Aus der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktorin: Universitätsprofessorin Dr. med. Tanja N. Fehm

Einflussfaktoren für Restdrüsenparenchym der Mamma nach risikoreduzierender Mastektomie bei genetisch Disponierten, detektiert durch MRT Mammographie: Ergebnisse einer monozentrischen Studie

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Leoni Kristin Kolberg

2023

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:
Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker
Erstgutachterin: Prof. Dr. med. Tanja N. Fehm
Zweitgutacher: Prof. Dr. med. Gerald Antoch

Für meine Tochter.

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht (Dietzel et al., 2023):

Dietzel, F., Kolberg, L., Vesper, A. S., Hoffmann, J., Nestle-Krämling, C., Zwiefel, K., Friebe, V., Sawicki, L. M., Bruckmann, N., Jannusch, K., Morawitz, J., Antoch, G., Fehm, T. N., Kirchner, J. & Mohrmann, S. (2023). Factors Influencing Residual Glandular Breast Tissue after Risk-Reducing Mastectomy in Genetically Predisposed Individuals Detected by MRI Mammography. Cancers, 15.3, 829.

Zusammenfassung

Restdrüsenparenchym (engl. Residual glandular tissue, RGT) der Mamma nach risikoreduzierender Mastektomie ist für Patientinnen mit familiärer Disposition mit einem nicht exakt bestimmbaren Mammakarzinomrisiko behaftet. Da diese Patientinnen nicht mehr in intensivierte Früherkennungsprogramme inkludiert werden, sollte das Restrisiko für ein Rezidiv bestmöglich abschätzbar sein. Unsere monozentrische Studie untersucht Einflussfaktoren für postoperatives Restdrüsenparenchym mit besonderem Augenmerk auf der Operationsmethode.

Genutzt wurden Mamma-MRT-Aufnahmen von 2006 bis 2022. Die Erfassung des verbliebenen Hautmantels erfolgte mittels Abstandsmessungen an 8 gleichverteilten, uhrzeigersinnigen Punkten sowie retromamillär, weiterhin anhand von Volumetrien jeder Mamma. Vorhandenes RGT wurde ebenfalls volumetriert. Darüber hinaus wurden patientinnenbezogene Kovariablen erfasst und deren Einfluss auf postoperatives Restdrüsenparenchym sowie den Hautmantel uni- und multivariat untersucht.

Analysiert wurden 117 Mammae, davon 63 links und 54 rechts aus einer Kohorte von 81 Patientinnen mit uni- (n = 36) oder bilateraler (n = 45) risikoreduzierender Mastektomie, allesamt Trägerinnen einer pathogenen Mutation (BRCA1 (n = 49), BRCA2 (n = 24), andere pathogene Mutation (n = 9)). Die Testung erfolgte entweder im Zentrum Familiärer Brust- und Eierstockkrebs des Universitätsklinikum Düsseldorf, oder im Vorhinein an einem anderen Standort und die Ergebnisse der dortigen Testung wurden mit Einverständnis der jeweiligen Patientin übermittelt. Die Patientinnen waren durchschnittlich 40,12 Jahre alt, das Follow-Up war im Mittelwert 61,3 Monate lang. 99 Mammae (84,6 %) wurden als Nipple-Sparing Mastektomie (NSM) operiert, davon 72 (61,5 %) mittels Inframammärschnitt. Skin-Sparing Mastektomien wurden bei 18 Beobachtungen (15,4 %) durchgeführt. Bei 50 Beobachtungen (42,74 %) konnte Restdrüsenparenchym detektiert werden. Die größte Menge, die volumetrisch erfasst wurde, war 5,5 ml, die kleinste 0,1 ml, der Mittelwert 1,58 ml. Alle Fälle postoperativen Restdrüsenparenchyms traten bei Nipple-Sparing Mastektomien auf. Eine hohe Brustdichte, große postoperative Hautmanteldurchmesser, die Operationsmethode Inframammärschnitt-NSM, kleine Brustvolumina sowie eine geringe Erfahrung des/ der OperateurIn führten zu mehr RGT. Aufgrund des starken Effekts des Hautmantels auf RGT, wurden auch Einflussfaktoren hierfür untersucht. Große Brustvolumina, eine niedrige Brustdichte sowie eine geringe Erfahrung des/ der OperateurIn führten zu breiteren Hautmanteldurchmessern.

Summary

Residual glandular tissue of the breast after risk-reducing mastectomy is associated with an imprecisely determinable risk of breast cancer for patients with familial predisposition. Since these patients are no longer included in intensified screening programs, the residual risk should be determined as best as possible. Our monocentric study in-vestigates factors influencing postoperative residual glandular tissue with special regard to surgical method.

Breast MR images (MRI) from 2006 to 2022 were used to assess the remaining skin flap thickness by distance measurements at 8 equally distributed, clockwise points and retro-mamillary, as well as by volumetrics of each mamma. Residual glandular tissue was also volumetrized. In addition, patient-related covariates were recorded and their influence on postoperative residual glandular tissue and skin flap thickness was analysed by uni- and multivariate regression.

Analysed were 117 breast MRIs, 63 left and 54 right, from a cohort of 81 patients with unilateral (n = 36) or bilateral (n = 45) risk-reducing mastectomy, all carriers of a pathogenic mutation (BRCA1 (n = 49), BRCA2 (n = 24), or further mutation (n = 9)). Testing was performed either at the Familial Breast and Ovarian Cancer Center of the Universitätsklinikum Düsseldorf, or in advance at another site and the test results were transmitted with the consent of the respective patient. Patients were on average 40,12 years of age, with a mean follow-up of 61,3 months. In ninety-nine (84,6 %) cases, the surgery was performed as nipple-sparing mastectomies (NSM), 72 (61,5 %) of them by inframammary incision. Skin-sparing mastectomies (SSM) were performed in 18 cases (15,4 %). Residual glandular tissue was detected in 50 cases (42,74 %). The largest amount of residual glandular tissue, detected volumetrically, was 5.5 ml, the smallest was 0.1 ml, and the mean was 1.58 ml. All cases of residual glandular tissue occurred after nipple-sparing mastectomies. High breast density, large postoperative skin flaps, the surgical method inframammary fold incision NSM, small breast volumes, and low surgical experience led to more RGT. Because of the strong effect of skin flap thickness on RGT, factors influencing this were also investigated. Large breast volumes, low breast density, and low surgical experience resulted in larger skin flap diameters.

Abkürzungsverzeichnis

ACGS	Association for Clinical Genetic Science
ACMG	American College of Medical Genetics and Genomics
ADM	Azelulläre dermale Matrix
AJCC	Amercan Joint Commission on Cancer
BET	Brusterhaltende Therapie
BMI	Body mass index
BRCA1/2	Breast Cancer associated Gene 1/2
DCIS	Ductales Carcinoma in situ
DIEP-Flap	Deep Inferior Epigastric Artery Perforator-Flap
DTI	Direct-to-Implant
ENIGMA	Evidence based Network for the Interpretation of Germline Mutant Allels
FBREK	Familiärer Brust-und Eierstockkrebs
FGG	Fibroglanduläres Gewebe
FLASH	Fast Low Angle Shot
FoV	Field of View
GC-HBOC	German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
IARC	International Agency for Research on Cancer
IFNP	Intensiviertes Früherkennungs- und Nachsorgeprogramm
i.v.	intravenös
kgKG	KilogrammKörpergewicht
KI	Konfidenzintervall
KIS	Krankenhausinformationssystem
NSM	Nipple-sparing Mastektomie
MAK	Mamillen-Areola-Komplex
Mamma-MR	Magnetresonanztomographie der Mamma
Max.	Maximum
Min.	Minimum
ml	Milliliter
mm	Millimeter
ms	Millisekunden
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert

OLS	Ordinary Least Squares
PACS	Picture Archiving and Communication System
RGT	Residual glandular tissue
RRBM	Risikoreduzierende bilaterale Mastektomie
RRCM	Risikoreduzierende kontralaterale Mastektomie
RRME	Risikoreduzierende Mastektomie
RRSO	Risikoreduzierende Salpingo-Oophorektomie
SD	Standard Deviation
SSM	Skin-sparing Matektomie
STIR	Short-Tau-Inversion-Recovery-Sequenz
TE	Echozeit
TSE	Turbo Spin-Echo
TR	Repetitionszeit
TRAM-Flap	Transversus Rectus Abdominis Myocutaneus-Flap
UICC	Union for international cancer control
UKD	Universitätsklinikum Düsseldorf
WHO	World Health Organisation

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis **III**

Tabellenverzeichnis **IX**

Abbildungsverzeichnis **X**

1 Einleitung und Studienziele **1**

1.1 Das hereditäre Mammakarzinom 1

1.1.1 Epidemiologie 1

1.1.2 Mutationsspektrum bei familiärer Disposition 1

1.2 Deutsches Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs 6

1.2.1 Beratung und Risikoanalyse 6

1.2.2 Molekulare Diagnostik bei Verdacht auf eine hereditäre Disposition 6

1.2.3 Prävention bei Personen mit familiärer Disposition 8

1.3 Ziele der Arbeit 19

2 Material und Methoden **20**

2.1 Studiendesign 20

2.2 Studienkohorte 21

2.3 MRT-Datenanalyse 21

2.4 Statistik 24

2.4.1 Deskriptive Statistik 24

2.4.2 Induktive Statistik 24

3 Ergebnisse **27**

3.1 Deskriptive Statistik patientinnenspezifischer Variablen 27

3.1.1 Altersverteilung 28

3.1.2 Follow-Up 29

3.1.3 Patientinnen-spezifische Operationscharakteristika 30

3.1.4 Genmutationen 32

3.2 Deskriptive Statistik brustspezifischer Variablen 32

3.2.1 Parenchymdichte 34

3.2.2 Brustspezifische Operationscharakteristika 35

3.2.3 Brustvolumina 36

3.2.4 Hautmantel 37
3.2.5 Restdrüsenparenchym 39
3.3 Univariate Regressionen 41
3.3.1 Testung auf Verzerrung der Messergebnisse 41
3.3.2 Analyse möglicher Einflussfaktoren für Restdrüsenparenchym . . 45
3.3.3 Detailanalyse des Effekts der Operationstechnik auf RGT 47
3.3.4 Analyse möglicher Einflussfaktoren für den postoperativen Hautmantel (Mittelwert) 48
3.3.5 Detailanalyse des Effekts der Operationstechnik auf den Hautmantel (MW) 51
3.3.6 Analyse möglicher Einflussfaktoren für den retromamillären Hautmantel 52
3.3.7 Detailanalyse des Effekts der Operationstechnik auf den retromamillären Hautmantel 54
3.4 Multivariate Regressionen 56
3.4.1 Analyse möglicher Einflussfaktoren für Restdrüsenparenchym . . 56
3.4.2 Detailanalyse des Effekts der Operationstechnik auf RGT 61
3.4.3 Analyse möglicher Einflussfaktoren für den Hautmmantel (MW) 63
3.4.4 Detailanalyse der Operationstechnik auf den Hautmantel (MW) 65
3.4.5 Analyse möglicher Einflussfaktoren für den retromamillären Hautmantel 68
3.4.6 Detailanalyse der Operationstechnik auf den retromamillären Hautmantel 70

4 Diskussion **75**
4.1 Restdrüsenparenchym und dessen Einflussfaktoren 75
4.1.1 Menge des Restdrüsenparenchyms: 75
4.1.2 Häufigkeit von Restdrüsenparenchym: 76
4.1.3 Einflussfaktor Hautmantel 77
4.1.4 Einflussfaktor Erfahrung des/der OperateurIn 77
4.1.5 Einflussfaktor Operationsmethode 78
4.1.6 Einflussfaktor Brustdichte 79
4.1.7 Einflussfaktor Brustvolumen 80
4.1.8 Variablen ohne Einfluss auf Restparenchym 80
4.2 Hautmantel und dessen Einflussfaktoren 81

4.2.1 Einflussfaktor Brustdichte 81
4.2.2 Einflussfaktor Brustvolumen 82
4.2.3 Einflussfaktor Kompression 82
4.2.4 Einflussfaktor Erfahrung des/der OperateurIn 82
4.2.5 Variablen ohne Einfluss auf den Hautmantel 82
4.3 Postoperatives Restparenchym als Risikofaktor für Karzinomentstehung im Verlauf 86
4.3.1 Fallstudie: Karzinomentstehung bei einer Patientin nach bilateraler risikoreduzierender Mastektomie 87
4.4 Follow-Up 89
4.5 Schlussfolgerungen und mögliche Einschränkungen der Ergebnisse . . . 90

Literatur **92**

Tabellenverzeichnis

1 Histologische Tumoreigenschaften bei hereditären Mammakarzinomen . 5
2 Bildgebende Verfahren des IFNP 9
3 Empfehlungen des Konsortiums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs . 11
4 Beschreibung der Studienkohorte 21
5 MRT-Spezifikationen 22
6 Patientinnenspezifische deskriptive Parameter 27
7 Korrelationen patientinnenspezifischer Variablen 28
8 Brustspezifische deskriptive Parameter 33
9 Korrelationen brustbezogener Variablen 34
10 Messpunktvergleich 38
11 OLS Regression - Restdrüsenparenchymmenge 42
12 Variablen der OLS Regression - Restdrüsengewebemenge 44
13 OLS Regression - Restdrüsenparenchymmenge II 45
14 Variablen der OLS Regression - Restdrüsengewebemenge II 46
15 Untergruppe OLS Regression - Restdrüsenparenchymmenge 47
16 Variablen der Untergruppe OLS Regression - Restdrüsengewebemenge . 48
17 OLS Regression – Hautmantel Mittelwert 49
18 Variablen OLS Regression - Hautmantel Mittelwert 50
19 Untergruppe OLS Regression - Hautmantel Mittelwert 51
20 Variablen Untergruppe OLS Regression - Hautmantel Mittelwert 52
21 OLS Regression – Hautmantel retromamillär 53
22 Variablen dedr OLS Regression - Hautmantel Retromamillär 54
23 Untergruppe OLS Regression - Hautmantel retromamillär 55
24 Variablen OLS Regression - Hautmantel retromamillär 55
25 Multivariate OLS Regression - Restdrüsengewebemenge 56
26 Multivariate OLS Regression - Restdrüsengewebemenge ll 57
27 Variablen multivariater OLS Regression - Restdrüsengewebemenge . . . 59
28 Variablen multivariate OLS Regression – Restdrüsengewebemenge II . . 60
29 Untergruppe multivariate OLS Regression - Restdrüsengewebemenge . 61
30 Variablen Untergruppe der multivariaten OLS Regression – Restdrüsen-
parenchymmenge 63
31 Multivariate OLS Regression – Hautmantel Mittelwert 64
32 Variablen der multivariaten OLS Regression - Hautmantel Mittelwert . 65

33 Untergruppe Multivariate OLS Regression – Hautmantel Mittelwert . . 66
34 Variablen Untergruppe der multivariaten OLS Regression - Hautmantel Mittelwert 67
35 Multivariate OLS Regression – Hautmantel retromamillär 68
36 Variablen multivariater OLS Regression - Hautmantel Retromamillär . 70
37 Untergruppe multivariate OLS Regression – Hautmantel retromamillär 71
38 Variablen Untergruppe multivariater OLS Regression - Hautmantel Retromamillär 72
39 Multivariate OLS Regression – Detailbetrachtung Operationstechniken der NSM 73
40 Variablen Detailbetrachtung multivariater OLS Regression - Hautmantel Retromamillär 74

Abbildungsverzeichnis

1 Checkliste zur Erfassung der erblichen Belastung 7
2 Schnittführungen zur Durchführung der subkutanen Mastektomie . . . 14
3 Wahl der geeigneten Lappenplastik 17
4 Messtechnik Hautmantel 23
5 Hautmantelmessungen 23
6 Volumetrie präoperativ 24
7 Volumetrie von Restdrüsenparenchym 24
8 Altersverteilung der untersuchten Patientinnen 29
9 Histogramm der Follow-Up Zeiträume 30
10 Verteilung der OperateurInnen 31
11 Verteilung der durchgeführten Operationen nach Jahren 31
12 Nachgewiesene Genmutationen der Patientinnen 32
13 Parenchymdichte der untersuchten Mammae 35
14 Gemessene präoperative Volumina 36
15 Gemessene postoperative Volumina 37
16 Boxplots Hautmanteldurchmesser 38
17 Radarplot Hautmantel Mittelwerte 39
18 Menge des Restdrüsenparenchyms 40
19 Radarplots Vergleich Hautmanteldurchmesser 84
20 Hautmanteldurchmesser nach Inframammärschnitt-NSM 85
21 Hautmanteldurchmesser nach Mastektomien exkl. Inframammärschnitt-NSM 85

1 Einleitung und Studienziele

1.1 Das hereditäre Mammakarzinom

1.1.1 Epidemiologie

Das Mammakarzinom ist die häufigste maligne Erkrankung von Frauen in Deutschland mit einer jährlichen Inzidenz von ca. 69.000. Das Risiko in der Grundgesamtheit der Frauen, im Laufe ihres Lebens an einem Mammakarzinom zu erkranken, beläuft sich auf etwa 12,5 %. Ebenso ist das Mammakarzinom bei Frauen in Deutschland die häufigste Krebstodesursache (RKI-Zentrum für Krebsregisterdaten, 2017; Erdmann et al., 2021). Nach Einführung des Mammographie-Screening-Programms zwischen 2005 und 2009, kam es zunächst zu einem Anstieg der Mammakarzinominzidenz mit vermehrten Diagnosen früherer Mammakarzinomstadien. In den folgenden Jahren zeigte sich aber ein Rückgang der Mammakarzinominzidenz und auch -mortalität. Am deutlichsten zeigte sich dieser Effekt in der Altersgruppe zwischen 50 und 69 Lebensjahren, in welcher das Screening implementiert wurde (Katalinic et al., 2020).

Bei etwa 30 % der an einem Mammakarzinom erkrankten Frauen kann eine familiäre Häufung festgestellt und, bei vermuteter familiärer Disposition, eine genetische Analyse angeschlossen werden. Eine Mutation in den Genen *Breast-Cancer-1* (BRCA1) oder *Breast-Cancer-2* (BRCA2) tragen circa 25 % der Patientinnen mit familiärer Belastung (Kast et al., 2016; Easton, 2002; Moyer and Force*, 2014). Das Erkrankungsalter liegt bei Frauen der Grundgesamtheit im Mittelwert bei 64 Jahren, wobei fast 30 % der Erkrankten unter 55 Jahre alt sind. Das Mammakarzinomrisiko des Mannes beläuft sich auf 0,1 % (RKI-Zentrum für Krebsregisterdaten, 2017).

Liegt eine BRCA1- oder BRCA2-Mutation vor, erkranken Betroffene rund 20 Jahre früher als Frauen der Grundgesamtheit bei einem kumulativen lebenslangen Risiko von durchschnittlich 60 % für die Entwicklung eines Mammakarzinoms und 16 bis 55 % für die Entwicklung eines Ovarialkarzinoms (Mavaddat et al., 2010).

1.1.2 Mutationsspektrum bei familiärer Disposition

Die relevantesten und am intensivsten erforschten Genmutationen sind die BRCA1- und BRCA2-Mutation (Harter et al., 2016). Neben den beiden BRCA-Mutationen existieren weitere Hochrisikogene, sowie moderat- und niedrigpenetrante Genmutationen, die mit einem erhöhten Mammakarzinomrisiko einhergehen (Schmidt et al., 2016a; Dorling et al., 2021). In lediglich etwa 30 % aller Fälle familiärer Disposition lässt sich eine einzelne, dominant vererbte Mutation feststellen. In den Fällen ohne Muta-

tionsnachweis liegt deshalb mit hoher Wahrscheinlichkeit entweder eine bisher nicht identifizierte hoch- oder moderat-penetrante Mutation vor, oder das Risiko summiert sich aus dem Zusammenspiel mehrerer mutierter niedrig-penetranter Risikogene. Hinzu kommen weitere Risikofaktoren innerhalb der betreffenden Familien, sog. *Modifier*, die das Erkrankungsrisiko ebenfalls beeinflussen (Turnbull and Rahman, 2008). Ein Beispiel hierfür ist der Risikolokus auf Chromosom 6q22.33, welcher innerhalb einer Mammakarzinompopulation ausschließlich von Ashkenazi Jüdinnen durch Genomsequenzierung identifiziert werden konnte (Gold et al., 2008).

Mutationen können an jeder beliebigen Stelle innerhalb eines DNA-Strangs auftreten und je nach Art der Mutation unterschiedliche Folgen für die Funktion des Gens haben; von stillen Mutationen ohne Einfluss auf die Genfunktion bis hin zu Mutationen, welche zu einem völligen Funktionsverlust führen. Zur Beurteilung der einzelnen Keimbahn-Sequenzvarianten in Risikogenen existieren einheitliche Bewertungsrichtlinien, welche auf den internationalen Richtlinien des ENIGMA (*Evidence based Network for the Interpretation of Germline Mutant Allels*) Konsortiums, sowie den ACMG (*American College of Medical Genetics and Genomics*) und ACGS (*Association for Clinical Genetic Science*) basieren. In einem 5-Klassen-System des IARC (*International Agency for Research on Cancer*) für Hochrisikogene werden die Sequenzvarianten hinsichtlich ihrer Funktionalität beurteilt: Klasse 1 entspricht einer Variante, welche keinen Funktionsverlust des Gens bedingt und dementsprechend funktionell irrelevant ist (Pathogenitätswahrscheinlichkeit $<$0,001). Klasse 2 beinhaltet Varianten, welche wahrscheinlich keinen Funktionsverlust bedingen (Pathogenitätswahrscheinlichkeit 0,001−0,049). Sequenzvarianten der Klasse 3 sind bezüglich Ihrer Relevanz unklar (Pathogenitätswahrscheinlichkeit 0,05−0,949), Varianten der Klasse 4 wahrscheinlich relevant für die Funktionalität des betreffenden Gens (Pathogenitätswahrscheinlichkeit 0,95−0,99), und Sequenzvarianten der Klasse 5 bedingen sicher einen Funktionsverlust des Gens (Pathogenitätswahrscheinlichkeit $>$0.99). Eine prädiktive Testung von Angehörigen ist lediglich bei entdeckten Sequenzvarianten der Klasse 1 und 2 indiziert, ebenso eine Betreuung im Rahmen eines Intensivierten Früherkennungs- und Nachsorgeprogramms (IFNP). Bei Sequenzen der Klassen 3 bis 5 richtet sich die Früherkennungsempfehlung nach der individuellen Risikokonstellation (Richards et al., 2015; Plon et al., 2008).

Hochpenetrante Risikogene:

- **BRCA-Mutationen**

  Gendefekte in den Tumorsuppressorgenen BRCA1 und BRCA2 waren 1994 und 1995 die ersten entdeckten Genmutationen, die mit einem deutlich erhöhten Risiko für Mamma- und Ovarialkarzinome einhergehen. Ihre Vererbung erfolgt autosomal dominant mit hoher Penetranz (etwa 80 % bis zum Alter von 70 Lebensjahren). BRCA1 und -2 kodieren für Proteine, welche eine zentrale Rolle bei der Reparatur von Doppelstrangbrüchen mittels homologer Rekombination spielen. Kommt es zu einem Ausfall dieses *Proof-Reading-Mechanismus*, übernehmen andere DNA-Reparatursysteme diese Aufgabe, welche aber deutlich fehleranfälliger sind, sodass mit einer höheren Wahrscheinlichkeit die Karzinogenese initiiert wird (Miki et al., 1994; Wooster et al., 1995; Narod and Foulkes, 2004). Bei etwa 23 % aller Familien mit familiärer Belastung kann eine Mutation im BRCA1/2 Gen nachgewiesen werden, wobei 15 % die BRCA1- und 8 % die BRCA2-Mutation betreffen. Sie sind bis heute die am häufigsten nachgewiesene Mutationen (Kast et al., 2016), die bei ca. 3 % aller Brustkrebspatientinnen nachgewiesen werden können (Armstrong et al., 2019). Während Frauen in der Grundgesamtheit ein Lebenszeitrisiko von etwa 12,5 % für die Diagnose eines Mammakarzinoms haben (RKI-Zentrum für Krebsregisterdaten, 2017), ist das Risiko bei BRCA1/2-Mutationsträgerinnen auf durchschnittlich 65−72 % (BRCA1-Mutationsträgerinnen) respektive 45−69 % (BRCA2-Mutationsträgerinnen) erhöht (Antoniou et al., 2003; Kuchenbaecker et al., 2017). Das Erkrankungsalter liegt mit 43 Jahren bis zu 20 Jahre vor dem durchschnittlichen Erkrankungsalter in der Allgemeinbevölkerung. Zudem erkranken sie mit einer Wahrscheinlichkeit von 40 % an einem - meist kontralateralen - Zweitkarzinom und zu 16 bis 55 % an einem Ovarialkarzinom (Mavaddat et al., 2010). Neben der Risikoerhöhung für die Entwicklung von Mamma- und Ovarialkarzinomen, kommt es bei betroffenen Personen zudem zu einer moderaten Risikoerhöhung für die Entwicklung eines Pankreaskarzinoms und Melanoms, sowie - bei männlichen Mutationsträgern - zu einer Risikoerhöhung für die Entwicklung eines Prostatakarzinoms (Mersch et al., 2015), wobei die Risikoerhöhung für BRCA2-MutationsträgerInnen ausgeprägter als für Personen mit BRCA1-Mutation ist. So erkranken Patienten mit BRCA2-Mutation mit einer Wahrscheinlichkeit von 60 % an einem Prostatakarzinom bis zum Alter von 85 Lebensjahren, bei BRCA1-Mutation lediglich

29 %. Das Risiko für die Entwicklung eines Pankreaskarzinoms ist bei BRCA2-MutationsträgerInnen bis zu 5 %, bei BRCA1-Mutation bis zu 3 %, während das Risiko in der Allgemeinbevölkerung bei ca. 0,5 % liegt (Petrucelli et al., 2016).

- **TP53**: Eine Keimbahnmutation im autosomal dominant vererbten Tumorsupressorgen TP53 führt zu der Ausbildung des *Li-Fraumeni-Syndroms*, welches mit einem Lebenszeitrisiko für die Ausbildung eines Malignoms von >80 % für Frauen einhergeht, sowie einem Mammakrzinomrisiko von 55 %. MutationsträgerInnen haben zudem eine deutliche Risikoerhöhung für weitere Tumorentitäten, u.a. Sarkome und Leukämien, weshalb betroffene Familien besonders gründliche und engmaschige Früherkennungsmaßnahmen erhalten, die bereits im Säuglingsalter beginnen. Eine prädiktive Testung wird bei Verdacht auf eine TP53-Mutation bereits ab Geburt empfohlen. Des Weiteren gelten spezielle Therapieempfehlungen bei Entwicklung eines Mammakarzinoms, um genotoxische Agenzien zu vermeiden. So sollte nach Möglichkeit eine therapeutische Mastektomie durchgeführt werden, um eine Radiatio nach brusterhaltender Therapie (BET) zu vermeiden. Das TP53-Gen ist in 0,3 % der Fälle mit familiärer Disposition mutiert bei einer de novo Mutationsrate von 15 % (Frebourg et al., 2020; Bougeard et al., 2015; Le et al., 2020; Renaux-Petel et al., 2018).

- **PTEN**: Das Cowden-Syndrom entsteht durch eine Mutation im PTEN-Gen und geht ebenfalls mit einem erhöhten Mammakarzinomrisiko von 67 bis 85 % einher. Ebenso treten gehäuft Schilddrüsen-, Endometrium- und Nierenkarzinome auf. Das Gen ist in 0,1 % der Familien mit Disposition mutiert (Tan et al., 2012; Bubien et al., 2013).

- **CDH1**: Eine Mutation im CDH1-Gen ist verantwortlich für das hereditäre diffuse Magenkarzinom, geht aber auch mit einem erhöhten Mammakrzinomrisiko von etwa 50 % einher. Eine Risikoerhöhung für die Entwicklung eines Ovarialkarzinoms ist bisher nicht bekannt (Xicola et al., 2019; van der Post et al., 2015).

- **PALB2**: Ein weiteres Gen mit einem hohen Mammakarzinomrisiko von ca. 50 % ist das PALB2-Gen, welches bei 1 % der prädisponierten Familien mutiert ist. Es geht darüber hinaus mit einem erhöhten Ovarialkarzinom- sowie Pankreaskarzinomrisiko einher (Yang et al., 2020a).

Moderat- und niedrigpenetrante Risikogene:

- **CHEK2**: Das CHEK2-Gen interagiert mit dem Proteinkomplex, welcher auch Proteine der BRCA1- und -2-Gene beinhaltet und in ca. 2,5 % der prädisponierten Familien mutiert ist und mit multiplen weiteren assoziierten Tumoren einhergeht. Eine Mutation führt zu einem moderaten Mammakarzinomrisiko von 20 bis 30 % ohne erhöhtes Ovarialkarzinomrisiko (Schmidt et al., 2016b).

- **ATM**: Hierbei handelt es sich um das Gen, welches bei Mutation für die Ausbildung des *Louis-Bar-Syndrom* verantwortlich ist (Lax, 2017). Es ist in ca. 1,1 % der Familien mit genetischer Disposition mutiert und geht mit einem moderaten Mammakarzinomrisiko einher. Eine Risikoerhöhung für die Entwicklung eines Ovarialkarzinoms geht aus der aktuellen Studienlage nicht hervor (Ahmed and Rahman, 2006; Couch et al., 2017).

- **RAD51C und RAD51D**: Diese beiden Gene wurden zuletzt neu in die Genpanel-Diagnostik aufgenommen, primär aufgrund ihrer deutlichen Risikoerhöhung für die Entwicklung eines Ovarialkarzinoms. In Hinblick auf das Mammakarzinomrisiko kamen aktuelle Analysen auf eine Risikoerhöhung um ca. 45 % (Loveday et al., 2011; Yang et al., 2020b).

BRCA1-Karzinome	Sie sind gehäuft triple-negativ, haben meist ein G3-Grading und einen hohen Proliferationsindex. Eine Her2/neu-Amplifikation ist selten (3 % gegenüber 15 % in der Kontrollgruppe). Eine Hormonsensitivität findet sich meist nicht. Lediglich 10 % der Karzinome gegenüber 65 % in der Kontrollgruppe zeigen eine Sensitivität für Östrogen, eine Progesteronrezeptor-Sensitivität war in 21 % der Karzinome ausgebildet gegenüber 59 % in der Kontrollgruppe (Lakhani et al., 2002).
BRCA2-Karzinome	Sie sind insgesamt seltener und den sporadischen Karzinomen ähnlicher als BRCA1-Tumore. G1-Gradings finden sich auch hier seltener als bei sporadischen Karzinomen, meist findet sich ein G2-Grading. Ebenso ist eine fehlende Her2/neu-Amplifikation auch hier charakteristisch. Bei triple-negativen Karzinomen sind PatientInnen mit BRCA2-Mutation durchschnittlich älter als solche mit sporadischem Mammakarzinom oder BRCA1-Mutation (Atchley et al., 2008).
CDH1	Diese Keimbahnmutationen sind mit dem gehäuften Auftreten von lobulären Mammakarzinomen assoziiert (Pharoah et al., 2001; Sarrió et al., 2003).
TP53	Sie zeigen häufig eine Her2/neu-Amplifikation, darüber hinaus aber keine spezielle Histologie und treten meist vor dem 40. Lebensjahr auf. Sie zeigen eine ungünstige Prognose (Wilson et al., 2010).
ATM	Bei dieser Mutation entstehen Mammakarzinome ohne histopathologische Spezifika gegenüber der Normalpopulation (Balleine et al., 2006).
PTEN	Diese Gen-Mutation ist assoziiert mit Mammakarzinomen mit vermehrt multifokalem Auftreten. Die Histologie ähnelt der sporadischer Karzinome, jedoch kommt es zu gehäuftem Auftreten von apokrinen Karzinomen (Hobert and Eng, 2009; Banneau et al., 2010).

Tabelle 1: Histologische Tumoreigenschaften bei hereditären Mammakarzinomen

1.2 Deutsches Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs

In Deutschland existieren 24 Zentren für Familiären Brust- und Eierstockkrebs. Diese sind innerhalb des Deutschen Konsortiums für Familiären Brust- und Eierstockkrebs (engl. *German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer*, GC-HBOC) zusammengefasst. Ziel der Zentren ist eine einheitliche und dem aktuellsten Forschungsstand entsprechende, flächendeckende Versorgung von PatientInnen und Familien mit genetischer Disposition.

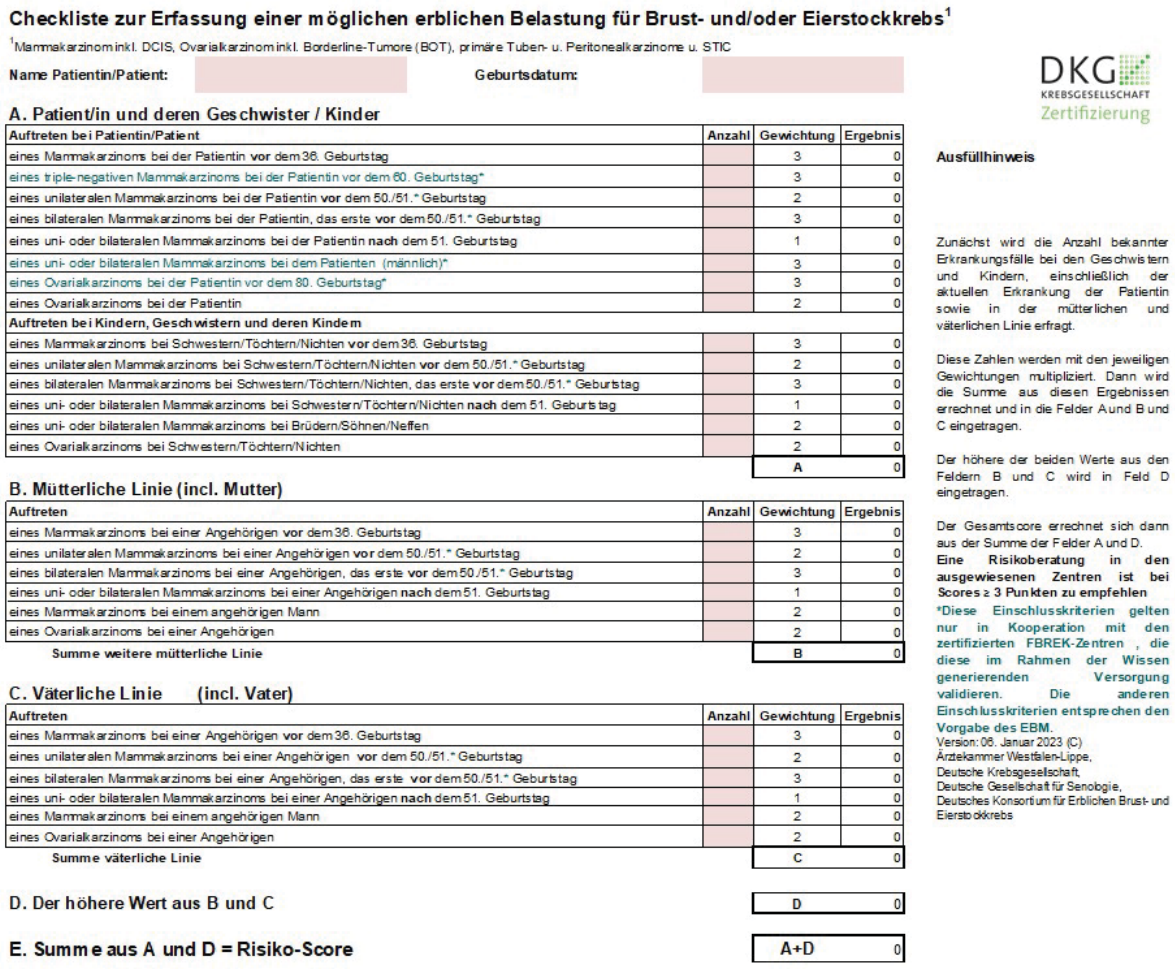
Das Betreuungskonzept des GC-HBOC besteht aus drei Anteilen:

1.2.1 Beratung und Risikoanalyse

Die Betreuung beginnt mit einer umfassenden Beratung und Risikoanalyse vor einem möglichen Gentest. Die interdisziplinäre Beratung nimmt auch bei allen möglicherweise folgenden Schritten weiterhin einen großen Stellenwert ein, um die PatientInnen jederzeit bestmöglich in ihrer Entscheidungsfindung sowie der Verarbeitung der Informationen zu unterstützen. Das interdisziplinäre Team besteht aus VertreterInnen der Fachdisziplinen Gynäkologie, Radiologie, Humangenetik, Pathologie, Molekularbiologie und Psychosomatik. Ziel ist es, den Ratsuchenden Hintergründe zur Genetik und Vererbung zu erläutern, familiär Disponierte zu identifizieren, das individuelle Risiko für eine Erkrankung sowie einen Mutationsnachweis zu bestimmen, sowie im Anschluss über Möglichkeiten der Früherkennung sowie Prävention zu informieren und eine genetische Analyse anzubieten. Neben ärztlicher Beratung werden die Ratsuchenden in jeder Phase auch psychologisch unterstützt. Dies soll bestmöglich dafür sorgen, dass Ängste und Sorgen durch die Betroffenen adressiert und die Ergebnisse der sich ggf. anschließenden genetischen Diagnostik möglichst gut verarbeitet werden können (Fasching et al., 2004).

1.2.2 Molekulare Diagnostik bei Verdacht auf eine hereditäre Disposition

Eine prädiktive genetische Diagnostik wird mit der ratsuchenden Person diskutiert und empfohlen, sofern die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer pathogenen Mutation bei mindestens 10 % liegt (Kast et al., 2016). Folgende Kriterien werden zur Hilfe genommen, um eine Risikoeinschätzung bei Mamma- und Ovarialkarzinom vornehmen zu können:



Checkliste zur Erfassung einer möglichen erblichen Belastung für Brust- und/oder Eierstockkrebs[1]

[1]Mammakarzinom inkl. DCIS, Ovarialkarzinom inkl. Borderline-Tumore (BOT), primäre Tuben- u. Peritonealkarzinome u. STIC

Name Patientin/Patient: Geburtsdatum:

DKG KREBSGESELLSCHAFT Zertifizierung

A. Patient/in und deren Geschwister / Kinder

Auftreten bei Patientin/Patient	Anzahl	Gewichtung	Ergebnis
eines Mammakarzinoms bei der Patientin **vor** dem 36. Geburtstag		3	0
eines triple-negativen Mammakarzinoms bei der Patientin vor dem 60. Geburtstag*		3	0
eines unilateralen Mammakarzinoms bei der Patientin **vor** dem 50./51.* Geburtstag		2	0
eines bilateralen Mammakarzinoms bei der Patientin, das erste **vor** dem 50./51.* Geburtstag		3	0
eines uni- oder bilateralen Mammakarzinoms bei der Patientin **nach** dem 51. Geburtstag		1	0
eines uni- oder bilateralen Mammakarzinoms bei dem Patienten (männlich)*		3	0
eines Ovarialkarzinoms bei der Patientin vor dem 80. Geburtstag*		3	0
eines Ovarialkarzinoms bei der Patientin		2	0
Auftreten bei Kindern, Geschwistern und deren Kindern			
eines Mammakarzinoms bei Schwestern/Töchtern/Nichten **vor** dem 36. Geburtstag		3	0
eines unilateralen Mammakarzinoms bei Schwestern/Töchtern/Nichten **vor** dem 50./51.* Geburtstag		2	0
eines bilateralen Mammakarzinoms bei Schwestern/Töchtern/Nichten, das erste **vor** dem 50./51.* Geburtstag		3	0
eines uni- oder bilateralen Mammakarzinoms bei Schwestern/Töchtern/Nichten **nach** dem 51. Geburtstag		1	0
eines uni- oder bilateralen Mammakarzinoms bei Brüdern/Söhnen/Neffen		2	0
eines Ovarialkarzinoms bei Schwestern/Töchtern/Nichten		2	0
		A	0

B. Mütterliche Linie (incl. Mutter)

Auftreten	Anzahl	Gewichtung	Ergebnis
eines Mammakarzinoms bei einer Angehörigen **vor** dem 36. Geburtstag		3	0
eines unilateralen Mammakarzinoms bei einer Angehörigen **vor** dem 50./51.* Geburtstag		2	0
eines bilateralen Mammakarzinoms bei einer Angehörigen, das erste **vor** dem 50./51.* Geburtstag		3	0
eines uni- oder bilateralen Mammakarzinoms bei einer Angehörigen **nach** dem 51. Geburtstag		1	0
eines Mammakarzinoms bei einem angehörigen Mann		2	0
eines Ovarialkarzinoms bei einer Angehörigen		2	0
Summe weitere mütterliche Linie		B	0

C. Väterliche Linie (incl. Vater)

Auftreten	Anzahl	Gewichtung	Ergebnis
eines Mammakarzinoms bei einer Angehörigen **vor** dem 36. Geburtstag		3	0
eines unilateralen Mammakarzinoms bei einer Angehörigen **vor** dem 50./51.* Geburtstag		2	0
eines bilateralen Mammakarzinoms bei einer Angehörigen, das erste **vor** dem 50./51.* Geburtstag		3	0
eines uni- oder bilateralen Mammakarzinoms bei einer Angehörigen **nach** dem 51. Geburtstag		1	0
eines Mammakarzinoms bei einem angehörigen Mann		2	0
eines Ovarialkarzinoms bei einer Angehörigen		2	0
Summe väterliche Linie		C	0

D. Der höhere Wert aus B und C D 0

E. Summe aus A und D = Risiko-Score A+D 0

Ausfüllhinweis

Zunächst wird die Anzahl bekannter Erkrankungsfälle bei den Geschwistern und Kindern, einschließlich der aktuellen Erkrankung der Patientin sowie in der mütterlichen und väterlichen Linie erfragt.

Diese Zahlen werden mit den jeweiligen Gewichtungen multipliziert. Dann wird die Summe aus diesen Ergebnissen errechnet und in die Felder A und B und C eingetragen.

Der höhere der beiden Werte aus den Feldern B und C wird in Feld D eingetragen.

Der Gesamtscore errechnet sich dann aus der Summe der Felder A und D.
Eine Risikoberatung in den ausgewiesenen Zentren ist bei Scores ≥ 3 Punkten zu empfehlen
*Diese Einschlusskriterien gelten nur in Kooperation mit den zertifizierten FBREK-Zentren , die diese im Rahmen der Wissen generierenden Versorgung validieren. Die anderen Einschlusskriterien entsprechen den Vorgabe des EBM.

Version: 06. Januar 2023 (C)
Ärztekammer Westfalen-Lippe,
Deutsche Krebsgesellschaft,
Deutsche Gesellschaft für Senologie,
Deutsches Konsortium für Erblichen Brust- und Eierstokkrebs

Abb. 1: Checkliste zur Erfassung der erblichen Belastung für Brust- oder Eierstockkrebs
Version: 06. Januar 2023, Ärztekammer Westfalen-Lippe, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Senologie, Deutsches Konsortium für Erblichen Brust- und Eierstockkrebs

Auf etwa 30 % der an Brustkrebs erkrankten Frauen in Deutschland trifft eine der obigen Konstellationen zu und ermöglicht somit eine genetische Diagnostik. Kommt es hierbei zu einem Mutationsnachweis, haben auch nicht erkrankte Familienmitglieder des/der IndexpatientIn die Möglichkeit der genetischen Testung, um dieselbe Mutation zu bestätigen oder auszuschließen (Harter et al., 2016; Evans et al., 2013).
Ist nach der umfassenden Beratung eine **genetische Analyse** indiziert und von der betroffenen Person gewünscht, erfolgt diese mittels des speziell durch das Konsortium entwickelten *TruRisk-Genpanel*, bei dem alle bekannten Risikogene für Mamma-, Ovarial- und Endometriumkarzinome, sog. *Core-Gene*, analysiert werden (ATM, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CHEK2, EPCAM, MLH1, MSH2, MSH6, PALB2, PMS2, PTEN, RAD51C, RAD51D, STK11, TP53). Zudem werden weitere Gene untersucht, bei denen eine Risikoerhöhung vermutet wird, aber noch nicht sicher durch Studien belegt

ist (z.B. BARD1, NBN, FANCM, XRCC2, RECQL). Das Panel wird regelmäßig auf den aktuellsten Forschungsstand angepasst und um weitere Gene ergänzt. Findet sich in der genetischen Analyse eine pathogene Mutation, kann im Anschluss auch bei (bisher) gesunden Verwandten nach einer umfassenden Beratung eine prädiktive Testung durchgeführt und die betreffenden Personen - im Falle eines Nachweises der Mutation - ebenfalls in das IFNP eines GC-HBOC aufgenommen werden. Die genaue Ausgestaltung der Präventionsmaßnahmen richtet sich hierbei risikoadaptiert nach der nachgewiesenen Mutation. Kann bei dem/der IndexpatientIn keine Mutation nachgewiesen werden, wird durch ein Risikokalkulationsprogramm das individuelle statistische Risiko berechnet und anhand dessen die Präventionsempfehlung ausgesprochen.

1.2.3 Prävention bei Personen mit familiärer Disposition

Der dritte Anteil des Betreuungskonzeptes ist die Prävention. Diese kann unterteilt werden in die zwei Bestandteile **Intensivierte Früherkennung** sowie **Risikoreduzierende Operationen**, wobei nicht für jede nachgewiesene Mutation beides Infrage kommt. Auch muss nicht direkt eine Entscheidung für den einen oder anderen Weg erfolgen. Kommt eine risikoreduzierende Operation grundsätzlich in Frage und wird mit der Patientin diskutiert, kann diese trotzdem auf unbestimmte Zeit die intensivierte Früherkennung in Anspruch nehmen und selbst bestimmen, wann und ob sie eine risikoreduzierende Operation durchführen lassen möchte (Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs, 2022).

1. **Intensiviertes Früherkennungs- und Nachsorgeprogramm:**
   Haben Personen ein erhöhtes Risiko für eine Mamma- oder Ovarialkarzinomerkrankung, wird die Teilnahme am durch das GC-HBOC entwickelten Intensivierten Früherkennungs- und Nachsorgeprogramm empfohlen. Die Ausgestaltung des IFNP basiert auf den aktuellen Studienergebnissen und wird regelmäßig überprüft und angepasst. Aktuelle Studienergebnisse konnten zeigen, dass mit Hilfe des Programms eine Detektion früherer Tumorstadien möglich ist als bei regulärer Vorsorge (Bick et al., 2019). Liegt eine pathogene Mutation in den Genen ATM, CDH1, CHEK2, PALB2, RAD51C und RAD51D vor, beginnt die Teilnahme am IFNP mit dem 30. Lebensjahr, bei einer TP53 Mutation bereits ab dem 20. Lebensjahr, oder jeweils 5 Jahre vor der ersten Karzinomerkrankung eines Familienmitglieds. Beendet wird das IFNP mit dem 70. Lebensjahr (Waha et al., 2018).

   Folgende bildgebende Untersuchungen umfasst das Programm:

Mammasonographie	
jährlich*	Die Sonographie der Mammae ist ein einfach durchzuführendes und ungefährliches diagnostisches Verfahren, welches insbesondere bei jungen Patientinnen mit dichtem Brustdrüsenparenchym eine der Mammographie übergeordnete Rolle spielt (Kuhl et al., 2005). Wird die Untersuchung in einem der Zentren Familiärer Brust- und Eierstockkrebs koordiniert und durchgeführt, garantiert dies zum einen eine hochauflösende Sonde zur Durchführung der Sonographie, welche die Untersuchung sensitiver macht, zum anderen eine/n UntersucherIn mit ausreichend Erfahrung.
Mamma Magnetresonanztomographie (MRT)	
jährlich**	Sie ist die wichtigste Untersuchungsmethode des IFNP mit der höchsten Sensitivität (bis 90 %, in Kombination mit Mammographie bis 93 %), Spezifität und dem größten positiv prädiktiven Wert für die Früherkennung von Mammakarzinomen sowie In-Situ-Karzinomen bei Patientinnen mit hohem Erkrankungsrisiko (Kuhl et al., 2005). Vergleicht man die klinische Untersuchung, Mammographie und die Mamma-MRT, zeigt sich eine Sensitivität in der Detektion von (intraduktalen) Karzinomen von 17,8 %, 40.0 %, und 71.1 %. Sie ist damit sowohl der Sono-, als auch der Mammographie deutlich überlegen. Besonders Mammae mit dichtem Parenchym können in der Mamma-MRT bestmöglich beurteilt werden, wohingegen Mammo- und Sonographie bei diesen Patientinnen nur begrenzte Aussagekraft besitzen (Kriege et al., 2004). Gerade Frauen mit familiärer Disposition profitieren deshalb von der Möglichkeit der Mamma-MRT, da sie in durchschnittlich jüngerem Alter an einem Mammakarzinom erkranken als Frauen mit sporadischem Karzinom, und die Mammaparenchymdichte altersentsprechend meist noch höher ist (Mavaddat et al., 2010).
Mammographie	
2-jährig	Im regulären Screening werden bei Frauen zwischen dem 50. und 69. Lebensjahr 2-jährliche Mammographien durchgeführt. Es konnte gezeigt werden, dass diese Maßnahme bei Frauen in der Allgemeinbevölkerung die Brustkrebs-assoziierte Mortalität um mindestens 24 % senkt (Liberman, 2004). Es konnte zudem gezeigt werden, dass die Mammographie für die Detektion von In-Situ-Karzinomen mit 83 % die höchste Sensitivität aufweist, verglichen mit 17 % für die Mamma-MRT (Kriege et al., 2004). Jedoch ist die Untersuchungsmethode für Patientinnen mit familiärer Disposition, vor allem aufgrund des jüngeren Alters und der damit einhergehenden häufig höheren Brustdichte, weitaus weniger sensitiv (Kuhl et al., 2005). Aus diesem Grund beginnen Mammographien unabhängig vom individuellen Risiko frühestens am dem 40. Lebensjahr (Kast et al., 2020).

Tabelle 2: Bildgebende Verfahren des INFP
*bei BRCA1-, BRCA2-, TP53- und PALB2-Mutationsträgerinnen halbjährlich, **bis zu einer Parenchymdichte der Mamma von weniger als 25 %. Ergänzend zu den Empfehlungen, welche sich nach der ursächlichen Mutation richten, wird immer auch die individuelle Risikokonstellation berücksichtigt (Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs, 2020).

2. **Risikoreduzierende Operationen:**

   Um eine lebenslange und möglichst weitreichende Risikoreduktion bei gesicherter BRCA1/2-Mutation, sowie einigen anderen Mutationen in Hochrisikogenen, zu erreichen, haben Patientinnen die Möglichkeit der risikoreduzierenden Mastektomie (RRME) (Domchek et al., 2010; De Felice et al., 2015). Bei nachgewiesener BRCA1- oder -2-Mutation sollte zudem die bilaterale risikoreduzierenden Adnexektomie (RRSO) mit Patientinnen diskutiert und empfohlen werden, da die Patientinnen nicht nur eine erhöhte Mammakarzinomprävalenz aufweisen, sondern auch prädisponiert für die Entwicklung eines Ovarial-, Tuben- sowie Peritonealkarzinoms sind. Die RRSO führt zu einer Risiko- und Mortalitätsreduktion sowohl für das Auftreten von Ovarial-, Tuben- sowie Peritonealkarzinomen. Auch die Prävalenz der Mammakarzinome wird durch die Maßnahme verringert, jedoch kann für das Mammakarzinom keine eindeutige Aussage bezüglich eines Überle-

bensvorteils getroffen werden (Li et al., 2016; Kauff et al., 2008; Heemskerk-Gerritsen et al., 2015).

Risikoreduzierende Mastektomien:

Das Ziel einer risikoreduzierenden Mastektomie ist die möglichst vollständige Entfernung allen Mamma-Drüsenparenchyms, um die Entwicklung eines (weiteren) Mammakarzinoms zu verhindern. Sie ist zum einen bilateral (RRBM) möglich, sofern die prädisponierende Mutation vor Auftreten eines Mammakarzinoms detektiert, oder eine pathogene Mutation erst nach einer Mammakarzinomerkrankung mit brusterhaltender Therapie nachgewiesen wurde. Zum anderen ist sie als kontralaterale risikoreduzierende Mastektomie (RRCM) bei zum Zeitpunkt des Mutationsnachweises an einem Mammakarzinom erkrankten Personen möglich (Donovan et al., 2017).

Diverse Studien konnten eine deutliche Verringerung des Mammakarzinomrisikos nach RRME darlegen, eine Reduzierung der Gesamtmortalität ist aber weiterhin nicht ausreichend belegt (Domchek et al., 2010). Die bestehende Studienlage zeigt eine Risikoreduktion von 89,5 % bis zu 100 %. Hartmann et al. (2001) zeigten eine Risikoreduktion von 89,5 % bei 3 Karzinomfällen nach RRME bei 214 Hochrisikopatientinnen innerhalb eines Follow-Up-Zeitraumes von 13,4 Jahren. Andere Studien zeigten eine Risikoreduktion von 100 % (Jakub et al., 2018; Kaas et al., 2010; de Alcantara Filho et al., 2011; Manning et al., 2015) gegenüber Patientinnen ohne RRME. Meijers-Heijboer et al. (2001), die in Ihrer Studie Patientinnen mit BRCA1/2-Mutation nach RRME überwachten (sowie eine Kontrollgruppe, bei der weiter Früherkennungsmaßnahmen durchgeführt wurden) konnten nach 3 Jahren Follow-Up zunächst keinen postoperativen Karzinomfall aufzeigen, ein Studienupdate nach 5,2 Jahren Follow-Up zeigte jedoch eine Patientin mit Fernmetastasen nach RRME, was einer Risikoreduktion von 92 % entspricht. Rebbeck et al. (2004) hatten ein ähnliches Studiendesign und konnten eine Risikoreduktion von 90 % zeigen. In Zusammenschau zeigt sich eindeutige Evidenz für ein postoperativ deutlich verringertes Karzinomrisiko, verglichen mit dem Risiko während des IFNP. Auch durchgeführte Metaanalysen konnten diese Einschätzung untermauern und kamen zu einer Risikoreduktion von 85−95 % (De Felice et al., 2015; Kaidar-Person et al., 2020). Ein höheres Risiko für eine Karzinommanifestation durch Erhalt des Mamillen-Areola-Komplex (MAK) konnte in einer aktuellen Untersuchung nicht gezeigt werden (Agha et al., 2019), sodass die Nipple-Sparing Mastektomie (NSM) neben der Skin-Sparing Mastektomie (SSM) als onkologisch sichere Option gilt, die auch in der aktuellen Leitlinie Mammakarzinom zu finden ist (S3-Leitlinie-

Mammakarzinom, 2020; Jakub et al., 2018, pp. 99). Studienergebnisse von Heemskerk-Gerritsen et al. (2019) zeigen erstmals einen Überlebensvorteil durch die RRBM bei BRCA1-Trägerinnen. Für BRCA2-Trägerinnen konnte ein solcher Vorteil bisher nicht belegt werden.

BRCA1/2	RRSO ab 40 Jahren. Die Option der RRBM, RRCM und der RRSO ab 35 Jahren sollen als Option mit der Patientin besprochen werden.
TP53	Die Indikation zur RRBM oder RRCM sind als Einzelfallentscheidung zu treffen, eine RRSO wird bei der vorliegenden Risikokonstellation in der Regel nicht empfohlen.
PTEN	Die Empfehlung zur RRBM und RRCM sind als Einzelfallentscheidung zu treffen, eine RRSO ist in der Regel nicht erforderlich.
CDH1	Aufgrund des moderat bis hohen Mammakarzinomrisikos ist eine Indikation für eine RRBM als Einzelfallentscheidung zu treffen, eine RRCM und RRSO sind in der Regel nicht indiziert.
PALPB2	Risikoreduzierende Operationen im Sinne einer RRBM, RRCM oder RRSO sollten jeweils unter Berücksichtigung des individuellen Risikos als Einzelfallentscheidung getroffen werden.
CHEK2	Die Indikation für eine RRBM ist per Einzelfallentscheidung zu stellen, eine RRCM nach unilateralem Mammakarzinom sollte als Option mit der Patientin besprochen werden.
ATM	Ohne weitere Risikofaktoren ergibt sich keine regelhafte Empfehlung zu einer RRBM oder RRSO.
RAD51C und RAD51D	Eine Empfehlung zur RRBM oder RRCM sollte nicht standardmäßig ausgesprochen werden, eine RRSO sollte mit der Patientin ab Eintritt in die Menopause oder 5 Jahre vor dem frühesten Auftreten eines Ovarialkarzinoms in der Familie als Option besprochen werden.

Tabelle 3: Empfehlungen des Konsortiums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs bezüglich risikoreduzierender Operationen (Stand Dezember 2022)

Bei der Wahl des geeigneten Mastektomieverfahrens gilt es, diverse Gesichtspunkte mit der Patientin in partizipativer Entscheidungsfindung zu beleuchten: Die modifizierte radikale Mastektomie als traditionelle Operationstechnik zur Risikoreduktion, birgt das geringste Restrisiko für eine postoperative Karzinomentstehung, jedoch wächst der Stellenwert der Patientinnenzufriedenheit stetig, was einen Vorteil der Mastektomien mit simultanem Wiederaufbau birgt: Sowohl die NSM als auch die SSM zeigen eine zufriedenstellende Patientinnenzufriedenheit bezüglich des ästhetischen Outcomes bei deutlicher Überlegenheit der NSM gegenüber der SSM (Wei et al., 2016; Djohan et al., 2010; Andree et al., 2012a).

Die Beratung in Hinblick auf eine mögliche risikoreduzierende Operation soll stets ergebnisoffen erfolgen, um die betreffenden Patientin darin zu bestärken, den für sie geeigneten Weg einzuschlagen, welcher ihre persönliche Präferenzen am ehesten widerspiegelt. Denn obwohl eine Mehrzahl der Patientinnen mit der Entscheidung für eine risikoreduzierende Mastektomie auch im Verlauf zufrieden ist (Frost et al., 2005; Geiger

et al., 2006; Metcalfe et al., 2005; Tercyak et al., 2007), sollten Für und Wider ausführlich vor einer Entscheidung besprochen werden, insbesondere da die RRBM keine eindeutige Mortalitätsreduktion bei sich gleichzeitig stetig verbessernden Früherkennungmaßnahmen innerhalb des IFNP zeigt (Jansen et al., 2022). Auch die Risiken sind mit der Patientin präoperativ zu diskutieren, da neben beherrschbaren, zumeist operativen Risiken (wie z.B. Revisionsoperationen, Komplikationen während oder nach der Operation oder Schmerzen), Komplikationen mit langfristigen Einschränkungen der Lebensqualität nicht gänzlich auszuschließen sind (Barton et al., 2005).

Brustrekonstruktion nach risikoreduzierender Mastektomie:
Während die Mastektomie mit einzeitiger Rekonstruktion, auch Direct-to-Implant-Rekonstruktion ((DTI-Rekonstruktion), 1998 in den USA noch lediglich 21 % aller durchgeführten Mastektomien ausmachte, war in den Folgejahren hier ein deutlicher Anstieg zu verzeichnen. DTI-Rekonstruktionen bei unilateralen Mastektomien stiegen um 5 % jährlich, bei bilateralen Mastektomien sogar um 22 %. Zunächst überwogen hierbei die autologen Rekonstruktionsmethoden, jedoch blieben diese auf einem konstanten Niveau, wohingegen die implantatbasierten Rekonstruktionen um etwa 11 % pro Jahr anstiegen, sodass sie seit 2002 einen größeren Teil der Rekonstruktionen ausmachen (Albornoz et al., 2013). Das Konzept der DTI-Rekonstruktion wurde 2006 von C. A. Salzberg wieder eingeführt, nachdem es zuvor aufgrund befürchteter postoperativer Komplikationen für mehrere Jahrzehnte aufgegeben und stattdessen weitaus häufiger die sekundäre Rekonstruktion durchgeführt wurde (Salzberg, 2006; Colwell, 2012). Die onkologische Sicherheit der Mastektomienverfahren und eine verbesserte Ästhetik durch weiterentwickelte Techniken der Rekonstruktion, haben die Qualität der Brustrekonstruktion verbessert (De Felice et al., 2015; Kaidar-Person et al., 2020). Die DTI-Brustrekonstruktion ist für bestimmte Patientinnen zu einer zuverlässigen und sicheren Option geworden und stellt eine suffiziente Alternative zur traditionellen zweizeitigen Rekonstruktion dar (Srinivasa et al., 2017).

- Präoperative Planung
  Um eine Eignung der Patientin für eine Rekonstruktion mittels Implantat oder Lappenplastik zu prüfen, werden Gesundheitszustand und Risikoprofil der Patientin analysiert. Von besonderer Wichtigkeit für die Beurteilung sind das Alter der Patientin, der Body-Mass-Index (BMI), Komorbiditäten (insb. Nikotinabusus, Hypertonie, Diabetes mellitus), das aktuelle Mammavolumen sowie die ge-

wünschte postoperative Brustgröße. Für eine abdominelle Lappenplastik sind zudem Körperbau und Quantität & Qualität der abdominellen Kutis sowie Subkutis ausschlaggebend. Eingenommene Medikamente müssen auf Wirkstoffe mit erhöhtem Risiko für Wundheilungsstörungen oder Blutungskomplikationen untersucht werden. Bei der körperlichen Untersuchung sollten Brustvolumen, Ptosis, Symmetrie, vorhandene Narben, Hautveränderungen, die Position des MAK und die Brustwandkonfiguration beurteilt werden (Perdanasari et al., 2019; Andree et al., 2012b). Auch die senologische Vorgeschichte, wie Operationen mit möglicherweise vorhandenen Narben oder Radiatio beeinflussen die Planung des Procederes. Zur Einschätzung der Perforansgefäße der A. epigastrica inferior mit Blick auf Anzahl, Kaliber und Lage, kann präoperativ eine Dopplersonographie oder CT-Angiographie durchgeführt werden (Blondeel et al., 1998; Teunis et al., 2013).

- Schnittführung

  Es existieren eine Vielzahl an Schnittführungen, abhängig von der geplanten operativen Technik und den anatomischen Gegebenheiten der zu operierenden Mamma (Munhoz et al., 2014) . Die ästhetisch unauffälligsten Narbenverhältnisse sind durch den lateralen Inframammärschnitt zu erzielen, welcher deshalb bei kleinen bis normal großen Mammae und fehlender Notwendigkeit einer Mastopexie (aufgrund von Makromastie oder ausgeprägter Ptosis) oder vorbestehenden Narben bevorzugt verwendet wird (Colwell, 2015; Rodriguez-Feliz and Codner, 2015). Auch das Risiko für Mamillennekrosen kann durch diese Schnittführung minimiert werden (Petit et al., 2009). Weitere heutzutage gängige Schnittführungen sind der invertierte T-Schnitt, die spindelförmige Umschneidung der Mamille (bei Durchführung einer SSM) sowie die radiäre Inzision, die jedoch aufgrund der prominenten Narbe den anderen Techniken bezüglich des ästhetischen Outcomes unterlegen ist (Perdanasari et al., 2019). Während bei DTI-Rekonstruktionen der Hautmantel die Abdeckung des Implantats vollständig gewährleisten muss, besteht bei Lappenplastiken die Möglichkeit, Haut des Spenderareals mit zu transplantieren und so eine Oberflächenvergößerung zu erreichen (Andree et al., 2012b).

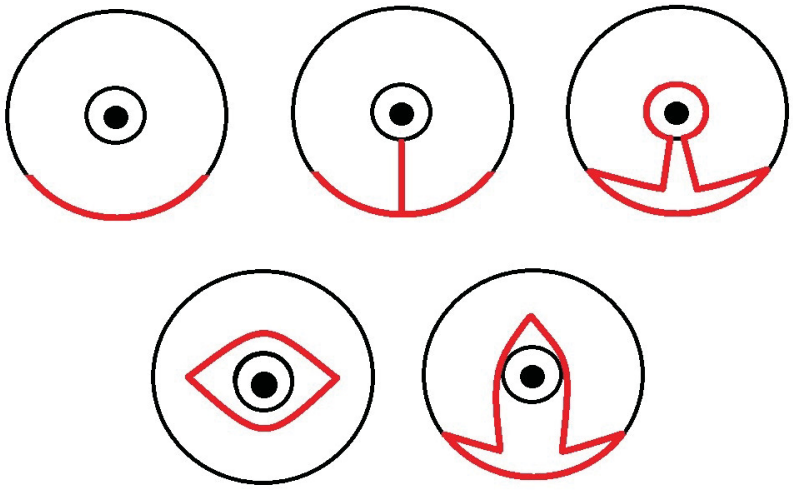


Abb. 2: Schnittführungen zur Durchführung der subkutanen Mastektomie
Von oben links nach unten rechts: NSM mittels Inframammärschnitt, NSM mittels invertiertem T-Schnitt, NSM mittels invertiertem T-Schnitt mit simultaner Mastopexie, SSM mittels spindelförmiger Inzision, SSM mittels inversem T-Schnitt und simultaner Mastopexie. Quelle: Eigene Darstellung

- Intraoperatives Management

  Nachdem ein Zugang durch Haut und Subkutis geschaffen wurde, erfolgt die subkutane Präparation. Um größtmögliche onkologische Sicherheit zu erlangen, ist es maßgeblich, das Drüsengewebe in seiner Gesamtheit inkl. auch kleiner subdermaler Drüsenreste zu entfernen und dabei einen möglichst schmalen Hautmantel zu hinterlassen, ohne jedoch die Perfusion zu kompromittieren, um eine postoperative Nekrose zu vermeiden. Zur Minimierung des Ischämierisikos ist ein traktionsfreier Umgang mit dem Hautmantel essentiell (Salzberg, 2012; Galimberti et al., 2017). In einer Mehrzahl der Fälle (54 %) lässt sich subkutanes Fettgewebe und Drüsenparenchym anhand der der Fascia scarpa (superfizielle Faszie), welche die beiden Strukturen trennt, separieren. Jedoch fanden sich innerhalb der Faszie, sofern vorhanden, häufig irreguläre Verläufe mit versprengten Drüseninseln (Beer et al., 2002). Insbesondere hinter dem MAK ist auf eine sorgsame Präparation zu achten, da dort das größte Risiko für residuelles Drüsenparenchym besteht (Giannotti et al., 2018; Papassotiropoulos et al., 2019).

Heterologe Rekonstruktionstechniken: Nach Durchführung einer subkutanen Mastektomie, bei der das Mammadrüsenparenchym resiziert, der Hautmantel jedoch belassen wird, wird das entnommene Volumen durch Mammaimplantate aufgefüllt. Sie kann als Skin-Sparing Mastektomie unter Mitnahme des MAK oder

Nipple-Sparing Mastektomie, bei der der MAK belassen wird, erfolgen. Etwa 5 bis 10 % des Brustgewebes verbleiben auf diese Art retromamillär, im axillären Ausläufer sowie im verbleibenden Hautmantel (Metcalfe et al., 2005). Vorteile des Implantat- gegenüber des Eigengewebeaufbaus sind kürzere Operations- und Rekonvaleszenszeiten, sowie eine geringere Narbenbelastung. Über die Jahre konnte durch Weiterentwicklung der Operationstechniken eine Verbesserung der Brustkontur sowie eine Verminderung der langfristigen Komplikationen, wie Kranialisierung des Implantates oder Kapselfibrosen, erreicht werden (Schmauss et al., 2016). Gesunde Patientinnen ohne Nikotinabusus mit kleinen bis mittelgroßen Mammae ohne den Wunsch einer deutlichen Volumenzunahme nach Rekonstruktion, haben die besten Bedingungen für die Durchführung einer DTI-Rekonstruktion (Andree et al., 2012b).

Die Implantateinlage ist, je nach den anatomischen Gegebenheiten und dem Wunsch der Patientin, sub- oder epipectoral möglich. Die Einführung von synthetischen Netzen und azelullären dermalen Matrizen (ADM) führte zu einer Verbesserung des ästhetischen Outcomes durch eine Unterstützung des Implantats in seiner anatomischen Position (Salgarello et al., 2011; Delgado et al., 2007).

Retropectorale Implantateinlage: Die Verwendung von synthetischen Netzen und ADM ermöglicht durch eine komplette Implantatabdeckung (sog. Dual-Plane-Technik) eine Stabilisierung des Implantats nach kaudal inkl. der Inframammärfalte mit gleichzeitig natürlicher Konturierung im Dekolletébereich. Durch eine Verlängerung des mobilisierten M. pectoralis major durch Netz oder Matrix, wird eine Ausbreitung des Muskels erreicht, welche im kranialen Drittel durch den Muskel selbst erfolgt, nach kaudal und lateral durch Netz oder Matrix. Im Vergleich mit klassischen Mastektomieverfahren sind zum einen die bessere Ästhetik und zum anderen eine Verringerung der Kapselfibroserate entscheidende Vorteile. Synthetische Netze und azelluläre dermale Matrizen erzielen dabei vergleichbare Ergebnisse (Nahabedian, 2016). Eine weitere Möglichkeit der kaudalen Abdeckung des Implantates ist, sofern bei der Patientin Ptosis oder Makromastie vorliegen, die Verwendung eines deepithelisierten Dermisflaps. Er ermöglicht es, das Implantat vollständig mit gut vaskularisiertem Gewebe zu bedecken und kann sich protektiv

in Bezug auf das Hautnekrose-Risiko auswirken (Heine et al., 2022).

Epipectorale Implantateinlage: Die Abdeckung der eingesetzten Implantate erfolgt ausschließlich mittels synthetischer Netze oder ADM ohne muskuläre Beteiligung (Reitsamer and Peintinger, 2015). Aktuelle Studienergebnisse zeigen eine Verringerung der Komplikationsrate gegenüber der retropectoralen Dual-Plane-Technik bei insgesamt geringer ausgeprägten Brustanimationen (Ribuffo et al., 2021).

Autologe Rekonstruktionstechniken: Bei dieser Form der Rekonstruktion werden nach (Skin- oder Nipple-Sparing) Mastektomie zur Volumenauffüllung Haut- und Unterhautfettgewebe sowie ggf. Muskelgewebe eines Spenderareals der Patientin verwendet. Unterschieden wird zwischen gestielten Lappenplastiken, wie zum Beispiel dem TRAM-Flap oder dem Latissimus-dorsi-Flap, bei denen die ursprüngliche Gefäßversorgung unberührt bleibt und das Gewebe durch Rotation des Stiels in die Mammaloge gelangt, und freien Lappenplastiken, wie dem DIEP-Flap, bei denen das verwendete Segment mitsamt der versorgenden Gefäße frei präpariert, entnommen, in die Mammaloge transplantiert und an die dortigen Gefäße angeschhlossen wird (Hartrampf et al., 1982; Allen and Treece, 1994; Maxwell, 1980). Die Spenderregion bei einer DIEP-FLAP-Brustrekonstruktion ist grundsätzlich vergleichbar mit einer Bauchdeckenplastik, bei der Haut und Subkutis des äußeren Bauches verwendet werden, ohne die Integrität der Bauchdecke zu beeinträchtigen. Die Blutversorgung des entnommenen Lappens wird durch ein einzelnes oder mehrere Perforansgefäße der Arteria epigastrica inferior sichergestellt. Normalerweise wird kein Muskelgewebe benötigt. In den meisten Fällen wird die Reperfusion des Lappens durch eine Anastomose an die inneren Mammagefäße erreicht (Andree et al., 2012b). Lappenplastiken erfordern deutlich mehr operative Expertise als Rekonstruktionen mittels Implantat und gehen immer mit zusätzlichen Narben bei der Patientin einher, bieten langfristig aber stabilere Ergebnisse und können sich körperlichen Veränderungen, wie einer Gewichtszu- oder -abnahme anpassen (Schmauss et al., 2016). Darüber hinaus kann die Brustkontur durch Mitnahme von Kutis optimiert und sogar - wie zum Beispiel im Falle einer zurückliegenden klassischen Mastektomie ohne Rekonstruktion - neu geformt werden (Andree et al., 2012b).

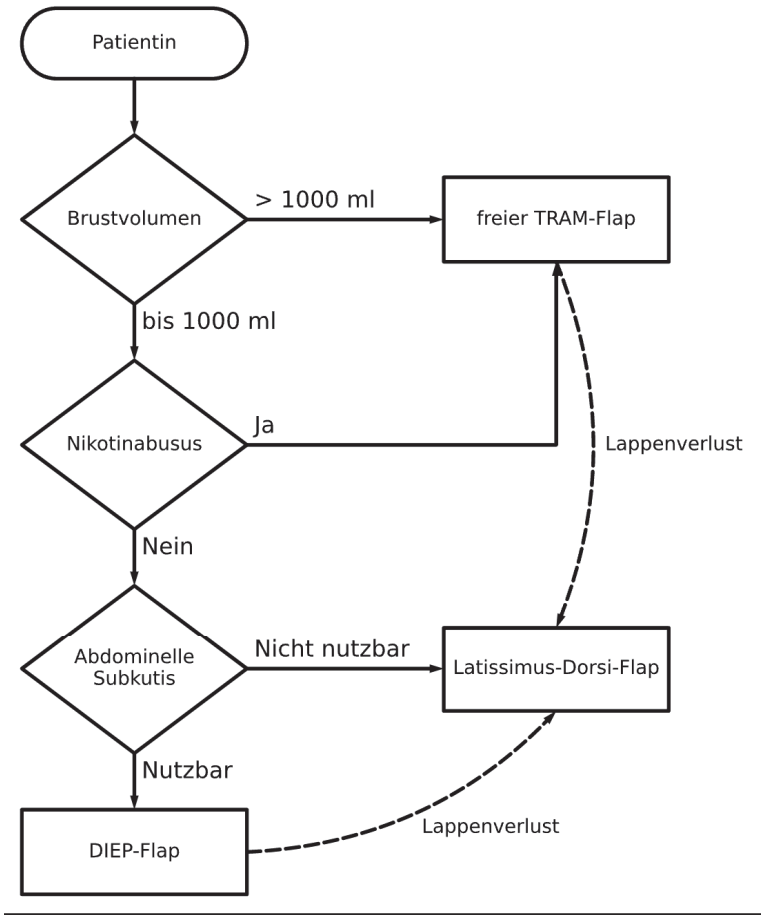


Abb. 3: Wahl der geeigneten Lappenplastik
Patientinnen mit einem präoperativen Brustvolumen bis ca. 1000 ml ohne Nikotinabusus und einer moderatem Menge abdomineller Subkutis sind häufig geeignet für die Durchführung eines DIEP-Flaps. Größere Mammavolumina sowie Nikotinabusus in der Vergangenheit können mehr Perforansgefäße für eine suffiziente Perfusion notwendig machen. Ein freier TRAM-Flap ist in diesen Fällen eine mögliche Alternative zum DIEP-Flap (Andree et al., 2012b; Nahabedian et al., 2002). Die Latissimus-Dorsi-Lappenplastik kann bei Verlust eines Lappens durch Ischämie eine Alternative darstellen, oder bei Unbrauchbarkeit des abdominellen Segments. Da das Einsetzen des Lappens zu zusätzlichen Narben an der Brust und einer weiteren Narbe im Spendersegment auf dem Rücken führt, sowie in der Regel zusätzlich die Verwendung eines Mammaimplantats erfordert, ist diese Technik in den letzten Jahren zu Gunsten der freien Lappenplastiken in den Hintergrund gerückt (Tachi and Yamada, 2005). Quelle: Eigene Darstellung.

Aktuell machen implantatbasierte Rekonstruktionen einen Anteil von etwa 75 % gegenüber autologen Rekonstruktionsmethoden aus. Innerhalb der autologen Rekonstruktionen überwiegt der Deep Inferior Epigastric Perforator-Flap (DIEP-Flap) deutlich gegenüber anderen Lappenplastiken mit einem Anteil von 17 % an allen Mammarekonstruktionen und 82,7 % aller autologen Rekonstruktionen. Deutlich seltener werden Transverse Rectus Abdominis Myocutaneous-Flaps (TRAM-Flaps) durchgeführt. Der Anteil lag 2020 lediglich noch bei 12 % aller Lappenplastiken. Andere Techniken der autologen Rekonstruktion, wie der Latissimus-Dorsi-Flap (der ersten beschriebenen und

durchgeführten Lappenplastik) sind noch weitaus seltener geworden (American Society of Plastic Surgeons, 2020; Maxwell, 1980). 2010 war das Verhältnis noch zugunsten des TRAM-Flaps mit einem Anteil von 37 % , gefolgt vom Latissimus Dorsi Flap mit etwa 35 % und dem DIEP-Flap, welcher in 28 % der Fälle einer autologen Rekonstruktion durchgeführt wurde. Es ist also auch innerhalb der autologen Rekonstruktionen eine deutliche Trendwende zu erkennen. Hauptgründe hierfür sind eine suffiziente Vaskularisierung sowie die bessere Formbarkeit der Brust durch die fehlende Rotation und das abdominale Fett (Champaneria et al., 2012; Grotting et al., 1989). Darüber hinaus bietet der DIEP-Flap den Vorteil des Erhalts der abdominellen Muskelkontur, weshalb er heutzutage den Goldstandard der autologen Mammarekonstruktionen darstellt (Allen and Treece, 1994).

Restdrüsenparenchym nach risikoreduzierenden Mastektomien:
Haben sich Patientinnen der risikoreduizerenden Mastektomie unterzogen, sehen aktuelle Leitlinien keine weiteren Früherkennungsmaßnahmen vor. In Studien zu Restparenchym nach Mastektomien konnte allerdings gezeigt werden, dass bei bis zu 100 % aller mastektomierten Patientinnen postoperativ RGT vorhanden ist (Zippel et al., 2015; Papassotiropoulos et al., 2019). Die Menge des RGT nach NSM überwog studienübergreifend der nach SSM, mit signifikant größeren Mengen Restdrüsenparenchym hinter dem MAK (Papassotiropoulos et al., 2019; Giannotti et al., 2018; Woitek et al., 2018). Weitere Einflussfaktoren für das Vorhandensein von RGT wurden vereinzelt beschrieben (Operationsjahr, Operateur, Alter der Patientin, therapeutische oder risikoreduzierende Operationsindikation, Größe der Patientin, präoperative Brustgröße, BMI (Zippel et al., 2015; Kaidar-Person et al., 2020; Papassotiropoulos et al., 2019). Nicht sicher belegbar ist bisher, inwiefern Restparenchym Ursprung von Mammakarzinomen im Verlauf ist.

1.3 Ziele der Arbeit

Restdrüsenparenchym der Mamma (engl. Residual glandular tissue, RGT) nach risikoreduzierender Mastektomie ist mit einem nicht exakt bestimmbaren Mammakarzinomrisiko behaftet (Kaas et al., 2010; Heemskerk-Gerritsen et al., 2007). Da diese Patientinnen nicht mehr in intensivierte Früherkennungsprogramme inkludiert werden, sollte das Restrisiko bestmöglich abschätzbar sein. Diese Dissertation beschäftigt sich mit der Frage, ob und welche Einflussfaktoren für RGT nach risikoreduzierender Mastektomie es möglicherweise gibt.

Hierfür werden prä- sowie postoperativ angefertigte Mamma-MRT Aufnahmen ausgewertet und postoperatives Restdrüsenparenchym erfasst. Besonderes Augenmerk liegt hierbei auf der gewählten Operationsmethode inkl. der verwendeten Schnittführung. Daten möglicher einflussnehmender Kovariablen werden erhoben und Effekte auf das Vorhandensein postoperativen Restparenchyms analysiert. Die Datenerhebung erfolgt hierbei retrospektiv anhand der Patientinnenakten sowie der Implantatkataloge des Brustzentrums des Universitätsklinikums Düsseldorf.

Da postoperatives Restdrüsenparenchym - falls vorhanden - innerhalb des Hautmantels verbleibt, besteht ein zweiter Schwerpunkt der Arbeit in der Analyse möglicher Einflussfaktoren für die Dicke des verbleibenden Hautmantels nach risikoreduzierenden Mastektomien. Anhand der Mamma-MRT-Aufnahmen wird jeder postoperative Hautmantel vermessen und im Anschluss Effekte der erfassten Kovariablen auf die gemessenen Werte untersucht.

Sollten signifikante Effekte auf postoperatives Restdrüsenparenchym und die Hautmanteldicke gefunden werden und diese veränder- oder vorhersehbar sein, so können sie zukünftig Beachtung finden und eine Hilfestellung für eine Optimierung der präoperativen Planung oder des intraoperativen Vorgehens sein.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Sämtliche in dieser vorliegenden retrospektiven, nicht-interventionellen Studie verarbeiteten MRT-Bild-Daten und anamnestischen Angaben wurden im Rahmen der klinischen Routine in der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Düsseldorf erhoben und waren für die Behandlung der Patientinnen notwendig. Es wurde keinerlei über die notwendige Behandlung hinausgehende Diagnostik an den Patientinnen durchgeführt, auch wurden keine zusätzlichen ProbandInnen akquiriert. Eine Genehmigung zur Durchführung der Studie liegt von der Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf (Studiennummer 2021-1462) vor.
Die verwendeten Mamma-MRT Aufnahmen entstanden im Zeitraum zwischen April 2006 und Februar 2022. Zur Identifikation studienrelevanter Patientinnen innerhalb der Einschlussfrist von Januar 2006 bis Februar 2022 wurde der Implantat-Katalog der Frauenklinik des Universitätsklinikums Düsseldorf verwendet und nach Patientinnen mit uni- oder bilateraler subkutaner Mastektomie mit simultaner Implantateinlage durchsucht. Im Anschluss fand ein Abgleich der identifizierten Patientinnen mit der Datenbank des Universitätsklinikums Düsseldorf statt, um jene Patientinnen für die Studie herauszufiltern, die die subkutane Mastektomie als bi- oder kontralaterale risikoreduzierende Mastektomie erhalten hatten.
Für die studienrelevanten unabhängigen Variablen wurden die digitalen Patientinnenakten digital im Krankenhausinformationssystem (KIS) CGM Medico (CompuGroup Medical Deutschland AG, Koblenz) nach den entsprechenden anamnestischen Angaben durchsucht und die Informationen zusammengetragen. Patientinnen mit therapeutischen Mastektomien sowie Patientinnen ohne familiäre Disposition wurden in der vorliegenden Studie nicht berücksichtigt. Als weiteres Einschlusskriterium musste bei jeder Patientin je mindestens ein prä- und postoperatives Mamma-MRT vorliegen. Dies wurde innerhalb des UKD-eigenen PACS (Picture Archiving and Communication System; SECTRA AB, IDS7 Version 22.1, Linköping, Sweden) überprüft.

Folgende anamnestische, sowie klinische Daten wurden erhoben:

- Alter der Patientin zum Operationszeitpunkt
- analysierte Brustseite

- RRME-Indikation: RRBM oder RRCM
- Follow-Up Zeitraum
- vorzeitiges Ende des Follow-Ups
- Geburtsdatum
- Operationsdatum
- OperateurIn
- Operationsmethode
- Folgeoperationen
- Voroperationen
- Mutationsart

2.2 Studienkohorte

Anzahl der Patientinnen	81
Anzahl der untersuchten Mammae	117
Alter zum Operationszeitpunkt (Mittelwert)	40,12 Jahre
Follow-Up Zeitraum (Mittelwert)	63 Monate
Mutationstypen	
BRCA1	49
BRCA2	24
Trägerinnen anderer oder unbekannter pathogener Mutation	9
Art der risikoreduzierenden Mastektomie	
RRBM	76 Mammae
RRCM	43 Mammae
Brustvolumina (Mittelwert)	
Präoperativ	857 ml
Postoperativ	427 ml

Tabelle 4: Beschreibung der Studienkohorte
Das untersuchte Patientinnenkollektiv besteht aus 81 Patientinnen, bei denen eine familiäre Mammakarzinombelastung bei vorangegangener genetischer Untersuchung nachgewiesen werden konnte und die zudem eine RRCM (bei Z.n. Mammakarzinom auf der kontralateralen Seite) oder RRBM erhalten hatten. 76 Mammae wurden als RRBM operiert, 43 aufgrund eines kontralateralen Mammakarzinoms als RRCM. Das mittlere Patientinnenalter zum Operationszeitpunkt liegt bei 40,12 Jahren und ist näherungsweise normalverteilt. Die ermittelten Brustvolumina waren 857 ml prä- und 427 ml postoperativ im Mittelwert.

2.3 MRT-Datenanalyse

Für die dezidierte Mamma MRT-Untersuchung wurden ein 1,5-Tesla Magnetom Sola (Siemens Healthcare GmbH, Erlangen) sowie ein 1,5-Tesla Magnetom Avanto (Siemens HealthcareGmbH, Erlangen) Magnetresonanztomograph verwendet. Die Patientinnen

befanden sich während der Untersuchung in Bauchlage in einer 18 Kanal Mammadoppelspule (Breast 18 und CP Breast Array Coil, Siemens Healthcare GmbH, Erlangen) bei beidseitiger minimaler lateraler Mammakompression. Es wurden folgende Untersuchungssequenzen gescannt: STIR koronar, T2w TSE axial und DWI axial. T1w FLASH 3D axial, hier 1 Messung vor (native Aufnahme) und 6 Messungen nach intravenöser (i.v.) Kontrastmittelgabe (Clariscan oder Prohance 0,1 mmol/kgKG) mit einer zeitlichen Auflösung von 58 s bei einer Voxelgröße von 0,7 x 0,7 x 2 mm. Die Auswertung erfolgt mittels Subtraktion: Das native T1w Bild wird vom T1w mit i.v. Kontrastierung subtrahiert. Tabelle 5 zeigt die Parameter und Einstellungen der Mamma-MRT-Protokolle beider Geräte. Für die studienrelevanten Messungen wurden die T2 TSE (Turbo Spin Echo) Sequenzen der Transversalebene betrachtet und vermessen.

Parameter	**Magnetom Sola**	**Magnetom Avanto**
TR (ms)	3670	5800
TE (ms)	73	101
FoV ($Pixel$)	340 x 340	340 x 340
Voxel (mm^3)	0,7 x 0,7 x 2	0,8 x 0,7 x 2,5
Schichtdicke (mm)	3	4
Schichtabstand (mm)	3,3	5
Schichtanzahl	58	33
Spulen	Mammadoppelspule (Breast 18 TIM Coil)	Mammadoppelspule (CP Brust Array)
Kontrastmittel	Clariscan	Prohance
Kontrastmitteldosis ($mmol/kgKG$)	0,1	0,1
Zeitliche Auflösung (s)	58	58

Tabelle 5: Parameter und Einstellungen der gewählten T2 TSE MRT-Sequenz beider verwendeten Geräte
Aufgelistet sind alle relevanten Parameter der für die Datenanalyse gewählte Sequenz, für den 1,5-Tesla Magnetom Sola den 1,5-Tesla Magnetom Avanto Magnetresonanz Tomographen (Dietzel et al., 2023).

Folgende Daten wurden innerhalb der Aufnahmen für jede Patientin erfasst: Präoperatives Brustvolumen, Postoperatives Brustvolumen, Brustdichte, Hautmanteldurchmesser bei 2, 3, 4, 6, 8, 9, 10, 12h sowie retromamillär, eine mögliche Kompression an jedem Messpunkt, Restdrüsenparenchym retromamillär, Restdrüsenparenchym an einer anderen Lokalisation, Volumen des Restdrüsenparenchyms.

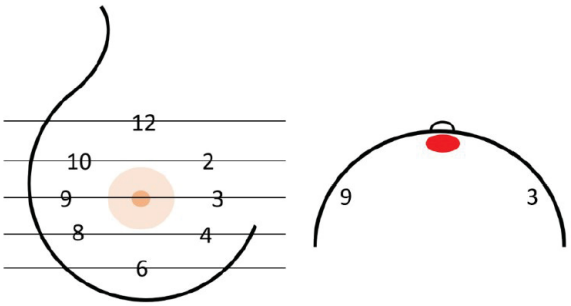


Abb. 4: Messtechnik Hautmantel
Zur Bestimmung des Durchmessers des verbliebenen Hautmantels jeder Mamma nach Mastektomie, wurde dieser mit einem digitalen Abstandsmesser des PACS (Picture Archiving and Communication System; SECTRA AB, IDS7 Version 22.1, Linköping, Sweden), vermessen. Die definierten Messpunkte waren retromamillär, sofern die Mamille noch vorhanden war, sowie uhrzeigersinnig gleichverteilt in den 3-/6-/9- und 12-Uhr- und 2-/4-/8- und 10-Uhr-Linien innerhalb der Schichten des mittleren Mammadrittels. Sofern eine untersuchungsbedingte Kompression der Mamma sichtbar war, wurde dies für jeden Messpunkt codiert (Dietzel et al., 2023).

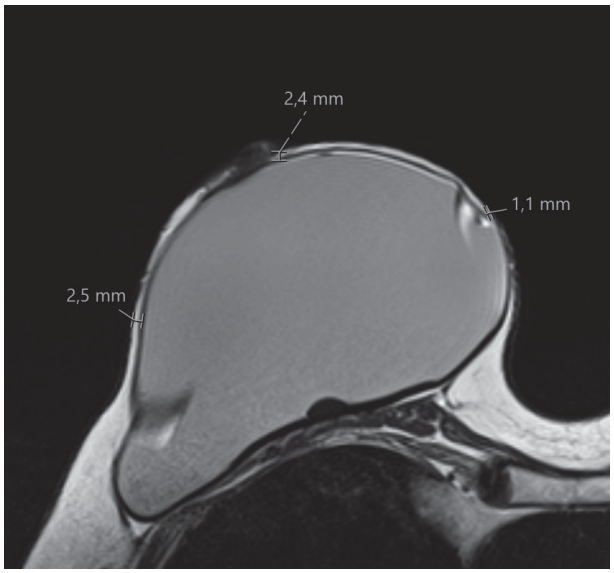


Abb. 5: Hautmantelmessungen
Aufnahme in T2w. Die Messungen wurden mithilfe des Abstandsmessers des PACS (Picture Archiving and Communication System; SECTRA AB, IDS7 Version 22.1, Linköping, Sweden) erstellt (Dietzel et al., 2023).

Darüber hinaus wurde jede Mamma vor und nach Mastektomie unter Verwendung der Bildverarbeitungssoftware Syngo.via (Siemens Health- care GmbH, Erlangen), Version 5.1, volumetrisch vermessen. Hierfür wurden die Mammae auf den transversalen Schichten durch Umfahren der Mammakontur markiert und als entsprechende Flächen dargestellt, welche im Anschluss durch die Software zu einem Volumen interpoliert wurden. Ventral, medial und lateral wurden als Flächenbegrenzungen die natürliche

Mammawölbung mit ihrer Abhebung von der Thoraxkontur genutzt. Als dorsale anatomische Begrenzung wurde der M. pectoralis major gewählt, sowie bei den kranialen Aufnahmen der knöcherne Thorax. Bei der Volumetrie nach Mastektomie und Implantateinlage wurde zunächst das Gesamtvolumen der Mamma vermessen und im Anschluss das Volumen des eingesetzten Implantats subtrahiert. Ließ sich bei Patientinnen Restdrüsengewebe finden, wurde dieses ebenfalls volumetrisch erfasst.

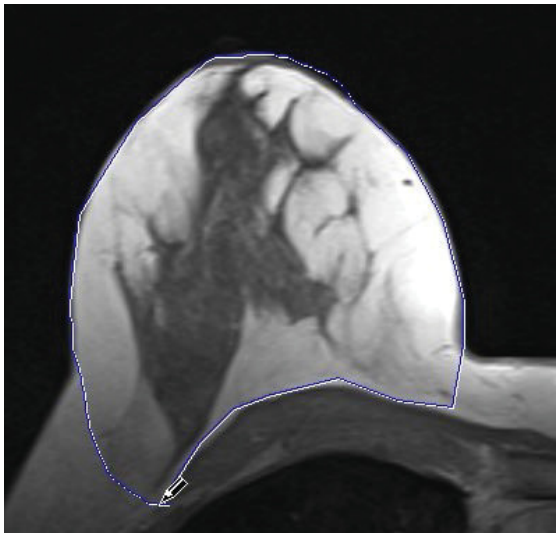


Abb. 6: Volumetrie präoperativ
Aufnahmen in T2w. Die Messungen wurden mithilfe des Bildverarbeitungssoftware Syngo.via (Siemens Healthcare GmbH, Erlangen) erstellt(Dietzel et al., 2023).

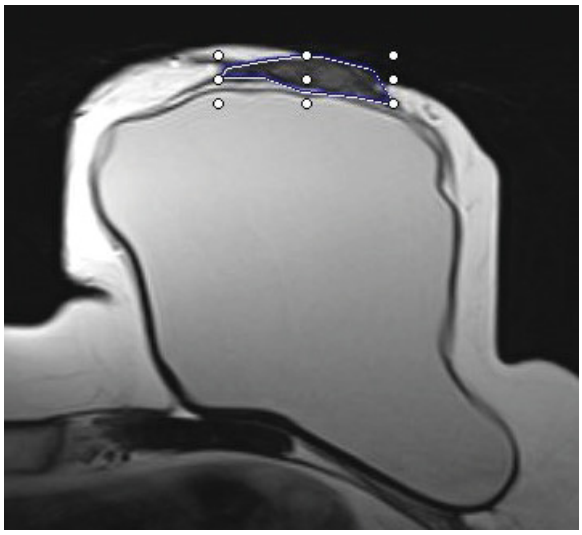


Abb. 7: Volumetrie von Restdrüsenparenchym
Aufnahmen in T2w. Die Messungen wurden mithilfe des Bildverarbeitungssoftware Syngo.via (Siemens Healthcare GmbH, Erlangen) erstellt (Dietzel et al., 2023).

2.4 Statistik

2.4.1 Deskriptive Statistik

Die gesammelten Daten wurden zunächst deskriptiv ausgewertet. Insgesamt 21 Variablen sind metrisch (davon 20 stetig, 1 diskret [Brustdichte]), 4 Variablen sind kategorial skaliert (davon 1 binär skaliert [RRBM oder RRCM]; 3 nominal skaliert [Operateur, Operationstechnik, Genmutation], und 1 ordinal skaliert [Erfahrung des/der OperateurIn]). Für die stetigen Variablen wurden Minimum (Min.), Maximum (Max.), Median, Mittelwert (MW), 5, 25, 75 und 95 % Perzentil, Standardabweichung (SD), Spannweite (engl. *Range*) sowie das 95 % Konfidenzintervall (KI) bestimmt; für die kategorialen Variablen wurden die Häufigkeiten der einzelnen Ausprägungen ermittelt.

2.4.2 Induktive Statistik

1. Um mögliche Zusammenhänge zu detektieren, wurden Korrelationen für die patientinnen- und brustspezifischen Variablen erstellt.

2. Im Anschluss wurden diese möglichen Zusammenhänge mittels uni- und multivariater linearer Regressionen analysiert. Die abhängigen Variablen der Regressionen waren Restdrüsenparenchym, Hautmantel Mittelwert, Hautmantel retromamillär. Die statistische Signifikanz wurde für das 10 %-, 5 %-, 1 %-Niveau angegeben.

    - In den ersten Regressionen, zu sehen in Tabelle 11, dienten die bei der Datenerhebung gemessenen Hautmanteldurchmesser als unabhängige Variablen, nachdem sie auf unterschiedliche Weise operationalisiert worden waren: Die maximalen Messwerte wurden zu Hautmantel max. zusammengefasst, analog dazu wurden die kleinsten Werte zu Hautmantel min. zusammengefasst, die Mediane und Mittelwerte aller Messpunkte wurden zu Hautmantel Median & Hautmantel Mittelwert berechnet, die retromamillär erfassten Werte wurden zu Hautmantel retromamillär zusammengefasst und schließlich wurde die Variable Hautmantel Mittelwert ohne Min./Max. berechnet, indem die Mittelwerte der Hautmanteldurchmesser ohne die jeweils größten und kleinsten Messwerte zusammengefasst wurden. Die Variable wurde berechnet, um mögliche Ausreißer innerhalb der Messwerte zu korrigieren. Diese ersten OLS-Regressionen (uni- und multivariat) dienten dazu, eine Korrelation der unabhängigen Variablen mit der Menge des Restdrüsengewebes zu testen, die Signifikanz der unterschiedlich operationalisierten Variablen zu vergleichen und schließlich eine mögliche studienbedingte Verzerrung der Messergebnisse (durch die Brustkompression) zu kontrollieren. Zu diesem Zweck wurden die Hautmantel-spezifischen Variablen mit der Variable zur Kodierung der MRT-bedingten Brustkompression interagiert.
    - Im nächsten Schritt wurden univariate OLS-Regressionen durchgeführt, um einen intuitiven Überblick über die einfachen Datenkorrelationen zu erhalten und die Korrelationen der unabhängigen Variablen mit den abhängigen Variablen Restdrüsengewebe und Hautmanteldurchmesser aufzuzeigen.
    - Im letzten Schritt wurden multivariate Regression durchgeführt, um die Auswirkungen/Korrelationen der unabhängigen Variablen mit den abhängigen Variablen umfassend zu modellieren.

3. Für eine Patientin wurde ein Vergleich mit der Studienpopulation mittels einseitigem t-Test für unterschiedliche Variablen durchgeführt. Die aufgestellte Null-

hypothese (H0) war, dass der Mittelwert jeder getesteten Variablen in der Studienpopulation größer als der Wert der Indexpatientin ist. Geprüft wurde die Gegenhypothese, ob der Wert der gesamten Population kleiner als der Wert der Patientin ist (H1).

Alle Berechnungen und Grafiken wurden mit der Programmiersprache Python 3 und dem Paket *statsmodels* durchgeführt und erstellt.

3 Ergebnisse

3.1 Deskriptive Statistik patientinnenspezifischer Variablen

Tabelle 6 zeigt eine detaillierte Beschreibung der patientinnenspezifischen Variablen. Auf jede der Variablen wird im Folgenden einzeln eingegangen.

	MW	SD	Median	Min.	Max.	95 % KI
Alter	40,12	8,74	40,00	21,00	61,00	(38,187; 42,053)
Follow-Up	61,30	39,67	52,00	12,00	180,00	(52,528; 70,072)
OperateurIn	1,78	1,44		0,00	6,00	(1,462; 2,098)
Erfahrung d. Op.	16,32	12,65	14,00	1,00	44,00	(1,462; 2,098)
RRBM o. RRCM	0,56	0,50		0,00	1,00	(0,449; 0,671)
Operationsmethode	1,85	1,33		1,00	5,00	(0,71; 1,29)
Genmutation	1,49*	0,82		0,00	6,00	(0,82; 1,18)

Tabelle 6: Patientinnenspezifische deskriptive Parameter
Die Tabelle beschreibt alle patientinnenspezifischen deskriptiven Parameter. Erfasst wurden für alle Variablen identische 81 Beobachtungen. Angegeben werden jeweils der Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum sowie das 95 % Konfidenzintervall. (Modifiziert nach Dietzel et al. (2023))

Die kategorialen Variablen sind: RRBM oder RRCM, OperateurIn, Operationsmethode und Genmutation. Alter zum OP-Zeitpunkt in Jahren, Follow-Up in Monaten sowie Erfahrung des/ der OperateurIn (Op.) sind die metrischen Variablen. Bei der Variable Mutationsart besteht eine Besonderheit, die sich auf die Berechnungen auswirkt: Eine Patientin hat sowohl eine BRCA1- als auch -2-Genmutation. Für die in der Tabelle aufgeführten Werte wurde die BRCA1-Mutation als Grundlage festgelegt. Die folgenden Werte ergeben sich, wenn man stattdessen ihre BRCA2-Mutation für die Berechnung zugrunde legt: Mittelwert = 1,50 Standardabweichung = 0,82.

	Alter	Follow-Up	Erfahrung d. OperateurIn	Operations-indikation	OperateurIn	Operations-methode
Alter	1,00					
Follow-Up	−0,13	1,00				
Erfahrung d. OperateurIn	−0,14	−0,72	1,00			
Operationsindikation	0,34	−0,13	−0,05	1,00		
OperateurIn	−0,20	0,54	−0,42	−0,10	1,00	
Operationsmethode	0,07	0,19	−0,10	0,20	−0,04	1,00

Tabelle 7: Korrelationen patientinnenspezifischer Variablen
Die Matrix zeigt die Korrelationen der patientinnenspezifischen metrischen Variablen: Alter zum OP-Zeitpunkt in Jahren, Follow-Up in Monaten, Erfahrung d. OperateurIn, RRBM o. RRCM, Operateur, Operationsmethode.

Tabelle 7 zeigt Korrelationen patientinnenspezifischer Variablen. Die höchste Korrelation besitzen Erfahrung d. OperateurIn & Follow-Up mit einer negativen Korrelation von −0,72. Dieser Zusammenhang ist insofern kausal, da die Erfahrung d. OperateurIn bei Operationen zu Beginn der Datenerhebung in der Berechnung die kleinsten Werte annimmt. Die Variable wurde berechnet anhand der Anzahl der Operationen, welche er/sie zum Zeitpunkt der betrachteten Operation bereits innerhalb der Studienkohorte durchgeführt hat. Da diese Operationen am längsten zurückliegen, gehen die längsten Follow-Up Zeiträume mit den geringsten Werten für die Variable Erfahrung d. OperateurIn einher.

3.1.1 Altersverteilung

Das mittlere Patientinnenalter zum Operationszeitpunkt liegt bei 40,12 Jahren (Median 40 Jahre) (Dietzel et al., 2023). Die zum Operationszeitpunkt jüngsten beiden Patientinnen waren 21 Jahre alt, die älteste 61.

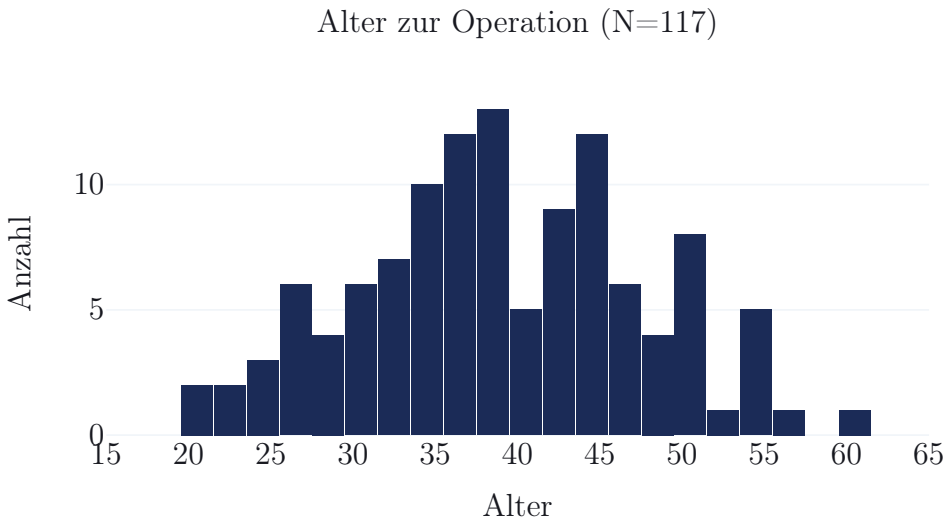


Abb. 8: Altersverteilung der untersuchten Patientinnen
Auf der x-Achse ist das Patientinnenalter aufgetragen, die y-Achse bildet die Häufigkeit ab, mit der das jeweilige Alter in der Studienpopulation vorkam. Das mittlere Patientinnenalter liegt bei 40,12 Jahren bei einer Standardabweichung von 8,74

3.1.2 Follow-Up

Das postoperative Follow-Up war Mittelwert 61,3 Monate und im Median 52 Monate (SD=39,67), näherungsweise rechtsschief verteilt mit einem minimalen Follow-Up von 12 Monaten bei 5 Beobachtungen und einem Maximum von 180 Monaten bei einer Beobachtung, was einer Spannweite von 168 Monaten entspricht (Dietzel et al., 2023). In Summe beträgt der Follow-Up-Zeitraum 4968 Patientinnenmonate. Bei 5 Beobachtungen ist das Follow-Up bereits beendet: In 4 Fällen wurden Lappenplastiken während des Follow-Ups durchgeführt. Da hierbei auch der Hautmantel entfernt wird, endet somit die Nachbeobachtung. Eine Patientin ist bereits verstorben.

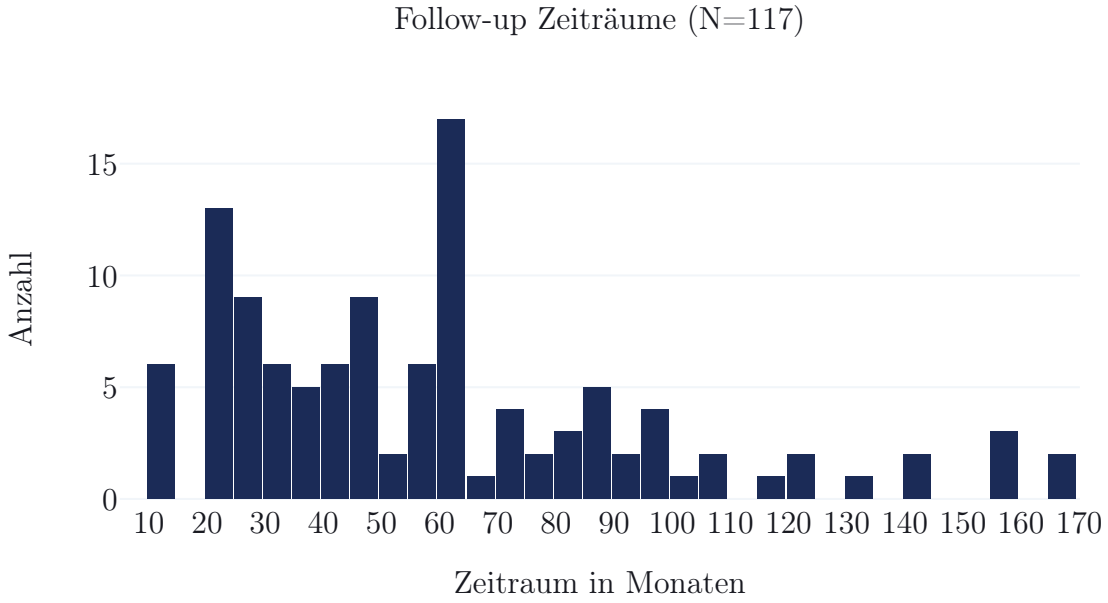


Abb. 9: Histogramm der Follow-Up Zeiträume in Monaten
Auf der x-Achse ist der Follow-Up Zeitraum in Monaten aufgetragen, die y-Achse bildet die Häufigkeit ab, mit der der beobachtete Zeitraum in der Studienpopulation vorkam.

3.1.3 Patientinnen-spezifische Operationscharakteristika

In diesem Abschnitt wird auf die Variablen OperateurIn sowie OP-Datum eingegangen. Weitere erfasste Variablen, insbesondere die Operationsmethode, werden im Abschnitt Brustspezifische Operationscharakteristika beleuchtet.

Die beiden am häufigsten vorkommenden OperateurInnen haben 67 (57,3 %) und 31 (26,5 %) der insgesamt 117 Mammae operiert. In drei Fällen (2,6 %) konnte der/die OperateurIn anhand vorliegenden Unterlagen nicht identifiziert werden. Die meisten in die Studie inkludierten Operationen wurden im dritten Quartal 2016 durchgeführt mit insgesamt 10 operierten Mammae (8,5 %), darauf folgen das erste Quartal 2018 und 2020 mit je 8 operierten Mammae (6,8 %).

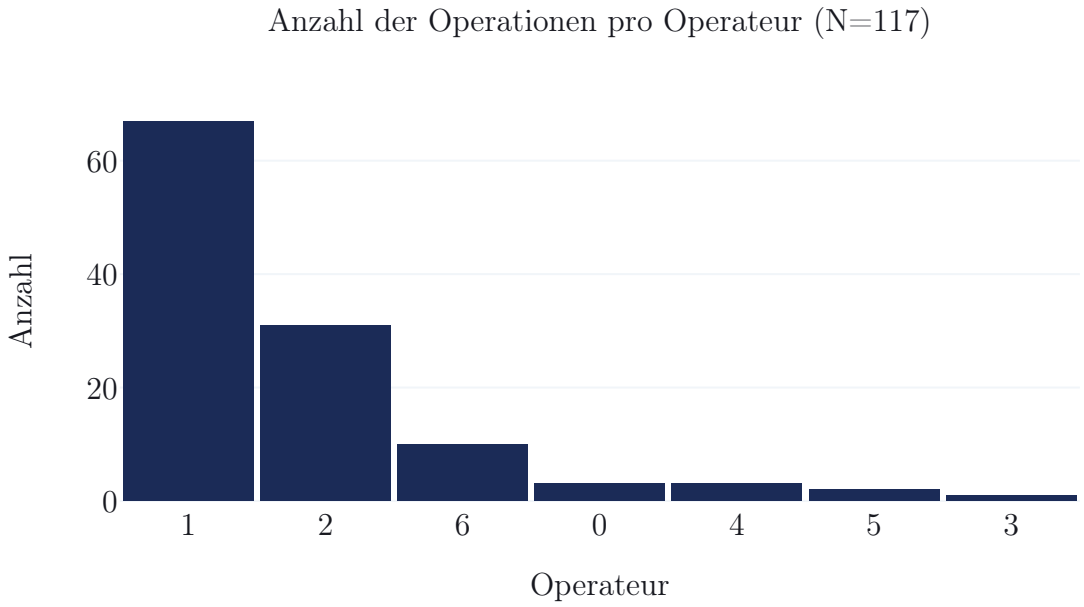


Abb. 10: Verteilung der OperateurInnen
1–6 bezeichnen die OperateurInnen, welche die Mastektomien durchführten. Mit 0 sind 3 Fälle codiert, bei denen der/die OperateurIn unbekannt ist.

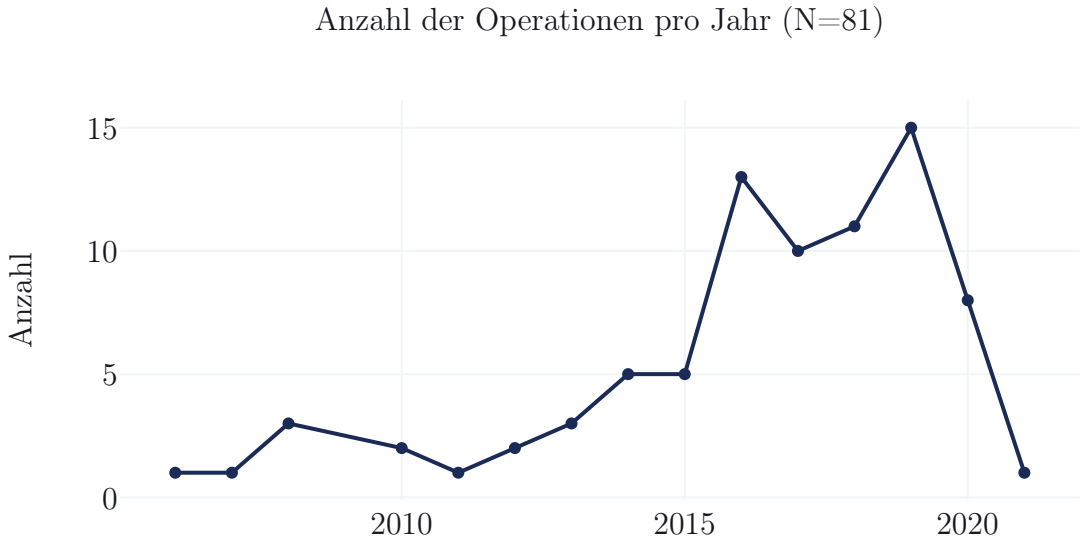


Abb. 11: Verteilung der durchgeführten Operationen nach Jahren
Auf der x-Achse ist das Operationsjahr aufgetragen, die y-Achse bildet die Anzahl der Operationen ab, die in dem Zeitraum (es wurde in Quartalen gezählt) in der Studienpopulation durchgeführt wurden.

3.1.4 Genmutationen

49 (60,5 %) Patientinnen hatten eine BRCA1-Mutation, davon wurden 22 mittels RRBM operiert. Die BRCA2-Mutation betraf 24 (29,6 %) Patientinnen und von diesen 13 mit bilateraler Mastektomie. Eine Patientin (1,2 %) hatte sowohl eine BRCA1- als auch -2-Mutation. Sie gehört zur Gruppe der bilateral operierten Patientinnen. Eine PALB2- oder CHEK2-Mutation lagen bei je 3 Patientinnen (3,7 %) vor, in einem Fall (1,2 %) eine ATM-Mutation. Bei zwei Patientinnen (2,5 %) war zwar ein informatives Ergebnis der genetischen Testung dokumentiert, jedoch die ursächliche Mutation nicht (Dietzel et al., 2023). Patientinnen mit unauffälligem Testergebnis wurden aus der Studie ausgeschlossen.

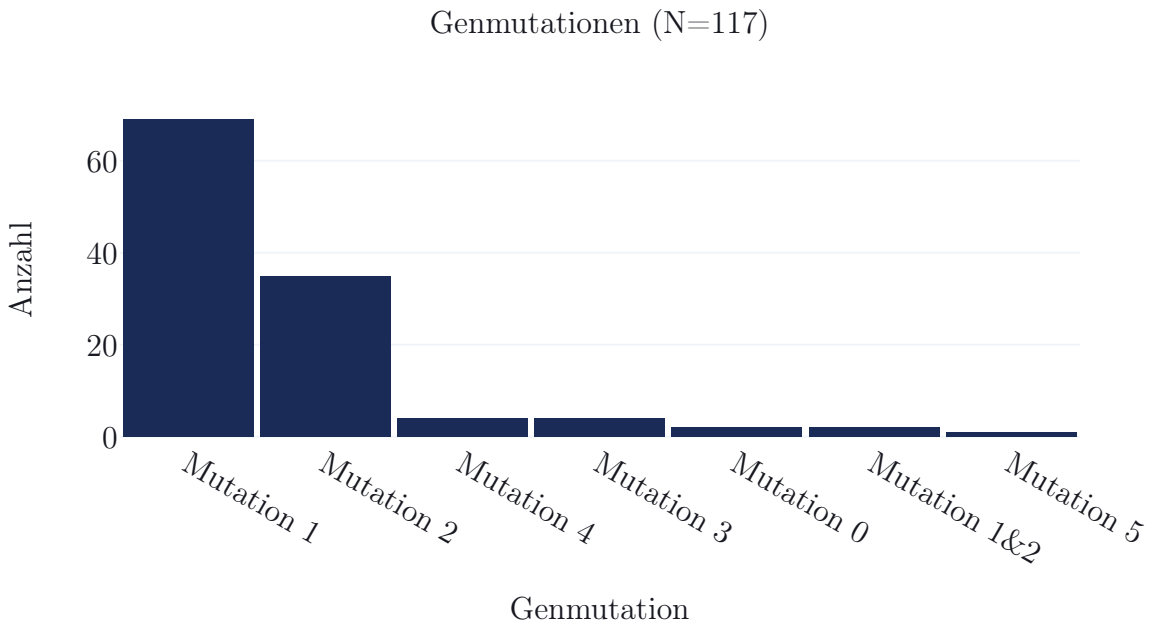


Abb. 12: Nachgewiesene Genmutationen der Patientinnen
Nummerierung: 1 = BRCA 1 2 = BRCA 2, 3 = PALB2 4 = CHEK2, 5 = ATM, 0 = Art der Mutation unbekannt

3.2 Deskriptive Statistik brustspezifischer Variablen

Tabelle 8 zeigt eine detaillierte Beschreibung der brustspezifischen Variablen. Auf jede der Variablen wird im Folgenden einzeln eingegangen.

	MW	SD	Median	Min.	Max.	95 % KI
Präop. Brustvolumen (ml)	856,86	455,84	798,00	112,00	2127	(774,47; 939,25)
Postop. Brustvolumen (ml)	426,71	218,84	417,00	69,00	1078	(386,02; 467,40)
Brustdichte*	2,82	0,87	3,00	1,00	4,00	(2,68; 2,96)
Hautmantel 2h (mm)	11,24	6,90	10,00	1,00	36	(9,82; 12,66)
Hautmantel 3h (mm)	8,32	5,39	7,00	1,00	26	(6,64; 10,00)
Hautmantel 4h (mm)	8,98	6,11	8,00	1,00	29	(7,35; 10,61)
Hautmantel 6h (mm)	6,53	5,29	4,00	1,00	24	(4,88; 8,18)
Hautmantel 8h (mm)	9,51	7,18	7,00	1,00	31	(7,60; 11,42)
Hautmantel 9h (mm)	8,61	5,68	7,84	11,00	25	(7,14; 10,08)
Hautmantel 10h (mm)	11,54	6,34	10,00	1,00	30	(9,59, 13,49)
Hautmantel 12h (mm)	12,62	8,37	11,00	2,00	40	(10,57; 14,67)
Hautmantel retromamillär (mm)	7,43	6,01	5,00	1,00	34	(4,98; 9,88)
Hautmantel Max. (mm)	17,19	7,72	16,00	3,00	40	(14,95; 19,42)
Hautmantel Median (mm)	10,30	5,45	9,00	2,00	25,00	(8,54; 12,06)
Hautmantel Min. (mm)	3,97	3,03	3,00	1,00	17,00	(3,53; 4,41)
Hautmantel MW (mm)	17,70	8,88	16,00	4,83	45,83	(15,34; 20,06)
Hautm. MW ohne Min./Max. (mm)	6,05	3,09	5,43	1,71	15,85	(5,32; 6,78)
Restdrüsenparenchym (ml)	0,65	1,01	1,20	0,00	5,50	(0,40; 0,90)

Tabelle 8: Brustspezifische deskriptive Parameter
Die Tabelle bildet alle brustbezogenen Parameter ab. Erfasst wurden für die meisten Variablen 117 Beobachtungen. Lediglich bei der Variable Hautmantel retromamillär wurden nur 99 Beobachtungen erfasst (bei den übrigen Beobachtungen war keine Mamille mehr vorhanden). Für die Variable Präop. Brustvolumen wurden 115 Beobachtungen erfasst. Angegeben werden Mittelwert, die Standardabweichung, Median, Minimum sowie Maximum und das 95 % Konfidenzintervall. Die brustbezogenen Variablen sind: Brustvolumen prä- und postoperativ; Hautmanteldurchmesser, welche uhrzeigersinnig sowie retromamillär (sofern die Mamille erhalten wurde) erfasst wurden, inkl. folgende assoziierte Parameter: Hautmantel Mittelwert (MW) und Median, Hautmantel Minimum (Min.) und Maximum (Max.), Hautmantel (Hautm.) Mittelwert ohne Min./Max., Restdrüsenparenchymmenge.
*1 - 4 entspr. FGG a-d (Modifiziert nach Dietzel et al. (2023).)

Folgende assoziierte Parameter wurden für die Hautmantelmessungen berechnet: Mittelwert und Median der Hautmanteldurchmesser jeder Beobachtung, Hautmantel Minimum und Maximum (kleinste und größte Messung jeder Beobachtung) und Hautmantel Mittelwert ohne Min./Max. (Mittelwert jeder Beobachtung ohne die jeweils kleinste und größte Messung). Die Variable Restdrüsenparenchymmenge umfasst alle 117 Beobachtungen, die Ergebnisse beinhalten dementsprechend auch alle Fälle, in denen kein Restdrüsenparenchym detektiert wurde.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
1	1,00																	
2	0,86	1,00																
3	−0,66	−0,60	1,00															
4	0,61	0,72	−0,52	1,00														
5	0,53	0,66	−0,54	0,77	1,00													
6	0,48	0,57	−0,33	0,43	0,62	1,00												
7	0,41	0,61	−0,43	0,53	0,60	0,62	1,00											
8	0,43	0,51	−0,34	0,36	0,17	0,01	0,50	1,00										
9	0,68	0,72	−0,55	0,59	0,41	0,27	0,57	0,72	1,00									
10	0,69	0,79	−0,47	0,62	0,52	0,46	0,51	0,44	0,75	1,00								
11	0,56	0,66	−0,57	0,75	0,65	0,44	0,57	0,42	0,58	0,68	1,00							
12	0,40	0,50	−0,41	0,62	0,57	0,29	0,47	0,35	0,49	0,52	0,75	1,00						
13	0,67	0,78	−0,60	0,72	0,65	0,54	0,64	0,16	0,71	0,77	0,83	0,69	1,00					
14	0,70	0,83	−0,61	0,84	0,77	0,57	0,72	0,57	0,77	0,78	0,85	0,74	0,85	1,00				
15	0,53	0,71	−0,43	0,70	0,67	0,55	0,81	0,53	0,67	0,66	0,69	0,63	0,73	0,79	1,00			
16	0,71	0,84	−0,61	0,83	0,76	0,60	0,77	0,61	0,79	0,81	0,87	0,76	0,93	0,96	0,87	1,00		
17	0,71	0,84	−0,61	0,84	0,77	0,59	0,77	0,60	0,79	0,81	0,87	0,76	0,91	0,97	0,86	1,00	1,00	
18	−0,05	0,04	0,11	0,19	0,17	0,08	0,22	0,08	0,05	0,10	0,23	0,36	0,19	0,17	0,27	0,21	0,22	1,00

Tabelle 9: Korrelationen brustbezogener Variablen
Die Matrix zeigt die Korrelationen der brustbezogenen metrischen Variablen. Folgende Variablen wurden korreliert: 1 = Präoperatives Brustvolumen (ml), 2 = Postoperatives Brustvolumen (ml), 3 = Brustdichte, 4 = Hautmantel bei 2h (mm), 5 = Hautmantel bei 3h (mm), 6 = Hautmantel bei 4h (mm), 7 = Hautmantel bei 6h (mm), 8 = Hautmantel bei 8h (mm), 9 = Hautmantel bei 9h (mm), 10 = Hautmantel bei 10h (mm), 11 = Hautmantel bei 12h (mm), 12 = Hautmantel retromamillär (mm), 13 = Hautmantel Max. (mm), 14 = Hautmantel Median (mm), 15 = Hautmantel Min. (mm), 16 = Hautmantel Mittelwert (mm), 17 = Hautmantel Mittelwert ohne Min./Max. (mm), 18 = Restdrüsenparenchymmenge (ml)

Tabelle 9 zeigt Korrelationen brustspezifischer Variablen. Prä- sowie postoperative Brustvolumina und die erfassten Hautmanteldurchmesser zeigen untereinander überwiegend hohe Korrelationen. Dies zeigt den engen Zusammenhang der einzelnen Variablen. Lediglich zur Menge des postoperativen Restdrüsenparenchyms (s. Zeile 18) bestehen keine hohen Korrelationen.

3.2.1 Parenchymdichte

Zur Beurteilung der Parenchymdichte wurde die Einteilung in die Dichtegrade a bis d verwendet. Die Einteilung ist hierbei nach Morris et al. (2016) wie folgt: Menge des fibroglandulären Gewebes (FGG)

- a = Nahezu gänzlich Fett
- b = Verstreutes fibroglanduläres Gewebe
- c = Heterogenes fibroglanduläres Gewebe
- d = Extrem viel fibroglanduläres Gewebe

In den Berechnungen wurde 1-4 analog der Dichtegrade a-d verwendet. Die am häufigsten dokumentierte Parenchymdichte ist FGG c in 45 Fällen (39,1 %), gefolgt von

FGG b in 35 Fällen (30,4 %). FGG d, also ein besonders dichtes Parenchym, findet sich in 28 Mammae (24,3 %), FGG a 7 mal (6,1 %) (Dietzel et al., 2023).

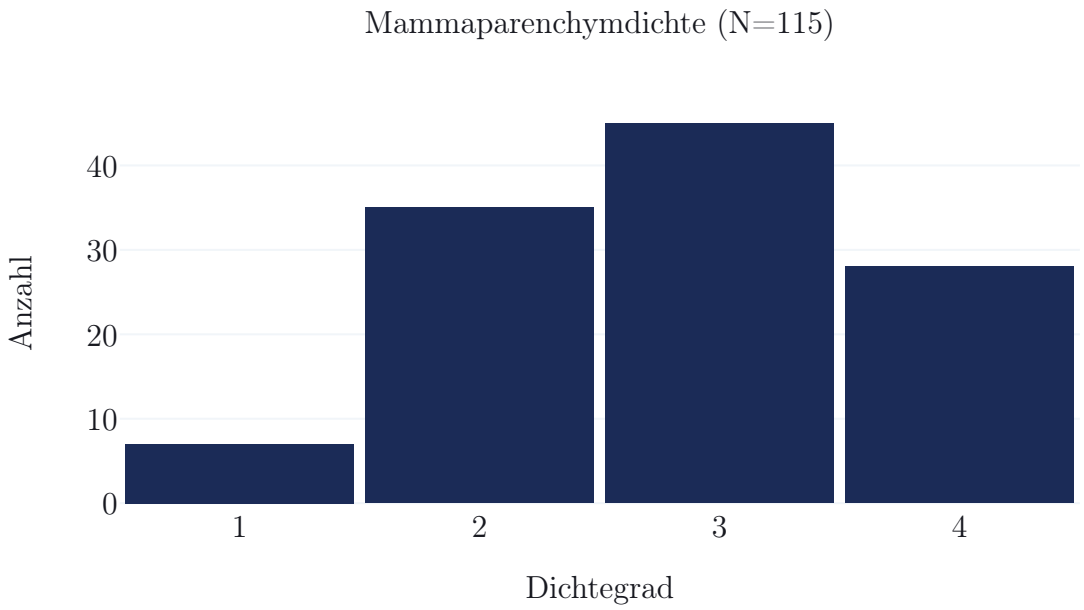


Abb. 13: Parenchymdichte der untersuchten Mammae
Dichtegrade 1-4 entsprechen der verwendeten Einteilung in FGG a-d. In zwei Fällen lag kein präoperatives Mamma-MR vor, sodass keine Parenchymdichte bestimmt werden konnte. Hier wurde dementsprechend keine Dichte bestimmt.

3.2.2 Brustspezifische Operationscharakteristika

Operationsmethode: 72 Mammae (61,5 %) wurden als Nipple-Sparing Mastektomie mit Inframammärschnitt operiert, 27 Mammae (23,1 %) als NSM mittels invertiertem T-Schnitt mit oder ohne simultane Mastopexie. Somit wurden 84,6 % aller untersuchten Operationen Mamillen-erhaltend durchgeführt. 18 Mammae (15,4 %) wurden als Skin-Sparing Mastektomie operiert, davon 6 (5,1 %) durch eine spindelförmige Inzision und 12 (10,3 %) mittels invertiertem T-Schnitt.

Folge-Operationen: In 28 Fällen (23,9 %) fand während des Follow-Ups ein Prothesenwechsel statt, 7 mal (6,0 %) wurden Narbenkorrekturen durchgeführt. Weitere Folge-Operationen waren Mamillenrekonstruktionen in 8 Fällen (6,8 %), davon einmal nach Inframammärschnitt-NSM und Mamillennekrose, alle anderen Rekonstruktionen erfolgten nach SSM. Eine zweite Mamillennekrose mit sekundärer Abtragung wurde nach einer NSM mit invertiertem T-Schnitt beobachtet, hier fand jedoch keine anschließende Rekonstruktion statt. Eine Fadengranulom wurde 3 (2,6 %) mal entfernt. In einem Fall

(0,9 %) wurde eine sekundäre Ablatio operiert. Ein DIEP-Flap urde bei 3 Beobachtungen (2,6 %) im Verlauf durchgeführt.

Voroperationen: Drei Mammae (2,6 %) waren vor Durchführung der RRME bereits voroperiert. Hierbei handelte es sich, den Einschlusskriterien entsprechend, jeweils um benigne Befunde.

Zufallsbefund: In einem Fall (0,9 %) wurde bei einer RRBM ein Duktales Carcinoma in situ (DCIS) als Zufallsbefund in der histologischen Aufarbeitung entdeckt.

3.2.3 Brustvolumina

Präoperatives Brustvolumen: Das präoperative Brustvolumen misst im Mittelwert 857 ml und im Median 798 ml. Die kleinsten gemessenen Volumina sind 112 und 125 ml. Sie sind einer Patientin zuzuordnen, bei der eine RRBM durchgeführt wurde. 2127 und 2063 ml sind die größten dokumentierten Volumina, welche ebenfalls einer Patientin zugehörig sind (Dietzel et al., 2023).

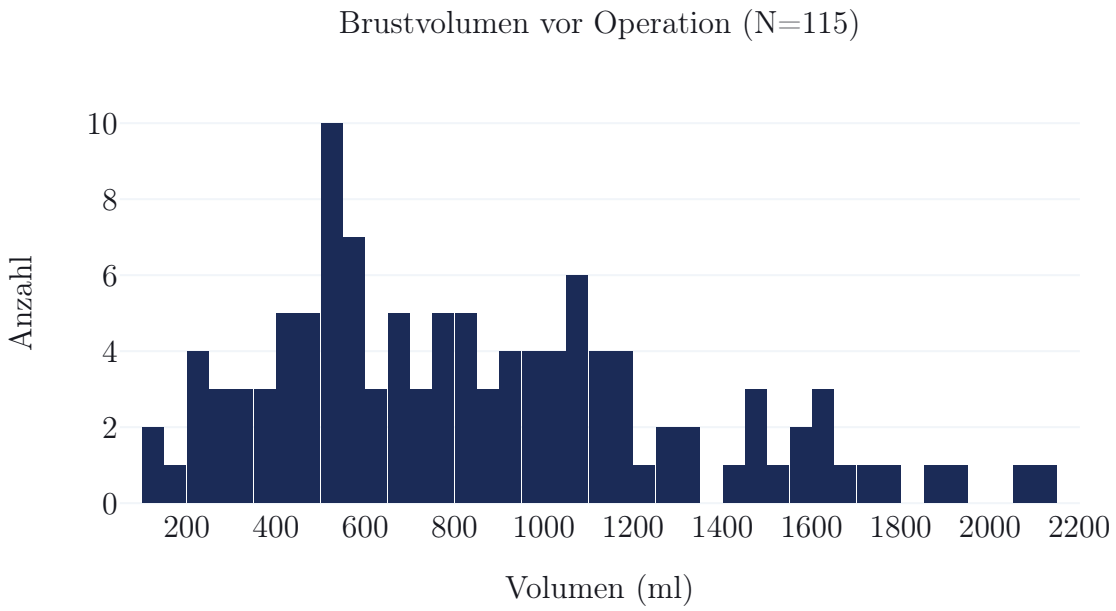


Abb. 14: Gemessene präoperative Volumina
In zwei Fällen liegt kein präoperatives MRT vor, hier wurden keine Volumina ausgemessen.

Postoperatives Brustvolumen: Das postoperative Brustvolumen (Gesamtvolumen jeder Mamma abzüglich des eingesetzten Implantatvolumens) ist im Mittelwert 427 ml, der Median ist 417 ml. Das maximal ausgemessene Volumen ist 1078 ml, gefolgt von

1040 ml. Beide größten Volumina stammen von einer Patientin. Das kleinste gemessene Volumen ist 69 ml, zwei Beobachtungen betreffend. Beide Messungen stammen auch hier von einer Patientin. Im Fall der kleinsten Messungen stamen sowohl die prä- als auch postoperativ geringsten Volumina von derselben Patientin (Dietzel et al., 2023).

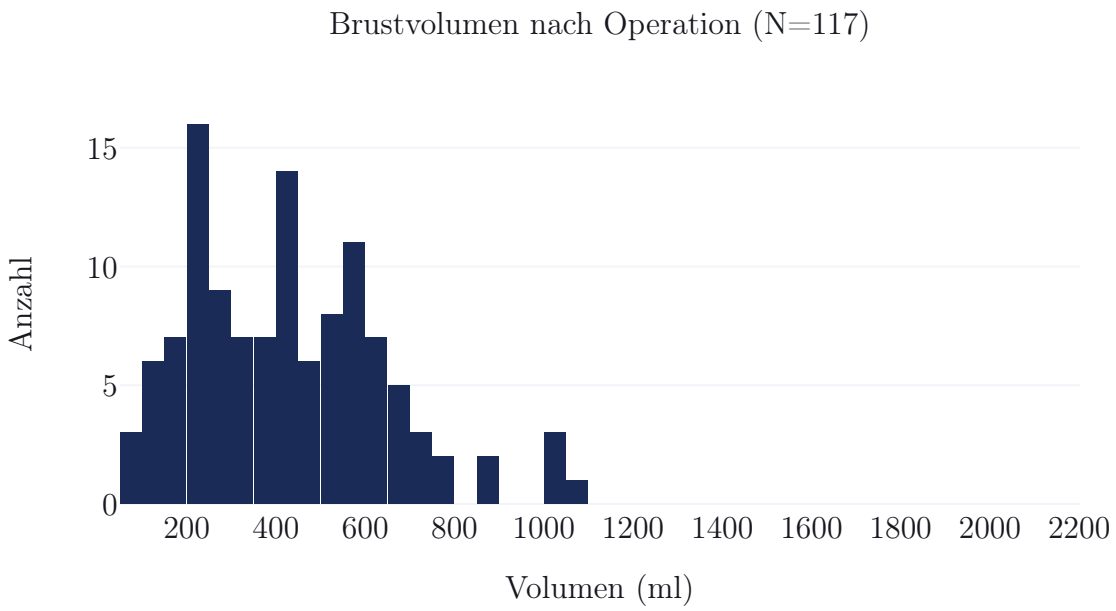


Abb. 15: Gemessene postoperative Volumina
Eingesetzte Implantatvolumina wurden subtrahiert.

3.2.4 Hautmantel

Der verbliebene Hautmantel wurde uhrzeigersinnig an folgenden Punkten anhand der vorhandenen postoperativen Mamma-MRT Aufnahmen ausgemessen: 3, 6, 9, 12h, sowie 10, 2, 4, 8h und retromamillär, sofern die Mamille erhalten wurde. Folgende Daten wurden erhoben:

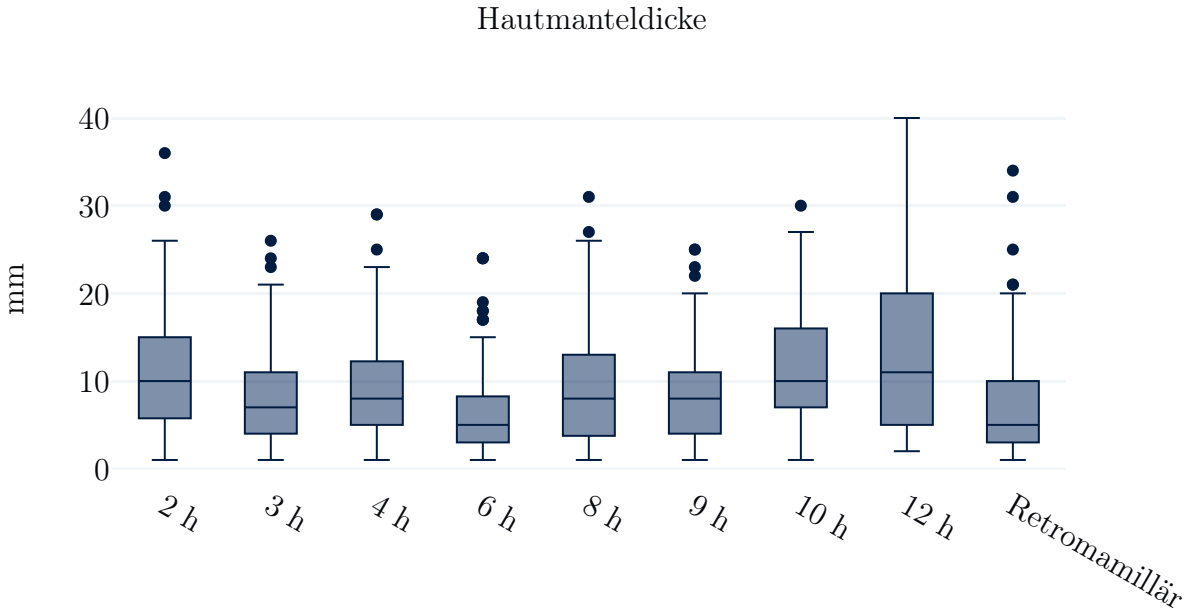


Abb. 16: Boxplots aller uhrzeigersinnig vermessenen Hautmanteldurchmesser Die detaillierte Beschreibung der Messwerte sind der folgenden Tabelle zu entnehmen.

	MW	SD	Min.	Max.	Spannweite	95 % KI
2h	11,5	6,9	1	36	35	(9,73; 13,27)
3h	8,3	5,4	1	26	25	(6,78; 9,82)
4h	9	6,1	1	29	28	(7,26; 10,74)
6h	6,5	5,3	1	24	23	(5,43; 7,57)
8h	9,5	7,2	1	31	30	(8,20; 10,80)
9h	8,6	5,7	1	25	24	(7,09; 10,11)
10h	11,5	6,3	1	30	29	(9,86; 13,14)
12h	12,6	8,4	2	40	38	(10,97; 14,23)
retromamillär	7,4	6	1	34	33	(5,76; 9,04)

Tabelle 10: Detaillierte Beschreibung der uhrzeigersinnig verteilten Messpunkte für die Variable Hautmantel
Alle Angaben in Millimeter. Angegeben werden Mittelwert, Standardabweichung, kleinster und größter Messwert, Spannweite sowie das 95 % Konfidenzintervall. (Modifiziert nach Dietzel et al. (2023)).

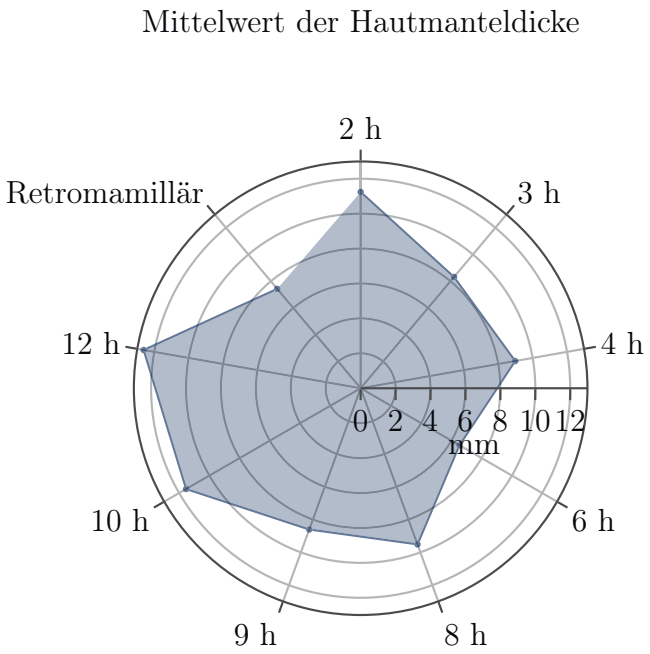


Abb. 17: Radarplot Hautmantel Mittelwerte
Mittelwerte der Hautmanteldurchmesser in Millimeter (Dietzel et al., 2023).

3.2.5 Restdrüsenparenchym

Bei 50 Beobachtungen (42,74 %) konnte retromamillär Restdrüsenparenchym detektiert werden. In den übrigen 67 (57,26 %) Beobachtungen war keines zu finden. Sonstige Lokalisationen, an denen Restdrüsenparenchym gefunden wurde, sind bei 3h und 10h in je einem Fall. In beiden Fällen lag retromamillär ebenfalls Restdrüsenparenchym vor. Die größte Menge Restdrüsenparenchym, die volumetrisch erfasst wurde, ist 5,5 ml, die kleinste 0,1 ml. Beide Volumina wurden je ein Mal vermessen. Der Mittelwert des postoperativ vorhandenen Drüsenparenchyms (Beobachtungen ohne Restdrüsenparenchym ausgenommen) ist 1,58 ml, der Median 1,3 ml (Dietzel et al., 2023). Folgende Werte ergeben sich, inkludiert man alle 117 Beobachtungen, auch all jene ohne messbares RGT:

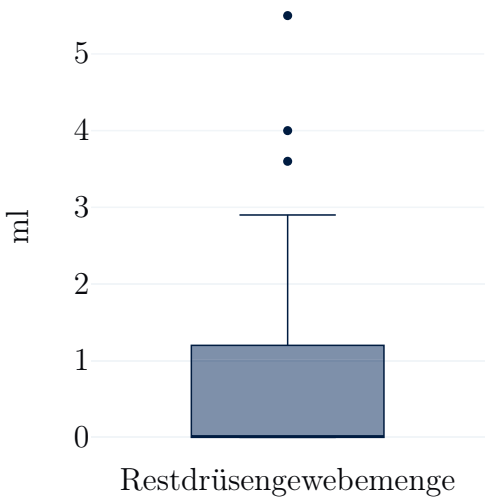


Abb. 18: Menge des Restdrüsenparenchyms
Angaben in in Mililiter: Mittelwert 0,65, Standardabweichung 1,01, Median 1,20, Minimum 0,00, Maximum 5,50, 95 % Konfidenzintervall (0,40; 0,90)

3.3 Univariate Regressionen

3.3.1 Testung auf Verzerrung der Messergebnisse

In einem ersten Schritt wurden Regressionen erstellt, um eine Korrelation der unabhängigen Variablen mit der Menge des Restdrüsengewebes zu testen, die Signifikanz der unterschiedlich operationalisierten Hautmantel-Variablen zu vergleichen (um in den Folgeberechnungen diejenigen mit der höchsten Aussagekraft zu verwenden) und eine mögliche studienbedingte Verzerrung der Messergebnisse (durch die Brustkompression) zu kontrollieren. Zu diesem Zweck wurden die Hautmantel-spezifischen Variablen mit der Variable zur Kodierung der MRT-bedingten Brustkompression interagiert:

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Konst.	0.223	0.203	0.332*	0.328	0.295*	0.310*	0.216	0.211	0.218	0.212	0.286*	0.305*
	(0.226)	(0.260)	(0.199)	(0.228)	(0.150)	(0.171)	(0.206)	(0.236)	(0.202)	(0.232)	(0.159)	(0.180)
Kompression ja/nein		0.414		0.229		−0.047		0.286		0.269		0.109
		(0.633)		(0.523)		(0.568)		(0.606)		(0.585)		(0.416)
Hautmantel Max.	0.025**	0.027**										
	(0.012)	(0.013)										
Hautmantel Max. : Kompression ja/nein		−0.039										
		(0.045)										
Hautmantel Median			0.031*	0.033*								
			(0.017)	(0.019)								
Hautmantel Median : Kompression ja/nein				−0.046								
				(0.058)								
Hautmantel Min.					0.089***	0.087***						
					(0.030)	(0.032)						
Hautmantel Min. : Kompression ja/nein						0.000						
						(0.224)						
Hautmantel MW							0.024**	0.025**				
							(0.010)	(0.011)				
Hautmantel MW : Kompression ja/nein								−0.029				
								(0.043)				
Hautmantel MW ohne Min./Max.									0.071**	0.074**		
									(0.030)	(0.032)		
Hautmantel MW ohne Min./Max. : Kompression ja/nein										−0.080		
										(0.120)		
Hautmantel retromamillär											0.063***	0.065***
											(0.016)	(0.018)
Hautmantel retromamillär : Kompression ja/nein												−0.056
												(0.058)
R^2	0.036	0.044	0.027	0.035	0.071	0.072	0.046	0.051	0.048	0.052	0.130	0.145
Adj. R^2	0.028	0.019	0.019	0.010	0.063	0.047	0.038	0.025	0.039	0.027	0.121	0.118
N	117	117	117	117	117	117	117	117	117	117	99	99

Tabelle 11: Univariate OLS Regression - Restdrüsenparenchymmenge
Die Tabelle zeigt die Ergebnisse der univariaten und multivariaten OLS-Regression (lineare Regression) für die abhängige Variable Restdrüsenparenchymmenge. Standardfehler sind in den Klammern angegeben. *, ** , *** zeigen die statistische Signifikanz für das 10 %-, 5 %-, 1 %-Niveau an. Konst. = Regressionskonstante, R^2 = Determinationskoeffizient, Adj. R^2 = Adjustierter Determinationskoeffizient, N = Anzahl der Beobachtungen (Dietzel et al., 2023).

Tabelle 11 zeigt die Ergebnisse der univariaten OLS Regression für die abhängige Variable Restdrüsenparenchymmenge. Als unabhängige Variablen fungierten die in der Datenerhebung gemessenen Hautmanteldurchmesser, nachdem sie auf unterschiedliche Weise operationalisiert wurden (s.detailierte Beschreibung von Tabelle 8). Die Regressionen sollten einen Zusammenhang der unabhängigen Variablen mit der Restdrüsengewebemenge überprüfen, die Aussagekraft der unterschiedlich operationalisierten Variablen vergleichen und zuletzt, für eine mögliche untersuchungsbedingte Verfälschung der Messergebnisse kontrollieren. Hierfür wurden die Hautmantel-spezifischen Variablen mit der Variable, welche die untersuchungsbedingte Kompression kodiert, interagiert. Es konnte ein signifikanter Zusammenhang aller untersuchten, unabhängigen Variablen mit der Restdrüsengewebemenge gezeigt werden. Hautmantel Median ist auf das 10 %-Perzentil signifikant, Hautmantel Max. & Hautmantel Mittelwert ohne Min./Max. sind auf das 5 %-Perzentil signifikant, Hautmantel Min., Hautmantel Mittelwert & Hautmantel retromamillär auf das 1 %-Perzentil. Eine Interaktion der Hautmanteldurchmesser mit der aufnahmebedingten Kompression konnte in keinem Fall festgestellt werden, zu sehen in den Spalten 2, 4, 6, 8 und 10. Hier ist in keinem Fall ein signifikanter Effekt zu sehen (p-Wert>0,1). Die Modellperformance (R^2) ist mäßig, da die Variablen nur maximal 14,45 % der Varianz der Messwerte erklären, zu sehen in Spalte 12 für die Variable Hautmantel retromamillär (Dietzel et al., 2023).

		Koeffizient	Standardfehler	t-Statistik	p-Wert	2,5 %-KI	97,5 %-KI
1	**Hautmantel Max.**	0.025	0.012	2.069	0.041	0.001	0.04
2	**Hautmantel Max.**	0.027	0.013	2.042	0.043	0.001	0.053
	Kompression ja/nein	0.414	0.633	0.654	0.515	−0.841	1.669
	Hautmantel Max. : Kompression ja/nein	−0.039	0.045	−0.886	0.378	−0.128	0.049
3	**Hautmantel Median**	0.031	0.017	1.799	0.075	−0.003	0.065
4	**Hautmantel Median**	0.033	0.019	1.782	0.077	−0.004	0.070
	Kompression ja/nein	0.229	0.523	0.438	0.662	−0.807	1.265
	Hautmantel Median : Kompression ja/nein	−0.046	0.058	−0.799	0.426	−0.161	0.068
5	**Hautmantel Min.**	0.089	0.030	2.975	0.004	0.030	0.149
6	**Hautmantel Min.**	0.088	0.032	2.761	0.007	0.025	0.150
	Kompression ja/nein	−0.047	0.568	−0.083	0.934	−1172	1.077
	Hautmantel Min. : Kompression ja/nein	0.008	0.224	0.000	1.000	−0.444	0.444
7	**Hautmantel MW**	0.024	0.010	2.354	0.020	0.004	0.045
8	**Hautmantel MW**	0.025	0.011	2.253	0.026	0.003	0.048
	Kompression ja/nein	0.286	0.606	0.472	0.638	−0.914	1.487
	Hautmantel MW : Kompression ja/nein	−0.029	0.043	−0.665	0.507	−0.114	0.057
9	**Hautmantel MW ohne Min./Max.**	0.071	0.030	2.394	0.018	0.012	0.130
10	**Hautmantel MW ohne Min./Max.**	0.074	0.032	2.296	0.024	0.010	0.139
	Kompression ja/nein	0.269	0.585	0.459	0.647	−0.891	1.428
	Hautmantel MW ohne Min./Max. : Kompression ja/nein	−0.080	0.120	−0.664	0.508	−0.317	0.158
11	**Hautmantel retromamillär**	0.063	0.016	3.808	0.000	0.030	0.095
12	**Hautmantel retromamillär**	0.065	0.018	3.722	0.000	0.030	0.100
	Kompression ja/nein	0.109	0.416	0.263	0.793	−0.716	0.935
	Hautmantel retromamillär : Kompression ja/nein	−0.056	0.058	−0.966	0.337	−0.172	0.060

Tabelle 12: Variablen der univariaten OLS Regression - Restdrüsengewebemenge
Die Tabelle zeigt eine detaillierte Beschreibung der unabhängigen Variablen der univariaten OLS-Regression für die abhängige Variable Restdrüsengewebemenge. Angegeben werden jeweils der Koeffizient, der Standardfehler, die t-Statistik, der p-Wert, sowie die Grenzen des 2,5 bis 97,5 %-Konfidenzintervalls.

Tabelle 12 beschreibt die unabhängigen Variablen der in Tabelle 11 dargestellten OLS-Regression. Alle p-Werte der Hautmantel-Variablen sind <0,1, was ihre Signifikanz zeigt. Die Kompressionsvariable hat in jeder Regression einen p-Wert >0,1, ebenso die Interaktion der Kompression mit den Hautmantelvariablen, dementsprechend besteht kein statistisch signifikanter Effekt.

3.3.2 Analyse möglicher Einflussfaktoren für Restdrüsenparenchym

Tabelle 13 zeigt die Ergebnisse der univariaten Regression für die abhängige Variable Restdrüsengewebemenge.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Konst.	1.294***	0.652***	0.303	0.697***	0.568***	0.749***	1.249***	1.065***	0.925***
	(0.433)	(0.120)	(0.321)	(0.138)	(0.206)	(0.203)	(0.251)	(0.152)	(0.148)
Alter	−0.01								
	(0.011)								
RRBM o. RRCM		−0.008							
		(0.193)							
Brustdichte			0.127						
			(0.109)						
Brustseite				−0.089					
				(0.188)					
Postop. Brustvolumen					0.000				
					(0.000)				
Präop. Brustvolumen						−0.000			
						(0.000)			
ln(**Erfahrung d. OperateurIn**)							−0.241**		
							(0.094)		
Operationsmethode								−0.232***	
								(0.069)	
Erfahrung d. OperateurIn									−0.017**
									(0.007)
R^2	0.020	0.000	0.012	0.002	0.002	0.002	0.054	0.090	0.046
Adj. R^2	0.011	−0.009	0.003	−0.007	−0.007	−0.007	0.046	0.082	0.038
N	117	117	115	117	117	115	117	117	117

Tabelle 13: Univariate OLS Regression - Restdrüsenparenchymmenge II
Die Tabelle zeigt weitere Ergebnisse der univariaten OLS-Regression (lineare Regression) für die abhängige Variable Restdrüsenparenchymmenge. Standardfehler sind in den Klammern angegeben. *, ** , *** zeigen die statistische Signifikanz für das 10 %-, 5 %-, 1 %-Niveau an. Konst. = Regressionskonstante, R^2 = Determinationskoeffizient, Adj. R^2 = Adjustierter Determinationskoeffizient, N = Anzahl der Beobachtungen. Die unabhängigen Variablen sind: Alter zum OP-Zeitpunkt, RRBM o. RRCM, Brustdichte, die für jede Beobachtung erfasste Brustseite, Postop. Brustvolumen, Präop. Brustvolumen, *ln*(Erfahrung d. OperateurIn), Operationsmethode, Erfahrung d. OperateurIn (Dietzel et al., 2023).

Ein signifikanter Zusammenhang auf das 5 %-Niveau kann für die unabhängigen Variablen Erfahrung d. OperateurIn & *ln*(Erfahrung d. OperateurIn) gezeigt werden. Durch die Logarithmierung wurden kleine Zahlenwerte (zu Beginn der Datenerhebung, bei denen in unserer Kohorte die Erfahrung der Operateure dementsprechend immer gering war) gespreizt, und große Zahlenwerte gestaucht. Dies führt dazu,dass der Einfluss extremer Beobachtungen auf die Schätzung reduziert wird, oder dass schiefe Verteilun-

gen symmetrischer werden. In unserer Stichprobe ändert die Logarithmierung allerdings nichts an dem Effekt der untersuchten Variable Erfahrung d. OperateurIn. Es ist das negative Vorzeichen zu beachten: Je größer die Erfahrung des/der durchführenden OperateurIn, desto weniger Restdrüsengewebe ist detektierbar. Auf das 1 %-Niveau signifikant ist der Zusammenhang für die Variablen Operationsmethode. Die Variable ist nicht metrisch, was die Interpretation der Regression erschwert. Bei der Operationsmethode erfolgte die Nummerierung in folgender Weise: Die Inframammärschnitt-NSM wurde mit 1 nummeriert, darauf folgten die NSM mit invertiertem T-Schnitt, SSM mittels spindelförmiger Schnittführung und SSM mit invertiertem T-Schnitt. Der negative Effekt der Variable zeigt, dass mehr Restdrüsenparenchym vorhanden ist, je kleiner der Wert für die Operationsmethode, was für mehr Restdrüsenparenchym nach NSM, insbesondere nach Inframammärschnitt-NSM spricht. Zur genaueren Interpretation werden im Folgenden gesondert Regressionen für die einzelnen Operationstechniken durchgeführt. Für die unabhängigen Variablen Alter zum OP-Zeitpunkt, Operationsindikation, Brustdichte und Brustvolumen (prä- und postoperativ) kann kein signifikanter Zusammenhang gezeigt werden. Die Modellperformance ist für die dargestellte Regression eher gering, da R^2 nur maximal 8,99 % der Varianz der Messwerte erklären kann, zu sehen in Spalte 8 für die unabhängige Variable Inframammärschnitt-NSM (Dietzel et al., 2023).

		Koeff.	Std.-fehler	*t*-Stat.	*p*-Wert	2,5 %-KI	97,5 %-KI
1	**Alter**	−0.017	0.011	−1.527	0.129	−0.038	0.005
2	**RRBM o. RRCM**	−0.008	0.193	−0.042	0.967	−0.390	0.374
3	**Brustdichte**	0.127	0.109	1.169	0.245	−0.088	0.342
4	**Brustseite**	−0.089	0.188	−0.472	0.638	−0.462	0.284
5	**Postop. Brustvolumen**	0.000	0.000	0.444	0.658	−0.001	0.001
6	**Präop.Brustvolumen**	−0.000	0.000	−0.489	0.626	−0.001	0.000
7	*ln*(**Erfahrung d. OperateurIn**)	−0.241	0.094	−2.562	0.012	−0.428	−0.055
8	**Operationsmethode**	−0.232	0.069	−3.371	0.001	−0.368	−0.095
9	**Erfahrung d. OperateurIn**	−0.017	0.007	−2.365	0.020	−0.031	−0.003

Tabelle 14: Variablen der univariaten OLS Regression - RestdrüsengewebemengeII
Die Tabelle zeigt eine detaillierte Beschreibung der unabhängigen Variablen der univariaten OLS-Regression für die abhängige Variable Restdrüsengewebemenge. Angegeben werden jeweils der Koeffizient, der Standardfehler, die *t*-Statistik, der *p*-Wert, sowie die Grenzen des 2,5-97,5 %-Konfidenzintervalls.

Tabelle 14 beschreibt die unabhängigen Variablen der in Tabelle 13 dargestellten OLS-Regression. Auf das 1 %-Perzentil signifikant ist die Variable Operationsmethode. Der

p-Wert ist hier 0,001. Auf das 5 %-Perzentil signifikant sind die Variablen Erfahrung d. OperateurIn und ln(Erfahrung d. OperateurIn), die p-Werte von 0,020 und 0,012haben.

3.3.3 Detailanalyse des Effekts der Operationstechnik auf RGT

Tabelle 15 zeigt die Ergebnisse der Untergruppe der univariaten Regression für die abhängige Variable Restdrüsenparenchymmenge, bei der die Operationsmethode näher analysiert wurde. Nipple-Sparing Mastektomien wurden Skin-Sparing Mastektomien gegenübergestellt, darüber hinaus wurden die verschiedenen NSM-Verfahren (Inframammärschnitt und invertierter T-Schnitt) einzeln auf mögliche Effekte auf Restdrüsenparenchym untersucht.

	1	2	3	4	5
Konst.	1.065***	0.264*	0.067	0.725***	0.755***
	(0.152)	(0.144)	(0.232)	(0.106)	(0.099)
Operationsmethode	−0.232***				
	(0.069)				
Inframammärschnitt−NSM		0.626***			
		(0.184)			
NSM			0.689***		
			(0.252)		
Inv.−T−NSM				−0.329	
				(0.221)	
SSM					−0.689***
					(0.252)
R^2	0.090	0.091	0.061	0.019	0.061
Adj. R^2	0.082	0.083	0.053	0.010	0.053
NSM	117	117	117	117	117

Tabelle 15: Untergruppe univariate OLS Regression - Restdrüsenparenchymmenge
Die Tabelle zeigt die Ergebnisse der Untergruppe der univariaten OLS-Regression (lineare Regression) für die abhängige Variable Restdrüsenparenchymmenge. Standardfehler sind in den Klammern angegeben. *, ** , *** zeigen die statistische Signifikanz für das 10 %-, 5 %-, 1 %-Niveau an. Konst. = Regressionskonstante, R^2 = Determinationskoeffizient, Adj. R^2 = Adjustierter Determinationskoeffizient, N = Anzahl der Beobachtungen. Die unabhängigen Variablen sind: Operationsmethode, Inframammärschnitt-NSM, NSM, NSM mit invertiertem T-Schnitt, SSM.

Es zeigt sich ein hoch signifikanter Effekt der Inframammärschnitt-NSM auf die Restdrüsenparenchymmenge. Ein Zusammenhang besteht auch bei NSM beider Schnittführungen, jedoch besteht kein signifikanter Zusammenhang, betrachtet man Nipple-Sparing Mastektomien mit inviertiertem T-Schnitt allein. Der Zusammenhang bei Betrachtung aller NSM ist also durch die Inframammärschnitt-NSM bedingt. Der Effekt von Skin-Sparing Mastektomien ist negativ auf das Vorhandensein von Restdrüsenparenchym, was kausal erklärbar ist, da in unserer Studie bei keiner SSM Restdrüsenparenchym detektiert wurde.

		Koeff.	Std.-fehler	t-Stat.	p-Wert	2,5 %-KI	97,5 %-KI
1	**Operationsmethode**	−0.232	0.069	−3.371	0.001	−0.368	−0.095
2	**Inframammärschnitt−NSM**	0.626	0.184	3.400	0.001	0.261	0.990
3	**NSM**	0.689	0.252	2.730	0.007	0.189	1.188
4	**Inv.−T−NSM**	−0.329	0.221	−1.490	0.139	−0.766	0.108
5	**SSM**	−0.689	0.252	−2.730	0.007	−1.188	−0.189

Tabelle 16: Variablen der Untergruppe der univariaten OLS Regression - Restdrüsengewebemenge
Die Tabelle zeigt eine detaillierte Beschreibung der unabhängigen Variablen der Untergruppe der univariaten OLS-Regression für die abhängige Variable Restdrüsengewebemenge. Angegeben werden jeweils der Koeffizient, der Standardfehler, die t-Statistik, der p-Wert, sowie die Grenzen des 2,5-97,5 %-Konfidenzintervalls.

Tabelle 16 beschreibt die unabhängigen Variablen der in Tabelle 15 dargestellten OLS-Regression. Auf das 1 %-Perzentil signifikant sind die Variablen Operationsmethode, Inframammärschnitt-NSM und SSM. Bei der Variable SSM ist das negative Vorzeichen zu beachten (s. t-Statistik). Sie haben p-Werte von 0,001 und 0,007.

3.3.4 Analyse möglicher Einflussfaktoren für den postoperativen Hautmantel (Mittelwert)

Da ein hoch signifikanter Zusammenhang zwischen Hautmanteldurchmessern und der Menge des detektierten Restdrüsengewebes hergestellt werden konnte, wurde beispielhaft für einige der getesteten Hautmantel-spezifischen Variablen ebenfalls eine OLS Regression durchgeführt, um Zusammenhänge zu weiteren Variablen aufzuzeigen.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Konst.	7.355**	16.702***	35.128***	16.861***	3.224***	5.927***	27.046***	15.631***	22.751***
	−37.021	−10.390	−22.151	−12.077	(0.975)	−12.531	−20.650	−13.805	−11.900
Alter	0.265***								
	(0.093)								
RRBM o. RRCM		26.334							
		−16.753							
Brustdichte			−6.201***						
			(0.751)						
Brustseite				15.858					
				−16.458					
Postop. Brustvolumen					0.034***				
					(0.002)				
Präop. Brustvolumen						0.014***			
						(0.001)			
***ln*(Erfahrung d. OperateurIn)**							−3.755***		
							(0.774)		
Operationsmethode								1.161*	
								(0.622)	
Erfahrung d. OperateurIn									−0.305***
									(0.057)
R^2	0.067	0.021	0.376	0.008	0.708	0.498	0.170	0.029	0.202
Adj. R^2	0.059	0.013	0.371	−0.001	0.706	0.494	0.163	0.021	0.195
N	117	117	115	117	117	115	117	117	117

Tabelle 17: Univariate OLS Regression – Hautmantel Mittelwert
Die Tabelle zeigt die Ergebnisse der univariaten OLS Regression für die abhängige Variable Hautmantel Mittelwert. Standardfehler sind in den Klammern angegeben. *, ** , *** zeigen die statistische Signifikanz für das 10 %-, 5 %-, 1 %-Niveau an. Konst. = Regressionskonstante, R^2 = Determinationskoeffizient, Adj. R^2 = Adjustierter Determinationskoeffizient, N = Anzahl der Beobachtungen. Die unabhängigen Variablen sind: Alter zum OP-Zeitpunkt, RRBM o. RRCM, Brustdichte, Brustseite, Postop. Brustvolumen, Präop. Brustvolumen, *ln*(Erfahrung d. OperateurIn), Operationsmethode, Erfahrung d. OperateurIn .

Tabelle 17 zeigt die Ergebnisse der univariaten OLS Regression für die abhängige Variable Hautmantel Mittelwert. Es kann ein signifikanter Zusammenhang zwischen nahezu allen getesteten, unabhängigen Variablen und der abhängigen Variable Hautmantel Mittelwert gezeigt werden. Auf das 1 %-Perzentil signifikant ist der Zusammenhang der abhängigen Variable mit den unabhängigen Variablen Alter zum OP Zeitpunkt, Brustdichte, prä- sowie postoperatives Brustvolumen & Erfahrung d. OperateurIn, wobei Brustdichte & Erfahrung d. OperateurIn einen negativen Koeffizienten haben. Dies bedeutet, dass mit zunehmender Parenchymdichte der Hautmantel schmaler wird. Selbiges gilt mit zunehmender Erfahrung d. OperateurIn. Zwischen den übrigen Variablen und den Hautmanteldurchmessern besteht ein positiver Zusammenhang: Je älter die Patientin zum Zeitpunkt der Operation war, desto breiter ist der Hautmantel, ebenso führten größere prä- sowie postoperative Brustvolumina zu größeren Hautmanteldurchmessern. Auf das 10 %-Dezimal signifikant ist der Zusammenhang zur Variable Operationsmethode, wobei hier wieder beachtet werden muss, dass die Variable kategorial ist. Der positive Koeffizient zeigt, dass bei den Methoden mit kleineren Nummern in der Codierung (Inframammärschnitt-NSM < Inv.-T-NSM < SSM) geringere

Hautmanteldurchmesser belassen wurden, also eher bei den Nipple-Sparing Mastektomien. Die Erfahrung d. OperateurIn wurde neben der ursprünglichen Berechnung (Anzahl der zum Zeitpunkt der betrachteten Operation bereits innerhalb der Studienpopulation durchgeführten Operationen) auch in seiner logarithmierten Form in die Regression integriert, um die Werteverteilung zu normalisieren und für Abweichungen zu kontrollieren. Beide Variablen zeigen aber ähnliche Ergebnisse und beide einen hoch signifikanten Zusammenhang auf das 1 %-Perzentil. Die Variablen Brustseite & Operationsindikation RRBM o. RRCM zeigen keinen signifikanten Effekt auf den Hautmantel. Der Determinationskoeffizient R^2 zeigt insbesondere für die Variablen mit hoch signifikantem Zusammenhang Brustdichte, prä- und postoperatives Brustvolumen, Erfahrung d. OperateurIn & ln(Erfahrung d. OperateurIn) ein hohe Erklärbarkeit der Varianz der Messwerte von jeweils über 10 %. Die Variablen Prä- & Postoperatives Brustvolumen erreichen die höchsten R^2-Werte innerhalb der betrachteten Variablen mit 0.708 & 0.498, was für eine gute Modellperformance spricht.

		Koeff.	Std.-fehler	t-Stat.	p-Wert	2,5 %-KI	97,5 %-KI
1	**Alter**	0.265	0.092	2.865	0.005	0.082	0.448
2	**RRBM o. RRCM**	26.334	1.675	1.572	0.119	−0.685	5.952
3	**Brustdichte**	−62.014	0.751	−8.256	0.000	−7.690	−4.713
4	**Brustseite**	15.858	1.646	0.964	0.337	−1.674	4.846
5	**Postop. Brustvolumen**	0.034	0.002	16.702	0.000	0.030	0.038
6	**Präop. Brustvolumen**	0.014	0.001	10.592	0.000	0.011	0.016
7	ln**(Erfahrung d, OperateurIn)**	−37.548	0.774	−4.851	0.000	−5.288	−2.221
8	**Operationsmethode**	11.606	0.622	1.865	0.065	−0.072	2.393
9	**Erfahrung d. OperateurIn**	−0.305	0.057	−5.386	0.000	−0.417	−0.193

Tabelle 18: Variablen der univariaten OLS Regression - Hautmantel Mittelwert
Die Tabelle zeigt eine detaillierte Beschreibung der unabhängigen Variablen der univariaten OLS-Regression für die abhängige Variable Hautmantel Mittelwert. Angegeben werden jeweils der Koeffizient, Standardfehler, die t-Statistik, der p-Wert, sowie die Grenzen des 2,5-97,5 %-Konfidenzintervalls.

Tabelle 18 beschreibt die unabhängigen Variablen der OLS-Regression, welche in Tabelle 17 dargestellt wird. Neben den in Tabelle 14 bereits beschriebenen Ergebnissen, zeigt Tabelle 17 darüber hinaus die t-Statistik, den p-Wert sowie das die Grenzen des 2,5 - 97,5 %-Konfidenzintervalls. Die auf das 1 %-Perzentil signifikanten Variablen Brustdichte, prä- und postoperatives Brustvolumen, Erfahrung d. OperateurIn und ln(Erfahrung d. OperateurIn) haben allesamt einen p-Wert von 0,000. Die Variablen Alter zum OP-Zeitpunkt, dessen Koeffizient ebenfalls auf das 1 %-Niveau signifikant ist, hat einen p-Wert von 0,005. Die Operationsmethode hat einen p-Wert von 0,065

und ist dementsprechend 10 %-Perzentil signifikant.

3.3.5 Detailanalyse des Effekts der Operationstechnik auf den Hautmantel (MW)

Tabelle 20 zeigt die Ergebnisse der Untergruppe der univariaten Regression für die abhängige Variable Hautmantel Mittelwert, bei der die Operationsmethode näher analysiert wurde. Nipple-Sparing Mastektomien wurden Skin-Sparing Mastektomien gegenübergestellt, darüber hinaus wurden die verschiedenen NSM-Verfahren (Inframammärschnitt und invertierter T-Schnitt) einzeln auf mögliche Effekte auf Restdrüsenparenchym untersucht.

	1	2	3	4	5
Konst.	15.631***	21.102***	18.505***	16.179***	17.571***
	−13.805	−12.658	−20.987	(0.891)	(0.895)
Operationsmethode	1.161*				
	(0.622)				
Inframammärschnitt−NSM		−5.505***			
		−16.136			
NSM			−0.934		
			−22.815		
Inv.−T−NSM				6.655***	
				−18.541	
SSM					0.934
					−22.815
R^2	0.029	0.092	0.002	0.101	0.002
Adj. R^2	0.021	0.084	−0.007	0.093	−0.007
N	117	117	117	117	117

Tabelle 19: Untergruppe univeriate OLS Regression - Hautmantel Mittelwert
Die Tabelle zeigt die Ergebnisse der Untergruppe der univariaten OLS-Regression (lineare Regression) für die abhängige Variable Hautmantel Mittelwert. Standardfehler sind in den Klammern angegeben. *, ** , *** zeigen die statistische Signifikanz für das 10 %-, 5 %-, 1 %-Niveau an. Konst. = Regressionskonstante, R^2 = Determinationskoeffizient, Adj. R^2 = Adjustierter Determinationskoeffizient, N = Anzahl der Beobachtungen. Die unabhängigen Variablen sind: Operationsmethode, Inframammärschnitt-NSM, NSM, NSM mit invertiertem T-Schnitt, SSM.

In der univariaten Regression zeigt sich ein auf das 10 %-Niveau signifikanter Einfluss der Operationsmethode auf den Hautmantel-Mittelwert. Betrachtet man die Operationsmethoden gesondert, zeigt sich ein negativer Zusammenhang mit der Inframammärschnitt-NSM: Im Vergleich mit den weiteren Operationsmethoden führt die Inframammärschnitt−NSM zu einem geringeren Hautmanteldurchmesser. Die NSM mittels invertiertem T-Schnitt führt hingegen zu einem größeren Hautmanteldurchmesser. Auch dieser Effekt ist auf das 1 %-Niveau signifikant.

		Koeff.	Std.-fehler	*t*-Stat.	*p*-Wert	2,5 %-KI	97,5 %-KI
1	**Operationsmethode**	11.606	0.622	1.865	0.065	−0.072	2.393
2	**Inframammärschnitt−NSM**	−55.048	1.614	−3.412	0.001	−8.701	−2.309
3	**NSM**	−0.934	2.282	−0.410	0.683	−5.454	3.585
4	**Inv.−T−NSM**	66.545	1.854	3.589	0.000	2.982	10.327
5	**SSM**	0.934	2.282	0.410	0.683	−3.585	5.454

Tabelle 20: Variablen der Untergruppe der univariaten OLS Regression - Hautmantel Mittelwert
Die Tabelle zeigt eine detaillierte Beschreibung der unabhängigen Variablen der Untergruppe der univariaten OLS-Regression für die abhängige Variable Hautmantel Mittelwert. Angegeben werden jeweils der Koeffizient, der Standardfehler, die *t*-Statistik, der *p*-Wert, sowie die Grenzen des 2,5-97,5 %-Konfidenzintervalls.

Tabelle 20 beschreibt die unabhängigen Variablen der in Tabelle 19 dargestellten OLS-Regression. Auf das 1 %-Niveau signifikant sind die Variablen Inframammärschnitt-NSM & NSM mit invertiertem T-Schnitt, wobei bei Ersterem das negative Vorzeichen zu beachten ist. Sie besitzen p-Werte von 0,001 und 0,000.

3.3.6 Analyse möglicher Einflussfaktoren für den retromamillären Hautmantel

Tabelle 21 zeigt die Ergebnisse der OLS Regression für die abhängige Variable Hautmantel retromamillär.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Konst.	4.995*	7.492***	15.448***	7.152***	16.306	2.910**	15.205***	4.917***	11.030***
	−28.411	(0.776)	−19.314	(0.907)	−11.987	−12.004	−15.692	−18.540	(0.922)
Alter	0.065								
	(0.071)								
RRBM o. RRCM		0.064							
		−12.873							
Brustdichte			−2.836***						
			(0.660)						
Brustseite				0.678					
				−12.397					
Postop. Brustvolumen					0.014***				
					(0.003)				
Präop. Brustvolumen						0.005***			
						(0.001)			
ln**(Erfahrung d. OperateurIn)**							−3.009***		
							(0.575)		
Operationsmethode								20.417	
								−13.750	
Erfahrung d. OperateurIn									−0.201***
									(0.042)
R^2	0.008	0.000	0.161	0.003	0.238	0.166	0.220	0.022	0.191
Adj. R^2	−0.002	−0.010	0.153	−0.007	0.230	0.157	0.212	0.012	0.183
N	99	99	98	99	99	98	99	99	99

Tabelle 21: Univariate OLS Regression – Variable Hautmantel retromamillär
Die Tabelle zeigt die Ergebnisse der univariaten OLS Regression für die abhängige Variable Hautmantel retromamillär. Standardfehler sind in den Klammern angegeben. *, ** , *** zeigen die statistische Signifikanz für das 10 %-, 5 %-, 1 %-Niveau an. Konst. = Regressionskonstante, R^2 = Determinationskoeffizient, Adj. R^2 = Adjustierter Determinationskoeffizient, N = Anzahl der Beobachtungen. Die unabhängigen Variablen sind: Alter zum OP-Zeitpunkt, RRBM o. RRCM, Brustdichte, Brustseite, Postop. Brustvolumen, Präop. Brustvolumen, ln(Erfahrung d. OperateurIn) Operationsmethode, Erfahrung d. OperateurIn.

Auf das 1 %-Perzentil signifikant ist der Effekt der unabhängigen Variablen Erfahrung d. OperateurIn, ln(Erfahrung d. OperateurIn), Brustvolumen (prä- und postoperativ) sowie Brustdichte , wobei Erfahrung des OperateurIn und Brustdichte negative Koeffizienten besitzen. Im Gegensatz zu den übrigen Regressionen für Hautmantel-Variablen besteht im Fall des retromamillären Hautmantels kein signifikanter Zusammenhang mit der Operationsmethode oder dem Alter der Patientin zum Operationszeitpunkt. Die Modellperformance, welche durch R^2 dargestellt wird, ist hoch: Die Variablen, bei denen ein signifikanter Zusammenhang gezeigt werden konnte, erklären 16,14−23,78 % der Varianz der Messwerte.

		Koeff.	Std.-fehler	t-Stat.	p-Wert	2,5 %-KI	97,5 %-KI
1	**Alter**	0.065	0.071	0.909	0.366	−0.077	0.206
2	**RRBM o. RRCM**	0.064	1.287	0.049	0.961	−2.491	2.618
3	**Brustdichte**	−28.355	0.660	−4.298	0.000	−4.145	−1.526
4	**Brustseite**	0.678	1.240	0.547	0.586	−1.783	3.139
5	**Postop. Brustvolumen**	0.014	0.003	5.500	0.000	0.009	0.019
6	**Präop. Brustvolumen**	0.005	0.001	4.368	0.000	0.003	0.008
7	ln**(Erfahrung d, OperateurIn)**	−30.085	0.575	−5.228	0.000	−4.151	−1.866
8	**Operationsmethode**	20.417	1.375	1.485	0.141	−0.687	4.771
9	**Erfahrung d, OperateurIn**	−0.201	0.042	−4.784	0.000	−0.285	−0.118

Tabelle 22: Variablen der univariaten OLS Regression - Hautmantel Retromamillär
Die Tabelle zeigt eine detaillierte Beschreibung der unabhängigen Variablen der univariaten OLS-Regression für die abhängige Variable Hautmantel Retromamillär. Angegeben werden jeweils der Koeffizient, Standardfehler, die t-Statistik, der p-Wert, sowie die Grenzen des 2,5-97,5 %-Konfidenzintervalls.

Tabelle 22 beschreibt die unabhängigen Variablen der in Tabelle 21 dargestellten OLS-Regression. Die auf das 1 %-Perzentil signifikanten Variablen Brustdichte, prä- und postoperatives Brustvolumen, Erfahrung d. OperateurIn und ln(Erfahrung d. OperateurIn) haben allesamt einen p-Wert von 0,000. Für alle weiteren Variablen kann kein signifikanter Zusammenhang gezeigt werden.

3.3.7 Detailanalyse des Effekts der Operationstechnik auf den retromamillären Hautmantel

Tabelle 24 zeigt die Ergebnisse der Untergruppe der univariaten Regression für die abhängige Variable Hautmantel retromamillär, bei der die Operationsmethode näher analysiert wurde. Nipple-Sparing Mastektomien wurden Skin-Sparing Mastektomien gegenübergestellt, darüber hinaus wurden die verschiedenen NSM-Verfahren (Inframammärschnitt und invertierter T-Schnitt) einzeln auf mögliche Effekte auf Restdrüsenparenchym untersucht.

	1	2	3	4	5
Konst.	4.917***	9.000***	3.758***	6.958***	7.515***
	−18.540	−11.726	(0.308)	(0.718)	(0.616)
Operationsmethode	20.417				
	−13.750				
Inframammärschnitt−NSM		−20.417			
		−13.750			
NSM			3.758***		
			(0.308)		
Inv.−T−NSM				20.417	
				−13.750	
SSM					0.000
					(0.000)
R^2	0.022	0.022	0.000	0.022	0.000
Adj. R^2	0.012	0.012	0.000	0.012	0.000
N	99	99	99	99	99

Tabelle 23: Untergruppe univvariate OLS Regression - Hautmantel retromamillär
Die Tabelle zeigt die Ergebnisse der Untergruppe der univariaten OLS-Regression (lineare Regression) für die abhängige Variable Hautmantel retromamillär. Standardfehler sind in den Klammern angegeben. *, ** , *** zeigen die statistische Signifikanz für das 10 %-, 5 %-, 1 %-Niveau an. Konst. = Regressionskonstante, R^2 = Determinationskoeffizient, Adj. R^2 = Adjustierter Determinationskoeffizient, N = Anzahl der Beobachtungen. Die unabhängigen Variablen sind: Operationsmethode, Inframammärschnitt-NSM, NSM, NSM mit invertiertem T-Schnitt, SSM.

In der univariaten Regression zeigt sich ein signifikanter Einfluss der Operationsmethode NSM auf den retromamillären Hautmantel, was dadurch erklärlich ist, dass nach SSM kein retromamillärer Hautmantel vorhanden ist. R^2 ist insgesamt niedrig bis maximal 2,2 %.

		Koeff.	Std.-fehler	*t*-Stat.	*p*-Wert	2,5 %-KI	97,5 %-KI
1	**Operationsmethode**	20.417	1.375	1.485	0.141	−0.687	4.771
2	**Inframammärschnitt−NSM**	−20.417	1.375	−1.485	0.141	−4.771	0.687
3	**NSM**	37.576	0.308	12.198	0.000	3.146	4.369
4	**Inv.−T−NSM**	20.417	1.375	1.485	0.141	−0.687	4.771
5	**SSM**	0	0	/	/	0	0

Tabelle 24: Variablen der Untergruppe der univariaten OLS Regression - Hautmantel retromamillär
Die Tabelle zeigt eine detaillierte Beschreibung der unabhängigen Variablen der Untergruppe der univariaten OLS-Regression für die abhängige Variable Hautmantel retromamillär. Angegeben werden jeweils der Koeffizient, der Standardfehler, die *t*-Statistik, der *p*-Wert, sowie die Grenzen des 2,5-97,5 %-Konfidenzintervalls.

Tabelle 24 beschreibt die unabhängigen Variablen der in Tabelle 23 dargestellten OLS-Regression. Die untersuchte Variable NSM hat einen signifikanten Einfluss auf den retromamillären Hautmantel mit einem *p*-Wert von 0,000. Für die Variable SSM konnten *p*-Wert und *t*-Statistik nicht berechnet werden, da dort aufgrund des fehlenden MAK keine Messwerte für die abhängige Variable Hautmantel retromamillär existieren.

3.4 Multivariate Regressionen

3.4.1 Analyse möglicher Einflussfaktoren für Restdrüsenparenchym

Tabellen 25 und 26 zeigen die Ergebnisse der multivariaten Regressionen für die Variable Restdrüsengewebemenge. Die Zahl der Beobachtungen ist ungleich 117, da nur Beobachtungen für die multivariaten Regressionen verwendet werden, bei denen Daten für alle untersuchten Variablen erhoben werden konnten.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Konst.	1.325***	−0.548	1.693***	−0.324	2.043***	−0.048	1.987***	−0.048	1.206*	−0.083
	(0.482)	(0.775)	(0.537)	(0.764)	(0.569)	(0.781)	(0.580)	(0.785)	(0.690)	(0.772)
Alter	−0.022*	−0.010	−0.023*	−0.010	−0.025**	−0.011	−0.024*	−0.011	−0.026**	−0.015
	(0.012)	(0.013)	(0.012)	(0.013)	(0.012)	(0.013)	(0.012)	(0.013)	(0.012)	(0.013)
RRBM o. RRCM	0.293	0.263	0.257	0.211	0.182	0.144	0.171	0.139	0.281	0.242
	(0.222)	(0.217)	(0.222)	(0.213)	(0.224)	(0.216)	(0.225)	(0.218)	(0.228)	(0.220)
Brustdichte		0.367***		0.439***		0.439***		0.432***		0.340**
		(0.133)		(0.134)		(0.133)		(0.135)		(0.141)
Brustseite	−0.075	−0.081	−0.075	−0.073	−0.108	−0.105	−0.124	−0.113	−0.076	−0.061
	(0.200)	(0.196)	(0.199)	(0.191)	(0.198)	(0.191)	(0.200)	(0.194)	(0.199)	(0.192)
Präop. Brustvolumen	−0.000*		−0.000*		−0.000**		−0.001**		−0.000	
	(0.000)		(0.000)		(0.000)		(0.000)		(0.000)	
Kompression					−0.449*	−0.376	−0.263	−0.272	−0.342	−0.398
					(0.263)	(0.252)	(0.421)	(0.404)	(0.416)	(0.403)
Hautmantel retromamillär	0.079***	0.085***	0.067***	0.071***	0.061***	0.064***	0.064***	0.066***	0.057***	0.066***
	(0.018)	(0.017)	(0.019)	(0.018)	(0.019)	(0.018)	(0.020)	(0.019)	(0.020)	(0.019)
HM retro. : Kompression							−0.033	−0.019	−0.012	0.000
							(0.058)	(0.056)	(0.058)	(0.056)
Inframammärschnitt−NSM									0.639**	0.480**
									(0.318)	(0.239)
Erfahrung d. OperateurIn			−0.013	−0.019**	−0.016*	−0.022**	−0.016*	−0.022**	−0.015*	−0.020**
			(0.008)	(0.008)	(0.009)	(0.008)	(0.009)	(0.009)	(0.008)	(0.008)
R^2	0.200	0.232	0.219	0.275	0.244	0.292	0.246	0.293	0.280	0.324
Adj. R^2	0.156	0.191	0.168	0.227	0.185	0.237	0.179	0.230	0.206	0.255
N	98	98	98	98	98	98	98	98	98	98

Tabelle 25: Multivariate OLS Regression - Restdrüsengewebemenge
Die Tabelle zeigt die Ergebnisse der multivariaten Regression l für die abhängige Variable Restdrüsengewebemenge. Standardfehler sind in den Klammern angegeben. *, ** , *** zeigen die statistische Signifikanz für das 10 %-, 5 %-, 1 %-Niveau an. Konst. = Regressionskonstante, R^2 = Determinationskoeffizient, Adj. R^2 = Adjustierter Determinationskoeffizient, N = Anzahl der Beobachtungen. Die unabhängigen Variablen sind: Alter zum OP-Zeitpunkt, RRBM o. RRCM, Brustdichte, Brustseite, Präop. Brustvolumen, MRT-bedingte Kompression, Hautmantel retromamillär (HM retro.), Hautmantel retromamillär : Kompression, Operationsmethode Inframammärschnitt-NSM, Erfahrung d. OperateurIn.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Konst.	1.276***	−0.848	1.477***	−0.601	1.677***	−0.420	1.671***	−0.418	1.022*	−0.740
	(0.432)	(0.804)	(0.480)	(0.806)	(0.518)	(0.849)	(0.534)	(0.853)	(0.534)	(0.783)
Alter	−0.025**	−0.014	−0.026**	−0.013	−0.026**	−0.014	−0.026**	−0.014	−0.030***	−0.020*
	(0.011)	(0.012)	(0.011)	(0.012)	(0.011)	(0.012)	(0.011)	(0.012)	(0.011)	(0.011)
RRBM o. RRCM	0.091	0.017	0.094	0.016	0.060	−0.005	0.060	−0.005	0.217	0.161
	(0.194)	(0.197)	(0.194)	(0.195)	(0.196)	(0.198)	(0.197)	(0.199)	(0.191)	(0.185)
Brustdichte		0.401***		0.434***		0.423***		0.427***		0.365***
		(0.138)		(0.138)		(0.139)		(0.141)		(0.130)
Brustseite	−0.062	−0.072	−0.054	−0.048	−0.072	−0.062	−0.072	−0.060	−0.037	−0.003
	(0.178)	(0.180)	(0.179)	(0.178)	(0.180)	(0.180)	(0.181)	(0.181)	(0.171)	(0.165)
Präop. Brustvolumen	−0.001***		−0.001***		−0.001***		−0.001***		−0.000	
	(0.000)		(0.000)		(0.000)		(0.000)		(0.000)	
Kompression					−0.260	−0.174	−0.234	−0.256	−0.489	−0.616
					(0.252)	(0.253)	(0.598)	(0.598)	(0.569)	(0.552)
Hautmantel Mittelwert	0.064***	0.054***	0.057***	0.046***	0.054***	0.043***	0.054***	0.043***	0.039**	0.049***
	(0.014)	(0.013)	(0.016)	(0.013)	(0.016)	(0.014)	(0.017)	(0.014)	(0.016)	(0.013)
HM MW : Kompression							−0.002	0.006	0.012	0.027
							(0.042)	(0.042)	(0.040)	(0.039)
Inframammärschnitt−NSM									0.828***	0.855***
									(0.223)	(0.183)
Erfahrung d. OperateurIn			−0.007	−0.014*	−0.009	−0.015*	−0.009	−0.016*	−0.014*	−0.017**
			(0.008)	(0.008)	(0.008)	(0.008)	(0.008)	(0.008)	(0.008)	(0.007)
R^2	0.172	0.158	0.179	0.185	0.187	0.188	0.187	0.189	0.281	0.329
Adj. R^2	0.134	0.120	0.133	0.140	0.133	0.135	0.125	0.127	0.220	0.271
N	115	115	115	115	115	115	115	115	115	115

Tabelle 26: [Multivariate OLS Regression - Restdrüsengewebemenge II
Die Tabelle zeigt die Ergebnisse der multivariaten Regression für die abhängige Variable Restdrüsengewebemenge.Standardfehler sind in den Klammern angegeben. *, ** , *** zeigen die statistische Signifikanz für das 10 %-, 5 %-, 1 %-Niveau an. Konst. = Regressionskonstante, R^2 = Determinationskoeffizient, Adj. R^2 = Adjustierter Determinationskoeffizient, N = Anzahl der Beobachtungen. Die unabhängigen Variablen sind: Alter zum OP-Zeitpunkt, RRBM o. RRCM, Brustdichte, Brustseite, Präop. Brustvolumen, MRT-bedingte Kompression, Hautmantel Mittelwert (HM MW), Hautmantel Mittelwert : Kompression, Operationsmethode Inframammärschnitt-NSM, Erfahrung d. OperateurIn (Dietzel et al., 2023).

Es kann gezeigt werden, dass eine höhere Brustdichte zu mehr Restdrüsengewebe führt. Dieser Effekt ist robust über alle Spezifikationen und signifikant auf das 1 %-Perzentil. Der Hautmanteldurchmesser zeigt ebenfalls einen positiven Effekt auf die Restdrüsengewebemenge, signifikant auf das 1 %-Perzentil, dabei ist der Effekt derselbe für die Variablen Hautmantel retromamillär und Hautmantel Mittelwert. Weitere Hautmantelspezifischen Variablen wurden nicht für die multivariaten Regressionen verwendet, da in der univariaten Regression bereits gezeigt werden konnte, dass ähnliche Zusammenhänge zur Variable Restdrüsengewebemenge bestehen. Die Interaktion mit der Kompressionsvariable zeigt, dass die untersuchungsbedingte Kompression die Ergebnisse nicht beeinflusst. Auch in der multivariaten Analyse kann gezeigt werden, dass die Inframammärschnitt-NSM im Vergleich mit den anderen Operationsverfahren zu mehr Restdrüsengewebe führt (signifikant auf das 1 %-Perzentil). Die Erfahrung d. OperateurIn zeigt eigentlich auch einen robusten Effekt. In den Regressionen, in denen er nicht signifikant ist, ist der p-Wert meist nur etwas über 10 % (s. Tabellen 27 und 28).

R^2 ist in den letzten Regressionen hoch (bis 32,4 und 32,89 %). Dies zeigt die gute Modellperformance (Dietzel et al., 2023).

		Koeff.	Std.-fehler	t-Stat.	p-Wert	2,5 %-KI	97,5 %-KI
1	**Alter**	−0.022	0.012	−1.756	0.082	−0.046	0.003
	RRBM o. RRCM	0.293	0.222	1.320	0.190	−0.148	0.733
	Brustseite	−0.075	0.200	−0.376	0.708	−0.473	0.322
	Präop. Brustvolumen	−0.000	0.000	−1.870	0.065	−0.001	0.000
	Hautmantel retromamillär	0.079	0.018	4.472	0.000	0.044	0.114
2	**Alter**	−0.010	0.013	−0.803	0.424	−0.036	0.015
	RRBM o. RRCM	0.263	0.217	1.215	0.228	−0.167	0.693
	Brustseite	−0.081	0.195	−0.412	0.682	−0.469	0.308
	Brustdichte	0.367	0.133	2.750	0.007	0.102	0.632
	Hautmantel retromamillär	0.085	0.017	4.901	0.000	0.050	0.119
3	**Alter**	−0.023	0.012	−1.868	0.065	−0.047	0.001
	RRBM o. RRCM	0.257	0.222	1.162	0.248	−0.183	0.698
	Brustseite	−0.075	0.199	−0.375	0.709	−0.470	0.320
	Präop. Brustvolumen	−0.000	0.000	−1.865	0.065	−0.001	0.000
	Hautmantel retromamillär	0.067	0.019	3.495	0.001	0.029	0.106
	Erfahrung d. OperateurIn	−0.013	0.008	−1.510	0.134	−0.029	0.004
4	**Alter**	−0.010	0.013	−0.764	0.447	−0.035	0.015
	RRBM o. RRCM	0.211	0.213	0.992	0.324	−0.212	0.634
	Brustseite	−0.073	0.191	−0.380	0.705	−0.452	0.307
	Brustdichte	0.439	0.134	3.273	0.002	0.172	0.705
	Hautmantel retromamillär	0.071	0.018	3.938	0.000	0.035	0.107
	Erfahrung d. OperateurIn	−0.019	0.008	−2.306	0.023	−0.035	−0.003
5	**Alter**	−0.025	0.012	−2.011	0.047	−0.049	−0.000
	RRBM o. RRCM	0.182	0.224	0.814	0.418	−0.262	0.626
	Brustseite	−0.108	0.198	−0.547	0.586	−0.501	0.285
	Präop. Brustvolumen	−0.001	0.000	−2.097	0.039	−0.001	−0.000
	Hautmantel retromamillär	0.061	0.019	3.141	0.002	0.022	0.100
	Kompression	−0.449	0.263	−1.707	0.091	−0.971	0.074
	Erfahrung d. OperateurIn	−0.016	0.008	−1.883	0.063	−0.033	0.001
6	**Alter**	−0.011	0.013	−0.887	0.377	−0.036	0.014
	RRBM o. RRCM	0.144	0.216	0.667	0.506	−0.285	0.573
	Brustseite	−0.105	0.191	−0.547	0.586	−0.484	0.275
	Brustdichte	0.439	0.133	3.298	0.001	0.175	0.704
	Hautmantel retromamillär	0.064	0.018	3.485	0.001	0.028	0.101
	Kompression	−0.376	0.252	−1.493	0.139	−0.877	0.124
	Erfahrung d. OperateurIn	−0.022	0.008	−2.601	0.011	−0.039	−0.005
7	**Alter**	−0.024	0.012	−1.920	0.058	−0.048	0.001
	RRBM o. RRCM	0.171	0.225	0.761	0.449	−0.276	0.619
	Brustseite	−0.124	0.200	−0.617	0.539	−0.522	0.275
	Präop. Brustvolumen	−0.001	0.000	−2.012	0.047	−0.001	−0.000
	Hautmantel retromamillär	0.064	0.020	3.177	0.002	0.024	0.103
	Kompression	−0.263	0.421	−0.625	0.533	−1.099	0.573
	Hautmantel retromamillär : Kompression	−0.033	0.058	−0.567	0.572	−0.148	0.082
	Erfahrung d. OperateurIn	−0.016	0.009	−1.864	0.066	−0.033	0.001
8	**Alter**	−0.011	0.013	−0.859	0.393	−0.036	0.014
	RRBM o. RRCM	0.139	0.218	0.637	0.526	−0.294	0.571
	Brustseite	−0.113	0.194	−0.585	0.560	−0.498	0.272
	Brustdichte	0.432	0.135	3.193	0.002	0.163	0.701
	Hautmantel retromamillär	0.066	0.019	3.453	0.001	0.028	0.103
	Kompression	−0.272	0.404	−0.673	0.503	−1.076	0.531
	Hautmantel retromamillär : Kompression	−0.019	0.056	−0.331	0.741	−0.131	0.093
	Erfahrung d. OperateurIn	−0.022	0.008	−2.567	0.012	−0.039	−0.005
9	**Alter**	−0.026	0.012	−2.149	0.034	−0.050	−0.002
	RRBM o. RRCM	0.281	0.228	1.230	0.222	−0.173	0.734
	Brustseite	−0.076	0.198	−0.383	0.703	−0.471	0.318
	Präop. Brustvolumen	−0.043	0.000	−0.135	0.893	−0.001	0.001
	Hautmantel retromamillär	0.057	0.020	2.834	0.006	0.017	0.096
	Kompression	−0.342	0.416	−0.823	0.413	−1.168	0.484
	Hautmantel retromamillär : Kompression	−0.012	0.058	−0.208	0.836	−0.127	0.103
	Erfahrung d. OperateurIn	−0.015	0.008	−1.785	0.078	−0.032	0.002
	Inframammärschnitt−NSM	0.639	0.318	2.011	0.047	0.007	1.271
10	**Alter**	−0.015	0.013	−1.164	0.247	−0.040	0.010
	RRBM o. RRCM	0.242	0.220	1.097	0.276	−0.196	0.679
	Brustseite	−0.061	0.192	−0.318	0.751	−0.443	0.321
	Brustdichte	0.340	0.141	2.412	0.018	0.060	0.620
	Hautmantel retromamillär	0.066	0.019	3.509	0.001	0.028	0.103
	Kompression	−0.398	0.403	−0.988	0.326	−1.198	0.402
	Hautmantel retromamillär : Kompression	0.083	0.056	0.001	0.999	−0.112	0.112
	Erfahrung d. OperateurIn	−0.020	0.008	−2.387	0.019	−0.037	−0.003
	Inframammärschnitt−NSM	0.480	0.239	2.007	0.048	0.005	0.955

Tabelle 27: Variablen der multivariaten Regression - Restdrüsengewebemenge
Die Tabelle zeigt eine detaillierte Beschreibung der unabhängigen Variablen der multivariaten OLS-Regression l für die abhängige Variable Restdrüsengewebemenge. Angegeben werden jeweils der Koeffizient, Standardfehler, die t-Statistik, der p-Wert, sowie die Grenzen des 2,5-97,5 %-Konfidenzintervalls.

		Koeff.	Std.-fehler	t-Stat.	p-Wert	2,5 %-KI	97,5 %-KI
1	**Alter**	−0.025	0.011	−2.259	0.026	−0.048	−0.003
	RRBM o. RRCM	0.091	0.194	0.468	0.641	−0.293	0.474
	Brustseite	−0.062	0.178	−0.348	0.729	−0.415	0.291
	Präop. Brustvolumen	−0.001	0.000	−3.214	0.002	−0.001	−0.000
	Hautmantel Mittelwert	0.064	0.014	4.440	0.000	0.035	0.093
2	**Alter**	−0.014	0.012	−1.149	0.253	−0.038	0.010
	RRBM o. RRCM	0.017	0.197	0.087	0.931	−0.373	0.408
	Brustseite	−0.072	0.180	−0.398	0.691	−0.427	0.285
	Brustdichte	0.401	0.138	2.906	0.004	0.128	0.675
	Hautmantel Mittelwert	0.054	0.013	4.164	0.000	0.028	0.079
3	**Alter**	−0.026	0.011	−2.278	0.025	−0.048	−0.003
	RRBM o. RRCM	0.094	0.194	0.483	0.630	−0.290	0.477
	Brustseite	−0.054	0.179	−0.300	0.765	−0.408	0.301
	Präop. Brustvolumen	−0.001	0.000	−3.004	0.003	−0.001	−0.000
	Hautmantel Mittelwert	0.057	0.016	3.601	0.000	0.026	0.089
	Erfahrung d. OperateurIn	−0.007	0.008	−0.962	0.338	−0.023	0.008
4	**Alter**	−0.013	0.012	−1.112	0.269	−0.037	0.010
	RRBM o. RRCM	0.016	0.195	0.082	0.935	−0.370	0.402
	Brustseite	−0.048	0.178	−0.272	0.786	−0.401	0.304
	Brustdichte	0.434	0.138	3.151	0.002	0.161	0.706
	Hautmantel Mittelwert	0.046	0.013	3.427	0.001	0.019	0.073
	Erfahrung d. OperateurIn	−0.014	0.008	−1.880	0.063	−0.029	0.001
5	**Alter**	−0.026	0.011	−2.342	0.021	−0.049	−0.004
	RRBM o. RRCM	0.060	0.196	0.306	0.760	−0.329	0.449
	Brustseite	−0.072	0.179	−0.401	0.689	−0.428	0.284
	Präop. Brustvolumen	−0.001	0.000	−3.011	0.003	−0.001	−0.000
	Hautmantel Mittelwert	0.054	0.016	3.273	0.001	0.021	0.086
	Kompression	−0.260	0.252	−1.033	0.304	−0.759	0.239
	Erfahrung d. OperateurIn	−0.009	0.008	−1.172	0.244	−0.025	0.006
6	**Alter**	−0.014	0.012	−1.172	0.244	−0.038	0.010
	RRBM o. RRCM	−0.005	0.198	−0.023	0.982	−0.396	0.387
	Brustseite	−0.062	0.179	−0.344	0.731	−0.418	0.294
	Brustdichte	0.423	0.139	3.053	0.003	0.149	0.698
	Hautmantel Mittelwert	0.043	0.014	3.021	0.003	0.015	0.071
	Kompression	−0.174	0.253	−0.690	0.492	−0.675	0.327
	Erfahrung d. OperateurIn	−0.015	0.008	−1.980	0.050	−0.031	0.000
7	**Alter**	−0.026	0.011	−2.312	0.023	−0.049	−0.004
	RRBM o. RRCM	0.060	0.197	0.304	0.762	−0.331	0.451
	Brustseite	−0.072	0.180	−0.401	0.689	−0.430	0.285
	Präop. Brustvolumen	−0.001	0.000	−2.978	0.004	−0.001	−0.000
	Hautmantel Mittelwert	0.054	0.017	3.235	0.002	0.021	0.087
	Kompression	−0.234	0.598	−0.392	0.696	−1.420	0.951
	Hautmantel Mittelwert : Kompression	−0.002	0.042	−0.047	0.963	−0.084	0.080
	Erfahrung d. OperateurIn	−0.009	0.008	−1.159	0.249	−0.025	0.007
8	**Alter**	−0.014	0.012	−1.172	0.244	−0.038	0.010
	RRBM o. RRCM	−0.005	0.198	−0.024	0.981	−0.398	0.389
	Brustseite	−0.060	0.181	−0.335	0.738	−0.418	0.297
	Brustdichte	0.427	0.141	3.024	0.003	0.147	0.707
	Hautmantel Mittelwert	0.043	0.014	2.952	0.004	0.014	0.071
	Kompression	−0.256	0.598	−0.428	0.669	−1.441	0.929
	Hautmantel Mittelwert : Kompression	0.006	0.042	0.151	0.880	−0.077	0.089
	Erfahrung d. OperateurIn	−0.016	0.008	−1.975	0.051	−0.031	0.000
9	**Alter**	−0.030	0.011	−2.779	0.006	−0.051	−0.009
	RRBM o. RRCM	0.217	0.191	1.134	0.259	−0.162	0.595
	Brustseite	−0.037	0.171	−0.215	0.830	−0.375	0.302
	Präop. Brustvolumen	−0.000	0.000	−0.669	0.505	−0.001	0.000
	Hautmantel Mittelwert	0.039	0.016	2.434	0.017	0.007	0.071
	Kompression	−0.489	0.569	−0.860	0.392	−1.617	0.639
	Hautmantel Mittelwert : Kompression	0.012	0.039	0.307	0.760	−0.066	0.090
	Erfahrung d. OperateurIn	−0.014	0.008	−1.799	0.075	−0.029	0.001
	Inframammärschnitt−NSM	0.828	0.223	3.718	0.000	0.386	1.269
10	**Alter**	−0.020	0.011	−1.762	0.081	−0.042	0.002
	RRBM o. RRCM	0.161	0.185	0.873	0.385	−0.205	0.528
	Brustseite	−0.003	0.165	−0.018	0.985	−0.331	0.325
	Brustdichte	0.365	0.130	2.815	0.006	0.108	0.622
	Hautmantel Mittelwert	0.049	0.013	3.724	0.000	0.023	0.076
	Kompression	−0.616	0.552	−1.117	0.266	−1.710	0.478
	Hautmantel Mittelwert : Kompression	0.027	0.039	0.704	0.483	−0.049	0.103
	Erfahrung d. OperateurIn	−0.017	0.007	−2.354	0.020	−0.031	−0.003
	Inframammärschnitt−NSM	0.855	0.183	4.685	0.000	0.493	1.217

Tabelle 28: Variablen der multivariaten OLS Regression – Restdrüsengewebemenge II
Die Tabelle zeigt eine detaillierte Beschreibung der unabhängigen Variablen der multivariaten OLS-Regression ll für die abhängige Variable Restdrüsengewebemenge. Angegeben werden jeweils der Koeffizient, Standardfehler, die t-Statistik, der p-Wert, sowie die Grenzen des 2,5-97,5 %-Konfidenzintervalls.

Die Tabellen 27 und 28 beschreiben die unabhängigen Variablen der in Tabellen 25 und 26 dargestellten multivariaten OLS-Regressionen. Besonders zu beachten sind hier die p-Werte der Variable Erfahrung d. OperateurIn, die meist unter oder nur knapp über 0,1 liegen, somit zwar in einigen Regressionen knapp nicht signifikant sind, aber dennoch einen robusten Effekt zeigen.

3.4.2 Detailanalyse des Effekts der Operationstechnik auf RGT

Tabelle 29 zeigt die Ergebnisse der Untergruppe der multivariaten Regressionen für die Variable Restdrüsenparenchymmenge, bei der die Operationsmethoden näher untersucht wurden. Da lediglich bei Nipple-Sparing Mastektomien Restdrüsenparenchym detektiert wurde, wurden Skin-Sparing Mastektomien in diesen Regressionen nicht untersucht.

	1	2	3	4	5	6
Konst	1.206*	−0.083	1.017**	0.104	0.993***	−0.024
	(0.690)	(0.772)	(0.410)	(0.519)	(0.290)	(0.392)
Alter	−0.026**	−0.015	−0.026**	−0.015	−0.024*	−0.011
	(0.012)	(0.013)	(0.012)	(0.013)	(0.012)	(0.013)
RRBM o. RRCM	0.281	0.242	0.281	0.242	0.171	0.139
	(0.228)	(0.220)	(0.228)	(0.220)	(0.225)	(0.218)
Brustdichte		0.340**		0.340**		0.432***
		(0.141)		(0.141)		(0.135)
Brustseite	−0.076	−0.061	−0.076	−0.061	−0.124	−0.113
	(0.199)	(0.192)	(0.199)	(0.192)	(0.200)	(0.194)
Präop. Brustvolumen	−0.000		−0.000		−0.001**	
	(0.000)		(0.000)		(0.000)	
Kompression	−0.342	−0.398	−0.342	−0.398	−0.263	−0.272
	(0.416)	(0.403)	(0.416)	(0.403)	(0.421)	(0.404)
Hautmantel retromamillär	0.057***	0.066***	0.057***	0.066***	0.064***	0.066***
	(0.020)	(0.019)	(0.020)	(0.019)	(0.020)	(0.019)
HM retro. : Kompression	−0.012	0.000	−0.012	0.000	−0.033	−0.019
	(0.058)	(0.056)	(0.058)	(0.056)	(0.058)	(0.056)
Inframammärschnitt−NSM	0.639**	0.480**	0.828***	0.292		
	(0.318)	(0.239)	(0.207)	(0.300)		
NSM					0.993***	−0.024
					(0.290)	(0.392)
Inv.−T−NSM			0.189	−0.188		
			(0.303)	(0.271)		
Erfahrung d. OperateurIn	−0.015*	−0.020**	−0.015*	−0.020**	−0.016*	−0.022**
	(0.008)	(0.008)	(0.008)	(0.008)	(0.009)	(0.009)
R^2	0.280	0.324	0.280	0.324	0.246	0.293
Adj. R^2	0.206	0.255	0.206	0.255	0.179	0.230
N	98	98	98	98	98	98

Tabelle 29: Untergruppe multivariate OLS Regression - Restdrüsenparenchymmenge
Die Tabelle zeigt die Ergebnisse der Untergruppe der multivariaten Regression für die abhängige Variable Restdrüsenparenchymmenge, bei der die Operationsmethoden hinsichtlich ihres Effekts auf die abhängige Variable näher betrachtet werden Standardfehler sind in den Klammern angegeben. *, ** , *** zeigen die statistische Signifikanz für das 10 %-, 5 %-, 1 %-Niveau an. Konst. = Regressionskonstante, R^2 = Determinationskoeffizient, Adj. R^2 = Adjustierter Determinationskoeffizient, N = Anzahl der Beobachtungen. Die unabhängigen Variablen sind: Alter zum OP-Zeitpunkt, RRBM o. RRCM, Brustdichte, Brustseite, Präop. Brustvolumen, MRT-bedingte Kompression, Hautmantel retromamillär (HM retro.), Hautmantel retromamillär : Kompression, Inframammärschnitt-NSM, NSM, NSM mit invertiertem T-Schnitt, Erfahrung d. OperateurIn.

Es kann gezeigt werden, dass NSM mit Inframammärschnitt in den meisten Regressionen einen signifikanten Effekt auf das 1-5 %-Niveau für das Vorhandensein postoperativen Restdrüsenparenchyms hat. Für NSM mit invertiertem T-Schnitt besteht kein signifikanter Effekt. Jedoch scheint es eine Ko-Beeinflussung mit den Variablen Brust-

dichte und Brustvolumen mit der Operationsmethode zu geben. Zu sehen ist dies, da die Inframammärschnitt-NSM nach Hinzunahme der Brustdichte in die Regression keinen Effekt auf die abhängige Variable mehr zeigt, ebenso die Variable NSM. Mit der Operationsmethode lässt sich aus diesem Grund kein robuster Effekt feststellen. Ein zunächst signifikanter Effekt verschwindet, sobald die Variable Präop. Brustvolumen durch die Variable Brustdichte ausgetauscht wird. Da beide Variablen eine stark negative Korrelation aufweisen, werden sie nicht gleichzeitig in einer Regression verwendet. Darüber hinaus ist der Effekt der Variable Erfahrung d. OperateurIn nach Hinzunahme der Variablen für die verschiedenen Operationstechniken in allen Regressionen signifikant auf das 5-10 %-Niveau, während er in den ursprünglichen Regressionen in Tabellen 25 und 26 zum Teil knapp nicht signifikant mit einem p-Wert von knapp über 0,1 war. Dies unterstreicht die Robustheit des Effekts. R^2 ist in den allen Regressionen hoch (bis 32,40 %). Dies zeigt die gute Modellperformance.

		Koeff.	Std.-fehler	t-Stat.	p-Wert	2,5 %-KI	97,5 %-KI
1	**Alter**	−0.026	0.012	−2.149	0.034	−0.050	−0.002
	RRBM o. RRCM	0.281	0.228	1.230	0.222	−0.173	0.734
	Brustseite	−0.076	0.198	−0.383	0.703	−0.471	0.318
	Präop. Brustvolumen	−0.043	0.000	−0.135	0.893	−0.001	0.001
	Hautmantel retromamillär	0.057	0.020	2.834	0.006	0.017	0.096
	Kompression	−0.342	0.416	−0.823	0.413	−1.168	0.484
	Hautmantel retromamillär : Kompression	−0.012	0.058	−0.208	0.836	−0.127	0.103
	Erfahrung d. OperateurIn	−0.015	0.008	−1.785	0.078	−0.032	0.002
	Inframammärschnitt−NSM	0.639	0.318	2.011	0.047	0.007	1.271
2	**Alter**	−0.015	0.013	−1.164	0.247	−0.040	0.010
	RRBM o. RRCM	0.242	0.220	1.097	0.276	−0.196	0.679
	Brustseite	−0.061	0.192	−0.318	0.751	−0.443	0.321
	Brustdichte	0.340	0.141	2.412	0.018	0.060	0.620
	Hautmantel retromamillär	0.066	0.019	3.509	0.001	0.028	0.103
	Kompression	−0.398	0.403	−0.988	0.326	−1.198	0.402
	Hautmantel retromamillär : Kompression	0.083	0.056	0.001	0.999	−0.112	0.112
	Erfahrung d. OperateurIn	−0.020	0.008	−2.387	0.019	−0.037	−0.003
	Inframammärschnitt−NSM	0.480	0.239	2.007	0.048	0.005	0.955
3	**Alter**	−0.026	0.012	−2.149	0.034	−0.050	−0.002
	RRBM o. RRCM	0.281	0.228	1.230	0.222	−0.173	0.734
	Brustseite	−0.076	0.198	−0.383	0.703	−0.471	0.318
	Präop. Brustvolumen	−0.043	0.000	−0.135	0.893	−0.001	0.001
	Hautmantel retromamillär	0.057	0.020	2.834	0.006	0.017	0.096
	Kompression	−0.342	0.416	−0.823	0.413	−1.168	0.484
	Hautmantel retromamillär : Kompression	−0.012	0.058	−0.208	0.836	−0.127	0.103
	Erfahrung d. OperateurIn	−0.015	0.008	−1.785	0.078	−0.032	0.002
	Inframammärschnitt−NSM	0.828	0.207	3.995	0.000	0.416	1.240
	Inv.−T−NSM	0.189	0.303	0.624	0.534	−0.412	0.790
4	**Alter**	−0.015	0.013	−1.164	0.247	−0.040	0.010
	RRBM o. RRCM	0.242	0.220	1.097	0.276	−0.196	0.679
	Brustseite	−0.061	0.192	−0.318	0.751	−0.443	0.321
	Brustdichte	0.340	0.141	2.412	0.018	0.060	0.620
	Hautmantel retromamillär	0.066	0.019	3.509	0.001	0.028	0.103
	Kompression	−0.398	0.403	−0.988	0.326	−1.198	0.402
	Hautmantel retromamillär : Kompression	0.083	0.056	0.001	0.999	−0.112	0.112
	Erfahrung d. OperateurIn	−0.020	0.008	−2.387	0.019	−0.037	−0.003
	Inframammärschnitt−NSM	0.292	0.300	0.975	0.332	−0.303	0.887
	Inv.−T−NSM	−0.188	0.271	−0.692	0.491	−0.726	0.351
5	**Alter**	−0.024	0.012	−1.920	0.058	−0.048	0.001
	RRBM o. RRCM	0.171	0.225	0.761	0.449	−0.276	0.619
	Brustseite	−0.124	0.200	−0.617	0.539	−0.522	0.275
	Präop. Brustvolumen	−0.001	0.000	−2.012	0.047	−0.001	−0.000
	Hautmantel retromamillär	0.064	0.020	3.177	0.002	0.024	0.103
	Kompression	−0.263	0.421	−0.625	0.533	−1.099	0.573
	Hautmantel retromamillär : Kompression	−0.033	0.058	−0.567	0.572	−0.148	0.082
	Erfahrung d. OperateurIn	−0.016	0.009	−1.864	0.066	−0.033	0.001
	NSM	0.993	0.290	3.425	0.001	0.417	1.570
6	**Alter**	−0.011	0.013	−0.859	0.393	−0.036	0.014
	RRBM o. RRCM	0.139	0.218	0.637	0.526	−0.294	0.571
	Brustseite	−0.113	0.194	−0.585	0.560	−0.498	0.272
	Brustdichte	0.432	0.135	3.193	0.002	0.163	0.701
	Hautmantel retromamillär	0.066	0.019	3.453	0.001	0.028	0.103
	Kompression	−0.272	0.404	−0.673	0.503	−1.076	0.531
	Hautmantel retromamillär : Kompression	−0.019	0.056	−0.331	0.741	−0.131	0.093
	Erfahrung d. OperateurIn	−0.022	0.008	−2.567	0.012	−0.039	−0.005
	NSM	−0.024	0.392	−0.061	0.952	−0.803	0.756

Tabelle 30: Variablen Untergruppe multivariater OLS Regression – Restdrüsenprenchymmenge
Die Tabelle zeigt eine detaillierte Beschreibung der unabhängigen Variablen der Untergruppe der multivariaten OLS-Regression für die abhängige Variable Restdrüsenparenchymmenge. Angegeben werden jeweils der Koeffizient, Standardfehler, die t-Statistik, der p-Wert, sowie die Grenzen des 2,5-97,5 %-Konfidenzintervalls.

Tabelle 30 beschreibt die unabhängigen Variablen der in Tabelle 29 dargestellten multivariaten OLS-Regressionen.

3.4.3 Analyse möglicher Einflussfaktoren für den Hautmmantel (MW)

Tabelle 31 zeigt die Ergebnisse der multivariaten Regressionen für die Variable Hautmantel Mittelwert. N entspricht der Anzahl der Beobachtungen, bei denen für alle in den Regressionen verwendeten Variablen Daten erhoben werden konnten.

	1	2	3	4	5	6	7	8
Konst.	12.132	34.740***	6.606**	34.451***	8.938***	36.852***	5.824*	36.930***
	−28.552	−49.324	−28.137	−47.143	−29.165	−45.420	−31.268	−45.268
Alter	0.127*	−0.015	0.097	−0.006	0.082	−0.032	0.065	−0.021
	(0.073)	(0.089)	(0.067)	(0.085)	(0.066)	(0.082)	(0.065)	(0.082)
RRBM o. RRCM	0.620	18.896	0.592	16.945	0.112	0.857	0.705	0.501
	−12.789	−14.449	−11.615	−13.820	−11.536	−13.379	−11.542	−13.601
Brustdichte		−6.174***		−5.191***		−4.993***		−4.764***
		(0.833)		(0.848)		(0.809)		(0.825)
Brustseite	0.024	0.320	0.256	0.572	−0.007	0.078	0.121	−0.032
	−11.793	−13.268	−10.721	−12.701	−10.545	−12.178	−10.326	−12.164
Präop. Brustvolumen	0.013***		0.012***		0.011***		0.013***	
	(0.001)		(0.001)		(0.001)		(0.001)	
Kompression					−3.487**	−5.673***	−3.580**	−5.395***
					−14.397	−16.254	−14.086	−16.335
Inframammärschnitt−NSM							3.177**	−17.511
							−13.066	−13.251
Erfahrung d. OperateurIn			−0.205***	−0.174***	−0.219***	−0.195***	−0.224***	−0.190***
			(0.042)	(0.052)	(0.041)	(0.049)	(0.040)	(0.049)
R^2	0.517	0.387	0.605	0.445	0.625	0.501	0.645	0.509
Adj. R^2	0.499	0.365	0.587	0.420	0.604	0.474	0.622	0.477
N	115	115	115	115	115	115	115	115

Tabelle 31: Multivariate OLS Regression – Hautmantel Mittelwert
Die Tabelle zeigt die Ergebnisse der multivariaten Regression für die abhängige Variable Hautmantel Mittelwert. Standardfehler sind in den Klammern angegeben. *, ** , *** zeigen die statistische Signifikanz für das 10 %-, 5 %-, 1 %-Niveau an. Konst. = Regressionskonstante, R^2 = Determinationskoeffizient, Adj. R^2 = Adjustierter Determinationskoeffizient, N = Anzahl der Beobachtungen. Die unabhängigen Variablen sind: Alter zum OP-Zeitpunkt, RRBM o. RRCM, Brustdichte, Brustseite, Präop. Brustvolumen, MRT-bedingte Kompression, Operationsmethode Inframammärschnitt-NSM, Erfahrung d. OperateurIn.

Es kann ein systematischer Effekt der Brustdichte auf den Hautmantel-Mittelwert gezeigt werden. Eine höhere Brustdichte führt in der Folge zu einem geringeren Hautmanteldurchmesser. Es besteht zudem ein signifikanter Zusammenhang zwischen Brustvolumen und Hautmanteldurchmesser. Je größer das Brustvolumen, desto breiter der Hautmantel. Die untersuchungsbedingte Kompression hat ebenfalls einen Effekt auf den Hautmanteldurchmesser: Je mehr Kompression, desto geringer der Hautmanteldurchmesser. Die Erfahrung d. OperateurIn zeigt ebenfalls einen negativ signifikanten Zusammenhang. Je erfahrener der/die OperateurIn, desto weniger breit ist der verbleibende Hautmantel. Für die Operationsmethode lässt sich kein robuster Effekt feststellen. Ein zunächst signifikanter Effekt verschwindet, sobald die Variable Präop. Brustvolumen durch die Variable Brustdichte ausgetauscht wird. Da beide Variablen eine stark negative Korrelation aufweisen, werden sie nicht gleichzeitig in einer Regression verwendet. R^2 nimmt in den letzten Regressionen hohe Werte an (im Maximum 0.645), zu sehen in Spalte 7. Das zeigt die relativ gute Modellperformance. Zudem steigt R^2 mit Hinzunahme der Variablen, was zeigt, dass die Variablen zusätzlich Varianz erklären.

		Koeff.	Std.-fehler	t-Stat.	p-Wert	2,5 %-KI	97,5 %-KI
1	**Alter**	0.127	0.073	1.730	0.086	−0.018	0.272
	RRBM o. RRCM	0.620	1.279	0.485	0.629	−1.915	3.154
	Brustseite	0.024	1.179	0.020	0.984	−2.313	2.361
	Präop. Brustvolumen	0.013	0.001	9.956	0.000	0.011	0.016
2	**Alter**	−0.015	0.089	−0.163	0.871	−0.191	0.162
	RRBM o. RRCM	18.896	1.445	1.308	0.194	−0.974	4.753
	Brustseite	0.320	1.327	0.241	0.810	−2.309	2.949
	Brustdichte	−61.738	0.833	−7.409	0.000	−7.825	−4.522
3	**Alter**	0.097	0.067	1.458	0.148	−0.035	0.230
	RRBM o. RRCM	0.592	1.161	0.510	0.611	−1.710	2.894
	Brustseite	0.256	1.072	0.238	0.812	−1.869	2.380
	Präop. Brustvolumen	0.012	0.001	9.836	0.000	0.010	0.014
	Erfahrung d. OperateurIn	−0.205	0.042	−4.937	0.000	−0.287	−0.123
4	**Alter**	−0.006	0.085	−0.069	0.945	−0.175	0.163
	RRBM o. RRCM	16.945	1.382	1.226	0.223	−1.045	4.434
	Brustseite	0.572	1.270	0.450	0.653	−1.945	3.089
	Brustdichte	−51.914	0.848	−6.125	0.000	−6.871	−3.512
	Erfahrung d. OperateurIn	−0.174	0.051	−3.384	0.001	−0.276	−0.072
5	**Alter**	0.082	0.066	1.250	0.214	−0.048	0.212
	RRBM o. RRCM	0.112	1.154	0.097	0.923	−2.175	2.398
	Brustseite	−0.007	1.054	−0.006	0.995	−2.097	2.084
	Präop. Brustvolumen	0.011	0.001	9.292	0.000	0.009	0.014
	Kompression	−34.869	1.440	−2.422	0.017	−6.341	−0.633
	Erfahrung d. OperateurIn	−0.219	0.041	−5.339	0.000	−0.301	−0.138
6	**Alter**	−0.032	0.081	−0.391	0.697	−0.193	0.130
	RRBM o. RRCM	0.857	1.338	0.640	0.523	−1.795	3.508
	Brustseite	0.078	1.218	0.064	0.949	−2.336	2.492
	Brustdichte	−49.933	0.809	−6.171	0.000	−6.597	−3.389
	Kompression	−56.733	1.625	−3.490	0.001	−8.895	−2.451
	Erfahrung d. OperateurIn	−0.195	0.049	−3.944	0.000	−0.292	−0.097
7	**Alter**	0.065	0.065	1.011	0.314	−0.063	0.193
	RRBM o. RRCM	0.705	1.154	0.610	0.543	−1.584	2.993
	Brustseite	0.121	1.033	0.117	0.907	−1.926	2.168
	Präop. Brustvolumen	0.013	0.001	9.321	0.000	0.010	0.016
	Kompression	−35.795	1.409	−2.541	0.012	−6.372	−0.787
	Erfahrung d. OperateurIn	−0.224	0.040	−5.571	0.000	−0.304	−0.144
	Inframammärschnitt−NSM	31.772	1.307	2.432	0.017	0.587	5.767
8	**Alter**	−0.021	0.082	−0.255	0.799	−0.183	0.141
	RRBM o. RRCM	0.501	1.360	0.368	0.713	−2.195	3.197
	Brustseite	−0.032	1.216	−0.026	0.979	−2.443	2.380
	Brustdichte	−47.635	0.825	−5.775	0.000	−6.399	−3.128
	Kompression	−53.951	1.633	−3.303	0.001	−8.633	−2.157
	Erfahrung d. OperateurIn	−0.190	0.049	−3.843	0.000	−0.287	−0.092
	Inframammärschnitt−NSM	−17.511	1.325	−1.321	0.189	−4.378	0.876

Tabelle 32: Variablen der multivariaten OLS Regression - Hautmantel Mittelwert
Die Tabelle zeigt eine detaillierte Beschreibung der unabhängigen Variablen der multivariaten OLS-Regression für die abhängige Variable Hautmantel Mittelwert. Angegeben werden jeweils der Koeffizient, Standardfehler, die t-Statistik, der p-Wert, sowie die Grenzen des 2,5-97,5 %-Konfidenzintervalls.

Tabelle 32 beschreibt die unabhängigen Variablen der in Tabelle 31 dargestellten multivariaten OLS-Regressionen für die abhängige Variable Hautmantel Mittelwert.

3.4.4 Detailanalyse der Operationstechnik auf den Hautmantel (MW)

Tabelle 33 zeigt die Ergebnisse der Untergruppe der multivariaten Regressionen für die Variable Hautmantel Mittelwert. N entspricht der Anzahl der Beobachtungen, bei denen für alle in den Regressionen verwendeten Variablen Daten erhoben werden konn-

ten.

	1	2	3	4	5	6
Konst.	5.824*	36.930***	5.977*	35.168***	8.090***	36.863***
	−31.268	−45.268	−31.376	−49.317	−30.775	−48.517
Alter	0.065	−0.021	0.064	−0.015	0.079	−0.032
	(0.065)	(0.082)	(0.065)	(0.082)	(0.066)	(0.082)
RRBM o. RRCM	0.705	0.501	0.796	0.394	0.169	0.856
	−11.542	−13.601	−11.616	−13.664	−11.567	−13.453
Brustdichte		−4.764***		−4.520***		−4.994***
		(0.825)		(0.868)		(0.822)
Brustseite	0.121	−0.032	0.176	−0.092	−0.024	0.078
	−10.326	−12.164	−10.365	−12.193	−10.558	−12.235
Präop. Brustvolumen	0.013***		0.014***		0.011***	
	(0.001)		(0.002)		(0.001)	
Kompression	−3.580**	−5.395***	−3.390**	−5.544***	−3.671**	−5.672***
	−14.086	−16.335	−14.302	−16.431	−14.567	−16.531
Inframammärschnitt−NSM	3.177**	−17.511	24.963	−0.652		
	−13.066	−13.251	−15.561	−17.985		
NSM					13.160	−0.011
					−15.087	−17.660
Inv.−T−NSM			−15.323	19.277		
			−18.946	−21.310		
Erfahrung d. OperateurIn	−0.224***	−0.190***	−0.217***	−0.200***	−0.226***	−0.195***
	(0.040)	(0.049)	(0.041)	(0.051)	(0.042)	(0.051)
R^2	0.645	0.509	0.647	0.513	0.628	0.501
Adj. R^2	0.622	0.477	0.620	0.476	0.604	0.469
N	115	115	115	115	115	115

Tabelle 33: Untergruppe Multivariate OLS Regression – Hautmantel Mittelwert
Die Tabelle zeigt die Ergebnisse der Untergruppe der multivariaten Regression für die abhängige Variable Hautmantel Mittelwert. Standardfehler sind in den Klammern angegeben. *, ** , *** zeigen die statistische Signifikanz für das 10 %-, 5 %-, 1 %-Niveau an. Konst. = Regressionskonstante, R^2 = Determinationskoeffizient, Adj. R^2 = Adjustierter Determinationskoeffizient, N = Anzahl der Beobachtungen. Die unabhängigen Variablen sind: Alter zum OP-Zeitpunkt, RRBM o. RRCM, Brustdichte, Brustseite, Präop. Brustvolumen, MRT-bedingte Kompression, Operationsmethode Inframammärschnitt-NSM, Operationsmethode NSM, NSM mit invertiertem T-Schnitt, Erfahrung d. OperateurIn.

Ein robuster Effekt einer Operationsmethode auf den Hautmanteldurchmesser lässt sich nicht zeigen. Auch hat keinen Effekt, ob die Operation als NSM oder SSM durchgeführt wurde. Die Daten sind damit kongruent zu Tabelle 31. R^2 nimmt in den letzten Regressionen hohe Werte an (im Maximum 0.647), zu sehen in Spalte 3. Das zeigt die gute Modellperformance. Zudem steigt R^2 mit Hinzunahme der Variablen, was zeigt, dass die Variablen zusätzlich Varianz erklären.

		Koeff.	Std.-fehler	t-Stat.	p-Wert	2,5 %-KI	97,5 %-KI
1	**Alter**	0.065	0.065	1.011	0.314	−0.063	0.193
	RRBM o. RRCM	0.705	1.154	0.610	0.543	−1.584	2.993
	Brustseite	0.121	1.033	0.117	0.907	−1.926	2.168
	Präop. Brustvolumen	0.013	0.001	9.321	0.000	0.010	0.016
	Kompression	−35.795	1.409	−2.541	0.012	−6.372	−0.787
	Erfahrung d. OperatuerIn	−0.224	0.040	−5.571	0.000	−0.304	−0.144
	Inframammärschnitt−NSM	31.772	1.307	2.432	0.017	0.587	5.767
2	**Alter**	−0.021	0.082	−0.255	0.799	−0.183	0.141
	RRBM o. RRCM	0.501	1.360	0.368	0.713	−2.195	3.197
	Brustseite	−0.032	1.216	−0.026	0.979	−2.443	2.380
	Brustdichte	−47.635	0.825	−5.775	0.000	−6.399	−3.128
	Kompression	−53.951	1.633	−3.303	0.001	−8.633	−2.157
	Erfahrung d. OperatuerIn	−0.190	0.049	−3.843	0.000	−0.287	−0.092
	Inframammärschnitt−NSM	−17.511	1.325	−1.321	0.189	−4.378	0.876
3	**Alter**	0.064	0.065	0.992	0.323	−0.064	0.193
	RRBM o. RRCM	0.796	1.162	0.686	0.495	−1.507	3.099
	Brustseite	0.176	1.036	0.169	0.866	−1.879	2.230
	Präop. Brustvolumen	0.014	0.002	8.808	0.000	0.011	0.017
	Kompression	−33.900	1.430	−2.370	0.020	−6.225	−0.555
	Erfahrung d. OperatuerIn	−0.217	0.041	−5.262	0.000	−0.299	−0.135
	Inframammärschnitt−NSM	24.963	1.556	1.604	0.112	−0.589	5.581
	Inv.−T−NSM	−15.323	1.895	−0.809	0.420	−5.289	2.224
4	**Alter**	−0.015	0.082	−0.182	0.856	−0.177	0.148
	RRBM o. RRCM	0.394	1.366	0.288	0.774	−2.315	3.103
	Brustseite	−0.092	1.219	−0.075	0.940	−2.509	2.326
	Brustdichte	−45.202	0.868	−5.206	0.000	−6.242	−2.799
	Kompression	−55.439	1.643	−3.374	0.001	−8.802	−2.286
	Erfahrung d. OperatuerIn	−0.200	0.051	−3.945	0.000	−0.301	−0.100
	Inframammärschnitt−NSM	−0.652	1.798	−0.363	0.718	−4.218	2.913
	Inv.−T−NSM	19.277	2.131	0.905	0.368	−2.297	6.153
5	**Alter**	0.079	0.066	1.203	0.232	−0.051	0.210
	RRBM o. RRCM	0.169	1.157	0.146	0.884	−2.124	2.462
	Brustseite	−0.024	1.056	−0.023	0.982	−2.117	2.069
	Präop. Brustvolumen	0.011	0.001	9.263	0.000	0.009	0.014
	Kompression	−36.710	1.457	−2.520	0.013	−6.559	−0.783
	Erfahrung d. OperatuerIn	−0.226	0.042	−5.401	0.000	−0.310	−0.143
	NSM	13.160	1.509	0.872	0.385	−1.675	4.307
6	**Alter**	−0.032	0.082	−0.389	0.698	−0.194	0.130
	RRBM o. RRCM	0.856	1.345	0.636	0.526	−1.811	3.523
	Brustseite	0.078	1.223	0.064	0.949	−2.347	2.504
	Brustdichte	−49.940	0.822	−6.074	0.000	−6.624	−3.364
	Kompression	−56.717	1.653	−3.431	0.001	−8.949	−2.395
	Erfahrung d. OperatuerIn	−0.195	0.051	−3.813	0.000	−0.296	−0.093
	NSM	−0.011	1.766	−0.006	0.995	−3.512	3.490

Tabelle 34: Variablen der Untergruppe der multivariaten OLS Regression - Hautmantel Mittelwert

Die Tabelle zeigt eine detaillierte Beschreibung der unabhängigen Variablen der Untergruppe der multivariaten OLS-Regression für die abhängige Variable Hautmantel Mittelwert. Angegeben werden jeweils der Koeffizient, Standardfehler, die t-Statistik, der p-Wert, sowie die Grenzen des 2,5-97,5 %-Konfidenzintervalls.

Tabelle 34 beschreibt die unabhängigen Variablen der in Tabelle 33 dargestellten multivariaten OLS-Regressionen für die abhängige Variable Hautmantel Mittelwert.

3.4.5 Analyse möglicher Einflussfaktoren für den retromamillären Hautmantel

Tabelle 35 zeigt die Ergebnisse der multivariaten Regressionen für die Variable Hautmantel retromamillär.

	1	2	3	4	5	6	7	8
Konst.	18.854	18.162***	6.727**	17.906***	8.499***	19.283***	55.636	19.291***
	−28.138	−42.394	−28.192	−40.115	−29.422	−39.564	−37.121	−39.755
Alter	0.033	−0.053	0.010	−0.041	0.000	−0.052	−0.007	−0.048
	(0.072)	(0.077)	(0.066)	(0.073)	(0.066)	(0.072)	(0.066)	(0.073)
RRBM o. RRCM	−0.773	−0.393	−11.407	−0.772	−15.332	−13.147	−11.566	−14.121
	−12.972	−12.952	−11.938	−12.302	−11.972	−12.218	−12.281	−12.573
Brustdichte		−3.067***		−2.129***		−2.001***		−1.897**
		(0.732)		(0.744)		(0.728)		(0.787)
Brustseite	0.064	0.247	0.063	0.282	−0.132	−0.015	−0.001	−0.059
	−11.730	−11.697	−10.767	−11.067	−10.680	−10.869	−10.689	−10.991
Präop. Brustvolumen	0.005***		0.005***		0.004***		0.006***	
	(0.001)		(0.001)		(0.001)		(0.002)	
Kompression					−2.585*	−3.310**	−2.406*	−3.284**
					−13.943	−13.922	−13.961	−14.007
Inframammärschnitt−NSM							21.780	−0.489
							−16.895	−13.628
Erfahrung d. OperateurIn			−0.176***	−0.155***	−0.189***	−0.171***	−0.183***	−0.173***
			(0.041)	(0.045)	(0.041)	(0.044)	(0.041)	(0.045)
R^2	0.170	0.169	0.308	0.264	0.333	0.307	0.345	0.308
Adj. R^2	0.134	0.133	0.270	0.224	0.289	0.261	0.294	0.254
N	98	98	98	98	98	98	98	98

Tabelle 35: Multivariate OLS Regression – Hautmantel retromamillär
Die Tabelle zeigt die Ergebnisse der multivariaten Regression für die abhängige Variable Hautmantel retromamillär. Standardfehler sind in den Klammern angegeben. *, ** , *** zeigen die statistische Signifikanz für das 10 %-, 5 %-, 1 %-Niveau an. Konst. = Regressionskonstante, R^2 = Determinationskoeffizient, Adj. R^2 = Adjustierter Determinationskoeffizient, N = Anzahl der Beobachtungen. Die unabhängigen Variablen sind: Alter zum OP-Zeitpunkt, RRBM o. RRCM, Brustdichte, Brustseite, Präop. Brustvolumen, MRT-bedingte Kompression, Operationsmethode Inframammärschnitt-NSM, Erfahrung d. OperateurIn.

Analog zu den Regressionen für die Variable Hautmantel Mittelwert kann ein systematischer Effekt der Brustdichte gezeigt werden. Eine höhere Brustdichte führt in der Folge zu einem geringeren Hautmanteldurchmesser. Auch das Brustvolumen zeigt einen positiven Effekt auf den Hautmanteldurchmesser. Je größer das Brustvolumen, desto größer der Hautmantel. Zu beachten ist auch hier, dass Brustdichte und Brustvolumen deutlich negativ miteinander korrelieren. Daher wurden nicht beide Variablen gleichzeitig in die Regression genommen. Die untersuchungsbedingte Kompression hat einen negativen Effekt auf die Hautmanteldurchmesser: Je mehr Kompression, desto geringer der Hautmanteldurchmesser. Dieser Effekt ist etwas geringer ausgeprägt, als für den Hautmantel Mittelwert. Die Erfahrung d. OperateurIn zeigt ebenfalls einen negativ

signifikanten Zusammenhang. Je erfahrener der Operateur, desto dünner ist der verbleibende Hautmantel. Die Operationsmethode Inframammärschnitt-NSM hat keinen signifikanten Effekt. Das R^2 nimmt in den letzten Regressionen relativ hohe Werte an (im Maximum 0.345), zu sehen in Spalte 7, die Werte sind jedoch deutlich niedriger als für die Regressionen für die Variable Hautmantel Mittelwert, sodass die Modellperformance hier niedriger zu bewerten ist. R^2 steigt mit Hinzunahme der Variablen (bis 0.345), was zeigt, dass auch in diesem Modell die Variablen zusätzlich Varianz erklären.

		Koeff.	Std.-fehler	t-Stat.	p-Wert	2,5 %-KI	97,5 %-KI
1	**Alter**	0.033	0.072	0.456	0.650	−0.110	0.176
	RRBM o. RRCM	−0.773	1.297	−0.596	0.553	−3.349	1.803
	Brustseite	0.064	1.173	0.055	0.956	−2.265	2.394
	Präop. Brustvolumen	0.005	0.001	4.204	0.000	0.003	0.008
	Alter	−0.053	0.077	−0.684	0.496	−0.207	0.101
	RRBM o. RRCM	−0.393	1.295	−0.303	0.762	−2.965	2.179
	Brustseite	0.247	1.170	0.211	0.833	−2.076	2.569
	Brustdichte	−30.670	0.732	−4.188	0.000	−4.521	−1.613
2	**Alter**	0.010	0.066	0.143	0.887	−0.122	0.141
	RRBM o. RRCM	−11.407	1.194	−0.955	0.342	−3.512	1.230
	Brustseite	0.063	1.077	0.059	0.953	−2.075	2.202
	Präop. Brustvolumen	0.005	0.001	3.815	0.000	0.002	0.007
	Erfahrung d. OperateurIn	−0.176	0.041	−4.286	0.000	−0.258	−0.095
3	**Alter**	−0.041	0.073	−0.559	0.578	−0.187	0.105
	RRBM o. RRCM	−0.772	1.230	−0.627	0.532	−3.215	1.672
	Brustseite	0.282	1.107	0.255	0.799	−1.916	2.480
	Brustdichte	−21.294	0.744	−2.861	0.005	−3.608	−0.651
	Erfahrung d. OperateurIn	−0.155	0.045	−3.450	0.001	−0.244	−0.066
4	**Alter**	0.000	0.066	0.002	0.999	−0.130	0.131
	RRBM o. RRCM	−15.332	1.197	−1.281	0.204	−3.911	0.845
	Brustseite	−0.132	1.068	−0.124	0.902	−2.253	1.989
	Präop. Brustvolumen	0.004	0.001	3.378	0.001	0.002	0.007
	Kompression	−25.845	1.394	−1.854	0.067	−5.354	0.185
	Erfahrung d. OperateurIn	−0.189	0.041	−4.596	0.000	−0.271	−0.107
5	**Alter**	−0.052	0.072	−0.724	0.471	−0.194	0.090
	RRBM o. RRCM	−13.147	1.222	−1.076	0.285	−3.742	1.112
	Brustseite	−0.015	1.087	−0.013	0.989	−2.174	2.144
	Brustdichte	−20.013	0.728	−2.749	0.007	−3.448	−0.555
	Kompression	−33.098	1.392	−2.377	0.020	−6.075	−0.544
	Erfahrung d. OperateurIn	−0.171	0.044	−3.858	0.000	−0.259	−0.083
6	**Alter**	−0.007	0.066	−0.101	0.920	−0.137	0.124
	RRBM o. RRCM	−11.566	1.228	−0.942	0.349	−3.596	1.283
	Brustseite	−0.001	1.069	−0.001	0.999	−2.125	2.123
	Präop. Brustvolumen	0.006	0.002	3.355	0.001	0.002	0.009
	Kompression	−24.057	1.396	−1.723	0.088	−5.179	0.368
	Erfahrung d. OperateurIn	−0.183	0.041	−4.413	0.000	−0.265	−0.100
	Inframammärschnitt-NSM	21.780	1.690	1.289	0.201	−1.179	5.534
7	**Alter**	−0.048	0.073	−0.663	0.509	−0.193	0.096
	RRBM o. RRCM	−14.121	1.257	−1.123	0.264	−3.910	1.086
	Brustseite	−0.059	1.099	−0.053	0.958	−2.242	2.125
	Brustdichte	−18.973	0.787	−2.410	0.018	−3.461	−0.334
	Kompression	−32.840	1.401	−2.344	0.021	−6.067	−0.501
	Erfahrung d. OperateurIn	−0.173	0.045	−3.856	0.000	−0.262	−0.084
	Inframammärschnitt-NSM	−0.489	1.363	−0.359	0.721	−3.196	2.219

Tabelle 36: Variablen multivariater OLS Regression - Hautmantel Retromamillär
Die Tabelle zeigt eine detaillierte Beschreibung der unabhängigen Variablen der multivariaten OLS-Regression für die abhängige Variable Hautmantel Retromamillär. Angegeben werden jeweils der Koeffizient, Standardfehler, die t-Statistik, der p-Wert, sowie die Grenzen des 2,5-97,5 %-Konfidenzintervalls.

Tabelle 36 beschreibt die unabhängigen Variablen der in Tabelle 35 dargestellten multivariaten OLS-Regressionen für die abhängige Variable Hautmantel retromamillär.

3.4.6 Detailanalyse der Operationstechnik auf den retromamillären Hautmantel

Tabelle 37 zeigt die Ergebnisse der Untergruppe der multivariaten Regressionen für die Variable Hautmantel retromamillär. N entspricht der Anzahl der Beobachtungen,

bei denen für alle in den Regressionen verwendeten Variablen Daten erhoben werden konnten.

	1	2	3	4	5	6
Konst.	55.636	19.291***	4.435**	12.698***	4.250***	9.642***
	−37.121	−39.755	−21.752	−26.865	−14.711	−19.782
Alter	−0.007	−0.048	−0.007	−0.048	0.000	−0.052
	(0.066)	(0.073)	(0.066)	(0.073)	(0.066)	(0.072)
RRBM o. RRCM	−11.566	−14.121	−11.566	−14.121	−15.332	−13.147
	−12.281	−12.573	−12.281	−12.573	−11.972	−12.218
Brustdichte		−1.897**		−1.897**		−2.001***
		(0.787)		(0.787)		(0.728)
Brustseite	−0.001	−0.059	−0.001	−0.059	−0.132	−0.015
	−10.689	−10.991	−10.689	−10.991	−10.680	−10.869
Präop. Brustvolumen	0.006***		0.006***		0.004***	
	(0.002)		(0.002)		(0.001)	
Kompression	−2.406*	−3.284**	−2.406*	−3.284**	−2.585*	−3.310**
	−13.961	−14.007	−13.961	−14.007	−13.943	−13.922
Inframammärschnitt−NSM	21.780	−0.489	3.307***	6.105***		
	−16.895	−13.628	−10.439	−16.025		
NSM					4.250***	9.642***
					−14.711	−19.782
Inv.−T−NSM			11.285	6.593***		
			−16.441	−14.033		
Erfahrung d. OperateurIn	−0.183***	−0.173***	−0.183***	−0.173***	−0.189***	−0.171***
	(0.041)	(0.045)	(0.041)	(0.045)	(0.041)	(0.044)
R^2	0.345	0.308	0.345	0.308	0.333	0.307
Adj. R^2	0.294	0.254	0.294	0.254	0.289	0.261
N	98	98	98	98	98	98

Tabelle 37: Untergruppe der multivariaten OLS Regression – Hautmantel retromamillär
Die Tabelle zeigt die Ergebnisse der Untergruppe der multivariaten Regression für die abhängige Variable Hautmantel retromamillär. Standardfehler sind in den Klammern angegeben. *, ** , *** zeigen die statistische Signifikanz für das 10 %-, 5 %-, 1 %-Niveau an. Konst. = Regressionskonstante, R^2 = Determinationskoeffizient, Adj. R^2 = Adjustierter Determinationskoeffizient, N = Anzahl der Beobachtungen. Die unabhängigen Variablen sind: Alter zum OP-Zeitpunkt, RRBM o. RRCM, Brustdichte, Brustseite, Präop. Brustvolumen, MRT-bedingte Kompression, Operationsmethode Inframammärschnitt-NSM, Operationsmethode NSM, NSM mit invertiertem T-Schnitt, Erfahrung d. OperateurIn.

Es kann ein ein auf das 1 %-Niveau signifikanter Effekt der Operationsmethode NSM auf den retromamillären Hautmantel gezeigt werden. Betrachtet man die Techniken Inframammärschnitt-NSM und NSM mit invertiertem T-Schnitt jedoch detailliert, zeigt keine der Methoden einzeln einen robusten Effekt. Stattdessen zeigt sich eine deutliche Ko-Beeinflussung, insbesondere durch die Variablen Brustdichte, Brustvolumen und die übrigen Operationsmethoden. Das R^2 nimmt in den letzten Regressionen relativ hohe Werte an (im Maximum 0.345), zu sehen in den Spalten 1 und 3, die Werte sind jedoch deutlich niedriger als für die Regressionen für die Variable Hautmantel Mittelwert, sodass die Modellperformance hier niedriger zu bewerten ist. R^2 steigt mit Hinzunahme der Variablen, was zeigt, dass auch in diesem Modell die Variablen zusätzlich Varianz

erklären.

		Koeff.	Std.-fehler	*t*-Stat.	*p*-Wert	2,5 %-KI	97,5 %-KI
1	**Alter**	−0.007	0.066	−0.101	0.920	−0.137	0.124
	RRBM o. RRCM	−11.566	1.228	−0.942	0.349	−3.596	1.283
	Brustseite	−0.001	1.069	−0.001	0.999	−2.125	2.123
	Präop. Brustvolumen	0.006	0.002	3.355	0.001	0.002	0.009
	Kompression	−24.057	1.396	−1.723	0.088	−5.179	0.368
	Erfahrung d. OperateurIn	−0.183	0.041	−4.413	0.000	−0.265	−0.100
	Inframammärschnitt−NSM	21.780	1.690	1.289	0.201	−1.179	5.534
2	**Alter**	−0.048	0.073	−0.663	0.509	−0.193	0.096
	RRBM o. RRCM	−14.121	1.257	−1.123	0.264	−3.910	1.086
	Brustseite	−0.059	1.099	−0.053	0.958	−2.242	2.125
	Brustdichte	−18.973	0.787	−2.410	0.018	−3.461	−0.334
	Kompression	−32.840	1.401	−2.344	0.021	−6.067	−0.501
	Erfahrung d. OperateurIn	−0.173	0.045	−3.856	0.000	−0.262	−0.084
	Inframammärschnitt−NSM	−0.489	1.363	−0.359	0.721	−3.196	2.219
3	**Alter**	−0.007	0.066	−0.101	0.920	−0.137	0.124
	RRBM o. RRCM	−11.566	1.228	−0.942	0.349	−3.596	1.283
	Brustseite	−0.001	1.069	−0.001	0.999	−2.125	2.123
	Präop. Brustvolumen	0.006	0.002	3.355	0.001	0.002	0.009
	Kompression	−24.057	1.396	−1.723	0.088	−5.179	0.368
	Erfahrung d. OperateurIn	−0.183	0.041	−4.413	0.000	−0.265	−0.100
	Inframammärschnitt−NSM	33.065	1.044	3.167	0.002	1.233	5.380
	Inv.−T−NSM	11.285	1.644	0.686	0.494	−2.138	4.395
4	**Alter**	−0.048	0.073	−0.663	0.509	−0.193	0.096
	RRBM o. RRCM	−14.121	1.257	−1.123	0.264	−3.910	1.086
	Brustseite	−0.059	1.099	−0.053	0.958	−2.242	2.125
	Brustdichte	−18.973	0.787	−2.410	0.018	−3.461	−0.334
	Kompression	−32.840	1.401	−2.344	0.021	−6.067	−0.501
	Erfahrung d. OperateurIn	−0.173	0.045	−3.856	0.000	−0.262	−0.084
	Inframammärschnitt−NSM	61.047	1.602	3.810	0.000	2.921	9.288
	Inv.−T−NSM	65.933	1.403	4.698	0.000	3.805	9.381
5	**Alter**	0.000	0.066	0.002	0.999	−0.130	0.131
	RRBM o. RRCM	−15.332	1.197	−1.281	0.204	−3.911	0.845
	Brustseite	−0.132	1.068	−0.124	0.902	−2.253	1.989
	Präop. Brustvolumen	0.004	0.001	3.378	0.001	0.002	0.007
	Kompression	−25.845	1.394	−1.854	0.067	−5.354	0.185
	Erfahrung d. OperateurIn	−0.189	0.041	−4.596	0.000	−0.271	−0.107
	NSM	42.496	1.471	2.889	0.005	1.327	7.172
6	**Alter**	−0.052	0.072	−0.724	0.471	−0.194	0.090
	RRBM o. RRCM	−13.147	1.222	−1.076	0.285	−3.742	1.112
	Brustseite	−0.015	1.087	−0.013	0.989	−2.174	2.144
	Brustdichte	−20.013	0.728	−2.749	0.007	−3.448	−0.555
	Kompression	−33.098	1.392	−2.377	0.020	−6.075	−0.544
	Erfahrung d. OperateurIn	−0.171	0.044	−3.858	0.000	−0.259	−0.083
	NSM	96.416	1.978	4.874	0.000	5.712	13.571

Tabelle 38: Variablen der Untergruppe der multivariaten OLS Regression - Hautmantel Retromamillär

Die Tabelle zeigt eine detaillierte Beschreibung der unabhängigen Variablen der Untergruppe der multivariaten OLS-Regression für die abhängige Variable Hautmantel Retromamillär. Angegeben werden jeweils der Koeffizient, Standardfehler, die *t*-Statistik, der *p*-Wert, sowie die Grenzen des 2,5-97,5 %-Konfidenzintervalls.

Tabelle 38 beschreibt die unabhängigen Variablen der in Tabelle 37 dargestellten multivariaten OLS-Regressionen für die abhängige Variable Hautmantel retromamillär.

Detailbetrachtung Operationstechniken der NSM

Tabelle 39 zeigt die Ergebnisse der Detailbetrachtung der multivariaten Regressionen für die Variable Hautmantel retromamillär.

	1	2
Konst.	55.636	19.291***
	-37.121	-39.755
Alter	-0.007	-0.048
	(0.066)	(0.073)
RRBM o. RRCM	-11.566	-14.121
	-12.281	-12.573
Brustdichte		-1.897**
		(0.787)
Brustseite	-0.001	-0.059
	-10.689	-10.991
Präop. Brustvolumen	0.006***	
	(0.002)	
Kompression	-2.406*	-3.284**
	-13.961	-14.007
Inframammärschnitt-NSM o. Inv.-T-NSM	21.780	-0.489
	-16.895	-13.628
Erfahrung d. OperateurIn	-0.183***	-0.173***
	(0.041)	(0.045)
R^2	0.345	0.308
Adj. R^2	0.294	0.254
N	98	98

Tabelle 39: Multivariaten OLS Regression – Detailbetrachtung Operationstechniken der NSM für die Variable Hautmantel retromamillär
Die Tabelle zeigt die Ergebnisse der Detailbetrachtung Operationstechniken der NSM der multivariaten Regression für die abhängige Variable Hautmantel retromamillär. Standardfehler sind in den Klammern angegeben. *, ** , *** zeigen die statistische Signifikanz für das 10 %-, 5 %-, 1 %-Niveau an. Konst. = Regressionskonstante, R^2 = Determinationskoeffizient, Adj. R^2 = Adjustierter Determinationskoeffizient, N = Anzahl der Beobachtungen. Die unabhängigen Variablen sind: Alter zum OP-Zeitpunkt, RRBM o. RRCM, Brustdichte, Brustseite, Präop. Brustvolumen, MRT-bedingte Kompression, Operationsmethode Inframammärschnitt-NSM o. Inv.-T-NSM, Erfahrung d. OperateurIn.

Da sowohl in der multivariaten Analyse, als auch in der erstellten Untergruppe ein robuster Effekt der Operationsmethode auf die abhängige Variable nicht gezeigt werden konnte, wurde eine weitere Analyse angefertigt, in der die verschiedenen Verfahren zur Durchführung der NSM einander gegenübergestellt wurden. Ein Effekt auf den retromamillären Hautmantel kann nicht gezeigt werden.

		Koeff.	Std.-fehler	t-Stat.	p-Wert	2,5 %-KI	97,5 %-KI
1	**Alter**	−0.007	0.066	−0.101	0.920	−0.137	0.124
	RRBM o. RRCM	−11.566	1.228	−0.942	0.349	−3.596	1.283
	Brustseite	−0.001	1.069	−0.001	0.999	−2.125	2.123
	Präop. Brustvolumen	0.006	0.002	3.355	0.001	0.002	0.009
	Kompression	−24.057	1.396	−1.723	0.088	−5.179	0.368
	Erfahrung d. OperateurIn	−0.183	0.041	−4.413	0.000	−0.265	−0.100
	Inframammärschnitt−NSM o.Inv.−T−NSM	21.780	1.690	1.289	0.201	−1.179	5.534
2	**Alter**	−0.048	0.073	−0.663	0.509	−0.193	0.096
	RRBM o. RRCM	−14.121	1.257	−1.123	0.264	−3.910	1.086
	Brustseite	−0.059	1.099	−0.053	0.958	−2.242	2.125
	Brustdichte	−18.973	0.787	−2.410	0.018	−3.461	−0.334
	Kompression	−32.840	1.401	−2.344	0.021	−6.067	−0.501
	Erfahrung d. OperateurIn	−0.173	0.045	−3.856	0.000	−0.262	−0.084
	Inframammärschnitt−NSM o.Inv.−T−NSM	−0.489	1.363	−0.359	0.721	−3.196	2.219

Tabelle 40: Variablen der Untergruppe der multivariaten OLS Regression - Hautmantel Retromamillär
Die Tabelle zeigt eine detaillierte Beschreibung der unabhängigen Variablen der Untergruppe der multivariaten OLS-Regression für die abhängige Variable Hautmantel Retromamillär. Angegeben werden jeweils der Koeffizient, Standardfehler, die t-Statistik, der p-Wert, sowie die Grenzen des 2,5-97,5 %-Konfidenzintervalls.

Tabelle 40 beschreibt die unabhängigen Variablen der in Tabelle 39 dargestellten multivariaten OLS-Regressionen für die abhängige Variable Hautmantel retromamillär.

4 Diskussion

Das kumulative Risiko für Frauen mit pathogener Mutation, bis zum Alter von 80 Jahren an Brustkrebs zu erkranken, beträgt 72 % für BRCA1- und 69 % für BRCA2-Mutationsträgerinnen (Kuchenbaecker et al., 2017). Während es bereits Instrumente zur Abschätzung des individuellen Brustkrebsrisikos gibt, fehlen entsprechende Instrumente für das Restrisiko nach RRME (Hunt et al., 2017). Die Schätzungen hierfür umfassen lediglich das in Studien ermittelte Restrisiko für die Entwicklung eines Mammakarzinoms nach RRME (Metcalfe et al., 2004; Rebbeck et al., 2004; Kurian et al., 2012), ohne jedoch individuelle Faktoren auf Seiten der Patientin oder der Operation zu berücksichtigen, die das Risiko modulieren.
In unserer Studie wurden diese individuellen Faktoren und ihr möglicher Effekt auf das Vorhandensein postoperativen Restdrüsenparenchyms hin untersucht, da dieses bei allen Formen der Mastektomie verbleiben und ausschlaggebend für das Restrisiko der Patientin sein kann (Papassotiropoulos et al., 2019).

4.1 Restdrüsenparenchym und dessen Einflussfaktoren

4.1.1 Menge des Restdrüsenparenchyms:

Die größte Menge Restdrüsenparenchym, die volumetrisch in unserer Studie erfasst wurde, ist 5,5 ml, die kleinste 0,1 ml. Beide Volumina wurden je einmal vermessen. Der Mittelwert des postoperativ vorhandenen Drüsenparenchyms ist 1,58 ml, der Median 1,3 ml. In 94 % der Fälle, in denen Restparenchym detektiert wurden, war der die Menge des Restparenchyms, verglichen mit den präoperativen Brustvolumina der Patientinnen, (meist weit) unter 1 %. Lediglich in folgenden drei Fällen (6 %) belief sich die Menge des Restparenchyms auf einen Anteil von über 1 % des Brustvolumens: Eine Patientin mit einem präoperativen Brustvolumen von 312 ml und 3,6 ml Restparenchym, was einen Anteil von 1,15 % ausmacht, eine weitere mit 202 ml Brustvolumen präoperativ und 2,4 ml Restparenchym und damit einem Anteil von 1,19 % und der dritten Patientin mit 112 ml Brustvolumen und 1,7 ml Restparenchym, somit 1,52 % des Gesamtvolumens. Eminent hierbei sind die in allen drei Fällen kleinen Gesamtvolumina, verglichen mit den durchschnittlichen Volumina der Studienkohorte (Mittelwert 857 ml). Ebenso ist die absolute Menge des Restdrüsenparenchyms in allen drei Fällen oberhalb des Mittelwerts der Studienpopulation von 1,58 ml (Dietzel et al., 2023).
Beim Vergleich unserer Studienergebnisse mit denen anderer Studien, ist die Menge postoperativ vorhandenen Restparenchyms in unserer Kohorte sehr gering. Volumina

von maximal 5,5 ml und einem Mittelwert von 1,58 ml (respektive 0,68 ml bei Inklusion aller Beobachtungen in die Berechnung, auch derer ohne messbares RGT), was in nahezu allen Fällen einen Anteil von unter 1 % des Brustvolumens ausmacht, sind als minimal einzuschätzen. Dies wird auch durch andere Untersuchungen gestützt: Sofern eine Schnittgrenze von 5 mm retroareolär eingehalten wurde, machte das Drüsenparenchym des MAK bei Baltzer et al. (2014) lediglich bis 1,2 % des Gesamtparenchyms aus. Grinstein et al. (2019) beschreiben durchschnittliche Mengen postoperativen Restparenchyms von 2-3 ml. Auch bezüglich der Lokalisation bestehen deutliche Parallelen unserer Ergebnisse mit den Untersuchungen durch Grinstein et al. (2019): Auch dort wurde Restdrüsenparenchym in 94 % der detektierten Fälle retromamillär gefunden. Dies ist unseren Ergebnissen entsprechend. Papassotiropoulos et al. (2019) beschrieben deutlich größere Mengen: Im Median wurden 7,1 % des Gesamtparenchyms postoperativ detektiert.

4.1.2 Häufigkeit von Restdrüsenparenchym:

In 50 Mammae (42,74 %) wurde retromamillär Restdrüsenparenchym detektiert. In zwei Fällen wurde zusätzlich zu retromamillärem RGT noch an einem weiteren Ort Restdrüsenparenchym detektiert. Dementsprechend traten alle Fälle von Restdrüsenparenchym nach Nipple-Sparing Mastektomien auf (Dietzel et al., 2023). In der vorhandenen Literatur zeigt sich ein heterogenes Bild bei der Häufigkeit postoperativ vorhandenen Restdrüsenparenchyms. Bei Dreadin et al. (2012) und Griepsma et al. (2014) wurde nach SSM in 6 bis 76,2 % der untersuchten Mammae RGT gefunden. Papassotiropoulos et al. (2019) fanden in 51,3 % der Fälle Restdrüsenparenchym. Vergleicht man diese Zahlen mit denen unserer Studie, ist besonders die Operationstechnik gesondert zu beachten: In 94 % aller Fälle unserer Studie, in denen Restparenchym detektiert wurde, war dies retromamillär. Exkludiert man alle Fälle retromamillären Restdrüsenparenchyms (um analoge Bedingungen zu den Studienergebnissen für Restparenchym nach SSM zu simulieren), wurde lediglich in 1,71 % aller Beobachtungen Restparenchym gefunden (Dietzel et al., 2023). Giannotti et al. (2018) fanden Restdrüsenparenchym außerhalb des MAK in 29,9 % der Fälle nach subkutaner Mastektomie, Grinstein et al. (2019) ohne Exklusion des MAK in 37,9 %, wobei in beiden Studien sowohl risikoreduzierende als auch therapeutische Mastektomien betrachtet wurden. In anderen Studien zu Restparenchym nach Mastektomien konnte allerdings gezeigt werden, dass bei 5 bis zu 100 % aller mastektomierten Patientinnen postopera-

tiv Restparenchym vorhanden ist (Zippel et al., 2015; Papassotiropoulos et al., 2019). Eine aktuelle Metaanalyse beschreibt die Variablen Operationsmethode, Operationsindikation sowie Erfahrung des/der OperateurIn als maßgebliche Einflussfaktoren für Restdrüsenparenchym (Rocco et al., 2021).
In unserer Studie konnten bezüglich des postoperativen Restparenchyms in der uni- und multivariaten Analyse konsistente Ergebnisse erzielt werden, wobei die multivariate Analyse insgesamt eine größere Anzahl Einflussfaktoren identifizieren konnte, welche im Folgenden näher beschrieben werden.

4.1.3 Einflussfaktor Hautmantel

Der Durchmesser des postoperativ verbliebenen Hautmantels hatte in allen Analysen einen robusten Effekt. Dies galt sowohl für die Summe aller Messpunkte, als auch isoliert für den retromamillären Hautmantel, welcher aufgrund seines Bezugs zu einem Großteil des detektierten Restparenchyms gesondert betrachtet wurde (Dietzel et al., 2023). Die aktuelle Studienlage stützt unsere Ergebnisse bezüglich des signifikanten Effektes des Hautmantels auf postoperatives Restparenchym (Giannotti et al., 2018; Grinstein et al., 2019). Ebenso kann studienübergreifend mehr Restdrüsenparenchym hinter dem MAK gefunden werden (Grinstein et al., 2019; Kaidar-Person et al., 2020). Aufgrund dieses starken Effekts, aber auch der engen Verknüpfung der Variable mit anderen Operations-assoziierten Faktoren, wurden mögliche Einflussfaktoren für den Hautmanteldurchmesser gesondert untersucht und im Kapitel *Hautmantel und dessen Einflussfaktoren* diskutiert.

4.1.4 Einflussfaktor Erfahrung des/der OperateurIn

Die Erfahrung des/der OperateurIn hatte in der univariaten Analyse einen negativen Einfluss auf das postoperativ vorhandene Restparenchym, in der multivariaten Analyse war der Effekt in den meisten Regressionen auf das 5−10 %-Niveau signifikant. In wenigen Regressionen war der Effekt knapp nicht signifikant, in der Zusammenschau lässt sich aber ein robuster Effekt erkennen (Dietzel et al., 2023). Dies wird zudem gestützt durch die ergänzende Untergruppe der multivariaten Regressionen, in der die Operationstechnik näher untersucht wurde. Hier zeigt die Erfahrung des/der OperateurIn in allen Regressionen einen signifikanten Effekt auf postoperatives Restdrüsenparenchym auf das 5−10 %-Niveau. Die Hinzunahme weiterer Variablen führt dementsprechend zu einer Verdeutlichung des robusten Effekts der Erfahrung des/der OperateurIn.
Papassotiropoulos et al. (2019) untersuchten ebenfalls den Einfluss der chirurgischen Erfahrung und zeigten analoge Ergebnisse. Bislang gibt es jedoch weder eine ausrei-

chende Anzahl von Studien, die diese Variable untersucht haben, noch eine einheitliche Definition für sie, was es schwierig macht, Schlussfolgerungen über ihren Einfluss zu ziehen. Dies unterscheidet unsere Studie von vielen anderen mit ähnlicher Fragestellung, in denen oft nur die jeweiligen OperateurInnen verglichen wurden. Vergleicht man die Aussagekraft bei der Variablen, ist die Erfahrung des/der OperateurIn hinsichtlich der Kausalität eindeutiger. Die gezeigten Effekte auf postoperatives Restdrüsenparenchym lassen sich eindeutig durch die chirurgische Expertise erklären, welche zur Risikoabschätzung kalkulierbar ist, im Gegensatz zu Effekten der Variable OperateurIn, bei der mögliche Gründe des Effekts unklar bleiben. Daher halten wir die Analyse der chirurgischen Erfahrung für das wertvollere Instrument im Sinne der Fragestellung. Ein weiteres Merkmal unserer Studie ist, dass im Gegensatz zu anderen Ländern, in denen diese Operation auf der Zusammenarbeit von onkologischen und plastischen ChirurgInnen beruht, die Operationen an unserem Zentrum von ChirurgInnen durchgeführt werden, die sowohl in onkologischen als auch in plastischen Bereichen ausgebildet sind (Dietzel et al., 2023).

4.1.5 Einflussfaktor Operationsmethode

84,6 % aller Mammae in unserer Studie wurden unter Erhalt des MAK operiert, 15,4 % als SSM, was unseren höchsten Ansprüchen sowohl an die onkologische Sicherheit als auch an das bestmögliche ästhetische Ergebnis entspricht (Dietzel et al., 2023). In der aktuellen Literatur finden sich durchweg niedrigere Zahlen von brustwarzenerhaltenden Operationen zwischen 49,5 % und 78,3 % (Giannotti et al., 2018; Grinstein et al., 2019). Obwohl die inframammäre Inzision in der Regel für die NSM bei kleineren Brüsten empfohlen wird (Spear et al., 2009), wurde sie in unserer Studie, ähnlich wie Salibian et al. (2013), am häufigsten durchgeführt, unabhängig von der Brustgröße. Vorteile hierbei sind insbesondere die unauffälligsten Narbenverhältnisse bei Inzision in der Brustumschlagsfalte bei gleichzeitiger Bewahrung der natürlichen Brustkontur (Daar et al., 2019).

Innerhalb der multivariaten Analyse wurde zunächst untersucht, ob durch die Durchführung einer Inframammärschnitt-NSM im Gegensatz zu den übrigen durchgeführten Operationsmethoden ein Effekt auf postoperatives Restparenchym gezeigt werden kann. Es konnte ein positiver Effekt gezeigt werden mit mehr Restparenchym nach Inframammärschnitt-NSM (Dietzel et al., 2023).

Zur genaueren Interpretation der Ergebnisse, wurden die erhobenen Daten hinsichtlich der Häufigkeit postoperativen Restparenchyms analysiert: Alle Fälle von Restdrüsen-

parenchym traten nach Nipple-Sparing Mastektomien auf. Bei Analyse der unterschiedlichen Schnittführungen zeigte sich, dass nach Inframammärschnitt-NSM Restdrüsenparenchym in 55,56 % der Fälle zu finden war, nach NSM mit invertiertem T-Schnitt in 29,6 %. Für eine möglichst spezifische Analyse des Effekts der Operationsmethode wurde eine Untergruppe der multivariaten Analyse erstellt und Inframammärschnitt-NSM und NSM mit invertiertem T-Schnitt einzeln, sowie beide gemeinsam auf ihren Effekt auf postoperatives Restdrüsenparenchym überprüft. Der signifikante Einfluss der Inframammärschnitt-NSM auf RGT konnte für die NSM mit invertiertem T-Schnitt nicht gezeigt werden.

Eine weitere Frage, die wir innerhalb der Studie zu beantworten versuchten, war, ob durch eine inframammäre Inzision größere Hautmanteldurchmesser im kranialen Operationsgebiet entstehen, da dieser Bereich durch die Schnittführung schlechter erreichbar ist, und ob dieser Umstand zu mehr postoperativem Restdrüsenparenchym führt: Zwar verbleibt nach Inframammärschnitt-NSM signifikant mehr Restdrüsenparenchym, jedoch kam es weder im kranialen Operationsgebiet zu Restdrüsenparenchym, noch wurden dort, im Vergleich mit den übrigen Operationsmethoden, größere Hautmanteldurchmesser belassen (s. Analysen zu Hautmanteldurchmessern). Der Grund für vermehrtes Restdrüsenparenchym nach Inframammärschnitt-NSM liegt also weder in der Hautmantelpräparation im Allgemeinen, noch in der Präparation der kranialen Bereiche im Speziellen. Da nach SSM in unserer Studie bei keiner Beobachtung Restdrüsenparenchym nachweisbar war, hat die Operationsmethode in der univariaten Regression einen stark negativen Effekt auf Restdrüsenparenchym. Aufgrund der eindeutigen Datenlage wurde darauf verzichtet, den Zusammenhang in den multivariaten Analysen weiter zu überprüfen. Analog zu unseren Ergebnissen zeigen Papassotiropoulos et al. (2019) ebenfalls signifikante Effekte der gewählten Operationsmethode.

4.1.6 Einflussfaktor Brustdichte

Während die univariate Analyse keinen Einfluss auf die Menge postoperativ vorhandenen Restparenchyms zeigen konnte, war in der multivariaten Analyse der Effekt der Brustdichte signifikant. Da die multivariate Analyse spezifischere Ergebnisse liefert und Einflüsse anderer Variablen eliminiert, ist von einem vorhandenen Effekt der Variable auszugehen.

Je höher die Mammaparenchymdichte der Patientin, desto größer ist das Risiko für postoperativ vorhandenes Restdrüsenparenchym (Dietzel et al., 2023).

4.1.7 Einflussfaktor Brustvolumen

In den univariaten Analysen wurden sowohl prä-, als auch postoperatives Brustvolumen untersucht. Da in allen Analysen analoge Effekte für prä- und postoperatives Brustvolumen gezeigt werden konnten, wurde für die multivariaten Analysen lediglich das präoperative Volumen verwendet, um kolineare Variablen zu vermeiden. Es wurde das präoperative Volumen verwendet, da zum Einen das postoperative Volumen bereits durch die Variable Hautmantel annäherungsweise in der Analyse abgebildet wurde, und sich zum Anderen das präoperative Volumen besser als Bestandteil einer präoperativen Risikoabschätzung eignet. In der multivariaten Analyse zeigt sich ein negativer Effekt des präoperativen Brustvolumens auf mögliches Restparenchym: Je größer das Volumen, desto kleiner die Wahrscheinlichkeit für postoperativ vorhandenes Restparenchym (Dietzel et al., 2023).

4.1.8 Variablen ohne Einfluss auf Restparenchym

Die Variablen **Alter** und **Operationsindikation** (ob eine RRBM oder RRCM durchgeführt wurde) hatten keinen Effekt auf Restdrüsenparenchym (Dietzel et al., 2023). Einige andere Studien kamen zu diskrepanten Ergebnissen mit signifikanten Effekten der Variablen auf postoperatives Restdrüsenparenchym (Grinstein et al., 2019; Kaidar-Person et al., 2020; Woitek et al., 2018).

Keinen Einfluss hat in unserer Studie zudem die (diskrete) untersuchungsbedingte **Kompression** der Brust während des Mamma-MRTs. Dieser Zusammenhang ist nicht kausal (Kompression während des postoperativen MRTs führt nicht zu mehr oder weniger Restdrüsenparenchym), zeigt aber, dass die Kompression das Messergebnis nicht verfälscht und spricht für die Validität der Ergebnisse. Dies wird auch durch die Interaktion der Hautmantel-Variablen mit der gemessenen Kompression innerhalb der univariaten Regression gezeigt (vgl. Tabelle 11) (Dietzel et al., 2023).

4.2 Hautmantel und dessen Einflussfaktoren

Es zeigte sich in allen Analysen ein starker Effekt der Hautmantels auf postoperatives Restparenchym (je breiter der Hautmantel, desto mehr Restdrüsenparenchym), weshalb neben Analysen für die Variable Restdrüsenparenchymmenge, anschließend ebenfalls Analysen für die abhängigen Variablen Hautmantel Mittelwert & Hautmantel retromamillär gerechnet wurden, um auch hier Einflussfaktoren zu identifizieren.
Die Hautmanteldurchmesser waren im Mittelwert zwischen 6,5 und 12,6 mm. Die kleinsten Werte fanden sich bei 6 h und - darauf folgend - retromamillär, die größten Werte bei 12 h, sowie 10 und 2 h. Bei 12 und 2 h fand sich zudem die größte Spannweite der Messwerte.
Giannotti et al. (2018) zeigten durchschnittliche Hautmanteldurchmesser von 6,9−10,4 mm, wobei die gewählten Messpunkte sich von unseren unterscheiden. Während in unserer Studie lediglich in zwei Fällen Restdrüsenparenchym gefunden wurde, welches nicht retromamillär war, berichteten sie von Restdrüsenparenchym über die Messpunkte verteilt in 6,4−12,6 % der Fälle. Bei der operativen Präparation des Hautmantels ist neben den onkologischen Gesichtspunkten, welche den Hautmantel in Richtung kleinstmöglicher Durchmesser beeinflussen, die Nekrosegefahr zu beachten, welche zunimmt, je schmaler der Hautmantel präpariert wird. Robertson et al. (2014) konnten in ihrer Metaanalyse zeigen, dass Hautmanteldurchmesser von 4−5 mm in bis zu 17 % zu Nekrosen führen, jedoch nur noch etwa 5 % bei Hautmanteldurchmessern von mehr als 10 mm.
In einer Studie von Larson et al. (2011) wurde der Abstand zwischen Dermis und Drüsenparenchym untersucht, und es zeigte sich eine enorme Spannweite. Der Median war 1 cm, aber bei lediglich 50 % aller Patientinnen betrug der Abstand 0,6−1,7 cm. Bei den übrigen 50 % war der Abstand größer oder kleiner, was eine breite Streuung der Ergebnisse zeigt und möglicherweise mit begründet, warum in unserer Studie lediglich in zwei Fällen Restdrüsenparenchym außerhalb des MAK detektiert wurde, unabhängig davon, wie schmal der Hautmantel präpariert wurde.

4.2.1 Einflussfaktor Brustdichte

Über alle Berechnungen hinweg konnte ein signifikanter, negativer Effekt der Brustdichte auf die Hautmanteldurchmesser gezeigt werden: Je dichter die Brust, desto geringer der verbliebene Hautmantel. Begründet werden kann dies eventuell durch die bessere intraoperative Abgrenzbarkeit des Drüsenparenchyms vom subkutanen Gewebe bei höherer Brustdichte.

Im Gegensatz zu den Analysen für postoperatives Restdrüsenparenchym besteht für den Hautmanteldurchmesser ein negativer Zusammenhang, für RGT aber ein positiver: Eine dichtere Brust führt also zu mehr Restdrüsenparenchym, trotz geringerer Hautmanteldurchmesser. Das Risiko für Restdrüsengewebe ist in dieser Konstellation also besonders groß, wenn bei dichter Brust vergleichsweise viel Hautmantel belassen wird.

4.2.2 Einflussfaktor Brustvolumen

Das Brustvolumen zeigt in allen Regressionen einen positiven Effekt auf die Hautmanteldurchmesser: Größere Volumina führen zu größeren Hautmanteldurchmessern. Dieser Effekt verhält sich gegenteilig für die Variable Restdrüsengewebe, da hier größere Volumina zu weniger Restdrüsenparenchym führen. Eine mögliche Erklärung kann sein, dass großvolumige Mammae eine breitere Subkutis besitzen, weshalb trotz postoperativ größerer Hautmanteldurchmesser möglicherweise seltener Restdrüsenparenchym vorkommt (Larson et al., 2011).

4.2.3 Einflussfaktor Kompression

Die untersuchungsbedingte, minimale Kompression während des Mamma-MRT zeigt einen Einfluss auf die Hautmanteldurchmesser: Die Kompression führt zu kleineren Messergebnissen. Im Gegensatz dazu hatte die Kompression keinen Effekt auf die Menge gemessenen Restdrüsenparenchyms. Dies zeigt, dass die gemessenen Werte für das Restdrüsenparenchym nicht durch die Aufnahmetechnik verfälscht wurden,sondern der Effekt sich lediglich auf die Messungen des Hautmantels beschränkt.

4.2.4 Einflussfaktor Erfahrung des/der OperateurIn

Die Erfahrung des/der OperateurIn hatte einen negativen Effekt auf die Hautmanteldurchmesser: Je erfahrener der/die OperateurIn, desto schmaler der belassene Hautmantel. Die Variable hat auf die Hautmanteldurchmesser denselben Einfluss, wie auf das Restdrüsengewebe: Auch hier führt eine größere Erfahrung zu kleineren Messergebnissen. Die Variable hat damit einen robusten und signifikanten Effekt sowohl direkt auf das Restdrüsenparenchym, als auch indirekt, indem es die Hautmanteldurchmesser zu kleineren Werten hin beeinflusst.

4.2.5 Variablen ohne Einfluss auf den Hautmantel

Keinen Effekt auf den Hautmantel hatte die **Operationsindikation** (ob eine RRBM oder RRCM durchgeführt wurde). Das **Alter** hatte nur in der univariaten Analyse und ausschließlich für die Variable Hautmantel Mittelwert einen signifikanter Einfluss.

In den multivariaten Regressionen, ebenso wie für andere Hautmantel-Variablen konnte dieser Effekt nicht reproduziert werden. Somit ist nicht von einem robusten Effekt auszugehen, sondern von einem unspezifischen Ergebnis in der univariaten Analyse aufgrund anderer einflussnehmender Variablen. In der Studie von Zippel et al. (2015) wurde, entgegen unserer Ergebnisse, ein signifikanter Effekt des Alters auf den Hautmantel gezeigt.

Ähnlich verhält es sich für die **Operationsmethode**: Während in der univariaten Analyse ein Effekt auf den Hautmantel-Mittelwert gezeigt werden konnte, ist das Ergebnis in der multivariaten Analyse nicht mehr signifikant, sodass auch hier kein robuster Effekt besteht. In der multivariaten Analyse für die Variable Hautmantel retromamillär waren die Ergebnisse für die Operationsmethode inkonsistent hinsichtlich ihrer Signifikanz, sodass zur möglichst genauen Untersuchung eines Effektes zusätzlich zu der angefertigten Untergruppe, (welche die Operationsmethoden genauer beleuchtete,) eine noch spezifischere Detailanalyse angeschlossen wurde, in der die zwei Verfahren Inframammärschnitt-NSM und NSM mit invertiertem T-Schnitt gegenübergestellt wurden. Es konnte abschließend kein signifikanter Effekt gezeigt werden.

Mit Blick auf die Kausalität scheint es - den Analysen entsprechend - so zu sein, dass nach erfolgter Inframammärschnitt-NSM zwar signifikant häufiger postoperatives Restdrüsengewebe verbleibt, dies jedoch nicht auf die Hautmantelpräparation zurückzuführen ist, da nicht mehr Hautmantel nach Inframammärschnitt-NSM verbleibt und die Operationstechnik somit den anderen Techniken nicht unterlegen ist. Stattdessen scheint das vermehrte Restdrüsenparenchym nach Inframammärschnitt-NSM durch andere, patientinnenbezogene Spezifika begünstigt zu werden. Dieser Umstand lässt sich jedoch anhand der vorliegenden Ergebnisse nicht abschließend erklären.

Grafische Darstellung der Hautmanteldurchmesser, abhängig von der Operationsmethode:

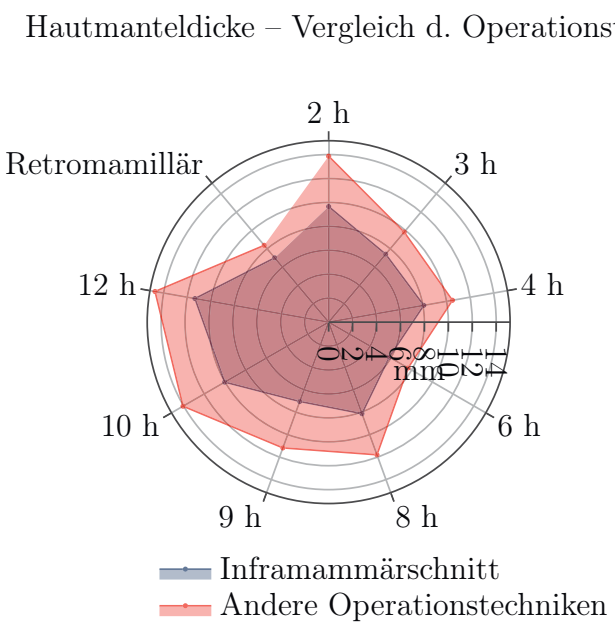


Abb. 19: Radarplots Vergleich Hautmanteldurchmesser
Die Abbildung zeigt Radarplots, welche die durchschnittlichen Hautmanteldurchmesser an den uhrzeigersinnigen Lokalisationen wiedergeben. Der rote Radarplot gibt hierbei die Hautmanteldurchmesser nach Operationen wieder, bei denen kein inframammärer Zugang gewählt wurde, der graue Radarplot entsprechende Hautmanteldurchmesser nach Inframammärschnitt-NSM.

Abbildung 20 zeigt Radarplots der Messwerte für die Hautmanteldurchmesser, die an den unterschiedlichen Punkten erhoben wurden, aufgeteilt in die Messwerte bei Mammae nach Inframammärschnitt-NSM und Mammae nach anderen Operationstechniken. Es zeigen sich durchweg kleinere Messwerte nach Inframammärschnitt-NSM mit besonders großen Unterschieden von etwa 4 mm bei 12, 10, 9, 8 und 2 h. Der geringste Unterschied besteht retromamillär, wobei hier insgesamt die kleinsten Messwerte erhoben wurden. Dieser Effekt war in der univariaten Analyse signifikant, in der multivariaten Analyse konnte jedoch gezeigt werden, dass dieser Effekt nach Kontrolle für andere Variablen verschwindet.

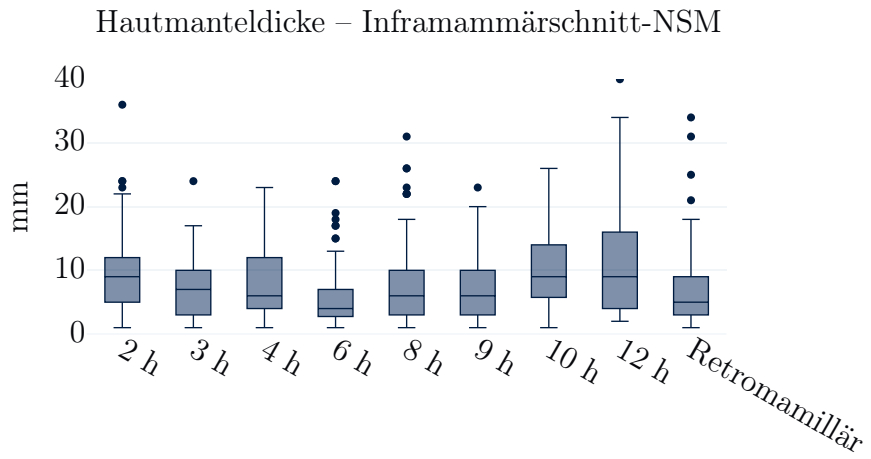


Abb. 20: Hautmanteldurchmesser nach Inframammärschnitt-NSM
Die Abbildung zeigt Boxplots aller uhrzeigersinnig vermessenen Hautmanteldurchmesser nach Nipple-Sparing Mastektomie mittels inframammärem Zugang.

In Abbildung 21 werden die an den unterschiedlichen Punkten gemessenen Hautmanteldurchmesser mittels Boxplots dargestellt. Die kleinsten Werte mit der geringsten Streuung wurden bei 6 h gemessen, gefolgt von den Messwerten retromamillär. Die größten Messwerte mit der größten Streuung wurden zeigen sich bei 12 h, dahinter folgen 10, 2 und 4 h.

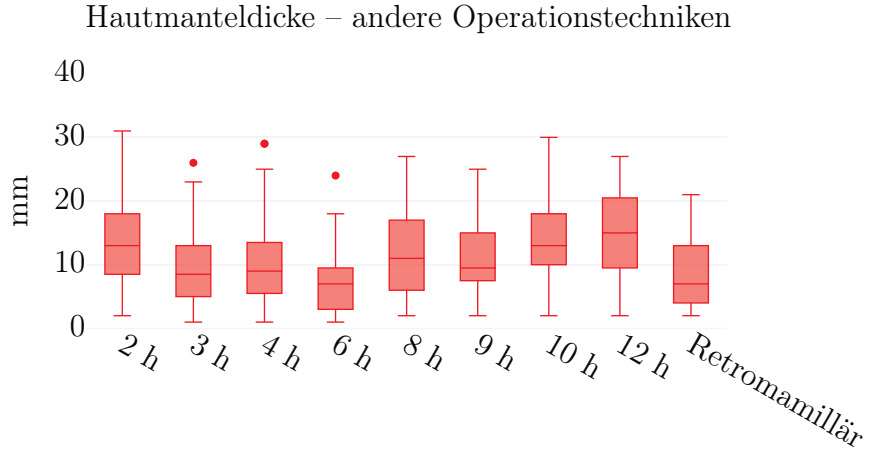


Abb. 21: Hautmanteldurchmesser nach Mastektomien exkl. Inframammärschnitt-NSM
Die Abbildung zeigt Boxplots aller uhrzeigersinnig vermessenen Hautmanteldurchmesser nach Mastektomien (Skin-Sparing und Nipple-Sparing), bei denen kein inframammärer Zugang gewählt wurde. Verwendete Schnittführungen waren: Nipple-Sparing Mastektomie mittels invertiertem T-Schnitt, Skin-Sparing Mastektomie mittels spindelförmiger Schnittführung oder invertiertem T-Schnitt.

In Abbildung 22 werden die an den unterschiedlichen Punkten gemessenen Hautmanteldurchmesser mittels Boxplots dargestellt. Die kleinsten Werte mit der geringsten Streuung wurden bei 6 h gemessen, gefolgt von den Messwerten retromamillär. Die

größten Messwerte mit der größten Streuung wurden zeigen sich bei 12, dahinter folgen 10, 2 und 8 h.

4.3 Postoperatives Restparenchym als Risikofaktor für Karzinomentstehung im Verlauf

Bei Jakub et al. (2018) wurde kein Mammakarzinomfall nach prophylaktischer Nipple-Sparing Mastektomie bei BRCA1/2-Mutationsträgerinnen detektiert. Ebenso trat während des Follow-Up-Zeitraums von durchschnittlich 11 Monaten nach NSM bei de Alcantara Filho et al. (2011) kein Karzinomfall auf. Skytte et al. (2011) zeigten hingegen eine Mammakarzinominzidenz von 0,8 % pro Personenjahr nach prophylaktischer beidseitiger Mastektomie. De Felice et al. (2015) führten eine Metaanalyse durch und beschrieben eine Risikoreduktion um bis zu 90 %, Hartmann et al. (2001) sowie 2016 und 2020 veröffentlichte Metaanalysen von Li et al. (2016) und Kaidar-Person et al. (2020) beschreiben ähnliche Ergebnisse: Durch risikoreduzierende Mastektomien sei eine Risikoreduktion um 85 bis 100 % zu erreichen. Grinstein et al. (2019) berichten von zwei Karzinomfällen während des Follow-Ups, zwei respektive fünf Jahre postoperativ. Bei Kaas et al. (2010) zeigte sich nach RRBM eine jährliche Mammakarzinominzidenz von unter 0,2 %. In einer Studie traten innerhalb einer Kontrollgruppe BRCA-positiver Patientinnen ohne Operation pro Eintausend Personenjahre 28 Fälle von Mammakarzinomen auf (Heemskerk-Gerritsen et al., 2013), was einem Risiko von 2,8 % pro Personenjahr entspricht. Berechnungen schätzen auf Eintausend Personenjahre eine Mammakarzinominzidenz von etwa 19 Fällen, also 1,9 % pro Jahr (Kaas et al., 2010).

Unter den von uns beobachteten Patientinnen trat während des Follow-Ups von durchschnittlich 61,3 Monate und insgesamt 414 Personenjahre (4968 Personenmonate) kein Karzinomfall auf. Ohne Operation wären, den Berechnungen der Studien von Heemskerk-Gerritsen et al. (2013); Kaas et al. (2010) entsprechend, 7,9−11,6 Mammakarzinome zu erwarten gewesen.

Allerdings kam es bei einer Patientin unserer Klinik zum Auftreten eines Mammakarzinoms nach bilateraler risikoreduzierender Mastektomie, die aufgrund eines unauffälligen Befundes in der genetischen Untersuchung aus der vorliegenden Studie ausgeschlossen wurde. Aufgrund der thematischen Relevanz und der Seltenheit, mit der ein Auftreten von Mammakarzinomen nach bilateraler risikoreduzierender Mastektomie beobachtet wird, haben wir die Daten der Patientin hier gesondert mit den Ergebnissen unserer Studie verglichen.

4.3.1 Fallstudie: Karzinomentstehung bei einer Patientin nach bilateraler risikoreduzierender Mastektomie

Bei der im Folgenden beschriebenen Patientin wurde 2007 aufgrund eines Mammakarzinoms der rechten Seite, sowie einer familiären Mammakarzinom-Häufung, eine risikoreduzierende SSM mit invertiertem T-Schnitt durchgeführt. Eine genetische Untersuchung konnte keine pathogene Mutation nachweisen. Nach einem Follow-Up von 179 Monaten (14,92 Jahren) wurde bei der Patientin erneut ein Karzinom in der rechten Mamma nachgewiesen. Es befand sich bei 10−11 h. Aufgrund des langen Intervalls zwischen aktueller und primärer Erkrankung ist von einem Zweitkarzinom, nicht von einem Rezidiv auszugehen. Mit den Daten der Studienpopulation wurden einseitige t-Tests für die rechte Brust der Patientin durchgeführt. Es wurde geprüft, ob der Wert der gesamten Population kleiner als der Wert der Patientin ist (H1).

- **Brustdichte:** Für die Variable besitzt die Studienpopulation einen Mittelwert von 2.8174 und die Karzinompatientin einen Mittelwert von 4.0. Die t-Statistik nimmt für diese Hypothese einen Wert von -14.50343 an. Der p-Wert dafür liegt bei 0.0.

- **Brustvolumen Differenz Prä-/Postoperativ:** Für die Variable besitzt die Studienpopulation einen Mittelwert von 431.4174 und die Karzinompatientin einen Mittelwert von 49.0. Die t-Statistik nimmt für diese Hypothese einen Wert von 14.14282 an. Der p-Wert dafür liegt bei 0.0.

- **Hautmantel 2h:** Für die Variable besitzt die Studienpopulation einen Mittelwert von 11.2393 und die Karzinompatientin einen Mittelwert von 25. Die t-Statistik nimmt für diese Hypothese einen Wert von -21.58235 an. Der p-Wert dafür liegt bei 0.0.

- **Hautmantel 3h:** Für die Variable besitzt die Studienpopulation einen Mittelwert von 8.3162 und die Karzinompatientin einen Mittelwert von 21. Die t-Statistik nimmt für diese Hypothese einen Wert von -25.44904 an. Der p-Wert dafür liegt bei 0.0.

- **Hautmantel 4h:** Für die Variable besitzt die Studienpopulation einen Mittelwert von 8.9829 und die Karzinompatientin einen Mittelwert von 23. Die t-Statistik nimmt für diese Hypothese einen Wert von -24.82781 an. Der p-Wert dafür liegt bei 0.0.

- **Hautmantel 6h:** Für die Variable besitzt die Studienpopulation einen Mittelwert von 6.5299 und die Karzinompatientin einen Mittelwert von 29. Die t-Statistik nimmt für diese Hypothese einen Wert von -45.98089 an. Der p-Wert dafür liegt bei 0.0.

- **Hautmantel 8h:** Für die Variable besitzt die Studienpopulation einen Mittelwert von 9.5128 und die Karzinompatientin einen Mittelwert von 19. Die t-Statistik nimmt für diese Hypothese einen Wert von -14.29582 an. Der p-Wert dafür liegt bei 0.0.

- **Hautmantel 9h:** Für die Variable besitzt die Studienpopulation einen Mittelwert von 8.6068 und die Karzinompatientin einen Mittelwert von 18. Die t-Statistik nimmt für diese Hypothese einen Wert von -17.87471 an. Der p-Wert dafür liegt bei 0.0.

- **Hautmantel 10h:** Für die Variable besitzt die Studienpopulation einen Mittelwert von 11.5385 und die Karzinompatientin einen Mittelwert von 26. Die t-Statistik nimmt für diese Hypothese einen Wert von -24.66647 an. Der p-Wert dafür liegt bei 0.0.

- **Hautmantel 12h:** Für die Variable besitzt die Studienpopulation einen Mittelwert von 12.6154 und die Karzinompatientin einen Mittelwert von 30. Die t-Statistik nimmt für diese Hypothese einen Wert von -22.47868 an. Der p-Wert dafür liegt bei 0.0.

- **Hautmantel Max.:** Für die Variable besitzt die Studienpopulation einen Mittelwert von 17.188 und die Karzinompatientin einen Mittelwert von 30.0. Die t-Statistik nimmt für diese Hypothese einen Wert von -17.94275 an. Der p-Wert dafür liegt bei 0.0.

- **Hautmantel Median:** Für die Variable besitzt die Studienpopulation einen Mittelwert von 10.3077 und die Karzinompatientin einen Mittelwert von 25.0. Die t-Statistik nimmt für diese Hypothese einen Wert von -29.17291 an. Der p-Wert dafür liegt bei 0.0.

- **Hautmantel Mittelwert ohne Min./Max.:** Für die Variable besitzt die Studienpopulation einen Mittelwert von 6.0524 und die Karzinompatientin einen Mittelwert von 13.6429. Die t-Statistik nimmt für diese Hypothese einen Wert von -26.59586 an. Der p-Wert dafür liegt bei 0.0.

- **Restdrüsenparenchym:** Für die Variable besitzt die Studienpopulation einen Mittelwert von 0.6494 und die Karzinompatientin einen Mittelwert von 0.0. Die t-Statistik nimmt für diese Hypothese einen Wert von 6.94518 an. Der p-Wert dafür liegt bei 1.0.

Die t-Tests zeigen signifikante Ergebnisse (p-Wert 0,00) für fast alle untersuchten Variablen, ausgenommen der Variable Restdrüsenparenchym. Besonders auffällig ist der an allen Messpunkten überdurchschnittlich breite Hautmantel, welcher einen starken Effekt auf das Vorhandensein von postoperativem Restdrüsenparenchym hat. Allerdings konnte postoperativ bei der untersuchten Patientin kein RGT detektiert werden, insbesondere nicht im Bereich der späteren Karzinomentstehung bei 10−11h. Grinstein et al. (2019) berichten in ihrer Studie analog zu dieser Besonderheit ebenfalls von zwei Karzinomen nach RRME in Regionen, in denen postoperativ kein Restdrüsenparenchym detektiert wurde. So kann zwar eine Risikomimierung durch eine Mastektomie erreicht werden, allerdings - selbst bei Patientin ohne darstellbares Restdrüsenparenchym - keine Risikoelimination, da einzelne Zellen ohne die Möglichkeit einer postoperativ diagnostischen Erfassbarkeit im Hautmantel verbleiben können, weil sie beispielsweise den Ligamenta suspensoria mammaria (sog. Cooper´schen Ligamenten) anheften.

4.4 Follow-Up

Das postoperative Follow-Up in unserer Studie ist im Mittelwert 61,3 Monate und im Median 52 Monate (SD=41,01), mit einem minimalen Follow-Up von 12 Monaten und einem Maximum von 180 Monaten (Spannweite von 168 Monaten). In Summe beträgt der Follow-Up-Zeitraum 4968 Patientinnenmonate. Das Follow-Up der bisher durchgeführten Studien mit ähnlicher Fragestellung war meist relativ kurz: Das kürzeste Follow-Up wurde mit 11 Monaten bei de Alcantara Filho et al. (2011) beschrieben, bei Jakub et al. (2018) hatte das Follow-Up einen Mittelwert von 56 Monaten. 65 Monaten wurden bei Kaas et al. (2010) beschrieben. Damit ist der Beobachtungszeitraum unserer Studie vergleichsweise lang. Langzeitbeobachtungen insbesondere junger Patientinnen nach RRME lassen sich in den aktuellen Studienergebnissen nicht finden.

4.5 Schlussfolgerungen und mögliche Einschränkungen der Ergebnisse

Zur Risikoquantifizierung für die Entwicklung eines Mammakarzinoms nach risikoreduzierender Mastektomie ist postoperatives Restdrüsenparenchym ein wichtiges Instrument. Für die unabhängigen Variablen Brustdichte, Hautmantel, Operationsmethode, präoperatives Brustvolumen & Erfahrung des/der OperateurIn konnten unterschiedliche Effekte auf Restdrüsenparenchym gezeigt werden, sodass diese bei zukünftigen operativen Eingriffen prä- sowie postoperativ Beachtung finden sollten. Selbiges gilt für die Variable Hautmantel, welche aufgrund ihres maßgeblichen Einflusses auf RGT ebenfalls auf mögliche Einflussfaktoren hin untersucht wurde. Hier zeigten die Variablen Brustdichte, Präoperatives Brustvolumen, die MRT-bedingte Kompression sowie die Erfahrung des/der OperateurIn unterschiedliche Effekte. Die Mamma-MRT hat sich dabei als eine geeignete Methode zur Analyse des Hautmantels sowie des Restdrüsenparenchyms erwiesen (Dietzel et al., 2023).

Relevante Faktoren, welche die Ergebnisse unserer Studie limitieren, sind:

Bei der Patientinnenselektion und Datenerhebung sind wir auf die Problematik gestoßen, dass - aufgrund des retrospektiven Designs der Studie - immer wieder Daten von Patientinnen nicht dokumentiert waren, die zum Einschluss einer Patientin in die Studie notwendig gewesen wären. Zu nennen ist hier insbesondere das postoperative Mamma-MRT, welches gerade bei länger zurückliegenden Operationen noch nicht standardmäßig durchgeführt wurde. Dies führt dazu, dass nicht alle Patientinnen, welche eine risikoreduzierende Mastektomie am Universitätsklinikum Düsseldorf erhielten, auch in die Studie eingeschlossen werden konnten. Diese Einschränkung wirkt sich auf die Zahl der Beobachtungen insgesamt, aber besonders auf die Zahl der weiter zurückliegenden Beobachtungen aus und hat somit relevanten Einfluss auf die in unserer Studie niedrige Anzahl Skin-Sparing Mastektomien, da diese Operationsmethode in den letzten Jahren mehr und mehr durch Nipple-Sparing Mastektomien abgelöst wurde. Die niedrige Anzahl der Mastektomien, welche als SSM durchgeführt wurden, wirkt sich limitierend auf die Ergebnisse aus, da aufgrund der deutlich größeren Anzahl der Nipple-Sparing Mastektomien ein Vergleich der Operationsmethoden hinsichtlich des Risikos für Restparenchym, aber auch mit Blick auf den verbleibenden Hautmantel, erschwert war. So wurden 73 Mammae mittels Inframammärschnitt-NSM operiert, weitere 27 Mammae als NSM mit invertiertem T-Schnitt, und lediglich 18 Mammae als SSM (15,39 %).

Eine weitere, entscheidende Einschränkung ist, dass die Daten unserer retrospekti-

ven Studie nur aus einem von 24 Zentren für Familiären Brust- und Eierstockkrebs stammen. Um unsere Ergebnisse bestmöglich zu validieren, wäre eine interdisziplinäre, prospektive, randomisierte Studie wünschenswert. Die Ergebnisse einer solchen Studie wären sowohl für die Entscheidungsfindung als auch für die Operationsplanung für Patientinnen, PatientenvertreterInnen und medizinisches Personal von großem Wert.

Literatur

Agha, R., Al Omran, Y., Wellstead, G., Sagoo, H., Barai, I., Rajmohan, S., Borrelli, M., Vella-Baldacchino, M., Orgill, D., and Rusby, J. (2019). Systematic review of therapeutic nipple-sparing versus skin-sparing mastectomy. *BJS open*, 3(2):135–145.

Ahmed, M. and Rahman, N. (2006). Atm and breast cancer susceptibility. *Oncogene*, 25(43):5906–5911.

Albornoz, C. R., Bach, P. B., Mehrara, B. J., Disa, J. J., Pusic, A. L., McCarthy, C. M., Cordeiro, P. G., and Matros, E. (2013). A paradigm shift in us breast reconstruction: increasing implant rates. *Plastic and reconstructive surgery*, 131(1):15–23.

Allen, R. J. and Treece, P. (1994). Deep inferior epigastric perforator flap for breast reconstruction. *Annals of plastic surgery*, 32(1):32–38.

American Society of Plastic Surgeons (2020). Plastic Surgery Statistics Report 2020, ASPS National Clearinghouse of Plastic Surgery Procedural Statistics. *Im Internet (Stand 16.06.2022): https://www.plasticsurgery.org/documents/News/Statistics/2020/plastic-surgery-statistics-full-report-2020.pdf*.

Andree, C., Farhadi, J., Goossens, D., Masia, J., Sarfati, I., Germann, G., Macmillan, R. D., Scheflan, M., Van Not, H.-P., Catanuto, G., et al. (2012a). A position statement on optimizing the role of oncoplastic breast surgery. *Eplasty*, 12.

Andree, C., Munder, B., Seidenstuecker, K., Richrath, P., Behrendt, P., Köppe, T., Hagouan, M., Audretsch, W., Nestle-Kraemling, C., and Witzel, C. (2012b). Skin-sparing mastectomy and immediate reconstruction with diep flap after breast-conserving therapy. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, 18(12):CR716.

Antoniou, A., Pharoah, P. D., Narod, S., Risch, H. A., Eyfjord, J. E., Hopper, J. L., Loman, N., Olsson, H., Johannsson, O., Borg, Å., et al. (2003). Average risks of breast and ovarian cancer associated with brca1 or brca2 mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *The American Journal of Human Genetics*, 72(5):1117–1130.

Armstrong, N., Ryder, S., Forbes, C., Ross, J., and Quek, R. G. (2019). A systematic review of the international prevalence of brca mutation in breast cancer. *Clinical epidemiology*, 11:543.

Atchley, D. P., Albarracin, C. T., Lopez, A., Valero, V., Amos, C. I., Gonzalez-Angulo, A. M., Hortobagyi, G. N., and Arun, B. K. (2008). Clinical and pathologic characteristics of patients with brca-positive and brca-negative breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 26(26):4282.

Balleine, R., Murali, R., Bilous, A., Farshid, G., Waring, P., Provan, P., Byth, K., Thorne, H., kConFab Investigators, and Kirk, J. (2006). Histopathological features of breast cancer in carriers of atm gene variants. *Histopathology*, 49(5):523–532.

Baltzer, H. L., Alonzo-Proulx, O., Mainprize, J. G., Yaffe, M. J., Metcalfe, K. A., Narod, S. A., Warner, E., and Semple, J. L. (2014). Mri volumetric analysis of breast fibroglandular tissue to assess risk of the spared nipple in brca1 and brca2 mutation carriers. *Annals of surgical oncology*, 21(5):1583–1588.

Banneau, G., Guedj, M., MacGrogan, G., De Mascarel, I., Velasco, V., Schiappa, R., Bonadona, V., David, A., Dugast, C., Gilbert-Dussardier, B., et al. (2010). Molecular apocrine differentiation is a common feature of breast cancer in patients with germline pten mutations. *Breast Cancer Research*, 12(4):1–13.

Barton, M. B., West, C. N., Liu, I.-L. A., Harris, E. L., Rolnick, S. J., Elmore, J. G., Herrinton, L. J., Greene, S. M., Nekhlyudov, L., Fletcher, S. W., et al. (2005). Complications following bilateral prophylactic mastectomy. *JNCI Monographs*, 2005(35):61–66.

Beer, G. M., Varga, Z., Budi, S., Seifert, B., and Meyer, V. E. (2002). Incidence of the superficial fascia and its relevance in skin-sparing mastectomy. *Cancer*, 94(6):1619–1625.

Bick, U., Engel, C., Krug, B., Heindel, W., Fallenberg, E. M., Rhiem, K., Maintz, D., Golatta, M., Speiser, D., Rjosk-Dendorfer, D., et al. (2019). High-risk breast cancer surveillance with mri: 10-year experience from the german consortium for hereditary breast and ovarian cancer. *Breast cancer research and treatment*, 175(1):217–228.

Blondeel, P. N., Beyens, G., Verhaeghe, R., Van Landuyt, K., Tonnard, P., Monstrey,

S. J., and Matton, G. (1998). Doppler flowmetry in the planning of perforator flaps. *British journal of plastic surgery*, 51(3):202–209.

Bougeard, G., Renaux-Petel, M., Flaman, J.-M., Charbonnier, C., Fermey, P., Belotti, M., Gauthier-Villars, M., Stoppa-Lyonnet, D., Consolino, E., Brugières, L., et al. (2015). Revisiting li-fraumeni syndrome from tp53 mutation carriers. *Journal of Clinical Oncology*, 33(21):2345–2352.

Bubien, V., Bonnet, F., Brouste, V., Hoppe, S., Barouk-Simonet, E., David, A., Edery, P., Bottani, A., Layet, V., Caron, O., et al. (2013). High cumulative risks of cancer in patients with pten hamartoma tumour syndrome. *Journal of medical genetics*, 50(4):255–263.

Champaneria, M. C., Wong, W. W., Hill, M. E., and Gupta, S. C. (2012). The evolution of breast reconstruction: a historical perspective. *World journal of surgery*, 36(4):730–742.

Colwell, A. S. (2012). Direct-to-implant breast reconstruction. *Gland surgery*, 1(3):139.

Colwell, A. S. (2015). Current strategies with 1-stage prosthetic breast reconstruction. *Gland Surgery*, 4(2):111.

Couch, F. J., Shimelis, H., Hu, C., Hart, S. N., Polley, E. C., Na, J., Hallberg, E., Moore, R., Thomas, A., Lilyquist, J., et al. (2017). Associations between cancer predisposition testing panel genes and breast cancer. *JAMA oncology*, 3(9):1190–1196.

Daar, D. A., Abdou, S. A., Rosario, L., Rifkin, W. J., Santos, P. J., Wirth, G. A., and Lane, K. T. (2019). Is there a preferred incision location for nipple-sparing mastectomy? a systematic review and meta-analysis. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 143(5):906e–919e.

de Alcantara Filho, P., Capko, D., Barry, J. M., Morrow, M., Pusic, A., and Sacchini, V. S. (2011). Nipple-sparing mastectomy for breast cancer and risk-reducing surgery: the memorial sloan-kettering cancer center experience. *Annals of surgical oncology*, 18(11):3117–3122.

De Felice, F., Marchetti, C., Musella, A., Palaia, I., Perniola, G., Musio, D., Muzii, L., Tombolini, V., and Panici, P. B. (2015). Bilateral risk-reduction mastectomy

in brca1 and brca2 mutation carriers: a meta-analysis. *Annals of surgical oncology*, 22(9):2876–2880.

Delgado, J. M. F., Martínez-Méndez, J. R., de Santiago, J., Hernández-Cortes, G., and Casado, C. (2007). Immediate breast reconstruction (ibr) with direct, anatomic, extra-projection prosthesis: 102 cases. *Annals of plastic surgery*, 58(1):99–104.

Dietzel, F., Kolberg, L., Vesper, A. S., Hoffmann, J., Nestle-Krämling, C., Zwiefel, K., Friebe, V., Sawicki, L. M., Bruckmann, N. M., Jannusch, K., et al. (2023). Factors influencing residual glandular breast tissue after risk-reducing mastectomy in genetically predisposed individuals detected by mri mammography. *Cancers*, 15(3):829.

Djohan, R., Gage, E., Gatherwright, J., Pavri, S., Firouz, J., Bernard, S., and Yetman, R. (2010). Patient satisfaction following nipple-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction: an 8-year outcome study [outcomes article]. *Plastic and reconstructive surgery*, 125(3):818–829.

Domchek, S. M., Friebel, T. M., Singer, C. F., Evans, D. G., Lynch, H. T., Isaacs, C., Garber, J. E., Neuhausen, S. L., Matloff, E., Eeles, R., et al. (2010). Association of risk-reducing surgery in brca1 or brca2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *Jama*, 304(9):967–975.

Donovan, C. A., Bao, J., Gangi, A., Amersi, F., Zhang, X., Giuliano, A. E., and Chung, A. P. (2017). Bilateral mastectomy as overtreatment for breast cancer in women age forty years and younger with unilateral operable invasive breast cancer. *Annals of Surgical Oncology*, 24(8):2168–2173.

Dorling, L., Carvalho, S., Allen, J., Gonzalez-Neira, A., Luccarini, C., Wahlström, C., Pooley, K. A., Parsons, M. T., Fortuno, C., Wang, Q., et al. (2021). Breast cancer risk genes-association analysis in more than 113,000 women. *The New England journal of medicine*, 384(5):428–439.

Dreadin, J., Sarode, V., Saint-Cyr, M., Hynan, L. S., and Rao, R. (2012). Risk of residual breast tissue after skin-sparing mastectomy. *The breast journal*, 18(3):248–252.

Easton, D. F. (2002). Familial risks of breast cancer. *Breast Cancer Research*, 4(5):1–3.

Erdmann, F., Spix, C., Katalinic, A., Christ, M., Folkerts, J., Hansmann, J., Kranzhöfer, K., Kunz, B., Manegold, K., Penzkofer, A., et al. (2021). Krebs in deutschland für 2017/2018. *DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift*.

Evans, D. G., Graham, J., O'Connell, S., Arnold, S., and Fitzsimmons, D. (2013). Familial breast cancer: summary of updated nice guidance. *Bmj*, 346.

Fasching, P., Lux, M., Bani, M., and Beckmann, M. (2004). Hereditäres mamma-und ovarialkarzinom-ein update teil i-molekulare grundlagen, tumorrisikoberatung und risikoberechnung. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, 64(09):900–911.

Frebourg, T., Bajalica Lagercrantz, S., Oliveira, C., Magenheim, R., and Evans, D. G. (2020). Guidelines for the li–fraumeni and heritable tp53-related cancer syndromes. *European Journal of Human Genetics*, 28(10):1379–1386.

Frost, M. H., Slezak, J. M., Tran, N. V., Williams, C. I., Johnson, J. L., Woods, J. E., Petty, P. M., Donohue, J. H., Grant, C. S., Sloan, J. A., et al. (2005). Satisfaction after contralateral prophylactic mastectomy: the significance of mastectomy type, reconstructive complications, and body appearance. *Journal of clinical Oncology*, 23(31):7849–7856.

Galimberti, V., Vicini, E., Corso, G., Morigi, C., Fontana, S., Sacchini, V., and Veronesi, P. (2017). Nipple-sparing and skin-sparing mastectomy: review of aims, oncological safety and contraindications. *The Breast*, 34:S82–S84.

Geiger, A. M., West, C. N., Nekhlyudov, L., Herrinton, L. J., Liu, I., Altschuler, A., Rolnick, S. J., Harris, E. L., Greene, S. M., Elmore, J. G., et al. (2006). Contentment with quality of life among breast cancer survivors with and without contralateral prophylactic mastectomy. *J Clin Oncol*, 24(9):1350–1356.

Giannotti, D. G., Hanna, S. A., Cerri, G. G., and Bevilacqua, J. L. B. (2018). Analysis of skin flap thickness and residual breast tissue after mastectomy. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 102(1):82–91.

Gold, B., Kirchhoff, T., Stefanov, S., Lautenberger, J., Viale, A., Garber, J., Friedman, E., Narod, S., Olshen, A. B., Gregersen, P., et al. (2008). Genome-wide association study provides evidence for a breast cancer risk locus at 6q22. 33. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(11):4340–4345.

Griepsma, M., van Zuidewijn, D. d. R., Grond, A., Siesling, S., Groen, H., and De Bock, G. (2014). Residual breast tissue after mastectomy: how often and where is it located? *Annals of surgical oncology*, 21(4):1260–1266.

Grinstein, O., Krug, B., Hellmic, M., Siedek, F., Malter, W., Burke, C., Schmutzler, R., Maintz, D., and Rhiem, K. (2019). Residual glandular tissue (rgt) in brca1/2 germline mutation carriers with unilateral and bilateral prophylactic mastectomies. *Surgical Oncology*, 29:126–133.

Grotting, J. C., Urist, M. M., Maddox, W. A., and Vasconez, L. O. (1989). Conventional tram flap versus free microsurgical tram flap for immediate breast reconstruction. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 83(5):828–41.

Harter, P., Hauke, J., Heitz, F., Reuss, A., Kommoss, S., Marme, F., Heimbach, A., Prieske, K., Richters, L. K., Burges, A., et al. (2016). Incidence of germline mutations in risk genes including brca1/2 in consecutive ovarian cancer (oc) patients (ago tr-1).

Hartmann, L. C., Sellers, T. A., Schaid, D. J., Frank, T. S., Soderberg, C. L., Sitta, D. L., Frost, M. H., Grant, C. S., Donohue, J. H., Woods, J. E., et al. (2001). Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in brca1 and brca2 gene mutation carriers. *Journal of the National Cancer Institute*, 93(21):1633–1637.

Hartrampf, C., Scheflan, M., and Black, P. W. (1982). Breast reconstruction with a transverse abdominal island flap. *Plastic and reconstructive surgery*, 69(2):216–225.

Heemskerk-Gerritsen, B., Menke-Pluijmers, M., Jager, A., Tilanus-Linthorst, M., Koppert, L., Obdeijn, I., Van Deurzen, C., Collee, J., Seynaeve, C., and Hooning, M. (2013). Substantial breast cancer risk reduction and potential survival benefit after bilateral mastectomy when compared with surveillance in healthy brca1 and brca2 mutation carriers: a prospective analysis. *Annals of oncology*, 24(8):2029–2035.

Heemskerk-Gerritsen, B., Seynaeve, C., Van Asperen, C., Ausems, M., Collee, J., Van Doorn, H., Gomez Garcia, E., Kets, C., van Leeuwen, F., Meijers-Heijboer, H., et al. (2015). Breast cancer risk after salpingo-oophorectomy in healthy brca1/2 mutation carriers: revisiting the evidence for risk reduction. *Journal of the National Cancer Institute*, 107(5):djv033.

Heemskerk-Gerritsen, B. A., Brekelmans, C., Menke-Pluymers, M. B., van Geel, A. N., Tilanus-Linthorst, M., Bartels, C., Tan, M., Meijers-Heijboer, H. E., Klijn, J. G.,

and Seynaeve, C. (2007). Prophylactic mastectomy in brca1/2 mutation carriers and women at risk of hereditary breast cancer: long-term experiences at the rotterdam family cancer clinic. *Annals of surgical oncology*, 14(12):3335–3344.

Heemskerk-Gerritsen, B. A., Jager, A., Koppert, L. B., Obdeijn, A., Collée, M., Meijers-Heijboer, H. E., Jenner, D. J., Oldenburg, H. S., van Engelen, K., de Vries, J., et al. (2019). Survival after bilateral risk-reducing mastectomy in healthy brca1 and brca2 mutation carriers. *Breast cancer research and treatment*, 177(3):723–733.

Heine, N., Hoesl, V., Seitz, S., Prantl, L., and Brebant, V. (2022). Implant-based immediate reconstruction in prophylactic mastectomy: is the caudal dermis flap a reliable alternative to synthetic mesh or acellular dermal matrix? *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 305(4):937–943.

Hobert, J. A. and Eng, C. (2009). Pten hamartoma tumor syndrome: an overview. *Genetics in Medicine*, 11(10):687–694.

Hunt, K. K., Euhus, D. M., Boughey, J. C., Chagpar, A. B., Feldman, S. M., Hansen, N. M., Kulkarni, S. A., McCready, D. R., Mamounas, E. P., Wilke, L. G., et al. (2017). Society of surgical oncology breast disease working group statement on prophylactic (risk-reducing) mastectomy. *Annals of surgical oncology*, 24:375–397.

Jakub, J. W., Peled, A. W., Gray, R. J., Greenup, R. A., Kiluk, J. V., Sacchini, V., McLaughlin, S. A., Tchou, J. C., Vierkant, R. A., Degnim, A. C., et al. (2018). Oncologic safety of prophylactic nipple-sparing mastectomy in a population with brca mutations: a multi-institutional study. *JAMA surgery*, 153(2):123–129.

Jansen, J., Serafimovska, A., Glassey, R., Zdenkowski, N., Saunders, C., Porter, D., and Butow, P. (2022). The implementation of a decision aid for women with early-stage breast cancer considering contralateral prophylactic mastectomy: A pilot study. *Patient Education and Counseling*, 105(1):74–80.

Kaas, R., Verhoef, S., Wesseling, J., Rookus, M. A., Oldenburg, H. S., Peeters, M.-J. V., and Rutgers, E. J. (2010). Prophylactic mastectomy in brca1 and brca2 mutation carriers: very low risk for subsequent breast cancer. *Annals of surgery*, 251(3):488–492.

Kaidar-Person, O., Boersma, L. J., Poortmans, P., Sklair-Levy, M., Offersen, B. V.,

Cardoso, M.-J., and de Ruysscher, D. (2020). Residual glandular breast tissue after mastectomy: A systematic review. *Annals of Surgical Oncology*, pages 1–9.

Kast, K., Rhiem, K., and Schmutzler, R. (2020). Familiärer Brust-und Eierstockkrebs (einschließlich Hormone). *Der Gynäkologe*, pages 1–7.

Kast, K., Rhiem, K., Wappenschmidt, B., Hahnen, E., Hauke, J., Bluemcke, B., Zarghooni, V., Herold, N., Ditsch, N., Kiechle, M., et al. (2016). Prevalence of brca1/2 germline mutations in 21 401 families with breast and ovarian cancer. *Journal of medical genetics*, 53(7):465–471.

Katalinic, A., Eisemann, N., Kraywinkel, K., Noftz, M. R., and Hübner, J. (2020). Breast cancer incidence and mortality before and after implementation of the german mammography screening program. *International journal of cancer*, 147(3):709–718.

Kauff, N. D., Domchek, S. M., Friebel, T. M., Robson, M. E., Lee, J., Garber, J. E., Isaacs, C., Evans, D. G., Lynch, H., Eeles, R. A., et al. (2008). Risk-reducing salpingo-oophorectomy for the prevention of brca1-and brca2-associated breast and gynecologic cancer: a multicenter, prospective study. *Journal of clinical oncology*, 26(8):1331.

Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs (2020). Amendment zum konsensus 2020. *Im Internet (Stand 03.03.2022): file:///C:/Users/Nightrider/Downloads/konsensusempfehlung-uniklinik-koeln.pdf/.*

Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs (2022). Deutsche Krebshilfe, Universitätsklinikum Köln. *Im Internet (Stand 03.03.2022): https://www.konsortium-familiaerer-brustkrebs.de/.*

Kriege, M., Brekelmans, C. T., Boetes, C., Besnard, P. E., Zonderland, H. M., Obdeijn, I. M., Manoliu, R. A., Kok, T., Peterse, H., Tilanus-Linthorst, M. M., et al. (2004). Efficacy of mri and mammography for breast-cancer screening in women with a familial or genetic predisposition. *New England Journal of Medicine*, 351(5):427–437.

Kuchenbaecker, K. B., Hopper, J. L., Barnes, D. R., Phillips, K.-A., Mooij, T. M., Roos-Blom, M.-J., Jervis, S., Van Leeuwen, F. E., Milne, R. L., Andrieu, N., et al. (2017). Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for brca1 and brca2 mutation carriers. *Jama*, 317(23):2402–2416.

Kuhl, C. K., Schrading, S., Leutner, C. C., Morakkabati-Spitz, N., Wardelmann, E., Fimmers, R., Kuhn, W., and Schild, H. H. (2005). Mammography, breast ultrasound, and magnetic resonance imaging for surveillance of women at high familial risk for breast cancer. *Journal of clinical oncology*, 23(33):8469–8476.

Kurian, A. W., Munoz, D. F., Rust, P., Schackmann, E. A., Smith, M., Clarke, L., Mills, M. A., and Plevritis, S. K. (2012). Online tool to guide decisions for brca1/2 mutation carriers. *Journal of Clinical Oncology*, 30(5):497–506.

Lakhani, S. R., Van De Vijver, M. J., Jacquemier, J., Anderson, T. J., Osin, P. P., McGuffog, L., and Easton, D. F. (2002). The pathology of familial breast cancer: predictive value of immunohistochemical markers estrogen receptor, progesterone receptor, her-2, and p53 in patients with mutations in brca1 and brca2. *Journal of clinical oncology*, 20(9):2310–2318.

Larson, D. L., Basir, Z., and Bruce, T. (2011). Is oncologic safety compatible with a predictably viable mastectomy skin flap? *Plastic and reconstructive surgery*, 127(1):27–33.

Lax, S. (2017). Familiäres mamma-und ovarialkarzinom. *Der Pathologe*, 38(3):149–155.

Le, A. N., Harton, J., Desai, H., Powers, J., Zelley, K., Bradbury, A. R., Nathanson, K. L., Shah, P. D., Doucette, A., Freedman, G. M., et al. (2020). Frequency of radiation-induced malignancies post-adjuvant radiotherapy for breast cancer in patients with li-fraumeni syndrome. *Breast cancer research and treatment*, 181(1):181–188.

Li, X., You, R., Wang, X., Liu, C., Xu, Z., Zhou, J., Yu, B., Xu, T., Cai, H., and Zou, Q. (2016). Effectiveness of prophylactic surgeries in brca1 or brca2 mutation carriers: a meta-analysis and systematic review. *Clinical Cancer Research*, 22(15):3971–3981.

Liberman, L. (2004). Breast cancer screening with mri—what are the data for patients at high risk? *New England Journal of Medicine*, 351(5):497–500.

Loveday, C., Turnbull, C., Ramsay, E., Hughes, D., Ruark, E., Frankum, J. R., Bowden, G., Kalmyrzaev, B., Warren-Perry, M., Snape, K., et al. (2011). Germline mutations in rad51d confer susceptibility to ovarian cancer. *Nature genetics*, 43(9):879–882.

Manning, A., Wood, C., Eaton, A., Stempel, M., Capko, D., Pusic, A., Morrow, M., and Sacchini, V. (2015). Nipple-sparing mastectomy in patients with brca1/2 mutations and variants of uncertain significance. *Journal of British Surgery*, 102(11):1354–1359.

Mavaddat, N., Rebbeck, T. R., Lakhani, S. R., Easton, D. F., and Antoniou, A. C. (2010). Incorporating tumour pathology information into breast cancer risk prediction algorithms. *Breast Cancer Research*, 12(3):1–12.

Maxwell, G. P. (1980). Iginio tansini and the origin of the latissimus dorsi musculocutaneous flap. *Plastic and reconstructive surgery*, 65(5):686–692.

Meijers-Heijboer, H., van Geel, B., van Putten, W. L., Henzen-Logmans, S. C., Seynaeve, C., Menke-Pluymers, M. B., Bartels, C. C., Verhoog, L. C., van den Ouweland, A. M., Niermeijer, M. F., et al. (2001). Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a brca1 or brca2 mutation. *New England Journal of Medicine*, 345(3):159–164.

Mersch, J., Jackson, M. A., Park, M., Nebgen, D., Peterson, S. K., Singletary, C., Arun, B. K., and Litton, J. K. (2015). Cancers associated with brca 1 and brca 2 mutations other than breast and ovarian. *Cancer*, 121(2):269–275.

Metcalfe, K., Lynch, H. T., Ghadirian, P., Tung, N., Olivotto, I., Warner, E., Olopade, O. I., Eisen, A., Weber, B., McLennan, J., et al. (2004). Contralateral breast cancer in brca1 and brca2 mutation carriers. *Journal of Clinical Oncology*, 22(12):2328–2335.

Metcalfe, K. A., Semple, J. L., and Narod, S. A. (2005). Time to reconsider subcutaneous mastectomy for breast-cancer prevention? *The lancet oncology*, 6(6):431–434.

Miki, Y., Swensen, J., Shattuck-Eidens, D., Futreal, P. A., Harshman, K., Tavtigian, S., Liu, Q., Cochran, C., Bennett, L. M., Ding, W., et al. (1994). A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene brca1. *Science*, 266(5182):66–71.

Morris, E. A., Comstock, C., Lee, C., Lehman, C. D., Ikeda, D. M., Newstead, G. M., Tozaki, M., Hylton, N., Helbich, T. H., Kuhl, C., et al. (2016). Lexikon der brustbildgebung–mrt. In *ACR BI-RADS®-Atlas der Mammadiagnostik*, pages 329–432. Springer.

Moyer, V. A. and Force*, U. P. S. T. (2014). Risk assessment, genetic counseling, and genetic testing for brca-related cancer in women: Us preventive services task force recommendation statement. *Annals of internal medicine*, 160(4):271–281.

Munhoz, A. M., Montag, E., Filassi, J. R., and Gemperli, R. (2014). Immediate nipple-areola-sparing mastectomy reconstruction: an update on oncological and reconstruction techniques. *World Journal of Clinical Oncology*, 5(3):478.

Nahabedian, M. Y. (2016). Implant-based breast reconstruction: Strategies to achieve optimal outcomes and minimize complications. *Journal of Surgical Oncology*, 113(8):895–905.

Nahabedian, M. Y., Momen, B., Galdino, G., Manson, P. N., and Namnoum, J. D. (2002). Breast reconstruction with the free tram or diep flap: Patient selection, choice of flap, and outcome. *Plastic and reconstructive surgery*, 110(2):466–475.

Narod, S. A. and Foulkes, W. D. (2004). Brca1 and brca2: 1994 and beyond. *Nature Reviews Cancer*, 4(9):665–676.

Papassotiropoulos, B., Güth, U., Chiesa, F., Rageth, C., Amann, E., Baege, A., Elfgen, C., Varga, Z., Moskovszky, L., Endhardt, K., et al. (2019). Prospective evaluation of residual breast tissue after skin-or nipple-sparing mastectomy: results of the skini-trial. *Annals of surgical oncology*, 26(5):1254–1262.

Perdanasari, A. T., Abu-Ghname, A., Raj, S., Winocour, S. J., and Largo, R. D. (2019). Update in direct-to-implant breast reconstruction. In *Seminars in Plastic Surgery*, volume 33, pages 264–269. Thieme Medical Publishers.

Petit, J., Veronesi, U., Rey, P., Rotmensz, N., Botteri, E., Rietjens, M., Garusi, C., De Lorenzi, F., Martella, S., Bosco, R., et al. (2009). Nipple-sparing mastectomy: risk of nipple-areolar recurrences in a series of 579 cases. *Breast cancer research and treatment*, 114(1):97–101.

Petrucelli, N., Daly, M. B., and Pal, T. (2016). Brca1-and brca2-associated hereditary breast and ovarian cancer. *GeneReviews®[Internet]*.

Pharoah, P. D., Guilford, P., Caldas, C., Consortium, I. G. C. L., et al. (2001). Incidence of gastric cancer and breast cancer in cdh1 (e-cadherin) mutation carriers from hereditary diffuse gastric cancer families. *Gastroenterology*, 121(6):1348–1353.

Plon, S. E., Eccles, D. M., Easton, D., Foulkes, W. D., Genuardi, M., Greenblatt, M. S., Hogervorst, F. B., Hoogerbrugge, N., Spurdle, A. B., Tavtigian, S. V., et al. (2008). Sequence variant classification and reporting: recommendations for improving

the interpretation of cancer susceptibility genetic test results. *Human mutation*, 29(11):1282–1291.

Rebbeck, T. R., Friebel, T., Lynch, H. T., Neuhausen, S. L., Van't Veer, L., Garber, J. E., Evans, G. R., Narod, S. A., Isaacs, C., Matloff, E., et al. (2004). Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in brca1 and brca2 mutation carriers: the prose study group. *Journal of clinical oncology*, 22(6):1055–1062.

Reitsamer, R. and Peintinger, F. (2015). Prepectoral implant placement and complete coverage with porcine acellular dermal matrix: a new technique for direct-to-implant breast reconstruction after nipple-sparing mastectomy. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*, 68(2):162–167.

Renaux-Petel, M., Charbonnier, F., Théry, J.-C., Fermey, P., Lienard, G., Bou, J., Coutant, S., Vezain, M., Kasper, E., Fourneaux, S., et al. (2018). Contribution of de novo and mosaic tp53 mutations to li-fraumeni syndrome. *Journal of Medical Genetics*, 55(3):173–180.

Ribuffo, D., Berna, G., De Vita, R., Di Benedetto, G., Cigna, E., Greco, M., Valdatta, L., Onesti, M. G., Lo Torto, F., Marcasciano, M., et al. (2021). Dual-plane retro-pectoral versus pre-pectoral dti breast reconstruction: an italian multicenter experience. *Aesthetic Plastic Surgery*, 45(1):51–60.

Richards, S., Aziz, N., Bale, S., Bick, D., Das, S., Gastier-Foster, J., Grody, W. W., Hegde, M., Lyon, E., Spector, E., et al. (2015). Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the american college of medical genetics and genomics and the association for molecular pathology. *Genetics in medicine*, 17(5):405–423.

RKI-Zentrum für Krebsregisterdaten (2017). Brustkrebs (mammakarzinom). *Im Internet (Stand 23.06.2020): https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Brustkrebs/brustkrebs.html*.

Robertson, S., Rusby, J., and Cutress, R. (2014). Determinants of optimal mastectomy skin flap thickness. *Journal of British Surgery*, 101(8):899–911.

Rocco, N., Montagna, G., Criscitiello, C., Nava, M. B., Privitera, F., Taher, W., Gloria, A., and Catanuto, G. (2021). Nipple sparing mastectomy as a risk-reducing procedure for brca-mutated patients. *Genes*, 12(2):253.

Rodriguez-Feliz, J. and Codner, M. A. (2015). Embrace the change: incorporating single-stage implant breast reconstruction into your practice. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 136(2):221–231.

S3-Leitlinie-Mammakarzinom (2020). S3-leitlinie Mammakarzinom Version 4.0. *Im Internet (Stand 23.06. 2020): https://www. leitlinienprogramm-onkologie. de/leitlinien/mammakarzinom*.

Salgarello, M., Barone-Adesi, L., Terribile, D., and Masetti, R. (2011). Update on one-stage immediate breast reconstruction with definitive prosthesis after sparing mastectomies. *The Breast*, 20(1):7–14.

Salibian, A. H., Harness, J. K., and Mowlds, D. S. (2013). Inframammary approach to nipple-areola–sparing mastectomy. *Plastic and reconstructive surgery*, 132(5):700e–708e.

Salzberg, C. A. (2006). Nonexpansive immediate breast reconstruction using human acellular tissue matrix graft (alloderm). *Annals of plastic surgery*, 57(1):1–5.

Salzberg, C. A. (2012). Direct-to-implant breast reconstruction. *Clinics in Plastic Surgery*, 39(2):119–126.

Sarrió, D., Moreno-Bueno, G., Hardisson, D., Sánchez-Estévez, C., Guo, M., Herman, J. G., Gamallo, C., Esteller, M., and Palacios, J. (2003). Epigenetic and genetic alterations of apc and cdh1 genes in lobular breast cancer: relationships with abnormal e-cadherin and catenin expression and microsatellite instability. *International journal of cancer*, 106(2):208–215.

Schmauss, D., Machens, H.-G., and Harder, Y. (2016). Breast reconstruction after mastectomy. *Frontiers in surgery*, 2:71.

Schmidt, M., Thomssen, C., and Untch, M. (2016a). Intrinsic subtypes of primary breast cancer-gene expression analysis. *Oncology research and treatment*, 39(3):102–110.

Schmidt, M. K., Hogervorst, F., Van Hien, R., Cornelissen, S., Broeks, A., Adank, M. A., Meijers, H., Waisfisz, Q., Hollestelle, A., Schutte, M., et al. (2016b). Age- and tumor subtype–specific breast cancer risk estimates for chek2* 1100delc carriers. *Journal of clinical oncology*, 34(23):2750.

Skytte, A.-B., Crüger, D., Gerster, M., Lænkholm, A.-V., Lang, C., Brøndum-Nielsen, K., Andersen, M., Sunde, L., Kølvraa, S., and Gerdes, A.-M. (2011). Breast cancer after bilateral risk-reducing mastectomy. *Clinical genetics*, 79(5):431–437.

Spear, S. L., Hannan, C. M., Willey, S. C., and Cocilovo, C. (2009). Nipple-sparing mastectomy. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 123(6):1665–1673.

Srinivasa, D. R., Garvey, P. B., Qi, J., Hamill, J. B., Kim, H. M., Pusic, A. L., Kronowitz, S. J., Wilkins, E. G., Butler, C. E., and Clemens, M. W. (2017). Direct-to-implant versus two-stage tissue expander/implant reconstruction: 2-year risks and patient-reported outcomes from a prospective, multicenter study. *Plastic and reconstructive surgery*, 140(5):869.

Tachi, M. and Yamada, A. (2005). Choice of flaps for breast reconstruction. *International journal of clinical oncology*, 10(5):289–297.

Tan, M.-H., Mester, J. L., Ngeow, J., Rybicki, L. A., Orloff, M. S., and Eng, C. (2012). Lifetime cancer risks in individuals with germline pten mutations. *Clinical Cancer Research*, 18(2):400–407.

Tercyak, K. P., Peshkin, B. N., Brogan, B. M., DeMarco, T., Pennanen, M. F., Willey, S. C., Magnant, C. M., Rogers, S., Isaacs, C., and Schwartz, M. D. (2007). Quality of life after contralateral prophylactic mastectomy in newly diagnosed high-risk breast cancer patients who underwent brca1/2 gene testing. *Journal of clinical oncology*, 25(3):285–291.

Teunis, T., van Voss, M. H., Kon, M., and van Maurik, J. M. (2013). Ct-angiography prior to diep flap breast reconstruction: A systematic review and meta-analysis. *Microsurgery*, 33(6):496–502.

Turnbull, C. and Rahman, N. (2008). Genetic predisposition to breast cancer: past, present, and future. *Annual review of genomics and human genetics*, 9(1):321–345.

van der Post, R. S., Vogelaar, I. P., Carneiro, F., Guilford, P., Huntsman, D., Hoogerbrugge, N., Caldas, C., Schreiber, K. E. C., Hardwick, R. H., Ausems, M. G., et al. (2015). Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical guidelines with an emphasis on germline cdh1 mutation carriers. *Journal of medical genetics*, 52(6):361–374.

Waha, A., Versmold, B., Kast, K., Kiechle, M., Ditsch, N., Meindl, A., Niederacher, D., Hahnen, E., Arnold, N., Mundhenke, C., et al. (2018). Konsensusempfehlung des

deutschen konsortiums familiärer brust-und eierstockkrebs zum umgang mit ergebnissen der multigenanalyse. *TumorDiagnostik & Therapie*, 39(03):187–193.

Wei, C. H., Scott, A. M., Price, A. N., Miller, H. C., Klassen, A. F., Jhanwar, S. M., Mehrara, B. J., Disa, J. J., McCarthy, C., Matros, E., et al. (2016). Psychosocial and sexual well-being following nipple-sparing mastectomy and reconstruction. *The breast journal*, 22(1):10–17.

Wilson, J. R., Bateman, A. C., Hanson, H., An, Q., Evans, G., Rahman, N., Jones, J., and Eccles, D. M. (2010). A novel her2-positive breast cancer phenotype arising from germline tp53 mutations. *Journal of medical genetics*, 47(11):771–774.

Woitek, R., Pfeiler, G., Farr, A., Kapetas, P., Furtner, J., Bernathova, M., Schöpf, V., Clauser, P., Marino, M. A., Pinker, K., et al. (2018). Mri-based quantification of residual fibroglandular tissue of the breast after conservative mastectomies. *European journal of radiology*, 104:1–7.

Wooster, R., Bignell, G., Lancaster, J., Swift, S., Seal, S., Mangion, J., Collins, N., Gregory, S., Gumbs, C., Micklem, G., et al. (1995). Identification of the breast cancer susceptibility gene brca2. *Nature*, 378(6559):789–792.

Xicola, R. M., Li, S., Rodriguez, N., Reinecke, P., Karam, R., Speare, V., Black, M. H., LaDuca, H., and Llor, X. (2019). Clinical features and cancer risk in families with pathogenic cdh1 variants irrespective of clinical criteria. *Journal of medical genetics*, 56(12):838–843.

Yang, X., Leslie, G., Doroszuk, A., Schneider, S., Allen, J., Decker, B., Dunning, A. M., Redman, J., Scarth, J., Plaskocinska, I., et al. (2020a). Cancer risks associated with germline palb2 pathogenic variants: an international study of 524 families. *Journal of Clinical Oncology*, 38(7):674.

Yang, X., Song, H., Leslie, G., Engel, C., Hahnen, E., Auber, B., Horváth, J., Kast, K., Niederacher, D., Turnbull, C., et al. (2020b). Ovarian and breast cancer risks associated with pathogenic variants in rad51c and rad51d. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 112(12):1242–1250.

Zippel, D., Tsehmaister-Abitbol, V., Rundstein, A., Shalmon, A., Zbar, A., Nardini, G., Novikov, I., and Sklair-Levy, M. (2015). Magnetic resonance imaging (mri) evalua-

tion of residual breast tissue following mastectomy and reconstruction with silicone implants. *Clinical Imaging*, 39(3):408–411.

Danksagung

Als erstes möchte ich mich bei Frau Prof. Fehm bedanken, meiner Betreuerin und Direktorin der Frauenklinik des Universitätsklinikum Düsseldorf, für die Möglichkeit, meine Dissertation in ihrer Klinik zu erstellen und den Vertrauensvorschuss, diesen Platz als externe Doktorandin einzunehmen.

Herrn Prof. Antoch gilt mein Dank für die fachliche Bewertung meiner Arbeit.

Der größte Dank gilt Frau Dr. Mohrmann, die mit ihrer Betreuung und Ihrem Engagement den größten Anteil am Zustandekommen dieser Dissertation hat. Ohne Ihre Anleitung und unermüdlichen Zuspruch wäre eine so zeitige Fertigstellung meiner Arbeit nicht vorstellbar gewesen.

Besonderer Dank gilt auch Herrn Dr. Frederic Dietzel, der mir jederzeit zur Seite stand, sowohl methodisch bei der Datenerhebung, die ohne seine Anleitung nicht möglich gewesen wäre, als auch im sich anschließenden Schreibprozess.

Den Team der gynäkologischen Radiologie danke ich für die Bereitstellung des Arbeitsplatzes und nette Zusammenarbeit während der Datenerhebung.

Bedanken möchte ich mich auch bei Frau Dr. Vesper, der ehem. Leiterin des Zentrums für familiären Brust- und Eierstockkrebs, die mir bei bei der Datenerhebung eine große Hilfe war.

Meinen Eltern danke ich für die konstante Unterstützung, vom Beginn meines Lebens bis zur Entscheidung, den Weg in die Medizin einzuschlagen und darüber hinaus. Euch habe ich es zu verdanken, wer ich heute bin, und dass ich mein Leben nach meinen Wünschen gestalten kann.

Steffen, dir danke ich, dass du mich in dem Wunsch, diese Arbeit zu schreiben, nicht nur emotional unterstützt hast, sondern darüber hinaus auch mit deiner Zeit, deinem Wissen und deinen Fähigkeiten. Ohne dich gäbe es diese Arbeit so nicht. Du wusstest, mit welchen Anstrengungen dieser Weg verbunden ist, auch für uns als Familie, und hast mich trotzdem dazu ermutigt.