

Aus der Klinik für Senologie/ Interdisziplinäres Brustzentrum  
der evangelischen Kliniken Essen-Mitte

DISSERTATION

Retrospektive Analyse zur onkologischen Sicherheit der autologen  
Fettgewebstransplantation bei Patientinnen mit Mammakarzinom  
oder Duktalem Carcinoma in situ

Retrospective analysis of the oncological safety of Autologous Fat  
Grafting in patients with breast cancer or ductal carcinoma in situ

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Katharina Oster

aus Brühl

Datum der Promotion: 03.12.2021

# INHALTSVERZEICHNIS

Seite

TABELLEN- UND ABBILDUNGSVERZEICHNIS ..... V

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS ..... VII

ABSTRACT (DEUTSCH UND ENGLISCH) ..... IX

1 EINLEITUNG ..... 1

1.1 Brustrekonstruktion bei Mammakarzinom ..... 4

1.1.1 Implantate und Expander ..... 5

1.1.2 Lappenrekonstruktionsverfahren ..... 7

1.2 Autologe Fettgewebstransplantation ..... 9

1.2.1 Geschichte der autologen Fettgewebstransplantation ..... 9

1.2.2 Allgemeine Informationen zum Fettgewebe ..... 10

1.2.3 Methoden und Vorgehen ..... 11

1.2.4 Risiken ..... 13

1.2.5 Perspektive ..... 14

1.3 Fragestellungen ..... 14

2	MATERIAL UND METHODEN.....	16
2.1	Retrospektive Kohortenstudie .....	16
2.2	Kollektivbeschreibung.....	16
2.3	Kontrollgruppe.....	18
2.4	Nullhypothese.....	18
2.5	Datenerfassung .....	18
2.6	Statistische Analyse.....	19
3	ERGEBNISSE.....	21
3.1	Deskriptive Analyse der Kollektivgruppe .....	21
3.1.1	Rezidive vor dem ersten autologen Fettgewebstransfer .....	33
3.1.2	Überlebenszeitanalyse der Kollektivgruppe.....	33
3.1.3	Rezidive im Kollektiv nach erfolgter autologer Fettgewebstransplantation ..	35
3.2	Vergleich von Kollektiv- und Kontrollgruppe .....	39
3.2.1	Regressionsanalyse ohne Hormonrezeptorstatus.....	43
3.2.2	Regressionsanalyse mit Hormonrezeptorstatus .....	45
3.3	Schlussfolgerung .....	46
4	DISKUSSION .....	47
4.1	Durchgeführte Therapien.....	51
4.1.1	Operative Therapie .....	51
4.1.2	Antihormonelle Therapie.....	51
4.1.3	Neoadjuvante Chemotherapie.....	52
4.2	Zeit zwischen der Tumoroperation und dem ersten autologen Fettgewebstransfer ..	53
4.3	Follow-up Zeiten .....	53

4.4	Mengen, Herkunft und Prozedurenanzahl beim Fettgewebstransfer.....	54
4.5	Autologe Fettgewebstransplantation bei ductalem Carcinoma in situ .....	55
4.6	Genetische Prädisposition.....	56
4.7	Limitationen der Studie .....	57
5	ZUSAMMENFASSUNG.....	58
6	LITERATURVERZEICHNIS .....	59
7	EIDESSTAATLICHE VERSICHERUNG.....	67
8	LEBENS LAUF .....	68
9	DANKSAGUNG.....	70
10	BESCHEINIGUNG STATISTIK .....	71

## TABELLEN- UND ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1	Signifikante Differenz des Progressionsfreien Überlebens (PFS), wenn der autologe Fettgewebstransfer < 35 Monate nach der Tumoroperation (Primär – oder Rezidivoperation) eines Mammakarzinoms oder duktales Carcinoma in situ durchgeführt wurde
Abbildung 2	Kaplan-Meier-Kurve mit zugehörigem 95% Konfidenzintervall für die 5 Jahres Überlebenswahrscheinlichkeit nach der Tumoroperation (Primär- oder Rezidivoperation)
Abbildung 3	Kaplan-Meier-Kurven für die 5 Jahres Überlebenswahrscheinlichkeit für das Kollektiv (LF) und die Kontrolle (ØLF) nach der Adjustierung mittels Regressionsanalyse
Abbildung 4	Kaplan-Meier-Kurven für die 5 Jahres Überlebenswahrscheinlichkeit für das Kollektiv (LF) und die Kontrolle (ØLF) nach der Adjustierung mittels Regressionsanalyse und unter zusätzlicher Beachtung des Hormonrezeptorstatus
Tabelle 1.1	Allgemeine Patientencharakteristika der Kollektivgruppe (Alter bei Erstdiagnose, den Menopausen Status, die Lokalisation des Erstkarzinoms und das Vorhandensein eines Zweitkarzinoms)
Tabelle 1.2	TNM Klassifikation der Primärtumore im Kollektiv
Tabelle 1.3	Nachweis eines duktales Carcinoma in situ bei synchronem invasiven Mammakarzinom
Tabelle 1.4	Tumorbiologie und Immunhistochemie der Mammakarzinome und duktales Carcinoma in situ im Kollektiv
Tabelle 1.5	Genetisches Risikoprofil und genetische Prädisposition im Hinblick auf eine BRCA 1 und BRCA 2 Mutation
Tabelle 1.6	Therapeutische Verfahren innerhalb des Kollektivs (Antikörpertherapie, Bestrahlung, Operationsmethode und Chemotherapie)
Tabelle 1.7	Subgruppenanalyse der mittels neoadjuvanter Chemotherapie behandelten Patientinnen

Tabelle 1.8	Übersicht verschiedener Möglichkeiten der durchgeführten Brustrekonstruktion unter Ausschluss der autologen Fettgewebstransplantation
Tabelle 1.8.1	brustrekonstruktiv - chirurgische Verfahren und deren Kombinationseingriffe unter Ausschluss der autologen Fettgewebstransplantation
Tabelle 1.9	wesentliche Parameter und Faktoren der autologen Fettgewebstransplantation im Kollektiv (nominal und ordinal skalierte Merkmalsausprägungen)
Tabelle 1.9.1	wesentliche Parameter und Faktoren der autologen Fettgewebstransplantation im Kollektiv (intervallskalierte Merkmalsausprägungen)
Tabelle 1.10	Progressionsfreie Überlebenszeitanalyse des Kollektives unter Ausschluss der zwei bereits fernmetastasierten Karzinomfälle
Tabelle 1.11	Subgruppenanalyse der aufgetreten Rezidivfälle nach der Durchführung der autologen Fettgewebstransplantation (nominal und ordinal skalierte Merkmalsausprägungen)
Tabelle 1.11.1	Subgruppenanalyse der aufgetreten Rezidivfälle nach der Durchführung der autologen Fettgewebstransplantation (intervallskalierte Merkmalsausprägungen)
Tabelle 2.1	Gruppenvergleich von Kontroll- und Kollektivgruppe mittels Chi Quadrat Test zur Identifikation der signifikanten Unterschiede der Gruppen vor der Adjustierung
Tabelle 2.2	Multivariate Regressionsanalyse für die invasiven Karzinome unter Beachtung der zuvor identifizierten sich signifikant unterscheidenden Merkmalsausprägungen aus der Tabelle 2.1
Tabelle 2.3	Multivariate Regressionsanalyse für die invasiven Karzinome unter Beachtung der zuvor identifizierten sich signifikant unterscheidenden Merkmalsausprägungen aus der Tabelle 2.1 unter zusätzlicher Berücksichtigung des Hormonrezeptorstatus

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACT	adjuvante Chemotherapie
ADM	Azellulär dermale Matrix
AFG	autologe Fettgewebstransplantation (Synonyme: Lipofilling, Eigenfetttransplantation, autologer Fettgewebstransfer)
AFG1	erste Stage der autologen Fettgewebstransplantation
AFG2	zweite Stage der autologen Fettgewebstransplantation
ADSC	adipose-derived stem cells (mesenchymale Stammzellen/ Stromazellen des Fettgewebes)
BET	Brusterhaltende Therapie
BRCA 1	Breast Cancer 1
BRCA 2	Breast Cancer 2
c	clinical/ klinische Klassifikation
d.h.	das heißt
DCIS	Duktales Carcinoma in situ
DIEP	Deep Inferior Epigastric Perforator Lappenplastik
ED	Erstdiagnose
EGT	Einschlusskriterien für genetische Testung
ER	Östrogenrezeptor
FM	Fernmetastase/ Fernrezidiv
G	Grading
HR	Hormonrezeptor
IR	Implantatrekonstruktion
KI	Konfidenzintervall
L	Invasion in Lymphgefäße
LADO	Lattissimus-dorsi-Lappenplastik
LF	Lipofilling (Synonyme: Autologe Fettgewebstransplantation, Eigenfetttransplantation, autologer Fettgewebstransfer)
LF1	Lipofilling Stage 1
LF2	Lipofilling Stage 2
LP	Lappenplastik
M	Metastasen

ml	Milliliter
MW	Mittelwert
N	Lymphknotenstatus
n	Anzahl
NACT	Neoadjuvante Chemotherapie
OP	Operation
p	pathologische Klassifikation
PR	Progesteronrezeptor
ref.	Referenz
RNS	Regressionsgrad nach Sinn
SD	Standardabweichung
SM	synthetische Matrix
SVF	stromal vaskuläre Fraktion
T	Tumorgröße
TRAM	transverse rectus abdominis Lappenplastik
TMG	Transverse myocutaneous gracilis Lappenplastik
V	Invasion in Venen
WAL	wasserstrahlassistierte Liposuktion
y	neoadjuvant therapiert

## ABSTRACT (DEUTSCH UND ENGLISCH)

**Hintergrund:** Die autologe Fettgewebstransplantation ist ein etabliertes Verfahren in der plastischen und onkologisch-rekonstruktiven Chirurgie zum Ausgleich von Konturdefiziten nach Brustoperationen. Die autologe Fettgewebstransplantation kann additiv zu anderen Verfahren der Brustrekonstruktion als auch singulär eingesetzt werden um die Brust in mehreren Sitzungen vollständig zu rekonstruieren. Da mit den Adipozyten auch mesenchymale Stammzellen und Wachstumsfaktoren transplantiert werden, die die Angiogenese anregen, ergibt sich die Frage nach der onkologischen Sicherheit für Brustkrebspatientinnen.

**Methoden:** Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive Kohortenstudie, in die Patientinnen mit der Diagnose eines Mammakarzinom oder eines duktales Carcinoma in situ (DCIS) eingeschlossen wurden. Die Patientinnen erhielten mindestens eine Sitzung der autologen Fettgewebstransplantation zwischen 2011 und 2016. Die Datenakquise erfolgte über Akteneinsicht und das hausinterne Krankenhaus-Informationssystem. Die Patientendaten für die Kontrollgruppe stammen aus der Tumordatenbank der Kliniken Essen-Mitte. Mittels univariater und multivariabler Analyse wurde der Zusammenhang zwischen der Entstehung eines Rezidivs und der Durchführung einer autologen Fettgewebstransplantation untersucht. Das primäre Ziel der Arbeit war es zu analysieren, ob ein Zusammenhang zwischen der autologen Fettgewebstransplantation und dem Wiederauftreten der malignen Mammaerkrankung (Mammakarzinom oder duktales Carcinoma in situ) besteht.

**Ergebnisse:** In der vorliegenden Kohortenstudie konnten 119 Patientinnen nach autologer Fettgewebstransplantation mit der Diagnose eines Mammakarzinoms oder eines duktales Carcinoma in situ und 1025 Patientinnen in die Kontrollgruppe eingeschlossen werden. Weder die univariaten, noch die multivariaten Analysen konnten einen Zusammenhang zwischen der Rezidivwahrscheinlichkeit und der Durchführung einer autologen Fettgewebstransplantation zeigen ( $p > 0.05$ ).

**Schlussfolgerung:** Die Fortführung der Brustrekonstruktion mittels autologer Fettgewebstransplantation bei Patientinnen nach Mammakarzinom oder DCIS ist auf Basis dieser Datenerhebung möglich. Es konnte keine erhöhte Rezidivrate im Vergleich zur Kontrollgruppe identifiziert werden.

**Background:** Autologous fat grafting is a procedure that is established in modern medicine. It is regularly used in reconstructive and aesthetic surgery. Breast reconstruction can be accomplished using autologous fat grafting, either alone or in addition to other reconstructive procedures.

Because adipocytes are transferred alongside with stem cells and growth factors, there are potential concerns regarding the oncological safety of the procedure.

**Methods:** This is a retrospective cohort study of patients with breast cancer or ductal carcinoma in situ (DCIS), who underwent autologous fat grafting at least once between 2011 and 2016.

Data were acquired using the in-house operational program and review of patient records. Data for the control group were obtained from the tumour database of the Clinic Essen-Mitte.

Univariate and multivariable analysis was performed to account for differences between the cohort and control group.

The goal of this study was to evaluate whether there is an association between autologous fat grafting and cancer recurrence.

**Results:** 119 patients after autologous fat grafting were included in this analysis with the diagnosis of breast cancer or DCIS and were compared to 1025 patients not receiving autologous fat grafting procedure.

The null hypothesis (that there is no association between autologous fat grafting and cancer recurrence) could not be disproved by univariate or multivariate testing (both  $p > 0.05$ ).

**Conclusion:** These data support the continued use of autologous fat grafting for breast reconstruction in patients with breast cancer or DCIS. There was no increase in recurrence risk in comparison to the control group.

## 1 EINLEITUNG

Die folgende Arbeit beschreibt die Ergebnisse einer retrospektiven Kohortenstudie, in der 119 Patientinnen eingeschlossen wurden. Die Patientinnen erkrankten an einem Mammakarzinom oder einem duktalem Carcinoma in situ (DCIS) und haben einen Brustaufbau mit mindestens einer und maximal fünf Sitzungen einer autologen Fettgewebstransplantation (AFG) erhalten. Das Ziel der vorliegenden Analyse war es, die onkologische Sicherheit der Durchführung einer Liposuktion mit anschließender autologer, intramammärer Fettgewebstransplantation zu überprüfen.

Brustkrebs ist die häufigste Krebserkrankung der Frau mit einer Prävalenz von rund 311.000 Erkrankten in Deutschland. Es werden jährlich rund 69.000 Neuerkrankungen festgestellt und hinzu kommen weitere 6.000 neu diagnostizierte in situ Karzinome. Es erkrankt circa jede achte Frau während ihres Lebens an einem Mammakarzinom. In der Allgemeinbevölkerung liegt das mittlere Erkrankungsalter bei Frauen circa bei 64 Jahren und das mittlere Sterbealter bei circa 74 Jahren. Bei Diagnosestellung sind drei von zehn Frauen jünger als 55 Jahre (Kaatsch et al., 2017).

Das duktales Carcinoma in situ bildet mit 83% die weitaus größte Gruppe der neu diagnostizierten nicht – invasiven Krebsvorstufen (Ward et al., 2015).

Es gibt vielfältige Risikofaktoren, die eine Krebsentstehung begünstigen können. Hierzu zählen unter anderem: Kinderlosigkeit, ein hohes Lebensalter bei der ersten Geburt (> 35. Lebensjahr), eine frühe Menarche (< 13. Lebensjahr) und eine späte Menopause (Rhiem and Schmutzler, 2015), eine familiäre Prädisposition, Adipositas und insbesondere postmenopausaler Bewegungsmangel, Alkoholabusus, Nikotinabusus und die Exposition gegenüber ionisierenden Strahlen sowie die Radiatio des Thorax im Kindes- und Jugendalter (Kaatsch et al., 2017). Man geht davon aus, dass ca. 5-10% der Mammakarzinome erblich bedingt sind (Rhiem and Schmutzler, 2010). Mavaddat et al. fanden heraus, dass das durchschnittliche kumulative Risiko für BRCA1 Genträgerinnen bis zum 70. Lebensjahr bei circa 60% und bei BRCA 2 Genträgerinnen bei circa 55% liegt (Mavaddat et al., 2013). Evans et al. untersuchten Krankheitshäufigkeit bei 70- und 80jährigen Patientinnen.

Hierbei ermittelten sie eine Wahrscheinlichkeit bei BRCA1 Genträgerinnen von circa 68% bzw. 79,5% und bei BRCA 2 Genträgerinnen von circa 75% bzw. 88% (Evans et al., 2008).

Mit 55% aller Mammakarzinome ist die Tumorlokalisierung im oberen äußeren Quadranten am häufigsten. Das Mammakarzinom metastasiert vorrangig in die Knochen, Lunge und Leber. Dieses kann sowohl hämatogen als auch lymphogen erfolgen (Weyerstahl, 2013).

Das Rezidivrisiko nach der Erstdiagnose eines Mammakarzinoms ist in den ersten 5 Jahren am größten. Es besteht ein Maximum in den ersten beiden Jahren nach Erstdiagnose (Colleoni et al., 2016).

Die Therapieoptionen wie auch das Rezidivrisiko des Mammakarzinoms sind abhängig von der jeweiligen Tumorbiologie. Prinzipiell unterscheidet man in kurativer Absicht zwischen einem adjuvanten und neoadjuvanten Vorgehen. Beim adjuvanten Vorgehen wird die Patientin primär operativ (brusterhaltende Therapie versus Mastektomie) und nachfolgend systemisch versorgt, bei dem neoadjuvanten Vorgehen erhalten die Patientinnen zunächst eine Systemtherapie vor der geplanten Lokaltherapie (Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), 2019). Die Systemtherapie ist abhängig von der Tumorbiologie. Bei hormonempfindlichen Karzinomen wird grundsätzlich eine antihormonelle Therapie empfohlen. In Fällen mit einem hohen klinischen oder molekulargenetischen Risiko sollte die zusätzliche Chemotherapie angewandt werden (Sparano et al., 2018). Bei triple-negativen Mammakarzinomen erhalten die Patientinnen eine Chemotherapie und bei HER2 positiven Tumoren wird diese um eine (oder mehrere) zielgerichtete anti-HER2 Substanzen wie Trastuzumab und/ oder Pertuzumab erweitert. Der Vorteil der neoadjuvanten Chemotherapie ist unter anderem die Evaluation des Therapieansprechens in vivo sowie eine Verbesserung der Operabilität im Falle einer Tumorverkleinerung. Zusätzlich kann bei geringem Ansprechen des Tumors nach abgeschlossener Chemotherapie die weiterführende Therapie wie Radiatio und Systemtherapie individuell angepasst werden (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V., 2019). Bei Durchführung einer brusterhaltenden Therapie (BET), bei Befall der ipsilateralen axillären Lymphknoten oder bei Karzinomen größer 5cm (T3) besteht die Indikation zur Radiatio der Brust (bei Zustand nach BET) beziehungsweise der Thoraxwand (bei Zustand nach Mastektomie) und der Lymphabflusswege (bei Befall der ipsilateralen axillären Lymphknoten) (Kuerer et al., 2017, Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V., 2019).

Nicht nur im Falle einer Mastektomie, sondern auch bei brusterhaltender Therapie, sollten alle Patientinnen über die Möglichkeiten der autologen und/ oder heterologen Brustrekonstruktion aufgeklärt werden (Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), 2019). Die Art des rekonstruktiven Verfahrens richtet sich nach den jeweiligen Fallbesonderheiten und den Wünschen der Patientin. Die heterologe Brustrekonstruktion kann mittels Implantat-beziehungsweise Expandereinlage mit oder ohne Anwendung einer azellulär dermalen Matrix (ADM) beziehungsweise synthetischer Matrix (SM) erfolgen. Die autologe Brustrekonstruktion kann durch verschiedene Lappenplastiken erfolgen wie zum Beispiel den Latissimus-dorsi-Lappen (LADO) (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V., 2019). Die vorgenannten Verfahren zur Brustrekonstruktion kamen auch bei den Studienpatientinnen zur Anwendung.

Die autologe Fettgewebstransplantation nach Liposuktion vor allem vom Bauch und/ oder Flankenbereich wurde als zusätzliche Möglichkeit zu anderen rekonstruktiven Verfahren oder wesentlich seltener als alleinige Methode zur Brustrekonstruktion angewandt. In Abhängigkeit des zu rekonstruierenden Volumens sind unterschiedlich viele Sitzungen nötig. Ausschlaggebend für die Behandlungsanzahl sind Kriterien wie beispielsweise der Patientenwunsch nach einer bloßen Narbenunterfütterung oder einer kompletten Brustrekonstruktion mittels autologer Fettgewebstransplantation.

Die autologe Fettgewebstransplantation wurde erstmalig im Jahre 1893 von Neuber beschrieben und geriet zunächst in Vergessenheit. Erst 1995/ 1997/ 2007 erfolgte die ausführliche Beschreibung und Publikation durch Sidney Coleman (Ueberreiter, 2016).

Prinzipiell ist die onkologische Sicherheit einer autologen Fettgewebstransplantation nicht abschließend geklärt, da bei der autologen Fettgewebstransplantation nicht nur Adipozyten, sondern unter anderem auch verbindendes Gewebe und mesenchymale Stammzellen, die beispielsweise Wachstumsfaktoren sezernieren, an eine andere Körperstelle transferiert werden (Ueberreiter, 2016).

Eine Vielzahl von verschiedenen Studien haben die Sicherheit der autologen Fettgewebstransplantation in Kombination mit einem invasiven Mammakarzinom beziehungsweise einem duktalem Carcinoma in situ untersucht. Dieses sind zum größten Teil retrospektive und prospektive Fallserien und retrospektive Kohortenstudien.

Eine prospektive, randomisierte Studie gibt es zu diesem Zeitpunkt nicht. Die meisten Spezialisten aus der Gynäkologie und der plastischen Chirurgie, die bei der Umfrage von Kümmel et al. partizipierten, gaben keine Bedenken bei der Durchführung einer autologen Fettgewebstransplantation im Hinblick auf ein erhöhtes Rezidivrisiko an und bewerteten die Akzeptanz der Prozedur bei den Patientinnen als hoch (Kummel et al., 2019). Waked et al. postuliert, dass es keine definitive Antwort zur onkologischen Sicherheit der autologen Fettgewebstransplantation nach Mammakarzinom gäbe. (Waked et al., 2017)

Daher haben wir als übergeordnete Fragestellung den Aspekt der Rezidivsituation bei Patientinnen mit einer autologen Fettgewebstransplantation und Zustand nach Mammakarzinom beziehungsweise duktalem Carcinoma in situ in die Betrachtung aufgenommen, um mit belastbaren Daten für eine höhere Anwendungssicherheit zu sorgen.

### 1.1 Brustrekonstruktion bei Mammakarzinom

Es gibt heutzutage vielfältige Möglichkeiten um nach erfolgter operativer Therapie eines Mammakarzinoms der Patientin eine Brustrekonstruktion zu ermöglichen.

Eine Rekonstruktion hilft den Betroffenen durch Wiederherstellung der körperlichen Integrität zurück ins Leben zu finden und die Lebensqualität maßgeblich zu steigern (Fanakidou et al., 2018). In den vergangenen Jahren zeigt sich insgesamt ein deutlicher Aufwärtstrend im Hinblick darauf, dass sich Patientinnen nach erfolgter Mastektomie eine Brustrekonstruktion wünschen (Heidemann et al., 2017). Gleichzeitig bedeutet dies auch, dass die Indikation zur Mastektomie zunehmend auf Wunsch der Patientin gestellt wird, da nicht die Größe der Karzinome oder die Anzahl der Multifokalitäten ansteigend ist (Wise, 2014).

Im deutschen Ärzteblatt wurde 2015 veröffentlicht, dass in Deutschland in den Jahren zwischen 2005 und 2014 circa 8000 Brustrekonstruktionen jährlich durchgeführt wurden. Das entspricht circa 40% der bei Neudiagnose jährlich mastektomierten Patientinnen (Gerber et al., 2015).

Laut Meyer-Marcotty wurden in Deutschland 13% der Patientinnen rekonstruiert, die nicht brusterhaltend operiert wurden (Meyer-Marcotty et al., 2007).

Die Tendenz zur Mastektomie ist zum Beispiel in den USA größer. Dort werden circa 43,5% der Patientinnen nach Erstdiagnose mastektomiert und im Verlauf rekonstruiert (Gerber et al., 2015).

Es wird zwischen einer Primär- und einer Sekundärrekonstruktion unterschieden.

Bei der Primärrekonstruktion wird in derselben Operation nach Mastektomie die Brustrekonstruktion durchgeführt. Die Sekundärrekonstruktion bezeichnet eine nachgeschaltete Operation mit dem singulären Ziel der Brustrekonstruktion.

Des Weiteren unterscheidet man bei den Rekonstruktionsverfahren zwischen einem Verfahren mit Eigengewebe – darunter fallen Lappenplastiken, aber auch die autologe Fettgewebstransplantation – und der implantatbasierten Rekonstruktion.

Absolute Kontraindikationen für eine Brustrekonstruktion bestehen nahezu nur, wenn die operative Belastung trotz Patientenwunsch zu hoch ist. Eine Metastasierung hingegen ist beispielsweise keine generelle Kontraindikation.

Das Rekonstruktionsverfahren richtet sich nach der erfolgten operativen Therapie (Brusterhaltende Operationsverfahren, Subcutane Mastektomie, Ablatio), nach gegebenenfalls erfolgten Voroperationen, der Hautbeschaffenheit nach operativer- bzw. Radiotherapie, der kontralateralen Brustgröße, den Körperproportionen der Patientin, der angestrebten beziehungsweise erwünschten Größe der zu rekonstruierenden Brust und den Verhältnissen in der Heberegion bei einer geplanten Lappenplastik. Darüber hinaus müssen Faktoren wie das Alter, die Begleiterkrankungen, die Wünsche der Patientin, Raucheranamnese und körperliche Beanspruchung der Patientin berücksichtigt werden (Jakesz and Frey, 2007).

Es besteht häufig die Notwendigkeit verschiedene Verfahren miteinander zu kombinieren, um individuell für jede Patientin ein ästhetisch und funktionell ansprechendes Ergebnis zu erzielen. So wurden auch bei den Studienpatientinnen verschiedene Verfahren miteinander kombiniert. Die angewandten Kombinationsverfahren und deren Verteilung werden in den Tabellen 1.8 und 1.8.1 näher beleuchtet.

Die heutzutage gängigen Möglichkeiten einer Brustrekonstruktion werden im Folgenden dargelegt.

### 1.1.1 Implantate und Expander

Die Implantatrekonstruktion ist die am häufigsten angewandte Form der heterologen Rekonstruktion nach erfolgter Mastektomie (Farhangkhoe et al., 2016).

Es gibt verschiedene Formen des Implantat- beziehungsweise Expanderaufbaus.

Entweder erfolgt die sofortige Einlage des endgültig zu verbleibenden Implantates, die Einlage eines Gewebe- oder eines Osmoexpanders, der nach und nach bis an die Grenze seiner Füllvolumina befüllt und nach vier bis sechs Monaten durch ein Implantat ersetzt wird oder eine kombinierte Expanderprothese, die zunächst in der Auffüllphase als Gewebeexpander genutzt und dann als definitives Implantat belassen wird (Jakesz and Frey, 2007).

Es bestehen verschiedene Möglichkeiten ein Implantat in der Brust zu positionieren. Es wird entweder die subpektorale, subglanduläre oder subfasziale Implantatlage gewählt. Faktoren, die diese Entscheidung beeinflussen, sind unter anderem der vorhandene Haut-Weichteilmantel (Shen et al., 2019).

Operativ ergeben sich bei der Brustrekonstruktion folgende Besonderheiten beziehungsweise nötige Voraussetzungen im Vergleich zur rein ästhetischen Brustaugmentation:

Im Bereich der Mastektomie sollte ein ausreichend großer Hautmantel vorhanden sein (Haddock and Levine, 2010).

Die präparierte Wundhöhle sollte in ihrer Ausdehnung dem Implantat entsprechen. Als Zielsetzung gilt die Symmetrie zur kontralateralen Seite, was gegebenenfalls eine ausgleichende Mammareduktionsplastik erforderlich macht (Jakesz and Frey, 2007).

Wie auch bei der rein ästhetischen Brustvergrößerung, ist eine submuskuläre Implantatlage gegenüber der subkutanen Implantateinlage zu überlegen. Die subkutane Implantateinlage ist bei ausreichendem subkutanem Fettgewebe (circa 2cm) möglich und kann Komplikationen wie das sogenannte Jumping-Breast-Phänomen verhindern. Als Jumping-Breast-Phänomen bezeichnet man, dass es durch Adhäsion des Musculus pectoralis mit der darüber liegenden Haut bei Kontraktion des Muskels zu einer Kranialisierung der Brust kommen kann. Bei sehr dünnem Hautmantel ohne ausreichendes subkutanes Fettgewebe sollte die Implantateinlage gegebenenfalls submuskulär erfolgen (Kummel et al., 2018).

Zur Abdeckung des unteren Pols des Implantates kann eine azellulär dermale Matrix (ADM) oder eine synthetische Matrix (SM) verwendet werden (Dieterich and Faridi, 2013).

Auch bei den Studienpatientinnen der Kollektivgruppe wurden diese vielfach eingesetzt (siehe Tabelle 1.8 und 1.8.1).

Sowohl die azellulär dermale Matrix als auch die synthetische Matrix bilden eine zusätzliche Schicht über dem Implantat bei der Brustrekonstruktion. Somit schaffen sie einen festeren beziehungsweise stabileren Mantel und schützen die Haut vor dem Implantat. Außerdem kann die Gewebeexpansion erweitert werden und zügiger von statten gehen, der verbliebene Gewebemantel kann maximal ausgenutzt und den Patientinnen ein schneller Brustaufbau ermöglicht werden (Breuing and Warren, 2005).

Um einer möglichen Wundöffnung und dem konsekutiven Implantatverlust entgegen zu wirken, sollte man die Muskel- und die Hautöffnung auf verschiedenen Höhen vornehmen.

Vorteilhaft an der implantatbasierten Brustrekonstruktion ist die geringe Mehrbelastung der Patientin, was sich durch eine nur geringfügig verlängerte Operationsdauer und eine marginal erhöhte körperliche Belastung zeigt. Somit wird die Implantatrekonstruktion auch Frauen in einem schlechten Allgemeinzustand, die einen dringenden Wunsch nach einer Rekonstruktion äußern, zugänglich (Jakesz and Frey, 2007).

Neben den allgemeinen chirurgischen Komplikationen wie einer Nachblutung, Infektion oder Wundheilungsstörung, gibt es spezielle Risiken. Dazu zählen die Kapselfibrose, Implantatverlust, eine Implantatdislokation oder eine Brustdeformierung. Durch diese Komplikationen können Folgeeingriffe notwendig werden (Alderman et al., 2002).

Eine Radiotherapie vor der Durchführung einer Brustrekonstruktion erschwert die Rekonstruktion. Die Bestrahlung führt zu spezifischen Veränderungen der Haut, wie Fibrosierungen, Indurationen, Abnahme des Unterhautfettgewebes, chronischen Ödemen, Teleangiektasien und insgesamt zu einer Abnahme der Elastizität. Daraus resultiert im Vergleich zu nicht bestrahlten Patientinnen eine erhöhte Rate an Kapselfibrosen und Deformierungen (Ricci et al., 2017).

Das Risiko für eine hochgradige Kapselfibrose (Grad 4) liegt bei einer Patientin ohne Bestrahlung bei 0,5%. Nach einer adjuvanter Bestrahlung steigt das Risiko auf circa 6,9 % an (Cordeiro et al., 2014).

### 1.1.2 Lappenrekonstruktionsverfahren

Bei der Beschreibung der Rekonstruktionsverfahren mittels Lappenplastik werden im Folgenden nur die bei den Studienpatientinnen angewandten Techniken beschrieben.

Der Lattissimus-dorsi-Lappen (LADO) eignet sich zur Deckung ventraler Thoraxwanddefekte nach Mastektomie. Er ist zur Weichteildeckung auch im vorbestrahlten Gewebe und zur Sofortrekonstruktion geeignet. Die Entwicklung von nekrotischen Arealen ist bei inadäquater Blutversorgung allerdings nicht auszuschließen (Olivari, 1976). Der Lappen wird, nach präoperativer Anzeichnung und Abschätzungen der benötigten Größe, in Halbseitenlage gehoben. Danach wird der Lappen transaxillär auf die vordere Brustwand rotiert unter Mitnahme des versorgenden Gefäßstiels (Arteria thoracodorsalis).

Unter Berücksichtigung der kontralateralen Brustform und Größe wird der Lappen ventral fixiert und eine Inframammärfalte gebildet (Germann and Steinau, 1996).

Es gibt verschiedene Varianten des Lappens, um bei Bedarf ein größeres Volumen der zu rekonstruierenden Brust zu erzielen. Dazu zählt der deepithelialisierte Latissimus-dorsi-Lappen. Darunter versteht man einen geschälten Lappen, der rein zur Volumenrekonstruktion bei ausreichend vorhandenem Hautmantel eingesetzt werden kann (Papp et al., 1988). Bei dem erweiterten Latissimus-dorsi-Lappen werden zusätzliche Fettanteile transferiert und die Hautinsel bleibt bestehen. Weiterhin besteht die Möglichkeit den Lappen in seiner originären Form mit einem Implantat zu kombinieren (Germann and Steinau, 1996).

Mit dem transversen rectus abdominis Lappen (TRAM) beschrieben Hartrampf et al. 1982 eine weitere Möglichkeit zur Brustrekonstruktion nach erfolgter Mastektomie (Hartrampf et al., 1982). In seiner ursprünglichen Form wird der Lappen aus Haut, Unterhautfettgewebe und einem Muskel (Musculus rectus abdominis) mit seinem versorgenden Gefäßstiel vom Unterbauch ellipsenförmig gehoben und in den Defekt hinein rotiert. Dann wird der Lappen in den Thoraxwanddefekt unter Bildung einer Inframammärfalte eingenäht und überschüssige Anteile des Lappens werden deepithelialisiert, um als Volumenersatz für die zu rekonstruierende Brust zu fungieren. Somit ist ein zusätzlicher Volumenaufbau mittels Einlage eines Implantates hinfällig. Es besteht die Möglichkeit den Lappen bei moderatem Volumendefizit vertikal und bei einem größeren Volumenbedarf hoch horizontal mit supraumbilicaler Schnittführung oder tief horizontal also infraumbilical zu bilden. Der Hebedefekt wird wie eine umgekehrte Abdominoplastik verschlossen und der Bauchnabel neu positioniert. Potentielle Komplikationen bei dieser Form der Rekonstruktion sind abdominelle Hernien und Pneumothorax (Hartrampf et al., 1982). Um Komplikationen wie Hernien zu vermeiden, haben Koshima et al. eine Lappenvariante ohne Rektusmuskulatur beschrieben. Es konnte gezeigt werden, dass dieser Lappen mit einem Perforator ausreichend vaskularisiert ist (Koshima and Soeda, 1989). Holmström setzte den TRAM-Lappen in Form eines freien mikrovaskulären Lappens ein (Holmstrom, 1979).

Der Deep Inferior Epigastric Perforator Lappen (DIEP) ist eine weitere Option zur autologen Brustrekonstruktion mittels Bildung eines Lappens aus dem Unterbauch. Dieser besteht ausschließlich aus Haut- und Fettgewebe ohne die Integrität der Muskulatur zu zerstören. Somit werden Komorbiditäten wie die Entwicklung von Hernien verhindert.

Der Lappen wird über bis zu drei Perforatoren versorgt und mikrochirurgisch an die thorakodorsalen Gefäßnervenbündel oder die Vasa thoracicae interna angeschlossen (Allen and Treece, 1994).

Als weitere Option steht der Transverse myocutaneous gracilis Lappen (TMG) zur Verfügung. Dieser gilt insbesondere als Alternative bei Patientinnen, bei denen ein TRAM- oder DIEP-Lappen aufgrund der Hebeverhältnisse, beispielsweise bei sehr schlanken Patientinnen, nicht möglich ist. In der Regel kann in einer solchen Situation ausreichend Gewebe von der unteren Glutealregion beziehungsweise der Oberschenkelinnenseite generiert werden. Der Musculus gracilis wird hier verwendet, um den oberen Brustpol aufzufüllen. Der begleitende Gefäßstiel wird thorakal an die Vasa thoracica interna angeschlossen (Fansa et al., 2008).

## 1.2 Autologe Fettgewebstransplantation

Ein zusätzliches zu den oben unter Brustrekonstruktion beim Mammakarzinom bereits beschriebenen Verfahren ist die autologe Fettgewebstransplantation (Synonyme: Lipofilling, Eigenfetttransplantation). Es handelt sich um ein zunehmend etabliertes Verfahren, das in der ästhetischen und in der rekonstruktiven Chirurgie weltweit Einzug gefunden hat (Ueberreiter, 2016).

### 1.2.1 Geschichte der autologen Fettgewebstransplantation

Das Verfahren wurde schon im Jahre 1893 von Professor Neuber beschrieben. Er transferierte ein Lipom zwecks Ausgleichs eines Brustdefekts (Ueberreiter, 2016).

Das heute gängige Verfahren geht vor allem zurück auf Sidney Coleman, einen plastischen Chirurgen aus New York.

Dieser griff das Verfahren neu auf und veröffentlichte 2007 eine Reihe von Mammaaugmentationen mittels autologer Fettgewebstransplantation (Coleman and Saboeiro, 2007).

Somit wurde in den darauffolgenden Jahren das Verfahren zunehmend adjustiert und verfeinert. Das zuvor in der Medizin nicht anerkannte Verfahren nahm Einzug in die gängige Praxis und wird seitdem regelmäßig zur Augmentation beziehungsweise zur Brustrekonstruktion eingesetzt (Ueberreiter, 2016).

Die Methoden zur Gewinnung von Eigenfett wurden weiterentwickelt und von einigen Autoren auf volumetrische Effekte hin untersucht (Ueberreiter et al., 2010, Yoshimura et al., 2008). Zudem wurden Fettzellen als wertvolles Reservoir von mesenchymalen Stammzellen identifiziert und bieten damit ein breites Feld zur Geweberegeneration (Zuk et al., 2001).

### 1.2.2 Allgemeine Informationen zum Fettgewebe

Neben den Adipozyten enthält das Fettgewebe die stromal vaskuläre Fraktion (SVF). Diese besteht aus glatten Muskelzellen, Perizyten, Fibroblasten, Präadipozyten und Endothelzellen. Insgesamt übersteigt sie die Anzahl der Adipozyten deutlich. Adipozyten zählen zu den größten Zellen des menschlichen Körpers (50-150  $\mu\text{m}$ ) und dienen als Energiereserve, zur Thermoisolation und als Stoßdämpfer. Außerdem besitzen sie eine endokrine Funktion und sezernieren Hormone wie Leptin, Östrogen und Resistin. Abgesehen von den oben bereits aufgeführten Zellen enthält die stromal vaskuläre Fraktion auch mesenchymale Stammzellen/Stromazellen (ADSC). Stammzellen im Allgemeinen besitzen die Fähigkeit zur unbegrenzten Selbsterneuerung und können sich in definierte Gewebe differenzieren. Demnach sind die Stammzellen des Fettgewebes keine originalen Stammzellen, denn sie besitzen nur eine limitierte Kapazität zur Selbsterneuerung. Dennoch können sie sich unter anderem in folgende Zellen differenzieren: Adipozyten, Muskelzellen, Perizyten, Chondrozyten und Osteoblasten (Ueberreiter, 2016).

Man hat herausgefunden, dass die mesenchymalen Stammzellen (ADSC) in vitro lösliche Faktoren wie Wachstumsfaktoren und Zytokine sezernieren. Zudem produzieren sie Komponente der extrazellulären Matrix (EZM) wie Elastin, Kollagen und Fibronectin. Außerdem fördern sie die Angiogenese, unterdrücken inflammatorische Prozesse und die Apoptose (Przybyt et al., 2015).

Man unterscheidet in Macrofat, Mikrofat und Nanofet (Ueberreiter, 2016). Zudem besteht die Möglichkeit Megavolumen zu transplantieren. Als Megavolumen werden Transplantatgrößen von über 250ml bezeichnet (Khouri et al., 2014a, Khouri et al., 2014b). In der Regel wird für einen größeren Volumenersatz insbesondere der Brust Macrofat verwendet. Mikrofat wird gerne für Defektauffüllungen im Gesicht und Nanofet zur Hautverjüngung oder Hautregeneration eingesetzt. Nanofet enthält keine lebenden Adipozyten mehr, wohingegen die mesenchymalen Stammzellen (ADSC) noch reichlich vorhanden sind (Tonnard et al., 2013).

Generell können kleinere Transplantate beziehungsweise einzelne Fettzellen in den ersten Tagen besser durch Diffusion und Inoskulation ernährt werden wohingegen die Angiogenese für diese Transplantate erschwert ist.

Bei größeren transplantierten Volumina ergeben sich Versorgungsprobleme im Transplantatkern. Hier kann es gerade in den ersten Tagen durch fehlende Diffusion zur zentralen Nekrose kommen. Man erwartete eine ausreichende Kapillarversorgung nach circa zwei Tagen (Del Vecchio and Rohrich, 2012).

### 1.2.3 Methoden und Vorgehen

Im Allgemeinen kann man eine autologe Fettgewebstransplantation zur Brust aus ästhetischer oder rekonstruktiver Indikation heraus durchführen. Es besteht die Möglichkeit, sowohl nach brusterhaltender Therapie eine Rekonstruktion von kleinen Defekten anzustreben, als auch nach Mastektomie eine autologe Fettgewebstransplantation mit anderen autologen oder heterologen Verfahren zu kombinieren (Ueberreiter, 2016). Ein kompletter Brustaufbau nach Mastektomie ist ebenfalls im Rahmen des Möglichen (Hoppe et al., 2013).

Im Folgenden wird das operative Verfahren der autologen Fettgewebstransplantation vorgestellt. Klassische Entnahmestellen für das benötigte Fettgewebe sind das Abdomen und die Flanken, bei reduziertem Fettangebot kommen allerdings auch weitere Körperstellen wie zum Beispiel das Gesäß in Frage (Saint-Cyr et al., 2012).

Die Entnahmestelle wird mit einer Tumescenzlösung circa 30-60 Minuten vor der Liposuktion vorbehandelt. Die Lösung enthält ein Lokalanästhetikum, in der Regel Lidocain (maximal 35 mg/kg Körpergewicht), Epinephrin und Bikarbonat als pH-Puffer. Die Bestandteile werden in einer Natriumchlorid- oder Ringer-Laktat-Lösung gelöst (Klein, 1990).

Bei der wasserstrahlassistierten Liposuktion (WAL) kann auf eine Wartezeit zwischen Injektion und Entnahme verzichtet werden, weil deutlich geringere Volumina an Tumescenzlösung infiltriert werden (Ueberreiter, 2016).

Bei den Studienpatientinnen wurde die Liposuktion wasserstrahlassistiert mit dem Bodyjet-System durchgeführt.

Das Bodyjet-System sorgt dafür, dass auch während der Liposuktion Tumescenzlösung infiltriert wird. Das Ziel dabei ist es die Adipozyten durch den ständig aufrecht erhaltenen Wasserfluss zu schützen und andererseits Adipozyten in möglichst kleinen Verbänden zu erhalten, die eine erhöhte Einheilungsrate aufweisen (Ueberreiter et al., 2010).

Im Allgemeinen sollte man bei der Entnahme des Fettgewebes auf einen zu starken Unterdruck verzichten (Ueberreiter, 2016).

Nach erfolgreicher Liposuktion schließt sich die Aufbereitung des Fettgewebes an. Hier besteht die Möglichkeit einer Zentrifugation (Coleman and Mazzola, 2009), Filtermaßnahmen mit drei bis vier Kompressen (Carraway and Mellow, 1990) oder das Stehenlassen der Spritzen für circa fünf Minuten, sodass sich auch hier 3 Phasen wie bei der Methode nach Coleman bilden. In der oberen Phase befinden sich zerstörte Fettzellen, in der mittleren das Fettgewebe zur Transplantation und in der unteren Zelldetritus, Blut und Tumescenzlösung (Hsu et al., 2012). Anschließend folgt die Reinjektion des gewonnenen Fettgewebes. Coleman beschrieb das Verfahren zur Injektion folgendermaßen: Ausgehend von den Stichinzisionen zur Applikation des Lokalanästhetikums wird die gewählte stumpfe Kanüle bis zur gewünschten Körperstelle vorgeschoben. Dann wird unter Rückzug der Kanüle und gleichzeitiger Stabilisation der Haut das Fett entlang des Kanals injiziert. Entscheidend ist die Platzierung des Fettes in verschiedenen Gewebsschichten (Coleman and Mazzola, 2009). Idealerweise wird das Fettgewebe über dem Muskel platziert (Hsu et al., 2012).

Man geht von einem Volumenverlust von circa 20-60% im Verlauf aus (Delay et al., 2009, Zocchi and Zuliani, 2008, Gir et al., 2012).

Bei ausreichendem umliegendem Gewebe besteht die Möglichkeit einer Überkorrektur des etwaigen Areal (Delay et al., 2009).

Zur Brustrekonstruktion hat sich ein Verfahren in mehreren Sitzungen bewährt (Saint-Cyr et al., 2012). Dies ist insbesondere erforderlich, wenn die Patientin eine adjuvante Radiotherapie erhalten hat, als auch wenn auf Patientenwunsch hin eine komplette Rekonstruktion mittels autologer Fettgewebstransplantation erfolgen soll.

Postoperativ sollte im Allgemeinen ein zu starker Druck auf das frisch transplantierte Gewebe vermieden werden.

Die Technik nach Coleman gilt aktuell als Standard zum Vergleich bei wissenschaftlichen Arbeiten und als am weitesten verbreitete Technik.

Abgesehen hiervon gibt es weitere in der Praxis gängige Methoden und Verfahren (Ueberreiter, 2016), die allerdings hier keine Erwähnung mehr finden.

#### 1.2.4 Risiken

Wegen der in vitro unter 1.2.2 beschriebenen Fähigkeiten der mesenchymalen Stammzellen (ADSC) zur Sezernierung beziehungsweise Produktion von Wachstumsfaktoren und Komponenten der extrazellulären Matrix, kamen weltweit Fragen nach der onkologischen Sicherheit der autologen Fettgewebstransplantation auf, insbesondere im Hinblick auf die Entwicklung eines Rezidivs nach Mammakarzinom. Ausgangspunkt dieser Debatte waren die 2011 veröffentlichten Ergebnisse von Petit et al. (Petit et al., 2011). Sie identifizierten ein vermeidlich erhöhtes Rezidivrisiko bei Patientinnen mit einer intraepithelialen Neoplasie. Diese Ergebnisse untersuchten sie in einer weiteren Studie eingehend (Petit et al., 2013). Die Frage nach der onkologischen Sicherheit des Verfahrens konnte noch nicht abschließend geklärt werden (Bertolini et al., 2015), insbesondere bei Stammzell-angereicherten Fettgewebstransplantaten (Krumboeck et al., 2013, Zimmerlin et al., 2010). Eine Reihe von Studien konnten diese Bedenken allerdings entkräften (Gale et al., 2015, Silva-Vergara et al., 2017).

Abgesehen davon gibt es neben den allgemein chirurgischen Risiken wie Schwellung, Infektion und Hämatombildung (Ueberreiter, 2016), speziellere Risiken wie eine Fettgewebsembolie (Maione et al., 2015) oder Transplantatreduktion (circa 20 – 60%) (Gir et al., 2012). Desweiteren kann es innerhalb der ersten Tage nach Fettgewebstransplantation, bei nicht ausreichender Diffusion beziehungsweise Neovaskularisation insbesondere bei großen transferierten Fettmengen, zu einer zentralen Nekrose kommen (Coleman and Mazzola, 2009). Zudem können Ölzysten und Kalzifikationen entstehen (Ueberreiter, 2016). Um solche Komplikationen adäquat einordnen zu können, hat sich sowohl die Sonographie der Brust (Fiaschetti et al., 2013), als auch insbesondere zur Unterscheidung von Nekrose, Zyste oder Tumorrezidiv die Magnetresonanztomographie bewährt (Costantini et al., 2013).

Die Magnetresonanztomographie ist ebenfalls eine Möglichkeit, um volumetrische Untersuchungen durchzuführen, um so den prozentualen Gewebeverlust nach Transplantation einschätzen zu können (Fiaschetti et al., 2013).

Abgesehen davon ist sowohl die Liposuktion als auch die Fettgewebstransplantation ein bei korrekter und umsichtiger Durchführung sicheres Verfahren (Kaoutzanis et al., 2016).

### 1.2.5 Perspektive

Ausgehend, und von vielen Autoren gefordert, ist ein prospektives im Idealfall randomisiertes Studiendesign zur Ermittlung des Rezidivrisikos nach einem autologen Fettgewebstransfer nach durchgemachter maligner Erkrankung. Insbesondere ein randomisiertes Setting ist allerdings äußerst schwer zu realisieren, weil es kein äquivalentes Füllmaterial als Gegenstück zum Eigenfett gibt (Gutowski and Force, 2009, Kronowitz et al., 2016, Brenelli et al., 2014, Silva-Vergara et al., 2017, Bertolini et al., 2015).

Zudem sollte auf nationaler Ebene ein Registrierungssystem implementiert werden, das Daten, Prozeduren, Ergebnisse und Rezidive bei Durchführung der autologen Fettgewebstransplantation festhält (Kummel et al., 2019).

Neben rekonstruktiven und ästhetisch chirurgischen Eingriffen wird sich das Einsatzgebiet der autologen Fettgewebstransplantation zunehmend erweitern (Ueberreiter, 2016). So zeigen sich bereits erfolgsversprechende Verfahren in der Wundheilung chronischer Wunden der unteren Extremität (Stasch et al., 2015). Zudem gibt es, insbesondere seitdem das Fettgewebe als Reservoir für mesenchymale Stammzellen (ADSC) entdeckt worden ist, Forschungsprojekte und klinische Anwendungsgebiete in der Therapie von Arthrose, multipler Sklerose und bei myokardialer Schädigung (Ueberreiter, 2016).

### 1.3 Fragestellungen

Diese Studie fokussiert sich auf den wichtigsten Aspekt nach einer malignen Erkrankung - die onkologische Sicherheit des Eigenfetttransfers. Unter diesem Aspekt rückten verschiedene Fragestellungen in den Mittelpunkt der Betrachtung.

Es galt zu beantworten, ob es im Hinblick auf die onkologische Sicherheit einer autologen Fettgewebstransplantation von Bedeutung ist, ob die Patientinnen brusterhaltend therapiert oder mastektomiert worden sind.

Desweiteren ergaben sich die Fragen, ob das Risikoprofil hinsichtlich der Tumorbiologie eine Rolle dabei spielt, wie sicher die Anwendung der autologen Fettgewebstransplantation bei Karzinompatientinnen ist und ob Patientencharakteristika, wie das Alter bei Erstdiagnose und bei erstem autologen Fettgewebstransfer, einen Einfluss auf die onkologische Sicherheit einer Fettgewebstransplantation haben.

Zudem stellte sich die Frage, inwieweit der HER2neu und der Hormonrezeptorstatus (Tumorbiologie) einen Einfluss auf den primären Endpunkt (Rezidiv) haben, insbesondere bei den Patientinnen, die als triple-negativ (Hormonrezeptor negativ und HER2neu Rezeptorstatus negativ) klassifiziert worden sind.

Es sollte sowohl im Gruppen- als auch im Studienvergleich evaluiert werden, ob die Follow-up-Zeiten nach Tumoroperation und nach dem ersten autologen Fettgewebstransfer adäquat lang genug gewählt waren.

Besonderes Augenmerk galt den Patientinnen, die im Verlauf der Beobachtung ein Rezidiv (Lokal-, regionäres- oder Fernrezidiv) entwickelt haben. Es galt zu überprüfen, ob man Besonderheiten wie ein vermehrtes Aufkommen schlecht differenzierter Tumore, Hinweise auf eine genetische Prädisposition oder Auffälligkeiten hinsichtlich der Behandlungsanzahl, der Menge in Millilitern (ml) und der Herkunft des Fettgewebes identifizieren konnte.

## 2 MATERIAL UND METHODEN

### 2.1 Retrospektive Kohortenstudie

Bei der hier vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive Kohortenstudie. Es wurden alle Patientinnen, die zwischen 2011 und 2016 eine autologe Fettgewebstransplantation in der Klinik für Senologie/ Interdisziplinäres Brustzentrum der Kliniken Essen-Mitte erhalten haben, aus der klinikinternen Datenbank extrahiert. Darauffolgend wurden alle Patientinnen mit benignem Befund, Deformitäten (zum Beispiel tubuläre Brust oder Poland-Syndrom), Asymmetrien, rein ästhetischen Augmentationen oder einer zu kurzen Follow-up-Periode ausgeschlossen.

Zum multivariablen Ausgleich wurde aus der Tumordatenbank der Klinik eine Kontrollgruppe erstellt.

Unter einem Event wird folgendes zusammengefasst beziehungsweise verstanden: Ein Event ist als ein Erstrezidiv klassifiziert. Es ist entweder nur ein Lokalrezidiv (d.h. im Tumorbett), ein regionäres Rezidiv (d.h. außerhalb des Primärtumors), eine Fernmetastase oder eine Kombination dieser Ereignisse, die zum gleichen Zeitpunkt aufgetreten sind. Diese Definition gilt sowohl für das Kollektiv als auch für die Kontrollgruppe.

Als Startpunkt wurde je nach Beobachtung entweder die Erstdiagnose (ED), die Tumoroperation (d.h. die Erstoperation oder die Rezidivoperation bei elf Patientinnen) oder der erste autologe Fettgewebstransfer gewählt (siehe Ergebnisteil). Als Endpunkte wurde entweder ein Rezidiv, Tod oder das letzte Follow-up beziehungsweise der letzte Patientenkontakt gewählt.

Der Gruppenvergleich erfolgte mittels einer multivariablen Analyse zur Vermeidung von Selektionsbias und zur Erfassung der vielen verschiedenen Variablen, die auch untereinander wechselwirken können.

### 2.2 Kollektivbeschreibung

Das Kollektiv besteht nach den unter 2.1 genannten Ausschlüssen aus 119 Patientinnen. In der statistischen Analyse des Kollektivs wird nicht die Patientenzahl, sondern die Karzinomanzahl analysiert, weil das lokoregionale Rezidivrisiko beobachtet werden soll und damit bei einem kontralateralen Brusttumor gesondert betrachtet werden muss. Damit entsteht eine Kollektivzahl von 121 Fällen.

Zwei Patientinnen entwickelten kontralaterale Brusttumore zum gleichen Zeitpunkt oder mit einem Zeitintervall von mehr als 20 Jahren Unterschied. Alle Patientinnen sind an einem Mammakarzinom oder duktalem Carcinoma in situ erkrankt.

Alle Patientinnen haben eine autologe Fettgewebstransplantation in einer unterschiedlichen Anzahl von Behandlungszyklen je nach individueller Zielsetzung erhalten. Die Prozedurenanzahl variierte zwischen eins und fünf.

Die autologe Fettgewebstransplantation wurde bei allen Patientinnen unter Nutzung des Bodyjet-Systems als wasserstrahlassitierte Liposuktion (WAL) durchgeführt. Beim Großteil der Patientinnen diente das Abdomen als Entnahmestelle. Nach erfolgter Liposuktion wurde der Lipotransfer in den vorhandenen Defekt durchgeführt.

Sie konnten weiterhin anhand folgender Variablen analysiert werden:

Die Patientinnen sind hinsichtlich des Alters bei Erstdiagnose, der Tumorentitäten (duktales Carcinoma in situ versus invasives Karzinom), des Menopausenstatus, der Lokalisation des Erstkarzinoms, des Vorhandenseins eines Zweitkarzinoms, des Hormonrezeptorstatus (Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus, HER2neu Rezeptorstatus, Proliferationsmarker Ki67), der Tumorformel, der angewandten Therapie (operativ, Radio-, Chemo-, Antikörper- (Trastuzumab) bzw. Antihormonelle Therapie), des Rezidivs (Fernmetastase, Regionäres Rezidiv, Lokalrezidiv), des durchgeführten Brustaufbaus, der genetischen Disposition (hier wurde nur eine BRCA 1 und 2 Mutation berücksichtigt) und den verschiedenen Parametern der autologen Fettgewebstransplantation (Alter bei erster Prozedur, Zeitraum zwischen Tumoroperation und der ersten Prozedur, Mengen des transferierten Fettgewebes, Entnahmestellen, Injektionsstellen, Stagenanzahl) im Verlauf verglichen und analysiert worden.

Für den Hormonrezeptorstatus gilt: Jede Positivität des Östrogen- und/oder Progesteronrezeptors wurde entsprechend gewertet. Bei dem Proliferationsmarker Ki67 wurde, sofern eine Spanne angegeben war, der höhere Wert übernommen.

Elf der 121 Karzinomfälle waren schon vor der ersten Prozedur der autologen Fettgewebstransplantation lokal-, regionär- oder fernrezidiviert. Sie wurden nicht aus dem Kollektiv ausgeschlossen, sondern wurden folglich ab dem Zeitpunkt der Rezidivoperation (= Tumoroperation) bzw. der ersten Prozedur der autologen Fettgewebstransplantation beobachtet.

### 2.3 Kontrollgruppe

Ziel war es herauszufinden, ob die autologe Fettgewebstransplantation im Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko für ein Rezidiv steht, oder ob die Prognose unbeeinflusst bleibt.

Für den mathematischen Ausgleich wurden folgende Einschlusskriterien gewählt: Die Patientinnen waren nicht fernmetastasiert (M0), die Patientinnen wurden alle operativ versorgt, es wurden nur invasive Karzinome und duktales Carcinoma in situ eingeschlossen und die Erstdiagnose war in den Jahren zwischen 2010-2014. Die Patientinnen der Kontrollgruppe haben alle keine autologe Fettgewebstransplantation erhalten.

Auf Basis dieser Einschlusskriterien ergab sich eine Kontrollgruppe bestehend aus 1025 Patientinnen. Hier gab es keine kontralateralen Tumore, somit ist in der Kontrollgruppe die Karzinomanzahl mit der Patientenzahl gleichzusetzen.

Die Patientendaten hierzu wurden aus der Tumordatenbank des interdisziplinären Brustzentrums der Kliniken Essen-Mitte (klinisches Krebsregister) geschöpft.

Es wurden die pathologische Entität (Invasiv versus duktales Carcinoma in situ), das Alter bei Erstdiagnose, die Tumorbiologie (T-Stadium, Lymphknotenstatus, Grading, Angio- und Lymphgefäßinvasion), der Hormonrezeptorstatus, der HER2neu Rezeptorstatus, der Proliferationsmarker Ki67, die neoadjuvante Chemotherapie, das operative Verfahren, die Follow-up-Zeiten sowie die Events erfasst und in den statistischen Gruppenvergleich implementiert.

### 2.4 Nullhypothese

Die zu Beginn der Betrachtung aufgestellte Nullhypothese besagt, dass es keinen Zusammenhang zwischen der Durchführung einer autologen Fettgewebstransplantation als Methode der Brustrekonstruktion nach Mammakarzinom oder duktalem Carcinoma in situ und einem erhöhten Risiko für die Entstehung eines Rezidivs (Fernrezidiv, regionäres Rezidiv, Lokalrezidiv) gibt.

### 2.5 Datenerfassung

Die Datenerfassung erfolgte anhand der Tumordatenbank des Brustzentrums der Kliniken Essen-Mitte. Es erfolgte eine Datenabfrage bezüglich der Durchführung einer autologen Fettgewebstransplantation im Zeitraum von 2011 bis 2016.

Die Patientinnen mit einem Mammakarzinom und einem duktalem Carcinoma in situ wurden ausgewählt und bildet somit das Kollektiv.

Für die Datenerfassung zur Kollektivgruppe standen im weiteren Fortgang mehrere Möglichkeiten zur Verfügung.

Die Tumorkonferenzbögen der Studienpatientinnen enthielten bereits Informationen zu dem Alter, dem Menopausenstatus, dem TNM-Stadium, den Nebendiagnosen und einen kurzen Überblick über bisherige Befunde und Therapien der Patientinnen.

Darauffolgend wurden die unter 2.2 gelisteten Merkmale per Akteneinsicht und unter Zuhilfenahme des hausinternen Betriebssystems (SAP) ermittelt.

Es konnte auf alle Daten zu den betreffenden Patientinnen zugegriffen werden. Dies umfasste unter anderem diagnostische Abklärungen wie Computertomographien, Magnetresonanztomographien, Mammographien oder Biopsien, Arztbriefe, pathologische Gutachten, Operationsberichte, radiologische Befunde und Laborwerte.

Die beiliegenden Tabellen geben einen Überblick über die umfassende Datenlage (siehe Ergebnisteil).

Auf ein Ethikvotum konnte verzichtet werden, da es sich um eine rein retrospektive Analyse handelt.

## 2.6 Statistische Analyse

Zunächst wurde die deskriptive Analyse der Kontrollgruppe durchgeführt. Hier wurden 121 Karzinomfälle analysiert im Hinblick auf die unter 2.2 genannten Merkmale.

Die Verteilungen der nominal und ordinal skalierten Merkmale wie Menopausenstatus, Tumorformel, Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus, genetische Disposition oder Brustrekonstruktion konnten sowohl in absoluten als auch prozentualen Häufigkeiten angegeben werden. Die intervallskalierten Merkmalsausprägungen wie Alter, Proliferationsmarker Ki67 oder Mengen in Millilitern wurden mit Mittelwerten und der dazugehörigen Standardabweichung angegeben.

Für die progressionsfreie Überlebenszeitanalyse der Kollektivgruppe wurde der Log-rank Test verwendet und eine Kaplan-Meier Kurve erstellt. Die Überlebenszeitanalyse wurde nur mit 119 Karzinomfällen durchgeführt, weil zwei Patientinnen bei Erstdiagnose bereits als fernmetastasiert klassifiziert worden sind.

Der Gruppenvergleich zwischen Kollektiv (n= 119) und Kontrolle (n= 1025) wurde mittels Chi-Quadrat-Test durchgeführt, um Unterschiede hinsichtlich der Merkmalsausprägung zwischen Kollektiv- und Kontrollgruppe zu identifizieren. Hier wurden die unter 2.3 genannten Merkmale miteinander verglichen. Ein p-Wert < 0,05 gilt als signifikant.

Abgesehen von der pathologischen Entität (invasives Karzinom oder duktales Carcinoma in situ) erfolgte der Merkmalsvergleich nur für die invasiven Karzinome. Daraus ergaben sich Gruppengrößen von 108 Karzinomfällen in der Kollektivgruppe und 932 in der Kontrollgruppe. Die Variablen, die im Gruppenvergleich zwischen Kontroll- und Kollektivgruppe einen signifikanten Unterschied ergaben, wurden in der Regressionsanalyse weiter untersucht. Zu den Merkmalen, die als signifikant unterschiedlich ermittelt worden sind, zählten das Alter bei Erstdiagnose, das Grading, das T-Stadium, die operative Therapie, der HER2neu Rezeptorstatus und die Follow-up Zeiten.

Vor Durchführung der Regressionsanalyse wurde auch aus Tabelle 2.1 eine progressionsfreie Überlebenszeitanalyse mittels Log-rank-Test durchgeführt.

In der Regressionsanalyse wurden dann mit Hilfe des Wald-Tests die signifikanten Merkmale aus dem Gruppenvergleich heraus adjustiert. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2.2 und 2.3 angegeben.

Es wurde eine binäre Regressionsanalyse ohne Berücksichtigung von Zeiten beziehungsweise Follow-up Zeiten basierend auf die Odds Ratio durchgeführt. Zudem wurde die Cox-Regressionsanalyse unter Berücksichtigung von Zeiten beziehungsweise Follow-up Zeiten basierend auf das Hazard Ratio durchgeführt. Beim letztgenannten gilt für die Kollektivgruppe als Startpunkt der erste autologe Fettgewebstransfer.

Die Analyse wurde sowohl ohne (siehe Tabelle 2.2) als auch unter Berücksichtigung (siehe Tabelle 2.3) des Hormonrezeptorstatus durchgeführt, um die Nullhypothese zu testen.

Die Analyse erfolgte mittels SPSS 23 (IBM SPSS Statistics 23).

### 3 ERGEBNISSE

#### 3.1 Deskriptive Analyse der Kollektivgruppe

In den Jahren zwischen 2011-2016 wurde bei den 119 Studienpatientinnen der Kollektivgruppe eine Brustrekonstruktion unter anderem mittels einer autologen Fettgewebstransplantation durchgeführt. Sie wurden in den Jahren zwischen 1983-2013 mit einem Mammakarzinom oder einem duktalem Carcinoma in situ erstdiagnostiziert. Im Durchschnitt waren die Patientinnen bei Erstdiagnose 50 Jahre (SD  $\pm$ 10 Jahre) (siehe Tabelle 1.1) und bei Durchführung des ersten autologen Fettgewebstransfers 54 Jahre (SD  $\pm$ 11 Jahre) alt (siehe Tabelle 1.9.1).

Allgemeine Patientencharakteristika wie Alter und Menopausenstatus sind in Tabelle 1.1 aufgeführt.

Tabelle 1.1 Allgemeine Patientencharakteristika der Kollektivgruppe (Alter bei Erstdiagnose, den Menopausen Status, die Lokalisation des Erstkarzinoms und das Vorhandensein eines Zweitkarzinoms)

<b>Variable</b>	<b>Anzahl n (%)</b>
Gesamt	121 (100)
<b>Menopausen Status</b>	
Prämenopausal	33 (27,8)
Postmenopausal	76 (62,8)
Perimenopausal	12 (9,9)
<b>Lokalisation des Erstkarzinoms</b>	
Linke Mamma	65 (53,7)
Rechte Mamma	56 (46,3)
<b>Vorhandensein eines Zweitkarzinom</b>	
Nein	107 (88,4)
Ja	14 (11,6)
	<b>MW mit SD (in Jahren)</b>
<b>Alter bei Erstdiagnose</b>	50 (10)

MW, Mittelwert; SD, Standardabweichung.

In Tabelle 1.2 wird die Tumorformel beleuchtet. Auffallend war der eher niedrige T-Status (T 1 und 2 mit einer Fallzahl von n= 94) bei der Mehrheit der Karzinomfälle im Kollektiv (77,7%). Es gab elf Fälle eines reinen duktales Carcinoma in situ (9,1%). Weiterhin war der Lymphknotenstatus bei 67,8% der Karzinome negativ (n= 82). Es bestand keine vaskuläre Invasion bei 56,2% (n=68). Circa die Hälfte (n= 61) wurde mit G2 diagnostiziert (50,4%), obgleich auch 22,3% (n= 27) mit G3 diagnostiziert worden sind. In sechs Fällen war der Lymphknotenstatus nicht bekannt, hier fiel auf, dass hierunter ein reines duktales Carcinoma in situ, sowie zwei Karzinomfälle mit einer frühen Erstdiagnose (1995) waren. Außerdem war nicht jede Patientin bei Erstdiagnose direkt in den Kliniken Essen-Mitte therapiert beziehungsweise diagnostiziert worden, wodurch sich ein Informationsverlust teils erklären lässt.

Tabelle 1.2 TNM Klassifikation der Primärtumore im Kollektiv

<b>Variable</b>	<b>Anzahl n (%)</b>
Gesamt	121 (100)
<b>c/pT</b>	
Tis (reines DCIS)	11 (9,1)
1	56 (46,3)
2	38 (31,4)
3-4	16 (13,2)
<b>pN</b>	
Negativ	82 (67,8)
Positiv	33 (27,3)
unbekannt	6 (5)
<b>Grading</b>	
G1	15 (12,4)
G2	61 (50,4)
G3	27 (22,3)
unbekannt	7 (5,8)
<b>Vaskuläre Invasion (L und V)</b>	
Nein	68 (56,2)
Ja	29 (24)
unbekannt	24 (19,8)

c, clinical; p, pathologisch; DCIS, Duktales Carcinoma in situ.

Bei den 110 invasiven Mammakarzinomen wurde bei 58 Karzinomen ein zusätzlich vorhandenes duktales Carcinoma in situ diagnostiziert (52,7%) (siehe Tabelle 1.3).

Tabelle 1.3 Nachweis eines duktales Carcinoma in situ bei synchronem invasiven Mammakarzinom

<b>Variable</b>	<b>Anzahl n (%)</b>
Gesamt	110 (100)
<b>Vorhandensein eines DCIS bei invasivem Karzinom</b>	
Ja	58 (52,7)
Nein	52 (47,3)

Im Hinblick auf den Hormonrezeptorstatus in der Kollektivgruppe ergaben sich folgende auffällige Werte: Die Mehrheit (82,6%) wurden als Hormonrezeptor positiv gewertet. Unter den Hormonrezeptorstatus fallen der Östrogen- und der Progesteronrezeptor.

Der HER2neu Rezeptorstatus war in 73 Fällen negativ (60,3%) und der Proliferationsmarker Ki67 wurde in 65 Fällen bestimmt (53,7%). Im Mittel lag er bei rund 23% (SD  $\pm$ 19%). Der HER2neu Rezeptorstatus wurde in 21 Fällen nicht bestimmt. Hier waren in sechs Fällen die frühe Erstdiagnose vor 1997 und das Vorhandensein eines reinen duktales Carcinoma in situ in insgesamt neun Fällen auffallend. Es wurde erst ab Ende der 90er Jahre regelhaft die molekulargenetische Testung der Tumore durchgeführt (Goddard et al., 2012). Auch hier ist ein Informationsverlust durch Diagnostik beziehungsweise Therapien in anderen Kliniken möglich (siehe Tabelle 1.4).

Es wurden insgesamt acht Karzinomfälle als triple-negativ klassifiziert. Hierunter versteht man, dass der HER2neu Rezeptorstatus, der Progesteron- und der Östrogenrezeptor negativ sind (Foulkes et al., 2010). In keinem dieser Fälle wurde nach Durchführung der autologen Fettgewebstransplantation ein Rezidiv entwickelt.

Tabelle 1.4 Tumorbiologie und Immunhistochemie der Mammakarzinome und ductalen Carcinoma in situ im Kollektiv

<b>Variable</b>	<b>Anzahl n (%)</b>
Gesamt	121 (100)
<b>Hormonrezeptorstatus</b>	
Positiv	100 (82,6)
Negativ	16 (13,2)
unbekannt	5(4,1)
<b>HER2neu</b>	
Positiv	27 (22,3)
Negativ	73 (60,3)
Unbekannt/nicht bestimmt	21 (17,4)
<b>Ki67</b>	
unbekannt	56 (46,3)
bekannt	65 (53,7)
MW (SD)	23 (19)

HER2neu, HER2neu Rezeptorstatus; Ki67, Ki67 Proliferationsmarker; MW, Mittelwert; SD, Standardabweichung.

Bezüglich der genetischen Prädisposition konnte festgestellt werden, dass die Mehrheit (n= 99) die Einschlusskriterien zur genetischen Testung nicht erfüllt (81,8%). Bei der Evaluation wurden die Einschlusskriterien der Arbeitsgemeinschaft gynäkologische Onkologie zur genetischen Testung auf die Genmutationen im BRCA 1 und BRCA 2 Gen angewandt (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V., 2019).

Dennoch wurden insgesamt sieben Fälle positiv auf BRCA1 oder BRCA2 getestet (5,8%). Die Ergebnisse sind in Tabelle 1.5 aufgeführt.

Tabelle 1.5 Genetisches Risikoprofil und genetische Prädisposition im Hinblick auf eine BRCA 1 und BRCA 2 Mutation

<b>Variable</b>	<b>Anzahl n (%)</b>
Gesamt	121 (100)
<b>Einschlusskriterien für genetische Testung</b>	
erfüllt	22 (18,2)
nicht erfüllt	99 (81,8)
<b>BRCA Status</b>	
Testung nicht erfolgt oder unbekannt	100 (82,6)
Testung positiv auf BRCA1	6 (5)
Testung positiv auf BRCA 2	1 (0,8)
Testung negativ	14 (11,6)

Der Großteil des Kollektivs wurde operativ initial (n= 51; 42,1%) oder sekundär (n= 49; 40,5%) mittels Mastektomie versorgt. 21 Fälle sind ausschließlich brusterhaltend therapiert worden (17,4%). Zu den additiv angewandten Therapien (Chemotherapie, adjuvante Radiatio, Antihormonelle – und Antikörpertherapie) wird auf die Tabellen 1.6 und 1.7 verwiesen.

Tabelle 1.6 Therapeutische Verfahren innerhalb des Kollektivs (Antikörpertherapie, Bestrahlung, Operationsmethode und Chemotherapie)

<b>Variable</b>	<b>Anzahl n (%)</b>
Gesamt	121 (100)
<b>Antihormonelle Therapie</b>	
Nein	31 (25,6)
Ja	90 (74,4)
<b>Antikörpertherapie (Trastuzumab)</b>	
Nein	101 (83,5)
Ja	20 (16,5)
<b>Adjuvante Radiatio der Brust oder Thoraxwand</b>	
Nein	53 (43,8)
Ja	68 (56,2)
<b>Operative Therapie</b>	
BET	21 (17,4)
Mastektomie	51 (42,1)
Mastektomie nach BET	49 (40,5)
<b>Chemotherapie (Primär oder nach Rezidiv)</b>	
Nein	59 (48,8)
Ja	62 (51,2)
<b>Recurrence Score (Oncotype DX® Testung)</b>	
Unbekannt	100 (82,6)
Bekannt	21 (17,4)
MW (SD)	15,3 (7,5)

BET, Brusterhaltende Therapie; MW, Mittelwert; SD Standardabweichung.

Tabelle 1.7 Subgruppenanalyse der mittels neoadjuvanter Chemotherapie behandelten Patientinnen

<b>Variable</b>	<b>Anzahl n (%)</b>
Gesamt	30 (100)
<b>Tumorgröße nach neoadjuvanter Chemotherapie</b>	
ypT0	8 (26,7)
ypT1	10 (33,3)
ypT2	4 (13,3)
ypT3-4	8 (26,6)
<b>Regressionsgrad nach Sinn</b>	
1	7 (23,3)
2	8 (26,7)
3	3 (10)
4	6 (20)
unbekannt	6 (20)

y, neoadjuvant therapiert; p, pathologisch.

Abgesehen von der autologen Fettgewebstransplantation wurde vor allem eine implantatbasierte Brustrekonstruktion (n= 86; 71,1%) angewandt. Dieses Verfahren wurde individuell kombiniert, um das für den jeweiligen Fall bestmögliche Ergebnis zu erzielen. Hier sei zu erwähnen, dass 70-mal eine azellulär dermale Matrix verwendet wurde (57,9%) und insgesamt 20 Lappenplastiken durchgeführt worden sind (16,5%). Neun Fälle wurden ausschließlich mit einer Lappenplastik versorgt, der Rest in Kombination mit Implantaten und/ oder einer synthetischen beziehungsweise azellulär dermalen Matrix. Es wurde der Latissimus-dorsi-Lappen (LADO), der TRAM-Lappen, der DIEP-Lappen und der TMG-Lappen verwendet. Für die exakten Verteilungsmuster und Kombinationen wird auf die Tabellen 1.8 und 1.8.1 verwiesen.

Tabelle 1.8 Übersicht verschiedener Möglichkeiten der durchgeführten Brustrekonstruktion unter Ausschluss der autologen Fettgewebstransplantation

<b>Variable</b>	<b>Anzahl n (%)</b>
Gesamt	121 (100)
<b>Implantatbasierte Brustrekonstruktion</b>	
Nein	35 (28,9)
Ja	86 (71,1)
<b>Azellulär dermale Matrix verwendet</b>	
Nein	51 (42,1)
Ja	70 (57,9)
<b>Synthetische Matrix verwendet</b>	
Nein	106 (87,6)
Ja	15 (12,4)
<b>Lappenplastik</b>	
Keine Lappenplastik durchgeführt	101 (83,5)
LADO	7 (5,8)
TRAM	7 (5,8)
DIEP	5 (4,1)
TRAM+TMG	1 (0,8)

LADO, Lattisimus-dorsi-Lappenplastik; TRAM, transverse rectus abdominis Lappenplastik; DIEP, Deep Inferior Epigastric Perforator Lappenplastik; TMG, Transverse myocutaneous gracilis Lappenplastik; +, in Kombination.

Tabelle 1.8.1 Brustrekonstruktiv - chirurgische Verfahren und deren Kombinationseingriffe unter Ausschluss der autologen Fettgewebstransplantation

<b>Variable</b>	<b>Anzahl n (%)</b>
Gesamt	121 (100)
<b>rekonstruktive Verfahren und deren Kombinationseingriffe</b>	
BET (ohne Rekonstruktion)	20 (16,5)
BET + ADM	1 (0,8)
Mastektomie (ohne Rekonstruktion)	5 (4,1)
IR	11 (9,1)
IR+ADM	52 (43,0)
IR+ADM+LP	6 (5,0)
IR+ADM+SM	10 (8,3)
IR+ADM+SM+LP	1 (0,8)
IR+LP	2 (1,7)
IR+SM	2 (1,7)
IR+SM+LP	2 (1,7)
LP	9 (7,4)

BET, brusterhaltende Therapie; (ohne Rekonstruktion), Keine Rekonstruktion abgesehen von der autologen Fettgewebstransplantation; +, in Kombination; ADM, Azelluläre dermale Matrix; IR, Implantatbasierte Brustrekonstruktion; LP, Lappenplastik; SM, synthetische Matrix.

Es zeigt sich, dass vor allem vom Abdomen Fett gewonnen wurde.

Die Zeit zwischen Tumoroperation und der ersten Stage der autologen Fettgewebstransplantation war im Mittel 35 Monate (SD  $\pm$ 53 Monate).

Die Kollektivfälle, die einen geringeren Abstand (<35 Monate) zwischen der Tumoroperation und der ersten Stage der autologen Fettgewebstransplantation aufwiesen (n= 99), zeigten kein erhöhtes Risiko für die Entstehung eines Lokal-, regionärem oder Fernrezidivs (Abbildung 1).

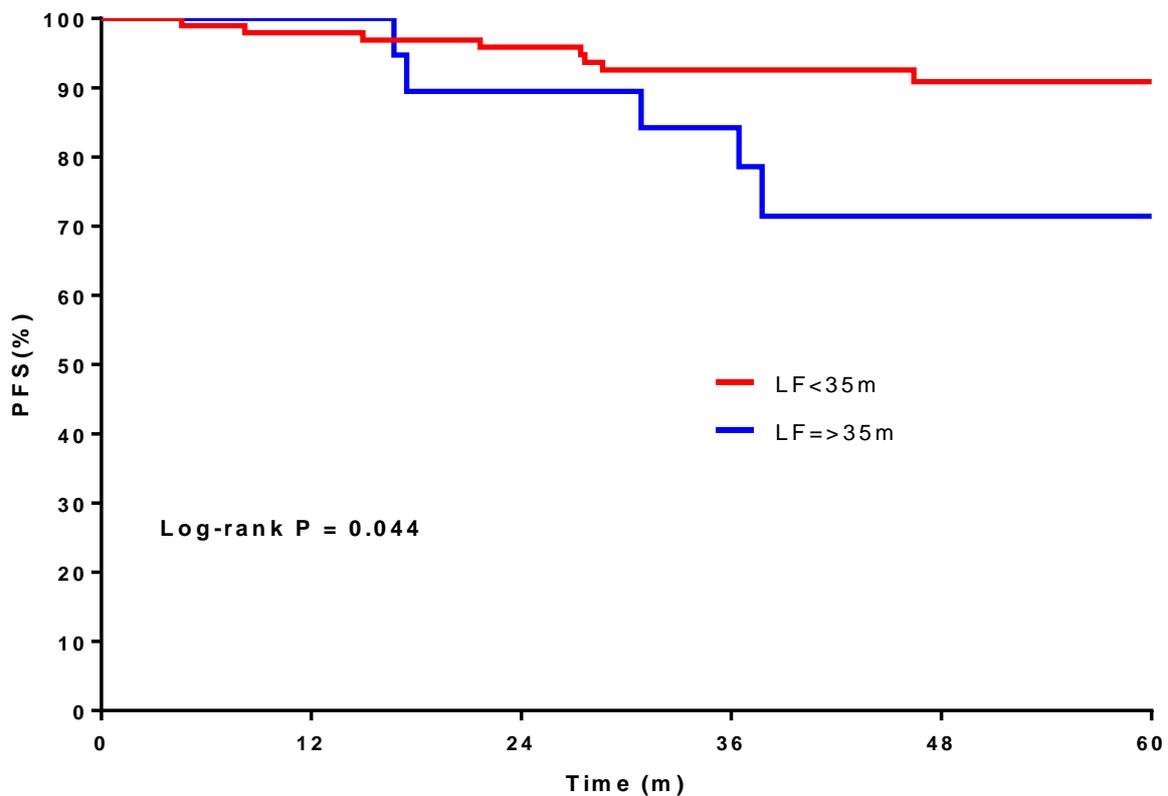


Abbildung 1 Signifikante Differenz des Progressionsfreien Überlebens (PFS), wenn der autologe Fettgewebstransfer < 35 Monate nach der Tumoroperation (Primär – oder Rezidivoperation) eines Mammakarzinoms oder duktales Carcinoma in situ durchgeführt wurde

LF <35m, erste autologe Fettgewebstransplantation mit einem geringeren Zeitabstand als 35 Monate zu der Tumoroperation; LF  $\geq$ 35m, erste autologe Fettgewebstransplantation mit einem größeren Zeitabstand als 35 Monate beziehungsweise genau 35 Monate zu der Tumoroperation; Time (m), Zeit in Monaten; Log-rank P, Log-Rank-Test mit zugehörigem p-Wert.

Der Großteil der Kollektivfälle ließ nur eine Prozedur der autologen Fettgewebstransplantation durchführen (n= 70; 57,9%). Im Mittel wurden hierbei 150ml transplantiert (SD  $\pm$ 83ml) und im Mittel total 256ml Eigenfett transferiert (SD  $\pm$ 218ml).

In Tabelle 1.9 sieht man unter „Sitzungsanzahl AFG insgesamt“ das Verteilungsmuster der Sitzungen. Durchschnittlich lag die Anzahl der Sitzungen bei 1,7.

Bei den 51 Fällen, bei denen mindestens eine weitere Sitzung durchgeführt worden ist, lagen im Mittel zwischen erster und zweiter Sitzung 9,5 Monate (SD  $\pm$ 5,8 Monate).

Tabelle 1.9 wesentliche Parameter und Faktoren der autologen Fettgewebstransplantation im Kollektiv (nominal und ordinal skalierte Merkmalsausprägungen)

<b>Variable</b>	<b>Anzahl n (%)</b>
Gesamt	121 (100)
<b>AFG1 nach dem Operationszeitpunkt</b>	
Nach der primären Tumoroperation	110 (90,9)
Nach der Rezidivoperation	11 (9,1)
<b>AFG1 Entnahmestelle</b>	
Bauch	88 (72,7)
Oberschenkel	9 (7,4)
Andere Lokalisation	21 (17,4)
Unbekannt	3 (2,5)
<b>AFG1 Injektionsstelle</b>	
Mamma rechts	33 (27,3)
Mamma links	32 (26,4)
Mamma beidseits	55 (45,5)
Andere	1 (0,8)
<b>AFG2</b>	
Nein	70 (57,9)
Ja	51 (42,1)
<b>Sitzungsanzahl AFG insgesamt</b>	
1	70 (57,9)
2	34 (28,1)
3	8 (6,6)
4	5 (4,1)
5	4 (3,3)
<b>M1 vor AFG1</b>	
Nein	119 (98,3)
Ja (aus Überlebenszeitanalyse ausgeschlossen)	2 (1,7)
<b>Sitzungsanzahl durchschnittlich</b>	1,7

AFG1, erste Sitzung der autologen Fettgewebstransplantation; AFG2, zweite Sitzung der autologen Fettgewebstransplantation; AFG, autologe Fettgewebstransplantation; M1, initial fernmetastasierte Patientinnen vor der ersten Sitzung der autologen Fettgewebstransplantation.

Tabelle 1.9.1 wesentliche Parameter und Faktoren der autologen Fettgewebstransplantation im Kollektiv (intervallskalierte Merkmalsausprägungen)

<b>Intervallskalierte Merkmalsausprägungen</b>	<b>MW mit SD</b>
Alter bei AFG1 in Jahren	54 (11)
Zeit zwischen Tumoroperation und AFG1 in Monaten	35 (53)
AFG1 Menge in ml	150 (83)
Zeit zwischen AFG1 und AFG2 in Monaten	9,5 (5,8)
AFG Menge total in ml	256 (218)

AFG1, erste Sitzung der autologen Fettgewebstransplantation; AFG2, zweite Sitzung der autologen Fettgewebstransplantation; ml, Milliliter; M1, initial fernmetastasierte Patientinnen vor der ersten Sitzung der autologen Fettgewebstransplantation; MW, Mittelwert; SD, Standardabweichung.

### 3.1.1 Rezidive vor dem ersten autologen Fettgewebstransfer

Es konnten in dieser Subgruppe zwei Fälle verzeichnet werden, die nach der autologen Fettgewebstransplantation erneut ein lokoregionales Rezidiv erlitten haben. Alle weiteren Fälle blieben im Verlauf Rezidiv – frei.

### 3.1.2 Überlebenszeitanalyse der Kollektivgruppe

Um die Überlebenszeitanalyse der Kollektivgruppe und den Gruppenvergleich zwischen Kollektiv und Kontrolle durchführen zu können, mussten zwei der 121 Karzinomfälle zur Testung ausgeschlossen werden. Bei den zwei Fällen war bereits vor der ersten Sitzung der Eigenfetttransplantation eine Fernmetastasierung bekannt. Zum Vergleich wird auf die Einschlusskriterien für die Kontrollgruppe unter 2.3 verwiesen.

Damit galt für die Überlebenszeitanalyse und den Gruppenvergleich eine Kollektivanzahl von 119.

In Tabelle 1.10 kann man die Ergebnisse der Überlebenszeitanalyse des Kollektivs ablesen. Auffällig hierbei waren die Follow-up Zeiten nach der Tumoroperation (72 Monate) und nach dem ersten autologen Fettgewebstransfer (53 Monate). Die Abbildungen 2 demonstriert die progressionsfreie Zeit nach der Tumoroperation mit dem zugehörigen Konfidenzintervall für 5 Jahre (90%).

Die progressionsfreie 5-Jahres Überlebensrate nach dem ersten autologen Fettgewebstransfer lag bei 88%.

Es wurden insgesamt 14 Events verzeichnet, deren Verteilung in Fernrezidiv, regionäres – bzw. lokales Rezidiv und verstorben sind in Tabelle 1.10 nachzulesen.

Tabelle 1.10 Progressionsfreie Überlebenszeitanalyse des Kollektives unter Ausschluss der zwei bereits fernmetastasierten Karzinomfälle

<b>Variable</b>	
Gesamt	119 (100)
Follow-up nach der Tumoroperation in Monaten (95% KI)	72 (65-80)
Follow-up nach der AFG1-OP in Monaten (95% KI)	53 (47-58)
<b>Events**</b>	14 (11,8)
<b>Eventfreie Zeit nach der Tumoroperation</b>	
5-Jahre (95% KI)	90 (83-99)
10-Jahre (95% KI)	71 (57-94)
<b>Eventfreie 5- Jahres Überlebenswahrscheinlichkeit nach AFG1-OP</b>	88
<b>Eventverteilung***</b>	
Fernrezidiv	7 (5,9)
Regionäres Rezidiv	3 (2,5)
Lokalrezidiv	6 (5)
Verstorben	1

\*\*Rezidiv oder Verstorben nach der autologen Fettgewebstransplantation;

\*\*\* Kombination aus Fernrezidiv und regionärem Rezidiv (n=3);

AFG1-OP, Operationsdatum der ersten Sitzung der autologen Fettgewebstransplantation; 95% KI, 95% Konfidenzintervall.

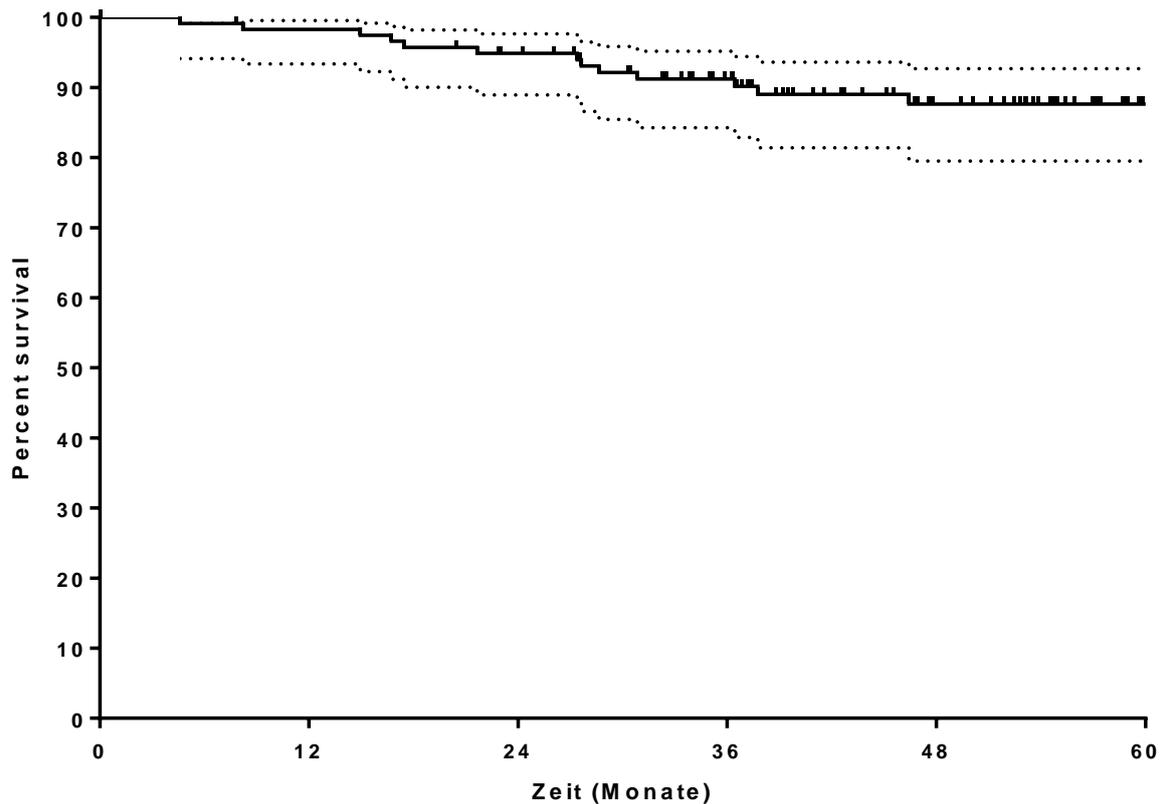


Abbildung 2 Kaplan-Meier-Kurve mit zugehörigem 95% Konfidenzintervall für die 5 Jahres Überlebenswahrscheinlichkeit nach der Tumoroperation

Zeit (Monate), Zeit in Monaten mit der Tumoroperation als Startpunkt; Percent survival; Überlebenswahrscheinlichkeit in Prozent.

### 3.1.3 Rezidive im Kollektiv nach erfolgter autologer Fettgewebstransplantation

Es wurden insgesamt 14 Events identifiziert. In den Tabellen 1.11 und 1.11.1 sieht man die zugehörigen Merkmalsausprägungen.

Hierbei ergaben sich im Vergleich zum restlichen Kollektiv weder Auffälligkeiten in der Prozedurenanzahl (durchschnittlich 1,6 Sitzungen), noch dem Zeitpunkt des ersten autologen Fettgewebstransfers (im Mittel 38,5 Monate nach Tumoroperation), noch der Menge des transferierten Fettes (im Mittel 244ml), noch in der Herkunft des Fettgewebes (vor allem abdominal) oder einer bestehenden genetischen Prädisposition (keine positive Testung auf BRCA).

Auffällig hingegen waren die eher größeren Tumore in der Rezidivgruppe (T3: 28,6%) im Vergleich zum restlichen Kollektiv (T3 bzw. 4: 13,2%).

Weiterhin fällt ein überproportional häufig angewandtes neoadjuvantes Therapiekonzept (57,1%) und die im Verhältnis oft durchgeführte Radiotherapie (64,3%) auf.

Tabelle 1.11 Subgruppenanalyse der aufgetreten Rezidivfälle nach der Durchführung der autologen Fettgewebstransplantation (nominal und ordinal skalierte Merkmalsausprägungen)

<b>Variable</b>	<b>Anzahl n (%)</b>
Gesamt	14 (100)
<b>Genetische Prädisposition</b>	
<b>Einschlusskriterien für die genetische Testung</b>	
erfüllt	3 (21,4)
nicht erfüllt	11 (78,6)
<b>BRCA</b>	
Testung negativ	4 (28,6)
Keine Testung erfolgt oder Ergebnis unbekannt	10 (71,4)
<b>Hormonrezeptorstatus</b>	
Positiv	13 (92,9)
Negativ	1 (7,1)
<b>HER2neu</b>	
Positiv	5 (35,7)
Negativ	8 (57,1)
unbekannt	1 (7,1)
<b>Ki67</b>	
Unbekannt	7 (50)
bekannt	7 (50)
<b>Tumorformel</b>	
<b>pT</b>	
Tis	1 (7,1)
T1	4 (28,6)
T2	5 (35,7)
T3	4 (28,6)

<b>N</b>	
positiv	5 (35,7)
negativ	9 (64,3)
<b>Grading</b>	
G1	1 (7,1)
G2	9 (64,3)
G3	3 (21,4)
<b>Operative Therapie</b>	
BET	2 (14,3)
Mastektomie	12 (85,7)
<b>Chemotherapie</b>	
neoadjuvant	8 (57,1)
adjuvant	1 (7,1)
keine	5 (35,7)
<b>Antihormonelle Therapie</b>	
ja	10 (71,4)
nein	4 (28,6)
<b>Antikörpertherapie (Trastuzumab)</b>	
ja	4 (28,6)
nein	10 (71,4)
<b>Adjuvante Radiatio der Brust oder Thoraxwand</b>	
ja	9 (64,3)
nein	5 (35,7)
<b>Sitzungsanzahl AFG insgesamt</b>	
1	7 (50)
2	6 (42,9)
3	0 (0)
4	1 (7,1)
5	0 (0)
<b>Durchschnittliche Sitzungsanzahl</b>	1,6

<b>Rezidivverteilung</b>	
<b>Gesamt</b>	<b>16 (100)</b>
Fernrezidiv	7 (43,8)
Regionäres Rezidiv	3 (18,8)
Lokalrezidiv	6 (37,5)
<b>Tumorgröße nach Durchführung einer neoadjuvanten Chemotherapie</b>	
<b>Gesamt</b>	<b>8 (100)</b>
<b>ypT</b>	
ypT0	1 (12,5)
ypT1	4 (50)
ypT2	1 (12,5)
ypT3	2 (25)

AFG, autologe Fettgewebstransplantation; BET, brusterhaltende Therapie; HER2neu, HER2neu Rezeptorstatus; ki67, ki67 Proliferationsmarker.

Tabelle 1.11.1 Subgruppenanalyse der aufgetreten Rezidivfälle nach der Durchführung der autologen Fettgewebstransplantation (intervallskalierten Merkmalsausprägungen)

<b>Intervallskalierte Merkmalsausprägungen</b>	<b>MW mit SD</b>
Zeit zwischen Tumoroperation und AFG1 in Monaten	38,5 (31,5)
AFG Menge in ml total	244 (208)
Alter bei Erstdiagnose in Jahren	47 (13)
Alter bei AFG1 in Jahren	51 (13,7)
Ki67-Werte	29 (24,8)

AFG1, erste Sitzung der autologen Fettgewebstransplantation; AFG, autologe Fettgewebstransplantation; MW, Mittelwert; SD, Standardabweichung.

### 3.2 Vergleich von Kollektiv- und Kontrollgruppe

Die Kontrollgruppe umfasst insgesamt 1025 Patientinnen, die alle keine autologe Fettgewebstransplantation erhalten haben. Hiervon hatten 93 Patientinnen ein reines duktales Carcinoma in situ. Zum Vergleich hatten elf Fälle in der Kollektivgruppe ein reines duktales Carcinoma in situ.

In der Kontrollgruppe hatten hiervon zwei Patientinnen ein Lokalrezidiv (2,2%) und in der Kollektivgruppe Eine (9,1%). Alle Fälle mit einem reinen duktales Carcinoma in situ wurden für die weitere Analyse ausgeschlossen.

Ab hier wurden nur noch die invasiven Karzinomfälle ( $n$  (Kontrolle) = 932 und  $n$  (Kollektiv) = 108) verglichen. Die bereits unter 2.3 genannten Merkmale wurden zum Gruppenvergleich herangezogen.

Im Gruppenvergleich zwischen der Kollektiv- und der Kontrollgruppe zeigte sich dann ein signifikanter Unterschied bei den folgenden Merkmalen (zum Vergleich siehe Tabelle 2.1): Das Alter bei Erstdiagnose war im Mittel in der Kollektivgruppe 49 Jahre (SD  $\pm$ 10 Jahren) und bei der Kontrollgruppe im Mittel 59 Jahre (SD  $\pm$ 13 Jahren) ( $p < 0,001$ ).

Die Patientinnen unterschieden sich außerdem hinsichtlich ihres T-Status signifikant. In der Kontrollgruppe befanden sich 853 Karzinomfälle (91,5%) mit einem niedrigen T-Status (T1-2), wohingegen in der Kollektivgruppe 92 Karzinomfälle (85,2%) mit einem niedrigen T-Status waren ( $p = 0,030$ ). Somit befanden sich in der Kollektivgruppe prozentual größere Tumore. Hingegen beim Grading zeigte sich in der Kontrollgruppe ein vermehrtes Aufkommen an schlechter differenzierten Tumoren ( $n(G3) = 359$ ; 38,5%) im Vergleich zur Kollektivgruppe ( $n(G3) = 26$ ; 24,1%) ( $p < 0,001$ ).

Der HER2neu Rezeptorstatus war in der Kollektivgruppe bei 25% der Karzinomfälle positiv ( $n = 27$ ), hingegen in der Kontrollgruppe nur bei 14,2% ( $n = 132$ ) ( $p = 0,001$ ).

Ein weiterer signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zeigte sich im Operationsverfahren, in der Kollektivgruppe wurde prozentual deutlich häufiger mastektomiert ( $n = 91$ ; 84,3%), in der Kontrollgruppe hingegen vordringlich brusterhaltend therapiert ( $n = 683$ ; 73,3%) ( $p < 0,001$ ).

Zudem konnte eine signifikant längere Follow-up-Periode in der Kollektivgruppe sowohl nach der Tumoroperation als auch nach dem ersten autologen Fettgewebstransfer identifiziert werden ( $p < 0,001$ ).

Um den angestrebten Strukturausgleich zu erzielen, wurden eben jene signifikanten Unterschiede aus dem Gruppenvergleich in die Regressionsanalyse eingegliedert.

Hieraus ergaben sich die in Tabelle 2.2 und 2.3 präsentierten Ergebnisse.

Die progressionsfreie 5-Jahres Überlebensrate nach dem ersten autologen Fettgewebstransfer der Kollektiv- und Kontrollgruppe zeigte bereits bei der univariaten Testung ohne eine vorherige Adjustierung keinen signifikanten Unterschied der Gruppen ( $p= 0,581$ ).

Events traten in 12,3% ( $n=13$ ) der Kollektiv- und 11,5% ( $n= 107$ ) der Kontrollgruppe auf.

Lokale Rezidive wurden in 4,6% der Kollektivgruppe und in 3,9% der Kontrollgruppe beobachtet. Regionäre Rezidive ereigneten sich in 2,8% der Kollektivgruppe und 1,6% der Kontrollgruppe. In 6,5% sind Fernrezidive in der Kollektivgruppe und in 7,8% in der Kontrollgruppe aufgetreten.

Tabelle 2.1 Gruppenvergleich von Kontroll- und Kollektivgruppe mittels Chi Quadrat Test zur Identifikation der signifikanten Unterschiede der Gruppen vor der Adjustierung

<b>Variable</b>	<b>ØAFG</b>	<b>AFG</b>	<b>p - Wert</b>
Gesamt	1025	119*	
<b>DCIS</b>	93 (9,1)	11 (9,2)	0,951
DCIS Lokalrezidiv**	2 (2,2)	1 (9,1)	0,287
Follow-up in Monaten	40	55	0,012
<b>Invasiv (weiter nur invasive Karzinome)</b>	<b>932 (100)</b>	<b>108 (100)</b>	
<b>Alter bei Erstdiagnose</b>			
MW (SD)	59 (13)	49 (10)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Alter bei AFG1</b>			
MW(SD)	-	54 (11)	<b>&lt;0,001</b>
<b>c/pT</b>			<b>0,030</b>
1-2	853 (91,5)	92 (85,2)	
3-4	79 (8,5)	16 (14,8)	
<b>pN</b>			0,523
negativ	602 (64,6)	71 (65,7)	
positiv	313 (33,6)	32 (29,6)	
unbekannt	17 (1,8)	5 (4,6)	
<b>Grading</b>			<b>&lt;0,001</b>
1-2	573 (61,5)	75 (69,4)	
3	359 (38,5)	26 (24,1)	
unbekannt	0	7 (6,5)	
<b>pV/L</b>			0,519
negativ	679 (72,9)	61 (68,5)	
positiv	253 (27,1)	28 (31,5)	
unbekannt		19	
<b>Hormonrezeptorstatus</b>			0,846
positiv	808 (86,7)	90 (87,4)	
negativ	124 (13,3)	13 (12,6)	
unbekannt	0	5	

<b>HER2neu</b>			<b>0,001</b>
positiv	132 (14,2)	27 (25)	
negativ	796 (85,4)	71 (65,7)	
unbekannt	4 (0,4)	10 (9,3)	
<b>Ki67-Werte</b>			
MW (SD)	27 (22)	23 (19)	0,199
<b>Neoadjuvante Chemotherapie</b>			0,451
nein	649 (69,6)	79 (73,1)	
ja	283 (30,4)	29 (26,9)	
<b>Operative Therapie vor AFG</b>			<b>&lt;0,001</b>
BET	683 (73,3)	17 (15,7)	
Mastektomie	249 (26,7)	91 (84,3)	
<b>Follow-up in Monaten nach Erstdiagnose</b>	43	75	<b>&lt;0,001</b>
<b>Follow-up in Monaten nach AFG1</b>	-	52	
<b>Events</b>	107 (11,5)	13 (12,3)	0,864
Lokalrezidiv	36 (3,9)	5 (4,6)	0,698
Regionäres Rezidiv	15 (1,6)	3 (2,8)	0,378
Fernrezidiv	73 (7,8)	7 (6,5)	0,618

<b>Progressionsfreie Überlebenszeitanalyse</b>			
<b>Event Freie 5 Jahres Rate</b> (AFG1-OP-Datum=Startpunkt)	86%	87%	0,581
<b>Event Freie 5 Jahres Rate</b> (ED-Datum=Startpunkt)	86%	93%	0,003

\*zwei metastasierte Patientinnen sind ausgeschlossen;

\*\*nur Rezidive nach einem reinen DCIS berücksichtigt; Ø, keine; AFG, autologe Fettgewebstransplantation; DCIS, Duktales Carcinoma in situ; HER2neu, HER2neu Rezeptorstatus; AFG1, erste Sitzung der autologen Fettgewebstransplantation; c, clinical; p, pathologisch; BET, Brusterhaltende Therapie; MW, Mittelwert; SD, Standardabweichung; ED-Datum=Startpunkt, Datum der Erstdiagnose als Startpunkt der Überlebenszeitanalyse; AFG1-OP-Datum=Startpunkt, Datum der ersten autologen Fettgewebstransplantation als Startpunkt der Überlebenszeitanalyse.

### 3.2.1 Regressionsanalyse ohne Hormonrezeptorstatus

Nach Identifikation der Unterschiede innerhalb der Merkmalsausprägungen zwischen den Gruppen (Vergleich Tabelle 2.1) erfolgte die Adjustierung dieser Störvariablen mittels Durchführung einer Regressionsanalyse.

Die Regressionsanalyse aus denen in Tabelle 2.1 (nur invasive Karzinome) ermittelten sich signifikant unterscheidenden Merkmalen ( $p < 0,05$ ) ergab sowohl ohne ( $p = 0,482$ ) als auch unter Berücksichtigung der Zeiten/ Follow-up ( $p = 0,120$ ) keine signifikanten Unterschiede für die Kollektiv (AFG)- und Kontrollgruppe ( $\emptyset$  AFG). Die Ergebnisse der Regressionsanalyse sind in Tabelle 2.2 und Abbildung 3 aufgeführt.

Tabelle 2.2 Multivariate Regressionsanalyse für die invasiven Karzinome unter Beachtung der zuvor identifizierten sich signifikant unterscheidenden Merkmalsausprägungen aus der Tabelle 2.1

Variable	Odds ratio (KI95%)	p (Wald)	Hazard ratio (KI95%)	p (Wald)
<b>AFG</b>				
Kontrolle ( $\emptyset$ AFG)	1 (ref.)		1 (ref.)	
AFG	0,78 (0,40-1,45)	0,482	0,61(0,33-1,14)	0,120
<b>Alter (pro Jahr)</b>	0,99 (0,98-1,001)	0,400	1 (0,99-1,01)	0,940
<b>Grading</b>				
1-2	1 (ref.)		1 (ref.)	
3	2,29 (1,53-3,44)	<0,001	2,32 (1,60-3,38)	<0,001
<b>c/pT</b>				
1-2	1 (ref.)		1 (ref.)	
3-4	2,83 (1,66-4,83)	<0,001	2,28 (1,46-3,56)	<0,001
<b>OP-Art vor AFG</b>				
BET	1 (ref.)		1 (ref.)	
Mastektomie	2,16 (1,39-3,35)	0,001	2,21 (1,49-3,38)	<0,001
<b>HER2neu</b>				
positiv	1 (ref.)		1 (ref.)	
negativ	0,80 (0,49-1,32)	0,384	0,88 (0,57-1,37)	0,575

AFG, autologe Fettgewebstransplantation;  $\emptyset$ , keine; OP-Art, Operationsverfahren; BET, Brusterhaltende Therapie; HER2neu, HER2neu Rezeptorstatus; c, clinal; p, pathologisch.

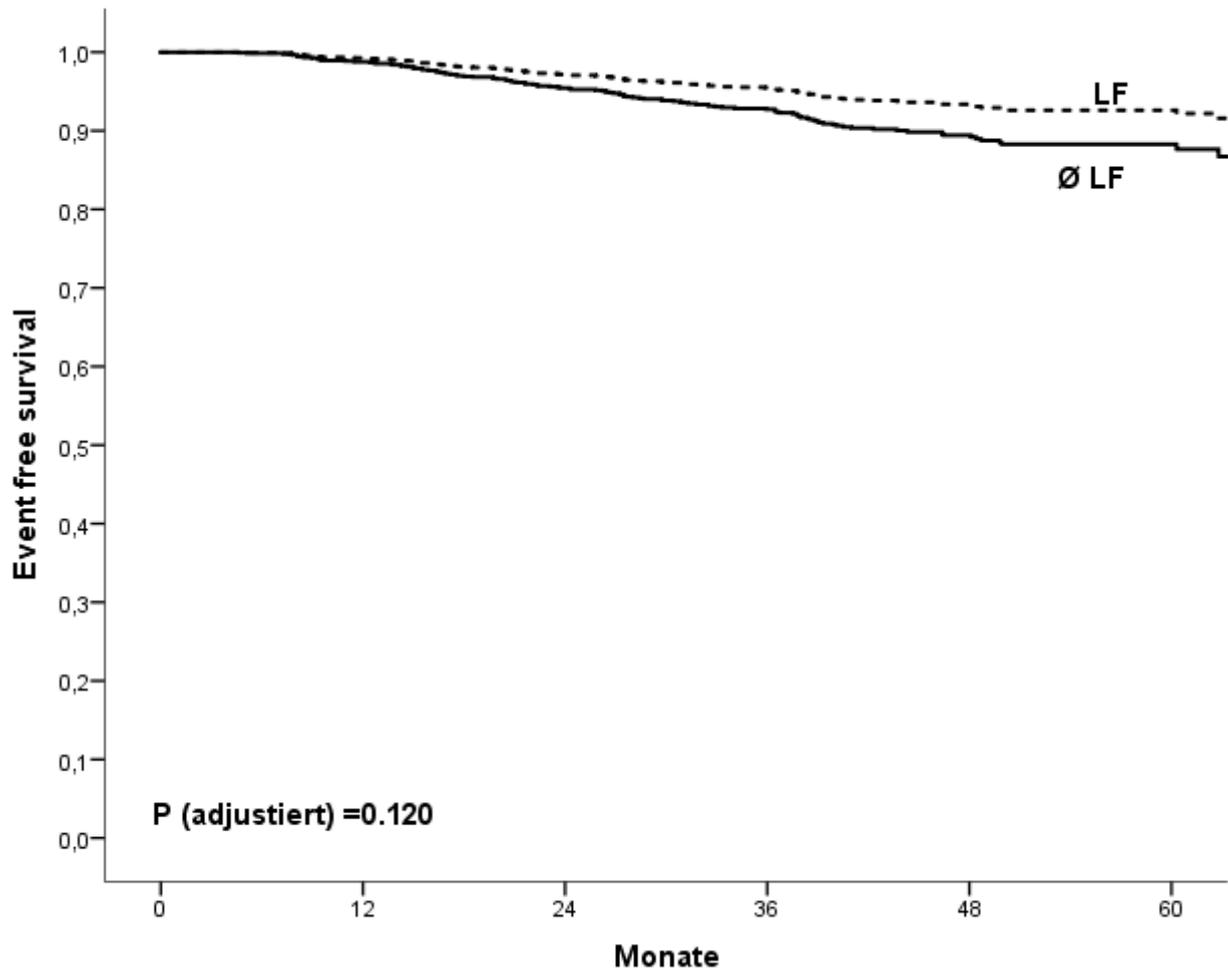


Abbildung 3 Kaplan-Meier-Kurven für die 5 Jahre Überlebenswahrscheinlichkeit für das Kollektiv (LF) und die Kontrolle (ØLF) nach der Adjustierung mittels Regressionsanalyse

Monate, Zeit in Monaten mit der autologen Fettgewebstransplantation als Startpunkt; Event free survival, Überlebenswahrscheinlichkeit; P (adjustiert), p-Wert nach der Adjustierung mittels Regressionsanalyse mittels Wald-Test; LF, Kollektivgruppe; ØLF, Kontrollgruppe.

### 3.2.2 Regressionsanalyse mit Hormonrezeptorstatus

Um die Validität der Testung zu erhöhen, wurde zusätzlich zu der Adjustierung die Regressionsanalyse sowohl ohne (Vergleich Tabelle 2.2) als auch in Gegenwart des Hormonrezeptorstatus (hormonrezeptorpositiv) durchgeführt. Auch hier ergab sich sowohl ohne ( $p=0,573$ ) als auch mit Berücksichtigung der Zeiten/ Follow up ( $p=0,172$ ) kein signifikanter Unterschied zwischen Kollektiv und Kontrolle. Die Ergebnisse der Regressionsanalyse sind in Tabelle 2.3 und Abbildung 4 aufgeführt.

Tabelle 2.3 Multivariate Regressionsanalyse für die invasiven Karzinome unter Beachtung der zuvor identifizierten sich signifikant unterscheidenden Merkmalsausprägungen aus der Tabelle 2.1 unter zusätzlicher Berücksichtigung des Hormonrezeptorstatus

Variable	Odds ratio (KI95%)	p (Wald)	Hazard ratio (KI95%)	p (Wald)
<b>AFG</b>				
Kontrolle (Ø AFG)	1 (ref.)		1 (ref.)	
AFG	0,81 (0,40-1,67)	0,573	0,64 (0,33-1,22)	0,172
<b>Alter (pro Jahr)</b>	0,99 (0,98-1,001)	0,533	1 (0,99-1,01)	0,940
<b>Grading</b>				
1-2	1 (ref.)		1 (ref.)	
3	1,90 (1,20-3,00)	0,007	1,90 (1,25-2,90)	0,003
<b>c/pT</b>				
1-2	1 (ref.)		1 (ref.)	
3-4	2,911 (1,62-5,24)	<0,001	2,30 (1,40-3,78)	<0,001
<b>OP-Art vor AFG</b>				
BET	1 (ref.)		1 (ref.)	
Mastektomie	2,71 (1,66-4,44)	0,001	2,68 (1,71-4,21)	<0,001
<b>HER2neu</b>				
positiv	1 (ref.)		1 (ref.)	
negativ	0,78 (0,43-1,39)	0,391	0,84 (0,50-1,42)	0,521

AFG, autologe Fettgewebstransplantation; Ø, keine; OP-Art, Operationsverfahren; BET, Brusterhaltende Therapie; HER2neu, HER2neu Rezeptorstatus; c, clinal; p, pathologisch.

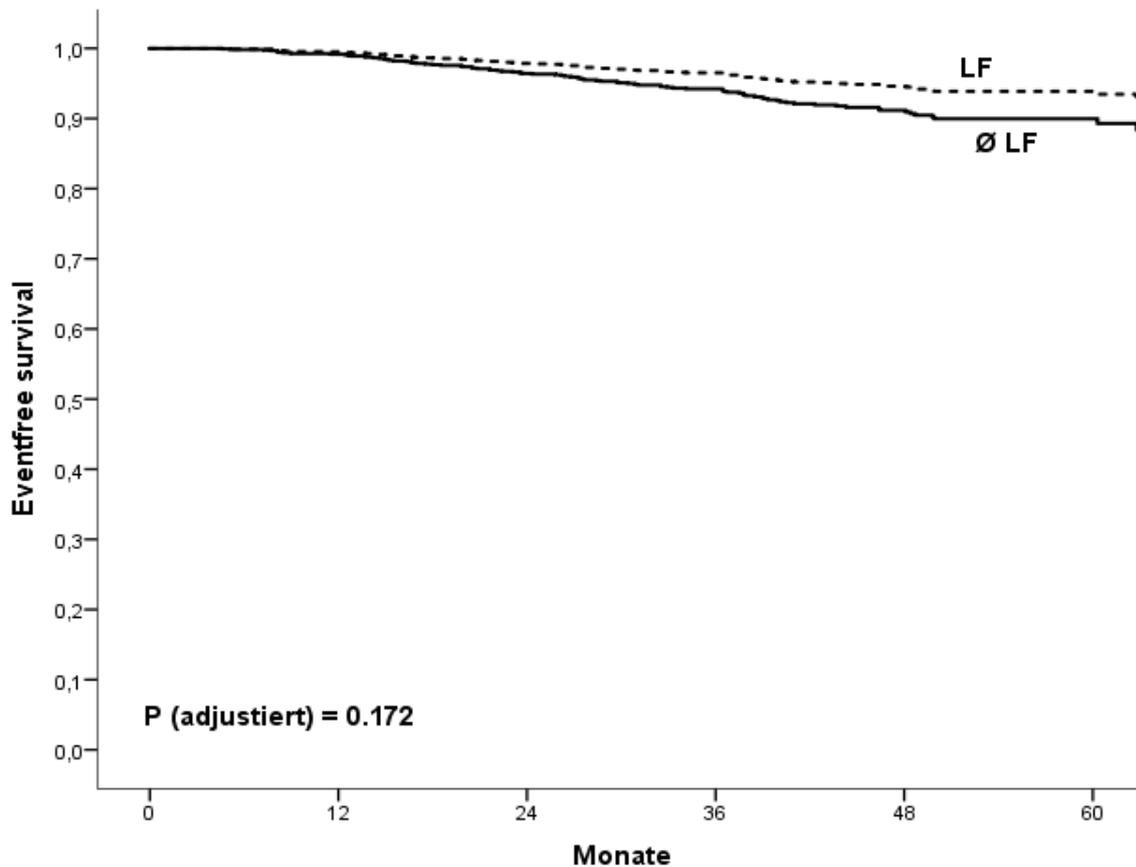


Abbildung 4 Kaplan-Meier-Kurven für die 5 Jahres Überlebenswahrscheinlichkeit für das Kollektiv (LF) und die Kontrolle (ØLF) nach der Adjustierung mittels Regressionsanalyse und unter zusätzlicher Beachtung des Hormonrezeptorstatus

Monate, Zeit in Monaten mit der autologen Fettgewebstransplantation als Startpunkt; Event free survival, Überlebenswahrscheinlichkeit; P (adjustiert), p-Wert nach der Adjustierung mittels Regressionsanalyse mittels Wald-Test; LF, Kollektivgruppe; ØLF, Kontrollgruppe.

### 3.3 Schlussfolgerung

Aus den Ergebnissen des Vergleiches zwischen der Kollektiv- und Kontrollgruppe ergab sich die Schlussfolgerung, dass die Nullhypothese weder durch univariates noch multivariates Testen widerlegt werden konnte.

## 4 DISKUSSION

Sowohl die ästhetische Augmentation als auch die autologe Rekonstruktion der Brust mittels Eigenfett sind sehr beliebt und werden heutzutage regelhaft genutzt. Die operative Prozedur ist mit wenigen Risiken assoziiert und kann einfach durchgeführt werden (Brenelli et al., 2014).

Die Effektivität des Verfahrens ist allerdings individuell äußerst schwer abschätzbar. Die Einheilungsrate in anderen Studien lag bei 20 – 60% (Zocchi and Zuliani, 2008, Delay et al., 2009, Gir et al., 2012) und das operative Verfahren musste je nach Aufwand und Defektgröße nach zuvor durchgeführter onkologischer Operation in mehreren Sitzungen erfolgen (Saint-Cyr et al., 2012).

Der Großteil unserer Patientinnen (57,9%) hat lediglich eine Sitzung einer autologen Fettgewebstransplantation erhalten. Dies könnte bedeuten, dass hiernach bereits ein zufriedenstellendes ästhetisches Ergebnis bestanden hat. Andererseits könnte dies ebenfalls bedeuten, dass eine weitere Prozedur nicht gewünscht war. Zudem wurde ein Großteil der Patientinnen zusätzlich mit anderen brustrekonstruktiven Verfahren wie eine implantatbasierte Rekonstruktion oder einer Lappenplastik versorgt. In diesen Fällen ist die autologe Fettgewebstransplantation meistens lediglich als additiv zu werten, um weitere Deformitäten auszugleichen. Lediglich fünf Patientinnen, die eine Mastektomie erhalten haben, und 20 Patientinnen, die brusterhaltend therapiert worden sind, haben einen Brustaufbau ausschließlich mit einer autologen Fettgewebstransplantation in unterschiedlicher Sitzungsanzahl erhalten. Die Bewertung der Effektivität des operativen Verfahrens bleibt also schwierig.

Die Frage nach der onkologischen Sicherheit des rekonstruktiven Verfahrens bleibt weiterhin unsicher, insbesondere wegen der unterschiedlichen Ergebnisse, die einerseits in vivo und andererseits in vitro und in Tierexperimenten beobachtet worden sind (Zhang et al., 2009, Bertolini et al., 2015).

Zhang et al. stellten die Hypothese auf, dass das weiße Fettgewebe den Tumorprogress anregt, indem es zum Einen zu einer Vaskularisierung des Tumors führt und zum Anderen als Zellreservoir für den Tumor fungiert.

In den durchgeführten Experimenten wurde ein schnelleres Tumorwachstum bei den Mäusen beobachtet, die Fettstromazellen implantiert bekommen haben (Zhang et al., 2009).

In einer Übersichtsarbeit haben Bertolini et al. kritisiert, dass die Datenlage der klinischen Studien, als auch der experimentellen Arbeiten unbefriedigend sind. Einerseits sei die autologe Fettgewebstransplantation eine attraktive Alternative zu gängigen rekonstruktiven Verfahren, andererseits seien die Folgen im Hinblick auf einen etwaigen Tumorprogress nicht sicher absehbar. Zudem wurde gefordert, dass auch die Wissenschaftler bessere Modelle entwickeln, um das weiße Fettgewebe hinsichtlich einer möglichen Aktivierung ruhender Tumorzellen zu untersuchen (Bertolini et al., 2015).

Die Diskrepanz zwischen experimentellen Daten und klinischen Erfahrungen beziehungsweise Studien lässt sich bis dato insbesondere aufgrund einer fehlenden Studienbreite und fehlenden Beobachtung in vivo erklären. Eine randomisierte, prospektive Studie oder ein nationales beziehungsweise im Idealfall internationales Register sind ausstehend.

In Zusammenschau unserer Ergebnisse kann kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Durchführung der autologen Fettgewebstransplantation und einem erhöhten Rezidivrisiko gefunden werden.

Andere ähnlich aufgebaute Studien kamen ebenfalls zu dieser Schlussfolgerung (Petit et al., 2011, Kronowitz et al., 2016, Silva-Vergara et al., 2017, Gale et al., 2015).

Nach Limitation auf die invasiven Karzinomfälle ergab sich in der zugrundeliegenden Studie eine Anzahl von 13 Events. Diese splitteten sich in der Kollektiv- und Kontrollgruppe in Lokal- (4,6% versus 3,9%,  $p=0,698$ ), regionäres- (2,8% versus 1,6%,  $p=0,378$ ) und Fernrezidive (6,5% versus 7,8%,  $p=0,618$ ) auf (siehe Tabelle 2.1). Unter Berücksichtigung der signifikanten Unterschiede (Alter, Grading, Tumorgröße, Operationsverfahren, Follow-up und HER2neu Rezeptorstatus) wurden diese hinsichtlich eines möglichen Confoundings in der Cox - Regressionsanalyse adjustiert. Hiernach konnte weiterhin kein signifikanter Unterschied der Kollektiv- und Kontrollgruppe hinsichtlich der Rezidivhäufigkeit gefunden werden.

Zum Vergleich wurde in den oben genannten vergleichbaren Studien eine prozentuale Rate an Fernrezidiven in den Kollektiven von 2,4% bis 3,4% und in den zugehörigen Kontrollen von 2,61 % bis 3,9% ermittelt (Kronowitz et al., 2016, Silva-Vergara et al., 2017, Gale et al., 2015).

Hinsichtlich eines lokalen Rezidivs zeigte sich in den Kollektiven eine Häufigkeit von 0,95% bis 2,4% und in den zugehörigen Kontrollen von 1,9% bis 3,2% beziehungsweise ein regionales Rezidivrisiko in den Kollektiven von 0,95% bis 1,0% und in den Kontrollen von 0% bis 0,7% (Gale et al., 2015, Silva-Vergara et al., 2017).

Kronowitz et al. haben zwischen einem lokalen und regionalen Rezidiv keine Unterscheidung vorgenommen und erhielten für das lokoregionale Rezidivrisiko in der Kollektivgruppe eine prozentuale Häufigkeit von 1,3% und in der Kontrollgruppe von 2,4% (Kronowitz et al., 2016).

Diese prozentualen Unterschiede lassen sich durch verschiedene Patientencharakteristika erklären.

Zum einen wurden in der vorliegenden Studie nur Patientinnen mit Nachweis eines invasiven Mammakarzinoms in den Gruppenvergleich eingeschlossen, Patientinnen mit einem duktalem Carcinoma in situ als alleinige maligne Läsion wurden im Gruppenvergleich nicht berücksichtigt.

Zudem wurden in den vorgenannten Studien die Patientinnen die vor der ersten Sitzung der autologen Fettgewebstransplantation ein Rezidiv erlitten haben aus dem Kollektiv ausgeschlossen. In unserer Studie haben wir diese Patientinnen innerhalb des Kollektivs belassen und ab der Rezidivoperation nachbeobachtet. Naturgemäß müsste man also davon ausgehen, dass diese Patientinnen gefährdeter sind ein erneutes Rezidiv zu erleiden. Es wurde in dieser Subgruppe bei zwei Patientinnen ein erneutes Rezidiv nach autologem Fettgewebstransfer detektiert.

Durch Gale et al. wurde eine Subgruppe der Patientinnen analysiert, die vor der ersten Sitzung einer autologen Fettgewebstransplantation ein Rezidiv erlitten haben. Hier fand sich nach der Durchführung der autologen Fettgewebstransplantation kein weiteres Lokalrezidiv (Gale et al., 2015).

Des Weiteren sollte bedacht werden, dass bei Kronowitz et al. nicht ausschließlich die onkologische Sicherheit im Fokus der Analyse stand, sondern ebenso ästhetische Augmentationen nachbeobachtet worden sind (Kronowitz et al., 2016).

Wenn man allerdings eine Aussage zur onkologischen Sicherheit des Verfahrens treffen möchte, sollte die entsprechende Betrachtung in den Mittelpunkt rücken.

Bei Kronowitz et al. haben sich im Gruppenvergleich signifikante Unterschiede bei der Follow-up Zeit, dem Patientenalter, dem Tumorstadium (0 bis IV), dem HER2neu Rezeptorstatus und hinsichtlich der Durchführung einer Chemotherapie ergeben. Zum Ausgleich der Störvariablen erfolgte auch hier eine Cox - Regressionsanalyse (Kronowitz et al., 2016).

Bei uns ergaben sich im Gruppenvergleich ebenfalls statistisch signifikante Unterschiede, die als Confounder gewertet werden können. Zum Ausgleich dieser Störvariablen erfolgte bei uns ebenfalls eine Cox - Regressionsanalyse.

Sowohl ein Matching als auch eine Regressionsanalyse werden als adäquate und gleichwertige Methoden beschrieben um Störvariablen zu adjustieren (Brazauskas and Logan, 2016).

Hinsichtlich der Merkmalsausprägungen für den Gruppenvergleich griffen wir wie Petit et al. auf Merkmale zurück, die die Entwicklung eines Rezidivs entscheidend beeinflussen können (Petit et al., 2011).

So implementierten Petit et al. in den Gruppenvergleich folgende Variablen: Alter, Histologie, Jahr der Operation, Operationsverfahren, Tumorgröße, Östrogenrezeptor, Progesteronrezeptor, Lymphknotenstatus, Grading, Proliferationsmarker Ki67, HER2neu Rezeptorstatus und eine perivaskuläre Invasion (Petit et al., 2011).

Bei uns wurden das Alter, die Tumorgröße, der Lymphknotenstatus, das Grading, die Follow-up Zeit, die Lymph- und Angioinvasion, der Hormonrezeptorstatus, der HER2neu Rezeptorstatus, der Proliferationsmarker Ki67, die Durchführung einer neoadjuvanten Chemotherapie und das operative Verfahren verglichen. Diese Merkmalsausprägungen sind bei der Testung im Hinblick auf die mögliche Entstehung eines Rezidives als adäquat zu werten.

Brenelli et al. verzeichneten eine Rate von 4% an Lokalrezidiven gemessen an der Anzahl der durchgeführten Prozeduren bei 59 Patientinnen, die ausschließlich mittels brusterhaltender Therapie operativ versorgt worden sind (Brenelli et al., 2014). Umgerechnet auf die Patientenanzahl bedeutet dies eine Lokalrezidiv – Rate von ca. 5%.

Aufgrund der Tatsache, dass es bei der brusterhaltenden Therapie generell zu einer erhöhten Rate an Rezidiven kommt, ohne dass die Mortalität erhöht ist (Veronesi et al., 2002), scheinen diese Zahlen angemessen zu sein.

Petit et al. konnten auf der Basis ihrer Ergebnisse nicht mit Sicherheit ausschließen, dass bei den Patientinnen mit intraepithelialer Neoplasie kein erhöhtes Rezidivrisiko besteht. Bei Limitation auf diese Fälle zeigten sich drei Events im Vergleich zur Kontrollgruppe mit keinem Event ( $p < 0,001$ ). Aufgrund dessen untersuchten sie diese Ergebnisse weiterführend (siehe 4.5) (Petit et al., 2011).

#### 4.1 Durchgeführte Therapien

##### 4.1.1 Operative Therapie

Pearl et al. haben auf der Basis von verschiedenen experimentellen Daten empfohlen eine autologe Fettgewebstransplantation bei Patientinnen, die eine brusterhaltende Therapie erhalten haben, nicht durchzuführen. Es bestünde insbesondere die Gefahr, dass verbliebene Tumorzellen mit den mesenchymalen Stammzellen aus dem Fettgewebe interagieren und es somit zu einem Tumorprogress kommen könnte (Pearl et al., 2012). Wir können auf Basis unserer Beobachtungen diese Bedenken nicht verifizieren. Unter den brusterhaltend therapierten Patientinnen konnten wir kein erhöhtes Risiko hinsichtlich eines vermehrten Rezidivrisikos detektieren. Auch innerhalb der aufgetretenen Rezidivfälle der Kollektivgruppe gab es nur zwei Karzinomfälle, die mittels brusterhaltender Therapie versorgt worden sind (siehe Tabellen 1.11).

Insgesamt wurde kein signifikanter Unterschied zwischen brusterhaltender Therapie oder Mastektomie gefunden.

Die hier durchgeführte Studie konnte weder innerhalb des Kollektivs (siehe Tabelle 1.6 und 1.11) noch in der durchgeführten Regressionsanalyse mit ausschließlich invasiven Karzinomen (siehe Tabelle 2.2 und 2.3) einen Unterschied hinsichtlich der operativen Therapie identifizieren. Diese Beobachtung konnte auch von anderen Autoren bestätigt werden (Silva-Vergara et al., 2017, Petit et al., 2011, Kronowitz et al., 2016).

##### 4.1.2 Antihormonelle Therapie

Kronowitz et al. konnten ein vermehrtes Aufkommen von lokalen und regionalen Rezidiven in den Patientinnen verzeichnen, die eine autologe Fettgewebstransplantation und eine Antihormonelle Therapie erhalten haben (Kronowitz et al., 2016). Dieser Zusammenhang konnte innerhalb des zugrundeliegenden Kollektivs nicht bestätigt werden (siehe Tabelle 1.6 und 1.11).

Allerdings wurde hier kein Gruppenvergleich zwischen Kontrolle und Kollektiv vollzogen. Silva-Vergara et al. konnten diesen Zusammenhang ebenfalls nicht bestätigen (Silva-Vergara et al., 2017).

#### 4.1.3 Neoadjuvante Chemotherapie

Interessanterweise konnte unter den Rezidivfällen im Kollektiv ein vermehrtes Aufkommen von neoadjuvant therapierten Patientinnen identifiziert werden (n=8) (siehe Tabelle 1.11). Im Gruppenvergleich konnte dieser Zusammenhang nicht mit einem signifikanten Unterschied bestätigt werden. Hierbei ist zu bedenken, dass die Fallzahl für eine evidente Aussage zu gering ist und folglich ein größeres Kollektiv im Hinblick auf diese Fragestellung mit einem entsprechenden Matching der Merkmalausprägungen der Patientinnen untersucht werden sollte. Dieser Zusammenhang ist dennoch nicht von Hand zu weisen, konnte allerdings in keiner anderen diskutierten Studie so wiedergefunden werden.

Bei einer durchgeführten Subgruppenanalyse bei Kronowitz et al. wurde eine durchgeführte Chemotherapie (adjuvant oder neoadjuvant) nicht als Risikofaktor gewertet (Kronowitz et al., 2016). Petit et al. haben neoadjuvant therapierte Patientinnen schon bei der Selektion aus dem Kollektiv ausgeschlossen (Petit et al., 2011).

Zu Bedenken ist, dass ein neoadjuvantes Therapieregime vor allem bei Patientinnen mit einem lokal weiter fortgeschrittenen Tumor, bei einem inflammatorischen Mammakarzinom oder präoperativ zur Reduktion großer Tumormassen eingesetzt wird (Rouzier et al., 2005). Zudem profitieren Patientinnen mit schlechter differenzierten Tumoren, wie triple-negativen Tumoren, bei positivem HER2neu Rezeptorstatus und bei negativem Hormonrezeptorstatus, von einer neoadjuvanten Chemotherapie (Esserman et al., 2012, von Minckwitz et al., 2011). Demnach handelt es sich bei neoadjuvant therapierten Patientinnen ohnehin um eine Hochrisiko Gruppe. Also kann es hiernach lediglich zufällig sein, dass acht Patientinnen aus der Rezidivgruppe neoadjuvant therapiert worden sind.

Bevor man diesen Patientinnen also von einer autologen Fettgewebstransplantation abrät, sollte hierzu eine randomisierte, prospektive Untersuchung folgen, um die klinische Signifikanz beziehungsweise Relevanz zu ermitteln.

#### 4.2 Zeit zwischen der Tumoroperation und dem ersten autologen Fettgewebstransfer

Die Studie zeigte ein durchschnittliches Zeitintervall zwischen der Tumoroperation und der autologen Fettgewebstransplantation von 35 Monaten (SD  $\pm$ 53 Monate).

Zum Vergleich wurden bei Gale et al. im Median 48 Monate (27-68 Monate) (Gale et al., 2015), bei Petit et al. 26 Monate (Range 2-128 Monate) (Petit et al., 2011) und bei Brenelli et al. im Mittel 76,6 Monate (SD  $\pm$ 30,9 Monate) (Brenelli et al., 2014) gewartet.

Riggio et al. haben empfohlen bei Patientinnen nach Mastektomie eine Mindestzeit von circa 55 Monaten zwischen der operativen Versorgung des Mammakarzinoms beziehungsweise des duktales Carcinoma in situ und einer Eigenfetttransplantation einzuhalten. Diese Empfehlung beruht auf der Tatsache, dass in den ersten Jahren ein erhöhtes Risiko für ein lokoregionales Rezidiv besteht. Im Hinblick auf eine autologe Fettgewebstransplantation bei Patientinnen mit brusterhaltender Therapie wurde keine Aussage getroffen und ebenfalls keine Betrachtung durchgeführt (Riggio et al., 2013). Die Studienpatientinnen liegen damit durchschnittlich weit unterhalb dieser Empfehlung. Dennoch konnte bei uns kein Zusammenhang zwischen einem kurzen Zeitintervall zwischen der Tumoroperation und dem ersten autologen Fettgewebstransfer und dem vermehrten Aufkommen eines Rezidivs gefunden werden (Vergleich Abbildung 1).

Silva-Vergara et al. hat eine Subgruppe identifiziert, die vermehrte Fälle eines Rezidivs aufwies. Es wurde beobachtet, dass Patientinnen, die innerhalb der ersten drei Jahre nach Tumoroperation eine autologe Fettgewebstransplantation erhielten, ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Rezidivs hatten (Silva-Vergara et al., 2017). Petit et al. machten eine ähnliche Beobachtung. So scheint hier nach Aussage der Autoren ein Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko für ein Lokalrezidiv und einer kurzen Zeitperiode zwischen Tumoroperation und autologer Fettgewebstransplantation zu bestehen. Es wurde kein Lokalrezidiv bei Patientinnen gefunden, die mehr als drei Jahre zwischen onkologischer Operation und autologer Fettgewebstransplantation verstreichen ließen (Petit et al., 2013).

#### 4.3 Follow-up Zeiten

Die Studienpatientinnen hatten eine mediane Follow-up-Zeit von 52 Monaten nach Limitation auf die invasiven Karzinomfälle (siehe Tabelle 2.1) beziehungsweise 53 Monaten in Bezug auf das gesamte Kollektiv (siehe Tabelle 1.10) nach dem ersten autologen Fettgewebstransfer.

Im Vergleich wurde bei Gale et al. nur 30 Monate nach der autologen Fettgewebstransplantation nachbeobachtet (Gale et al., 2015), bei Petit et al. nur 26 Monate (Range 1-128 Monate) (Petit et al., 2011), bei Brenelli et al. im Mittel nur 34,4 Monate (SD  $\pm$ 15,3 Monate) (Brenelli et al., 2014) und bei Kronowitz et al. 66 Monate nach erfolgter Mastektomie (Kronowitz et al., 2016).

Aufgrund der Tatsache, dass innerhalb der ersten fünf Jahre das Rezidivrisiko am höchsten ist (Colleoni et al., 2016), kann unsere Follow-up Periode als adäquat betrachtet werden. Bei Gale et al., Brenelli et al. und Petit et al. scheinen hingegen die Follow-up Zeiten sehr kurz zu sein und damit die Ergebnisse im Hinblick auf die Entwicklung eines Rezidivs nach autologer Fettgewebstransplantation weniger repräsentativ.

#### 4.4 Mengen, Herkunft und Prozedurenanzahl beim Fettgewebstransfer

Wenn man davon ausgeht, dass ein Fettgewebstransfer zu einem erhöhten Risiko eines Rezidivs führt, müsste es rein logischerweise so sein, dass je mehr Fett transferiert wird, desto höher auch das Risiko für ein Rezidiv sein müsste.

Auf Basis dieser Annahme überprüften wir die Menge des transferierten Fettgewebes und die Anzahl der notwendigen Sitzungen. Es zeigte sich keine Korrelation zwischen der transferierten Fettmenge, der Anzahl der Sitzungen und dem Auftreten eines Lokalrezidivs (siehe Tabelle 1.9, 1.9.1, 1.11 und 1.11.1).

Auch bei anderen Autoren konnte kein Unterschied im Hinblick auf die onkologische Sicherheit in Relation zur Menge des transferierten Fettes oder zur Anzahl der Sitzungen detektiert werden (Kronowitz et al., 2016, Silva-Vergara et al., 2017).

In unserem Kollektiv wurden insgesamt durchschnittlich 256 ml Fettgewebe in 1,7 Stagen transferiert.

Sehr ähnliche Mengen (circa 257 ml Fettgewebe pro Patientin) und durchschnittliche Sitzungen (pro Patientin 1,5) wurden ebenso bei Silva-Vergara et al. beobachtet (Silva-Vergara et al., 2017).

Bei Gale et al. haben die Patientinnen im Durchschnitt nur eine Stagenanzahl von 1,28 erhalten (Gale et al., 2015).

Der Großteil des genutzten Fettgewebes der Studienpatientinnen stammte vom Abdomen. Im Vergleich mit der Literatur ist das Abdomen eine klassische Entnahmestelle (Ueberreiter, 2016). Das ist mit Sicherheit der Tatsache geschuldet, dass am Abdomen und den Hüften insbesondere bei Frauen Fettdepots bestehen, welche leicht zugänglich sind und ohne weitere Komplikationen entnommen werden können. Die Patientin muss intraoperativ nicht gedreht, neu gelagert oder neu steril abgewaschen werden. So spielt hier neben dem Vorhandensein eines Fettdepots sicherlich auch der Zeitfaktor eine entscheidende Rolle, welche die Entnahme vom Abdomen so attraktiv macht.

Auffallend wenig Fettgewebe wurde bei Brenelli et al. mit 52,3 ml (SD  $\pm$ 28,7ml) transferiert. In dieser Arbeit wurden nur Patientinnen nach brusterhaltener Therapie eingeschlossen, dadurch war das Zielvolumen geringer, weil nur kleinere Defekte ausgeglichen werden mussten (Brenelli et al., 2014).

#### 4.5 Autologe Fettgewebstransplantation bei ductalem Carcinoma in situ

Petit et al. detektierten bereits in der 2011 veröffentlichten Studie ein signifikant erhöhtes Auftreten von Lokalrezidiven bei intraepithelialer Neoplasie in der Gruppe mit autologer Fettgewebstransplantation (Petit et al., 2011).

Darauffolgend untersuchten sie diese Auffälligkeit in einer weiteren Studie näher:

Sie verglichen zwei Gruppen miteinander, gemein war den Patientinnen beider Gruppen das Vorhandensein einer intraepithelialen Neoplasie der Mamma. Die eine Gruppe erhielt zudem eine autologe Fettgewebstransplantation. In Zusammenschau der Ergebnisse kam man zu der Schlussfolgerung, dass es ein höheres Risiko für ein Lokalrezidiv in der Gruppe mit autologer Fettgewebstransplantation gab. In einer Subgruppenanalyse konnten Merkmale identifiziert werden, die das Risiko für ein Lokalrezidiv erhöhen (Alter  $<$  50 Jahre, high-grade Neoplasie, Ki67  $\geq$  14 oder mittels Quadrantektomie operativ versorgt) (Petit et al., 2013).

Dieses Ergebnis kann auf Basis der zugrundeliegenden Datenerhebung weder negiert noch verifiziert werden, da zum einen nur eine geringe Fallzahl an reinen duktalem Carcinoma in situ in der Kollektivgruppe (n=11) verzeichnet werden konnte und zum anderen zu beobachten war, dass eine der elf Patientinnen ein Lokalrezidiv erlitten hatte (9,1%). In der Kontrollgruppe waren dies nur zwei Patientinnen (2,2%) bei einer Kontrollgröße von 93 Patientinnen.

Daraus ergibt sich ein p-Wert von 0,281, somit zeigt sich hier keine Signifikanz. Der Unterschied lässt sich möglicherweise durch die längere Follow-up Periode in der Kollektivgruppe erklären.

Hier wurden die Patientinnen im Durchschnitt 55 Monate nachbeobachtet, im Gegensatz zur Kontrollgruppe, die durchschnittlich 40 Monate nachbeobachtet worden ist ( $p = 0,012$ ). Wenn man nur die Rezidivgruppe innerhalb des Kollektivs beobachtet, konnte hingegen keine Auffälligkeit entdeckt werden. Hier war lediglich eins der 14 Events auf ein duktales Carcinoma in situ zurückzuführen (7,1%).

Gale et al. konnten das erhöhte Risiko für das Auftreten eines Lokalrezidivs bei einem duktalem Carcinoma in situ nicht bestätigen (Gale et al., 2015).

Ein entscheidender Faktor bei der Studie von Petit et al. könnte sein, dass ein Großteil der Patientinnen die eine brusterhaltende Therapie erhalten haben, lediglich eine intraoperative Radiotherapie oder auch gar keine Radiotherapie erhalten haben. Von den zwölf Patientinnen des Kollektivs, die eine brusterhaltende Therapie erhielten, haben fünf Patientinnen keine Radiotherapie und weitere drei lediglich eine intraoperative Radiotherapie erhalten (Petit et al., 2013).

Bei brusterhaltender Therapie vermindert die adjuvante Radiotherapie das lokale Rezidivrisiko um bis zu 50%. Sie ist bei intraepithelialer Neoplasie zwar nicht obligat (Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), 2019), dennoch kann bei insuffizienter Therapie des Primärtumors von einem Bias ausgegangen werden, da so das Rezidivrisiko ohnehin erhöht ist.

#### 4.6 Genetische Prädisposition

Innerhalb der Empfehlungen der Task Force der American Society of Plastic Surgeons haben Gutowski et al. Empfehlungen hinsichtlich eines sicheren und effektiven autologen Fettgewebstransfers ausgesprochen. Hier wurde unter anderem von einer autologen Fettgewebstransplantation bei Patientinnen mit Hochrisikokonstellation wie einer BRCA 1 und 2 Mutation abgeraten (Gutowski and Force, 2009).

Die deutsche Leitlinie „Autologe Fettgewebstransplantation“ hat eine individuelle Nachsorge bei Patientinnen mit einer BRCA 1 und 2 Mutation, entsprechend der S3 Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, empfohlen (Deutschen Gesellschaft der Plastischen, 2015).

Auch wenn mit nur sieben positiv getesteten Patientinnen die Fallzahl gering ist, konnte dennoch kein vermehrtes Rezidivaufkommen unter diesen Patientinnen beobachtet werden. Innerhalb der Rezidivgruppe des Kollektivs gab es keine positive Testung (siehe Tabelle 1.11).

Kronowitz et al. haben ebenfalls 33 Patientinnen mit einer positiven Testung auf BRCA 1 und BRCA 2 in ihre Studie aufgenommen. Hier wurden allerdings nur Patientinnen mit positiver Testung ohne Vorhandene Neoplasie beobachtet. Hierunter konnte kein neues Auftreten einer malignen Entartung beobachtet werden (Kronowitz et al., 2016).

#### 4.7 Limitationen der Studie

Die entscheidenden Limitationen der zugrundeliegenden Studie sind die retrospektive Analyse, die begrenzte Anzahl an Patientinnen und die fehlende Randomisierung.

## 5 ZUSAMMENFASSUNG

Die autologe Fettgewebstransplantation wurde bei 119 Patientinnen mit einem Mammakarzinom oder einem duktalem Carcinoma in situ im Zeitraum von 2011-2016 durchgeführt. Die Kollektivgruppe wurde mit einer Kontrollgruppe bestehend aus 1025 Patientinnen aus dem Krebsregister der Kliniken Essen-Mitte verglichen. Die Patientinnen in der Kontrollgruppe hatten ebenfalls ein Mammakarzinom oder ein duktales Carcinoma in situ, erhielten allerdings keine Brustrekonstruktion mittels Eigenfett.

Bei der Überlebenszeitanalyse der Kollektivgruppe zeigte sich zum Einen eine ausreichend lange Follow-up Periode sowohl nach der Tumoroperation (72 Monate) als auch nach der ersten autologen Fettgewebstransplantation (53 Monate). Es fanden sich insgesamt 14 Events, welche sich in Fernrezidiv, regionäres Rezidiv und Lokalrezidiv unterteilten und teilweise synchron auftraten. Nach der durchgeführten Tumoroperation (Primär- oder Rezidivoperation) zeigten sich eine 5-Jahres Überlebensrate von 90% (KI 83 – 99%) und eine 10-Jahres Überlebensrate von 71% (KI 57 – 94%).

Bei der multivariaten Analyse nach Limitation auf die invasiven Karzinomfälle konnte kein Zusammenhang zwischen der Durchführung einer autologen Fettgewebstransplantation und der Entstehung eines Rezidivs gefunden werden. Die Nullhypothese konnte somit nicht widerlegt werden.

Bei der durchgeführten Regressionsanalyse zeigten sich sowohl ohne Berücksichtigung der Zeiten basierend auf die Odds ratio ( $p=0,482$ ) als auch unter Berücksichtigung der Follow-up up Zeiten basierend auf das Hazard ratio ( $p=0,120$ ) kein signifikanter Unterschied zwischen dem Kollektiv und der Kontrolle.

Zusätzlich wurde die Regressionsanalyse in Gegenwart einer weiteren Variablen dem Hormonrezeptorstatus durchgeführt. Hier zeigte sich ebenfalls kein erhöhtes Rezidivrisiko sowohl ohne ( $p=0,573$ ) als auch unter Berücksichtigung der Follow-up Zeiten ( $p=0,172$ ).

Die Zielsetzung der vorliegenden Arbeit war die Darstellung der Anwendungssicherheit und der onkologischen Sicherheit der autologen Fettgewebstransplantation. Auf Basis der zugrundeliegenden Ergebnisse gibt es aktuell keine Indikation die autologe Fettgewebstransplantation Patientinnen mit Mammakarzinom oder duktalem Carcinoma in situ in der Anamnese zu verwehren.

## 6 LITERATURVERZEICHNIS

1. ALDERMAN, A. K., WILKINS, E. G., KIM, H. M. & LOWERY, J. C. 2002. Complications in postmastectomy breast reconstruction: two-year results of the Michigan Breast Reconstruction Outcome Study. *Plast Reconstr Surg*, 109, 2265-74.
2. ALLEN, R. J. & TREECE, P. 1994. Deep inferior epigastric perforator flap for breast reconstruction. *Annals of plastic surgery*, 32, 32-38.
3. ARBEITSGEMEINSCHAFT GYNÄKOLOGISCHE ONKOLOGIE E.V. 2019.
4. BERTOLINI, F., PETIT, J. & KOLONIN, M. 2015. Stem cells from adipose tissue and breast cancer: hype, risks and hope. *British journal of cancer*, 112, 419.
5. BRAZAUSKAS, R. & LOGAN, B. R. 2016. Observational studies: matching or regression? *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 22, 557-563.
6. BRENELLI, F., RIETJENS, M., DE LORENZI, F., PINTO-NETO, A., ROSSETTO, F., MARTELLA, S., RODRIGUES, J. R. & BARBALHO, D. 2014. Oncological safety of autologous fat grafting after breast conservative treatment: A prospective evaluation. *The breast journal*, 20, 159-165.
7. BREUING, K. H. & WARREN, S. M. 2005. Immediate bilateral breast reconstruction with implants and inferolateral AlloDerm slings. *Ann Plast Surg*, 55, 232-9.
8. CARRAWAY, J. H. & MELLOW, C. G. 1990. Syringe aspiration and fat concentration: a simple technique for autologous fat injection. *Annals of plastic surgery*, 24, 293-6; discussion; 297.
9. COLEMAN, S. R. & MAZZOLA, R. F. 2009. *Fat injection: from filling to regeneration*, Quality medical publishing.
10. COLEMAN, S. R. & SABOEIRO, A. P. 2007. Fat grafting to the breast revisited: safety and efficacy. *Plast Reconstr Surg*, 119, 775-85; discussion 786-7.
11. COLLEONI, M., SUN, Z., PRICE, K. N., KARLSSON, P., FORBES, J. F., THURLIMANN, B., GIANNI, L., CASTIGLIONE, M., GELBER, R. D., COATES, A. S. & GOLDHIRSCH, A. 2016. Annual Hazard Rates of Recurrence for Breast Cancer During 24 Years of Follow-Up: Results From the International Breast Cancer Study Group Trials I to V. *J Clin Oncol*, 34, 927-35.
12. CORDEIRO, P. G., ALBORNOZ, C. R., MCCORMICK, B., HU, Q. & VAN ZEE, K. 2014. The impact of postmastectomy radiotherapy on two-stage implant breast

- reconstruction: an analysis of long-term surgical outcomes, aesthetic results, and satisfaction over 13 years. *Plastic and reconstructive surgery*, 134, 588-595.
13. COSTANTINI, M., CIPRIANI, A., BELLI, P., BUFI, E., FUBELLI, R., VISCONTI, G., SALGARELLO, M. & BONOMO, L. 2013. Radiological findings in mammary autologous fat injections: a multi-technique evaluation. *Clinical radiology*, 68, 27-33.
14. DEL VECCHIO, D. & ROHRICH, R. J. 2012. A classification of clinical fat grafting: different problems, different solutions. *Plastic and reconstructive surgery*, 130, 511-522.
15. DELAY, E., GARSON, S., TOUSSON, G. & SINNA, R. 2009. Fat injection to the breast: technique, results, and indications based on 880 procedures over 10 years. *Aesthetic surgery journal*, 29, 360-376.
16. DEUTSCHEN GESELLSCHAFT DER PLASTISCHEN, R. U. Ä. C. D., FEDERFÜHREND), DEUTSCHE DERMATOLOGISCHE GESELLSCHAFT, DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR MUND-, KIEFER- UND GESICHTSCHIRURGIE (DGMKG), DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR GYNÄKOLOGIE UND GEBURTSHILFE (DGGG). 2015. *Leitlinie „Autologe Fetttransplantation“* [Online]. Available: [https://www.dgpraec.de/wp-content/uploads/2018/03/S2k\\_Leitlinie\\_Fetttransplantation.pdf](https://www.dgpraec.de/wp-content/uploads/2018/03/S2k_Leitlinie_Fetttransplantation.pdf) [Accessed 08.02.2020].
17. DIETERICH, M. & FARIDI, A. 2013. Biological Matrices and Synthetic Meshes Used in Implant-based Breast Reconstruction - a Review of Products Available in Germany. *Geburtshilfe Und Frauenheilkunde*, 73, 1100-1106.
18. ESSERMAN, L. J., BERRY, D. A., CHEANG, M. C., YAU, C., PEROU, C. M., CAREY, L., DEMICHELE, A., GRAY, J. W., CONWAY-DORSEY, K. & LENBURG, M. E. 2012. Chemotherapy response and recurrence-free survival in neoadjuvant breast cancer depends on biomarker profiles: results from the I-SPY 1 TRIAL (CALGB 150007/150012; ACRIN 6657). *Breast cancer research and treatment*, 132, 1049-1062.
19. EVANS, D. G., SHENTON, A., WOODWARD, E., LALLOO, F., HOWELL, A. & MAHER, E. R. 2008. Penetrance estimates for BRCA1 and BRCA2 based on genetic testing in a Clinical Cancer Genetics service setting: Risks of breast/ovarian cancer quoted should reflect the cancer burden in the family. *BMC Cancer*, 8, 155.
20. FANAKIDOU, I., ZYGA, S., ALIKARI, V., TSIRONI, M., STATHOULIS, J. & THEOFILOU, P. 2018. Mental health, loneliness, and illness perception outcomes in quality of life among young breast cancer patients after mastectomy: the role of breast reconstruction. *Qual Life Res*, 27, 539-543.

21. FANSA, H., SCHIRMER, S., WARNECKE, I. C., CERVELLI, A. & FRERICHS, O. 2008. The transverse myocutaneous gracilis muscle flap: a fast and reliable method for breast reconstruction. *Plastic and reconstructive surgery*, 122, 1326-1333.
22. FARHANGKHOEE, H., MATROS, E. & DISA, J. 2016. Trends and concepts in post-mastectomy breast reconstruction. *J Surg Oncol*, 113, 891-4.
23. FIASCHETTI, V., PISTOLESE, C. A., FORNARI, M., LIBERTO, V., CAMA, V., GENTILE, P., FLORIS, M., FLORIS, R., CERVELLI, V. & SIMONETTI, G. 2013. Magnetic resonance imaging and ultrasound evaluation after breast autologous fat grafting combined with platelet-rich plasma. *Plastic and reconstructive surgery*, 132, 498e-509e.
24. FOULKES, W. D., SMITH, I. E. & REIS-FILHO, J. S. 2010. Triple-Negative Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 363, 1938-1948.
25. GALE, K. L., RAKHA, E. A., BALL, G., TAN, V. K., MCCULLEY, S. J. & MACMILLAN, R. D. 2015. A case-controlled study of the oncologic safety of fat grafting. *Plastic and reconstructive surgery*, 135, 1263-1275.
26. GERBER, B., MARX, M., UNTCH, M. & FARIDI, A. 2015. Breast Reconstruction Following Cancer Treatment. *Dtsch Arztebl Int*, 112, 593-600.
27. GERMANN, G. & STEINAU, H.-U. 1996. Breast reconstruction with the extended latissimus dorsi flap. *Plastic and reconstructive surgery*, 97, 519-526.
28. GIR, P., BROWN, S. A., ONI, G., KASHEFI, N., MOJALLAL, A. & ROHRICH, R. J. 2012. Fat grafting: evidence-based review on autologous fat harvesting, processing, reinjection, and storage. *Plastic and reconstructive surgery*, 130, 249-258.
29. GODDARD, K., WEINMANN, S., RICHERT-BOE, K., CHEN, C., BULKLEY, J. & WAX, C. 2012. HER2 evaluation and its impact on breast cancer treatment decisions. *Public Health Genomics*, 15, 1-10.
30. GUTOWSKI, K. A. & FORCE, A. F. G. T. 2009. Current applications and safety of autologous fat grafts: a report of the ASPS fat graft task force. *Plastic and reconstructive surgery*, 124, 272-280.
31. HADDOCK, N. & LEVINE, J. 2010. Breast reconstruction with implants, tissue expanders and AlloDerm: predicting volume and maximizing the skin envelope in skin sparing mastectomies. *Breast J*, 16, 14-9.
32. HARTRAMPF, C. R., SCHEFLAN, M. & BLACK, P. W. 1982. Breast reconstruction with a transverse abdominal island flap. *Plast Reconstr Surg*, 69, 216-25.

33. HEIDEMANN, L. N., GUNNARSSON, G. L., BILLE, C., SORENSEN, J. A. & THOMSEN, J. B. 2017. [Reconstructive breast surgery using implant and mesh]. *Ugeskr Laeger*, 179.
34. HOLMSTROM, H. 1979. The free abdominoplasty flap and its use in breast reconstruction. An experimental study and clinical case report. *Scand J Plast Reconstr Surg*, 13, 423-27.
35. HOPPE, D. L., UEBERREITER, K., SURLEMONT, Y., PELTONIEMI, H., STABILE, M. & KAUKANEN, S. 2013. Breast reconstruction de novo by water-jet assisted autologous fat grafting—a retrospective study. *GMS German Medical Science*, 11.
36. HSU, V. M., STRANSKY, C. A., BUCKY, L. P. & PERCEC, I. 2012. Fat grafting's past, present, and future: why adipose tissue is emerging as a critical link to the advancement of regenerative medicine. *Aesthetic surgery journal*, 32, 892-899.
37. JAKESZ, R. & FREY, M. 2007. *Mammakarzinom : operative Behandlungskonzepte*, Wien [u.a.], Springer.
38. KAATSCH, P., SPIX, C., KATALINIC, A., HENTSCHEL, S., LUTTMAN, S., STEGMAIER, C., WALDEYER - SAUERLAND, M., WALDMANN, A., CASPRITZ, S., CHRIST, M., ERNST, A., FOLKERTS, J., HANSMANN, J., KLEIN, S., KRANZHÖFER, K., KUNZ, B., MANEGOLD, K., PENZKOFER, A., TREML, K., WEG-REMERS, S., WITTENBERG, K., BARNES, B., BERTZ, J., BUTTMANN-SCHWEIGER, N., DAHM, S., FIEBIG, J., HABERLAND, J., KRAYWINKEL, K., WIENECKE, A. & WOLF, U. 2017. Krebs in Deutschland für 2013/2014. 11. Ausgabe ed. Berlin: Robert Koch - Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.
39. KAOUTZANIS, C., XIN, M., BALLARD, T. N., WELCH, K. B., MOMOH, A. O., KOZLOW, J. H., BROWN, D. L., CEDERNA, P. S. & WILKINS, E. G. 2016. Autologous Fat Grafting After Breast Reconstruction in Postmastectomy Patients: Complications, Biopsy Rates, and Locoregional Cancer Recurrence Rates. *Ann Plast Surg*, 76, 270-5.
40. KHOURI, R. K., RIGOTTI, G., CARDOSO, E., KHOURI JR, R. K. & BIGGS, T. M. 2014a. Megavolume autologous fat transfer: part I. Theory and principles. *Plastic and reconstructive surgery*, 133, 550-557.
41. KHOURI, R. K., RIGOTTI, G., CARDOSO, E., KHOURI JR, R. K. & BIGGS, T. M. 2014b. Megavolume autologous fat transfer: part II. Practice and techniques. *Plastic and reconstructive surgery*, 133, 1369-1377.

42. KLEIN, J. A. 1990. Tumescent technique for regional anesthesia permits lidocaine doses of 35 mg/kg for liposuction. *J Dermatol Surg Oncol*, 16, 248-63.
43. KOSHIMA, I. & SOEDA, S. 1989. Inferior epigastric artery skin flaps without rectus abdominis muscle. *British journal of plastic surgery*, 42, 645-648.
44. KRONOWITZ, S. J., MANDUJANO, C. C., LIU, J., KUERER, H. M., SMITH, B., GARVEY, P., JAGSI, R., HSU, L., HANSON, S. & VALERO, V. 2016. Lipofilling of the Breast Does Not Increase the Risk of Recurrence of Breast Cancer: A Matched Controlled Study. *Plast Reconstr Surg*, 137, 385-93.
45. KRUMBOECK, A., GIOVANOLI, P. & PLOCK, J. A. 2013. Fat grafting and stem cell enhanced fat grafting to the breast under oncological aspects—recommendations for patient selection. *The Breast*, 22, 579-584.
46. KUERER, H. M., CORDEIRO, P. G. & MUTTER, R. W. 2017. Optimizing Breast Cancer Adjuvant Radiation and Integration of Breast and Reconstructive Surgery. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, 37, 93-105.
47. KUMMEL, A., KUMMEL, S., BLOHMER, J. U., FARIDI, A., NITZ, U., LOIBL, S., VON FRITSCHEN, U., REZEK, D., HAGEMANN, F., HOLTSCHMIDT, J., BOTZENHARDT, S. & REINISCH, M. 2019. Autologous Lipotransfer - Daily Therapeutic Practice in Breast Cancer: An Intergroup Analysis Encompassing NOGGO, WSG, GBG, AWO Gyn and DGPRAC. *Breast Care (Basel)*, 14, 165-169.
48. KUMMEL, S., KUMMEL, A., HAGEMANN, F., RULAND, A., DITTMER-GRABOWSKI, C., BOTZENHARDT, S., BLOHMER, J. U. & REINISCH, M. 2018. Jumping Breast Phenomenon Following Subcutaneous Mastectomy: First Description and Grading of a Well-Known Breast Deformity. *Breast Care (Basel)*, 13, 354-358.
49. LEITLINIENPROGRAMM ONKOLOGIE DER ARBEITSGEMEINSCHAFT DER WISSENSCHAFTLICHEN MEDIZINISCHEN FACHGESELLSCHAFTEN E.V. (AWMF), D. K. E. V. D., DEUTSCHEN KREBSHILFE (DKH), 2019.
50. MAIONE, L., VINCI, V., KLINGER, M., KLINGER, F. M. & CAVIGGIOLI, F. 2015. Autologous fat graft by needle: analysis of complications after 1000 patients. *Annals of plastic surgery*, 74, 277-280.
51. MAVADDAT, N., PEOCK, S., FROST, D., ELLIS, S., PLATTE, R., FINEBERG, E., EVANS, D. G., IZATT, L., EELES, R. A. & ADLARD, J. 2013. Cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from prospective analysis of EMBRACE. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 105, 812-822.

52. MEYER-MARCOTTY, M., HANKISS, J., FLÜGEL, M. & REDEKER, J. J. D. C. 2007. Brustrekonstruktionen bei Patientinnen mit Mammakarzinom. *78*, 637-642.
53. OLIVARI, N. 1976. The latissimus flap. *Br J Plast Surg*, *29*, 126-8.
54. PAPP, C., ZANON, E. & MCCRAW, J. 1988. Breast volume replacement using the de-epithelialized latissimus dorsi myocutaneous flap. *European Journal of Plastic Surgery*, *11*, 120-125.
55. PEARL, R. A., LEEDHAM, S. J. & PACIFICO, M. D. 2012. The safety of autologous fat transfer in breast cancer: lessons from stem cell biology. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, *65*, 283-8.
56. PETIT, J., BOTTERI, E., LOHSIRIWAT, V., RIETJENS, M., DE LORENZI, F., GARUSI, C., ROSSETTO, F., MARTELLA, S., MANCONI, A. & BERTOLINI, F. 2011. Locoregional recurrence risk after lipofilling in breast cancer patients. *Annals of Oncology*, *23*, 582-588.
57. PETIT, J., RIETJENS, M., BOTTERI, E., ROTMENSZ, N., BERTOLINI, F., CURIGLIANO, G., REY, P., GARUSI, C., DE LORENZI, F. & MARTELLA, S. 2013. Evaluation of fat grafting safety in patients with intra epithelial neoplasia: a matched-cohort study. *Annals of Oncology*, *24*, 1479-1484.
58. PRZYBYT, E., VAN LUYN, M. J. & HARMSSEN, M. C. 2015. Extracellular matrix components of adipose derived stromal cells promote alignment, organization, and maturation of cardiomyocytes in vitro. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, *103*, 1840-1848.
59. RHIEM, K. & SCHMUTZLER, R. 2010. Das familiäre Mammakarzinom. *Der Gynäkologe*, *43*, 79-86.
60. RHIEM, K. & SCHMUTZLER, R. 2015. Risikofaktoren und prävention des mammakarzinoms. *Der Onkologe*, *21*, 202-210.
61. RICCI, J. A., EPSTEIN, S., MOMOH, A. O., LIN, S. J., SINGHAL, D. & LEE, B. T. 2017. A meta-analysis of implant-based breast reconstruction and timing of adjuvant radiation therapy. *J Surg Res*, *218*, 108-116.
62. RIGGIO, E., BORDONI, D. & NAVA, M. B. 2013. Oncologic surveillance of breast cancer patients after lipofilling. *Aesthetic plastic surgery*, *37*, 728-735.
63. ROUZIER, R., PEROU, C. M., SYMMANS, W. F., IBRAHIM, N., CRISTOFANILLI, M., ANDERSON, K., HESS, K. R., STEC, J., AYERS, M. & WAGNER, P. 2005. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clinical cancer research*, *11*, 5678-5685.

64. SAINT-CYR, M., ROJAS, K., COLOHAN, S. & BROWN, S. 2012. The role of fat grafting in reconstructive and cosmetic breast surgery: a review of the literature. *Journal of reconstructive microsurgery*, 28, 099-110.
65. SHEN, Z., CHEN, X., SUN, J., CHIU, C., YU, Y., LIN, X., ZHANG, Z. & XU, J. 2019. A comparative assessment of three planes of implant placement in breast augmentation: A Bayesian analysis. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 72, 1986-1995.
66. SILVA-VERGARA, C., FONTDEVILA, J., WESHAHY, O., YUSTE, M., DESCARREGA, J. & GRANDE, L. 2017. Breast Cancer Recurrence Is not Increased With Lipofilling Reconstruction: A Case-Controlled Study. *Ann Plast Surg*, 79, 243-248.
67. SPARANO, J. A., GRAY, R. J., MAKOWER, D. F., PRITCHARD, K. I., ALBAIN, K. S., HAYES, D. F., GEYER, C. E., JR., DEES, E. C., GOETZ, M. P., OLSON, J. A., JR., LIVELY, T., BADVE, S. S., SAPHNER, T. J., WAGNER, L. I., WHELAN, T. J., ELLIS, M. J., PAIK, S., WOOD, W. C., RAVDIN, P. M., KEANE, M. M., GOMEZ MORENO, H. L., REDDY, P. S., GOGGINS, T. F., MAYER, I. A., BRUFISKY, A. M., TOPPMEYER, D. L., KAKLAMANI, V. G., BERENBERG, J. L., ABRAMS, J. & SLEDGE, G. W., JR. 2018. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med*, 379, 111-121.
68. STASCH, T., HOEHNE, J., HUYNH, T., DE BAERDEMAEKER, R., GRANDEL, S. & HEROLD, C. 2015. Debridement and autologous lipotransfer for chronic ulceration of the diabetic foot and lower limb improves wound healing. *Plastic and reconstructive surgery*, 136, 1357-1366.
69. TONNARD, P., VERPAELE, A., PEETERS, G., HAMDI, M., CORNELISSEN, M. & DECLERCQ, H. 2013. Nanofat grafting: basic research and clinical applications. *Plastic and reconstructive surgery*, 132, 1017-1026.
70. UEBERREITER, K. 2016. Geschichte der autologen Fettgewebstransplantation. *Autologe Fettgewebstransplantation*. Springer.
71. UEBERREITER, K., VON FINCKENSTEIN, J. G., CROMME, F., HEROLD, C., TANZELLA, U. & VOGT, P. M. 2010. [BEAULI--a new and easy method for large-volume fat grafts]. *Handchir Mikrochir Plast Chir*, 42, 379-85.
72. VERONESI, U., CASCINELLI, N., MARIANI, L., GRECO, M., SACCOZZI, R., LUINI, A., AGUILAR, M. & MARUBINI, E. 2002. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 347, 1227-1232.

73. VON MINCKWITZ, G., UNTCH, M., NÜESCH, E., LOIBL, S., KAUFMANN, M., KÜMMEL, S., FASCHING, P. A., EIERMANN, W., BLOHMER, J.-U. & COSTA, S. D. 2011. Impact of treatment characteristics on response of different breast cancer phenotypes: pooled analysis of the German neo-adjuvant chemotherapy trials. *Breast cancer research and treatment*, 125, 145-156.
74. WAKED, K., COLLE, J., DOORNAERT, M., COCQUYT, V. & BLONDEEL, P. 2017. Systematic review: The oncological safety of adipose fat transfer after breast cancer surgery. *Breast*, 31, 128-136.
75. WARD, E. M., DESANTIS, C. E., LIN, C. C., KRAMER, J. L., JEMAL, A., KOHLER, B., BRAWLEY, O. W. & GANSLER, T. 2015. Cancer statistics: Breast cancer in situ. *CA Cancer J Clin*, 65, 481-95.
76. WEYERSTAHL, T. 2013. *Gynäkologie und Geburtshilfe : [mit Filmen zu Spontangeburt und Sectio online]*, Stuttgart, Thieme.
77. WISE, J. 2014. More US women are choosing mastectomy over breast conservation surgery. *Bmj*, 349, g6960.
78. YOSHIMURA, K., SATO, K., AOI, N., KURITA, M., HIROHI, T. & HARI, K. 2008. Cell-assisted lipotransfer for cosmetic breast augmentation: supportive use of adipose-derived stem/stromal cells. *Aesthetic plastic surgery*, 32, 48-55.
79. ZHANG, Y., DAQUINAG, A., TRAKTUEV, D. O., AMAYA-MANZANARES, F., SIMMONS, P. J., MARCH, K. L., PASQUALINI, R., ARAP, W. & KOLONIN, M. G. 2009. White adipose tissue cells are recruited by experimental tumors and promote cancer progression in mouse models. *Cancer research*, 69, 5259-5266.
80. ZIMMERLIN, L., DONNENBERG, A. D., RUBIN, J. P., BASSE, P., LANDRENEAU, R. J. & DONNENBERG, V. S. 2010. Regenerative therapy and cancer: in vitro and in vivo studies of the interaction between adipose-derived stem cells and breast cancer cells from clinical isolates. *Tissue Engineering Part A*, 17, 93-106.
81. ZOCCHI, M. & ZULIANI, F. 2008. Bicompartmental breast lipostructuring. *Aesthetic plastic surgery*, 32, 313-328.
82. ZUK, P. A., ZHU, M., MIZUNO, H., HUANG, J., FUTRELL, J. W., KATZ, A. J., BENHAIM, P., LORENZ, H. P. & HEDRICK, M. H. 2001. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies. *Tissue engineering*, 7, 211-228.

## 7 EIDESSTAATLICHE VERSICHERUNG

„Ich, Katharina Oster, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Retrospektive Analyse zur onkologischen Sicherheit der autologen Fettgewebstransplantation bei Patientinnen mit Mammakarzinom oder Duktalem Carcinoma in situ; Retrospective analysis of the oncological safety of Autologous Fat Grafting in patients with breast cancer or ductal carcinoma in situ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

## 8 LEBENSLAUF

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.



## 9 DANKSAGUNG

Zuerst möchte ich mich bei meinem Mann Christoph bedanken, der immer die richtigen Worte gefunden hat, um mich zu motivieren und mich mit seinem eigenen Ehrgeiz und seiner Leidenschaft für die Medizin stets voran getrieben hat.

Mein zweiter Dank gilt meinen Eltern Petra und Karl – Heinz. Ohne meine Eltern hätte ich weder diese Arbeit schreiben, noch mein Studium absolvieren können. Nicht nur finanziell, sondern auch moralisch und mit der nötigen Liebe und Zuwendung haben sie diesen langen Weg begleitet.

Desweiteren möchte ich meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Kümmel danken. Ich danke ihm für sein entgegengebrachtes Vertrauen, sein Organisationstalent, seine Freundlichkeit und seine Geduld.

Ein besonderer Dank gilt meinen Betreuerinnen Frau Dr. Kümmel und Frau Dr. Reinisch. Beide hatten stets ein offenes Ohr für Fragen und Probleme.

Unserem zuständigen Statistiker Herrn Traut möchte ich besonders für seine professionelle und konstruktive Beratung danken.

Meinem Zweitbetreuer Prof. Dr. Jens – Uwe Blohmer möchte ich ebenfalls für sein Engagement danken.

Außerdem gilt ein großer Dank den Sekretärinnen von Prof. Kümmel, die mir bei jeder Frage mit viel Freundlichkeit begegnet ist, Termine koordiniert und Telefonate geführt haben.

Zuletzt möchte ich mich noch bei dem gesamten Team der Senologie der Kliniken Essen-Mitte bedanken.

# 10 BESCHEINIGUNG STATISTIK



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité-Mitte | 10117 Berlin

Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie (IBKE)

Direktor: Prof. Dr. Barbara Hothorn

Postfach 11  
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin  
Besucherschiff:  
Königsplatz, 55 | 10117 Berlin

Tel: +49 (0)30 460 692171  
charite@ibke.charite.de  
http://ibke.charite.de



Name, Vorname: Oster, Katharina  
E-Mailadresse: katharina.oster@charite.de  
Matrikelnummer: 226998  
PromotionsbetreuerIn: Prof. Dr. Sherko Kümmel  
Promotionsinstitution / Klinik: Klinik für  
Senologie/Brustzentrum- Kliniken Essen-Mitte

## Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Frau Katharina Oster innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie (IBKE) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- Termin 1: 13.03.2020

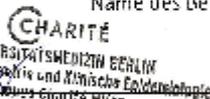
Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- Angemessenen Lage und Streuungsmaße je nach Verteilung der Variablen
- Verwendete Analysemethoden sind für die Fragestellung angemessen

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum: 13.03.2020

Name des Beraters/ der Beraterin: Alice Schneider



Unterschrift BeraterIn, Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie  
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin  
Besucherschiff: Papestr. 5