

Aus der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
der Universität zu Köln
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. P. K. Mallmann

**Eine retrospektive Auswertung:
Intraoperative zentrale Nippelbiopsie bei der
nippelsparenden subkutanen Mastektomie –
postoperative Komplikationen und onkologische
Sicherheit**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Sophia Maria Stephan
aus Kirchheimbolanden

promoviert am 26. Januar 2023

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln
Druckjahr 2023

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachterin oder Gutachter: Privatdozent Dr. med. C. Eichler
2. Gutachterin oder Gutachter: Privatdozent Dr. med. A. Scheel

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Privatdozent Dr. med Christian Eichler und Professor Dr. med Mathias Warm.

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die Patientenakten, auf denen die in dieser Arbeit vorgestellten Ergebnisse beruhen, wurden von mir selbst ausgewertet. Die Operationen, Nachuntersuchungen und Dokumentation wurden im Voraus meiner Datenerhebung ohne meine Hilfe durchgeführt.

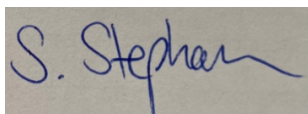
Die für diese Arbeit ermittelten statistischen Werte, basierend auf den von mir erhobenen Daten, sind von mir selbst, unter Rücksprache mit Herrn PD Dr. med Christian Eichler, durchgeführt worden.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 26.01.2023

Unterschrift:

A rectangular box containing a handwritten signature in blue ink that reads "S. Stephan".

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Privatdozent Dr. med. Christian Eichler, der mir gemeinsam mit Herrn Prof. Dr. med. Mathias Warm die Durchführung dieser Arbeit ermöglicht und mich währenddessen hervorragend betreut hat.

Darüber hinaus möchte ich mich beim Team des Brustzentrums Köln Holweide für die Bereitstellung der Daten, auf deren Grundlage diese Arbeit entstanden ist, bedanken.

Zuletzt möchte ich mich bei meinen Eltern Heike und Michael Stephan und Alexander für die Unterstützung, die mir in jeder Hinsicht zuteilwurde, bedanken. Ihr habt stets an mich geglaubt und in mich vertraut. Ohne euch wäre ich nicht so weit gekommen, wie ich es heute bin.

Meiner Familie in Liebe gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	7
1. ZUSAMMENFASSUNG	8
1.1 Allgemeine Zusammenfassung	8
1.2 Auswertung der Kernfragen	12
2. EINLEITUNG	14
2.1 Allgemeine Einführung	14
2.2 Die nippelsparende Mastektomie im medizinhistorischen Kontext	17
2.3 Leitlinien	19
2.4 Fragestellungen und Ziel der Arbeit	20
3. MATERIAL UND METHODEN	21
3.1 Patientinnenkollektiv	21
3.2 Methoden	22
3.3 Operationsmethode	22
3.3.1. Nippelpunch	22
3.3.2. Nippelsparende subkutane Mastektomie	22
3.4 Informed Consent/Ethik	26
3.5 Statistik	26
3.6 Klinische Endpunkte	26
4. ERGEBNISSE	27
4.1 Vergleichbarkeit der Kohorten	27
4.2 Primärer Endpunkt: Komplikationsraten	30
4.2.1. Leichte Komplikationen	30
4.2.2. Schwere Komplikationen	30

4.3	Sekundäre Endpunkte	33
4.3.1.	Positiver Resektionsrandstatus nach NSM	33
4.3.2.	Lokalrezidivrate und axilläre Rezidive	33
4.3.3.	Subgruppenanalyse: Positive Nippelpunch Biopsie	36
4.3.4.	Kosteneffektivität	40
4.4	Zusammenfassung der Ergebnisse	41
5.	DISKUSSION	43
5.1	Vergleich mit der Literatur: Die zentrale Nippelbiopsie	43
5.1.1.	Komplikationsraten im Vergleich	43
5.1.2.	Positiver Resektionsrandstatus	44
5.1.3.	Lokalrezidivraten	45
5.1.4.	Retroareoläre Biopsie und Nippelpunch im Vergleich	46
5.1.5.	Onkologische Sicherheit	49
5.2	Ausblick	50
5.3	Limitationen	51
6.	LITERATURVERZEICHNIS	52
7.	ANHANG	56
7.1	Abbildungsverzeichnis	56
7.2	Tabellenverzeichnis	56
8.	VORABVERÖFFENTLICHUNG VON ERGEBNISSEN	57

Abkürzungsverzeichnis

AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BET	Brusterhaltende Therapie
BRCA 1,2	Breast Cancer Gen 1 und 2, mutiertes Tumorsuppressorgen
CTX	Chemotherapie
DCIS	Duktales Carcinoma in situ, Vorstufe von Brustkrebs
DIEP	Deep Inferior Epigastric Perforator, Brustrekonstruktion durch Lappenplastik
Follow-up	(postoperativer) Nachbeobachtungszeitraum
G1-3	Grading, Entdifferenzierungsgrad des Tumors von Stufe 1 bis 3
HER2neu	Rezeptorstatus, therapierelevanter epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor
Ki-67	Proliferationsindex in %, Zellteilungsrate des Tumors
LCIS	lobuläres Carcinoma in situ, Vorstufe von Brustkrebs
LoE	Level of Evidence/Evidenzgrad einer wissenschaftlichen Empfehlung von 1-5
MAK	Mamillen-Areola-Komplex bzw. Brustwarze mit Brustwarzenhof
M. Paget	Morbus Paget, DCIS des MAK
MRM	Modifizierte radikale Mastektomie
N+	von Krebszellen befallene regionale Lymphknoten
NSM	nippel- und hautsparende subkutane Mastektomie/nipple-sparing mastectomy
NST	invasives Mammakarzinom vom nicht speziellen Typ, ehemals invasiv duktal
pT1-3	Tumorgroße nach TNM Klassifikation nach pathologischer Untersuchung
R0	Resektion des Tumors im Gesunden
R1	Resektion des Tumors mit mikroskopisch verbleibenden Tumoranteilen
RTX	Strahlentherapie, Bestrahlung der Brust
SSM	hautsparende subkutane Mastektomie/skin-sparing subcutaneous mastectomy

1. Zusammenfassung

Im folgenden Abschnitt sollen Einleitung, Methodik, Ergebnisse und Diskussion dieser Arbeit zusammengefasst werden, sowie die Kernfragen dieser Arbeit kurz und prägnant beantwortet werden.

1.1 Allgemeine Zusammenfassung

In dieser retrospektiven, zweiarmigen single-center Studie mit dem Titel „Eine retrospektive Auswertung: Intraoperative zentrale Nippelbiopsie bei der nippelsparenden subkutanen Mastektomie – postoperative Komplikationen und onkologische Sicherheit“ geht es um den sogenannten Nippelpunch, eine neuartige Biopsie-Methode, welche im Rahmen der nippelsparenden subkutanen Mastektomie (NSM) durchgeführt werden kann (Abbildung 1). Die NSM selbst ist eine mögliche operative Methode zur Therapie von Brustkrebs, doch sie kann auch als prophylaktische NSM bei bezüglich Brustkrebs genetisch belasteten Patientinnen zum Einsatz kommen^{1,2}. Immer wieder wurde die onkologische Sicherheit der NSM im Vergleich zur modifizierten radikalen Mastektomie (MRM) diskutiert, aber im Langzeit-Follow-up zeigten sich vergleichbar niedrige Komplikations- und Lokalrezidivraten^{3,4}. In der aktuellen S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms (Version 4.4, 2021) werden die NSM und die SSM bei sorgfältiger Indikationsstellung und Beachtung des Resektionsrandstatus als äquivalente Methoden zur MRM bewertet⁵. Insbesondere wurden die onkologische Sicherheit der NSM hinsichtlich von okkultem Mamillen-Areola-Komplex (MAK) Beteiligung und unklaren Lokalrezidivraten in der Literatur diskutiert. Deswegen wird im Allgemeinen zur Durchführung einer retroareolären Biopsie, welche über den MAK-Erhalt entscheidet, geraten^{6,7}.

Der Nippelpunch wurde 2015 im Brustzentrum Köln Holweide als innovative Ergänzung der retroareolären Biopsie eingeführt. Er wird als zusätzlicher intraoperativer Schnellschnitt angewandt (Abbildung 1). Durch den Nippelpunch soll die Aussagekraft bezüglich eines MAK-Befalls mit malignen Zellen verbessert sowie mehr duktales Gewebe des MAK entfernt werden als durch die alleinige retroareoläre Biopsie. Für diese Arbeit wurden im Jahr 2018 zwei Kohorten, die Standard-NSM-Gruppe (Kohorte 1, n=103) sowie die NSM mit Nippelpunch-Gruppe (Kohorte 2, n=108), auf ihre Vergleichbarkeit und postoperativen Komplikationsraten hin untersucht. Zudem wurden die sekundären Endpunkt Lokalrezidivraten sowie positiver Resektionsrandstatus ausgewertet und eine Subgruppenanalyse der positiven Nippelpunches durchgeführt, in welcher unter anderem der Nippelpunch mit der alleinigen retroareolären Biopsie verglichen wurde. Die Kosteneffektivität und die onkologische Sicherheit der neuen Methode wurden ebenfalls diskutiert.

In dieser Arbeit konnte bei den beiden gut vergleichbaren Gruppen (Tabelle 1 und 2) gezeigt werden, dass die intraoperative zentrale Nippelbiopsie eine sichere Methode ist, welche nicht

zu einer erhöhten postoperativen Komplikationsrate führt (Tabelle 3). Es stellte sich bezüglich der Implantatverlusten ein signifikanter Vorteil in der Punch-Kohorte dar, sodass auf die operative Sicherheit des Nippelpunches geschlossen werden konnte. 4,6 % der Patientinnen aus Kohorte 2 hatten einen positiven Nippelpunch. Dabei hatte eine Patientin den direkten Vorteil, dass durch das zusätzliche Schnellschnittverfahren, trotz einer falsch negativen retroareolären Biopsie in der ersten Operation, eine R0-Situation hergestellt werden konnte. Ohne den Nippelpunch wären die entarteten Zellen in der Brustwarze bei dieser Patientin unentdeckt geblieben (Tabelle 5). Mit der aktuellen Literatur waren die Komplikationsraten und insbesondere die Implantatverlusten gut vergleichbar^{3, 8, 9}.

Was die Kosteneffektivität angeht, wird der Nippelpunch als günstige Methode betrachtet. Dies liegt darin begründet, dass der Nippelpunch nicht zu einer Verlängerung der OP-Zeit führt, er mit kostengünstigen Materialien und kleinem Aufwand durchführbar ist und ein Schnellschnitt im Rahmen einer retroareolären Biopsie sowieso bereits durchgeführt wird. Darüber hinaus können durch den Nippelpunch gegebenenfalls weitere Operationen und somit Kosten für das Gesundheitssystem verhindert werden. Es ist vorstellbar, dass MAK-Rezidive durch den Nippelpunch reduziert werden können, da mehr duktales MAK-Gewebe entfernt wird. Dies könnte ebenfalls langfristig zu einer Kostenersparnis für das Gesundheitssystem führen.

Bei der Untersuchung des Resektionsrandstatus ließen sich bezüglich R0- und R1-Resektionen keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Kollektiven feststellen (Tabelle 4). Es hatten 15,5% (Kontrollkohorte) und 20,4% (Punch-Kohorte) insgesamt einen R1-Status. Davon hatten 6,8% (Kontrollkohorte) und 8,3% (Punch-Kohorte) der Patientinnen einen ventralen R1-Status, obwohl die retroareoläre Biopsie +/- Nippelpunch ein benignes Ergebnis lieferten. Der R1-Status war ventral gelegen, hatte jedoch keine Ausdehnung bis zum MAK zur Konsequenz. Daraus lässt sich folgern, dass eine Verbesserung des pathologischen Gesamtbildes durch die Nippelbiopsie möglich ist, aber eine völlige Vermeidung eines ventralen R1-Status durch den Nippelpunch nach NSM nicht zu erwarten ist.

Bisher bestand kein Unterschied in der Lokalrezidivrate zwischen den beiden Gruppen. Kohorte 1 hatte ein Follow-up von durchschnittlich 38 Monate, während Kohorte 2 nur ein 15-monatiges Follow-up hatte. Es traten in diesem Zeitraum in der Standard-NSM-Kohorte zwei axilläre Rezidive (1,85%) und der Nippelpunch-Kohorte zwei Lokalrezidive in der Brust auf (1,94 %). Es kam zu keinem repräsentativen MAK-Rezidiv. Jedoch sollten in zukünftigen Studien ein längerer Follow-up Zeitraum bei einer größeren NSM + Nippelpunch-Kohorte beobachtet werden.

Wie bereits beschrieben, fiel bei einer der fünf positiven Nippelpunch-Biopsien die ebenfalls durchgeführte retroareoläre Biopsie negativ aus. Daher stellt sich die Frage, ob eine einfache retroareoläre Biopsie als Diagnostikum des MAK-Befalls ausreichend ist. Die unterschiedlichen Ergebnisse bezüglich Malignität zwischen den beiden Biopsie-Methoden

lassen den Schluss zu, dass durch die zusätzliche Nippelpunch-Biopsie eine Verbesserung der MAK-Diagnostik erzielt werden kann. Insbesondere bei zentraler Tumorage und/oder Nähe des Tumors zum MAK und Wunsch der Patientin nach NSM sollte der MAK eingehend untersucht werden.

Ein weiterer Vorteil des Nippelpunches ist die leichte und standardisierte operative Durchführung, welche kostengünstig und schnell umgesetzt werden kann. Dies könnte von Interesse sein, da bisher bezüglich der retroareolären Biopsie kein standardisiertes Vorgehen besteht¹⁰. Die Patientin, die in dieser Arbeit eine falsch negative retroareoläre Biopsie hatte, war von einem diskontinuierlich wachsenden DCIS des MAK betroffen. Laut Studien, kommt ein diskontinuierlicher Befall des MAK in einigen Fällen vor; Li et al. sprechen hier von 2,8% der Nippel in 2323 NSM⁶. Es ist vorstellbar, dass insbesondere in diesen Fällen der Nippelpunch zu einer höheren Sensitivität führen könnte, als die alleinige retroareoläre Biopsie. Ein weiterer verbesserungswürdiger Punkt des okkulten MAK-Befalls ist, dass in einigen Studien nach positivem retroareolären Schnellschnitt und darauffolgender Entfernung des gesamten MAK, keine weiteren malignen Zellen im MAK gefunden wurden¹¹.

Doch ist der Erhalt des MAK für das psychologische und sexuelle Wohlbefinden der Patientinnen wichtig^{2, 12}. Deswegen sollte der MAK, wenn vermeidbar, nicht entfernt werden. Falsch positive sowie falsch negative retroareolärer Biopsien weisen auf zusätzlichen diagnostischen Bedarf bezüglich des MAK-Befalls hin¹³. Dafür könnte der Nippelpunch gut geeignet sein.

Außerdem wurden in dieser Arbeit bei der „Subgruppenanalyse positive Nippelpunch“ (Tabelle 6) Gemeinsamkeiten in der Bildgebung, der Tumorhistologie und der pathologischen Gewebeaufarbeitung analysiert. Es ließ sich eine signifikant größere Ausdehnung des Tumors bzw. des DCIS in der pathologischen Aufarbeitung des Gewebes bei den positiven Nippelpunches im Vergleich zu den negativen Nippelpunches feststellen. Jedoch gab es in der Bildgebung keine signifikanten Unterschiede. Das könnte auch der Heterogenität der apparativen Diagnostik (Sonographie, MRT, Mammographie) und der zumeist im Befund nicht genau beschriebenen Distanz zwischen Tumor und MAK geschuldet sein.

Einige Studien haben sich bereits mit der Evaluierung von Faktoren, welche einen MAK-Befall präoperativ, trotz klinisch unauffälligem MAK, anzeigen könnten, beschäftigt. Dabei spielt in den meisten Rollen die Größe des Tumors in der Bildgebung und die Tumor-zu-Nippel-Distanz die wichtigste Rolle¹⁴.

In der Literatur finden sich Ergebnisse, die darauf hindeuten, dass die Ausdehnung eines invasiven Tumors die einzig signifikante Gemeinsamkeit bei Patientinnen mit positivem Resektionsrandstatus des MAK ist¹¹. Diese Feststellung lässt sich auch anhand von Tabelle 6 in dieser Arbeit ableiten, allerdings sind die Fallzahlen von positiven Nippelpunches als zu gering einzuschätzen, um eine endgültige Aussage dazu zu treffen. Außerdem hätten auch

die Parameter in der Bildgebung genauer und insbesondere auf den Abstand zum MAK hin, dokumentiert werden müssen, um eine mögliche Aussagekraft der Bildgebung bezüglich des MAK-Befalls in dieser Arbeit nachweisen oder widerlegen zu können.

Die onkologische Sicherheit der NSM wurde in der Literatur bereits häufig diskutiert und wird mittlerweile als äquivalent zur MRM angesehen^{3, 8}. Der zusätzliche Nippelpunch wird basierend auf dieser Arbeit als potentielle Verbesserungsmöglichkeit für die onkologische Sicherheit der NSM betrachtet. Aus onkologischer Sicht wird durch den Nippelpunch zusätzliches Brustgewebe entfernt, welches sonst in situ verbleiben würde. Bestenfalls wird dadurch die onkologische Sicherheit für die Patientin erhöht, denn durch den Nippelpunch kann eine umfassendere Aussage bezüglich des tatsächlichen MAK-Befalls getroffen werden. Eine zentrale Nippelbiopsie zusätzlich zur retroareolären Biopsie kann aus der Sicht der Autoren für die NSM, insbesondere im Falle eines in räumlicher Nähe des MAK gelegenen Tumors bzw. DCIS, empfohlen werden. In Anbetracht der Ergebnisse dieser Arbeit und der in der Literatur beschriebenen Schwierigkeiten einen okkulten MAK-Befall klinisch und durch retroareoläre Biopsie eindeutig nachzuweisen, ist der Nippelpunch als ein einfach umsetzbares und komplikationsarmes zusätzliches Diagnostikum zu betrachten.

1.2 Auswertung der Kernfragen

In diesem Abschnitt sollen die in der Einleitung als Leitfragen dieser Studie definierten Endpunkte kurz beantwortet werden.

1. Ist der Nippelpunch für die Patientinnen eine sichere Methode oder steigt die postoperative Komplikationsrate bei der Anwendung des Nippelpunches im Vergleich zur Standard NSM ohne Nippelpunch?

Der Nippelpunch konnte auf der Datenbasis in dieser Arbeit als sichere Methode bewertet werden. Die Komplikationsraten wurden durch den Nippelpunch nicht erhöht. Im Gegenteil, in der Nippel-Punch Kohorte stellten sich die Implantatverlusten als signifikant geringer dar als in der Standard-NSM-Kohorte ohne Nippelpunch.

2. Ergibt sich ein Vorteil durch einen zusätzlichen Nippelpunch im Vergleich zur alleinigen Durchführung einer retromamillären Biopsie?

Der zusätzliche Nippelpunch wird, aufgrund der in dieser Studie analysierten Daten, als überlegen zur alleinigen retroareolären Biopsie bewertet. Der tatsächliche MAK-Befall mit malignen Zellen scheint durch die zusätzliche Biopsie besser repräsentiert zu werden.

3. Sollten beide Methoden zur Beurteilung der MAK-Beteiligung durchgeführt werden?

Nach dem bisherigen Wissenstand sollten beide Biopsien durchgeführt werden, da die Evidenz für die alleinige zentrale Nippelbiopsie aufgrund unzureichender Studienlage nicht gegeben ist.

4. Unterscheidet sich die Häufigkeit eines positiven Resektionsrandstatus (R1-Resektionen) in den beiden Gruppen?

Die R1-Resektionen insgesamt und die R1-Resektionen nach ventral unterschieden sich in beiden Gruppen nicht signifikant voneinander. Ein ventraler R1-Status zeigte sich bei 6.8% in der Kontrollkohorte und bei 8.3% in der Punch-Kohorte bei unauffälliger retroareolären Biopsie ± Nipple-Punch-Biopsie. Somit zeigte sich der R1-Status ventral, aber nicht im Bereich des MAK. Durch den Nippelpunch kann also zusätzliches Wissen bzgl. eines MAK-Befalls gewonnen werden, wobei weiterhin ein ventraler R1-Status unabhängig vom MAK auftreten kann.

5. Unterscheiden sich die Lokalrezidivraten zwischen den beiden Gruppen?

Die Lokalrezidivraten waren insgesamt gering und unterschieden sich in den beiden Gruppen nicht signifikant voneinander. Es kam zu keinem repräsentativen MAK-Rezidiv.

6. Wie verhalten sich positive zentrale Nippel-Biopsie und retroareoläre Biopsie zueinander und sind Gemeinsamkeiten bei den positiven Nippelpunches festzustellen?

In einem der fünf Fälle stellte sich die retroareoläre Biopsie als falsch negativ heraus, während der Nippelpunch positiv ausfiel. Dabei handelte es sich um ein diskontinuierlich wachsendes DCIS. Es gab keinen falsch negativen oder falsch positiven Nippelpunch in der Punch-Kohorte. Die Gemeinsamkeit, die die positiven Nippelpunch-Biopsien in dieser Arbeit miteinander hatten, war die große Tumor/DCIS Ausdehnung in der pathologischen Präparat-Aufarbeitung.

2. Einleitung

2.1 Allgemeine Einführung

Das Mammakarzinom ist die häufigste Krebserkrankung der Frau weltweit. Statistisch betrachtet erkrankt jede achte Frau in Deutschland im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs. Jährlich kommt es laut dem Zentrum für Krebsregisterdaten des Robert Koch Instituts zu rund 69.000 Neuerkrankungen in Deutschland. Dabei tritt das Mammakarzinom wesentlich häufiger im jüngeren Alter auf als andere Krebsarten¹⁵.

Die Therapie des Mammakarzinoms fußt auf vier Säulen: Chemotherapie, Systemtherapie, Radiotherapie und operativer Therapie.

Für die operative Therapie des Mammakarzinoms gibt es verschiedene Verfahren: brusterhaltende Therapie (BET) mit anschließender Bestrahlung der Brust, modifizierte radikale Mastektomie (MRM), hautsparende subkutane Mastektomie (SSM) und nippel- und hautsparende subkutane Mastektomie (NSM)^{1, 5}.

Die folgende Arbeit beschäftigt sich mit einer dieser operativen Therapieoptionen, der subkutanen nippelsparenden Mastektomie (NSM).

In gewissen onkologischen Situationen, wie beispielsweise bei einem multizentrischen Befall der Brust, ist eine BET nicht möglich oder von der Patientin, aufgrund der postoperativen Bestrahlung, nicht gewünscht. Wenn dies der Fall ist, haben die Patientinnen die Option sich zwischen der modifizierten radikalen Mastektomie (Entfernung der Brustdrüse inklusive Hautmantel, Brustwarze und Faszie des M. pectoralis major) und der SSM bzw. der NSM (Entfernung der Brustdrüse unter Erhalt des Hautmantels und ggf. der Brustwarze) zu entscheiden¹. Die Operationsmethoden sind laut der S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms als äquivalent zu betrachten⁵. Dabei fällt die Wahl häufig auf die NSM, da die implantatbasierte Rekonstruktion der Brust sofort möglich und bei Erhalt des Mamillen-Areola-Komplexes (MAK) mit dem ästhetisch besten Ergebnis vergesellschaftet ist¹⁶.

Zunehmend rückt auch die Bedeutung der familiären genetischen Belastung in das Bewusstsein der Patientinnen. Bei 30 % aller Mammakarzinom-Patientinnen liegt eine familiäre Belastung für Brust-/Eierstockkrebs vor, wobei am häufigsten die genetische Mutation des BRCA1- oder BRCA2-Gens nachweisbar ist¹⁷. Dies bedeutet, dass sich BRCA-Mutationsträgerinnen zunehmend genetisch testen lassen und sich gegebenenfalls bereits in jungem Alter zu einer prophylaktischen NSM entscheiden. Dies wird auch als „Angelina-Jolie-Effekt“ beschrieben, da die prophylaktische NSM der berühmten BRCA-Mutationsträgerin viel mediale Aufmerksamkeit auf diese OP-Methode lenkte¹⁸.

Unabhängig vom Alter ist für viele Patientinnen das kosmetische Ergebnis nach der onkologischen Operation von großer Bedeutung². Die Literatur zeigt, dass das psychosoziale

und sexuelle Wohlbefinden der Patientinnen nach der NSM im Vergleich zur modifizierten radikalen Mastektomie signifikant höher ist^{12, 19}.

Daher stellt die subkutane Mastektomie für Patientinnen jeden Alters eine gute Alternative zur modifizierten radikalen Mastektomie dar. Außerdem ist sie für Patientinnen mit Indikation zu einer prophylaktischen NSM bei BRCA1/2-Mutation eine Methode, welche mit Zufriedenheit und guter Lebensqualität bezüglich des OP-Ergebnis verbunden ist²⁰. Der Erhalt des MAK ist wünschenswert, weil er maßgeblich zum natürlichen Aussehen der sofortrekonstruierten Brust beiträgt³. Wenn der MAK entfernt wird, schließt sich oft eine, im Vergleich zum Erhalt des MAK, aufwendige Rekonstruktion, häufig in mehreren Schritten und ggf. auch Operationen an².

Jedoch sollte man nicht vergessen, dass das Brustgewebe, welches auch im MAK vorkommt, bei der NSM oftmals nicht zu 100% entfernt werden kann. Mikroskopische Reste verbleiben gegebenenfalls nach der Operation in situ. Auch der MAK selbst kann von Brustkrebs oder dessen Vorläuferläsionen mitbetroffen sein⁶. Dies führte zu wiederholten Diskussionen bezüglich der onkologischen Sicherheit der NSM und SSM. Umso wichtiger ist die vollständige Entfernung der entarteten Zellen (R0-Resektion), idealerweise schon innerhalb der ersten Operation, um eine zusätzliche Belastung der Patientin durch weitere Operationen zu vermeiden. Die bisher dokumentierten geringen und mit der modifizierten radikalen Mastektomie vergleichbaren Lokalrezidivraten sprechen jedoch für die Durchführung der NSM und SSM^{3, 4}. Klinische Risikofaktoren, wie z.B. ein geringer Abstand zwischen Tumor und MAK oder ein weit fortgeschrittenes Erkrankungsstadium, welche eine MAK-Involvierung voraussagen können, stellen eine relative Kontraindikation für eine NSM dar. Jedoch sind diese Risikofaktoren sehr heterogen, ihre tatsächliche Aussagekraft ist nicht eindeutig und die statistische Datenlage ist unklar²¹.

Daher ist es sinnvoll zu testen, ob der MAK befallen ist, um die onkologische Sicherheit der NSM zu verbessern²². Bezüglich der Untersuchungsverfahren des MAK-Befalls und des tatsächlichen Nachweises von entarteten Zellen bestehen innerhalb der Literatur sehr unterschiedliche Angaben. Es wird, je nach Quelle, von einem initialen MAK-Befall von ca. 2 - 16 % ausgegangen^{6, 10, 23}. Lokalrezidivraten innerhalb des MAK werden in der Literatur eher mit einer niedrigen Inzidenz (0- 3,7%) beobachtet^{4, 7}.

Jedoch wird ein intraoperativer Schnellschnitt des „retroareolären Bereichs“, um einen MAK-Befall auszuschließen, generell empfohlen^{6, 7}. Die retroareoläre Biopsie bedeutet im weitesten Sinne, dass direkt hinter (retro-) dem MAK (-areolär) liegendes Gewebe entfernt wird und im Schnellschnittverfahren und/oder in der endgültigen pathologischen Aufarbeitung des Gewebes untersucht wird. Im Falle einer positiven retroareolären Biopsie wird der MAK entfernt. Jedoch gibt es kein einheitliches Vorgehen bezüglich der Durchführung und Beurteilung der retroareolären Biopsie; genaue Beschreibungen tauchen in der Literatur nur selten auf.

Der retroareolären Schnellschnitt wurde im Brustzentrum Holweide seit 2015 durch eine zentrale Nippelbiopsie (im folgenden Nippelpunch genannt), welche von ventral durchgeführt wird, ergänzt. Dieser Nippelpunch wird ebenfalls als Schnellschnitt von einem Pathologen intraoperativ beurteilt. Die Kombination aus einer retroareolären Biopsie und einem zentralen Nippelpunch von der Außenseite des MAK (Abbildung 1) ist in der Literatur bisher nicht beschrieben worden.

Die Hauptgründe für die Einführung des zusätzlichen Nippelpunches sind die Annahme, dass somit eine erweiterte Untersuchung und Entfernung von Brustdrüsengewebe innerhalb der Brustwarze gelingt und, dass die MAK-Beteiligung standardisierter und umfangreicher beurteilt werden kann, als wenn lediglich eine retromamilläre Biopsie durchgeführt wird. Es ist vorstellbar, dass mit Hilfe des Nippelpunches eine MAK-Beteiligung mit größerer Sicherheit ausgeschlossen werden kann, eine R0-Resektion erzielt werden kann und zusätzliches Brustdrüsengewebe entfernt wird. So kann die onkologische Sicherheit für die Patientin möglicherweise erhöht werden.

In der folgenden Arbeit soll anhand einer retrospektiven Kohortenstudie untersucht werden, ob der Nippelpunch eine sichere Methode ist oder aufgrund der Anwendung ein Nachteil, im Sinne von erhöhten postoperativen Komplikationsraten, für die Patientinnen entsteht. Häufige Komplikationen im Rahmen einer NSM sind in der Literatur beschrieben worden. Dazu zählt insbesondere der Implantatverlust und die Nippelnekrose^{3, 8}. An die Literatur angelehnt, wurden die verschiedenen postoperativen Komplikationen in dieser Arbeit ausgewertet. Zudem wurden in beiden Kollektiven die R0- versus R1-Resektionen und die Lokalrezidivraten betrachtet.

Die möglichen Vor- und Nachteile des Nippelpunches als zusätzliche Methode bei der NSM werden diskutiert.

2.2 Die nippelsparende Mastektomie im medizinhistorischen Kontext

Der MAK ist das visuelle Schlüsselement der Brust und seine Entfernung führt zum Verlust des natürlichen Erscheinungsbildes und Profils, daher ist idealerweise der Erhalt bzw. die Rekonstruktion der Brustwarze für die Ästhetik der Brust nach onkologischer Erkrankung und rekonstruierender Operation ausschlaggebend¹⁶. Methoden um den MAK zu rekonstruieren sind aufwendig und führen zu weniger zufriedenstellenden kosmetischen Ergebnissen¹². Nichtsdestotrotz wurde immer wieder die onkologische Sicherheit der Operationsmethode angezweifelt und führte zu einem häufigen Paradigmenwechsel bezüglich des MAK-Erhalts. Doch die Nippel-sparende subkutane Mastektomie wird seit 2000 zunehmend populärer und somit immer häufiger durchgeführt.

Wie in dem Artikel „The Changing Face of Mastectomy: An Oncologic and Cosmetic Perspective“ von Laronga et al. beschrieben, findet sich die erste Idee eine Nippel-sparende Mastektomie durchzuführen bereits im 18. Jahrhundert. Der französische Chirurg Jean Louis Petit hatte die Vorstellung, eine Mastektomie unter vollem Erhalt von Hautmantel und MAK durchzuführen, wofür er allerdings als Ketzer verschrien wurde. Der Mangel der anästhesiologischen und antiseptischen Möglichkeiten war zu dieser Zeit das größte Problem der Ärzte².

Ende des 19. Jahrhundert erfand der amerikanische Chirurg William Stewart Halsted die bis zum heutigen Zeitpunkt sogenannte radikale Mastektomie. Bei dieser Operation wurde nicht nur die gesamte Brust inklusive der axillären Lymphknoten entfernt, sondern auch die gesamte Brustmuskulatur. 70 Jahre lang war diese Operationsmethode die beste Therapie, die den Patientinnen geboten werden konnte¹⁶. Während dieser Zeit wurde jedoch unabhängig von mehreren Medizinern festgestellt, dass sich bei steigender Radikalität der Methode das Gesamtüberleben der Patientinnen nicht verbesserte. 1948 wurde das Konzept der modifizierten radikalen Mastektomie vorgestellt, wobei die Muskulatur komplett belassen wird. Diese OP-Methode wird bis heute noch bei gewissen Indikationen durchgeführt. Sie resultiert allerdings in der kompletten Amputation der Brust und lässt somit, was kosmetischen Aspekten angeht, zu wünschen übrig. In den 50er Jahren gab es erste Rekonstruktionen mit Silikonimplantaten, die jedoch aufgrund des dünnen Gewebemantels nach modifizierter Mastektomie nicht sofort durchgeführt werden konnten. Jedoch wurde die modifizierte radikale Mastektomie erst in den 70er Jahren weltweit zum Standard. Daraufhin entwickelte sich bald die Möglichkeit der Brustrekonstruktion mittels Expander. Ein Expander ist eine Art ungefüllter Ballon, welcher nach und nach mit Flüssigkeit befüllt wird und somit zur Dehnung des Gewebes führt, sodass anschließend ein Silikonimplantat passend zur anderen Seite eingefügt werden kann. Die MAK-Rekonstruktion musste in einer dritten Operation angeschlossen werden. Es gab verschiedene Präservationstechniken, wie beispielsweise das sogenannte „Banking“ der Brustwarze in der Leiste. Jedoch traten bald beträchtliche Zweifel

gegenüber der onkologischen Sicherheit der Reimplantation bzw. des Erhalts des MAKs auf, sodass diese Methode nicht mehr durchgeführt wurde.

1984 führten Toth und Lappert die hautsparende Mastektomie mit Sofortrekonstruktion ein. Dabei werden weniger als 20% der Brusthaut entfernt, der Nippel jedoch wird abgenommen. Die Sorge, dass mit dem Erhalt der Haut auch die Lokalrezidivrate ansteigen würde, bestätigte sich in den folgenden Jahren in zahlreichen Studien nicht. In den 80er Jahren gewann zunehmend die brusterhaltende Therapie mit postoperativer Bestrahlung an Bedeutung, wobei allerdings festgestellt wurde, dass 75% der Rezidive im ehemaligen Tumorbett entstehen. Dies führte wiederum zu einem Zulauf für die Mastektomie. In den 70er bis 90er Jahren wurden zahlreiche Studien zum Thema des okkulten MAK-Befalls durchgeführt, die sehr heterogene Ergebnisse lieferten. Insgesamt ließ sich ein okkultes MAK-Befall von fünf bis zwölf Prozent identifizieren¹⁶. Trotzdem blieb die Sorge bezüglich der onkologischen Sicherheit gegenüber des Brustwarzenerhalts. Besonders wichtig war die Erkenntnis, dass von der Areola (Brustwarzenhof) selbst niemals ein de novo Brustkrebs entsteht, da sie lediglich ein Hautanhangsgebilde darstellt. Immer mehr Patientinnen wünschten sich eine Mastektomie mit kosmetisch schönem Ergebnis, sprich dem Erhalt des MAK. 1999 wurde dann auf dem „Southwestern Surgical Kongress“ der erste Case Report einer Nippel-sparenden Mastektomie vorgestellt. 2000 erfolgte die detaillierte Beschreibung der OP-Methode. In den folgenden Jahren nahmen die Publikationen zu dem Thema der onkologischen Sicherheit der NSM zu. Die Zahlen bezüglich der Lokalrezidivrate schienen für die Methode zu sprechen. Es war kein Unterschied zwischen hautsparender, Nippel-sparender und modifiziert radikaler Mastektomie festzustellen²⁴. Die Institutionen unterschieden sich geringfügig in der OP-Methode was Schnittführung, intraoperative Bestrahlung und intraoperative Methoden zur Untersuchung des MAK-Befalls anging, doch sie hatten die geringen Lokalrezidivraten gemeinsam. In den letzten Jahren glichen sich die Zahlen von BET und auf Patientenwunsch bzw. aus medizinischer Indikation durchgeführter NSM zunehmend an.

2.3 Leitlinien

Im folgenden Abschnitt werden die aktuellen Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF) und der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO) bezüglich der NSM als Operationsmethode bei Brustkrebs, dessen Vorläuferläsionen und der prophylaktischen NSM bei BRCA-Mutationsträgerinnen zusammengefasst.

In der interdisziplinären S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms der AWMF wird mit dem Evidenzgrad 2a empfohlen, dass unter Berücksichtigung von tumorfreien Resektionsrändern, die Mastektomie auch als hautsparend mit oder ohne Erhalt des MAK durchgeführt werden kann⁵. Die MAK-Involvierung und mögliche Biopsie-Verfahren werden in der oben genannten Leitlinie nicht explizit erwähnt. In den Empfehlungen der AGO bezüglich der „Operativen Therapie des Mammakarzinoms unter onkologischen Aspekten“ von 2021 werden die Lokalrezidivraten von MRM und SSM als gleich eingeschätzt (LoE 2b)²⁴. Zudem wird der Erhalt des MAK in dieser Empfehlung ebenfalls bei R0-Resektion mit dem LoE 2b als onkologisch sicher beurteilt²⁴. In den Empfehlungen zur onkoplastischen und rekonstruktiven Mammachirurgie der AGO wird die onkoplastische Operation als Einsatz plastisch operativer Techniken zum Zeitpunkt der Tumorentfernung, um sicherer Resektionsgrenzen zu erreichen und eine ästhetische Brustform zu ermöglichen, definiert²⁵. Zu den onkoplastischen Operationen wird die NSM laut den AGO-Empfehlungen gezählt. Es wird empfohlen die NSM nur einzusetzen, wenn keine anschließende Bestrahlung der Brust indiziert ist, da dies zu vermehrten Komplikationen wie z.B. Kapsel-fibrose führen kann. Die haut- und/oder nippelsparende Mastektomie wird auch in dieser Empfehlung als onkologisch sicher bewertet (LoE 2b) sowie mit erhöhter Lebensqualität für die Patientinnen assoziiert (LoE 2b). In der Empfehlung „Onkoplastische und rekonstruktive Mammachirurgie“ wird die NSM ebenfalls als mögliche Methode für die risikoreduzierende bilaterale Mastektomie bei gesunden BRCA1/2-Mutationsträgerinnen empfohlen, da somit Inzidenz von und Mortalität durch Brustkrebs bei diesen Patientinnen gesenkt werden können (LoE 2b)²⁵. Auch in den beiden in diesem Abschnitt zitierten Empfehlungen der AGO werden keine konkreten Aussagen bezüglich eines standardisierten Vorgehens, um die MAK-Involvierung zu untersuchen, getroffen.

2.4 Fragestellungen und Ziel der Arbeit

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine retrospektive single-center, multi-surgeon Studie, in der Patientinnen in zwei Kohorten (NSM mit Nippelpunch und Standard NSM ohne Nippelpunch) aufgeteilt wurden. Der Zeitraum der eingeschlossenen Operationen lag zwischen März 2015 und Februar 2018, alle Operationen wurden durch das Team des zertifizierte Brustzentrum Köln Holweide durchgeführt.

Die folgenden Hypothesen wurden aufgestellt:

1. Der zentrale Nippel-Punch hat keine negativen Auswirkungen auf die postoperative Komplikationsrate und führt insbesondere nicht zu mehr Implantatverlusten.
2. Der Nippel-Punch kann aus onkologischer Sicht einen positiven Effekt für die Patientinnen haben, da ein potentieller Befall der Brustwarze genauer überprüft wird, als wenn nur eine retroareoläre Biopsie durchgeführt wird. Gegebenenfalls kann der Patientin so eine weitere Operation erspart bleiben.

Im Bezug auf die Hypothesen und die aktuelle Literatur ergaben sich folgende zu beantwortende Fragen für diese Arbeit.

1. Ist der Nippelpunch für die Patientinnen eine sichere Methode oder steigt die postoperative Komplikationsrate bei der Anwendung des Nippelpunches im Vergleich zur Standard NSM ohne Nippelpunch?

Weitere zu beantwortende Fragen dieser Arbeit waren:

2. Ergibt sich ein Vorteil durch einen zusätzlichen Nippelpunch im Vergleich zur alleinigen Durchführung einer retromamillären Biopsie?
3. Sollten beide Methoden zur Beurteilung der MAK-Beteiligung durchgeführt werden?
4. Unterscheidet sich die Häufigkeit eines positiven Resektionsrandstatus (R1-Resektionen) in den beiden Gruppen?
5. Unterscheiden sich die Lokalrezidivraten zwischen den beiden Gruppen?
6. Wie verhalten sich positive zentrale Nippel-Biopsie und retroareoläre Biopsie zueinander und sind Gemeinsamkeiten bei den positiven Nippelpunches festzustellen?

3. Material und Methoden

Im folgenden Teil dieser Arbeit wird die Patientinnenauswahl, die Methodik, die statistische Auswertung und die operative Durchführung von Nippelpunch und NSM erläutert.

Bei dieser retrospektiven Analyse, welche NSM von März 2015 bis Februar 2018 einschließt, handelt es sich um eine im Brustzentrum Köln Holweide erhobene zweiarmige, multi-surgeon, single-center Studie.

Seit März 2015 wird im Brustzentrum Köln Holweide der zentrale Nippelpunch zusätzlich zur retroareolären Biopsie im Rahmen der nippelsparenden subkutanen Mastektomie angewandt. Zuvor wurde lediglich eine retroareoläre Biopsie mit intraoperativem Schnellschnitt durchgeführt (Kontrollgruppe, bzw. Kohorte 1). Wenn die retroareoläre Biopsie von einem Mammakarzinom oder dessen Vorstufen betroffen war, wurde der MAK entfernt.

Demnach wurden ab 2015 zwei verschiedene intraoperative Biopsien innerhalb der Operation zur Beurteilung der MAK-Involvierung angewandt, woraus sich Kohorte 2 (NSM + Nippelpunch) ergab.

3.1 Patientinnenkollektiv

Der nachfolgende Abschnitt beschäftigt sich mit der Patientinnenrekrutierung und -auswahl dieser retrospektiven Studie.

In dieser Arbeit wurden retrospektiv die globalen Komplikationsraten (Nekrose des MAKs, Verlust des Implantats, Serom, Hämatom, etc.), die Lokalrezidivraten und der Resektionsrandstatus für Kohorte 1 (n=103) mit NSM ohne Nippelpunch (Kontrollgruppe) im Vergleich zu Kohorte 2 (n=108) mit NSM plus Nippelpunch dokumentiert und ausgewertet. Eingeschlossen wurden 211 Patientinnen, die eine klassische nippelsparende subkutane Mastektomie im Zeitraum von März 2015 bis Februar 2018 erhalten haben. Patientinnen, die eine NSM in Form einer Reduktionsfigur mit „free nipple“ bekommen haben, wurden ausgeschlossen. Männer, die eine NSM erhalten haben, wurden ebenfalls ausgeschlossen. Der onkologische Charakter und die Komorbidität der Patientinnen wurden in der Gesamtauswertung nicht berücksichtigt.

3.2 Methoden

Im folgenden Abschnitt erfolgt die Erläuterung der Auswertungsinstrumente.

Die Datenerhebung wurde mittels anonymisierter Patientenaktensichtung durchgeführt. Dabei wurden folgende Informationen zu jeder Patientin dokumentiert: Alter, Größe, BMI, Raucherstatus, Befall des MAK (retroareoläre Biopsie +/- Nippelpunch positiv oder negativ), Resektionsrandstatus, TNM-Stadium bzw. Diagnose, Therapie (Chemotherapie und Bestrahlung), OP-Zeitpunkt, Voroperationen, Revisionen und Nachoperationen, Komplikationen und Angaben der Tumorgöße in Sonographie, Mammographie, MRT und Pathologiebericht.

Nach der Rekrutierung der 211 Patientinnen wurden diese in zwei Excel-Tabellen getrennt nach Kohorte 1 (NSM ohne Punch) und Kohorte 2 (NSM mit Punch) anonymisiert eingetragen. Die unterschiedlichen Komplikationen wurden ausgezählt und tabellarisch festgehalten (Tabelle 1-3). Die detaillierte Beschreibung der onkologischen Merkmale und der Patientencharakteristika erfolgt im Ergebnisteil.

3.3 Operationsmethode

In diesem Abschnitt erfolgt die detaillierte Beschreibung der Operationsmethode inklusive Fotodokumentation.

3.3.1. Nippelpunch

Nach sachgerechter OP-Vorbereitung, Desinfektion und Abdeckung des OP-Gebiets wird als erstes der Nippelpunch mit einer Einmalhautstanze (4 mm) durchgeführt (Abb.1: Bild 1). Bei der Einmalhautstanze handelt es sich um ein zirkuläres Skalpell. Mit der Einmalhautstanze wird das zentrale Gewebe des Nipples ausgestanzt (Abb.1: Bild 2) und anschließend entnommen (Abb.1: Bild 3 und 4). Die kleine Wunde wird mit einer Tabaksbeutelnaht wieder verschlossen (Abb.1: Bild 5) und der MAK anschließend mit einem sterilen transparenten Pflaster abgeklebt (Abb.1: Bild 6). Die Biopsie geht gemeinsam mit der retroareolären Biopsie als intraoperativer Schnellschnitt an den Pathologen im Haus. Noch vor Beendigung der Operation teilt der Pathologe den Operateuren das Ergebnis seiner Untersuchungen mit. Bei Befall des MAK wird dieser im selben Eingriff entfernt.

3.3.2. Nippelsparende subkutane Mastektomie

Als nächstes wird mit dem Elektrokauter der Zugangsweg zur Brustdrüse über einen halbmondförmigen Schnitt in der Submammarfalte eröffnet (Abb1.: Bild 6). Es folgt die teils scharfe, teils stumpfe Präparation des Drüsenkörpers inklusive der Pektoralisfaszie. Im Weiteren erfolgt das Einspritzen einer NaCl-Adrenalin-Xylonest-Lösung in das subkutane Fettgewebe und die Abpräparation des gesamten Drüsenkörpers unter Beachtung der subkutanen Fettgewebsschicht. Der Drüsenkörper wird mit Fäden markiert, sodass eine Zuordnung der Resektionsränder für den Pathologen möglich ist. Es erfolgt die Einlage einer

Redondrainage. Die Wunde wird ausgiebig mit NaCl-Lösung gespült und die Blutstillung sorgfältig durchgeführt. Ein passendes Silikonimplantat wird nun epipectoral eingelegt, die Patientin wird zur Überprüfung des kosmetischen Ergebnisses mit der Liege in eine sitzende Position aufgerichtet. Bei zufriedenstellendem Ergebnis erfolgt der Verschluss der Submammarfalte durch tiefe Naht mit anschließender intrakutaner Hautnaht.

Bei allen NSM in dieser Studie wurde eine Schnittführung in der Submammarfalte gewählt. Alle verwendeten Implantate wurden epipectoral eingelegt. Es wurde bei jeder NSM eine Drainage verwendet, welche entfernt wurde, sobald <30 ml Flüssigkeit in 48 Stunden drainiert wurden. Alle verwendeten Implantate waren anatomisch geformte Silikonimplantate mit textuierter Oberfläche von der Firma Polytech Health & Aesthetics, Dieburg, Deutschland.



Bild 1: Punch Utensilien: zirkuläres Skalpell von 4mm Durchmesser, Desinfektion, Nahtmaterial



Bild 2: Punch Durchführung mittels zirkulärem Ausstanzen eines 4mm Zylinder aus dem zentralen Nippelbereich



Bild 3: Entnehmen des gestanzten Gewebes

Abbildung 1: Fotodokumentation der zentralen Nippelbiopsie/des Nippelpunchs, Teil 1

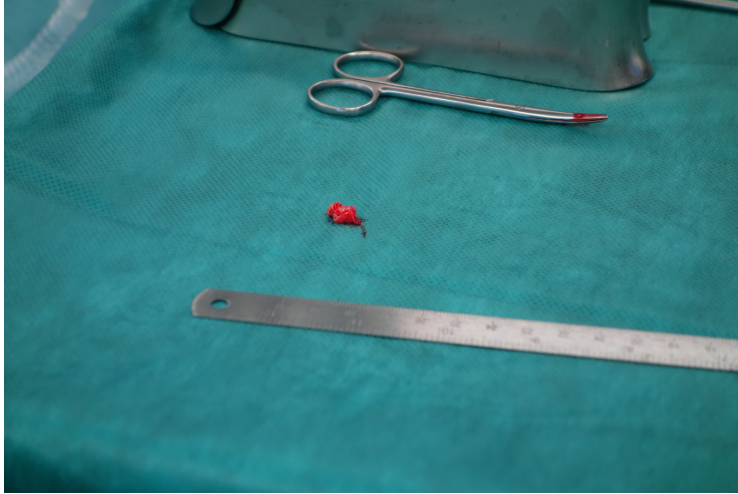


Bild 4: entnommener Gewebezylinder



Bild 5: Ergebnis nach der Tabaksbeutelnaht



Bild 6: Abgeklebter MAK während der nun durchgeführten NSM

Abbildung 2: Fotodokumentation der zentralen Nippelbiopsie/des Nippelpunchs, Teil 2

3.4 Informed Consent/Ethik

Alle Patientinnen willigten schriftlich für die durchgeführten Operationen ein. Die Ethikkommission der Universität Köln erlaubte die Durchführung dieser retrospektiven anonymisierten Studie, die Referenznummer lautet 19-1204.

3.5 Statistik

Die statistischen Berechnungen der gewonnenen Daten wurden unter Zuhilfenahme der VassarStats (Vassar College, Poughkeepsie, NY, USA) Statistiksoftware sowie Excel durchgeführt. Pearson's Chi Quadrat Tests und t-Tests wurden genutzt, um die Signifikanz der Komplikationsraten in den beiden Kohorten zu evaluieren. T-Tests wurden zudem verwendet, um die Patientinnen mit positiver Punch-Biopsie auf potentiell gemeinsame Merkmale zu untersuchen. Alle objektiven Parameter wurden verglichen und evaluiert. Das Signifikanzniveau wurde auf 5 % festgelegt, sodass bei einem p-Wert von kleiner oder gleich 0,05 von Signifikanz zu sprechen ist.

3.6 Klinische Endpunkte

Als primäre klinische Endpunkte wurden in dieser Arbeit die Komplikationsraten nach NSM mit Nippelpunch in Kohorte 2 und NSM ohne Nippelpunch in Kohorte 1 ausgewertet. Es wurde zwischen schweren (major) und leichten (minor) Komplikationen unterschieden. Diese Differenzierung wurde anhand von Morbidität, Mortalität, Kosten für das Gesundheitssystem und der aktuellen Literatur vorgenommen. Als schwere Komplikationen wurden Implantatverlust durch Infektion/Allergie und schwere Nekrose der Brustwarze gewertet, da diese Komplikationen zu zusätzlichen operativen Eingriffen führten. Durch diese Komplikationen kam es also zu erhöhter Morbidität der Patientinnen sowie zu zusätzlichen Kosten für das Gesundheitssystem. Für diesen Vergleich musste zunächst die Vergleichbarkeit der beiden Kohorten untersucht werden.

Als sekundäre Endpunkte wurden Resektionsrandstatus und Lokalrezidivraten betrachtet. Der Nippelpunch wurde bezüglich seines Aufwandes und seiner Kosten evaluiert. Es wurde eine Subgruppenanalyse bei den positiven Nippelpunches durchgeführt.

4. Ergebnisse

Der nun folgende Teil der Arbeit beschäftigt sich mit der detaillierten Beschreibung der Ergebnisse. Zunächst wird auf die Vergleichbarkeit der beiden Kollektive eingegangen, anschließend auf die primären und sekundären Endpunkte.

4.1 Vergleichbarkeit der Kohorten

Bei der Auszählung der verschiedenen Merkmale innerhalb der beiden Gruppen konnte anhand des Signifikanzniveaus eruiert werden, dass sich die beiden Kohorten bis auf zwei Punkte nicht signifikant unterschieden. Zum einen unterschied sich die Anzahl der anderen Diagnosen in der Subgruppe „others“ zwischen der Kontrollgruppe ohne Punch und der Kohorte mit Punch (Kohorte 1: n=17, Kohorte 2: n=3, p-Wert=0,01). Dies liegt darin begründet, dass bei Operationsindikationen für die NSM, die nicht Brustkrebs, seine Vorläuferläsionen oder deren Prophylaxe betreffen, eher kein Nippelpunch durchgeführt wird. Ein Beispiel für eine nicht onkologische Indikation ist die therapieresistente Mastodynie, die in der Kontrollgruppe eine häufigere Indikation darstellte als in der Punch-Gruppe.

Zum anderen erfolgten in Kohorte 2 mehr modifizierte radikale Mastektomien (Ablatio) nach einem positiven Resektionsrandstatus (R1) nach der primären NSM (Kohorte 1: n=2, Kohorte 2 n=13, p-Wert = 0,02).

Kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen konnte bei den folgenden Merkmalen festgestellt werden: Alter (Median: Kohorte 1=50, Kohorte 2=49 Jahre), Menopausenstatus (prämenopausale Patientinnen in Kohorte 1=48,5%, in Kohorte 2=57,4%), Tumorhistologie (NST, invasiv lobuläres Karzinom, DCIS), Lymphknotenstatus, Ki-67, Hormonrezeptorstatus, HER2-neu-Rezeptor-Status, Grading, Seite der Operation, Tumorstadium nach TNM und R1-Status. Demnach sind die beiden Gruppen als gut vergleichbar zu betrachten. Die entsprechenden Werte sind in Tabelle 1 und Tabelle 2 zu finden.

	Standard NSM		NSM with nipple core punch		
	Patients	%	Patients	%	p-value
Gender (w)	103	100.0	108	100.0	
Median age (Range)	50 (24-75)	-	49 (30-71)	-	
Premenopausal	50	48.5	62	57.4	0.198
Prophylactic NSM	23	22.3	19	17.6	
Oncologic NSM	78	75.7	76	70.4	
Conversion to radical mastectomy	2	1.9	13	12.0	0.02
Oncological NSM in total	80	77.6	89	82.4	

Tabelle 1: Vergleichbarkeit der beiden Kohorten: Patientendaten, Indikation NSM²⁶

	Standard NSM		NSM with nipple core punch		p -value	
	Patients	%	Patients	%		
Gender (w)	103	100	108	100		
Histology						
	NST	43	41.7	51	47.2	
	invasive lobular	10	9.7	13	12.0	
	DCIS	12	11.7	19	17.6	0.791
	No pathology (prophylactic)	21	20.4	22	20.4	
	Not available / other	17	16.5	3	2.8	0.015
Size						
	pTis	14	13.6	22	20.4	
	ypT0	8	7.8	5	4.6	
	pT1m	0	0	2	1.9	
	pT1a	2	1.9	6	5.6	
	pT1b	5	4.9	8	7.4	
	pT1c	18	17.5	15	13.9	
	pT2	21	20.4	23	21.3	
	pT3	1	1.0	3	2.8	0.67
	Unknown	34	33.0	24	22.2	0.33
Nodalstatus						
	pN0	57	71.3	63	70.8	
	pNX	9	11.3	6	6.7	
	pN positive	14	17.5	20	22.5	0.32
Ki67 (%)						
	≤14	23	28.8	23	25.8	
	>14	9	11.3	16	18.0	
	≥25	31	38.8	31	34.8	0.42
Grading						
	G1	5	4.9	9	8.3	
	G2	38	36.9	45	41.7	
	G3	26	25.2	28	25.9	0.71
	Not reported	2	1.9	2	1.9	
	Benign/prophylactic	32	31.1	24	22.2	
Hormone receptor status						
	Positive	54	67.5	69	77.5	0.32
HER2/neu-Expression						
	Positive	10	12.5	19	21.3	0.14
Side/Breasts						
	Left	29	28.2	34	31.5	
	Right	26	25.2	28	25.9	
	Bilateral	48	46.6	46	42.6	0.82

Tabelle 2: Vergleichbarkeit der Kohorten: Patientendaten, Histologie und TNM²⁶

4.2 Primärer Endpunkt: Komplikationsraten

Im folgenden Abschnitt erfolgt eine detaillierte Beschreibung der Komplikationsraten in den beiden Kohorten. Die Komplikationsraten sind in Tabelle 3 dargestellt.

Die Gesamtkomplikationsraten in den beiden Kohorten unterschieden sich nicht voneinander und waren insgesamt niedrig. Aufgrund des Nippelpunches war weder eine erhöhte Rate an Implantatverlusten, noch an operativen Revisionen zu verzeichnen. Im Gegenteil: die Implantatverlustraten (major complications) waren in der Punch-Kohorte signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe (4,6% vs. 12,6%, $p=0,04$). Es konnte kein negativer Einfluss auf das kosmetische Outcome der Brüste der Patientinnen aufgrund des Nippelpunches beobachtet werden. Durch den Nippelpunch entstand keine Verlängerung der OP-Zeit.

Allerdings fand sich bei 4,6% ($n=5$) der Patientinnen aus der Punch-Kohorte ein positiver Nippelpunch und somit ein Befall des MAK, der daraufhin entfernt werden musste. Bei den positiven Biopsien handelte es sich in drei Fällen um ein DCIS, in einem Fall um einen M. Paget mit invasiven Anteilen und in einem Fall um ein invasives Karzinom (NST).

4.2.1. Leichte Komplikationen

Die postoperativen Komplikationen wurden, wie der Tabelle 3 zu entnehmen ist, in zwei Kategorien eingeteilt. Die erste Gruppe der geringfügigen Komplikationen (Minor Complications) beinhaltet dabei das punktionswürdige Serom, die Kapsel-fibrose, Infektion der Wunde, Hämatom bzw. postoperative Nachblutung, Implantat-Rotation oder -Dislokation, Red-Breast-Syndrom (RBS), MAK-Nekrose, die keine operativen Maßnahmen zur Folge hatte, Wundheilungsstörung, Abszess und allergisches Exanthem. Diese leichten Komplikationen haben gemeinsam, dass sie nicht zum Implantatverlust führen und konservativ oder durch einen kleinen operativen Eingriff therapierbar sind. Geringfügige Komplikationen hatten in Kohorte 1 (ohne Punch) insgesamt 40 Patientinnen (38,8%) und in Kohorte 2 (mit Punch) insgesamt 45 Patientinnen (41,7%). Der Unterschied war nicht signifikant ($p=0,67$).

4.2.2. Schwere Komplikationen

Die Kategorie der schwerwiegenden Komplikationen wird in dieser Arbeit durch die Konsequenz des Implantatverlusts definiert (Major Complications). Demnach folgt der Komplikation immer mindestens eine weitere Operation, sowie das Ersetzen des Implantats durch ein neues oder durch eine andere Art der Brustrekonstruktion, bzw. MRM. Die Gründe dafür waren folgende: Wundinfektion, Allergie gegen das Implantat oder schwere MAK-Nekrose, die zu DIEP (tiefer inferiorer epigastrischer Perforatorlappen) oder MRM führten, also eine sekundäre Rekonstruktion bzw. Ablation der Brust zur Folge hatte. Als letzter Punkt und Spätkomplikation wurde die schwere Kapsel-fibrose, die ebenfalls eine sekundäre Rekonstruktion der Brust als Konsequenz hatte, aufgeführt. Dabei wurde die Spätkomplikation Kapsel-fibrose gesondert betrachtet und ein eigener p -Wert berechnet ($p=0,05$), weil der

Zeitraum, bis zu dem diese Spät komplikation auftreten kann, schwer zu beurteilen ist. Viele NSMs mit Nippelpunch, die in die Statistik einfließen, wurden zu einem späteren Zeitpunkt durchgeführt (Median des OP-Datums: August 2017) als jene NSMs ohne Nippelpunch (Median des OP-Datums September 2015). Demnach lässt sich dieser signifikante Unterschied vermutlich nicht dem Nippelpunch zurechnen.

Die schwerwiegenden Komplikationen traten in Kohorte 1, welche keinen Nippelpunch bekam, wie oben bereits erwähnt, signifikant häufiger auf ($p=0,04$). In der Kontrollgruppe hatten 12,6 % der Patientinnen ($n=13$) als schwerwiegend definierte Komplikationen, während in der Punch-Gruppe nur 4,6 % der Patientinnen ($n=5$) schwere Komplikationen hatten. Dieser Unterschied ist nicht dem Nippelpunch selbst zuzuschreiben, lässt allerdings die Schlussfolgerung zu, dass die Durchführung des Nippelpunches nicht mit erhöhten Komplikationsraten für die Patientinnen einhergeht. Darüber hinaus kam es in der Nippelpunch-Gruppe zu keinem schweren Fall von Nippelnekrose, während in der Standard-NSM zwei Fälle (1,9%) von Nippelnekrosen, die zu einer Reoperation führten, auftraten.

	Standard NSM		NSM with Punch		p-value*
	Number of patients	%	Number of patients	%	
Total (n=211)					
	103	100	108	100	
Minor Complications	40	38.8	45	41.7	0.67
Seroma	13	12.6	18	16.7	
Capsular Fibrosis	1	1.0	2	1.9	0.04
Infection (no operative revision)	1	1.0	1	0.9	
Haematoma (operative revision)	6	5.8	4	3.7	
Implant rotation/dislocation	2	1.9	3	2.8	
Red-Breast-Syndrome	13	12.6	10	9.3	
Nipple necrosis (no operative revision)	1	1.0	1	0.9	
Impaired wound healing	1	1.0	5	4.6	
Abscess	0	0	1	0.9	
Exanthema	2	1.9	0	0	
Major Complications	13	12.6	5	4.6	0.04
Infection of expander/breast implant with implant loss	10	9.7	5	4.6	
implant loss because of allergy	1	1.0	0	0	
Nipple necrosis which lead to DIEP or Ablatio	2	1.9	0	0	
Late Complications (> 6 months)					
Capsular fibrosis which led to implant change or DIEP	6	5.8	1	0.9	0.05

Tabelle 3: Komplikationsraten (*Subgruppen p-Wert nur aufgelistet, wenn signifikant)²⁶

4.3 Sekundäre Endpunkte

In dieser Studie wurden folgende sekundäre Endpunkte betrachtet: Resektionsrandstatus (R1, insbesondere nach ventral) und Lokalrezidivrate. Zudem wurde eine Subgruppenanalyse bei den Patientinnen, die einen positiven Nippelpunch hatten, durchgeführt und der Nippelpunch bezüglich seiner Kosteneffektivität evaluiert.

4.3.1. Positiver Resektionsrandstatus nach NSM

Auch der Vergleich der R1-Resektionen bei der NSM (Tabelle 4: Patientenübersicht Resektionsrandstatus) zeigte keinen signifikanten Unterschied ($p=0,36$) zwischen den beiden Gruppen. In der Kontrollgruppe hatten 15,5 % ($n=16$) und in der Nippelpunch-Gruppe 20,4% ($n=22$) einen positiven Resektionsrandstatus (R1). Dies führte zu 3,9 % ($n=4$) modifizierten radikalen Mastektomien in Kohorte 1 und zu 12,0 % ($n=13$) in MRM in Kohorte 2.

Sieben Patientinnen in Kohorte 1 (ohne Punch) benötigten eine Folgeresektion nach ventral und ebenso neun Patientinnen aus Kohorte 2 (mit Punch). Der Unterschied war nicht signifikant. Außerdem befand sich unter den 108 Nippelpunch-Biopsien keine Biopsie, die im späteren ausführlichen Pathologiebericht im Schnellschnitt als falsch negativ oder falsch positiv bewertet wurde. Manche Patientinnen mit R1-Status lehnten eine Reoperation ab, während bei anderen Patientinnen mehrfache Nachresektionen oder eine Nachresektion und anschließende eine MRM aufgrund eines persistierenden R1-Status durchgeführt wurden.

4.3.2. Lokalrezidivrate und axilläre Rezidive

In keiner der beiden Gruppen kam es im beobachteten Zeitraum zu einem repräsentativen Lokalrezidiv des MAK. In der Kontrollgruppe kam es zu zwei axillären Rezidiven und in der Punch-Gruppe zu zwei Lokalrezidiven.

Insgesamt ist die Lokalrezidivrate schwer beurteilbar, weil sich in den beiden Kohorten Patientinnen, die die NSM zwischen März 2015 bis Februar 2018 erhalten haben, befinden. Demnach variiert die Zeitspanne des Nachbeobachtungszeitraums (Follow-up) zwischen neun Monaten und mehr als drei Jahren.

In der Punch-Kohorte lässt sich als Median des OP-Datums der NSM August 2017 bestimmen. Daraus ergibt sich ein Follow-up von 15 Monaten, da die endgültige Akteneinsicht im November 2018 beendet wurde.

Für die Kontrollgruppe ergibt sich als Median der erfassten OP-Daten September 2015 und damit ein Follow-up von drei Jahren und zwei Monaten.

Zum Zeitpunkt der Datenerhebung im November 2018 waren in beiden Gruppen jeweils zwei Rezidive zu dokumentieren (Punch-Kohorte: 1,85%, Kontroll-Kohorte: 1,94%). In der Punch-Kohorte handelte es sich dabei um ein Lokalrezidiv, welches sechs Monate nach NSM auftrat. Die Tumorformel lautete zum Zeitpunkt der NSM im Februar 2018 pT2, N0, M0, G3, schwach

ER sensitiv, Ki-67 von 70%. Die Patientin lehnte jedoch jegliche weitere systemische medikamentöse Therapie nach der NSM ab, obwohl die Indikation zur CTX aufgrund der Tumorformel bestand. Das zweite Lokalrezidiv in der Punch-Kohorte trat bereits einen Monat nach der NSM im Februar 2018 auf. Dabei handelte es sich um einen M. Paget, wobei der Nippelpunch auch positiv ausgefallen war. Trotzdem wurde der Erhalt der Mamille auf Wunsch der Patientin unter Teilresektion versucht. Einen Monat später musste der MAK dann jedoch vollständig entfernt werden. Diese beiden Fälle sind aufgrund des besonders den MAK betreffenden Krankheitsbildes des M. Paget und der individuellen Entscheidung der ersten Patientin gegen eine Chemotherapie nicht als repräsentativ zu bewerten. Jedoch ist ein Median follow-up von 15 Monaten auch eine zu kurze Zeitspanne für eine endgültige Beurteilung.

In der Kontrollgruppe ohne Punch-Biopsie kam es zu zwei axillären Rezidiven. Bei einer 72-jährigen Patientin betrug die Zeitspanne vom invasiv lobulären Ersttumor (ypT2, N0, M0, G3, HR negativ, Her2-neu positiv, Ki-67 34%) bis zum axillären Rezidiv (rpT2a) zwei Jahre und vier Monate. Bei der zweiten Patientin (51 Jahre) betrug die Zeitspanne vom Ersttumor (NST + DCIS, pT1c, N0, M0, G2, HR positiv, Her2-neu negativ, Ki-67 31%) bis zum axillären Rezidiv (rpN1a) 23 Monate.

	Standard NSM		NSM with nipple core punch		p-value
	Patients	%	Patients	%	
R1 after NSM					
follow-up resection	103	100	108	100	
follow-up resection ventral/retromam.	16	15.5	22	20.4	0.36
Radical Mastectomy	12	11.7	13	12.0	
NAC Resection	7	6.8	9	8.3	
	4	3.9	13	12.0	0.03
	0	0	1	0.9	

Tabelle 4: Patientenübersicht Resektionsrandstatus(*Subgruppen p-Wert nur aufgelistet, wenn signifikant) ²⁶

4.3.3. Subgruppenanalyse: Positive Nippelpunch Biopsie

In dieser Subgruppenanalyse wurden die fünf positiven Nippelpunchbiopsien aus Kohorte 2 genauer betrachtet. Dabei wurden positiver Nippelpunch und positive bzw. negative retroareoläre Biopsie verglichen (Tabelle 5). Die retroareoläre Biopsie, welche alle 211 Patientinnen der beiden Kohorten erhalten haben, war dabei in nur vier von fünf Fällen ebenfalls positiv. Dies bedeutet, dass eine retroareoläre Biopsie falsch negativ war. Daraus ergibt sich eine Falsch-negativ-Rate von 20%. Alle positiven retroareolären Biopsien korrelierten mit einer positiven Nippelpunch-Biopsie, doch umgekehrt war dies nicht der Fall. Bei der betroffenen Patientin handelte es sich um das Erkrankungsbild eines diskontinuierlich wachsendes DCIS. Wäre im Falle dieser Patientin nur eine retroareoläre Biopsie durchgeführt worden, wäre fälschlicherweise ein R0-Status anstelle eines R1-Status dokumentiert worden und der MAK wäre erhalten worden. Durch den zusätzlichen Nippelpunch konnte jedoch der MAK-Befall detektiert werden.

Darüber hinaus wurden die von einem positiven Nippelpunch betroffenen Patientinnen auf Gemeinsamkeiten in der Tumorphistologie und in der Bildgebung untersucht (Tabelle 6). Insbesondere die größte Tumorausdehnung in der pathologischen Gewebeuntersuchung und die größte Ausdehnung der Raumforderung in der Bildgebung (MRT, Mammographie oder Sonographie) wurden hierbei, wenn möglich, bei allen Patientinnen dokumentiert und gesondert betrachtet. Bei den insgesamt fünf positiven Punch-Biopsien war im Unterschied zu den negativen Punch-Biopsien eine signifikant größere Ausdehnung des Tumors bzw. des DCIS in der pathologischen Aufarbeitung des Gewebes festzustellen ($p = <0,05$). In der positiven Punch-Gruppe lag die Tumorausdehnung bei 91mm (SD=36,2 mm) während sie in der negativen Punch-Gruppe bei nur 34 mm (SD=25,5 mm) lag. Wurde der bekannte M. Paget, aufgrund seiner histopathologischen Besonderheiten, aus der Subgruppenanalyse herausgenommen, flossen nur die drei großen DCIS Befunde von jeweils über 100 mm Ausdehnung mit ein und ergaben eine durchschnittliche Ausdehnung des Befundes auf 112 mm, was dementsprechend zu einer wesentlich kleineren Standardabweichung führte (SD=6,2 mm). Der Unterschied des größten Durchmessers in der Bildgebung erwies sich nicht als signifikant ($p=0,23$). Dabei wurden von allen Patientinnen, wenn vorhanden, die Maße der verdächtigen Raumforderung im MRT, in der Mammographie und / oder in der Sonographie in Millimeter (mm) dokumentiert. Der größte Wert wurde separat notiert und der Durchschnitt in mm inklusive Standardabweichung wurde ermittelt. In der positiven Punch-Gruppe ergab sich ein Wert von 43 mm (SD=34,8 mm) und in der negativen Punch-Gruppe ein Wert von 28mm (SD=21,9 mm). Demnach scheint die Bildgebung in dieser Studie nicht aussagekräftig bezüglich der MAK Involvierung bei einer Tumorerkrankung oder Tumorstufe zu sein. Allerdings wurde der Tumor-Nippel-Abstand in der Bildgebung nicht standardmäßig bestimmt.

Die weiteren untersuchen Parameter Hormonrezeptorstatus, HER2-neu Rezeptortstatus, Lymphknotenstatus und Ki-67 $\geq 20\%$ erwiesen sich nicht als signifikant unterschiedlich in den beiden Gruppen.

	Positive Nippel Biopsy	Corresponding Positive Retroareolar Biopsy	Corresponding Retroareolar Negative Biopsy
Overall	5	4	1 (20%)
DCIS	2	1	1
LCIS	1	1	0
M. Paget + Carcinoma	1	1	0
Carcinoma	1	1	0

Tabelle 5: Patientenübersicht: Korrelation zwischen positivem Nippelpunch und retroareolärer Biopsie²⁶

Characteristics	Nipple-Punch-Status		p-value
	Positive (n=5)	Negative (n=103)	
Age in years, mean (SD)	45 (8.4)	50 (10.4)	
Widest size of invasive cancer, M;Paget or DCIS in pathology in mm, mean (SD)	91 (36.2)	34 (25.5)	<0.05
Widest size of DCIS in pathology in mm, mean (SD)	112 (6.2)	43 (28.6)	<0.05
Widest size of invasive cancer or DCIS in imaging (Sono, MRT, Mammography) in mm, mean (SD)	43 (34.8)	28 (21.9)	0.23
Hormone rezeptor expression (%)	4 (80)	65 (63.1)	>0.05
Her2-neu rezeptor expression (%)	3 (60)	16 (15.5)	>0.05
Nodal positive (%)	2 (40)	18 (17.5)	>0.05
Ki-67 >= 20% (%)	4 (80)	35 (34)	>0.05

Tabelle 6: Subgruppe positiver Nippelpunch im Vergleich mit Subgruppe negativer Nippelpunch, SD=Standardabweichung

4.3.4. Kosteneffektivität

Der Nippelpunch an sich ist eine kostengünstige Methode. Die Hautstanze selbst ist billig und die Prozedur ist in wenigen Minuten abgeschlossen. Ein intraoperativer Schnellschnitt ändert die Kosten ebenfalls nicht, da bevor der Nippelpunch eingeführt wurde, in den meisten Fällen sowieso ein retroareolärer Schnellschnitt durchgeführt wurde. In der Diskussion wird auf die Unterschiede zwischen retroareolärem Schnellschnitt und zentralem Nippelpunch eingegangen.

Insbesondere werden Kosten gespart, wenn aufgrund des Nippelpunches ein weiterer Eingriff mit Narkose und voll besetztem OP-Personal vermieden werden kann. Bei fünf Patientinnen fiel der Punch positiv aus, bei vier von diesen Patientinnen wurde die Brustwarze unmittelbar entfernt, sodass ein zweiter Eingriff vermieden und somit Kosten gespart werden konnten. Bei einer der fünf Patientinnen war die retroareoläre Biopsie falsch negativ, sodass allein aufgrund des Nippelpunches eine Entfernung des betroffenen MAK im selben Eingriff durchgeführt werden konnte. Es ist vorstellbar, dass somit ein Rezidiv und dessen nachfolgende Kosten verhindert werden konnten. Da es, wie zuvor beschrieben, aufgrund des Nippelpunches in dieser Studie definitiv nicht zu erhöhten Komplikationsraten oder mehr Nachresektionen kam, ist der Nippelpunch, was die Kosteneffektivität angeht, als unproblematisch zu bewerten.

4.4 Zusammenfassung der Ergebnisse

Der primäre Endpunkt dieser Arbeit liegt im Vergleich der Komplikationsraten der beiden Gruppen NSM mit retroareolärer Biopsie + zentraler Nippel-Biopsie (n=108) und NSM mit alleiniger retroareolärer Biopsie (n=103).

Die beiden Kohorten stellten sich als gut vergleichbar heraus. In den Punkten Alter (Median Kohorte 1 = 50, Kohorte 2 = 49 Jahre), Menopausenstatus (prämenopausale Patientinnen in Kohorte 1= 48,5%, in Kohorte 2 = 57,4%), Tumorhistologie (NST, invasiv lobuläres Karzinom, DCIS), Lymphknotenstatus, Ki-67, Hormonrezeptorstatus, HER2-neu Status, Grading, Seite der Operation, Tumorstadium nach TNM und R1-Status gab es zwischen den Kollektiven keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 1 und 2).

Bezüglich der postoperativen Komplikationen konnte keine negative Auswirkung durch den zusätzlichen Nippelpunch festgestellt werden. Bei den Komplikationen wurde zwischen leichten (minor complications) ohne Implantatverlust und schweren Komplikationen (major complications) mit Implantatverlust bzw. -wechsel unterschieden. Die leichten Komplikationen unterschieden sich zwischen der Standard-NSM (38,8%) und der NSM mit Nippelpunch (41,7%) nicht signifikant ($p=0,67$). Die schweren Komplikationen traten im Vergleich signifikant häufiger ($p=0,04$) in der NSM-Gruppe ohne Punch (12,6 %) auf. In Kohorte 2 mit Nippelpunch kam es nur in 4,6 % der Fälle zu schweren Komplikationen (Tabelle 3).

Als sekundäre Endpunkte dieser Arbeit wurden der Resektionsrandstatus (Tabelle 4) und die Lokalrezidivrate der beiden Gruppen beleuchtet. Zudem erfolgte eine Subgruppenanalyse (Tabelle 5 und 6), der von Mammakarzinom oder dessen Vorläuferläsionen betroffenen Nippelpunch-Biopsien. Die Kosteneffektivität des Nippelpunchs wurde evaluiert.

Es gab keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Resektionsrandstatus zwischen den beiden Gruppen ($p=0,36$). In der Kontrollgruppe hatten 15,5 % (n=16) und in der Nippelpunch-Gruppe 20,4% (n=22) einen positiven Resektionsrandstatus. Die daraus folgenden Nachresektionen oder MRM unterschieden sich nicht signifikant (Tabelle 4).

Bezüglich der Lokalrezidivrate lässt sich zwischen diesen Gruppen in dieser Arbeit noch keine endgültige Aussage treffen, da das Follow-up Zeitfenster in der Gruppe NSM mit Nippelpunch mit 15 Monaten recht kurz ist. In der Standard NSM-Gruppe war der durchschnittliche Follow-up Zeitraum drei Jahre lang. In dem beobachteten Zeitraum kam es in beiden Gruppen nicht zu einem repräsentativen Rezidiv des MAK. Jedoch kam es in der Nippelpunch-Kohorte zu zwei Lokalrezidiven und in der Standard-NSM-Kohorte zu zwei axillären Rezidiven. Auf die Literatur und den jetzigen Wissenstand bezogen ist die NSM aber generell eine Operationsmethode mit geringem Lokalrezidivrisiko und unterscheidet sich, was dies angeht, nicht von der hautsparenden oder modifiziert radikalen Mastektomie (siehe Abschnitt Leitlinien). Dies zeigt sich als Trend auch in dem kurzen Follow-up-Zeitraum dieser Arbeit.

In der Subgruppenanalyse „Positiver Nippelpunch“ wurde die Korrelation zwischen Nippelpunch-Biopsie und retroareolärer Biopsie verglichen (Tabelle 5). Alle 211 Patientinnen erhielten eine retroareoläre Biopsie, die 108 Patientinnen aus der Nippelpunch-Kohorte erhielten zusätzlich eine zentrale Nippelbiopsie. In dieser Gruppe waren fünf Nippelpunch-Biopsien positiv, also von Mammakarzinom oder dessen Vorläuferläsionen betroffen. Jedoch waren nur vier der retroareolären Biopsien positiv. Somit war eine der retroareolären Biopsien falsch negativ. Die Patientin mit der negativen retroareolären Biopsie und dem positiven Nippelpunch war an einem diskontinuierlich wachsendem DCIS erkrankt. Durch den zusätzlich durchgeführten Nippelpunch konnte bei ihr noch im selben Eingriff der betroffene MAK entfernt werden. Der Nippelpunch war in keinem der 108 Fälle falsch positiv oder falsch negativ.

Darüber hinaus konnte ein signifikanter Unterschied bezüglich der Tumorausdehnung in der Pathologie festgestellt werden. Die Ausdehnung der onkologischen Befunde in Millimeter war signifikant höher als in der Gruppe „Negativer Punch“. Weitere untersuchte Parameter, wie Bildgebung und histologische Tumorfaktoren zeigten keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen (Tabelle 6).

Was die Kosteneffektivität angeht, wird der Nippelpunch in dieser Arbeit als günstig bewertet. Er führt weder zu einer ausschlaggebenden Verlängerung der Operationszeit, noch zu höheren Kosten, da ein Schnellschnitt im Rahmen einer retroareolären Biopsie sowieso durchgeführt wird. Es ist vorstellbar, dass es aufgrund der Aussagekraft der Punch-Biopsie durch die Vermeidung eines zweiten Eingriffs oder eines Rezidivs nach einer falsch negativen retroareolären Biopsie zu einer erheblichen Einsparung von Kosten kommt.

Die NSM mit zusätzlichem Nippelpunch ist als operativ sichere Methode zu bewerten und kann bestenfalls durch die Entfernung von ansonsten in vivo verbleibendem Brustgewebe die onkologische Sicherheit der NSM zusätzlich steigern.

5. Diskussion

In der Diskussion dieser Arbeit sollen Vor- und Nachteile des Nippelpunchs aufgewiesen werden. Die primären und sekundären Endpunkte dieser Arbeit werden im Bezug auf die aktuelle Literatur diskutiert.

5.1 Vergleich mit der Literatur: Die zentrale Nippelbiopsie

Die Durchführung einer retroareolären Biopsie und einer zusätzlichen zentralen Nippel-Biopsie von ventral mit intraoperativem Schnellschnitt, wie in „3.3.1 Nippelpunch“ beschrieben und in „Abbildung 1“ dargestellt, findet sich in der Literatur nicht und stellt somit eine neue Methode dar. Zumeist ist lediglich von einer retroareolären Biopsie die Rede^{23, 27, 13}. Jedoch besteht ein allgemeiner Konsens darüber, dass eine Evaluation des MAK-Befalls als Goldstandard bei der NSM durchgeführt werden sollte⁷. Dies liegt zum einen in der Möglichkeit des okkulten MAK-Befalls begründet, welcher je nach Studie zwischen 2-16% angegeben wird und somit stark variiert^{10, 23, 6}. Zum anderen liegt die Empfehlung einer retroareolären Biopsie in der, wenn auch geringen, Lokalrezidivrate (0-1,7%) des MAK begründet^{4, 28}. In vielen Studien wird die genaue Durchführung der retroareolären Biopsie nicht adressiert, sodass oftmals unklar bleibt, wie viel Gewebe von retroareolär tatsächlich entfernt wurde¹⁰. Bezüglich der retroareolären Biopsie werden unterschiedliche Sensitivitäten (58%-77,8%) und Spezifitäten (88-100%) beschrieben^{23, 27, 29}. In dieser Arbeit trat ein Fall einer falsch negativen retroareolären Biopsie auf (Tabelle 5), während kein falsch negativer Nippelpunch auftrat. Dies weist auf die in der Literatur beschriebene Problematik bezüglich des okkulten MAK-Befalls hin.

Eine detaillierte Diskussion der Thematik erfolgt im Abschnitt „5.1.4 Retroareoläre Punchbiopsie und Nippelpunch im Vergleich“.

5.1.1. Komplikationsraten im Vergleich

In dieser Arbeit wurden als primärer Endpunkt die postoperativen Komplikationsraten ausgewertet. Die beiden Kohorten stellten sich als gut vergleichbar heraus (Tabelle 1 und 2). Die detaillierten Ergebnisse dieser beiden Punkte sind in Abschnitt „4.1 Vergleichbarkeit der Kohorten“ und „4.2 Komplikationsraten“ dargestellt. Basierend auf den Daten dieser Arbeit, scheint der Nippelpunch eine für die Patientinnen sichere Methode zu sein. Schwere Komplikationen, welche zum Implantatverlust führten, traten in der Standard-NSM Gruppe mit 12,6% signifikant häufiger auf als in der Nippelpunch-Gruppe (4,6%, $p=0,04$). Diese für die Durchführung des Nippelpunch als positiv zu wertende Zahlen, könnten auf die saubere Durchführung der OP-Methode mit dem Verschluss der kleinen zusätzlichen Wunde durch eine Tabaksbeutelnaht zurückzuführen sein (Abbildung 1). Es ist jedoch gut vorstellbar, dass dieser signifikante Unterschied nicht in der Durchführung oder Unterlassung des Nippelpunches begründet liegt. Allerdings unterstreicht das Ergebnis die Hypothese, dass der

Nippelpunch in dieser Studie nicht zu einer Erhöhung der Komplikationsraten bei der NSM geführt hat.

Die verschiedenen in Tabelle 3 aufgeführten Komplikationen ergaben sich aus der Akteneinsicht. Die Einteilung nach leichten und schweren Komplikationen erfolgte auf Basis der aktuellen Literatur, wobei dort häufig nur die schweren Komplikationen, welche zum Implantatverlust geführt haben, aufgeführt werden^{8, 30, 31}.

Generell waren die Implantatverlustraten gering in ihrer Anzahl und gut mit ähnlichen Studien und großen Reviews/Metaanalysen zum Thema NSM vergleichbar^{3, 8, 32, 33}. Zudem kam es in der Nippelpunch-Kohorte zu keinem und in der Standard-NSM Kohorte nur in zwei Fällen (1,9%) zu einer schweren MAK-Nekrose, welche zu einer Entfernung des MAK/Ablatio oder eine sekundären autologen Rekonstruktion mittels DIEP führte. Zu einer leichten Nippelnekrose, welche spontan wieder abheilte, kam es in beiden Kohorten lediglich in einem Fall. Dieses Ergebnis deutet daraufhin, dass die Durchblutung des MAK durch den Nippelpunch nicht gravierend verschlechtert wird und durch die zusätzliche Biopsie nicht mit einer Häufung der Komplikation Nippelnekrose zu rechnen ist. Generell ist die Nippelnekrose eine in der Literatur häufig aufgeführte Komplikation, welche im Zusammenhang mit der NSM auftreten kann¹⁸. Dies liegt darin begründet, dass versucht wird, maximal viel Brustdrüsengewebe zu entfernen, was natürlich zu einer verminderten Durchblutung vom zurückbleibenden Hautmantel und MAK führen kann. Die Nippelnekrose-Rate in dieser Arbeit hat im Vergleich zur Literatur einen eher niedrigen Wert. Dort variieren die Angaben erheblich und befinden sich je nach Studie eher im Bereich von 5-10%^{3, 30, 32}.

Die leichten Komplikationen wie punktionswürdiges Serom, leichte Kapselbibrose, Infektion, Hämatom, RBS etc. unterschieden sich in beiden Gruppen nicht signifikant und waren ähnlich hoch wie auch in der Literatur beschrieben^{30, 33, 9}.

Insgesamt lässt sich aus dem Vergleich der Komplikationsraten der beiden Kohorten schließen, dass der zusätzlich zur retroareolären Biopsie durchgeführte Nippelpunch eine sichere Prozedur ist, um die feingewebliche Schnellschnitt-Untersuchung des MAK zu erweitern.

5.1.2. Positiver Resektionsrandstatus

Der positive Resektionsrandstatus (R1) nach der primären NSM unterschied sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen. In der Punch-Kohorte willigten Patientinnen in 13 Fällen für eine MRM ein, während nur vier MRM in der Kontrollgruppe durchgeführt wurden. Dieser Unterschied ist für die Interpretation dieser Studie jedoch nicht relevant. Dies liegt insbesondere darin begründet, dass sich die Anzahl der ventralen R1-Resektionen zum MAK hin nicht signifikant unterschied (6,8 % vs. 8,3 %). Aufgrund des Nippelpunches kam es also weder zu weniger noch zu mehr Nachresektionen.

In dieser Arbeit hatten 15,5% (Kontrollkohorte) und 20,4% (Punch-Kohorte) insgesamt einen R1-Status. Von diesen Patientinnen hatten 6,8% (Kontrollkohorte) und 8,3% (Punch-Kohorte) einen ventralen R1-Status, obwohl die retroareoläre Biopsie +/- Nippelpunch ein benignes Ergebnis lieferten. Der R1-Status war ventral gelegen, hatte jedoch keine Ausdehnung bis zum MAK zur Konsequenz. Alles in allem lässt sich sagen, dass eine Verbesserung des pathologischen Gesamtbildes durch die Nippelbiopsie möglich ist, jedoch eine völlige Vermeidung eines ventralen R1-Status durch den Nippelpunch nach NSM nicht zu erwarten ist.

5.1.3. Lokalrezidivraten

In dieser Studie lagen die absoluten Follow-up Zeiträume zwischen neun Monaten und drei Jahren. In der Kontrollgruppe lag der Follow-up Zeitraum bei durchschnittlich 38 Monaten, während er in der Punch-Gruppe bei nur 15 Monaten lag. Diese 15 Monate erscheinen in Anbetracht dessen, dass keine Patientin mit R0-Status eine postoperative Bestrahlung der Brust erhielt, als ein bereits relevanter Nachbeobachtungszeitraum. Die Lokalrezidivraten unterschieden sich zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant. In der Standard-NSM-Kohorte traten, wie bereits im Ergebnisteil beschrieben, zwei axilläre Rezidive (1,85%) und in der Nippelpunch-Kohorte zwei Lokalrezidive in der Brust auf (1,94 %). Die Lokalrezidive in der Punch-Gruppe waren jedoch auf besondere Behandlungssituationen zurückzuführen. Die Ablehnung der Chemotherapie bei bestehender Indikation mit einem Ki-67-Proliferationsindex von 70% und die Besonderheit des M. Paget lassen den Schluss zu, dass es sich hierbei nicht um repräsentative Lokalrezidive gehandelt hat und dementsprechend von einer noch geringeren Lokalrezidivrate ausgegangen werden kann. Schlussfolgernd kam es bei keiner der Patientinnen zu einem repräsentativen MAK-Rezidiv. Diese Ergebnisse sind mit der Literatur gut vergleichbar³³.

Generell wurden die Lokalrezidivraten nach NSM bereits in zahlreichen Studien untersucht und die Operationsmethode insgesamt als onkologisch sicher beurteilt. Daher wird sie in der „interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms als äquivalent zur modifizierten radikalen Mastektomie“ mit der Evidenzklasse 2a empfohlen⁵. Wie beispielsweise in dem systematischen Review „Total Skin-Sparing Mastectomy: A Systematic Review of Oncologic Outcomes and Postoperative Complications“ von Piper et al., welcher 27 Publikationen mit insgesamt 3331 NSMs einschloss, berichtet wurde, sind die Lokalrezidivraten sehr gering. Nach zwei Jahren Median follow-up liegen sie in diesem Review bei 2,7% und nach fünf Jahren bei 4,4%³.

Demnach ist bei der NSM mit Nippelpunch ebenfalls keine hohe Lokalrezidivrate zu erwarten. In dieser Arbeit wurden prophylaktische und therapeutische Mastektomien bezüglich ihrer Lokalrezidivraten nicht gesondert betrachtet. Dies könnte die Lokalrezidivrate als niedriger erscheinen lassen, da die Wahrscheinlichkeit eines Lokalrezidivs bei rechtzeitig

durchgeführter prophylaktischer NSM natürlich viel geringer ausfällt. Muller et al. sprechen in ihrem Review „Oncological safety of nipple-sparing prophylactic mastectomy: A review of the literature on 3716 cases“ aus dem Jahr 2018 von einer Rezidivrate nach prophylaktischer NSM von 0,2%¹⁸. Nichtsdestotrotz sollte die Lokalrezidivrate der Punch-Kohorte in dieser Arbeit mit einem längeren Follow-up-Zeitraum erneut beurteilt werden. Es wäre vorstellbar, dass es durch die zusätzliche Durchführung des Nippelpunches langfristig zu noch weniger MAK-Rezidiven kommt als nach alleiniger retroareolären Biopsie. Jedoch sollte diesbezüglich nicht zu viel erwartet werden, da die MAK-Rezidivrate laut der Literatur mit 0-3,7% bereits als geringfügig eingeschätzt wird^{4, 7}. Zudem wären zahlenmäßig größere Studien sowie ein längeres Follow-up mit Nippelpunch-Kohorte notwendig, um diese Hypothese zu belegen.

5.1.4. Retroareoläre Biopsie und Nippelpunch im Vergleich

In dieser Arbeit wurden in Kohorte 2 eine intraoperative retroareoläre Biopsie sowie eine intraoperative zentrale Nippel-Biopsie von der Außenseite des MAK durchgeführt (Abbildung 1), während in Kohorte 1 lediglich die retroareoläre Biopsie durchgeführt wurde. Dabei fielen fünf Nippelpunches positiv aus, welche daraufhin im Verhältnis zu den retroareolären Biopsien analysiert wurden (Tabelle 5). Eine der retroareolären Biopsien war, trotz positiven Nippelpunches, negativ auf maligne Zellen untersucht worden. In dem Fall handelte es sich um ein diskontinuierlich wachsendes DCIS, welches ohne den Nippelpunch in situ verblieben wäre. Das wirft die Frage auf, ob eine einfache retroareoläre Biopsie als Diagnostikum des MAK-Befalls ausreicht. Die Diskonkordanz zwischen den beiden Biopsie-Methoden lässt den Schluss zu, dass durch die zusätzliche Nippelpunch-Biopsie eine Verbesserung der MAK-Diagnostik erzielt werden kann. Vor allem bei zentraler Tumorage, fortgeschrittenem Tumorstadium und/oder Nähe des Tumors zum MAK und Wunsch der Patientin nach NSM sollte der MAK eingehend untersucht werden²¹. Dabei könnte der zusätzliche Nippelpunch hilfreich sein, insbesondere weil er aufgrund der Datenanalyse in dieser Arbeit (Tabelle 3) als für die Patientinnen sichere Methode eingestuft wird. Möglicherweise könnte die R0-Resektionsrate durch den Nippelpunch verbessert werden und diskontinuierliches Wachstum von Mammakarzinom oder DCIS im MAK eher entdeckt werden. Dementsprechend kann durch die beiden Biopsien ein besseres Gesamtbild bezüglich des MAK bei der NSM generiert werden.

Ein weiterer Vorteil des Nippelpunches ist die simple und standardisierte operative Durchführung, welche kostengünstig und schnell umgesetzt werden kann. Dies könnte von Interesse sein, da bisher bezüglich der retroareolären Biopsie kein standardisiertes Vorgehen besteht¹⁰.

Bezüglich der Raten von okkultem MAK-Befall bei Brustkrebs herrschen in der Literatur, wie bereits beschrieben, große Unterschiede^{23, 6, 13}. Beispielweise berichten Li et al. in ihrer großen retrospektiven Studie, in der 2323 modifizierte radikale Mastektomie-Präparate pathologisch

aufgearbeitet wurden, von einer okkulten Nippel-Involvierung von 10,7%⁶. Dabei fand sich am häufigsten (>50%) eine Involvierung der Nippelbasis. Bei 30% war allerdings auch die Papille selbst betroffen und bei 14% dehnte sich die Läsion bis auf das Hautniveau aus. Dabei hatten 2,8% der betroffenen Nippel einen diskontinuierlichen Befall, bei dem lediglich Papille und/oder Haut betroffen waren, während die Nippelbasis frei von Tumor war⁶. Es ist vorstellbar, dass insbesondere in diesen Fällen der Nippelpunch zu einer höheren Sensitivität führen könnte als die alleinige retroareoläre Biopsie. Auch bei der prophylaktischen NSM wird in dem Review „Oncological safety of nipple-sparing prophylactic mastectomy: A review of the literature on 3716 cases“ von Muller et al. von einer 1,5%-Rate von Vorläuferläsionen innerhalb des MAK gesprochen¹⁸. Dies bestätigt die Sinnhaftigkeit eines Nippelpunches auch bei prophylaktischer NSM. Ein weiteres Problem des okkulten MAK-Befalls ist, dass in einigen Studien nach positivem retroareolären Schnellschnitt und darauffolgender Entfernung des gesamten MAK keine weiteren malignen Zellen im MAK gefunden wurden¹¹. Mannig et al. berichten in ihrer Studie „Pathological Evaluation of Nipple-Sparing Mastectomies with Emphasis on Occult Nipple Involvement: The Weill-Cornell Experience with 325 Cases“ von einem okkulten Nippelbefall in 14% der Fälle bei der therapeutischen NSM, während sich bei den 117 prophylaktischen NSM in dieser Studie kein Fall von MAK-Involvierung finden ließ²³. Von den 29 laut nicht näher spezifizierter retroareolärer Biopsie befallenen Nippeln wurden 20 zu einem späteren Zeitpunkt entfernt. Dabei fanden sich nur in 40%, also in acht der entfernten MAK, maligne Residuen²³. Auch Campisi et al. beschreiben in ihrer Studie, dass 57,7% der aufgrund einer positiven retroareolären Biopsie MAK in der finalen histologischen Aufarbeitung letztendlich keine malignen Zellen mehr enthielten³⁴. Wie bereits beschrieben ist der Erhalt des MAK für das psychologische und sexuelle Wohlbefinden der Patientinnen wichtig^{2, 12}. Aufgrund dessen sollte der MAK, wenn vermeidbar, nicht entfernt werden. Falsch positive sowieso falsch negative retroareolärer Biopsien weisen auf zusätzlichen diagnostischen Bedarf bezüglich des MAK-Befalls hin¹³. Hierfür ist der Nippelpunch in den Augen der Autoren dieser Arbeit gut geeignet.

Ein okkultes MAK-Befall lässt sich außerdem schwer voraussagen³⁵. Eine klinische MAK-Beteiligung stellt jedoch eine relative Kontraindikation für die NSM dar. Einige Studien haben sich bereits mit der Evaluierung von Faktoren, welche einen MAK-Befall präoperativ, trotz optisch und symptomatisch unauffälligem MAK, anzeigen könnten, beschäftigt. Dabei spielt in den meisten Rollen die Größe des Tumors in der Bildgebung und die Tumor-zu-Nippel-Distanz die wichtigste Rolle¹⁴. Zhang et al. fassten in ihrem Review „Predictive factors of nipple involvement in breast cancer: a systematic review and meta-analysis“ von 2015 die Ergebnisse aus 27 Studien mit insgesamt 7971 NSM zusammen. Dabei wurde ein Zusammenhang zwischen MAK-Befall und folgenden Risikofaktoren festgestellt: Tumor zu MAK-Entfernung von <2,5 cm, N+, TNM-Stadium 3-4, T > 5 cm, Hormonrezeptornegativität, HER2neu-

Positivität und DCIS eher als NST²¹. Jedoch relativieren die Autoren ihre Ergebnisse aufgrund der großen statistischen Heterogenität und merken an, dass weitere Studien notwendig sind, um die klinischen Risikofaktoren für einen okkulten MAK-Befall zu konkretisieren²¹. In der Literatur wird häufig erst ab einer Entfernung von 2 cm oder mehr zwischen Tumor und MAK die Indikation zur NSM gestellt, da über leicht erhöhte MAK-Rezidivraten bei geringem Tumor-MAK-Abstand berichtet wurde^{36, 37}. Jedoch gibt es ebenfalls Evidenz dafür, dass diese Entfernung für die Lokalrezidivrate und insbesondere das MAK-Rezidiv nicht relevant zu sein scheint^{38, 37}. In der Studie von Alsharif et al. betrug die Lokalrezidivrate des MAK insgesamt für beide Kohorten 1,6 % (Langzeit follow up >60 Monate), dabei machte es keinen signifikanten Unterschied, ob der Tumor mehr oder weniger als 2 cm vom MAK entfernt war. In der Studie von Alsharif et al. wurde lediglich eine nicht näher spezifizierte retroareoläre Biopsie durchgeführt³⁷. Es gibt beträchtliche Unterschiede, was die Durchführung des intraoperativen Schnellschnitts und die pathologische Aufarbeitung desselben angeht. Oftmals bleibt unklar, wie genau die retroareoläre Biopsie durchgeführt wird und wie viel duktales Gewebe letztendlich entfernt wird¹⁰. Daher wäre der Nippelpunch eine Möglichkeit für ein standardisiertes Vorgehen mit zusätzlicher Entfernung von Brustdrüsengewebe.

In dieser Arbeit wurde bei der „Subgruppenanalyse positive Nippelpunch“, wie in Tabelle 6 aufgeführt, auf Gemeinsamkeiten in der Bildgebung, der Tumorphistologie und der pathologischen Gewebeaufarbeitung geachtet. Dabei ließ sich eine signifikant größere Ausdehnung des Tumors bzw. des DCIS in der pathologischen Aufarbeitung des Gewebes bei den positiven Nippelpunches im Vergleich zu den negativen Nippelpunches feststellen. In der Bildgebung gab es keine signifikanten Unterschiede, was jedoch auch der Heterogenität der apparativen Diagnostik (Sonographie, MRT, Mammographie) und der zumeist im Befund nicht genau beschriebenen Distanz zwischen Tumor und MAK geschuldet sein könnte.

In der Literatur finden sich Ergebnisse, die darauf hindeuten, dass die Ausdehnung eines invasiven Tumors die einzig signifikante Gemeinsamkeit bei Patientinnen mit positivem Resektionsrandstatus des MAK ist¹¹. In der Studie von Tang et al. wurde keine Nippelpunch-Biopsie durchgeführt, sondern das MAK-Gewebe wurde von retroareolär entnommen¹¹. Die Gemeinsamkeit der großen Ausdehnung der malignen Zellen in der pathologischen Untersuchung trifft bei den für diese Arbeit erhobenen Daten auf die extensive Ausdehnung des DCIS zu (Tabelle 6).

Die Parameter in der Bildgebung hätten genauer und insbesondere auf den Abstand zum MAK dokumentiert werden müssen, um eine mögliche Aussagekraft der Bildgebung bezüglich des MAK-Befalls in dieser Arbeit nachweisen oder widerlegen zu können.

In Anbetracht der Ergebnisse dieser Arbeit und der in der Literatur beschriebenen Schwierigkeiten einen okkulten MAK-Befall klinisch und durch retroareoläre Biopsie eindeutig nachzuweisen, ist der Nippelpunch als ein einfach umsetzbares und komplikationsarmes

zusätzliches Diagnostikum zu betrachten. Die zentrale Nippelbiopsie bei der NSM kann in den Augen der Autoren dieser Studie generell empfohlen werden. Jedoch sollte sie aufgrund der mangelnden Datenlage zunächst gemeinsam mit der retroareolären Biopsie zum Einsatz kommen.

5.1.5. Onkologische Sicherheit

Die onkologische Sicherheit der nippelsparenden subkutanen Mastektomie ist, wie im Abschnitt „Die nippelsparende Mastektomie im historischen Kontext“ beschrieben, ein lang umstrittenes Thema². Zum heutigen Zeitpunkt wird die NSM, unter dem Vorbehalt des langfristigen Follow-ups, als onkologisch sicher bewertet. Wie Piper et al. in der Metaanalyse „Total Skin-Sparing Mastectomy: A Systematic Review of Oncologic Outcomes and Postoperative Complications“ berichten, ist die NSM als onkologisch und technisch sichere Methode zu bewerten, wobei das Fünf-bis-zehn-Jahres-Follow-up geringe Raten von Lokalrezidiven (2,7-4,4%) und insbesondere kaum MAK-Involvierung aufweist³. Auch Lanitis et al. konnten in ihrer Metaanalyse keinen signifikanten Unterschied, was Lokalrezidiv- und Komplikationsraten zwischen haut- bzw. nippelsparender Mastektomie und modifizierter radikaler Mastektomie betrifft, feststellen⁸. Oftmals wird betont, dass die NSM nur unter der Bedingung eines nicht fortgeschrittenem Tumorstadiums und mit >2 cm Abstand zwischen Tumor und MAK durchgeführt werden sollte³⁶. Es gibt allerdings auch Studien, die zu dem Ergebnis kommen, dass die NSM auch in fortgeschrittenem Stadium bei Patientinnen, die eine neoadjuvante CTX sowie postoperative RTX benötigen, eine sinnvolle Methode sein kann, welche mit ähnlich hohen Komplikations- und Lokalrezidivraten wie die MRM einhergeht³⁹.

In dieser Arbeit wird belegt, dass durch den Nippelpunch für die Patientinnen bezüglich der postoperativen Komplikationen kein Nachteil entsteht. Aus onkologischer Sicht wird durch den Nippelpunch zusätzliches Brustgewebe entfernt, welches sonst in situ verbleiben würde. Bestenfalls wird dadurch die onkologische Sicherheit für die Patientin erhöht, denn durch den Nippelpunch kann eine umfassendere Aussage bezüglich des tatsächlichen MAK-Befalls getroffen werden. Bis zum jetzigen Zeitpunkt werden von den meisten Chirurgen intraoperative Schnellschnitte von retroareolär entnommen. Dabei bleibt in vielen Studien, wie im vorausgegangenen Abschnitt ausführlich beschrieben, unklar und vor allem inhomogen, was genau der „retroareoläre Schnellschnitt“ ist bzw. wie nah er sich an der eigentlichen Brustwarze befindet¹⁰. Wenn aufgrund eines zu weit gewählten Abstandes der Nippelbefall als falsch positiv bewertet wird, hat dies für die Patientin beachtliche psychische und kosmetische Konsequenzen und resultiert gegebenenfalls in weiteren Operationen zur Rekonstruktion des MAK. Eine falsch negative retroareoläre Biopsie, wie in dem beschriebenen Fall des diskontinuierlichen DCIS, kann zu im MAK verbleibendem entartetem Gewebe führen. Dies kann das onkologische Risiko für die Patientin erhöhen. Wie Li et al. berichten, lag in ihrer Studie bei 14,3 % der 2323 untersuchten Mastektomie-Präparate ein MAK-Befall vor. Von

diesen 14,3 % war zu ca. 51% nur die Nippelbasis betroffen, bei ca. 30% war auch die Papilla mammaria und bei ca. 14% zusätzlich die Haut betroffen. In 2,8 % der betroffenen MAK kam es zu einem Befall lediglich in der Papille des MAK, bei 2,4% nur in der Haut des MAK⁶. Diese Studie zeigt, wie unterschiedlich der MAK-Befall ausfallen kann und könnte eine Erklärung für die mangelnde Sensitivität und Spezifität der retroareolären Biopsie sein. Der diskontinuierliche Befall mit einem DCIS könnte durch Abklärung mittels zusätzlichem Nippelpunch besser detektiert werden. Durch die zentrale Nippel-Biopsie in Form des Nippelpunches von ventral, kann eine klarere Aussage bezüglich der Brustwarze selbst getroffen werden. Der Nippelpunch im Brustzentrum Holweide ist, was die Tiefe und Größe des gewonnenen Gewebezyllinders angeht, mit Hilfe der Hautstanze standardisiert und somit vergleichbar (Abbildung 1). Dass es zu keinem falsch negativen oder falsch positiven Schnellschnitt des Nippelpunches gekommen ist, untermauert dessen Aussagekraft zusätzlich. Bei fünf Patientinnen konnte mit dieser Methode der MAK-Befall intraoperativ detektiert werden, bei einer dieser Patientinnen wäre eine alleinige retroareoläre Biopsie in der Konsequenz eines unentdeckten DCIS im MAK resultiert. Bei keiner Patientin wurde der MAK unnötig entfernt.

Insgesamt betrachtet macht der Nippelpunch die NSM aus Sicht dieser Arbeit onkologisch sicherer und führt dabei nicht zu einem höheren Komplikationsrisiko.

5.2 Ausblick

In Anbetracht der steigenden Anzahl der NSM in den letzten Jahren sollten sowohl die Komplikationsraten, als auch die onkologische Sicherheit der Operation mit oder ohne MAK-Erhalt und deren psychologischen Auswirkungen für die Patientinnen stets kritisch hinterfragt und in weiteren Studien untersucht werden^{2, 3, 13}. Der Nippelpunch als innovative zusätzliche Biopsie-Methode um den MAK auf Malignität zu untersuchen, wird von den Autoren dieser Studie empfohlen. Dabei sollten idealerweise in Zukunft Studien mit größeren Fallzahlen an verschiedenen Zentren mit Nippelpunch-Kohorte und längerem Nachbeobachtungszeitraum dieser Patientinnen durchgeführt werden. Zudem wäre es interessant, in solchen Studien zu untersuchen, ob es durch die Anwendung des Nippelpunches zu weniger Lokalrezidiven im MAK kommt.

Es ist wünschenswert, dass in Zukunft die Anzahl falsch negativer retroareolärer Biopsien reduziert wird, um die onkologische Sicherheit für die Patientinnen zu erhöhen. Die eingeschränkte Sensitivität der retroareolären Biopsie in der Literatur zeigt auf, dass diesbezüglich noch Verbesserungsbedarf besteht^{29, 35}. Es sollte bedacht werden, dass ein diskontinuierlichem Befall des MAK vorliegen kann⁶. Ebenfalls ist es erstrebenswert, falsch positive retroareoläre Biopsien zu vermeiden, damit Mamillen-Areola-Komplexe nicht unnötig entfernt werden^{12, 34}. Die Realibilität der retroareolären Biopsie könnte durch Kombination mit

dem standardisierten Nippelpunch verbessert werden. Das war in dieser Arbeit bei einer der Patientinnen mit positivem Nippelpunch der Fall (Tabelle 5).

5.3 Limitationen

Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns dieser Studie ergeben sich einige Limitationen. Eine verblindete und randomisierte Studie mit höherer Fallzahl wäre aussagekräftiger. Zudem handelt es sich bei dieser Arbeit um eine single-center Studie, da eine Etablierung des Nippelpunches in mehreren Zentren zu diesem Zeitpunkt noch nicht besteht. In dieser Arbeit wurden insgesamt 211 NSM, davon 108 mit Nippelpunch ausgewertet. In der Punch-Kohorte fanden sich dabei fünf Fälle (4,6%) mit positiver Nippelpunch-Biopsie. Für eine höhere Aussagekraft bezüglich der primären und sekundären Endpunkte dieser Arbeit sollten mehr NSM mit Punch-Biopsien analysiert werden. Zudem wäre es sinnvoll in zukünftigen Studien einen längeren Nachbeobachtungszeitraum zu wählen. Da der Nippelpunch erstmalig 2015 im Brustzentrum Holweide eingeführt wurde und die Akteneinsicht 2018 beendet wurde, ist das Langzeit-Follow-up in dieser Arbeit für die Punch-Gruppe auf 15 Monate begrenzt. Es wäre von wissenschaftlichem Interesse, eine höhere Anzahl von Patientinnen mit Z.n. NSM und Nippelpunch über einen längeren Zeitraum zu begleiten, um eine aussagekräftigere Datenlage bezüglich der Lokalrezidivrate zu erhalten. Im Hinblick auf die Lokalrezidivrate, wäre es auch sinnvoll NSM mit prophylaktischer Indikation von NSM mit therapeutischer Indikation zu trennen¹⁸.

Zudem sind postoperative Komplikationen oftmals multifaktoriell bedingt und korrelieren nicht ausschließlich mit der Durchführung des Nippelpunches oder dessen Unterlassung. Jedoch stellten sich die beiden Kohorten als gut vergleichbar dar, wobei Faktoren wie z.B. CTX, RTX und Nikotinabusus, die einen Einfluss auf die postoperative Wundheilung nehmen können, dokumentiert wurden. Aufgrund der innovativen Durchführung des Nippelpunches ist die Fallzahl in dieser Studie als relativ hoch zu bewerten.

6. Literaturverzeichnis

- 1 Tokin C, Weiss A, Wang-Rodriguez J, Blair SL. Oncologic Safety of Skin-Sparing and Nipple-Sparing Mastectomy: A Discussion and Review of the Literature. *Int J Surg Oncol* 2012; **2012**: 1–8.
- 2 Laronga C, Lewis JD, Smith PD. The Changing Face of Mastectomy: An Oncologic and Cosmetic Perspective. *Cancer Control* 2012; **19**: 286–94.
- 3 Piper M, Peled AW, Foster RD, Moore DH, Esserman LJ. Total Skin-Sparing Mastectomy. *Ann Plast Surg* 2013; **70**: 435–7.
- 4 De La Cruz L, Moody AM, Tappy EE, Blankenship SA, Hecht EM. Overall Survival, Disease-Free Survival, Local Recurrence, and Nipple–Areolar Recurrence in the Setting of Nipple-Sparing Mastectomy: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Ann Surg Oncol* 2015; **22**: 3241–9.
- 5 Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe A. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. AWMF Regist. 032-045OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/>. (Zuletzt abgerufen am 27.01.2022).
- 6 Weidong Li, Shuling Wang, Xiaojing Guo, *u. a.* Nipple Involvement in Breast Cancer: Retrospective Analysis of 2323 Consecutive Mastectomy Specimens. *Int J Surg Pathol* 2011; **19**: 328–34.
- 7 Galimberti V, Vicini E, Corso G, *u. a.* Nipple-sparing and skin-sparing mastectomy: Review of aims, oncological safety and contraindications. *The Breast* 2017; **34**: 82–4.
- 8 Lanitis S, Tekkis PP, Sgourakis G, Dimopoulos N, Al Mufti R, Hadjiminias DJ. Comparison of skin-sparing mastectomy versus non-skin-sparing mastectomy for breast cancer: A meta-analysis of observational studies. *Ann Surg* 2010; **251**: 632–9.
- 9 Eichler C, Schulz C, Thangarajah F, Malter W, Warm M, Brunnert K. A Retrospective Head-to-head Comparison Between TiLoop Bra/TiMesh® and Seragyn® in 320 Cases of Reconstructive Breast Surgery. *Anticancer Res* 2019; **39**: 2599–605.
- 10 Mallon P, Feron J-G, Couturaud B, *u. a.* The Role of Nipple-Sparing Mastectomy in Breast Cancer. *Plast Reconstr Surg* 2013; **131**: 969–84.
- 11 Tang R, Coopey SB, Merrill AL, *u. a.* Positive nipple margins in nipple-sparing mastectomies: Rates, management, and oncologic safety. *J Am Coll Surg* 2016; **222**: 1149–55.
- 12 Romanoff A, Zabor EC, Stempel M, Sacchini V, Pusic A, Morrow M. A Comparison of Patient-Reported Outcomes After Nipple-Sparing Mastectomy and Conventional Mastectomy with Reconstruction. *Ann Surg Oncol* 2018; **25**: 2909–16.
- 13 Camp MS, Coopey SB, Tang R, *u. a.* Management of Positive Sub-areolar/Nipple Duct

- Margins in Nipple-Sparing Mastectomies. *Breast J* 2014; **20**: 402–7.
- 14 Karamchandani DM, Chetlen AL, Riley MP, Schetter S, Hollenbeak CS, Mack J. Pathologic-radiologic correlation in evaluation of retroareolar margin in nipple-sparing mastectomy. *Virchows Arch* 2015; **466**: 279–87.
 - 15 Robert Koch Institut. Krebs in Deutschland, 3.17 Brustdrüse. Berlin, Deutschland. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/kid_2021_c50_brust.pdf?__blob=publicationFile (Zuletzt abgerufen am 27.01.2022).
 - 16 Agha RA, Wellstead G, Sagoo H, *u. a.* Nipple sparing versus skin sparing mastectomy: a systematic review protocol. *BMJ Open* 2016; **6**: e010151.
 - 17 Kast K, Rhiem K, Wappenschmidt B, *u. a.* Prevalence of BRCA1/2 germline mutations in 21 401 families with breast and ovarian cancer. *J Med Genet* 2016; **53**: 465–71.
 - 18 Muller T, Baratte A, Bruant-Rodier C, Bodin F, Mathelin C. Oncological safety of nipple-sparing prophylactic mastectomy: A review of the literature on 3716 cases. *Ann Chir Plast Esthétique* 2018; **63**: e6–13.
 - 19 Yoon-Flannery K, DeStefano LM, De La Cruz LM, *u. a.* Quality of life and sexual well-being after nipple sparing mastectomy: A matched comparison of patients using the breast Q. *J Surg Oncol* 2018; **118**: 238–42.
 - 20 Howard MA, Sisco M, Yao K, *u. a.* Patient satisfaction with nipple-sparing mastectomy: A prospective study of patient reported outcomes using the BREAST-Q. *J Surg Oncol* 2016; **114**: 416–22.
 - 21 Zhang H, Li Y, Moran MS, Haffty BG, Yang Q. Predictive factors of nipple involvement in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2015; **151**: 239–49.
 - 22 Headon HL, Kasem A, Mokbel K. The Oncological Safety of Nipple-Sparing Mastectomy: A Systematic Review of the Literature with a Pooled Analysis of 12,358 Procedures. *Arch Plast Surg* 2016; **43**: 328–38.
 - 23 Manning AT, Sacchini V. Pathological Evaluation of Nipple-Sparing Mastectomies with Emphasis on Occult Nipple Involvement: The Weill-Cornell Experience with 325 Cases. *Breast Dis A Year B Q* 2014; **25**: 232–3.
 - 24 AGO. Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome - Operative Therapie des Mammakarzinoms unter onkologischen Aspekten - Version 2021. https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2021/Einzeldateien/2021D_08_Operative_Therapie_des_MaCa_onkl_Aspekte_MASTER_final_20210302.pdf. (Zuletzt abgerufen am 27.01.2022).
 - 25 AGO. Onkoplastische und rekonstruktive Mammachirurgie: Plastisch-rekonstruktive

- Aspekte nach Mastektomie. https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2020/PDF_DE/2020D09_Onkoplastische_und_rekonstruktive_Mammachirurgie.pdf. (Zuletzt abgerufen am 27.01.2022).
- 26 Eichler C, Stephan S, Thangarajah F, *u. a.* Intraoperative central nipple biopsy in nipple-sparing mastectomy— A retrospective analysis of 211 patients. *Breast J* 2021; **27**: 363–8.
 - 27 Alperovich M, Choi M, Karp NS, *u. a.* Nipple-sparing Mastectomy and Sub-areolar Biopsy: To Freeze or not to Freeze? Evaluating the Role of Sub-areolar Intraoperative Frozen Section. *Breast J* 2016; **22**: 18–23.
 - 28 Moo TA, Pinchinat T, Mays S, *u. a.* Oncologic Outcomes After Nipple-Sparing Mastectomy. *Ann Surg Oncol* 2016; **23**: 3221–5.
 - 29 Suarez-Zamora DA, Barrera-Herrera LE, Palau-Lazaro MA, *u. a.* Accuracy and interobserver agreement of retroareolar frozen sections in nipple-sparing mastectomies. *Ann Diagn Pathol* 2017; **29**: 46–51.
 - 30 Heidemann LN, Gunnarsson GL, Salzberg CA, Sørensen JA, Thomsen JB. Complications following Nipple-Sparing Mastectomy and Immediate Acellular Dermal Matrix Implant-based Breast Reconstruction—A Systematic Review and Meta-analysis. *Plast Reconstr Surg - Glob Open* 2018; **6**: e1625.
 - 31 Thangarajah F, Treeter T, Krug B, *u. a.* Comparison of Subpectoral versus Prepectoral Immediate Implant Reconstruction after Skin- and Nipple-Sparing Mastectomy in Breast Cancer Patients: A Retrospective Hospital-Based Cohort Study. *Breast Care* 2019; **14**: 382–7.
 - 32 Endara M, Chen D, Verma K, Nahabedian MY, Spear SL. Breast reconstruction following nipple-sparing mastectomy: A systematic review of the literature with pooled analysis. *Plast Reconstr Surg* 2013; **132**: 1043–54.
 - 33 Colwell AS. Discussion: Comparing Therapeutic versus Prophylactic Nipple-Sparing Mastectomy: Does Indication Inform Oncologic and Reconstructive Outcomes? *Plast Reconstr Surg* 2018; **142**: 316–7.
 - 34 Campisi P, Bounous VE, D'Alonzo M, *u. a.* Nipple-Sparing Mastectomy: Reliability of sub-areolar sampling and frozen section in predicting occult nipple involvement in breast cancer patients. *Eur J Surg Oncol* 2018; **44**: 1736–42.
 - 35 Stolier A, Stone JC, Moroz K, *u. a.* A comparison of clinical and pathologic assessments for the prediction of occult nipple involvement in nipple-sparing mastectomies. *Ann Surg Oncol* 2013; **20**: 128–32.
 - 36 Frey JD, Salibian AA, Lee J, *u. a.* Oncologic Trends, Outcomes, and Risk Factors for Locoregional Recurrence. *Plast Reconstr Surg* 2019; **143**: 1575–85.

- 37 Alsharif E, Ryu JM, Choi HJ, *u. a.* Oncologic Outcomes of Nipple-Sparing Mastectomy with Immediate Breast Reconstruction in Patients with Tumor-Nipple Distance Less than 2.0 cm. *J Breast Cancer* 2019; **22**: 613.
- 38 Balci FL, Kara H, Dulgeroglu O, Uras C. Oncologic safety of nipple-sparing mastectomy in patients with short tumor-nipple distance. *Breast J* 2019; **25**: 612–8.
- 39 Burdge EC, Yuen J, Hardee M, *u. a.* Nipple skin-sparing mastectomy is feasible for advanced disease. *Ann Surg Oncol* 2013; **20**: 3294–302.

7. Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Fotodokumentation der zentralen Nippelbiopsie/des Nippelpunchs, Teil 1	24
Abbildung 1: Fotodokumentation der zentralen Nippelbiopsie/des Nippelpunchs, Teil 2	25

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Patientendaten, Indikation NSM ²²	28
Tabelle 2: Patientendaten, Histologie und TNM ²²	29
Tabelle 3: Komplikationsraten (*Subgruppen p-Wert nur aufgelistet, wenn signifikant) ²²	32
Tabelle 4: Patientenübersicht Resektionsrandstatus(*Subgruppen p-Wert nur aufgelistet, wenn signifikant) ²²	35
Tabelle 5: Patientenübersicht: Korrelation zwischen positivem Nippelpunch und retroareolärer Biopsie ²²	38
Tabelle 6: Subgruppe positiver Nippelpunch im Vergleich mit Subgruppe negativer Nippelpunch, SD=Standardabweichung	39

8. Vorabveröffentlichung von Ergebnissen

1. Eichler C, Stephan S, Thangarajah F, Puppe J, Rahmani N, Kurbacher C, Malter W, Warm M. Intraoperative central nipple biopsy in nipple-sparing mastectomy - A retrospective analysis of 211 patients. *Anticancer Res The Breast Journal Wiley*. 2021; 27 (4):363-368. doi: 10.1111/tbj.14197