

# **Häufigkeit sekundärer Arm-, Mamma- und Thoraxwandödeme nach Mammakarzinomtherapie heutzutage**

Eine retrospektive Studie  
mit 1000 einseitig am Mammakarzinom operierten Patientinnen  
(mit Erstdiagnose von 2000-2007)

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
des Fachbereichs Medizin  
der Justus-Liebig Universität Giessen

Vorgelegt von Barbara Christine Netopil geb. Stamm  
aus  
Frankfurt am Main

Giessen 2010

Aus dem Rehabilitations-Zentrum der  
Deutschen Rentenversicherung Bund  
Klinik Taunus  
In  
Bad Nauheim  
und  
der Frauenklinik des Universitätsklinikums Gießen und Marburg GmbH  
Standort Gießen  
Prof. Dr. med. H.-R. Tinneberg

1. Gutachter: Prof. Dr. Dr. h.c. Tinneberg
2. Gutachter: Prof. Dr. Leichsenring

Tag der Disputation: 27.10.2010

**Gewidmet**

Meiner Familie

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AHB	Anschlussheilbehandlung
ALÖ	Armlymphödem
BET	Brust erhaltende Therapie
BMI	Body Mass Index
CT	Computertomographie
DGL	Deutsche Gesellschaft für Lymphologie
DRV	Deutsche Rentenversicherung
GEK	Gmünder Ersatzkasse
ICD	International Classification of Diseases
LAW	Lymphabflusswege
LK	Lymphknoten
LNE	Lymphonodektomie
M0	keine Metastasen
MÖ	Mammaödem
N0	nodal negativ (keine Lymphknoten befallen)
N1	nodal positiv (1-3 Lymphknoten befallen)
N2	nodal positiv (4-9 Lymphknoten befallen)
N3	nodal positiv (>9 Lymphknoten befallen)
Pat.	Patientinnen
R0	Tumorresektion im Gesunden
R1	Tumor nicht im Gesunden entfernt
SN	Sentinel Node (Wächterlymphknoten)
SNB	Sentinel Node Biopsie
Tab.	Tabelle
T1	Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung
T2	Tumor mehr als 2 cm, aber nicht mehr als 5 cm
T3	Tumor mehr als 5 cm in größter Ausdehnung
T4	Tumor jeder Größe mit direktem Befall von Haut oder Brustwand
TWÖ	Thoraxwandödem
UD	Umfangsdifferenz

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1 Häufigkeit des Mammakarzinoms .....	1
1.2 Probleme der Erkrankung für die Betroffenen, sozialmedizinische Bedeutung und rehabilitative Möglichkeiten.....	2
1.3 Wandel der Therapie des Mammakarzinoms mit Blick auf die Ödem-Beeinflussung durch	
1.3.1 Operative Techniken.....	3
1.3.2 Adjuvante Therapien.....	5
1.3.2.1 Radiotherapie.....	5
1.3.2.2 Antihormonelle Therapie.....	6
1.3.2.3 Chemotherapie.....	7
1.4 Bisherige empirische Datenerhebung zum Thema Ödemhäufigkeit und Ödemausprägung nach Mammakarzinom.....	8
<b>2. Fragestellung</b> .....	<b>12</b>
<b>3. Material und Methoden</b> .....	<b>14</b>
3.1 Patientenkollektiv.....	14
3.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien.....	14
3.1.2 Patienteninformation.....	15
3.1.3 Charakterisierung des Patientenkollektivs nach Alter und Menopausenstatus.....	15
3.2 Untersuchungsmethoden.....	16
3.2.1 Anamnese.....	16
3.2.2 Körperliche Untersuchung: Erfassung der Ödeme.....	18
3.2.3 Statistische Auswertungen.....	20

<b>4. Ergebnisse.....</b>	<b>22</b>
4.0	Deskriptive Darstellung der Häufigkeitsverteilung bezüglich Stadium, Therapie und Komplikationen der Mammakarzinome im Kollektiv.....22
4.0.1	Diagnosestellung, Tumorlokalisierung und Histologie.....22
4.0.2	Verteilung von Tumorgröße, Nodal- ,Hormonrezeptorstatus und Metastasierung.....24
4.0.3	Operatives Vorgehen (einschließlich Wiederaufbau) und entfernte Lymphknotenzahl..... 26
4.0.4	Adjuvante Therapien und jeweilige Komplikationshäufigkeit.....27
4.1	Deskriptive Darstellung der Häufigkeitsverteilung bezüglich der Ödemanamnese..... 28
4.1.1	Zeitpunkt der Erstmanifestation eines Ödems.....28
4.1.2	Ödemlokalisierung anamnestisch und Angabe von Belastungsfaktoren.....29
4.1.3	Vergleich mit den tatsächlich im Rahmen der aktuellen Untersuchung erhobenen Ödembefunden.....31
4.2	Genaue Beschreibung der Ödeme nach aktueller Befunderhebung..... 32
4.2.1	Lokalisierung und Schweregrad der sekundären Armlymphödeme..... 32
4.2.2	Ausprägung und Häufigkeit der Mamma- und Thoraxwandödeme..... 36
4.3	Armlymphödemhäufigkeit in verschiedenen Behandlungsgruppen.....36
4.3.1	In Bezug zur entfernten Lymphknotenzahl unabhängig von der durchgeführten OP..... 36
4.3.2	Bei Patientinnen nach Mastektomie und Brust erhaltender Therapie (BET) in Abhängigkeit von der entfernten Lymphknotenzahl.....38
4.3.3	Bei Brust erhaltend (BET) operierten Frauen in Abhängigkeit von Radiatio und Lymphonodektomie (LNE).....40
4.3.4	Bei Patientinnen mit Mastektomie in Abhängigkeit von Radiatio und der Lymphonodektomie..... 41
4.3.5	Mamma(lymph)ödem In Abhängigkeit von Radiatio (radiogene Kapillarschädigung) und/oder entfernter Lymphknotenzahl (Lymphabfluss-Störung).....42

4.4	Auswirkung weiterer Lymphödem begünstigender Einflussfaktoren.....	44
4.4.1	Äußere Einflussfaktoren .....	44
4.4.2	Krankheitsbedingte Einflussfaktoren.....	45
4.4.3	Therapie bedingte Einflussfaktoren in Form von Komplikationen.....	47
4.5	Ödemdiagnostik und bisher durchgeführte Therapie.....	49
4.5.1	Gegenüberstellung der tatsächlich erhobenen Ödembefunde und angegebener Ödemdiagnose.....	49
4.5.2	Bisherige Ödemtherapie unter der Frage fachgerecht, stadiengerecht und wirtschaftlich.....	51
4.6	Einfluss von Alter und BMI (Body-Mass-Index) auf die Armlymphödem-Entwicklung.....	53
4.6.1	Alterseinflüsse.....	53
4.6.2	BMI-Einflüsse.....	53
<b>5.</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>55</b>
5.1	Methodik.....	55
5.2	Patientenauswahl.....	57
5.3	Ergebnisbewertung.....	58
5.4	Ausblick.....	65
<b>6.</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>66</b>
<b>7.</b>	<b>Summary.....</b>	<b>69</b>
<b>8.</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>71</b>
<b>9.</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>80</b>
<b>10.</b>	<b>Danksagung.....</b>	<b>82</b>

# 1. Einleitung

## 1.1. Häufigkeit des Mammakarzinoms

Brustkrebs ist eine Erkrankung, die die Menschheit schon lange begleitet. Bereits im Smith Papyrus aus dem ägyptischen Theben 1700 vor Christus wird sie beschrieben und auch in den hippokratischen Schriften (400 vor bis 100 nach Christi Geburt) werden die schlecht heilenden, bösartigen Geschwüre der Brust dargestellt, die erste Operation von Leonidas aus Alexandrien wird 100 n. Chr. datiert, wie Delbrück 2006 beschreibt.

Ob das Risiko, an Brustkrebs zu erkranken, wirklich zugenommen hat, ist nicht ganz klar. Wir haben heute eine bessere Diagnostik zum Beispiel mit dem Mammografie-screening im Alterszeitraum von 50-69 Jahren, in dem 40-50% der Erkrankungen liegen (Becker et al. 2008), effektivere Therapie und einen höheren Altersdurchschnitt, so dass die Zahl der Mammakarzinom-Patientinnen höher erscheint.

Die Neuerkrankungen in Deutschland liegen jährlich zurzeit zwischen 55.000-60.000 Frauen (Engel et al 2007 und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland 2008). Das heißt, dass jede 8.-10. Frau in ihrem Leben an Brustkrebs erkrankt. Etwa 18 000 sterben jährlich daran (Junker 2007).

Etwa 20% der Mammakarzinome (Engel et al. 2007) treten vor dem 50. Lebensjahr auf, dabei sind 5% der Erkrankten jünger als 40 Jahre. In dieser Gruppe scheint es nach Beobachtungen (Delbrück 2006) eine Zunahme zu geben. Andere Autoren (Engel et al. 2007) sehen dafür keine schlüssigen Daten und führen die scheinbare Zunahme auf zunehmendes Einfließen der Krebsregisterdaten in die Schätzungen zurück.

Hingegen gibt es Anzeichen einer Inzidenzabnahme beim Hormonrezeptor positiven Karzinom der Frauen zwischen 50-69 Jahre ab 2002, die man vorsichtig als Effekt der reduzierten Verordnung menopausaler Hormone deuten kann (Stang 2008).

In den zahlreichen Rehabilitationskliniken mit onkologischer Indikation nimmt das Mammakarzinom prozentual weiterhin den höchsten Anteil ein (27% aller Krebserkrankungen der Frau). Dies gilt auch für die Taunusklinik im Reha-Zentrum Bad Nauheim mit 53%-62% der onkologischen Diagnosen zum Zeitpunkt dieser Studie.

Im Jahr 2005 wurden genau 560 Mammakarzinom-Patientinnen in der Taunusklinik behandelt (Wendt 2005) mit steigender Tendenz nach Erweiterung der onkologischen Abteilung.

## **1.2. Probleme der Erkrankung für die Betroffenen, sozialmedizinische Bedeutung und rehabilitative Möglichkeiten**

Die Diagnose Brustkrebs wirkt sich auf verschiedene Dimensionen des alltäglichen Lebens aus. Dabei haben Therapiefolgestörungen einen wesentlichen Anteil am quantitativen und qualitativen Rehabilitationsbedarf auf somatischer und psychosozialer Ebene (Pottins et al. 2002) und die Anträge auf Rehabilitation bei bösartigen Erkrankungen steigen seit 1996 kontinuierlich an.

Operation und nachfolgende Therapie (Chemotherapie, Radiatio und antihormonelle Medikamente) haben Auswirkungen auf die allgemeine Belastbarkeit und besondere Belastbarkeit der betroffenen Extremität. Es können Beschwerden im Brust-, Thoraxwand- und Armbereich auftreten, die durch operative Schädigung, Narbenzug, radiogene Fibrosierung und als Chemotherapieebenenwirkung (Polyneuropathie, Venenschädigung, Phlebitiden, Portvenenthrombose mit Komplikationen entstehen (Hasskarl 2008).

Ein weiterer wichtiger Faktor ist die Entstehung eines sekundären Armlymphödems in Folge der axillären Lymphonodektomie und gegebenenfalls Bestrahlung der Lymphabflusswege. Neben der akuten Problematik des posttraumatischen Ödems der Armwurzel und des postradiogenen Mammaödems (was Mc Cormick et al. 1989 für 30% der bestrahlten Patientinnen auch 2 Jahre danach noch als bleibendes Problem sahen) ist für die Patientinnen auch die Abschätzung des zukünftigen Risikos für ein sekundäres Lymphödem bedeutend.

Dies betrifft Freizeitgestaltung und vor allem auch die berufliche Tätigkeit, die bei hohem Risiko oder sofort manifestem Lymphödem unter Umständen nicht mehr ausgeübt werden kann. Die große sozialmedizinische Bedeutung liegt auf der Hand, wenn man registriert, dass 30 % aller Rentenanträge bei Patientinnen mit Brustkrebs mit dem Vorliegen eines sekundären Lymphödems begründet werden, wie Seifart et al. 2007 berichten.

Immerhin sind in der Rehabilitation (eigene Klinik Stichprobe 1000 Patientinnen im Zeitraum von 2005-2007) 77,8 % im arbeitsfähigen Alter bis 65.

Dies ist natürlich im Zusammenhang mit dem Klinik-Träger (DRV Bund) zu sehen. In anderen Reha-Kliniken könnte der Anteil der Berufstätigen niedriger sein. Seifart et al. 2007 schätzen 50 % aller Brustkrebspatientinnen im erwerbsfähigen Alter.

Nicht nur die somatischen sondern auch die psychischen Dimensionen der Erkrankung sind zu beachten. Dazu gehört die Verarbeitung der Diagnose Krebs, die Ängste vor Komplikationen, Rezidiven und Metastasierung. Belastend ist auch das veränderte Körperbild (Schröder 2007) besonders bei Mastektomie, das viele Frauen nicht gleich akzeptieren können, eventuell mit Auswirkung auf die Sexualität und Partnerschaft (Ditz 2007).

Auch ein Armlymphödem wirkt sich hier aus (Wahl der Kleidung, auffälliger Armkompressionsstrumpf).

In der Rehabilitation haben wir Möglichkeiten, viele Folgen zu behandeln: Gymnastik zur Verbesserung von Kondition, Beweglichkeit und zur Risikoreduktion (Sigmund-Schultze 2009); Anleitung zur Eigenentstauung und Prophylaxe von Lymphödemen; psychische Betreuung; Übermittlung von Informationen zur Erkrankung und neben vielen anderen Aspekten Austausch mit ebenfalls Betroffenen.

Die wichtigsten Ziele der Medizinischen Rehabilitation werden von Schröck et al. 2007. treffend gegliedert in somatische Ziele (Schmerzen, Narben, Lymphödem), funktionsbezogene, soziale, edukative und psychische Therapieziele.

### **1.3. Wandel in der Therapie des Mammakarzinoms mit Blick auf die Ödem-Beeinflussung durch**

#### **1.3.1. Operative Techniken**

Die Ende des 19. Jahrhunderts von Josef Rotter (1857-1924) und B.S. Halsted entwickelte Radikaloperation des Brustkrebses (Köchli et al. 1998) mit Entfernung der Brustdrüse, Ausräumung der Achselhöhle und Entfernung des M. pectoralis sowie Teilen des Schlüsselbeins wurde noch bis in die 70er Jahre durchgeführt und

galt als Standard-Operation des Mammakarzinoms in jedem Stadium (Dubsky, Kandioler 2007).

Erst in den letzten beiden Jahrzehnten ist die brusterhaltende Therapie (BET) und modifizierte (Haut sparende) Mastektomie zahlenmäßig stark angestiegen, nachdem man das Mammakarzinom als Systemerkrankung begreifen konnte und eine große Palette an adjuvanten Therapien zur Verfügung hatte, die umfangreiche, mit Folgeproblemen behaftete Operationen weitgehend überflüssig machten.

In der großen Lymphödemstudie von Schünemann (Schünemann und Willich 1997), in die 5868 Patientinnen von 1972-1995 einbezogen wurden, lag der Anteil an BET bis 1989 bei 5,4%, von 1990-1995 aber schon bei 33,1%.

Heute, zurückblickend auf den Zeitraum von 2000-2007, kann man von einer Erhöhung des Anteils an BET, unter Berücksichtigung von Kontraindikationen auf etwa 70% (Jakesz et al. 1999 und Funke et al. 2007) ausgehen (eigene Zahl 69,4%). Zu diesen Kontraindikationen gehören: 1) großer Tumor in Bezug auf das Brustvolumen, 2) Kontraindikation für eine Bestrahlung, 3). mehrfache R1-Resektion, 4) multifokales/multizentrisches Karzinom und 5) das inflammatorische Karzinom.

Große Veränderungen brachte auch die Wächterlymphknoten-Entfernung (Sentinel Node Biopsy = SNB), deren Technik erstmals 1993 publiziert (Harlow et al. 2002), in Studien weiter verfeinert wurde und heute an Brustzentren bei entsprechender Indikation (T1 Tumoren und klinisch N0) und den vorliegenden Voraussetzungen nach dem Konsensus der Deutschen Gesellschaft für Senologie (Kühn et al. 2003) zum Standard gehört. Das Verfahren kann somit mindestens bei 50-65% der Mammakarzinom Patientinnen angewandt werden (siehe auch Seite 24 dieser Studie). Bei nicht befallenem Sentinel (SN) wird nun auf die, bisher standardmäßige, Entfernung der Lymphknoten aus Level I und II verzichtet.

Der Vorteil für die betroffenen Frauen (weniger axilläre Beschwerden, geringere Lymphödemgefahr ) scheint gegenüber dem geringen Risiko von ca. 3% so genannter Skip-Metastasen (Eiermann und Schwoerer 2000) (Schwarzkopf et al. 2002), d.h. Lymphknotenmetastasen, die das Level I überspringen und somit bei einer SNB nicht entdeckt werden würden, deutlich zu überwiegen.

Eine prospektive Studie in Arkansas (Thompson und Klimberg 2007) beschäftigt sich mit der Darstellung der Lymphabflusswege des Arms (mit blauem Farbstoff) vor der axillären Lymphonodektomie, um dadurch Verletzungen der Lymphbahnen und somit sekundäre Armlymphödeme zu verhindern. Bisher zeigte sich bei so operierten Patientinnen mit axillärer Lymphonodektomie nach 8 Monaten keine Volumenvermehrung des Armes (Fallzahl 40), ein interessanter Ansatz, zumal man Lymphgefäße identifizierte, die man ansonsten nicht für die Drainage des Arms als bedeutend angesehen hätte.

### 1.3.2. Adjuvante Therapien

#### 1.3.2.1 Radiotherapie

Unverzichtbar ist bei invasivem Karzinom und BET die adjuvante Strahlentherapie der betroffenen Brust, ohne die es drei- bis viermal häufiger zu Lokalrezidiven, meist auch im gleichen Quadranten, kommt (Schaffer et al. 2007). Das Rezidivrisiko wird von 25-40 % ohne Bestrahlung auf 5-10% mit Bestrahlung der Restbrust gesenkt. Auch bei dem brusterhaltend operierten duktalem Carcinoma in situ (DCIS) wird durch die Radiatio eine 50% Risikoreduktion für invasive und nicht invasive Rezidive erreicht (Edler von Koch et al. 2007).

Das stellt sich bei modifiziert radikaler oder Haut sparender Mastektomie, nach der nicht obligatorisch eine Radiatio durchgeführt werden muss und musste, etwas anders dar. Eine Bestrahlung der Thoraxwand wird in der Regel nur bei großem Tumor (>3 cm), R1-Resektion, Lymphangiosis carcinomatosa, befallenen Lymphknoten und bei sehr jungen Patientinnen durchgeführt (Schaffer et al. 2007).

Neben der möglichen akuten Hautreaktion von Mamma und Thoraxwand mit Verbrennungen (meist ersten Grades) kann ein radiogenes Mammaödem (durch chronisch-entzündliche Schädigung der Kapillaren) und längerfristig eine Fibrosierung der Restdrüse oder der Narben-Region entstehen.

Bei Befall von mehr als 4 axillären Lymphknoten wird zusätzlich die Radiatio der supraclavikulären oder axillären Lymphabflusswege empfohlen.

Auch in der Bestrahlungstechnik hat sich ein deutlicher Wandel vollzogen. Führt früher Kobalt 60-Bestrahlung zu erheblichen Folgen im Sinne eines Radioderms oder einer Radiofibrose (Herpertz 2006 S. 95-98), ist die heutige Technik mit niedrig energetischen Photonen mittels Linearbeschleunigern wesentlich schonender. Die Bestrahlung kann mit dem CT, rechnergestützt exakt geplant werden und so Feldüberschneidungen und Schädigung der Organe (Herz, Lunge und Haut mit Lymphbahnen) vermieden werden (Schaffer, et al. 2007).

Dies wirkt sich auch auf die Entstehung sekundärer Lymphödeme wahrscheinlich mindernd aus.

### 1.3.2.2 Antihormonelle Therapie

Bei der Mehrzahl der Mammakarzinom-Patientinnen finden sich positive Hormonrezeptoren im Tumorgewebe. Die antihormonelle Therapie gehört wegen der weiteren Risikominimierung (Reduktion des Rezidivrisikos von 14%, des Todes nach 10 Jahren von 8% laut Harbeck et al. 2007) zum Standard.

Sie wird immer noch in der Regel, Ausnahmen sind Kontraindikationen für das eine oder andere Medikament, mit Tamoxifen (bei prämenopausalen Pat. in Kombination mit GnRH-Analoga) begonnen und meist nach 2 Jahren auf einen Aromatase-Hemmer umgestellt (nach der BIG 1-98 Studie, Thurliman et al. 2005).

Nach der ATAC Studie (Howell et al. 2005) bringt auch eine 5-jährige Gabe von Anastrozol (Aromatasehemmer) eine längere rezidivfreie Zeit als die Gabe von Tamoxifen über die gleiche Zeitspanne. Die Auswahl des Medikamentes sollte jedoch individuell auch nach dem Nebenwirkungsprofil getroffen werden.

Von den Betroffenen wird häufiger eine Gewichtszunahme unter der antihormonellen Therapie angeführt. Die ist aber sicher multifaktoriell zu sehen. Cortisongabe im Rahmen der Chemotherapie, Bewegungsmangel bei reduzierter Leistungsfähigkeit und die Angst vor Gewichtsabnahme unter Chemotherapie spielen möglicherweise hier eine zusätzliche Rolle.

Gelegentlich beobachtet man allerdings eine leichte Ödemneigung unter Tamoxifen oder Aromatasehemmern mit Verstärkung von orthostatischen Ödemen an Händen und Unterschenkeln bei Belastung (Herpertz 2006 S. 234).

Zurückzuführen ist dies wahrscheinlich auf die zumindest bei Tamoxifen belegte Flüssigkeits- und Natriumretention bei längerer Einnahme (Feige et al. 2006).

### 1.3.2.3 Chemotherapie

Sollte die Indikation zur Chemotherapie gegeben sein, nach den Therapieempfehlungen von St. Gallen (Harbeck et al. 2007) betrifft es die Gruppen mit mittlerem und hohem Risiko, enthalten heute die Therapie-Schemata der 1. Wahl in jedem Fall ein Anthrazyklin (Epirubicin oder Doxorubicin) mit der Möglichkeit der Kardiotoxizität und evtl. Entwicklung kardiogener Ödeme, ergänzt durch ein Taxan (Docetaxel) mit Wirkung besonders auf Nerven, Haut und kutane Gefäße/Kapillaren, so dass sich toxische Ödeme, bevorzugt an den Unterschenkeln, entwickeln können.

Auch aus der Applikation der Chemotherapie ergeben sich Möglichkeiten einer Ödementwicklung.

So entstehen gelegentlich Portvenenthrombosen mit Ausweitung auf die Vena Axillaris, die dann zu Phlebödemen des betroffenen Armes führen können (meist kontralateral zur operierten Seite). Nach Roller et al. 2007 gibt es die symptomatische, katheterassoziierte Armvenenthrombose als Komplikation bei 6-28% der Malignompatienten mit Port oder zentralem Kathetersystem.

Stelzer 2004 zeigt eine Zusammenstellung von Studien (gesamt 1500 Pat. unterschiedlicher Diagnosen) mit einer durchschnittlichen Thromboserate von 5,3% (minimal 0% - maximal 16,3%).

Erfolgt die Chemotherapie in die Armvenen, entstehen mitunter Thrombophlebitiden mit Kollateralschädigung auch der begleitenden Lymphbahnen, die sich narbig verändern und zu Gewebseinziehungen führen. Hierdurch kann ein geringes Lymphödem auch am eigentlich „gesunden“ Arm entstehen, bei neoadjuvanter Chemotherapie auch am betroffenen Arm.

Studien wie die GEPAR-Duo-Studie belegen, dass durch neoadjuvante Chemotherapie die prognostische Beurteilung der Wirksamkeit des angewandten Regimes verbessert werden kann (Gerber et al. 2003).

Zudem bedeutet die neoadjuvante Therapie eine Möglichkeit, die Rate an BET (ödemprotektiv) zu erhöhen.

#### **1.4 Bisherige empirische Datenerhebungen zum Thema Ödemhäufigkeit und Ödemausprägung nach Mammakarzinom**

Sucht man in Deutschland Angaben zur Häufigkeit sekundärer Armlymphödeme nach Mammakarzinom-Behandlung, stößt man unweigerlich auf die einzige große Studie von Schünemann und Willich 1997, die in einer onkologischen Klinik von 1972- 1995 durchgeführt wurde. Dabei wurden 5868 Fälle operierter Patientinnen hinsichtlich der Ödementwicklung betrachtet.

Man schaute zum einen, wie sich die Ödemhäufigkeit im Laufe der Jahre entwickelte und fand eine Reduktion von 37,6% 1972 auf 16,7% 1995, was vorwiegend wohl auf die verminderte Radikalität der Operation zurückzuführen war.

Zum anderen betrachtete man die Ödementwicklung abhängig von der erfolgten Therapie. Die höchste Ödemgefahr war erwartungsgemäß bei radikaler Mastektomie mit Bestrahlung (44,4%) und die niedrigste bei BET mit Bestrahlung (10,1%) gegeben.

Diese Studie basierte jedoch **nicht** auf einer differenzierten lymphologischen Untersuchung, sondern vorwiegend auf Messprotokollen nach Aktenlage, wobei nur ein Ödem angenommen wurde, wenn die Armumfangsdifferenz  $\geq 2$  cm betrug. Geringere Ödembefunde gingen nicht ein, so dass die tatsächliche Ödemhäufigkeit wahrscheinlich höher lag.

Aus den Lymphologischen Fachkliniken sind hinsichtlich der durchschnittlichen Häufigkeit der Armlymphödeme keine hilfreichen Daten zu erheben, da dort nur die schweren, komplizierten Fälle behandelt werden, was einer negativen Selektion entspricht. So beschreibt Pfaff 1988 den Behandlungserfolg bei 199 einseitigen Postmastektomie- Armlymphödemem in einer lymphologischen Klinik. In dieser Gruppe befinden sich jedoch Patientinnen mit Komplikationen: Strahlenfibrose (146

Fälle), Erysipele (106 Fälle), Plexusschäden und venöse Kompressionssyndrome (67 Fälle), was besonders im letzten Fall auf eine maligne Genese schließen lässt.

In onkologischen Rehabilitations-Kliniken fehlt hingegen meist die lymphologische Erfahrung zur Beurteilung des genauen Ödemstatus.

Die Angaben zur heutigen Ödemsituation in Deutschland sind sowohl den Patientinnen gegenüber (auf die Frage ob bei Aufklärung zur postoperativen Ödemgefahr eine prozentuale Häufigkeit genannt worden sei, antwortete nur eine von 1000 Pat. mit einer Zahlenangabe - ca. 10%) als auch in der Literatur eher vage.

Ein aktuelles Konsensuspapier zur Diagnostik und Therapie des postoperativen Lymphödems bei Patientinnen mit Mammakarzinom (Seifart et al. 2007) arbeitet mit verschiedenen Zahlen. Geschätzt werden 30% Lymphödeme (nur Arm?), wohl auch, da 30% der Rentenanträge bei Mammakarzinom-Patientinnen mit einem Lymphödem begründet werden. Zitiert werden aber auch Arbeiten mit Prozentzahlen von 6%-82% (unter anderem zu nennen: Keramopoulos und Tsionou 1993, Tasmuth et al. 1996, Erickson et al. 2001 und Deutsch und Flickinger 2003).

Das Problem aller Studiendaten der letzten 20 Jahre ist sicherlich die fehlende Vergleichbarkeit durch unterschiedliche Maßstäbe. Zum Teil handelt es sich nur um Pat. Befragungen, in denen axilläre Beschwerden und Spannungen mit Lymphödem gleichgesetzt werden oder alleine die Durchführung von Lymphdrainage wird als vorliegendes Lymphödem gewertet.

Auch in der Werbung einer privaten Klinik (Schingale 2007/2008), die eine umstrittene operative Therapie des Armlymphödems anbietet (Cornely 2007), werden offensichtlich zu große Ödemzahlen genannt (ein Drittel aller Mammakarzinom-Patientinnen), um die angebotene Therapie zu propagieren und in den Vordergrund zu stellen, was bei Betroffenen wiederum entsprechende Ängste und Befürchtungen weckt.

Sawicki 2009 spricht in einer neueren Veröffentlichung allerdings nur von einer 10-20%igen Lymphödemshäufigkeit beim Mammakarzinom.

Differenziertere und aussagekräftigere Zahlen findet man in einer britischen multizentrischen Studie ALMANAC (**A**xillary **L**ymphatic **M**apping **A**gainst **N**odal **A**xillary **C**learance) publiziert von Mansel 2006. In dieser Studie wurden in der Zeit

von 1999 bis 2003 randomisiert 1031 klinisch nodal-negative Mammakarzinom Patientinnen entweder einer SNB (n=515) oder einer axillären Ausräumung (n=516) zugewiesen. Frauen mit Metastasen in einem Sentinel Lymphknoten wurden anschließend axillär operiert oder nodal bestrahlt.

Ein Lymphödem hatte sich laut Mansel et al. nach 12 Monaten bei 5% in der SNB-Gruppe entwickelt und bei 13% in der Gruppe mit der axillären Standardbehandlung. Dabei wurde die Ödemdiagnose einmal durch Patientenselbstbeurteilung quantifiziert in nicht vorhanden, gering, mäßig und stark ausgeprägt (subjektive Einschätzung) und außerdem objektiv mittels Volumenbestimmung nach Kuhnke 1976 gestellt und die Volumenänderung des Arms nach 12 Monaten zu der präoperativen Armmessung in Relation gesetzt. Eine klinische Beurteilung des Gewebes erfolgte nicht, so dass eine feindiagnostische Lymphödmerkennung und auch eine Differenzierung anderer Volumenzunahmen nicht möglich waren. Auch wurden Ödementwicklungen an der Brust oder Thoraxwand nicht erfasst und beurteilt.

Ausgewertet wurden in der SN-Gruppe letztendlich 412 Patienten (davon 4% nach Selbsteinschätzung geringes ALÖ, 1% mäßig oder stark). In der Gruppe der standardmäßigen Axilladissektion wurden letztendlich 403 Patienten ausgewertet (davon 11% nach Selbsteinschätzung geringes ALÖ, 2% mäßig oder stark).

Die durchschnittlichen Armvolumenänderungen (als objektives Diagnosekriterium) in beiden Gruppen zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied. Wohingegen sich signifikante Unterschiede in der Befragung der Patienten ergaben im Hinblick auf Sensibilitätsstörungen postoperativ (11% versus 31%) und Lebensqualität. Eine kritische Bewertung dieser Studie erfolgte durch Pater und Parulekar 2006.

Offensichtlich kann die Entstehung von sekundären Lymphödemen durch die SNB weiter deutlich gesenkt, wenn auch nicht ganz eliminiert werden (Harlow et al. 2002). Wilke et al. 2006 fanden 6 Monate nach SNB (n=4442 Pat.) bei 6,9% ein proximales Armlymphödem (Umfangsdifferenz >2cm), was im Verlauf beobachtet werden muss und auch noch reversibel sein könnte.

Dieses Restrisiko ergibt sich möglicherweise durch intraoperative Verletzung tangierender Lymphgefäße mit Serombildung und Wundinfektionen mit Narbenfibrose.

Aber auch über die Inzidenz des Lymphödems bei nodal-positiven Patientinnen finden sich aktuellere Daten aus Amerika (Hayes 2006). Beobachtet wurden hier in einer retrospektiven Studie 405 Mammakarzinom-Patientinnen im Stadium T1-T2 mit Lymphknoten-Metastasen (N1-N3), die zwischen 1995-2005 eine BET und Axilladissektion erhielten. Zusätzlich wurden Brust und supraclaviculäre Lymphknoten bei allen Patientinnen mit einer durchschnittlichen Dosis von 46 Gy bestrahlt. 45% der Patientinnen erhielten zusätzlich eine Bestrahlung der hinteren axillären Lymphknoten.

27% aller Patientinnen entwickelten ein sekundäres Armlymphödem. Die Ödemdiagnose wurde von den bestrahlenden Onkologen in 6-12 monatlichen Nachuntersuchungen gestellt (durchschnittliche Nachbeobachtungszeit 82 Monate). Wobei die zusätzliche axilläre Bestrahlung das Risiko erhöhte (31% versus 23%). In dieser Studie wurde die Ödemausprägung auch differenziert in gering (55%), mäßig (34%) und stark (10%) ausgehend von n=109 Ödemfällen.

Zusätzliche ödembegünstigende Faktoren wie Überlastung, Wärme, Wundinfektion, Erysipel (Häufigkeit bis zu 50% bei starken Lymphödemem laut Schneider und Herpertz 1996) und Radiofibrose wurden nicht erhoben und bewertet.

Die genannten Ergebnisse stellen offensichtlich einen Ausschnitt einer größeren Patientengruppe dar (n=2579 Pat.), die von Hayes et al. 2008 vorgestellt wurde.

Diese Gesamtgruppe umfasst auch nodal negative Patientinnen mit alleiniger Bestrahlung der Brust in Ergänzung zur axillären LNE oder SNB.

Die Autoren dieser Studie sehen die Kombination aus Bestrahlung der regionären Lymphknoten, steigender Zahl entfernter Lymphknoten und erhöhtem Körpergewicht als größten Risikofaktor für die Komplikation „Lymphödem“ an. Bei N2 Stadien trägt auch ein posteriorer axillärer Boost zur Verstärkung des Risikos bei.

## 2. Fragestellung

In Deutschland gibt es bisher keine aktuelle, größere Studie zur Häufigkeit der sekundären Lymphödementwicklung bei behandelten Mammakarzinom-Patientinnen (auch unter Berücksichtigung von Mamma- oder Thoraxwandödemen).

Lymphologische Kliniken spiegeln nicht das allgemeine Spektrum an Mammakarzinom-Erkrankungen wieder, sondern behandeln nur Spezialfälle.

Onkologische Kliniken haben in der Regel weniger lymphologische Erfahrung und so werden geringe Ödeme übersehen oder Armumfangsdifferenzen mit anderem Hintergrund fehlgedeutet.

Die genannten Studien aus dem Englischsprachigen Raum erlauben keine ausreichend genaue und differenzierte Ödemdiagnose. Individuelle Besonderheiten und die Aufschlüsselung nach bestimmten Therapie-Voraussetzungen fehlen zum Teil.

Das Zusammentreffen einer Lymphologischen und Onkologischen Abteilung im Reha-Zentrum Bad Nauheim (Taunusklinik), einer Rehabilitationsklinik der Deutschen Rentenversicherung Bund mit einem hohen Anteil an Mammakarzinom Patientinnen (AHB, 1. und 2.Nachsorge-Rehabilitation), ergab die Möglichkeit, mit lymphologischem Fachwissen eine sehr große Zahl onkologischer Patientinnen (1.000) aus ganz Deutschland in einer retrospektiven Studie zu untersuchen.

Dabei standen folgende Fragestellungen im Vordergrund:

- 1) Wie häufig entwickeln sich heutzutage sekundäre Arm-, Mamma- und Thoraxwandlymphödeme nach der Mammakarzinom-Therapie und wann treten sie auf?
- 2) Wie stark ist die Ausprägung der Ödeme und wie die Lokalisation (mit Blick auf die sozialmedizinische Bedeutung)?

- 3) Unterscheiden sich die verschiedenen Behandlungsgruppen (je nach OP-Technik, entfernter LK-Zahl und Bestrahlung) in der Lymphödementwicklung (Arm, Mamma)?
- 4) Wie sind die ödembegünstigenden Einflussfaktoren (äußere, krankheits- und therapiebedingte) in ihrer Bedeutung einzuschätzen?
- 5) Werden die sekundären Lymphödeme richtig diagnostiziert und fachgerecht behandelt (entsprechend das postradiogene Mammaödem)?
- 6) Gibt es, abgesehen von der Therapie, weitere Prädiktoren für eine Ödementwicklung (z.B. Alter, Gewicht)?

### **3. Methoden**

#### **3.1 Patientenkollektiv**

In der Taunusklinik Bad Nauheim waren im Zeitraum der Untersuchung folgende Indikationen vertreten: Onkologie mit 60%, Kardiologie mit 26% und Lymphologie (=Ödemklinik) mit 14% der Betten (gesamt 215 Betten).

Die Klinik hat die AHB-Indikation für Onkologie und wir betreuen die Patienten auch im Rahmen der Nachsorge-Rehamaßnahmen (1 und 2 Jahre nach vollständig abgeschlossener Therapie).

Der Anteil der Mammakarzinom-Patientinnen liegt bei ca. 600-700/Jahr.

Die Untersuchung fand in der Klinik statt, in den ersten Tagen nach Anreise der Patientinnen, die aus dem gesamten Bundesgebiet kommen und meist im Rahmen der Nachsorge-Reha oder auch AHB (nähere Umgebung) eine drei- bis vierwöchige Therapie durchlaufen. Im Zeitraum von 12/2005- 12/2007 wurden 1000 Patientinnen mit einseitigem und 65 Patientinnen mit beidseitigem Mamma-Ca untersucht.

##### **3.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien**

Alle Patientinnen mit einseitigem Brustkrebs (Ersterkrankung zwischen 2000 und 2007), die in die Onkologische Abteilung mit der Erstdiagnose Mammakarzinom kamen, wurden in die Studie einbezogen (n=1 000).

Ausgeschlossen wurden Patientinnen, die primär der Lymphologischen Abteilung wegen eines meist schon länger bestehenden Armlymphödems zugewiesen wurden, um eine negative Selektion zu vermeiden.

Außerdem blieben Patientinnen unberücksichtigt, bei denen die Primärbehandlung vor 2000 lag. Ebenso wurden Patientinnen mit beidseitiger Erkrankung ausgeschlossen, da es sich um eine kleine, relativ heterogene Gruppe (n=65 Pat.) handelte, bei der auch die exakte Ödemdiagnose wegen des fehlenden „gesunden Vergleichsarmes“ naturgemäß weniger eindeutig ist.

### 3.1.2 Patienteninformation

Sofern die angereisten Patientinnen mit Mammakarzinom die Einschlusskriterien erfüllten, wurden sie zu einem Gespräch und Untersuchungstermin eingeladen. Dies fand spätestens 4 Tage nach Aufnahme der Patientinnen statt, somit wurde der erhobene Befund nicht durch bereits eingeleitete Therapie verfälscht.

Grundlagen des Gesprächs waren die Krankenakte mit den persönlichen und medizinischen Daten und ärztliche Berichte, speziell zur Brustkrebserkrankung.

Etwa 95% der Patientinnen folgten der Einladung, da sie Interesse an einer zusätzlichen Beratung zum Lymphödem hatten. Nur wenige Frauen (etwa 50/Jahr) konnten aus terminlichen Gründen (eigene Abwesendheitszeit) nicht erfasst werden.

Die Patientinnen wurden gemäß Datenschutzbestimmungen über den Zweck der Studie informiert, einschließlich der Tatsache, dass die Datenerhebung anonymisiert erfolgt, so dass für Außenstehende eine Verknüpfung zur Person unmöglich ist.

### 3.1.3 Charakterisierung des Patientenkollektivs nach Alter und Menopausenstatus

Das Durchschnittsalter (Altersmittelwert) der untersuchten Patientinnen (n=1 000) bei Erstdiagnose der Krebserkrankung betrug 55,2 Jahre (Standardabweichung  $\pm 10,6$ ). Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der Erkrankung war die jüngste Patientin 27 und die älteste 85 Jahre alt.

Die Altersverteilung (Erkrankungsalter) mit 4,9% unter 40 Jahren, 76,8% 40-65 Jahre und 18,3% über 65 Jahre entspricht nicht ganz der allgemeinen Alterskohorten-abhängigen Mammakarzinom-Inzidenz.

Dies hängt auch mit dem Klinikträger (DRV Bund) zusammen, dessen Zuweisungssteuerung vor dem Hintergrund der sozialmedizinischen Beurteilung natürlich die noch Erwerbstätigen besonders berücksichtigt.

Möglicherweise wird die Nachsorge-Reha von Patientinnen im Rentenalter auch weniger wahrgenommen.

Der Altersmittelwert in der Bevölkerung liegt bei 63,4 Jahren (Standardabweichung von  $\pm 14,2$ ). Die Zahl der Erkrankten über 65 Jahre liegt laut Engel 2007 in der Allgemeinbevölkerung bei etwas über 30%.

Das aktuelle Durchschnittsalter (Zeitpunkt der Untersuchung) lag bei 56,7 Jahren (Standardabweichung  $\pm 10,4$ )

2/3 der Patientinnen waren bei Eintritt der Erkrankung postmenopausal.

## **3.2 Untersuchungsmethoden**

### **3.2.1 Anamnese**

Die erhobenen Daten wurden auf einem Anamnesebogen dokumentiert Abb.1.

Sie umfassten unter anderem Geburtsdatum, Alter bei Erstdiagnose, Größe, Gewicht, BMI, Art der Diagnosestellung und den hormonellen Status vor Therapie, Tumorstadium mit Zahl der entfernten Lymphknoten und ausführliche Information zu allen Therapien mit Komplikationen und eventuell auch Rezidiven.

Abb. 1 Patientenerhebungsbogen

Patientendaten:	Größe	Gew. OP	Gew. Akt	BMI	Alter	ED	sel	Dr	R MA	pom	prm																
	Medikamente:																										
M-Ca	Lokalisation					Histologie	Stadium					LK					Metastasen			Grading			Resekt.		HR	HR	
re	li	ao	au	z	io	iu	Tis	T1	T2	T3	T4	N0	Nx	N1	N2	N3	M0	Mx	M1	M2	G1	G2	G3	R0	R1	+	-

Operation										
Nr.	BET	Abl.	Wie.Auf.	LNE	LK-Zahl	LK-Level	Sn	OP-Ort	Datum	Komplikationen
1										
2										

Radiatio							Chemotherapie						Antihormone					
Mam.	ax	st	cl	ce	Dosis	Datum	Komplikation	Zytost.	Zykl.	Port	Armven.	Datum	Komplikation	T	F	A	Z	von-bis

Rezidiv	Datum	Lokalisation	Therapie
---------	-------	--------------	----------

Ödemanamnese										
Ödembildung				Ausdehnung						
ja	nein	vorb	Entstehungszeitpunkt	Finger	Handrü.	Unterarm	Oberarm	Mamma	Thoraxw.	Schulter

Belastungsfaktoren					Andere Ursachen				
Kälte	Wärme	Überlastung	Infektionen	Erysipel	Metastasen	Radioderm	Radiofibrose	Plexusläsion	Thrombose

Bisherige Therapie								Kompressstrumpf																
Manuelle LD				Entstaugym.				Typ	Handschuh			Trag.Häufigkeit			Passform		Klasse							
seit	regel	unreg	x/J	x/W	minDau	m. Bandag	regl	un regl	x/J	x/W	1-Teil	2-Teil	m.IF	m.kF	o.F	Täglich	Stdwei	selten	nie	gut	schlecht	I	II	III

Sonstige Erkrankungen	Info zum Lymphödem präoperativ		
	ja	nein	weiß nicht

Die Ödemanamnese wurde ausführlich erhoben mit zeitlichem Verlauf und Frage nach ödemauslösenden Ursachen. Dazu gehört natürlich auch die Information zur bisherigen Ödemtherapie (Lymphdrainage, Entstauungsgymnastik und Kompressionsbestrumpfung) und zum Führungsarm.

Darüber hinaus wurden alle Patientinnen auch befragt, ob sie präoperativ zur Lymphödemgefahr informiert worden seien.

### 3.2.2 Körperliche Untersuchung: Erfassung der Ödeme

Zur Untersuchung gehört die Inspektion und Palpation der Brüste und Lymphabflusswege. Hierbei wurden Resistenzen, Narbensituation, Hautveränderungen (z.B. Erythem, Radioderm und vermehrte Venenzeichnung) besonders beachtet und dokumentiert.

Thoraxwand und betroffene Brust wurden hinsichtlich einer Ödematisierung untersucht (Hautfaltentest) und in gering (Ödem meist lokalisiert in den unteren Brustarealen), mäßig (noch gesamte Brust deutlich betroffen) und stark (deutliche Brustvergrößerung Ödem bedingt) differenziert.

Beachtet wurde auch die BH-Versorgung mit besonderem Augenmerk auf evtl. einschneidende Träger und Einschnürungen submammär. Die Patientinnen wurden auch dahingehend beraten.

Anschließend wurden die Arme vergleichend palpiert (Hautfaltentest zum Erkennen einer Proteinfibrose) und inspiziert (z.B. Verstreichen des Knochenreliefs besonders am Olekranon) um auch eine noch geringe Ödematisierung zu erkennen.

Es folgte die vergleichende Armumfangsmessung an 3 definierten Punkten: Oberarmmitte, dickste Stelle am proximalen Unterarm unterhalb des Radius-Köpfchens und distaler Unterarm unmittelbar proximal der handgelenksbildenden Basis von Radius und Ulna. Bei besonderer Ödemlokalisierung (beispielsweise im Ellbogenbereich) wurde ein weiteres Maß bestimmt (in diesem Fall unmittelbar oberhalb des Olekranon).

Handrücken und Finger wurden ebenfalls hinsichtlich einer Ödematisierung untersucht und verglichen mit der gesunden Hand eingeschätzt in gering, mäßig,

stark und massiv nach dem Konsensuspapier bezüglich Terminologie in der Lymphologie (Schuchhardt und Herpertz 2000) Deutsche Gesellschaft für Lymphologie (DGL).

Es wurde der Ödemumfang dokumentiert (z.B. nur Oberarm, nur Unterarm, ganzer Arm ohne Hand, etc.), dazu die größte Umfangsdifferenz (größer oder kleiner 2 cm) und das relative Ödemvolumen an der am stärksten betroffenen Stelle in Prozent des gesunden Arms. Dies kann nach dem Ödemgradmesser einseitiger Ödeme von Herpertz 2006 S. 67-68 einfach abgelesen werden (Abb.2).

Die zu Grunde liegende Formel bei  $U$ =Umfang lautet:  $(U^2_{\text{Ödem}}/U^2_{\text{gesund}} - 1) \times 100$ . Mit der innenliegenden Schieblehre wird der Umfang des gesunden Handgelenks z.B. mit 19cm (Skala A) auf 0% (Skala B) gestellt. Hat das ödematisierte Handgelenk einen Umfang von 25 cm (Skala A), kann man das entsprechende Ödemvolumen auf Skala B ablesen, was in diesem Beispiel einem Ödemvolumen von 74% entsprechen würde, gleichbedeutend mit einer starken Ödematisierung im ausgemessenen Bereich.



Abb. 2: Ödemgradmesser für einseitige Ödeme

Aus der Bestimmung des relativen Ödemvolumens an der am stärksten betroffenen Stelle des Ödemarms ergab sich auch die Graduierung der Armlymphödeme in gering (bis 25% Ödemvolumen), mäßig (25-50%), stark (50-100%) und massiv (100-200% Ödemvolumen).

Die Dokumentation der Untersuchung erfolgte mit Hilfe einer Skizze (siehe Abb. 3).

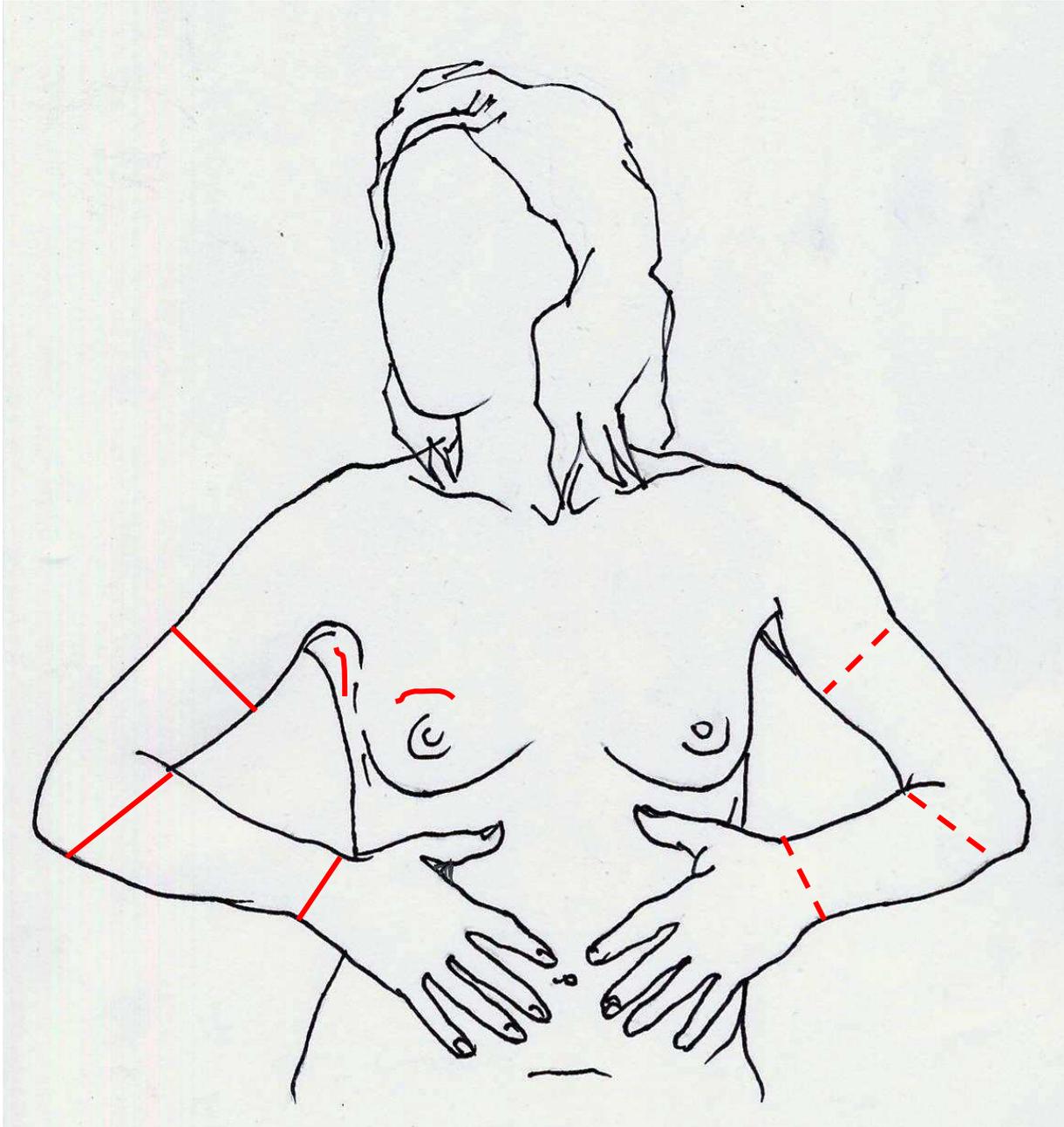


Abb. 3: Dokumentation der verwendeten Messpunkte und der Narbenlokalisierung.

### 3.2.3 Statistische Auswertungen

Daten werden als absolute Zahlen, Prozentwerte, Mittelwerte mit Standardabweichung zur Beschreibung der Patientencharakteristika, Krankheitsstadien, Therapien und der einfachen Häufigkeiten (z.B. Ödeme, Komplikationen,...) verwendet.

Für die Analyse des Zusammenhangs von zwei kategorialen Merkmalen wurde der Chi-Quadrat-Test (Kreuztabelle) benutzt.

Als signifikant wurde ein p-Wert von  $\leq 0,05$  angenommen.

Alle statistischen Auswertungen erfolgten mit der Statistik-Software SPSS (Version 11.5).

## 4. Ergebnisse

### 4.0 Deskriptive Darstellung der Häufigkeitsverteilung bezüglich Stadium, Therapie und Komplikationen der Mammakarzinome im Kollektiv

#### 4.0.1 Diagnosestellung, Tumor-Lokalisation und Histologie

59,6% der Patientinnen ertasteten einen Knoten selbst oder verspürten eine sonstige Veränderung an ihrer Brust. 10,6% der Karzinome wurden vom Arzt durch Tastuntersuchung oder Sonographie entdeckt und 29,8% der Diagnosen waren allein dem Mammographie-Screening zu verdanken (Abb. 4).

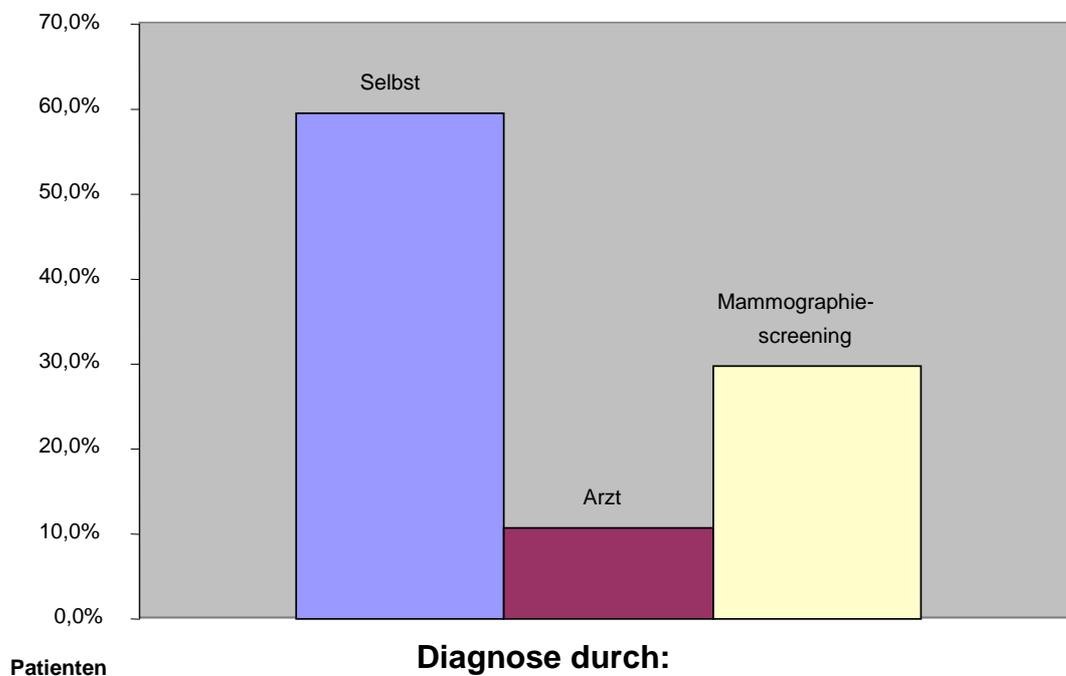


Abb. 4: Prozentuale Verteilung der Diagnosestellung im Kollektiv

Bei der Seitenlokalisierung des Mammakarzinoms überwog ganz geringfügig die linke Seite mit 50,9%. Die Verteilung auf die Quadranten geht aus Abb. 5 hervor. Dabei sind insgesamt die äußeren Quadranten häufiger betroffen.

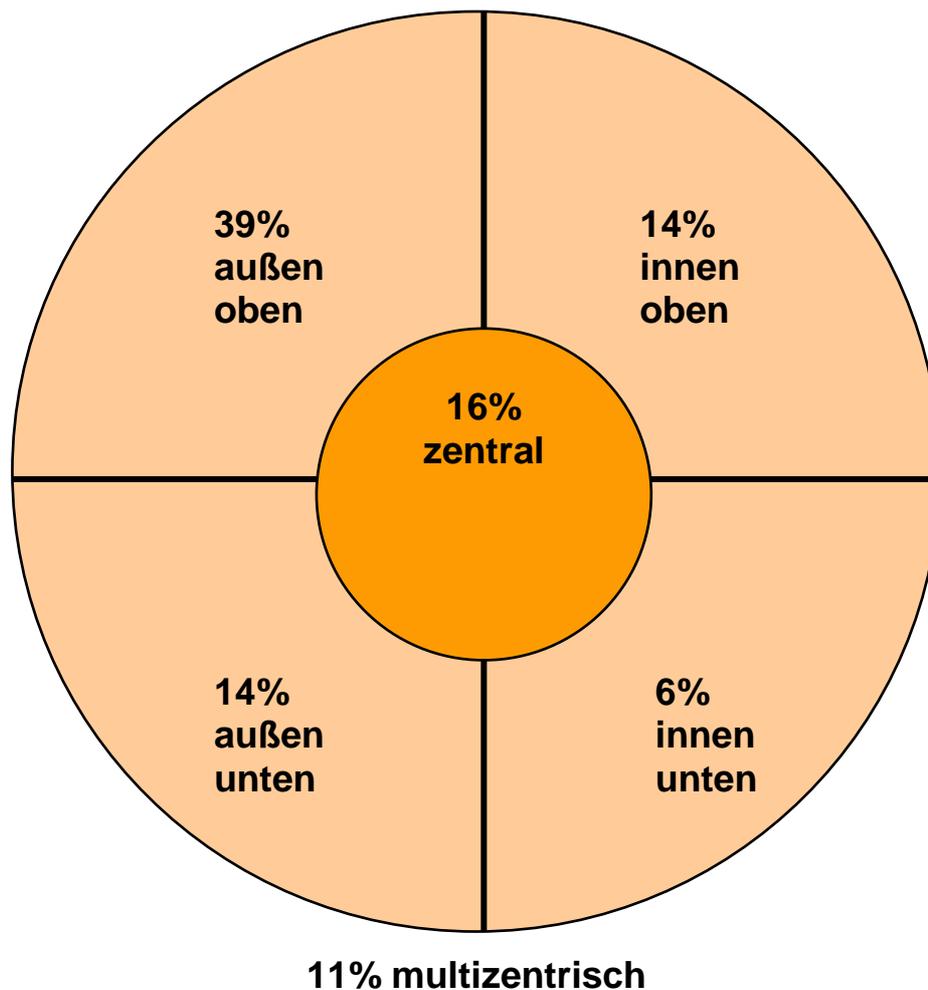


Abb. 5: Häufigkeitsverteilung der Karzinomlokalisierung auf die 4 Quadranten der Brust

Betrachtet man die Patientinnen, bei denen die Histologie bekannt war (92%), so ergab sich bei 9% ein reines DCIS (ductales Carcinoma in situ) oder selten ein CLIS (Carcinoma lobulare in situ). Die größte Gruppe stellte die der invasiv ductalen Karzinome mit 67% dar, 13% waren invasiv lobulär und weitere 11% invasive Karzinome verteilten sich auf verschiedene Formen wie tubulär, papillär, medullär oder muzinös.

#### 4.0.2 Verteilung von Tumorgroße, Nodal-, Hormonrezeptorstatus und Metastasierung im Kollektiv

8,3% der Patientinnen hatten ein reines Carcinoma in situ. Bei den invasiven Karzinomen überwog erwartungsgemäß das Stadium T1 (bis 2 cm Tumorgroße) mit 49,4%, das Stadium T2 (2-5 cm) lag bei 34,8% vor und Stadium T3 (über 5 cm) sowie T4 (mit Infiltration von Haut oder Brustmuskel) waren entsprechend gering 5,0% bzw. 2,4%.

Der Nodalstatus (=Lymphknotenbefall) in der untersuchten Gruppe wird in Abb.6 dargestellt. Bei Erstdiagnose waren in dieser Studie 65,9% Patientinnen nodal negativ. Die weitere Verteilung ergab:

N1 (1-3 LK befallen) 21%, N2 (4-9 LK befallen) 9,1 % und N3 (>als 9 LK befallen) 4 %.

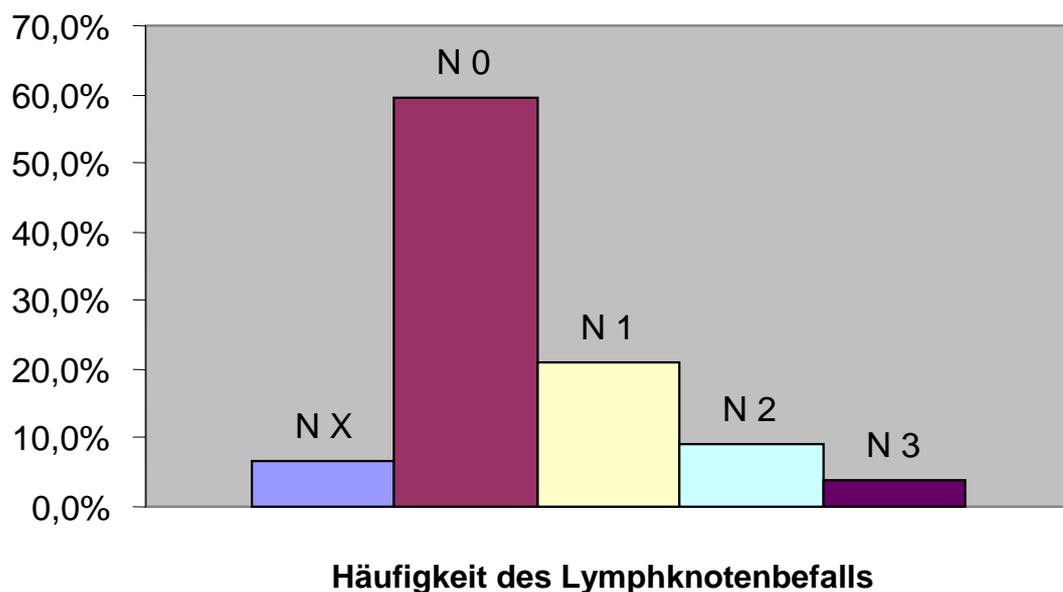


Abb. 6: Prozentuale Verteilung der Gruppe in Bezug auf Nodalstatus (Nx : keine Lymphknoten entfernt/ Befall unwahrscheinlich)

Bezüglich des prognostisch wichtigen Faktors Östrogen- oder Progesteron-Rezeptor-Nachweis zeigten fast 4/5 der Patientinnen (77,9%) einen positiven Befund und

wurden in der Regel antihormonell therapiert. Ausnahmen gab es in 39 Fällen bei Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten.

Eine Metastasierung der Erkrankung wiesen nur 21 der tausend Patientinnen auf (5 davon multilokulär).

Lokalrezidive im Bereich der Mamma und Brustwand traten bei 25 Patientinnen (2,5%) im Abstand von bis zu 78 Monaten nach Erst-OP auf.

Diese Rezidivzahlen sind sicher nicht mit der generellen Rezidivhäufigkeit bei Mamma-Ca gleichzusetzen, da die Gruppe der Patientinnen mit länger als 2 Jahre zurückliegender OP deutlich kleiner war (20,3 %) als die der Patientinnen im 2-Jahres-Intervall (Abb. 7).

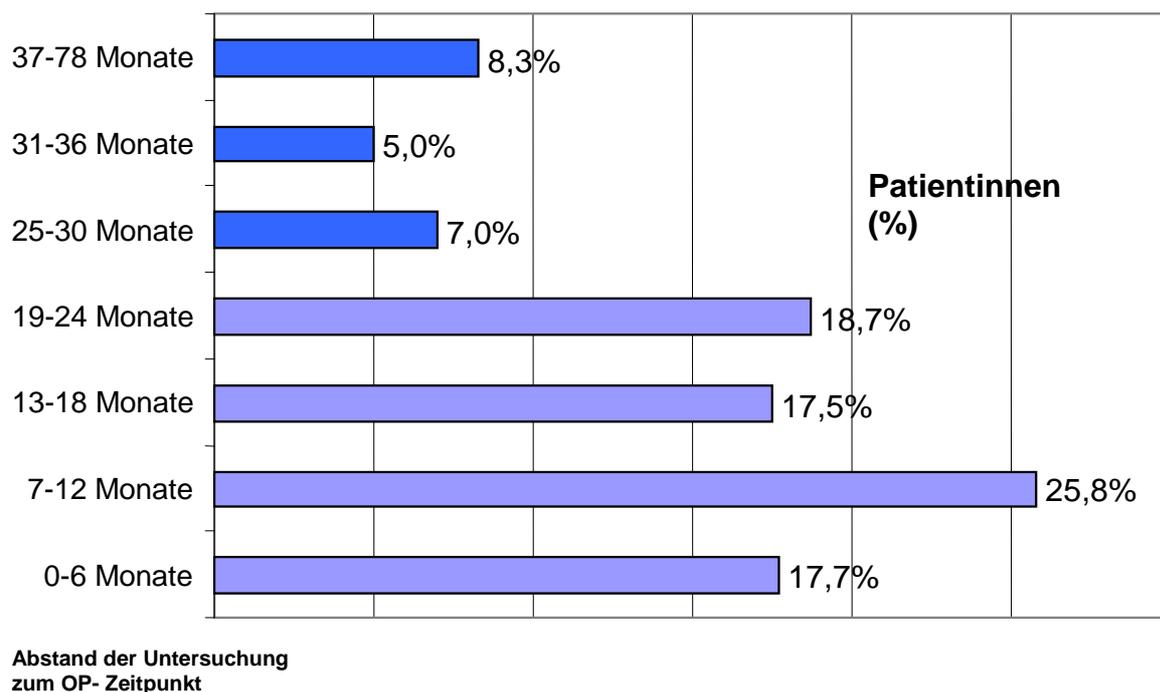


Abb. 7: Die hellblauen Balken zeigen die Patientinnen, die innerhalb der Zwei-Jahresfrist postoperativ kamen, dunkelblau alle, deren OP mehr als 2 Jahre zurück lag.

#### 4.0.3 Operatives Vorgehen (einschließlich Wiederaufbau) und entfernte Lymphknotenzahl

In der untersuchten Gruppe wurden 69,4% Patientinnen Brust erhaltend operiert. Die restlichen 30,6% wurden überwiegend mit einer modifiziert radikalen Mastektomie oder auch einfachen Mastektomie mit SN-Entfernung therapiert. Ein Drittel dieser Patientinnen entschied sich für einen sofortigen oder auch sekundären Wiederaufbau.

Nur bei **1,6%** der Patientinnen war die Zahl der entfernten LK **nicht** bekannt. In **68%** der Fälle wurde eine **herkömmliche Axilladisektion** durchgeführt und mehr als sechs LK entfernt. **23,8%** kann man der so genannten **SN-Biopsie** zurechnen, bei der nach Markierung mindestens ein oder höchstens sechs identifizierte LK entfernt wurden.

**Ohne LK-Entfernung** blieben **6,6%** bei denen alleinig ein Carcinoma in situ diagnostiziert wurde.

Informationen zum Level der entfernten Lymphknoten waren nur einem Zehntel der Arztberichte zu entnehmen.

Die Häufigkeitsverteilung nach Lymphknotenzahlen zeigt Abb. 8. Dabei lag die höchste Zahl bei 60 entfernten LK, das statistische Mittel bei 12,4 LK (Standardabweichung  $\pm 8,9$ ).

### Anzahl Pat.

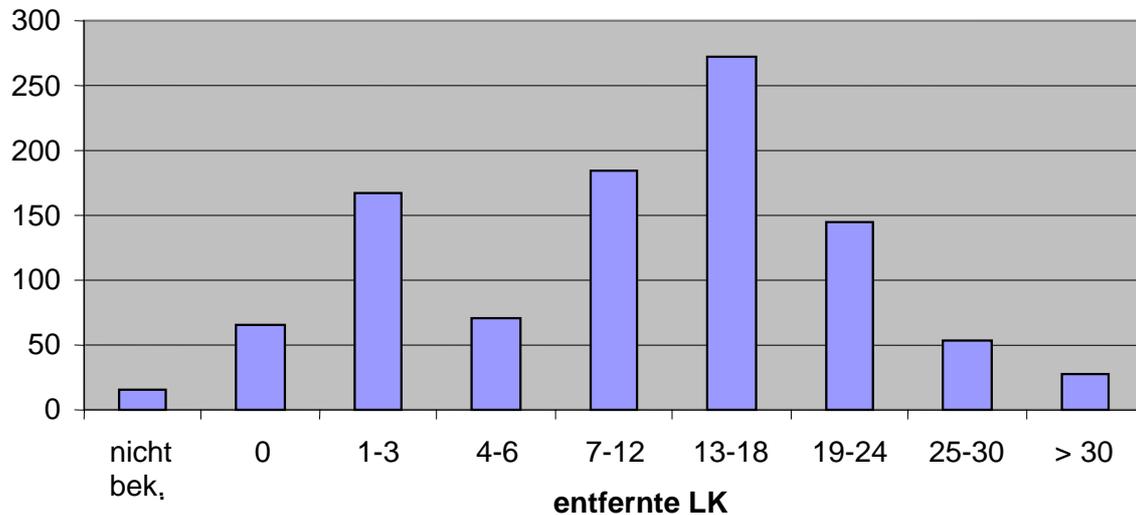


Abb. 8: Anzahl der entfernten Lymphknoten pro Patientin einschließlich Sentinel und Zuordnung der Patientinnen zu so genannten Lymphknoten-Gruppen, dabei entsprechen im Folgenden die Gruppen 1-3 LK und 4-6 LK der Sentinel-Biopsie-Gruppe im weiteren Sinn, da selten nur 1 markierter SN entfernt wurde.

Postoperative Komplikationen in Form von Wundheilungsstörungen und Seromen gaben 20,4 % der Patientinnen an. Bei allen anderen war der Verlauf komplikationslos.

#### 4.0.4 Adjuvante Therapien und jeweilige Komplikationshäufigkeit

Die adjuvante Radiatio erfolgte nahezu ausschließlich perkutan (mit Ausnahme einer Patientin mit Brachytherapie). Die mittlere Dosis (sofern Strahlendosis bekannt) betrug 57,5 Gy (Standardabweichung  $\pm 6,5$ ). 80,2 % aller Patientinnen wurden postoperativ bestrahlt (55,1 % ohne, 25,1 % mit Lymphabflusswegen).

Komplikationen in Form einer stärkeren Hautläsion mit Epitheliolyse gaben 116 Patientinnen an. Das meist vorhandene Erythem wurde nicht dazu gerechnet.

Eine Chemotherapie wurde bei 60,6 % der Betroffenen durchgeführt, bei 90 Frauen als neoadjuvante Therapie (teilweise postoperativ fortgeführt).

Die Möglichkeit einer Portimplantation nutzen 45,2 % der chemotherapierten Patientinnen, 5 % davon (14 absolut) erlitten als Komplikation eine Armvenenthrombose.

Die Antihormontherapie wurde bei fast allen **Hormonrezeptor positiven Befunden** konsequent eingesetzt (insgesamt 74 %). Am häufigsten mit Tamoxifen (372 Pat.), gefolgt von Aromatasehemmern (267 Pat.) und der Kombination von GnRH Analogon mit Tamoxifen (89 Pat.). Selten (11 Pat.) wurde Zoladex alleine verabreicht.

Die unspezifische leichte Schwellneigung der Extremitäten unter dieser Therapie wurde gelegentlich erwähnt, fiel aber aktuell bei der Untersuchung nicht ins Gewicht und konnte auch schwer eingeschätzt werden (aus Unkenntnis des genauen Vorbefundes ohne antihormonelle Therapie).

#### **4.1 Deskriptive Darstellung der Häufigkeitsverteilung bezüglich der Ödemanamnese**

Hier werden zunächst nur die Angaben der Patientinnen zur Ödematisierung von Arm, Mamma oder Thoraxwand berücksichtigt, einschließlich der Informationen zur Erstmanifestation und genauer Lokalisation des Ödems, sowie zu dessen Verlauf.

Erst später erfolgt die Gegenüberstellung dieser Daten mit dem tatsächlich erhobenen Ödembefund.

##### **4.1.1 Zeitpunkt der Erstmanifestation eines Ödems**

Anamnestisch **ödempfrei** waren **613 Patientinnen**, die restlichen **387** gaben **eine Ödementwicklung** an (undifferenziert ob Arm, Mamma oder Thoraxwand betroffen waren).

Von den 387 Patientinnen datierten 33,3% den Beginn des Ödems auf die ersten 3 Monate postoperativ. Nach 6 Monaten (d.h. nach abgeschlossener Chemotherapie und Bestrahlung) hatten schon mehr als die Hälfte der Patientinnen (55,8%) ihr Ödem. Innerhalb der Jahresfrist lagen dann bereits 85,3%.

Eine neu aufgetretene Ödementwicklung im zweiten Jahr nach OP zeigten weitere 11,1%.

Nur eine kleine Gruppe von 3,6% gab eine Erstmanifestation des Ödems erst nach mehr als 2 Jahren postoperativ an. Erwähnenswert ist noch eine Zahl von 4 Patientinnen (1%) mit maligner Genese des Ödems und Ödemmanifestation vor OP.

#### 4.1.2 Ödemlokalisierung anamnestisch und Angabe von Belastungsfaktoren

Bei den 387 Patientinnen findet sich anamnestisch die in Tabelle 1 dargestellte Ödemverteilung.

Tabelle 1: Anamnestische Ödemverteilung (Zahl >387 wegen Kombinationsödemen), rechte Spalte Spezifizierung der Armlymphödem-Lokalisation.

<b>Ödemlokalisierung</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Spezifizierung</b>	<b>Anzahl</b>
Armlymphödem	286	Oberarm	106
		Ober- und Unterarm	53
		Ganzer Arm und Hand	36
		Unterarm und/oder Hand	91
Mammaödem	82	entfällt	
Thoraxwandödem	110	entfällt	

Ödemauslösende oder begünstigende Faktoren wie Wärmeexposition, Überlastung, Verletzungen und abgelaufene Erysipele wurden erfragt.

Dabei stand die Überlastung bei 8,1% (immer bezogen auf 1000) im Vordergrund. Eine Wärmeexposition sahen 3,4% als Ursache für ihr Ödem, Verletzungen nur 0,6%.

Die Erysipelrate im gesamten Kollektiv lag bei 1,9%, dabei hatten nur 4 Patientinnen mehr als 1 Erysipel.

Strahlenschädigungen wie Radioderm, Radiofibrose oder die Kombination fanden sich bei 4,4% der Untersuchten. Auch diese sind als Ödem begünstigende Risikofaktoren zu sehen.

Schwere Komplikationen wie eine operative, radiogene oder auch metastatisch bedingte Plexusschädigung fanden sich nur bei 7 Patientinnen.

Probleme mit Narbenneuralgien, was jetzt nicht als Ödemrisikofaktor sondern als mögliche Fehlinterpretation zu werten ist, gaben 8,3% der Untersuchten an.

#### 4.1.3 Vergleich mit den tatsächlich im Rahmen der aktuellen Untersuchung erhobenen Ödembefunden

Ein sekundäres Armlymphödem in unterschiedlicher Ausprägung fand sich bei 17,8% der Patientinnen, 19,3 % hatten ein Mammaödem (vorwiegend postradiogen) und 9,3% ein Thoraxwandödem. Wobei sich die Ödemkombination der insgesamt 368 Patientinnen (36,8 %) wie folgt verteilte (Abb.9):

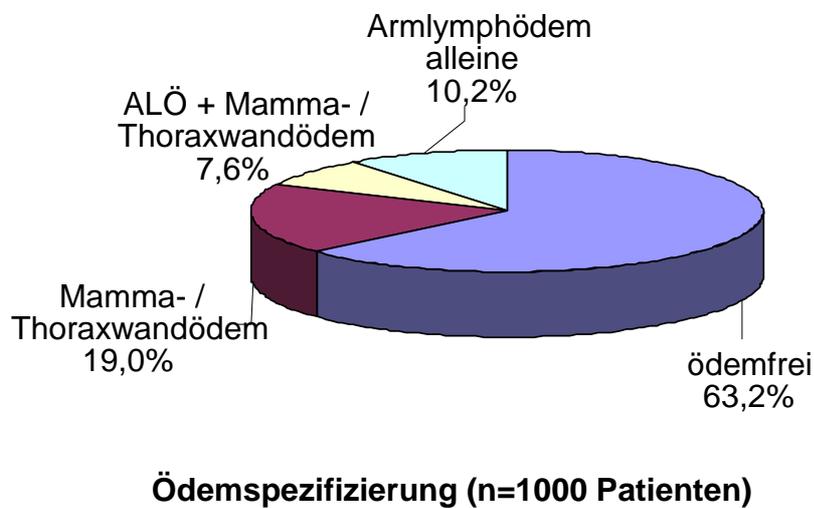


Abb. 9: Häufigkeiten der Ödemverteilung, dabei bedeutet Mamma-/Thoraxwandödem Mamma- und/oder Thoraxwandödem

Tabelle 2: Ödemkombinationen im Detail, dazu die anamnestisch geschilderten Ödembefunde und Fallzahlen bei 100%iger Übereinstimmung von Befund und Anamnese.

Ödemart / Ödemkombination	aktuell erhobener Ödembefund	Ödembefund laut Anamnese	Fälle mit 100% Übereinstimmung von Befund und Anamnese (in % des tatsächlichen Ödembefundes)
0 kein Ödem	632	613	497 (78,6%)
1 nur Armlymphödem	102	210	77 (75,5%)
2 nur Mammaödem	131	50	36 (27,5%)
3 nur Thoraxwandödem	45	45	5 (11,0%)
4 Mamma+Thoraxwandödem	14	6	1 (7,0%)
5 Armlymphödem+Mammaödem	42	17	10 (23,8%)
6 Armlymphödem+Thoraxwandödem	28	50	8 (28,6%)
7 Arm++Mamma- +Thoraxwandödem	6	9	2 (33,0%)
Summe	1000	1000	636 = 63,6%

Hier zeigt sich, besonders im Hinblick auf die differenzierte Diagnose, eine deutlichere Diskrepanz zwischen Vordiagnose und aktuellem Status.

## 4.2 Genaue Beschreibung der Ödeme nach aktueller Befunderhebung

### 4.2.1 Lokalisation und Schweregrad der sekundären Armlymphödeme

Dazu gehört zum einen die Armlymphödem-Lokalisation oder Ausdehnung.

Tabelle 3 zeigt die Verteilung bei den 178 Patientinnen mit Armlymphödem.

Dabei überwiegt ein eher proximales Armlymphödem mit 64,5% ohne Beteiligung der Hand. Möglicherweise handelt es sich hier um Patientinnen, die einen so genannten cephalen Lymphkolektor haben, der die supraclavikulären Lymphknoten unter Umgehung der Axilla erreicht und damit den Lymphabfluss der Hand auch noch nach Axilladisektion sicherstellt (Herpertz 2006 S. 16-19).

Bei 36,3% ist die Hand und bei 20 % sind auch die Finger ödematisiert, was sozialmedizinisch für feinmotorische Tätigkeiten (z.B. PC) bedeutsam ist.

Tabelle 3: Lokalisation bzw. Ausdehnung der diagnostizierten Armlymphödeme:

<b>Ödemlokalisierung</b>	<b>Häufigkeit (n=178 Armlymphödeme)</b>	<b>Prozent</b>
Oberarm	49	27,5%
Ober-+Unterarm	48	27,0%
Ober-+Unterarm+Hand	19	10,7%
Arm+Hand+Finger	20	11,2%
Unterarm+Hand	10	5,6%
Unterarm+Hand+Finger	14	7,9%
Unterarm	16	9,0%
Hand+Finger	2	1,1%

Zum anderen gehört dazu die Armödemgraduierung gemäß dem Konsensuspapier der Deutschen Gesellschaft für Lymphologie (DGL) von 2000, die eine Einteilung nach Ödemvolumen gegenüber der gesunden Extremität vornimmt. Dabei entspricht das Ödemvolumen bis 25% einem geringen Ödem, von 25-50% einem mäßigen, von 50-100% einem starken und > 100% einem massiven Ödem. Zu Grunde gelegt wurde jeweils das höchste Ödemvolumen des Armes bei drei Messpunkten.

Die Verteilung im gesamten Patientenkollektiv stellt Abb. 10 dar.

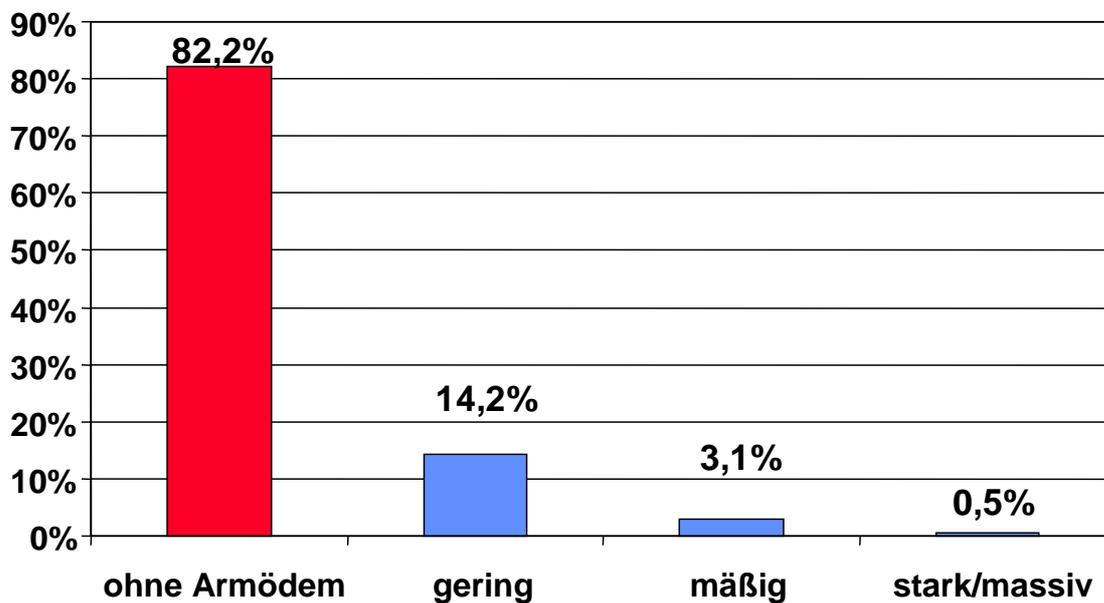


Abb. 10: prozentualer Anteil der Patientinnen ohne, mit geringem, mäßigem und stark-massivem Armlymphödem. Armlymphödemstärke (n=1000 Patientinnen) nach dem Konsensuspapier der DGL (Schuchhardt und Herpertz 2000).

Das durchschnittliche Ödemvolumen betrug 19,6% (Standardabweichung 17,5), das heißt, dass die geringe Ödemausprägung überwog.

Um eine Vergleichbarkeit mit der schon erwähnten Studie (siehe 1.4) von Schönemann und Willich 1997 zu gewährleisten (von 1972-1996 wurden dort 5868 Mammakarzinom Patientinnen erfasst, von denen 1405 ein Armlymphödem hatten), wurde in der aktuellen Studie auch eine Einteilung der Ödeme vorgenommen, die bei Schönemann zur Identifizierung (größtenteils nach Aktenlage) eines Armlymphödems diente, nämlich das Kriterium der Armumfangsdifferenz  $\geq 2$ cm.

Von den 178 Patientinnen mit einem sekundären Armlymphödem erfüllten nur 84 Patientinnen das Kriterium der Armumfangsdifferenz  $\geq 2$  cm. In den restlichen Fällen war die Ödemausprägung geringer.

So ergibt sich in Fortführung der von Schönemann erhobenen Daten für 2000-2007 eine weitere deutliche Abnahme der Armlymphödeme (siehe Abb. 11).

Dabei zeigte sich bei Erstdiagnose in 2000-2003 (n=125 Pat.) ein Armlymphödem in 16% der Fälle (n=20), bei Erstdiagnose in 2004-2005 (n=601 Pat.) ein Armlymphödem in 7,8% der Fälle (n=47) und bei Erstdiagnose in 2006-2007 (n=274 Pat.) ein Armlymphödem in 6,2% der Fälle (n=17). Jeweils nur bezogen auf das Schönemann Kriterium. Die deutliche Reduktion nach 2003 ist möglicherweise auch auf die zunehmend durchgeführte Sentinel Biopsie zurückzuführen.

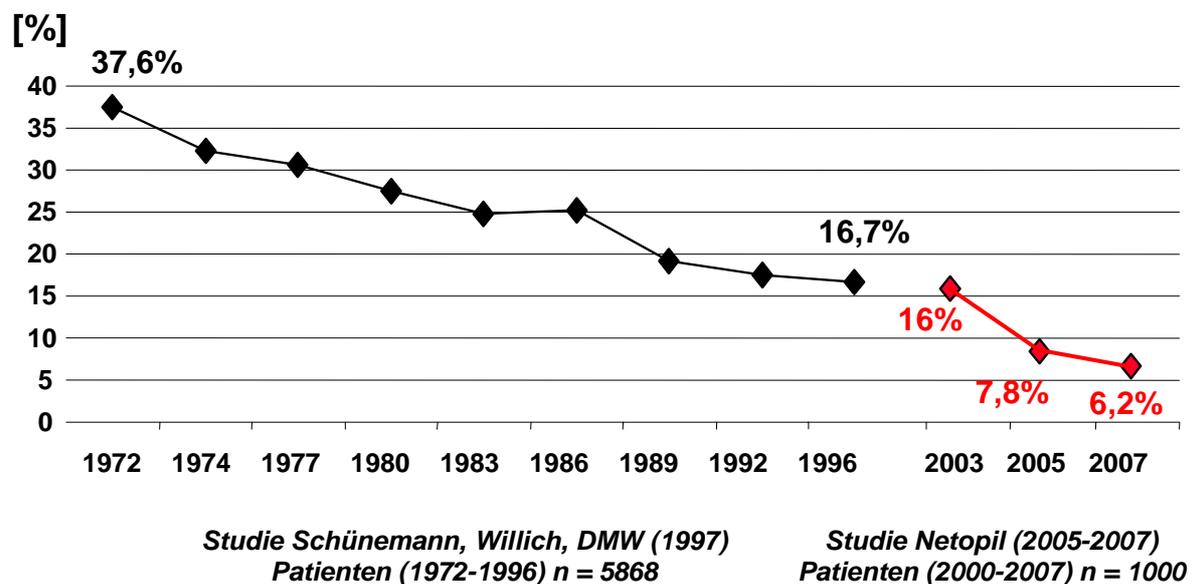


Abb. 11: Häufigkeit des Armlymphödems ( $\geq 2$ cm) nach Mamma-Ca (Kriterien nach Schönemann. **Schwarz** dargestellt: die Studie bis 1996 mit n=5868 Mammakarzinom-Patientinnen, davon n=1405 mit Armlymphödem; **Rot**: diese Studie mit n=1000 Patientinnen, davon n=84 Patientinnen mit Armlymphödem nach Schönemann-Kriterium.

#### 4.2.2 Ausprägung und Häufigkeit der Mamma- und Thoraxwandödeme

Die Häufigkeit eines **Mammaödems**, bei dem es sich vorwiegend um ein postradiogenes Ödem durch Kapillarschädigung handelt, lag bei 19,3 %. Bezogen auf die Gesamtzahl der brusterhaltend operierten Frauen war dies etwas mehr als ein Viertel (27,8 %).

Die Ödemausprägung war überwiegend gering (156 Pat.) mit lokalisiertem Befund in den unteren oder mittleren Brustpartien, zum Teil begünstigt durch Narbensituation oder ungünstigen, einschnürenden BH.

Ein mäßiges Mammaödem mit Ödematisierung der ganzen Brusthaut wiesen 36 Patientinnen auf.

Nur bei 1 Patientin konnte man das Ödem als stark bezeichnen mit deutlicher Volumenvermehrung der Brust. Hintergrund war ein nodal positiver Tumor mit Radiatio auch der Lymphabflusswege und heftiger Strahlenreaktion (Epitheliolyse).

Ein **Thoraxwandödem** fand sich nur bei insgesamt 9,3 % der Patientinnen. Auch hier war die Ausprägung überwiegend gering (83 Pat.), mäßig bei 9 Patientinnen und stark nur bei einer einzigen Patientin mit N3 Befund, Entfernung von 49 axillären Lymphknoten, Mastektomie, Erysipel, Rezidiv an der Thoraxwand und auch mit begleitendem starkem Armlymphödem.

### 4.3. Armlymphödemhäufigkeit in den verschiedenen Behandlungsgruppen

#### 4.3.1 In Bezug zur entfernten Lymphknotenzahl unabhängig von der durchgeführten OP

In der Gruppe ohne LK-Entfernung (n=66) zeigte sich erwartungsgemäß kein Armlymphödem. In der „Sentinelgruppe“ (n=238) waren 7 Patientinnen diesbezüglich betroffen, wobei diese 7 Fälle in der Diskussion und im Anhang noch näher beschrieben werden, um die Ursachen der Ödementstehung zu verdeutlichen, die zum Teil von der entfernten Lymphknotenzahl unabhängig waren.

Die weitere Gruppeneinteilung zeigt Abb. 12, dazu die Patientenzahlen im Einzelnen:

Gruppe 1	0 LK	n=66	Ödem 0 Pat.
Gruppe 2	1-6 LK	n=238	Ödem 7 Pat.
Gruppe 3	7-12 LK	n=184	Ödem 31 Pat.
Gruppe 4	13-18 LK	n=272	Ödem 64 Pat.
Gruppe 5	19-24 LK	n=144	Ödem 34 Pat.
Gruppe 6	> 24 LK	n=80	Ödem 34 Pat.

Der Vergleich der prozentualen Ödemhäufigkeit in den beschriebenen Gruppen zeigt einen fast linearen Anstieg mit Zunahme der entfernten Lymphknoten (Abb.13).

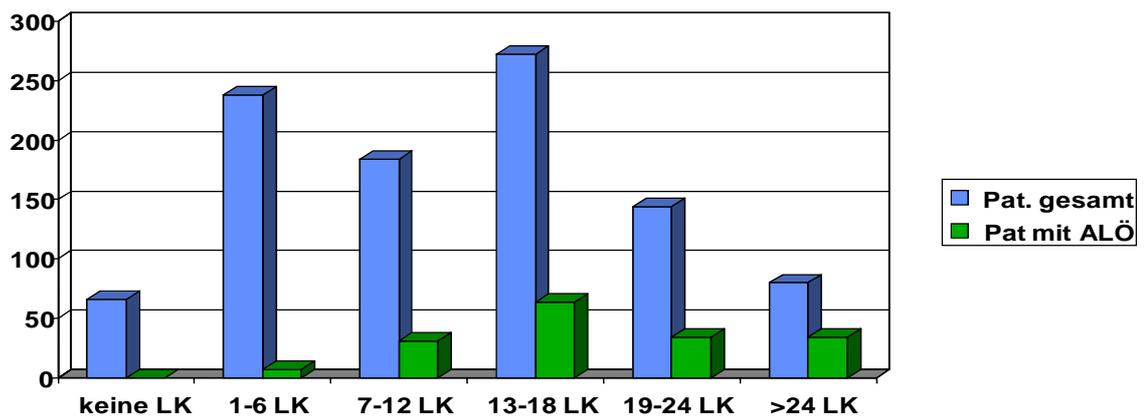


Abb. 12: Armlymphödemehäufigkeit aller Patientinnen betrachtet in Abhängigkeit von der entfernten LK-Zahl. Die **blauen** Balken zeigen die Zahl der Patientinnen innerhalb der so genannten Lymphknoten-Gruppen 1-6, die **grünen** Balken die jeweilige Zahl der Armlymphödeme

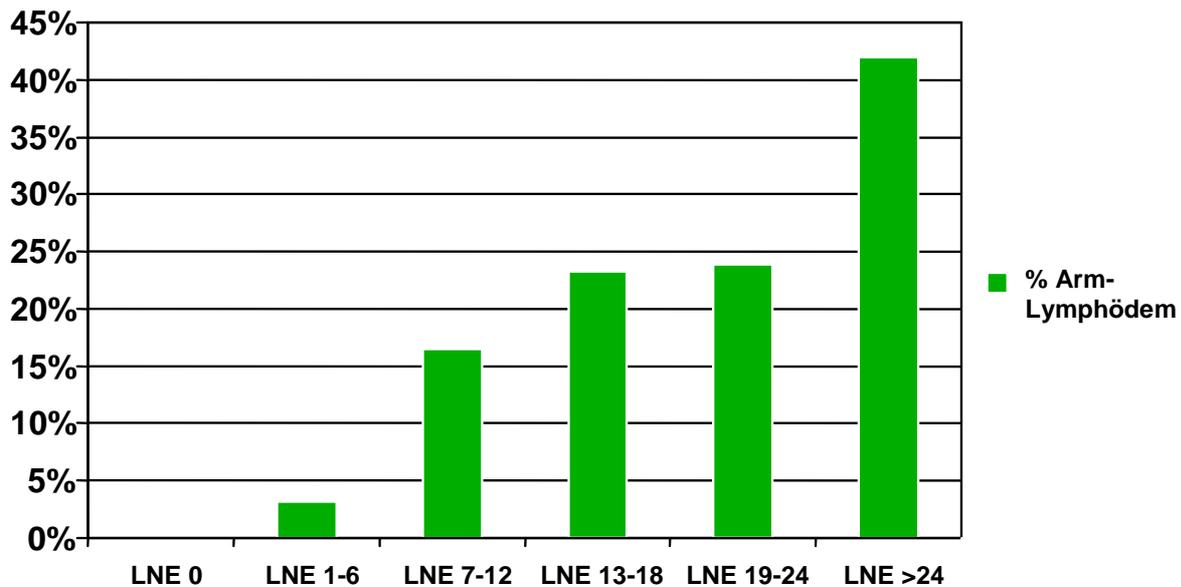


Abb.13: Prozentuale Armlymphödemenzunahme in Abhängigkeit von der entfernten LK-Zahl. Armlymphödem in Gruppe 1-6 LK = 2,94%; Gruppe 7-12 LK = 16,85%; Gruppe 13-18 LK = 23,53%; Gruppe 19-24 LK = 23,61% und Gruppe > 24 LK = 42,5%

Die geringe Differenz zwischen Gruppe 4 und 5 kann durch die unterschiedliche Gruppenstärke, einflussnehmende Begleittherapien (Radiatio) sowie OP-Ausmaß bedingt sein.

#### 4.3.2 Bei Patientinnen nach Mastektomie und BET jeweils in Abhängigkeit von der entfernten Lymphknotenzahl

Relativ gesehen wurden bei BET weniger Armlymphödeme (15,1% von n=694) gesehen, als bei Mastektomie (23,9% von n=306). Dies kann an der umfangreicheren Operation mit größeren Narben liegen, aber auch an dem Stadium der Erkrankung, was mitunter schwerwiegender ist, wenn die Entscheidung zur Mastektomie getroffen wird.

Eine genauere Aufschlüsselung zum Einfluss der OP-Radikalität (BET/Mastektomie) in den jeweiligen Lymphknotengruppen gibt Tabelle 4.

Dabei fällt in der BET-Gruppe eine recht homogene Ödemhäufigkeit von 20-21% in den Gruppen 2, 3 und 4 auf, d.h. im Bereich der 7-24 entfernten LK. Ein deutlicher Anstieg der Ödemhäufigkeit ist erst bei mehr als 24 entfernten LK zu merken.

Abgesehen von Gruppe 3 (7-12 LK) und Gruppe 7 (>30 LK) scheint die Lymphödemgefahr auch durch die Mastektomie bei gleicher LK-Zahl anzusteigen, wobei, wie schon erwähnt, Schnittführung mit Unterbrechung der potentiellen Lymphgefäß-Anastomosen, Gesamtbelastung des Lymphsystems durch die größere OP aber auch ein fortgeschritteneres Krankheitsstadium (z.B. Lymphangiosis carcinomatosa) eine Rolle spielen können.

Tabelle 4: Darstellung der ALÖ-Häufigkeiten von 686 Patientinnen mit BET und bekannter entfernter LK-Zahl gegenübergestellt den ALÖ-Häufigkeiten von 298 Patientinnen mit Mastektomie und bekannter entfernter LK-Zahl (16 Pat. fehlen, da LK-Zahl nicht bekannt).

<b>Brust erhaltende Therapie</b>								$\chi^2=76,6$ df=6 p< ,0001
Entfernte Lymphknotenzahl	0	1-6	7-12	13-18	19-24	25-30	>30	Summe
Patienten gesamt	50	197	112	179	94	37	17	686
kein ALÖ	50	193	89	141	75	23	8	579
ALÖ	0	4	23	38	19	14	9	107
<b>ALÖ in % von Gesamt</b>	<b>0%</b>	<b>2,0%</b>	<b>20,5%</b>	<b>21,2%</b>	<b>20,2%</b>	<b>37,8%</b>	<b>53,0%</b>	<b>15,6%</b>
<b>Mastektomie</b>								$\chi^2=25,3$ df=6 p< ,0001
Entfernte Lymphknotenzahl	0	1-6	7-12	13-18	19-24	25-30	>30	Summe
Patienten gesamt	16	41	72	93	50	16	10	298
kein ALÖ	16	38	64	67	35	9	6	235
ALÖ	0	3	8	26	15	7	4	63
<b>ALÖ in % von Gesamt</b>	<b>0%</b>	<b>7,3%</b>	<b>11,1%</b>	<b>28,0%</b>	<b>30,0%</b>	<b>44,0%</b>	<b>40,0%</b>	<b>21,1%</b>

#### 4.3.3 Bei brusterhaltend (BET) operierten Frauen in Abhängigkeit von Radiatio und Lymphonodektomie (LNE)

Außer 43 Patientinnen, die aus unterschiedlichen Gründen (Kontraindikation, Ablehnung,...) keine Radiatio erhielten, wurden die übrigen 651 Patientinnen mit BET bestrahlt. Abb.14 verdeutlicht den Anstieg der Armlymphödeme durch die höhere entfernte LK-Zahl von 2,1% auf 17,2% und die weitere deutliche Zunahme der Armlymphödeme durch Bestrahlung der Lymphabflusswege (LAW).

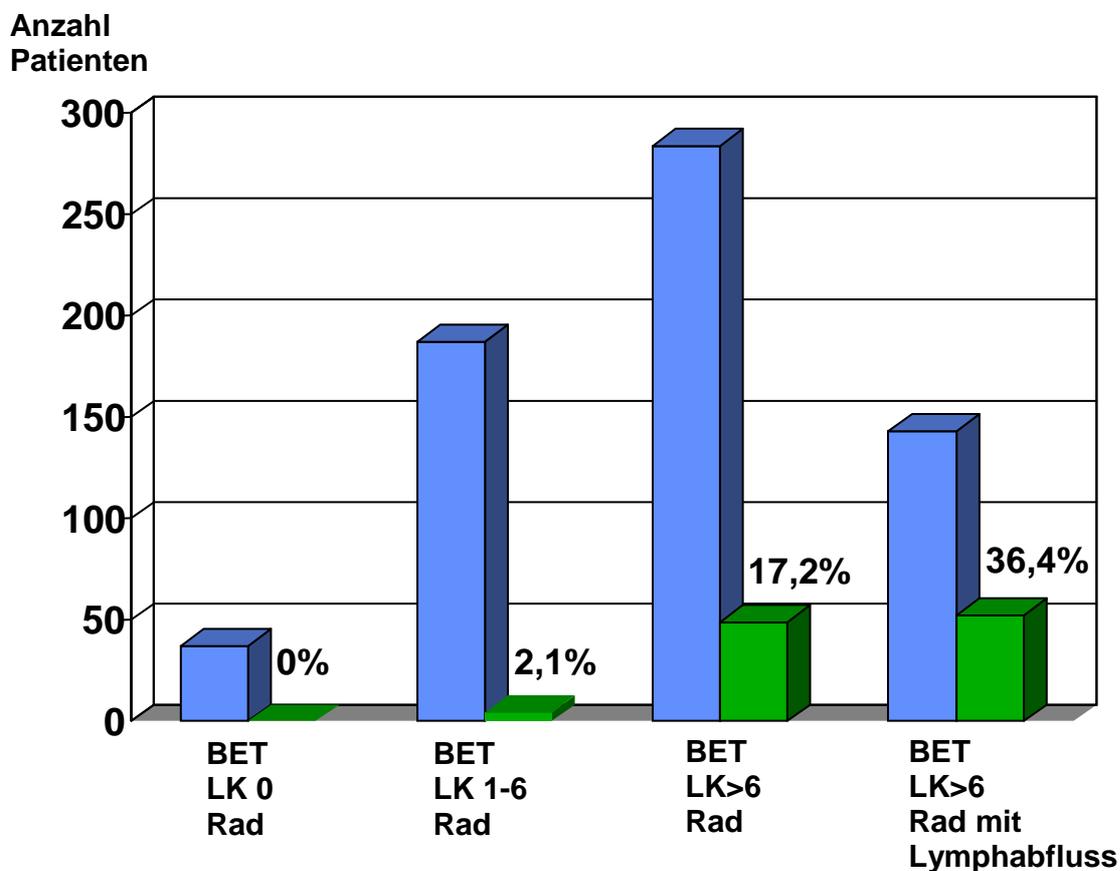


Abb.14: Armlymphödemhäufigkeit in Abhängigkeit der Therapie (hier BET).

**Die blauen Balken** entsprechen der jeweiligen Gesamtzahl in der Behandlungsgruppe (von links nach rechts 37; 187, 284 und 143).

**Die grünen Balken** geben die dazugehörige prozentuale Patientenzahl mit ALÖ an (Armlymphödeme gesamt n=105).

#### 4.3.4 Bei Patientinnen mit Mastektomie in Abhängigkeit von der Radiatio und der Lymphonodektomie

Von den 306 Patientinnen mit kompletter Entfernung der Brustdrüse benötigten 168 keine adjuvante Bestrahlung und 138 wurden bestrahlt. Davon nur 37 ohne Lymphabflusswege und 101 Patientinnen unter Einbeziehung der Lymphabflusswege.

Dabei zeigte sich, dass die Radiatio der Thoraxwand auf die Armlymphödems häufigkeit keinen wesentlichen Einfluss zu haben scheint, was sich an den Ödemzahlen: 14,9% ohne Bestrahlung und 13,5% bei Bestrahlung der Thoraxwand, ablesen lässt.

Wohingegen die Bestrahlung weiterer Lymphabflusswege die prozentuale Ödemhäufigkeit etwas mehr als verdoppelt mit 36,6%, ähnlich dem Ergebnis bei BET (siehe Abb. 14).

Um den Effekt der Bestrahlung zu verdeutlichen, werden Gruppen mit gleicher entfernter Lymphknotenzahl einmal ohne Radiatio und einmal mit Radiatio der Lymphabflusswege gegenübergestellt.

Dabei waren die Gruppenstärken der im Folgenden gezeigten in etwa vergleichbar (in den anderen Gruppen war die Fallzahl zu gering, d.h. deutlich < 20).

36 Pat. mit Mastektomie <u>ohne</u> Rad.	7-12 LK	3 mit Ödem (8,3%)
26 Pat. mit Mastektomie <u>mit</u> Rad.	7-12 LK	5 mit Ödem (19,2%)
48 Pat. mit Mastektomie <u>ohne</u> Rad.	13-18 LK	10 mit Ödem (20,8%)
36 Pat. mit Mastektomie <u>mit</u> Rad.	13-18 LK	15 mit Ödem (41,7%)
21 Pat. mit Mastektomie <u>ohne</u> Rad.	19-24 LK	5 mit Ödem (23,8%)
21 Pat. mit Mastektomie <u>mit</u> Rad.	19-24 LK	7 mit Ödem (33,3%)

Das Ergebnis wird graphisch in Abb. 15 dargestellt.

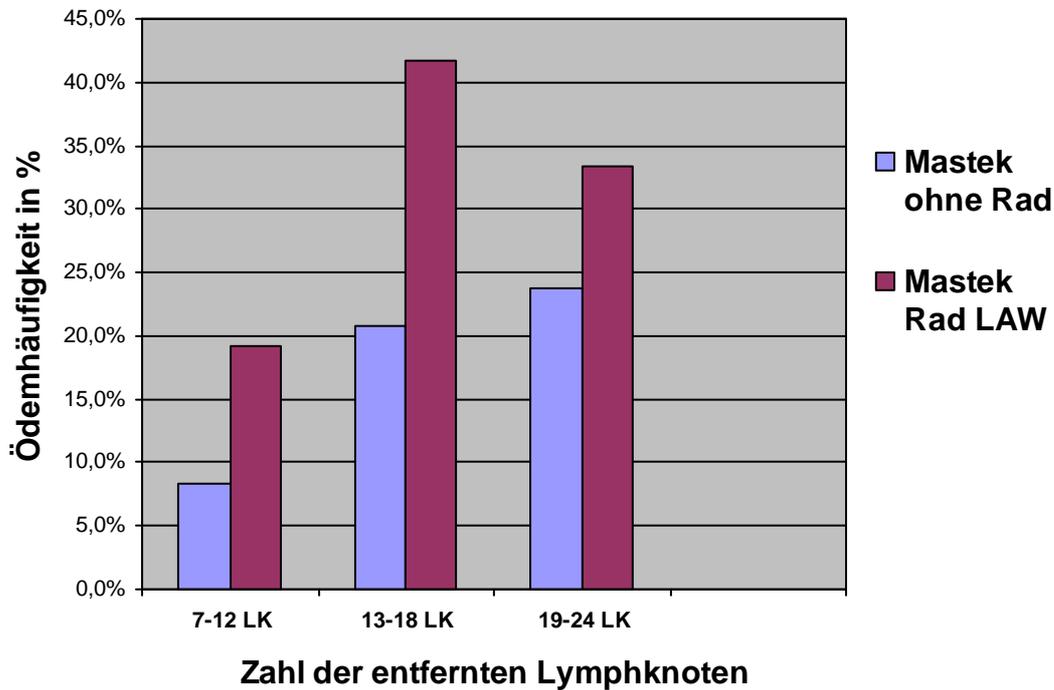


Abb.15: Zunahme der Armlymphödemehäufigkeit (rote Balken) durch zusätzliche Bestrahlung der Lymphabflusswege.

#### 4.3.5 Mamma(lymph)ödem in Abhängigkeit von Radiatio (postradiogene Kapillarschädigung) und /oder entfernter Lymphknotenzahl (Lymphabfluss-Störung)

Für das sekundäre Armlymphödem lässt sich eine fast lineare Häufigkeitszunahme bei Erhöhung der entfernten axillären Lymphknoten verzeichnen. Die Radiatio der Lymphabflusswege führt nahezu zu einer Verdopplung der sekundären Armlymphödeme.

Die folgenden Tabellen, die sich nur auf die brusterhaltend operierten Patienten beziehen, zeigen nun die Zusammenhänge des Auftretens eines Mamma(lymph)ödems (im Folgenden nur Mammaödem genannt) mit der entfernten Lymphknotenzahl und der Bestrahlung.

Tabelle 5: Häufigkeit des Mammaödems bei insgesamt 686 Pat. mit BET in den einzelnen Lymphknotengruppen (8 Pat. fehlen, da entfernte LK-Zahl nicht bekannt).

<b>Mammaödem in Abhängigkeit von entfernter LK-Zahl n=686 Pat.</b>								
Entfernte Lymphknotenzahl	0	1-6	7-12	13-18	19-24	25-30	>30	Summe
Patienten gesamt	50	197	112	179	94	37	17	<b>686</b>
kein Ödem	47	162	56	97	46	12	4	<b>424</b>
ALÖ und/oder TWÖ	1	3	17	30	15	8	7	<b>81</b>
<b>Mammaödem+andere</b>	<b>2</b>	<b>32</b>	<b>39</b>	<b>52</b>	<b>33</b>	<b>17</b>	<b>6</b>	<b>181</b>
<b>Mammaödem in %</b>	<b>4%</b>	<b>16,2%</b>	<b>34,8%</b>	<b>29,1%</b>	<b>35,1%</b>	<b>45,9%</b>	<b>35,3%</b>	<b>26,4%</b>

Tabelle 6: Häufigkeit des Mammaödems bei insgesamt 694 Pat. mit BET abhängig von dem Bestrahlungskonzept.

<b>Mammaödem in Abhängigkeit von der Bestrahlungsart n=694 Pat.</b>				
	keine Radiatio	Radiatio Mamma	Radiatio Mamma+LAW	Summe
Patienten gesamt	30	514	150	<b>694</b>
kein Ödem	27	345	55	<b>427</b>
ALÖ und/oder TWÖ	1	92	39	<b>132</b>
<b>Mammaödem+andere</b>	<b>2</b>	<b>127</b>	<b>56</b>	<b>185</b>
<b>Mammaödem in %</b>	<b>6%</b>	<b>24,7%</b>	<b>37,3%</b>	<b>26,6%</b>

Die Werte der Tabelle 5 zeigen eine relativ hohe Zahl von 16% Mammaödemem in der Sentinel-Gruppe und eine im Wesentlichen gleichförmige Häufigkeit des Mammaödems in den Gruppen von 7-12 bis >30 entfernten LK, dies verhält sich somit anders als bei den sekundären Armlymphödemen.

Auffällig ist erstens die überdurchschnittliche Zunahme (etwa Verdopplung) der Mammaödeme bei höherer Lymphknotenzahl als Sentinel und zweitens die deutliche Steigerung der Mammaödeme in der Gruppe mit Bestrahlung der Lymphabflusswege (Tabelle 6).

## 4.4 Auswirkung weiterer Lymphödem begünstigender Einflussfaktoren

### 4.4.1 Äußere Einflussfaktoren (Überlastung, Wärme, Verletzungen und Erysipele)

Von den vier genannten Faktoren überwiegt zahlenmäßig die Überlastung (durch Hausarbeit, Heben und Tragen, berufliche Tätigkeit,...) mit 8,1% (immer von n=1000). Doch nur bei 3,7% resultierte ein bleibendes Armlymphödem.

Die Überlastung als Ödemauslöser wird gestützt durch die Tatsache, dass Armlymphödeme mit 18,9% am rechten Arm etwas häufiger gesehen wurden, als am linken Arm mit 16,7%, trotz leichtem Überwiegen der linksseitigen Karzinome. Wie zu erwarten sind die meisten Studienteilnehmerinnen Rechtshänderinnen (90,8%) und nur 5,6% Linkshänderinnen. Dazu kommen 3,6%, die eine beidseitige Geschicklichkeit angaben.

An zweiter Stelle ist die Wärmeexposition zu sehen mit 3,4%. Auch hier resultierte ein bleibendes Armlymphödem nur in 1,7%. Die letztendliche Entstehung und Ausprägung eines Lymphödems wurde dann noch von dem Ausmaß der Lymphbahnschädigung durch LNE und Radiatio bestimmt.

Zahlenmäßig gering war die Rate der Erysipele im Gesamtkollektiv mit 1,9%. Auch hier resultierte ein bleibendes Armlymphödem nur in 1,1%. Ob das Erysipel bei Armlymphödem oder das Armlymphödem nach Erysipel entstanden ist, konnte in den wenigen Fällen (11 Patientinnen) anamnestisch nicht eindeutig geklärt werden.

Nur bei 6 Patientinnen (0,6%) wurde als Belastungsfaktor eine Verletzung größeren Ausmaßes am betroffenen Arm angegeben (z. B. Fraktur oder Verstauchung).

Bis auf 1 Patientin entwickelten alle ein Armlymphödem in nicht nur geringer Ausprägung. Abb. 16 zeigt dies in der Übersicht. Wobei die unterschiedlichen Gesamtzahlen zu beachten sind.

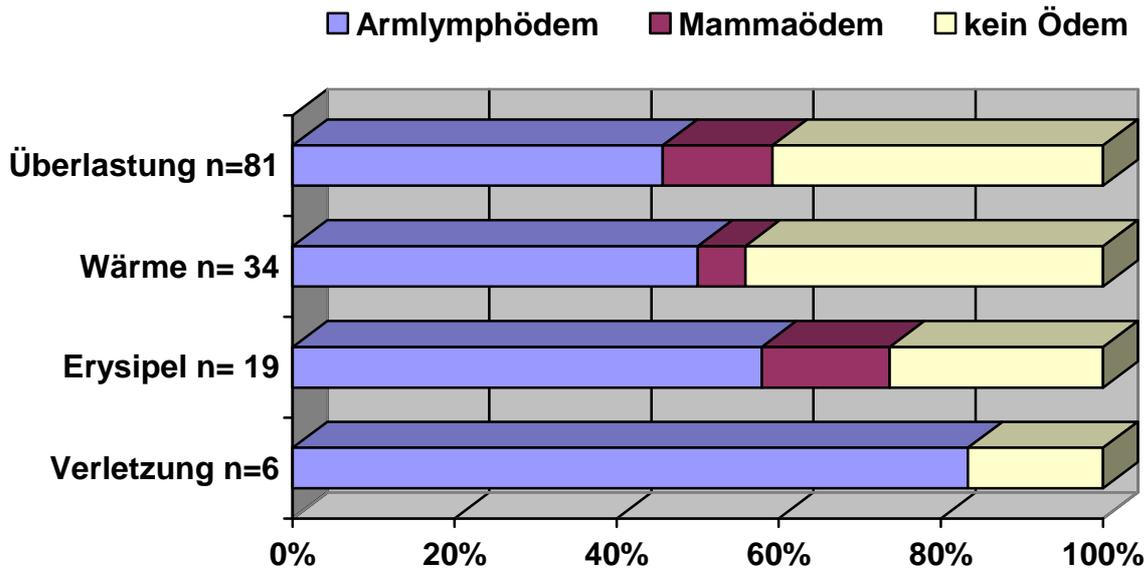


Abb. 16: Prozentuale Ödemauslösung durch die gegebenen Risikofaktoren nach der Häufigkeit ihres Auftretens. (n entspricht der Zahl der Patienten, die den jeweiligen Belastungsfaktor angaben)

Zusammenfassend könnten also bei 70 (= 39%) der Armlymphödem-Patientinnen (n=178) die erwähnten Belastungsfaktoren zumindest eine zusätzliche Rolle bei der Ödementwicklung gespielt haben.

#### 4.4.2 Krankheitsbedingte Einflussfaktoren (Lymphknotenstatus, d.h. Lymphknotenbefall)

Bei der Abhängigkeit des Armlymphödems vom Lymphknotenstatus Nx-N3 spielen neben dem Befall von Lymphknoten die verschiedenen Behandlungsstrategien eine Rolle.

Im Nx-Status (n=65), in der Regel bei Verzicht auf Lymphknotenentfernung bei reinem Carcinoma in situ, blieb ein Armlymphödem aus.

Im N0-Status ist eine schonendere Therapie (Sentinel-Biopsie) möglich und die Lymphödemgefahr erwartungsgemäß geringer. In der N0-Gruppe (n= 594) lag die Häufigkeit des ALÖs bei 12,3%.

Bei Befall von 1-3 Lymphknoten (N1) erwartet man eine höhere entfernte Lymphknotenanzahl und eine Bestrahlung der Lymphabflusswege wird in einzelnen Fällen (optional) durchgeführt. Nachvollziehbar deshalb die höhere Armlymphödemrate von 26,6% (n=210).

Im Status N2 (n=91) und N3 (n=40) ist die Radiotherapie der Lymphabflusswege obligat und erklärt die erhöhte Armlymphödemrate von 36,3% und 40%, vergleichbar Abb. 14, in der die verschiedenen Therapieverfahren bei brusterhaltender Therapie dargestellt sind.

Die Häufigkeiten sind in Abb. 17 zusammenfassend dargestellt.

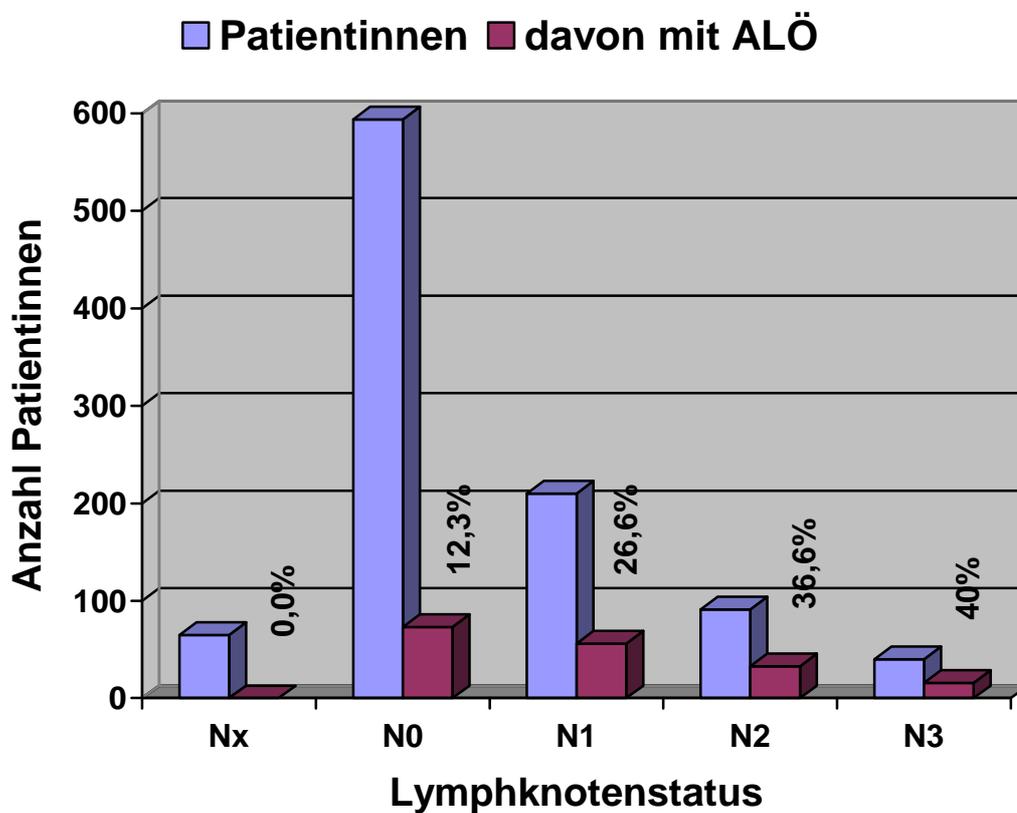
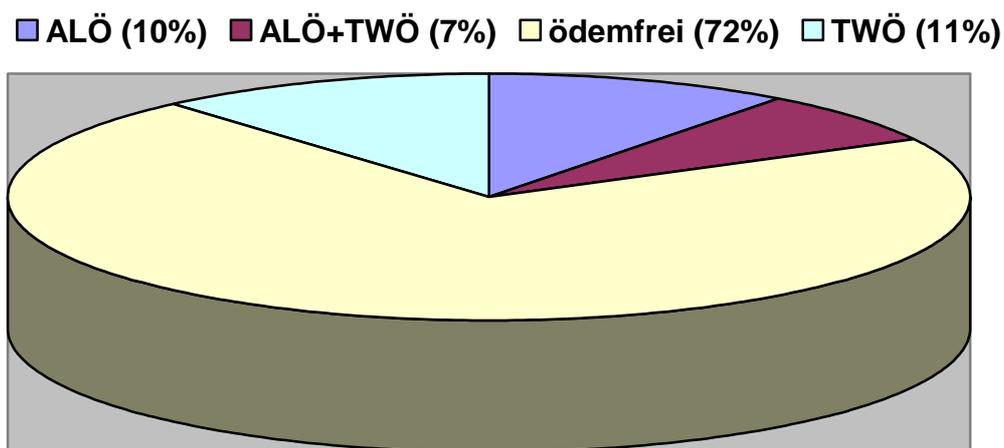


Abb. 17: Armlymphödem-Häufigkeit (rote Balken) in % der verschiedenen Lymphknotengruppen.

#### 4.4.3 Therapie bedingte Einflussfaktoren in Form von Komplikationen

Postoperative **Serome** und **Wundheilungsstörungen** wurden von 204 Patientinnen (n=1000) angegeben. Ein bleibendes Armlymphödem zeigte sich jedoch nur bei 35 Patientinnen dieser Gruppe (17%), 14 Pat. davon hatten zusätzlich ein Thoraxwandödem, weitere 23 Pat. (11%) ein alleiniges Thoraxwandödem. 146 (72%) dieser Pat. mit postoperativen Problemen blieben dauerhaft ödemfrei (Abb. 18).

Somit treten Serome und Wundheilungsstörungen in der Gruppe der ödemfreien Patientinnen relativ gesehen sogar etwas häufiger auf, als in der Gruppe mit Ödemen. Es scheint sich hier kein klassischer Ödemrisikofaktor abzuzeichnen.



**204 Fälle mit postoperativen Seromen und Wundheilungsstörungen**

Abb. 18: Ödemverteilung in der Patientengruppe mit postoperativen Komplikationen

**Epitheliolysen**, d.h. stärkere akute radiogene Hautschäden, die über das Erythem hinausgingen, schilderten 116 Patientinnen (n=1000).

Auch hier lässt sich keine Häufung bei Patientinnen mit Armlymphödem feststellen.

Von diesen 116 Patientinnen waren 48 Patientinnen (41%) bei der Untersuchung ödemfrei. 23 Patientinnen (20%) hatten ein Armlymphödem, 16 Patientinnen (14%) ein Thoraxwandödem und 46 Patientinnen (40%) ein Mammaödem (davon 33 x gering, 12 x mäßig und 1 x stark), z.T. in Kombination (Abb.19).

Eine Begünstigung des Mammaödems nach starker Hautreaktion lässt sich aus diesen Zahlen vermuten, jedoch nicht beweisen. Zumal 48 Patientinnen nach Epitheliolyse kein Mammaödem aufwiesen, allerdings wurde der Zeitfaktor (Abstand der Untersuchung zur Radiatio) nicht berücksichtigt, so dass bei den jetzt ödemfreien Patientinnen ein Mammaödem bestanden haben könnte, was sich bereits wieder zurückgebildet hat. Die Hautreaktion spiegelt bei empfindlichen Patientinnen möglicherweise die Ödem begünstigende Kapillarreaktion wieder.

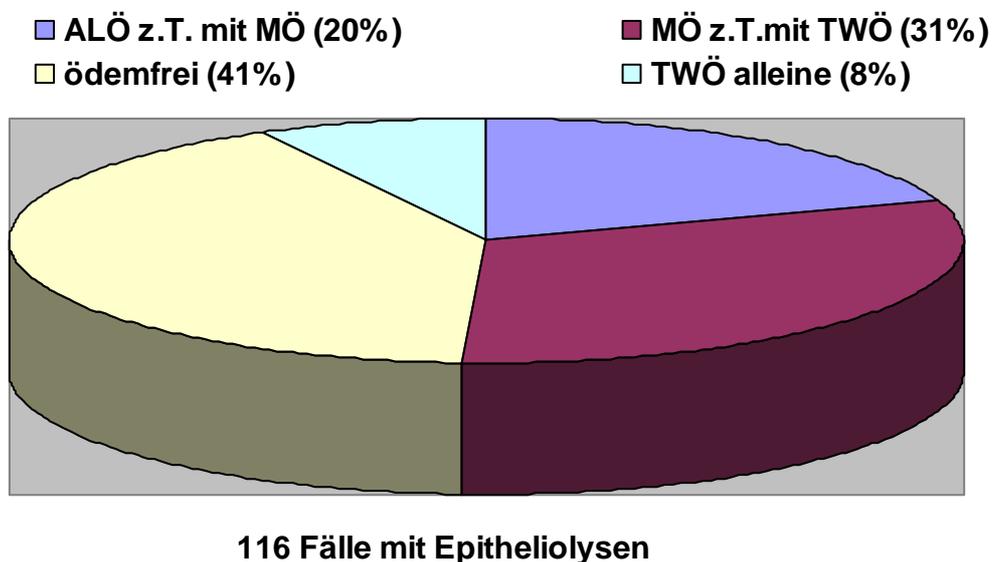


Abb. 19: Ödemverteilung in der Patientengruppe mit akuter postradiogener Hautreaktion

**Radioderm** (bleibende postradiogene Hautveränderung mit Gefäßektasien, Hautstrukturveränderung und Hyperpigmentierung) und **Radiofibrose** (Bindegewebsverdichtung bevorzugt axillär aber auch im Bereich der Brust) fanden sich bei 44 Patientinnen. Darunter waren erwartungsgemäß 19 Pat. (43%), die auch eine heftige akute Strahlenreaktion angegeben hatten (siehe Epitheliolyse). Es zeigt sich eine deutliche Korrelation mit der Lymphödem-Entstehung. 29 Pat. (66%) entwickelten ein Ödem, hiervon 20 Pat. (45%) ein Armlymphödem mit Kombination, die verbleibenden 9 Pat. (20%) ein Mamma- bzw. Thoraxwandödem (Abb.20).

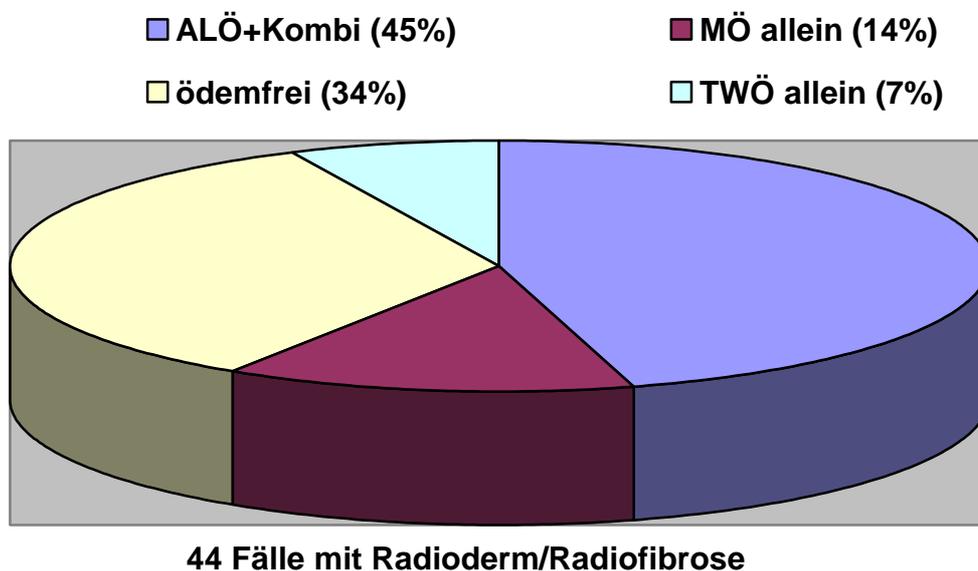


Abb. 20: zeigt die Ödemverteilung in der Patientengruppe mit Strahlenspätreaktion

#### 4.5 Ödemdiagnostik und bisher durchgeführte Therapie

##### 4.5.1 Gegenüberstellung der tatsächlich erhobenen Ödembefunde und der Ödemanamnese

Von den Patientinnen, die angaben, ödemfrei zu sein, hatten 116 dann doch einen Ödembefund, meistens im Bereich der Brust (Ma), seltener im Bereich der Thoraxwand (TW) oder des Armes (ALÖ). Offensichtlich wurden diese Befunde im Rahmen der Nachsorge nicht erkannt oder auch nicht erwähnt.

Anamnese Ödem nein 613	wirklich ödemfrei 497	doch Ödem		
			116	
		Ma/TW	Ma/TW+ALÖ	ALÖ
		98	7	11

Auch wenn bei Befragung ein Ödembefund angegeben wurde, zeigten sich im Rahmen der Untersuchung Abweichungen.

Anamnese Ödem ja 387	aber ödemfrei 135	Ödem bestätigt		
			252	
		Ma/TW	Ma/TW+ALÖ	ALÖ
		92	69	91

135 Patientinnen zeigten zum Zeitpunkt der Untersuchung keine Ödematisierung. Dies könnte erklärt werden durch passagere, posttraumatische oder postradiogene Ödeme, die sich bereits zurückgebildet haben oder auch durch Fehlinterpretation von neuralgieformen Achsel- und Brustwandbeschwerden, die als Belastungs-Lymphödem missdeutet wurden.

Schaut man sich die Korrelation von Ödemanamnese und Ödembefund genauer an, so könnte man vermuten, dass von den Patientinnen mit anamnestischem Armlymphödem (n=286), diejenigen mit alleinigem Oberarmödem (n=106) nur eine vorübergehende zentrale Ödematisierung hatten, die sich spontan oder nach initialer Lymphdrainage zurückbildete. Man käme dann in etwa auf die Zahl der 178 tatsächlich diagnostizierten Lymphödeme.

Dies trifft jedoch nur bei 59 (=55,5%) dieser Patientinnen zu. Bei 33 (=31,5%) Patientinnen konnte das Oberarmlymphödem noch bei Untersuchung festgestellt werden und weitere 14 (=13%) Patientinnen wiesen eine zusätzliche Ödematisierung auch im Unterarm und Handbereich auf.

Anders stellt es sich beim Mammaödem dar. Hier ist die Zahl anamnestisch mit 82 deutlich niedriger als der Untersuchungsbefund aufweist (193 Patientinnen).

Nur in etwas weniger als 50% wurde diese Diagnose von den Patientinnen selbst oder den behandelnden Ärzten gestellt.

Eine etwas bessere Korrelation zeigte sich beim Thoraxwandödem, das in der Anamnese von 110 Patientinnen angegeben wurde, sich aber bei 93 wirklich bestätigte.

Die schon erwähnte Missdeutung von Taubheitsgefühl, Narbenneuralgien und OP-bedingten Hautüberschüssen spielt dabei möglicherweise eine Rolle.

Bezüglich der exakten Korrelation von Befund und Anamnese hier nochmals Tabelle 2 aus Punkt 4.1.3.

Tabelle 2: Ödemkombinationen im Detail, dazu die anamnestisch geschilderten Ödembefunde und Fallzahlen bei 100%iger Übereinstimmung von Befund und Anamnese.

Ödemart / Ödemkombination	aktuell erhobener Ödembefund	Ödembefund laut Anamnese	Fälle mit 100% Übereinstimmung von Befund und Anamnese (in % des tatsächlichen Ödembefundes)
0 kein Ödem	632	613	497 (78,6%)
1 nur Armlymphödem	102	210	77 (75,5%)
2 nur Mammaödem	131	50	36 (27,5%)
3 nur Thoraxwandödem	45	45	5 (11,0%)
4 Mamma+Thoraxwandödem	14	6	1 (7,0%)
5 Armlymphödem+Mammaödem	42	17	10 (23,8%)
6 Armlymphödem+Thoraxwandödem	28	50	8 (28,6%)
7 Arm-+Mamma- +Thoraxwandödem	6	9	2 (33,0%)
Summe	1000	1000	636 = 63,6%

#### 4.5.2 Bisherige Ödemtherapie unter dem Gesichtspunkt fachgerecht, stadiengerecht und wirtschaftlich

45,6 % aller Patientinnen hatten bisher schon manuelle Lymphdrainage (MLD) in unterschiedlicher Frequenz und Dauer erhalten. Darunter waren auch Patientinnen, die weder anamnestisch noch zum Zeitpunkt der Untersuchung ein Lymphödem aufwiesen. Allerdings konnte auch der umgekehrte Fall beobachtet werden; nämlich, dass Patientinnen mit nachweisbarem Ödem bisher keinerlei MLD erhalten hatten. Von den bei der aktuellen Untersuchung tatsächlich ödemfreien Patientinnen erhielt etwa 1/3 trotzdem MLD (n=216) und von den Ödem-Betroffenen war ebenfalls etwa

1/3 (n=128) bislang unbehandelt. Was zeigt, dass die Verordnung der MLD nicht immer exakt befundgerecht erfolgte.

Diese Beobachtung relativierte sich bei Betrachtung der Lymphdrainage-Frequenzen/Jahr. Die tatsächlich ödemfreien Patientinnen hatten mit durchschnittlich 9,8 LD/Jahr (Standardabweichung 19,8) deutlich weniger Therapie als die Ödembetroffenen mit durchschnittlich 26,9 LD/Jahr (Standardabweichung 32,9). Wobei die Diskrepanz (zwischen Ödemausprägung und Therapie) in Einzelfällen immens war.

Die MLD kann in den ersten 3 postoperativen Monaten zur raschen Beseitigung des posttraumatischen Ödems und als Anregung zur Bildung von Lymphgefäß-Anastomosen auch ohne Lymphödem empfohlen werden (Herpertz 2006 S. 127-132), was die Verordnungspraxis bei den ödemfreien Patientinnen zum Teil erklärt.

Erstaunlich war bei der Zahl der oft auch regelmäßig durchgeführten Lymphdrainagen die relativ geringe Zahl von Bandagierungen zum Erhalt des Lymphdrainage-Ergebnisses und zur Ödemreduktion von nur 2% (d.h. bei nur 20 Patientinnen).

Auch die Rate an Kompressionsstrumpfversorgungen war mit 11,7% deutlich zu niedrig, sogar 55,1% der Patientinnen mit Armlymphödem hatten keinen Armstrumpf. Somit war mehr als die Hälfte der Patientinnen mit Armlymphödem bisher nicht mit Kompressionen versorgt und auf der anderen Seite benötigten 40 Patientinnen den angepassten Armstrumpf aktuell nicht oder nicht mehr.

Die Passform der vorgeführten Armstrümpfe war in etwa 40% der Fälle nur befriedigend. Richtig war in der Regel die verordnete Kompressionsklasse (2) und die Strickart (flachgestrickt, d.h. mit Naht).

Wenn man von der Ehrlichkeit der Patientinnen auf die Frage nach der Tragehäufigkeit des Armstrumpfes ausgeht, ist dieses Ergebnis weiter ernüchternd: nur 45 Frauen trugen die Bestrumpfung täglich über mehrere Stunden (d.h. nur etwa ¼ der Armlymphödem-Betroffenen nutzte diese entscheidende und wichtige Therapie des Lymphödems).

Immerhin kannten 22,6% aller Patientinnen Entstauungsübungen und führten sie regelmäßig oder unregelmäßig nach Bedarf durch.

## **4.6 Einfluss von Alter und BMI (Body-Mass-Index) auf die Armlymphödem-Entwicklung**

### **4.6.1 Alterseinflüsse**

Das Alter sowohl bei Erstdiagnose der Erkrankung, als auch aktuell bei der durchgeführten Untersuchung, scheint keinen signifikanten Einfluss auf die Entstehung eines sekundären Armlymphödems zu haben.

Das Durchschnittsalter bei Erstdiagnose lag für alle Patientinnen bei 55,2 Jahren (Standardabweichung 10,6). Die armlymphödemfreien Patientinnen wiesen ein Durchschnittsalter von 55,2 Jahren (Standardabweichung 10,7) auf. Dies unterschied sich nur ganz minimal von dem der Patientinnen mit Armlymphödem von 55,3 Jahren (Standardabweichung 10,0). Ein signifikanter Unterschied ergibt sich somit nicht.

Auch bei Betrachtung des Alters zum Zeitpunkt der Untersuchung lässt sich kein signifikanter Unterschied herausarbeiten.

Durchschnittsalter 56,7 Jahre (Standardabweichung 10,4), ohne Ödem 56,6 Jahre (Standardabweichung 10,6) und mit Ödem 57,2 (Standardabweichung 9,7).

### **4.6.2 BMI-Einflüsse**

Anders stellt sich das für das Gewicht, hier ausgedrückt in Body-Mass-Index, dar.

Die Patientinnen mit Armlymphödem lagen mit dem BMI deutlich höher als der Gesamtdurchschnitt und als die armlymphödemfreien Patientinnen.

Was folgende Abbildung 21 verdeutlicht:

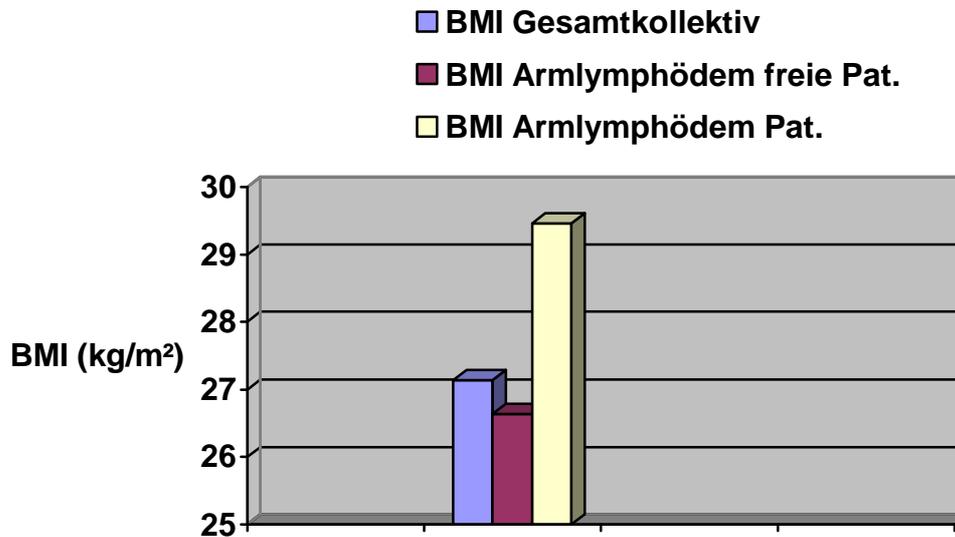


Abb.21: BMI und Armlymphödem

Der BMI im Gesamtkollektiv (n=1000) lag bei durchschnittlich 27,14 kg/m<sup>2</sup> (Standardabweichung 5,31). Die Patientinnen ohne Armlymphödem (n=822) waren mit einem BMI von 26,64 kg/m<sup>2</sup> (Standardabweichung 5,17) knapp darunter.

Eine deutliche Abweichung des Durchschnittsgewichtes nach oben zeigte die Gruppe von Patientinnen mit Armlymphödem (n=178) mit einem BMI von 29,46 kg/m<sup>2</sup> (Standardabweichung 5,32).

Allerdings ist das Übergewicht nicht nur als Risikofaktor für ein Lymphödem nach Behandlung eines Mamma-Karzinoms zu sehen, sondern auch als begünstigender Risikofaktor für die Erkrankung selbst. Im Fall des Übergewichts ist das Stadium des Mamma-Karzinoms möglicherweise bei Erstdiagnose fortgeschrittener und bedarf damit einer umfangreicheren Therapie.

Grund hierfür könnte eine erschwerte Diagnostik (Tastbefund) und die größere Hemmschwelle der adipösen Patientinnen zur Nutzung der gynäkologischen Früherkennungs-Untersuchung sein.

## 5. Diskussion

### 5.1 Methodik

In der Methodik zur Erfassung von Lymphödemen gibt es neben der gewählten Form: Kombination von Selbstbeurteilung, Inspektion und Palpation des Gewebes und der vergleichenden Umfangsmessung der Arme an definierten Punkten, weitere Möglichkeiten, die sich aber wegen mangelnder Zuverlässigkeit, hohem technischem Aufwand, mangelnder Standardisierung oder mangelnder Quantifizierungsmöglichkeit in der vorliegenden Lymphödemstudie nicht anboten.

Dazu gehören als absolute Volumenmessungen die Armvolumenmessung mittels Wasserverdrängung (Phletysmographie), die 4cm Scheibenmethode nach Prof. E. Kuhnke 1978 und die elektronenoptische oder Laser Infrarot Perometrie (Herpertz 2006 S. 65-67).

Noch weniger bieten sich Funktionslymphszintigraphie, Bioimpedanz Spektroskopie, Computertomographie, Kernspintomographie und Sonographie an.

Die Funktionslymphszintigraphie (Földi 2005 S. 502-504), ist eine invasive Methode, die durch Injektion eines Technetium-Zinn-II-Schwefelkolloid-Komplexes unter standardisierter Belastung die Lymphabflussraten per Gammakamera darstellt, aber keine Quantifizierung eines Ödems erlaubt und natürlich aufgrund von Strahlenbelastung und Invasivität für Studienzwecke ausscheidet.

Bei der Bioimpedanz Spektroskopie (Scharfetter 1999) arbeitet man mit der Applikation eines elektromagnetischen Feldes. Man zieht durch die messbare Antwort eines biologischen Gewebes Rückschlüsse auf dessen elektrische Eigenschaft, die auch vom Flüssigkeitsgehalt (der Ödematisierung) abhängt. Scharfetter 1999 beschreibt allerdings auch die störenden Interferenzen dieses Verfahrens.

Auch die radiologischen bildgebenden Verfahren wie Computertomographie und Kernspintomographie erlauben zwar laut Földi 2005 S. 490-493 die Darstellung eines chronischen Lymphödems (hier wäre auch die Umfangsmessung möglich), jedoch stehen Kosten und Strahlenbelastung einer Verwendung im Rahmen einer so großen Studie natürlich entgegen.

Sonographisch lässt sich zwar risikolos die Gewebebeschaffenheit beurteilen und auch punktuell die Hautdicke messen, jedoch ist eine Quantifizierung schwierig und mit einem erheblichen Aufwand verbunden, da viele Messpunkte ausgewertet werden müssten.

Die in der Taunus Klinik zwar verfügbare und auch gut handhabbare Perometrie lässt zwar eine vergleichende Armvolumenbestimmung zu (bezüglich des gesunden Vergleichsarmes) und ist in der Verlaufsbeurteilung eines Lymphödems hilfreich (etwa zur Therapiekontrolle), liefert aber als Einzelmessung keine Information zur Gewebebeschaffenheit (z. B. Muskelatrophie durch Schonung, kräftigere Muskulatur durch Sport) und die Proteinfibrose eines geringen Arm- oder Handlymphödems wird nicht erkannt. Zumal auch die Hand als „nicht rundes“ Gebilde und der damit verbundenen Mess-Varianz aufgrund der möglichen unterschiedlichen Haltung nicht in die Messung eingeht.

So bot sich das hier angewandte Verfahren mit der Seiten vergleichenden Drei-Punkte-Messung, besonders bei gleich bleibender Untersucherin, als beste Lösung an. Laut Seipp 2009 liegt der Variationskoeffizient bei der Maßbandmethode bei gleichem Untersucher mit 0,7-1,0 wesentlich günstiger als bei vielen anderen Messmethoden.

Bedeutsam, und deshalb mit vielen Studien zur Lymphödemhäufigkeit nicht vergleichbar, ist die klinische Beurteilung des Gewebes unter lymphologischen Gesichtspunkten (Hautfaltenbeurteilung), die auch die Erkennung von geringen Ödemausprägungen erlaubt, gerade da z.B. ein Schwellenwert von 2 cm Umfangsdifferenz (wie bei Schönemann) in vielen Fällen (in mehr als 50% der Armlymphödeme dieser Studie) nicht erreicht wurde.

Kritisch zu sehen ist natürlich die Beurteilung der Ödemausprägung an Mamma, Thoraxwand und in gewissem Sinn auch der Hand, da sie einer subjektiven Einschätzung (z.B. Vergleich mit einer „Normalhand“) unterliegen und nicht mittels Ödemvolumenbestimmung nach Herpertz wie im Armbereich klar quantifiziert werden können.

Auch gibt es im Datensatz gelegentlich fehlende Angaben zu singulären Parametern. Diese „missings“ werden in den Graphiken und Tabellen nicht immer gesondert dargestellt, gehen jedoch aus der Anzahl und prozentualen Häufigkeit in Bezug auf das Gesamtkollektiv hervor.

Abgesehen von der Strahlendosis (hier fehlten bei 323 Patientinnen die genauen Angaben) und dem so genannten „Lymphknotenlevel“ (dies war in 885 Fällen nicht bekannt) fallen die „missings“ zahlenmäßig weniger ins Gewicht. Die nicht bekannten Werte der Strahlendosis dürften nicht wesentlich vom erhobenen Mittelwert (57,5 Gy) differieren.

## **5.2 Patientenauswahl**

Die Patientenzuweisung, und das gilt besonders für die Mammakarzinom-Patientinnen, wird vorwiegend zentral von der DRV in Berlin gesteuert. Das bedeutet, dass die Patientinnen breit gestreut aus allen Regionen Deutschlands kommen, dadurch ein repräsentativer Querschnitt der Mammakarzinom Patientinnen untersucht werden konnte und ein Überwiegen lokaler Zentren zu vermeiden war.

Der Einzugsbereich reicht von Hamburg bis München und Düsseldorf bis Dresden. Somit vermittelt diese Lymphödemstudie einen recht guten Überblick über die derzeitige Situation in Deutschland.

Dabei gehen sowohl Patientinnen aus Brustzentren mit hundertprozentig standardisierter Therapie und Favorisierung der SN-Technik, als auch Patientinnen aus kleineren Kliniken mit mangelnder Erfahrung hinsichtlich dieser Technik in die Auswertung ein.

Altersmäßig liegt das untersuchte Patientenkollektiv zwar etwas unter dem allgemeinen Altersdurchschnitt der Mammakarzinom Patientinnen, doch zeigte sich im Vergleich der Patienten mit Lymphödem und ohne Lymphödem kein Hinweis auf eine signifikante Auswirkung des Alters auf die Lymphödementwicklung (siehe 4.6.1).

Zwei Gruppen von Patientinnen könnten in der Studie zahlenmäßig weniger repräsentiert sein. Das wären jene, die nach der Therapie kaum gesundheitliche

Probleme und auch keine Lymphabflussstörungen haben und damit auf eine Nachsorge-Rehamaßnahme verzichten (sie würden die Ödemhäufigkeit senken). Aber auch jene, die wegen Lymphödemp Problemen direkt eine Lymphologische Fachklinik oder Lymphologische Abteilung aufsuchen ( sie würden die Ödemhäufigkeit erhöhen).

Es ist allerdings zu erwarten, dass sich diese Effekte die Waage halten.

Als repräsentativ stellt sich die Krankheitsstadien-Verteilung der betroffenen Patientinnen der Studie dar. Dabei decken sich besonders Tumor-Lokalisation (Abb. 5), Nodalstatus (Abb.6) und Operationsverfahren mit den allgemeinen Zahlen und lassen somit Rückschlüsse auf das Gesamtkollektiv zu.

Laut Funke et al. 2007 sind 65% aller Mammakarzinom Patientinnen bei Erstdiagnose nodal negativ. Das deckt sich sehr genau mit der Zahl nodal negativer Patientinnen dieser Studie von 65,9%. Auch die Histologie (beispielsweise die Häufigkeit der invasiv ductalen Karzinome von 67%) entspricht den in der Literatur angegebenen Zahlen von 40-75% (Nährig et al. 2007).

Dass 30% der Studien-Patientinnen ihre Diagnose durch eine Screening-Mammographie erfahren haben, mag für den Zeitraum von 2000-2007 übereinstimmen, dürfte sich aber nach dem Beschluss 01/2003, in Deutschland ein flächendeckendes Screening für Patientinnen im Alter von 50-69 Jahren einzurichten, langsam ändern und damit die Zahl der kleinen Tumore erhöhen, die damit einer frühzeitigen Diagnose zugänglich werden. Nach Perlet et al. 2007 konnte etwa Mitte 2005 in Bayern als erstem Bundesland ein flächendeckendes Mammographie-Screening angeboten werden. Die anderen Bundesländer folgten.

### **5.3 Ergebnisbewertung**

Eine klare und plausible Tendenz der aktuellen sekundären Lymphödementwicklung lässt sich im Vergleich zur Schünemann-Studie 1997 erkennen.

Unter Anwendung der gleichen Lymphödempkriterien ( $\geq 2$  cm) zeigt sich innerhalb der vorliegenden Studie eine weitere Reduktion der sekundären Armlymphödeme von anfangs 16% (2000-2003) auf zuletzt 6,2% (2006-2007). Wobei diese Zahlen

unter differenzierter lymphologischer Diagnostik auch geringerer Lymphödeme und spezieller Lokalisationen (Hand und Finger) tatsächlich etwas höher liegen.

Für die Beurteilung der Schünemann-Studie würde das bedeuten, dass hier ein großer Anteil von geringen Lymphödemem nicht in die Bewertung einging und die Lymphödemzahlen tatsächlich deutlich größer waren.

Eine gewisse Vergleichbarkeit mit der Schünemann-Studie ist mit Blick auf die Lymphödemhäufigkeiten bei den verschiedenen operativen Techniken und zusätzlicher Bestrahlung gegeben.

Schünemann fand die höchste Armlymphödemgefahr bei radikaler Mastektomie mit Bestrahlung (44,4%) und die niedrigste bei BET und axillärer Lymphonodektomie mit Bestrahlung (10,1%) gemessen mit dem größeren Kriterium  $UD \geq 2$  cm.

Die aktuellen Zahlen für Mastektomie mit Bestrahlung (jetzt in der Regel modifizierte oder einfache Haut sparende subcutane Mastektomie) liegen je nach entfernter Lymphknotenzahl zwischen 20-40% mit deutlich geringerer Ödemstärke.

Die BET mit Entfernung von  $>6$  Lymphknoten und Radiatio der Brustdrüse weist in aktueller Studie eine Lymphödemhäufigkeit von 17,2% (unter feindiagnostischem Kriterium) auf, dies entspricht 8,4% laut Schünemanns Ödemkriterium. Hier wird eine weitere Ödemreduktion im jetzt laufenden Jahrhundert deutlich.

Ganz besonders, wenn man dies mit einer von Petrek et al. 2001 publizierten Kohorten-Langzeitstudie über 20 Jahre vergleicht, in der 48% der Brustkrebspatientinnen 20 Jahre nach Primärtherapie Lymphödembeschwerden angeben und 11% ein „schweres“ Lymphödem diagnostiziert bekamen.

Aktuell zeigt sich in knapp 80% aller diagnostizierten sekundären Armlymphödem Fälle ( $n=178$ ) eine geringe Ödemausprägung (Ödemvolumen  $< 25\%$ ) und nur bei 2,8% eine vergleichbare „starke“ Ödemausprägung.

Alle zitierten Studien zur Lymphödemhäufigkeit (Schünemann 1997, Mansel 2006 , Hayes 2008) gehen nicht speziell auf die Abhängigkeit des Lymphödems von der entfernten Lymphknotenzahl ein, was eigentlich nahe liegt, wenn man bedenkt, dass jeder entfernte Lymphknoten zumindest mit einem afferenten und einem efferenten Lymphgefäß verbunden ist, das in der Kontinuität unterbrochen wird.

In Abbildung 13 wird ein nahezu linearer Anstieg mit zunehmender entfernter Lymphknotenzahl deutlich, vorbehaltlich dem Einfluss zusätzlicher Bestrahlung mit entsprechender Gewebsschädigung, die als Radiofibrose Einfluss auf die verbliebenen Lymphknoten und Lymphgefäße hat (Morrell 2005). Auch individuelle anatomische Gegebenheiten wie die Gesamtzahl der axillären Lymphknoten, die durchaus stark variieren kann, sowie Kollateralwege, wie ein gut ausgebildetes cephalas Lymphkolektorbündel am Arm (Herpertz 2006 S. 16-19) mit Anastomosen und Verbindung zu den supraclavikulären Lymphknoten, sind dabei als Einfluss nehmend zu berücksichtigen.

Erstaunlicherweise zeigt eine Studie von Sorokina 2006 mit 130 Patientinnen, die zwischen 1988 und 1998 operiert wurden, keinen Einfluss der entfernten Lymphknotenzahl auf die Entwicklung eines Armlymphödems.

Dies ist schwer nachzuvollziehen, da die durchschnittlich entfernte LK-Zahl ähnlich der jetzigen Studie bei 17,7 LK (minimal 8LK - maximal 40LK) lag. Möglicherweise ist dies ein Problem der geringen Patientenzahl. Denn auch Op-Umfang (BET oder Mastektomie) und zusätzliche Radiatio wirken sich in dieser kleinen Gruppe offensichtlich nicht signifikant ödemverstärkend aus.

Problematisch ist bei Sorokina allerdings auch die Lymphödemiagnose, die alleine von einer bestimmten Umfangsdifferenz abgeleitet wird (< 2cm kein Ödem, 3-5 cm mäßiges Ödem und >5cm starkes Ödem) unabhängig von der Lokalisation (Oberarm oder Unterarm) und der Gewebebeschaffenheit. So entgingen hier sicher einige Lymphödeme.

Nach Daten aus dem aktuellen GEK-Heil- und Hilfsmittel Report (Kemper et al. 2008) liegt die Lymphödemrate mit 9% der Mammakarzinom-Patientinnen niedriger als in zitierten Studien. Dazu muss man jedoch auch die Herkunft dieser Daten berücksichtigen. Sie entstammen der ICD-Verschlüsselung der niedergelassenen Ärzte. Sofern der Schlüssel I97.2 erscheint (DIMDI 2003), wird ein sekundäres ALÖ nach Mammakarzinom angenommen (wobei die korrekte Definition dieses ICD-Codes bisher noch lautet: sekundäres Armlymphödem nach Mastektomie). Sofern eine andere Verschlüsselung (I89.0: Lymphödem nicht weiter klassifiziert) verwendet wird, kann man diese nicht unbedingt dem Mammakarzinom zuordnen. Es sei denn, die Verschlüsselung taucht im Zusammenhang mit C50.9 auf.

Auch wird die Verschlüsselung des Lymphödems nur in den Leistungsdaten der GEK auftauchen, wenn wirklich therapiert wird, das heißt bei Verordnung von manueller Lymphdrainage oder einer Kompressionsbestrumpfung. Die Zahl der nicht therapierten Patientinnen entgeht somit der Statistik (Beispiele mit Lymphödem ohne Therapie fanden sich auch in dieser Studie).

Da man jedoch den anderen Fall ebenso kennt: verordnete Lymphdrainage ohne manifestes sekundäres Lymphödem, könnte dies ausgleichend wirken und somit die Zahl von 9% weitgehend der aktuellen Realität entsprechen (vergleichbar der aktuellen Zahl von 6,2% der Patientinnen von 2006-2007 nach Schönemann Kriterium, siehe Abb. 11).

Für zukünftige differenziertere Datenauswertungen könnte die ICD Codierung optimiert werden, indem die Therapieform (BET, Mastektomie, axilläre LNE oder SN-Biopsie) in die Verschlüsselung aufgenommen wird. Dann ließen sich auch aus den Krankenkassendaten spezielle Therapie abhängige Ödemhäufigkeiten ableiten.

Die stärkste Lymphödemreduktion ist von der Sentinel-Technik zu erwarten gewesen, was sich mit der Häufigkeit von nur 2,9% sekundären Armlymphödemem bei Entfernung von einem bis nicht mehr als sechs Lymphknoten in dieser Studie bestätigte.

Diese Zahl liegt bei dem etwas kleineren Patientenkollektiv niedriger als in der Almanac-Studie (Mansel et al. 2006). Dort wurde ein Lymphödem bei 5% von 413 Patientinnen der SN-Gruppe beobachtet. Allerdings wurden in dieser Studie zunächst nur die ersten 12 Monate nach Operation berücksichtigt. Eine Ödemrückbildung bei mitunter nur posttraumatisch bestehenden Schwellungen ist also durchaus noch denkbar und möglich.

Außerdem muss man wissen, dass unter den 413 Patientinnen der Almanac-Studie noch mindestens 60 waren, deren SN eine Metastase aufwies (die somit SN positiv waren) und sich einer zusätzlichen axillären LNE unterzogen oder sich axillär bestrahlen ließen.

Dies erklärt die höhere Lymphödemrate von 5% in der SN-Gruppe.

Nicht verständlich erscheint die mangelnde Signifikanz des objektiven Lymphödemkriteriums (Volumenzunahme nach 12 Monaten) in den beiden Gruppen der Almanac-Studie. Auch hier findet sich eine plausible Erklärung. Da 17% der

ursprünglichen Sentinel-Gruppe (von n=478) sich noch einer axillären LNE unterziehen mussten und 25% der Standard Axilladissektions-Gruppe (von n=476) nur ein so genanntes „four node sampling“ erhielten (d.h. es wurden nur durchschnittlich 4 LK entfernt), näherten sich die beiden Gruppen im Lymphödemrisiko wieder an.

Die Deutsche Krebsgesellschaft e.V. 2008 (Kemper et al. 2008) geht sogar von 11%igem Lymphödemrisiko nach SN-Biopsie aus, was anhand hier erhobener Daten nicht nachvollziehbar ist.

Wenn man der berechtigten Frage nachgeht, warum kann bei der geringen Zahl entfernter Lymphknoten überhaupt ein Armlymphödem entstehen, muss man sich die entsprechenden Fälle der betroffenen Patientinnen (von n=238) näher ansehen.

Die Fallbeschreibungen der sieben Patientinnen dieser Studie, die nach SN-Biopsie ein Armlymphödem entwickelten, finden sich im Anhang.

Bei **fünf** der beschriebenen Patientinnen bestehen zusätzliche Gründe für ein Armlymphödem unabhängig von der SN-Biopsie: Patientin **2**: mit deutlichem postoperativem Serom, Patientin **4**: mit sehr auffälliger langer Narbe mit möglicher operativer Lymphbahnschädigung, Patientin **5**: mit klinischem Verdacht auf ein Phlebödem nach Armvenenthrombose, Patientin **6**: mit nodal positivem Karzinom und Bestrahlung der Lymphabflusswege, Patientin **7**: mit Verdacht auf Lymphknotenmetastase.

Bei allen Patientinnen war die Ödemausprägung nur gering und lokal begrenzt.

Streng genommen dürfte demnach die Lymphödemgefahr bei planmäßig verlaufenden Mammakarzinom-Operationen (BET oder Mastektomie) mit SN-Biopsie **ohne** Komplikationen oder Tumorbefall noch deutlicher reduziert sein und sich maximal gegen 1% bewegen.

Lisboa und Jänicke 2008 sehen die Möglichkeit zur SNB statt der herkömmlichen Axilladissektion bei fast 50 % aller Brustkrebspatientinnen.

Mit deutlicher Mehrheit bewertete auch das St.-Gallen-Panel (Beckmann et al. 2009) die SNB bei Vorliegen eines invasiven Mammakarzinoms mit klinisch unauffälliger

Axilla (cN0) als Standard – das inflammatorische Mammakarzinom (T4d) ausgenommen.

Nur bei Nachweis von Mikrometastasen im SN sollte bisher in der Regel noch eine Axilladisektion erfolgen. Doch auch hier könnte sich eine neue Entwicklung ankündigen, wie Hölzel et al 2008 nach Auswertung randomisierter Studien, Kohortenstudien und Daten des Tumorregisters postulieren. Die vielleicht provokant klingende These im Deutschen Ärzteblatt: Ist die Lymphadenektomie nicht mehr zeitgemäß? (Zylka-Menhorn 2009) geht auf diese Auswertungen zurück. Die Annahme, ein befallener LK sei zwar ein Indikator aber keine Ursache für eine Fernmetastasierung und seine Behandlung habe keinen Einfluss auf das Langzeitüberleben, würde den betroffenen Frauen viele negative Auswirkungen der Therapie wie sekundäres Lymphödem und Schulter-Morbidität ersparen. Dies wird in der Fachwelt aber noch kontrovers diskutiert und bedarf sicher weiterer Untersuchungen.

Unbestritten ist jedoch die schonende SN-Biopsie, die wann immer möglich und indiziert auch praktiziert werden sollte.

Für die SN-Patientinnen könnten die Verhaltensregeln zur Vermeidung eines Armlymphödems (Deutsche Gesellschaft für Lymphologie 1989) zumindest langfristig (d.h. nach Ablauf eines Jahres postoperativ) wegfallen.

Die Information der Patientinnen zum Lymphödemrisiko und der erforderlichen Prophylaxe kann und sollte nach Auswertung dieser Studie therapieadaptiert erfolgen. Am günstigsten erfolgt dies postoperativ, wenn das Staging abgeschlossen ist und die Therapieplanung steht.

Dabei wäre ein schriftliches Merkblatt sinnvoll, da sich präoperativ aufgeklärte Patientinnen in 31% **nicht** an ein benanntes Lymphödemrisiko erinnern konnten und weitere 13% sich nicht sicher waren, davon gehört zu haben.

Die Entstehung des postradiogenen Mammaödems zeigt eine gewisse Unabhängigkeit von der Einschränkung des Lymphabflusses. Dies zeigt Tabelle 5 mit einer relativ hohen Zahl (16%) von Mammaödemem in der Sentinel-Gruppe und der nicht wesentlichen Veränderung mit steigender entfernter Lymphknoten-Zahl.

Die Persistenz des Mammaödems hängt neben anatomischen Gegebenheiten (große Mammae) und dem Narbensitus jedoch scheinbar auch mit der

Einschränkung des Lymphabflusses (hohe LK-Zahl) und der Radiatio der Lymphabflusswege zusammen, was sich in den Tabellen 5 und 6 an der gegenüber der Sentinel-Gruppe verdoppelten Zahl der Mammaödeme bei höheren LK-Zahlen und Radiatio der LAW zeigt. So kann in diesen Fällen besonders bei Persistenz des Ödems über ein Jahr post Radiatio von einem echten sekundären Mammalymphödem gesprochen werden.

Zur Inzidenz des postradiogenen Mammaödems, das sich auch bei heftiger akuter Strahlenreaktion (mit Epitheliolyse) häufiger entwickelt (Abb. 19), gibt es Zahlen aus früheren Jahren: Mc Cormick et al. 1989 und Moore et al. 1989 geben eine Häufigkeit von 30% bei brusterhaltender Therapie an (auch noch 2 Jahre nach Radiatio).

Die Mammaödem-Häufigkeit in der aktuellen Untersuchung war mit 27% (ca. 1/4 aller Patienten mit BET) etwas geringer. Eine wesentliche Beeinflussung der Lebensqualität erlitten die meisten Patientinnen dadurch nicht. Das Ödem war auch meist gering, lokalisiert und auch oft nicht wahrgenommen oder diagnostiziert worden.

Schoppa 2003 fand in einer kleinen, 1999 durchgeführten, Studie an 115 brusterhaltend operierten und bestrahlten Patientinnen in der Akutphase 3 Monate und 6 Monate nach Radiatio sogar bei 80% bzw. 50% der behandelten Frauen ein Mammaödem. Zahlen, die sich anhand dieser aktuellen Untersuchungen nicht ergeben. Immerhin wurden mindestens 300 der Patientinnen innerhalb der akuten postradiogenen Phase (6 Monate) untersucht.

Im Hinblick auf die Lymphödemtherapie decken sich vorliegende Daten mit denen der GEK Erhebung. Nur ca. 25% der Armlymphödem-Patientinnen nutzen die Kompression (Armstrumpf, Bandage) als bedeutende Therapiekomponente zusätzlich zur manuellen Lymphdrainage (Zahlen GEK 28%).

Es besteht eine Überversorgung an alleiniger Lymphdrainage mit 45% aller 1000 Patientinnen (somit auch Pat. ohne Ödem). Laut GEK liegt die Zahl der nach ICD-Verschlüsselung klassifizierten Lymphödem-Patientinnen mit alleiniger Lymphdrainageverordnung ohne Kompressionstherapie bei 46%.

Auch in der kleinen Studie von Sorokina 2006 (130 Patientinnen) hatten zwar 61% manuelle Lymphdrainage, aber nur 17% waren mit einem Armkompressionsstrumpf versorgt.

Auf die zielgerichtete kombinierte Therapie der Armlymphödeme (mit manueller Lymphdrainage **und** Kompression) unter Berücksichtigung der Ödemgraduierung (gering, mäßig....) sollte auch im Hinblick auf den zunehmenden Kostendruck im Gesundheitswesen zukünftig das Augenmerk gerichtet werden.

#### **5.4 Ausblick**

Sinnvoll wäre die Durchführung einer prospektiven Studie, die Patienten mit gleichem Risiko (LK-Zahl, Bestrahlungsform...) zusammenfasst und in regelmäßigen Zeitabständen (z.B. 3 Monats-Intervallen/später 6 Monats-Intervallen bis zum postoperativen 3. Jahr) bezüglich der Lymphödementstehung und auch dem postradiogenen Mammaödem untersucht. So könnte man das Risiko besser herausarbeiten und passagere postradiogene/posttraumatische Ödeme oder Lymphödeme im Stadium 1 (noch reversibel bei Belastung auftretend) von den bleibenden, chronifizierenden sekundären Lymphödemem im Stadium 2 trennen. Reversible Ödematisierungen (Stadium 1), nur bei Belastung auftretend, entziehen sich in der Latenzphase bei einer einmaligen Untersuchung (wie in vorliegender Studie) natürlich der Diagnostik. So erklären sich in diesen Daten zum Teil die Diskrepanzen zwischen Ödemanamnese und tatsächlichem Ödembefund.

Allerdings ist die Rekrutierung einer großen Patientenzahl, die sich immer wieder an einem Ort (konstanter Untersucher wäre wichtig) zur Kontrolle einfindet, sicher schwierig.

Zur vorliegenden Studie muss jedoch gesagt werden, dass sich 80% der untersuchten Patientinnen in der postoperativen 2-Jahresfrist befanden und somit in einem vergleichbaren „ödemkritischen“ Zeitraum untersucht wurden, allerdings zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach Operation.

Deshalb ist vorgesehen, alle Armlymphödem-Patientinnen, deren Operation weniger als 1 Jahr zurücklag, in einer Nachuntersuchung zu erfassen, um die postoperativen, posttraumatischen Ödeme vom echten sekundären Lymphödem abzugrenzen.

## 6. Zusammenfassung

Insgesamt trägt die Entwicklung in der Behandlung des Mamma-Karzinoms (optimierte Screening-Methoden, schonendere Bestrahlung, weniger invasive Op-Techniken und die Sentinel-Biopsie) zu einer Verringerung der sekundären Lymphödeme und Verbesserung der Lebensqualität der betroffenen Frauen bei.

Dies zeigte sich in dieser von 2005-2007 durchgeführten retrospektiven Studie an 1000 einseitig behandelten Mamma-Karzinom Patientinnen aus ganz Deutschland, die in die onkologische Rehabilitation aufgenommen wurden.

Die Häufigkeit von sekundären Armlymphödemem (einschließlich geringster Befunde) lag bei insgesamt 17,8%. Nur bei 8,4% war die Armumfangsdifferenz größer als 2 cm, was die weitere Verbesserung der Situation seit 1996 (Ende Schünemann-Studie) zeigt. Die Ödematisierung war überwiegend gering (Ödemvolumen <25%), nur 3,6% der Patientinnen wiesen ein mäßig-starkes-massives Armlymphödem auf.

Diese Fälle waren in der Regel verursacht durch Lymphknotenmetastasen, Bestrahlung der Lymphabflusswege und kontinuierlicher Tumorausbreitung (malignes Ödem).

Überwiegend gering war auch die Ödematisierung der Brust (Vorkommen bei rund 27% der brusterhaltend operierten Frauen mit Radiatio) und der Thoraxwand einzustufen. Das Mammaödem ist eher als Bestrahlungsfolge (Entstehung auch nach Sentinel-Biopsie) denn als echtes sekundäres Lymphödem zu sehen. Die Rate war weitgehend (anders als beim ALÖ) unabhängig von der entfernten Lymphknotenanzahl. Allerdings wird die Entstehung und vor allem Persistenz durch zusätzliche Lymphknotenentfernung und Radiatio der Lymphabflusswege begünstigt und die Ausprägung verstärkt.

85% der Ödeme traten innerhalb des 1. postoperativen Jahres auf und waren somit ein wichtiger Faktor für die sozialmedizinische Beratung im Rahmen der Nachsorge-Rehamaßnahmen. Die Beurteilung der weiteren Leistungsfähigkeit konnte ödembezogen erfolgen, meist noch bevor die Patientinnen in ihr Berufsleben re-integriert wurden.

Die Zahl der zur völligen Erwerbsunfähigkeit führenden Lymphödeme ist gemäß den Häufigkeiten und Ausprägungen dieser Studie deutlich geringer als angenommen

wird (Seifart 2007 spricht von 30%). Hilfsmittel, Umstrukturierungen der Arbeitsabläufe oder auch Umschulungen können so für viele Frauen den Weg zurück in die Normalität und das stabilisierende Umfeld ebnen.

Ein minimales Ödemrisiko von 2-3% nach Sentinel-Biopsie rechtfertigt eine Lockerung von Verhaltensregeln (meiden von Wärme, Überlastung, Massagen, Blutentnahmen,...) 1 Jahr postoperativ unter Berücksichtigung von sonstigen ödemfördernden Begleitumständen.

Bei größeren entfernten Lymphknotenzahlen (7-24 LK) ist ein höheres Lymphödemrisiko von 12-25% zu Grunde zu legen und damit sind die Patientinnen auf die Vorsichtsmaßnahmen hinzuweisen.

Eine besonders sorgfältige Aufklärung sollten die Patientinnen mit Bestrahlung der Lymphabflusswege erhalten, deren Lymphödemrisiko sich auch nach anderen erwähnten Studien nahezu verdoppelt (bei gleicher entfernter LK-Zahl) und somit zwischen 24-42% liegt.

Als wichtiger Hinweis für die Ödemprophylaxe sollte das Meiden von Übergewicht sein, das sich als begünstigender Faktor in dieser Studie erwies.

Ebenso gilt dies in absteigender Reihenfolge für das Meiden von Verletzungen am betroffenen Quadranten, auch wegen der Erysipelgefahr, das Meiden von Wärmeexposition und Überlastung.

Eine Optimierung der Lymphödemiagnostik und Lymphödemtherapie ist möglich. Ein wichtiger Ausgangspunkt wäre die **präoperative** vergleichende Armumfangsmessung (Drei-Punkte-Messung), die als grundlegende Messung auch in den Nachsorgepass eingetragen wird, somit schon präoperativ bestehende anatomische Besonderheiten aufdeckt (z.B. Muskelatrophie) und späteren Fehlinterpretationen vorbeugt.

Die Messungen (einschließlich Hautfaltentest) sollten im Rahmen der Nachsorge regelmäßig kontrolliert werden (anfangs 3-monatlich) bei Problemen zwischenzeitlich auch durch die Patientinnen selbst.

Bei größerer entfernter Lymphknotenzahl kann eine kurzfristige postoperative manuelle Lymphdrainage zur raschen Beseitigung des zentralen Ödems und zur Bahnung von Lymphgefäß-Anastomosen über die Wasserscheiden hinweg sinnvoll sein.

Sobald ein Lymphödem diagnostiziert wird, ist die Kompressionsstrumpfversorgung erste Therapie, die durch die manuelle Lymphdrainage schweregradadaptiert ergänzt wird. In der Kompressionsstrumpfversorgung zeigten sich im Rahmen dieser Studie die gravierendsten Mängel.

Die Rehabilitation in der Brustkrebs-Nachsorge hat diesbezüglich einen hohen Stellenwert. Hier sollten Aufklärung, Diagnostik und eventuell erste Therapie von Lymphödemem erfolgen und die Patientinnen sollten hinsichtlich Entstauungsgymnastik, Ödemprophylaxe, optimaler BH-Versorgung und unterstützender Eigendrainage geschult werden.

Da dies bisher nicht allgemein so durchgeführt wird, sollten sich Onkologen mit den lymphologischen Grundkenntnissen vertraut machen.

## 7. Summary

The improvements in breast-cancer treatment (optimized screening methods, more sensitive irradiations, less invasive surgery techniques and sentinel-biopsy) reduce the number of secondary lymph edema and improve quality of life for the affected women.

This is shown in this retrospective study from 2005-2007 on 1000 single side treated breast-cancer patients who were taken into oncological rehabilitation in Germany.

The number of secondary armlymphedema was about 17,8%. Only 8,4% showed a difference in circumference of the arm larger than 2 centimeters, which indicates further improvement of the situation since 1996 (end point of Schünemann-study). The volume of the edema was relatively low (<25%), only 3,6% of the patients had moderate, strong or massive armlymphedema. These cases were usually caused by metastasis in lymph nodes, through irradiation of the remaining lymph nodes and continuous spreading of the tumor (malignant edema).

The expression of edema in breast (found in 27% of women with breast conservation therapy and radiation) and chest was mostly mild. Breast edema is more of a reaction to radiation (even with sentinel biopsy) than a real secondary lymph edema. Its ratio was mostly unrelated to the number of lymph nodes removed (in difference to the situation with armlymphedema).

Its appearance, strength and especially persistence is increased by further removal of lymph nodes and supraclavicular irradiation.

85% of lymph edema occurred in the first year after operative treatment and were an important factor for social medical consulting during the clinical rehabilitation. The patients capabilities regarding edema could be identified before their reintegration into work life.

As shown in this study the number of edema leading to complete inability to work is rather small compared to the 30% published (Seifart 2007).

Through different methods many patients can return to a normal work life.

The minimal risk of 2-3% lymph edema after SNB justifies easing behavior rules one year after treatment regarding other factors increasing edema.

Greater numbers of removed lymph nodes (7-24 LN) mean an increased risk of edema (12-25%) thus require information on protective behavior.

Patients with irradiation of the remaining lymph nodes show higher risk of edema (24-42%) and should be informed due to that fact.

Information for lymph edema prophylaxis should contain: warning of obesity (as shown by the study), warning of injury on the affected region due to increased risk of erysipelas and warning of heat and overstress.

It is possible to optimize diagnostics and therapy of lymph edema.

An important prerequisite is **pre-operative** comparing measurement of the arms circumference (three point measurement) which can detect pre-operative anatomical specialties (for example atrophied muscles) and prevent later misinterpretation.

The measurement and tissue consistence should be regularly checked during clinical examination (if problems occur even by the patients themselves).

On higher removed lymph node count postoperative lymph drainage can be used to remove the central edema and can be helpful to create alternative ways of the lymph system.

On the diagnosis of lymph edema therapy of first choice is compression (by bandages or compressive sleeves) supplemented by manual lymph drainage dependent on the edema's severity.

The supply with compression sleeves showed the greatest deficits during the study. Rehabilitation in breast cancer plays an important role in the patients' post-op-care with information, diagnostics and therapy of lymph edema including special gymnastics, prophylaxis of the edema such as supportive self-drainage and optimal bra-supply.

Since this is not usually practiced, oncologists should familiarize themselves with lymphological basics.

## 8. Literaturverzeichnis

- (1) **Becker N., Junkermann H.:** Nutzen und Risiko des Mammografie-screenings. - Deutsches Ärzteblatt Jg. 105 Heft 8; 2008: 131-135
- (2) **Beckmann M.W., Blohmer J.-U., Costa S.-D., Diedrich K., Diel I., Eiermann W., Friese K., Gerber B., Harbeck N., Hilfrich J., Janni W., Jänicke F., Jonat W., Kaufmann M., Kiechle M., Köhler U., Kreienberg R., von Minckwitz G., Möbus V., Nitz U., Schneeweiss A., Thomssen C., Wallwiener D.** Zürich Konsens: Stellungnahme deutscher Experten zum St. Gallen-Votum am 15. März 2009: Lokale Therapie des Mammakarzinoms. Senologie. - Zeitschrift für Mammadiagnostik und -therapie, 6. Jahrgang Juni/2009: 123-129
- (3) **Cornely M.E.:** Lymphologische Liposkulptur. - Der Hautarzt, Vol. 58 No. 8 2007: 653-658
- (4) **Delbrück H.:** Rat und Hilfe für Betroffene und Angehörige. - 7. Auflage, Verlag W. Kohlhammer Stuttgart; 2006: 16-17
- (5) **Deutsch M., Flickinger J.:** Arm edema after lumpectomy and breast irradiation. - American Journal Clin. Oncology 26 (3) June 2003: 229-231
- (6) **Deutsche Gesellschaft für Lymphologie** Medizinische Info: Verhaltensregeln beim Armlymphödem modifiziert nach Herpertz, U. Deutsches Ärzteblatt 1989, 12: 811-3.
- (7) **DIMDI** Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information: ICD-10-GM Systematisches Verzeichnis Version 2004: 425-427
- (8) **Ditz S.:** Beratung zu sexuellen Problemen bei Patientinnen mit Mammakarzinom. - Der Gynäkologe, Springer Berlin/Heidelberg Vol. 40, Nr.4 2007: 301-316

- (9) **Dubsky P., Kandioler D.:** Mammakarzinom operative Behandlungskonzepte. Raimund Jakesz und Manfred Frey. Springer Verlag Wien New York Kapitel 5.1 2007: 81
- (10) **Edler von Koch F., Ataseven B., Cengic N., Delius M., de Waal J.C., Engel J., Eiermann W., Harbeck N., Höß C., Oberlechner E., Permanetter W., Röper B., Schaffer P., Stadler P.:** Klinik der In-situ-Karzinome. - In Manual Mammakarzinome 11. Auflage Hrsg. Tumorzentrum München 2007: 77-84
- (11) **Eiermann W., Schwoerer M.:** Ersatz für die axilläre Lymphknoten-ausräumung?. - MMW-Fortschritte der Medizin Nr. 35 142. Jg. 2000: 25-26
- (12) **Engel J., Beinert T., Delius M., Hölzel D., Schubert-Fritschle G.:** Epidemiologie: Manual Mammakarzinome. - 11. Auflage, Hrsg. Tumorzentrum München, 2007: 1-11
- (13) **Erickson V., Pearson M., Ganz P., Adams J., Kahn K.:** Arm edema in breast cancer patients. - Journal of the National Cancer Institute, Vol. 93, No. 2, 2001: 96-111
- (14) **Feige A. Rempfen A., Würfel W., Lawny J., Rohde A.:** Frauenheilkunde (Fortpflanzungsmedizin, Geburtsmedizin, Onkologie, Psychosomatik). - 3. Auflage, Elsevier GmbH Urban und Fischer Verlag, 2006: 28
- (15) **Földi M., Földi E., Kubik S.:** Lehrbuch der Lymphologie für Mediziner, Masseur und Physiotherapeuten. - 6. Auflage Elsevier GmbH Urban und Fischer Verlag München, 2005.
- (16) **Funke I., Anthuber C., Bauerfein I., de Waal J.C., Eiermann W., Engel J., Föger T., Gabka C., Hamann U., Heitland A., Höß C., Kolben M., Löhns B., Raab G., Weiß E., Wolf C.:** Operative Therapie des primären Mammakarzinoms und Rekonstruktionsverfahren. - In Manual Mammakarzinome, 11. Auflage, Hrsg. Tumorzentrum München, 2007: 104-113

- (17) **Gerber B., von Minckwitz G., Raab G., Schütte M., Hilfrich J., Blohmer J.U., Costa S., Eidtmann H., Jackisch C., du Bois A., Kaufmann M.:** Stellenwert der primären Chemotherapie beim Mammakarzinom. - Deutsches Ärzteblatt, Jg. 100, Heft 37 September 2003: 1985-1987
- (18) **Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg) und das Robert Koch Institut (Hrsg):** Krebs in Deutschland 2003-2004: Häufigkeiten und Trends 6. überarbeitete Auflage; Berlin, 2008: 54-57
- (19) **Harbeck N., Anthuber C., Ataseven A., Bauerfeind I., Beinert T., Eiermann W., Kahlert S., Lutz L., Michl G., Oberlechner E., Petrides P.E., Pihusch R., Rack B., Salat C., Sattler D., Sommer H., Walther J., Wolf C.:** Adjuvante Systemtherapie. – In: Manual Mammakarzinome, 11. Auflage, Hrsg. Tumorzentrum München, 2007: 138-163
- (20) **Harlow S.P., Krag D.N., Reintgen D.S., Moffat F.L., Frazier T.G.:** Lymphatic Mapping and Sentinel Node Biopsy: Lymphatic Mapping and SLN Biopsy in Breast Cancer. [www.medscape.com/viewarticle/529819](http://www.medscape.com/viewarticle/529819) ACS Surgery Online 2002: 1-5. (Abruf: 27.04.2007)
- (21) **Hasskarl J., Köberich S., Frydrychowicz A., Illerhaus G., Waller C.:** Unklare obere Einflusstauung beim Mammakarzinom. - Deutsches Ärzteblatt, Jg. 105, Heft 1-2 2008: 19-21
- (22) **Hayes S.B.:** Radiation Boost to Axilla Ups Lymphedema Risk After Breast Surgery. - 2006 Internet: [www.medscape.com/viewarticle/547566](http://www.medscape.com/viewarticle/547566) (Abruf 27.04.2007)
- (23) **Hayes S.B., Freedman G.M., Li T., Anderson P.R., Ross E.:** Does axillary boost increase lymphedema compared with supraclavicular radiation alone after breast conservation? Int. J. Radiation Oncology biol. Phys., Volume 72, No. 5 2008: 1449-1455

- (24) **Herpertz U.:** Ödeme und Lymphdrainage-Diagnose und Therapie von Ödemkrankheiten. - 3. Auflage, Schattauer Verlag, Stuttgart, 2006.
- (25) **Hölzel D., Engel J., Löhrs U.:** Sind elektive Lymphknotendissektionen in der Karzinomchirurgie noch zeitgemäß?. - Zentralbl. Chirurgie; 133 2008: 582-589
- (26) **Howell A., Cuzick J., Baum M. et al.:** Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years` adjuvant treatment for breast cancer. – Lancet, 2005;365: 60-62
- (27) **Jakesz R., Gebhard B., Gnant M., Taucher S.:** Indikationen und Kontraindikationen für die brusterhaltende chirurgische Therapie. - Springer Berlin/Heidelberg, Vol. 70 Nr. 4 3/1999: 394-399
- (28) **Junker A.:** Kleines Molekül Lapatinib hilft auch bei Hirnmetastasen. - Deutsches Ärzteblatt, Jg. 104, Heft 30, 2007: 1900
- (29) **Kemper C., Koller D., Glaeske G.:** Auswerteeergebnisse der GEK Heil- und Hilfsmitteldaten aus 2006 und 2007. - Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse, Band 64, GEK Edition, 2008: 49-74
- (30) **Keramopoulos A., Tsionou C.:** Arm morbidity following treatment of breast cancer with total axillary dissection: A multivariated approach. - Oncology 1993, 50: 445-449
- (31) **Köchli O.R., Sevin B.-U., Benz J., Petru E., Haller U.:** Gynäkologische Onkologie Manual für Klinik und Praxis . 2. Auflage Kapitel 1 1998: 24-26

- (32) **Kühn T., Bernebek A., Büchels H., Decker T., Dunst J., Müllerleile U., Munz D.L., Ostertag H., Sautter-Bihl M.L., Schirrmeister H., Tulusan A.H., Untch M., Winzer K.J., Wittekind C.:** Sentinel-Node-Biopsie beim Mammakarzinom-Interdisziplinär abgestimmter Konsensus der Deutschen Gesellschaft für Senologie für eine qualitätsgesicherte Anwendung in der klinischen Routine. *Geburtshilfe Frauenheilkunde* 2003;63: 835-840
- (33) **Kuhnke E.:** Volumenbestimmung aus Umfangsmessungen *Folia Angiologica*. 1976, 24:228-32
- (34) **Kuhnke E.:** Volumenbestimmung entrundeter Extremitäten aus Umfangsmessungen. - *Lymphologie* 1978, 1: 35-44
- (35) **Lisboa B.W., Jänicke F.:** Operative Therapie des nichtinvasiven und invasiven Mammkarzinoms. - *Der Onkologe*, Springer Berlin/Heidelberg, Vol. 14, No.5, 2008: 490-496
- (36) **Mansel R.E., Fallowfield L., Kissin M., Goyal A., Newcombe R.G., Dixon J.M., Yiangou C., Horgan K., Bundred N., Monypenny I., Englan D., Sibbering M., Abdullah T.I., Barr L., Chetty U., Sinnott D.H., Fleissig A., Clarke D., Eil P.J.:** Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: The ALMANAC Trial (Axillary Lymphatic Mapping Against Nodal Axillary Clearance). - *Journal of the National Cancer Institute*, Vol. 98, No. 9 May 2006: 599-609
- (37) **McCormick B., Yahalom J., Cox L., Shank B., Massie M.J.:** The patients perception of her breast following radiation and limited surgery. - *Int. J. Radiation Biol. Oncol. Phys.*, Vol. 17, 1989: 1299-1302
- (38) **Moore G.J. Mendenhall N.P. Kamath S.S.:** Persistent symptomatology after breast-conserving therapy: prevalence and impact on quality of life (Abstr.). - *Int. J. Radiat. Biol. Oncol. Phys.*, 1989, 17: 1299-1302

- (39) **Morrell R.M., Halyard M.Y., Schild S.E., Ali M.S., Gunderson L.L., Pockaj B.:** Breast cancer related lymphedema. - *Majo Clin Proc.* 2005, 80 (11): 1480-1484
- (40) **Nährig J., Högel B., Marlow S., Mayr D., Permanetter W.:** Pathologie des Mammakarzinoms. – In: *Manual Mammakarzinome*, Hrsg. Tumorzentrum München, 11. Auflage 2007: 49-76
- (41) **Pater J., Parulekar W.:** Sentinel lymph node biopsy in early breast cancer: Has is time come?. - *Journal of the National Cancer Institute*, Vol. 98, No.9 May 2006: 568-569
- (42) **Perlet C., Artmann A., de Waal J.C., Hellemann H.P., Hölzel D., Imhoff K., Kessler M., Rjosk-Dendorfer D., Sittek H., Strauss A., Strigl R., Wolf C., Wolf M.:** Mammographie-Screening, bildgebende und minimal-invasive Diagnostik. – In: *Manual Mammakarzinome*, 11. Auflage, Hrsg. Tumorzentrum München, 2007: 30-48
- (43) **Petrek J., Senie R., Peters M., Rosen P.:** Lymphedema in a cohort of breast carcinoma survivors 20 years after diagnosis. - *Cancer* 2001; 92: 1368-1377
- (44) **Pfaff A.:** Einseitiges sekundäres Postmastektomie-Armlymphödem – Untersuchung zur stationären physikalischen Therapie. - *Zeitschrift für Lymphologie*, Sonderdruck aus 1/2-1988: 3-38
- (45) **Pottins I., Rohwetter M., Knüpfer U., Korsukewitz C.:** Rehabilitation in der Onkologie – Stand und Perspektiven. - *DAngVers* 12/2002: 516-525
- (46) **Roller E., Ruzicka T., Schulte K.-W.:** Subklaviathrombose nach Portanlage bei metastasiertem Melanom. - *Der Hautarzt*, Springer Berlin/Heidelberg, Vol. 58, Nr. 1 Januar 2007: 56-61

- (47) **Sawicki P.:** Tipps vom IQWiG: Cave Lymphödem. - MMW- Fortschr. Med. Nr.1-2 2009 (151. JG.): 17
- (48) **Schaffer P., Ataseven B., Herbst M., Höß C., Lindner H., Nikolajek K., Riepl M., Röper B., Sommer H., Stadler P., Wypior H.J.:** Radioonkologische Behandlung. – In: Manual Mammakarzinome, 11. Auflage, Hrsg. Tumorzentrum München, 2007: 114-127
- (49) **Scharfetter H.:** Structural modeling for impedance-based, non-invasive diagnostic methods. - Habilitation thesis, Graz University of Technology, 1999: 1-9
- (50) **Schingale F.J.:** Operative Behandlung des Arm-Lymphödems. - Lympho-Opt Magazin für Lymphe, Venen Gesundheit und mehr, Nr. 17, Ausgabe Winter 2007/2008: 15
- (51) **Schneider W., Herpertz U.:** Indikation und Kontraindikation der physikalischen Ödemtherapie. - Zirkulation Orthopädie Technik 3/1996: 185-191
- (52) **Schoppa M.:** Prospektive Beurteilung der Inzidenz radiogener Alterationen nach brusterhaltender Therapie beim Mammakarzinom. - Dissertation aus der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und radiologische Onkologie der Heinrich Heine Universität Düsseldorf, 2003: 15-18
- (53) **Schröck R., Bastert G., Baumeister R.G.H., Hussain M., Rauthe G.:** Physikalisch-therapeutische Maßnahmen und Rehabilitation nach Brustkrebs inklusive Behandlung von Lymphödemen. – In: Manual Mammakarzinome, 11. Auflage., Hrsg. Tumorzentrum München, 2007: 186-204
- (54) **Schröder A.:** Lebensqualität bei Tumorpatientinnen: Tanztherapie für Mammakarzinom-Patientinnen. - Frauenarzt 48 Nr.1, 2007: 2-6

- (55) **Schuchhardt C., Herpertz U.:** Lymphologische Terminologie (Konsensuspapier). Lymphologie in Forschung und Praxis 04/1, 2000 31-33
- (56) **Schünemann H., Willich N.:** Lymphödem nach Mammakarzinom - eine Studie über 5868 Fälle. - Deutsche Medizinische Wochenschrift, 1997 122: 536-541
- (57) **Schwarzkopf S., Kaum H.J., Brockmann M., Wolff F.:** Reicht die prognostische Wertigkeit des Sentinellymphknoten zur Bestimmung des Axillastatus bei Mammakarzinom aus?. - Vortrag i.R. der 201.Tagung der Niederrheinisch-Westfälischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V., 2002.
- (58) **Seifart U., Albert U.-S., Helm M.-E., Hübner J., Jungkunz W., Prokein R., Rick O., Hoffmann M., Engenhardt-Cabillic R., Kopp I., Wagner U., Kalder M.:** Lymphödem bei Mammakarzinom - Konsensus zur Sektoren übergreifenden Diagnostik und Therapie des postoperativen Lymphödems mit primärem Mammakarzinom. – Rehabilitation, 2007;46: 340-348
- (59) **Seipp H.-M.:** Neue Messmethoden zur Bewertung von lymphtherapeutischen Maßnahmen - eine Chance für die Evaluation der Manuellen Lymphdrainage?. - Vortrag im Rahmen des 33. Jahreskongresses der Deutschen Gesellschaft für Lymphologie 10/2009 in Aschaffenburg.
- (60) **Siegmund-Schultze N.:** Sport ist so wichtig wie ein Krebsmedikament. - Deutsches Ärzteblatt, Jg. 106, Heft 10, 2009: 382-385
- (61) **Sorokina Y.:** Das Lymphödem und assoziierte Morbidität nach primärer Mammakarzinom-Therapie. - Dissertationsarbeit aus der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Großhadern Ludwig-Maximilians-Universität München, 2006: 1-70

- (62) **Stang A.:** Rückgang der postmenopausalen Hormonverordnungen und der Brustkrebsinzidenz. - Deutsches Ärzteblatt, Jg. 105, Heft 16, 2008: 303-310
- (63) **Stelzer S.:** Langzeitergebnisse nach Implantationen von zentralvenösen Port-Systemen (eine retrospektive Studie an Op-Jahrgängen 1995-1998). - Dissertation Technische Universität München, 2004: 131
- (64) **Tasmuth T., von Smitten K., Kaslo E.:** Pain and other symptoms during the first year after radical and conservative surgery for breast cancer. - British Journal of Cancer 1996, 74: 2024-2031
- (65) **Thompson M., Klimberg S.:** New Procedure Eases Lymphedema After Breast Cancer Therapy. Annals of Surgical Oncology 2007 in press. Internet: <http://www.medscape.com/viewarticle/554393?rss&action=print>, Abruf: 09.11.2009, 19:32 Uhr
- (66) **Thurlimann B.J., Keshavia A., Moridsen H. et al.** BIG 1-98: Randomized double-blind phase III study to evaluate letrozole (L) vs. tamoxifen (T) as adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with receptor-positive breast-cancer (Abstract). J. Clin. Oncol. (Annual Meeting Proceedings) 2005; 23 : 511
- (67) **Wendt T.:** Häufigste Diagnosen in der Abteilung Hämatologie/Onkologie. - Qualitätsbericht Reha-Zentrum Bad Nauheim, DRV Bund, 2005: 26
- (68) **Wilke L.G., McCall L.M., Posther K.E., Whitworth P.W., Reintgen D.S., Leitch A.M., Gabram S.G.A., Lucci A., Cox C.E., Hunt K.K., Herndon J.E., Giuliano A.E.:** Surgical complications associated with sentinel lymph node biopsy: results from a prospective international cooperative group trial. - Annals of Surgical Oncology, Volume 13, No 4 April 2006: 492-500
- (69) **Zylka-Menhorn V.:** Ist die Lymphadenektomie nicht mehr zeitgemäß?. - Deutsches Ärzteblatt, Jg. 106, Heft 26 Juni/2009: 1151-1154

## 9. Anhang

Fallbeschreibungen der 7 Patientinnen mit Armödem trotz Sentinel-Biopsie

1. 64-jährige Pat.: Mamma-Ca links (Rechtshänderin); pT1 pN0 (0/4sn); BET 07/04, SN-Biopsie und Radiatio;

Befund bei Untersuchung 01/06: geringes sek. Oberarmlymphödem links (Differenz +1cm, Hautfalte verdickt).

2. 63-jährige Pat.: Mamma-Ca rechts (Rechtshänderin); pT1 und pTis pN0 (0/1sn); Mastektomie 05/05, SN-Biopsie und Radiatio Thoraxwand; Komplikation postoperatives Serom ohne Punktion;

Befund bei Untersuchung 06/06: geringes sek. Oberarmlymphödem rechts (Differenz +3,1cm, Hautfalte verdickt).

3. 56-jährige Pat.: Mamma-Ca links (Rechtshänderin); pT1 und pTis pN0 (0/4sn); BET 03/06, SN-Biopsie und aktuelle Radiatio, Komplikation im Rahmen der Radiatio Gesichts-Phlegmone oder Erysipel;

Befund bei Untersuchung 07/06: geringes Unterarmlymphödem links (Differenz +0,9cm) Lipohypertrophie der Oberarme.

4. 53-jährige Pat.: Mamma-Ca rechts (Rechtshänderin); pT2 pN0 (0/3sn); Mastektomie 03/05, SN-Biopsie, keine Radiatio, lange Narbe weit bis in die Axilla reichend, sehr wulstig, Narbenfibrose;

Befund bei Untersuchung 05/06: geringes Oberarm betontes sek. Armlymphödem rechts (Differenz +2,6cm), geringes Thoraxwandödem.

5. 46-jährige Pat.: Mamma-Ca links (Rechtshänderin); pT2 pN0 (0/4sn); BET 03/05 SN-Biopsie, Radiatio und Chemotherapie, vermutlich postoperativ

Axillarvenenthrombose links (Umgehungskreislauf Schulter und Oberarm), Befund bei Untersuchung 12/06: geringes Arm-(Phleb)-ödem links (Differenz +1,4cm), geringes postradiogenes Mammaödem links.

**6.** 60-jährige Pat. Mamma-Ca links (Rechtshänderin); ypT2 ypN1 (3/5); nach neoadjuvanter Chemotherapie Ablatio 08/06, axill. Lymphonodektomie, Radiatio einschließlich der Lymphabflusswege;

Befund bei Untersuchung 01/07: geringes sek. Armlymphödem links (Differenz +1,3cm).

**7.** 57-jährige Pat. Mamma-Ca links (Rechtshänderin); ED 8/00 primär pT1 N0 (0/5sn) M1 seit 06/06 mit Leber- und Lungenmetastasen; BET 08/00, SN-Biopsie und Radiatio, Chemotherapie erst 2006, keine weitere Op;

Befund bei Untersuchung: geringes sek. Armlymphödem links (komplett) erst seit 06/06 (lokale axilläre Metastasen?) (Differenz +1,7cm).

## 10. Danksagung

Zum Abschluss dieser Arbeit möchte ich vor allem Dr. Ulrich Herpertz danken, der mir die Idee und Anregung zur Lymphödemstudie gab, mich während meiner klinischen Untersuchungen unermüdlich begleitete, beriet und viele Patientinnen nachuntersucht hat.

Als ideales Vorbild weckte er in mir die Begeisterung für das Fachgebiet und ich verdanke ihm vieles an Erfahrung, die er so wundervoll weitergeben kann.

Selten habe ich Kollegen erlebt, die sich den Patienten mit soviel Interesse, Engagement, Empathie, positiver Ausstrahlung und auch Humor widmen wie Dr. Herpertz. Die Zusammenarbeit mit ihm war und ist für mich immer eine große Bereicherung und Freude und ich hoffe, dass die Möglichkeit dazu noch lange bestehen bleibt.

Mein weiterer herzlicher Dank gilt Prof. Dr. H.-R. Tinneberg, der meinem Thema sehr aufgeschlossen gegenüber stand und mich besonders in der Endphase unterstützte. Ebenso gab mir Frau Prof. Petra Netter wertvolle Hinweise bei der Strukturierung und Datenauswertung, wofür ich ihr sehr dankbar bin.

Bei meinen klinischen Untersuchungen konnte ich immer mit dem Wohlwollen meines Arbeitgebers (DRV Bund) rechnen, vertreten durch den leitenden Arzt Prof. Dr. Thomas Wendt und die stellvertretende Oberärztin (Hämatologie/Onkologie) Frau Dr. Gertraud Gallhofer, die mich in vieler Hinsicht auch mit großem Interesse an der Studie unterstützte, hierfür mein herzlichster Dank.

Auch für die Hilfe weiterer Klinikmitarbeiter aus dem Taunus-Team möchte mich bedanken, die über 2 Jahre hinweg wöchentlich Patientinnen einbestellten und mir bei der zeitlichen Organisation der Untersuchungen behilflich waren.

Frau Karin Jäger gebührt ein herzliches Dankeschön für die Hilfe bei der statistischen Auswertung der riesigen Datenmenge.

Frau Carola Schiller danke ich für das Gegenlesen und die Feinkorrektur meiner Arbeit.

Ein großes Opfer für mich erbrachte meine Familie: mein Mann Frantisek, der mich viele Stunden und Tage entbehren und zuhause ersetzen musste, meine Söhne Christoph und Jan, die für mich immer Ansprechpartner in Internet und PC-Fragen waren und meine Eltern, die nicht müde wurden, mich anzuspornen und zu ermuntern, Danke, dass Ihr mit mir durchgehalten habt.

„Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe.

Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.“

---

Barbara Christine Netopil