

Fakultät für Medizin

Untersuchung zur drainagefreien Mastektomie:
Ein Vergleich zwischen Mastektomie mit standardisiertem Wundverschluss mit
Drainierung (Standard Wound Closure) und drainagefreier Mastektomie unter
Verwendung eines Lysin-basierten Gewebeklebstoffs TissuGlu®-

Untersuchung der postoperativen Komplikationsrate und der Dauer des stationären
Aufenthaltes

Veronika Meike Sauter

Vollständiger Abdruck der von der
Fakultät für Medizin
der Technischen Universität München
zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfende/-r der Dissertation:

1. Prof. Dr. Marion B. Kiechle
2. Priv.-Doz. Dr. Markus Niemeyer

Die Dissertation wurde am 21.03.2019 bei der Technischen Universität München eingereicht
und durch die Fakultät für Medizin am 04.12.2019 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	1
I. Abkürzungsverzeichnis	4
II. Tabellenverzeichnis.....	6
III. Abbildungsverzeichnis.....	7
1. Einleitung.....	9
1.1 Ziel dieser Arbeit	9
1.2 Die Mastektomie.....	9
1.2.1 Modifiziert Radikale Mastektomie	10
1.2.2 Skin-Sparing Mastektomie	10
1.3 Mastektomie vs. Brusterhaltende Therapie.....	11
1.3.1 Sentinel Lymph Node Biopsy - SLNB	11
1.3.2 Axilläre Lymphknotendisektion - ALND	12
1.3.3 Drainagen.....	14
1.3.4 Postoperative Komplikationen.....	16
1.3.5 Serombildung.....	17
1.3.6 Hämatombildung	19
1.3.7 Dehiszenz.....	19
1.3.8 Nekrosebildung.....	20
1.3.9 Wundinfektion	20
1.3.10 Vorhergehende Brustwandbestrahlung und deren Auswirkungen auf die Wundheilung.....	21
1.3.11 Neoadjuvante und adjuvante Chemotherapie und ihre Einflussnahme auf die Wundheilung.....	22
1.4 Der resorbierbare, Lysin-Urethan-basierte Gewebeklebstoff TissuGlu®	23
1.4.1 Anwendungsgebiete, Zusammensetzung, Durchführung.....	23
2. Material und Methoden.....	25
2.1 Studiendesign.....	25
2.1.1 Zeitraum und Setting der Untersuchung.....	26
2.2 Untersuchungsstichprobe	26
2.3 Operationsablauf mit Standardwundverschluss.....	27

2.4 Operationsablauf mit dem Gewebekleber TissuGlu®	28
2.5 Erhebungsdaten	31
2.6 Erhebungsinstrumente.....	32
2.6.1 Elektronische Patientendaten und Krankenakte	32
2.6.2 Prämedikationsbogen.....	32
2.6.3 Operationsberichtbericht.....	33
2.6.4 Pathologiebericht	33
2.6.5 Pflegedokumentation	33
2.6.6 Ambulante Patientenakte	33
2.7 Datenerfassung und Auswertung	34
2.7.1 Eingabe der Daten.....	34
2.7.2 Kategorisierung der Daten.....	34
2.8 Statistische Methoden	39
2.8.1 Hypothesenprüfung.....	39
2.8.2 Kolmogorov-Smirnov-Test.....	39
2.8.3 Chi-Quadrat-Test nach Pearson, Exakter Test nach Fischer-Yates.....	39
2.8.4 Zweistichproben-t-Test.....	40
2.8.5 Korrelationskoeffizient r nach Pearson.....	40
3. Ergebnisse.....	41
3.1 Patientencharakteristika	41
3.1.1 Altersverteilung	41
3.1.2 BMI Verteilung auf Gesamtkollektiv und Untersuchungsgruppen	42
3.1.3 Tumorcharakteristika des Gesamtkollektivs.....	44
3.1.4 Tumorcharakteristika der Untersuchungsgruppen.....	46
3.1.5 Vorbehandlungen der Patienten.....	46
3.2 Operationscharakteristika	47
3.2.1 Mastektomiepräparate und Wundfläche	47
3.2.2 Axilläre Operationseinbindung.....	49
3.2.3 Drainageart und Qualität.....	52
3.2.4 Operationsdauer und Vergleich	54
3.3 Stationärer Aufenthalt.....	56
3.3.1 Dauer des Stationären Aufenthalts und Vergleich.....	56
3.3.2 Befinden und Wundkonditionen der Patienten.....	57
3.3.3 Häufigkeit von Minor-Komplikationen	58
3.3.4 Häufigkeit von Major-Komplikationen	62

3.4. Poststationäre Nachkontrolle	63
3.4.1 Befinden und Wundkonditionen der Patienten	63
3.4.2 Häufigkeit von Minor-Komplikationen	65
3.4.3 Häufigkeit von Major-Komplikationen	73
4. Diskussion	74
4.1 Diskussion von Material und Methodik.....	74
4.1.1 Diskussion der Untersuchungsstichprobe und Studiendurchführung.....	74
4.1.2 Diskussion der Erhebungsinstrumente und der Datenerfassung.....	75
4.2. Diskussion der Ergebnisse	77
4.2.1 Diskussion der Patientencharakteristika	77
4.2.2 Diskussion der Operationscharakteristika	79
4.2.3 Diskussion der Ergebnisse im stationären Verlauf.....	82
4.2.4 Diskussion der Ergebnisse im poststationären Verlauf	84
5. Zusammenfassung.....	86
IV. Literaturverzeichnis	88

I. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ALND	Axilläre Lymphonodektomie
ASA	American Society of Anesthesiologists
BET	Brusterhaltende Therapie
BMI	Body-Mass-Index
Bspw.	Beispielsweise
ca.	circa
CRF	Case Report Form
DCIS	Duktales Carcinoma in Situ
d.h.	das heißt
EK's	Erythrozytenkonzentrate
Ggf.	gegebenenfalls
Hb	Hämoglobin
LK	Lymphknoten
MAK	Mamillen-Areola-Komplex
max.	maximal
min.	minimal
MRM	Modifiziert Radikale Mastektomie
NAC	Nipple-Areola-Komplex
NSM	Nipple-Areola-Komplex Sparing Mastektomie
o.g.	oben genannten
OP	Operation
poststat.	poststationär
RKI	Robert Koch Institut
RDI	Rechts der Isar
SAP	Systeme, Anwendungen, Produkte
SLNB	Sentinel Lymph Node Biopsy
SSM	Skin Sparing Mastektomie
SRM	Skin Reducing Mastektomie
SWC	Standard Wound Closure
Tab.	Tabelle
TG	TissuGlu®

NoTG	No TissuGlu [®] , ohne TissuGlu [®] Verwendung
TNM	Tumor, Nodes, Metastasis
TVT	Tiefe Venenthrombose
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
Vgl.	Vergleich
vs.	versus
z.B.	zum Beispiel
Z.n.	Zustand nach

II. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Alter der Patienten in Jahren nach Untersuchungsgruppe	41
Tabelle 2: Alter in Jahren nach Geschlecht	42
Tabelle 3: BMI-Verteilung des Gesamtkollektivs in Kategorien	43
Tabelle 4: Verteilung der malignen Tumoren des Gesamtkollektivs auf TNM-Klassifikation....	45
Tabelle 5: TNM-Stadien der jeweiligen Untersuchungsgruppen	46
Tabelle 6: Wundbreite horizontal und vertikal	48
Tabelle 7: Wundfläche und Gewicht des resezierten Gewebes	48
Tabelle 8: Übersicht über das axilläre OP-Management der beiden Gruppen	50
Tabelle 9: Drainiertes Volumen während des gesamten stationären Aufenthalts	53
Tabelle 10: Operationsdauer der beiden Gruppen im Vergleich	54
Tabelle 11: Stationäre Verweildauer der beiden Gruppen im Vergleich.....	56
Tabelle 12: Übersicht über Serombildung- und punktion während des gesamten stationären Aufenthalts.....	61
Tabelle 13: Übersicht über Serombildung- und punktion während des gesamten stationären Aufenthalts.....	70
Tabelle 14: Serompunktionen im poststationären Verlauf	71

III. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Präoperatives Foto der Mamma	28
Abbildung 2: Nach Entfernung des Drüsenkörpers	28
Abbildung 3: Vorlage der Traktionsnähte am kranialen und kaudalen Wundrand.....	29
Abbildung 4: Applikation des Gewebeklebers im thorakalen Wundbett.....	29
Abbildung 5: Applikation von TissuGlu® im axillären Wundbett.....	30
Abbildung 6: Kompressionsverband für 24h	30
Abbildung 7: Altersverteilung aller Patienten nach Geburtsjahr	42
Abbildung 8: BMI-Verteilung aller Patientinnen und Patienten.....	43
Abbildung 9: BMI-Verteilung nach Untersuchungsgruppen	44
Abbildung 10: Gewicht des resezierten Brustdrüsengewebes	49
Abbildung 11: Anzahl der resezierten Lymphknoten	50
Abbildung 12: Art und Anzahl der axillären Operationseinbindung	51
Abbildung 13: SWC-Gruppe: Korrelation des gesamten drainierten Volumens zur Dauer des stationären Aufenthalts des Patienten	54
Abbildung 14: Operationsdauer im Vergleich	55
Abbildung 15: Stationärer Aufenthalt gerechnet von dem Tag der Krankenhausaufnahme bis Entlassung.....	57
Abbildung 16: Einteilung der Wundverhältnisse während der ersten fünf stationären Tage.....	58
Abbildung 17: Anteil der Patienten mit palpabler Schwellung an ihrer jeweiligen Untersuchungsgruppe.....	59
Abbildung 18: Anteil der Patienten mit Bildung eines Hämatoms an ihrer jeweiligen Untersuchungsgruppe.....	59
Abbildung 19: Anzahl an Minor-Komplikationen in der TissuGlu®-Gruppe.....	61
Abbildung 20: Anzahl an Minor-Komplikationen in der No TissuGlu®-Gruppe.....	62
Abbildung 21: Patientenbefinden bei poststationärer Wiedervorstellung.....	63
Abbildung 22: Wundverhältnisse bei poststationärer Wiedervorstellung.....	64
Abbildung 23: Minorkomplikationen im poststationären Verlauf; TissuGlu-Gruppe....	65
Abbildung 24: Minorkomplikationen im poststationären Verlauf; No TissuGlu-Gruppe	66
Abbildung 25: Anteil der Patienten, die sich poststationär mit palpablen, flüssigkeitsgefüllten Schwellungen präsentierten	67

Abbildung 26: Anteil an Patienten, die poststationär noch immer unter Hämatomen litten.....	68
Abbildung 27: Anteil der Patienten an der Gesamtgruppe, die sich poststationär mit einer Wunddehiszenz präsentierten.....	69
Abbildung 28: : Anzahl an Serompunktionen während des poststationären Verlaufs....	71
Abbildung 29: Anzahl an palpablen Schwellungen und Punktionen im poststationären Verlauf.....	72

1. Einleitung

1.1 Ziel dieser Arbeit

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit dem Vergleich zwischen der drainagenfreien Mastektomie unter Verwendung eines vollständig resorbierbaren Lysin-Urethan-basierten Gewebeklebers (TissuGlu®) und der Mastektomie mit Standardwundverschluss und Einlage von Drainagen, bezüglich der Dauer des stationären Aufenthaltes, sowie dem Auftreten von postoperativen Komplikationen. Hierfür wurden im Rahmen einer retrospektiven Analyse die Daten von 114 Patientinnen und Patienten aus den Krankenakten ausgelesen, die im Zeitraum von Januar 2013 bis August 2015 im Klinikum Rechts der Isar mit einer dieser beiden Operationsverfahren behandelt wurden.

1.2 Die Mastektomie

Die chirurgische Therapie von Brustkrebs hat in den vergangenen Jahrzehnten erhebliche Fortschritte und Veränderungen durchlaufen, wobei heutzutage vor allem das kosmetische Ergebnis mit der größtmöglichen onkologischen Sicherheit von Bedeutung sind (1).

Durch das Downsizing mittels neoadjuvanter Chemotherapie ist heute selbst bei Patientinnen mit ausgedehnten malignen Befunden eine Brusterhaltende Therapie (BET) möglich (2). Trotzdem ist die Mastektomie auch heute noch bei ca. 25% der Patientinnen, bei Vorliegen eines multizentrischen Karzinoms, eines lokal ausgedehnten Befundes oder eines Rezidivs nach BET, indiziert (3). Andere Indikationen, die einen Erhalt der Brust nicht zulassen, sind multiple Tumoren oder Kontraindikationen für eine obligate Nachbestrahlung nach chirurgischer Exzision des Tumors (4) (5).

Auch bei Frauen mit erhöhtem Brustkrebsrisiko durch familiäre Häufung von Fällen oder nachgewiesener genetischer Mutation ist die Mastektomie die einzige Prophylaxe (6).

Die geschichtliche Entwicklung der Radikalen Mastektomie begann mit Halsted im späten 19. Jahrhundert, die durch Madden Ende des 20. Jahrhunderts als Modifiziert Radikale Mastektomie, revolutioniert wurde (7). Bei der Radikalen Mastektomie nach Halsted wurde großzügig Gewebe reseziert, inklusive dem Brustdrüsengewebe, großer und kleiner Pektoralismuskel, sowie das gesamte axilläre Lymphsystem, was in der Folge zu erheblichen Lymphödemen und Parästhesien der Arme führte (7).

Diese radikale Operationsmethode nach Halsted blieb ungeachtet der Tumorgroße, des Tumortyps oder des Patientenalters, die Therapie der Wahl bei Brustkrebs für über 80 Jahre (8).

1.2.1 Modifiziert Radikale Mastektomie

Bei der Modifiziert Radikalen Mastektomie (MRM) nach Madden wird ebenfalls das gesamte Brustdrüsengewebe entfernt, einschließlich des Mamillen-Areola-Komplexes, Level I und Level II der axillären Lymphknoten und der Pektoralisfaszie, jedoch ohne die Pektoralismuskeln zu reseziieren (6). Diese Technik ist die heute noch am weitesten verbreitete Form der Ablatio mammae (9).

Bei der Durchführung der Mastektomie haben sich heutzutage viele Verbesserungen durchgesetzt, die sowohl onkologische Sicherheit, als auch ein zufriedenstellendes kosmetisches Ergebnis kombinieren (2). So bieten z.B. die Skin-Sparing Mastektomie (SSM), die Nippel- Sparing Mastektomie (NSM) und die Skin-Reducing Mastektomie, (SRM) die zumeist mit sofortiger Rekonstruktion verbunden werden, ein verbessertes kosmetisches Ergebnis, als die alleinige MRM ohne Wiederaufbau (6).

1.2.2 Skin-Sparing Mastektomie

Im Jahre 1991 wurde die Skin-Sparing Mastektomie (SSM) von Toth und Lappert eingeführt, um den Hauterhalt zu ermöglichen und dadurch die anschließende Brustrekonstruktion zu erleichtern (10).

Bei der SSM wird bei minimaler Hautentfernung das Brustdrüsengewebe mit dem Mamillen-Areola-Komplex (MAK) und der tumortragenden Läsion reseziert, wobei meist ein direkter Zugang zur Fossa axillaris für eine gleichzeitig stattfindende Lymphknotendissektion nach Bedarf möglich ist (11). Bei der SSM wird der MAK mitreseziert, sodass das Risiko eines Rezidivs, durch potentiell noch okkulte Tumorzellen retromamillär verringert werden soll (12). Der Erhalt des Hautmantels und der inframammären Hautfalte verbessert das kosmetische Ergebnis besonders mit nachfolgender Brustrekonstruktion (13).

1.3 Mastektomie vs. Brusterhaltende Therapie

Die BET beinhaltet die Exzision des Tumors und die obligatorische postoperative Nachbestrahlung, um mikroskopische Residuen des Tumors zu beseitigen, und die Überlebensraten der Patienten zu verbessern (14).

Auch wenn Frauen die Indikation für eine BET erfüllen und diese mit adjuvanter Nachbestrahlung die gleichen Überlebensraten zeigt, wie die Mastektomie, so entscheiden sich auch heute noch zahlreiche Frauen aus verschiedensten Gründen für die radikalere Variante der Mastektomie, z.B. aus Angst vor einem Rezidiv oder Ablehnung der obligatorischen Nachbestrahlung (4) (15). Andere Faktoren, weshalb Frauen eine mögliche BET ablehnen und die Mastektomie wählen, sind z.B. das Fehlen von Bestrahlungseinrichtungen am Krankenhaus der Erstversorgung bzw. wohnortsnahen Zentren der Strahlenmedizin, eine lange Anreise zu den Bestrahlungszentren, sowie ältere Patientinnen oder Leben in ländlicheren Regionen (14).

Ebenso entscheiden sich Frauen mit unilateralem Brustkrebs heutzutage auch für die prophylaktische kontralaterale Mastektomie, vor allem der jüngere Anteil der Patientinnen unter 45 Jahren, obwohl ein Nutzen oder Überlebensvorteil für den Großteil dieser Frauen nicht gegeben ist (16). Auch wenn die kontralaterale prophylaktische Mastektomie das Risiko für einen kontralateralen Brustkrebs reduziert, so ist es dennoch umstritten, ob dadurch die Brustkrebsmortalität oder die Überlebensrate des sporadischen Brustkrebses an sich minimiert werden kann (17).

Dies bringt viele Chirurgen in einen Konflikt zwischen evidenzbasierter Medizin und Erfüllung des Patientenwunsches (16).

1.3.1 Sentinel Lymph Node Biopsy - SLNB

Die Anwesenheit von axillären Lymphknotenmetastasen ist einer der stärksten prognostischen Parameter für das rezidivfreie Intervall und das Überleben des Patienten insgesamt (18). So reduziert sich das 5-Jahres Überleben bei positivem Lymphknotenstatus um ca. 28-40% (19). Die komplette axilläre Lymphknotendisektion (ALND) als Staging oder therapeutisches Vorgehen, wie sie vor einigen Jahren noch praktiziert wurde, ist heutzutage längst verlassen worden (20) und die SLNB wird vor allem für die frühen Brustkrebsstadien der ALND wegen geringerer Morbidität vorgezogen. Dabei greift die SLNB auf die Information zurück, dass Tumorzellen, die sich vom Primärherd ablösen und lymphatisch drainiert werden, in der ersten Lymphknotenstation des Tumorgebiets, dem Wächterlymphknoten, ankommen und hier sequestriert werden. Dadurch kann bei einem tumorfreien Wächterlymphknoten von dem

Fehlen von weiteren Lymphknotenmetastasen ausgegangen werden und eine Komplettierung der axillären Lymphknotengewinnung ist nicht erforderlich. Die Anzahl der entfernten Wächterlymphknoten, die durch verschiedene Techniken, wie Radioisotop- und Blaufärbung, identifiziert werden, sollte für das optimale Staging zwischen zwei und vier Lymphknoten liegen. Die Resektion von einer größeren Anzahl an Lymphknoten würde die Operationszeit und somit die Kosten, wie vor allem auch die Morbidität des Patienten erhöhen, wohingegen die Entfernung eines einzelnen Lymphknotens, die falsch negativ Raten erhöhen würde (21).

Bei allen axillären Lymphknotenbiopsien gibt es mögliche postoperative Komplikationen, wie z.B. Parästhesien und Lymphödeme (22), Schwellungen, Bewegungseinschränkungen bzw. Sensibilitätsverlust der Arm- und Schulterregion oder die Serombildung. Diese Komplikationen sind bei der alleinigen SLNB im Vergleich zur ALND jedoch weitaus geringer (23).

Die Rate an postoperativen Lymphödemem des Armes betragen bei der SLNB Literaturangaben zufolge zwischen 3,5-10%, im Vergleich zur ALND, bei der die Rate mit 16-40% angegeben wird (24).

Die SLNB ist heutzutage zum operativen Goldstandard bei kleinen Tumoren und klinisch negativem Nodalstatus geworden, sodass sich diese Patientengruppe keiner radikalen, axillären Lymphonodektomie mehr unterziehen muss (25).

1.3.2 Axilläre Lymphknotendisektion - ALND

Die ALND wurde zu Zeiten von Halsted, noch ungeachtet des Lymphknotenstatus, routinemäßig bei Brustkrebsoperationen durchgeführt (21). Heutzutage ist die ALND nur bei Patientinnen, die sich klinisch mit axillären Lymphknotenmetastasen präsentieren, also eine Metastasierung des Brustkrebses in die Lymphknoten der Achselhöhle bzw. bei stanziobiotisch gesicherten Lymphknotenmetastasen, angezeigt (26) (27). Sie liefert nicht nur wichtige Informationen über das weitere Prozedere, sondern dient auch der lokoregionären Tumorkontrolle (21).

Durch die chirurgische Entfernung von einigen oder allen Lymphknoten im axillären Raum, kommt es zu einem umfassenderen Gewebeschaden und bringt somit nicht unerhebliche Risiken mit sich, vor allem die Serom- oder Hämatombildung, Wundinfektionen, Nachblutungen und Nervenläsionen sind gefürchtete frühe Komplikationen (28) (29). Dabei treten Nachblutungen, Hämatome und Serombildung sehr rasch nach der Operation auf, wohingegen chronische Schmerzen, eingeschränkte Bewegungsfunktionen und chronische Lymphödeme des Arms, die späten Handicaps der Patienten darstellen können (30).

Die Serombildung stellt nach der ALND eine häufige Komplikation dar und wird in der Literatur zwischen 15-85% angegeben. Sie kann wiederum mehrfache Punctionen nach sich ziehen, sowie die Gefahr einer Wunddehiszenz, Wundheilungsstörungen, verstärkten Schmerzen und eingeschränkter Armbeweglichkeit mit sich bringen (31) (28). Durch diese häufige, postoperative Komplikation, wird nach axillärer Lymphknotengewinnung, in vielen Ländern standardmäßig eine Drainage mit Sog eingelegt, die die axilläre Flüssigkeitsbildung minimieren bzw. ableiten soll und welche solange in der Axilla verbleibt, bis die Drainagemenge innerhalb 24 Stunden auf ein Minimum sinkt. Dieses ist liegt meist krankenhausintern zwischen 30-50ml/24h. Häufig ist der Verbleib der Drainage auch der entscheidende Faktor für den Zeitpunkt der Krankenhausentlassung (32).

Hohe Drainagevolumina führen zu einer verspäteten Drainageentfernung und dadurch auch zu einem verlängerten Krankenhausaufenthalt mit verzögertem adjuvanten Therapiebeginn (28, 33). Die durchschnittliche Krankenhausverweildauer für die Mastektomie mit ALND beträgt sieben Tage (34). Bis heute ist die in einigen Häusern standardmäßige Drainageeinlage, die die Komplikationsraten, vor allem Seromraten reduzieren soll, umstritten (29). Es gibt nur eine begrenzte Aussagekraft, ob die Einlage von Drainagen, vor allem nach ALND, die postoperative Serombildung und damit verbundenen notwendigen Punctionen, verringern kann. Der mögliche Vorteil von Drainagen, sollte gegen die Nachteile des verlängerten Krankenhausaufenthalts betrachtet werden (29).

Verschiedene Versuche wurden unternommen, um die Drainageeinlage in der Achselhöhle zu umgehen und Seromformation vorzubeugen, darunter beispielsweise das „Axillary Padding without drainage“, wobei mittels drei verschiedenen Nähten, die axilläre Faszie an die laterale Ecke des großen Pektoralismuskels, an den Musculus serratus anterior, sowie an die anteriore Ecke des Musculus latissimus dorsi befestigt und auf die Einlage von Drainagen verzichtet wird (34). Eine andere Methode ist die Verankerung der Achselhöhlen- und Hautlappen an der darunterliegenden Brustwand ebenfalls ohne Drainageeinlage, was den Totraum und die Serombildung minimieren sollte (35). Auch das chirurgische Werkzeug scheint eine Rolle in der Seromformation zu spielen. So wird in vielen Krankenhäusern der mono- oder bipolare Elektrokauter verwendet, welcher zwar eine ausgezeichnete Blutstillung garantiert, jedoch durch seine Wärmewirkung zu einem Gewebsschaden und einer unvollständigen Obliteration der Lymphgefäße und somit Serombildung führen kann (30). Versuche der axillären Lymphknotenbiopsie mit dem Harmonic Scalpel, welches Ultraschallwellen, statt

elektrischem Strom verwendet, müssen bezüglich ihrer Komplikationsraten weitere Ergebnisse hervorbringen (30).

Bis zu 60% der Patienten leiden an postoperativer Morbidität, wie z.B. Lymphödemen oder periphere Sensibilitäts- und Motorikeinschränkungen des Arms (36).

Zu den späteren Morbiditäten, welche die Patienten durch eine ALND erfahren zählen beispielsweise Schmerzen, Taubheit, sowie eine Muskelschwäche der Arme und eingeschränkte Schulterbeweglichkeit (37) (38).

1.3.3 Drainagen

1.3.3.1 Arten, Technik und Dauer der Anwendung

Seit Drainagen das erste Mal durch Murphy im Jahre 1947 eingesetzt wurden, werden sie, zumindest in Deutschland, weitgehend ausnahmslos nach jedem brustchirurgischen Eingriff verwendet, um die Serom-, sowie Hämatombildung zu minimieren [51]. Eine evidenzbasierte Empfehlung existiert nicht; zumal in einer Vielzahl von Ländern, vor allem im angelsächsischen Sprachraum, in China und in Russland der Einsatz von Drainagen nicht in den Leitlinien abgebildet ist. Bis heute ist nicht gesichert, ob die Drainageverwendung einen Nutzen bezüglich der Senkung der Komplikationsrate, vor allem an Seromen, mit sich bringt. Somit unterscheiden sich die Brustkrebszentren in Deutschland und weltweit im Management der Anzahl an platzierten Drainagen, dem Ort der Drainageeinlage, sowie der Dauer der Ableitung und damit verbunden der Krankenhausverweildauer [52]. Meist wird nach einer Mastektomie ein geschlossenes Drainagesystem (Redon oder Blake), mit oder ohne Sog, in der Wundhöhle platziert und für ca. 3-8 Tage belassen, bis das Restvolumen unter einer, durch den Arzt selbst festgelegten Grenze, liegt (30-50ml). Da die Patienten oft erst nach Drainageentfernung aus dem Krankenhaus entlassen werden, trägt sie als entscheidender Faktor zur Dauer des Krankenhausaufenthalts bei [53]. Die Redondrainage ist eine Wundsaugdrainage, die als geschlossenes Hoch-Vakuum-System vor dem definitiven Verschluss der Wunde, mittels einer Führungsnadel von innen nach außen ausgeleitet und mittels einer nicht resorbierbaren Annaht fixiert wird [54]. Dies führt zu einem zusätzlichen Gewebstrauma außerhalb der Wundflächen. Während früher noch eine einzelne axilläre Drainageableitung eingelegt wurde, werden heutzutage vielmals auch zwei Drainagen platziert, vor allem nach einer ALND, wobei eine Drainage lateral in der Axilla und eine an der Thoraxwand oberhalb des Pektoralismuskels zu liegen kommt [55]. In der Frage, ob die Drainagen mit oder ohne Sog verwendet werden sollten, scheint die Drainage mit Sog in vielen Studien als überlegen, um Flüssigkeitsansammlungen im Wundgebiet zu verhindern [56]. Bis heute gibt es jedoch keine Leitlinienempfehlung für oder gegen eine

Drainageeinlage, vor allem in der Axilla nach Brustkrebsoperationen [51]. Durch den Sog der Drainage scheinen die Haut- und Gewebelappen besser an der Brustwand zu haften und die Axillaregion abzudichten, wodurch die Lymphleckage verringert und dadurch Flüssigkeitsansammlungen und Totraumvolumen minimiert werden. Die Menge der drainierten Flüssigkeit ist natürlich von verschiedenen Faktoren abhängig, dabei vor allem auch vom Ausmaß der axillären Operationseinbindung. Außerdem spielt die Höhe des negativen Drucks, den die Drainagen mit Sog auf die Wundflächen ausüben, eine Rolle in der Menge der drainierten Flüssigkeit [56]. Ein Nachteil der Vakuumsysteme besteht in einem Ansaugen der Wundflächen, was zu einer Okklusion des flüssigkeitsaufnehmenden Tubuslumens und damit nachfolgend zu einem Abbruch des Sekretflusses führen kann [54]. Die Unregelmäßigkeit der Wundflächen der Achselhöhle erschweren zusätzlich ein Aneinanderhaften und damit dessen Totraumobliteration. Und auch wenn Drainagen zwar Flüssigkeitsansammlungen ableiten können, so kann eine Serombildung nach Entfernung der Drainage ebenso wenig verhindert werden, wie bei dem generellen Verzicht auf Drainagen von vornherein [57]. Die Drainage kann für die Patienten nicht nur schmerzhaft und unkomfortabel sein, sondern auch einige Aufenthaltstage im Krankenhaus in Anspruch nehmen und somit den Beginn einer adjuvanten Chemotherapie verzögern [58], sowie das Risiko einer Wund- bzw. systemischen Infektion durch retrograde Bakterienmigration und Krankenhauskeime erhöhen [56]. Verglichen mit der Drainageeinlage, bringt der Verzicht auf Drainagen eine erhebliche Kostenersparnis mit sich, indem der Krankenhausaufenthalt wesentlich verkürzt wird. Jedoch verliert man bei Drainageverzicht auch die Chance, mögliche Serom- und Hämatombildung postoperativ zu beobachten bzw. konservativ zu therapieren.

Durch die weit verbreitete Uneinigkeit über Drainagen im medizinischen Alltag, wurden bereits verschiedenste Versuche unternommen, die Vorteile der Drainagen ohne deren Nachteile zu nutzen, indem z.B. Patienten mit Drainagen in situ frühzeitig aus dem Krankenhaus entlassen worden, oder die axilläre Abdichtung durch „Axillary Padding without Drains“ unternommen wurde. In einer retrospektiven Kohortenstudie aus den Niederlanden aus dem Jahre 2014, bei der Patientinnen nach Mastektomie mit SLNB oder ALND, mit und ohne Drainageeinlage behandelt und bezüglich des Seromauftritts verglichen wurden, konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ausgemacht werden [52]. In Bezug auf die Serombildung konnte ebenfalls kein Unterschied bei der Anzahl der verwendeten Drainagen, ob mit oder ohne Sog, bzw. der Dauer der Drainierung in Tagen betrachtet, ausgemacht werden [59]. Im Jahr 2003 wurde eine randomisiert prospektive Studie durchgeführt, bei der ein Fibrinkleber für den

Wundverschluss nach einer Modifiziert Radikalen Mastektomie verwendet wurde, um die Drainagedauer und -volumen zu verringern. Das Ergebnis war nur eine signifikant niedrigere Menge des drainierten Volumens am ersten Tag; in der durchschnittlichen täglichen Menge, dem Zeitpunkt der Drainageentfernung und der Häufigkeit der Serombildung gab es jedoch keinen Unterschied zwischen der Fibrinverwendung und der Kontrollgruppe [51]. Somit kann man sagen, dass bis jetzt die Anzahl und Dauer der Drainage, der optimalen Sog, sowie der Nutzen der Drainagen in Bezug auf die Seromraten überhaupt, unklar ist und von einigen Autoren bis heute in Frage gestellt wird [53] [60].

1.3.4 Postoperative Komplikationen

Komplikationen nach Brustoperationen sind nach wie vor häufig und das Risiko diese zu entwickeln, hängt von verschiedenen Faktoren ab. So sind nicht nur die Patientencharakteristika ausschlaggebend für das Ausmaß an postoperativen Komplikationen, sondern auch die chirurgische Methode selbst oder perioperative Faktoren, die die Komplikationsrate beeinflussen (39).

Patienten mit einem höheren Risiko für postoperative Komplikationen, sind Patienten mit Diabetes, Raucher, Patientinnen mit vorhergehender Brustwandbestrahlung und Patienten mit Gefäßerkrankungen in der Anamnese(40).

Die Wundheilung ist ein multifaktorieller Prozess, der durch die Mobilisation, Proliferation, sowie die Aktivierung einer Reihe von Zellpopulationen, wie z.B. Wachstumsfaktoren, Zytokine, Proteinasen und Adhäsionsmoleküle und deren Interaktion mit Matrixkomponenten des Gewebes bestimmt wird (41).

Vor allem die Modifiiziert Radikale Mastektomie führt häufig zu chirurgischen Komplikationen. Zu den akuten postoperativen Komplikationen zählen Hämatome, Gewebnekrose, Wundinfektion und Serombildung, wobei Serome die häufigste Komplikation der Mastektomie darstellen, die sich in nahezu 30% der operierten Frauen zeigen. Diese o.g. Komplikationen können wiederum andere Komplikationen, wie Wunddehiszenzen oder der verspätete Beginn einer adjuvanten Therapie nach sich ziehen. Es werden unterschiedliche Ursachen für die Entstehung der jeweiligen Komplikationen angenommen. Zum einen sind die chirurgischen Instrumente, die für das Durchtrennen des Brustdrüsengewebes und die Bildung der Wundflächen verantwortlich sind, von Bedeutung (42).

Die Verödung der lymphatischen Gefäße scheint dabei das Risiko der Serombildung stark zu reduzieren. (43) . Obwohl mono- und bipolare Elektrochirurgie fast flächendeckend in der medizinischen Chirurgie angewendet werden, haben Studien auf eine eventuelle

Erhöhung von postoperativen Komplikationen, darunter Serome hingewiesen. Vor allem thermische Schäden und die inkomplette Verödung von Gefäßen und Lymphgefäßen sind für die chirurgischen Komplikationen verantwortlich (43). Auch wenn Elektrokauter die OP-Dauer verkürzen und auch den Blutverlust verringern, konnte durch den Nachweis von hohen Zytokinleveln in der Drainageflüssigkeit gezeigt werden, dass sie einen größeren Gewebeschaden und folglich einen höheren akut entzündlichen Prozess auslösen, was wiederum zu mehr Seromen führt (42).

Die bilaterale Mastektomie führt ebenfalls zu erhöhten Wund- und postoperativen Komplikationen (44) und auch Patienten mit einem Lokalrezidiv zeigen ein erhöhtes Risiko für z.B. Blutungen, Ulzerationen, Schmerzen und Ödeme (45).

1.3.5 Serombildung

Über die Ätiologie des Seroms gibt es heutzutage noch Uneinigkeiten. So wird auf der einen Seite angenommen, ein Serom sei eine Ansammlung von seröser Flüssigkeit, die durch die Verletzung der Lymphgefäße zustande kommt. Auf der anderen Seite wurde in Studien nachgewiesen, dass es sich bei einem Serom, um ein akut inflammatorisches Exsudat handelt, welches als Antwort auf ein chirurgisches Trauma durch Proteinase, Proteinase-Inhibitoren, Zytokinen und Wachstumsfaktoren entsteht (46).

Klar ist, es stellt eine der häufigsten Komplikation nach Brustoperationen dar und löst es sich nicht selbst innerhalb einiger Wochen auf, so kann es einerseits bei sehr großen Flüssigkeitsmengen eine verlängerte und verstärkte Wunddrainage erfordern, andererseits verhindert die Ablösung des Hautmantels von der Brustwand, die durch die Flüssigkeitsansammlung bedingt ist, die Adhäsion der beiden Wundflächen aneinander (47). Dies führt zu einer verspäteten Wundheilung und einem erhöhten Risiko für Dehiszenzen, Lappennekrosen oder Infektionen (48).

Die einzig erfolgreiche Therapie besteht in der wiederholenden transkutanen Aspiration der serösen Flüssigkeit (49). Durch die dadurch entstehende Punktionswürdigkeit des Seroms kann es zu einer Verlängerung des stationären Aufenthalts oder wiederholten ambulanten Arztbesuchen kommen, was die Gesundheitskosten in die Höhe steigen lässt (50). Da die Wundflächen bei Mastektomie und ALND größer sind und somit potentiell mehr verletzte Blut- und Lymphgefäße hinterlassen, als bei der BET, entstehen hierbei öfter Serome (47). Die SLNB ist mit einer erheblich geringeren Rate an Seromen assoziiert, wie die ALND (49) und es wird davon ausgegangen, dass die Verödung von Blut- und Lymphgefäßen einen entscheidenden Beitrag zur Reduzierung der postoperativen Lymphorrhoe beitragen (33).

Die Pathophysiologie der Serombildung ist noch nicht ganz verstanden, es gibt einige Faktoren, welche die Flüssigkeitsansammlung begünstigen könnten, wie z.B. die o.g. große Wundfläche, die in einen großen Totraum zwischen Hautmantel und verbleibendem Gewebe resultiert, große Unregelmäßigkeiten der Wundflächen zwischen einander, vor allem der Brustwand und besonders der Achselhöhle, welche die optimale Adhäsion der Wundflächen verhindern, die ständige Mobilisation der Brustwand durch Respiration und Schulterbewegung, die zu Scherkräften zwischen den Wundflächen führen, was wiederum deren Adhäsion verhindern.

Gewisse Risikofaktoren für die Entstehung eines Seroms sind bekannt, dazu zählen ein hohes Körpergewicht und ein hohes Drainagevolumen innerhalb der ersten 3 Tage (51), chirurgische Faktoren inklusive der Technik des Operateurs und dem Umfang des resezierten Gewebes, sowie die vorzeitige Drainageentfernung (49).

Im Vergleich zur Radikalen Mastektomie geht die Subkutane Mastektomie mit einer geringeren Rate an Seromen einher, ebenso die BET im Vergleich zur Modifiziert Radikalen Mastektomie, sowie die sofortige Rekonstruktion nach MRM im Vergleich zu einem zweizeitigen Wiederaufbau (49). Auch das höhere Patientenalter soll mit einer höheren Inzidenz für Serome einhergehen und andere Faktoren die das Risiko erhöhen könnten, sind bspw. Arterielle Hypertonie, die Brustgröße und Anzahl der resezierten Lymphknoten der Axilla, die Anwendung von Heparin oder Tamoxifen (52).

Der Erhalt oder die Resektion der Pektoralisfaszie nimmt keinen Einfluss auf die Seromentstehung (53). Auch waren der Hormonrezeptorstatus des Tumors, sowie die Immobilisierung der Schulter keine beeinflussenden Faktoren (51). Kompressionsverbände, die in vielen Kliniken standardmäßig nach einer Mastektomie angelegt werden, zeigten keinen Einfluss auf postoperative Drainagevolumina oder die Rate an Seromen (54). Ein Lösungsansatz für die Verhinderung von Seromen könnte ein optimaler Wundverschluss sein, wodurch das Lymph- und Kapillarleak minimiert und Totraumvolumen verringert werden (48).

Es konnte gezeigt werden, dass eine Fixation des Hautmantels an dem darunterliegenden Muskel mittels Nähten (quilting suture), wodurch das Totraumvolumen verkleinert wird, eine Verminderung der drainierten Flüssigkeit, der Serominzidenz und eine schnellere Drainageentfernung nach sich zog (47). Trotzdem ist diese Methode kontrovers zu betrachten, da es zu einem zusätzlichen Trauma durch die Nähte kommen und zu viel potentiell metastasiertes Gewebe für die Fixierung der Fäden belassen werden könnte (55).

Andere Ansätze, die bereits erprobt wurden, um die Serombildung zu minimieren, waren beispielsweise Ultrasonic Dissection, spezielle Tetrazyklin-Sklerotherapie, sowie Fibrinkleber-Applikationen, alle mit nicht zufriedenstellendem Erfolg (52).

1.3.6 Hämatombildung

Postoperative Blutungen sind neben Infektionen und Dehiszenzen bei weitem die häufigste Komplikation unmittelbar nach Brustoperationen. Ein Bluterguss präsentiert sich meist optisch bzw. haptisch als prall-elastische, teilweise schmerzhafte Schwellung im Operationsgebiet (56). Da sie oft auf akute Nachblutungen unmittelbar nach der Operation zurückgehen, gehört es zu den Pflichten und der Expertise eines jeden Chirurgen, eine möglichst gründliche Blutstillung vorzunehmen, die hierzulande meist mittels Elektrokauterisation erfolgt (57) (56). Dies birgt wiederum das potentielle Risiko der Serombildung, weshalb die größtmögliche Hämostase bei geringster Koagulation erfolgen sollte. Hämatome können die Wundheilung verzögern und abhängig von ihrer Größe, entweder konservativ therapiert oder eine Revisionsoperation notwendig machen. Die Drainageeinlage und der postoperative Kompressionsverband, der den Frauen nach Mastektomien angelegt wird, sollen der Hämatombildung entgegenwirken, jedoch gibt es immer noch zu wenig Evidenz über den Nutzen von Drainagen, wie auch Kompressionsverbänden (56).

In einer schweizerischen Studie des Inselspital Berns aus dem Jahr 2013 sollten mögliche Risikofaktoren für die Bildung eines Hämatoms nach Brustaugmentation evaluiert werden und es fanden sich eine höheres Patientenalter, ein niedriger systolischer Blutdruck in der Endphase der OP an sich, erhöhte Flüssigkeitssubstitution, sowie eine Totale intravenöse Anästhesie, als unabhängige Risikofaktoren (57).

1.3.7 Dehiszenz

Die Wundheilung und Vernarbung der Mastektomiewunde ist ein multifaktorieller Prozess, der eine Vielzahl an pathophysiologischen Reaktionen des Körpers auf die Verletzung des Gewebes hervorruft. Dazu zählt z.B. die Ersetzung des geschädigten Gewebes mit Narbengewebe, welche ungefähr 14-21 Tage in Anspruch nimmt und durch die Produktion an kollagenem Gewebe, welches anfangs noch dünn und beschädigungsanfällig ist. Durch hohe Beanspruchung bzw. übermäßige Krafteinwirkung kann dieses feine Gewebe, während des Vernarbungsprozesses beschädigt werden und reißen, was in einer partiellen oder kontinuierlichen Diskontinuität der Wundnarbe resultiert (58).

1.3.8 Nekrosebildung

Der Erhalt des Brusthautmantels, der inframammären Falte oder des MAK, hat das kosmetische Ergebnis von Frauen mit Mastektomie und Wiederaufbau der Brust enorm verbessert. Trotzdem gibt es einen relativ hohen Anteil an Frauen mit Hautnekrosen zwischen 10-30% (59).

Es gibt viele Faktoren, die zu einer höheren Rate an Hautnekrosen nach Mastektomien beitragen. So wünschen sich beispielsweise immer mehr Frauen einen Wiederaufbau der resezierten Brust. Fehlten bislang einfache und standardisierte Methoden, um die Schwere der Hautnekrosen zu charakterisieren, gibt es nun den SKIN-Score (Skin Ischemia and Necrosis-Score), ein Bewertungssystem der Mayo Clinic um den Schweregrad der Nekrose festzustellen (60) (61). Bei der chirurgischen Entfernung des Brustdrüsengewebes ist dabei auf ein limitiertes Nutzen des Elektrokauters zu achten, um keine wertvollen Blutgefäße von dem zu erhaltenden Hautlappen abzutrennen. Dabei kommt es sowohl bei der Skin Sparing Mastektomie, als auch der modifiziert radikalen Mastektomie, in etwa 11% der Fälle zu einer Hautnekrose (10).

Bei der NSM wird das Gewebe, welches sich unterhalb des Mammilen-Areola-Komplexes befindet, weitestgehend reseziert, wodurch der MAK nur noch durch die dermale Mikrovaskularisierung ernährt wird und ein erhöhtes Risiko für die ischämische Nekrose erfährt (62). Wund- und Hautnekrosen sind nach sofortiger Implantateinlage häufiger, als bei einem mehrzeitigen Vorgehen, verglichen mit der SSM hat die NSM ein höheres Risiko für eine Mastektomiehautlappennekrose (61) (60).

Eine Hochrisikogruppe für Hautnekrosen stellen außerdem Raucher dar, die zusätzlich oft an verzögerter Wundheilung und Wundinfektionen leiden (63). Die Langzeitfolgen des Rauchens bleiben auch nach Aufgabe des Lasters bestehen, so erholen sich das Mikromilieu des Gewebes und die Entzündungsreaktion der Zellen innerhalb von 4 Wochen, die proliferative Reaktion bleibt jedoch weiterhin eingeschränkt (64).

1.3.9 Wundinfektion

Zu den häufigsten Infektionen von hospitalisierten Patienten zählen unter anderem die chirurgischen Wundinfektionen, welche die Morbidität und Mortalität erhöhen, den Krankenhausaufenthalt signifikant verlängern und die Gesundheitskosten enorm ansteigen lassen (65). Kirkland et al. (1999) beschrieb, verglichen mit Patienten, die keine Wundinfektion entwickelten, eine Verlängerung des Krankenhausaufenthalts um durchschnittlich 6,5 Tage und einen Anstieg der Krankenhauskosten um \$3089. Wundinfektionen, die direkt nach Brustoperationen auftraten, verursachten zusätzliche

Kosten von \$4091, wobei die Kosten nach Wiederaufbau deutlich höher lagen, durch die dadurch erforderliche Implantatentfernung- und Wechsel (66). Der Anstieg der Mortalitätsraten steigt durch chirurgische Wundinfektionen auf bis zu 15%-40% (67).

Zu den Risikofaktoren für die Entwicklung einer Wundinfektion zählen ein erhöhter BMI, Diabetes, Rauchen, schwerer Alkoholabusus, höherer ASA-Score, vorbestrahlte Wundverhältnisse oder längere Operationszeiten, sowie Implantate- oder autologe Brustrekonstruktionen (65).

Die Ziele der modernen Chirurgie sind heutzutage, Infektionen und nicht infektiöse Wundkomplikationen zu verhindern, bzw. präoperativ Patienten mit Risikofaktoren zu identifizieren, da vor allem bei den Mammakarzinom- Patientinnen, eine verlängerte Wundheilung einen verzögerten adjuvanten Therapiebeginn mit sich bringen kann (68). So ist die Rate an bakteriellen und nicht bakteriellen Wundinfektionen bei Frauen mit Mastektomie und unmittelbarer Brustrekonstruktion, sowie bilateraler Mastektomie, verglichen mit der einfachen einseitigen Mastektomie wesentlich höher (69) (70).

1.3.10 Vorhergehende Brustwandbestrahlung und deren Auswirkungen auf die Wundheilung

Durch die Einführung der BET mit obligatorischer Nachbestrahlung, als adäquate Therapiealternative zur Mastektomie, hat sich die Anzahl an Patientinnen mit vorbestrahlten Brustwandverhältnissen enorm erhöht. Von diesen Patientinnen, die mit einer Brusterhaltenden Therapie versorgt werden konnten, bekommen zwischen 8.8–12% der Patienten in den ersten 20 Jahren ein Lokalrezidiv (8, 71), welches dann oft eine Indikation für die MRM, Skin-Sparing Mastektomie oder Nipple-Sparing Mastektomie darstellt (72).

Die Nebenwirkungen einer Bestrahlung lassen sich typischerweise in 2 Phasen einteilen, die akute Phase innerhalb der ersten 90 Tage und die chronische Phase, die sich danach anschließt. Zu den akuten Folgen, an denen bis zu 95% der Patientinnen leiden zählt das Erythem, das Hautödem und die Schwellung, sowie die Ulzeration und Desquamation der Haut (73). Typische Langzeitfolgen einer Radiatio sind die Atrophie oder Hyperplasie der Epidermis, die hypozelluläre Fibrose der Haut, die Erweiterung von Hautgefäßen ähnlich eines Besenreisers, sklerotische Gefäßveränderungen, sowie die Atrophie der Hautanhangsgebilde (74).

Diese Veränderungen zeigen, dass Patientinnen mit vorbestrahlten Ausgangsverhältnissen ein höheres Komplikationsrisiko haben, doch während früher noch autologes gesundes Gewebe für die Brustrekonstruktion dringend erforderlich war,

ist heutzutage sogar die Nipple-Sparing Mastektomie mit zufriedenstellenden kosmetischen Ergebnissen unter Belassen der vorbestrahlten Haut möglich (72).

Eine andere Alternative für Frauen mit Z.n. Radiatio der Brust ist die Skin-Sparing Mastektomie mit sofortiger Rekonstruktion mithilfe eines Lattissimus Dorsri Flaps (71).

Sowohl die präoperative als auch die unmittelbar postoperative Bestrahlung der Brustwand resultieren in einer höheren Komplikationsrate (75).

Dazu zählen Gewebeschäden, die nach einer Rekonstruktion zu einer Implantatfreilegung führen können oder dem Verlust des Implantats, sowie Infektionen, die eine intravenöse Antibiotikatherapie oder zusätzliche chirurgische Interventionen erfordern. Auch die Mamillennekrose nach der Nipple-Sparing Mastektomie scheint mit einer vorhergehenden Bestrahlung assoziiert zu sein. (76)

1.3.11 Neoadjuvante und adjuvante Chemotherapie und ihre Einflussnahme auf die Wundheilung

Die Rolle der neoadjuvanten Chemotherapie hat sich mittlerweile gewandelt. Während sie früher vor allem für Frauen mit großen, nicht resezierbaren Tumoren gedacht war, wird sie heute mehr und mehr dafür genutzt, Frauen durch die präoperative Verkleinerung der Tumorgöße eine BET zu ermöglichen und damit das kosmetische Ergebnis zu verbessern oder ein präoperatives Down-Staging von betroffenen Lymphknoten zu erreichen, was in 40% der Patientinnen geschafft wird und die Entscheidungsfindung des chirurgischen Managements in der Axilla nicht gerade erleichtert (77, 78). Auch das systemische Therapieansprechen ist durch die präoperative Chemotherapie besser zu bewerten und ermöglicht der Forschung, genauere Informationen für das Tumorverständnis zu liefern (79). Eine Indikation für die Neoadjuvante Chemotherapie stellen die lokal fortgeschrittenen Tumore, inflammatorische Karzinome, inoperable Brusttumoren, sowie positive Lymphknotenmetastasen dar (77). Patienten mit einem fortgeschrittenen Tumor des Stadiums IIb und höher, zeigen ein >50% erhöhtes Risiko, eine systemische Erkrankung mit Fernmetastasen zu entwickeln (80).

Patienten, die eine Neoadjuvante Vorbehandlung erhielten, zeigten ähnliche Rezidivraten und rezidivfreie Intervalle wie Patientinnen, die mithilfe einer adjuvanten Chemotherapie behandelt wurden. Die Adjuvante Chemotherapie reduziert die 10-Jahres-Sterblichkeit von Brustkrebspatientinnen um ein Drittel (78).

Es konnte auch gezeigt werden, dass sich das Ergebnis, vor allem bei Patienten mit Hormonrezeptor-negativen Tumoren, bei einem verzögerten Beginn der adjuvanten Therapie verschlechtert (68).

Im Gegensatz zur Radiotherapie, ist der Schaden, welcher durch die Chemotherapie an gesundem Gewebe verursacht wird, dosisabhängig und verschwindet meist innerhalb einiger Tage, wohingegen die Radiotherapie auch nach langer Zeit zu unerwünschten Nebenwirkungen führen kann und es so scheint, als verstärken sich diese mit zunehmender Zeit.

Es wurde beobachtet, dass die Chemotherapie die stärksten Folgen auf die Wundheilung hat, wenn sie bis zu zwei Wochen vor oder innerhalb der ersten Woche nach der Operation verabreicht werden, wohingegen der negative Einfluss der Chemotherapeutika mit der Zeit abnimmt (80).

Ein großes Problem sind die nicht heilenden Wunden und das höhere Risiko für Wundinfektionen durch Immunsuppression.

Es wurden zahlreiche Interventionen getestet um das chirurgische Resultat nach Chemotherapie positiv zu beeinflussen, dazu zählen der Einsatz von Wachstumsfaktoren, mesenchymalen Stammzellen, sowie adipose-derived Stammzellen (81). In Tierversuchen wurde schon lange bestätigt, dass Zytostatika die normale Wundheilung beeinflussen, unter anderem ist die Rate an Wundinfektionen und Wunddehiszenzen erhöht (82).

1.4 Der resorbierbare, Lysin-Urethan-basierte Gewebeklebstoff TissuGlu®

1.4.1 Anwendungsgebiete, Zusammensetzung, Durchführung

TissuGlu® ist ein chirurgischer Klebstoff der Firma Cohera Medical, Inc.® aus Pittsburgh Pennsylvania, USA und besteht aus einem synthetischen, dem Lysin abgeleiteten Urethan. Dieses biokompatible Produkt besteht zu 48% aus der Aminosäure Lysin, zu 22% aus CO₂ und zu 15% aus Ethanol, daneben noch andere niedrigmolekulare Polymere (83).

Der Gewebekleber ermöglicht es, große Wundflächen und Gewebelappen aneinander zu binden und dadurch den Raum für Flüssigkeitsansammlungen und damit verbundene Drainagevolumina zu verringern (83).

Bei der Vorrichtung zur Applikation des Gewebeklebers TissuGlu® handelt es sich um eine steril verpackte und mit 5ml vorgefüllte Einwegvorrichtung mit einem Schwenkkopf, mithilfe dessen der Kleber als visköse, präpolymerisierte Form in vordosierten Tropfen innerhalb der Wundflächen appliziert werden kann. Nach Applikation des Klebers, werden die zu verschließenden Gewebeflächen für einige Minuten, mithilfe der an den Wundrändern vorgelegten Fäden, mit leichtem Druck

zusammengeführt und durch die Feuchtigkeit innerhalb der Wundflächen der chirurgische Kleber zum Aushärten gebracht. Der ausgehärtete Klebstoff verleiht den Wundflächen eine so starke Haftung aneinander, dass Totraumbildung dadurch verhindert werden kann und der natürliche Heilungsprozess initiiert werden kann. Nach einigen Tagen wird der Lysin-abgeleitete Klebstoff in seine resorbierbaren Komponenten zerlegt, dazu zählen Lysin, Ethanol, CO₂ und Polyole, also organische Verbindungen mit mehreren Hydroxygruppen.

Momentan ist TissuGlu® in der EU und anderen Ländern, die die CE-Kennzeichnung nutzen, für die Verklebung von Gewebeschichten im Allgemeinen zugelassen (83). In Deutschland fand TissuGlu® bereits in der Plastischen Chirurgie an der Universitätsklinik Bonn im Jahr 2012 im Rahmen von abdominalchirurgischen Eingriffen Anwendung. Hierbei wurde eine Vergleichsstudie mit einer kleineren Patientenzahl durchgeführt und das Auftreten postoperativer Komplikationen, insbesondere Serombildung, betrachtet. Beide Gruppen erhielten, im Gegensatz zu unserem Untersuchungsdesign, postoperativ Drainagen, wobei in der TissuGlu®-Gruppe ein verringertes Drainagevolumen und eine kürzere Drainagedauer zu beobachten war, jedoch ohne signifikanten Wert (84).

In der Mammachirurgie wurde der Gewebeklebstoff TissuGlu®, neben dem Einsatz in der Klinikroutine, in ca. 40 Kliniken in Deutschland getestet, unter anderem am Klinikum Holweide in Köln, in den Universitätsklinikern Erlangen, Greifswald und Tübingen, sowie im Markus Krankenhaus in Frankfurt/Main, wo weitere retrospektive Datenanalysen und eine prospektive multizentrische Studie durchgeführt wurden.

Hierbei wurden jedoch im Unterschied zu der hier vorliegenden Untersuchung, auch bei Patientinnen der TissuGlu®-Gruppe im Fall einer axillären Lymphknotengewinnung, Drainagen verwendet. Bei dieser Vergleichsstudie mit insgesamt 205 Patientinnen und Patienten zeigten sich postoperative Hämatome signifikant weniger in der TissuGlu®-Gruppe, die Serombildung trat häufiger in der TissuGlu®-Gruppe auf (85).

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Ziel der hier vorliegenden retrospektiven Analyse war es, herauszufinden, wie sich Patientinnen, die konventionell mit einer Modifiziert Radikalen Mastektomie mit Standardwundverschluss und Drainageeinlage therapiert wurden, gegenüber Patientinnen, bei denen der Wundverschluss mithilfe des chirurgischen Gewebeklebers TissuGlu® durchgeführt und auf die Verwendung von Drainagen verzichtet wurde, hinsichtlich der Dauer des stationären Aufenthalts, dem Auftreten an postoperativen Komplikationen, wie Serombildung, Hämatombildung, Wundinfektion, Dehiszenzen, Wundnekrosen und weiterführenden Interventionen unterscheiden. Hierfür wurden in einer retrospektiven Analyse 114 Patientinnen und Patienten der Frauenklinik Rechts der Isar, in einem vergleichbaren Zeitraum betrachtet, bei denen insgesamt 132 Mastektomien durchgeführt wurden. In der Gruppe 1 wurden 76 Fälle einer Mastektomie mit standardisiertem Wundverschluss und mit Einlage von Drainagen zusammengefasst. In der Gruppe 2 wurden 56 Fälle von Mastektomien ohne Drainageableitung und unter Verwendung des Gewebeklebers TissuGlu® operiert. Die Zuordnung zur jeweiligen Untersuchungsgruppe erfolgte unter entsprechenden operativen Bedingungen nach ausführlicher Aufklärung nach Präferenz der Operateure und der Patientin.

Die Patientin wurde im Rahmen der Operationsplanung über die verschiedenen Möglichkeiten der Wundversorgung aufgeklärt; nachdem nach ersten Auswertungen mögliche Vorteile des Gewebeklebers hinsichtlich der möglichen Verkürzung der Krankenhausverweildauer offensichtlich wurden, wurde auf diesen Umstand auch hingewiesen. Eventuelle Präferenzen der jeweiligen Patientin wurden in die operative Entscheidung, ob eine Drainierung oder eine Gewebeverklebung durchgeführt wird, mit einbezogen.

Es erfolgte keine formale Randomisierung in der Gesamtgruppe der Patientinnen.

Die Daten für diese Studie wurden der Krankenakte und den elektronischen Daten des SAP entnommen, sowie mit Ärzten und Krankenpflegern zusammengearbeitet. Analysiert wurden neben der durchschnittlichen stationären Verweildauer, das Auftreten von postoperativen Minor-Komplikationen, wie z.B. der Bildung eines Seroms, einer palpablen Schwellung, eines Hämatoms, einer Infektion, sowie einer Dehiszenz oder einer Nekrose im Ablationsgebiet. Eine Major-Komplikation stellte die Indikation zur Reoperation dar.

2.1.1 Zeitraum und Setting der Untersuchung

Analysiert wurden die Daten von 114 Patientinnen und Patienten, die von Januar 2013 bis August 2015, am Klinikum Rechts der Isar unilateral oder bilateral mastektomiert wurden. Bei einer Gesamtanzahl von 132 Mastektomien wurden nur diejenigen Patientinnen und Patienten in die Datenerhebung aufgenommen, welche die Untersuchungskriterien (siehe Punkt 2.2) erfüllten.

Betrachtet wurde jeweils der Zeitraum des stationären Aufenthalts nach Mastektomie, sowie die Wiedervorstellungen der Patientinnen und Patienten nach Krankenhausentlassung, aufgrund von routinewerankerten Nachuntersuchungen oder Vorstellungen bei Komplikationen.

Somit stellte die Operation den Anfangspunkt und die letzte poststationäre Wiedervorstellung in der Frauenklinik Rechts der Isar, den Endpunkt der Untersuchung dar.

Für die vollständige Datenerhebung wurden aus den Krankenakten die Informationen der betreuenden Fachärzte, der Anästhesisten, der Pathologen, sowie des OP- und Pflegepersonals herangezogen.

Insgesamt wurden alle zur Verfügung stehenden Akten, sowie die Poliklinikakten und Arztbriefe zuweisender oder mitbehandelnder Ärzte ausgewertet.

2.2 Untersuchungsstichprobe

Von den 114 Patientinnen und Patienten wurden 18 bilateral mastektomiert, womit sich eine Gesamtzahl von 132 Mastektomien ergab. Diese 132 Fälle wurden in unserer Untersuchung in zwei Gruppen unterteilt, wobei Gruppe 1 (SWC-Gruppe) einen Standardwundverschluss mit subkutanen und intrakutanen Wundnähten, sowie Drainageableitung erhielt. Bei der Gruppe 2 (TissuGlu®-Gruppe) wurden die Wundflächen mittels TissuGlu® -Gewebekleber verklebt und auf die Einlage von thorakalen oder axillären Drainagen verzichtet. In 119 Fällen wurden die Mastektomien bei weiblichen Patienten und 13 Mastektomien bei männlichen Patienten durchgeführt.

Es wurden alle Patientinnen und Patienten ausgewertet, die im o.g. Zeitraum in der Frauenklinik Rechts der Isar eine Mastektomie ohne Wiederaufbau erhielten und bei denen eine vollständig dokumentierte Akte mit Voruntersuchungen, Prämedikationsbogen, OP-Bericht, Visiten-, sowie Pflegedokumentation vorlag.

Dabei wurden sämtliche Indikationsstellungen einer Mastektomie, sowohl mit kurativer, palliativer oder prophylaktischer Zielsetzung berücksichtigt. Zusätzlich wurden alle

Altersklassen, Dignitäten, Geschlechter, sowie voroperiert oder erstmalig zu operierende Patienten in die Untersuchung miteingeschlossen.

Es wurden ebenfalls unterschiedliche Operationstechniken, wie die subkutane Mastektomie oder die Nipple-Sparing-Mastektomie, mit axillärer oder ohne axilläre Beteiligung inbegriffen.

Folgende Kriterien führten zu einem Ausschluss aus der Untersuchungsstichprobe:

- TissuGlu® Verwendung bei Wundrevision oder Segmentexzision
- Lückenhaft dokumentierte Patientenakten, bei denen die Visiten- bzw. Pflegeberichte oder andere wertvolle Informationsquellen unvollständig waren

2.3 Operationsablauf mit Standardwundverschluss

Der folgende Operationsablauf wird am Beispiel der Modifiziert Radikalen Mastektomie erläutert. Alle Operationen beider Gruppen wurden von erfahrenen Chirurgen durchgeführt. Die Präparation erfolgte über einen querovalen Hautschnitt nach Stewart mithilfe eines Skalpells, die Wundränder wurden mithilfe von Wundhaken oder Wundspreizern auseinandergehalten. Die subkutane Präparation erfolgte in unserer Klinik mittels des Elektrokauters (Hochfrequenzchirurgiegerät ICC 350 der Firma © Erbe Elektromedizin GmbH, Tübingen, Deutschland), welches mit einer Watt-Zahl von 150 Gewebe schneidet und für koagulieren mit 80 Watt eingestellt war.

Unter dem verbleibenden Hautmantel und einem kleinen Teil des subkutanen Fettgewebes wurde das Fett- und Brustdrüsengewebe ausreichend in mediale, laterale, kraniale und kaudale Richtung mobilisiert. Die Entfernung des Brustdrüsenkörpers, mitsamt dem tumortragenden Areals und eventueller teilweiser Resektion der Pektoralisfaszie erfolgte teilweise als stumpfe Präparation digital oder scharf mithilfe von Scheren und dem elektrischen Messer. Bei erforderlicher axillärer Lymphonodektomie erfolgte eine Eröffnung der Fascia axillaris über den bereits gewonnen Wundzugang thorakal als stumpfe Präparation unter Schonung der darin verlaufenden Nerven. Es wurden bei Bedarf Wächterlymphknoten oder die axillären Lymphknotenstationen Level I und II mitsamt dem umgebenden Fettgewebe reseziert, sowie je nach Umfang des axillären Resektionsvolumens, eine Drainage platziert. Die Blutstillung von Gefäßstümpfen und Sickerblutungen erfolgte mithilfe des Elektrokauters (ca. 80W), sowie Bauchtüchern und Kompressen. Die Redondrainage thorakal kam auf dem M. pectoralis major zu liegen und es erfolgte deren Ausleitung unterhalb des laterokaudalen Wundrandes von innen nach außen mit Aufbau eines Vakuums. Es erfolgten subkutane Adaptationsnähte mit resorbierbarem Faden (Typ Vicryl 2.0) und eine fortlaufend intrakutane Hautnaht mittels monofilem Faden (Typ Monocryl 3.0).

Dieser Operationsablauf wird in der vorliegenden Arbeit zusammen mit der Einlage von Drainagen, als standardisierter Wundverschluss betrachtet. Die Anlage eines Kompressionsverbandes zirkulär um den Thorax erfolgte für 24h.

2.4 Operationsablauf mit dem Gewebekleber TissuGlu®

Der Ablauf der Mastektomie war bis nach Entfernung des Brustdrüsengewebes in beiden Gruppen gleich (Abb.1 und Abb.2) und erfolgte nach chirurgischem Standard.

In der Untersuchungsgruppe wurde der Wundverschluss mittels dem resorbierbaren Gewebekleber TissuGlu® durchgeführt. Zur Veranschaulichung dienen die folgenden



Abbildung 1: Präoperatives Foto der Mamma

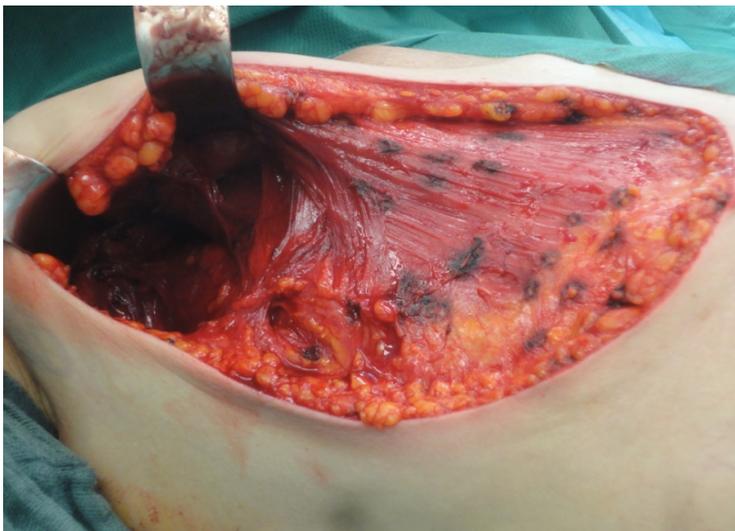


Abbildung 2: Nach Entfernung des Drüsenkörpers

Abbildungen (Abb.1-6).

Nach Entfernung des Drüsenkörpers (Abb.2)

wurden in der TissuGlu®-Gruppe, jeweils am kranialen und kaudalen Wundrand,

Traktionsnähte vorgelegt, um nach Applikation der

Klebspunkte einen besseren Verschluss

der Gewebelappen durch den Operateur zu ermöglichen

(Abb.3). Dann wurde der Gewebekleber TissuGlu®

mittels dem Applikator im Wundbett (Abb.4) und bei

erfolgter ALND oder SLNB ebenfalls in der Axilla

(Abb.5) aufgetragen und die Wunde mithilfe der

vorgelegten Traktionsnähte (Vicryl 2.0) verschlossen und

komprimiert.

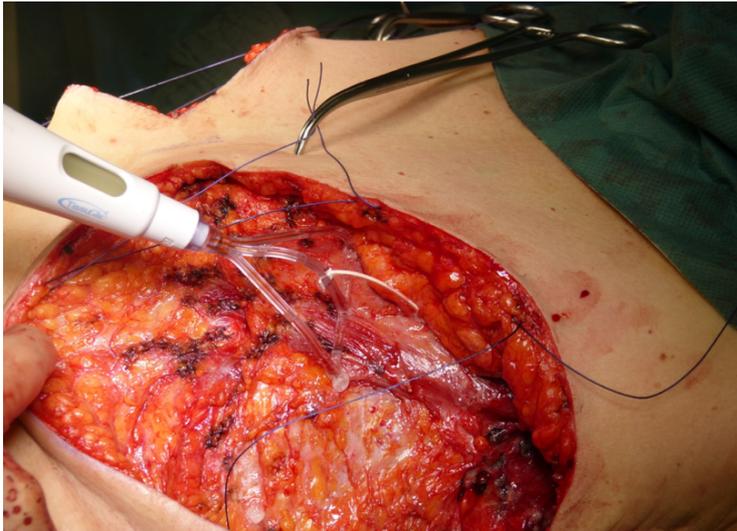


Abbildung 3: Vorlage der Traktionsnähte am kranialen und kaudalen Wundrand

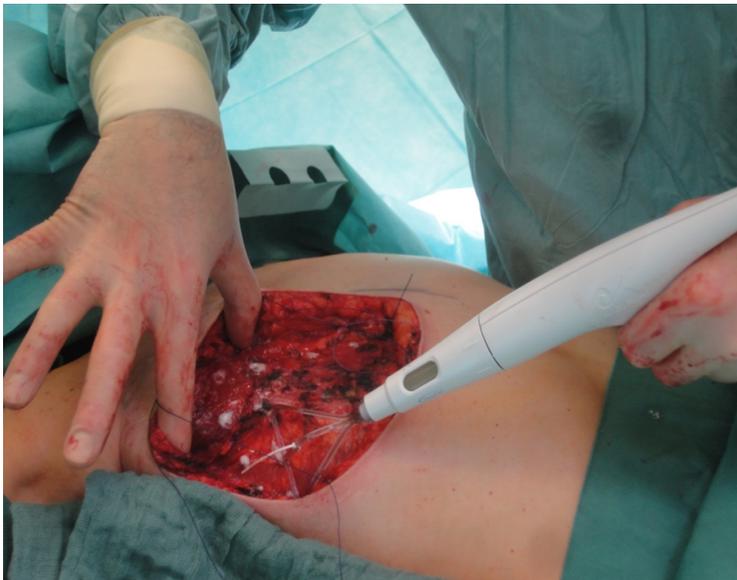


Abbildung 4: Applikation des Gewebeklebers im thorakalen Wundbett

Im letzten Schritt, der wieder in beiden Gruppen gleich ablief, wurde die Wunde mittels einer fortlaufenden Intrakutannaht mit Monocryl 3.0 verschlossen.

Im Gegensatz zum Standard Wound Closure wurde in der Untersuchungsgruppe auf den Einsatz von Drainagen verzichtet.

Nach Hautverschluss erfolgte noch im OP die Anlage des Kompressionsverbandes für mind. 24 Stunden, wie auch in der SWC-Gruppe. (siehe Abb.6).

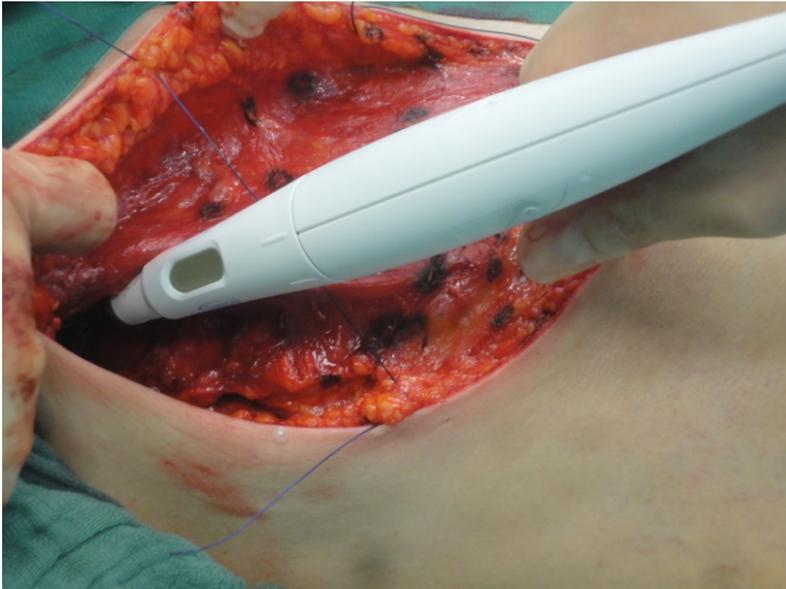


Abbildung 5: Applikation von TissueGlu® im axillären Wundbett



Abbildung 6: Kompressionsverband für 24h

2.5 Erhebungsdaten

Für die Erfassung der relevanten Parameter wurden die Bewertungskriterien überprüft und die Daten mithilfe der Patientenakte, der elektronisch gespeicherten Befunde, der Arztbriefe, sowie der Untersuchungsdokumentationen des SAP-basierten Krankenhausinformationssystems i.s.h.med[®] und der Ambulanzakte zusammengetragen. Folgende Parameter waren dabei von Interesse:

- Patientencharakteristika
 - Geschlecht, Geburtsjahr, Gewicht, Größe, BMI
- Angaben zu vorhergehenden Brustkrankungen
 - Jahr der Erkrankung, Art des Eingriffs (BET, SLNB, ALND, vorhergehende Mastektomie mit R1-Status)
 - vorhergehende Radio ipsilateral oder kontralateral, Jahr der Radio
 - neoadjuvante Chemo- oder Hormontherapie, Jahr der Chemotherapie
 - vorhergehende Zytostatikagabe aufgrund einer anderen Erkrankung, Jahr dieser Therapie
 - Bevacizumab-Gabe
- Angaben zu allgemeinen Vorerkrankungen
 - Diabetes, Arterielle Hypertension, ASA-Score, Nikotinkonsum (soweit von den Patienten angegeben), Einnahme von blutverdünnenden Medikamenten
- Angaben zur aktuellen Brustkrankung
 - Linke Brust, Rechte Brust, Beidseitig, Tumortyp (Invasiv lobulär oder invasiv duktales Karzinom, DCIS, LCIS, Inflammatorisches Karzinom, primär metastasiertes Karzinom, Rezidivoperation, OP bei R1-Status, Prophylaktische Mastektomie, postoperative Tumorhistologie)
- Operationsdaten
 - Operationstag, Operationszeitpunkt, Operationsdauer, Operationstechnik, axilläre Operationsausdehnung (keine axilläre Beteiligung, SLNB, ALND, Zahl der entnommenen Lymphknoten), Messung des Operationsfeldes vertikal und horizontal, Gewicht des resezierten Gewebes, Angabe zur Drainageeinlage, Art und Platzierung der Drainage
- Angaben zum stationären Aufenthalt
 - Datum der Krankenhausaufnahme, Datum der postoperativen Mobilisierung des Patienten, tägliche Dokumentation des Patientenbefindens, Wundverhältnisse, Drainagevolumen, Datum der Drainageentfernung, Datum der Krankenhausentlassung,

- Angaben zum Auftreten von Minorkomplikationen
 - Hämatombildung, Infektion, Nekrosebildung, Dehiszenz, palpable flüssigkeitsgefüllte Schwellung als Korrelat für ein Serom, sonografische Größe des Seroms, Punktion und Vol. des punktierten Seroms,
- Angaben zu dem Auftreten einer Major-Komplikation
 - Komplikationen, welche einer operativen Sanierung bedürfen
- Angaben zur poststationären Wiedervorstellung
 - Datum der Wiedervorstellung, Befinden des Patienten, Wundverhältnisse, Bildung eines Seroms, durchgeführte Interventionen

2.6 Erhebungsinstrumente

2.6.1 Elektronische Patientendaten und Krankenakte

Für jeden Patienten, der stationär behandelt wird, wird eine Patienten- und Poliklinikakte, die alle relevanten Informationen von Arztbriefen, Anamnese, körperlichen und diagnostischen Untersuchungsbefunden, über OP-Berichte und Pflegedokumentationen enthält, angelegt. Daraus ließen sich die meisten anamnestischen Daten, wie z.B. das Geburtsjahr, Vorerkrankungen, vorhergehende Brustoperationen und der aktuelle Befund mit der Indikationsstellung zur Mastektomie entnehmen. Zusätzlich waren auch die Briefe überweisender und mitbehandelnder Ärzte, Staginguntersuchungen mit Ultraschallbildern, mammographischen Bildern, Informationen zur Operation, sowie die tumorspezifischen Daten im Pathologiebericht darin enthalten. Bei unvollständigen oder nicht zu erlangenden Akten, konnte auch auf digitale Daten des SAP zugegriffen werden, worin jeder behandelnde Arzt Untersuchungen, sowie Interventionen dokumentiert. Die Abteilung der Medizinischen-Dokumentations-Assistenten führt dabei eine regelmäßige Aktualisierung der patientenspezifischen Daten durch. Für die Eingabe der Daten nutzte ich das Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft® Excel für Mac, Version 15.27 der Firma Microsoft® Corporation, 2015.

2.6.2 Prämedikationsbogen

Mithilfe des Prämedikationsbogens der behandelnden Anästhesisten konnte einerseits eine objektive Einschätzung des präoperativen Gesundheitszustandes der jeweiligen Patientinnen und Patienten erfolgen. Dafür wurde der ASA-Score (American Society of Anesthesiologists) zur Hilfe genommen, der die Patienten entsprechend ihrem perioperativen Risikos in sechs Klassen einteilt, wobei ASA-Klasse 1 einem gesunden Patienten und ASA-Klasse 5 einem moribunden Patienten entspricht.

Andererseits konnten durch den Prämedikationsbogen auch Informationen zu Vorerkrankungen, Voroperationen und der aktuellen Medikamentenanamnese erhoben werden.

2.6.3 Operationsberichtbericht

Der Operationsbericht war von großer Bedeutung für die genaue Datenerhebung. Zum einen wurden die genauen Operationstechniken, mit oder ohne Einbeziehung einer axillären Lymphonodektomie dokumentiert, zum anderen auch die Dauer der Operation, der TG-Device, Anzahl, Art und Ort der Drainagen, sowie das Gewicht des resezierten Gewebes vermerkt und das Operationsfeld vertikal und horizontal vermessen, sodass sich eine ungefähre Wundfläche berechnen ließ.

2.6.4 Pathologiebericht

Für die Tumorhistologie wurden einmal der pathologische Schnellschnittbericht, sowie der endgültige Pathologiebericht zur Hilfe genommen. Außerdem waren hier nochmals Größe und Gewicht des resezierten Brustdrüsengewebes dokumentiert, sodass diese Informationen bei fehlender Dokumentation auf dem OP-Bericht, herangezogen werden konnten.

2.6.5 Pflegedokumentation

Da die Pflegerinnen und Pfleger der Frauenklinik Rechts der Isar mehrmals täglich ihre Pflegevisite durchführen, sowie auch für die Verbandswechsel und Drainagepflege zuständig sind, wurden diese Daten ebenfalls mit der ärztlichen Visitendokumentation verglichen. Die pflegerischen Befunde und Angaben zu jeweiligen Drainagevolumina, beide in der Patientenakte und Patientenkurve zu finden, lieferten wichtige Informationen über eventuelle Drainagekomplikationen bzw. Wundverhältnisse.

2.6.6 Ambulante Patientenakte

Viele Patientinnen und Patienten wurden vor der geplanten Mastektomie in der ambulanten Sprechstunde unseres Klinikums vorstellig, um notwendige Voruntersuchungen, wie Ultraschall, Stanzbiopsien, sowie Mammographien durchführen zu lassen. Auch nach erfolgtem operativen Eingriff und stationärer Entlassung wurden die Patientinnen und Patienten für ein Nachsorgegespräch, sowie für die Auswertung des Pathologiebefunds und ein Gespräch über adjuvante Therapiemöglichkeiten einbestellt, sowie die Wundverhältnisse kontrolliert.

Diese hier gesammelten Informationen wurden ebenfalls in die Datenerhebung einbezogen und dieser Nachsorgetermin als poststationäre Wundkontrolle definiert.

Patientinnen und Patienten, die ausgeprägter Wundkomplikationen entwickelten und dadurch mehrfach vorstellig wurden, hatten somit mehrere poststationäre Wiedervorstellungstermine.

2.7 Datenerfassung und Auswertung

2.7.1 Eingabe der Daten

Die Eingabe der Daten in die Patientenakte erfolgte von den behandelnden Ärzten und Pflegern. Von mir wurden diese Informationen gesammelt und in einer Excel Tabelle (Microsoft® Excel für Mac, Version 15.27, ©2016 Microsoft Corporation) mit den entsprechenden Parametern zusammengetragen.

2.7.2 Kategorisierung der Daten

2.7.2.1 Patientenalter

Betrachtet wurde das Patientenalter zu dem Zeitpunkt der Operation. Hierfür wurde das Geburtsjahr, sowie das Alter der Patientinnen und Patienten dokumentiert. Die älteste Patientin war Jahrgang 1925, der jüngste Patient hatte das Geburtsjahr 1988.

2.7.2.2 Voroperationen

Bei vielen der Mastektomien, handelte es sich nicht um einen Ersteingriff, sondern um die Therapie eines Rezidivs und somit um eine ipsilateral oder kontralateral bereits voroperierten Mamma oder einer neoadjuvant vorththerapierten Brust. Demzufolge wollten wir für jeden Patienten die Operationsbedingungen für die Mastektomie objektivieren. Hierfür kategorisierten wir die Voroperationen in einen ipsilateral oder kontralateral durchgeführten Eingriff, in eine BET ohne axillären Eingriff, eine BET mit SLNB, eine BET mit ALND, oder eine SLNB ohne BET und das Jahr der jeweiligen Operation. Unter einer BET wurden dabei all diejenigen Operationsverfahren zusammengefasst, die keiner Ablatio simplex oder Mastektomie entsprachen (Segmentexzision, Lumpektomie, Quadrantektomie). Auch vorhergehende Mastektomien mit R1 Status und somit Indikation zur Nachresektion wurden als eigenständiger Parameter kategorisiert.

2.7.2.3 Definition der Vorbehandlung

Auch die adjuvante Therapie der o.g. Eingriffe, sowie die neoadjuvante Therapie unmittelbar vor der geplanten Mastektomie waren für uns von Bedeutung und wurden wie folgt kategorisiert: Vorhergehende Radiatio ipsilateral, kontralateral, Jahr der Radiatio, neoadjuvante Chemo- bzw. Hormontherapie mit Jahr der letzten Dosisgabe,

vorhergehende Chemotherapie, die nicht mit der Erkrankung der Mamma zusammenhängt und Jahr dieser Therapie, sowie der Einsatz von Bevacizumab.

2.7.2.4 Vorerkrankungen und Risikofaktoren

Als patientenabhängige Risikofaktoren wurden das Rauchverhalten, sowie einige häufige Erkrankungen, wie z.B. Arterielle Hypertension, Diabetes mellitus, sowie der Gebrauch von Antikoagulantien und Plättchenhemmern als eigenständige Parameter in der Exceldatenbank aufgelistet. Der ASA-Score (American Society of Anesthesiologists) wurde ebenfalls in die Datenbank aufgenommen, um einen objektiven Parameter für die unmittelbar präoperative Patientenkonfition zu erlangen. Zusätzlich wurde der präoperativ bestimmte Hämoglobin-Wert gesichtet, der jedoch nur bei ca. der Hälfte des Patientenkollektivs dokumentiert werden konnte und somit für die statistische Auswertung nicht berücksichtigt wurde.

2.7.2.5 Tumorhistologie

Wir dokumentierten die jeweiligen TNM-Stadien nach der seit 2010 gültigen 7. Auflage nach UICC für bösartige Tumorerkrankungen der Brust und verwendeten dafür die Tumordaten des pathologischen Berichts des Mastektomiepräparats.

Damit war einmal die Identifizierung des histologischen Subtyps, sowie die Einteilung in ein jeweiliges TNM Stadium und Information über die Anzahl und Malignität der entnommenen Lymphknoten möglich.

Ein weiteres Charakteristikum des Tumors war das Grading, also der Differenzierungsgrad der Tumorzellen, das von G1 (gut differenziertes bösartiges Gewebe) bis G3 (schlecht/niedrig differenziertes bösartiges Gewebe) reicht und das wir ebenfalls dem Pathologiebericht nach Mastektomie entnahmen.

2.7.2.6 Durchgeführte Operation

Da das Ziel dieser Arbeit der Vergleich zweier Operationsmethoden untereinander war, wurde der Eingriff der Mastektomie in folgende Parameter unterteilt, welche dem OP-Bericht entnommen werden konnten:

- das Operationsdatum mit Tag und Jahr der OP
- der Zeitpunkt des Hautschnittes, sowie der Hautnaht und der dadurch errechneten Operationsdauer
- der Eingriff, welcher durchgeführt wurde (Mastektomie ohne axillären Eingriff, Mastektomie mit SLNB, Mastektomie mit ALND)
- der durchführende Operateur und Assistenz
- die Anzahl der entfernten Lymphknoten
- die Fläche des resezierten Gewebes in vertikaler und horizontaler Ausdehnung, vermessen durch den Operateur, sowie die dadurch errechnete Wundfläche (die

vertikal größte Ausdehnung multipliziert mit der horizontal größten Ausdehnung) gingen auch als drei eigenständige Parameter in die Auswertung mit ein

- das Gewicht des resezierten Brustdrüsengewebes (wurde ebenfalls im Operationssaal ermittelt; waren die Wundfläche, sowie das Gewicht der resezierten Mamma nicht auf dem Operationsbericht vermerkt, so wurde der pathologische Bericht als Quelle für diese Informationen genutzt, da der Pathologe ebenfalls nach Eingang des Gewebes in die Pathologie, das Resektat vermisst und wiegt)
- Bei Verwendung von TissuGlu® wurde die Device LOT notiert, wobei es sich um eine sechsstellige Seriennummer handelte
- Bei der Kontrollgruppe mit standardisiertem Wundverschluss wurde die Anzahl und Diameter der eingelegten Drainagen, sowie deren Platzierungsort notiert

2.7.2.7 Definition der postoperativen Verlaufsbeobachtung

Hierfür wurden an jedem postoperativen Tag, sowie bei jeder poststationären Wiedervorstellung, folgende Parameter erhoben:

- das Wohlbefinden des Patienten
- der Zustand der Wundverhältnisse
- die Bildung eines Hämatoms, einer Nekrose, einer Dehiszenz, einer palpablen flüssigkeitsgefüllten Schwellung als Korrelat zu einem möglichen Serom
- die sonografische Kontrolle mit Größenangabe des Seroms
- gegebenenfalls Punktion und Volumen des Punktats
- das Auftreten von Major-Komplikationen (diese waren definiert, als ein erneut notwendiger operativer Eingriff)
- bei den SWC-Patienten, Volumen der drainierten Wundflüssigkeit
- zusätzlich alle Ereignisse, die im Zusammenhang mit der Drainage entstanden, wie bspw. Infektion, Reinsertion oder Entfernung der Drainage

Der Tag, an dem die Patienten stationär aufgenommen wurden, wurde als Tag eins betrachtet. Dieser ist bei manchen Patienten der Tag vor der Operation, andere Patienten kamen erst am Morgen der OP zur stationären Aufnahme. Der letzte stationäre Tag ist der Tag der Entlassung. Bei der Berechnung der Dauer des Krankenhausaufenthalts wurden somit einmal der stationäre Aufenthalt von Krankenhausaufnahme bis Entlassung betrachtet, auf der anderen Seite vom Operationstag bis Entlassungstag.

2.7.2.8 Einteilung des Patientenbefindens und der Wundverhältnisse

Bei der Einteilung des Patientenbefindens unterschieden wie den Zustand in drei Kategorien: „Sehr gut, Akzeptabel und Schlecht“. Dabei wurde der Patient immer dann

der Kategorie „Sehr gut“ zugeordnet, wenn er keine Beschwerden, wie Schmerzen, Ziehen in der Brust oder dem Arm etc. angab und voll mobilisiert werden konnte.

Unter der Kategorie „Akzeptabel“ wurden die Patienten eingeteilt, die leichte körperliche Beschwerden angaben, wie Ziehen oder Schmerzen im Mastektomiebereich, Kopfschmerzen, Unwohlsein oder Schwäche, mit großem Bedarf an Analgetika oder wenn die Wundverhältnisse den Patienten bei der Mobilisation der Schulter beeinträchtigten.

Unter die Kategorie „Schlecht“ fielen diejenigen Patienten, die nach der Operation nicht innerhalb der ersten Tage mobilisiert werden konnten, bei vor der Operation keiner bestehenden Beeinträchtigung, Patienten, die aufgrund eines Hb-Abfalls, die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten benötigten, die Fieber oder eine Infektion entwickelten, die bspw. den Einsatz von Antibiotika erforderte usw.

Bei den Wundverhältnissen verhielt es sich ähnlich. Auch diese wurden in „Sehr gut, Akzeptabel und Schlecht“ unterteilt.

Unter „Sehr gut“ fielen die Wundzustände, die weder ein Hämatom, noch sonstige unerwünschte Komplikationen zeigten, d.h. glatte, reizlose Wundverhältnisse, ohne Rötung und Entzündungszeichen, kein Nässen und Nachbluten.

Unter „Akzeptabel“ wurden die Wundverhältnisse kategorisiert, welche ein Hämatom zeigten oder eine palpable Schwellung.

Als „Schlecht“ wurden alle Minor-Komplikationen bezeichnet, welche eine ambulante Intervention nötig machten, bzw. Major-Komplikationen, die eine stationäre Wiederaufnahme mit eventueller operativer Sanierung zur Folge hatten. Dazu zählten die Serombildung, mit notwendiger Punktion oder die Patientinnen und Patienten in erheblicher Weise beeinträchtigten, wie Dehiszenzen der Mastektomienäht, Nekrosebildung im Operationsgebiet, Nachblutungen oder die Infektion der Wunde mit oder ohne nachweisbaren Keim.

2.7.2.9 Drainagemenge

Die Menge der drainierten Flüssigkeit wurde täglich durch die Ärzte bei der Visite evaluiert, sowie ebenfalls von den Pflegerinnen und Pflegern in der Kadex des jeweiligen Patienten dokumentiert. Gemessen und ausgewertet, wurde das Drainagevolumen in Millilitern in einem Zeitraum von 24h.

2.7.2.10 Definition der nachstationären Verlaufsbeobachtung

Alle Patientinnen und Patienten wurden nach der Operation noch mindestens einmal in unserem Hause vorstellig, um die Tumorphistologie und das weitere Prozedere zu besprechen. Hierbei fand auch immer eine Wundkontrolle statt, die in unserer Untersuchung als erste Kontrolle definiert wurde. Einige Patientinnen und Patienten

erschieden mehrmals zur poststationären Verlaufsbeobachtung, besonders wenn Minorkomplikationen auftraten, die einer Intervention des Arztes bedurften.

Somit ergaben sich eine zweite, dritte, vierte usw. poststationäre Vorstellung eines Patienten.

2.7.2.11 Definition einer Minor-Komplikation

Unter Minor-Komplikationen wird in dieser Arbeit, die Bildung von unerwünschten Wundzuständen betrachtet. Dazu zählen, die Bildung eines Hämatoms, einer Wundinfektion, einer Nekrose, einer Dehiszenz, einer palpablen, flüssigkeitsgefüllten Schwellung, eines Seroms, sowie dessen Punktion.

2.7.2.12 Definition einer Major-Komplikation

Unter einer Major-Komplikationen wurden in der folgenden Arbeit, all die o.g. Minor-Komplikationen und andere Ereignisse zusammengefasst, die eine erneute stationäre Aufnahmen und/oder eine chirurgische Intervention erforderten, wie z.B. die operative Wundausräumung, Nekrosenabtragung, Einlage eines Vac-Schwammes- undpumpe oder der erneute chirurgische Wundverschluss.

2.8 Statistische Methoden

2.8.1 Hypothesenprüfung

Die Hypothesen unserer Untersuchung waren im Folgenden:

A) Krankenhausaufenthalt:

H0: Durch die Verwendung von TissuGlu® zeigt sich kein Unterschied in der stationären Verweildauer

H1: TissuGlu® reduziert die stationäre Verweildauer im Vergleich zur drainierenden Wundverschlusstechnik

B) Komplikationsrate

H0: Durch die Verwendung von TissuGlu® wird die Komplikationsrate, dazu zählen Serombildung, Hämatombildung, Wundinfektion, Dehiszenz oder Wundnekrose, nicht gesenkt

H1: Durch die Verwendung des Gewebeklebstoffs TissuGlu® verringert sich die Komplikationsrate

Für die Ablehnung der Nullhypothese und Annahme der Alternativhypothese wurde das Signifikanzniveau in dieser Arbeit auf 5% festgelegt.

Für die statistische Auswertung der Daten wurden die Statistik- und Analysesoftware Graphpad Prism Version 7.0b, 30.September 2016 (Graphpad Software, Inc., San Diego, USA), sowie das Programm Excel für Mac, Version 15.27 der Firma Microsoft® Corporation, 2015 verwendet.

2.8.2 Kolmogorov-Smirnov-Test

Der Kolmogorov-Smirnov-Test dient dem Nachweis, ob zwei Zufallsstichproben die gleiche Verteilung besitzen bei einem statistischen Merkmal, dessen Verteilung in der Grundgesamtheit unbekannt ist. Er ist auch bei kleineren Stichproben einsetzbar. Dabei muss es sich bei dem statistischen Merkmal um eine metrische Größe handeln.

2.8.3 Chi-Quadrat-Test nach Pearson, Exakter Test nach Fischer-Yates

Handelt es sich um ein kategoriales Merkmal, wie z.B. das Geschlecht der Probanden, so kam der Chi-Quadrat-Test nach Pearson zum Einsatz, mithilfe dessen die Häufigkeitsverteilung zwischen zwei kategorialen Daten auf seine Signifikanz überprüft werden kann.

Ein Signifikanzniveau ($p < 0,05$) zeigt einen signifikanten Zusammenhang zwischen beiden Variablen. Der Exakte Test nach Fischer-Yates ist im Gegensatz zum Chi-Quadrat-Test auch auf kleinere Stichproben anwendbar (Fallzahl < 60).

2.8.4 Zweistichproben-t-Test

Der Zweistichproben-t-Test ist ein Test der mathematischen Statistik, mithilfe dessen, die Unterschiede in einer metrischen Variablen zwischen verschiedenen Gruppen analysiert werden können. Anhand von Mittelwerten zweier Stichproben, kann ein signifikanter Unterschied zwischen den Mittelwerten geprüft werden, der sich bei einem p-Wert unterhalb des Signifikanzniveaus zeigt. Man unterscheidet den t-Test für abhängige und unabhängige Stichproben. Der Letztere testet zwei unterschiedliche Gruppen hinsichtlich eines Merkmals auf Übereinstimmung oder Unterschiedlichkeit, wohingegen bei abhängigen Stichproben, die Mittelwerte einer Person zu verschiedenen Zeitpunkten überprüft werden. Voraussetzung für den t-Test ist, dass es sich um eine metrische Variable, max. zwei Gruppen, und eine Normalverteilung handelt.

In unserer Untersuchung wurde der t-Test für zwei unabhängige Stichproben verwendet.

2.8.5 Korrelationskoeffizient r nach Pearson

Mit dem Korrelationskoeffizienten r kann ein möglicher linearer Zusammenhang zwischen zwei Variablen beschrieben werden (wenn beide Variablen annähernd normalverteilt sind).

3. Ergebnisse

Fragestellung:

Wie unterscheidet sich die Gruppe 1 mit SWC und Drainageeinlage, gegenüber der Gruppe 2, in der ein Wundverschluss mittels TissuGlu® durchgeführt und auf die Verwendung von Drainagen verzichtet wurde, hinsichtlich der Dauer des stationären Aufenthalts, der Häufigkeit an Serombildung, Hämatombildung, Wundinfektion, Dehissenzen, sowie Wundnekrosen und weiterführenden Interventionen?

3.1 Patientencharakteristika

3.1.1 Altersverteilung

Das durchschnittliche Geburtsjahr der TG-Use Gruppe lag bei $1947,59 \pm 14,31$ (1925-1988), bei der SWC-Gruppe lag die Verteilung des Geburtsjahrs zwischen 1926-1973, im Durchschnitt also bei $1949,53 \pm 12,47$.

Betrachtet wird das Alter in Jahren zu dem Zeitpunkt der Operation, für die TG-Gruppe lag dies bei $66,18 \pm 14,23$ (25-89) Jahren, in der SWC-Gruppe lag das Operationsalter bei $64,18 \pm 12,57$ (40-88) Jahren (siehe Tab.1). Insgesamt lag das Durchschnittsalter zu dem Zeitpunkt der Operation für beide Gruppen zusammen bei $65,03 \pm 13,33$ Jahren.

Nimmt man eine Einteilung nach Geschlecht vor, so ergibt sich bei einer Anzahl von 119 Mastektomien unter den Frauen ein Alter von $65,33 \pm 12,57$ (40-89) Jahren, bei den Männern mit einer Anzahl von 13 ergibt sich als Mittelwert $62,31 \pm 18,71$ (25-83) Jahre (siehe Tab. 2). Für das Geburtsjahr gab es unter den beiden Untersuchungsgruppen keinen signifikanten Unterschied ($p=0,409$, t-Test), wodurch eine Normalverteilung des Alters innerhalb dieser Gruppen anzunehmen ist (Abb.7).

	Median	Mittelwert ± SD	Minimum	Maximum
TG-Gruppe	70	$66,18 \pm 14,23$	25	89
SWC-Gruppe	63,5	$64,18 \pm 12,57$	40	88

Tabelle 1: Alter der Patienten in Jahren nach Untersuchungsgruppe

	Median	Mittelwert ± SD	Minimum	Maximum
Frauen (n=119)	65	65,33 ± 12,57	40	89
Männer (n=13)	71	62,31 ± 18,71	25	83

Tabelle 2: Alter in Jahren nach Geschlecht

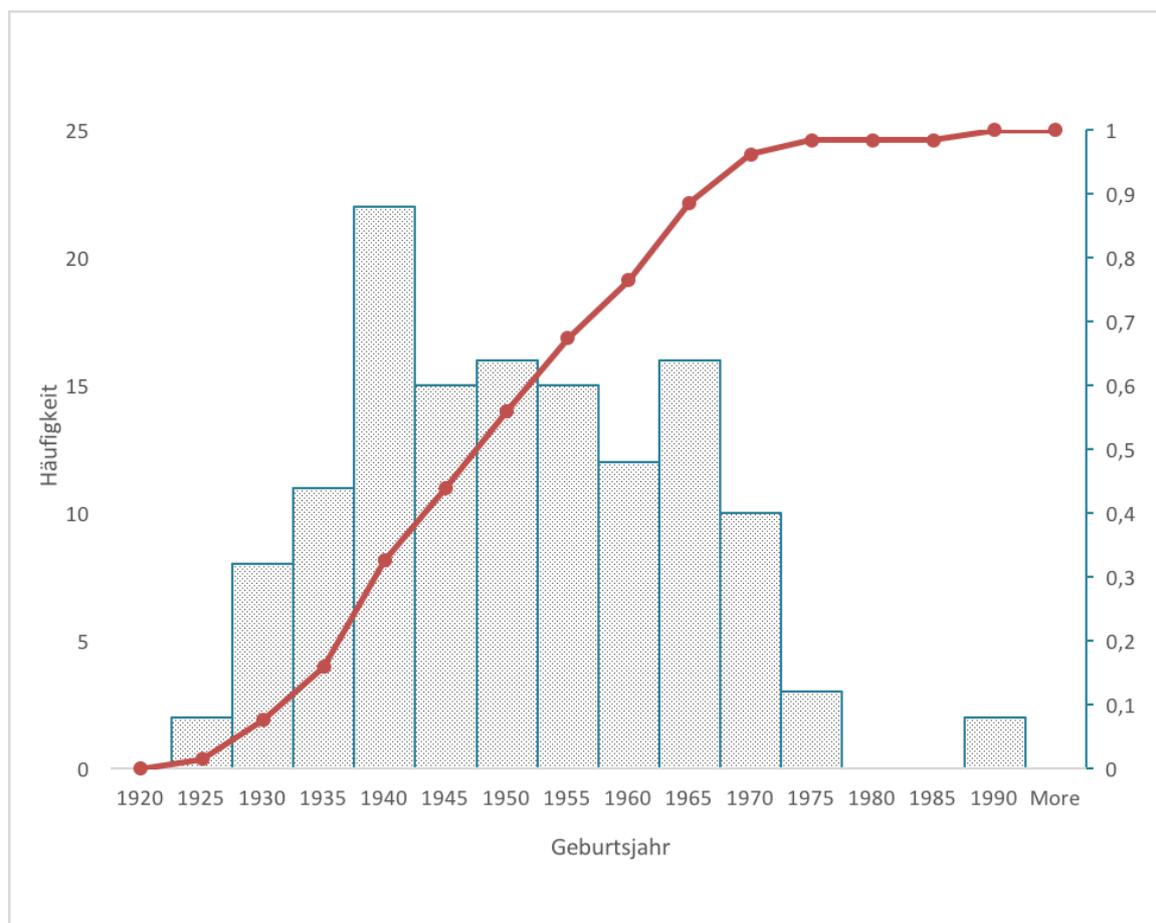


Abbildung 7: Altersverteilung aller Patienten nach Geburtsjahr

3.1.2 BMI Verteilung auf Gesamtkollektiv und Untersuchungsgruppen

Der Body-Mass-Index der Patientinnen und Patienten lässt sich durch folgende Formel berechnen: $BMI = \text{Körpergewicht (in kg)} : (\text{Körpergröße in m})^2$.

Dabei wird ein BMI zwischen 18,5-25 als Normgewicht, 25-<30 als Präadipositas, 30,0-<35 als Adipositas Grad I, 35-<40,0 als Adipositas Grad II und >40,0 als Adipositas Grad III gewertet. Ein BMI unter 18,5 gilt als Untergewicht. Für die Gesamtverteilung des BMI

aller Patientinnen und Patienten siehe Tab. 3 und Abb. 8, für die Verteilung nach den unterschiedlichen Untersuchungsgruppen siehe Abb. 9.

Es ergab sich kein signifikanter Unterschied in der BMI-Verteilung zwischen den beiden Gruppen ($p=0,779$, t-Test).

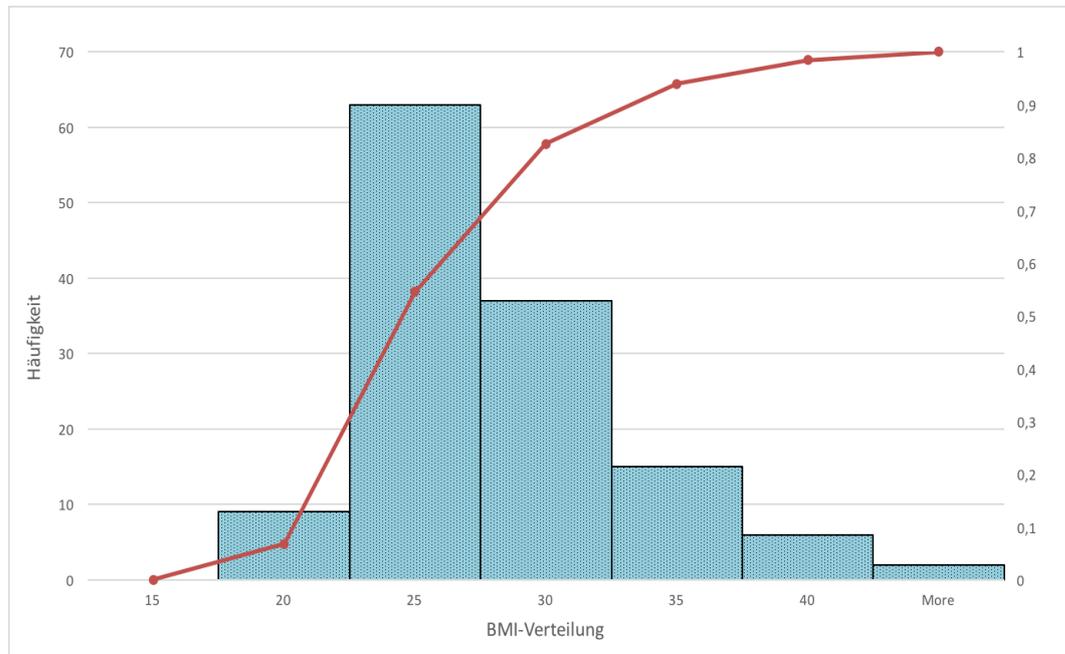


Abbildung 8: BMI-Verteilung aller Patientinnen und Patienten

Kategorie	BMI (kg/m ²)	Anzahl (n=132)	Häufigkeit (%)
		132	100,00%
starkes Untergewicht	<16,00	2	1,52%
mäßiges Untergewicht	16-<17,0	0	0,00%
leichtes Untergewicht	17-<18,5	1	0,76%
Normalgewicht	18,5-<25	66	50,00%
Präadipositas	25-<30	40	30,30%
Adipositas Grad I	30,0-<35	14	10,61%
Adipositas Grad II	35-<40	7	5,30%
Adipositas Grad III	≥40	2	1,52%

Tabelle 3: BMI-Verteilung des Gesamtkollektivs in Kategorien

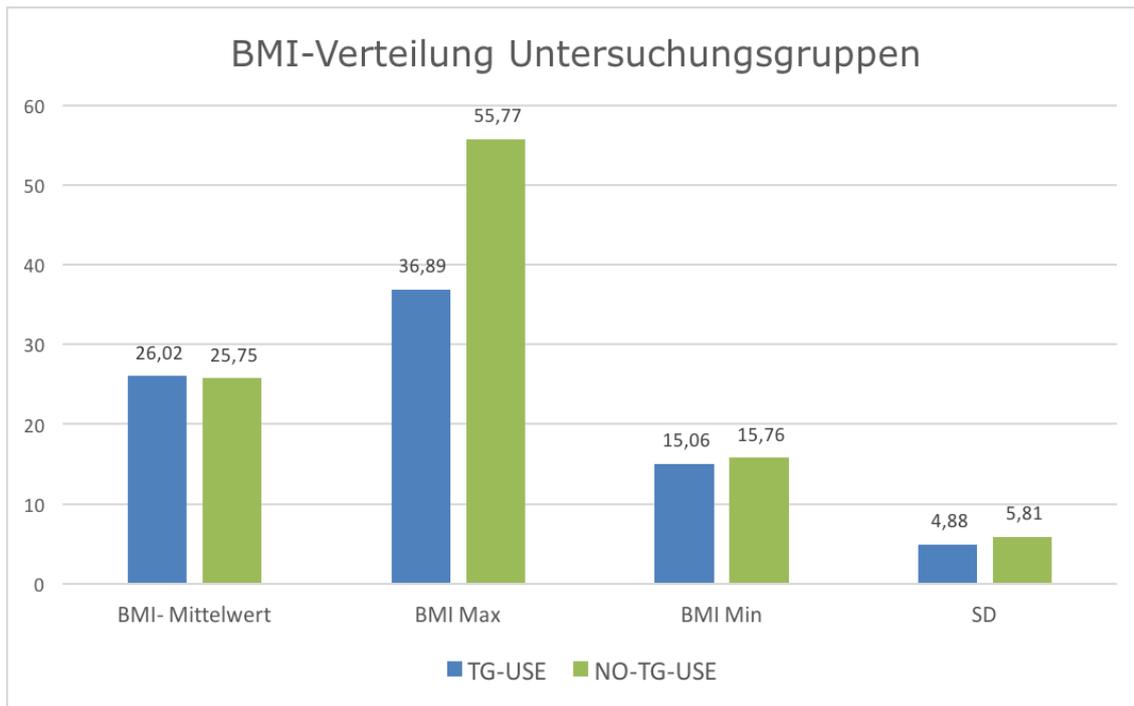


Abbildung 9: BMI-Verteilung nach Untersuchungsgruppen

3.1.3 Tumorcharakteristika des Gesamtkollektivs

Unter den 132 Fällen an durchgeführten Mastektomien, handelte es sich in 112 Fällen (84,85%), um invasive Mammakarzinome, die jeweils vorher stanziobiologisch oder postoperativ durch die pathologische Untersuchung diagnostiziert wurden. Bei 20 Mastektomien (15,15%) handelte es sich um benigne Befunde, die entweder prophylaktisch oder aus medizinischer Indikation bei bspw. B3-Läsionen, Fibroadenomen oder Gynäkomastie etc. heraus erfolgten. Im Folgenden wurden nur die 112 Mastektomien, die bei malignen Befunden durchgeführt wurden, in die TNM-Klassifikation unterteilt, wobei sich bei 21 Patienten sowohl invasive Anteile, als auch In Situ Karzinomanteile nebeneinander fanden (18,75%) und bei sieben Patientinnen nur In Situ Karzinome ohne invasive Anteile gefunden wurden, wodurch sich insgesamt 133 verschiedene T-Stadien ergeben (Tab.4).

T-Stadium	In Situ	T1	T2	T3	T4	Tx	Gesamt
Anzahl (n=133)	28	38	36	17	10	4	133
Häufigkeit (in %)	21,05	28,57	27,07	12,78	7,52	3,01	100%
N-Stadium	N0	N1	N2	N3	Nx		0
Anzahl (N=112)	46	24	11	7	24		112
Häufigkeit (in %)	41,07	21,43	9,82	6,25	21,43		100%
M-Stadium	M0	M1	Mx				0
Anzahl (n=112)	88	16	8				112
Häufigkeit (in %)	78,57	14,29	7,14				100%

Tabelle 4: Verteilung der malignen Tumoren des Gesamtkollektivs auf TNM-Klassifikation

3.1.4 Tumorcharakteristika der Untersuchungsgruppen

Betrachten wir die TNM-Stadien Verteilung der insgesamt 132 Mastektomien wieder getrennt nach Untersuchungsgruppen, so fanden sich bei der TG-Use Gruppe 45 invasive Karzinome (34,09%) und 11 benigne Mastektomien (8,33%), bei der SWC-Gruppe waren es 67 invasive Karzinome (50,76%) und 9 gutartige Befunde (6,82%).

In beiden Gruppen kam das Stadium T1 am häufigsten vor, gefolgt von Stadium T2, T3 und als am wenigsten vertretenes Stadium T4. Bei dem Lymphknotenstadium fand sich bei der SWC-Gruppe in 27 Fällen das Stadium N0, bei der TG-Use Gruppe waren es 19 (siehe Tab. 5).

T- Stadium	In Situ	T1	T2	T3	T4	Tx	keine Malignität
TG-Use Gruppe	10	16	15	7	5	1	11
SWC- Gruppe	18	22	21	10	5	3	9
N- Stadium	N0	N1	N2	N3	Nx		
TG-Use Gruppe	19	8	4	2	12		
SWC- Gruppe	27	16	7	5	12		
M- Stadium	M0	M1	Mx				
TG-Use Gruppe	36	5	4				
SWC- Gruppe	52	11	4				

Tabelle 5: TNM-Stadien der jeweiligen Untersuchungsgruppen

3.1.5 Vorbehandlungen der Patienten

Bei 39 Fällen (29,55%) wurden die Frauen in der Vorgeschichte jeweils schon mindestens einmal ipsilateral an der Brust oder in der Axilla operiert. Dabei handelte es sich in 34

Fällen um eine BET (25,76%), in elf Fällen (8,33%) war diese mit einer SLNB verknüpft und in zehn Fällen mit einer ALND (7,58%).

Bei drei der Fälle handelte es sich um eine BET mit R1-Status, bei drei anderen Fällen um eine vorhergehende Mastektomie mit R1-Status, ein Fall der voroperierten Fälle passte weder in die Kategorie BET, noch Mastektomie, d.h. dass es sich hierbei um einen anderen, nicht näher beschriebenen, operativen Eingriff an der Mamma handelte.

Eine SLNB ohne operativen Eingriff an der Brust erhielten zwei Patientinnen (1,52%). Einen Zustand nach Brustwandbestrahlung ipsilateral, d.h. auf der Seite der Mastektomie, zeigten 22 Patientinnen (16,67%) und kontralateral drei Patientinnen und Patienten (2,27%).

Eine neoadjuvante Chemotherapie erhielten 43 Fälle der Untersuchungsgruppe (32,58%). Eine systemische Chemotherapie bezüglich einer anderen Tumorerkrankung erhielten zeitnah vor der Operation 14 Patientinnen oder Patienten (10,61%). Bei sieben der Mastektomiefälle wurde vorher der Angiogenesehemmer Bevacizumab eingesetzt (5,30%), der gezielt den VEGF-Rezeptor blockiert.

3.2 Operationscharakteristika

3.2.1 Mastektomiepräparate und Wundfläche

In unserer SWC-Gruppe wurden 42 Mastektomien (55,26%) an der linken Mamma und 34 Mastektomien (44,74%) an der rechten Mamma durchgeführt. Demgegenüber wurden in der TissuGlu[®]-Gruppe 30 OPs an der linken Mamma (53,57%) und 26 an der rechten Mamma (46,43%) durchgeführt. Die durchschnittliche Größe der Wundfläche ist in den Tab. 6 und 7 veranschaulicht und lag bei der SWC-Gruppe bei $266,1\text{cm}^2 \pm 149,3$, bei der TG-Use Gruppe ergab sich eine durchschnittliche Wundfläche von $290,34\text{cm}^2 \pm 161,5$ (p-Wert 0,3755). Im Mittel lag das Gewicht des resezierten Gewebes bei der TG-Use-Gruppe bei $574,46\text{g} \pm 443,5$ und bei der SWC-Gruppe bei $677,49 \pm 589,97$ (p-Wert 0,2773) (siehe auch Abb.10).

Somit ergab sich zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied bezüglich der Größe der Wundfläche oder dem Gewicht des resezierten Gewebes.

Gruppe	Wundbreite Horizontal (in cm)				Wundlänge Vertikal (in cm)			
	Mittelwert \pm SD	p-Wert	Min	Max	Mittelwert \pm SD	p-Wert	Min	Max
TG Use (n=56)	18,81 \pm 7,012	0,1222	7	47	14,79 \pm 4,537	0,7407	8	28
SWC (n=76)	17,04 \pm 6,071		7	32	15,05 \pm 4,595		5	26

Tabelle 6: Wundbreite horizontal und vertikal

Gruppe	Wundfläche (cm ²)				Gewicht des resezierten Gewebes (g)			
	Mittelwert \pm SD	p-Wert	Min	Max	Mittelwert \pm SD	p-Wert	Min	Max
TG Use (n=56)	290,34 \pm 161,5	0,3755	80	799	574,46 \pm 443,50	0,2733	70	1985
SWC (n=76)	266,1 \pm 149,3		80	736	677,49 \pm 589,97		40	3555

Tabelle 7: Wundfläche und Gewicht des resezierten Gewebes

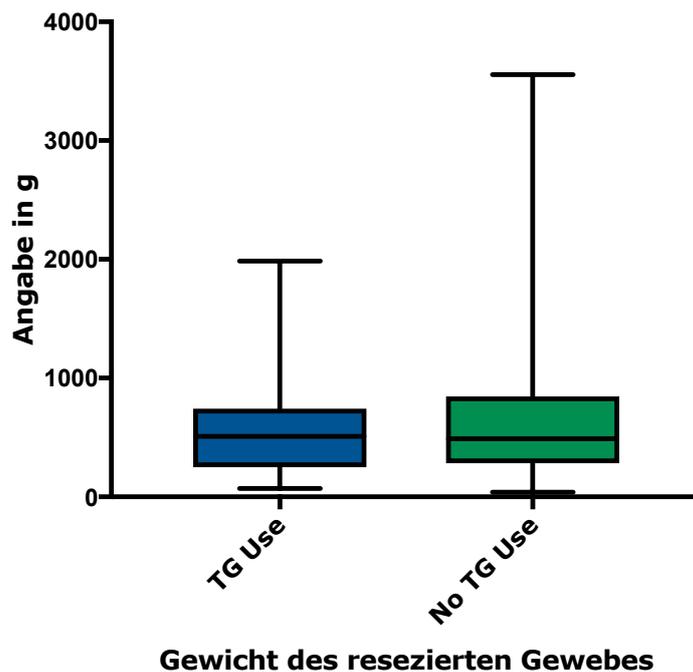


Abbildung 10: Gewicht des resezierten Brustdrüsengewebes

3.2.2 Axilläre Operationseinbindung

Bei der Operationsdurchführung unterschieden wir eine Mastektomie mit ALND, eine Mastektomie mit einer SLNB und eine Mastektomie ohne axilläre Einbindung. Außerdem wurde die Anzahl der entfernten Lymphknoten, sowie die Einlage und Diameter einer axillären Drainage dokumentiert. Bei den 76 Mastektomien der SWC-Gruppe verteilten sich 35 (46,05%) auf eine Mastektomie mit ALND, 23 auf die Mastektomie mit Wächterlymphknotenbiopsie (30,26%) und 18 Fälle auf eine Mastektomie ohne axilläre Operationseinbindung (23,68%). Bei der TG-Use Gruppe war der Anteil der Mastektomien mit ALND geringer mit 16 Fällen (28,57%), 18 Mastektomien wurden mit einer SLNB kombiniert (32,14%) und 22 Mastektomien (39,29%) und damit der größte Anteil fand ohne axilläres OP-Involvement statt (Tab.8, sowie Abb. 12). Im Durchschnitt wurden in der SWC-Gruppe $8,03 \pm 9,33$ Lymphknoten entfernt, bei der TG-Use Gruppe ergab sich eine durchschnittliche Anzahl von $5,05 \pm 6,59$ Lymphknoten (Abb.11). Somit wurden in der SWC- Gruppe signifikant mehr Lymphknoten entfernt als in der TG-Use-Gruppe ($p=0,0435$).

	Mastektomie ohne axilläres Prozedere	Mastektomie mit SLNB	Mastektomie mit ALND	Anzahl entfernter LK Mittelwert \pm SD	p-Wert
TissuGl u® (n=56)	n=22 39,29%	n=18 32,14%	n=16 28,57%	5,05 \pm 6,59	0,043 5
SWC-Gruppe (n=76)	n=18 23,68%	n=23 30,26%	n=35 46,05%	8,03 \pm 9,33	

Tabelle 8: Übersicht über das axilläre OP-Management der beiden Gruppen

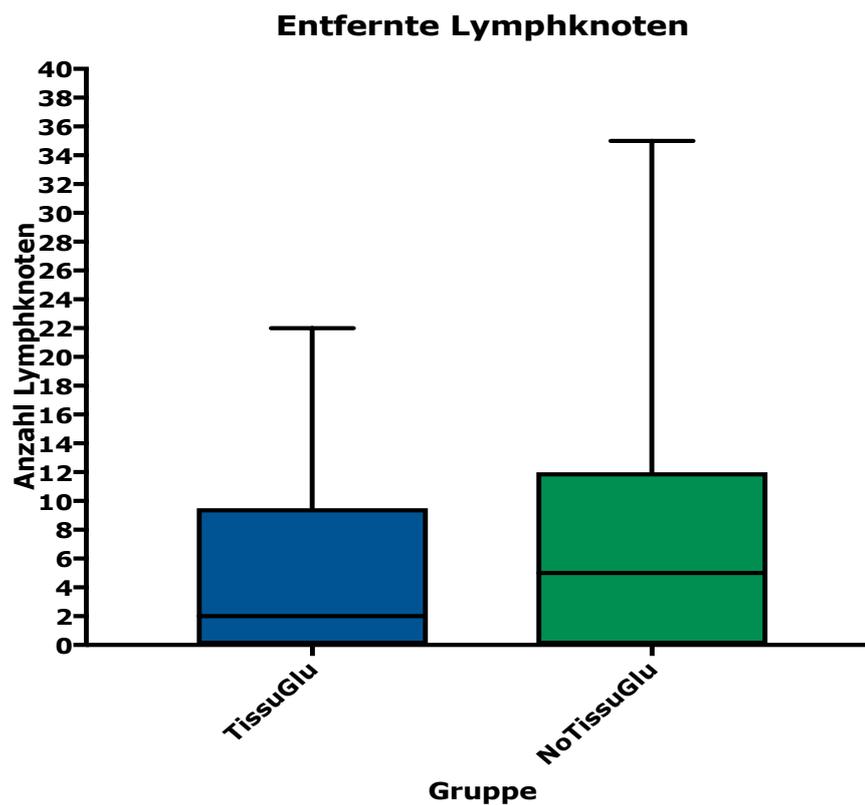


Abbildung 11: Anzahl der resezierten Lymphknoten

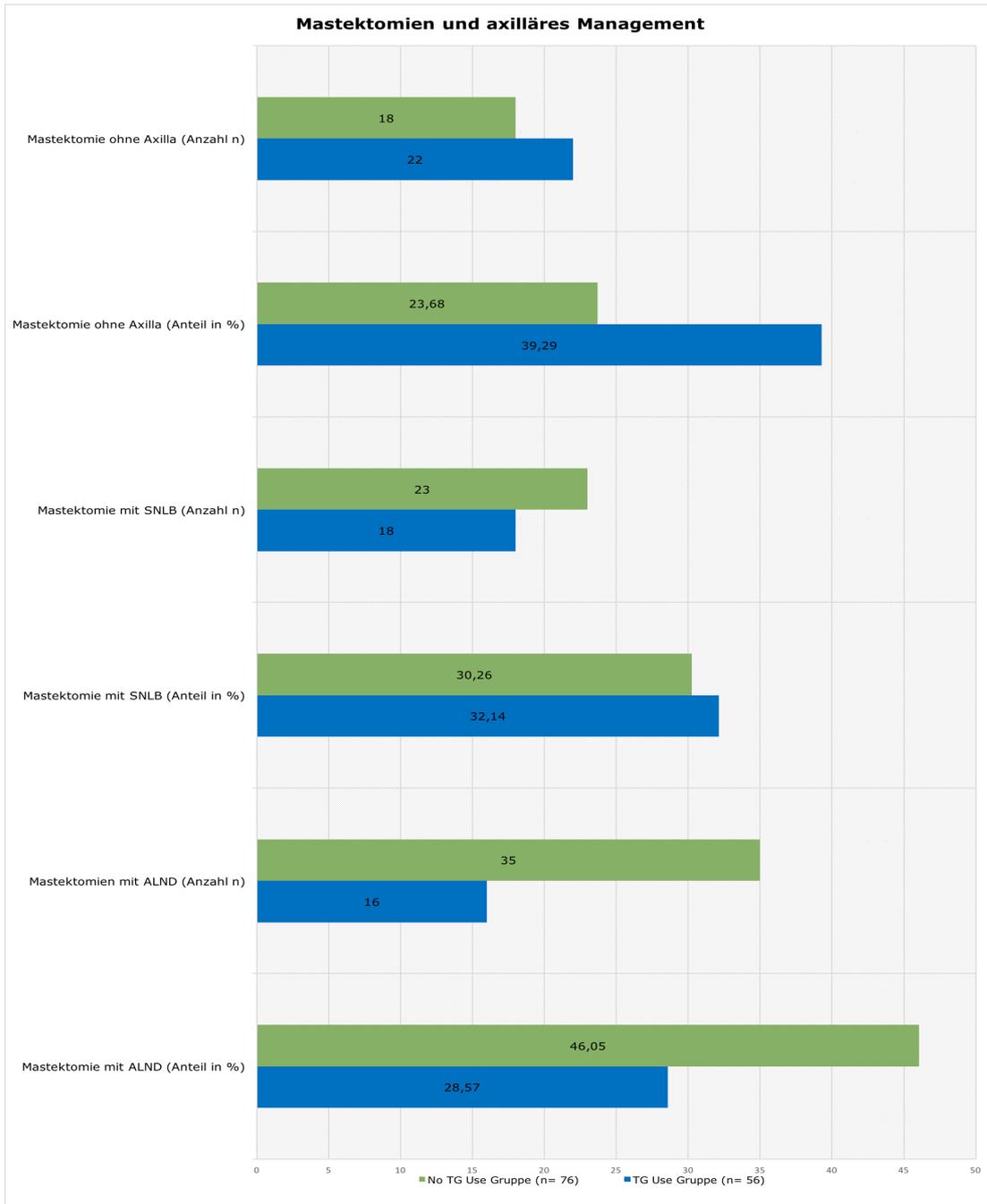


Abbildung 12: Art und Anzahl der axillären Operationseinbindung

3.2.3 Drainageart und Qualität

Während bei der SWC-Gruppe bei allen Patienten eine oder mehrere Drainagen, sowohl thorakal als auch axillär verwendet wurden, wurde bei der TG-Use Gruppe auf den Gebrauch von Drainagen bei fast allen Patienten verzichtet. Nur bei drei Mastektomien von den insgesamt 56 wurden thorakale Drainagen eingelegt. Dies fand beides im Rahmen der ersten Verwendungen des Chirurgen mit TissuGlu® statt. Bei einer der beiden Patientinnen, welche eine beidseitige Mastektomie (einmal mit SLNB und einmal ohne axilläres Management), sowie Wundverschluss mit TissuGlu® und Einlage von je einer thorakalen Redondrainage erhielt, blieben die Drainagen bis zur Entfernung am vierten postoperativen Tag geschlossen und förderten somit keine Wundflüssigkeit. Bei der anderen Patientin, mit einer Mastektomie mit SLNB, wurde ebenfalls eine Redondrainage Größe CH12 thorakal eingelegt, welche bis zum sechsten postoperativen Tag im Durchschnitt 27,05ml Wundflüssigkeit förderte. Die restlichen 53 Mastektomien (94,64%) wurden jeweils ohne Drainageverwendung operiert und die Wunde mittels TissuGlu® verschlossen.

Bei der SWC-Gruppe wurden bei allen 76 Mastektomien Drainagen verwendet, davon 48 Fällen (63,16%) jeweils nur eine Drainage und in 28 Fällen je zwei (36,84%). Dies ergibt eine Gesamtzahl von 104 Drainagen, die sich in 54 axillar verwendete Drainagen, und 50 thorakal angewandte Drainagen, verteilten. Von den 54 Drainagen, welche im axillären Bereich gelegt wurden, verteilten sich 83,33% auf Blake Drainage mit dem Durchmesser CH15, 5,56% auf Blake Drainagen CH14, 3,70% auf Redon Drainagen. Die restlichen Drainagen waren von kleinerem Durchmesser (CH12 und kleiner). Bei den thorakalen Drainagen, die an der Ablationswundfläche platziert wurden, waren mit 42% die am häufigsten verwendeten Drainagen, die Redon der Größe CH14, gefolgt von Blake CH15 in 24% und Redon CH12 in 22% der Fälle.

Für die durchschnittlich drainierte Wundflüssigkeit siehe Tab. 9.

	Volumen in ml	Mittel wert ± SD	p- Wert	Median	Mini mum	Maximum
No TissuGlu[®]	Thorakale Drainage (n=50)	84,35 ± 129,9	0,002 2	50	0	1554
	Axilläre Drainage (n=54)	59,93 ± 56,02		50	0	260
TissuGlu[®]	Thorakale Drainage (n=3)	11 ± 20,37		0	0	60

Tabelle 9: Drainiertes Volumen während des gesamten stationären Aufenthalts

In dieser Untersuchung stellten wir fest, dass das drainierte Volumen in der SWC-Gruppe, mit der Hämatombildung während des stationären Aufenthalts mittelschwach korrelierte (Korrelationsanalyse nach Pearson $r=0,3817$, $p=0,001$).

Ebenfalls korreliert die Menge des drainierten Volumens stark mit der stationären Aufenthaltsdauer, von dem Tag der Operation bis zum Tag der Entlassung betrachtet, ($r=0,7283$, $p<0,001$, siehe Abb.13). Dies konnte für die TissuGlu[®]-Gruppe nicht nachgewiesen werden.

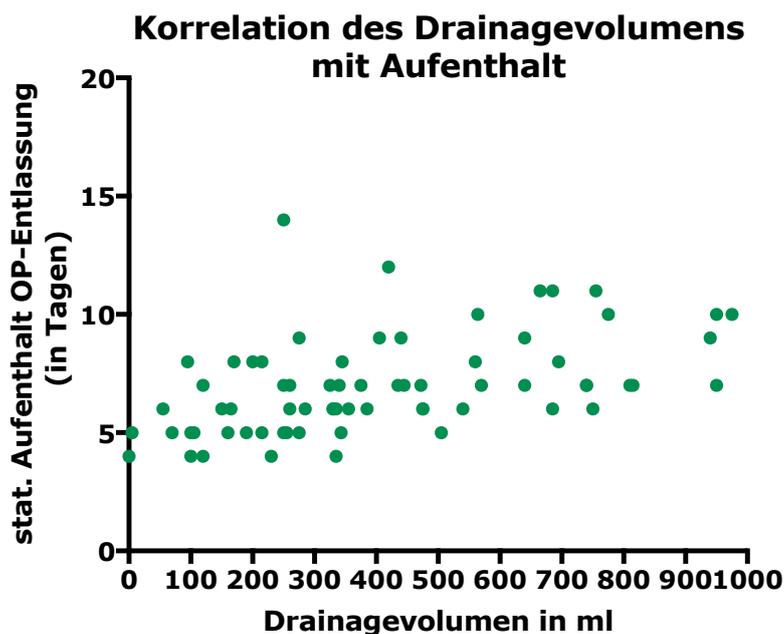


Abbildung 13: SWC-Gruppe: Korrelation des gesamten drainierten Volumens zur Dauer des stationären Aufenthalts des Patienten

3.2.4 Operationsdauer und Vergleich

Bei der Operationsdauer, die jeweils immer von dem Zeitpunkt des Hautschnitts bis zum Zeitpunkt der Wundnaht gemessen wurde, ergab sich eine durchschnittliche OP-Dauer von 65,84min \pm 24,47 bei der TG-Use Gruppe im Vgl. zu einer durchschnittlichen Operationsdauer von 93,54min \pm 40,45 bei der SWC-Gruppe. Die maximale OP-Zeit betrug bei der TG-Use Gruppe 120min und die kürzeste 16min. Bei der SWC-Gruppe lag die OP-Dauer im längsten Fall bei 216min und im kürzesten bei 25min (siehe Tab. 10). Somit ergab sich für die Operationsdauer ein signifikanter Unterschied ($p < 0,001$, siehe Abb. 14).

Operationsdauer (in min)	Mittelwert \pm SD	p-Wert	Median	Minimum	Maximum
TG Use (n=56)	65,84 \pm 24,47	<0,001	61	16	120
SWC-Gruppe (n=76)	93,54 \pm 40,45		85	25	216

Tabelle 10: Operationsdauer der beiden Gruppen im Vergleich

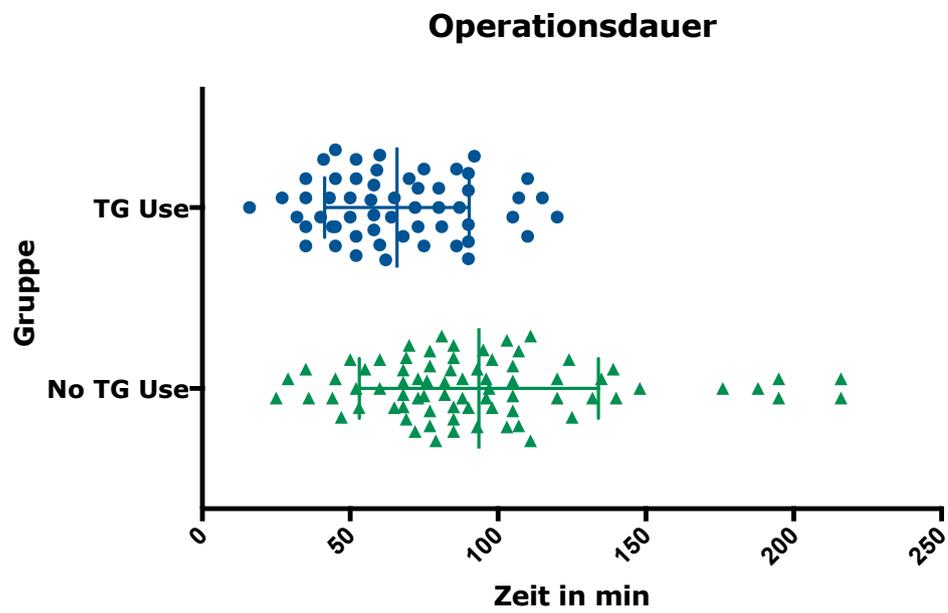


Abbildung 14: Operationsdauer im Vergleich

3.3 Stationärer Aufenthalt

3.3.1 Dauer des Stationären Aufenthalts und Vergleich

Die durchschnittliche Dauer des stationären Aufenthalts, gerechnet von dem Tag der Krankenhausaufnahme bis Krankenhausentlassung, betrug bei der TG-Use Gruppe 5,34 Tage, mit einem minimalen Aufenthalt von drei Tagen und einem maximalen Aufenthalt von 12 Tagen. Bei der SWC-Gruppe fand sich eine durchschnittliche Krankenhausverweildauer von 8,29 Tagen, wobei der kürzeste stationäre Aufenthalt vier und der längste 25 Tage dauerte. Hierfür ergab sich eine signifikant kürzere Krankenhausverweildauer in der Interventionsgruppe mit einem p-Wert $<0,001$ (siehe Tab. 11 und Abb. 15).

Betrachtet man die Dauer des stationären Aufenthalts von dem Tag der Operation bis zur Krankenhausentlassung so ergab sich ein durchschnittlicher Aufenthalt von 4,8 Tagen bei der TG-Use Gruppe, im Gegensatz zu 7,66 Tagen bei der SWC-Gruppe, minimaler und maximaler Aufenthalt blieben in der Kontrollgruppe unverändert, in der TG-Gruppe verringerte sich der maximale Aufenthalt auf 11 Tage. Auch hierfür ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen ($p<0,001$) mit einer deutlich kürzeren Verweildauer in der TG-Gruppe.

	Stationärer Aufenthalt (Aufnahme- Entlassung)			
Angabe in Tagen	Mittelwert \pm SD	p-Wert	Minimum	Maximum
TG Use (n=56)	5,34 \pm 1,87	$<0,001$	3	12
SWC (n=76)	8,29 \pm 3,76		4	25

Tabelle 11: Stationäre Verweildauer der beiden Gruppen im Vergleich

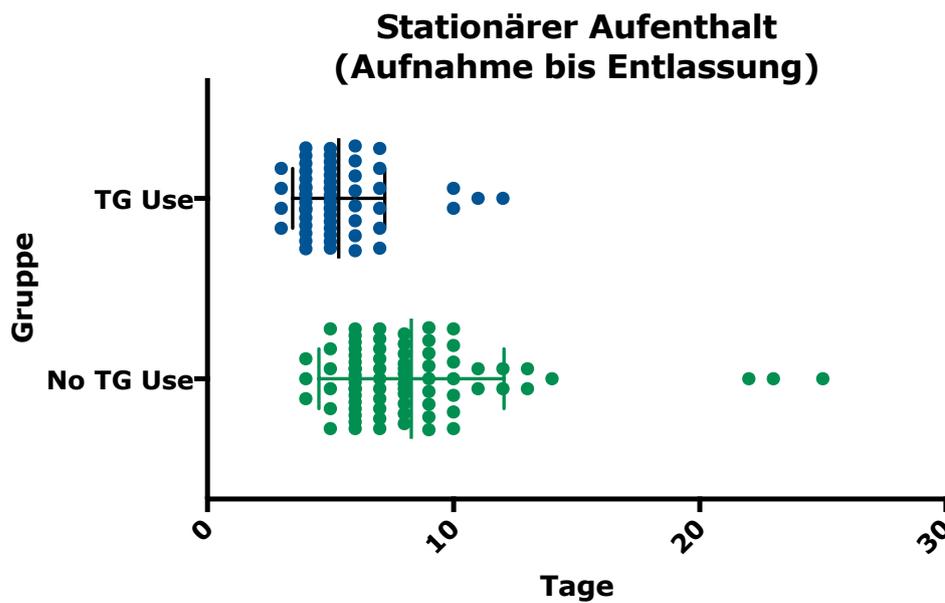


Abbildung 15: Stationärer Aufenthalt gerechnet von dem Tag der Krankenhausaufnahme bis Entlassung

3.3.2 Befinden und Wundkonditionen der Patienten

Das Patientenbefinden wurde in drei verschiedene Kategorien eingeteilt und jeden Tag bei der Visite oder der Pflegevisite dokumentiert. Am Operationstag selbst fanden sich in beiden Gruppen die meisten Patientinnen in der Gruppe „Akzeptabel“ (67,86% in der TG-Gruppe respektive 75% in der SWC-Gruppe). In den darauffolgenden Tagen wurde das Wohlbefinden der Patientinnen und Patienten in der TG-Gruppe mehrheitlich unter der Kategorie „Sehr gut“ (50%, 55,36%, 54,17%) eingeteilt, wohingegen sich die Mehrheit der SWC-Gruppe von Tag 2 bis 4 unter der Kategorie „Akzeptabel“ fand (73,68%, 56,58%, 56%).

Die Einteilung der Wundverhältnisse wurde ebenfalls in Kategorien eingeteilt und ist in der Abb. 16 veranschaulicht.

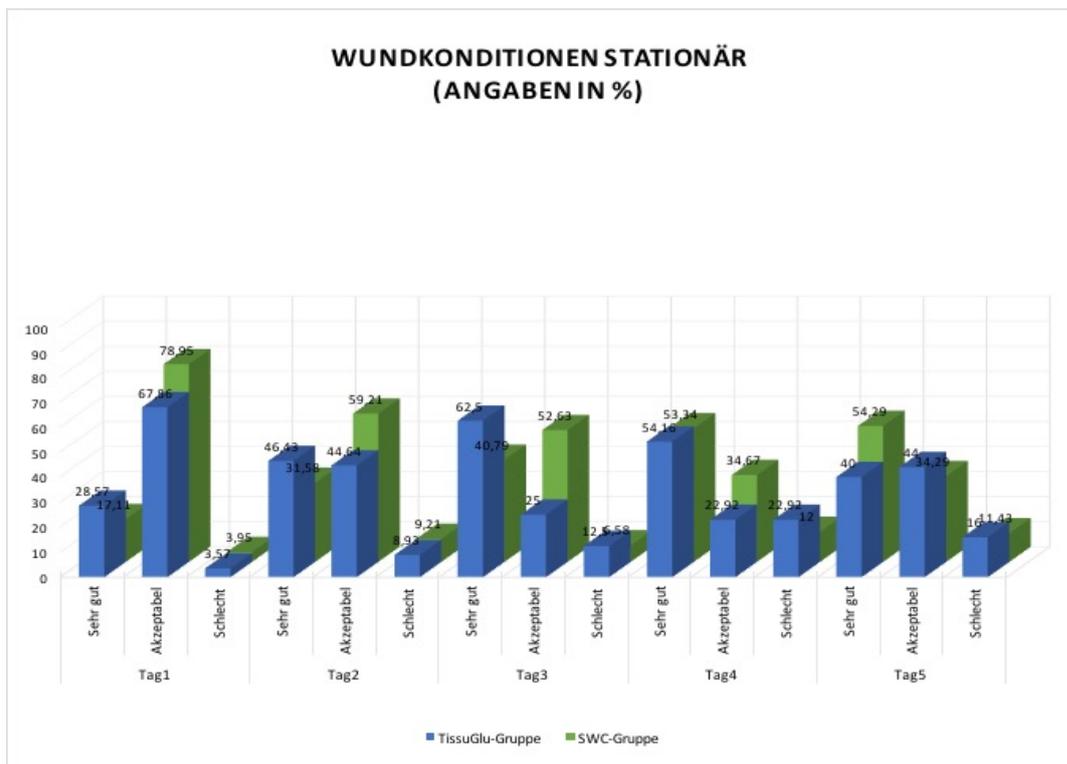


Abbildung 16: Einteilung der Wundverhältnisse während der ersten fünf stationären Tage

3.3.3 Häufigkeit von Minor-Komplikationen

Eine Übersicht über die Anzahl und Tag des Auftretens der verschiedenen Minor-Komplikationen siehe Abb. 19 und 20.

3.3.3.1 Palpable Schwellung und Hämatom

Es fand sich in der TissuGlu®-Gruppe, die Bildung einer palpablen Schwellung als Korrelat für ein Serom, bei 30,36% der Patienten. Im Vergleich dazu trat diese Minor-Komplikation in der SWC-Gruppe bei nur 14,47% der Patienten auf (Abb.17).

Dadurch ergibt sich eine signifikant höhere Anzahl an Palpablen Schwellungen innerhalb der TissuGlu®-Gruppe, verglichen mit der No TissuGlu®-Gruppe ($p=0,0326$, Exakter Test nach Fischer).

Im Laufe des stationären Aufenthalts zeigte sich ein Hämatom bei der TissuGlu®-Gruppe bei 13 verschiedenen Patienten (23,22%), bei der No TissuGlu®-Gruppe bei 19 Fällen (25%) (siehe Abb.18).

In diesem Falle ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p=0,8403$).

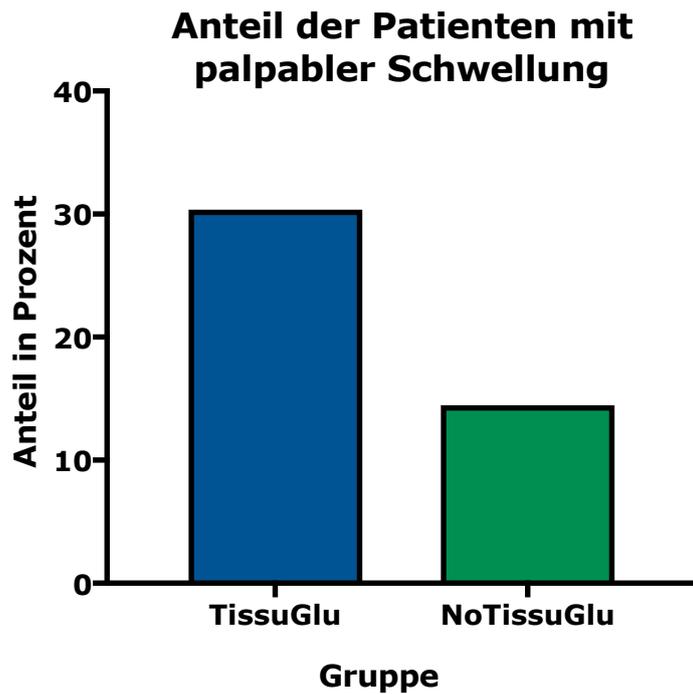


Abbildung 17: Anteil der Patienten mit palpabler Schwellung an ihrer jeweiligen Untersuchungsgruppe

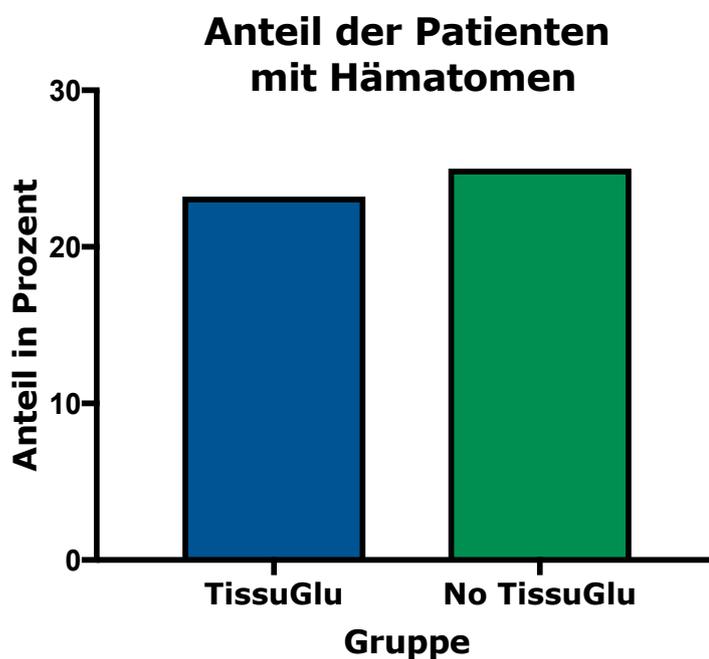


Abbildung 18: Anteil der Patienten mit Bildung eines Hämatoms an ihrer jeweiligen Untersuchungsgruppe

Zusätzlich konnte nachgewiesen werden, dass in der TissueGlu[®]-Gruppe, die Anzahl der Tage, an denen die Patienten an einer palpablen Schwellung litten, mit der Anzahl an

entfernten Lymphknoten ($r=0,3249$), sowie der Größe der Wundfläche schwach korreliert (r nach Pearson $0,297$). Die Hämatombildung korrelierte in beiden Gruppen mittelstark mit der Bildung an Seromen, in der der No TissuGlu[®]-Gruppe mittelstark ($r=0,388$), in der TissuGlu[®]-Gruppe ebenfalls mittelstark ($r=0,393$). Die Hämatombildung korrelierte hingegen in keiner Gruppe mit der Größe der Wundfläche, mit dem Gewicht des resezierten Gewebes, der Anzahl an entfernten Lymphknoten, dem Alter oder Brustoperationen in der Vorgeschichte.

3.3.3.2 Wundinfektion, Dehiszenz und Nekrose

Eine Wundinfektion fand sich in der TG-Gruppe bei keiner der Patientinnen und Patienten (0%), bei der No-TG-Gruppe fanden sich Anzeichen für eine Infektion der Wunde bei zwei verschiedenen Patienten (2,63%) ($p=0,5077$).

Auch eine Nekrosenbildung der Wunde zeigte sich in der Untersuchungsgruppe, während des stationären Aufenthalts, bei niemandem (0%). In der Kontrollgruppe trat dies ab dem 3. postoperativen Tag bei einer Patientin auf (1,32%) ($p>0,99999$).

Eine Wunddehiszenz zeigte sich bei der Untersuchungsgruppe mit Gewebekleber bei insgesamt fünf verschiedenen Patienten (8,93%), begonnen an Tag 1 bis Tag 6 postoperativ und korrelierte hierbei mit der Bildung eines Seroms in dieser Gruppe ($r=0,206$, $p<0,01$).

In der Gruppe, ohne Gewebekleberverwendung fand sich eine Dehiszenz dahingegen nur innerhalb der ersten zwei postoperativen Tage bei zwei verschiedenen Patientinnen (2,63%) ($p=0,1338$).

3.3.3.3 Serompunktion und Volumen des Punkts

Wie bereits unter 3.3.3.1 aufgeführt, bildete sich eine palpable, flüssigkeitsgefüllte Schwellung, als Korrelat eines Seroms, bei der TissuGlu[®] Gruppe signifikant häufiger ($p=0,0326$). Eine Serompunktion wurde hingegen in beiden Gruppen, während des stationären Aufenthalts, notwendig und wurde in der TG-Gruppe bei einer Patientin (1,79%), bei der No TissuGlu[®]-Gruppe bei zwei Patienten (2,63%) durchgeführt ($p>0,99999$). Bei der sonografischen Kontrolle einer palpablen Schwellung fanden sich bei der Untersuchungsgruppe Durchmesser im Mittel von $4,37\text{cm} \pm 5,72$ (bei 20 ausgemessenen Durchmessern), in der No-TG-Gruppe von $1,69\text{cm} \pm 1,65$ (bei vier ausgemessenen Durchmessern). Das punktierte Volumen entsprach in der Untersuchungsgruppe 250ml, in der Kontrollgruppe 150ml (siehe Tab.12).

Gruppe	Patienten mit palpablen Schwellungen (Anzahl)	Sonograf. Größe Mittelwert \pm SD (d in cm)	Anzahl Serompunktionen	Volumen des Punkts Mittelwert \pm SD (in ml)
TissuGlu®	17	4,37 \pm 5,72 (n=20)	1	250 \pm 0
No TissuGlu®	11	1,69 \pm 1,65 (n=4)	3	150 \pm 0
p-Wert	0,0326	0,3704	>0,9999	

Tabelle 12: Übersicht über Serombildung- und punktion während des gesamten stationären Aufenthalts

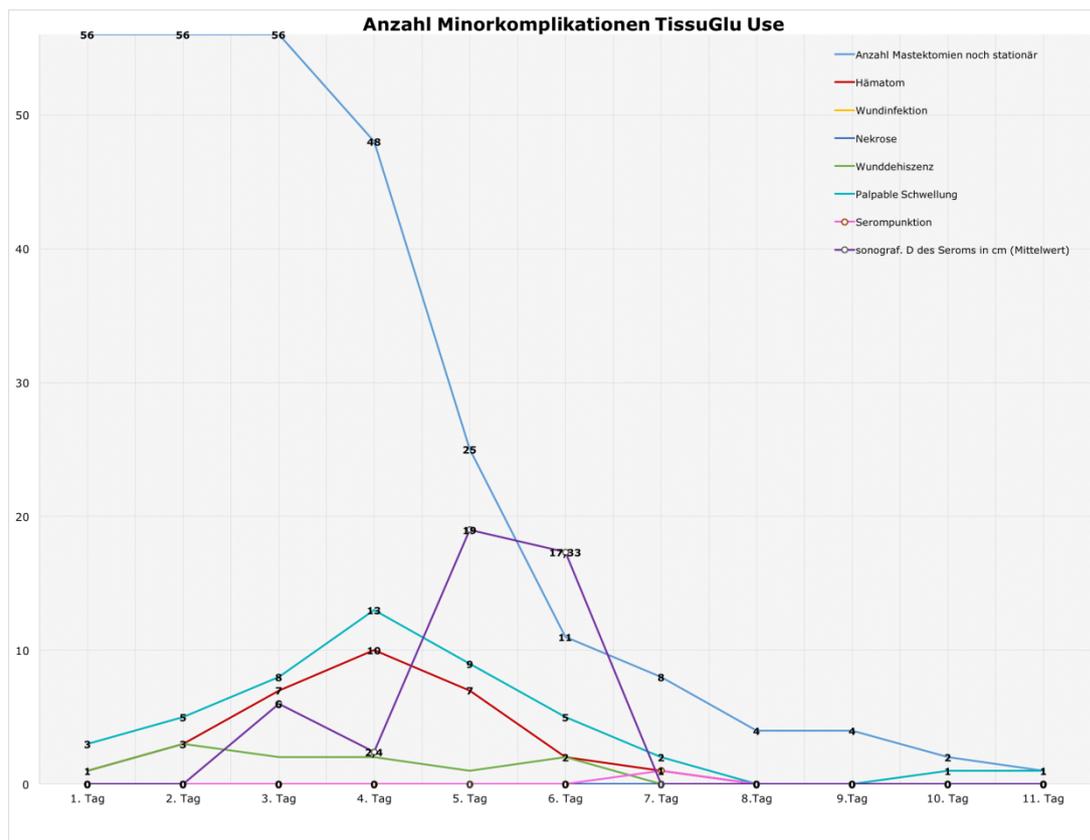


Abbildung 19: Anzahl an Minor-Komplikationen in der TissuGlu®-Gruppe

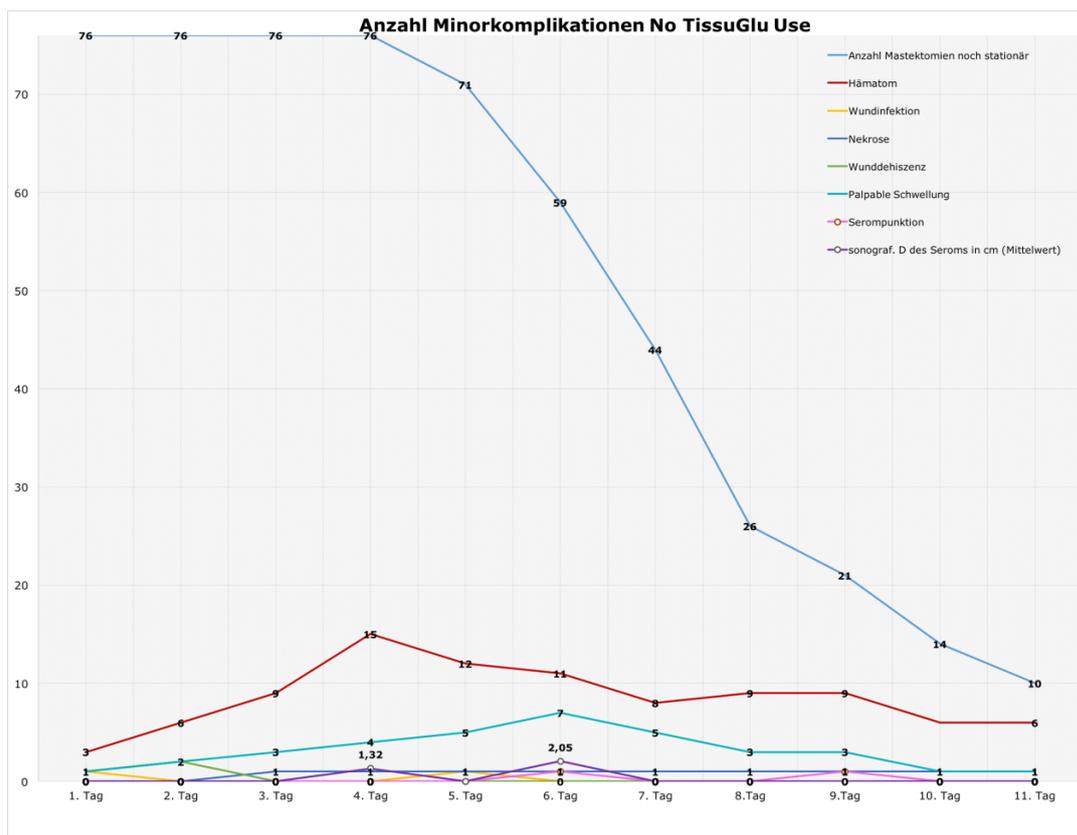


Abbildung 20: Anzahl an Minor-Komplikationen in der No TissuGlu®-Gruppe

3.3.4 Häufigkeit von Major-Komplikationen

Major-Komplikationen, also das Auftreten von unerwarteten Ereignissen, die eine operative oder anderweitige Intervention (ausgenommen von Serompunktionen) erforderten, fand sich in der Untersuchungsgruppe bei einer Patientin am 4. postoperativen Tag (1,79%). Diese benötigte eine sekundäre Wundnaht bei Dehiszenz der Ablationsnarbe.

In der Kontrollgruppe gab es zwei Major-Komplikationen (2,63%). Dabei fand bei einer Patientin eine Reoperation zur Hämatomausräumung an der Brustwand im Ablatiogebiet statt, bei der anderen Patientin mussten insgesamt zwei weitere Operationen, während ihres stationären Aufenthalts durchgeführt werden. Dies war zum einen ebenfalls eine Hämatomausräumung am dritten postoperativen Tag, andererseits schloss sich am elften postoperativen Tag eine Wundrevision, Débridement, sowie Versorgung mit Mini-Vac Prevena bei Wundnekrose an. Diese Patientin war insgesamt 25 Tage stationär und wurde ca. einen Monat nach Entlassung nochmals stationär aufgenommen und operiert.

3.4. Poststationäre Nachkontrolle

3.4.1 Befinden und Wundkonditionen der Patienten

Bei der poststationären Wiedervorstellung erschienen in der TG-Gruppe von den ursprünglich 56 operierten Mastektomien, 42 zur ambulanten Untersuchung (75%), in der SWC-Gruppe waren es von den insgesamt 76 operierten Mastektomien, 54 Patientinnen und Patienten (71,05%). Im Durchschnitt wurden sie 11,21 Tage nach Krankenhausentlassung vorstellig. Im weiteren Verlauf erschienen in der TissuGlu®-Gruppe 23 Patienten (41,07%) zur einer zweiten Wundkontrolle, im Vergleich zur No TissuGlu®-Gruppe, bei der nur noch 14 Patienten (18,42%) erschienen und im Mittel 27,03 Tage nach der Krankenhausentlassung stattfand. Zu einer dritten Wundkontrolle (durchschnittlich 32,41 Tage nach Entlassung), erschienen in der Untersuchungsgruppe 13 Patienten (23,21%) und zu einer vierten Kontrolle neun (16,07%). Bei der SWC-Gruppe waren bei der dritten Untersuchung nur fünf Patientinnen (6,58%) und bei der vierten Kontrolle nur noch zwei (2,63%) vorstellig.

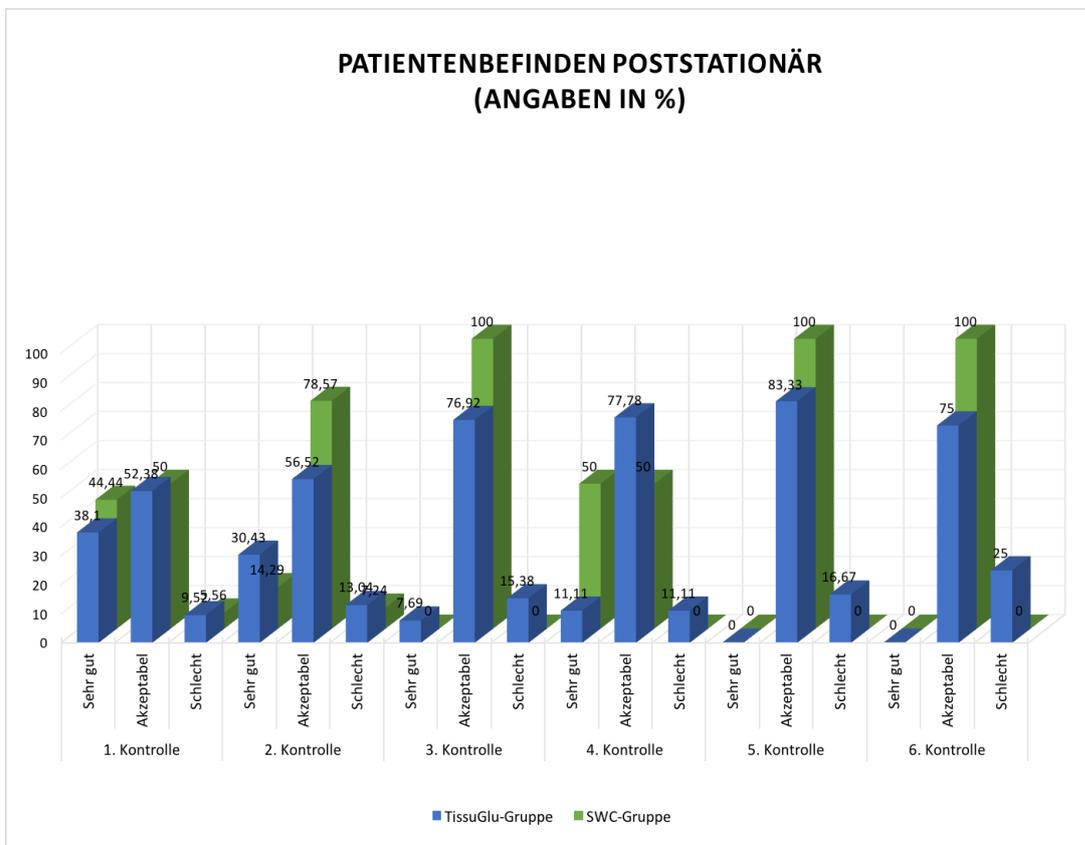


Abbildung 21: Patientenbefinden bei poststationärer Wiedervorstellung

Für das Patientenbefinden zur jeweiligen Wiedervorstellung siehe Abb. 21. Es zeigte sich, dass die Mehrheit der Patienten bei den Wiedervorstellungen in die Kategorie „Akzeptabel“ eingeordnet wurde.

Bei den Wundkonditionen, die bei poststationärer Wiedervorstellung erneut evaluiert wurden, fanden sich in beiden Gruppen ebenfalls ähnliche Ergebnisse (siehe hierzu Abb. 22).

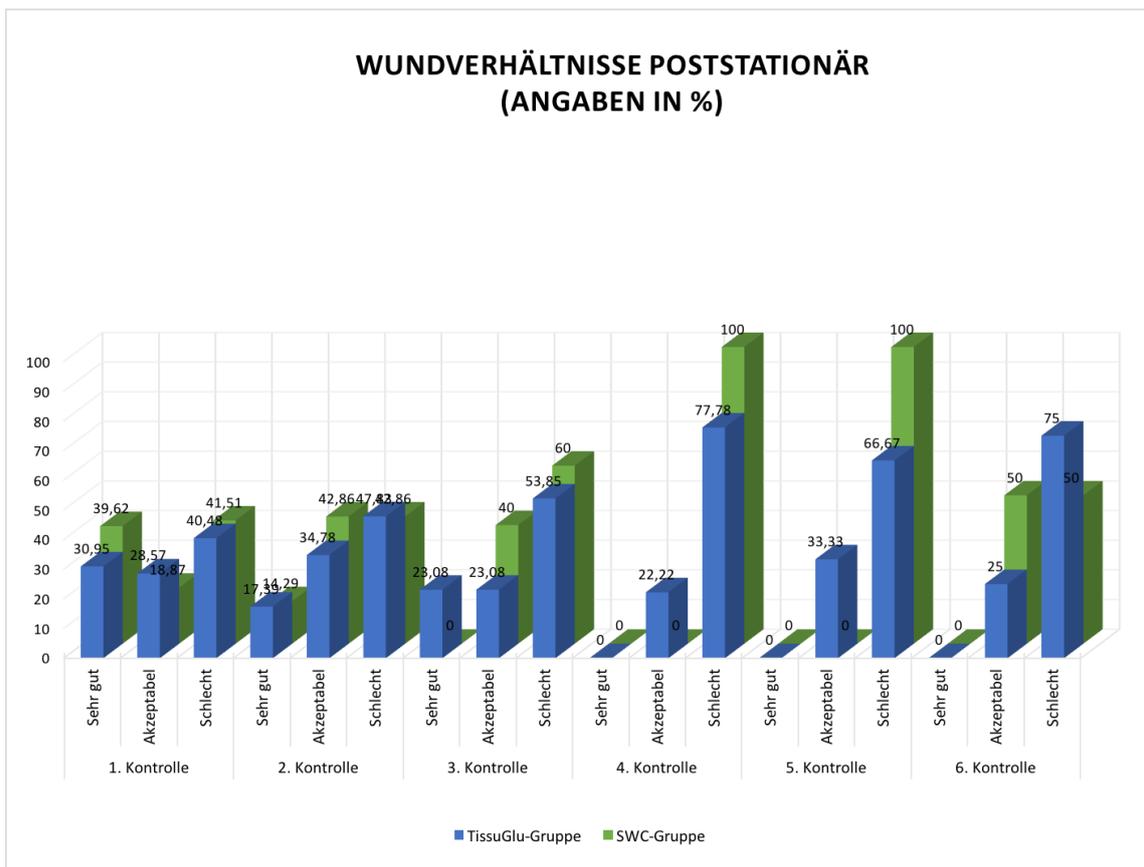


Abbildung 22: Wundverhältnisse bei poststationärer Wiedervorstellung

3.4.2 Häufigkeit von Minor-Komplikationen

Einen Überblick über Art und Anzahl der Minor-Komplikationen im poststationären Verlauf liefern die folgenden zwei Abbildungen (Abb. 23 und 24).

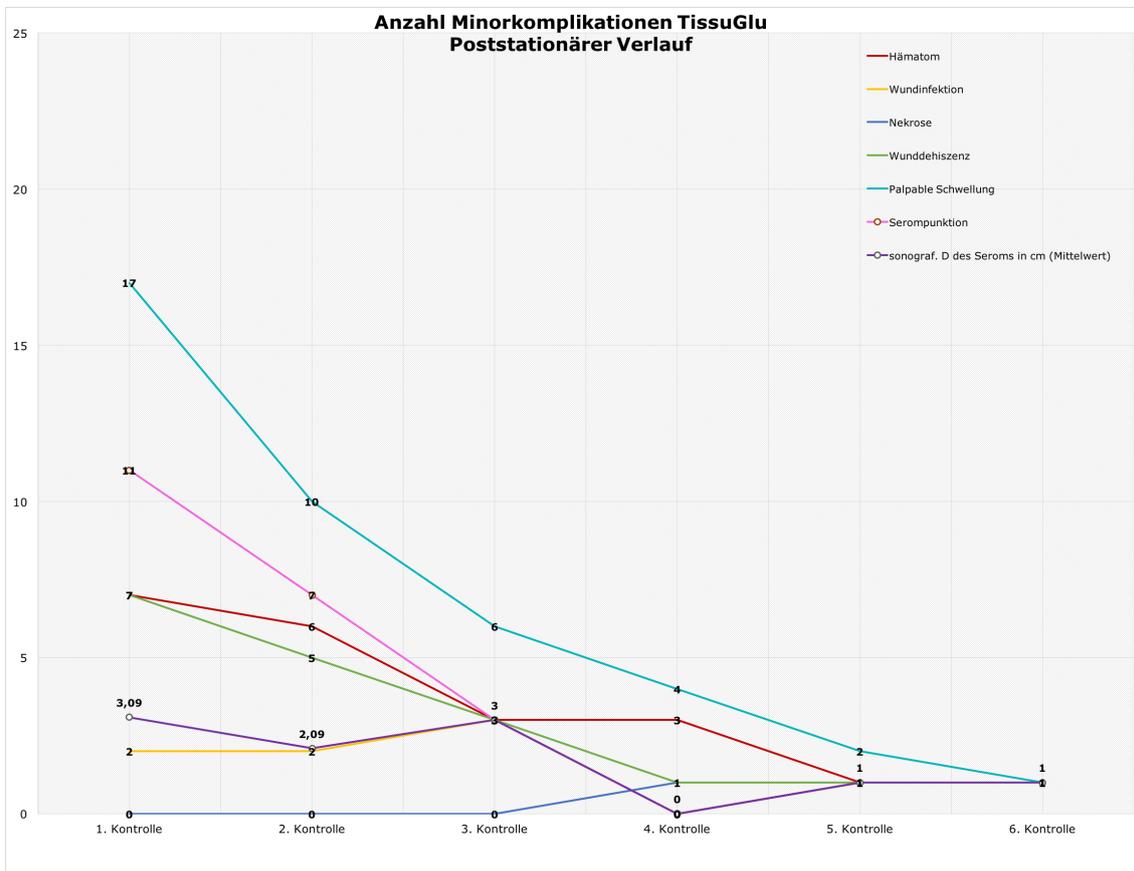


Abbildung 23: Minorkomplikationen im poststationären Verlauf; TissuGlu-Gruppe

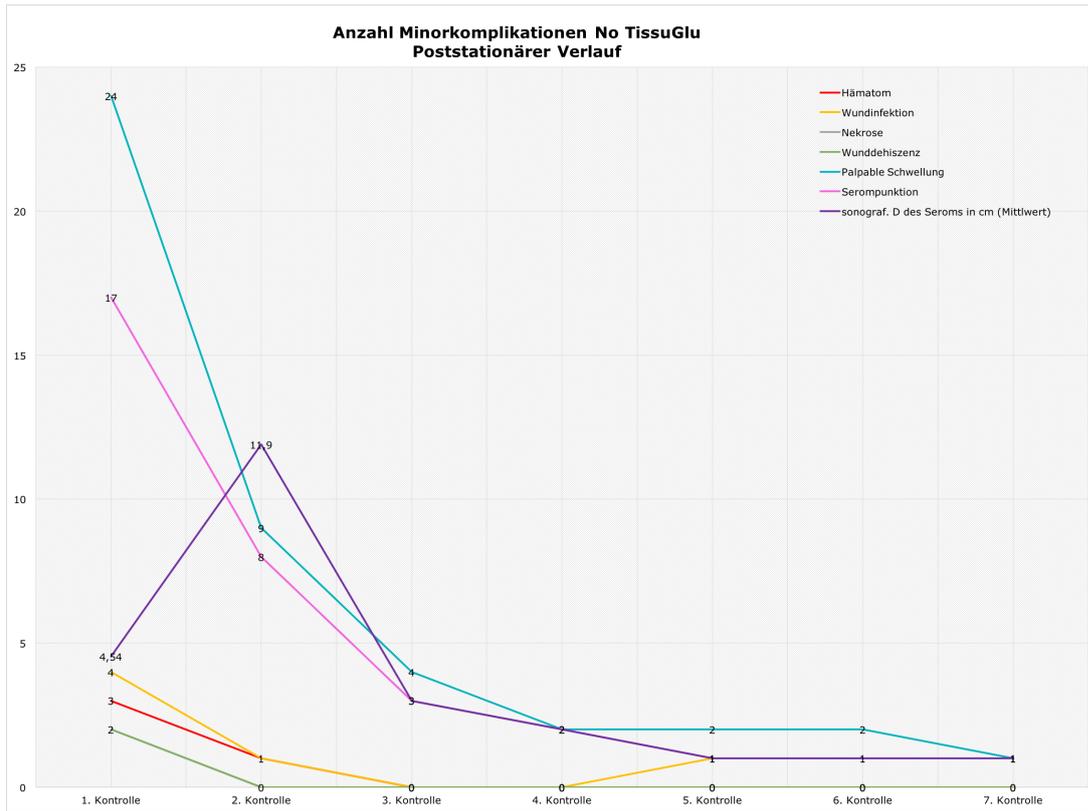


Abbildung 24: Minorkomplikationen im poststationären Verlauf; No TissueGlu-Gruppe

3.4.2.1 Hämatom und Palpable Schwellung

Bei den Patienten, die nach Krankenhausentlassung mehrmals vorstellig wurden, handelte es sich in vielen Fällen um Patienten, die Probleme mit der Wundheilung erlitten. Das häufigste Problem, welches nach Krankenhausentlassung auftrat, war in beiden Gruppen die palpable, flüssigkeitsgefüllte Schwellung, die in der TG-Gruppe bei insgesamt 18 (27,27%) verschiedenen Patienten auftrat, bei der No-TG-Gruppe fand sich eine palpable Schwellung bei 25 (32,9%) Patientinnen und Patienten (siehe Abb.25). Somit fand sich kein signifikanter Unterschied in der Bildung von Seromen zwischen den beiden Gruppen ($p=0,5831$).

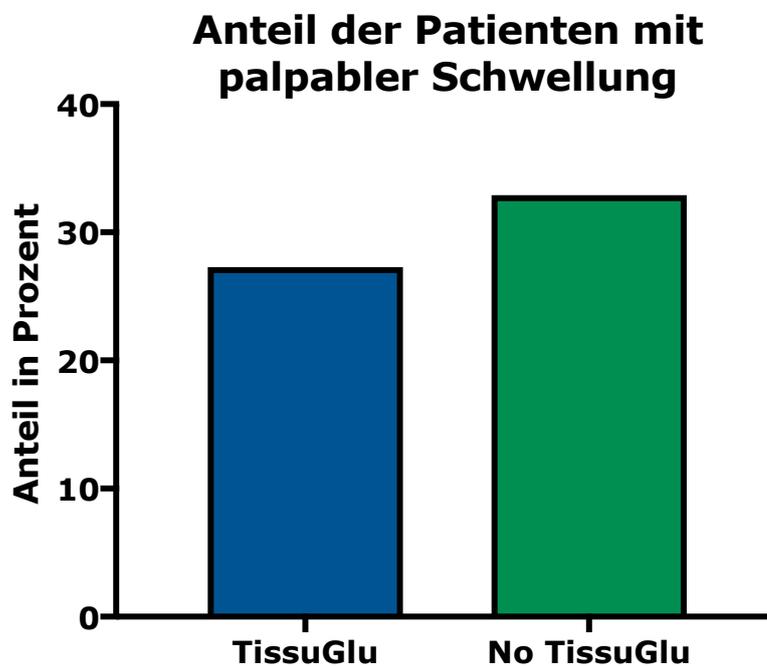


Abbildung 25: Anteil der Patienten, die sich poststationär mit palpablen, flüssigkeitsgefüllten Schwellungen präsentierten

Hämatome fanden sich in beiden Gruppen sehr unterschiedlich (siehe Abb.26). So präsentierten sich im Verlauf nur drei Patienten (3,95%) der Kontrollgruppe mit Hämatombildung, wohingegen es in der Untersuchungsgruppe insgesamt 12 (21,43%) verschiedene Patienten waren. Mithilfe des Exakten Test nach Fischer ergibt sich hierfür eine signifikant niedrigere Hämatombildung in der Kontrollgruppe für den poststationären Verlauf ($p=0,0040$).

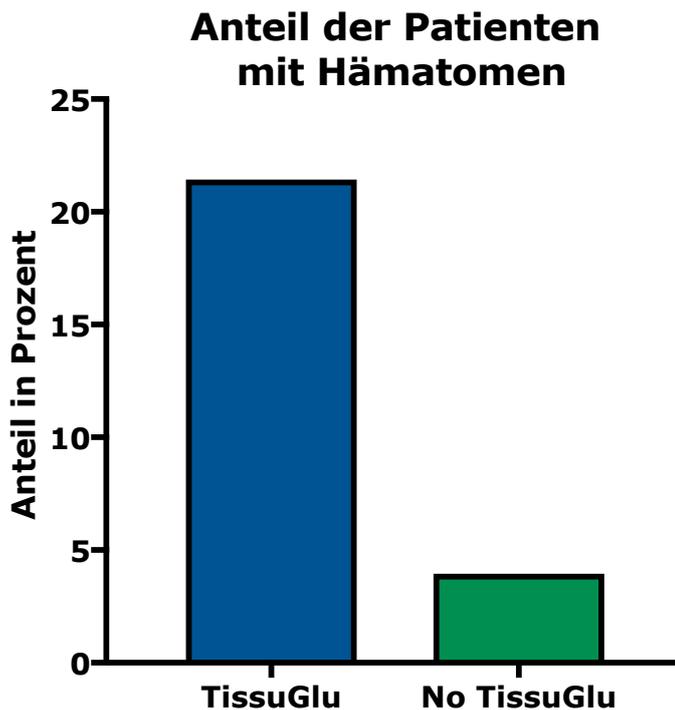


Abbildung 26: Anteil an Patienten, die poststationär noch immer unter Hämatomen litten

3.4.2.2 Wundinfektion, Dehiszenz und Nekrose

Eine Wundinfektion präsentierten in der Untersuchungsgruppe fünf verschiedene Patienten (8,93%) an fünf postoperativen Kontrollen, in der Kontrollgruppe waren es sechs verschiedene Patienten (7,9%) an ebenfalls fünf postoperativen Kontrollen ($p>0,9999$).

Eine Dehiszenz der Wundflächen zeigte sich in der Untersuchungsgruppe bei neun (16,07%) verschiedenen Patienten, in der No-TG-Gruppe bei nur zwei Patienten (2,63%). Somit fand sich auch hier, wie bei der Hämatombildung im postoperativen Verlauf, ein signifikanter Unterschied ($p=0,0087$) mit einer geringeren Rate an Dehiszenzen bei Standard Wound Closure (siehe Abb.27).

Eine Nekrosenbildung war in der Untersuchungsgruppe bei nur einem Patienten (1,78%) zu finden, in der Kontrollgruppe bei zwei (2,63%) ($p > 0,9999$).

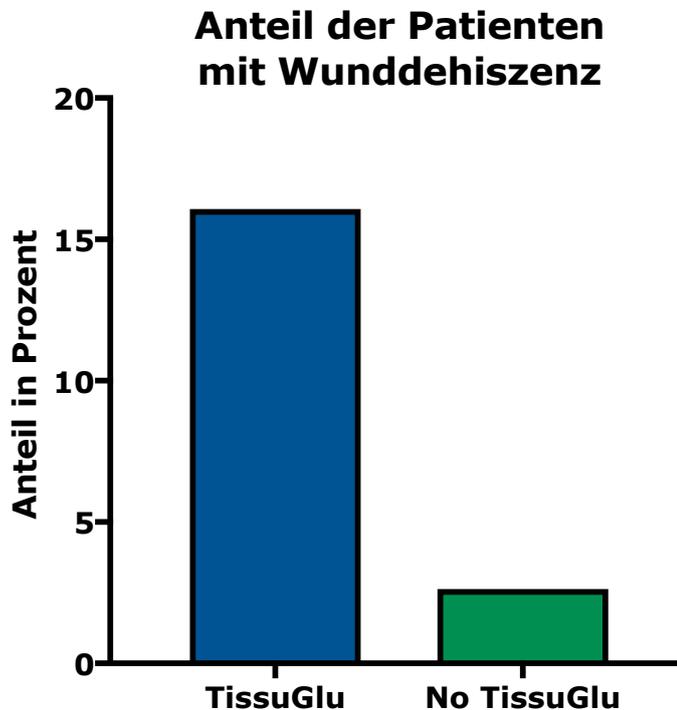


Abbildung 27: Anteil der Patienten an der Gesamtgruppe, die sich poststationär mit einer Wunddehiszenz präsentierten

3.4.2.3 Serompunktionen und Volumen des Punktats

Es zeigte sich, dass die meisten Serome erst nach der stationären Entlassung auffällig und therapiebedürftig wurden. Als Korrelat für die Bildung eines Seroms, wurde dabei das Auftreten einer palpablen, flüssigkeitsgefüllten Schwellung gewertet und die Häufigkeit einer Punktion, sowie das Volumen des punktierten Volumens gemessen (Tab.13). Einen Vergleich der beiden Gruppen in Anzahl an Seromen und Punktionen liefern Abb. 28 und 29.

Bei der ersten poststationären Untersuchung fanden sich in der TissueGlu®-Gruppe 17 palpable, flüssigkeitsgefüllte Schwellungen (30,36%), wovon sich elf (19,64%) als punktionswürdig erwiesen. Bei der SWC-Gruppe fanden sich 24 palpable Schwellungen (31,58%) und 17 notwendige Punktionen (22,37%). Bei der zweiten Kontrolle zeigten sich in der Untersuchungsgruppe zehn Schwellungen (17,86) und sieben Serompunktionen (12,5%), während es in der Kontrollgruppe nur neun Schwellungen (11,84%) und acht Punktionen (10,53%) waren. Bei der dritten poststationären Kontrolle wurden in beiden Gruppen jeweils drei Serome punktiert (5,36% bei der TG-Gruppe im

Vgl. zu 3,95% der No TG-Gruppe), bei sechs auffälligen Schwellungen (10,71%) in der TG-Gruppe gegen nur vier Schwellungen (5,26%) der Kontrollgruppe (Abb.29).

Insgesamt litten in der TG-Gruppe 15 verschiedene Patienten (26,79%) im poststationären Verlauf an punktionswürdigen Seromen, welche ein-oder mehrmals punktiert wurden, in der No-TG-Gruppe waren es 21 Patienten (27,63%). Somit ergibt sich bei der Anzahl der punktionswürdigen Patienten kein signifikanter Unterschied ($p > 0,9999$), In der Anzahl der durchgeführten Punktionen ergab sich in der TG-Gruppe eine Gesamtzahl von 23 Punktionen an sechs poststationären Kontrollen. Bei der SWC-Gruppe wurden insgesamt 33 Punktionen an sieben poststationären Kontrollen notwendig (Tab. 13 und 14).

	Anzahl an Serompunktionen (n)	Anzahl an Patienten mit punktionswürdigen Seromen (n)	Punktirtes Vol. Mittelwert \pm SD (in ml)	Minimum punkirtes Vol. (ml)	Maximum punkirtes Vol. (ml)
TissuGl u	n=23	n=15	175,7 \pm 148,3	15	500
No TissuGl u	n=33	n=21	325,5 \pm 427,4	0	1500
p-Wert	0,8593	$p > 0,9999$	0,1135		

Tabelle 13: Übersicht über Serombildungs- und punktion während des gesamten stationären Aufenthalts

	Anzahl an max. durchgeführten poststat. Kontrollen/Patient	Anzahl an Serompunktionen über gesamten poststat. Verlauf Mittelwert \pm SD (n)	Minimum an Punktionen (n)	Maximum an Punktionen (n)
TissuGlu®	n=6	3,83 \pm 4,31	0	11
No TissuGlu®	n=7	4,71 \pm 5,96	1	17
p-Wert		0,7697		

Tabelle 14: Serompunktionen im poststationären Verlauf

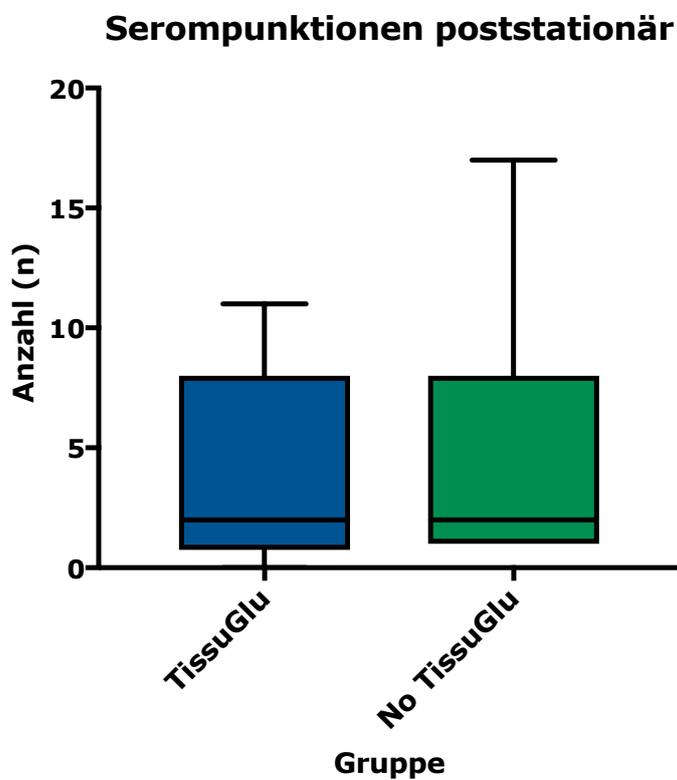


Abbildung 28: : Anzahl an Serompunktionen während des poststationären Verlaufs

Bei dem punktierten Volumen ergaben sich folgende Werte im Mittel (Tab.13), für die TissuGlu®-Gruppe waren es 175,7ml \pm 148,3 bei insgesamt 15 Patienten mit punktionswürdigen Seromen, für die No TissuGlu®-Patienten 325,5ml \pm 427,4 bei insgesamt 21 Patienten mit punktionsbedürftigen Schwellungen.

Auch hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied (t-Test, $p=0,1135$).

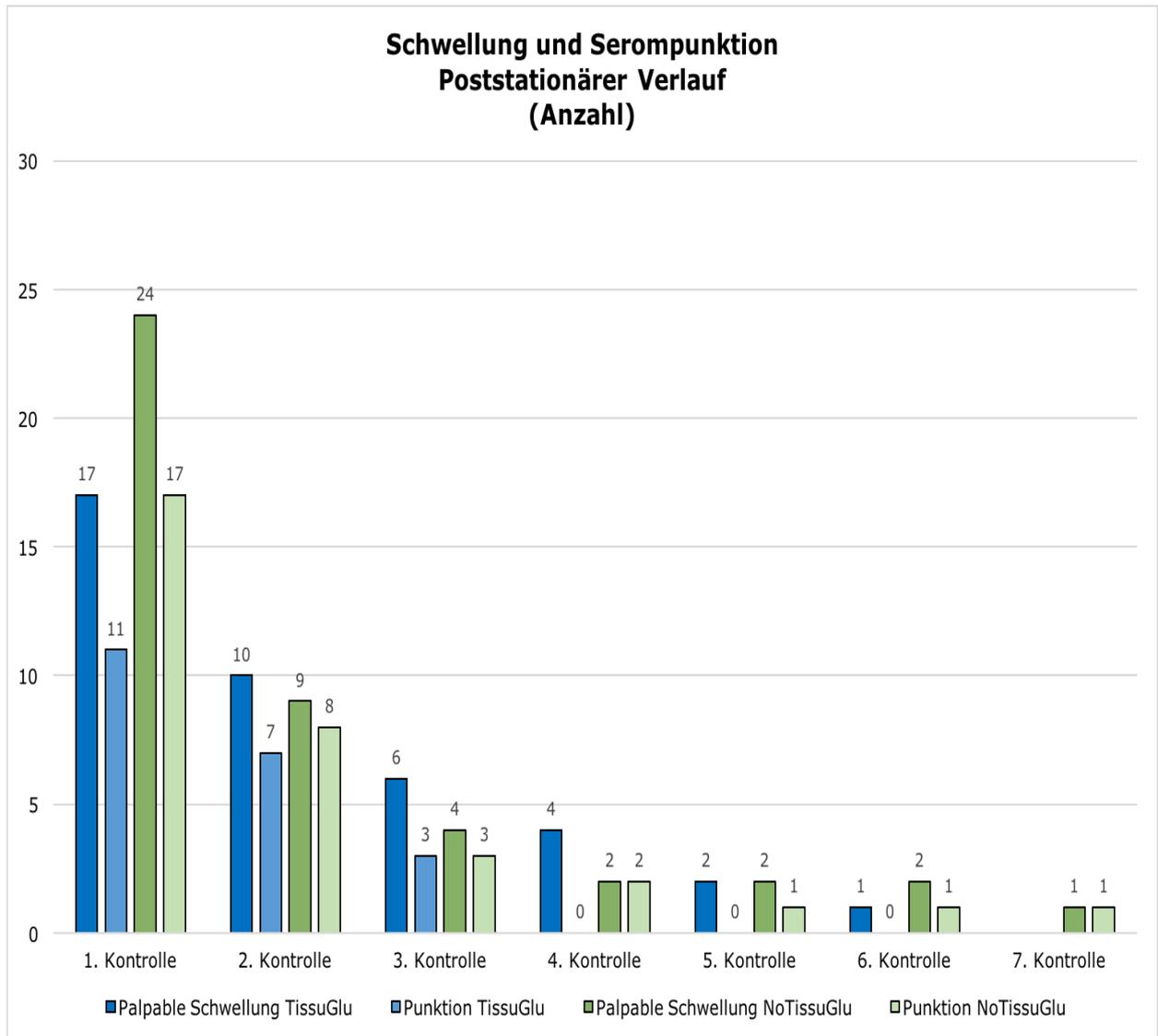


Abbildung 29: Anzahl an palpablen Schwellungen und Punktionen im poststationären Verlauf

3.4.3 Häufigkeit von Major-Komplikationen

Während des poststationären Verlaufs kam es in beiden Gruppen zu Komplikationen, die eine Intervention oder erneute Krankenhausaufnahme erforderten.

In der Untersuchungsgruppe mit TissuGlu®-Verwendung wurden insgesamt drei Patientinnen mit schwerwiegenden Komplikationen registriert. Eine Patientin musste bei rezidivierendem Serom und Wunddehiszenz erneut für sechs Tage stationär aufgenommen werden und wurde durch eine sekundäre Wundnaht und Drainageeinlage therapiert. Die zweite Patientin wurde bei Wundinfektion mit Hautkeimen *Staphylococcus aureus* und *Staphylococcus epidermidis* und ebenfalls einer Dehiszenz der Wundränder von ca. 2cm an die ambulante Wundpflege angebunden und mittels mechanischem Débridement, sowie Antibiotikagabe therapiert. Die dritte Patientin erhielt bei Wundheilungsstörungen, einer Wunddehiszenz, sowie einem Fistelgang der Wunde, eine ambulante, fischmaulförmige Exzision.

In der Kontrollgruppe mit SWC wurden ebenfalls drei Patientinnen in der poststationären Kontrolle mit interventionsbedürftigen Komplikationen auffällig. So mussten zwei Patientinnen erneut stationär aufgenommen werden, eine Patientin konnte ambulant therapiert werden.

Die Indikation zur stationären Wiederaufnahme für insgesamt vier Tage, stellte sich bei der ersten Patientin bei beidseitiger Nekrosenbildung, jeweils im mittleren Drittel der Narbe und rezidivierendem Serom. Sie erhielt eine operative Nekrosenabtragung, sowie einen Wundverschluss mit TissuGlu® ohne Drainageeinlage. Sie wurde nach Krankenhausentlassung noch viermal in der ambulanten Kontrolle vorstellig, wobei sich bei der ersten Kontrolle ein beidseitig punktionswürdiges Serom zeigte.

Die zweite Patientin wurde ebenfalls aufgrund eines rezidivierenden Seroms vorstellig. Sie wurde für elf Tage erneut stationär aufgenommen und mithilfe eines Vac-Therapie-Systems, sowie einem sekundären Wundverschluss therapiert.

Die dritte Patientin erhielt bei ebenfalls rezidivierendem Serom, eine ambulante Wundverklebung mittels Fibrinkleber. Sie wurde danach noch viermal mit punktionswürdigen Seromen vorstellig.

4. Diskussion

Ungefähr jede dritte Patientin, bei der heutzutage Brustkrebs diagnostiziert wird, erhält als chirurgische Therapie eine Mastektomie mit, je nach onkologischer Notwendigkeit, kleinerem oder größerem chirurgischen Ausmaß (86). Dabei bleibt die Serombildung eine der häufigsten Komplikationen, mit einer Inzidenz von bis zu 59% (85) und es kommt nicht selten, durch eine dadurch erforderliche Drainage, zu einem verzögerten Beginn der adjuvanten Therapie oder anderen Komplikationen, wie einem erhöhten Infektionsrisiko und der Notwendigkeit einer Reoperation (49). Viele Studien haben sich bereits mit der Problematik der Seromformation und deren Prävention beschäftigt, bis jetzt jedoch ohne eine zufriedenstellende Lösung. In der wissenschaftlichen Diskussion standen der mechanische Verschluss und Vermeidung von Totraum nach Brustoperationen, spezielle Nahttechniken, wie die Quilting Suture, Fibrinogen- oder Thrombinkleber. Auch der in der hier vorliegenden Untersuchung angewandte Urethan-Kleber TissuGlu® (Cohera Medical, Raleigh, NC, USA), fand an einigen Zentren in Deutschland, wie z.B. Köln-Holweide, Greifswald und Berlin bereits Anwendung mit vielversprechenden Ergebnissen. Bei dem konventionellen Wundverschluss wird oftmals eine Drainage mit Sog (Redon-Drainage) verwendet, um die Serombildung zu minimieren, auch wenn dennoch Serome häufig erst nach Entfernung der Drainage auftreten (50). Der Nutzen von postoperativen Drainagen bleibt umstritten und es fehlen ausreichend prospektive Studien, um ihre Evidenz zu belegen. Daher war es Ziel dieser retrospektiven Untersuchung, mögliche Vor- und Nachteile der Drainageeinlage objektiv abbilden zu können, sowie postoperative Komplikationsraten, vor allem die Serombildung, durch die Verwendung des Gewebeklebers TissuGlu® zu minimieren.

4.1 Diskussion von Material und Methodik

4.1.1 Diskussion der Untersuchungsstichprobe und Studiendurchführung

Die umfassende Datenerhebung ermöglichte eine detaillierte Analyse der präoperativen Risikofaktoren, die die Patienten charakterisierten, sowie der histopathologischen und therapeutischen Charakteristika. Da diese Datenerhebung nach Hypothesenformulierung erfolgte, konnten alle potentiell beeinflussenden und relevant zu untersuchenden Parameter, selbst festgelegt und analysiert werden. Zusätzlich konnte die jeweils durchgeführte Intervention mit ihrem Outcome für den Patienten, sowie der Länge des

Krankenhausaufenthalts und der postoperativ, sowie poststationär nötigen Interventionen, beschrieben werden. Eine Einteilung der Patienten zur jeweiligen Untersuchungsgruppen konnte nach vorhergehender Risikoabwägung und Einschätzung des Operateurs, durchgeführt werden. Hierdurch kann eine möglicherweise stattgefundenene Selektion bei der Auswahl der Patienten zur jeweiligen Untersuchungsgruppe, anhand beispielsweise des axillären Involvements, nicht ausgeschlossen werden. So zeigte sich beispielsweise, dass in der Untersuchungsgruppe mit TG-Verwendung, der Großteil der Patienten keine axilläre Lymphonodektomie erhielten, wohingegen in der Kontrollgruppe mit SWC der größte Anteil der Patienten eine ALND erhielten, wodurch ein möglicher Vorteil der TG-Gruppe, hinsichtlich der postoperativen Komplikationsrate, angenommen werden muss.

4.1.2 Diskussion der Erhebungsinstrumente und der Datenerfassung

Eigens für die Untersuchung entworfene Case Report Forms konnten sich im klinischen Alltag nicht durchsetzen, bedingt durch die Vielzahl an verschiedenen betreuenden Ärzten und Pflegekräften und dem langen Untersuchungszeitraum. Somit wurde für die Datenerhebung auf die Patientenakten mit Kurveneinträgen der Pflegekräfte nach täglichem Verbandswechsel zurückgegriffen, sowie bei der Einschätzung des Patientenbefindens auf die ärztliche Dokumentation der Visiten. Beides fand sich jeweils im Patientenordner und der Patientenkurve, wobei ich die Kategorisierung des Patientenbefindens und der Wundkonditionen anhand vorher festgelegter Kriterien traf. Auch das SAP-basierte Patientendatenmanagement, welches die elektronische Basisdokumentation der einzelnen Patienten erfasst, ermöglichte eine vollständige und aktuelle Datenerfassung, da hier alle ärztlichen Befunde eines Patienten abrufbar sind. Ebenfalls ausgewertet und in einer Excel Tabelle zusammengetragen, wurden Daten aus OP-Berichten, Pathologieberichten, Arztbriefen, Tumorkonferenzen und viele mehr.

Die Erhebung der poststationären Kontrollen gestaltete sich schwieriger, da viele Patientinnen und Patienten nicht aus der Stadt München und Region stammten und für die poststationäre Verlaufskontrolle ihren niedergelassenen Gynäkologen konsultierten. Da hier kein prospektives Studiendesign mit festgelegten Nachkontrollen vorlag und auch Patienten von außerhalb Münchens bzw. Bayerns am RdI operiert wurden, konnte keine 100%ige Nachuntersuchung aller Patienten garantiert werden. In einigen Fällen fand nur ein poststationäres Telefonat zwischen Arzt und Patient statt, wobei Pathologiebefund und Therapieempfehlungen des Tumorboards besprochen wurden, dies aber keine sichere Aussage zu Wundverhältnissen und dem Auftreten von Komplikationen zuließ. Es gab somit also ein relativ hohes Lost-to-follow-up innerhalb unserer Untersuchung.

Es wurden nur die poststationären Kontrollen ausgewertet, die an unserem Haus durch Ärzte der Frauenklinik Rechts der Isar durchgeführt wurden und in unseren Poliklinik Akten wiederzufinden waren.

4.2. Diskussion der Ergebnisse

4.2.1 Diskussion der Patientencharakteristika

4.2.1.1 Altersverteilung

Zum Zeitpunkt der Operation fand sich ein durchschnittliches Patientenalter von $65,03 \pm 13,33$ für beide Gruppen zusammen. Dies entspricht den Daten einer Studie des Münchner Krebsregisters, bei der das Durchschnittsalter der Patienten mit einfacher Mastektomie (16.675 Fälle zwischen den Jahren 1998-2012) bei 65,3 Jahren, bei Mastektomie mit postoperativer Strahlentherapie bei 60,1 Jahren lag (87). Somit konnten wir trotz unserer recht kleinen Studienpopulation von 132 durchgeführten Mastektomien, das Patientenalter als normalverteiltes Patientenalter bei Mastektomien repräsentativ abbilden. Innerhalb beider Untersuchungsgruppen fand sich kein signifikanter Unterschied des Geburtsjahrgangs ($p=0,409$).

4.2.1.2 BMI-Verteilung

Bei dem BMI waren die Hälfte der Patienten (50%) normgewichtig einzuordnen (BMI zwischen 18,5-24,9), in 30,30% bei Präadipositas (BMI zwischen 25,0-29,9). Übergewicht mit einem BMI $>30,0$ zeigte sich bei insgesamt 17,43% der Probanden, was sich mit der Adipositasprävalenz in Deutschland laut Deutschem Ärzteblatt 2015 (Prävalenz 11,3-48,2) vereinbaren lässt (88). Auch hier fand sich kein signifikanter Unterschied des BMI-Mittelwerts beider Gruppen ($p=0,779$), sodass hier von gleichen Ausgangsbedingungen der Patientinnen und Patienten auszugehen war. In der Literatur wird von einer Korrelation zwischen Übergewicht und einer längeren Operationsdauer, sowie zwischen Übergewicht und höheren Komplikationsraten, wie Infektionen, Wunddehiszenzen und Thrombembolien berichtet (39). In der hier vorliegenden Untersuchung konnte lediglich eine starke Korrelation zwischen dem BMI und dem Gewicht des resezierten Gewebes ($r=0,604$), sowie mittelstark mit der Wundgröße ($r=0,385$) beobachtet werden.

4.2.1.3 Tumorcharakteristika

Unter den 76 Mastektomien der Kontrollgruppe wurden 67 (88,16%) aufgrund von Malignität durchgeführt, bei der Untersuchungsgruppe wurden 45 Mastektomien (80,36%) bei invasiven Tumoranteilen durchgeführt. Eine benigne Indikationsstellung, durch z.B. Gynäkomastie oder der prophylaktischen Mastektomie, fanden sich in der No-TG-Gruppe bei neun Mastektomien (11,84%), bei der TG-Gruppe bei elf Fällen (19,64%).

Bei den Tumorcharakteristika verteilten sich der größte Anteil (28,57%) auf das T1 Stadium, gefolgt von T2 (27,07%), T3 (12,78%), T4(7,52%) und Tx (3,01%). Vergleicht man unsere Beobachtungen mit den Daten des Münchner Krebsregisters aus den Jahren 1995-2003 mit 18.592 Fällen von M0 Patienten in ein TNM Stadium von T1 in 55%, T2 37%, T3 4% und T4 ebenfalls 4%, so zeigt sich auch hier, eine prozentuale Abstufung der Häufigkeiten mit fortgeschrittenen Tumorstadien (89).

Somit fanden sich in beiden Gruppen ähnlich verteilte und mit der Normalpopulation vergleichbare Ausgangsstadien vor Mastektomie.

Keine Lymphknotenmetastasen zeigten sich bei 60,72%, Lymphknotenmetastasen des Stadiums N1 fanden sich in 21,43%, N2 mit 9,82% und N3 in 6,25%, im Vergleich zu den Daten des Münchner Krebsregisters aus den Jahren 1998-2003 bei denen sich in 59% keine und in 41% positive Lymphknotenmetastasen fanden. Eine Fernmetastasierung zum Zeitpunkt der Operation (M1) zeigte sich bei 14,29%, bei 78,57% ergab sich kein Hinweis auf Metastasierung (M0). In der repräsentativen Datenerhebung des Münchner Krebsregisters lag der M1 Status bei Erstdiagnose bei 5%.

4.2.1.4 Vorbehandlungen

Bei den primär systemisch therapierten Patientinnen ergaben sich in unserer Untersuchung ein Anteil von 32,58%, im Vergleich dazu lag der Anteil der Patienten mit PST (Chemo- oder Hormontherapie) in den Jahren 1989-2003 des Münchner Krebsregisters bei 70%. 30% der Patientinnen und Patienten erhielten keine neoadjuvante Therapie. Grund für diesen abweichenden und in unserer Untersuchungsgruppe geringen Anteil von Patientinnen mit PST könnte daran liegen, dass viele Frauen, die primär für eine Mastektomie vorgesehen waren, nach primärem Downsizing des Tumors, eine Brusterhaltende Therapie erhielten und somit nicht in unsere Beobachtung miteingeschlossen wurden. In aktuellen Studien wird über den Anstieg an BET's und Konversionsraten von primär geplanter Mastektomie zu Brusterhaltender Therapie nach PST zwischen 17% - 42% berichtet (90) (91). Wir betrachteten in unserer Untersuchung nur diejenigen Patienten mit der Indikationsstellung Mastektomie und erhoben hierzu Daten zu Vorbehandlung und Voroperationen. Somit handelte es sich bei vielen Fällen nicht um den Zeitpunkt der Erstdiagnose.

Vorhergehende Brustoperationen mit ipsilateralem oder axillärem Eingriff erhielten 29,55% der Fälle.

Einen Zustand nach Brustwandbestrahlung ipsilateral zeigten 16,67% und kontralateral 2,27%.

4.2.2 Diskussion der Operationscharakteristika

4.2.2.1 Mastektomiepräparate und Wundfläche

Die durchschnittliche Größe der Wundfläche lag bei der No-TG-Use Gruppe bei $266,1\text{cm}^2 \pm 149,3$, bei der TG-Use Gruppe ergab sich eine durchschnittliche Wundfläche von $290,34\text{cm}^2 \pm 161,5$. Hierfür ergab sich kein signifikanter Unterschied ($p > 0,05$). Auch bei der mittleren Wundbreite horizontal und vertikal gemessen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Im Durchschnitt lag das Gewicht des resezierten Gewebes bei der TG-Use-Gruppe bei $574,46\text{g} \pm 443,5$ und bei der No-TissuGlu-Use Gruppe bei $677,49 \pm 589,97$. Auch hierfür ergab sich kein signifikanter Unterschied der beiden Gruppen (siehe 3.2.1).

Somit kann man sagen, dass die Ausgangsbedingungen in Bezug auf Brustgröße, Wundgröße und Gewicht des resezierten Gewebes sich in beiden Gruppen ähnelten und so verteilt waren, dass in beiden Gruppen die durchschnittlichen Wundflächen ähnlich groß waren.

Somit ist davon auszugehen, dass keine Gruppe einen signifikanten Vorteil, bezüglich der Wundfläche erhielt.

4.2.2.2 Axilläre Operationseinbindung

Die operative Einbindung der axillären Region bedeutet für die Patienten ein erhöhtes Risiko der lokalen Heilungsprozesse und Komplikationen. In aktuellen Studien wird durch verschiedenste Operationstechniken versucht, die Komplikationsraten zu minimieren, die jedoch bis jetzt noch keine erfolgreiche Lösung hervorbrachten. Wenn wir davon ausgehen, dass für die Ätiologie der Serome eine Lymphgefäßunterbrechung verantwortlich ist, so kann der Gedanke eingebracht werden, dass mittels Verschließung des Totraumvolumens (der Raum des Austritts und der Ansammlung der Lymphflüssigkeit), der Bildung eines Seroms entgegengewirkt werden kann (40). Dies sollte in unserer Beobachtungsstudie mittels TissuGlu® gezeigt werden.

Während in der Kontrollgruppe insgesamt 58 Mastektomien mit axillärer Operationseinbindung stattfanden (35 ALNDs (46,05%), 23 SLNB (30,26%) und 18 Fälle ohne axilläre Operationseinbindung (23,68%)), war der Anteil in der TG-Use Gruppe mit insgesamt 34 Fällen an axillärem Lymphknotensampling geringer, (16 ALNDs (28,57%), 18 SLNB (32,14%)). Der größte Anteil fand in dieser Gruppe ohne axilläres OP-Involvement statt (22 Mastektomien (39,29%))

Somit wurden in der No-TG-Use Gruppe signifikant mehr Lymphknoten entfernt als in der TG-Use-Gruppe ($p = 0,0435$). Diese Beobachtung würde zu dem Schluss führen, dass die No-TG-Use Gruppe von vornherein ein erhöhtes Seromrisiko mit sich brachte, als

unsere Untersuchungsgruppe. Dies konnte jedoch in unserer Beobachtungsstudie nicht bestätigt werden. Im Gegenteil, es zeigte sich bei der SWC-Gruppe eine signifikant niedrigere Serombildung, trotz höherer Anzahl an entfernten Lymphknoten, als in der TG-Gruppe, mit einem weniger invasiven axillären Management. Dies bedeutet, dass Drainagen einen klaren Vorteil bezüglich der Seromvermeidung mit sich brachten, was beispielsweise ebenfalls in einem Review von Cochrane UK gezeigt wurde, wobei axilläre Drainagen nach axillärem Lymphknotensampling, die Anzahl an Serombildung und Seromaspirationen verringerten (29). Auf der anderen Seite könnte postuliert werden, dass die Verwendung von TissuGlu® möglicherweise die Serombildung begünstigte.

Jedoch scheint eine Gewebeverklebung, der anatomisch als Höhle geformten Axilla mit nicht zueinander kongruenten Wundflächen, erschwert bzw. können, durch die rasche Mobilisation der Schulter, die in unserem Krankenhaus standardmäßig nach Operation stattfindet, Kräfte auf die Wundflächen wirken, die bei alleiniger TG-Verwendung ohne Nähte, die sachgemäße Wundheilung der Wundflächen erschweren.

4.2.2.3 Drainageart und Qualität

Die am weitesten verbreitetste Intervention, um Serombildung zu verhindern, ist der standardmäßige Gebrauch von Drainagen innerhalb der Wundflächen, der sowohl Vorteile, als auch Nachteile mit sich bringt. So werden auf der einen Seite, die Hämatom- und Serombildung verringert, andererseits verlängert sich somit der stationäre Aufenthalt und somit auch der Beginn einer adjuvanten Therapie. Auch können Drainagen das Infektionsrisiko erhöhen, vor allem durch ascendierende Keime (55) oder die krankenhausbazilläre Morbidität, durch eine verlängerte Drainagedauer erhöhen (49). Der ideale Zeitpunkt, die Drainage zu entfernen, unterscheidet sich von Haus zu Haus und wird meist bei einem Drainagevolumen von unter 30-50ml/24h empfohlen (43). Dennoch fehlen heutzutage genügend prospektive Studien, die eine Überlegenheit von Drainagen gegenüber einem Verzicht belegen. In einer Studie aus den Niederlanden aus dem Jahre 2015 wurden Patienten mit einer „24h drain policy“ und einer „no drain policy“ bezüglich des Auftretens von Serombildung verglichen und es konnte kein Unterschied in der Seromfrequenz oder Menge des aspirierten Seromvolumens zwischen diesen beiden nachgewiesen werden (92).

Ziel dieser Untersuchung war es, auf den Gebrauch von Drainagen in der Untersuchungsgruppe zu verzichten und deren Nutzen im postoperativen Management, bezüglich Verringerung von Komplikationen, insbesondere Serominzidenzen, durch die Gegenüberstellung beider Gruppen zu prüfen. Somit wurden in der No- TissuGlu® bei allen Patienten ein oder mehrere Drainagen, sowohl thorakal als auch axillär verwendet. Bei der TissuGlu® -Gruppe sollte auf den Gebrauch von Drainagen verzichtet werden,

jedoch wurden im Rahmen der anfänglichen Erprobung von TissuGlu® bei drei von insgesamt 56 Mastektomien thorakale Drainagen verwendet.

In einem dieser Fälle handelte es sich um eine beidseitige Mastektomie, auf einer Seite mit SLNB, auf der anderen ohne axillären Eingriff. Der Wundverschluss erfolgte mittels TissuGlu® und Einlage von je einer thorakalen Redondrainage, die jedoch, bis zur Entfernung am vierten postoperativen Tag, geschlossen blieben und somit keine Wundflüssigkeit förderten. In dem anderen Fall, eine Mastektomie mit SLNB, wurde ebenfalls eine Redondrainage Größe CH12 thorakal eingelegt, die jedoch geöffnet wurde und bis zum sechsten postoperativen Tag im Durchschnitt 27,05ml Wundflüssigkeit förderte.

Bei den restlichen 53 Mastektomien (94,64%) wurde auf die Verwendung von Drainagen verzichtet.

Bei der No-TissuGlu®-Use Gruppe wurden bei allen 76 Mastektomien insgesamt 104 Drainagen verwendet. In 63,16% jeweils nur eine Drainage und in 36,84% je zwei. Von den 54 Drainagen, welche im axillären Bereich gelegt wurden, nahmen mit 83,33% die Blake Drainage mit dem Durchmesser CH15 den größten Anteil ein. Bei den thorakalen Drainagen, die an der Thoraxwand oberhalb des Pectoralis platziert wurden, waren mit 42% die Redon CH14, die am häufigsten verwendeten Drainagen, gefolgt von Blake CH15 in 24% und Redon CH12 in 22% der Fälle.

In der hier vorliegenden Untersuchung konnte gezeigt werden, dass die Menge des drainierten Volumens stark mit der stationären Aufenthaltsdauer korrelierte, von dem Tag der Operation bis zu dem Tag der Entlassung betrachtet, ($r=0,7283$, $p<0,001$). Dies ist dadurch begründet, dass bei uns eine Krankenhausentlassung nur nach Entfernung aller Drainagen stattfand und eine Drainage erst ab einem geringen Förderungsvolumen unter 50ml entfernt wird. Ebenfalls stellten wir fest, dass das drainierte Volumen in der No-TissuGlu®-Use Gruppe mit der Hämatombildung während des stationären Aufenthalts mittelschwach korrelierte (Korrelationsanalyse nach Pearson $r=0,3817$, $p=0,001$). Dies konnte für die TissuGlu®-Gruppe nicht nachgewiesen werden.

4.2.2.4 Operationsdauer und Vergleich

Bei der Operationsdauer ergab sich eine durchschnittliche OP-Dauer von 65,84min $\pm 24,47$ bei der TissuGlu®-Use Gruppe im Vergleich zu einer durchschnittlichen OP-Dauer von 93,54min $\pm 40,45$ bei der No-TissuGlu®-Use Gruppe. Somit ergab sich eine signifikant kürzere Operationsdauer für die TissuGlu®-Use Gruppe ($p<0,001$). In einer retrospektiven Studie aus dem Jahre 2017, bei der Brustkrebspatientinnen eine Mastektomie mit Brustrekonstruktion erhielten, zeigte sich, dass die Dauer der Operation

und die Menge des Blutverlusts dabei, unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten von postoperativen Komplikationen darstellten (39).

Eine verlängerte Operationsdauer stellte sich hierbei als Risikofaktor für die Entwicklung von Fett- oder Hautnekrosen und Infektionen heraus.

Auch gibt es Hinweise auf eine Korrelation zwischen der OP-Dauer und der Hämatombildung, was wir in unserer Untersuchung nicht belegen konnten (57). Was wiederum in unserer objektive Datenauswertung miteinfließen sollte, ist das radikalere axilläre Vorgehen in der SWC-Gruppe. So kann nicht davon ausgegangen werden, dass die Applikation des Kleber in der TG-Gruppe weniger Zeit in Anspruch nahm, als die Platzierung der Drainagen, sondern, dass die Entnahme der Wächterlymphknoten mit ggf. stattfindendem Schnellschnitt und konsekutiver ALND, eine um ca. 30 Minuten längere OP-Dauer in der SWC-Gruppe plausibel erklärt, bei der wie vorbeschrieben, in beinahe der Hälfte Fälle eine ALND durchgeführt wurde.

4.2.3 Diskussion der Ergebnisse im stationären Verlauf

4.2.3.1 Häufigkeiten von Hämatomen und Palpablen Schwellungen

Ein Serom ist eine Ansammlung von seröser Flüssigkeit, die sich unter den Gewebe- und Hautlappen oder im axillären Totraum nach Brustoperationen bildet und dessen Ätiologie bis heute ungeklärt ist. Manche Hypothesen gehen davon aus, dass es sich bei einem Serom, um einen exsudativen Prozess durch eine Entzündungsreaktion nach chirurgischem Trauma handelt, andere besagen, dass ein Serom Folge eines Lymph- und Kapillarlecks sein muss. Sicher ist, dass Serome eine der häufigsten Komplikationen nach Mastektomie darstellen und bei ungenügender Punktion, nicht nur zu Schmerzen und einer schlechteren Wundheilung, sondern auch einer längeren Krankenhausverweildauer und einem verzögerten Beginn adjuvanter Therapieansätze führen (92). Der Zeitpunkt der Manifestation eines Seroms, kann von unmittelbar nach der Operation, bis hin zu mehreren Tagen dauern. Ab einem Zeitraum von ein bis drei Wochen, ist der verbliebene Haut- und Gewebelappen meist so fest an der Brustwand adhärent, dass die Flüssigkeitsbildung nachlässt und Serome weniger häufig entstehen (58).

In unserer Beobachtung lag die Rate an Palpablen Schwellungen, also einem Serom, in der TissuGlu[®]-Gruppe mit 30,36% betroffenen Mastektomien im Vgl. zur Kontrollgruppe mit 14,47% betroffenen Mastektomien signifikant höher ($p=0,0326$) während des stationären Verlaufs.

In der TissuGlu[®]-Gruppe, korrelierte die Anzahl der Tage, an denen die Patienten an einem Serom litten, mit der Anzahl an entfernten Lymphknoten mittelstark (Pearsons $r=0,3249$), sowie der Größe der Wundfläche schwach (r nach Pearson $0,297$). Gehen wir

davon aus, dass Serome vor allem im axillären Totraum entstehen (92), so würde dies bedeuten, dass der chirurgische Kleber in der als Höhle geformten Axilla, eine schwächere Adhäsion der Wundflächen bewirkt, als der Standardwundverschluss mittels Nähten und somit zu einer signifikant höheren Anzahl an Seromen in der TissuGlu[®]-Gruppe führte.

Ein Hämatom trat in der TissuGlu[®]-Gruppe bei 23,22%, bei der No TissuGlu[®]-Gruppe 25% ($p=0,8403$).

Eine Korrelation zwischen der Hämatombildung und der Größe der Wundfläche, der Anzahl an dissezierten Lymphknoten oder anamnestische Brustoperationen in der Vergangenheit, sowie dem Alter der Patienten konnten für keine der Gruppen nachgewiesen werden. Jedoch eine mittelstarke Korrelation zwischen der Hämatom- und Serombildung (No TissuGlu[®]-Gruppe: $r=0,388$, TissuGlu[®]-Gruppe: $r=0,393$).

Das postoperative Hämatom ist eine ubiquitär vorkommende und häufige Komplikation, jedoch geben aktuelle Studien keine generellen Informationen darüber, welche Patienten-, Chirurgen- oder intraoperative Faktoren dazu möglicherweise beitragen (93).

4.2.3.2 Häufigkeiten von Wundinfektionen, Dehiszenzen und Nekrosen

Zu den Risikofaktoren der postoperativen Wundinfektionen zählen beispielsweise ein erhöhtes Alter der Patienten, ein erhöhter BMI, also Übergewicht und Adipositas, arterieller Bluthochdruck, Diabetes mellitus, eine ASA-Score von 3 oder 4, vorhergehende Brustoperationen oder Biopsien, präoperative Chemotherapie, hoher intraoperativer Blutverlust, postoperative Drainageeinlage, sowie Hämatom- oder Serombildung selbst (94). Abhängig von der durchgeführten Operationen werden die Raten an Wundinfektionen in der Literatur zwischen 2-30% bei Mastektomien angegeben (95) (94).

In unserer Beobachtungsstudie lag die Rate an Wundinfektionen bei der TissuGlu[®]-Use Gruppe bei 0%, bei der No-TissuGlu[®]-Use Gruppe bei 2,63%, was mit den Literaturwerten vereinbar ist.

Auch Rauchen, hoher Alkoholkonsum, vorhergehende Brustwandbestrahlung, sowie eine verlängerte Drainagedauer postoperativ, waren mit erhöhten Wundinfektionsraten assoziiert (96).

Eine Korrelation zwischen diesen Risikofaktoren und dem Auftreten einer Wundinfektion konnten wir in unserer Untersuchung nicht nachweisen.

Eine andere häufige Komplikation ist die Wunddehiszenz, wobei diese als Öffnung eines Teils oder der gesamten Narbe, nach initialer Wundheilung definiert ist und mit einer Häufigkeitsrate von bis zu 47% angegeben wird (58).

In der Gruppe ohne Gewebekleberverwendung fand sich eine Wunddehiszenz bei 2,63% der Patienten, in der Untersuchungsgruppe bei 8,93% ($p=0,1338$), hierbei korrelierte die Dehiszenzbildung schwach mit der Serombildung ($r=0,206$, $p<0,01$).

Eine Wundnekrose zeigte sich in der TissuGlu®-Gruppe bei keiner, in der Kontrollgruppe bei einer Patientin (1,32%), wodurch sich kein signifikanter Vorteil ($p>0,05$) zwischen den Gruppen abbilden ließ.

4.2.3.3 Serompunktionen

Wenn ein Serom nach Entfernung der Drainage persistiert oder die Flüssigkeitsansammlung besonders groß ist, so ist eine perkutane Seromaspiration indiziert, bei Bedarf repetitiv, bis sich die palpable, flüssigkeitsgefüllte Schwellung zurückbildet und eine Adhärenz des Brustmantels an die Thoraxwand erlaubt. Um diese unerwünschte Wundheilungsstörung zu verhindern, wurden viele chirurgische Techniken erprobt, wie z.B. Fibrinkleber, Quilting Suture Technik oder Kompressionsverbände, die jedoch alle das Auftreten von Seromen nicht zu verhindern mochten (58). Auch das Ziel unserer Untersuchung machte sie die Verhinderung oder Minimierung der Serombildung zu einem Ziel.

Obwohl Serome in unserer Untersuchungsgruppe signifikant häufiger auftraten als in der Kontrollgruppe, zeigte sich bei den punktionwürdigen Seromen in beiden Gruppen, während des stationären Aufenthalts, kein signifikanter Unterschied mehr. In der TG-Gruppe gab es eine Patientin mit punktionwürdigem Serom (1,79%), in der No-TissuGlu®-Gruppe zwei Patienten (2,63%) ($p>0,99999$). Das durchschnittlich punktierte Volumen entsprach in der Untersuchungsgruppe 250ml, in der Kontrollgruppe 150ml.

4.2.4 Diskussion der Ergebnisse im poststationären Verlauf

4.2.4.1 Häufigkeiten von Hämatomen und Palpablen Schwellungen

Serome bildeten die häufigste Komplikation im poststationären Verlauf, welche sich in der TG-Gruppe bei 27,27%, bei der No-TG-Gruppe bei 32,9% präsentierten ($p=0,5831$). Somit war die Serombildung im poststationären Verlauf wieder vergleichbar hoch in beiden Gruppen.

Hämatome zeigten sich in der Kontrollgruppe bei 3,95%, in der Untersuchungsgruppe bei 21,43 ($p=0,0040$) bei den poststationären Wiedervorstellungen. Das zeigt, dass die Rate an Hämatomen in der TissuGlu®-Gruppe während des stationären, sowie poststationären Verlaufs gleich hoch blieb (im Vgl. 23,22% im stationären Verlauf), in der Kontrollgruppe von anfänglich 25% auf 3,95% sank.

4.2.4.2 Häufigkeiten von Wundinfektionen, Dehiszenzen und Nekrosen

Eine Wundinfektion präsentierten in der Untersuchungsgruppe 8,93%, in der Kontrollgruppe 7,9% der Patienten ($p>0,9999$), somit also höher als noch während des stationären Verlaufs.

Auch bei der Entwicklung einer Wunddehiszenz zeigte sich in der Untersuchungsgruppe ein Anstieg auf 16,07%, in der No-TG-Gruppe blieb die Rate konstant gering bei 2,63% ($p=0,0087$).

In der Untersuchungsgruppe präsentierten sich 1,78% der Fälle mit einer Wundnekrose nach Krankenhausentlassung, in der Kontrollgruppe 2,63% ($p>0,9999$).

4.2.4.3 Serompunktionen

Es zeigte sich, dass die meisten Serome erst nach der stationären Entlassung auffällig und therapiebedürftig wurden.

Insgesamt zeigten in der Untersuchungsgruppe 26,79% der Patienten im poststationären Verlauf mindestens ein punktionswürdiges Serom, in der No-TG-Gruppe waren es 27,63% ($p>0,9999$).

Somit zeigte sich sowohl im stationären, als auch im poststationären Verlauf kein signifikanter Unterschied in der Anzahl an punktionswürdigen Seromen.

Auch in der Anzahl der durchgeführten Punktionen ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen ($p=0,8593$) (23 Punktionen in TG-Gruppe, 33 Punktionen in No-TG-Gruppe).

Somit vermochte TissuGlu® in unserer durchgeführten Untersuchung keine Senkung der Seromraten oder Reduktion an notwendigen Punktionen gegenüber dem Standardwundverschluss mit Drainageeinlage.

4.2.5 Kritik der eigenen Arbeit

Sicherlich gab es auch Störfaktoren, die aus unserer Untersuchung schwer herauszuhalten waren. So werden die Operationen am Klinikum Rechts der Isar von insgesamt sieben verschiedenen, erfahrenen Senologen durchgeführt, wodurch modifizierte Operationstechniken in bspw. Schnittführung, Präparationstechniken oder Genauigkeit der Blutstillung nicht ausgeschlossen werden können.

Ebenfalls sind die Ergebnisse kritisch zu betrachten, da in unserer Untersuchung keine Randomisierung von Patienten mit ähnlichem Risikoprofil im Vorfeld stattfand. Somit kann ein Bias in der Auswahl des Patientenkollektivs für die TissuGlu® -Gruppe bzw. für die Kontrollgruppe nicht ausgeschlossen werden, wie sie eventuell im Hinblick auf das axilläre OP-Involvement stattfand. Eine Verblindung ist in dieser Art der Untersuchung mit oder ohne Drainageeinlage nicht durchführbar.

Die Interpretation zweier Variablen, wie Gewebekleber und Drainageverzicht, lässt Zusammenhänge nicht konkret auf eine Ursache zurückführen, sodass eine Untersuchung des Gewebeklebstoffs bezüglich postoperativer Komplikationsraten in einer weiteren Untersuchung mit Drainageverwendung in beiden Gruppen durchgeführt werden sollte. Sicherlich wäre für die Interpretation der Untersuchungsergebnisse auch eine multizentrische Untersuchung von Vorteil, da dadurch eine höhere Fallzahl möglich und somit eine bessere Aussagekraft über die Anwendbarkeit der Ergebnisse getroffen werden kann.

Da TissuGlu® auch in einigen anderen Brustzentren innerhalb Deutschlands Anwendung fand, wäre eine zukünftige Untersuchung mit Stratifizierung und Randomisierung der Patienten in hoher Fallzahl interessant auszuwerten.

5. Zusammenfassung

Zusammenfassend kann man sagen, dass die Verwendung von TissuGlu® in unserer Untersuchung eine signifikante Verkürzung der stationären Aufenthaltsdauer der Patienten um ca. drei Tage mit sich brachte.

Auch wurde die Operationsdauer im Mittel um ca. 30 Minuten verkürzt.

Bei den unmittelbar postoperativ auftretenden Komplikationen zeigten sich in der TissuGlu®-Gruppe signifikant häufiger Serome, bei jedoch gleicher Serompunktionswürdigkeit beider Gruppen, während des stationären Verlaufs. Die Anzahl an Seromen in der TissuGlu®-Gruppe korrelierte dabei mit der Anzahl der entfernten axillären Lymphknoten.

Bei anderen Komplikationen, wie Hämatome, Dehiszenzen, Wundinfektionen und Nekrosen fanden sich in beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede während des Krankenhausaufenthalts.

Poststationär konnte der signifikante Unterschied im Auftreten von Seromen nicht mehr nachgewiesen werden.

Die Hämatom- und Dehiszenzenbildung traten in der TissuGlu®-Gruppe jedoch signifikant häufiger auf.

Die Anzahl an postoperativen Vorstellungen und Interventionen war in beiden Gruppen ähnlich. Auch Major-Komplikationen, die eine stationäre Wiederaufnahme oder operative Intervention erforderten, fanden in beiden Gruppen gleich häufig statt.

Die Komplikationsrate, vor allem die Seromrate, konnte durch den chirurgischen Gewebekleber nicht gesenkt werden. Sie schien zwar in der TissuGlu®-Gruppe höher zu sein, betrachtet man jedoch die therapieverzögernden Komplikationen, wie

punktionswürdige Serome, gab es keine Nachteile von TissuGlu® gegenüber dem Standardwundverschluss.

Somit kann gesagt werden, dass die Anwendung des Gewebeklebstoffs als sicher bewertet werden kann und ökonomisch gesehen, TissuGlu® die Krankenhauskosten für Operationsdauer und Behandlungstage im Krankenhaus verringern könnte.

Zusätzlich würde den Patienten eine schnellere Entlassung und somit mehr Komfort in der postoperativen Genesung gewährleistet werden, jedoch ohne Reduktion der postoperativen Serom- und Komplikationsraten.

IV. Literaturverzeichnis

1. Niemeyera M, Ettla J, Plattnera B, Schmida R, Mullerb D, Machensb HG, Kiechlea M, Paepkea S. Nipple-Sparing Mastectomy - Extended Indications and Limitations. *Breast Care (Basel)*. 2010;5(4):253-8. doi: 10.1159/000318186. PubMed PMID: 22590446; PMCID: PMC3346171.
2. Franceschini G, Martin Sanchez A, Di Leone A, Magno S, Moschella F, Accetta C, Masetti R. New trends in breast cancer surgery: a therapeutic approach increasingly efficacy and respectful of the patient. *Il Giornale di chirurgia*. 2015;36(4):145-52. Epub 2015/12/30. PubMed PMID: 26712068; PMCID: PMC4732583.
3. Janssen S, Holz-Sapra E, Rades D, Moser A, Studer G. Nipple-sparing mastectomy in breast cancer patients: The role of adjuvant radiotherapy (Review). *Oncology letters*. 2015;9(6):2435-41. Epub 2015/07/03. doi: 10.3892/ol.2015.3084. PubMed PMID: 26137086; PMCID: PMC4473656.
4. McGuire KP, Santillan AA, Kaur P, Meade T, Parbhoo J, Mathias M, Shamehdi C, Davis M, Ramos D, Cox CE. Are mastectomies on the rise? A 13-year trend analysis of the selection of mastectomy versus breast conservation therapy in 5865 patients. *Annals of surgical oncology*. 2009;16(10):2682-90. Epub 2009/08/05. doi: 10.1245/s10434-009-0635-x. PubMed PMID: 19653046.
5. Freedman RA, Virgo KS, Labadie J, He Y, Partridge AH, Keating NL. Receipt of locoregional therapy among young women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;135(3):893-906. Epub 2012/09/06. doi: 10.1007/s10549-012-2156-8. PubMed PMID: 22949130.
6. Rocco N, Catanuto G, Nava MB. What is the evidence behind conservative mastectomies? *Gland surgery*. 2015;4(6):506-18. Epub 2015/12/09. doi: 10.3978/j.issn.2227-684X.2015.04.19. PubMed PMID: 26645005; PMCID: PMC4647015.
7. Plesca M, Bordea C, El Houcheimi B, Ichim E, Blidaru A. Evolution of radical mastectomy for breast cancer. *Journal of medicine and life*. 2016;9(2):183-6. Epub 2016/07/28. PubMed PMID: 27453752; PMCID: PMC4863512.
8. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, Aguilar M, Marubini E. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2002;347(16):1227-32. Epub 2002/10/24. doi: 10.1056/NEJMoa020989. PubMed PMID: 12393819.
9. Hashemi E, Kaviani A, Najafi M, Ebrahimi M, Hooshmand H, Montazeri A. Seroma formation after surgery for breast cancer. *World journal of surgical oncology*. 2004;2:44. Epub 2004/12/14. doi: 10.1186/1477-7819-2-44. PubMed PMID: 15588301; PMCID: PMC543447.
10. Patani N, Mokbel K. Oncological and aesthetic considerations of skin-sparing mastectomy. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;111(3):391-403. Epub 2007/10/30. doi: 10.1007/s10549-007-9801-7. PubMed PMID: 17965954.
11. Toth BA, Lappert P. Modified skin incisions for mastectomy: the need for plastic surgical input in preoperative planning. *Plastic and reconstructive surgery*. 1991;87(6):1048-53. Epub 1991/06/01. PubMed PMID: 1852020.
12. Paepke S, Schmid R, Fleckner S, Paepke D, Niemeyer M, Schmalfeldt B, Jacobs VR, Kiechle M. Subcutaneous mastectomy with conservation of the nipple-areola skin: broadening the indications. *Ann Surg*. 2009;250(2):288-92.

- Epub 2009/07/30. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181b0c7d8. PubMed PMID: 19638905.
13. Carlson GW. Skin sparing mastectomy: anatomic and technical considerations. *The American surgeon*. 1996;62(2):151-5. Epub 1996/02/01. PubMed PMID: 8554192.
 14. Churilla TM, Donnelly PE, Leatherman ER, Adonizio CS, Peters CA. Total Mastectomy or Breast Conservation Therapy? How Radiation Oncologist Accessibility Determines Treatment Choice and Quality: A SEER Data-base Analysis. *Breast J*. 2015;21(5):473-80. Epub 2015/07/03. doi: 10.1111/tbj.12449. PubMed PMID: 26133235.
 15. Miller KD, Siegel RL, Lin CC, Mariotto AB, Kramer JL, Rowland JH, Stein KD, Alteri R, Jemal A. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2016;66(4):271-89. Epub 2016/06/03. doi: 10.3322/caac.21349. PubMed PMID: 27253694.
 16. Silva AK, Lapin B, Yao KA, Song DH, Sisco M. The Effect of Contralateral Prophylactic Mastectomy on Perioperative Complications in Women Undergoing Immediate Breast Reconstruction: A NSQIP Analysis. *Annals of surgical oncology*. 2015;22(11):3474-80. Epub 2015/05/24. doi: 10.1245/s10434-015-4628-7. PubMed PMID: 26001862.
 17. Brewster AM, Parker PA. Current knowledge on contralateral prophylactic mastectomy among women with sporadic breast cancer. *The oncologist*. 2011;16(7):935-41. Epub 2011/06/16. doi: 10.1634/theoncologist.2011-0022. PubMed PMID: 21672945; PMCID: PMC3228146.
 18. Kim T, Giuliano AE, Lyman GH. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma: a metaanalysis. *Cancer*. 2006;106(1):4-16. Epub 2005/12/06. doi: 10.1002/cncr.21568. PubMed PMID: 16329134.
 19. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer*. 1989;63(1):181-7. Epub 1989/01/01. PubMed PMID: 2910416.
 20. Gipponi M, Bassetti C, Canavese G, Catturich A, Di Somma C, Vecchio C, Nicolo G, Schenone F, Tomei D, Cafiero F. Sentinel lymph node as a new marker for therapeutic planning in breast cancer patients. *Journal of surgical oncology*. 2004;85(3):102-11. Epub 2004/03/03. doi: 10.1002/jso.20022. PubMed PMID: 14991881.
 21. Samphao S, Eremin JM, El-Sheemy M, Eremin O. Management of the axilla in women with breast cancer: current clinical practice and a new selective targeted approach. *Annals of surgical oncology*. 2008;15(5):1282-96. Epub 2008/03/12. doi: 10.1245/s10434-008-9863-8. PubMed PMID: 18330650.
 22. Al-Ameer AY, Al Nefaie S, Al Johani B, Anwar I, Al Tweigeri T, Tulbah A, Alshabanah M, Al Malik O. Sentinel lymph node biopsy in clinically detected ductal carcinoma in situ. *World journal of clinical oncology*. 2016;7(2):258-64. Epub 2016/04/16. doi: 10.5306/wjco.v7.i2.258. PubMed PMID: 27081649; PMCID: PMC4826972.
 23. Purushotham AD, Upponi S, Klevesath MB, Bobrow L, Millar K, Myles JP, Duffy SW. Morbidity after sentinel lymph node biopsy in primary breast cancer: results from a randomized controlled trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(19):4312-21. Epub 2005/07/05. doi: 10.1200/jco.2005.03.228. PubMed PMID: 15994144.

24. Doscher ME, Schreiber JE, Weichman KE, Garfein ES. Update on Post-mastectomy Lymphedema Management. *Breast J.* 2016;22(5):553-60. Epub 2016/07/05. doi: 10.1111/tbj.12625. PubMed PMID: 27375223.
25. Noguchi M, Morioka E, Ohno Y, Noguchi M, Nakano Y, Kosaka T. The changing role of axillary lymph node dissection for breast cancer. *Breast cancer (Tokyo, Japan).* 2013;20(1):41-6. Epub 2012/10/12. doi: 10.1007/s12282-012-0416-4. PubMed PMID: 23054846.
26. El Hage Chehade H, Headon H, El Tokhy O, Heeney J, Kasem A, Mokbel K. Is sentinel lymph node biopsy a viable alternative to complete axillary dissection following neoadjuvant chemotherapy in women with node-positive breast cancer at diagnosis? An updated meta-analysis involving 3,398 patients. *American journal of surgery.* 2016. Epub 2016/09/28. doi: 10.1016/j.amjsurg.2016.07.018. PubMed PMID: 27671032.
27. Lucci A, McCall LM, Beitsch PD, Whitworth PW, Reintgen DS, Blumencranz PW, Leitch AM, Saha S, Hunt KK, Giuliano AE. 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2007;25(24):3657-63. Epub 2007/05/09. doi: 10.1200/jco.2006.07.4062. PubMed PMID: 17485711.
28. Benevento R, Santoriello A, Pellino G, Sciaudone G, Candilio G, De Fatico GS, Selvaggi F, Canonico S. The effects of low-thrombin fibrin sealant on wound serous drainage, seroma formation and length of postoperative stay in patients undergoing axillary node dissection for breast cancer. A randomized controlled trial. *International journal of surgery (London, England).* 2014;12(11):1210-5. Epub 2014/12/03. doi: 10.1016/j.ijso.2014.10.005. PubMed PMID: 25462702.
29. Thomson DR, Sadideen H, Furniss D. Wound drainage after axillary dissection for carcinoma of the breast. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2013(10):Cd006823. Epub 2013/10/26. doi: 10.1002/14651858.CD006823.pub2. PubMed PMID: 24158902.
30. Militello G, De Marco P, Falco N, Kabhuli K, Mascolino A, Licari L, Tutino R, Cocorullo G, Gulotta G. Is it really useful the Harmonic scalpel in axillary dissection for locally advanced breast cancer? A case series. *Il Giornale di chirurgia.* 2016;37(6):262-5. Epub 2017/03/30. PubMed PMID: 28350973.
31. Ruggiero R, Procaccini E, Gili S, Cremone C, Parmeggiani D, Conzo G, Docimo L, Sparavigna L, Gubitosi A, Docimo G, Sanguinetti A, Avenia N. New trends on fibrin glue in seroma after axillary lymphadenectomy for breast cancer. *Il Giornale di chirurgia.* 2009;30(6-7):306-10. Epub 2009/07/08. PubMed PMID: 19580713.
32. Garbay JR, Thoury A, Moinon E, Cavalcanti A, Palma MD, Karsenti G, Leymarie N, Sarfati B, Rimareix F, Mazouni C. Axillary Padding without Drainage after Axillary Lymphadenectomy - a Prospective Study of 299 Patients with Early Breast Cancer. *Breast Care (Basel).* 2012;7(3):231-5. Epub 2012/08/09. doi: 10.1159/000341102. PubMed PMID: 22872798; PMCID: PMC3409379.
33. Seki T, Hayashida T, Takahashi M, Jinno H, Kitagawa Y. A randomized controlled study comparing a vessel sealing system with the conventional technique in axillary lymph node dissection for primary breast cancer.

- SpringerPlus. 2016;5(1):1004. Epub 2016/07/12. doi: 10.1186/s40064-016-2710-7. PubMed PMID: 27398279; PMCID: PMC4937003.
34. Classe JM, Dupre PF, Francois T, Robard S, Theard JL, Dravet F. Axillary padding as an alternative to closed suction drain for ambulatory axillary lymphadenectomy: a prospective cohort of 207 patients with early breast cancer. *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960)*. 2002;137(2):169-72; discussion 73. Epub 2002/03/05. PubMed PMID: 11822954.
35. Almond LM, Khodaverdi L, Kumar B, Coveney EC. Flap Anchoring Following Primary Breast Cancer Surgery Facilitates Early Hospital Discharge and Reduces Costs. *Breast Care (Basel)*. 2010;5(2):97-101. Epub 2010/09/18. doi: 10.1159/000301586. PubMed PMID: 20847821; PMCID: PMC2931043.
36. Silberman AW, McVay C, Cohen JS, Altura JF, Brackett S, Sarna GP, Palmer D, Ko A, Memsic L. Comparative morbidity of axillary lymph node dissection and the sentinel lymph node technique: implications for patients with breast cancer. *Ann Surg*. 2004;240(1):1-6. Epub 2004/06/24. PubMed PMID: 15213610; PMCID: PMC1356366.
37. Maunsell E, Brisson J, Deschenes L. Arm problems and psychological distress after surgery for breast cancer. *Canadian journal of surgery Journal canadien de chirurgie*. 1993;36(4):315-20. Epub 1993/08/01. PubMed PMID: 8370012.
38. Hack TF, Cohen L, Katz J, Robson LS, Goss P. Physical and psychological morbidity after axillary lymph node dissection for breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1999;17(1):143-9. Epub 1999/08/24. PubMed PMID: 10458227.
39. Thorarinsson A, Frojd V, Kolby L, Modin A, Lewin R, Elander A, Mark H. Blood loss and duration of surgery are independent risk factors for complications after breast reconstruction. *Journal of plastic surgery and hand surgery*. 2017:1-9. Epub 2017/01/27. doi: 10.1080/2000656x.2016.1272462. PubMed PMID: 28122466.
40. Faisal M, Abu-Elela ST, Mostafa W, Antar O. Efficacy of axillary exclusion on seroma formation after modified radical mastectomy. *World journal of surgical oncology*. 2016;14(1):39. Epub 2016/02/22. doi: 10.1186/s12957-016-0801-0. PubMed PMID: 26897384; PMCID: PMC4761189.
41. Baker EA, Kumar S, Melling AC, Whetter D, Leaper DJ. Temporal and quantitative profiles of growth factors and metalloproteinases in acute wound fluid after mastectomy. *Wound repair and regeneration : official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society*. 2008;16(1):95-101. Epub 2007/12/19. doi: 10.1111/j.1524-475X.2007.00322.x. PubMed PMID: 18086293.
42. Yilmaz KB, Dogan L, Nalbant H, Akinci M, Karaman N, Ozaslan C, Kulacoglu H. Comparing scalpel, electrocautery and ultrasonic dissector effects: the impact on wound complications and pro-inflammatory cytokine levels in wound fluid from mastectomy patients. *Journal of breast cancer*. 2011;14(1):58-63. Epub 2011/08/19. doi: 10.4048/jbc.2011.14.1.58. PubMed PMID: 21847396; PMCID: PMC3148508.
43. Cheng H, Clymer JW, Ferko NC, Patel L, Soleas IM, Cameron CG, Hinoul P. A systematic review and meta-analysis of Harmonic technology compared with conventional techniques in mastectomy and breast-conserving surgery with lymphadenectomy for breast cancer. *Breast cancer (Dove Medical Press)*. 2016;8:125-40. Epub 2016/08/04. doi: 10.2147/bctt.s110461. PubMed PMID: 27486342; PMCID: PMC4958357.

44. Osman F, Saleh F, Jackson TD, Corrigan MA, Cil T. Increased postoperative complications in bilateral mastectomy patients compared to unilateral mastectomy: an analysis of the NSQIP database. *Annals of surgical oncology*. 2013;20(10):3212-7. Epub 2013/07/13. doi: 10.1245/s10434-013-3116-1. PubMed PMID: 23846780.
45. Clemons M, Danson S, Hamilton T, Goss P. Locoregionally recurrent breast cancer: incidence, risk factors and survival. *Cancer treatment reviews*. 2001;27(2):67-82. Epub 2001/04/26. doi: 10.1053/ctrv.2000.0204. PubMed PMID: 11319846.
46. Qvamme G, Axelsson CK, Lanng C, Mortensen M, Wegeberg B, Okholm M, Arpi MR, Szecsi PB. Randomized clinical trial of prevention of seroma formation after mastectomy by local methylprednisolone injection. *The British journal of surgery*. 2015;102(10):1195-203. Epub 2015/07/17. doi: 10.1002/bjs.9874. PubMed PMID: 26179672.
47. Sakkary MA. The value of mastectomy flap fixation in reducing fluid drainage and seroma formation in breast cancer patients. *World journal of surgical oncology*. 2012;10:8. Epub 2012/01/13. doi: 10.1186/1477-7819-10-8. PubMed PMID: 22236813; PMCID: PMC3279306.
48. Kuroi K, Shimozuma K, Taguchi T, Imai H, Yamashiro H, Ohsumi S, Saito S. Effect of mechanical closure of dead space on seroma formation after breast surgery. *Breast cancer (Tokyo, Japan)*. 2006;13(3):260-5. Epub 2006/08/25. PubMed PMID: 16929119.
49. Srivastava V, Basu S, Shukla VK. Seroma formation after breast cancer surgery: what we have learned in the last two decades. *Journal of breast cancer*. 2012;15(4):373-80. Epub 2013/01/25. doi: 10.4048/jbc.2012.15.4.373. PubMed PMID: 23346164; PMCID: PMC3542843.
50. Ouldamer L, Bonastre J, Brunet-Houdard S, Body G, Giraudeau B, Caille A. Dead space closure with quilting suture versus conventional closure with drainage for the prevention of seroma after mastectomy for breast cancer (QUISERMAS): protocol for a multicentre randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2016;6(4):e009903. doi: 10.1136/bmjopen-2015-009903. PubMed PMID: 27044574; PMCID: PMC4823448.
51. Kuroi K, Shimozuma K, Taguchi T, Imai H, Yamashiro H, Ohsumi S, Saito S. Evidence-based risk factors for seroma formation in breast surgery. *Japanese journal of clinical oncology*. 2006;36(4):197-206. Epub 2006/05/11. doi: 10.1093/jjco/hyl019. PubMed PMID: 16684859.
52. He XD, Guo ZH, Tian JH, Yang KH, Xie XD. Whether drainage should be used after surgery for breast cancer? A systematic review of randomized controlled trials. *Medical oncology (Northwood, London, England)*. 2011;28 Suppl 1:S22-30. Epub 2010/09/10. doi: 10.1007/s12032-010-9673-2. PubMed PMID: 20827578.
53. Dalberg K, Johansson H, Signomklao T, Rutqvist LE, Bergkvist L, Frisell J, Liljegren G, Ambre T, Sandelin K. A randomised study of axillary drainage and pectoral fascia preservation after mastectomy for breast cancer. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2004;30(6):602-9. Epub 2004/07/17. doi: 10.1016/j.ejso.2004.03.020. PubMed PMID: 15256232.
54. Unalp HR, Onal MA. Analysis of risk factors affecting the development of seromas following breast cancer surgeries: seromas following breast cancer surgeries. *Breast J*. 2007;13(6):588-92. Epub 2007/11/07. doi: 10.1111/j.1524-4741.2007.00509.x. PubMed PMID: 17983401.

55. Eichler C, Dahdouh F, Fischer P, Warm M. No-drain mastectomy - Preventing seroma using TissuGlu((R)): A small case series. *Annals of medicine and surgery* (2012). 2014;3(3):82-4. Epub 2015/01/09. doi: 10.1016/j.amsu.2014.07.003. PubMed PMID: 25568793; PMCID: PMC4284439.
56. Ebner FK, Friedl TW, Degregorio N, Reich A, Janni W, Rempfen A. Does Non-Placement of a Drain in Breast Surgery Increase the Rate of Complications and Revisions? *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 2013;73(11):1128-34. Epub 2014/04/29. doi: 10.1055/s-0033-1351071. PubMed PMID: 24771899; PMCID: PMC3862046.
57. Richard P, Huesler R, Banic A, Erni D, Plock JA. Perioperative risk factors for haematoma after breast augmentation. *Journal of plastic surgery and hand surgery*. 2013;47(2):130-4. Epub 2013/02/14. doi: 10.3109/2000656x.2012.740675. PubMed PMID: 23402583.
58. Petitto EL, Esteves MT, Elias S, Facina G, Nazario AC, Gutierrez MG. The influence of the initiation of an exercise programme on seroma formation and dehiscence following breast cancer surgery. *Journal of clinical nursing*. 2014;23(21-22):3087-94. Epub 2014/02/01. doi: 10.1111/jocn.12544. PubMed PMID: 24479839.
59. Moyer HR, Losken A. Predicting mastectomy skin flap necrosis with indocyanine green angiography: the gray area defined. *Plastic and reconstructive surgery*. 2012;129(5):1043-8. Epub 2012/05/01. doi: 10.1097/PRS.0b013e31824a2b02. PubMed PMID: 22544087.
60. Robertson SA, Jeevaratnam JA, Agrawal A, Cutress RI. Mastectomy skin flap necrosis: challenges and solutions. *Breast cancer (Dove Medical Press)*. 2017;9:141-52. Epub 2017/03/24. doi: 10.2147/bctt.s81712. PubMed PMID: 28331365; PMCID: PMC5357072.
61. Lemaine V, Hoskin TL, Farley DR, Grant CS, Boughey JC, Torstenson TA, Jacobson SR, Jakub JW, Degnim AC. Introducing the SKIN score: a validated scoring system to assess severity of mastectomy skin flap necrosis. *Annals of surgical oncology*. 2015;22(9):2925-32. Epub 2015/01/31. doi: 10.1245/s10434-015-4409-3. PubMed PMID: 25634782.
62. Gould DJ, Hunt KK, Liu J, Kuerer HM, Crosby MA, Babiera G, Kronowitz SJ. Impact of surgical techniques, biomaterials, and patient variables on rate of nipple necrosis after nipple-sparing mastectomy. *Plastic and reconstructive surgery*. 2013;132(3):330e-8e. Epub 2013/08/30. doi: 10.1097/PRS.0b013e31829ace49. PubMed PMID: 23985644; PMCID: PMC3935717.
63. Pluvy I, Panouilleres M, Garrido I, Pauchot J, Saboye J, Chavoïn JP, Tropet Y, Grolleau JL, Chaput B. Smoking and plastic surgery, part II. Clinical implications: a systematic review with meta-analysis. *Annales de chirurgie plastique et esthetique*. 2015;60(1):e15-49. Epub 2014/12/03. doi: 10.1016/j.anplas.2014.09.011. PubMed PMID: 25447218.
64. Sorensen LT. Wound healing and infection in surgery. The clinical impact of smoking and smoking cessation: a systematic review and meta-analysis. *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960)*. 2012;147(4):373-83. Epub 2012/04/18. doi: 10.1001/archsurg.2012.5. PubMed PMID: 22508785.
65. Olsen MA, Nickel KB, Margenthaler JA, Fox IK, Ball KE, Mines D, Wallace AE, Colditz GA, Fraser VJ. Development of a Risk Prediction Model to Individualize Risk Factors for Surgical Site Infection After Mastectomy. *Annals of surgical oncology*. 2016;23(8):2471-9. Epub 2016/01/30. doi:

- 10.1245/s10434-015-5083-1. PubMed PMID: 26822880; PMCID: PMC4929027.
66. Francis SH, Ruberg RL, Stevenson KB, Beck CE, Ruppert AS, Harper JT, Boehmler JH, Miller MJ. Independent risk factors for infection in tissue expander breast reconstruction. *Plastic and reconstructive surgery*. 2009;124(6):1790-6. Epub 2009/12/03. doi: 10.1097/PRS.0b013e3181bf80aa. PubMed PMID: 19952635.
67. Graf K, Ott E, Vonberg RP, Kuehn C, Schilling T, Haverich A, Chaberny IF. Surgical site infections--economic consequences for the health care system. *Langenbeck's archives of surgery*. 2011;396(4):453-9. Epub 2011/03/16. doi: 10.1007/s00423-011-0772-0. PubMed PMID: 21404004.
68. Bowen ME, Mone MC, Buys SS, Sheng X, Nelson EW. Surgical Outcomes for Mastectomy Patients Receiving Neoadjuvant Chemotherapy: A Propensity-Matched Analysis. *Ann Surg*. 2016. Epub 2016/06/10. doi: 10.1097/sla.0000000000001804. PubMed PMID: 27280515.
69. Olsen MA, Nickel KB, Fox IK, Margenthaler JA, Ball KE, Mines D, Wallace AE, Fraser VJ. Incidence of Surgical Site Infection Following Mastectomy With and Without Immediate Reconstruction Using Private Insurer Claims Data. *Infection control and hospital epidemiology*. 2015;36(8):907-14. Epub 2015/06/04. doi: 10.1017/ice.2015.108. PubMed PMID: 26036877; PMCID: PMC4693606.
70. Nickel KB, Fox IK, Margenthaler JA, Wallace AE, Fraser VJ, Olsen MA. Effect of Noninfectious Wound Complications after Mastectomy on Subsequent Surgical Procedures and Early Implant Loss. *Journal of the American College of Surgeons*. 2016;222(5):844-52.e1. Epub 2016/03/25. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2016.01.050. PubMed PMID: 27010582; PMCID: PMC4846523.
71. van Huizum MA, Hage JJ, Rutgers EJ, Hoornweg MJ. Immediate breast reconstruction with a myocutaneous latissimus dorsi flap and implant following skin-sparing salvage mastectomy after irradiation as part of breast-conserving therapy. *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery : JPRAS*. 2016;69(8):1080-6. Epub 2016/03/16. doi: 10.1016/j.bjps.2016.01.018. PubMed PMID: 26975786.
72. Alperovich M, Choi M, Frey JD, Lee ZH, Levine JP, Saadeh PB, Shapiro RL, Axelrod DM, Guth AA, Karp NS. Nipple-sparing mastectomy in patients with prior breast irradiation: are patients at higher risk for reconstructive complications? *Plastic and reconstructive surgery*. 2014;134(2):202e-6e. Epub 2014/07/30. doi: 10.1097/prs.0000000000000321. PubMed PMID: 25068341.
73. El-Sabawi B, Carey JN, Hagopian TM, Sbitany H, Patel KM. Radiation and breast reconstruction: Algorithmic approach and evidence-based outcomes. *Journal of surgical oncology*. 2016;113(8):906-12. Epub 2016/01/12. doi: 10.1002/jso.24143. PubMed PMID: 26750435.
74. Iwahira Y, Nagase T, Nakagami G, Huang L, Ohta Y, Sanada H. Histopathological comparisons of irradiated and non-irradiated breast skin from the same individuals. *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery : JPRAS*. 2012;65(11):1496-505. Epub 2012/06/23. doi: 10.1016/j.bjps.2012.05.022. PubMed PMID: 22721976.
75. Sbitany H, Wang F, Peled AW, Lentz R, Alvarado M, Ewing CA, Esserman LJ, Fowble B, Foster RD. Immediate implant-based breast reconstruction following total skin-sparing mastectomy: defining the risk of preoperative and postoperative radiation therapy for surgical outcomes. *Plastic*

- and reconstructive surgery. 2014;134(3):396-404. Epub 2014/08/28. doi: 10.1097/prs.0000000000000466. PubMed PMID: 25158699.
76. Szloch J, Marczyk E, Kolodziej-Rzepa M, Komorowski AL. Impact of different type of cancer treatment on the effectiveness of breast reconstruction. *Gland surgery*. 2016;5(4):444-9. Epub 2016/08/27. doi: 10.21037/g.s.2016.05.06. PubMed PMID: 27562472; PMCID: PMC4971347.
77. El Hage Chehade H, Headon H, Kasem A, Mokbel K. Refining the Performance of Sentinel Lymph Node Biopsy Post-neoadjuvant Chemotherapy in Patients with Pathologically Proven Pre-treatment Node-positive Breast Cancer: An Update for Clinical Practice. *Anticancer research*. 2016;36(4):1461-71. Epub 2016/04/14. PubMed PMID: 27069121.
78. Dolen UC, Schmidt AC, Um GT, Sharma K, Naughton M, Zoheri I, Margenthaler JM, Myckatyn TM. Impact of Neoadjuvant and Adjuvant Chemotherapy on Immediate Tissue Expander Breast Reconstruction. *Annals of surgical oncology*. 2016;23(7):2357-66. Epub 2016/03/05. doi: 10.1245/s10434-016-5162-y. PubMed PMID: 26942453.
79. Lyman GH. Appropriate role for sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in patients with early-stage breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(3):232-4. Epub 2014/12/10. doi: 10.1200/jco.2014.58.9838. PubMed PMID: 25488960.
80. Rey P, Martinelli G, Petit JY, Youssef O, De Lorenzi F, Rietjens M, Garusi C, Giraldo A. Immediate breast reconstruction and high-dose chemotherapy. *Annals of plastic surgery*. 2005;55(3):250-4. Epub 2005/08/18. PubMed PMID: 16106161.
81. Choron RL, Chang S, Khan S, Villalobos MA, Zhang P, Carpenter JP, Tulenko TN, Liu Y. Paclitaxel impairs adipose stem cell proliferation and differentiation. *The Journal of surgical research*. 2015;196(2):404-15. Epub 2015/04/22. doi: 10.1016/j.jss.2015.03.026. PubMed PMID: 25891676; PMCID: PMC4442730.
82. Forouhi P, Dixon JM, Leonard RC, Chetty U. Prospective randomized study of surgical morbidity following primary systemic therapy for breast cancer. *The British journal of surgery*. 1995;82(1):79-82. Epub 1995/01/01. PubMed PMID: 7881965.
83. Gilbert TW, Badylak SF, Beckman EJ, Clower DM, Rubin JP. Prevention of seroma formation with TissuGlu(R) surgical adhesive in a canine abdominoplasty model: long term clinical and histologic studies. *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery : JPRAS*. 2013;66(3):414-22. Epub 2012/11/06. doi: 10.1016/j.bjps.2012.09.029. PubMed PMID: 23122707.
84. Walgenbach KJ, Bannasch H, Kalthoff S, Rubin JP. Randomized, prospective study of TissuGlu(R) surgical adhesive in the management of wound drainage following abdominoplasty. *Aesthetic plastic surgery*. 2012;36(3):491-6. Epub 2011/12/30. doi: 10.1007/s00266-011-9844-3. PubMed PMID: 22205536.
85. Eichler C, Fischer P, Sauerwald A, Dahdouh F, Warm M. Flap adhesion and effect on postoperative complication rates using Tissuglu(R) in mastectomy patients. *Breast cancer (Tokyo, Japan)*. 2016;23(3):486-90. Epub 2015/04/16. doi: 10.1007/s12282-015-0591-1. PubMed PMID: 25874687; PMCID: PMC4839033.
86. Otte M, Nestle-Kramling C, Fertsch S, Hagouan M, Munder B, Richrath P, Stambera P, Abu-Ghazaleh A, Andree C. Conservative mastectomies and

- Immediate-DElayed AutoLogous (IDEAL) breast reconstruction: the DIEP flap. Gland surgery. 2016;5(1):24-31. Epub 2016/02/09. doi: 10.3978/j.issn.2227-684X.2015.05.15. PubMed PMID: 26855905; PMCID: PMC4716867.
87. Corradini S, Bauerfeind I, Belka C, Braun M, Combs SE, Eckel R, Harbeck N, Holzel D, Kiechle M, Niyazi M, Engel J. Trends in use and outcome of postoperative radiotherapy following mastectomy: A population-based study. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2016. Epub 2016/09/20. doi: 10.1016/j.radonc.2016.08.018. PubMed PMID: 27641786.
88. Volzke H, Ittermann T, Schmidt CO, Baumeister SE, Schipf S, Alte D, Biffar R, John U, Hoffmann W. Prevalence trends in lifestyle-related risk factors. *Deutsches Arzteblatt international*. 2015;112(11):185-92. Epub 2015/04/04. doi: 10.3238/arztebl.2015.0185. PubMed PMID: 25837860; PMCID: PMC4390827.
89. van den Hurk CJ, Eckel R, van de Poll-Franse LV, Coebergh JW, Nortier JW, Holzel D, Breed WP, Engel J. Unfavourable pattern of metastases in M0 breast cancer patients during 1978-2008: a population-based analysis of the Munich Cancer Registry. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;128(3):795-805. Epub 2011/02/12. doi: 10.1007/s10549-011-1372-y. PubMed PMID: 21311969.
90. Ataseven B, von Minckwitz G. The Impact of Neoadjuvant Treatment on Surgical Options and Outcomes. *Annals of surgical oncology*. 2016;23(10):3093-9. Epub 2016/07/02. doi: 10.1245/s10434-016-5364-3. PubMed PMID: 27364505.
91. Golshan M, Cirrincione CT, Sikov WM, Berry DA, Jasinski S, Weisberg TF, Somlo G, Hudis C, Winer E, Ollila DW, Alliance for Clinical Trials in O. Impact of neoadjuvant chemotherapy in stage II-III triple negative breast cancer on eligibility for breast-conserving surgery and breast conservation rates: surgical results from CALGB 40603 (Alliance). *Ann Surg*. 2015;262(3):434-9; discussion 8-9. doi: 10.1097/SLA.0000000000001417. PubMed PMID: 26222764; PMCID: PMC4710511.
92. Troost MS, Kempees CJ, de Roos MA. Breast cancer surgery without drains: no influence on seroma formation. *International journal of surgery (London, England)*. 2015;13:170-4. Epub 2014/12/09. doi: 10.1016/j.ijsu.2014.11.050. PubMed PMID: 25486263.
93. Seth AK, Hirsch EM, Kim JY, Dumanian GA, Mustoe TA, Galiano RD, Fine NA. Hematoma after mastectomy with immediate reconstruction: an analysis of risk factors in 883 patients. *Annals of plastic surgery*. 2013;71(1):20-3. Epub 2012/07/14. doi: 10.1097/SAP.0b013e318243355f. PubMed PMID: 22791066.
94. Xue DQ, Qian C, Yang L, Wang XF. Risk factors for surgical site infections after breast surgery: a systematic review and meta-analysis. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2012;38(5):375-81. Epub 2012/03/17. doi: 10.1016/j.ejso.2012.02.179. PubMed PMID: 22421530.
95. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *American journal of infection control*. 2004;32(8):470-85. Epub 2004/12/02. doi: 10.1016/s0196655304005425. PubMed PMID: 15573054.
96. Olsen MA, Lefta M, Dietz JR, Brandt KE, Aft R, Matthews R, Mayfield J, Fraser VJ. Risk factors for surgical site infection after major breast operation. *Journal of the American College of Surgeons*. 2008;207(3):326-35. Epub

2008/08/30. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2008.04.021. PubMed PMID: 18722936;
PMCID: PMC3618680.