

Aus der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
der Universität zu Köln

Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. P.K. Mallmann

**Analyse der Anwendung von plättchenreichem Plasma
(PRP) zur Verbesserung der Wundheilung nach
Entnahme von Sentinel-Lymphknoten bei
163 Mammakarzinompatientinnen**

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

vorgelegt von
Carolin Baucks
aus Kiel

promoviert am 21. April 2023

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

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

1. Gutachter: Professor Dr. med. M. Warm
2. Gutachterin: Universitätsprofessorin Dr. med. S. A. Eming

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:

Herrn Universitätsprofessor Dr. med. Mathias Warm
Herrn Privatdozent Dr. med. Christian Eichler

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 dieser Arbeit zugrundeliegenden Analysen und Datenauswertungen sind mit Unterstützung von Herrn Prof. Dr. med. Mathias Warm und Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Christian Eichler von mir selbst ausgeführt worden. Der zugrundeliegende Datensatz wurde in dem Brustzentrum der Kliniken der Stadt Köln gGmbH in Holweide erhoben.

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 28.02.2022

Unterschrift: 

Danksagung

Besonders möchte ich Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Christian Eichler für die ausgezeichnete Betreuung, die unkomplizierte Unterstützung und die beständige Begleitung bei dieser Arbeit danken.

Ich danke meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Mathias Warm für die Hilfsbereitschaft und die Zurverfügungstellung der Daten aus dem von ihm geleiteten Brustzentrum der Kliniken der Stadt Köln in Holweide, auf Grundlage derer diese Arbeit möglich war.

Darüber hinaus gilt mein herzlicher Dank meiner Familie. Danke für die Motivation und Unterstützung sowohl bei dieser Arbeit als auch während meines gesamten Studiums.

Meinen Schwestern gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	7
1. ZUSAMMENFASSUNG	8
2. EINLEITUNG	9
2.1 Allgemeine Einführung	9
2.2 Überblick: Plättchenreiches Plasma (PRP)	10
2.2.1. ACP® by Arthrex® (81249 München, Deutschland)	11
2.3 Leitlinien	12
2.4 Chirurgisches Vorgehen	13
2.5 Datenlage	13
2.6 Fragestellungen und Ziel der Arbeit	15
3. MATERIAL UND METHODEN	16
3.1 Material	16
3.1.1. Patientinnenkollektiv	16
3.1.2. Plättchenreiches Plasma: ACP® by Arthrex® (81249 München, Deutschland)	21
3.2 Methoden	24
3.2.1. Zeitraum	24
3.2.2. Operationen	24
3.2.3. Klinische Endpunkte	31
3.2.4. Ethik	31
3.2.5. Statistik	32
4. ERGEBNISSE	33
4.1 Vergleichbarkeit der Patientinnenkollektive	33
4.2 Auswertung klinischer Endpunkte	34
5. DISKUSSION	37

5.1	Einordnung in die Literatur	37
5.1.1.	Verlauf der Wundheilung nach PRP-Anwendung bei Brustkrebspatientinnen	37
5.1.2.	Subjektive Bewertung des Wundheilungsverlaufs nach Einsatz von PRP bei Brustkrebspatientinnen	38
5.1.3.	Anwendung von PRP bei Brustkrebspatientinnen im Hinblick auf onkologische Sicherheit	38
5.2	Beurteilung	39
5.3	Auswertung der Hypothese	39
5.4	Limitationen der Arbeit	41
5.5	Ausblick und Fazit	41
6.	LITERATURVERZEICHNIS	43
7.	ANHANG	49
7.1	Abbildungsverzeichnis	49
7.2	Tabellenverzeichnis	49
8.	VORABVERÖFFENTLICHUNGEN VON ERGEBNISSEN	50

Abkürzungsverzeichnis

ACP®	Autologous conditioned plasma® (autologes konditioniertes Plasma)
BET	Brusterhaltende Therapie
BI-RADS	Breast Imaging – Reporting and Data System
BMI	Body Mass Index
ECGF	Epithelial cell growth factor
EGF	Epidermal growth factor
IGF	Insulin-like growth factor
IL	Interleukin
PDAF	Platelet-derived angiogenesis factor
PDEGF	Platelet-derived endothelial growth factor
PDGF	Platelet-derived growth factor
PF	Platelet factor
PRP	Plättchenreiches Plasma
SLN	Sentinel-lymphnode (Sentinel-Lymphknoten)
SLNE	Sentinel-Lymphonodektomie
TGF	Transforming growth factor
VEGF	Vascular endothelial growth factor

1. Zusammenfassung

Plättchenreiches Plasma (PRP) ist ein aus Vollblut gewonnenes, autologes Produkt, das eine erhöhte Konzentration an Thrombozyten enthält, die bei Aktivierung hochkonzentrierte Wachstumsfaktoren freisetzen können.¹ Es wird angenommen, dass diese durch ihre heilungsfördernden Eigenschaften einen positiven Effekt auf den Verlauf der Wundheilung haben, wenn PRP in eine Wundoberfläche eingebracht wird.² Es konnte bereits häufig und in verschiedenen Fachrichtungen erfolgreich zur Verbesserung der Wundheilung eingesetzt werden²⁻⁷, während zur Anwendung von PRP bei onkologischen Patientinnen und Patienten, insbesondere bei Brustkrebspatientinnen, noch Forschungsbedarf besteht. Zum Effekt von PRP bei Applikation in das Wundgebiet nach Sentinel-Lymphonodektomie (SLNE) gab es bis zum Zeitpunkt der Publikation dieser Studie keine Daten.

Es wurde retrospektiv ein Kollektiv von insgesamt 163 Patientinnen hinsichtlich der Komplikationsraten der Wundheilung evaluiert; es entstand ein Eins-zu-eins-Verhältnis einer Gruppe von 82 Brustkrebspatientinnen, die in die Wunde nach einer SLNE eine Applikation mit dem PRP „ACP® von Arthrex®“ (81249 München, Deutschland) erhielten und einer Kontrollgruppe von 81 Patientinnen, bei denen im Anschluss an die SLNE keine PRP/ACP®-Applikation in das Wundgebiet erfolgte. Ziel war es, den Effekt von PRP auf die Wundheilung in diesem Szenario zu untersuchen: Der Vergleich der beiden Gruppen erfolgte hinsichtlich der Notwendigkeit einer Revisionsoperation (major complication rates), sowie des Auftretens von Seromen, Hämatomen und Infektionen (minor complication rates).

Es konnten keine signifikanten Unterschiede der Komplikationsraten zwischen den beiden Gruppen gefunden werden, es ließ sich jedoch eine numerische Tendenz hin zu einer geringeren Anzahl an Wundheilungskomplikationen in der PRP/ACP®-Gruppe feststellen. Nachteile für die Patientinnen durch den Einsatz von PRP/ ACP® traten in dieser Studie nicht auf.

In der Literatur konnte eine erhöhte subjektive Zufriedenheit mit dem Operationsergebnis durch den Einsatz von PRP bei Brustkrebspatientinnen gezeigt werden⁸, was die Anwendung von PRP auch in einem SLNE-Szenario bestärkt. Die onkologische Sicherheit von PRP wird weiter untersucht, auf Grundlage der bisherigen Literatur kann ein vorsichtiger und gut überprüfter Einsatz von PPR bei Brustkrebspatientinnen erfolgen.^{9,10}

Das Gesamtbild der Ergebnisse dieser Arbeit in Verbindung mit der aktuellen Fachliteratur weist auf einen vielversprechenden Effekt von PRP/ACP® in einem SLNE-Szenario hin. PRP/ACP® erscheint als mögliche und sichere Option, eine klare Empfehlung zur Anwendung von PRP/ACP® im SLNE-Setting kann aufgrund nicht erreichter Signifikanz der Ergebnisse jedoch nicht abgeleitet werden.

2. Einleitung

2.1 Allgemeine Einführung

Die Intention der onkoplastischen Chirurgie ist stets die Verbesserung eines Operationsergebnisses in seiner Gesamtheit. Für die Mammachirurgie ist dies von besonderer Bedeutung: Die onkologische Sicherheit muss gewährleistet sein, während gleichzeitig eine möglichst gute Wundheilung in diesem ästhetisch sensiblen Bereich eine große subjektive Rolle für die Patientinnen spielt.¹¹

Eine verbesserte Narbenheilung sowie die Reduktion von Komplikationen der Wundheilung sind wünschenswert.⁸

Komplikationen der Wundheilung können zudem zu Folgeeingriffen (z.B. Revisionsoperation, Seromaspiration, etc.) sowie erhöhter Morbidität der Patientin und einer dadurch erhöhten finanziellen Belastung des Gesundheitssystems führen.¹²

Die Literatur zeigt, dass eine optimierte Wundheilung bereits in Fachgebieten wie beispielsweise der Orthopädie³, Dermatologie^{2,4}, Ophthalmologie⁵, Gynäkologie⁶ und plastischen Chirurgie⁷ durch den Einsatz von plättchenreichem Plasma (PRP) erzielt werden konnte. Es ließ sich eine heilungsfördernde Wirkung von PRP für die Injektion in Gelenke¹³ oder in eine Wundoberfläche¹⁴ nachweisen.

Als plättchenreiches Plasma wird die durch Zentrifugation von patienteneigenem Vollblut gewonnene Plasmafraktion mit erhöhter Konzentration von Thrombozyten und Wachstumsfaktoren bezeichnet.²

Zur Anwendung von PRP bei onkologischen Patientinnen und Patienten ist die Datenlage noch sehr begrenzt.

Die Pubmed-Suche 10/2017 ergab nur drei Veröffentlichungen über den Einsatz von PRP bei Brustkrebspatientinnen:

Eine Studie von Eichler et al. aus dem Jahr 2014 ergab, dass sich die Zufriedenheit bezüglich des Heilungsergebnisses der Wunde nach einer Portkatheterentfernung bei zwanzig Brustkrebspatientinnen im Vergleich zu hundert Patientinnen in einer Kontrollgruppe signifikant verbesserte, wenn PRP in die Wundoberfläche appliziert worden war.⁸

Fiaschetti et al. untersuchten 2013 den Einsatz verschiedener bildgebender Verfahren zur Verlaufsbeurteilung nach Brustrekonstruktionen mittels mit PRP angereichertem Eigenfett in einer Studie, die zehn Brustkrebspatientinnen einschloss¹⁵, während Spartalis et al. 2017 in einem umfassenden Review den Einsatz von PRP, insbesondere bei Brustkrebspatientinnen, die nach der onkologischen Operation eine Brustrekonstruktion mit Eigenfett erhielten, analysierten: Sie fassten die Ergebnisse zusammen und bewerteten diese kritisch hinsichtlich der allgemeinen Wirksamkeit sowie der allgemeinen und onkologischen Sicherheit einer PRP-

Applikation, unternahmen jedoch keinen Versuch, sie statistisch auszuwerten. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass ein positiver Effekt von PRP auf die Wundheilung in Studien nachgewiesen werden konnte, während die Sicherheit von PRP im Einsatz bei onkologischen Patientinnen und Patienten weiter untersucht werden müsse.¹⁶

Insgesamt wird deutlich, dass Forschungsbedarf zum Einsatz von PRP bei onkologischen Patientinnen und Patienten besteht. Die Anwendung von PRP zur optimierten Wundheilung bei Brustkrebspatientinnen, die eine PRP-Applikation im Inzisionsbereich nach Sentinel-Lymphknoten-Entnahme (SLNE) erhielten, trägt dazu bei, sie stellt jedoch gleichzeitig ein vollständig neues Anwendungsgebiet in der PRP-Forschung dar. Dieser neue Anwendungsbereich von PRP wird in der folgenden Arbeit umfassend betrachtet.

2.2 Überblick: Plättchenreiches Plasma (PRP)

Als Plättchenreiches Plasma (PRP) wird die durch Zentrifugation von Vollblut gewonnene Plasmafraktion mit relativ erhöhter Konzentration an Thrombozyten bezeichnet. Zur Herstellung werden kleine Mengen patienteneigenen Blutes verwendet.¹⁷ Thrombozyten inklusive ihrer Granula fördern nach Aktivierung die Gewebeheilung und unterstützen den Regenerationsprozess: Die durch den Kontakt mit einer Wundoberfläche aktivierten und anschließend aggregierten Thrombozyten initiieren die Hämostase durch die Bildung eines Fibringerinnsels, dieses erfüllt die Funktion der Blutstillung und bildet ein Medium für die Einwanderung von Zellen, die die Wundheilung und Geweberegeneration unterstützen.^{1,2,7}

PRP enthält aufgrund der erhöhten Thrombozytenkonzentration gleichzeitig auch erhöhte Konzentrationen verschiedener Wachstumsfaktoren, die bei Aktivierung der Thrombozyten aus den Granula freigesetzt werden¹, darunter platelet-derived growth factor (PDGF), platelet-derived angiogenesis factor (PDAF), platelet-derived endothelial growth factor (PDEGF), vascular endothelial growth factor (VEGF), interleukin (IL) 1, platelet factor 4 (PF4), transforming growth factor (TGF), epidermal growth factor (EGF), insulin-like growth factor (IGF) und epithelial cell growth factor (ECGF).² Diese sind einerseits selbst wichtig für einen lokalen Regenerationsprozess, beispielsweise für Zellproliferation und -differenzierung, Kollagensynthese und Angiogenese², andererseits spielen sie eine wichtige Rolle bei der Aktivierung von intrazellulären Prozessen zur Produktion von Proteinen, die zur Wundheilung beitragen.^{2,18} Insgesamt sind alle erwähnten Komponenten des PRP aktiv an der Induktion und Aufrechterhaltung eines Heilungsprozesses beteiligt.¹⁸

Da es bisher kein einheitliches Protokoll oder klare Vorschriften für die Präparation gibt, variiert die genaue Zusammensetzung des PRP je nach Herstellungsprozess.^{2,17}

Es besteht wachsendes Interesse an der Forschung zu PRP-Produkten als vielversprechende Therapieoption zur Unterstützung des Gewebeheilungsprozesses: Eine PubMed-Suche zu

PRP zeigt eine stetige Zunahme der Anzahl der publizierten Studien seit 1980, die Tendenz ist weiterhin steigend; allein im Jahr 2020 wurden 1318 Arbeiten zu PRP publiziert und in die Datenbank aufgenommen. Es konnten bereits Erfolge durch den Einsatz von PRP in unterschiedlichen Anwendungsbereichen erzielt werden, so gelang beispielsweise eine Stimulation der Geweberegeneration durch die Installation von PRP in Gelenke im Fachgebiet Orthopädie¹³ oder durch den Einsatz von PRP zur Förderung der Wundheilung oder zur Behandlung von Aknenarben in der plastischen Chirurgie⁷.

Ziel des Einsatzes von PRP ist eine Verbesserung der lokalen Wundheilung durch ein sicheres und nicht-synthetisches Produkt. Die Wirksamkeit von PRP im Einsatz zur Förderung der Wundheilung konnte bereits vielfach nachgewiesen werden^{2-7,14}, so zeigten zum Beispiel Tian J. et al. in einer Studie mit 21 älteren Patienten und Patientinnen mit chronischen Wunden bei allen Teilnehmenden eine beschleunigte Wundheilung durch den Einsatz von PRP.¹⁴ Die Sicherheit von PRP ist intrinsisch gegeben, da es sich um ein autologes Erzeugnis handelt; zur Sicherstellung der Sterilität während des Herstellungsprozesses empfehlen unter anderem Spartalis et al., neuere Systeme zu verwenden, die inzwischen von vielen Herstellern angeboten werden.^{16,19} Im Rahmen dieser Arbeit ist das oben genannte Ziel im Sinne einer Reduzierung der lokalen Komplikationsrate nach einer operativen Entfernung des Sentinel-Lymphknotens bei Patientinnen mit Mamakarzinom verfolgt worden.

2.2.1. ACP® by Arthrex® (81249 München, Deutschland)

Das in dieser Arbeit verwendete PRP ist das „Autologous Conditioned Plasma“ ACP® von Arthrex® (81249 München, Deutschland). Es enthält nach sachgemäßer Herstellung eine durchschnittlich um den Faktor 2,4 gesteigerte Plättchenkonzentration im Vergleich zum Ausgangswert im Vollblut.^{20,21} Normwerte für Thrombozyten im Blut liegen in einem Bereich von 150.000 - 400.000/ μL ²², die Plättchenkonzentration im ACP® beträgt laut Angaben des Herstellers $545.000 \pm 124.000/\mu\text{L}$.²⁰

Es gibt bisher keinen einheitlichen Standard für die zur Wirksamkeit erforderliche Konzentration der Thrombozyten im PRP²³, eine Studie von Anitua et al. von 2004 zeigte eine Wirksamkeit von PRP ab einer Thrombozytenkonzentration von $300000/\mu\text{L}$.²⁴

Im Vergleich zu anderen Herstellern ist das Doppelspritzensystem von Arthrex® (81249 München, Deutschland) so konstruiert, dass nach einmaliger Zentrifugation kein zweiter Zentrifugationsschritt erfolgen muss; so lässt sich ein PRP herstellen, das zur Maximierung der Wirksamkeit gleichzeitig eine ausreichend hohe Konzentration an Thrombozyten enthält, während die Zahl an Erythrozyten und Leukozyten möglichst geringgehalten wird.^{20,25,26}

2.3 Leitlinien

Im Folgenden werden die Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten der Bundesärztekammer zur Anwendung von PRP im Allgemeinen sowie die interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms (2021) und die Leitlinie zur operativen Therapie des Mammakarzinoms unter onkologischen Aspekten (2021) der AGO (Arbeitsgemeinschaft gynäkologische Onkologie e.V.) zur Durchführung der Sentinel-Lymphknoten-Entfernung bei Mammakarzinom betrachtet.

2.3.1 Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten (Gesamtnovelle 2020), Bundesärztekammer

In den Querschnitts-Leitlinien der Bundesärztekammer zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten wird darauf hingewiesen, dass es sich bei autologen Blutprodukten aus präoperativ entnommenem Eigenblut um Arzneimittel handelt, die der Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung, dem Arzneimittelgesetz, dem Transfusionsgesetz sowie der Richtlinie zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten der Bundesärztekammer unterliegen. Die jeweils gültigen Vorgaben zur Herstellung, Lagerung und Prüfung der Blutbestandteilprodukte sind dort festgehalten und zu beachten.¹⁷

Laut Querschnitts-Leitlinien findet PRP Anwendung zur Heilungsförderung durch Einbringung in eine Wundoberfläche; es wird verdeutlicht, dass eine variierende Zusammensetzung des PRP je nach Herstellungsprozess angenommen werden muss.²⁷

2.3.2 Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms (2021) und Leitlinie zur operativen Therapie des Mammakarzinoms unter onkologischen Aspekten (2021) der Arbeitsgemeinschaft gynäkologische Onkologie e.V.

Die Entnahme und Untersuchung eines SLN bei Brustkrebspatientinnen ist eine zuverlässige operative Methode zur Überprüfung einer möglichen axillären Lymphknotenbeteiligung, zur Einschätzung des individuellen lokalen und systemischen Risikos und gegebenenfalls zur Planung einer adjuvanten Therapie.²⁸

Sowohl in der aktuellen interdisziplinären S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms als auch in der Leitlinie zur operativen Therapie des Mammakarzinoms unter onkologischen Aspekten der AGO (Arbeitsgemeinschaft gynäkologische Onkologie e.V.) von 2021 wird die Erfassung des

Nodalstatus zum axillären Staging mittels SLNE evidenzbasiert bei Patientinnen ohne Fernmetastasen und mit klinisch unauffälligen Lymphknoten empfohlen. Die SLNE bietet bei diesem Patientinnenkollektiv hinsichtlich der Genauigkeit und Sicherheit keinen Nachteil und bezüglich der Kurz- und Langzeitmorbidity besonders im Schulter-Arm-Bereich durch geringere Radikalität einen Vorteil gegenüber einer konventionellen Axilladisektion.²⁹

Beide Leitlinien empfehlen zudem, dass Patientinnen, die eine neoadjuvante Chemotherapie erhalten und klinisch negative axilläre Lymphknoten aufweisen, die SLNE im Anschluss an die primär systemische Therapie erhalten sollten.³⁰

2.4 Chirurgisches Vorgehen

Die Etablierung und Empfehlung der SLNE durch die Leitlinien als Stagingverfahren bei Mammakarzinom und Alternative zur konventionellen Axilladisektion ermöglicht in vielen Fällen (s. Kapitel 2.3.2) eine deutlich gesenkte Morbidity und Belastung der Patientinnen bei vergleichbarer onkologischer Sicherheit²⁹, weshalb die SLNE in geeigneten Fällen als bevorzugtes Verfahren eingesetzt wird.

Bei der SLNE wird im Einklang mit der AGO-Leitlinie zur Markierung des bzw. der Sentinellymphknoten eine Technetiumlösung (99mTc-Kolloid) in das peritumorale Gewebe injiziert und die markierten Lymphknoten im Verlauf mittels handgeführter Gammadetektionssonde identifiziert. Der laterale Rand des Musculus pectoralis major wird aufgesucht und eine kleine axilläre Inzision gesetzt. Anschließend werden die markierten Lymphknoten aufgesucht und unter Schonung der dort verlaufenden Gefäß-, Nerven- und Lymphbahnen (s. Kapitel 3.2.2) reseziert. Dieser Operationsschritt erfolgt atraumatisch. Im Anschluss erfolgt eine Remodellierung der Axilla und des Hautmantels sowie der Defektverschluss.³¹

Die Besonderheit dieser Arbeit entsteht durch die Verwendung von PRP in diesem Setting. Vor der Applikation von PRP in die Wundoberfläche der Inzision in der Axilla wurde die intraoperative Durchführung eines SLN-Schnellschnitts und das negative Ergebnis desselben abgewartet.³²

2.5 Datenlage

Die Anzahl der Studien und Metaanalysen zur PRP ist groß, die Bandbreite der Anwendung von PRP umfasst dabei eine breit gefächerte Aufstellung von Fachgebieten. Das Interesse an der Untersuchung des Nutzens von PRP nimmt stetig zu. So wurden beispielsweise im Jahr 2010 laut PubMed-Suche 395 Studien zu PRP veröffentlicht, die Tendenz in den folgenden

Jahren war stets steigend; im Jahr 2020 wurden 1318 Arbeiten zu PRP publiziert und in die Datenbank aufgenommen. Eine vielversprechende Tendenz hinsichtlich eines positiven Effektes auf die Heilung von akuten³³⁻³⁵ und chronischen^{14,36} Wunden konnte bereits vielfach gezeigt werden.

Die Anzahl an Studien zu onkologischen Fragestellungen macht einen geringen Anteil aus: Eine PubMed-Suche am 18.03.2021 ergab insgesamt 207 Treffer zu PRP und onkologischen Patientinnen und Patienten. Die onkologische Sicherheit von PRP wird in einigen Studien kontrovers diskutiert.^{37,38} Aufgrund der heterogenen Datenlage, die sich hauptsächlich aus Reviews¹⁶ und präklinischen Studien^{38,39} ergibt, und einer bisher fehlenden ausreichend großen, prospektiven, randomisierten klinischen Studie zu ebendieser wird zur vorsichtigen und sorgfältig überprüften Anwendung von PPR bei onkologischen Patientinnen und Patienten geraten.^{9,37}

Zum Zeitpunkt der Datenerhebung waren drei Studien zur Anwendung von PRP bei Brustkrebspatientinnen verfügbar.^{8,15,16} Die Suche nach den Schlagworten „platelet-rich plasma and breast cancer“ am 18.03.2021 ergab 43 Treffer, davon behandelten zehn Studien den Einsatz von PRP bei Brustkrebspatientinnen mit direktem Bezug auf ihre onkologische Erkrankung. Darunter fanden sich hauptsächlich Reviews^{16,40,41}, präklinische Forschung^{39,42,43} und kleine klinische Studien^{8,15,36}. So zeigten Berná-Serna et al. 2020 den erfolgreichen Einsatz von PRP zur Heilungsförderung bei chronischen Prozessen und Wundheilungsstörungen der Brust bei 23 Patientinnen, darunter acht Brustkrebspatientinnen³⁶. Zum Einsatz von PRP nach Sentinel-Lymphknoten-Entnahme stellt diese Arbeit, beziehungsweise die hier dargestellte Studie „Platelet-Rich Plasma (PRP) in Breast Cancer Patients: An Application Analysis of 163 Sentinel Lymph Node Biopsies.“ von Eichler et al., 2020, die erste und einzige Publikation dar und beleuchtet somit ein vollkommen neues Interessengebiet.

2.6 Fragestellungen und Ziel der Arbeit

In Zusammenarbeit mit dem Brustzentrum der Kliniken der Stadt Köln gGmbH in Holweide erfolgte eine Analyse der Anwendung von PRP bei Brustkrebspatientinnen, die eine Sentinel-Lymphknoten-Entnahme erhielten. Das eingesetzte PRP war ACP®, autologes konditioniertes Plasma (autologous conditioned plasma), von Arthrex® (81249 München, Deutschland).

Es handelt sich um eine retrospektive Single-Center-Studie.

Unter Berücksichtigung der aktuellen Fachliteratur wurde folgende Hypothese aufgestellt:

Die Applikation von ACP®/PRP in die Inzision nach Entnahme von Sentinel-Lymphknoten führt zu einer Reduktion der Komplikationsrate der Wundheilung.

Aus dieser Hypothese und im Hinblick auf den aktuellen Stand der Forschung ergaben sich folgende Fragestellungen:

1. *Ist ACP®/PRP sicher in der Anwendung in einem Sentinel-Lymphonodektomie - Szenario?*
2. *Beeinflusst die Applikation von ACP®/PRP in die Inzision nach Entnahme von Sentinel-Lymphknoten bei Mamma-Karzinom die Rate der Komplikationen der Wundheilung?*

Unter dem Begriff Komplikationen werden etwaige Revisionen sowie Serom- oder Hämatombildung und antibiotikapflichtige Infektionen zusammengefasst, auf die in Kapitel 3.2.3 ausführlich eingegangen wird.

3. *Sollte Brustkrebspatientinnen, die eine Sentinel-Lymphonodektomie erhalten, postoperativ die Applikation von ACP®/PRP in die Wundoberfläche zur Reduktion von Komplikationen der Wundheilung standardmäßig angeboten werden?*

Ziel der Arbeit ist die Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von PRP im SLNE-Szenario und die Überprüfung der Möglichkeit einer generellen Empfehlung der Anwendung von PRP in diesem Setting.

3. Material und Methoden

In den folgenden Abschnitten werden die Patientinnenkohorten, die verwendeten Materialien, die Durchführung, die klinischen Endpunkte und die statistische Auswertung dieser Arbeit dargestellt. Die zugrundeliegende Studie wurde in dem Brustzentrum der Kliniken der Stadt Köln gGmbH in Holweide durchgeführt. Alle Operationen und anschließende Folgeuntersuchungen wurden von erfahrenen Operateuren nach Goldstandard durchgeführt und standardisiert dokumentiert. Durch das einheitliche Operations- und Dokumentationsprotokoll wurde eine Vergleichbarkeit der einzelnen Operationen sichergestellt. Sowohl die behandelnden Ärzte als auch die Patientinnen wussten um die Anwendung des PRPs, die Datenauswertung erfolgte retrospektiv. Somit handelt es sich um eine nicht verblindete, retrospektive Single-Center-Studie.

3.1 Material

3.1.1. Patientinnenkollektiv

Im Rahmen der Studie wurde im Zeitraum der Jahre 2016 bis 2018 Patientinnen, die an einem Mammakarzinom erkrankt waren und für eine SLNE infrage kamen, die Möglichkeit einer ACP®- Applikation in das Wundgebiet der SLNE kostenlos angeboten. Das führende onkologische Kriterium hierfür war die klinische Negativität der axillären Lymphknoten in der Tast- und Sonografieuntersuchung⁴⁴ (s. Kapitel 2.3.2). Zudem handelte es sich in allen Fällen um Patientinnen mit Brustkrebs im Frühstadium ohne Metastasen und der BI-RADS-Kategorie 6 (Breast Imaging-Reporting and Data System; histologisch gesicherter Brustkrebs, vor definitiver Therapie⁴⁵).

Eine Applikation von ACP® kam im retrospektiv ausgewerteten Zeitraum in ca. 80 Fällen zur Anwendung. Um eine adäquate Vergleichsgruppe zu generieren, wurde ebenfalls retrospektiv im gleichen Zeitraum eine vergleichbar große Kontrollkohorte erfasst, die keine ACP®-Applikation erhielt. Dadurch ergaben sich zwei Kohorten: Die Kohorte, die sich für die ACP®-Applikation entschied, umfasste 82 Patientinnen, die Kontrollkohorte, die kein ACP® erhielt, umfasste 81 Patientinnen. Insgesamt wurden 163 Patientinnen evaluiert.

Die beiden Kohorten wurden anhand bestimmter Charakteristika verglichen, die die Wundheilung im Allgemeinen beeinflussen: Die beiden Kohorten wurden hinsichtlich Art der Operation, Alter, Body Mass Index (BMI), Rauchgewohnheiten und präoperativ erfolgter Chemotherapie verglichen.^{46,47} Ein Überblick über diese Parameter ist in Tabelle 1 dargestellt.

81,7 % der Patientinnen in der ACP®-Kohorte und 71,6 % in der Kontrollkohorte erhielten eine brusterhaltende Operation, die restlichen Patientinnen erhielten eine Mastektomie teilweise mit implantatgestützter Rekonstruktion. Bei allen Patientinnen wurden separate Schnitte für die SLNE gesetzt. Die Unterschiede der chirurgischen Verfahren waren nicht signifikant ($p = 0,18$).

Das Durchschnittsalter in der ACP®-Kohorte betrug 59,7 ($\pm 9,9$) Jahre mit einer Spannweite von 37-79 Jahren, in der Kontrollgruppe betrug das Durchschnittsalter 62,5 (± 12) Jahre mit einer Spannweite von 36-82 Jahren. Der Unterschied war nicht signifikant (p -Wert 0,13).

Aufgrund der retrospektiven Natur dieser Arbeit konnten für die folgenden Merkmale nicht immer vollständige Angaben zu allen Patientinnen beider Kohorten erhoben werden: BMI: PRP $n=66$, Kein PRP $n=71$; Raucherstatus: PRP $n=67$, Kein PRP $n=71$; neoadjuvante Chemotherapie: PRP $n=78$, Kein PRP $n=74$; Antihormontherapie: PRP $n=80$, Kein PRP $n=79$. Die Angaben beziehen sich in diesen Fällen auf die entsprechenden Subgruppen (s. Tabelle 1). Es wurden keine Patientinnen aus der Studie ausgeschlossen.

Der durchschnittliche BMI in der ACP®-Kohorte ($n=66$) lag bei 23,4 ($\pm 3,4$; Spannweite 17,6-35) kg/m^2 , in der Kontrollkohorte ($n=71$) bei 25,1 ($\pm 5,2$; Spannweite 17,9-40,5) kg/m^2 . Dieser Unterschied war gering, aber signifikant (p -Wert 0,03).

16,4% der Patientinnen in der ACP®-Kohorte ($n=67$) und 12,6% in der Kontrollkohorte ($n=71$) waren Raucherinnen. Der Unterschied war nicht signifikant ($p = 0,63$).

23% der Patientinnen in der ACP®-Kohorte ($n=78$) und 29,7% der Kontrollkohorte ($n=74$) erhielten eine neoadjuvante Chemotherapie; 90% der Patientinnen in der ACP®-Kohorte ($n=80$) und 89,9% in der Kontrollkohorte ($n=79$) erhielten eine präoperative oder begleitende Antihormontherapie. Die Unterschiede waren nicht signifikant (p -Wert Chemotherapie = 0,45; p -Wert Antihormontherapie = 0,8).

Zusätzlich wurden bestimmte onkologische Merkmale der Patientinnen verglichen. Diese sind in Tabelle 2 dargestellt.

Betrachtet wurden Unterschiede der beiden Kohorten bezüglich der Tumorgöße (p -Wert 0,61), des Grading (p -wert 0,8), des Hormonrezeptorstatus (p -Wert 0,82) und des Her2-Status (p -Wert 0,8); diese waren nicht signifikant.

Hinsichtlich der genannten Merkmale konnten ebenfalls nicht immer vollständige Angaben zu allen Patientinnen beider Kohorten erhoben werden: Tumorgöße: PRP $n=81$, Kein PRP $n=78$; Grading: PRP $n=75$, Kein PRP $n=81$. Die Angaben beziehen sich in diesen Fällen auf die entsprechenden Subgruppen (s. Tabelle 2).

Besonders erwähnt werden muss an dieser Stelle, dass bei allen Patientinnen die Lymphknoten sowohl bei der präoperativen klinischen Untersuchung als auch in der intraoperativen Schnellschnittuntersuchung, die bei der ACP®-Kohorte durchgeführt wurde, als tumorfrei befundet wurden. Trotzdem wiesen 12,2 % ($n=10$) der Patientinnen der ACP®-

Kohorte und 17,3 % (n=14) der Patientinnen der Kontrollkohorte in der anschließend postoperativ durchgeführten vollständigen pathologischen Untersuchung Lymphknotenmetastasen auf. Die Daten zu den gefundenen Metastasen insgesamt beinhalteten auch Mikrometastasen und gingen nicht über das Stadium pN1a (1-3 Lymphknoten befallen, mindestens eine Metastase >2mm⁴⁸) hinaus. Die Vergleichbarkeit der beiden Kohorten wird in Kapitel 4.1 analysiert.

	ACP/PRP		Kontrollkohorte (Kein ACP/ PRP)		p-Wert
	Anzahl	%	Anzahl	%	
Patientinnen	82		81		
Brusterhaltende Therapie	67	81.7	58	71.6	
Mastektomie	15	18.3	23	28.4	0.18
Raucherinnen*	11	16.4	9	12.6	0.63
Chemotherapie*	18	23.0	22	29.7	0.45
Antihormontherapie*	72	90.0	71	89.9	0.80
Durchschnittliches Alter	59.7 ± 9.9		62.5 ± 12		0.13
Spannweite	37-79		36 - 82		
Durchschnittlicher BMI [kg/m ²]*	23.4 ± 3.4		25.1 ± 5.2		0.03
Spannweite	17.6 - 35		17.9 - 40.5		
Postmenopausal	53	64.6	56	69.1	0.65

*Die Berechnung der relativen Anteile erfolgte ausschließlich der fehlenden Daten. (Raucherstatus: PRP n=67, kein PRP n=71); (Ctx: PRP n=78, kein PRP n=74); (Antihormontherapie: PRP n=80, kein PRP n=79); (BMI: PRP n=66, kein PRP n=71)

Tabelle 1: Die Tabelle zeigt die Charakteristika der Patientinnen beider Kohorten. ³²

	ACP/PRP		Kontrollkohorte (Kein ACP/ PRP)		p-Wert
	Anzahl	%	Anzahl	%	
Patientinnen	82		81		
Betroffene Lymphknoten	10	12.2	14	17.3	0.36
Tumorgröße*					
Tis	3	3.7	4	5.1	
T1	57	70.4	41	52.6	
T2	21	25.9	30	38.5	
T3	0		3	3.8	0.61
Grading*					
G1	15	20.0	17	21.0	
G2	49	65.3	46	56.8	
G3	11	14.7	18	22.2	0.8
Hormonrezeptorstatus					
positiv	72	87.8	72	88.9	
negativ	10	12.2	9	11.1	0.82
HER2/ neu					
positiv	13	15.9	14	17.3	
negativ	69	84.1	67	82.7	0.8

* Die Berechnung der relativen Anteile erfolgte ausschließlich der fehlenden Daten. (Tumorgröße: PRP n=81, Kein PRP n=78); (Grading: PRP n=75, Kein PRP n=81)

Tabelle 2: Die Tabelle zeigt die onkologischen Charakteristika beider Kohorten. ³²

3.1.2. Plättchenreiches Plasma: ACP® by Arthrex® (81249 München, Deutschland)

Das in dieser Studie verwendete PRP war das autologe konditionierte Plasma ACP® von Arthrex® (81249 München, Deutschland, s. Kapitel 2.2.1). Die Produktionsanleitung wurde wie vom Hersteller vorgegeben befolgt: Zur Herstellung des ACP®s aus patienteneigenem Vollblut wurde ein Doppelspritzensystem verwendet. Präoperativ wurden 10-15 ml patienteneigenen Bluts aus einer peripheren Vene in die größere Spritze aufgezogen und das gesamte Spritzensystem einmalig bei 1500 U/min für fünf Minuten zentrifugiert, sodass Plasma und Erythrozyten separiert wurden, sich jedoch die weiteren Bestandteile des Plasmas nicht weiter auftrennten. Anschließend wurden bis zu sechs Milliliter ausschließlich des thrombozytenreichen Plasmas in die kleine Spritze aufgezogen. Die kleine Spritze konnte nun aus der großen herausgeschraubt werden und enthielt das einsatzbereite ACP®.²⁰ Die einzelnen Produktionsschritte sind in Abbildung 1-7 dargestellt.



Abbildung 1: Steril verpacktes ACP®-Doppelspritzensystem



Abbildung 2: Periphere Blutentnahme in die große Spritze des Doppelspritzensystems

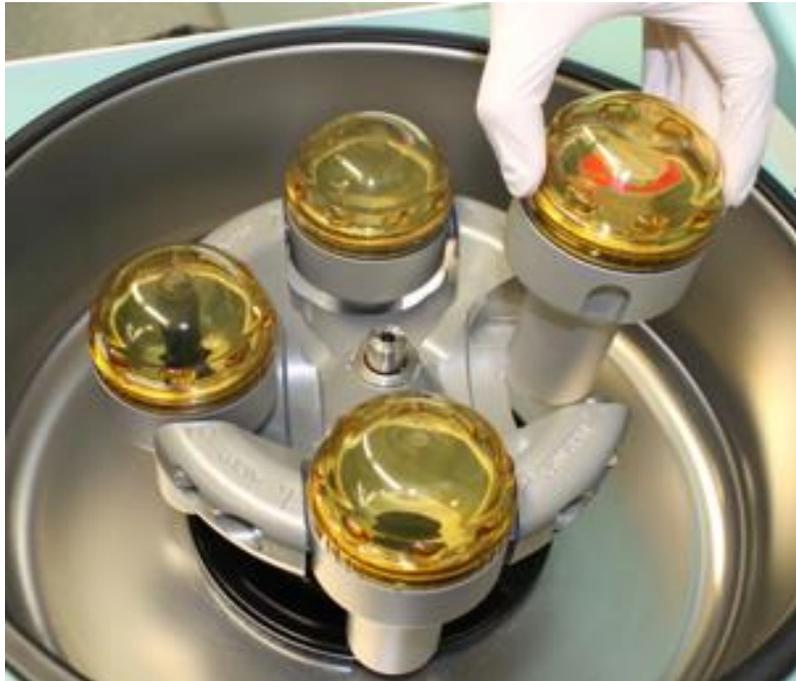


Abbildung 3 und Abbildung 4: Platzierung des Doppelspritzensystems in der Zentrifuge



Abbildung 5 und Abbildung 6: Zustand nach Zentrifugation und Entnahme des ACP®



Abbildung 7: Einsatzbereites ACP®

3.2 Methoden

3.2.1. Zeitraum

Es wurden über einen Zeitraum von drei Jahren (2016-2018) insgesamt 163 Mammkarzinompatientinnen evaluiert (s. Kapitel 3.1.1). Alle ausgewerteten Daten wurden rein retrospektiv erhoben.

Die Dokumentation des Operationsverlaufs erfolgte standardisiert mittels OP-Protokoll, die postoperativen Nachuntersuchungen wurden ebenfalls im Brustzentrum in Holweide durchgeführt und standardisiert dokumentiert. Im Rahmen dieser Studie wurden die Ergebnisse der Nachuntersuchungen entweder bis zum erfolgreichen Verheilen der SLNE-Wunde oder bis zur ersten direkt auf die SLNE zurückzuführende Komplikation berücksichtigt. Komplikationen, die anschließend durch im Einzelfall notwendig gewordene Folgebehandlungen entstanden, wurden nicht in die Auswertung eingeschlossen.

3.2.2. Operationen

Alle Operationen fanden im Brustzentrum der Kliniken der Stadt Köln gGmbH in Holweide statt und wurden von erfahrenen Chirurgen nach Goldstandard durchgeführt.

Die operative Therapie des Mammkarzinoms erfolgte entweder per brusterhaltender Therapie (BET) oder Mastektomie teilweise mit implantatgestützter Rekonstruktion. In der gleichen Operation erfolgte die SLNE zur weitergehenden Untersuchung des nodalen Status und zum Ausschluss einer bisher nicht entdeckten lymphogenen Metastasierung, nachdem alle Patientinnen in der klinischen Untersuchung sowie in der Bildgebung unauffällige Lymphknoten aufgewiesen hatten.⁴⁴ Die SLNE erfolgte in allen Fällen über einen einzelnen, separaten, nicht mit den Schnitten der Primärtumorentfernung kommunizierenden, axillären Schnitt. Die Begrenzungen der Axilla sowie insbesondere die dort verlaufenden Gefäß- und Nervenbahnen (V. axillaris, N. thoracicus longus, thorako-dorsales Nervenbündel und der kraniale Ast des N. intercostobrachialis) wurden dargestellt, anschließend wurden die zuvor markierten Lymphknoten identifiziert (vgl. auch Kapitel 2.4) und unter Schonung der kranialen Lymphbahnen reseziert. Die einzelnen Operationsschritte der SLNE sind in Abbildung 8-13 dargestellt.

Der Einsatz von PRP/ ACP® bei SLNE stellt einen völlig neuen Anwendungsbereich des PRP dar und erfolgte zur Maximierung der onkologischen Sicherheit erst nach Abwarten des Ergebnisses einer intraoperativen Schnellschnittuntersuchung. War dies negativ, wurde ACP®

in das Wundgebiet der SLNE appliziert. Die Schnellschnittuntersuchung erfolgte ausschließlich bei den Patientinnen der ACP®-Kohorte.



Abbildung 8: Aufsuchen des SNL mittels Gammasonde



Abbildung 9: Setzen einer Inzision in der linken Axilla der Patientin



Abbildung 10: Darstellung des SNL



Abbildung 11 und Abbildung 12: Entnahme des SNL



Abbildung 13: Wundverschluss und Applikation des ACP®

3.2.3. Klinische Endpunkte

Die in dieser Arbeit betrachteten klinischen Endpunkte umfassten postoperative Komplikationsraten der axillären Wunde nach SLNE, die in Haupt- und Nebenkomplikationen (major complication rates/ minor complication rates) eingeteilt wurden. Als Hauptkomplikation galt eine notwendig werdende Revisionsoperation, da diese ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis darstellt, das nicht nur die betroffene Patientin, sondern durch anfallende Kosten auch das Gesundheitssystem durch eine Steigerung der Morbidität und Mortalität belastet.¹²

Zu den Nebenkomplikationen zählten geringfügigere Komplikationen, bei denen zwischen Seromen mit und ohne Aspirationsbedarf, Hämatomen und antibiotikapflichtigen Infektionen unterschieden wurde.

Die in dieser Studie betrachtete Gesamtheit klinischer Endpunkte sowie die Einteilung in die einzelnen Subgruppen wurde vor Studienbeginn festgelegt und ist vergleichbar mit üblichen Endpunkten, die in Studien und Komplikationsanalysen zur Nutzenbewertung eines neuen Produktes oder Verfahrens in der onkoplastischen Chirurgie beurteilt werden.^{47,49-51}

So verglichen z.B. Behluli et al. 2019 das Verfahren der konventionellen brusterhaltenden Therapie mit dem Verfahren der onkoplastischen Chirurgie an sich hinsichtlich der Rate an Revisionen, Hämatomen und weiteren Wundheilungsstörungen⁵⁰, Machleidt et al. wiederum evaluierten 2018 den Einsatz teilresorbierbarer Netze bei rekonstruktiver Mammachirurgie hinsichtlich Revisionen, Seromen, Hämatomen und Infektionen⁴⁷, während Eichler et al. 2019 den Einsatz zweier verschiedener synthetischer Netze sowohl untereinander als auch mit dem Einsatz einer azellulären dermalen Matrix bei Mammarekonstruktion unter anderem bezüglich Revision, Hämatom, Serom und Infektion verglichen.⁵²

Insgesamt wird deutlich, dass die in dieser Studie analysierten Komplikationsraten in der Literatur als gängiges Maß für die Effektivität und Sicherheit eines neuen Medizinproduktes oder einer neuen Verfahrensweise bewertet werden.

3.2.4. Ethik

Eine schriftliche Einwilligung zur Operation und gegebenenfalls zur Anwendung von ACP® erfolgte nach adäquater Aufklärung von allen Patientinnen. Die Herstellung und der Einsatz von ACP® als patienteneigenes Blutprodukt wurde bei der zuständigen Behörde, in diesem Fall bei der Bezirksregierung Köln, Dezernat 24: Öffentliche Gesundheit, Medizinische und Pharmazeutische Angelegenheiten, gelistet. Aufgrund der rein retrospektiven Natur der Arbeit ersetzt die Erklärung zu retrospektiven Forschungsprojekten (nach Promotionsordnung vom 31. März 2021, gemäß Anhang 5) die persönliche Beratung durch die Ethikkommission.

3.2.5. Statistik

Die Ergebnisse der statistischen Analyse in dieser Studie wurden mithilfe des Statistikprogramms VassarStats® (Vassar College, Poughkeepsie, NY, USA) ermittelt. Zur Evaluation einer Signifikanz wurde je nach Voraussetzungen ein Pearson's Chi Quadrat Test, ein t-Test oder ein exakter Test nach Fisher durchgeführt. Eine Signifikanz bestand durch Festlegung des Signifikanzniveaus auf 5% ab einem p-Wert von 0,05 oder kleiner.

4. Ergebnisse

Im folgenden Kapitel wird zunächst die Vergleichbarkeit der beiden Patientinnenkohorten (mit und ohne ACP®-Anwendung) betrachtet, anschließend werden die erhobenen Daten bezüglich der zuvor definierten Endpunkte ausgewertet.

4.1 Vergleichbarkeit der Patientinnenkollektive

In die dieser Arbeit zugrundeliegende Studie wurde Patientinnen eine Applikation von ACP® in das Wundgebiet nach SLNE angeboten. Eine Applikation von ACP® kam im erfassten Zeitraum in ca. 80 Fällen zur Anwendung. Um eine adäquate Vergleichsgruppe zu generieren, wurde retrospektiv eine vergleichbar große Kontrollkohorte erfasst, die keine ACP®-Applikation erhielt.

Insgesamt wurden 163 Brustkrebspatientinnen, die eine SLNE erhielten, in die Studie eingeschlossen. Bei 82 Patientinnen (50,3%) wurde im Anschluss ACP® in das Wundgebiet appliziert, 81 Patientinnen (49,7%) erhielten keine ACP®-Applikation. Das fast exakte Eins-zu-Eins-Verhältnis erhöht die generelle Vergleichbarkeit der beiden Kohorten.

Die Kohorten wurden hinsichtlich der Art der Operation, des Alters, des Body Mass Indexes (BMI), der Rauchgewohnheiten und einer präoperativ erfolgten Chemotherapie verglichen. Diese Faktoren korrelieren mit dem Verlauf der Wundheilung und sollten sich in den beiden Kohorten nicht signifikant unterscheiden, um eine gute Vergleichbarkeit zu gewährleisten.^{46,47} So fanden beispielsweise Ricci et al. eine statistisch signifikant gesteigerte Rate an Hautinfektionen bei rauchenden Patientinnen sowie einen Zusammenhang zwischen höherem Alter und einer gesteigerten Häufigkeit von postoperativen Komplikationen, die eine Re-Operation erforderlich machten.⁵³

Hinsichtlich der Charakteristika Art der Operation ($p = 0,18$) und Alter ($p = 0,13$) bestanden keine signifikanten Unterschiede (vgl. Kapitel 3.1.1), die Vergleichbarkeit der Kohorten war diesbezüglich gegeben.

Aufgrund der retrospektiven Natur der Datenerfassung konnten hinsichtlich der übrigen Faktoren nicht für alle Patientinnen Angaben erhoben werden, deshalb sind die Ergebnisse zu diesen Faktoren abzüglich der fehlenden Daten kalkuliert (s. Tabelle 1; Raucherstatus: PRP $n=67$, Kein PRP $n=71$; neoadjuvante Chemotherapie: PRP $n=78$, Kein PRP $n=74$; Antihormontherapie: PRP $n=80$, Kein PRP $n=79$; BMI: PRP $n=66$, Kein PRP $n=71$), die absolute Zahl der fehlenden Daten ist jedoch gering.

Es bestanden keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Faktoren Nikotinkonsum ($p = 0,63$), präoperativ erfolgter Chemotherapie ($p = 0,45$) und Durchführung einer

Antihormontherapie ($p = 0,8$) (vgl. Kapitel 3.1.1), eine Vergleichbarkeit war dadurch diesbezüglich gegeben.

Allein der BMI unterschied sich zwischen den beiden Kohorten signifikant. Angaben zum BMI konnten in der ACP®-Kohorte für 66 Patientinnen (80% der Kohorte) und für 71 Patientinnen der Kontrollkohorte (88% der Kohorte) erhoben werden. Die Patientinnen in der Kontrollkohorte hatten im Mittel einen höheren BMI ($25,1 (\pm 5,2; \text{Spannweite } 17,9-40,5) \text{ kg/m}^2$) als die Patientinnen der ACP®-Kohorte ($23,4 (\pm 3,4; \text{Spannweite } 17,6-35) \text{ kg/m}^2$). Es ist jedoch zu beachten, dass der Unterschied zwar signifikant war ($p=0,03$), in vergleichbarer Literatur jedoch erst ab einem BMI von größer oder gleich $27-30 \text{ kg/m}^2$ von einem verschlechternden Einfluss auf die Wundheilung ausgegangen wird.^{46,47,54} Der Mittelwert des BMI lag bei beiden Kohorten in dieser Studie unter 27 kg/m^2 , weshalb dieser Faktor in Relation betrachtet werden muss.

Um eine Vergleichbarkeit hinsichtlich der onkologischen Ausgangssituation zu prüfen, wurden die Charakteristika Tumorgröße (p -Wert $0,61$), Grading (p -wert $0,8$), Hormonrezeptorstatus (p -Wert $0,82$) und Her2-Status (p -Wert $0,8$) herangezogen. Es waren bezüglich der genannten Merkmale ebenfalls nicht immer vollständige Angaben zu allen Patientinnen beider Kohorten zu erheben (s. Tabelle 2; Tumorgröße: PRP $n=81$, Kein PRP $n=78$; Grading: PRP $n=75$, Kein PRP $n=81$), in diesen Fällen sind die Ergebnisse zu diesen Faktoren ebenso abzüglich der fehlenden Daten kalkuliert.

Wie in Kapitel 3.1.1 dargestellt waren die Unterschiede hinsichtlich dieser Faktoren nicht signifikant, eine Vergleichbarkeit der Kohorten war auch diesbezüglich gegeben.

Alle Operationen und ACP®-Applikationen sowie die Dokumentation derselben wurden von Chirurgen im gleichen spezialisierten Zentrum (Brustzentrum der Kliniken der Stadt Köln gGmbH in Holweide) nach Goldstandard durchgeführt. Dies führt zu einer Stärkung der Vergleichbarkeit der einzelnen Daten untereinander.

Im Gesamtbild wird deutlich, dass eine gute Vergleichbarkeit der beiden Kohorten gegeben war.

4.2 Auswertung klinischer Endpunkte

Die klinischen Endpunkte dieser Studie wurden vor Studienbeginn definiert und sind in Kapitel 3.2.3 dargestellt. Sie umfassten Komplikationsraten, die auch in vergleichbaren Studien zur Anwendung neuartiger Medizinprodukte oder Verfahrensweisen in der onkoplastischen Chirurgie herangezogen werden, um so eine möglichst hohe Vergleichbarkeit zu schaffen. Die einzelnen Parameter sind genauer definiert als Revisionsoperation (Hauptkomplikation), Serom mit oder ohne Aspirationsbedarf, Hämatom und antibiotikpflichtige Infektion (Nebenkomplikationen). Diese Komplikationsraten werden beispielsweise auch bei der

Testung und Evaluierung von Innovationen im Bereich der Mammakarzinomchirurgie erfasst.^{47,50,52}

Die Studie erfasste die für diese Arbeit als klinische Endpunkte identifizierten und definierten Komplikationsraten, da diese normalerweise bereits bei der kurzfristigen Nachbehandlung oder im Zeitraum der standardmäßigen Kontrolluntersuchungen auffielen. Es ist jedoch nicht endgültig auszuschließen, dass in dieser Studie als komplikationslos gewertete und eingeschlossene Eingriffe nicht zu einem späteren Zeitpunkt anderweitige Komplikationen aufgewiesen haben oder aufweisen werden.

Ein Überblick über die analysierten Komplikationsraten und ihre Einteilung gibt Tabelle 3.

Auch hier waren aufgrund des retrospektiven Charakters der Studie nicht bei allen Patientinnen alle relevanten Komplikationsraten zu erheben, so beziehen sich die folgenden Daten auf die entsprechenden Kohorten (s. Tabelle 3; PRP n=67, Kein PRP n=73).

In der ACP®-Kohorte trat in insgesamt 18 Fällen, in der Kontrollkohorte in insgesamt 19 Fällen eine Komplikation auf: Eine Revisionsoperation musste in der ACP®-Kohorte nicht durchgeführt werden, in der Kontrollkohorte war eine Revisionsoperation in 1,4% der Fälle (n = 1) notwendig. Der Unterschied war nicht signifikant (p-Wert: 0,5).

Bezüglich der Nebenkomplikationen wurden folgende Subgruppen unterschieden:

Serome, die eine Aspiration erforderten, traten in der ACP®-Kohorte in 2,9% der Fälle auf, in der Kontrollkohorte in 4,1% der Fälle (p-Wert: 0,54).

Serome, die keine Punktion erforderten, traten in der ACP®-Kohorte bei 23,9% der Patientinnen auf, in der Kontrollkohorte bei 17,9% der Patientinnen (p-Wert: 0,49).

Ein Hämatom war in der ACP®-Kohorte bei keiner Patientin dokumentiert, in der Kontrollkohorte bei 2,7% der Patientinnen (p-Wert: 0,49). Eine antibiotikapflichtige Infektion trat in keiner Kohorte auf.

Eine Signifikanz konnte in keiner Subgruppe erreicht werden, es gibt jedoch eine numerische Tendenz hin zu einer geringeren Anzahl an Komplikationen, insbesondere solchen, die eine Intervention erforderten, z.B. Revision oder punktionspflichtiges Serom, in der ACP®-Kohorte. Es konnten keine Nachteile in Bezug auf die Komplikationsraten durch die Anwendung von PRP/ ACP® gegenüber keiner Anwendung von PRP/ ACP® gefunden werden (p-Wert: 0,92).

	ACP/PRP		Kontrollkohorte (Kein ACP/ PRP)		p-Wert
	Anzahl	%	Anzahl	%	
Patientinnen	82		81		
Gesamtheit der Komplikationen*	18	26.9	19	26.0	0.92
Hauptkomplikationen (MAJOR)*					
Revisionsoperation	0		1	1.4	0.5
Nebenkomplikationen (MINOR)*					
Serom, aspirationspflichtig	2	2.9	3	4.1	0.54
Serom, nicht aspirationspflichtig	16	23.9	13	17.8	0.49
Hämatom	0		2	2.7	0.49
Infektion, antibiotikapflichtig	0		0		

* Die Berechnung der relativen Anteile erfolgte ausschließlich der fehlenden Daten. (PRP n=67, Kein PRP n=73)

Tabelle 3: Die Tabelle zeigt die Komplikationsraten in beiden Kohorten. ³²

5. Diskussion

Der Nutzen von plättchenreichem Plasma zur Unterstützung einer optimalen Wundheilung konnte bereits in verschiedenen Fachgebieten gezeigt werden²⁻⁷ (s. Kapitel 2.1). Es gibt bisher sehr wenige ausreichend validierte Erfahrungen zur Anwendung von PRP bei Brustkrebspatientinnen (s. Kapitel 2.5), insbesondere zur Anwendung von PRP bei Patientinnen, die im Rahmen der definitiven Therapie eine SLNE erhielten, gibt es bisher keine Daten. Diese Studie stellt die erste Evaluation von PRP in diesem Gebiet dar, ermöglicht eine erste Einschätzung des Sachverhalts und zeigt eine Empfehlungstendenz zum Einsatz von PRP im oben beschriebenen Szenario.

5.1 Einordnung in die Literatur

Die Studienlage zur Anwendung von PRP bei Brustkrebspatientinnen ist insgesamt sehr heterogen (s. Kapitel 2.5). Eine Einordnung in die Literatur anhand einer aussagekräftigen Auswahl weiterer bei PubMed gelisteten Studien zu dieser Fragestellung wird im Folgenden diskutiert. Es werden insbesondere die objektive Studienlage bezüglich der Wundheilung nach PRP-Anwendung bei Brustkrebspatientinnen, die subjektive Wahrnehmung des Wundheilungsverlaufs nach Einsatz von PRP, sowie die Sicherheit von PRP im onkologischen Setting beleuchtet.

5.1.1. Verlauf der Wundheilung nach PRP-Anwendung bei Brustkrebspatientinnen

Berná-Serna et al. zeigten 2020, dass PRP in einem onkologischen Setting die Wundheilung fördern kann: Sie behandelten insgesamt 23 Patientinnen, die an chronischen Wundheilungsstörungen der Brust litten, mit PRP; acht dieser Patientinnen hatten eine brusterhaltende Therapie bei Mammakarzinom erhalten. Die Patientinnen mit Mammakarzinom in der Anamnese benötigten insgesamt eine größere Menge PRP als die Patientinnen ohne Brustkrebs, es konnte jedoch bei allen Patientinnen ein erfolgreicher Abschluss der Wundheilung erreicht werden. Sie kamen zu dem Schluss, dass der Einsatz von PRP auch bei Brustkrebspatientinnen zur Optimierung des Wundheilungsverlaufs sinnvoll und sicher ist und von den Patientinnen gut vertragen wird.³⁶ Diese Ergebnisse weisen auf eine Wirksamkeit von PRP im onkologischen Setting hin, vergleichbar dazu konnte auch in der dieser Arbeit zugrundeliegenden Studie eine Tendenz zur Verbesserung der Wundheilung durch den Einsatz von PRP bei Brustkrebspatientinnen gezeigt werden.

5.1.2. Subjektive Bewertung des Wundheilungsverlaufs nach Einsatz von PRP bei Brustkrebspatientinnen

Die Studie „Platelet-rich plasma in the treatment of subcutaneous venous access device scars: A head-to-head patient survey“ von Eichler et al. aus dem Jahr 2013 analysierte den Einsatz von PRP/ ACP® nach Portkatheterentfernung bei Brustkrebspatientinnen: Es wurde das subjektive Empfinden einer Gruppe von 20 Patientinnen, die nach der Entfernung des Portkatheters eine ACP®-Applikation in das Wundgebietes erhielten, mit dem einer Kontrollgruppe von 100 Patientinnen, die keine ACP®-Applikation bekamen, anhand eines Fragebogens verglichen.

Die Patientinnen wurden dazu aufgefordert, ihre subjektive Einschätzung bezüglich bestimmter klinischer Endpunkte wie z.B. Schmerzen und Bewegungseinschränkungen durch die Operation sowie ihre Zufriedenheit beispielsweise mit dem kosmetischen Endergebnis anzugeben. Es ließen sich signifikante Unterschiede zugunsten der ACP®-Gruppe zeigen, die Zufriedenheit konnte insgesamt durch den Einsatz von ACP® gesteigert werden.⁸

Bei der Bewertung dieses Studienergebnisses muss die Subjektivität der Befragten beachtet werden: Alle Patientinnen der ACP®-Gruppe wussten von der Behandlung mit ACP® und den heilungsfördernden Effekten, die dadurch erzielt und untersucht werden sollten, daher muss von einer Verschiebung hin zu einer positiveren Wahrnehmung des Endergebnisses ausgegangen werden. Um den Fehler der Subjektivität zu minimieren, wurden in die dieser Arbeit zugrundeliegenden Studie ausschließlich objektiv zu erhebende Endpunkte eingeschlossen.

5.1.3. Anwendung von PRP bei Brustkrebspatientinnen im Hinblick auf onkologische Sicherheit

Der Aspekt der onkologischen Sicherheit von PRP wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Spartalis et al. thematisieren 2017 im Rahmen ihres Reviews „The “Yin and Yang” of Platelet-rich Plasma in Breast Reconstruction after Mastectomy or Lumpectomy for Breast Cancer“ die Theorie eines potenziell onkogenen Effekts von PRP, den sie auf die erhöhte Konzentration an Wachstumsfaktoren zurückführten, durch die sie ein erneutes oder verstärktes Tumorstadium befürchteten. Dies begründeten sie mit Ergebnissen einiger experimenteller Studien, im Rahmen derer in vitro ein möglicherweise stimulierender Einfluss verschiedener Wachstumsfaktoren auf Tumorzellen untersucht wurde.¹⁶

Im Gegensatz dazu konnte PRP in einer präklinischen Vergleichsstudie von Dias et al. als vielversprechende Therapieoption für nicht-muskelinvasiven Blasenkrebs bei weiblichen Ratten eingesetzt werden.³⁸

In klinischen Studien zum Einsatz von PRP bei Brustkrebspatientinnen fanden bereits Nachbeobachtungen zur Evaluation der onkologischen Sicherheit statt. So trat in einem Vier-Jahres-Follow-Up, das im Rahmen der in 5.1.1 beschriebenen Studie von Berná-Serna et al. durchgeführt wurde, bei keiner der Brustkrebspatientinnen ein Tumorrezidiv auf.³⁶

Es wird zur gut überprüften Anwendung von PPR bei onkologischen Patientinnen sowie zu einer sorgfältigen Aufklärung über die spezifischen Risiken in diesem Szenario geraten.^{9,10}

Diese Empfehlung wurde bei Durchführung der hier dargestellten Studie genauestens beachtet.

5.2 Beurteilung

Ein erfolgreicher Heilungsverlauf durch eine Behandlung des Wundgebietes mit PRP konnte in der Studie von Berná-Serna et al. eindrucksvoll demonstriert werden.³⁶ Auch in der hier betrachteten Studie konnte diesbezüglich kein Nachteil für die Patientinnen durch den Einsatz von PRP/ ACP® gefunden werden, vielmehr gab es eine Tendenz hin zu einer Reduktion der Wundheilungskomplikationen bei den Patientinnen, die eine ACP®-Applikation erhielten. Dies lässt insgesamt einen vielversprechenden Nutzen von PRP/ ACP® zur Optimierung der Wundheilung im SLNE-Szenario annehmen.

Eine subjektive Steigerung der Zufriedenheit durch den Einsatz von PRP konnte bereits 2013 in der Studie von Eichler et al. gezeigt werden.⁸ Dieses Ergebnis sollte die Entscheidung für die Anwendung von PRP im SLNE-Szenario zusätzlich unterstützen.

Die onkologische Sicherheit von PRP im Einsatz bei Brustkrebspatientinnen muss weiter untersucht werden. Ein 30-monatiges Follow-Up im Anschluss an die hier analysierte Studie zeigte bei keiner Patientin ein Rezidiv.³² In Zusammenschau mit der ebenfalls rezidivfreien Nachbeobachtung in der Studie von Berná-Serna et al.³⁶ wird das Vertrauen in die Sicherheit von PRP im Einsatz bei onkologischen Patientinnen weiter gestärkt.

5.3 Auswertung der Hypothese

Zu der in dieser Arbeit untersuchten Hypothese

„Die Applikation von ACP®/PRP in die Inzision nach Entnahme von Sentinel-Lymphknoten führt zu einer Reduktion der Komplikationsrate der Wundheilung.“

lassen sich Tendenzen feststellen, die diese Hypothese unterstützen. Eine Signifikanz, die eine definitive Bestätigung der Aussage ermöglichen würde, konnte jedoch nicht erreicht werden und sollte in Zukunft durch eine weitergefasste Folgestudie angestrebt werden.

Die anschließenden Fragestellungen können folgenderweise beantwortet werden:

1. *Ist ACP®/PRP sicher in der Anwendung in einem Sentinel-Lymphonodektomie-Szenario?*

Es konnten in dieser Arbeit keine negativen Nebenwirkungen oder Nachteile für die onkologischen Patientinnen durch den Einsatz von ACP®/PRP festgestellt werden. Zudem zeigte eine erste Nachuntersuchung über 30 Monate eine Rezidivfreiheit bei allen in der Studie eingeschlossenen Patientinnen der ACP®-Gruppe³². Die Daten sind bezüglich der Sicherheit in einem SLNE-Szenario vielversprechend.

2. *Beeinflusst die Applikation von ACP®/PRP in die Inzision nach Entnahme von Sentinel-Lymphknoten bei Mamma-Karzinom die Rate der Komplikationen der Wundheilung?*

Dieser Sachverhalt kann weiterhin nicht vollständig sicher bewertet werden. Es war ein Trend zur Reduktion der Rate an Revisionen, aspirationspflichtigen Seromen und Hämatomen durch den Einsatz von ACP®/PRP erkennbar, signifikante Ergebnisse konnten jedoch nicht erreicht werden. Zur definitiven Beantwortung dieser Frage wäre eine große, prospektive und randomisierte Studie notwendig.

3. *Sollte Brustkrebspatientinnen, die eine Sentinel-Lymphonodektomie erhalten, postoperativ die Applikation von ACP®/PRP in die Wundoberfläche zur Reduktion von Komplikationen der Wundheilung standardmäßig angeboten werden?*

Das Gesamtbild der Ergebnisse dieser Arbeit in Verbindung mit der aktuellen Fachliteratur weisen auf einen vielversprechenden, positiven Effekt von ACP®/PRP auf das Gesamtergebnis der zur SLNE durchgeführten Operation hin. ACP®/PRP erscheint als mögliche und sichere Option in einem SLNE-Szenario, eine obligatorische Empfehlung zur Anwendung von ACP®/PRP in diesem Setting kann aufgrund nicht erreichter Signifikanz der Ergebnisse aus der vorliegenden Arbeit jedoch nicht abgeleitet werden.

5.4 Limitationen der Arbeit

Wie in Kapitel 2.2 erläutert, enthält PRP/ ACP® eine im Vergleich zum Vollblut erhöhte Konzentration an Thrombozyten, die bei Aktivierung Wachstumsfaktoren freisetzen.¹ Als Hauptuntersuchungsthese dieser Studie wurde davon ausgegangen, dass diese als Vermittler der Wundheilung zu einer Optimierung des Heilungsergebnisses beitragen. Ob eine bestimmte Mindestkonzentration an Thrombozyten im PRP erforderlich ist, um diesen Effekt reproduzierbar zu zeigen, ist nicht eindeutig geklärt und Gegenstand aktueller Forschung.

Die bisherigen Empfehlungen zur Plättchenkonzentration im PRP reichen von einer 2-fachen bis hin zu einer 8,5-fachen Konzentration im Vergleich zum Vollblut.²³ Das ACP® von Arthrex (81249 München, Deutschland) bewegt sich laut Herstellerangaben mit einer Thrombozytenkonzentration von $545.000 \pm 124.000/\mu\text{L}$ im Vergleich zu PRPs anderer Hersteller eher im unteren Konzentrationsbereich (z.B.: GPS III, Biomet® - $1.343.000 \pm 670.000/\mu\text{l}$), weist aber durch den nur einfach erforderlichen Zentrifugationsschritt und das Doppelspritzensystem eine praktikable Handhabung auf.²⁰ Ob eine weitere Steigerung des Effektes auf den Wundheilungsverlauf durch eine Konzentrationssteigerung der Thrombozyten im verwendeten PRP möglich wäre, bleibt zu untersuchen.

In dieser Studie konnte kein signifikanter Nutzen für den Wundheilungsverlauf durch den Einsatz von ACP® gezeigt werden, es gab jedoch eine numerische Tendenz hin zu einer geringeren Rate an Revisionsoperationen, aspirationspflichtigen Seromen und Hämatomen in der ACP®-Gruppe. Dass keine Signifikanz erreicht werden konnte, könnte auf die Anzahl an in die Studie eingeschlossenen Patientinnen im Verhältnis zu einer sehr niedrigen Rate an Komplikationen bei dieser Art von Operation zurückzuführen sein. Eine relevant größere Folgestudie wäre erforderlich.

Eine weitere Limitation besteht in dem retrospektiven Design der Studie. Eine verblindete, prospektive, randomisierte Studie ermöglichte eine verlässliche Aussage über die Wirksamkeit von PRP/ ACP® im SLNE-Szenario.

5.5 Ausblick und Fazit

Betrachtet man die Ergebnisse der in dieser Arbeit durchgeführten Analyse im Gesamtbild, wird deutlich, dass Tendenzen hin zu einer Reduktion der Komplikationsraten und damit einer Verbesserung des Verlaufs der Wundheilung durch die Anwendung von PRP/ ACP® bei Brustkrebspatientinnen, die eine SLNE erhielten, zu finden waren. Aufgrund des Verhältnisses der Teilnehmerinnenzahl zu einer sehr niedrigen Rate an Komplikationen (s. Kapitel 4.2) waren diese jedoch nicht signifikant. Um eine Signifikanz zu erreichen, müsste eine

prospektive, randomisierte Studie mit einer erhöhten Anzahl an Teilnehmerinnen und über einen längeren Zeitraum durchgeführt werden. Die Kosten für ein ACP®-Doppelspritzensystem betragen ca. 50 US-Dollar, die Belastung des Gesundheitssystems dadurch wäre dementsprechend gering. Zudem konnte in der Literatur eine subjektiv verbesserte Zufriedenheit der Patientinnen mit dem Operationsergebnis durch die Anwendung von ACP® gezeigt werden⁸ und ist damit ein Argument für den Einsatz von ACP® auch im SLNE-Szenario.

Da zusätzlich eine erste Nachuntersuchung über 30 Monate eine Rezidivfreiheit bei allen in der Studie eingeschlossenen Patientinnen der ACP®-Gruppe ergab, ACP® somit onkologisch sicher erschien³² und in der Literatur zwar wenige, aber grundsätzlich vergleichbare Daten zu finden waren³⁶ (s. Kapitel 5.1.3), wird aktuell mit dem Ziel der Publikation einer Folgestudie allen geeigneten Patientinnen, die im Brustzentrum der Kliniken der Stadt Köln gGmbH in Holweide eine SLNE erhalten, die Behandlung mit PRP/ ACP® angeboten.

Insgesamt ist diese Arbeit geeignet zur Aufstellung von Thesen; eine Bewertung von Langzeitdaten im Rahmen einer großen, prospektiven, randomisierten Studie zur abschließenden Beurteilung der Gesamtwirksamkeit und Sicherheit von ACP® im SLNE-Setting sollte in Zukunft angestrebt werden.

6. Literaturverzeichnis

- 1 Eppley BL, Woodell JE, Higgins J. Platelet quantification and growth factor analysis from platelet-rich plasma: Implications for wound healing. *Plastic and Reconstructive Surgery* 2004; 114(6):1502–8.
- 2 Conde Montero E, Fernández Santos ME, Suárez Fernández R. Platelet-Rich Plasma: Applications in Dermatology. *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)* 2015; 106(2): 104–11.
- 3 Sánchez M, Delgado D, Sánchez P, Fiz N, Azofra J, Orive G, Anitua E, Padilla S. Platelet rich plasma and knee surgery. *BioMed Research International* 2014; 2014:890630.
- 4 Son D, Harijan A. Overview of surgical scar prevention and management. *Journal of Korean Medical Science*. 2014; 29(6):751-7.
- 5 Anitua E, de la Fuente M, Muruzabal F, Riestra A, Merayo-Llodes J, Orive G. Plasma rich in growth factors (PRGF) eye drops stimulates scarless regeneration compared to autologous serum in the ocular surface stromal fibroblasts. *Experimental Eye Research* 2015; 135:118-26.
- 6 Sukgen G, Ellibeş Kaya A, Karagün E, Çalışkan E. Platelet-rich plasma administration to the lower anterior vaginal wall to improve female sexuality satisfaction. *Journal of Turkish Society of Obstetrics and Gynecology* 2020; 16(4):228-234.
- 7 Abu-Ghname A, Perdanasari AT, Davis MJ, Reece EM. Platelet-Rich Plasma: Principles and Applications in Plastic Surgery. *Seminars in Plastic Surgery*. 2019; 33(3):155-161.
- 8 Eichler C, Najafpour M, Sauerwald A, Puppe J, Warm M. Platelet-rich plasma in the treatment of subcutaneous venous access device scars: A head-to-head patient survey. *BioMed Research International* 2015; 2015: 630601.
- 9 Luzo ACM, Fávoro WJ, Seabra AB, Durán N. What is the potential use of platelet-rich-plasma (PRP) in cancer treatment? A mini review. *Heliyon*. 2020; 6(3):e03660.
- 10 di Lorenzo S, Corradino B, Cordova A. Magnetic resonance imaging and ultrasound evaluation after breast autologous fat grafting combined with platelet-rich plasma. *Plastic and Reconstructive Surgery* 2014; 133(5):716e-718e.
- 11 Fingeret MC, Nipomnick S, Guindani M, Baumann D, Hanasono M, Crosby M. Body image screening for cancer patients undergoing reconstructive surgery. *Psycho-Oncology* 2014; 23(8): 898–905.

- 12 Jo C. Cost-of-illness studies: concepts, scopes, and methods. *Clinical and Molecular Hepatology* 2014; 20(4): 327–37.
- 13 Cook CS, Smith PA. Clinical Update: Why PRP Should Be Your First Choice for Injection Therapy in Treating Osteoarthritis of the Knee. *Current Reviews in Musculoskeletal Medicine* 2018; 11(4):583–592.
- 14 Tian J, Cheng LH, Cui X, Lei XX, Tang JB, Cheng B. Application of standardized platelet-rich plasma in elderly patients with complex wounds. *Wound Repair and Regeneration* 2019; 27(3):268-276.
- 15 Fiaschetti V, Pistolese CA, Fornari M, Liberto V, Cama V, Gentile P, Floris M, Floris R, Cervelli V, Simonetti G. Magnetic resonance imaging and ultrasound evaluation after breast autologous fat grafting combined with platelet-rich plasma. *Plastic and Reconstructive Surgery* 2013; 132(4):498e-509e.
- 16 Spartalis E, Tsilimigras DI, Charalampoudis P, Karachaliou GS, Moris D, Athanasiou A, Spartalis M, Bolkas V, Dimitroulis D, Nikiteas N. The “Yin and Yang” of Platelet-rich Plasma in Breast Reconstruction after Mastectomy or Lumpectomy for Breast Cancer. *Anticancer Research* 2017; 37(12):6557-6562.
- 17 Bundesärztkammer: Querschnitts-Leitlinien der Bundesärztekammer zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten – Gesamtnovelle 2020; Seite 236.
https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/MuE/Querschnitts-Leitlinien__BAEK__zur_Therapie_mit_Blutkomponenten_und_Plasmaderivaten_-_Gesamtnovelle_2020.pdf (zuletzt abgerufen am 24.06.2021)
- 18 Wroblewski AP, Mejia HA, Wright VJ. Application of platelet-rich plasma to enhance tissue repair. *Operative Techniques in Orthopaedics* 2010; 20: 98–105.
- 19 Marx RE. Platelet-Rich Plasma: Evidence to Support Its Use. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2004; 62(4):489-96.
- 20 Arthrex, Inc. Research and Development: The Arthrex Autologous Conditioned Plasma Double Syringe System ®.
<https://www.arthrex.com/de/weiterfuehrende-informationen/white-paper/sjfgPKEEeCRTQBQVoRH0w/the-arthrex-autologous-conditioned-plasma-double-syringe-system> (zuletzt abgerufen am 27.07.2021)
- 21 Lebedziński R, Borowski A, Synder M, Grzegorzewski A, Marciniak M, Sibiński M. Comparison Analysis of Autologous Conditioned Plasma. *Ortopedia Traumatologia Rehabilitacja* 2016; 18(6): 563–8.

- 22 Charité-Universitätsmedizin Berlin. Parameterverzeichnis: Thrombozyten. https://www.charite.de/fileadmin/user_upload/microsites/m_cc05/ilp/referenzdb/30555.htm (zuletzt abgerufen am 24.06.2021).
- 23 Pietrzak WS, Eppley BL. Platelet rich plasma: Biology and new technology. *Journal of Craniofacial Surgery* 2005; 16(6):1043-54.
- 24 Anitua E, Andia I, Ardanza B, Nurden P, Nurden AT. Autologous platelets as a source of proteins for healing and tissue regeneration. *Thrombosis and Haemostasis* 2004; 91(1): 4–15.
- 25 Aust M, Pototschnig H, Jamchi S, Busch K-H. Platelet-rich Plasma for Skin Rejuvenation and Treatment of Actinic Elastosis in the Lower Eyelid Area. *Cureus* 2018 Jul 18;10(7):e2999.
- 26 Loibl M, Lang S, Brockhoff G, Gueorguiev B, Hilber F, Worlicek M, Baumann F, Grechenig S, Zellner J, Huber M, Valderrabano V, Angele P, Nerlich M, Prantl L, Gehmert S. The effect of leukocyte-reduced platelet-rich plasma on the proliferation of autologous adipose-tissue derived mesenchymal stem cells. *Clinical Hemorheology and Microcirculation* 2016;61(4):599-614.
- 27 Le ADK, Enweze L, DeBaun MR, Dragoo JL. Current Clinical Recommendations for Use of Platelet-Rich Plasma. *Current Reviews in Musculoskeletal Medicine* 2018;11(4):624-634.
- 28 Lyman GH, Temin S, Edge SB, Newman LA, Turner RR, Weaver DL, Benson AB 3rd, Bosserman LD, Burstein HJ, Cody H 3rd, Hayman J, Perkins CL, Podoloff DA, Giuliano AE. Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *Journal of clinical oncology* 2014; 32(13):1365-83.
- 29 Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Costantino JP, Ashikaga T, Weaver DL, Mamounas EP, Jalovec LM, Frazier TG, Noyes RD, Robidoux A, Scarth HM, Wolmark N. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: Overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2010; 11(10): 927–33.
- 30 Xing Y, Foy M, Cox DD, Kuerer HM, Hunt KK, Cormier JN. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy after preoperative chemotherapy in patients with breast cancer. *The British journal of surgery* 2006; 93(5):539-46.
- 31 Keilbach J. OP-Techniken: Mamma-Ca. *Via medici* 2014; 4: 36-40 <https://m.thieme.de/viostatics/dokumente/vio-2/final/de/dokumente/klinik/op-technik-mamma-ca-sentinel.pdf> (zuletzt abgerufen am 22.08.2021)

- 32 Eichler C, Baucks C, Üner J, Pahmeyer C, Ratiu D, Gruettner B, Malter W, Warm M. Platelet-rich plasma (PRP) in breast cancer patients: An application analysis of 163 sentinel lymph node biopsies. *BioMed Research International* 2020; 2020:3432987.
- 33 Wang L, Gu Z, Gao C. Platelet-rich plasma for treating acute wounds: a meta-analysis. *National Medical Journal of China* 2014; 94(28) 2169-2174.
- 34 Tambella AM, Attili AR, Dupré G, Cantalamessa A, Martin S, Cuteri V, Marcazzan S, Del Fabbro M. Platelet-rich plasma to treat experimentally-induced skin wounds in animals: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2018; 13(1):e0191093.
- 35 Chen Z, Wu Y, Turxun N, Shen Y, Zhang X. Efficacy and safety of platelet-rich plasma in the treatment of severe burns: A protocol for systematic review and meta analysis. *Medicine (Baltimore)* 2020; 99(45):e23001.
- 36 Berná-Serna JD, Guzmán-Aroca F, García-Vidal JA, Hernández-Gómez D, García-Ortega AA, Chivato Martín-Falquina T, Piñero-Madrona A, Berná-Mestre JD. A New Therapeutic Application of Platelet-Rich Plasma to Chronic Breast Wounds: A Prospective Observational Study. *Clinical Medicine*. 2020; 9(10):3063.
- 37 Spartalis ED, Tomos P, Dimitroulis D, Kouraklis G. Platelet-rich plasma in surgical oncology. *Surgical Innovation*. 2014; 21(4):441.
- 38 Dias LP, Luzo ÂCM, Volpe BB, Durán M, Galdames SEM, Ferreira LAB, Durán N, Fávaro WJ. Effects of intravesical therapy with platelet-rich plasma (PRP) and Bacillus Calmette-Guérin (BCG) in non-muscle invasive bladder cancer. *Tissue and Cell* 2018; 52:17-27.
- 39 Andrade SS, Sumikawa JT, Castro ED, Batista FP, Paredes-Gamero E, Oliveira LC, Guerra IM, Peres GB, Cavalheiro RP, Juliano L, Nazário AP, Facina G, Tsai SM, Oliva ML, Girão MJ. Interface between breast cancer cells and the tumor microenvironment using platelet-rich plasma to promote tumor angiogenesis-influence of platelets and fibrin bundles on the behavior of breast tumor cells. *Oncotarget* 2017; 8(10):16851-16874.
- 40 Syllaios A, Tsimpoukelis A, Vagios I, Kyros E, Davakis S. Breast reconstruction with autologous fat combined with platelet rich plasma: fighting between medical novelty and cancer biology. *JBUON* 2019; 24 (4): 1516–20.
- 41 Li ZJ, Yang E, Li YZ, Liang ZY, Huang JZ, Yu NZ, Long X. Application and prospect of adipose stem cell transplantation in treating lymphedema. *World Journal of Stem Cells* 2020; 12(7): 676-687.

- 42 Calisir A, Ece I, Yormaz S, Colak B, Kirazli H, Sahin M. The Effects of Platelet-Rich Plasma to Decrease the Risk of Seroma Formation After Mastectomy and Axillary Dissection. *Journal of Surgical Research* 2020; 256:156-162.
- 43 Xiong BJ, Tan QW, Chen YJ, Zhang Y, Zhang D, Tang SL, Zhang S, Lv Q. The Effects of Platelet-Rich Plasma and Adipose-Derived Stem Cells on Neovascularization and Fat Graft Survival. *Aesthetic Plastic Surgery* 2018; 42(1):1-8.
- 44 Onkologie Leitlinienprogramm. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms Langversion 4.4 - Juni 2021. AWMF-Registernummer: 032-045OL. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OLI_S3_Mammakarzinom_2021-07.pdf (zuletzt abgerufen am 22.08.2021)
- 45 Sauer, G., Kreienberg, R., Kurzeder, C., I. Schreer. Bedeutung der BI-RADS-Klassifikation in der Mammadiagnostik. *Gynäkologe* 2006. 39:516–523.
- 46 Remington AC, Gurtner GC, Wan DC, Nguyen D, Momeni A. Identifying risk factors for postoperative major complications in staged implant-based breast reconstruction with AlloDerm. *The breast journal* 2019; 25(4):597-603.
- 47 Machleidt A, Schmidt-Feuerheerd N, Blohmer JU, Ohlinger R, Kueper J, von Waldenfels G, Dittmer S, Paepke S, Klein E. Reconstructive breast surgery with partially absorbable bi-component Seragyn® BR soft mesh: an outcome analysis. *Archives of Gynecology and Obstetrics* 2018; 298(4):755-761.
- 48 PDQ Adult Treatment Editorial Board. Breast Cancer Treatment (Adult) (PDQ®): Health Professional Version. 2021. In: PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002-. [Table], Table 4. Definition of Regional Lymph Nodes – Pathological (pN)a,b. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65744/table/CDR0000062787__1943/ (zuletzt abgerufen am 12.07.2021).
- 49 Cali Cassi L, Vanni G, Petrella G, Orsaria P, Pistolese C, Lo Russo G, Innocenti M, Buonomo O. Comparative study of oncoplastic versus non-oncoplastic BCS in a group of 211 breast cancer patients. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2016; 20(14): 2950–4.
- 50 Behluli I, Le Renard PE, Rozwag K, Oppelt P, Kaufmann A, Schneider A. Oncoplastic breast surgery versus conventional breast-conserving surgery: a comparative retrospective study. *ANZ Journal of Surgery* 2019. 89(10):1236-1241.

- 51 Eichler C, Vogt N, Brunnert K, Sauerwald A, Puppe J, Warm M. A head-to-head comparison between SurgiMend and epiflex in 127 breast reconstructions. *Plastic and Reconstructive Surgery - Global Open* 2015; 3(6):e439.
- 52 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 Research* 2019; 39(5):2599-2605.
- 53 Ricci JA, Treiser MD, Tao R, Jiang W, Guldbrandsen G, Halvorson E, Hergueter CA, Chun YS. Predictors of Complications and Comparison of Outcomes Using SurgiMend Fetal Bovine and AlloDerm Human Cadaveric Acellular Dermal Matrices in Implant-Based Breast Reconstruction. *Plastic and Reconstructive Surgery* 2016; 138(4):583e-591e.
- 54 Ooi AS, Song DH. Breast Cancer-Targets and Therapy Dovepress Reducing infection risk in implant-based breast-reconstruction surgery: challenges and solutions. *Breast Cancer-Targets and Therapy* 2016; 8:161-72.

7. Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Steril verpacktes ACP®-Doppelspritzensystem.....	22
Abbildung 2: Periphere Blutentnahme in die große Spritze des Doppelspritzensystems	22
Abbildung 3 und Abbildung 4: Platzierung des Doppelspritzensystems in der Zentrifuge	22
Abbildung 5 und Abbildung 6: Zustand nach Zentrifugation und Entnahme des ACP®	23
Abbildung 7: Einsatzbereites ACP®	23
Abbildung 8: Aufsuchen des SNL mittels Gammasonde.....	26
Abbildung 9: Setzen einer Inzision in der linken Axilla der Patientin	27
Abbildung 10: Darstellung des SNL	28
Abbildung 11 und Abbildung 12: Entnahme des SNL	29
Abbildung 13: Wundverschluss und Applikation des ACP®	30

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Die Tabelle zeigt die Charakteristika der Patientinnen beider Kohorten. ³²	19
Tabelle 2: Die Tabelle zeigt die onkologischen Charakteristika beider Kohorten. ³²	20
Tabelle 3: Die Tabelle zeigt die Komplikationsraten in beiden Kohorten. ³²	36

8. Vorabveröffentlichungen von Ergebnissen

Die Ergebnisse der dieser Arbeit zugrundeliegenden Studie wurden vorab veröffentlicht in:

Eichler C, Baucks C, Üner J, Pahmeyer C, Ratiu D, Gruettner B, Malter W, Warm M.

Platelet-Rich Plasma (PRP) in Breast Cancer Patients: An Application Analysis of 163 Sentinel Lymph Node Biopsies.

Biomed Research International 2020; 2020:3432987. DOI: 10.1155/2020/3432987.