoren mittels Diäten, Aderlässen und diversen Körperreinigungen.

Erst im 18. - 19. Jahrhundert wurde erstmals auf Basis der Arbeiten des französischen Chirurgen Jean Louis Petit (1674 – 1750 n. Chr.) ein aggressiveres Vorgehen propagiert, da dieser die Betrachtungsweise des Mammakarzinoms als lokales Tumorgeschehen vertiefte und auf eine Erkrankung des lymphatischen Systems konkretisierte. Der Chirurg Henry François Le Dran forderte 1757 in Fortsetzung an diese These bei jeder operativen Therapie der Mamma als lokaler Läsion eine begleitende Lymphadenektomie der Axilla. Die Akzeptanz dieser

Methode konnte sich jedoch nicht weitläufig durchsetzen, da weiterhin die Humoraltherapie Galens aus der Antike die Praxis dominierte. (Kaufmann M, 2008)

Im 19. Jahrhundert liegen die Wurzeln der modernen Mammakarzinomtherapie in den Untersuchungen des deutschen Pathologen Rudolf Virchow begründet. Er konnte endgültig beweisen, dass die Erkrankung von Epithelzellen der Brust ausgeht und damit zu einem lokalen Tumorwachstum führt. Die Virchow Hypothese wurde von dem amerikanischen Chirurgen William Stewart Halsted 1894 in der Empfehlung der radikalen Mastektomie nach Halsted mit Entfernung der Brust, des Muskulus pectoralis major sowie der ipsilateralen axillären Lymphknoten in die Praxis umgesetzt. (Eckart WU, 2006) Dies bedeutete das Ende der Humoraltherapie Galens und die operative Therapie des Mammakarzinoms nahm ab dann eine rasante Entwicklung an.

50 Jahre nach der Veröffentlichung Halsteds wurden die ersten Studien zur Modifikation seines Operationsverfahrens durchgeführt. Somit konnte sich die weniger aggressive modifizierte radikale Mastektomie mit dem Erhalt der Pectoralmuskeln etablieren.

In Deutschland wurden erstmals Anfang des 20. Jahrhunderts brusterhaltende Operationen durchgeführt und vor allem durch Gynäkologen und Strahlentherapeuten verbreitet. International wurden in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts die Ansätze einer Therapie mittels Mastektomie und Hochvoltbestrahlung vorangetrieben. Durch diese Kombination konnte den Frauen erstmals eine brusterhaltende Therapie ermöglicht werden. Dazu trugen auch die Untersuchungsergebnisse der Arbeitsgruppen um Bloom et al. 1962 und Henderson und Canellas 1980 bei. Sie verglichen retrospektiv die Überlebenskurven von Frauen, die am Mammakarzinom erkrankt waren und nach dem Verfahren nach Halsted operiert wurden mit denen der Frauen, die keinerlei Therapie erhalten hatten. Da kein signifikanter Unterschied zwischen den Überlebenskurven vorlag, folgerten sie, dass die Auswirkung der radikalen Operation auf die Mortalität kleiner war, als erwartet. Das Überleben dieser Frauen im metastasierten Stadium war mit und ohne Lokaltherapie annähernd gleich. (Eckart WU, 2006)

In den 70-er und 80-er Jahren wurde der Fokus auf die Behandlung der Axilla gesetzt. Große Studien wie die NSABP-04 in Pittsburgh in den USA sowie die King's/Cambridge Studie in Großbritannien konnten bei Mastektomie mit initial unauffälligem axillärem Lymphknotenstatus keinen Einfluss einer frühen oder späteren Behandlung der Axilla, auch bei axillären Rezidiv, auf das Überleben der erkrankten Patientinnen nachweisen. (Fisher B, 1977) (Elston CW, 1982)

In mehreren großen internationalen Studien in den 90er Jahren und rund um die Jahrtausendwende wurde der Einfluss der Radikalität der Mastektomie auf das Überleben untersucht. Federführend waren dabei die Arbeiten der Gruppe um Bernard Fisher et al. mit der NSABP-B06 Studie sowie um Umberto Veronesi. Sie zeigten, dass zwar die Lokalrezidivrate bei Mastektomie geringer ist, jedoch nicht die Überlebensrate beeinflusst wird. (Veronesi U, 2002) (Fisher B, 2002) Zudem konnte aufgrund ihrer randomisierten Studien die brusterhaltende Therapie mit folgender Radiatio bezüglich des Überlebens der modifizierten radikalen Mastektomie gleichgestellt werden. (Fisher B, 2002) (Veronesi U, 2002)

Gleichzeitig rückte der bestmögliche Erhalt der Lebensqualität der Patientinnen mehr in den Mittelpunkt der Studien. Dazu gehören die gezielte Kommunikation mit den Patientinnen durch den Arzt, die Einbindung der Brustrekonstruktion in die Primärtherapie sowie die psychische Betreuung der Mastektomiepatientinnen. In diesem Rahmen wurde auch die operative Therapie der Axilla neu überarbeitet. Bis vor wenigen Jahren war die radikale Axilladisektion in der operativen Primärtherapie des Mammakarzinoms fest verankert. Mit der Weiterentwicklung der Sentinel Node Biopsie, welche in den aktuellen internationalen Leitlinien implementiert ist, kann die Lebensqualität der Patientinnen bestmöglich erhalten werden, ohne dass Einbußen im Bereich der operativen Sicherheit in Kauf genommen werden müssen.

Die Auswirkungen der sich schnell weiter entwickelnden Therapieempfehlungen, die alle auf großen randomisierten Studien basieren, münden in einer seit den 90er Jahren sinkenden Mortalität der Mammakarzinompatientinnen, die bis dahin seit Mitte des 20. Jahrhunderts stagniert hatte. (Kaufmann M, 2008)

2.2.2 Operative Standardtherapie des Mammakarzinoms

Im Folgenden sollen zusammenfassend anhand der aktuellen interdisziplinären S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Aktualisierung 2012, die möglichen operativen Therapieverfahren des primären invasiven Mammakarzinoms dargestellt werden. (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), 2012)

Die Basistherapie des invasiven Mammakarzinoms stellt die Operation dar. Sie soll eine vollständige Entfernung des Tumorgewebes in der Brustdrüse und in den regionären Lymphknoten sicher stellen. Die Entscheidung zur brusterhaltenden Therapie oder zur Mastektomie richtet sich nach diesem Ziel und nach dem Willen der Patientin. (Albert IS, 2007) Genaue Indikationsstellungen werden in der S3 Leitlinie dargestellt. Die aktuelle Studienlage besagt, dass bezüglich des Überlebens eine brusterhaltende Therapie mit adjuvanter Bestrahlung der modifizierten radikalen Mastektomie gleichwertig ist. (Fisher B, 2002) (Veronesi U, 2003) (Wald NJ, 1995) (Weaver DL, 2000)

Der axilläre Nodelstatus (pN-Status) ist neben dem Lokalbefund der Mamma der wichtigste prognostische Faktor und beeinflusst entscheidend den Weg der adjuvanten Therapie. Somit ist die histologische Sicherung von axillären Lymphknoten fester Bestandteil sowohl der brusterhaltenden, als auch der radikalen Operationsverfahren.

Die aktuelle S3 Leitlinie empfiehlt zum Staging der Axilla die Sentinellymphonodektomie (SLNE) unter der Voraussetzung, dass die Qualitätskriterien der Fachgesellschaften eingehalten werden. (Kuehn T, 2005) (Lyman GH, 2005) Diese Methode, bei der der erste Lymphknoten im Lymphabflussgebiet des Tumors präoperativ mit Farbe oder radioaktiv markiert wird, kann mit hoher Sensitivität den regionären Lymphknotenbefall vorhersagen. Weist der Sentinellymphknoten keinen Tumorzellbefall auf, ist die Patientin als nodal-negativ zu betrachten und es kann auf eine radikale Lymphadenektomie verzichtet

werden. Ist der Sentinellymphknoten positiv, liegt also eine Makrometastase > 2 mm oder eine Mikrometastase von 0,2 - 2 mm Größe vor, so muss die Operation auf eine konventionelle axilläre Dissektion erweitert werden. In diesen Fällen wird nach Hautinzision in der Axillarfalte entlang der clavipectoralen Faszie nach medial vorpräpariert und das Level I (von der lateralen Seite des Muskulus pectoralis minor über das thorakodorsale Nerven-Gefäßbündel bis zur lateralen Thoraxwand) und Level II (Resektion des axillären Fettkörpers und des Gewebes unterhalb des Muskulus pectoralis minor) exploriert. Ziel ist dabei die Entfernung von mindestens zehn Lymphknoten aus Level I und II. (Spear Scott L, 2006) (Zuber M, 2003)

Gemäß Studienlage sind generell nur T1 bis T2 -Tumoren für eine SLNE geeignet. Bei klinischem Verdacht auf eine fortgeschrittene Lymphknotenbeteiligung sollte ebenfalls davon abgesehen werden. (Veronesi U, 2003) (Kuehn T, 2005) (Lyman GH, 2005)

Beim Vorliegen von Fernmetastasen kann auf eine axilläre Intervention prinzipiell verzichtet werden. (International Breast Cancer Study Group, 2006) (Fisher B, 2002) (Veronesi U, 2003) In den letzten Veränderungen der S3 Leitlinie im Juni 2012 wurden die Ergebnisse der Z0011-Studie der American College of Surgeons Oncology Group aufgenommen, welche im Rahmen einer Einzelfallentscheidung den Verzicht auf die axilläre Lymphadenektomie möglich machen, wenn bis zu zwei Wächterlymphknoten positiv sind; jedoch nur unter der Bedingung einer sonst unauffälligen klinischen und bildgebenden Diagnostik der Axilla und adjuvanten Bestrahlung der operierten Mamma. (Giuliano AE, 2010)

2.2.3 Die Axilladissektion – Stellenwert und Morbidität

Da die S3 Leitlinie die SLNE nur für Patientinnen im Stadium T1 bis T2 empfiehlt und auch Patientinnen mit auffälligem klinischem Nodalbefund nicht für diese Methode geeignet sind, zeigt sich, dass ein nicht unerheblicher Teil der betroffenen Frauen der axillären Dissektion zugeführt werden muss. Diese stellt im Vergleich die extensivere und chirurgisch aggressivere Intervention dar.

Die 2006 veröffentlichten Daten aus dem Epidemiologischen Krebsregister des Saarlandes und Rheinland-Pfalz, siehe Abbildung 1, beispielsweise verdeutlichen, dass in dem Zeitraum zwischen 1998 - 2000 bei insgesamt 13,8% der Patientinnen in Rheinland-Pfalz und 14,2% der Patientinnen im Saarland allein aufgrund der Feststellung eines T3 oder T4 Stadiums bei Erstdiagnose eine SLNE nicht indiziert war. (Baltes S, 2006)

Kreis	Tumorstadium										Erkrankungsfälle insgesamt
	T1	Anteil in %	T2	Anteil in %	T3	Anteil in %	T4	Anteil in %	TX oder o.A.	Anteil in %	
RHEINLAND - PFALZ											
KOBLENZ	91	39,4	96	41,6	11	4,8	28	12,1	5	2,2	231
Ahrweiler	90	43,9	79	38,5	8	3,9	24	11,7	4	2,0	205
Altenkirchen (Ww)	54	33,1	71	43,6	12	7,4	21	12,9	5	3,1	163
Bad Kreuznach	197	58,5	77	22,9	7	2,1	25	7,4	31	9,2	337
Birkenfeld	56	30,9	76	52,0	8	4,4	19	10,5	22	12,2	181
Cochem-Zell	40	33,3	63	52,5	5	4,2	11	9,2	1	0,8	120
Mayen-Koblenz	149	40,7	150	41,0	14	3,8	38	10,4	15	4,1	366
Neuwied	90	33,6	132	49,3	27	10,1	9	3,4	10	3,7	268
Rhein-Hunsrück-Kreis	67	38,5	72	51,4	8	4,6	22	12,6	5	2,9	174
Rhein-Lahn-Kreis	56	42,8	54	41,2	6	4,6	14	10,7	1	0,8	131
Westerwaldkreis	107	36,8	130	44,7	17	5,8	30	10,3	7	2,4	291
TRIER	66	29,7	114	51,4	12	5,4	23	10,4	7	3,2	222
Bemkastel-Wittlich	77	33,1	114	48,9	16	6,9	20	8,6	6	2,6	233
Bitburg-Prüm	51	27,6	93	50,3	19	10,3	19	10,3	3	1,6	185
Daun	38	37,6	43	42,6	10	9,9	10	9,9	0	0,0	101
Trier-Saarburg	88	33,7	125	47,9	19	7,3	23	8,8	6	2,3	261
FRANKENTHAL-PF.	28	38,9	25	34,7	7	9,7	8	11,1	4	5,6	72
KAISERSLAUTERN	86	40,0	96	44,7	10	4,7	17	7,9	6	2,8	215
LANDAU I.D.PF.	33	50,8	24	36,9	1	1,5	4	6,2	3	4,6	65
LUDWIGSHAFEN	118	42,6	105	37,9	6	2,2	32	11,6	16	5,8	277
MAINZ	131	42,7	116	37,8	17	5,5	27	8,8	16	5,2	307
NEUSTADT A.D.WEINSTR.	66	55,9	32	27,1	5	4,2	9	7,6	6	5,1	118
PIRMASENS	41	48,2	28	32,9	6	7,1	6	7,1	4	4,7	85
SPEYER	48	55,2	28	32,2	1	1,2	5	5,8	5	5,8	87
WORMS	69	42,1	59	36,0	3	1,8	24	14,6	9	5,5	164
ZWEIBRÜCKEN	26	38,8	24	35,8	4	6,0	11	16,4	2	3,0	67
Alzey-Worms	127	57,7	55	25,0	9	4,1	17	7,7	12	5,5	220
Bad Dürkheim	125	53,0	85	36,0	3	1,3	17	7,2	6	2,5	236
Donnersbergkreis	52	45,2	41	35,7	3	2,6	13	11,3	6	5,2	115
Germersheim	55	46,6	43	36,4	5	4,2	11	9,3	4	3,4	118
Kaiserslautern	85	44,5	64	33,5	6	3,1	23	12,0	13	6,8	191
Kusel	39	35,8	48	44,0	4	3,7	7	6,4	11	10,1	109
Südliche Weinstraße	84	53,5	49	31,2	6	3,8	7	4,5	11	7,0	157
Ludwigshafen	128	54,7	77	32,9	9	3,9	12	5,1	8	3,4	234
Mainz-Bingen	174	52,1	107	32,0	12	3,6	20	6,0	21	6,3	334
Südwestpfalz	82	44,3	71	38,4	6	3,2	13	7,0	13	7,0	185
Rheinland-Pfalz	2.914	42,7	2.666	39,1	322	4,7	619	9,1	304	4,5	6.825
SAARLAND											
Stadtverband Saarbrücken	257	33,5	315	41,1	43	5,6	71	9,3	81	10,6	767
Merzig-Wadern	65	38,7	67	39,9	8	4,8	19	11,3	9	5,4	168
Neunkirchen	124	36,4	128	37,5	12	3,5	36	10,6	41	12,0	341
Saarlouis	133	32,3	162	39,3	27	6,6	49	11,9	41	10,0	412
Saarpfalz-Kreis	136	43,5	108	34,5	17	5,4	25	8,0	27	8,6	313
St. Wendel	41	21,8	90	47,9	14	7,4	19	10,1	24	12,8	188
Saarland	756	34,5	870	39,7	121	5,5	219	10,0	223	10,2	2.189
Gesamt	3.670	40,7	3.536	39,2	443	4,9	838	9,3	527	5,8	9.014

Abbildung 1 Neuerkrankungen an Mammakarzinomen 1998 – 2000 im Saarland und Rheinland-Pfalz nach Tumorstadien und Kreisen, Auszug aus dem Epidemiologischen Krebsregister Saarland und Rheinland-Pfalz (Baltes S, 2006)

Für die Sentinellymphknotenentfernung ist eine reduzierte Schulter-Arm-Morbidität nachgewiesen. (Kocak Z, 2000) (Veronesi U, 2003) In frühen Tumorstadien ist die SLNE der Axilladisektion bezüglich der lokalen Rezidivkontrolle gleichwertig. (Palesty JA, 2006) (Smidt ML, 2005) Jedoch müssen Frauen in höheren Tumorstadien und bei nachgewiesenem axillärem Befall zur adäquaten axillären Rezidivkontrolle weiterhin mit einer radikalen Lymphadenektomie versorgt werden. Im Fall des positiven Nodalstatus ist eine bessere Rezidivkontrolle im Vergleich zur alleinigen Radiotherapie und zur Sentinellymphknotenentfernung nachgewiesen. (Goldhirsch A, 2003) Anhand von Abbildung 2 ersichtlich, betraf dies zwischen 1998 – 2000 jeweils 36,7% der im Saarland und Rheinland-Pfalz neu erkrankten Frauen mit gesichertem positivem Nodalstatus (N1-N3 Stadium).

Kreise	Lymphknotenbefall										Erkrankungsfälle insgesamt
	N0	Anteil in %	N1	Anteil in %	N2	Anteil in %	N3	Anteil in %	NX oder o.A.	Anteil in %	
RHEINLAND - PFALZ											
KOBLENZ	127	55,0	73	31,6	11	4,8	0	0,0	20	8,7	231
Ahrweiler	95	46,3	66	32,2	8	3,9	1	0,5	35	17,1	205
Altenkirchen (Ww)	79	48,5	60	36,8	7	4,3	0	0,0	17	10,4	163
Bad Kreuznach	152	45,1	76	22,6	13	3,9	0	0,0	96	28,5	337
Birkenfeld	79	43,7	70	38,7	6	3,3	0	0,0	26	14,4	181
Cochem-Zell	64	53,3	42	35,0	1	0,8	0	0,0	13	10,8	120
Mayen-Koblenz	188	51,4	120	32,8	20	5,5	3	0,8	35	9,6	366
Neuwied	147	54,9	86	32,1	16	6,0	0	0,0	19	7,1	268
Rhein-Hunsrück-Kreis	84	48,3	63	36,2	8	4,6	0	0,0	19	10,9	174
Rhein-Lahn-Kreis	73	55,7	45	34,4	9	6,9	1	0,8	3	2,3	131
Westerwaldkreis	149	51,2	107	36,8	15	5,2	0	0,0	20	6,9	291
TRIER	100	45,1	92	41,4	5	2,3	1	0,5	24	10,8	222
Berncastel-Wittlich	109	46,8	86	36,9	1	0,4	0	0,0	37	15,9	233
Bitburg-Prüm	88	47,6	70	37,8	3	1,6	2	1,1	22	11,9	185
Daun	45	44,6	40	39,6	3	3,0	0	0,0	13	12,9	101
Trier-Saarburg	107	41,0	108	41,4	10	3,8	0	0,0	36	13,8	261
FRANKENTHAL-PF.	28	38,9	25	34,7	2	2,8	0	0,0	17	23,6	72
KAISERSLAUTERN	115	53,5	73	34,0	1	0,5	0	0,0	26	12,1	215
LANDAU I.D.PF.	40	61,5	17	26,2	1	1,5	0	0,0	7	10,8	65
LUDWIGSHAFEN	149	53,8	87	31,4	12	4,3	0	0,0	29	10,5	277
MAINZ	145	47,2	99	32,3	22	7,2	1	0,3	40	13,0	307
NEUSTADT A.D.WEINSTR	62	52,5	34	28,8	4	3,4	0	0,0	18	15,3	118
PIRMASENS	46	54,1	22	25,9	7	8,2	1	1,2	9	10,6	85
SPEYER	39	44,8	27	31,0	2	2,3	0	0,0	19	21,8	87
WORMS	71	43,3	65	39,6	5	3,1	0	0,0	23	14,0	164
ZWEIBRÜCKEN	33	49,3	21	31,3	3	4,5	0	0,0	10	14,9	67
Alzey-Worms	118	53,6	57	25,9	5	2,3	0	0,0	40	18,2	220
Bad Dürkheim	125	53,0	83	35,2	5	2,1	0	0,0	23	9,8	236
Donnersbergkreis	59	51,3	33	28,7	4	3,5	0	0,0	19	16,5	115
Germersheim	50	42,4	50	42,4	3	2,5	0	0,0	15	12,7	118
Kaiserslautern	86	45,0	63	33,0	7	3,7	0	0,0	35	18,3	191
Kusel	52	47,7	32	29,4	2	1,8	0	0,0	23	21,1	109
Südliche Weinstraße	85	54,1	50	31,9	2	1,3	0	0,0	20	12,7	157
Ludwigshafen	126	53,9	65	27,8	9	3,9	0	0,0	34	14,5	234
Mainz-Bingen	154	46,1	94	28,1	14	4,2	2	0,6	70	21,0	334
Südwestpfalz	106	57,3	41	22,2	9	4,9	0	0,0	29	15,7	185
Rheinland-Pfalz	3.375	49,5	2.242	32,8	255	3,7	12	0,2	941	13,8	6.825
SAARLAND											
Stadtverband Saarbrücken	325	42,4	229	29,9	35	4,6	3	0,4	175	22,8	767
Merzig-Wadern	70	41,7	60	35,7	10	6,0	2	1,2	26	15,5	168
Neunkirchen	118	34,6	95	27,9	15	4,4	1	0,3	112	32,8	341
Saarlouis	173	42,0	127	30,8	26	6,3	2	0,5	84	20,4	412
Saarpfalz-Kreis	149	47,6	97	31,0	17	5,4	1	0,3	49	15,7	313
St. Wendel	68	36,2	66	35,1	11	5,9	2	1,1	41	21,8	188
Saarland	903	41,3	674	30,8	114	5,2	11	0,5	487	22,2	2.189
Gesamt	4.278	47,5	2.916	32,3	369	4,1	23	0,3	1.428	15,8	9.014

Abbildung 2 Neuerkrankungen an Mammakarzinomen 1998 – 2000 im Saarland und Rheinland-Pfalz nach Lymphknotenbefall und Kreisen, Auszug aus dem Epidemiologischen Krebsregister Saarland und Rheinland-Pfalz (Baltes S, 2006)

Zudem ist durch die aktuelle Studienlage nicht geklärt, ob durch die Sentinellymphknotenentfernung auch bei multizentrischem Karzinomaufreten (Aufreten von getrennten Karzinomherden in mehr als einem Quadranten der Brust oder mit einem Abstand von mindestens 4 cm) eine zuverlässige Stagingaussage getroffen werden kann. (Veronesi U, 2003)

2.3 DAS SEKUNDÄRE LYMPHÖDEM DER OBEREN EXTREMITÄT

Das sekundäre Lymphödem des Armes ist die häufigste Komplikation, die Frauen nach chirurgischer Brustkrebstherapie im Rahmen einer axillären Lymphknotendisektion erleiden. In der Literatur wird sowohl auf subjektiven als auch objektiven Befunden basierend eine Inzidenz zwischen 2 und 51% angegeben. (Mathew J, 2006) (Kahtcheressian JL, 2006) (Schijven MP, 2003) Die Entwicklung eines Lymphödems hängt von therapieassoziierten Faktoren sowie der Radikalität des chirurgischen Eingriffs ab. So konnte die Metaanalyse der Arbeitsgruppe um Tsai et al. zeigen, dass das Risiko eines Lymphödemes nach Mastektomie signifikant höher ist als nach brusterhaltender Operation. Patientinnen, die eine AD erfuhren, hatten ein höheres Lymphödemrisiko als Patientinnen ohne AD. Zu dem gleichen Ergebnis kam auch ihr Vergleich der Therapie mit AD versus der Therapie mit SLNE. (Tsai RJ, 2009) International besteht Einigkeit darüber, dass der Eingriff der Axilladisektion an sich und - damit eng assoziiert- die Zahl der metastasierten Lymphknoten die einflussreichsten Risikofaktoren darstellen.

Bei der Frage nach den Risikofaktoren für die Entstehung eines Lymphödems hat sich in den letzten Jahren ein Wandel in der Wertigkeit vollzogen. In der Metaanalyse von Tsai et al. konnte 2009 auch gezeigt werden, dass die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie kein unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung eines Lymphödems ist. Eine kausale Rolle in seiner Entstehung spielen aber die adjuvante

Radiatio sowie eventuelle Wundinfektionen. Beide können eine bestrahlungsassoziierte Fibrose der lymphatischen Gefäße sowie daraus folgend eine Kompression oder Stenose derselben verursachen, welche wiederum in einem mechanischen Abflussproblem der Lymphe münden. (Tsai RJ, 2009) Der im Jahr 2000 veröffentlichte Reviewartikel von Kocak et al. sah auch in der Adipositas, der arteriellen Hypertonie und im Patientenalter bei Diagnosestellung signifikante Risikofaktoren. (Kocak Z, 2000) Diese Aussage wurde in den neueren Metaanalysen relativiert, jedoch wird von vielen Studien ein relevanter Einfluss nicht ausgeschlossen. (Tsai RJ, 2009) Die vor einigen Jahren noch postulierte übermäßige Bewegung des Armes nach der Operation bzw. die Händigkeit der Patientin auf der operierten Seite gelten mittlerweile nicht mehr als Risikofaktor, wenn man von einer Mobilität im alltäglichen Rahmen und adäquat ausgeführten physiotherapeutischen Maßnahmen ausgeht. (Erickson VS, 2001) (Kocak Z, 2000) (Golshan M, 2006)

Als ursächlich für die Entstehung eines Lymphödems gilt die Verletzung von lymphatischem Gewebe während der Operation oder Bestrahlung, welche einen inadäquaten Abfluss der Lymphflüssigkeit bewirkt. Dadurch kommt es zu einer funktionalen Überlastung des lymphatischen Gefäßsystems und zur Akkumulation im Bereich des Operationsgewebes. Im Verlauf ist die gesamte obere Extremität auch distal des Operationsgebiets betroffen. (Erickson VS, 2001) (Brennan MJ, 1996) Das sekundäre Lymphödem unterscheidet sich dahingehend von der primären Form, dass die Schädigung des lymphatischen Gewebes iatrogen verursacht wird und nicht, wie bei der primären Form, durch eine angeborene Fehlbildung bedingt ist. Nach dem Review Artikel von Kocak et al. 2000 wird zwischen der akuten Form des sekundären Lymphödems unterschieden, welche innerhalb von sechs Wochen nach OP auftritt und spätestens nach sechs Monaten spontan rückläufig ist, und der chronischen Form, welche auch nach Jahren noch auftreten kann und zu bleibenden Veränderungen des Armes führt. (Kocak Z, 2000) Albert et al. haben 2005 in einer Veröffentlichung in der Fachzeitschrift für Geburtshilfe und Frauenheilkunde eine detaillierte Differenzierung der Lymphödemstadien vorgenommen. Stadium I beschreibt das reversible Ödem des Armes, Stadium II eine bereits erfolgte

lymphostatische Fibrose mit Konsistenzvermehrung des Armgewebes und resultierender Irreversibilität. Das Stadium III ist durch weitere Komplikationen des Lymphödems wie Sklerosierung der Haut, Elephantiasis und Infektion oder Fistelung definiert. (Albert US, 2005) Diese Einteilung entspricht der der Gesellschaft deutschsprachiger Lymphologen in ihrer aktuellen Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Lymphödeme, deren Gültigkeit bis 2014 bestand und die zur Zeit überprüft wird. Sie beschreibt zusätzlich noch ein Stadium 0, welches klinisch nicht sichtbar ist, aber ein pathologisches Lymphszintigramm aufweist. (Baumeister R, 2009)

Das Auftreten eines Lymphödems bedeutet einen gravierenden Einschnitt in die physische als auch psychische Lebensqualität der betroffenen Patientinnen. Die häufigsten Symptome sind Schmerzen, Parästhesie, Bewegungseinschränkung und Schweregefühl des betroffenen Armes. (Spear Scott L, 2006) (Kocak Z, 2000) (Albert IS, 2007) (Erickson VS, 2001) Die Schwellung des Gewebes bedingt zudem eine verminderte Durchblutung und damit eine reduzierte Sauerstoff- und Nährstoffzufuhr im betroffenen Gebiet. Dadurch und durch Stase der Lymphflüssigkeit im Subkutan- und Bindegewebe ist das Infektionsrisiko deutlich erhöht.

Die Zunahme des Armumfanges sowie die Beschwerden können zwar kurzzeitig durch eine manuelle Lymphdrainage gelindert werden, jedoch resultiert aus dem chronischen Krankheitsgeschehen eine deutliche physische und vor allem auch psychische Morbidität. Die Patientinnen fühlen sich im Alltag nicht mehr belastbar und sind durch ihre Mobilitätseinschränkung teilweise auch bei einfachen Verrichtungen wie Körperpflege oder der häuslichen Selbstversorgung auf externe Hilfe angewiesen oder können diese nur unter deutlicher Schmerzbelastung ausführen. Es kann zu sozialer Isolation und im Verlauf depressiven Veränderungen sowie zu Verschlechterung von vorbestehenden psychiatrischen Krankheitsbildern kommen. (Passik S, 1993) (Carter BJ, 1997)

2.4 FRAGESTELLUNG

Aktuell ist die SLNE die operative Standardtherapie für Frauen mit der Erstdiagnose eines Mammakarzinoms, die präoperativ einen negativen Nodalstatus bieten. (Kuehn T, 2005) (Kocak Z, 2000) Wenn axilläre Metastasen, auch der Verdacht auf solche, vorliegen oder eine neoadjuvante Therapie notwendig war, sind die Erfolgschancen der SLNE jedoch beeinträchtigt. Diese Patientinnen sollten eine konventionelle AD erhalten.

Bei der chirurgischen Technik der AD wird das Gewebe normalerweise mit einer konventionellen oder bipolaren Schere, einem Skalpell oder einem anderen Instrument vorsichtig durchtrennt. Größere Blutgefäße werden abgeklemmt und ligiert oder koaguliert. Kleine lymphatische Gefäße und kapillare Blutgefäße werden so jedoch nicht komplett verschlossen. Ein effizienter Verschluss dieser kleinen Gefäße und Gewebebrücken könnte alternativ durch Abklemmen und Einsatz einer Ligatur erreicht werden.

Das Ziel meiner Doktorarbeit war der Vergleich von zwei Operationsmethoden der konventionellen AD, entweder mit Schneiden und Koagulation oder mit Abklemmen und Ligatur des axillären Gewebes in Bezug auf die postoperative Morbidität. Es wurde postuliert, dass eine konsequente Ligatur aller kleinen Gefäße einen klinischen Benefit für die Patientinnen zur Folge haben könnte. Die Gesamtmenge der unmittelbar postoperativen Wundsekretion und dessen Zusammensetzung (Proteingehalt und Hämoglobingehalt) waren dabei von primärem Interesse. Zur Betrachtung der langfristigen Morbidität wurde die Rate an Lymphödemen nach drei und sechs Monaten bestimmt.

3 MATERIAL UND METHODIK

3.1 STUDIENDESIGN

Meine Studie wurde von Januar 2007 bis Oktober 2008 am Brustkrebszentrum des Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar, durchgeführt.

Die grundsätzliche Idee war ein Vergleich von zwei unterschiedlichen Standardoperationstechniken der AD:

In der Gruppe 1 wurde das Gewebe mit einer konventionellen Schere vorsichtig durchtrennt. Wenn Blutungen auftraten, wurden die Gefäßstümpfe koaguliert. Nur große Gefäße wurden abgeklemmt und ligiert. Selbstverständlich wurden wichtige anatomische Strukturen (z.B. das thorakodorsale Gefäß-Nerven-Bündel, der Nervus thoracicus longus, die Interkostobrachialnerven sowie die Vena axillaris) sorgfältig identifiziert und geschützt. Diese chirurgische Technik ist die meistpraktizierte Form der AD. (Zuber M, 2003) Es sollte dabei bedacht werden, dass bei Anwendung dieser Technik kleine Lymphgefäße und kapillare Blutgefäße nicht komplett verschlossen werden.

In der Gruppe 2 wurde das axilläre Gewebe vorsichtig ohne Schnitte oder Durchtrennung der lymphatischen – oder blutführenden Gefäße sowie zusammenhängenden Gewebestrukturen exploriert. Lediglich das axilläre Fettgewebe wurde vorsichtig mobilisiert und von solideren zusammenhängenden Gewebeanteilen und den relevanten anatomischen Strukturen (siehe oben) separiert. Dann wurden die restlichen Gewebebrücken abgeklemmt, mit einer konventionellen Schere geschnitten und letztlich ligiert. Für die Ligaturen wurde ein mittelfristig resorbierbares, geflochtenes und beschichtetes synthetisches Material (Safil[®] Violet 3/0, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Germany) verwendet. Dieses Vorgehen

hatte das Ziel sowohl die kapillaren Blutgefäße als auch die kleinen lymphatischen Gefäße zu verschließen. Andererseits bedeutet dieser chirurgische Ansatz das Verbleiben von mehr Fremdmaterial im axillären Bereich.

Aus dem Gesamtkollektiv der Brustkrebsfälle der Klinik wurden geeignete Patientinnen rekrutiert. Voraussetzung für eine Studienteilnahme war zunächst das Vorhandensein eines invasiven Mammakarzinoms und die Notwendigkeit einer Axilladisektion aufgrund eines klinisch suspekten Lymphknotenbefundes. Auch bei Studienteilnahme wurde ausschließlich nach den üblichen Standards der Klinik und der aktuellen Leitlinienempfehlungen diagnostiziert und therapiert. (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), 2012) (AGO Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie, 2010) Patientinnen, die bereits an der Brust oder Axilla operativ behandelt worden waren, orthopädische Probleme am Arm oder der Schulter hatten oder bei denen ein Entzündungsgeschehen in der Brust oder der Haut vorlag, wurden ausgeschlossen. Bei Erfüllung der Einschlusskriterien und Einverständnis mit dem Einschluss in eine Studie, wurden die Patientinnen in die Gruppe 1 (AD basierend auf Schneiden und Koagulation, N=17) oder die Gruppe 2 (AD basierend auf Abklemmen und Ligatur, N=17) randomisiert.

Die Durchführung der Operationen übernahmen zwei Fachärzte mit langjähriger Erfahrung in der Mammachirurgie.

Eine Skizze über den geänderten operativen Situs ist in Abbildung 3 dargestellt.

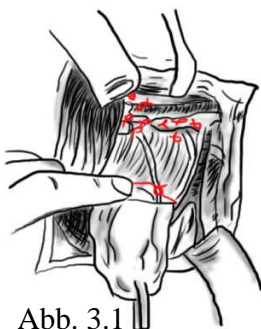


Abb. 3.1

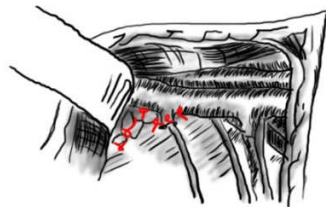


Abb. 3.2.

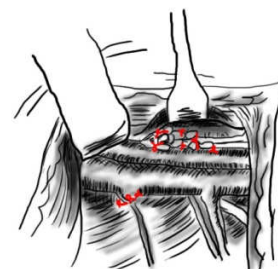


Abb. 3.3.


 = Ligatur mit synthetischen resorbierbaren Fäden

Abbildung 3 Darstellung der modifizierten Operationstechnik: Alle Absetzungsränder werden in der Studiengruppe zusätzlich ligiert. Dadurch werden nicht nur die makroskopisch sichtbaren Gefäße, sondern auch die vermuteten kleinen Lymph- und Blutgefäße in den Gewebebrücken verschlossen. Dieses Vorgehen findet bei der Axilladissektion des Level I (siehe Abbildung 3.1. nach Mobilisation des axillären Fettkörpers, siehe Abbildung 3.2. bei Präparation entlang der Axillargefäße) und des Level II (siehe Abbildung 3.3. nach Retraktion des M. pectoralis minor) statt.

Beide dargestellten Techniken der Axilladissektion stellen verbreitete Standardtechniken dar. Es handelte sich also nicht um ein experimentelles Operationsverfahren, sodass weiterführende Genehmigungsverfahren nicht erforderlich waren. Alle Patientinnen gaben schriftlich ihr Einverständnis für den chirurgischen Ablauf.

3.2 POSTOPERATIVE BEURTEILUNG UND STUDIENENDPUNKTE

Alle Patientinnen erhielten eine axilläre 12G Saugdrainage (Redondrainage) im Rahmen des chirurgischen Eingriffs. (Redon H, 1954)

Der primäre Studienendpunkt war die Gesamtmenge der postoperativen Wundsekretion, welche täglich gemessen wurde. Zusätzlich wurden Daten bezüglich der Zusammensetzung der Drainageflüssigkeit (Proteingehalt und Hämoglobingehalt) 24 Stunden nach dem Eingriff erhoben. Die postoperative Therapie wie Verband, Infusionen, Mobilisation, physikalische Therapie war in beiden Gruppen identisch. Die Drainage wurde gezogen, sobald eine Sekretion ≤ 30 ml innerhalb 24 Stunden oder ≤ 50 ml innerhalb 24 Stunden an zwei aufeinanderfolgenden Tagen vorlag.

Der sekundäre Endpunkt der Studie war die postoperative Rate an Lymphödemen nach drei und sechs Monaten. Keine der existierenden Ratingskalen, die sich auf die Definition eines Lymphödems beziehen, wurden bisher formal validiert oder bezüglich der Zuverlässigkeit bewertet. (Cheville AL, 2003) In meiner Arbeit wurde eine Differenz der Armumfänge von mehr als 4 cm an dem Punkt der größten sichtbaren Umfangsvermehrung des betroffenen Armes als Lymphödem erfasst. Ein weiteres Definitionskriterium waren subjektive Beschwerden oder die Notwendigkeit einer medizinischen Therapie wie manueller Kompression, Lymphdrainage, Anlegen einer Wickelung oder das Tragen eines Kompressionsstrumpfes. Diese Definition entspricht dem Stadium 2 des Lymphödems nach der Leitlinie für Diagnostik und Therapie des Lymphödems der Gesellschaft deutschsprachiger Lymphologen. (Baumeister R, 2009) (Pavy JJ, 1995)

Die Therapie aller Patientinnen erfolgte leitliniengerecht. Diese beinhaltete eine adjuvante Bestrahlung der Brust nach brusterhaltender Operation. Keine der eingeschlossenen Patientinnen erhielt eine axilläre Radiatio. Bei Indikation zur

adjuvanten Chemotherapie erfolgte die intravenöse Gabe immer auf der Seite des kontralateralen Armes, der nicht von der Operation betroffen war. Dabei wurde entweder ein peripher venöser Zugang oder ein implantierter Port genutzt.

3.3 STATISTISCHE AUSWERTUNG

Zur Erfassung der erhobenen Studiendaten wurde über das Programm Microsoft[®] Office Excel[®] 2007 (Microsoft Corporation) eine Datenbank erstellt. Diese ermöglichte die vorliegende tabellarische Darstellung und stellte die Basis für weitere Berechnungen dar. Alle statistischen Analysen erfolgten über die statistische Software MedCalc[®] 11.6 (MedCalc Software bvba, Belgium).

Die Ergebnisse jeder Gruppe wurden als Mittelwerte mit zugehöriger Standardabweichung, letztere zur Erfassung des Streuungsmaßes, dargestellt. Um zu prüfen, ob sich die Mittelwerte der numerischen Daten zwischen den beiden Studiengruppen signifikant unterscheiden, wurde der t-Test für unverbundene Stichproben verwendet. Für den Vergleich von binären Zielgrößen wurde der exakte Test nach Fisher genutzt. Der Chi-Quadrat-Test nach Yates wurde gewählt, um kategoriale Zielgrößen miteinander zu vergleichen.

Das Konfidenzniveau lag bei 95%. Folglich stellte ich die berechneten Intervalle als 95% Konfidenzintervalle (95% KI) dar. Die Berechnung des postoperativen Morbiditätsrisikos erfolgte durch die Bestimmung der Odds ratio (OR). Zur Untersuchung von linearen Zusammenhängen wurde der Korrelationstest nach Pearson angewandt. Das Signifikanzniveau lag bei $\alpha = 0.05$.

4 ERGEBNISSE

Alle Patientinnen wurden nach Randomisierung in Studien – und Kontrollgruppe gemäß des Studienprotokolls behandelt. Dabei kam es weder zu Protokollverstößen noch musste im Verlauf eine Teilnehmerin aus der Studie ausgeschlossen werden. Daher konnten alle 34 Patientinnen in die geplante Nachbeobachtungphase von drei bis sechs Monaten nach der Operation eingeschlossen werden und ihre Daten in die Analyse eingehen.

4.1 GRUPPENVERGLEICH

Zwischen den beiden Studiengruppen lagen bezüglich der demographischen Hintergründe, des Tumorstadiums und der chirurgischen Verfahrensdetails keine signifikanten Unterschiede vor. Die detaillierten Ergebnisse sind in Tabelle 1 dargestellt.

	Gruppe 1 (schneiden und koagulieren) N=17	Gruppe 2 (abklemmen und ligieren) N=17	p
Alter (Jahre)	59.4 ± 12.4 (45-84)	60.3 ± 12.1 (39-83)	n.s.
BMI (kg/m ²)	25.0 ± 2.0 (21-40)	28.2 ± 5.2 (19-39)	n.s.
Präoperativer Blutdruck (systolisch/diastolisch, mmHg)	129 ± 14 / 76 ± 11 (100-170 / 55-95)	127 ± 16 / 75 ± 11 (80-155 / 60-100)	n.s.

BET (% , n)	64.7% (11/17)	64.7% (11/17)	n.s.
Gesamte OP Dauer (min)	117 ± 36	127 ± 54	n.s.
pT1 (% , n)	35.3% (6/17)	52.9% (9/17)	n.s.
pT2 (% , n)	58.8% (10/17)	41.2% (7/17)	n.s.
pT3/pT4 (% , n)	5.9% (1/17)	5.9% (1/17)	n.s.
CT (% , n)	76.5% (13/17)	76.5% (13/17)	n.s.
RT bei BET (% , n)	100% (11/11)	100% (11/11)	n.s.
PMRT (% , n)	33.3% (2/6)	33.3% (2/6)	n.s.
ET, wenn HR + (% , n)	100% (13/13)	100% (14/14)	n.s.

Tabelle 1 Gruppenvergleich (Mittelwert ± Standardabweichung, Rang)

4.2 PRIMÄRE STUDIENENDPUNKTE

Zwischen den beiden Gruppen konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich der postoperativen Sekretmenge festgestellt werden ($p=0.58$), obwohl sich eine Tendenz zu weniger Sekretion in Gruppe 2 erkennen lässt. Die Wundsekretion betrug insgesamt 802 ± 546 ml in Gruppe 1 und 713 ± 382 ml in Gruppe 2.

Der Kurvenverlauf des täglichen Flüssigkeitsabflusses war fast identisch (siehe Abbildung 4) und somit bemaß sich die Liegedauer der Sogdrainagen in beiden Gruppen mit 10.1 ± 4.0 Tagen in Gruppe 1 und 9.5 ± 3.9 Tagen in Gruppe 2 ($p=0.64$) annähernd gleich lang.

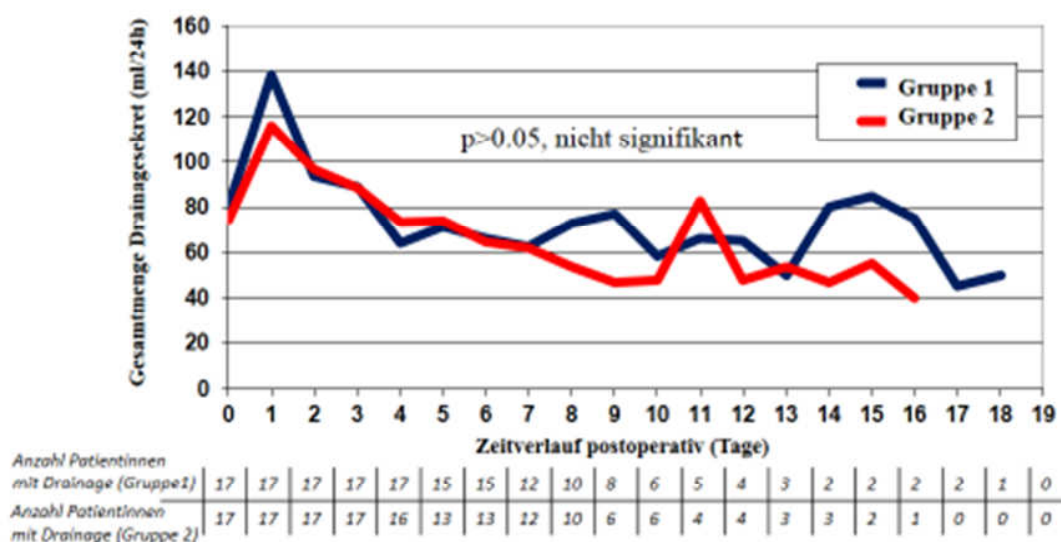


Abbildung 4 Vergleich der Gesamtmenge an axillärem Drainagesekret zwischen Gruppe 1 (Resektion mittels Schneiden und Koagulieren) und Gruppe 2 (Resektion mittels Abklemmen und Ligieren)

Eine Tendenz zu mehr postoperativen Seromen nach Drainagenzug zeigte sich in Gruppe 1 (23.5%) im Vergleich zu Gruppe 2 (11.8%). Bei der Berechnung der Odds ratio für diese Komplikation konnte bei einem Wert von 2.31 (95%-KI: 0.36-14.72) das Signifikanzniveau leider nicht erreicht werden ($p=0.38$).

4.3 SEKUNDÄRE STUDIENENDPUNKTE

Drei Monate nach der Axilladisektion konnte ich eine Tendenz zu mehr Lymphödemen des Armes in Gruppe 1 (41.2%) im Vergleich zu Gruppe 2 (29.4%) feststellen. Dieser Unterschied war aber leider ebenfalls ohne Signifikanz (OR=1.68, 95%-KI: 0.41-6.96, p=0.47). Nach sechsmonatiger Beobachtung unterschied sich die Rate an Lymphödemen in beiden Gruppen nicht (jeweils 47.1%, p=1.00).

Außer dem postoperativen Serom und/oder dem Lymphödem des Armes traten in beiden Gruppen keine weiteren Komplikationen wie z.B. Infektionen, Bewegungseinschränkung oder chronischer Schmerz auf.

4.4 ZUSÄTZLICHE DATEN

Die Untersuchung des Protein – und Hämoglobingehaltes der Drainageflüssigkeiten 24 Stunden nach der Operation konnte keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen nachweisen (jeweils p=0.48 und p=0.57). Die Gesamtproteinkonzentrationen betragen $41,3 \pm 7,3$ g/l in Gruppe 1 und $43,2 \pm 8,1$ g/l in Gruppe 2. Die Hämoglobinkonzentrationen lagen bei $2,4$ g/dl \pm $1,3$ g/dl in Gruppe 1 und $2,7$ g/dl \pm $1,8$ g/dl in Gruppe 2.

4.5 ZUSAMMENFASSUNG

Die Ergebnisse sind nochmals in Tabelle 2 zusammengefasst.

	Gruppe 1 (schneiden und abklemmen) N=17	Gruppe 2 (abklemmen und ligieren) N=17	P
Gesamtanzahl der resezierten Lymphknoten (n)	11.1 ± 6.4	13.6 ± 5.7	n.s.
Anzahl der Lymphknoten Level I (n)	6.8 ± 4.5	9.8 ± 4.1	n.s.
Anzahl der Lymphknoten Level II (n)	3.4 ± 2.5	3.0 ± 2.8	n.s.
Anzahl der Lymphknoten Level III (n)	0.9 ± 1.7	0.8 ± 1.0	n.s.
Primäre Studienendpunkte			
Gesamtmenge Drainagesekret (ml)	803 ± 546 (160-1480)	712 ± 382 (110-2270)	n.s.
Liegedauer der Drainage (Tage)	10.1 ± 4.0 (5-14)	9.5 ± 3.9 (4-19)	n.s.
Serome unmittelbar nach Drainagezug (%)	23.5	11.8	n.s.
Sekundäre Studienendpunkte			
Lymphödeme nach drei Monaten (% ,n)	41.2% (7/17)	29.4% (5/17)	n.s.
Lymphödeme nach sechs Monaten (% ,n)	47.1% (8/17)	47.1% (8/17)	n.s.
Andere Morbiditäten der Axilla nach drei und sechs Monaten (% ,n)	0% (0/17)	0% (0/17)	n.s.

Zusätzliche Daten

Gesamtproteingehalt des Drainagesekretes (g/l)	41.3 ± 7.3 (25-52)	43.2 ± 8.1 (30-59)	n.s.
Hämoglobingehalt des Drainagesekretes (g/dl)	2.4 ± 1.3 (0.3-4.6)	2.7 ± 1.8 (0.5-6.1)	n.s.

Tabelle 2 Vergleich der Outcomevariablen zwischen Gruppe 1 und Gruppe 2 (Mittelwert ± Standardabweichung, Rang)

Meine Ergebnisse zeigen, dass eine Modifikation der chirurgischen Technik durch Abklemmen und Ligieren sämtlicher zu durchtrennender Gewebebrücken bei der Axilladissektion keinen signifikanten Einfluss auf die Morbidität der Patientinnen hat. Sie weisen aber auf eine Tendenz zu weniger Wundseromen direkt nach dem Eingriff als auch zu weniger Lymphödemen nach drei Monaten hin.

Ich untersuchte zudem einen bekannten klassischen Risikofaktor in meinem Studienkollektiv (N=34) und konzentrierte mich auf die Anzahl der resezierten Lymphknoten als Indikator für die Radikalität des chirurgischen Eingriffs.

Es lag eine starke Korrelation zwischen der Anzahl der resezierten Lymphknoten und der Gesamtmenge des Drainagesekrets ($r=0.45$, $p=0.006$) und der Liegedauer der Sogdrainage ($r=0.41$, $p=0.015$) vor. Beide Parameter stiegen signifikant mit der Anzahl der resezierten Lymphknoten an (siehe Abbildung 5).

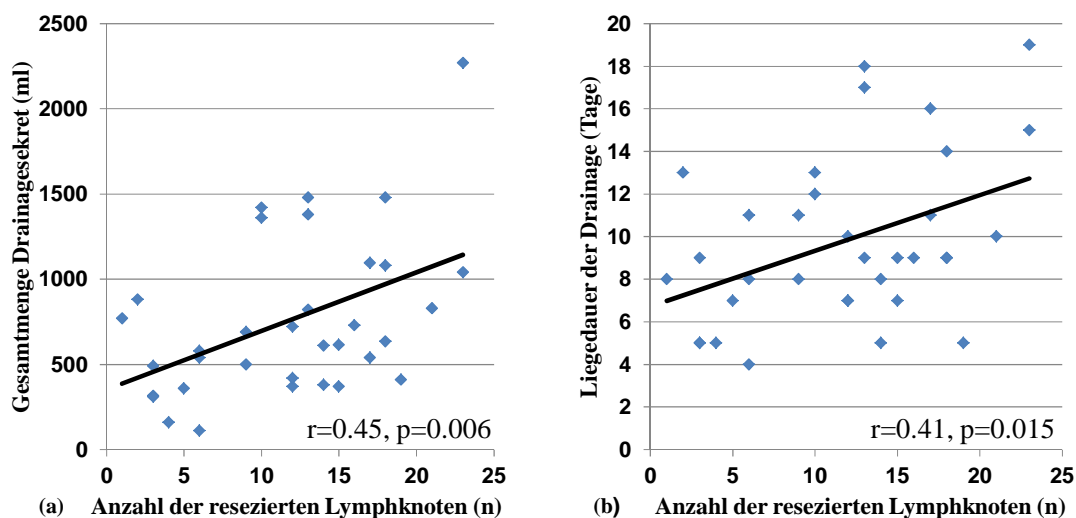


Abbildung 5 Positive Korrelation zwischen der Anzahl der resezierten Lymphknoten und der Gesamtmenge an axillärem Drainagesekret ($p=0.006$, a) und der Liegedauer der Drainage ($p=0.015$, b).

Bei isoliertem Vergleich der Patientinnen, die von einem axillären Serom nach Drainagenentfernung betroffen waren, mit Patientinnen ohne diese Komplikation, ergab sich keine Differenz in der Anzahl der resezierten Lymphknoten (12.0 versus 11.7 Lymphknoten, $p=0.92$).

Die Anzahl der resezierten Lymphknoten war aber bei den Patientinnen mit Lymphödementwicklung höher als bei Patientinnen ohne Lymphödem (nach drei Monaten 15.2 versus 9.9 Lymphknoten, $p=0.016$; nach sechs Monaten 13.9 versus 9.8 Lymphknoten, $p=0.054$). Dies ist ein deutlicher Trend zu statistischer Signifikanz.

Die Anzahl der resezierten Lymphknoten korreliert mit der Qualität des Drainagesekrets. Denn die Proteinkonzentration stieg mit einem klaren Trend zu

statistischer Signifikanz mit zunehmender Anzahl der resezierten Lymphknoten an ($r=0.33$, $p=0.054$). Die Hämoglobinkonzentration nahm in signifikantem Maß zu ($r=0.36$, $p=0.045$). Beides wird in Abbildung 6 dargestellt.

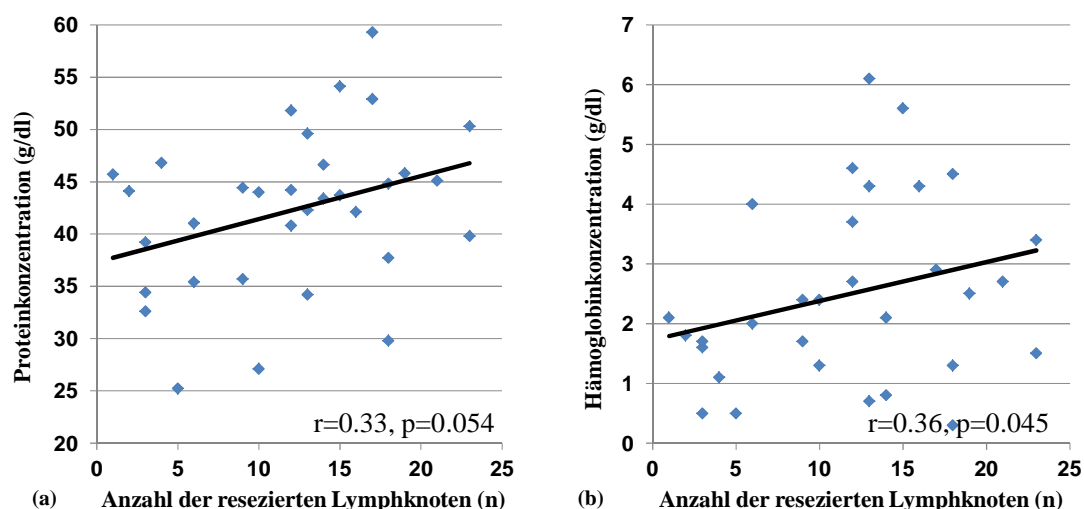


Abbildung 6 Positive Korrelation zwischen der Anzahl der resezierten Lymphknoten und der Proteinkonzentration im Drainagesekret ($p=0.054$, a) und positive Korrelation zwischen der Anzahl der resezierten Lymphknoten und dem Hämoglobingehalt im Drainagesekret ($p=0,045$, b).

Die Zusammensetzung des Drainagesekretes ist jedoch nicht als Prädiktor für die Entwicklung eines Lymphödems geeignet, da in beiden Gruppen die Verteilung der Protein – und Hämoglobinkonzentration in der Drainageflüssigkeit annähernd gleich war (für die Proteinkonzentration 42.9 versus 41.7g/l, $p=0.68$; für die Hämoglobinkonzentration 2.56 versus 2.43g/dl, $p=0.53$).

5 DISKUSSION

Ziel meiner Studie war die Untersuchung, ob sich die unmittelbar postoperative als auch Langzeitmorbidity nach Axilladisektion durch die Modifikation der chirurgischen Operationstechnik beeinflussen lässt.

Letztendlich fand ich sowohl direkt postoperativ als auch nach einer Nachbeobachtungszeit von sechs Monaten keine signifikanten Effekte bezüglich des Einflusses der Operationstechnik auf die relevanten Parameter. Primäre Endpunkte waren die Gesamtmenge des postoperativen Drainagesekretes und die eng damit verbundene Liegedauer der Drainage sowie die Rate an Seromen nach Entfernung derselben. Sekundärer Endpunkt war die Morbiditätsrate im Sinne des Auftretens von Lymphödemen.

Patientinnen, die sich aufgrund histologisch gesicherter oder metastasenverdächtiger Lymphknoten einer AD unterziehen müssen, müssen immer noch das hohe Risiko des Lymphödem des Armes, welches in meiner Studie bei 47,1% lag, akzeptieren. Generell war die Lymphödemrate in meiner Studie recht hoch, da diese in der Literatur in 2 bis 51% der Patientenfälle angegeben wird. (Schijven MP, 2003) (Mathew J, 2006) (Kahtcheressian JL, 2006) Dieser Effekt könnte durch die Fokussierung meiner Studie auf Patientinnen mit bereits klinisch suspekten Lymphknoten und meine relativ strenge Definition für Lymphödeme begründet sein, welche sich am Scoresystem der EORTC orientiert. (Pavy JJ, 1995) In den deutschen AWMF Leitlinien liegen die Schwerpunkte der Definition des Lymphödems mehr auf den klinisch fassbaren Symptomen der Patientinnen. (Baumeister R, 2009)

Heute ist die Sentinel-Node-Biopsie das Verfahren der Wahl zum axillären Staging, da die gleiche onkologische Sicherheit bei geringerer Morbidität erreicht werden kann. 2005 konnte eine große multizentrische Studie der Arbeitsgruppe um Lucci et

al. zeigen, dass Patientinnen nach Durchführung einer SLNE und kombinierter AD eine signifikant höhere Rate an Wundinfektionen, Seromen und Parästhesien hatten als Patientinnen nach SLNE allein. (Lucci A, 2007) Dennoch benötigen zahlreiche Patientinnen weiterhin eine konventionelle, radikale AD. Es stellt sich daher die Frage, ob die Morbidität dieser Patientinnen zum Beispiel durch eine modifizierte Operationstechnik beeinflusst werden kann.

In Anbetracht der hohen Lymphödemraten und auch der höheren postoperativen Morbidität sollten daher andere operative Techniken der AD und Kombinationen aus verschiedenen Techniken weiter untersucht werden.

Die Technik, die bei den Patientinnen der Gruppe 2 angewendet wurde, birgt eine größere Menge an zurückbleibendem Fremdmaterial im Körper. Dieses könnte unmittelbar postoperativ in den ersten Tagen bis wenige Wochen nach dem Eingriff eine erhöhte Irritation des Gewebes verursachen. Der Hersteller gibt diesbezüglich auch an, dass nach der Verwendung des Nahtmaterials eine schwache physiologische Entzündungsreaktion zu erwarten ist. (B. Braun Medical AG, 2009) Jedoch scheint ein relevanter Einfluss derselben eher unwahrscheinlich, da das Material Polyglykolsäure schon nach 14 Tagen zu 60-70% und letztendlich innerhalb von 60 bis maximal 90 Tagen vollständig durch Hydrolyse resorbiert wird. (B. Braun Melsungen AG, 2015) Meine Daten zeigen zudem eher die umgekehrte Tendenz, dass in der Gruppe 2 mit dem höheren Fremdmaterialanteil nämlich weniger postoperative Serome, die als Zeichen einer eventuell vermehrten Gewebeirritation gewertet werden könnten, auftreten. Allerdings waren diese Unterschiede, wie zuvor beschrieben, statistisch nicht signifikant.

Andererseits verursacht die Elektrokoagulation, welche Teil der Technik in Gruppe 1 ist, ein Hitzetrauma des Gewebes. Mit dem Elektrokauter in Form einer Schere oder eines Skalpells wird durch den weitergeleiteten elektrischen Strom Hitze erzeugt, welche lokal zur Denaturierung der Gewebeproteine sowie Durchtrennung des Gewebes durch Koagulationsnekrosen oder Verdampfung führt. Auf Zellebene verursacht schon eine Temperaturerhöhung über 60°C einen relevanten Zellschaden.

(Bühling KJ, 2004) Dabei werden zelluläre Enzyme unter anderem Proteasen sowie Entzündungsmetaboliten wie z.B. Histamin oder Serotonin großzügig in das umliegende Gewebe freigesetzt. Folglich führt dies zu einer Veränderung der Membranpermeabilität der Gefäße mit vermehrter Exsudation im Operationsgebiet.

Vergleicht man bezüglich des Hitzetraumas der Gruppe 1 und der Irritation durch Fremdmaterialeinlage der Gruppe 2 in meiner Studie, so war die Gesamtmenge an Wundsekret in der Gruppe 2 im Vergleich zur Gruppe 1 geringer und die Rate der unmittelbar postoperativen Serome damit reduziert, obwohl die Unterschiede nicht statistisch signifikant waren. Jedoch waren etwas mehr pT2-Tumore in Gruppe 1 (58,5% versus 41,2%, nicht signifikant), die vielleicht Einfluss auf das Outcome hatten - nämlich dadurch, dass diese mit einem ausgedehnteren chirurgischen Eingriff behandelt wurden.

Bezüglich der einzeln betrachteten Auswirkungen von Hitzetrauma und Fremdmaterial auf das Gewebe sollte man daher bei einer Weiterentwicklung von Operationstechniken eher nicht vor dem vermehrten Einsatz von Ligaturen zurückschrecken, da die vermuteten positiven Effekte einer konsequenteren Blut- als auch Lymphflüssigkeitsstillung den Irritationseffekt einer körperfremden Oberfläche zu überwiegen scheinen. Andererseits könnte mein Ergebnis der nicht statistischen Signifikanz auch darauf hindeuten, dass die Operationstechnik einen geringen Einfluss auf die Genesung nach AD hat; obwohl ich diesen Effekt in meiner Studie nicht beweisen konnte.

Die Annahme, dass die Reduzierung des Hitzetraumas von Vorteil sein könnte, spiegelt sich auch in den Ergebnissen von Agrawal et al. wider. Die Arbeitsgruppe konnte zeigen, dass die Dissektion von Gewebe mit einem Elektrokauter ein thermales Trauma bedingt und daraus ein höheres Seromvolumen resultiert. (Agrawal A, 2006) Daher ist nach meiner Einschätzung die Technik des Abklemmens und Ligierens eine Möglichkeit das thermale Trauma zu reduzieren - ohne dabei die bekannten Nachteile in Kauf nehmen zu müssen.

1999 untersuchten Bonnema et al. die Zusammensetzung des axillären Wundabflusses nach einer AD. Die Autoren beschrieben einen höheren Anteil an Blutbestandteilen in der serösen Flüssigkeit am ersten Tag nach AD, die sich dann in eine lymphähnliche Flüssigkeit änderte. (Bonnema J, 1999) Ein Zusammenhang mit der in meiner Studie tendenziell geringeren postoperativen Seromrate in Gruppe 2, bei der ich davon ausgehe, dass alle Lymphgefäße verschlossen werden, wäre denkbar. In meiner Studie wiederholte ich die Analysen nicht im Verlauf, aber ich untersuchte die Drainageflüssigkeit 24 Stunden nach Operation und korrelierte die Ergebnisse mit der chirurgischen Technik und dem Risiko für die Entwicklung eines Lymphödems. Alle Patientinnen hatten eine ähnliche Zusammensetzung im Sinne eines Exsudates. Es konnte also keine Korrelation in diesem Zusammenhang festgestellt werden.

Interessanterweise fand sich in meiner Analyse eine Korrelation zwischen der chirurgischen Radikalität, veranschaulicht durch die Anzahl der resezierten Lymphknoten, und der Gesamtmenge an Blutbestandteilen und Protein in der Drainageflüssigkeit. Der Hämoglobingehalt stieg bei Ausdehnung der AD, was damit erklärt werden kann, dass es in einem größeren chirurgisch explorierten Gebiet zu mehr Blutungsereignissen kommt. Der Proteingehalt der Drainageflüssigkeit betrug im Durchschnitt 40 g/l, was das Definitionskriterium eines Exsudates erfüllt. Exsudate werden normalerweise durch Gewebetraumata oder Entzündungsreaktionen hervorgerufen, wohingegen Transsudate Folge von erhöhtem hydrostatischem Druck oder abfallendem kolloidosmotischem Druck innerhalb der Gefäße sind. Daher konnte in meiner Studie gezeigt werden, dass ein extensiveres Gewebetrauma durch mehr resezierte Lymphknoten mit einer ansteigenden Proteinkonzentration im Wundsekret einhergeht. Obwohl diese Effekte signifikant sind und plausible physikalische Erklärungen zugrunde liegen, lässt die Analyse des Wundsekretes keine Risikovorhersage für die Entwicklung eines Lymphödems zu.

Bei der genaueren Betrachtung meiner gesamten Studienpopulation fand ich eine signifikante Korrelation zwischen der Anzahl der resezierten Lymphknoten und der Gesamtmenge der Drainageflüssigkeit, welche einen signifikanten Effekt auf die Liegedauer der Drainage hatte. Zudem hatte die Anzahl der resezierten Lymphknoten einen deutlichen Einfluss auf die darauf folgende Entwicklung eines Lymphödems, obwohl dieser Unterschied, wahrscheinlich durch die kleine Gesamtfallzahl bedingt, nur als Trend zu statistischer Signifikanz demonstriert werden konnte.

Nach einer Operation gibt es keine oder kaum lymphatische Gefäße, die Lymphflüssigkeit adäquat nach proximal weiterleiten können. Folglich akkumuliert die Lymphflüssigkeit und verursacht eine Schwellung des betroffenen Armes distal des Operationsbereiches. Wenn einige wenige Lymphknoten in situ belassen werden können (wie z.B. bei der SLNE), dann ist das Risiko für ein Lymphödem geringer und teilweise auch nur von temporärer Natur. Wenn aber der Großteil der Lymphknoten entfernt wurde (wie z.B. bei der AD), dann ist das Lymphödem das wahrscheinlichste und vor allem ein dauerhaftes Problem. In Anbetracht dieses wichtigen Endpunktes hat die Modifikation der chirurgischen Operationstechnik mit Abklemmen und Ligatur der Gewebebrücken keinen Effekt auf die Morbidität der Patientinnen in meiner Studie.

Die Bedeutung einer Entwicklung von neuen Therapiemethoden zur Reduktion der Lymphödemrate soll auch aus einer oft primär nicht verwendeten Perspektive bezüglich des chronischen Krankheitscharakters erläutert werden. Die häufigsten physischen Beschwerden wie Schmerzen, Schwellung, Parästhesien sowie daraus folgende Bewegungseinschränkung sind allgemein gut bekannt. Oft unterschätzt sind jedoch die weitreichenden psychischen Komorbiditäten, die mit der Entwicklung und Behandlung eines Lymphödems einhergehen. Interessanterweise haben sich bei expliziter Literaturrecherche viele Studien mit diesen schwer mess- und objektivierbaren Symptomen und ihren Folgen für die psychosoziale Gesundheit der Patientinnen beschäftigt. Die häufigsten Genannten sind dabei Angststörungen, Depressionen, sexuelle Dysfunktion und soziale Isolation durch einen Rückzug der

Patientinnen aus ihrem sozialen Umfeld. Daraus resultieren weitreichende durch die Patientinnen negativ empfundene Konsequenzen mit einer Änderung des Lebensstils und der Selbstwahrnehmung und es konnte auch gezeigt werden, dass bestehende psychiatrische Vorerkrankungen eher exarcebieren. (Erickson VS, 2001)

Dass diese Beschwerden in der postoperativen Genesung eine nicht zu vernachlässigende Herausforderung darstellen, zeigt unter anderem eine Veröffentlichung der Arbeitsgruppe um Seifart et al. 2007 in der deutschen Fachzeitschrift „Die Rehabilitation“. Dort wurde eine Konsensempfehlung erarbeitet, die im Vergleich zu den vorliegenden aktuellen Therapieleitlinien der AWMF oder der S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms deutlich stärker den Behandlungsschwerpunkt auf die psychische Betreuung der Lymphödempatientinnen legt. (Seifart U, 2007) Eine sehr praxisnah orientierte 2007 veröffentlichte Studie des Instituts für Psychologie der Martin-Luther-Universität zu Halle Wittenberg, Österreich, verglich unter anderem die psychische Lebensqualität von Lymphödempatientinnen mit der einer Referenzgruppe aus der Allgemeinbevölkerung. Diese konnte anhand von validen Messinstrumenten einen signifikanten Unterschied bei Somatisierungstendenzen, phobischen Ängsten und sozialer Vermeidungstendenz zwischen den beiden Gruppen demonstrieren. (Jäger M, 2007)

Diese oft vernachlässigte Perspektive kann auch die enorme gesundheitsökonomische Bedeutung des Lymphödems in einem anderen Licht hervorheben. Die Kosten, die dem Gesundheitswesen durch die Therapie des Lymphödems entstehen, resultieren primär aus der physischen Rehabilitation durch Hilfsmittel und Anwendungen, welche meist ein lebenslanger Prozess ist. Jedoch fließen auch die sekundären Behandlungskosten bei psychosomatischen oder psychischen Komorbiditäten mit ein.

Betrachtet man deutschlandweit die Bedeutung des Lymphödems im Gesundheitswesen, erkennt man seine zunehmende Prävalenz auch an den interdisziplinären Therapieansätzen. Nicht nur die Gynäkologie, auch die Angiologie bzw. Lymphologie, Dermatologie, Gefäßchirurgie als auch Allgemeinmedizin

werden mit einer Zunahme an Lymphödempatientinnen konfrontiert. Die Zahl der sekundären Lymphödeme, die nach operativer Mammakarzinombehandlung auftreten, stellen dabei einen nicht zu vernachlässigenden Anteil dar.

Mit einem Auszug aus der Krankheitskostenrechnung der GENESIS Online Datenbank des Statistischen Bundesamtes kann ein grober Umriss der jährlichen Kosten, die durch die Behandlung von Lymphödemem entstehen, geben werden. (Statistisches Bundesamt Wiesbaden, 2015) Die Tabelle 3 zeigt, dass in den genannten Jahren zwischen 2002 und 2008 durchschnittlich 1 % der gesamten Krankheitskosten in Deutschland den Venen – Lymphgefäß – und Lymphknotenerkrankungen zugeordnet werden können. Das sekundäre Lymphödem ist dabei in dieser Diagnosengruppe mit eingeschlossen.

Krankheitsdiagnosen (ICD10)		Jahr 2002	Jahr 2004	Jahr 2006	Jahr 2008
ICD10- I80-I89	Krankheiten der Venen,Lymphgefäße und Lymphknoten, anderorts nicht klassifiziert	2404	2274	2187	2211
(Gesundheitsausgaben) Insgesamt		218768	224970	236524	254280

Tabelle 3 Auszug aus der Krankheitskostenrechnung des Statistischen Bundesamtes nach Krankheitsdiagnosen (ICD-10) (Millionen Euro)

Diese Berechnung beinhaltet sämtliche Kosten, die bei der Diagnosestellung und Behandlung des Lymphödems entstehen. Letztere basiert auf einem multimodalen Prinzip und umfasst nach der Basistherapie durch eine komplexe physikalische Entstauungstherapie (KPE) weitere zusätzliche Maßnahmen wie Physiotherapie, apparative Kompression sowie Thermotherapie. Dazu kommen die Kosten für Hilfsmittel wie Bandagen und Kompressionsstrümpfe. (Albert US, 2005) Der Großteil der entstehenden Kosten beläuft sich auf die genannten Verfahren und den durch die Mobilitäts – und Funktionseinschränkung bedingten Arbeitsausfall der Betroffenen. Einen deutlich geringeren Teil der Kosten umfasst die chirurgische Therapie der Lymphödeme. Das operative Verfahren der Wahl ist aufgrund der

lokalisierten Lymphbahnunterbrechung durch die AD eine mikrochirurgische autogene Lymphgefäßtransplantation. (Petru E, 2005) (Baumeister R, 2009) (Baumeister RGH, 2003) Der Einsatz dieser rekonstruktiven Maßnahme ist Patientinnen vorenthalten, die eine adäquate konservative Therapie konsequent mindestens sechs Monate aufgeschöpft haben. Sie ist jedoch nicht als Standardverfahren zu werten und hat aktuell noch einen experimentellen Stellenwert. (Wallmichrath J, 2011) (Golshan M, 2006) (Baumeister RGH, 2003)

Die Hauptlimitierung meiner Studie ist die relativ kleine Anzahl (N=34) von nur 17 Probandinnen in jeder Gruppe. Daher ist meine Studie nicht in der Lage die Frage der optimalen chirurgischen Operationsmethode vollwertig zu beantworten. Wenn ich die primären Endpunktvariablen anwende, um die notwendigen Fallzahlen zu kalkulieren, müsste eine Studie mit etwa zehnfach mehr Patientinnen durchgeführt werden, um eine ausreichende Teststärke von 80% mit einem Alphafehler von 5% zu erreichen. Doch ich sehe in meiner Studie einen wichtigen praktischen Ansatz, da die Weiterentwicklung von operativen Methoden bei der AD seit der Etablierung der SLNE anscheinend stagniert, wie die fehlende Literatur zeigt. Ein Großteil der Mammakarzinompatientinnen kann mit der Sentinel Node Biopsie von einem onkologisch gleichwertigen Verfahren mit reduzierter Morbiditätsrate profitieren. Für die verbleibenden Patientinnen gilt es die bestehenden Therapiemethoden zu überarbeiten. Dies sollte nicht nur in Anbetracht der generell verlängerten Lebenserwartungen geschehen. Denn durch ihr impliziertes fortgeschrittenes Krankheitsstadium müssen diese Patientinnen sowohl kurz- als auch langfristig mit mehr Komplikationen rechnen.

Die Frage nach der optimalen chirurgischen Technik der AD kann durch diese Studie nicht vollständig beantwortet werden. Nichtsdestotrotz deuten die Ergebnisse darauf hin, dass die Modifikation der chirurgischen Technik nur einen limitierten Einfluss auf die unmittelbar postoperative als auch Langzeitmorbidität der Patientinnen hat. Außerdem zeigen sie, dass die Radikalität des chirurgischen Eingriffes, welche sich

in der Zahl der resezierten Lymphknoten spiegelt, den Hauptrisikofaktor darstellt, wie bereits vorangehend berichtet wurde (Tsai RJ, 2009).

Eine weitere Limitation der Studie ist die kurze Nachbeobachtungsperiode von sechs Monaten, da bei Lymphödemen bekannt ist, dass sie oftmals erst Jahre nach der Operation auftreten. Drei Monate nach Operation lag die Rate an Lymphödemen bei 41.2% in Gruppe 1 und 29.4% in Gruppe 2. Nach sechs Monaten zeigte sich in beiden Gruppen eine gleich hohe Lymphödeme rate (47.1%). Das Lymphödem ist eine komplexe Nebenwirkung der Brustkrebstherapie und hat einen entscheidenden und schwerwiegenden Einfluss auf die Lebensqualität. Wie bereits erwähnt, berichten die Patientinnen von Schmerzen, die mit zunehmendem Armumfang und limitierter Funktionsfähigkeit einhergehen. Die beiden letzteren genannten Symptome bergen ein zunehmendes Risiko für konsekutive schwerwiegende Infektionen im Sinne eines Erysipels und - vor allem bei Vorliegen von Komorbiditäten wie beispielsweise eines Diabetes mellitus Typ 2 - seiner Chronifizierung. (Erickson VS, 2001) Sensibilitätsausfälle oder Parästhesien werden meist durch die Verletzung oder Irritation von interkostobrachialen Nerven verursacht. Diese Beschwerden treten, was im Rahmen mehrerer Studien beobachtet wurde, auch noch Jahre nach der Operation auf. Daher wäre eine längere Nachbeobachtungszeit zur genaueren Detektion aller Lymphödeme in beiden Gruppen notwendig. Nichtsdestotrotz ist es in aktuellen Studien allgemein gängig die Lymphödeme rate sechs Monate nach der Operation zu evaluieren. (Wang Z, 2011)

Zusammenfassend zeigen meine Ergebnisse, dass die Anzahl der resezierten Lymphknoten der wichtigste Risikofaktor der therapieassoziierten Morbidität bleibt. Die Wahl der chirurgischen Technik hat keinen maßgeblichen Einfluss auf die postoperative Morbidität der Patientinnen. Daher sollte das hauptsächliche Augenmerk des Chirurgen auf der so gering wie möglichen, unter onkologischen Aspekten jedoch so groß wie notwendigen, operativen Ausdehnung der Axilladissektion liegen.

6 LITERATURVERZEICHNIS

1. **AGO Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (2010)** Diagnostik und Therapie von Patienten mit primärem und metastasiertem Mammacarcinom Empfehlungen. *Stand 2010* <http://www.ago-online.de>
2. **Agrawal A, Ayantunde AA, Cheung KL (2006)** Concepts of seroma formation and prevention in breast cancer surgery. *ANZ J Surg.*76: 1088-1095
3. **Albert IS, Schulz KD (2007)** Aktualisierung und Überarbeitung der Stufe 3 Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland
4. **Albert US, Seifart U, Heim ME, Hübner J, Jungkunz W, Prokein R, Rick O, Hoffmann M, Engenhardt-Cabillic R, Kopp I, Wagner U, Kalter M (2005)** Lymphödem bei Mammakarzinom: Regionale Konsensus-Empfehlungen zum postoperativen Management, Prävention, Therapie und Nachsorge. *Geburtshilfe Frauenheilkd.*65: 955-965
5. **Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, Risch HA, Eyford JE, Hopper JL, Loman N, Olsson H, Johannsson O, Borg A, Pasini B, Radice P, Manoukian S, Eccles DM, Tang N, Olah E, Anton-Culver H, Warner E, Lubinski J, Gronwald J, Gorski B, Tulinius H et al. (2003)** Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet* 72: 117-1130
6. **B.Braun Medical AG (2009)** *Gebrauchsanweisung Safil® Stand 09/2009*
7. **B. Braun Melsungen AG (2015)** *Safil® Nahtmaterial- Kurzinformation Stand 05/2015* <https://www.bbraun.de/de/products/b/safil.html>

-
8. **Baltes S, Stegmaier C, Ziegler H, Zimmer J (2006)** *Brustkrebs im Saarland und in Rheinland-Pfalz 1998-2000*. Epidemiologisches Krebsregister Saarland und Epidemiologisches Krebsregister Rheinland-Pfalz, Stand 2006
 9. **Baumeister R, Berens von Rautenfeld H, Brauer WJ, Döller W, Felmerer G, Földi E, Koller M, Flaggl F, Oberlin M, Schacht V, Tiedjen KU, Wolfsberg CU, Wittlung J (2009)** *AWMF Leitlinie der Gesellschaft deutschsprachiger Lymphologen: Diagnostik und Therapie der Lymphödeme*.
 10. **Baumeister RGH, Frick A (2003)** Die mikrochirurgische Lymphgefäßtransplantation. *Handchir Mikorchir Plast Chir* 35: 202-209
 11. **Bonnema J, Ligtenstein DA, Wiggers T, van Geel AN (1999)** The composition of serous fluid after axillary dissection. *Eur J Surg* 165: 9-13
 12. **Brennan MJ, DePompolo RW, Garden FH (1996)** Focused review: Postmastectomy lymphedema. *Arch Phys Med Rehabil*.77: 74-80
 13. **Bühling KJ, Lepenies J, Witt K (2004)** *Intensivkurs Allgemeine und spezielle Pathologie 3. Auflage*. Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag, München
 14. **Carney PA, Miglioretti DL, Yankaskas BC, Kerlikowske K, Rosenberg R, Rutter CM, Geller BM, Abraham LA, Taplin SH, Dignan M, Cutter G, Ballard-Barbash R (2003)** Individual and combined effects of age, breast density, and hormone replacement therapy use on the accuracy of screening mammography. *Ann Intern Med* 138: 168-75
 15. **Carter BJ (1997)** Women's experience of lymphedema. *Oncol Nurs Forum* 24: 875-82
 16. **Cheville AL, McGarvey CL, Petrek JA, Russo SA, Thiadens SR, Taylor ME (2003)** The grading of lymphedema in oncology clinical trials. *Semin Radiat Oncol* 13: 214-25
 17. **Crystal P, Koretz M, Shcharynsky S, Makarov V, Strano S (2005)** Accuracy of sonographically guided 14-gauge core-needle biopsy: Result of 715

consecutive breast biopsies with at least two-year follow-up of benign lesions. *J Clin Ultrasound* 33: 47-52

18. **Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) (2012)** *Interdisziplinäre S3 Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinom Langversion 3.0.* 2012. www.awmf.org
19. **Eckart WU, Gradmann C (2006)** *Ärzte Lexikon: Von der Antike bis zur Gegenwart. 3. Auflage.* Springer Medizin Verlag, Heidelberg
20. **Elston CW, Gresham GA, Rao GS, Zebro T, Haybittle JL, Houghton J, Kearney G (1982)** The cancer research campaign King's/Cambridge trial for early breast cancer: clinico-pathological aspects. *Br J Cancer* 45: 655–669
21. **Erickson VS, Pearson ML, Ganz PA, Adems J, Kahn KL (2001)** Arm edema in breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 93: 96-111
22. **Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, Jeong JH, Wolmark N (2002)** Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 347: 1233-1241
23. **Fisher B, Montague E, Redmond C, Barton B, Borland D, Fisher ER, Deutsch M, Schwarz G, Margolese R, Donegan W, Volk H, Konvolinka C, Gardner B, Cohn I, Lesnick G, Cruz AB, Lawrence W, Nealon T, Butcher H, Lawton R (1977)** Comparison of radical mastectomy with alternative treatments for primary breast cancer: A first report of results from a prospective randomized clinical trial. *Cancer* 39: 2827-39
24. **Giuliano AE, McCall L, Beitsch P, Whitworth PW, Blumencranz P, Leitch AM, Saha S, Hunt KK, Morrow M, Ballman K (2010)** Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: the American College of Surgeons Oncology Group Z0011 randomized trial. *Ann Surg* 252: 426-32

-
25. **Goldhirsch A, Wood W, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn HJ (2003)** Meeting highlights: updated international expert consensus on the primary of early breast cancer. *J Clin Oncol* 21: 3357-65
 26. **Golshan M, Smith B (2006)** Prevention and management of arm lymphedema in the patient with breast cancer. *J Support Oncol* 4: 381-6
 27. **Harder F, Zuber M, Oertli D (1997)** Apparative Diagnostik zur Therapieentscheidung - was ist möglich und wünschenswert, was unverzichtbar und was überflüssig - in der Mammachirurgie. *Langenbecks Arch Chir* 391-393
 28. **Hudis CA (2007)** Trastuzumab-mechanism of action and use in clinical practice. *N Engl J Med* 357: 39-51
 29. **International Breast Cancer Study Group, Rudenstam CM, Zahrie D, Forbes JF, Crivellari D, Holmberg SB, Rey P, Dent D, Campbell I, Bernhard J, Price KN, Castiglione-Gertsch M, Goldhirsch A, Gelber RD, Coates AS (2006)** Randomized trial comparing axillary clearance versus no axillary clearance in older patients with breast cancer: first results of International Breast Cancer Study Group Trial 10-93. *J Clin Oncol* 24(3): 337-344.
 30. **Jäger M, Leplow B (2007)** Das Lymphödem - auch ein psychosoziales Problem? *Lymphologie in Forschung und Praxis* 11: 82 - 87
 31. **Kahtcheressian JL, Wolff AC, Smith TJ, Grunfeld E, Muss HB, Vogel VG, Halberg F, Somerfield MR, Davidson NE (2006)** American Society of Clinical Oncology 2006 update of the breast cancer follow-up and management guidelines in the adjuvant setting. *J Clin Oncol* 24: 5091-5097
 32. **Kaufmann M, Jatoi I, Petit JY (2008)** *Atlas der Brustchirurgie 1. Auflage.* Springer Medizin Verlag, Heidelberg
 33. **Kocak Z, Overgaard J (2000)** Risk factors of arm lymphedema in breast cancer patients. *Acta oncologica* 39: 389-392
 34. **Kuehn T, Bembenek A, Decker T, Munz DL, Sautter-Bihl ML, Untch M, Wallwiener D, Consensus Committee of the German Society of Senology**

-
- (2005) A concept for the clinical implementation of sentinel lymph node biopsy in patients with breast carcinoma with special regard to quality assurance. *Cancer* 103: 451-61
35. **Lakhani SR (2003)** In-situ lobular neoplasia: time for an awakening. *Lancet* 361(9352): 96.
36. **Lebeau, A (2006)** Prognostic factors in ductal carcinoma in situ. *Der Pathologe* 27: 326-336
37. **Lucci A, McCall LM, Beitsch PD, Whitworth PW, Reintgen DS, Blumencranz PW, Leitch AM, Saha S, Hunt KK, Giuliano AE, American College of Surgeons Oncology (2007)** Surgical complications associated with sentinel lymph node dissection (SLND) plus axillary lymph node dissection compared with SLND alone in the American College of Surgeons Oncology Group Trial Z0011. *J Clin Oncol* 25: 3657-63
38. **Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, Benson AB, Bodurka DC, Burstein HJ, Cochran AJ, Cody HS, Edge SB, Galper S, Hayman JA, Kim TY, Perkins CL, Podoloff DA, Sivasubramaniam VH, Turner RR, Wahl R, Weaver DL, Wolff AC, Winer EP, American Society of Oncology (2005)** American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 23: 7703-20
39. **Madjar H, Ohlinger R, Mundiger A, Watermann D, Frenz JP, Bader W, Schulz-Wendtland R, Degenhardt F (2006)** BI-RADS-analogue DEGUM criteria for findings in breast ultrasound - consensus of the DEGUM Committee on Breast Ultrasound. *Ultraschall Med*: 27: 374-9.
40. **Mathew J, Barthelmes L, Neminathan S, Crawford D (2006)** Comparative study of lymphedema with axillary node dissection versus axillary node sampling with radiotherapy in patients undergoing breast conservation surgery. *Eur J Surg Oncol* 32: 729-32

-
41. **NCCN National Comprehensive Cancer Network (2015)** *Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guideline) Breast Cancer Version 3.2015*.
www.nccn.org
42. **O'Higgins N, Linos DA, Blichert-Toft M, Cataliotti L, de Wolf C, Rochard F, Rutgers EJ, Roberts PJ, Mattheiem W, da Silva MA, Holmberg L, Schulz KD, Smola MG, Mansel RE (1998)** European guidelines for quality assurance in the surgical management of mammographically detected lesions. European Breast Cancer Working Group. *Ann Chir Gynaecol* 87: 110-112
43. **Page DL, Schuyler PA, Dupont WD, Jensen RA, Plummer WD Jr, Simpson JF (2003)** Atypical lobular hyperplasia as a unilateral predictor of breast cancer risk, a retrospective cohort study. *Lancet* 36: 125-9
44. **Palesty JA, Foster JM, Hurd TC, Watroba N, Rezaishiraz H, Edge SB (2006)** Axillary recurrence in women with a negative sentinel lymph node and no axillary dissection in breast cancer. *J Surg Oncol* 93: 129-32
45. **Passik S, Newmann M, Brennan M, Holland J (1993)** Psychiatric consultation for women undergoing rehabilitation for upper-extremity lymphedema following breast cancer treatment. *J Pain Symptom Manage* 8: 226-33
46. **Pavy JJ, Denekamp J, Letschert J, Littbrand B, Mornex F, Bernier J, Gonzales-Gonzales D, Horiot JV Bolla M, Bartelink H (1995)** EORTC Late Effects Working Group. Late effects toxicity scoring: the SOMA scale. *Radiother Oncol* 35: 11-5
47. **Petru E, Jonat, W, Fink D, Köchli O (2005)** *Praxisbuch Gynäkologische Onkologie 1. Auflage*. Springer Medizin Verlag, Heidelberg
48. **Redon H, Jost A, Troques A (1954)** Closure under reduced atmospheric pressure of extensive wounds. *Mem Acad Chir (Paris)* 80: 394-396
49. **Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (2013)** *Krebs in Deutschland 2009/2010 9. Ausgabe*. Robert Koch-Institut, Berlin

-
50. **Schechter AL, Stern DF, Vaidyanathan L, Decker SJ, Drebin JA, Greene MI, Weinberg RA (1984)** The neu oncogene: an erb-B-related gene encoding a 185,000-Mr tumour antigen. *Nature* 312 (5994): 513-516
51. **Schijven MP, Vingerhoets AJ, Rutten JH, Nieuwehuizzen GA, Roumen RM, van Bussel ME, Voogd AC (2003)** Comparison of morbidity between axillary lymph node dissection and sentinel node biopsy. *Eur J Surg Oncol* 29(4): 341-351
52. **Schwartz GF, Veronesi U, Clough KB, Dixon JM, Fentiman IS, Heywang-Köbrunner SH, Holland R, Hughes KS, Margolese R, Olivotto IA, Palazzo JP, Solin LJ, Consensus Conference Committee (2006)** Proceedings of the Consensus conference on breast conservation, Milan, Italy, April 28 - May 1, 2005. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 65(5): 1281-8
53. **Seifart U, Albert US, Heim ME, Hübner J, Jungkunz W, Prokein R, Rick O, Hoffmann M, Engenhardt-Cabillic R, Kopp I, Wagner U, Kalder M (2007)** Lymphödem bei Mammakarzinom - Konsensus zur Sektoren übergreifenden Diagnostik und Therapie des postoperativen Lymphödems bei Patientinnen mit primärem Mammakarzinom. *Die Rehabilitation* 46(6): 340 - 348
54. **Smidt ML, Janssen CM, Kuster DM, Bruggink ED, Strobbe LJ (2005)** Axillary recurrence after a negative sentinel node biopsy for breast cancer: incidence and clinical significance. *Ann Surg Oncol* 12 (1): 29-33
55. **Sobin L, Gospodarowicz M, Wittekind C (2010)** *TNM Classification of Malignant Tumours 7th ed.* UICC, New York
56. **Spear Scott L (2006)** *Surgery of the breast: Principles and Art. Band 1.* Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia
57. **Statistisches Bundesamt und Gesundheitsberichterstattung des Bundes (2011)** *Sterblichkeit, Todesursachen und regionale Unterschiede (Gesundheitsberichterstattung - Themenheft 52).* Robert Koch-Institut, Berlin
58. **Statistisches Bundesamt Wiesbaden (2015)** *Krankheitskostenrechnung Abruf GENESIS Online Datenbank v3.700P1-2015.* www.destatis.de

-
59. **Stauber M, Weyerstahl T (2005)** *Gynäkologie und Geburtshilfe 2. Auflage*. Thieme Verlag, Stuttgart
60. **Tsai RJ, Dennis LK, Lynch CF, Snetselaar LG, Zamba GK, Scott-Conner C (2009)** The risk of developing arm lymphedema among breast cancer survivors: a meta-analysis of treatment factors. *Ann Surg Oncol* 16(7): 1959-1972
61. **Veit-Rubin N, Rapiti E, Usel M, Benhamou S, Vingh-Hung V, Vlastos G, Bouchardy C (2012)** Risk, characteristics, and prognosis of breast cancer after Hodgkin's lymphoma. *Oncologist* 17(6): 783-91
62. **Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, Aguilar M, Marubini E (2002)** Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 347(16): 1227-1232
63. **Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrada S, Galimberti V, Intra M, Veronesi P, Robertson C, Maisonneuve P, Renne G, De Cicco C, De Lucia F, Gennari RA (2003)** A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med* 349(6): 546-553
64. **Wald NJ, Murphy P, Major P, Parkes C, Townsend J, Frost C (1995)** UKCCCR multicentre randomised controlled trial of one and two view mammography in breast cancer screening. *BMJ* 311(7014): 1189-1193
65. **Wallmichrath J, Baumeister R.G.H., Giunta R, Frick A (2011)** Lymphgefäßtransplantation mit Anastomosierung der Transplantate an regionale Lymphknoten zur Therapie von Lymphödemen. *Lymph Forsch* 15(2): 68-71
66. **Wang Z, Wu LC, Chen JQ (2011)** Sentinel lymph node biopsy compared with axillary lymph node dissection in early breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 129(3): 675-689
67. **Weaver DL, Krag DN, Ashikaga T, Harlow SP, O'Connell M (2000)** Pathologic analysis of sentinel and nonsentinel lymph nodes in breast carcinoma: a multicenter study. *Cancer* 88 (5): 1099-1107

-
68. **Zentrum für Krebsregisterdaten (2015)** *Brustkrebs (Mammakarzinom)*. Stand 05/2015 <http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Brustkrebs/brustkrebs.html>.
69. **Zuber M, Oertli D, Marti WR, Kocher R, Wildisen A, Berclaz G, Köchli O.R., Harder F (2003)** Guideline zur Axilladissektion. *Schweizerische Ärztezeitung* 84: 1967-1973

7 PUBLIKATION UND DANK

Wojcinski S, Nuengsri S, Hillemanns P, Schmidt W, Deryal M, Ertan K, Degenhardt F. (2012) Axillary dissection in primary breast cancer: variations of the surgical technique and influence on morbidity. *Cancer Management and Research* 4: 121-127

Ich danke Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. mult. W. Schmidt für die Möglichkeit der klinischen und wissenschaftlichen Arbeit in seiner Abteilung.

Insbesondere möchte ich mich sehr herzlich bei Herrn PD Dr. med. Sebastian Wojcinski für die Überlassung des Themas und die hervorragende Betreuung - über Jahre und auch weite Entfernungen hinweg- bedanken. Seine zielführenden Anleitungen und Hilfestellungen, seine Ratschläge und vor allem seine unermüdliche Motivation und Geduld haben diese Arbeit erst möglich gemacht.

Herrn Dr. med. M. Deryal und Herrn Dr. med. K. Ertan danke ich für die geschätzte klinische Zusammenarbeit, Herrn Univ. Prof. Dr. med. P. Hillemanns und Prof. Dr. med. Dr. h.c. F. Degenhardt für Zusammenarbeit bei der Verfassung der Publikation und meiner Freundin Stephanie für die Unterstützung im graphischen Bereich.

Tiefer Dank gebührt meinen Eltern: für das Ermöglichen des ersehnten Medizinstudiums und die immerwährende Unterstützung in allen Bereichen meines Lebens. Meiner „kleinen“ Schwester danke ich für ihre Motivation während unserer gemeinsamen Lernphasen.

Großen Dank empfinde ich für meinen Mann Oliver, für seine Begleitung in jeder Phase dieser Arbeit, für seinen Trost in den schwierigen und seine Mitfreude in den erfolgreichen Zeiten. Und für seinen Glauben an mich und daran, dass diese Dissertation fertiggestellt wird.