

Aus der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
der Universität Rostock

Direktor: Prof. Dr. med. Bernd Gerber

**Neoadjuvante Systemtherapie beim frühen
Mammakarzinom: Ansprechen in der Brust bzw. Axilla in
Abhängigkeit vom intrinsischen Subtyp**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der Universität Rostock

Vorgelegt von:

Anna Madlen Röpling

Geboren am 11.12.1992

In Bückeburg

2022

1. Gutachter

Prof. Dr. med. T. Reimer

Stellv. Direktor der Universitätsfrauenklinik Rostock

Universitätsmedizin Rostock

2. Gutachter

Prof. Dr. med. A. Erbersdobler

Direktor des Instituts für Pathologie

Universitätsmedizin Rostock

3. Gutachterin

Prof. Dr. med. C. Kolberg-Liedtke

Wissenschaftliche Mitarbeiterin in der Klinik für Frauenheilkunde und
Geburtshilfe

Universitätsklinikum Essen

Jahr der Einreichung: 2022

Jahr der Verteidigung: 2023

Meinem Ehemann

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abkürzungsverzeichnis	IV
Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	VI
1 Einleitung	1
1.1 Epidemiologie.....	1
1.2 Risikofaktoren	1
1.3 Pathomorphologie.....	2
1.3.1 Histologischer Phänotyp.....	3
1.3.2 Histologisches Grading	4
1.3.3 Klinische und pathologische Stadienbestimmung.....	4
1.3.4 Pathologische Komplettremission.....	5
1.4 Immunhistologie.....	6
1.4.1 Hormonrezeptorstatus.....	6
1.4.2 HER2/neu-Status	7
1.4.3 Ki-67	8
1.5 Molekulare und immunhistologische Subtypisierung	9
1.6 Therapie des Mammakarzinoms	10
1.6.1 Operative Therapie	10
1.6.1.1 Operative Therapie der Brust	11
1.6.1.2 Operative Therapie der Axilla	12
1.6.2 Systemtherapie	13
1.6.2.1 Chemotherapie.....	13
1.6.2.2 Endokrine Therapie	14
1.6.2.3 Antikörpertherapie	16
1.6.3 Radiotherapie.....	17
2 Fragestellung	19
3 Material und Methoden	20
3.1 Datenerfassung und Patientenkollektiv.....	20
3.2 Analyse der pathomorphologischen Parameter	21
3.2.1 Histologischer Phänotyp.....	21
3.2.2 Histologisches Grading	22

3.3	Analyse der immunhistologischen Parameter	22
3.3.1	Hormonrezeptorstatus	22
3.3.2	HER2/neu-Status	22
3.3.3	Ki-67-Proliferationsindex	23
3.4	Bestimmung des intrinsischen Subtyps	23
3.5	Untersuchung des Therapieansprechens	24
3.6	Analyse der Behandlungskonzepte	24
3.6.1	Primär systemische Therapie	24
3.6.2	Operative Therapie	25
3.7	Statistische Auswertung.....	25
4	Ergebnisse	27
4.1	Intrinsische Subtypen und histopathologisches Therapieansprechen.....	27
4.2	Altersverteilung.....	30
4.3	Menopausenstatus.....	31
4.4	Histologischer Phänotyp	32
4.5	Histologisches Grading	33
4.6	Klinische und pathologische Tumorgroße	34
4.7	Klinischer und pathologischer Nodalstatus.....	36
4.8	Hormonrezeptorstatus	38
4.9	HER2/neu-Status	39
4.10	Ki-67-Proliferationsindex	40
4.11	Neoadjuvante Systemtherapie.....	41
4.11.1	Gesamtübersicht	41
4.11.2	Chemotherapie.....	41
4.11.3	Antikörpertherapie/HER2/neu-Targeted-Therapie	43
4.11.4	Endokrine Therapie.....	44
4.12	Operative Behandlung.....	44
4.13	Überlebenszeitanalyse	47
4.13.1	Rezidivfreies Überleben	47
4.13.2	Cox-Regression des rezidivfreien Überlebens.....	50
4.13.3	Gesamtüberleben.....	52
4.13.4	Cox-Regression des Gesamtüberlebens	54

4.14	Binär logistische Regressionsanalyse.....	56
4.14.1	Univariate Analyse des histopathologischen Therapieansprechens	56
4.14.2	Multivariate Analyse des histopathologischen Therapieansprechens	58
5	Diskussion	60
5.1	Intrinsische Subtypen und histopathologisches Therapieansprechen.....	60
5.2	Altersverteilung.....	63
5.3	Menopausenstatus.....	64
5.4	Histologischer Phänotyp	65
5.5	Histologisches Grading	66
5.6	Tumorgroße.....	67
5.7	Nodalstatus.....	68
5.8	Hormonrezeptorstatus.....	70
5.9	HER2/neu-Status	71
5.10	Ki-67-Proliferationsindex	72
5.11	Neoadjuvante Systemtherapie.....	74
5.12	Operative Behandlung.....	76
5.13	Überlebenszeitanalyse	79
5.13.1	Rezidivfreies Überleben	79
5.13.2	Gesamtüberleben.....	82
5.14	Binär logistische Regressionsanalyse.....	85
5.15	Methodenkritik	87
6	Zusammenfassung.....	88
	Literaturverzeichnis.....	IX
	Anhang	XXIII
	Eidesstattliche Erklärung.....	XXV
	Thesen.....	XXVI
	Danksagung	XXVIII

Abkürzungsverzeichnis

AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
AI	Aromatasehemmer
ALH	Atypische lobuläre Hyperplasie
ALND	axillary lymph node dissection
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
BET	brusterhaltende Therapie
BRCA1	BReast CAncer 1, early-onset
BRCA2	BReast CAncer 2, early-onset
CAP	College of American Pathologists
DCIS	duktales Carcinoma in situ
EAT	erweiterte adjuvante endokrine Therapie
EBCTCG	Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group
ER	Östrogenrezeptor
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
5-FU	5-Fluorouracil
G	histologisches Grading
GBG	German Breast Group
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
Gy	Gray
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
HR	Hazard Ratio
IHC	Immunhistochemie
IRS	immunreaktiver Score nach Remmele und Stegner
KI	Konfidenzintervall

Ki-67	Kiel-67
LCIS	lobuläres Carcinoma in situ
LN	lobuläre Neoplasie
mv	missing value
n	Anzahl
NACT	neoadjuvante Chemotherapie
NSM	nipple sparing Mastektomie
NST	invasives Karzinom ohne speziellen Typ
OR	Odds Ratio
p	p – Wert
Pat.	Patienten
pCR	pathologische Komplettremission
pPD	pathological progressive disease
PgR	Progesteronrezeptor
pPR	pathological partial response
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
ROR	risk of recurrence
pSD	pathological stable disease
SNLB	sentinel lymph node biopsy
SSM	skin sparing Mastektomie
TAD	targeted axillary dissection
TC	Docetaxel/Cyclophosphamid
TDLE	terminale duktulolobuläre Einheit
TN	Target-Lymphknoten
UICC	Union internationale contre le cancer
VIF	Varianzinflationsfaktor
WHO	World Health Organization

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: ABSOLUTE UND RELATIVE HÄUFIGKEITEN DER INTRINSISCHEN SUBTYPEN IM GESAMTKOLLEKTIV (N = 407)	27
ABBILDUNG 2: ABSOLUTE UND RELATIVE HÄUFIGKEITEN DES HISTOPATHOLOGISCHEN THERAPIEANSPRECHENS (DEFINITION: PCR: YPT0 YPN0), DIFFERENZIERT NACH DEM INTRINSISCHEN SUBTYP; BALKENBESCHRIFTUNG: ABSOLUTE HÄUFIGKEIT (RELATIVE HÄUFIGKEIT) (N = 407)	28
ABBILDUNG 3: ABSOLUTE UND RELATIVE HÄUFIGKEITEN DES HISTOPATHOLOGISCHEN THERAPIEANSPRECHENS (DEFINITION: PCR: YPT0/IS YPN0), DIFFERENZIERT NACH DEM INTRINSISCHEN SUBTYP; BALKENBESCHRIFTUNG: ABSOLUTE HÄUFIGKEIT (RELATIVE HÄUFIGKEIT) (N = 407)	28
ABBILDUNG 4: ABSOLUTE UND RELATIVE HÄUFIGKEITEN DER ALTERSVERTEILUNG IM GESAMTKOLLEKTIV (N = 407)	30
ABBILDUNG 5: ABSOLUTE UND RELATIVE HÄUFIGKEITEN DER HISTOLOGISCHEN PHÄNOTYPEN IM GESAMTKOLLEKTIV (N = 407)	32
ABBILDUNG 6: ABSOLUTE UND RELATIVE HÄUFIGKEITEN DER GRADINGSTUFEN IM GESAMTKOLLEKTIV (N = 403; MV = 4)	33
ABBILDUNG 7: GEGENÜBERSTELLUNG DER KLINISCHEN UND PATHOLOGISCHEN ABSOLUTEN HÄUFIGKEITEN DER TUMORGRÖÖE NACH TNM-KLASSIFIKATION (N = 407)	35
ABBILDUNG 8: GEGENÜBERSTELLUNG DER KLINISCHEN UND PATHOLOGISCHEN ABSOLUTEN HÄUFIGKEITEN DES NODALSTATUS NACH TNM-KLASSIFIKATION (N = 407)	37
ABBILDUNG 9: ABSOLUTE UND RELATIVE HÄUFIGKEITEN DER NEOADJUVANTEN SYSTEMTHERAPIE IM GESAMTKOLLEKTIV (N = 407)	41
ABBILDUNG 10: KAPLAN-MEIER-ÜBERLEBENSKURVE DES REZIDIVFREIEN ÜBERLEBENS IN ABHÄNGIGKEIT VOM INTRINSISCHEN SUBTYP MIT ZEITPUNKT DER ERSTDIAGNOSE ALS BEGINN UND DIAGNOSE EINES REZIDIVS, EINTRITT DES TODES ODER DATENBANKSCHLUSS ALS ENDPUNKT (N = 407)	48
ABBILDUNG 11: KAPLAN-MEIER-ÜBERLEBENSKURVE DES REZIDIVFREIEN ÜBERLEBENS IN ABHÄNGIGKEIT VOM HISTOPATHOLOGISCHEN THERAPIEANSPRECHEN MIT ZEITPUNKT DER ERSTDIAGNOSE ALS BEGINN UND DIAGNOSE EINES REZIDIVS, EINTRITT DES TODES ODER DATENBANKSCHLUSS ALS ENDPUNKT (N = 407)	49
ABBILDUNG 12: KAPLAN-MEIER-ÜBERLEBENSKURVE DES REZIDIVFREIEN ÜBERLEBENS IN ABHÄNGIGKEIT VOM KLINISCHEN NODALSTATUS MIT ZEITPUNKT DER ERSTDIAGNOSE ALS BEGINN UND DIAGNOSE EINES REZIDIVS, EINTRITT DES TODES ODER DATENBANKSCHLUSS ALS ENDPUNKT (N = 407)	49
ABBILDUNG 13: KAPLAN-MEIER-ÜBERLEBENSKURVE DES GESAMTÜBERLEBENS IN ABHÄNGIGKEIT VOM INTRINSISCHEN SUBTYP MIT ZEITPUNKT DER ERSTDIAGNOSE ALS BEGINN UND EINTRITT DES TODES BZW. DATENBANKSCHLUSS ALS ENDPUNKT (N = 407)	53
ABBILDUNG 14: KAPLAN-MEIER-ÜBERLEBENSKURVE DES GESAMTÜBERLEBENS IN ABHÄNGIGKEIT VOM HISTOPATHOLOGISCHEN THERAPIEANSPRECHEN MIT ZEITPUNKT DER ERSTDIAGNOSE ALS BEGINN UND EINTRITT DES TODES BZW. DATENBANKSCHLUSS ALS ENDPUNKT (N = 407)	53

ABBILDUNG 15: KAPLAN-MEIER-ÜBERLEBENSKURVE DES GESAMTÜBERLEBENS IN ABHÄNGIGKEIT VOM KLINISCHEN NODALSTATUS MIT ZEITPUNKT DER ERSTDIAGNOSE ALS BEGINN UND EINTRITT DES TODES BZW. DATENBANKSCHLUSS ALS ENDPUNKT (N = 407).....	54
---	----

Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: ÜBERSICHT DER VERSCHIEDENEN DEFINITIONEN EINER PATHOLOGISCHEN KOMPLETTREMISSION IN DER FACHLITERATUR (MINCKWITZ ET AL. 2012)	6
TABELLE 2: GEGENÜBERSTELLUNG DER SUBTYPDEFINTIONEN ANHAND IMMUNHISTOLOGISCHER KRITERIEN .	10
TABELLE 3: ABSOLUTE UND RELATIVE HÄUFIGKEITEN DES HISTOPATHOLOGISCHEN THERAPIEANSPRECHENS, DIFFERENZIERT NACH INTRINSISCHEM SUBTYP (N = 407; P < 0,001; MV = 0)	29
TABELLE 4: ABSOLUTE UND RELATIVE HÄUFIGKEITEN DES HISTOPATHOLOGISCHEN THERAPIEANSPRECHENS, DIFFERENZIERT NACH DEM ALTER ZUM ZEITPUNKT DER ERSTDIAGNOSE (N = 407; P = 0,083; MV = 0)....	31
TABELLE 5: ABSOLUTE UND RELATIVE HÄUFIGKEITEN DES HISTOPATHOLOGISCHEN THERAPIEANSPRECHENS, DIFFERENZIERT NACH DEM HISTOLOGISCHEN PHÄNOTYP (N = 407; P = 0,142; MV = 0)	33
TABELLE 6: ABSOLUTE UND RELATIVE HÄUFIGKEITEN DES HISTOPATHOLOGISCHEN THERAPIEANSPRECHENS, DIFFERENZIERT NACH DEM HISTOLOGISCHEN GRADING (N = 403; P < 0,001; MV = 4).....	34
TABELLE 7: ABSOLUTE UND RELATIVE HÄUFIGKEITEN DES HISTOPATHOLOGISCHEN THERAPIEANSPRECHENS, DIFFERENZIERT NACH DER KLINISCHEN TUMORGRÖßE (N = 407; P = 0,014; MV = 0).....	36
TABELLE 8: ABSOLUTE UND RELATIVE HÄUFIGKEITEN DES HISTOPATHOLOGISCHEN THERAPIEANSPRECHENS IN DER AXILLA, DIFFERENZIERT NACH INTRINSISCHEM SUBTYP (N = 199; P < 0,001; MV = 0).....	38
TABELLE 9: ABSOLUTE UND RELATIVE HÄUFIGKEITEN DES HISTOPATHOLOGISCHEN THERAPIEANSPRECHENS, DIFFERENZIERT NACH DEM GLOBALEN HORMONREZEPTORSTATUS (N = 407; P < 0,001; MV = 0)	39
TABELLE 10: ABSOLUTE UND RELATIVE HÄUFIGKEITEN DES HISTOPATHOLOGISCHEN THERAPIEANSPRECHENS, DIFFERENZIERT NACH DEM HER2/NEU-STATUS (N = 407; P < 0,001; MV = 0)	39
TABELLE 11: ABSOLUTE UND RELATIVE HÄUFIGKEITEN DES HISTOPATHOLOGISCHEN THERAPIEANSPRECHENS, DIFFERENZIERT NACH DEM KI-67-PROLIFERATIONSINDEX (N = 399; P = 0,001; MV = 8)	40
TABELLE 12: ABSOLUTE UND RELATIVE HÄUFIGKEITEN DER NEOADJUVANT VERABREICHTEN ZYTOSTATIKA, DIFFERENZIERT NACH DEM INTRINSISCHEN SUBTYP (N = 353)	42
TABELLE 13: ABSOLUTE UND RELATIVE HÄUFIGKEITEN DES HISTOPATHOLOGISCHEN THERAPIEANSPRECHENS, DIFFERENZIERT NACH DER NEOADJUVANT VERABREICHTEN CHEMOTHERAPIE (N = 407; P < 0,001; MV = 0)	42
TABELLE 14: ABSOLUTE UND RELATIVE HÄUFIGKEITEN DER NEOADJUVANT VERABREICHTEN ANTIKÖRPER/HER2/NEU-TARGETED-THERAPEUTIKA, DIFFERENZIERT NACH DEM INTRINSISCHEN SUBTYP (N = 126)	43
TABELLE 15: ABSOLUTE UND RELATIVE HÄUFIGKEITEN DES HISTOPATHOLOGISCHEN THERAPIEANSPRECHENS, DIFFERENZIERT NACH DER NEOADJUVANT VERABREICHTEN ANTIKÖRPERTHERAPIE (N = 407; P < 0,001; MV = 0).....	43

TABELLE 16: ABSOLUTE UND RELATIVE HÄUFIGKEITEN DER NEOADJUVANT VERABREICHTEN ENDOKRINEN THERAPIE, DIFFERENZIERT NACH DEM INTRINSISCHEN SUBTYP (N = 70)	44
TABELLE 17: ABSOLUTE UND RELATIVE HÄUFIGKEITEN DES HISTOPATHOLOGISCHEN THERAPIEANSPRECHENS, DIFFERENZIERT NACH DER NEOADJUVANT VERABREICHTEN ENDOKRINEN THERAPIE (N = 407; P < 0,001; MV = 0)	44
TABELLE 18: ABSOLUTE UND RELATIVE HÄUFIGKEITEN DER OPERATIVEN THERAPIE IM BEREICH DER BRUST, DIFFERENZIERT NACH DEM HISTOPATHOLOGISCHEN THERAPIEANSPRECHEN (N = 402; P = 0,032; MV = 5)	45
TABELLE 19: ABSOLUTE UND RELATIVE HÄUFIGKEITEN DER OPERATIVEN THERAPIE IM BEREICH DER BRUST, DIFFERENZIERT NACH DER KLINISCHEN TUMORGRÖÖE (N = 398; P < 0,001; MV = 5)	46
TABELLE 20: ABSOLUTE UND RELATIVE HÄUFIGKEITEN DER OPERATIVEN THERAPIE IM BEREICH DER AXILLA, DIFFERENZIERT NACH DEM HISTOPATHOLOGISCHEN THERAPIEANSPRECHEN (N = 407; P = 0,002; MV = 0)	46
TABELLE 21: ERGEBNISÜBERSICHT DER UNI- UND MULTIVARIATEN COX-REGRESSION DES REZIDIVFREIEN ÜBERLEBENS (FARBIG UND FETT HERVORGEHOBEN: SIGNIFIKANTE EINFLUSSFAKTOREN IN DER UNI- UND MULTIVARIATEN ANALYSE)	50
TABELLE 22: ERGEBNISÜBERSICHT DER UNI- UND MULTIVARIATEN COX-REGRESSION DES GESAMTÜBERLEBENS (FARBIG UND FETT HERVORGEHOBEN: SIGNIFIKANTE EINFLUSSFAKTOREN IN DER UNI- UND MULTIVARIATEN ANALYSE)	55
TABELLE 23: ERGEBNISÜBERSICHT DER UNIVARIATEN BINÄR LOGISTISCHEN REGRESSION FÜR DAS PATHOLOGISCHE KOMPLETTANSPRECHEN (FARBIG UND FETT HERVORGEHOBEN: SIGNIFIKANTE EINFLUSSFAKTOREN IN DER UNIVARIATEN ANALYSE UND DAMIT EINSCHLUSS IN DIE MULTIVARIATE ANALYSE)	57
TABELLE 24: ERGEBNISÜBERSICHT DER MULTIVARIATEN BINÄR LOGISTISCHEN REGRESSION FÜR DAS PATHOLOGISCHE KOMPLETTANSPRECHEN (FARBIG UND FETT HERVORGEHOBEN: UNABHÄNGIGE SIGNIFIKANTE EINFLUSSFAKTOREN)	58
TABELLE 25: TNM-KLASSIFIKATION DES MAMMAKARZINOMS (8. AUFLAGE (WITTEKIND 2017))	XXIII
TABELLE 26: KLINISCHE UND PATHOLOGISCHE NODALKLASSIFIKATION DES MAMMAKARZINOMS (8. AUFLAGE (WITTEKIND 2017))	XXIV

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie

Das Mammakarzinom ist mit rund 69.000 Neuerkrankungen jährlich die am häufigsten diagnostizierte Krebserkrankung des weiblichen Geschlechts in Deutschland (Robert Koch-Institut 2019). Aus globaler Perspektive rangiert das Mammakarzinom mit einer Inzidenz von 2,26 Millionen laut der Global Cancer Observatory-Statistik für das Jahr 2020 auf dem ersten Platz vor dem Lungenkarzinom mit 2,21 Millionen Neuerkrankungen (Ferlay et al. 2021). Im Hinblick auf die Mortalitätsrate belegt es im internationalen Vergleich den vierten Platz, aufgrund einer vergleichsweise günstigen Prognose (Ferlay et al. 2021). Bezogen auf Deutschland konnte, insbesondere durch die Implementierung des Mammographie-Screenings im Rahmen eines flächendeckenden Programms zur Brustkrebsfrüherkennung, zunächst ein Anstieg der Inzidenzraten für invasive und In-situ-Karzinome beobachtet werden. Während die jeweiligen Inzidenzen der In-situ-Karzinome stets oberhalb der ursprünglichen Ausgangswerte verblieben, zeigte sich bei den invasiven malignen Mammatumoren ein Rückgang der Neuerkrankungsraten in Abhängigkeit vom jeweiligen Bundesland (Kääb-Sanyal & Hand 2020). Seit dem Ende der 1990er-Jahre ist ein leichter Rückgang der Brustkrebs-Mortalitätsrate in Deutschland zu beobachten, der vor allem auf Optimierungen hinsichtlich der systemischen Therapie zurückzuführen ist (Bauerfeind 2019). Im Jahr 2020 verstarben in der Bundesrepublik Deutschland insgesamt 20.579 Frauen infolge ihrer Mammakarzinomerkrankung. Der Anteil der tumorbedingten Mortalität betrug 8,2 % (Globocan 2020b). Innerhalb der Europäischen Union wurden im Jahr 2020 91.826 Todesfälle im Zusammenhang mit einer Brustkrebsdiagnose dokumentiert (Globocan 2020a). Verglichen mit den Daten aus dem Jahr 2014 konnte somit auch im europäischen Kontext eine leichte Abnahme der Mortalitätsrate verzeichnet werden (Malvezzi et al. 2019).

1.2 Risikofaktoren

Im epidemiologischen Kontext wird unter dem Begriff des Risikofaktors die erhöhte Wahrscheinlichkeit verstanden, „eine bestimmte Krankheit zu erwerben, einen bestimmten Gesundheitsschaden vorzeitig zu erleiden, eine definierte Selbst-, Interaktions- oder Entwicklungsstörung auszuprägen, Lebensqualität zu verlieren oder vorzeitig zu versterben“ (Süß & Trojan 2015).

Gemäß der aktuellen S3-Leitlinie ist der bedeutsamste populationsbezogene Risikofaktor im Hinblick auf die Entstehung einer Brustkrebserkrankung bei Frauen und Männern das fortgeschrittene Alter (AWMF 2020).

Darüber hinaus wird das individuelle Risikoprofil einer Person hinsichtlich der Genese eines malignen Mammatumors durch genetische Disposition, Reproduktionscharakteristika, endogene und exogene endokrine Faktoren, konstitutionelle Aspekte sowie den Lebensstil geprägt (Bauerfeind 2019).

Statistisch gesehen weisen 30 % der Frauen mit einem Mammakarzinom in Deutschland eine familiäre Disposition für ihre Erkrankung auf (Kast et al. 2016). Von diesen 30 % kann bei einem Viertel eine Keimbahnmutation in einem der Hochrisikogene BRCA1 oder BCRA2 nachgewiesen werden. Die Mutationsträgerinnen weisen ein erhöhtes Lebenszeitrisiko für die Entstehung eines Mammakarzinoms auf und erkranken im Vergleich zu Frauen ohne familiäres Brustkrebsrisiko ca. 20 Jahre früher an einem malignen Mammatumor (Mavaddat et al. 2010).

Hinsichtlich der reproduktiven Faktoren konnten Brinton et al. in ihrer 1988 veröffentlichten Studie den hohen Stellenwert des Menarchealters in der Ätiologie des Mammakarzinoms aufzeigen. In diesem Zusammenhang wiesen Patientinnen, die vor dem 12. Lebensjahr erstmals menstruierten, gegenüber jenen, deren Menarche nach dem 15. Lebensjahr stattfand, ein um 23 % höheres Brustkrebsrisiko auf (Brinton et al. 1988). Diese Beobachtungen indizieren einen zentralen Einfluss hormoneller Faktoren auf die Entstehung eines Mammakarzinoms, welcher sich auch in den Ergebnissen weiterer Studien widerspiegelt. Infolgedessen erhöht sich das Lebenszeitrisiko für eine Brustkrebserkrankung bei später einsetzender Menopause, bei Nulliparität, hohem Alter einer Erstgeburt, kürzlichem Gebrauch oraler Kontrazeptiva sowie bei Einsatz einer kombinierten Hormonsubstitution in der Postmenopause (Key & Pike 1988) (Ritte et al. 2012) (Rosner et al. 1994). Darüber hinaus erwiesen sich eine hohe Brustdicke, eine verminderte körperliche Aktivität, der Konsum von Alkohol und Nikotin sowie ein bestehendes Übergewicht bei postmenopausalen Patientinnen als risikosteigernde Faktoren im Hinblick auf die Genese des Mammakarzinoms (AGO 2021) (Carmichael & Bates 2004) (Trichopoulos et al. 1972). Zudem konnte ein Zusammenhang zwischen der Exposition gegenüber ionisierender Strahlung und dem Auftreten eines Mammakarzinoms beobachtet werden (Gerber 2001).

1.3 Pathomorphologie

Die Begutachtung der Pathomorphologie des Mammakarzinoms bildet die Grundlage für dessen adäquate Therapie. Insbesondere der Bestimmung von tumorbiologischen Parametern sowie des jeweiligen Tumorstadiums nach dem TNM-Staging-System der Union internationale contre le cancer (UICC) kommt eine zentrale und wachsende Bedeutung im Hinblick auf individuelle Therapieentscheidungen zu (AWMF 2020).

1.3.1 Histologischer Phänotyp

Beim Mammakarzinom handelt es sich um eine maligne Neoplasie des Brustdrüsenparenchyms, die sowohl vom Epithel der Drüsenlobuli als auch direkt von den Milchgängen ausgehen kann. Etwa die Hälfte der malignen Mammatumoren ist im äußeren oberen Quadranten der Brustdrüse lokalisiert (Darbre 2005) (Lee 2005). Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung liegt bei ca. 4 – 20 % der erkrankten Personen ein bilaterales Mammakarzinom vor (Dawson et al. 1998). Während bei einem multifokalen Befall mehrere Karzinomherde in einem Quadranten lokalisiert sind, charakterisiert sich das multizentrische Befallsmuster durch das Auftreten separater Tumorherde in mehreren Quadranten der gleichen Brust (Cserni et al. 2013).

Aus histopathologischer Sicht sind 95 % der Mammatumoren maligner Genese den Adenokarzinomen zuzuordnen, deren Ursprungsort die terminale duktulolobuläre Einheit (TDLE) bildet (Kumar et al. 2014). Eine weitere Unterteilung der Mammakarzinome findet in Abhängigkeit von ihrer Infiltrationstiefe statt. In diesem Zusammenhang wird zwischen Tumoren mit invasiver und nicht-invasiver Komponente (Carcinoma in situ) unterschieden. Während sich bei ersteren eine Stromainvasion nachweisen lässt, charakterisiert sich das Carcinoma in situ durch die Existenz einer intakten Basalmembran.

Die Typisierung der invasiven und noninvasiven Mammakarzinome richtet sich nach den Vorgaben der aktuellen WHO-Klassifikation aus dem Jahr 2019 (Tan et al. 2020) (Lakhani 2014). Unter dem Oberbegriff der noninvasiven Tumoren werden das duktales Carcinoma in situ (DCIS) sowie die lobuläre Neoplasie (LN) zusammengefasst. Letztere beinhaltet neben der atypischen lobulären Hyperplasie (ALH) das lobuläre Carcinoma in situ (LCIS) mit seinen Varianten und wird im Hinblick auf die Entstehung einer invasiven Tumorkomponente als nichtobligate Vorläuferläsion gewertet (Sinn et al. 2014). Darüber hinaus gilt sie als Indikatorläsion für die Genese eines ipsi- und kontralateralen Mammakarzinoms (Bauerfeind 2019). Im Gegensatz zur lobulären Neoplasie, welche ihren Ursprung im Epithel der Drüsenlobuli nimmt, proliferieren beim DCIS die Tumorzellen in den Milchgängen des Brustdrüsenparenchyms. In Bezug auf die Progressionsrate zum invasiven Karzinom liegt das DCIS mit 28 - 50 % deutlich vor der LN, dessen jährliches Risiko beim Vorliegen eines LCIS auf ca. 1 % beidseits geschätzt wird (Cowell et al. 2013) (Fisher et al. 2004).

Innerhalb der Subgruppierung der malignen Tumoren mit invasiver Komponente bildet das invasive Karzinom ohne speziellen Typ (NST) mit einem Anteil von ca. 75 % den am häufigsten diagnostizierten histopathologischen Subtyp (Kumar et al. 2014). Von den verbleibenden 25 % entfallen 10 % auf das invasive lobuläre Karzinom, 5 % auf den medullären Subtyp sowie jeweils 1 – 2 % auf die tubuläre, muzinöse und papilläre Form des Brustkrebses. Alle weiteren

Unterformen werden mit einer Häufigkeit von unter 1 % angegeben (Bauerfeind 2019) (Kumar et al. 2014).

1.3.2 Histologisches Grading

Anhand des histopathologischen Gradings lassen sich Aussagen in Bezug auf den Differenzierungsgrad der Tumorzellen treffen. Die Ausdifferenzierung des Primärtumors nimmt Einfluss auf dessen Aggressivitätspotential und weist in diesem Zusammenhang eine starke Korrelation mit dem Gesamtüberleben auf (Kumar et al. 2014). Die Graduierung der invasiven Mammakarzinome erfolgt nach Elston und Ellis, auch Nottingham-Score genannt (Galea et al. 1992), deren System auf einer Erweiterung und Verbesserung des Graduierungsprinzips von Bloom und Richardson (Bloom & Richardson 1957) basiert. Auf Grundlage einer semiquantitativen Beurteilung von Tubulusbildung, Zellkernpleomorphie und Mitoserate wird ein Summenscore errechnet, der eine Zuordnung des jeweiligen Tumors zu einer der drei Gradingstufen erlaubt. Während hohe Punktschsummen auf eine schlechtere Entdifferenzierung und eine dementsprechend höhere Malignität des Primärtumors hinweisen, gehen niedrigere Punktschsummen mit einer besseren Ausdifferenzierung und somit einem niedrigeren Malignitätsgrad einher (Bauerfeind 2019).

1.3.3 Klinische und pathologische Stadienbestimmung

Im Hinblick auf die Beurteilung der Ausdehnung einer Brustkrebserkrankung erfolgt zunächst eine klinische Stadienbestimmung (Staging) des Primärtumors mithilfe der TNM-Klassifikation der UICC auf Grundlage der klinischen Untersuchung, bildgebender Verfahren sowie einer histologischen Sicherung (Bauerschlag et al. 2008). Die Bestimmung des pathologischen Tumorstadiums nach pTNM-Klassifikation wird am Operationspräparat anhand histopathologischer Parameter durchgeführt, wobei die pT-Kategorien mit denen des klinischen Staging-Systems kongruieren (AWMF 2020) (Wittekind 2017). Innerhalb der pT-Klassifikation wird das Ausmaß des Tumors auf Basis seiner invasiven Komponente festgelegt. Bei Diagnose eines multiplen Befalls der Brustdrüse wird der Tumor mit der größten T-Kategorie für die Klassifikation zurate gezogen (Bauerschlag et al. 2008). Im Falle eines bilateralen Mammakarzinoms soll eine getrennte Beurteilung der Tumoren vorgenommen werden, um eine eventuelle Zuordnung des malignen Gewebes zu unterschiedlichen histologischen Typen gewährleisten zu können (AWMF 2020). Die Bestimmung der residualen Tumoranteile nach Durchführung einer neoadjuvanten Systemtherapie erfolgt anhand der ypT-Klassifikation, wobei eine Zuordnung auf Grundlage des größten zusammenhängenden Tumorfokus ohne Integration etwaiger fibrotisch veränderter Areale vorgenommen werden sollte (AWMF 2020) (Bauerfeind 2019). Eine Übersicht über das Klassifikationssystem der klinischen Tumorausdehnung ist Tabelle 25 im Anhang zu entnehmen.

Die Beurteilung des regionären Lymphknotenstatus mittels klinischer und pathologischer Kriterien richtet sich ebenfalls nach den Vorgaben des TNM-Klassifikationssystems der UICC. Die Kategorisierung des durch bioptische Verfahren gewonnenen Nodalgewebes erfolgt in Abwesenheit einer pathologischen Typisierung des Tumors anhand des klinischen Klassifikationssystems. Die Grundvoraussetzung für eine Zuordnung nach pN-Klassifikation bildet die Resektion und Untersuchung zumindest der unteren axillären Lymphknoten (Level I) (AWMF 2020) (Bauerfeind 2019). In diesem Zusammenhang werden typischerweise sechs oder mehr Nodi lymphatici entfernt und anschließend histopathologisch beurteilt. Während eine Filialisierung in den ipsilateralen axillären, supra- und infraklavikulären Lymphknoten sowie jenen entlang der gleichseitigen A. mammaria interna als regionäre Absiedlung des Primärtumors gewertet wird, liegt bei Befall aller anderen Nodi lymphatici eine Fernmetastasierung vor (AWMF 2020) (Wittekind 2017). Eine Übersicht über das Klassifikationssystem des klinischen und pathologischen Nodalstatus bietet Tabelle 26 im Anhang.

Die M-Kategorie des TNM-Klassifikationssystems liefert Informationen in Bezug auf das Fehlen bzw. Vorhandensein einer Fernmetastasierung (Wittekind 2017). Der Nachweis einer klinisch erkennbaren Filialisierung erfolgt mittels klinischer Untersuchung oder bildgebender Verfahren. Eine bioptische Sicherung der verdächtigen Läsion mit anschließender Untersuchung des gewonnenen zytologischen bzw. histologischen Materials eignet sich zur pathologischen Bestätigung der klinischen Diagnose (Wittekind 2017). Ergeben sich im Zuge des klinischen Stagings keine Hinweise auf eine Fernmetastasierung, liegt eine M0-Situation vor. Der gegenteilige Befund wird der M1-Kategorie zugeordnet. Im pathologischen Klassifikationssystem hingegen ist die pM0-Kategorie in der Praxis üblicherweise nicht anwendbar, da die definitive Abwesenheit einer Filialisierung erst im Rahmen einer Obduktion bestätigt werden kann (AWMF 2020). Die Zuordnung einer Tumorabsiedlung zur pM1-Kategorie erfolgt auf Basis der zytologischen bzw. histopathologischen Diagnostik. Auf der Grundlage zusätzlicher Angaben hinsichtlich der Lokalisation einer Fernmetastase wird sowohl im klinischen als auch im pathologischen TNM-Klassifikationssystem eine Spezifizierung derselben ermöglicht (AWMF 2020) (Bauerfeind 2019).

1.3.4 Pathologische Komplettremission

Die pathologische Komplettremission (pCR) ist in den AGO-Leitlinien 2021 als Tumorfreiheit für invasive Anteile im Tumorbett mit Abwesenheit von Gefäßinvasion und Lymphknotenmetastasen im pathologischen Resektionspräparat nach Abschluss einer primär systemischen Therapie definiert, wobei ein residueller In-situ-Anteil im Exzisionsgewebe anzugeben ist (AGO 2021). Sie gilt als Prädiktor in Bezug auf den Erfolg einer Behandlung im Kontext des neoadjuvanten Studiendesigns sowie als prognostischer Faktor für Mammatumoren vom non-luminalen HER2/neu-positiven und triple-negativen Subtyp.

Darüber hinaus erweist sie sich als geeigneter Surrogatmarker für ein verbessertes rezidivfreies Überleben bei Patientinnen mit aggressiver Tumorbiologie (Minckwitz et al. 2012).

Aufgrund einer uneinheitlichen Begriffsbestimmung der pCR im Bereich der Literatur sollte im Hinblick auf die Vergleichbarkeit von Studien die jeweilige Definition der Begrifflichkeit berücksichtigt werden. Eine Übersicht in Bezug auf die unterschiedlichen pCR-Definitionen wurde im Rahmen einer gepoolten Analyse der Studiengruppe um von Minckwitz erstellt und soll in Form der nachfolgenden Tabelle wiedergegeben werden.

Tabelle 1: Übersicht der verschiedenen Definitionen einer pathologischen Komplettremission in der Fachliteratur (Minckwitz et al. 2012)

Tumorformel	pCR- Definition	Studiengruppe
ypT0 ypN0	Brust und Lymphknoten: Kein invasiver oder non-invasiver Tumorrest	- German Breast Group (GBG) - AGO
ypT0/is ypN0	Brust: Kein invasiver Tumorrest, aber Duldung eines non-invasiven Tumorrests Lymphknoten: Kein invasiver oder non-invasiver Tumorrest	- MD Anderson Cancer Center - Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group - Neo-Breast International Group
ypT0/is ypN0/+	Brust: Kein invasiver Tumorrest, aber Duldung eines non-invasiven Tumorrests Lymphknoten: Duldung von Tumorinfiltraten	- National Surgical Adjuvant Breast Bowel Project
ypT ≤ 1mic ypN0/+	Brust: Kein großer invasiver Tumorrest in der Brust, Duldung non-invasiver und fokal-invasiver Tumorreste Lymphknoten: Duldung von Tumorinfiltraten	- Französische Studiengruppen, die den Sataloff Index verwenden

1.4 Immunhistologie

Im Rahmen der Primärdiagnostik des Mammakarzinoms sollen beim Vorliegen einer invasiven Tumorkomponente die Status von Östrogen- (ER) und Progesteronrezeptor (PgR) sowie HER2/neu, vorzugsweise bereits an der Stanzbiopsie, gesichert werden. Darüber hinaus besteht eine konsensbasierte Empfehlung im Hinblick auf die Bestimmung der Tumorpherationsrate durch einen immunhistochemischen Nachweis des nukleären Antigens Ki-67 (AWMF 2020).

1.4.1 Hormonrezeptorstatus

Unter dem Begriff Hormonrezeptorstatus wird die Ausprägung von Rezeptoren der Steroidhormone Östrogen und Progesteron am Tumorgewebe zusammengefasst. Ihre Effekte

hinsichtlich der Förderung von Zellproliferation und -differenzierung im Bereich der Brustdrüse spielen eine bedeutende Rolle in Bezug auf die Prognose und Therapieauswahl beim Mammakarzinom (Pike et al. 1993). Die immunhistochemische Bestimmung des Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus im Tumorgewebe gilt im pathologischen Kontext als der am längsten etablierte prädiktive Marker (Vetter 2015). In diesem Zusammenhang müssen jeweils der Prozentsatz positiver Tumorzellkerne sowie die durchschnittliche Färbeintensität berücksichtigt werden, um das histologische Präparat als ER- bzw. PgR-positiv bewerten zu können. Eine Rezeptor-Positivität liegt nach Aussage der von der American Society of Clinical Oncology (ASCO) und dem College of American Pathologists (CAP) gemeinsam erarbeiteten Leitlinie dann vor, wenn sich mindestens 1 % der Tumorzellkerne als positiv erweisen (Hammond et al. 2010). In Form des Allred-Scores oder des immunreaktiven Scores nach Remmele und Stegner (IRS) bietet sich darüber hinaus die Möglichkeit, eine Quantifizierung des Hormonrezeptorstatus nach dem Prozentsatz positiver Zellen der Färbeintensität vorzunehmen (Harvey et al. 1999) (Remmele & Stegner 1987).

1.4.2 HER2/neu-Status

Bei dem Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2/neu) handelt es sich um einen Wachstumsfaktor, welcher an der Proliferation und Differenzierung von Zellen beteiligt ist. Als Mitglied einer Familie von vier transmembranären Wachstumsrezeptorfaktoren vermittelt er durch eine Tyrosinkinase-Aktivität Signale an den Zellkern (Bauerfeind 2019). Eine Überexpression des HER2/neu-Rezeptors auf Grundlage einer Genamplifikation geht im betreffenden Gewebe mit einer vermehrten Mitoseaktivität, Neoangiogenese, Tumorzellmigration, Invasionsrate sowie Inhibition der Apoptose einher (Holbro et al. 2003). Während sich in den Beobachtungen von Slamon et al. in den 1980er Jahren bei ca. 30 % aller primären frühen Mammakarzinome eine Genamplifikation von HER2/neu nachweisen ließ (Slamon et al. 1987), liegt die zu erwartende HER2/neu-Positivitätsrate heutzutage im Mittel bei 15 % (AWMF 2020).

Der Nachweis einer HER2/neu-Expression auf den Karzinomzellen erfolgt immunhistochemisch mittels spezifischer Antikörper am Paraffinschnitt (Petru et al. 2019). In Bezug auf die Bewertung der Ergebnisse der immunhistochemischen Untersuchung wurde ein Score definiert, der im Folgenden stichpunktartig dargestellt ist (Bauerfeind 2019):

- 0+: keine Färbereaktion oder Markierung der Zellmembran bei $\leq 10\%$ der Tumorzellen (IHC-negativ)
- 1+: schwache inkomplette Markierung der Zellmembran bei $> 10\%$ der Tumorzellen (IHC-negativ)
- 2+: zirkuläre Markierung der Zellmembran bei $> 10\%$ der Tumorzellen, geringe bis mittelgradige Färbeintensität (IHC-zweifelhaft)
- 3+: zirkuläre Markierung der Zellmembran bei $> 10\%$ der Tumorzellen, starke Färbeintensität (IHC-positiv)

Die aktuelle S3-Leitlinie zur Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms orientiert sich bezüglich der Ergebnisse von Immunhistochemie (IHC) und In-situ-Hybridisierung (ISH) an den ursprünglichen Empfehlungen der ASCO/CAP aus dem Jahr 2007 (AWMF 2020). Demnach wird eine gleichmäßig intensive zirkuläre Membranreaktion von $> 10\%$ der invasiven Tumorzellen im Rahmen der immunhistochemischen Untersuchung als positiver Befund gewertet, welcher einer Anti-HER2/neu-Therapie zugeführt werden sollte (AGO 2021) (AWMF 2020). Bei Vorliegen eines zweifelhaften 2+-Scores wird eine weitere Testung mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) am gleichen oder eine neue Testung via IHC oder In-situ-Hybridisierung an einem anderen Material empfohlen (AWMF 2020). Im Falle der Durchführung einer FISH liegt bei einer HER2/CEN17-Ratio von $\geq 2,0$ ein positives Ergebnis vor. Bei einem Wert von < 2 wird die durchschnittliche HER2/neu-Signalzahl pro Zelle berücksichtigt. In diesem Zusammenhang ist die Bestätigung von $\geq 6,0$ Gensignalen als positiv zu interpretieren, während bei einem Testergebnis im Bereich der Borderline-Kategorie eine Re-Testung erfolgen sollte (Wolff et al. 2007).

1.4.3 Ki-67

Bei Ki-67 handelt es sich um ein nukleäres Antigen, das im Rahmen des Zellzyklus exprimiert wird, lediglich in der G0-Phase nicht nachweisbar ist und somit als Marker für die Proliferationsaktivität zurate gezogen werden kann. In einer Studie von Denkert et al. konnte dieser als prädiktiver Faktor bezüglich des Ansprechens einer neoadjuvanten Chemotherapie sowie als prognostischer Marker im Hinblick auf das rezidivfreie Intervall und das Gesamtüberleben beim Mammakarzinom evaluiert werden (Denkert et al. 2013). Mithilfe immunhistologischer Verfahren lässt sich die Ki-67-Expression in Form des prozentualen Anteils positiv markierter Tumorzellkerne in Bezug auf die Gesamtheit der entarteten Zellen angeben (Gerdess et al. 1983) (Yerushalmi et al. 2010).

Hinsichtlich der Definition eines klinisch relevanten und allgemein anerkannten Schwellenwerts findet sich derzeit kein Konsens im Bereich der Fachliteratur. Während sich das St.-Gallen-Konsensus-Panel im Jahr 2011 für einen Ki-67-Grenzwert von 14% zur

Unterscheidung zwischen einer hohen und einer niedrigen Proliferationsrate aussprach (Goldhirsch et al. 2011), wurde zwei Jahre später von dessen Mehrheit ein Cut-off-Wert von 20 % befürwortet (Harbeck et al. 2013). Auf Grundlage weiterer Studien in Bezug auf die Reliabilität der Ki-67-Bestimmungsverfahren (Varga et al. 2012) (Polley et al. 2013) rückte im Jahr 2015 der mediane Ki-67-Messwert des jeweiligen Labors in den Fokus des St.-Gallen-Konsensus-Panels, welcher als Basis für die individuellen Cut-off-Werte dienen sollte. Demnach wären bei einem medianen Ki-67-Score von 20 % im Rahmen der Diagnostik eines Mammakarzinoms mit hormonsensitiver Komponente Werte $\geq 30\%$ als hoch und solche $\leq 10\%$ als niedrig zu interpretieren (Coates et al. 2015).

1.5 Molekulare und immunhistologische Subtypisierung

Auf Grundlage von Genexpressionsanalysen erfolgte um die Jahrtausendwende durch Perou et al. eine Differenzierung der malignen Mammatumoren in die prognostisch differenten molekularen Subtypen (Perou et al. 2000). Diese Klassifikation ermöglichte einen Perspektivwechsel im Hinblick auf die Behandlung des Mammakarzinoms, dessen Blickpunkt sich zunehmend auf biologisch zentrierte Ansätze richtete (Lebeau 2020). In den darauffolgenden Jahren wurden verschiedene Tests auf Basis von Genexpressionsanalysen konstruiert (van't Veer et al. 2002).

Mit dem Ziel, eine Standardisierung sowie bessere Reproduzierbarkeit zu erreichen, wurde die PAM50-Gensignatur entwickelt, welche 50 Gene umfasst und am Paraffinmaterial durchführbar ist (Parker et al. 2009). Anhand dieses Ergebnisses lassen sich Aussagen in Bezug auf den intrinsischen Subtyp sowie das jeweilige Rezidivrisiko (ROR) treffen. Im klinischen Kontext wurde aufgrund finanzieller und organisatorischer Problematiken bezüglich des Einsatzes der genomischen Transkriptionsanalysen eine Einteilung der molekularen Subtypen anhand immunhistologischer Kriterien vorgenommen (Cheang et al. 2009) (Hugh et al. 2009) (Prat et al. 2013b). Obgleich sich diese Klassifizierungsansätze größtenteils kongruent zueinander verhalten, sind sie nicht vollkommen identisch. In diesem Zusammenhang lassen sich zwar ca. 80 % aller triple-negativen Mammakarzinome dem Basal-like-Subtyp zuordnen; umgekehrt sind jedoch etwa 31 % der Basal-like-Karzinome nicht triple-negativ (Prat et al. 2013a). Hinsichtlich der Kriterien zur Unterscheidung der beiden Subtypen Luminal A und Luminal B-HER2/neu-negativ zeigt sich ebenfalls eine Diskrepanz zwischen den beiden Klassifizierungsansätzen (Prat et al. 2015b). Als Unterscheidungsmerkmal fungiert im Rahmen der immunhistologischen Einteilungssystematik neben ER- und PgR-Status auch der Ki-67-Proliferationsindex, der anhand uneinheitlicher Empfehlungen hinsichtlich eines optimalen Cut-offs eine Zuordnung der entsprechenden Patienten und somit auch deren Therapieplanung erschwert (Harbeck et al. 2013).

Die folgenden Subtyp-Definitionen nach immunhistologischen Kriterien basieren auf den Empfehlungen des St.-Gallen-Konsensus-Panels aus dem Jahr 2013 (Goldhirsch et al. 2013), deren Modifikationen fünf Jahre später (Curigliano et al. 2017) sowie den Beobachtungen von Maisonneuve et al. (Maisonneuve et al. 2014).

Tabelle 2: Gegenüberstellung der Subtypdefinitionen anhand immunhistologischer Kriterien

Definition Subtyp	Maisonneuve et al. (2014)	St.-Gallen-Konsensus-Panel (2017)
Luminal A	Niedriger Ki-67-Wert (< 14 %) oder mittlerer Ki-67-Wert (14 – 19 %) und hoher PgR-Status (≥ 20 %)	- ER und/oder PgR positiv (hohe Werte) - HER2/neu negativ - Ki-67-Wert niedrig - G1-Tumoren
Luminal B-HER2/neu-negativ	Hoher Ki-67-Wert (≥ 20 %) oder mittlerer Ki-67-Wert (14-19 %) und niedriger PgR-Status (< 20 %)	- ER und/oder PgR positiv (niedrige Werte) - HER2/neu negativ - Ki-67-Wert hoch - G3-Tumoren
Luminal B-HER2/neu-positiv	-	- ER und/oder PgR positiv (jeder Wert) - HER2/neu positiv - Ki-67-Wert hoch oder niedrig
HER2/neu	-	- ER und PgR negativ - HER2/neu positiv - Ki-67-Wert hoch
Triple-negativ (Basal-like)	-	- ER und PgR negativ - HER2/neu negativ - Ki-67-Wert hoch

1.6 Therapie des Mammakarzinoms

Die moderne Therapie des Mammakarzinoms umfasst neben den operativen Ansätzen auch die systemtherapeutischen Interventionen sowie die adjuvante Strahlentherapie. Die Planung einer individuellen und leitliniengerechten Therapie erfolgt auf Basis von klinischer Untersuchung, bildgebender Diagnostik, bioptischer Sicherung, Tumorbilogie sowie auf Patientenwunsch (Bauerfeind 2019).

1.6.1 Operative Therapie

Die operativen Verfahren, die eine komplette Entfernung des malignen Gewebes mit einem tumorfreien Resektionsrand (R0) anstreben, fungieren als tragende Säule in der Therapie des primären, nicht metastasierten Brustkrebses (AWMF 2020) (Moran et al. 2014). Sie umfassen

neben der konventionellen und onkoplastischen Brustchirurgie auch operative Methoden zur histopathologischen Abklärung des axillären Nodalstatus.

1.6.1.1 Operative Therapie der Brust

Während die radikale Mastektomie nach Rotter und Halsted die Mammachirurgie über viele Jahrzehnte hinweg dominierte, rückte im Verlauf der 1980er-Jahre die Entwicklung brusterhaltender Konzepte in den Fokus der operativen Therapie (Wacker et al. 2020).

Die histopathologische Befundung der Resektionsränder ist sowohl bei brusterhaltender als auch ablativer Therapie obligat (Moran et al. 2014). Im Falle eines invasiven Mammakarzinoms mit oder ohne DCIS-Komponente genügt die Exzision mit einer Zellschicht im Gesunden („no ink on tumor“) (Bodilsen et al. 2016). Bei Vorliegen einer fehlenden invasiven Tumorkomponente sollte der Resektionsabstand mindestens 2 mm betragen. Eine Ausnahme bildet in diesem Zusammenhang das Mammakarzinom mit extensivem intraduktalen Anteil, bei dessen Exzision ggf. ein größerer Sicherheitsabstand zu empfehlen ist (Rudloff et al. 2010) (Silverstein et al. 1999). Im Hinblick auf das rezidivfreie Intervall und das Gesamtüberleben konnten keine Unterschiede zwischen einer BET mit anschließender Restbrustbestrahlung und der modifiziert radikalen Mastektomie festgestellt werden (Fisher et al. 2002) (Veronesi et al. 2002).

Die brusterhaltende Primärbehandlung umfasst sowohl die Tumorchirurgie als auch Maßnahmen zur Beurteilung des ipsilateralen axillären Lymphknotenstatus. Sie ist indiziert bei lokal begrenzten nichtinvasiven Mammatumoren, invasiven Karzinomen mit günstiger Relation von Tumorgröße zu Brustvolumen sowie bei invasiven Karzinomen mit intraduktaler Begleitkomponente, solange die Schnittränder im Gesunden verlaufen (AWMF 2020). Im Falle eines inflammatorischen Mammakarzinoms, einer inkompletten Entfernung des Tumors trotz Nachresektion, einer ausgeprägten Lymphangiosis carcinomatosa, eines ausdrücklichen Wunsches der aufgeklärten Patientin sowie einer Kontraindikation für die postoperative strahlentherapeutische Behandlung nach BET bei absoluter Indikation zur Radiatio, sollte von einer BET abgesehen werden (AWMF 2020) (Brackstone et al. 2015). Ein multizentrischer Tumorbefall hingegen kann in Einzelfällen brusterhaltend therapiert werden, sofern eine in-sano-Resektion gelingt (Neri et al. 2015) (Yerushalmi et al. 2012). Während sich die radikale Mastektomie nach Rotter und Halsted durch die Entfernung der gesamten Brust unter Mitnahme des M. pectoralis major auszeichnet, bleibt beim modifiziert radikalen operativen Vorgehen die Pektoralismuskulatur ohne Faszie erhalten (Bauerfeind 2019).

Gegenstand der aktuellen Forschung in der operativen Therapie des Mammakarzinoms ist der Einsatz der subkutanen Mastektomie (SSM; skin sparing Mastektomie) mit (NSM) und ohne Erhalt des Mamillen-Areola-Komplexes (Niemeyer et al. 2010). In zahlreichen Kohortenstudien bzw. Metaanalysen zeigte sich kein Unterschied in der Lokalrezidivrate zwischen diesen

Operationstechniken im Vergleich zur modifiziert radikalen Mastektomie (Gerber et al. 2009) (Lanitis et al. 2010).

1.6.1.2 Operative Therapie der Axilla

Die axilläre Lymphonodektomie (ALND; axillary lymph node dissection) galt bis zu Beginn der 2000er-Jahre neben der chirurgischen Exzision des Primärtumors als essenzieller Bestandteil der operativen Therapie des frühen Mammakarzinoms. Sie diene als Basis für die histopathologische Evaluation des axillären Nodalstatus, welcher weiterhin als wesentlicher Prognosefaktor in Bezug auf die risikoadaptierte Festlegung der adjuvanten Therapie fungiert (Janni et al. 2014). Die schonendere Sentinel-Lymphonodektomie (SLNB; sentinel lymph node biopsy) zeigte im Rahmen von Studien gegenüber der ALND hinsichtlich des axillären Stagings eine vergleichbare diagnostische Präzision bei geringerer Komplikationsrate (DiSipio et al. 2013).

Auf Grundlage dessen wird, in Abhängigkeit von der operativen Methode und bei Vorliegen einer klinisch und sonografisch unauffälligen Axilla, gegenwärtig eine SLNB angestrebt (Giuliano et al. 2000). Das Prinzip der SLNB beruht auf den Studienergebnissen der Arbeitsgruppe um Veronesi et al., wonach der Sentinel-Lymphknoten bei Vorliegen einer axillären Nodalbeteiligung zuerst befallen wird und auf Basis seiner histopathologischen Aufarbeitung eine Aussage über den Status der Axilla getroffen werden kann. Im Falle eines fehlenden Tumornachweises wäre die Durchführung einer axillären Dissektion demnach nicht zweckmäßig (Veronesi et al. 1987).

Bei bestehender Kontraindikation oder fehlender Realisierbarkeit der SLNB gilt hingegen die axilläre Lymphonodektomie als operative Therapie der Wahl. In diesem Zusammenhang sollte bei Patientinnen, welche eine klinisch oder sonografisch auffällige Axilla, ein inflammatorisches Mammakarzinom, einen T3-Tumor sowie einen Befall von ≥ 3 Sentinel-Lymphknoten mit Makrometastasen aufweisen, auf eine SLNB zugunsten der axillären Dissektion verzichtet werden (AWMF 2020) (Fisher et al. 2002) (Voogd et al. 2001). Weitere Kontraindikationen für eine SLNB stellen die Mastektomie, der Verzicht auf eine postoperative Nachbestrahlung sowie die fehlende pathologische Komplettremission nach NACT dar (AWMF 2020).

Während bei der SLNB wenige Lymphknoten auf Grundlage einer farbstoffbasierten oder nuklearmedizinischen Markierung minimalinvasiv entfernt werden, umfasst die ALND die Exstirpation der Lymphknoten im Level I und II unter größtmöglicher Schonung der umgebenden anatomischen Strukturen (Bauerfeind 2019). Im Falle einer klinisch und sonografisch unauffälligen Axilla kann die SLNB entweder vor oder nach einer NACT durchgeführt werden. Bei Patientinnen mit einem histopathologisch oder zytologisch gesicherten primären Nodalbefall hingegen ist die SLNB nach erfolgter NACT mit einer

deutlichen Einschränkung der Erfolgsrate assoziiert (Kuehn et al. 2013) (Boughey et al. 2013), weshalb in diesem Fall der axillären Dissektion der Vorzug gegeben werden sollte.

Die gezielte axilläre Lymphknotenentfernung (TAD; targeted axillary dissection) stellt eine neue Therapieoption bei Konversion eines initial positiven Nodalstatus in eine axilläre cN0-Situation nach NACT dar. Zusätzlich zur SLNB erfolgt im Rahmen dieser operativen Behandlungsmethode die Exzision eines Clip-markierten positiven Target-Lymphknotens (TN). Auf Grundlage der spezifischen Entfernung sowie der pathologischen Evaluation des TN konnte die Rate der falsch-negativen Ergebnisse auf 1,4 % gesenkt werden (Caudle et al. 2016).

1.6.2 Systemtherapie

In Abhängigkeit vom intrinsischen Subtyp und der TNM-Klassifikation pendeln die modernen Ansätze in der Systemtherapie der frühen Brustkrebserkrankung zwischen Therapiede Eskalation und -intensivierung. Die Systemtherapie kann sowohl postoperativ (adjuvant) als auch präoperativ (neoadjuvant) appliziert werden. Sie umfasst neben der Chemo- und Antikörpertherapie auch den endokrinen Behandlungszweig. Die Empfehlungen zur (neo-)adjuvanten Systemtherapie berücksichtigen neben der Tumorbilogie auch den Menopausenstatus sowie das Patientenalter (Goldhirsch et al. 2011).

1.6.2.1 Chemotherapie

Beim primären Mammakarzinom ist die Indikation zur Durchführung einer Chemotherapie immer dann gegeben, wenn der zu erwartende individuelle Benefit größer ist als der Nachteil durch etwaige Nebenwirkungen (Bauerfeind 2019). Die Verabreichung der Zytostatika kann sowohl adjuvant als auch neoadjuvant erfolgen. Beide Therapieansätze erwiesen sich bei Applikation eines identischen Regimes sowie einer identischen Zyklenzahl gegenüber dem Gesamtüberleben als gleichwertig (Del Mastro et al. 2015) (Fisher et al. 1998).

Wenn zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eine Chemotherapie indiziert ist, sollte diese vorzugsweise neoadjuvant durchgeführt werden (AWMF 2020) (Bauerfeind 2019). Sowohl die adjuvante als auch die neoadjuvante Verabreichung der Zytostatika sollte optimalerweise über einen Zeitraum von 18 - 24 Wochen erfolgen (AWMF 2020).

Bei Vorliegen eines triple-negativen Mammakarzinoms, eines HER2/neu-positiven Tumors (ab pT1b, N0; pT1a, N0, wenn weiteres Risiko: G3, ER/PgR neg., Ki-67 hoch), eines Luminal B-Tumors mit hohem Rezidivrisiko, eines High-grade-Karzinoms sowie eines endokrin nicht sensitiven malignen Mammatumors ist die postoperative systemische Therapie indiziert. Darüber hinaus kommt sie bei Patientinnen zum Einsatz, welche ein junges Erkrankungsalter (< 35 Jahre) aufweisen (AWMF 2020). Auf die präoperative systemische Therapie wird im

Fälle eines lokal fortgeschrittenen, primär inoperablen oder inflammatorischen Mammakarzinoms zurückgegriffen (AGO 2021) (AWMF 2020).

Im deutschsprachigen Raum stellt derzeit die Kombination von Epirubicin und Cyclophosphamid das in der adjuvanten Zytostatikabehandlung am häufigsten verwendete anthrazyklinhaltige Therapieregime dar (Wacker et al. 2020). Die neoadjuvante Verabreichung ist ebenfalls möglich. Zuvor galt als Standard eine Dreifachkombination, bestehend aus 5-Fluoruracil, Cyclophosphamid und Epirubicin oder Doxorubicin, die aufgrund vermehrter Nebenwirkungen sowie einer ausbleibenden Verbesserung bezüglich des krankheitsfreien Überlebens zugunsten der anthrazyklinhaltigen Zweifachkombination verlassen worden ist (Del Mastro et al. 2015) (Wacker et al. 2020).

Eine weitere wichtige Rolle in der zytostatischen Behandlung des primären Mammakarzinoms spielen die Taxane. Gegenüber rein anthrazyklinhaltigen Schemata konnte durch ihre Hinzunahme eine signifikante Verbesserung in Bezug auf das rezidivfreie Überleben sowie das Gesamtüberleben gezeigt werden (EBCTCG 2012). Gemäß der aktuellen S3-Leitlinie sollte die (neo-)adjuvante Chemotherapie ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten, wobei die Zytostatika zeitlich simultan oder sequentiell appliziert werden können (AWMF 2020) (Bonadonna et al. 1995). Hinsichtlich der Verabreichungsintervalle lässt sich die konventionelle von der dosisdichten bzw. dosisintensivierten Therapieform abgrenzen. Letztere zeigte in Studien eine Verbesserung in Bezug auf das krankheitsfreie Überleben im Vergleich zum konventionellen Schema (Petrelli et al. 2015) und wird in den aktuellen AGO-Empfehlungen zur adjuvanten Chemotherapie mit einem „++“ gewertet (AGO 2021).

Während die dosisdichte Zytostatikagabe für die Gruppe der Hochrisikopatientinnen eine evidenzbasierte Therapieoption darstellt, konnte bezüglich ihrer Anwendung bei Betroffenen mit einem niedrigen oder moderaten Rezidivrisiko kein Benefit im Vergleich zum konventionellen Applikationsintervall ermittelt werden (Cameron et al. 2017) (Swain et al. 2013). Bei Patientinnen mit einem HER2/neu-negativen Mammakarzinom, welche ein mittleres Rezidivrisiko aufweisen, stellt die Gabe von 6 Zyklen TC (Docetaxel/Cyclophosphamid) ein adäquates Therapieschema dar (Blum et al. 2017) (Nitz et al. 2019).

Im Falle eines triple-negativen Mammakarzinoms bildet der zytostatische Behandlungsansatz die einzige systemische Therapieoption. Die zusätzliche Applikation von Platinsalzen zu den etablierten neoadjuvanten anthrazyklin- und taxanhaltigen Regimes erhöhten bei diesem intrinsischen Subtyp unabhängig vom BRCA-Status die pCR-Rate (Minckwitz et al. 2014).

1.6.2.2 Endokrine Therapie

Die endokrine Therapie ist indiziert bei invasiven Mammakarzinomen, welche einen positiven Hormonrezeptorstatus aufweisen. Das primäre Ziel dieses Behandlungsansatzes besteht

darin, die Proliferation der endokrin sensitiven Tumorzellen medikamentös zu hemmen. In Abhängigkeit vom Menopausenstatus kommen in der Therapie des primären, nicht metastasierten Mammakarzinoms neben dem selektiven Östrogenrezeptormodulator Tamoxifen auch Aromatasehemmer (AI) sowie Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analoga (GnRH-Analoga) zum Einsatz (Bauerfeind 2019).

Im adjuvanten Setting werden die Behandlungsjahre 1 – 5 der initialen Therapie zugeordnet. Eine über diesen Zeitraum hinausgehende Behandlung wird als erweiterte adjuvante Therapie bezeichnet (AGO 2021). Die neoadjuvante endokrine Behandlung stellt keine Standardtherapie dar und kann zur Evaluierung tumorbiologischer Faktoren im Rahmen von Studien erwogen werden (AWMF 2020). Darüber hinaus kann sie bei Patientinnen mit einem hormonsensitiven Mammakarzinom angezeigt sein, wenn eine operative oder zytostatische Behandlung nicht möglich bzw. nicht erwünscht ist (Spring et al. 2016).

In der Prämenopause sollte eine Tamoxifentherapie bei Vorliegen eines niedrigen Rezidivrisikos über einen Zeitraum von mindestens 5 Jahren erfolgen. Bei prämenopausalen Patientinnen mit einem höheren Rückfallrisiko sollte nach adjuvanter Chemotherapie zusätzlich über einen Zeitraum von 2 – 5 Jahren die Ovarialfunktion supprimiert werden, solange keine inakzeptablen Nebenwirkungen auftreten und die Betroffene eindeutig prämenopausal ist (AGO 2021) (Bauerfeind 2019). Die Gabe eines Aromatasehemmers in der Prämenopause wird in den aktuellen Empfehlungen der AGO mit einem „+“ gewertet und darf für die gesamte Therapiedauer nur in Kombination mit einem GnRH-Analagon erfolgen. Sie ist angezeigt bei Vorliegen eines hohen Rezidivrisikos bzw. bei Patientinnen unter 35 Jahren und Indikation zur (neo-)adjuvanten Chemotherapie (AGO 2021) (AWMF 2020). Bei Vorliegen einer relevanten Kontraindikation gegen Tamoxifen besteht zudem die Möglichkeit einer Monotherapie mit einem GnRH-Analagon (AGO 2021) (Cuzick et al. 2007). Darüber hinaus kann eine Hormonablation mittels Radiatio oder bilateraler Ovariectomie erreicht werden. Sollte die Betroffene während der Therapie postmenopausal werden, kann die Behandlung nach vorheriger 5-jähriger Tamoxifengabe mit einem Aromatasehemmer für weitere 2 – 3 Jahre fortgeführt werden (Bauerfeind 2019). Die erweiterte adjuvante endokrine Therapie (EAT) ist indiziert bei Patientinnen mit einem erhöhten Rezidivrisiko und beinhaltet eine Tamoxifeneinnahme über weitere 5 Jahre nach Komplettierung der initialen Behandlung (AGO 2021). In der postmenopausalen Situation kann sowohl auf Tamoxifen als auch auf die Aromatasehemmer Anastrozol, Letrozol und Exemestan zurückgegriffen werden.

Die endokrine Therapie in der Postmenopause sollte in den ersten 5 Behandlungsjahren vorzugsweise sequentiell erfolgen und die Gabe eines Aromatasehemmers über einen Zeitraum von 2 - 3 Jahren beinhalten (Bauerfeind 2019). Im Falle eines invasiven lobulären Mammakarzinoms oder eines erhöhten Rückfallrisikos sollte die entsprechende Patientin im

Rahmen der initialen Therapie direkt mit einem AI behandelt werden, gefolgt von Tamoxifen (Cuzick et al. 2010) (Metzger Filho et al. 2015). In den aktuellen AGO-Empfehlungen zur EAT in der Postmenopause werden sowohl die Weiterführung der Tamoxifenbehandlung für weitere 5 Jahre als auch die Applikation eines Aromataseinhibitors für 2 - 5 Jahre nach initialer Tamoxifengabe als mögliche Therapieoptionen aufgeführt (AGO 2021). Des Weiteren kann nach erfolgter Switch-Therapie, welche sowohl den Wechsel von Tamoxifen auf einen AI als auch den umgekehrten Fall beschreibt, bei Vorliegen eines erhöhten Rezidivrisikos und guter Verträglichkeit eine Fortführung der AI-Behandlung für 2 – 5 Jahre erwogen werden (AGO 2021) (Bauerfeind 2019).

Der Benefit des endokrinen Behandlungszweigs für die Patientinnen liegt bei adjuvanter Anwendung und hinreichender Adhärenz in einer signifikanten Senkung der Rezidiv- und Versterbewahrscheinlichkeit (Davies et al. 2011) (EBCTCG 2005). Bei drohender Gefährdung der Therapieadhärenz aufgrund schwerer Nebenwirkungen kann in der Postmenopause ein Präparatewechsel zwischen den Substanzklassen oder innerhalb einer Substanzklasse in Betracht gezogen werden (Bauerfeind 2019).

1.6.2.3 Antikörpertherapie

Im Hinblick auf die Behandlung des frühen Mammakarzinoms mit HER2/neu-Überexpression stehen derzeit die monoklonalen Antikörper Trastuzumab und Pertuzumab sowie das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat T-DM1 zur Verfügung. Patientinnen mit einem HER2/neu positiven Tumor (IHC-Score 3+ und 2+ und/oder ISH-positiv), welcher einen Durchmesser von ≥ 1 cm aufweist, sollen eine (neo-)adjuvante Therapie mit Trastuzumab erhalten (AWMF 2020). Bei Vorliegen eines erhöhten Metastasierungsrisikos sollte auch bei Patientinnen mit kleinen HER2/neu-positiven Tumoren (Durchmesser < 1 cm) und pathologisch negativem Nodalstatus die Applikation einer Chemo- und Antikörpertherapie nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung in Betracht gezogen werden (Banerjee & Smith 2010) (Curigliano et al. 2009) (Horio et al. 2012).

Die Anwendung der dualen HER/neu-Blockade mit Trastuzumab und Pertuzumab erstreckt sich auf die neoadjuvante Therapie von High-Risk-Patientinnen sowie die metastasierte Situation (Gianni et al. 2016) (Giordano et al. 2014) (Schneeweiss et al. 2018). Darüber hinaus besteht eine Zulassung für die adjuvante Behandlung des frühen Mammakarzinoms mit HER2/neu-Überexpression, welches einen negativen Hormonrezeptorstatus und/oder positiven Nodalstatus aufweist (Minckwitz et al. 2017). Sowohl die einfache als auch die duale HER2/neu-Blockade begünstigt eine pathologische Komplettremission, sofern sie simultan zur neoadjuvanten Chemotherapie durchgeführt wird (Buzdar et al. 2005) (Untch et al. 2011).

Das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat T-DM1 kommt, bei Vorliegen eines inoperablen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Befundes, in der Zweitlinientherapie des einschlägig

vorbehandelten, HER2/neu-positiven Mammakarzinoms zum Einsatz (Vetter 2015). Im Rahmen der adjuvanten Behandlung sollte die Trastuzumab- und/oder Pertuzumab-Gabe vorzugsweise parallel zur Taxan-Therapie erfolgen (Gianni et al. 2018) (Perez et al. 2011) (Untch et al. 2010). Die simultane Kombination von Trastuzumab mit Anthrazyklinen wird aufgrund der Kardiotoxizität beider Substanzklassen nicht empfohlen. Im Hinblick auf die frühzeitige Detektion einer kardialen Schädigung ist eine regelmäßige Überwachung der linksventrikulären Auswurfraction während der Antikörpertherapie mit Trastuzumab obligat (AWMF 2020) (Dang et al. 2016).

Die Empfehlungen zur Kombination der Chemotherapie mit der einjährigen Trastuzumab-Gabe basieren auf den Ergebnissen der HERA-Studie, deren Zweijahresarm keinen signifikanten Unterschied im Vergleich zum Einjahresarm zeigte (Cameron et al. 2017). Ein kürzerer Applikationszeitraum wurde im Rahmen der PHARE-Studie untersucht. In diesem Zusammenhang erwies sich die sechsmonatige Trastuzumab-Gabe gegenüber dem einjährigen Therapieregime als nicht unterlegen. (Pivot et al. 2013).

1.6.3 Radiotherapie

Gemäß der aktuellen S3-Leitlinie sollte eine Bestrahlung der betroffenen Mamma bei Vorliegen einer invasiven Tumorkomponente im Anschluss an eine BET erfolgen, um das Risiko eines intramammären Rezidivs zu senken (AWMF 2020). Abweichend von dieser evidenzbasierten Empfehlung kann bei Erkrankten mit einer eindeutig begrenzten Lebenserwartung und einem R0-resizierten, nodal-negativen pT1-Tumor mit Hormonrezeptor-Positivität sowie HER2/neu-Negativität, der im Rahmen einer adjuvanten Therapie endokrin behandelt wird, auf eine Bestrahlung verzichtet werden (AWMF 2020).

Die Radiatio des Restbrustgewebes sollte innerhalb von 4 – 6 Wochen nach operativer Behandlung erfolgen (Nixon et al. 1994). Im Falle einer adjuvanten Chemotherapie sollte binnen 2 – 4 Wochen nach deren Abschluss mit der Bestrahlung begonnen werden. Im Rahmen einer hypofraktionierten Radiotherapie wird eine Gesamtdosis von 40 Gy mit ca. 15 – 16 Fraktionen in 3 – 5 Wochen verabreicht. Verglichen mit der konventionellen Fraktionierung, die mit einer Gesamtdosis von 50 Gy mit ca. 25 – 28 Fraktionen in 5 – 6 Wochen appliziert wird, liefert die hypofraktionierte Bestrahlung nach durchgeführter BET ähnliche Ergebnisse im Hinblick auf die lokale Tumorkontrolle, bei verkürzter Therapiedauer und geringerer Toxizität (Haviland et al. 2013) (Owen et al. 2006) (Whelan et al. 2010).

Obwohl die lokale Dosisaufsättigung (Boost-Bestrahlung) des Tumorbettes mit einer Verminderung des Lokalrezidivrisikos assoziiert ist, birgt sie keinen signifikanten Überlebensvorteil für die erkrankten Personen (Bartelink et al. 2015) (Vrieling et al. 2017). In Bezug auf das Kosten-Nutzen-Verhältnis der Boost-Bestrahlung liegt der absolute Benefit bei den jüngeren Patientinnen, sodass sie allen Betroffenen unter 50 Jahren zu empfehlen ist. In

der Altersgruppe der über 50-Jährigen sollte eine Dosisaufsättigung des Tumorbettes bei Vorliegen eines High-Risk-Tumors in Erwägung gezogen werden (Antonini et al. 2007).

Die Radiatio der Brustwand nach durchgeführter Mastektomie geht mit einer Risikoreduktion in Bezug auf die Entstehung eines Lokalrezidivs sowie einer Verbesserung des Gesamtüberlebens bei lokal fortgeschrittenen und nodal-positiven Mammakarzinomen einher und sollte den Hochrisikopatientinnen vorbehalten bleiben (McGale et al. 2014). Eine strahlentherapeutische Behandlung der Lymphabflusswege wird nach spezieller Indikation in konventioneller Fraktionierung durchgeführt und beschränkt sich für gewöhnlich auf die supra- /infraklavikuläre sowie die Mammaria-interna-Region (Bauerfeind 2019).

Die Bestrahlung der Axilla sollte nach erfolgter SLND oder einer inkompletten Dissektion mit residualem Tumorgewebe in Betracht gezogen werden (AWMF 2020). Im Falle eines neoadjuvant behandelten Mammakarzinoms bildet die lokoregionäre Radiatio einen essentiellen Bestandteil des adjuvanten Therapiearms. Die Indikation zur postoperativen Strahlentherapie nach NACT wird auf Basis des prätherapeutischen Tumorstadiums festgelegt und folgt den Empfehlungen zur postoperativen Strahlentherapie nach brusterhaltender oder ablativer Operation. Das Ausmaß des klinischen oder histopathologischen Ansprechens auf die primär systemische Therapie wird in diesem Zusammenhang nicht berücksichtigt (Kishan & McCloskey 2016) (Rusthoven et al. 2016).

2 Fragestellung

Beim Mammakarzinom handelt es sich um eine heterogene Erkrankung, deren Behandlungserfolg neben dem histomorphologischen Profil des Primärtumors auch maßgeblich von dessen tumorbiologischen Eigenschaften bestimmt wird. Insbesondere die Zuordnung der malignen Brusttumoren zu prognostisch und therapeutisch relevanten Gruppen stellt einen wesentlichen Schritt für die Therapieplanung dar (Lebeau 2020).

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den Einfluss der intrinsischen Subtypen auf das Behandlungsergebnis der neoadjuvanten Systemtherapie in der Brust bzw. Axilla zu untersuchen und ihren Stellenwert für die Prädiktion einer pathologischen Komplettremission aufzuzeigen. In diesem Zusammenhang wurden die Daten von 407 Patientinnen, welche an der Universitätsfrauenklinik Rostock im Rahmen ihrer Brustkrebserkrankung primär systemisch behandelt worden sind, sowohl uni- als auch multivariat geprüft. Zudem wurde darauf geachtet, weitere, für die Primärdiagnostik bedeutsame histomorphologische sowie tumorbiologische Parameter in die statistischen Analysen einzubeziehen, um die klinische Relevanz der Ergebnisse zu steigern.

3 Material und Methoden

3.1 Datenerfassung und Patientenkollektiv

Dieser Arbeit lagen die Daten von 407 Patientinnen zugrunde, welche im Zeitraum vom 11.03.2010 bis 30.01.2019 an der Universitätsfrauenklinik Rostock infolge der Diagnose eines primär invasiven Mammakarzinoms eine neoadjuvante Systemtherapie erhielten. Als weitere Einschlusskriterien fungierten die Tumorgroße T1 bis T3 nach TNM-Klassifikation sowie eine fehlende Metastasierung bei Diagnosestellung. Dementsprechend wurden männliche Patienten sowie Patientinnen mit einem klinisch imponierenden DCIS, LCIS oder T4-Tumor nicht berücksichtigt. Hinsichtlich des Diagnosezeitraums zwischen 2010 bis 2018 konnte als Datenbankschluss für die individuellen Follow-Up-Daten der 15.10.2019 detektiert werden. Die Erfassung der Patientendaten erfolgte durch das Krebsregister Rostock. Fehlende Werte innerhalb der Datensatzes konnten mittels klinikinterner Datenbankrecherche ergänzt werden.

Allgemeine Patientendaten:

- Patientenalter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung
- Diagnosedatum
- Sterbedatum
- Datum der letzten Meldung an das Krebsregister Rostock (Follow-up-Datum)
- Diagnoseschlüssel nach ICD-10
- Rezidivdatum

Dokumentierte Tumorparameter:

- Lokalisation des Primärtumors
- Multizentrität
- Histologischer Subtyp
- Histologisches Grading
- Tumorgroße nach TNM-Klassifikation (klinisch und pathologisch)
- Pathologischer Durchmesser des Primärtumors
- Nodalstatus nach TNM-Klassifikation (klinisch und pathologisch)
- Anzahl der operativ entfernten axillären Lymphknoten
- Globaler Rezeptorstatus für Östrogen und Progesteron
- Immunhistochemischer Nachweis der Östrogenexpression
- Immunreaktiver Score (IRS) nach Remmele für Östrogen
- Immunhistochemischer Nachweis der Progesteronexpression
- Immunreaktiver Score (IRS) nach Remmele für Progesteron
- HER2/neu-Score
- Ergebnis der FISH

- Ki-67-Proliferationsindex
- Resektionsrand
- Peritumorale Veneninvasion (klinisch und pathologisch)
- Peritumorale Lymphgefäßinvasion (klinisch und pathologisch)
- Art des Rezidivs

Die Parameter „peritumorale Veneninvasion“ und „peritumorale Lymphgefäßinvasion“ konnten aufgrund der hohen Anzahl fehlender Werte im Datenkollektiv für die statistische Auswertung nicht herangezogen werden.

Dokumentierte Therapiedaten:

- Datum und Methode der neoadjuvanten Systemtherapie
- Datum und Methode der adjuvanten Strahlentherapie
- Datum der operativen Versorgung und Operationsmethode

3.2 Analyse der pathomorphologischen Parameter

3.2.1 Histologischer Phänotyp

„Die WHO-Klassifikation bildet traditionell die diagnostische Basis, auf der die Tumoren der Mamma weltweit eingeordnet und benannt werden“ (Lebeau et al. 2014). Die Mehrzahl aller Mammakarzinome (ca. 75 %) entspricht dem invasiven Karzinom ohne speziellen Zelltyp (NST), auch wenn dieses bis zur 3. Auflage der WHO-Klassifikation der Tumoren der Mamma nicht als solches bezeichnet wurde. Die Änderung in der WHO-Nomenklatur ergab sich aus der Tatsache, dass es sich bei Tumoren, die vormals als „invasiv-dukta“ klassifiziert worden sind, um eine heterogene Gruppe handelt, die formal keinem speziellen Typ zugewiesen werden kann (Lebeau et al. 2014).

Da ein Teil der Studienpopulation ihre Brustkrebsdiagnose allerdings vor dem Jahr 2012 erhielt, ist der veraltete Terminus „invasiv-duktales Karzinom“ in der vorliegenden Arbeit beibehalten worden.

3.2.2 Histologisches Grading

Das histologische Grading beschreibt das Ausmaß der Abweichung des Tumorgewebes von Normalgewebe. Als Gradingverfahren hat sich für die invasiven Karzinome das System von Elston und Ellis bewährt, nach welchem auch die Tumoren in der vorliegenden Studie graduiert wurden. Auf Grundlage einer semiquantitativen Beurteilung von Tubulusbildung, Kernpleomorphie und Mitoserate wird ein Summenscore errechnet, der eine Zuordnung des Tumors zu einer der drei im Folgenden aufgeführten Gradingstufen (Bauerfeind 2019) (Elston & Ellis 1991) (Galea et al. 1992) erlaubt:

- G1 (Summenscore 3 - 5): gut differenziert
- G2 (Summenscore 6 - 7): mäßig differenziert
- G3 (Summenscore 8 - 9): schlecht differenziert

3.3 Analyse der immunhistologischen Parameter

3.3.1 Hormonrezeptorstatus

Die Bestimmung des Hormonrezeptorstatus erfolgt immunhistochemisch am Paraffinschnitt. Als Ergebnis der immunhistologischen Untersuchung wird obligatorisch der Hormonrezeptorgehalt in Prozent positiver Zellen getrennt für den Östrogen- und Progesteronrezeptor angegeben (Petru et al. 2019). Eine Östrogenrezeptor-Positivität liegt vor, wenn sich mindestens 1 % der Tumorzellkerne anfärben lassen (Hammond et al. 2010). Im Hinblick auf den Progesteron-Rezeptor gilt ein Schwellenwert von $\geq 10\%$ (AGO 2021). Die vorliegende Arbeit orientiert sich an den oben genannten Grenzwerten.

Bei einem Großteil der Studienteilnehmerinnen wurde zusätzlich der IRS nach Remmele und Stegner bestimmt. Dieser Score errechnet sich aus dem Produkt von Färbeintensität (Score 0 – 3) und dem Prozentsatz positiver Zellen (Score 0 – 4). Es ergeben sich somit Werte zwischen 0 und 12, wobei ein immunreaktiver Score ≥ 2 als hormonrezeptorpositiv zu werten ist (Remmele & Stegner 1987).

3.3.2 HER2/neu-Status

Bei HER2/neu handelt es sich um einen Wachstumsfaktor, der an der Proliferation und Differenzierung von Zellen beteiligt ist. Etwa 15 % der Mammakarzinome zeigen eine Genamplifikation von HER2/neu. Der HER2/neu-Status wird immunhistochemisch und/oder mit In-situ-Hybridisierung am Paraffinmaterial bestimmt (Bauerfeind 2019).

Das semiquantitative Bewertungssystem, welches in Kapitel 1.4.2 bereits beschrieben worden ist, diente auch in der vorliegenden Arbeit als Grundlage für die Beurteilung der HER2/neu-

Immunhistochemie. Bei unklaren Befunden (Score 2+) wurde das Ergebnis der FISH betrachtet.

3.3.3 Ki-67-Proliferationsindex

Ki-67 ist ein Protein, das während des gesamten Zellteilungszyklus in menschlichen Zellen exprimiert wird und mittels immunhistologischer Verfahren nachgewiesen werden kann. Da es lediglich in der G0-Phase nicht nachweisbar ist, stellt es einen validen Marker für die tumorale Proliferationsaktivität dar (Wacker et al. 2020). Der Ki-67-Labeling-Index gibt Auskunft über den prozentualen Anteil Ki-67-positiver Zellen an der gesamten Tumorzellpopulation (Bauerfeind 2019). In Bezug auf einen klinisch relevanten und allgemein anerkannten Schwellenwert (Cut-off) findet sich derzeit kein Konsens im Bereich der Fachliteratur.

In der vorliegenden Arbeit wurde entsprechend den Empfehlungen des St.-Gallen-Konsensus-Panels aus dem Jahr 2013 der Cut-off hinsichtlich der Abgrenzung Luminal A vs. Luminal B-HER2/neu-negativ bei 20 % festgelegt (Harbeck et al. 2013).

3.4 Bestimmung des intrinsischen Subtyps

Für jede der 407 Patientinnen konnte der intrinsische Subtyp anhand immunhistochemischer Kriterien ermittelt werden. Die Zuordnung erfolgte auf Basis der Empfehlungen des St.-Gallen-Konsensus-Panels aus dem Jahr 2017 (Curigliano et al. 2017), die bereits in Kapitel 1.5 erläutert wurden. In der vorliegenden Arbeit ist zwischen fünf Subtypen unterschieden worden, die im Folgenden stichpunktartig dargestellt sind:

- Luminal A
- Luminal B-HER2/neu-negativ
- Luminal B-HER2/neu-positiv
- HER2/neu
- Triple-negativ

Wie bereits in Kapitel 3.3.3 beschrieben, ist die Unterscheidung zwischen dem Luminal A-Subtyp und den HER2/neu-negativen Luminal B-Subtyp mithilfe des Ki-67-Proliferationsindex vorgenommen worden. Der Cut-off wurde in der vorliegenden Studie bei 20 % gesetzt. Demnach sind Tumoren mit positivem Hormonrezeptorstatus, fehlender HER2/neu-Genamplifikation und einer Ki-67-Expression < 20 % als Luminal A und solche mit einer Ki-67-Expression $\geq$ 20 % als Luminal B klassifiziert worden. Mammakarzinome, die in Bezug auf den Ki-67-Proliferationsindex innerhalb des Datensatzes fehlende Werte aufwiesen, wurden dem entsprechenden Subtyp anhand des PgR-Status sowie des histologischen Differenzierungsgrads zugewiesen. In diesem Zusammenhang sind G1-Tumoren mit einem

PgR-Status ≥ 20 % dem Luminal A-Subtyp und G3-Tumoren mit einem PgR-Status < 20 % dem HER2/neu-negativen Luminal B-Subtyp zugeteilt worden.

3.5 Untersuchung des Therapieansprechens

Angesichts fehlender Angaben im Datensatz konnte das klinische Ansprechen der primär systemischen Therapie in der Brust bzw. Axilla nicht untersucht werden. Stattdessen wurde das histopathologische Therapieansprechen anhand eines Vergleichs zwischen der klinischen Tumor- bzw. Nodalkategorie und der pathologischen Tumor- bzw. Nodalkategorie analysiert. Als pathologische Komplettremission galt in der vorliegenden Arbeit das Fehlen eines invasiven oder nichtinvasiven Tumorrests sowie die Abwesenheit von Metastasen in den regionären Lymphknoten (ypT0 ypN0), konform gehend mit der pCR-Definition in den Studien der GBG. Ferner wurden drei weitere Gruppen gebildet, deren Bezeichnungen aus der Leitlinie zur Evaluierung des Therapieansprechens bei der Behandlung solider Tumoren (RECIST 1.1) entlehnt worden sind:

- Pathologische Teilremission (pPR)
 - o Verbesserung in der T-Kategorie und/oder in der N-Kategorie, jedoch keine pCR (ypT0 ypN0)
- Pathologische Stabilisierung der Tumorerkrankung (pSD)
 - o Keine Veränderung in der T-Kategorie und in der N-Kategorie
- Pathologische Progression der Tumorerkrankung (pPD)
 - o Verschlechterung in der T-Kategorie und in der N-Kategorie oder
 - o Keine Veränderung in der T-Kategorie und Verschlechterung in der N-Kategorie oder
 - o Verschlechterung in der T-Kategorie und keine Veränderung in der N-Kategorie

3.6 Analyse der Behandlungskonzepte

3.6.1 Primär systemische Therapie

In Bezug auf die neoadjuvante Systemtherapie wurden verschiedene Gruppen gebildet, die im Folgenden stichpunktartig aufgeführt sind:

- Chemotherapie
 - o Taxane
 - o Anthrazykline, Cyclophosphamid oder Capecitabin
 - o Sonstige Zytostatika

- Antikörpertherapie/HER2/neu-Targeted-Therapie
 - o Trastuzumab
 - o Pertuzumab
 - o Kinaseinhibitoren
 - o T-DM1
 - o Bevacizumab
- Endokrine Therapie

3.6.2 Operative Therapie

Für die Datenanalyse wurden alle operativen Eingriffe im Areal der Brust sowie der Axilla berücksichtigt, die innerhalb von 30 Tagen nach Abschluss der primär systemischen Therapie durchgeführt worden sind. In Bezug auf das chirurgische Vorgehen im Bereich der Mamma wurde zwischen der BET (definiert als Lumpektomie, lokale Exzision, Segmentresektion, Quadrantektomie oder tumoradaptierte Reduktionsplastik) und der Mastektomie (definiert als modifiziert radikale Mastektomie, Ablatio) unterschieden. Die dritte Gruppe bildeten Patientinnen, die innerhalb des oben genannten Zeitraums keine Mamma-OP erhielten. In Bezug auf die Axillachirurgie ist zwischen der SLNB und der ALND differenziert worden. Weiterhin wurden alle Patientinnen, bei denen kein operativer Eingriff im Lymphabflussgebiet der erkrankten Mamma erfolgte, zu einer weiteren Gruppe zusammengefasst.

3.7 Statistische Auswertung

Die statistischen Analysen in der vorliegenden Dissertation wurden mithilfe der Software IBM SPSS Statistics in der Version 27 durchgeführt, welcher auch die Überlebenskurven aus Kapitel 4.17 entstammen. Zur grafischen Darstellung der deskriptiven Häufigkeiten sind die Programme Microsoft Excel Version 2019 und Microsoft Word Version 2019 verwendet worden. Die schriftliche Ausarbeitung erfolgte ebenfalls mit Microsoft Word Version 2019.

Der Chi²-Test kam zum Einsatz, um innerhalb der Vergleichsgruppen vorhandene Unterschiede im Hinblick auf die Häufigkeitsverteilung auf Signifikanz zu prüfen. Für alle statistischen Tests wurde ein zweiseitiges Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ und ein Konfidenzintervall von 95 % festgelegt. Als statistisch signifikant sind demnach alle Ergebnisse gewertet worden, deren Signifikanzwerte (p-Werte) das Signifikanzniveau erreichten.

Hinsichtlich der Überlebenszeitanalyse wurden zunächst Überlebensraten nach Kaplan-Meier für das rezidivfreie Überleben und das Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom intrinsischen Subtyp berechnet. Des Weiteren sind separate Überlebenswahrscheinlichkeiten für das rezidivfreie Überleben und das Gesamtüberleben zum einen in Abhängigkeit vom histopathologischen Therapieansprechen, zum anderen in Abhängigkeit vom klinischen

Nodalstatus bestimmt worden. In Bezug auf die Überprüfung der statistischen Signifikanz der Ergebnisse kam der Log-Rank-Test zum Einsatz, welcher als Standardverfahren in der Überlebenszeitanalyse für Gruppenvergleiche fungiert. Bei sich kreuzenden Kaplan-Meier-Kurven ist der Breslow-Test durchgeführt worden. Für alle Überlebenszeitanalysen wurde als Ereignis entweder der Eintritt des Todes bzw. eines Rezidivs oder das Datum des Datenbankschlusses definiert.

Darüber hinaus sind zwei multivariate Cox-Regressionen durchgeführt worden, um Variablen zu identifizieren, die unabhängig von anderen Einflussparametern zum einen das rezidivfreie Überleben, zum anderen das Gesamtüberleben signifikant beeinflussen. Alle Variablen, die in den zuvor durchgeführten univariaten Cox-Regressionen einen p-Wert von $\leq 0,2$ aufwiesen und der anschließenden Prüfung auf Multikollinearität mittels Korrelationsmatrix sowie Varianzinflationsfaktor (VIF) standhielten, wurden in die entsprechenden multivariaten Regressionsmodelle überführt. Bei den Variablen, die in der multivariaten Cox-Regression ein $p < 0,05$ erreichen konnten, wird angenommen, dass sie einen unabhängigen Vorhersagewert für das krankheitsfreie Überleben respektive für das Gesamtüberleben besitzen. Die Wahrscheinlichkeit für den Eintritt des Todes der Patientin bzw. für das Auftreten eines Rezidivs innerhalb eines definierten Zeitraums wird durch die Hazard Ratio (HR) beschrieben.

Zur Identifikation unabhängiger, signifikanter Einflussfaktoren für das histopathologische Therapieansprechen wurde eine binär logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Als Ereignis ist in diesem Zusammenhang der Eintritt einer pathologischen Komplettremission (ypT0 ypN0) definiert worden. Analog zur Cox-Regression wurde zunächst ein univariates Modell für das entsprechende Ereignis berechnet sowie eine Multikollinearitätsprüfung für die einzelnen Regressoren durchgeführt. Alle Variablen, die in univariaten binär logistischen Regressionsanalyse ein $p \leq 0,2$ zeigten und der Prüfung auf Multikollinearität mittels Korrelationsmatrix sowie VIF standhielten, sind in das entsprechende multivariate Regressionsmodell einbezogen worden. Bei Variablen, die in der Multivarianzanalyse ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ erreichten, wird angenommen, dass sie im Hinblick auf das pathologische Komplettansprechen einen unabhängigen Vorhersagewert besitzen. Anhand der Odds Ratio (OR) wurden die Chancen für das Erreichen einer pCR eingeschätzt. Während OR-Werte > 1 auf eine höhere Chance für das Eintreten des besagten Ereignisses hindeuten, sprechen Werte < 1 für eine Reduzierung derselben. Bei einem OR-Wert von 1 ist das Chancenverhältnis ausgeglichen.

4 Ergebnisse

Hinsichtlich der Beobachtungsdauer, dem sogenannten Follow-up, der als Zeitraum zwischen Diagnosestellung und Datenbankschluss bzw. Tod der Patientin definiert ist, konnte ein Durchschnittswert von 40,5 Monaten ermittelt werden. Die Spannweite des Follow-ups rangierte zwischen 1,6 und 109 Monaten. In die vorliegende Studie wurden 407 Patientinnen inkludiert, die im Rahmen ihrer Brustkrebserkrankung an der Universitätsfrauenklinik Rostock eine neoadjuvante Systemtherapie erhielten, und ihre Daten in Bezug auf die nachfolgenden Gliederungspunkte retrospektiv analysiert. Der Fokus dieser Arbeit liegt auf dem Einfluss der intrinsischen Subtypen auf das Behandlungsergebnis der primär systemischen Therapie in der Brust bzw. Axilla sowie ihrer prädiktiven Relevanz für das Erreichen einer pathologischen Komplettremission. Zur weiteren statistischen Auswertung ist die Studienpopulation hinsichtlich ihres pathologischen Ansprechens auf die neoadjuvante Behandlung in eine pCR-Gruppe und eine Non-pCR-Gruppe geteilt worden.

4.1 Intrinsische Subtypen und histopathologisches Therapieansprechen

Wie aus den Ausführungen in Kapitel 3.4 hervorgeht, wurde in der vorliegenden Studie zwischen fünf Subtypen unterschieden. Ihre Häufigkeitsverteilung im Gesamtkollektiv ist der nachfolgenden Abbildung 1 zu entnehmen.

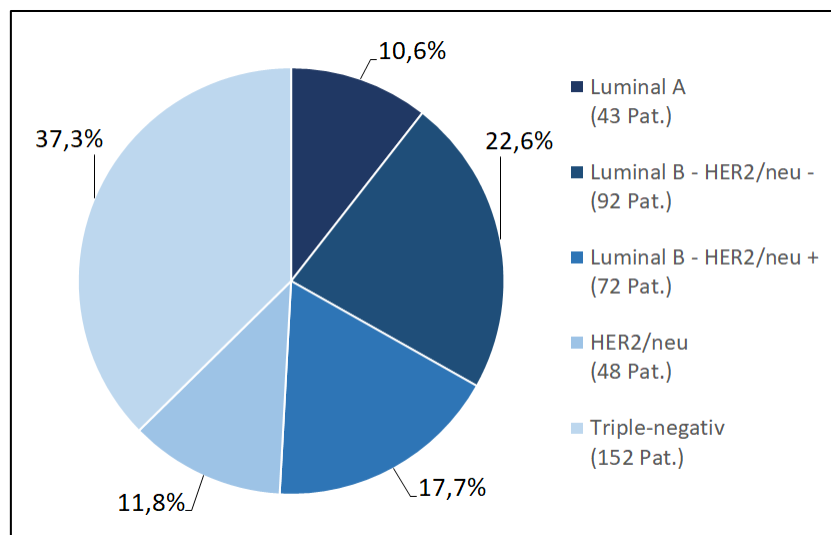


Abbildung 1: Absolute und relative Häufigkeiten der intrinsischen Subtypen im Gesamtkollektiv (n = 407)

Weiterhin wurde das histopathologische Therapieansprechen gemäß den Angaben in Kapitel 3.5 untersucht. In Abbildung 2 ist die Verteilung der absoluten und relativen Häufigkeiten des pathologischen Ansprechens auf die neoadjuvante Systemtherapie in Abhängigkeit vom intrinsischen Subtyp dargestellt. Als pCR galt das Fehlen eines invasiven oder nichtinvasiven Tumorrests sowie die Abwesenheit von Lymphknotenmetastasen (ypT0 ypN0).

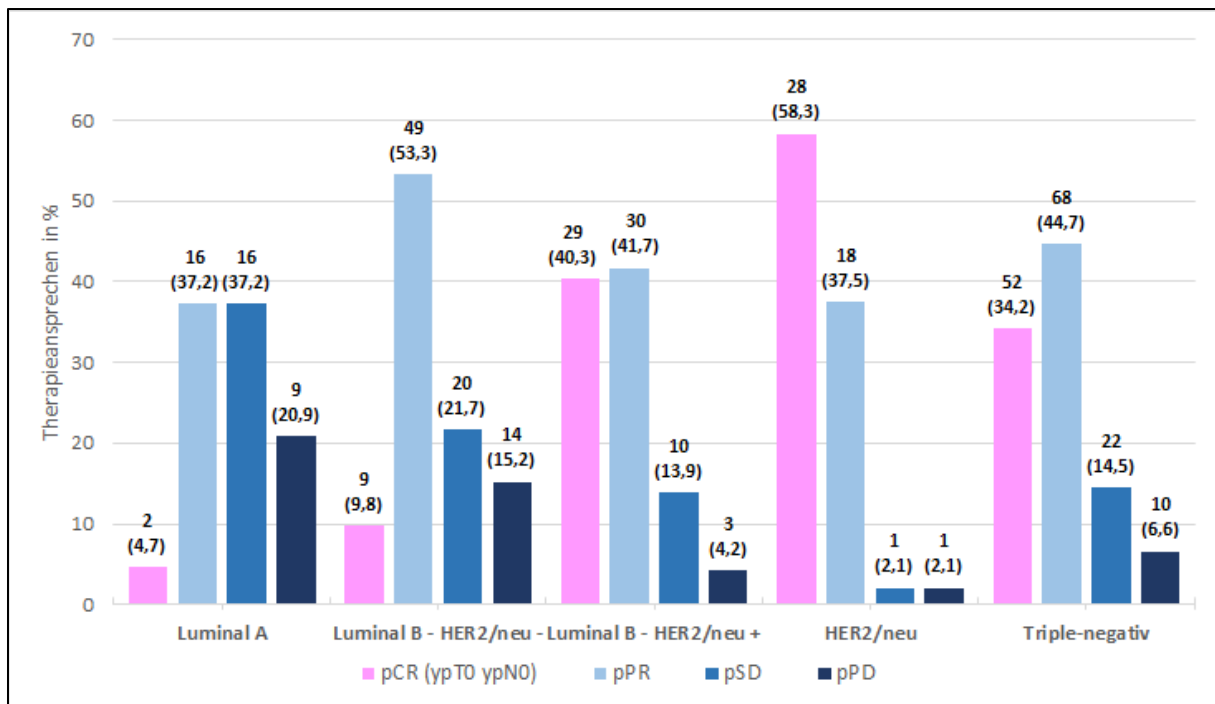


Abbildung 2: Absolute und relative Häufigkeiten des histopathologischen Therapieansprechens (Definition: pCR: ypT0 ypN0), differenziert nach dem intrinsischen Subtyp; Balkenbeschriftung: absolute Häufigkeit (relative Häufigkeit) (n = 407)

Abbildung 3 zeigt ebenfalls die Häufigkeitsverteilung des histopathologischen Therapieansprechens im Gesamtkollektiv in Abhängigkeit vom intrinsischen Subtyp. Im Unterschied zum oben gezeigten Schaubild war die Definition der pCR jedoch ypT0/is ypN0.

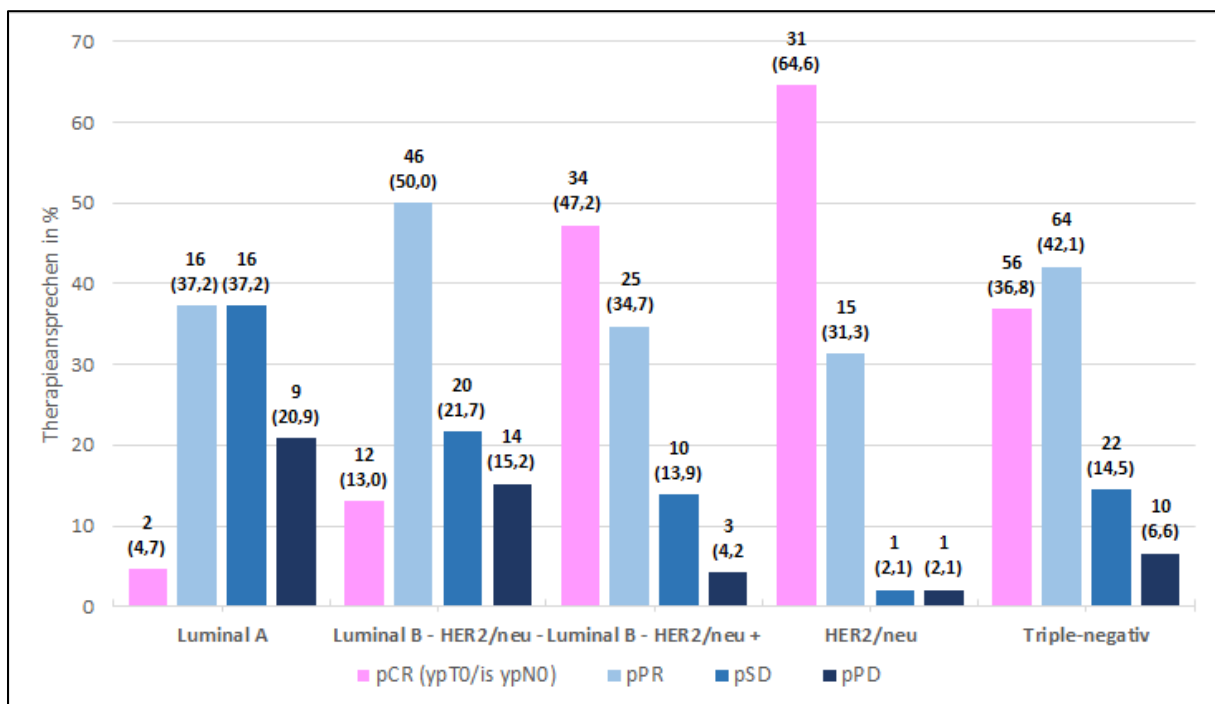


Abbildung 3: Absolute und relative Häufigkeiten des histopathologischen Therapieansprechens (Definition: pCR: ypT0/is ypN0), differenziert nach dem intrinsischen Subtyp; Balkenbeschriftung: absolute Häufigkeit (relative Häufigkeit) (n = 407)

Aufgrund einer uneinheitlichen Begriffsbestimmung der histopathologischen Vollremission in der Fachliteratur sind in der vorliegenden Arbeit die beiden gängigsten pCR-Definitionen berücksichtigt worden: ypT0 ypN0 sowie ypT0/is ypN0. Für Erstgenannte ließ sich eine pCR-Rate von 29,5 % nachweisen. Bei Duldung eines nichtinvasiven Tumorrests (ypT0/is ypN0) lag diese indes bei 33,2 % ($n = 135$).

Mithilfe des Chi²-Tests ist bestätigt worden, dass zwischen den intrinsischen Subtypen und dem histopathologischen Therapieansprechen (ypT0 ypN0) ein hochsignifikanter Zusammenhang besteht ($p < 0,001$). Die Analyse der vorliegenden Daten ergab, dass Tumoren vom Luminal A-Typ mit 4,7 % die niedrigste pCR-Rate innerhalb der Studienpopulation aufwiesen, gefolgt von solchen vom HER2/neu-negativen Luminal B-Typ mit 9,8 %. In der Gruppe der triple-negativen Mammakarzinome konnte bei 34,2 % eine histopathologische Vollremission festgestellt werden. Am häufigsten wurde eine pCR bei Tumoren vom Luminal B-Typ mit positivem HER2/neu-Status sowie bei jenen vom non-luminalen HER2/neu-Typ mit 40,3 % bzw. 58,3 % diagnostiziert.

Tabelle 3: Absolute und relative Häufigkeiten des histopathologischen Therapieansprechens, differenziert nach intrinsischem Subtyp ($n = 407$; $p < 0,001$; $mv = 0$)

Therapie- Ansprechen	Intrinsischer Subtyp									
	Luminal A		Luminal B- HER2/neu -		Luminal B- HER2/neu +		HER2/neu		Triple- negativ	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
pCR (ypT0 ypN0)	2	4,7	9	9,8	29	40,3	28	58,3	52	34,2
Keine pCR	41	95,3	83	90,2	43	59,7	20	41,7	100	65,8
Gesamt	43	100	92	100	72	100	48	100	152	100

Um zu untersuchen, ob der intrinsische Subtyp einen prädiktiven Stellenwert für das Erreichen einer pCR besitzt, wurde mithilfe der binär logistischen Regressionsanalyse eine Univarianzanalyse berechnet, deren Ergebnis in tabellarischer Form in Kapitel 4.14.1 dargestellt ist. Als Referenzkategorie für die Bestimmung der Odds Ratios (OR) diente die Gruppe der Studienteilnehmerinnen mit Tumoren vom Luminal A-Typ. Bei einem $p < 0,001$ konnte der intrinsische Subtyp als hochsignifikanter Einflussfaktor für das Eintreten einer vollständigen histopathologischen Tumorremission verifiziert werden. Es zeigte sich, dass Patientinnen mit einem triple-negativen Mammakarzinom gegenüber jenen mit einem Luminal A-Tumor eine 10,7-mal höhere Chance hatten, eine pCR zu erreichen (Luminal A vs. Triple-negativ: OR = 10,660; $p = 0,001$). Ferner wurde nachgewiesen, dass sich die Chance auf das Eintreten einer pCR um das 28,7-Fache steigerte bei Patientinnen mit einem triple-positiven Mammakarzinom gegenüber solchen mit einem Tumor vom Luminal A-Typ (Luminal A vs.

Luminal B-HER2/neu-positiv: OR = 13,826; $p = 0,001$). Die Chancen der Patientinnen mit einem non-luminalen HER2/neu-positiven Brusttumor auf das Eintreten einer histopathologischen Vollremission waren sogar 28,7-mal so groß wie die derer mit einem Luminal A-Tumor (Luminal A vs. HER2/neu: OR = 28,700; $p < 0,001$). Der HER2/neu-negative Luminal B-Subtyp unterschied sich hinsichtlich seines Einflusses auf das Eintreten einer pCR hingegen nicht signifikant von der Referenzkategorie. Allerdings zeichnete sich ein Trend ab, demzufolge Patientinnen mit einem HER2/neu-negativen Luminal B-Tumor tendenziell höhere Chancen auf das Erreichen einer pCR hatten als diejenigen mit einem Luminal A-Tumor (Luminal A vs. Luminal B-HER2/neu-negativ: OR = 2,223; $p = 0,321$).

4.2 Altersverteilung

Das Durchschnittsalter aller Patientinnen betrug zum Zeitpunkt der Diagnosestellung 52,5 Jahre. Der Altersmedian lag bei 52 Jahren. Während die jüngste Patientin im Alter von 22 Jahren ihre Diagnose erhielt, war die älteste Patientin zum Zeitpunkt der Erstdiagnose 93 Jahre alt. Demzufolge umfasste die Altersspannweite des Gesamtkollektivs 71 Jahre.

Einen Überblick über die absoluten und relativen Häufigkeiten der Altersverteilung im Gesamtkollektiv gibt die nachfolgende Abbildung 4.

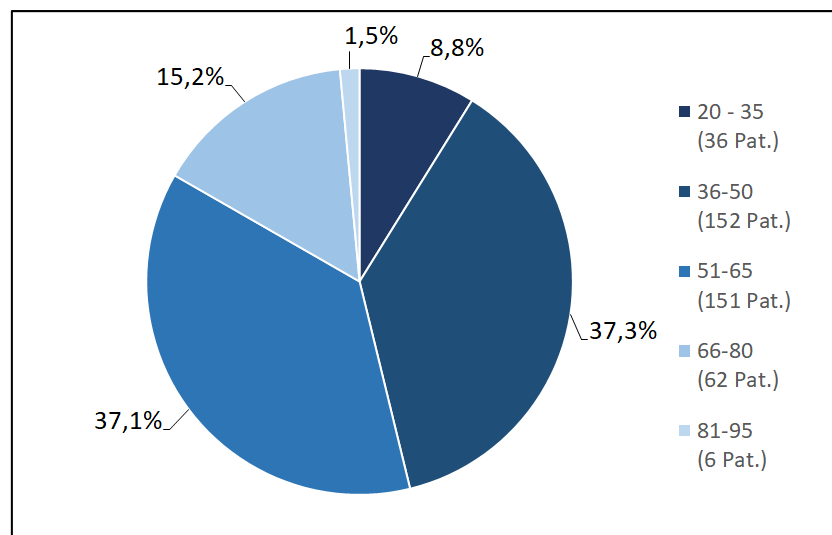


Abbildung 4: Absolute und relative Häufigkeiten der Altersverteilung im Gesamtkollektiv ($n = 407$)

Des Weiteren ist anhand des Chi²-Tests untersucht worden, ob eine Abhängigkeit zwischen dem Alter bei Erstdiagnose und dem histopathologischen Therapieansprechen vorliegt. Um dies eruieren zu können, wurde das Gesamtkollektiv im Vorfeld in zwei Vergleichsgruppen geteilt. Während die eine Gruppe aus Frauen bestand, welche ein Alter von ≤ 40 Jahren bei Diagnosestellung aufwiesen, enthielt die andere Gruppe ausschließlich Frauen, deren Mammakarzinome erstmalig nach dem 40. Lebensjahr diagnostiziert worden waren.

Bei einem $p = 0,083$ konnte nachgewiesen werden, dass das Patientenalter nicht signifikant mit dem Erreichen einer pCR assoziiert ist. Es konnte allerdings ein Trend beobachtet werden, wonach Patientinnen, die bei Diagnosestellung 40 Jahre oder jünger waren, tendenziell seltener eine pCR erreichten (38,2 %) im Vergleich zu denen, die zum Zeitpunkt der Erstdiagnose das 41. Lebensjahr bereits vollendet hatten (38,4 %).

Tabelle 4: Absolute und relative Häufigkeiten des histopathologischen Therapieansprechens, differenziert nach dem Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ($n = 407$; $p = 0,083$; $mv = 0$)

Therapieansprechen	Alter bei Diagnosestellung			
	≤ 40 Jahre		> 40 Jahre	
	n	%	n	%
pCR (ypT0 ypN0)	26	38,2	94	38,4
Keine pCR	42	61,8	245	61,6
Gesamt	68	100	339	100

Ferner konnte mithilfe der univariaten binär logistischen Regressionsanalyse festgestellt werden, dass das Alter bei Erstdiagnose einen signifikanten Einfluss auf das Eintreten einer pCR zu haben scheint ($p = 0,032$). Demnach verringerte sich die Wahrscheinlichkeit für das Erreichen einer vollständigen histopathologischen Tumorremission mit jedem weiteren Lebensjahr um 1,9 % (OR: 0,981; $p = 0,032$). An dieser Stelle muss allerdings bemerkt werden, dass das Patientenalter in das univariate Regressionsmodell als metrische Variable einbezogen worden ist.

4.3 Menopausenstatus

Hinsichtlich des Menopausenstatus ist das Gesamtkollektiv in zwei Gruppen geteilt worden. In diesem Zusammenhang wurden 50-Jährige und jüngere Frauen als prämenopausal, ältere Frauen folglich als postmenopausal eingestuft. Der Anteil der prämenopausalen Frauen im Gesamtkollektiv betrug 46,2 % ($n = 188$). 218 Frauen galten als postmenopausal. Ihr Anteil im Gesamtkollektiv lag demnach bei 53,8 %.

Um herauszufinden, ob ein Zusammenhang zwischen dem Menopausenstatus und dem histopathologischen Therapieansprechen existiert, wurde der Chi²-Test durchgeführt. Sein Ergebnis zeigte bei einem $p = 0,225$ jedoch keine statistische Signifikanz.

Das Ergebnis der univariaten binär logistischen Regressionsanalyse erreichte bei einem $p = 0,225$ ebenfalls nicht das festgelegte Signifikanzniveau, sodass der Menopausenstatus in der vorliegenden Studie nicht als signifikanter Einflussfaktor für das Eintreten einer pCR bestätigt werden konnte.

4.4 Histologischer Phänotyp

Die Häufigkeitsverteilung der einzelnen histologischen Phänotypen im Gesamtkollektiv ist in der nachfolgenden Abbildung 5 veranschaulicht.

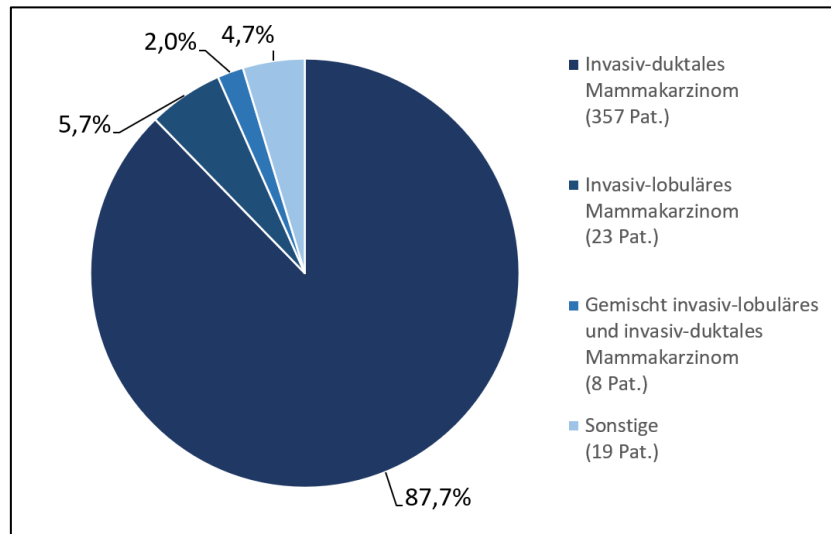


Abbildung 5: Absolute und relative Häufigkeiten der histologischen Phänotypen im Gesamtkollektiv (n = 407)

Bei 87,7 % (n = 357) der Studienpopulation wurde im Rahmen der pathologischen Begutachtung ein invasiv-duktales Mammakarzinom diagnostiziert. Die lobulär-invasive Form des Brustkrebses fand sich bei 5,7 % (n = 23) des Kollektivs. Ein gemischt invasiv-lobuläres und invasiv-duktales Mammakarzinom konnte in 2 % (n = 8) der Fälle gefunden werden. Unter „Sonstige“ wurden alle histologischen Phänotypen zusammengefasst, die innerhalb des Gesamtkollektivs maximal sechsmal auftraten. Mit einem Anteil von 19,3 % (n = 69) ist in der Gruppe der invasiv-duktales Karzinome zusätzlich ein duktales Karzinom mit intraduktaler Komponente diagnostiziert worden.

Das Ergebnis der Kontingenzanalyse zeigte bei einem $p = 0,142$ keine Signifikanz. Es ließ sich allerdings ein statistischer Trend erkennen, demzufolge Patientinnen mit einem invasiv-duktales Mammakarzinom tendenziell, aber nicht signifikant häufiger eine pathologische Komplettremission erreichten (43,2 %) als solche, deren Mammakarzinom einen nichtduktales Phänotyp aufwies (invasiv-lobuläres Karzinom: 21,7 %; sonstige Phänotypen: 14,8 %).

Tabelle 5: Absolute und relative Häufigkeiten des histopathologischen Therapieansprechens, differenziert nach dem histologischen Phänotyp ($n = 407$; $p = 0,142$; $mv = 0$)

Therapie- ansprechen	Histologischer Phänotyp					
	Invasiv-duktales Mammakarzinom		Invasiv-lobuläres Mammakarzinom		Sonstige Phänotypen	
	n	%	n	%	n	%
pCR (ypT0 ypN0)	111	43,2	5	21,7	4	14,8
Keine pCR	246	56,8	18	78,3	23	85,2
Gesamt	357	100	23	100	27	100

Auch das Ergebnis der univariaten binär logistischen Regressionsanalyse erreichte bei einem $p = 0,157$ nicht das festgelegte Signifikanzniveau. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass der histologische Subtyp des Primärtumors keinen Einfluss auf das Erreichen einer pCR zu haben scheint.

4.5 Histologisches Grading

Die Einteilung des histologischen Gradings erfolgte zur Beurteilung der Malignität des Primärtumors. Der histologische Differenzierungsgrad der Tumorgewebes konnte in 99 % ($n = 403$) der Fälle ermittelt werden. In diesem Zusammenhang hatten 57,8 % ($n = 233$) einen G3- und 37,4 % ($n = 161$) einen G2-Tumor. Ein gut differenzierter G1-Tumor wurde in 2,2 % ($n = 9$) der Fälle vorgefunden.

Einen Überblick über die Verteilung der Gradingstufen im Gesamtkollektiv bietet die nachfolgende Abbildung 6.

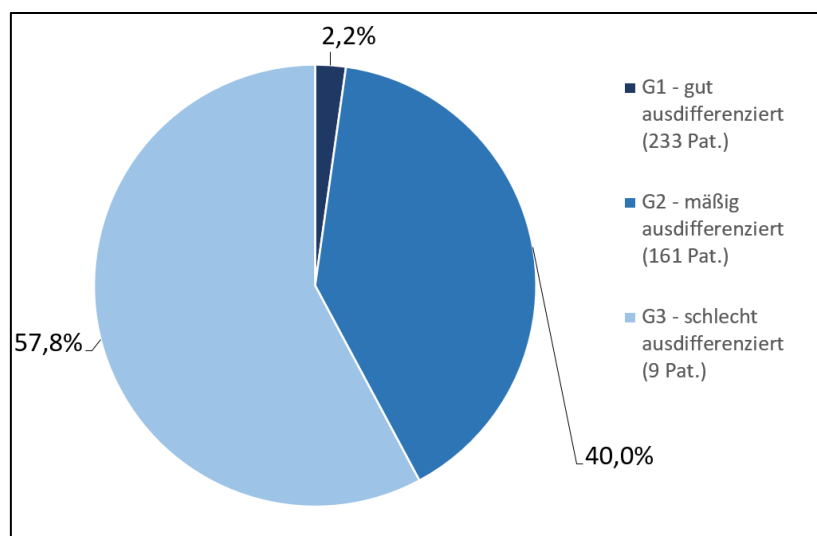


Abbildung 6: Absolute und relative Häufigkeiten der Gradingstufen im Gesamtkollektiv ($n = 403$; $mv = 4$)

Mithilfe des Chi²-Tests wurde untersucht, ob eine Korrelation zwischen dem histologischen Grading und dem histopathologischen Therapieansprechen vorliegt. Diese konnte bei einem $p < 0,001$ bestätigt werden. An dieser Stelle muss allerdings auf die eingeschränkte Aussagekraft des Ergebnisses aufgrund der kleinen Fallzahl in der Gruppe der G1-Tumoren hingewiesen werden.

Die Analyse der Daten ergab, dass Patientinnen mit einem G3-Karzinom in 37,3 % der Fälle eine pCR erreichen konnten. In der Gruppe der Studienteilnehmerinnen mit einem G1-Tumor wurde diese hingegen nur in 22,2 % der Fälle diagnostiziert. Die niedrigste pCR-Rate wiesen mit 18,6 % die Patientinnen auf, deren Tumorzellen mäßig ausdifferenziert waren.

Tabelle 6: Absolute und relative Häufigkeiten des histopathologischen Therapieansprechens, differenziert nach dem histologischen Grading (n = 403; $p < 0,001$; mv = 4)

Therapie- ansprechen	Histopathologisches Grading					
	G1		G2		G3	
	n	%	n	%	n	%
pCR (ypT0 ypN0)	2	22,2	30	18,6	87	37,3
Keine pCR	7	77,8	131	81,4	146	62,7
Gesamt	9	100	161	100	233	100

Anhand der univariaten binär logistischen Regressionsanalyse ist der histologische Differenzierungsgrad der Tumorzellen zudem als hochsignifikanter Prädiktor für Eintreten einer pCR verifiziert worden. Folglich hatten Patientinnen mit einem G3-Karzinom gegenüber denjenigen mit einem besser ausdifferenzierten Primärtumor eine 2,6-mal höhere Chance, eine komplette histopathologische Tumorremission zu erreichen (G3 vs. G1 + G2: OR = 2,570; $p < 0,001$).

4.6 Klinische und pathologische Tumorgroße

Die Beurteilung der klinischen und pathologischen Ausdehnung des Primärtumors erfolgte nach der TNM-Klassifikation. Bezugnehmend auf das klinische Tumorstadium wies die Mehrzahl der Studienpopulation (68,3 %; n = 278) ein Mammakarzinom auf, das der Kategorie cT2 zugeordnet wurde. Bei etwa einem Viertel (25,8 %; n = 105) des Kollektivs war der Tumor ≤ 2 cm (cT1). Ein Karzinom, das bei Diagnosestellung > 5 cm im größten Durchmesser (cT3) gewesen war, fand sich in 5,9 % (n = 24) der untersuchten Fälle.

Im Rahmen der pathologischen Diagnostik wurde mehrheitlich (68,3 %; n = 278) ein Residualtumor gefunden, dessen Größe im Durchschnitt 2 cm betrug. Bei 31,7 % (n = 129) der Studienpopulation konnte hingegen kein Tumorrest im Bereich der Brust festgestellt

werden. In 39,6 % ($n = 161$) der Fälle ist der Residualtumor der Kategorie ypT1 und in 21,6 % ($n = 88$) der Fälle der Kategorie ypT2 zugewiesen worden. Ein Tumorrest, der > 5 cm im größten Durchmesser (ypT3), war, konnte bei 2,7 % ($n = 11$) des Kollektivs diagnostiziert werden. In einem Fall lag ein inflammatorisches Mammakarzinom vor, das der Kategorie ypT4d zugeordnet wurde. Bei 4,2 % ($n = 17$) der Studienpopulation war im Rahmen der pathologischen Begutachtung ein residuales Carcinoma in situ nachgewiesen worden.

Die genaue Verteilung der absoluten Häufigkeiten im Hinblick auf die klinische und pathologische Tumorgroße nach TNM-Klassifikation ist in der nachfolgenden Abbildung 7 dargestellt.

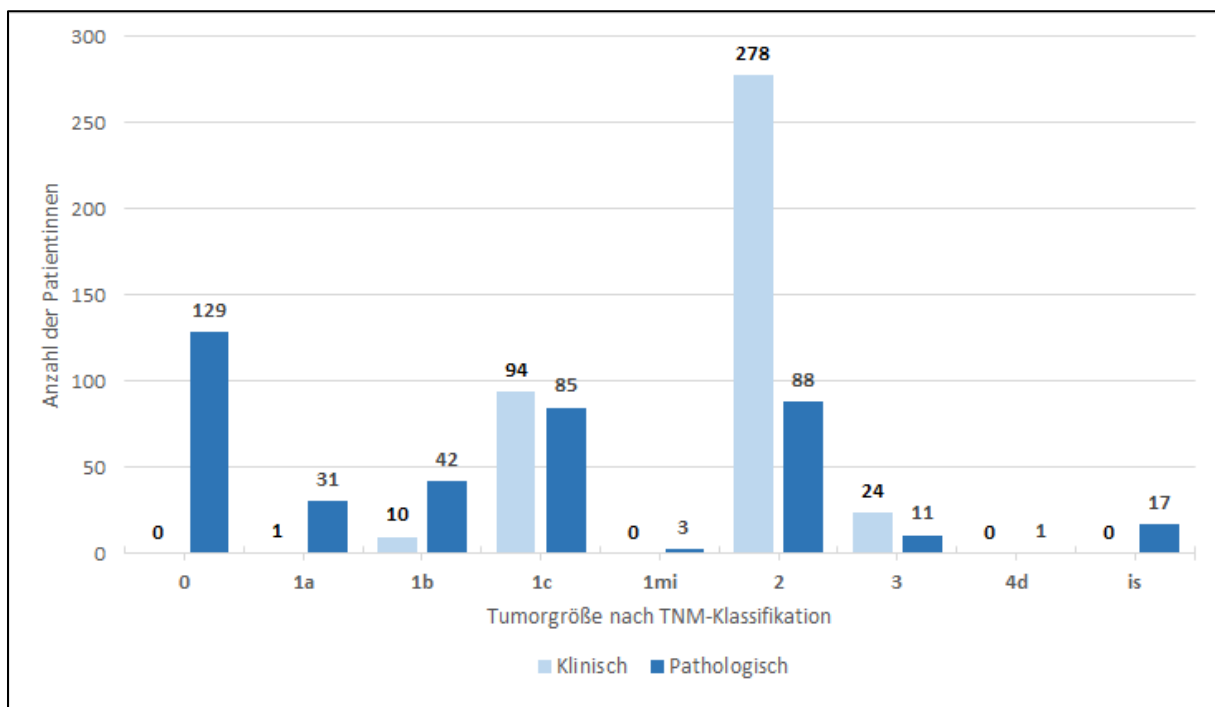


Abbildung 7: Gegenüberstellung der klinischen und pathologischen absoluten Häufigkeiten der Tumorgroße nach TNM-Klassifikation ($n = 407$)

Anhand des Chi²-Tests wurde festgestellt, dass eine signifikante Korrelation zwischen der klinischen Tumorgroße und dem histopathologischen Therapieansprechen besteht ($p = 0,014$). Zur Verbesserung der statistischen Aussagekraft sind die Kategorien cT1a, cT1b und cT1c im Vorfeld zu einer Gruppe zusammengefasst worden.

Es zeigte sich, dass Patientinnen, die einen Tumor der Kategorie cT1 hatten, in 39 % der Fälle eine pCR erreichten. In der Gruppe der Studienteilnehmerinnen, deren Tumor als cT2 klassifiziert wurde, konnte hingegen nur in 27,3 % der Fälle eine histopathologische Vollremission diagnostiziert werden. Die niedrigste pCR-Rate wiesen mit 12,5 % die Patientinnen auf, deren Mammakarzinom zum Zeitpunkt der Erstdiagnose > 5 cm im größten Durchmesser war und somit der Kategorie cT3 zugeteilt worden ist.

Tabelle 7: Absolute und relative Häufigkeiten des histopathologischen Therapieansprechens, differenziert nach der klinischen Tumorgroße (n = 407; p = 0,014; mv = 0)

Therapie- ansprechen	Klinische Tumorgroße (cT)					
	cT1 (1a+1b+1c)		cT2		cT3	
	n	%	n	%	n	%
pCR (ypT0 ypN0)	41	39,0	76	27,3	3	12,5
Keine pCR	64	61,0	202	72,7	21	87,5
Gesamt	105	100	278	100	24	100

Im univariaten Regressionsmodell konnte bei einem $p = 0,021$ die klinische Tumorgroße als signifikanter Einflussfaktor für das Erreichen einer pCR bestätigt werden. Als Referenzkategorie für die Berechnung der OR diente die Gruppe der Studienteilnehmerinnen mit einem Tumor der Kategorie cT1. Demnach verringerte sich die Wahrscheinlichkeit für das Eintreten einer histopathologischen Vollremission um 41,3 % bei Patientinnen, deren Tumor der Kategorie cT2 zugeordnet worden war, im Vergleich zu jenen, deren Tumor bei Diagnosestellung ≤ 2 cm (cT1) im größten Durchmesser gewesen ist. Bei Vorliegen einer cT3-Situation verringerte sie sich im Vergleich zur Referenzkategorie (cT1) sogar um 77,7 % (cT1 vs. cT2: OR = 0,587; $p = 0,027$; cT1 vs. cT3: OR = 0,223; $p = 0,021$).

4.7 Klinischer und pathologischer Nodalstatus

Die Beurteilung des regionären Lymphknotenstatus mittels klinischer und pathologischer Kriterien erfolgte nach den Vorgaben des TNM-Klassifikationssystems der UICC. Im Rahmen der operativen Therapie wurden im Durchschnitt 8 Lymphknoten entfernt. Bei 36 Patientinnen ist die SLNB vor Beginn der primär systemischen Therapie durchgeführt worden. Das entspricht einem Anteil von 8,8 %. Die Mehrheit des Kollektivs (51,1 %; n = 208) wies zum Zeitpunkt der Erstdiagnose keine Tumorstreuung in die Axilla auf und wurde demzufolge als nodal-negativ (cN0) eingestuft. Ein initial positiver Lymphknotenstatus (cN+) fand sich bei 48,9 % (n = 199) des Kollektivs. Im Hinblick auf den pathologischen Nodalstatus lag eine ypN0-Situation in 71,7 % (n = 292) der Fälle vor. Bei 27,5 % (n = 112) der Studienpopulation wurde im Rahmen der pathologischen Diagnostik hingegen ein Lymphknotenbefall nachgewiesen. In drei (0,7 %) Fällen fand sich eine ypNX-Situation, wonach die regionären Lymphknoten pathologisch nicht beurteilt werden konnten.

Weiterhin ist in der Gruppe der Studienteilnehmerinnen mit primärem Nodalbefall (cN+) bei 51,3 % (n = 102) im Zuge der pathologischen Untersuchung eine Konversion zu einem negativen Lymphknotenstatus (ypN0) festgestellt worden.

Einen Überblick über die absolute Häufigkeitsverteilung des klinischen und pathologischen Nodalstatus nach TNM-Klassifikation gibt die nachfolgende Abbildung 8. Wie aus Tabelle 26 im Anhang hervorgeht, existieren Unterschiede zwischen der klinischen und der pathologischen Nodalstatusklassifikation des Mammakarzinoms, sodass ein direkter Vergleich schwerfällt. Die definitionsbedingten Abweichungen sind bei der Betrachtung der Ergebnisse in jedem Fall zu berücksichtigen.

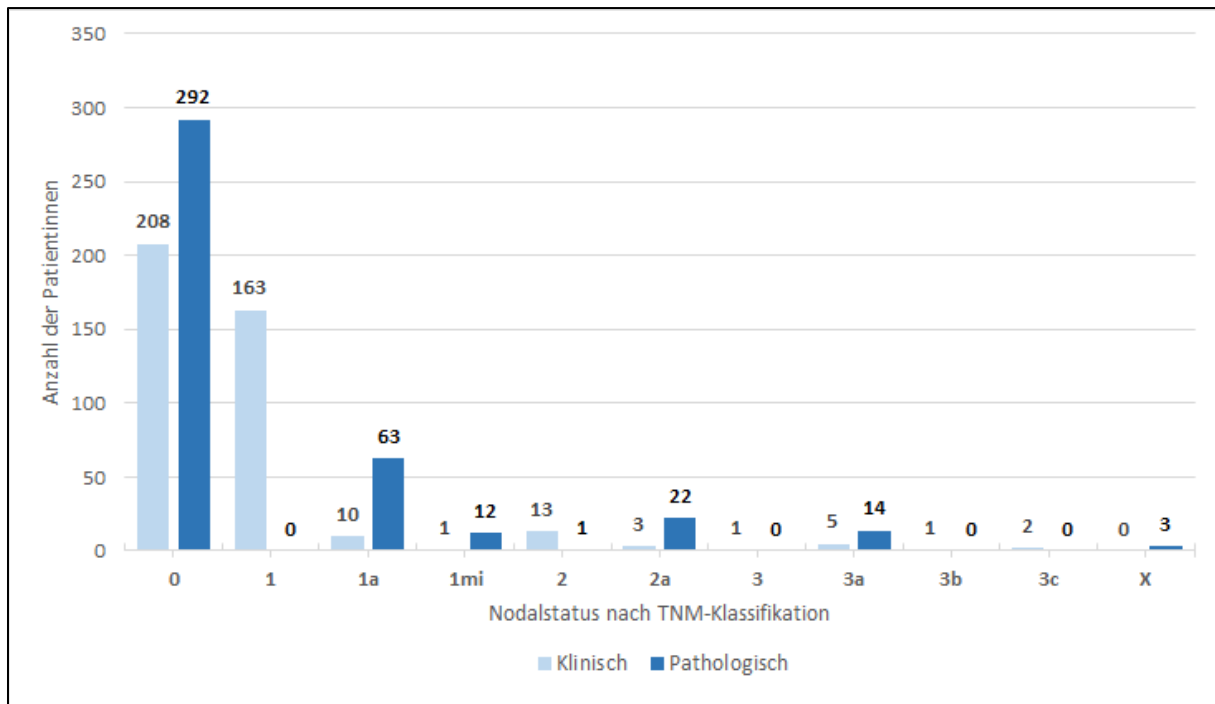


Abbildung 8: Gegenüberstellung der klinischen und pathologischen absoluten Häufigkeiten des Nodalstatus nach TNM-Klassifikation (n = 407)

Um zu ermitteln, ob eine Assoziation zwischen dem klinischen Nodalstatus und dem histopathologischen Therapieansprechen besteht, ist der Chi²-Test durchgeführt worden, dessen Ergebnis bei einem p = 0,664 allerdings keine Signifikanz zeigte. Es ist somit davon auszugehen, dass die betrachteten Variablen voneinander unabhängig sind.

Das Ergebnis der univariaten binär logistischen Regressionsanalyse erreichte bei einem p = 0,665 ebenfalls nicht das festgelegte Signifikanzniveau. Dies deutet darauf hin, dass der axilläre Lymphknotenstatus zum Zeitpunkt der Erstdiagnose keinen Einfluss auf das Eintreten einer vollständigen histopathologischen Tumorremission zu haben scheint.

Darüber hinaus ist mithilfe des Chi²-Tests bestätigt worden, dass zwischen den intrinsischen Subtypen und dem histopathologischen Therapieansprechen in der Axilla ein hochsignifikanter Zusammenhang besteht (p < 0,001). Zur Verbesserung der statistischen Aussagekraft erfolgte im Vorfeld eine Aufbereitung des Datensatzes. Diesbezüglich wurden sämtliche Angaben zu Patientinnen mit klinisch unauffälliger Axilla aus dem Datensatz entfernt, wodurch sich die Fallzahl von 407 auf 199 reduzierte.

Es zeigte sich, dass Patientinnen, die ein luminales (HER2/neu-negatives) Mammakarzinom hatten, unter neoadjuvanter Therapie seltener von einem positiven zu einem negativen Nodalstatus konvertierten als solche mit einem triple-negativen oder einem HER2/neu-positiven Primärtumor.

Tabelle 8: Absolute und relative Häufigkeiten des histopathologischen Therapieansprechens in der Axilla, differenziert nach intrinsischem Subtyp (n = 199; p < 0,001; mv = 0)

Vollständiges Therapieansprechen in der Axilla bei cN+	Intrinsischer Subtyp									
	Luminal A		Luminal B-HER2/neu -		Luminal B-HER2/neu +		HER2/neu		Triple-negativ	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Ja (ypN0)	2	12,5	15	27,3	22	64,7	25	80,6	38	60,3
Nein (ypN+)	14	87,5	40	72,7	12	35,3	6	19,4	25	39,7
Gesamt	16	100	55	100	34	100	31	100	63	100

4.8 Hormonrezeptorstatus

Bei allen in die Studie eingeschlossenen Patientinnen konnte der Hormonrezeptorstatus erhoben werden. 48,9 % (n = 199) der Studienteilnehmerinnen wiesen einen hormonrezeptornegativen Primärtumor auf. Ein hormonrezeptorpositives Mammakarzinom wurde demnach in 51,1 % (n = 208) der Fälle diagnostiziert. Auf Grundlage von Angaben zum Ergebnis der immunhistochemischen Untersuchung sowie zum IRS nach Remmele wurden 98,6 % (n = 205) der hormonsensitiven Tumoren als ER-positiv und 76,4 % (n = 159) als PgR-positiv klassifiziert.

Mithilfe des Chi²-Tests konnte eine hochsignifikante Korrelation zwischen dem globalen Hormonrezeptorstatus und dem histopathologischen Therapieansprechen nachgewiesen werden (p < 0,001). Demnach erreichten Patientinnen, deren Tumor einen negativen Hormonrezeptorstatus aufwies, signifikant häufiger eine pCR (39,7 %) als solche, deren Tumor als hormonrezeptorpositiv klassifiziert worden war (19,7 %).

Tabelle 9: Absolute und relative Häufigkeiten des histopathologischen Therapieansprechens, differenziert nach dem globalen Hormonrezeptorstatus ($n = 407$; $p < 0,001$; $mv = 0$)

Therapieansprechen	Hormonrezeptorstatus			
	positiv		negativ	
	n	%	n	%
pCR (ypT0 ypN0)	41	19,7	79	39,7
Keine pCR	167	80,3	120	60,3
Gesamt	208	100	199	100

Im univariaten Regressionsmodell erwies sich der Hormonrezeptorstatus zudem als hochsignifikanter Prädiktor für das Erreichen einer pCR ($p < 0,001$). Demnach verringerte sich die Wahrscheinlichkeit für das Eintreten einer vollständigen histopathologischen Tumorremission um 62,7 % bei Patientinnen mit einem hormonrezeptorpositiven Mammakarzinom im Vergleich zu denen, deren Mammakarzinom als hormonrezeptornegativ beurteilt worden war ($OR = 0,373$; $p < 0,001$).

4.9 HER2/neu-Status

Der HER2/neu-Status konnte bei allen Studienteilnehmerinnen bestimmt werden. Die Analyse der vorliegenden Daten ergab, dass sich in 29,5 % ($n = 120$) der untersuchten Fälle eine Genamplifikation von HER2/neu nachweisen ließ.

Zwischen dem HER2/neu-Status des Tumorgewebes und dem Erreichen einer pCR konnte im Rahmen der Kontingenzanalyse ein hochsignifikanter Zusammenhang festgestellt werden ($p < 0,001$). Demzufolge erreichten Patientinnen, deren Mammakarzinom eine HER2/neu-Überexpression zeigte, signifikant häufiger eine vollständige histopathologische Tumorremission (47,5 %) verglichen mit solchen, die ein HER2/neu-negatives Mammakarzinom hatten (21 %).

Tabelle 10: Absolute und relative Häufigkeiten des histopathologischen Therapieansprechens, differenziert nach dem HER2/neu-Status ($n = 407$; $p < 0,001$; $mv = 0$)

Therapieansprechen	HER2/neu-Status			
	positiv		negativ	
	n	%	n	%
pCR (ypT0 ypN0)	57	47,5	63	21,0
Keine pCR	63	52,5	224	79,0
Gesamt	120	100	287	100

Auch das Ergebnis der univariaten binär logistischen Regressionsanalyse erreichte bei einem $p < 0,001$ das festgelegte Signifikanzniveau. Folglich ist davon auszugehen, dass der HER2/neu-Status einen hochsignifikanten Einfluss auf das Eintreten einer pCR zu haben scheint. Es zeigte sich, dass Patientinnen mit einem HER2/neu-positiven Mammakarzinom eine 3,2-mal höhere Chance auf das Erreichen einer histopathologischen Vollremission hatten im Vergleich zu jenen mit einem HER2/neu-negativen Mammakarzinom ($OR = 3,217$, $p < 0,001$).

4.10 Ki-67-Proliferationsindex

Hinsichtlich des Ki-67-Proliferationsindex lagen für 98 % ($n = 399$) der Studienteilnehmerinnen entsprechende Daten vor. Der Cut-off erfolgte bei 20 %. In diesem Zusammenhang wurde festgestellt, dass 333 der 399 Patientinnen einen Tumor hatten, der eine hohe Proliferationsaktivität aufwies. Das entspricht einem Anteil von 85,5 %.

Weiterhin wurde der Ki-67-Mittelwert für jeden Subtyp bestimmt. Die Analyse der vorliegenden Daten ergab, dass der Ki-67 bei Tumoren vom Luminal A-Typ durchschnittlich bei 10,5 % ($mv = 1$) und bei solchen vom HER2/neu-negativen Luminal B-Typ im Schnitt bei 37,0 % ($mv = 2$) lag. Für die triple-positiven Mammakarzinome konnte ein Ki-67-Mittelwert von 31,1 % ($mv = 2$) berechnet werden. Die höchsten Ki-67-Durchschnittswerte zeigten die Tumoren vom non-luminalen HER2/neu-Typ sowie die triple-negativen Mammakarzinome mit 41,2 % ($mv = 0$) bzw. 49,7 % ($mv = 3$).

Mithilfe des Chi²-Tests ist untersucht worden, ob eine Abhängigkeit zwischen der Proliferationsaktivität der Karzinomzellen und dem histopathologischen Therapieansprechen besteht. Das hochsignifikante Ergebnis ($p < 0,001$) zeigte auf, dass Patientinnen, deren Tumorgewebe eine Ki-67-Expression ≥ 20 % aufwies, signifikant häufiger (33 %) eine pCR erreichten im Vergleich zu denen, deren Tumorgewebe sich durch eine Ki-67-Expression < 20 % auszeichnete (12,1 %).

Tabelle 11: Absolute und relative Häufigkeiten des histopathologischen Therapieansprechens, differenziert nach dem Ki-67-Proliferationsindex ($n = 399$; $p = 0,001$; $mv = 8$)

Therapieansprechen	Ki-67-Proliferationsindex			
	Niedrig (< 20 %)		Hoch (≥ 20 %)	
	n	%	n	%
pCR (ypT0 ypN0)	8	12,1	110	33,0
Keine pCR	58	87,9	223	67,0
Gesamt	66	100	333	100

In der Univarianzanalyse erwies sich die Ki-67-Expression des Primärtumors als hochsignifikanter Prädiktor für das Erreichen einer pCR ($p = 0,001$). Demzufolge stieg die Wahrscheinlichkeit für das Eintreten einer vollständigen histopathologischen Tumorremission mit jedem weiteren Prozent im Ki-67-Proliferationsindex um 1,8 % (OR: 1,018; $p = 0,001$).

4.11 Neoadjuvante Systemtherapie

4.11.1 Gesamtübersicht

Für den Zeitraum zwischen Erstdiagnose und Beginn der primär systemischen Therapie konnte ein Durchschnittswert von 33 Tagen ermittelt werden. Während der kürzeste zeitliche Abstand zwischen Diagnosestellung und Beginn der neoadjuvanten Behandlung einen Tag betrug, belief sich der längste auf 3,5 Monate.

In Bezug auf die deskriptive Statistik wurde die Variable „neoadjuvante Systemtherapie“ in drei Gruppen geteilt, deren Häufigkeitsverteilungen in der nachfolgenden Abbildung 9 veranschaulicht sind.

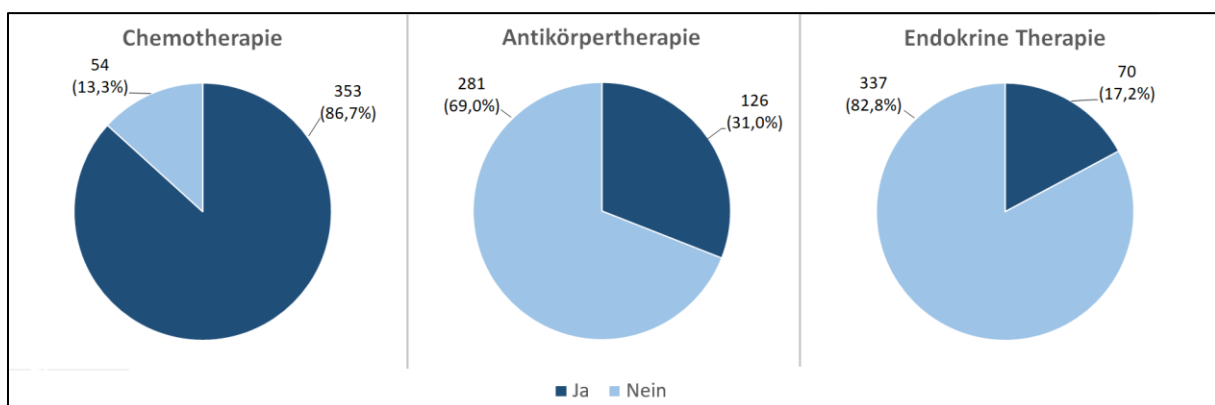


Abbildung 9: Absolute und relative Häufigkeiten der neoadjuvanten Systemtherapie im Gesamtkollektiv ($n = 407$)

4.11.2 Chemotherapie

Im Rahmen der Datenaufbereitung wurden die neoadjuvant verabreichten Zytostatika zu Gruppen zusammengefasst und ihre Häufigkeitsverteilungen im Gesamtkollektiv in Abhängigkeit vom intrinsischen Subtyp analysiert. Die Ergebnisse sind Tabelle 12 zu entnehmen.

Tabelle 12: Absolute und relative Häufigkeiten der neoadjuvant verabreichten Zytostatika, differenziert nach dem intrinsischen Subtyp (n = 353)

	Intrinsischer Subtyp									
	Luminal A		Luminal B-HER2/neu -		Luminal B-HER2/neu +		HER2/neu		Triple-negativ	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Gesamtzahl	17	39,5	80	87,0	58	80,6	46	95,8	152	100
Neoadjuvant verabreichte Zytostatika (mind. 1x):										
Taxane (Paclitaxel, nab-Paclitaxel oder Docetaxel)	17		77		56		42		141	
Anthrazykline (Epirubicin, Doxorubicin) Cyclophosphamid oder Capecitabin	15		74		29		28		52	
Sonstige (Carboplatin, Gemcitabin oder Vinorelbin)	1		6		1		5		61	

Ob ein Zusammenhang zwischen der Applikation einer Chemotherapie und dem histopathologischen Therapieansprechen besteht, wurde mit einem Chi²-Test geprüft. Dieser fiel bei einem $p < 0,001$ höchst signifikant aus. Demnach erreichten Patientinnen, denen keine neoadjuvante Chemotherapie verabreicht wurde, signifikant seltener eine pCR (1,9 %) im Vergleich zu denen, die eine präoperative Zytostatikatherapie erhalten hatten (33,7 %).

Tabelle 13: Absolute und relative Häufigkeiten des histopathologischen Therapieansprechens, differenziert nach der neoadjuvant verabreichten Chemotherapie (n = 407; $p < 0,001$; mv = 0)

Therapieansprechen	Chemotherapie			
	Erhalten		Nicht erhalten	
	n	%	n	%
pCR (ypT0 ypN0)	119	33,7	1	1,9
Keine pCR	234	66,3	53	98,1
Gesamt	353	100	54	100

4.11.3 Antikörpertherapie/HER2/neu-Targeted-Therapie

Analog zur Chemotherapie wurden auch die neoadjuvant applizierten Antikörper bzw. HER2/neu-Targeted-Therapeutika hinsichtlich ihrer Häufigkeitsverteilungen im Gesamtkollektiv in Abhängigkeit vom intrinsischen Subtyp untersucht. Die Ergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt.

Tabelle 14: Absolute und relative Häufigkeiten der neoadjuvant verabreichten Antikörper/HER2/neu-Targeted-Therapeutika, differenziert nach dem intrinsischen Subtyp (n = 126)

	Intrinsischer Subtyp									
	Luminal A		Luminal B-HER2/neu -		Luminal B-HER2/neu +		HER2/neu		Triple-negativ	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Gesamtzahl	2	4,7	3	3,3	68	94,4	45	93,8	8	5,3
Neoadjuvant verabreichte Antikörper (mind. 1x):										
Trastuzumab	0		2		68		43		1	
Pertuzumab	0		1		61		41		1	
Kinaseinhibitoren (Sorafenib oder Lapatinib)	1		0		4		3		1	
T-DM1	0		0		6		1		0	
Bevacizumab	1		1		0		1		6	

In der vorliegenden Studie konnten im Rahmen der Kontingenzanalyse hochsignifikante Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen hinsichtlich der Prävalenz einer pCR nachgewiesen werden ($p < 0,001$). Folglich erreichten Patientinnen, die eine neoadjuvante Antikörpertherapie/HER2/neu-Targeted-Therapie erhielten, signifikant häufiger eine vollständige histopathologische Tumorremission (46,8 %) als diejenigen, denen präoperativ keine Antikörper bzw. HER2/neu-Targeted-Therapeutika verabreicht worden waren (21,7 %).

Tabelle 15: Absolute und relative Häufigkeiten des histopathologischen Therapieansprechens, differenziert nach der neoadjuvant verabreichten Antikörpertherapie (n = 407; $p < 0,001$; mv = 0)

Therapieansprechen	Antikörpertherapie			
	Erhalten		Nicht erhalten	
	n	%	n	%
pCR (ypT0 ypN0)	59	46,8	61	21,7
Keine pCR	67	53,2	220	78,3
Gesamt	126	100	281	100

4.11.4 Endokrine Therapie

Im Rahmen der Datenaufbereitung ist ebenfalls die neoadjuvant verabreichte endokrine Therapie hinsichtlich ihrer Häufigkeitsverteilung im Gesamtkollektiv in Abhängigkeit vom intrinsischen Subtyp analysiert worden. Die Ergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 16: Absolute und relative Häufigkeiten der neoadjuvant verabreichten endokrinen Therapie, differenziert nach dem intrinsischen Subtyp (n = 70)

	Intrinsischer Subtyp									
	Luminal A		Luminal B-HER2/neu -		Luminal B-HER2/neu +		HER2		Triple-negativ	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Gesamtzahl der neoadjuvant verabreichten endokrinen Therapie	27	62,8	21	22,8	19	26,4	1	2,1	2	1,3

Mithilfe des Chi²-Tests konnte nachgewiesen werden, dass ein hochsignifikanter Zusammenhang zwischen der neoadjuvanten endokrinen Therapie und dem histopathologischen Therapieansprechen besteht ($p < 0,001$). Demzufolge erreichten Patientinnen, die eine neoadjuvante Antihormontherapie erhalten hatten, signifikant seltener eine pCR (8,6 %) verglichen mit solchen, deren Mammakarzinom präoperativ nicht endokrin behandelt worden war (33,8 %).

Tabelle 17: Absolute und relative Häufigkeiten des histopathologischen Therapieansprechens, differenziert nach der neoadjuvant verabreichten endokrinen Therapie (n = 407; $p < 0,001$; mv = 0)

Therapieansprechen	Endokrine Therapie			
	Erhalten		Nicht erhalten	
	n	%	n	%
pCR (ypT0 ypN0)	6	8,6	114	33,8
Keine pCR	64	91,4	223	66,2
Gesamt	70	100	337	100

4.12 Operative Behandlung

Die Analyse der vorliegenden Daten ergab, dass 69,9 % (n = 284) der Studienteilnehmerinnen brusterhaltend operiert wurden. Eine Mastektomie ist in 29 % (n = 118) der untersuchten Fälle durchgeführt worden. 1,2 % (n = 5) der Patientinnen des Kollektivs erhielten keinen operativen

Eingriff im Bereich der Brust. Zur Verbesserung der statistischen Aussagekraft wurden Letztgenannte aufgrund der geringen Fallzahl in der Kontingenzanalyse nicht berücksichtigt.

Anhand des Chi²-Tests wurden signifikante Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen hinsichtlich der Prävalenz einer histopathologischen Vollremission nachgewiesen ($p = 0,032$). Während in der pCR-Gruppe 78,2 % mittels BET versorgt werden konnten, wurde bei Nichterreichen einer vollständigen histopathologischen Tumorremission hingegen nur in 67,5 % der Fälle brusterhaltend operiert. In Bezug auf die Mastektomie zeigte sich ein umgekehrtes Bild. Demnach wurden Patientinnen, die eine pCR erreichten, seltener mastektomiert (21,8 %) im Vergleich zu denen, die nach neoadjuvanter Systemtherapie noch einen Tumorrest aufwiesen (32,5 %).

Tabelle 18: Absolute und relative Häufigkeiten der operativen Therapie im Bereich der Brust, differenziert nach dem histopathologischen Therapieansprechen ($n = 402$; $p = 0,032$; $mv = 5$)

Brust-OP	Therapieansprechen			
	pCR (ypT0 ypN0)		Keine pCR	
	n	%	n	%
BET	93	78,2	191	67,5
Mastektomie	26	21,8	92	32,5
Gesamt	119	100	283	100

Um herauszufinden, warum Patientinnen bei Nichterreichen einer pCR häufiger eine Ablatio mammae als eine BET erhielten, wurde die Häufigkeitsverteilung des histologischen Gradings und der klinischen Tumorgroße in den Vergleichsgruppen BET und Mastektomie analysiert.

Mit den vorliegenden Daten konnte kein signifikantes Ergebnis bei der Untersuchung der Häufigkeitsverteilung in Bezug auf das histologische Grading ermittelt werden. Allerdings zeichnete sich bei einem $p = 0,059$ ein Trend ab, wonach Patientinnen, deren Tumorzellen eine gute oder mäßige Ausdifferenzierung aufwiesen, tendenziell, aber nicht signifikant häufiger mastektomiert wurden (34,1 %) im Vergleich zu jenen, deren Tumorzellen eine schlechte Ausdifferenzierung zeigten (25,4 %).

Ferner konnte im Rahmen der Kontingenzanalyse ein hochsignifikanter Zusammenhang zwischen der OP-Methode im Bereich der Brust und der klinischen Ausdehnung des Primärtumors ermittelt werden ($p < 0,001$). Es zeigte sich, dass Patientinnen, deren Karzinom zum Zeitpunkt der Erstdiagnose > 2 cm im größten Durchmesser (cT2 + cT3) war, signifikant häufiger eine Mastektomie erhielten (31,1 %) verglichen mit solchen, die bei Diagnosestellung ein Karzinom ≤ 2 cm (cT1) hatten (25,2 %).

Tabelle 19: Absolute und relative Häufigkeiten der operativen Therapie im Bereich der Brust, differenziert nach der klinischen Tumorgroße (n = 398; p < 0,001; mv = 5)

Brust-OP	Klinische Tumorgroße (cT)					
	cT1 (1a+1b+1c)		cT2		cT3	
	n	%	n	%	n	%
BET	77	74,8	202	73,5	5	20,8
Mastektomie	26	25,2	73	26,5	19	79,2
Gesamt	103	100	275	100	24	100

Die Datenaufbereitung ergab in Bezug auf die Axillachirurgie, dass in 51 % (n = 208) der Fälle eine SLNB durchgeführt worden ist. Eine ALND erhielten 35,1 % (n = 143) der Studienteilnehmerinnen. Bei 12,8 % (n = 56) der Patientinnen des Kollektivs erfolgte im Zeitfenster von 30 Tagen nach Beendigung der primär systemischen Behandlung keine chirurgische Intervention im Lymphabflussgebiet der erkrankten Mamma.

Ob eine Korrelation zwischen der operativen Therapie im Bereich der Axilla und dem histopathologischen Therapieansprechen besteht, wurde mit dem Chi²-Test geprüft, dessen Ergebnis bei einem p = 0,002 das festgelegte Signifikanzniveau erreichte.

In diesem Zusammenhang wurde festgestellt, dass Patientinnen, die eine pCR erreichten, signifikant häufiger eine SLNB erhielten (60 %) verglichen mit solchen, die nach neoadjuvanter Systemtherapie noch einen Tumorrest aufwiesen (47,4 %). Gegenteilige Beobachtungen konnten in der Patientengruppe ohne operativen Eingriff gemacht werden. Während in der pCR-Gruppe bei 5 % keine chirurgische Intervention im Lymphabflussgebiet der erkrankten Mamma erfolgte, wurde bei Vorliegen von Tumorresiduen hingegen in 17,4 % der Fälle auf eine operative Therapie in diesem Bereich verzichtet. In Bezug auf die ALND zeigte sich zwischen den Vergleichsgruppen ein ausgewogenes Verhältnis (pCR: 35,0 %; Non-pCR: 35,2 %).

Tabelle 20: Absolute und relative Häufigkeiten der operativen Therapie im Bereich der Axilla, differenziert nach dem histopathologischen Therapieansprechen (n = 407; p = 0,002; mv = 0)

Axilla-OP	Therapieansprechen			
	pCR (ypT0 ypN0)		Keine pCR	
	n	%	n	%
Keine OP	6	5,0	50	17,4
SLNB	72	60,0	136	47,4
ALND	42	35,0	101	35,2
Gesamt	120	100	287	100

Mithilfe des Chi²-Tests konnte zudem bestätigt werden, dass die OP-Methode im Bereich der Axilla hochsignifikant mit dem klinischen Nodalstatus assoziiert ist ($p < 0,001$).

Während 75 % der Studienteilnehmerinnen mit einem initial negativen Nodalstatus (cN0) eine SLNB erhielten, wurde diese bei Vorliegen eines klinischen Tumorbefalls der axillären Lymphknoten nur in 26,1 % der Fälle durchgeführt. Im Hinblick auf die ALND zeigte sich ein umgekehrtes Bild. Demnach sind initial nodal-positive Patientinnen häufiger chirurgisch mittels ALND versorgt worden (64,3 %) im Vergleich zu jenen, deren regionale Lymphknoten bei Diagnosestellung keinen Tumorbefall zeigten (7,2 %). Ferner konnte festgestellt werden, dass bei Vorliegen eines klinisch negativen Nodalstatus in 17,8 % der Fälle auf eine operative Therapie im Bereich der Axilla verzichtet wurde, während dies in der entsprechenden Vergleichsgruppe (cN+) auf nur 9,6 % der Fälle zutraf.

Anhand der statistischen Analysen konnte gezeigt werden, dass die Auswahl des operativen Vorgehens im Bereich von Brust und Axilla sowohl von histomorphologischen Parametern als auch vom Ergebnis der neoadjuvanten systemischen Therapie abhängig zu sein scheint.

4.13 Überlebenszeitanalyse

4.13.1 Rezidivfreies Überleben

Während in 83,5 % der Fälle ($n = 340$) kein erneuter Tumorbefall auftrat, entwickelten 16,5 % ($n = 67$) der Studienteilnehmerinnen innerhalb des Beobachtungszeitraums ein Rezidiv. Bei 32 Patientinnen (47,8 %) handelte es sich um ein lokoregionäres (intramammär, Thoraxwand, Axilla) und bei 35 Patientinnen (52,5 %) um ein distantes Tumorezidiv. Darüber hinaus fand bei Vorliegen eines Lokalrezidivs in 65 % der Fälle ($n = 21$) eine Fernmetastasierung statt. Der Anteil der Tumorezidive in der Gruppe der verstorbenen Patientinnen lag bei 81,2 % ($n = 36$). Die relative rezidivfreie 5-Jahres-Überlebensrate betrug 78,6 %. Die mediane krankheitsfreie Überlebenszeit konnte nicht berechnet werden, da bis zur maximalen Beobachtungszeit in weniger als der Hälfte der Fälle ein Ereignis eingetreten ist. Im Hinblick auf den durchschnittlichen Zeitabstand zwischen Erstdiagnose und Krankheitsrückfall ist ein Wert von 33 Monaten ermittelt worden. Die kürzeste zeitliche Differenz zwischen den angeführten Ereignissen lag bei 8,1 Monaten, die längste bei 82,4 Monaten. Im Durchschnitt betrug der zeitliche Abstand zwischen Rezidivdiagnose und Todeseintritt 11,4 Monate. Der kürzeste ermittelte Überlebenszeitraum nach einem Rezidiv belief sich auf 4 Tage, der längste auf 66,5 Monate.

Mithilfe des Chi²-Tests ist eine signifikante Korrelation zwischen dem Eintritt eines Tumorezidivs und dem histopathologischen Therapieansprechen nachgewiesen worden ($p < 0,001$). Demnach kam es bei Patientinnen mit einer pCR signifikant seltener (3,3 %) zur

Ausbildung eines Rezidivs im Vergleich zu Patientinnen, bei denen keine vollständige histopathologische Tumorremission diagnostiziert werden konnte (22 %).

Die Kaplan-Meier-Überlebenskurven für das Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom intrinsischen Subtyp sind in der nachfolgenden Abbildung dargestellt. Zur Signifikanzprüfung wurde der Log-Rank-Test verwendet, der allerdings keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Überlebensverteilungen zeigte ($p = 0,344$). Der Breslow-Test erreichte bei einem $p = 0,174$ ebenfalls nicht das festgelegte Signifikanzniveau. Bei Betrachtung der Kaplan-Meier-Kurven ist auffällig, dass sie einen sich kreuzenden Verlauf aufweisen (Abbildung 10). Dies deutet darauf hin, dass keine gleichmäßige Überlegenheit mindestens einer der Gruppen zu erkennen ist und folglich nicht von der Annahme der proportionalen Hazards ausgegangen werden kann.

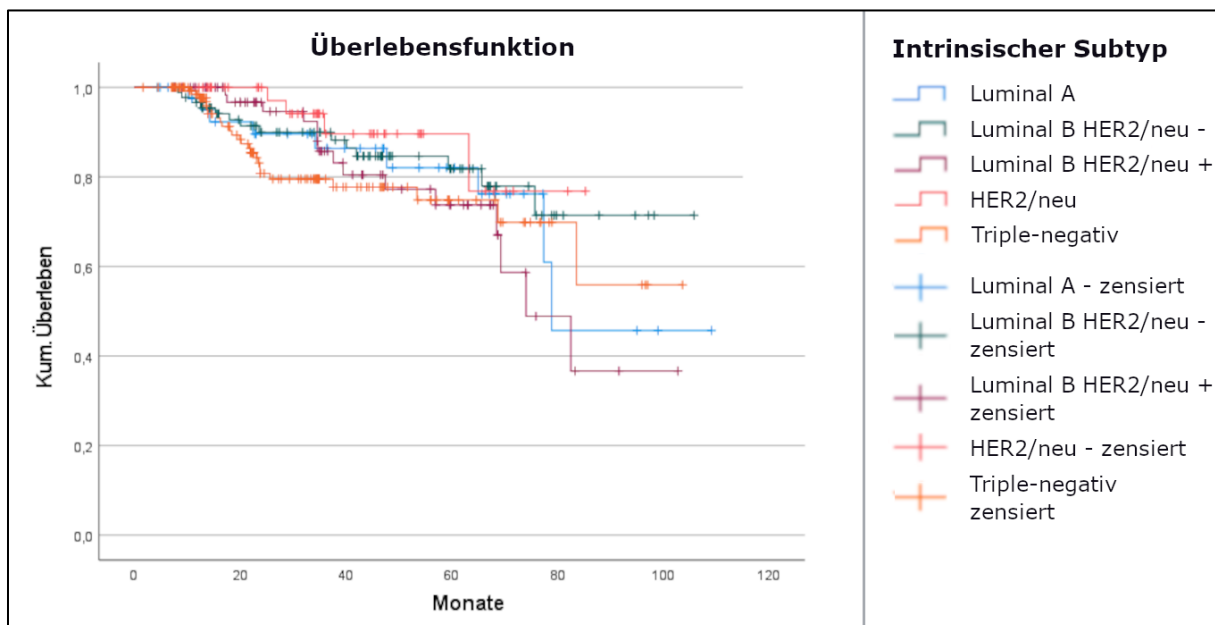


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Überlebenskurve des rezidivfreien Überlebens in Abhängigkeit vom intrinsischen Subtyp mit Zeitpunkt der Erstdiagnose als Beginn und Diagnose eines Rezidivs, Eintritt des Todes oder Datenbankschluss als Endpunkt ($n = 407$)

Ferner wurde das krankheitsfreie Überleben in Abhängigkeit vom pathologischen Therapieansprechen (Abbildung 11) untersucht. Das Ergebnis des durchgeführten Log-Rank-Tests erreichte das Signifikanzniveau ($p = 0,001$). Folglich wiesen Patientinnen, die nach neoadjuvanter Systemtherapie noch einen Tumorrest aufwiesen, eine signifikant kürzere rezidivfreie Überlebenszeit auf im Vergleich zu denen, die eine pCR erreichten.

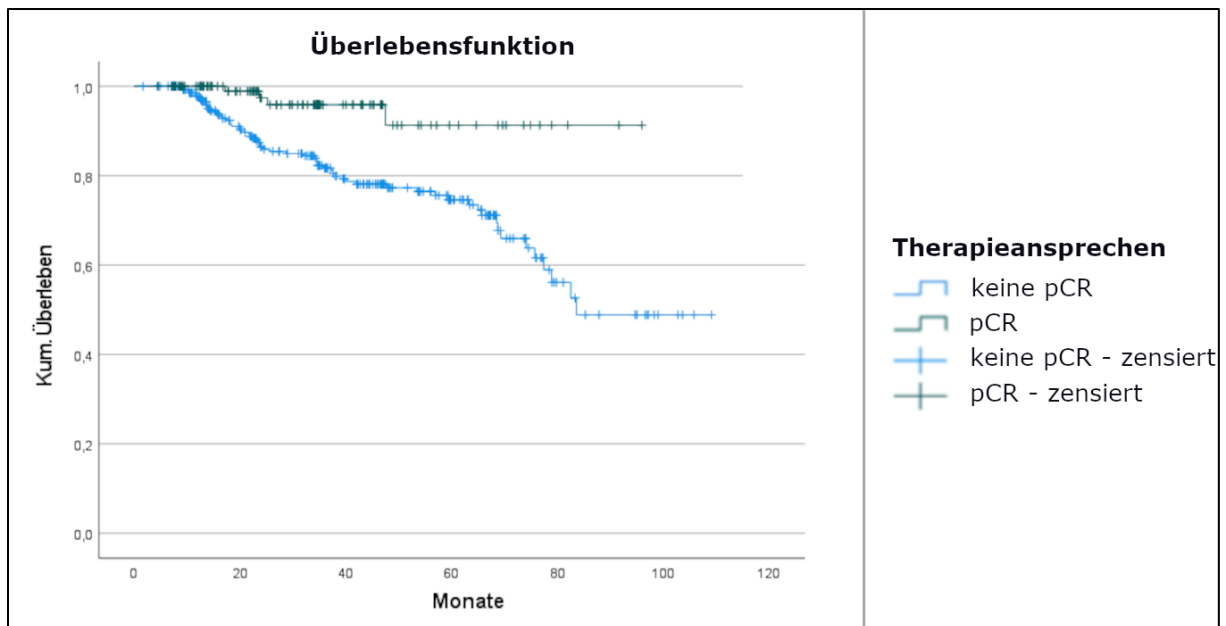


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Überlebenskurve des rezidivfreien Überlebens in Abhängigkeit vom histopathologischen Therapieansprechen mit Zeitpunkt der Erstdiagnose als Beginn und Diagnose eines Rezidivs, Eintritt des Todes oder Datenbankschluss als Endpunkt (n = 407)

Abschließend wurde das rezidivfreie Überleben in Abhängigkeit vom klinischen Nodalstatus mithilfe des Log-Rank-Tests geprüft. Diesbezüglich konnten signifikante Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen im Hinblick auf die Überlebensverteilung festgestellt werden ($p = 0,012$). Es zeigte sich, dass Patientinnen mit initial negativem Nodalstatus eine signifikant längere rezidivfreie Überlebenszeit hatten als solche, deren Lymphknoten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits einen Tumorbefall aufwiesen (Abbildung 12).

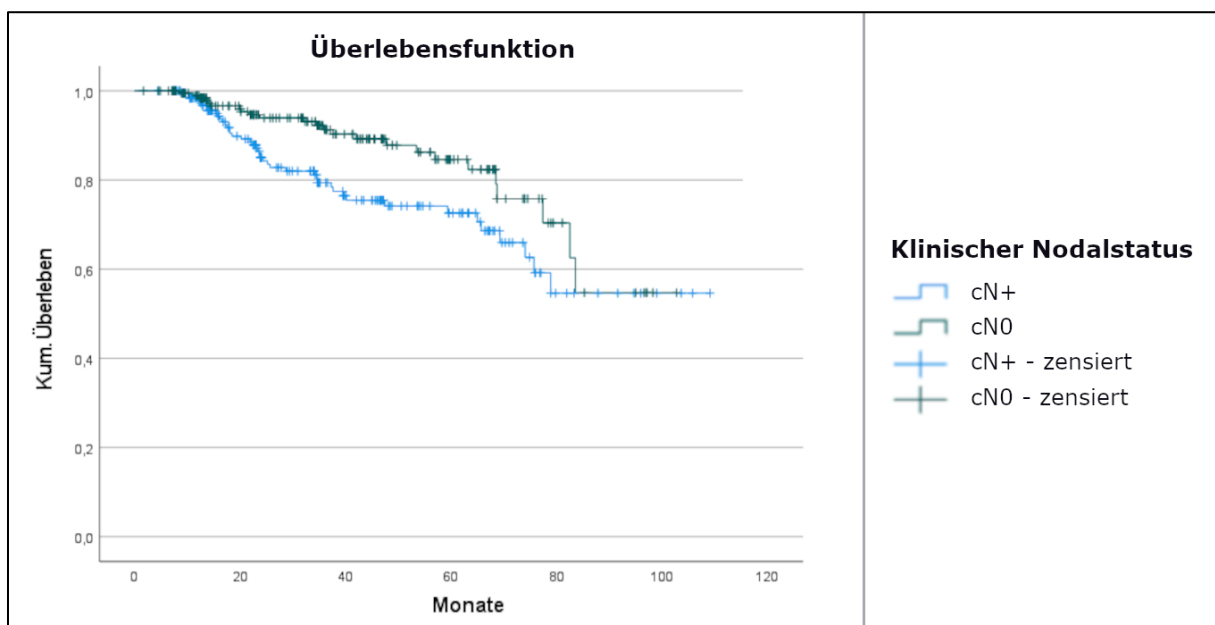


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Überlebenskurve des rezidivfreien Überlebens in Abhängigkeit vom klinischen Nodalstatus mit Zeitpunkt der Erstdiagnose als Beginn und Diagnose eines Rezidivs, Eintritt des Todes oder Datenbankschluss als Endpunkt (n = 407)

4.13.2 Cox-Regression des rezidivfreien Überlebens

Die Cox-Regression wurde durchgeführt, um Variablen zu identifizieren, welche unabhängig von anderen Parametern das rezidivfreie Überleben signifikant beeinflussen. Alle Variablen, die im univariaten Modell einen p-Wert $\leq 0,2$ aufwiesen, sind in die multivariate Analyse einbezogen worden. Die im Folgenden aufgelisteten Regressoren erreichten das zuvor erwähnte Signifikanzniveau und konnten demnach für das multivariate Modell verwendet werden:

- Histopathologisches Therapieansprechen
- Klinischer Nodalstatus
- Operative Versorgung der Brust
- Operative Versorgung der Axilla

Im Hinblick auf die Verbesserung der statistischen Aussagekraft sind einzelne Subkategorien der klinischen Tumorgroße, des klinischen Nodalstatus sowie des histologischen Gradings gemäß den Angaben in Tabelle 21 weiter zusammengefasst worden.

Tabelle 21: Ergebnisübersicht der uni- und multivariaten Cox-Regression des rezidivfreien Überlebens (farbig und fett hervorgehoben: signifikante Einflussfaktoren in der uni- und multivariaten Analyse)

Variable	Univariate Analyse				Multivariate Analyse			
	Fall-zahl	p-Wert	Hazard Ratio	95 %-KI	Fall-zahl	p-Wert	Hazard Ratio	95 %-KI
Histologisches Grading (Basis: G3)	403	0,851	0,955	0,590 – 1,546	-			
Patientenalter	407	0,678	0,996	0,976 – 1,016	-			
Menopausenstatus (Basis: prämenopausal)	407	0,763	0,929	0,575 – 1,500	-			
Ki-67-Index	399	0,942	1,000	0,988 – 1,013	-			
Hormonrezeptorstatus	407	0,482	0,840	0,517 – 1,365	-			
HER2/neu Status	407	0,656	0,886	0,520 – 1,509	-			
Luminal A	43	0,364	Referenzkategorie		-			
Luminal B-HER2/neu -	92	0,597	0,798	0,345 – 1,844	-			
Luminal B-HER2/neu +	72	0,705	1,174	0,513 – 2,687	-			
HER2/neu	48	0,279	0,520	0,160 – 1,696	-			
Triple-negativ	152	0,508	1,295	0,602 – 2,785	-			
pCR (ypT0 ypN0)	120	< 0,001	Referenzkategorie		119	0,001	Referenzkategorie	
pPR	181	0,008	4,096	1,450 – 11,57	179	0,023	3,412	1,189 – 9,793
pSD	69	0,013	4,233	1,362 – 13,15	68	0,015	4,238	1,323 – 13,570
pPD	37	< 0,001	12,82	4,283 – 38,38	36	< 0,001	8,792	2,867 – 26,96
Invasiv-duktales Karzinom	357	0,342	Referenzkategorie		-			

Variable	Univariate Analyse				Multivariate Analyse			
	Fall-zahl	p-Wert	Hazard Ratio	95 %-KI	Fall-zahl	p-Wert	Hazard Ratio	95 %-KI
Invasiv-lobuläres Karzinom	23	0,305	1,617	0,646 – 4,047	-			
Sonstige Phänotypen	27	0,254	1,580	0,719 – 3,472	-			
cT1 (1a+1b+1c)	105	0,333	Referenzkategorie		-			
cT2	278	0,186	1,619	0,793 – 3,307	-			
cT3	24	0,189	2,002	0,711 – 5,637	-			
cN0	208	0,017	Referenzkategorie		207	0,221	Referenzkategorie	
cN1 (1+1a+1mi)	174	0,039	1,730	1,028 – 2,909	170	0,263	1,425	0,766 – 2,652
cN2 + cN3 (2+2a+3+3a+3b+3c)	25	0,009	2,917	1,308 – 6,504	25	0,088	2,183	0,891 – 5,349
Brust-OP (Basis: BET)	402	< 0,001	0,385	0,230 – 0,643	402	0,054	0,570	0,322 – 1,009
Keine Axilla-OP	56	0,010	Referenzkategorie		55	0,531	Referenzkategorie	
SLNB	208	0,120	0,582	0,294 – 1,151	207	0,415	0,746	0,369 – 1,509
ALND	143	0,284	1,408	0,753 – 2,631	140	0,839	1,081	0,509 – 2,297

In der multivariaten Analyse erwies sich das histopathologische Therapieansprechen als unabhängiger Prognosefaktor für den Eintritt eines Tumorrezidivs. Diesbezüglich konnte für Patientinnen mit einer pPD im Vergleich zu jenen mit einer pCR ein 8,8-mal höheres Rezidivrisiko festgestellt werden (pCR vs. pPD: HR = 8,792; $p < 0,001$). Bei Vorliegen einer pPR oder einer pSD wurde ebenfalls ein signifikant höheres Risiko für die Entstehung eines Tumorrezidivs nachgewiesen. Verglichen mit Patientinnen, die histopathologisch vollständig auf die neoadjuvante Systemtherapie ansprachen, stieg das Rezidivrisiko im Falle einer pathologischen Teilremission um das 3,4-Fache sowie bei Vorliegen einer pSD um das 4,2-Fache an (pCR vs. pPR: HR = 3,412; $p = 0,023$; pCR vs. pSD: HR = 4,238; $p = 0,015$). Während die operative Versorgung der Brust in der univariaten Analyse das Signifikanzniveau erreichen konnte ($p < 0,001$), war dies im multivariaten Regressionsmodell nicht der Fall ($p = 0,054$). Es ließ sich jedoch ein statistischer Trend erkennen, demzufolge Patientinnen, die eine BET erhielten, ein tendenziell geringeres Risiko für die Entstehung eines Tumorrezidivs hatten im Vergleich zu solchen, bei denen eine Mastektomie durchgeführt worden war (BET vs. Mastektomie: HR = 0,570; $p = 0,054$).

Neben dem operativen Vorgehen im Bereich der Brust korrelierten sowohl der klinische Nodalstatus als auch die operative Versorgung der Axilla in der univariaten Analyse signifikant mit dem krankheitsfreien Überleben. Sie konnten aufgrund ihrer nicht signifikanten Ergebnisse im multivariaten Modell jedoch nicht als unabhängige Einflussfaktoren für die rezidivfreie Überlebenszeit bestätigt werden.

4.13.3 Gesamtüberleben

Innerhalb des Beobachtungszeitraums verstarben 10,8 % ($n = 44$) der Studienpatientinnen. Das mediane Sterbealter lag bei 58 Jahren. Die kumulative Überlebensrate betrug nach 5 Jahren 83,9 %. Die mediane Gesamtüberlebenszeit konnte nicht bestimmt werden, da der Kaplan-Meier-Schätzer in der gesamten Beobachtungszeit über 50 % lag. Bezüglich des durchschnittlichen Zeitintervalls zwischen Erstdiagnose und Todeseintritt ist ein Wert von 35,8 Monaten ermittelt worden. Während der kürzeste zeitliche Abstand zwischen den zuvor angeführten Ereignissen 6,2 Monate betrug, belief sich der längste auf 84,3 Monate.

Mithilfe des χ^2 -Tests konnte ein hochsignifikanter Zusammenhang zwischen dem Eintritt des Todes und dem histopathologischen Therapieansprechen nachgewiesen werden ($p < 0,001$). Demnach verstarben Patientinnen mit pCR signifikant seltener (1,6 %) als jene, die keine vollständige histopathologische Tumorremission erreichten (14,6 %).

Analog zum krankheitsfreien Überleben wurde auch das Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom intrinsischen Subtyp mittels Kaplan-Meier-Schätzer und Log-Rank-Test bzw. Breslow-Test analysiert. Erstgenannter zeigte allerdings keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Überlebensverteilungen ($p = 0,193$). Bei Betrachtung der Kaplan-Meier-Kurven (Abbildung 13) ist auffällig, dass sie einen sich kreuzenden Verlauf aufweisen. Dies deutet darauf hin, dass keine gleichmäßige Überlegenheit mindestens einer der Gruppen zu erkennen ist und somit nicht von der Annahme der proportionalen Hazards ausgegangen werden kann. In diesem Zusammenhang ist die statistische Aussagekraft des Log-Rank-Tests kritisch zu hinterfragen. Der durchgeführte Breslow-Test erreichte bei einem $p = 0,063$ ebenfalls nicht das festgelegte Signifikanzniveau. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass die Ereigniszeiten in beiden Gruppen gleich verteilt sind. Dennoch ließ sich ein statistischer Trend erkennen, wonach Patientinnen mit einem triple-negativen Mammakarzinom oder einem Karzinom vom Luminal A-Typ tendenziell früher verstarben als solche mit einem Luminal B-Tumor oder einem non-luminalen HER2/neu-Tumor.

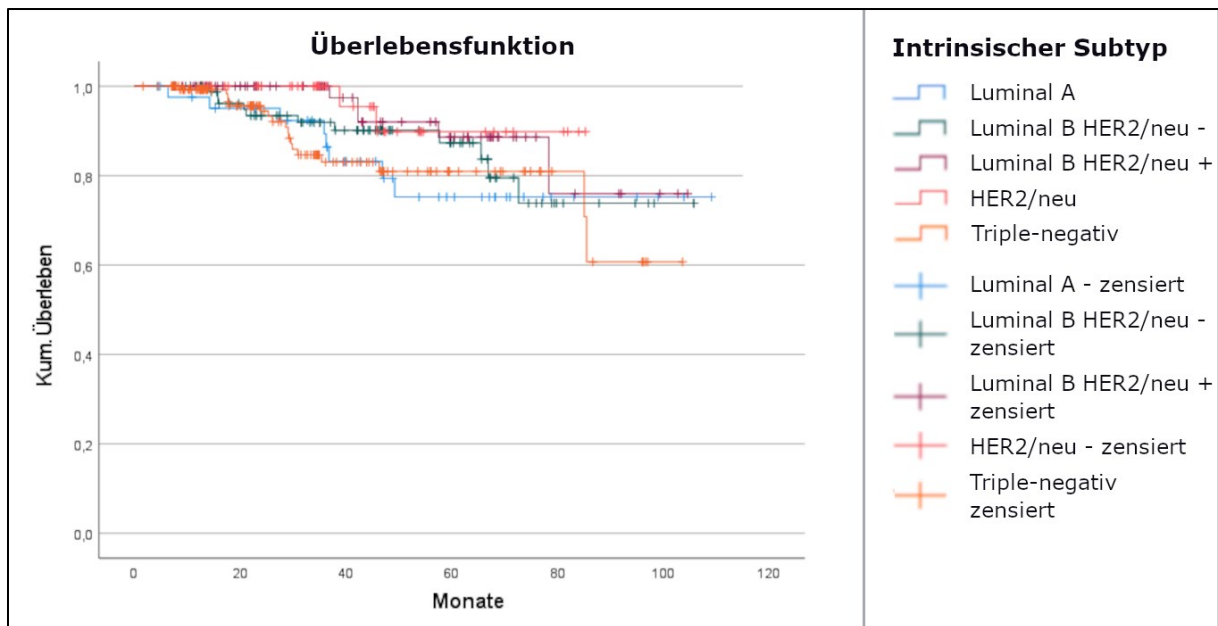


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Überlebenskurve des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit vom intrinsischen Subtyp mit Zeitpunkt der Erstdiagnose als Beginn und Eintritt des Todes bzw. Datenbankschluss als Endpunkt (n = 407)

Weiterhin ist das Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom histopathologischen Therapieansprechen (Abbildung 14) analysiert worden. Um die Überlebenszeiten statistisch miteinander zu vergleichen, kam ebenfalls der Log-Rank-Test zum Einsatz. Dessen Ergebnis erreichte bei einem $p = 0,006$ das festgelegte Signifikanzniveau. Den Kaplan-Meier-Überlebenskurven ist zu entnehmen, dass Patientinnen, bei denen eine vollständige histopathologische Tumorremission verzeichnet wurde, signifikant länger überlebten als solche, die nach neoadjuvanter Systemtherapie noch einen Tumorrest aufwiesen.

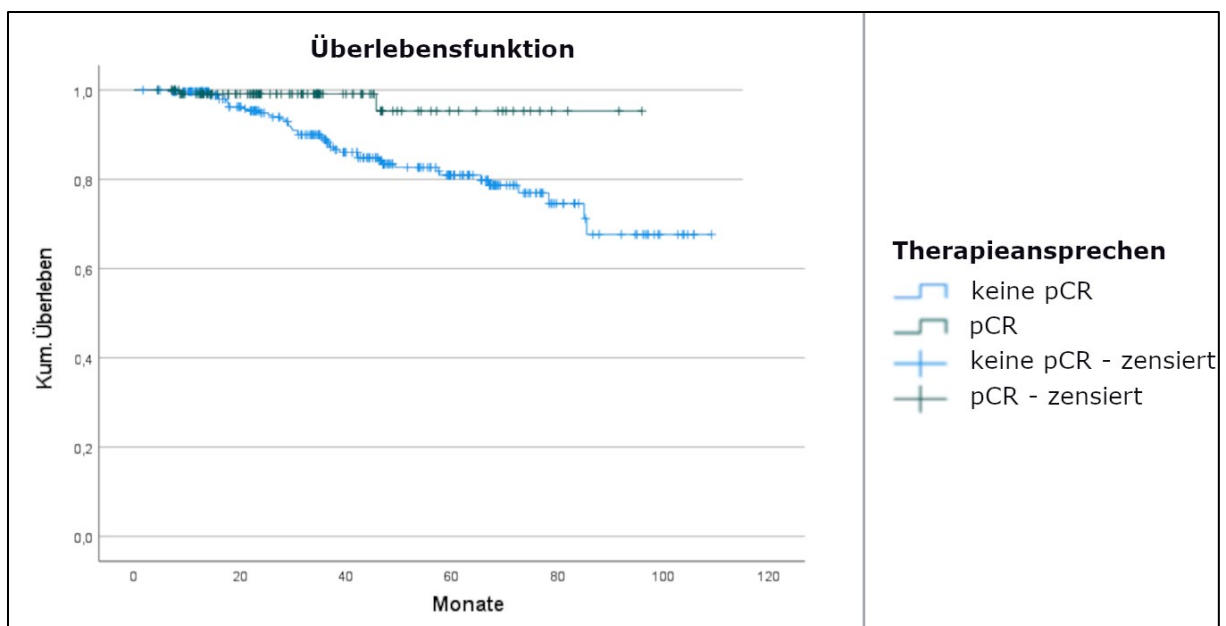


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Überlebenskurve des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit vom histopathologischen Therapieansprechen mit Zeitpunkt der Erstdiagnose als Beginn und Eintritt des Todes bzw. Datenbankschluss als Endpunkt (n = 407)

Bezüglich des Gesamtüberlebens konnte zwischen Patientinnen mit einer cN0-Situation und solchen mit initial positivem Nodalstatus mithilfe des Log-Rank-Tests kein signifikanter Unterschied ermittelt werden ($p = 0,075$). In den Kaplan-Meier-Überlebenskurven (Abbildung 15) lässt sich jedoch ein Trend erkennen, wonach Patientinnen mit klinischem Lymphknotenbefall innerhalb des Beobachtungszeitraums tendenziell früher verstarben als jene, die bei Diagnosestellung nodal-negativ waren.

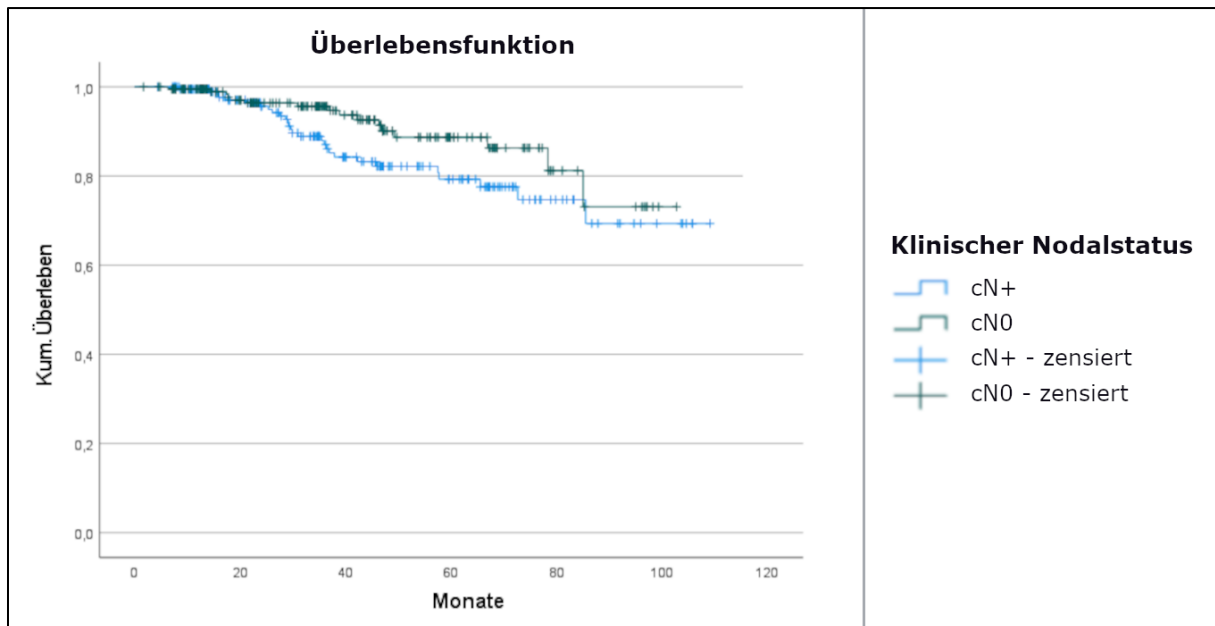


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Überlebenskurve des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit vom klinischen Nodalstatus mit Zeitpunkt der Erstdiagnose als Beginn und Eintritt des Todes bzw. Datenbankschluss als Endpunkt ($n = 407$)

4.13.4 Cox-Regression des Gesamtüberlebens

Die Cox-Regression diente der Prüfung ausgewählter Parameter auf unabhängige prognostische Signifikanz hinsichtlich des Gesamtüberlebens. Zur Verbesserung der statistischen Aussagekraft wurden ausgewählte Regressoren gemäß der nachfolgenden Tabelle weiter zusammengefasst. Alle Variablen, die in der univariaten Analyse einen p -Wert $\leq 0,2$ aufwiesen, konnten in das multivariate Regressionsmodell überführt werden. Die im Folgenden aufgelisteten Regressoren unterschritten in der univariaten Analyse den geforderten Signifikanzwert und sind somit in das multivariate Modell aufgenommen worden:

- Patientenalter
- HER2/neu-Status
- Histopathologisches Therapieansprechen
- Klinischer Nodalstatus
- Operative Versorgung der Brust
- Operative Versorgung der Axilla

Tabelle 22: Ergebnisübersicht der uni- und multivariaten Cox-Regression des Gesamtüberlebens (farbig und fett hervorgehoben: signifikante Einflussfaktoren in der uni- und multivariaten Analyse)

Variable	Univariate Analyse				Multivariate Analyse			
	Fallzahl	p-Wert	Hazard Ratio	95 %-KI	Fallzahl	p-Wert	Hazard Ratio	95 %-KI
Histologisches Grading (Basis: G3)	403	0,474	1,243	0,685 – 2,255	-			
Patientenalter	407	0,025	1,026	1,003 – 1,050	407	0,158	1,018	0,993 – 1,042
Menopausenstatus (Basis: prämenopausal)	407	0,210	1,475	0,803 – 2,707	-			
Ki-67-Index	399	0,871	1,001	0,986 – 1,017	-			
Hormonrezeptorstatus	407	0,329	0,744	0,410 – 1,348	-			
HER2/neu Status	407	0,033	0,415	0,185 – 0,931	402	0,227	0,527	0,227 – 1,226
Luminal A	43	0,226	Referenzkategorie		-			
Luminal B-HER2/neu -	92	0,510	0,736	0,296 – 1,831	-			
Luminal B-HER2/neu +	72	0,137	0,428	0,140 – 1,309	-			
HER2/neu	48	0,134	0,305	0,065 – 1,440	-			
Triple-negativ	152	0,896	1,057	0,458 – 2,438	-			
pCR (ypT0 ypN0)	120	<0,001	Referenzkategorie		119	0,004	Referenzkategorie	
pPR	181	0,070	3,854	0,893 – 16,63	179	0,177	2,797	0,629 – 12,44
pSD	69	0,048	4,792	1,015 – 22,63	68	0,137	3,337	0,681 – 16,35
pPD	37	<0,001	19,30	4,404 – 84,57	36	0,005	9,060	1,925 – 42,65
Invasiv-duktales Karzinom	357	0,230	Referenzkategorie		-			
Invasiv-lobuläres Karzinom	23	0,149	2,144	0,760 – 6,044	-			
Sonstige Phänotypen	27	0,280	1,677	0,657 – 4,283	-			
cT1 (1a+1b+1c)	105	0,436	Referenzkategorie		-			
cT2	278	0,761	0,890	0,419 – 1,890	-			
cT3	24	0,363	1,663	0,556 – 4,972	-			
cN0	208	0,063	Referenzkategorie		207	0,249	Referenzkategorie	
cN1 (1+1a+1mi)	174	0,181	1,553	0,815 – 2,961	170	0,800	1,107	0,506 – 2,422
cN2 + cN3 (2+2a+3+3a+3b+3c)	25	0,021	3,021	1,180 – 7,734	25	0,120	2,305	0,804 – 6,607
Brust-OP (Basis: BET)	402	<0,001	0,245	0,132 – 0,454	402	0,003	0,333	0,163 – 0,680
Keine Axilla-OP	56	0,074	Referenzkategorie		55	0,912	Referenzkategorie	
SLNB	208	0,975	1,014	0,419 – 2,455	207	0,687	1,212	0,476 – 3,090
ALND	143	0,102	2,028	0,869 – 4,732	140	0,713	1,217	0,428 – 3,459

Sowohl das histopathologische Therapieansprechen als auch die operative Versorgung der Brust sind als unabhängige Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben identifiziert worden. In diesem Zusammenhang hatten Patientinnen mit einer pPD ein 9,1-mal höheres Risiko zu

versterben im Vergleich zu denen, die eine pCR erreichten (pCR vs. pPD: HR = 9,060; $p = 0,004$). Wenngleich sich Patientinnen mit einer pPR oder einer pSD im multivariaten Regressionsmodell nicht signifikant von solchen mit einer pCR unterschieden, ließ sich dennoch ein statistischer Trend erkennen. Es zeigte sich, dass Patientinnen mit einer pPR oder einer pSD ein tendenziell höheres Sterberisiko aufwiesen als jene, die eine pCR erreichen konnten (pCR vs. pPR: HR = 2,797; $p = 0,177$; pCR vs. pSD: HR = 3,337; $p = 0,137$). In Bezug auf die operative Versorgung der Brust hatten Frauen, die eine BET erhalten hatten, eine um 66,7 % verringerte Wahrscheinlichkeit zu versterben verglichen mit solchen, bei denen eine Mastektomie durchgeführt worden war (BET vs. Mastektomie: HR = 0,333; $p = 0,003$).

Wenngleich das Patientenalter sowie der HER2/neu-Status im univariaten Regressionsmodell signifikant mit dem Gesamtüberleben korrelierten bzw. eine entsprechende statistische Tendenz aufwiesen, konnten diese anhand ihrer Ergebnisse in der multivariaten Analyse nicht als unabhängige Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben verifiziert werden.

4.14 Binär logistische Regressionsanalyse

Die binär logistische Regressionsanalyse ist durchgeführt worden, um Variablen zu identifizieren, welche unabhängig von anderen Einflussparametern eine prädiktive Relevanz für das Erreichen einer pathologischen Komplettremission besitzen. Alle Regressoren, die in den univariaten Analysen einen p-Wert von $\leq 0,2$ aufwiesen, wurden in das multivariate Modell überführt.

4.14.1 Univariate Analyse des histopathologischen Therapieansprechens

Analog zur Cox-Regression sind auch für die binär logistischen Regressionsanalyse im Vorfeld einzelne Subkategorien des histologischen Gradings, der klinischen Tumorgroße sowie des klinischen Nodalstatus aufgrund der geringen Fallzahlen im Gesamtkollektiv weiter zusammengefasst worden. Die schriftlichen Ausarbeitungen zu den Ergebnissen der Univarianzanalyse finden sich in den Kapiteln 4.1 – 4.12.

Die im Folgenden aufgelisteten Variablen unterschritten im univariaten Modell den zuvor erwähnten Signifikanzwert und konnten somit in die multivariate Analyse einbezogen werden:

- Histologisches Grading
- Patientenalter
- Ki-67-Index
- Intrinsischer Subtyp
- Histologischer Phänotyp
- Klinische Tumorgroße

Obwohl der HER2/neu-Status und der Hormonrezeptorstatus in den univariaten Analysen signifikante Ergebnisse zeigten, wurden sie nicht in das multivariate Modell überführt. Während der Ausschluss des HER2/neu-Status aufgrund von Redundanzen mit den HER2/neu-positiven intrinsischen Subtypen erfolgte, konnte der Hormonrezeptorstatus infolge vorhandener Multikollinearität nicht für die multivariate Regressionsanalyse herangezogen werden (Subtyp vs. Hormonrezeptorstatus: Pearson-Korrelationskoeffizient = - 0,893; VIF: 4,93).

Tabelle 23: Ergebnisübersicht der univariaten binär logistischen Regression für das pathologische Komplettansprechen (farbig und fett hervorgehoben: signifikante Einflussfaktoren in der univariaten Analyse und damit Einschluss in die multivariate Analyse)

Variable	pCR (ypT0 ypN0)			
	Fallzahl	p-Wert	Odds Ratio	95 %-KI
Histologisches Grading (Basis: G3)	403	< 0,001	2,570	1,610 – 4,100
Patientenalter	407	0,032	0,981	0,964 – 0,998
Menopausenstatus (Basis: prämenopausal)	407	0,225	0,768	0,501 – 1,177
Ki-67-Index	399	0,001	1,018	1,007 – 1,028
Hormonrezeptorstatus	407	< 0,001	0,373	0,239 – 0,581
HER2/neu-Status	407	< 0,001	3,217	2,042 – 5,067
Luminal A	43	< 0,001	Referenzkategorie	
Luminal B-HER2/neu -	92	0,321	2,223	0,459 – 10,762
Luminal B-HER2/neu +	72	0,001	13,826	3,009 – 61,678
HER2/neu	48	< 0,001	28,700	6,209 – 132,66
Triple-negativ	152	0,001	10,660	2,480 – 45,825
Invasiv-duktales Karzinom	357	0,157	Referenzkategorie	
Invasiv-lobuläres Karzinom	23	0,349	0,616	0,223 – 1,700
Sonstige Histologie	27	0,085	0,385	0,130 – 1,141
cT1 (1a+1b+1c)	105	0,017	Referenzkategorie	
cT2	278	0,027	0,587	0,366 – 0,942
cT3	24	0,021	0,223	0,063 – 0,795
cN0	208	0,665	Referenzkategorie	
cN1 (1+1a+1mi)	174	0,511	0,862	0,554 – 1,341
cN2 + cN3 (2+2a+3+3a+3b+3c)	25	0,459	0,695	0,265 – 1,821

4.14.2 Multivariate Analyse des histopathologischen Therapieansprechens

Im multivariaten Regressionsmodell, dessen Ergebnisse in der nachfolgenden Tabelle dargestellt sind, erwies sich neben dem histologischen Grading und der klinischen Tumorgroße auch der intrinsische Subtyp als unabhängiger Prädiktor für das pathologische Komplettansprechen.

Tabelle 24: Ergebnisübersicht der multivariaten binär logistischen Regression für das pathologische Komplettansprechen (farbig und fett hervorgehoben: unabhängige signifikante Einflussfaktoren)

Variable	pCR (ypT0 ypN0)			
	Fallzahl	p-Wert	Odds Ratio	95 %-KI
Histologisches Grading (Basis: G3)	395	0,009	2,399	1,250 – 4,606
Patientenalter	395	0,082	0,982	0,962 – 1,002
Ki-67-Index	395	0,611	1,004	0,989 – 1,019
Luminal A	42	<0,001	Referenzkategorie	
Luminal B-HER2/neu -	89	0,659	1,459	0,273 – 7,791
Luminal B-HER2/neu +	70	0,005	9,374	1,948 – 45,10
HER2/neu	47	0,001	16,886	3,222 – 88,50
Triple-negativ	147	0,058	4,904	0,950 – 25,31
Invasiv-duktales Karzinom	348	0,179	Referenzkategorie	
Invasiv-lobuläres Karzinom	22	0,097	2,891	0,825 – 10,12
Sonstige Histologie	25	0,456	0,632	0,189 – 2,111
cT1 (1a+1b+1c)	100	0,028	Referenzkategorie	
cT2	271	0,019	0,522	0,303 – 0,900
cT3	24	0,059	0,258	0,063 – 1,053

Es zeigte sich, dass Patientinnen mit einem G3-Karzinom gegenüber denjenigen mit einem besser ausdifferenzierten Mammatumor eine 2,4-mal höhere Chance hatten, eine vollständige histopathologische Tumorremission zu erreichen (G3 vs. G1 + G2: OR = 2,399; p = 0,009). Zudem wurde nachgewiesen, dass sich die Chance auf das Eintreten einer pCR bei Patientinnen mit einem Karzinom vom non-luminalen HER2/neu-Typ um das 16,9-Fache und bei jenen mit einem triple-positiven Mammakarzinom um das 9,4-Fache steigerte im Vergleich zu denen mit einem Tumor vom Luminal A-Typ (Luminal A vs. HER2/neu: OR = 16,886; p = 0,001; Luminal A vs. Triple-positiv: OR = 9,374; p = 0,005). Sowohl die triple-negativen Mammakarzinome als auch jene vom HER2/neu-negativen Luminal B-Typ unterschieden sich hinsichtlich ihres Einflusses auf das Eintreten einer pCR nicht signifikant von der Referenzkategorie (Luminal A). Allerdings konnte ein statistischer Trend beobachtet werden,

wonach Patientinnen mit einem Tumor vom HER2/neu-negativen Luminal B-Typ oder einem triple-negativen Mammakarzinom tendenziell höhere Chancen hatten, eine histopathologische Vollremission zu erreichen im Vergleich zu denjenigen, die ein Mammakarzinom vom Luminal A-Typ aufwiesen (Luminal A vs. Triple-negativ: OR = 4,904; $p = 0,058$; Luminal A vs. Luminal B-HER2/neu-negativ: OR = 1,459; $p = 0,659$). Wie oben bereits erwähnt, erwies sich die klinische Tumorgroße im multivariaten Regressionsmodell ebenfalls als unabhängiger Prädiktor für das Erreichen einer pCR. Diesbezüglich konnte festgestellt werden, dass sich die Wahrscheinlichkeit für das Eintreten einer histopathologischen Vollremission bei Vorliegen einer cT2-Situation um 47,8 % verringerte im Vergleich zur Referenzkategorie (cT1) (cT1 vs. cT2: OR = 0,522; $p = 0,019$). Für Patientinnen, deren Mammakarzinome zum Zeitpunkt der Erstdiagnose > 5 cm im größten Durchmesser waren, ergab sich ein Trend, der bei einem $p = 0,059$ statistisch knapp die Signifikanz verfehlte. Demnach hatten diese Patientinnen tendenziell geringere Chancen auf das Eintreten einer pCR im Vergleich zu denen, deren Tumor bei Diagnosestellung ≤ 2 cm war (cT1 vs. cT3: OR = 0,258; $p = 0,059$).

Die weiteren Variablen (Patientenalter, Ki-67-Proliferationsindex, histologischer Phänotyp), welche im univariaten Regressionsmodell signifikant mit dem histopathologischen Therapieansprechen korrelierten bzw. eine entsprechende statistischen Tendenz aufwiesen, scheinen sich gegenseitig zu beeinflussen und konnten demnach nicht als unabhängige Prädiktoren für den Erreichen einer pCR verifiziert werden.

5 Diskussion

Im klinischen Alltag hat sich die primär systemische Therapie des Mammakarzinoms mittlerweile zu einem Behandlungsstandard entwickelt. Zu ihren Vorteilen gehört neben der Verringerung des Resektionsvolumens im Rahmen des operativen Eingriffs auch die direkte Messung des Tumoransprechens (Bauerfeind 2019). Darüber hinaus wird sie als ein Modell zur Erforschung der Prädiktoren von Therapieeffekten angesehen, um perspektivisch eine Individualisierung der Behandlung zu ermöglichen und unnötige Toxizität zu vermeiden (Minckwitz et al. 2013). Besonders die pathologische Komplettremission erwies sich in Studien als unabhängiger Prädiktor für das Gesamtüberleben bei Brustkrebspatientinnen mit aggressiver Tumorbiologie (Minckwitz & Untch 2012) und ist das erklärte Ziel jedes modernen Behandlungsprotokolls im neoadjuvanten Therapiesetting (Kreienberg et al. 2010).

Das Ziel dieser retrospektiven Studie war es, den Einfluss der intrinsischen Subtypen auf das Behandlungsergebnis der primär systemischen Therapie in der Brust bzw. Axilla zu untersuchen und ihre Bedeutsamkeit für die Prädiktion einer pathologischen Komplettremission aufzuzeigen.

5.1 Intrinsische Subtypen und histopathologisches Therapieansprechen

Die Tumorbiologie spielt eine wichtige Rolle in der stadiengerechten und risikoadaptierten Therapieplanung des frühen Mammakarzinoms. Insbesondere die Bestimmung des intrinsischen Subtyps bildet in der klinischen Routine die essentielle Grundlage für die Auswahl der optimalen Systemtherapie (Bauerfeind 2019).

Die Analyse der vorliegenden Daten ergab, dass 37,3 % der Studienteilnehmerinnen ein triple-negatives Mammakarzinom hatten. Bei 92 Patientinnen fand sich ein Tumor vom HER2/neu-negativen Luminal B-Typ; das entspricht 22,6 % der Studienpopulation. In 17,7 % der Fälle wurde der Brusttumor als triple-positiv klassifiziert. Der Anteil der Patientinnen mit einem Tumor vom non-luminalen HER2/neu-Typ im Gesamtkollektiv lag bei 11,8 %. Ein Luminal A-Karzinom ist in 10,6 % der untersuchten Fälle diagnostiziert worden. Die Westdeutsche Studiengruppe gibt im Hinblick auf die prozentuale Verteilung aller jährlich diagnostizierten Mammakarzinome folgende Werte an: Luminal A-Karzinome: ca. 22 %; Luminal B-Karzinome (HER2/neu-negativ): ca. 55 %; Luminal-B-Karzinome (HER2/neu-positiv): ca. 9 %; non-luminale HER2/neu-positive Mammakarzinome: ca. 4,5 %; triple-negative Mammakarzinome: ca. 9,5 % (Westdeutsche Studiengruppe 2022). In Anbetracht der Tatsache, dass es sich beim untersuchten Kollektiv jedoch um eine hochselektierte Auswahl an neoadjuvant therapierten Mammakarzinomen im Frühstadium handelt, sind Abweichungen vom Gesamtquerschnitt durchaus zu erwarten gewesen. Eine ähnliche prozentuale Verteilung der intrinsischen

Subtypen findet sich in einer Arbeit von Haque et al. (Haque et al. 2018). Auf Basis einer retrospektiven Analyse an 13939 Patientinnen mit primärem Mammakarzinom publizierten sie, dass 39 % ihrer Studienpopulation einen triple-negativen Tumor aufwies. Der Anteil der Patientinnen mit einem Luminal A-Tumor im Gesamtkollektiv lag bei 2 %. Ein Karzinom vom non-luminalen HER2/neu-Typ fand sich bei 16 % der Studienteilnehmerinnen. Den größten prozentualen Anteil hatte die Gruppe der Luminal B-Tumoren mit 43 % (Haque et al. 2018). In diesem Zusammenhang ist allerdings zu bemerken, dass Haque und Mitarbeiter den Luminal B-Subtyp nicht weiter differenzierten, weshalb ihre Werte nur bedingt vergleichbar mit denen der vorliegenden Studie sind.

Nach Abschluss der primär systemischen Behandlung ermöglicht die histopathologische Untersuchung des Operationspräparates eine präzise Beurteilung der therapieinduzierten Tumorregression (Kreienberg et al. 2010). Aufgrund der uneinheitlichen Begriffsbestimmung der histopathologischen Vollremission in der Fachliteratur sind in der vorliegenden Arbeit die beiden gängigsten Definitionen berücksichtigt worden: ypT0 ypN0 sowie ypT0/is ypN0. Für Erstgenannte ließ sich eine pCR-Rate von 29,5 % nachweisen. Bei Duldung eines nichtinvasiven Tumorrests (ypT0/is ypN0) lag die diese indes bei 33,2 %. In einer Arbeit von Fasching et al., die auf den Daten von 552 primär systemisch behandelten Frauen mit frühem Brustkrebs basiert, wurde hingegen nur in 19,2 % der Fälle eine pCR (ypT0 ypN0) diagnostiziert (Fasching et al. 2019). Müller und Mitarbeiter hingegen konnten bei 47 % der Patientinnen ihres Kollektivs eine histopathologische Vollremission (ypT0 ypN0) nachweisen. Dies bezog sich allerdings auf eine verhältnismäßig kleine Studie mit 183 Fällen (Müller et al. 2021). An dieser Stelle muss allerdings darauf hingewiesen werden, dass aufgrund variierender Selektionskriterien der Studienpopulationen und der entsprechenden subtypspezifischen Therapien ein direkter Vergleich der pCR-Raten schwerfällt.

Auf Basis der vorliegenden Daten konnten signifikante Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen hinsichtlich der Prävalenz einer pathologischen Komplettremission festgestellt werden. Diesbezüglich wiesen Tumoren vom Luminal A-Typ mit 4,7 % die niedrigste pCR-Rate innerhalb der Studienpopulation auf, gefolgt von solchen vom HER2/neu-negativen Luminal B-Typ mit 9,8 %. In der Gruppe der triple-negativen Mammakarzinome ist bei 34,2 % eine histopathologische Vollremission nachgewiesen worden. Am häufigsten wurde eine pCR bei Tumoren vom Luminal B-Typ mit positivem HER2/neu-Status sowie bei denen vom non-luminalen HER2/neu-Typ mit 40,3 % bzw. 58,3 % diagnostiziert. Auch in weiteren Studien ist statistisch belegt worden, dass pCR-Rate und Subtyp signifikant assoziiert sind (Fasching et al. 2019) (Houssami et al. 2012) (Müller et al. 2021) (Minckwitz et al. 2012). Diesbezüglich muss allerdings angemerkt werden, dass ein direkter Vergleich der Ergebnisse anderer Studien mit denen der vorliegenden Arbeit aufgrund inhomogener Kriterien in Bezug auf die Differenzierung der luminalen Subtypen sowie der uneinheitlichen Begriffsbestimmung

in Bezug auf die histopathologischen Vollremission nicht möglich ist. Haque und Mitarbeiter untersuchten in der oben bereits erwähnten Studie das Therapieansprechen in Abhängigkeit vom intrinsischen Subtyp anhand eines Vergleichs zwischen der klinischen Tumor- bzw. Nodalkategorie und der pathologischen Tumor- bzw. Nodalkategorie und bildeten in diesem Zusammenhang die folgenden Gruppen: Tumorregression („clinical response“), stabile Erkrankung („no response“), Tumorprogression („disease progression“) (Haque et al. 2018). Übereinstimmend mit den vorliegenden Daten stellten sie fest, dass Patientinnen mit einem luminalen Mammakarzinom häufiger eine Tumorprogression oder eine Stabilisierung der Tumorerkrankung zeigten im Vergleich zu solchen mit einem triple-negativen oder einem non-luminalen HER2/neu-positiven Mammakarzinom (Haque et al. 2018). Auch in anderen Studien, auf die nicht im Einzelnen eingegangen werden soll, ist nachgewiesen worden, dass die luminalen Mammakarzinome eine schlechtere Ansprechrate auf die primär systemische Therapie hatten als solche, die triple-negativ oder HER2/neu-positiv waren.

Weiterhin ist der intrinsische Subtyp im Rahmen der binär logistischen Regressionsanalyse als hochsignifikanter Einflussfaktor für das Eintreten einer vollständigen histopathologischen Tumorremission verifiziert worden. Es zeigte sich, dass Patientinnen mit einem triple-negativen Mammakarzinom gegenüber denjenigen mit einem Luminal A-Tumor eine 10,7-mal höhere Chance hatten, eine pCR zu erreichen. Ferner wurde nachgewiesen, dass sich die Chance auf das Eintreten einer vollständigen histopathologischen Tumorremission um das 10,7-Fache steigerte bei Patientinnen mit einem triple-positiven Mammakarzinom gegenüber solchen mit einem Karzinom vom Luminal A-Typ. Die Chancen der Patientinnen mit einem non-luminalen HER2/neu-positiven Brusttumor auf das Eintreten einer histopathologischen Vollremission waren sogar 28,7-mal so groß wie die derer mit einem Luminal A-Tumor. Der HER2/neu-negative Luminal B-Subtyp unterschied sich hinsichtlich seines Einflusses auf das Eintreten einer pCR hingegen nicht signifikant von der Referenzkategorie. Allerdings zeichnete sich ein Trend ab, demzufolge Patientinnen mit einem HER2/neu-negativen Luminal B-Karzinom tendenziell höhere Chancen hatten, eine pCR zu erreichen als solche mit einem Luminal A-Karzinom. In einer Publikation von Bonnefoi et al., der die Daten von 1289 neoadjuvant behandelten Patientinnen mit primärem Brustkrebs zugrunde lagen, ist der intrinsische Subtyp ebenfalls als signifikanter Prädiktor einer vollständigen histopathologischen Tumorremission identifiziert worden (Bonnefoi et al. 2014). Die Autoren stellten fest, dass sich die Chance auf das Eintreten einer pCR bei Patientinnen mit einem Karzinom vom non-luminalen HER2/neu-Typ um das 7,1-Fache und bei solchen mit einem triple-positiven Mammakarzinom um das 3,54-Fache steigerte im Vergleich zur Referenzkategorie (Luminal A). Die Chancen der Frauen mit einem triple-negativen Brusttumor auf das Erreichen einer histopathologischen Vollremission waren 5,6-mal so groß wie die derer mit einem Luminal A-Tumor. Zudem wiesen sie nach, dass sich die Chance auf

das Eintreten einer pCR bei Patientinnen mit einem Karzinom vom HER2/neu-negativen Luminal B-Typ um das 2,1-Fache steigerte gegenüber jenen mit einem Luminal A-Karzinom (Bonnefoi et al. 2014). Auch Houssami und Mitarbeiter kamen in einer Metaanalyse aus 30 Studien zu dem Schluss, dass sowohl die triple-negativen als auch die HER2/neu-positiven Mammakarzinome eine höhere Chance auf das Eintreten einer histopathologischen Vollremission hatten als die luminalen Tumoren (Houssami et al. 2012).

Aufgrund der Tatsache, dass sowohl in dieser Arbeit als auch in anderen Studien der prädiktive Wert der intrinsischen Subtypen für das Erreichen einer pCR bestätigt werden konnte, ist ihr hoher Stellenwert in der klinischen Entscheidungsfindung unstrittig.

5.2 Altersverteilung

Das Risiko für die Entstehung eines Mammakarzinoms steigt mit dem Lebensalter an. Ab dem 40. Lebensjahr nimmt die Häufigkeit der Erkrankung zu, um dann ab dem ca. 70. Lebensjahr wieder abzusinken (Petru et al. 2019). Das mediane Erkrankungsalter wird in der Literatur mit 63 Jahren angegeben (Wacker et al. 2020). Der Altersmedian im untersuchten Kollektiv lag bei 52 Jahren. Als Grund für diese Abweichung kann die hochselektive Studienpopulation gesehen werden. Vergleichbare Altersmediane finden sich in den wissenschaftlichen Arbeiten von Del Prete et al. sowie Gentile et al., die sich ebenfalls mit dem prädiktiven Stellenwert der Tumorbilogie für das Erreichen einer pathologischen Komplettremission beschäftigten (Del Prete et al. 2019) (Gentile et al. 2017).

Hinsichtlich des Diagnosealters ist das Gesamtkollektiv in zwei Gruppen geteilt worden. Der Cut-off wurde bei 40 Jahren gesetzt. 83,3 % der Studienpopulation waren zum Diagnosezeitpunkt älter als 41 Jahre. Mit den vorliegenden Daten konnte im Rahmen der Kontingenzanalyse kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Diagnosealter und dem histopathologischen Therapieansprechen ermittelt werden. Es zeichnete sich jedoch ein Trend ab, wonach Patientinnen, die zum Zeitpunkt der Erstdiagnose 40 Jahre oder jünger waren, tendenziell seltener eine pCR erreichten im Vergleich zu denen, die bei Diagnosestellung das 41. Lebensjahr bereits vollendet hatten. Del Prete et al. gliederten ihre Studienpopulation ebenfalls in zwei Altersgruppen auf. Sie zogen den Cut-off allerdings bei 50 Jahren. Wenngleich sich auch in ihrer Studie keine signifikanten Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen hinsichtlich der Prävalenz einer pCR ergaben, stellten sie dennoch fest, dass in der Altersgruppe der unter 50-Jährigen verhältnismäßig häufiger eine histopathologische Vollremission erreicht wurde als in der entsprechenden Vergleichsgruppe (Del Prete et al. 2019). Eine gepoolte Analyse der Studiengruppe um von Minckwitz konnte hingegen eine signifikante Korrelation zwischen dem Alter bei Erstdiagnose und dem histopathologischen Therapieansprechen nachweisen. Es zeigte sich, dass Patientinnen, die

bei Diagnosestellung das 35. Lebensjahr noch nicht vollendet hatten, signifikant häufiger eine vollständige Tumorregression erreichten im Vergleich zu denjenigen, die zum Zeitpunkt der Erstdiagnose 35 Jahre oder älter waren (Minckwitz et al. 2012). In diesem Zusammenhang ist allerdings zu bemerken, dass von Minckwitz et al. ihr Studienkollektiv zuvor in fünf Altersgruppen unterteilt hatten. Dies legt die Vermutung nahe, dass der in der vorliegenden Arbeit durchgeführte Chi²-Test aufgrund der dichotomen Einteilung der Altersvariable kein signifikantes Ergebnis lieferte. Mithilfe der univariaten binär logistischen Regressionsanalyse konnte festgestellt werden, dass ein jüngeres Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eine prädiktive Relevanz für das Erreichen einer pCR besitzt. Folglich verringerte sich die Wahrscheinlichkeit für das Eintreten einer vollständigen histopathologischen Tumorremission mit jedem weiteren Lebensjahr um 1,9 %. Auch von Minckwitz et al. konnten im Rahmen einer Studie feststellen, dass ein höheres Lebensalter bei Diagnosestellung mit einer geringeren Chance einhergeht, eine pCR zu erreichen, wenngleich das Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose in die entsprechende Univarianzanalyse als kategoriale Variable aufgenommen wurde (Minckwitz et al. 2011b).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass das Alter zum Diagnosezeitpunkt eine prädiktive Relevanz für das Erreichen einer pathologischen Komplettremission zu besitzen scheint. Zusätzlich untermauert auch die Tatsache, dass in der aktuellen S3-Leitlinie dem Patientenalter ein signifikanter Vorhersagewert für das Eintreten einer pCR beigemessen wird, diese These (AWMF 2020).

5.3 Menopausenstatus

Das Durchschnittsalter für die letzte vom Ovar gesteuerte Menstruation wird in der Literatur mit 52 Jahren angegeben (Weber 2017). Der Menopausenstatus wird im Krebsregister Rostock jedoch nicht routinemäßig erfasst. Aus diesem Grund sind in der vorliegenden Studie 50-Jährige und jüngere Frauen als prämenopausal, ältere Frauen demzufolge als postmenopausal eingestuft worden. Somit galten 46,2 % der Studienpatientinnen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung als prämenopausal und 53,8 % als postmenopausal.

Sowohl die Kontingenz- als auch die Univarianzanalyse lieferten hinsichtlich eines Zusammenhangs zwischen dem Menopausenstatus und dem histopathologischen Therapieansprechen keine signifikanten Ergebnisse. Diese Resultate decken sich mit der wissenschaftlichen Literatur (Goto et al. 2018) (Ring et al. 2004) (Sasanpour et al. 2018), sodass der Menopausenstatus nicht als singulärer Prädiktor für das Eintreten einer pCR bestätigt werden kann.

5.4 Histologischer Phänotyp

Nach Abschluss der neoadjuvanten Systemtherapie ermöglicht die histopathologische Untersuchung des Operationspräparates neben der präzisen Beurteilung des Therapieansprechens auch eine Klassifikation der therapieresistenten Tumorresiduen (Bauerfeind 2019). Prädilektionsort des Mammakarzinoms ist das periphere duktulo-lobuläre Parenchym, wobei etwa 75 % der Tumoren mit invasiver Komponente einen duktafen Phänotyp (nach der neuen Nomenklatur „invasives Karzinom ohne speziellen Typ“ genannt) aufweisen. Von den verbleibenden 25 % entfallen 10 % auf die lobulär-invasive Form des Brustkrebses (Petru et al. 2019). Die weiteren histologischen Phänotypen sind in der Literatur mit noch geringeren prozentualen Vorkommen aufgeführt. Eine entsprechende Tendenz in Bezug auf die prozentuale Häufigkeitsverteilung der histologischen Phänotypen zeigte sich auch in der vorliegenden Arbeit. Mit einem Anteil von 87,7 % wurde die duktafen-invasive Form des Mammakarzinoms am häufigsten diagnostiziert, gefolgt vom invasiv-lobulären Typ mit einem Anteil von 5,7 %.

Von Minckwitz et al. wiesen im Jahr 2011 im Rahmen einer gepoolten Analyse von sieben prospektiven neoadjuvanten Studien nach, dass Mammakarzinome vom invasiv-lobulären Typ seltener eine pathologische Komplettremission erreichten als jene vom invasiv-duktafen Typ (Minckwitz et al. 2011b). Im Folgejahr konnten sie diese Relation mithilfe einer weiteren Pooling-Studie nochmals bestätigen (Minckwitz et al. 2012). Die Analyse der vorliegenden Daten lieferte hinsichtlich eines statistischen Zusammenhangs zwischen dem histologischen Phänotyp und dem histopathologischen Therapieansprechen keine signifikanten Ergebnisse. Allerdings zeichnete sich in Bezug auf die Häufigkeitsverteilung ein Trend ab, demzufolge Patientinnen mit einem invasiv-duktafen Mammakarzinom tendenziell häufiger eine pathologische Komplettremission erreichten als jene, deren Tumor einen nichtduktafen Phänotyp aufwies. Auch Gentile et al. konnten eine signifikante Korrelation zwischen den entsprechenden Vergleichsgruppen nicht bestätigen (Gentile et al. 2017). Als mögliche Erklärung für die Uneinheitlichkeit in Bezug auf die Studienergebnisse bietet sich der Stichprobenumfang an. Verglichen mit den gepoolten Analysen, die auf den Daten von 3332 bzw. 6377 Patientinnen basieren, wies sowohl die Studie von Gentile et al. als auch die vorliegende Arbeit mit einer Teilnehmerzahl von 321 bzw. 407 Personen eine deutlich kleinere Stichprobengröße auf. Sasanpour et al. gelang es in einer Studie mit 177 Patientinnen ebenfalls nicht, einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem histologischen Phänotyp und dem histopathologischen Therapieansprechen nachzuweisen (Sasanpour et al. 2018). Dies untermauert die Vermutung, dass in der vorliegenden Arbeit aufgrund der limitierten Stichprobengröße keine signifikanten Ergebnisse erzielt werden konnten.

Auf Grundlage der Fehleranalyse ergibt sich somit nicht die Notwendigkeit, die prädiktive Wertigkeit des histologischen Phänotyps für das Erreichen einer pathologischen Komplettremission in Zweifel zu ziehen.

5.5 Histologisches Grading

Die histopathologische Graduierung der invasiven Mammakarzinome erfolgt in Deutschland nach den Vorgaben von Elston und Ellis (Elston & Ellis 1991). Auf Basis einer semiquantitativen Beurteilung von Tubulusbildung, Kernpolymorphie und Mitoseindex wird ein Summenscore errechnet, der eine Zuordnung des Tumors zu einer der drei Gradingstufen erlaubt (Bauerfeind 2019) (Galea et al. 1992). Die Mehrzahl der malignen Brusttumoren wird in ein mittleres Grading eingestuft. Diesbezüglich schwanken die Angaben in der Literatur zwischen 35 – 60 % (Kreienberg et al. 2010) (Vetter 2015). Im Hinblick auf den Differenzierungsgrad der Tumorzellen lagen von 403 der 407 Studienteilnehmerinnen entsprechende Daten vor. Es konnte festgestellt werden, dass von den 403 Patientinnen 57,8 % einen G3- und 37,4 % einen G2-Tumor aufwiesen. Ein G1-Tumor wurde in 2,2 % der Fälle diagnostiziert. Eine ähnliche prozentuale Verteilung der Gradingstufen fand sich in einer kürzlich veröffentlichten Studie von Müller und Mitarbeitern. Die Autoren untersuchten ein Kollektiv von 183 Patientinnen mit primärem Mammakarzinom, die am Universitätsklinikum des Saarlandes zwischen 2015 und 2018 eine neoadjuvante Systemtherapie erhalten hatten (Müller et al. 2021). Sie berichteten, dass 57,4 % ihrer Studienpopulation einen G3- und 40,4 % einen G2-Tumor aufwies. Ein Karzinom, dessen Zellen gut ausdifferenziert waren, fand sich bei 1,1 % der Studienteilnehmerinnen. Bei zwei Fällen (1,1 %) blieb der Differenzierungsgrad der Karzinomzellen unbekannt (Müller et al. 2021).

Die These, dass das Grading der Tumorzellen einen Einfluss auf das Behandlungsergebnis der neoadjuvanten Systemtherapie habe, ist nicht neu. Bereits im Jahr 2011 konnten von Minckwitz et al. in einer Studie zeigen, dass Patientinnen, deren Karzinome eine schlechte oder mäßige Zelldifferenzierung aufwiesen, gegenüber denen mit einem G1-Tumor höhere Chancen hatten, eine pathologische Komplettremission zu erreichen (Minckwitz et al. 2011b). Diese Beobachtung deckt sich mit dem Ergebnis, das in der vorliegenden Arbeit im Rahmen der Univarianzanalyse erzielt werden konnte. In diesem Zusammenhang steigerte sich die Chance auf eine vollständige histopathologische Tumorremission um das 2,6-Fache bei Patientinnen, deren Tumorzellen schlecht ausdifferenziert waren, verglichen mit solchen, die ein G1- oder G2-Karzinom hatten.

Weiterhin lieferte auch die Analyse der Häufigkeitsverteilung ein signifikantes Ergebnis, wenngleich dessen Aussagekraft durch die limitierte Fallzahl in der Gruppe der G1-Karzinome eingeschränkt ist. Demnach erreichten Patientinnen mit einem G3-Tumor häufiger eine pCR

als diejenigen, deren Tumor gut oder mäßig differenziert war. Ferreira et al. untersuchten in ihrer Studie ebenfalls die prädiktive Wertigkeit des histologischen Gradings für das Eintreten einer pathologischen Komplettremission. Übereinstimmend mit den vorliegenden Daten stellten sie fest, dass diese häufiger in der Gruppe der G3-Karzinome auftrat als in den entsprechenden Vergleichsgruppen (Ferreira et al. 2021). Von Minckwitz et al. bestätigten im Rahmen einer Pooling-Studie aus dem Jahr 2012 diese Relation gleichermaßen (Minckwitz et al. 2012). In einer Arbeit von Lv et al. konnte hingegen kein Zusammenhang zwischen dem Differenzierungsgrad der Tumorzellen und dem histopathologischen Therapieansprechen nachgewiesen werden. Dies bezog sich allerdings auf eine vergleichsweise kleine Studie mit 102 Fällen (Lv et al. 2011).

Basierend auf den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit und der wissenschaftlichen Literatur lässt sich schlussfolgern, dass das histopathologische Grading hinsichtlich der Prädiktion einer pCR einen hohen Stellenwert zu besitzen scheint.

5.6 Tumorgroße

Nach wie vor ist die TNM-Klassifikation von großer klinischer Bedeutung, obgleich die in der Tumorgroße zusammengefassten Kategorien sehr heterogen sind (Vetter 2015). Bezugnehmend auf das klinische Tumorstadium wies die Mehrzahl der Studienpopulation (68,3 %) ein Mammakarzinom auf, das der Kategorie cT2 zugeordnet worden ist. Bei einem Viertel des Kollektivs (25,8 %) war der Tumor ≤ 2 cm groß und wurde somit der Kategorie cT1 zugeteilt. Ein Karzinom, das bei Diagnosestellung > 5 cm im größten Durchmesser war (cT3), fand sich in 5,9 % der Fälle. Die gemachten Angaben zur prozentualen Verteilung der Tumorkategorien sind allerdings nur bedingt repräsentativ, da es sich bei dem hier untersuchten Kollektiv um eine hochselektierte Auswahl an neoadjuvant therapierten Mammakarzinomen im Frühstadium handelt.

In der vorliegenden Studie konnten im Rahmen der Kontingenzanalyse statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen hinsichtlich der Prävalenz einer pCR nachgewiesen werden. Wie bereits in Kapitel 4.6 beschrieben, sind zur Verbesserung der statistischen Aussagekraft die Kategorien cT1a, cT1b und cT1c im Vorfeld zu einer Gruppe zusammengefasst worden. Es zeigte sich, dass Patientinnen, deren Mammakarzinom zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ≤ 5 cm im größten Durchmesser (cT1 + cT2) war, in 30,5 % der Fälle eine pCR erreichten. Im Vergleich dazu konnte bei Vorliegen einer cT3-Situation lediglich in 12,5 % der Fälle eine histopathologische Vollremission festgestellt werden. Bereits im Jahr 2012 publizierte die Studiengruppe um von Minckwitz vergleichbare Ergebnisse (Minckwitz et al. 2012). Auch Del Prete et al. konnten statistisch belegen, dass Patientinnen mit einem initial kleineren Primärtumor signifikant häufiger eine pCR erreichten im Vergleich zu jenen, die bei

Diagnosestellung einen ausgedehnteren Lokalbefund aufwiesen (Del Prete et al. 2019). Gentile et al. wiesen in einer Arbeit aus dem Jahr 2017 hingegen keine signifikante Korrelation zwischen dem klinischen Tumorstadium und dem histopathologischen Therapieansprechen nach (Gentile et al. 2017). An dieser Stelle muss jedoch auf die bedingte Vergleichbarkeit ihrer Studie mit der hier vorliegenden hingewiesen werden. Dies resultiert aus der Tatsache, dass die Mehrzahl des von Gentile et al. untersuchten Kollektivs ein Mammakarzinom aufwies, das bereits die Brustwand oder die Haut befallen hatte und somit der Kategorie cT4 zugeteilt wurde. Ein solcher Tumor galt im Hinblick auf die vorliegende Arbeit allerdings als Ausschlusskriterium.

Anhand der univariaten binär logistischen Regressionsanalyse konnte die klinische Tumorgroße zudem als hochsignifikanter Prädiktor für Eintreten einer pCR bestätigt werden. In diesem Zusammenhang verringerte sich die Wahrscheinlichkeit für das Erreichen einer vollständigen histopathologischen Tumorremission um 41,3 % bei Patientinnen, deren Karzinom der Kategorie cT2 zugeordnet worden war, verglichen mit solchen, die ein Mammakarzinom der Kategorie cT1 hatten. Bei Vorliegen einer cT3-Situation verringerte sie sich im Vergleich zur Referenzkategorie (cT1) sogar um 77,7 %. Sowohl von Minckwitz et al. als auch Shohdy et al. konnten in ihren Studien die klinische Tumorausdehnung als einen signifikanten Prädiktor für das Eintreten einer pCR gleichermaßen bestätigen. Unabhängig voneinander stellten sie fest, dass sich die Chance, eine histopathologische Vollremission zu erreichen mit steigender Tumorgroße verringerte (Minckwitz et al. 2011b) (Shohdy et al. 2021).

Die Tatsache, dass sich die Ergebnisse, die in der vorliegenden Arbeit erzielt werden konnten, weitestgehend mit denen anderer Studien decken, lässt keinen Zweifel an der prädiktiven Relevanz der klinischen Tumorgroße für das Erreichen einer pathologischen Komplettremission aufkommen.

5.7 Nodalstatus

In 48,9 % der untersuchten Fälle konnte zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ein Tumorbefall der regionalen Lymphknoten festgestellt werden. Die Mehrheit der Studienpopulation wies initial hingegen keine Tumorstreuung in die Axilla auf und wurde folglich als nodal-negativ eingestuft. Eine vergleichbare prozentuale Verteilung der Kategorien des klinischen Nodalstatus findet sich in den Arbeiten von Müller et al. und von Minckwitz et al., die beide ebenfalls auf den Daten von neoadjuvant behandelten Brustkrebspatienten basieren (Müller et al. 2021) (Minckwitz et al. 2012). Im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit wurde in den oben genannten Publikationen bei der Mehrheit der Studienteilnehmerinnen (54,6 % bzw. 52 %) jedoch ein klinischer Tumorbefall der axillären Lymphknoten diagnostiziert (Müller et al. 2021) (Minckwitz

et al. 2012). Dies beruht vermutlich auf der unterschiedlichen Zusammensetzung der jeweiligen Kohorten.

Sowohl die Kontingenz- als auch die Univarianzanalyse lieferten hinsichtlich eines Zusammenhangs zwischen dem klinischen Nodalstatus und dem histopathologischen Therapieansprechen keine signifikanten Ergebnisse. Auch in anderen Studien, deren Teilnehmerzahl zwischen 101 und 368 Personen variierte, konnte weder eine signifikante Korrelation zwischen dem regionären Lymphknotenbefall zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und der pCR nachgewiesen werden noch ließ sich der präoperative axilläre Nodalstatus als signifikanter Einflussfaktor für das Eintreten einer vollständigen histopathologischen Tumorremission bestätigen (Gentile et al. 2017) (Jinno et al. 2012) (Shohdy et al. 2021). In der aktuellen S3-Leitlinie ist der klinische Lymphknotenstatus hingegen als prädiktiver Faktor für das Erreichen einer pCR aufgeführt (AWMF 2020). Diese Angabe stützt sich auf eine gepoolte Analyse aus dem Jahr 2012. Die durchführende Studiengruppe konnte nachweisen, dass bei Patientinnen, die initial keine Tumorstreuung in die Axilla aufwiesen, signifikant häufiger eine histopathologische Vollremission eintrat als bei denjenigen, deren regionale Lymphknoten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits einen Tumorbefall zeigten (Minckwitz et al. 2012). Als mögliche Erklärung für die Diskrepanz in Bezug auf die Studienergebnisse bietet sich die Stichprobengröße an: Im Vergleich zur gepoolten Analyse, der die Daten von 6377 Patientinnen aus insgesamt sieben neoadjuvanten deutschen Brustkrebsstudien zugrunde lagen, wies die vorliegende Arbeit mit einer Teilnehmerzahl von 407 Personen einen deutlich kleineren Stichprobenumfang auf. Del Prete und Mitarbeiter konnten in einer Untersuchung an 117 Patientinnen ebenfalls keine signifikante Korrelation zwischen dem klinischen Nodalstatus und dem histopathologischen Therapieansprechen nachweisen (Del Prete et al. 2019). Dies erhärtet die Vermutung, dass die in der vorliegenden Studie ermittelten Ergebnisse aufgrund der limitierten Stichprobengröße nicht das Signifikanzniveau erreichten.

Die Analyse der Daten ergab weiterhin, dass zwischen den intrinsischen Subtypen und dem histopathologischen Therapieansprechen in der Axilla eine hochsignifikante Korrelation besteht. Bereits im Jahr 2014 machten Boughey et al. ähnliche Beobachtungen (Boughey et al. 2014). Sie inkludierten in ihre Studie 694 Brustkrebspatientinnen mit klinisch auffälliger Axilla, die im Vorfeld primär systemisch behandelt worden waren. Übereinstimmend mit den vorliegenden Daten stellten sie fest, dass Patientinnen, die ein luminales Mammakarzinom hatten, unter neoadjuvanter Therapie seltener von einem positiven zu einem negativen Nodalstatus konvertierten im Vergleich zu denen mit einem triple-negativen oder einem HER2/neu-positiven Primärtumor (Boughey et al. 2014).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Ergebnisse dieser Arbeit infolge der kleinen Studienpopulation eine begrenzte Aussagekraft besitzen und somit nur bedingt für die

Einschätzung der prädiktiven Relevanz des klinischen Nodalstatus für das Erreichen einer pCR herangezogen werden können. Ungeachtet dessen scheint ein fehlender Tumorbefall der regionalen Lymphknoten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose mit einer sehr hohen Wahrscheinlichkeit für das Eintreten einer vollständigen histopathologischen Tumorremission assoziiert zu sein (AGO 2021) (Minckwitz et al. 2012).

5.8 Hormonrezeptorstatus

In der vorliegenden Studie ließ sich ein hormonrezeptorpositiver Tumor bei 208 Patientinnen nachweisen; das entspricht 51,1 % der untersuchten Population. In der Literatur hingegen ist angegeben, dass etwa 75 % der Mammakarzinome Östrogen- oder Progesteronrezeptoren aufweisen (Yersal & Barutca 2014). Die Abweichung zur Literatur liegt vermutlich darin begründet, dass es sich beim untersuchten Kollektiv um eine hochselektierte Auswahl an neoadjuvant therapierten Mammakarzinomen im Frühstadium handelt.

Im Rahmen der Kontingenzanalyse wurde nachgewiesen, dass zwischen dem Hormonrezeptorstatus und dem histopathologischen Therapieansprechen ein hochsignifikanter Zusammenhang besteht. Es zeigte sich, dass Patientinnen mit einem hormonrezeptorpositiven Tumor signifikant seltener eine pCR erreichten im Vergleich zu denjenigen, deren Tumor als hormonrezeptornegativ beurteilt worden war. Sasanpour et al. konnten in einer Untersuchung an 214 Patientinnen mit primärem Mammakarzinom diese Relation gleichermaßen bestätigen (Sasanpour et al. 2018). Die Arbeitsgruppe um von Minckwitz wies im Rahmen einer gepoolten Analyse von sieben prospektiven neoadjuvanten Studien ebenfalls nach, dass Frauen, deren Tumor als hormonsensitiv eingestuft worden war, signifikant seltener eine histopathologische Vollremission erreichten als solche mit einem hormonrezeptornegativen Tumor (Minckwitz et al. 2011b). Zu einem ähnlichen Ergebnis gelangten auch Hong und Mitarbeiter, wenngleich sie ausschließlich das Ansprechen in der Brust nach neoadjuvanter Systemtherapie untersuchten (Hong et al. 2020).

Mithilfe der univariaten binär logistischen Regressionsanalyse konnte der globale Hormonrezeptorstatus zudem als signifikanter Prädiktor einer vollständigen histopathologischen Tumorremission bestätigt werden. Folglich verringerte sich die Wahrscheinlichkeit für das Erreichen einer pCR um 62,7 % bei Patientinnen mit einem hormonrezeptorpositiven Mammakarzinom gegenüber jenen, deren Mammakarzinom als hormonrezeptornegativ beurteilt wurde. Shohdy et al. kamen zu einem vergleichbaren Ergebnis. Sie wiesen in einer retrospektiven Untersuchung an 368 Frauen mit primärem Brustkrebs nach, dass sich die Wahrscheinlichkeit für das Eintreten einer histopathologischen Vollremission um 26 % verringerte bei Patientinnen mit einem hormonrezeptorpositiven Primärtumor im Vergleich zu denen, deren Tumor keine Rezeptoren für Östrogen oder

Progesteron aufwies (Shohdy et al. 2021). Auch in weiteren Studien, auf die nicht im Einzelnen eingegangen werden soll, stellte sich der Hormonrezeptorstatus als signifikanter Einflussfaktor für das Erreichen einer vollständigen histopathologischen Tumorremission heraus (Minckwitz et al. 2011b) (Prat et al. 2015a) (Tan et al. 2009).

Grundsätzlich kann behauptet werden, dass der globale Hormonrezeptorstatus hinsichtlich der Prädiktion einer vollständigen histopathologischen Tumorremission einen hohen Stellenwert zu haben scheint. Zusätzlich untermauert auch die Tatsache, dass ihm in der aktuellen S3-Leitlinie ein signifikanter Vorhersagewert für das Eintreten einer pCR zugeschrieben wird, diese These (AWMF 2020).

5.9 HER2/neu-Status

Eine Zielstruktur in der Behandlung des Mammakarzinoms stellt der Wachstumsfaktor HER2/neu dar, welcher an der Proliferation und Differenzierung von Zellen beteiligt ist (Bauerfeind 2019). Bei allen Studienteilnehmerinnen konnte der HER2/neu-Status des Tumorgewebes bestimmt werden. Die Datenanalyse ergab, dass bei 120 Fällen eine Genamplifikation von HER2/neu vorlag. Das entspricht 29,5 % des untersuchten Kollektivs. In der Literatur ist angegeben, dass die zu erwartende HER2/neu-Positivitätsrate heutzutage im Mittel bei 15% liege (AWMF 2020). Da es sich bei der untersuchten Population allerdings um eine hochselektierte Auslese an primär systemisch therapierten Mammakarzinomen im Frühstadium handelt, sind Abweichungen vom Gesamtquerschnitt durchaus erwartbar gewesen.

In der vorliegenden Arbeit konnten im Rahmen der Kontingenzanalyse statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen hinsichtlich der Prävalenz einer pCR ermittelt werden. Demnach erreichten Patientinnen, deren Mammakarzinome eine HER2/neu-Amplifikation aufwiesen, signifikant häufiger eine histopathologische Vollremission im Vergleich zu denen mit einem HER2/neu-negativen Primärtumor. Li et al. bestätigten in einer Arbeit aus dem Jahr 2011 diese Relation gleichermaßen (Li et al. 2011). Im selben Jahr wiesen von Minckwitz et al. im Rahmen einer Pooling-Studie nach, dass eine pCR signifikant häufiger in der Gruppe der Mammakarzinome mit positivem HER2/neu-Status auftrat als in der entsprechenden Vergleichsgruppe (Minckwitz et al. 2011b). Sasanpour et al. konnten in einer Arbeit aus dem Jahr 2018 hingegen statistisch nicht belegen, dass der HER2/neu-Status signifikant mit dem histopathologischen Therapieansprechen assoziiert ist. Dies bezog sich allerdings auf eine vergleichsweise kleine Studie mit 214 Fällen (Sasanpour et al. 2018).

Im univariaten Regressionsmodell erwies sich der HER2/neu-Status des Tumorgewebes als hochsignifikanter Einflussfaktor für das Eintreten einer vollständigen histopathologischen

Tumorremission. Es zeigte sich, dass Patientinnen mit einem HER2/neu-positiven Mammakarzinom eine 3,2-mal höhere Chance hatten, eine pCR zu erreichen gegenüber denjenigen, deren Tumor keine HER2/neu-Überexpression aufwies. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch Goorts et al., wenngleich sie ausschließlich das Ansprechen in der Brust nach neoadjuvanter Systemtherapie untersuchten. Sie publizierten, dass sich die Chance auf eine vollständige histopathologische Tumorremission um das 2,3-Fache steigerte bei Patientinnen mit einem HER2/neu-negativen Mammakarzinom im Vergleich zu denen, deren Mammakarzinom keine HER2/neu-Amplifikation zeigte (Goorts et al. 2017). Die Arbeitsgruppe um von Minckwitz konnte in einer Studie aus dem Jahr 2011 den HER2/neu-Status des Tumorgewebes ebenfalls als signifikanten Prädiktor für das Eintreten einer histopathologischen Vollremission bestätigen. In diesem Zusammenhang stellten sie fest, dass sich die Wahrscheinlichkeit für das Erreichen einer pCR um 52 % verringerte bei Patientinnen, deren Tumor keine Überexpression von HER2/neu zeigte, gegenüber jenen mit einem HER2/neu-positiven Tumor (Minckwitz et al. 2011b).

Auf Grundlage der Ergebnisse, die in der vorliegenden Studie erzielt werden konnten, sowie der wissenschaftlichen Literatur lässt sich behaupten, dass der HER2/Status der Tumorzellen in Bezug auf die Prädiktion einer pCR einen hohen Stellenwert zu haben scheint.

5.10 Ki-67-Proliferationsindex

Im Hinblick auf den Ki-67-Proliferationsindex lagen von 399 der 407 Studienteilnehmerinnen entsprechende Daten vor. Der Cut-off bezüglich der Abgrenzung hoher Ki-67-Wert vs. niedriger Ki-67-Wert wurde bei 20 % gesetzt. Dieser orientiert sich an den Empfehlungen des St.-Gallen-Konsensus-Panels aus dem Jahr 2013 zur Differenzierung der luminalen Mammakarzinome (Harbeck et al. 2013). Diesbezüglich wurde festgestellt, dass 333 der 399 Studienpatientinnen einen Tumor hatten, deren Zellen eine hohe Proliferationsaktivität aufwiesen. Das entspricht einem Anteil von 85,5 %.

Auch in anderen Arbeiten, die auf den Daten von neoadjuvant behandelten Patientinnen mit primärem Mammakarzinom basieren, wurde bei der Mehrheit der jeweiligen Studienpopulation ein Tumor mit hoher Ki-67-Proliferationsrate diagnostiziert. Hierbei muss allerdings berücksichtigt werden, dass die uneinheitlichen Schwellenwerte für Ki-67 die Vergleichbarkeit der Ergebnisse erschweren. Während Fasching et al. in ihrer Studie den Cut-off bei 13 % setzten, legten Kim et al. in ihrer Arbeit 25 % als Grenzwert für eine hohe Ki-67-Expression der Karzinomzellen fest. Erstere publizierten, dass der Anteil der Mammakarzinome, deren Zellen eine hohe Proliferationsaktivität aufwiesen, bei 70,7 % lag (Fasching et al. 2011). Kim et al. konnten indes nur bei 56,8 % ihres Studienkollektivs einen Tumor mit hoher Proliferationsaktivität diagnostizieren (Kim et al. 2014). Li und Mitarbeiter setzten in einer

Untersuchung an 220 Fällen den Cut-off wiederum bei 20 %. Sie publizierten, dass 60,9 % ihrer Studienteilnehmerinnen einen Tumor besaßen, dessen Zellen eine hohe Ki-67-Proliferationsrate zeigten (Li et al. 2011).

Die statistische Überprüfung der vorliegenden Daten ergab hochsignifikante Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen hinsichtlich der Prävalenz einer pCR. Diesbezüglich erreichten Patientinnen, deren Tumorgewebe eine Ki-67-Expression ≥ 20 % aufwies, signifikant häufiger eine histopathologische Vollremission im Vergleich zu solchen, deren Tumorgewebe sich durch eine Ki-67-Expression < 20 % auszeichnete. Sánchez Muñoz et al. analysierten ebenfalls das Ansprechverhalten von primären Mammakarzinomen auf die neoadjuvante Systemtherapie in Abhängigkeit von der Proliferationsaktivität ihrer Zellen. Übereinstimmend mit der vorliegenden Studie setzten sie den Cut-off hinsichtlich der Abgrenzung hoher Ki-67-Wert vs. niedriger Ki-67-Wert bei 20 % (Sánchez-Muñoz et al. 2008). Auch sie stellten fest, dass Patientinnen, deren Karzinom eine Ki-67-Proliferationsrate ≥ 20 % zeigte, signifikant häufiger eine pCR erreichten als jene, deren Karzinom eine Ki-67-Proliferationsrate < 20 % aufwies (Sánchez-Muñoz et al. 2008). Auch Fasching und Mitarbeiter kamen zu einem ähnlichen Schluss. Sie setzen den Cut-off allerdings bei 13 %, weshalb ihre Werte nur bedingt vergleichbar mit denen der vorliegenden Studie sind (Fasching et al. 2011).

Denkert und Mitarbeiter untersuchten anhand von 1166 prächemotherapeutischen Tumorbiospien aus der GeparTrio-Studie, ob die Expression des Proliferationsmarkers Ki-67 signifikant mit dem Ansprechen auf eine neoadjuvante Chemotherapie assoziiert ist (Denkert et al. 2013). Sie publizierten, dass Patientinnen, deren Mammakarzinom eine Ki-67-Proliferationsrate < 15 % aufwies, in 4,2 % der Fälle eine histopathologische Vollremission erreichten. In der Gruppe der Studienteilnehmerinnen, deren Tumorgewebe eine mittlere Proliferationsaktivität (15 % - 35 %) zeigte, konnte in 12,8 % der Fälle eine pCR diagnostiziert werden. Die höchste pCR-Rate fand sich mit 29 % in der Gruppe der Studienteilnehmerinnen, deren Karzinomgewebe sich durch eine Ki-67-Expression > 35 % auszeichnete (Denkert et al. 2013). Hier ist ebenfalls anzumerken, dass sich die Ergebnisse von Denkert et al. aufgrund der unterschiedlichen Grenzwerte für Ki-67 nicht uneingeschränkt mit denen der vorliegenden Arbeit vergleichen lassen.

Ferner konnte im Rahmen der univariaten binär logistischen Regressionsanalyse die prätherapeutische Ki-67-Proliferationsrate der Tumorzellen als hochsignifikanter Einflussfaktor für das Eintreten einer histopathologischen Vollremission bestätigt werden. Da Ki-67 in der aktuellen S3-Leitlinie als „ein kontinuierlicher Marker der Proliferationsaktivität“ (AWMF 2020) definiert ist, wurde dieser in das univariate Regressionsmodell als metrische Variable einbezogen. In diesem Zusammenhang zeigte sich, dass die Wahrscheinlichkeit für das Eintreten einer vollständigen histopathologischen Tumorremission mit jedem weiteren Prozent

im Proliferationsindex um 1,8 % stieg. Zu einem vergleichbaren Ergebnis gelangten auch Müller et al. in einer kürzlich veröffentlichten Studie. Die Autoren publizierten, dass sich die Wahrscheinlichkeit, eine pCR zu erreichen mit jedem weiteren Prozent im Proliferationsindex um 3,1 % erhöhte (Müller et al. 2021).

Darüber hinaus wurde der Ki-67-Mittelwert für jeden Subtyp bestimmt. Die Analyse der vorliegenden Daten ergab, dass Tumoren vom Luminal A-Typ mit 10,5 % den niedrigsten Ki-67-Mittelwert aufwiesen, gefolgt von solchen vom HER2/neu-positiven Luminal B-Typ mit 31,1 %. In der Gruppe der Luminal B-Karzinome mit negativem HER2/neu-Status lag der Ki-67-Wert durchschnittlich bei 37,0 %. Die höchsten Durchschnittswerte zeigten die Tumoren vom non-luminalen HER2/neu-Typ sowie die triple-negativen Mammakarzinome mit 41,2 % bzw. 49,7 %. Auch Hashmi et al. publizierten ähnliche Ergebnisse, wenngleich in ihrer Studie als Maß der zentralen Tendenz der Median anstatt des Mittelwerts herangezogen wurde (Hashmi et al. 2019). Die höchsten medianen Werte im Ki-67 ermittelten sie bei den triple-negativen Tumoren und bei solchen vom non-luminalen HER2/neu-Typ mit 50,9 % bzw. 42,6 %. Die Ki-67-Werte der Luminal B-Tumoren lagen im Median bei 34,9 %. Die niedrigste mediane Ki-67-Proliferationsrate zeigten mit 23,6 % die Luminal A-Karzinome (Hashmi et al. 2019).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die prätherapeutische Ki-67-Expression des Tumorgewebes ein maßgeblicher Faktor für das Erreichen einer pCR zu sein scheint, wenngleich die Diskussion um die Definition eines klinisch relevanten und allgemein anerkannten Schwellenwerts für diesen Proliferationsmarker noch nicht abgeschlossen ist.

5.11 Neoadjuvante Systemtherapie

Die primär systemische Therapie gilt seit Jahrzehnten als Standardbehandlung bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenen, primär inoperablen, exulzerierten oder inflammatorischen Mammakarzinomen (Petru et al. 2019). Mittlerweile wird auch bei Vorliegen eines initial operablen Befundes immer häufiger eine neoadjuvante Therapie durchgeführt, um durch die präoperative zytostatische Verkleinerung des Tumorgewebes eine Brusterhaltung zu ermöglichen (Petru et al. 2019). Darüber hinaus spielt auch die intratumorale Heterogenität eine wichtige Rolle bezüglich des Behandlungszeitpunkts und der Therapieauswahl (Bauerfeind 2019).

Dass sich die medikamentöse Behandlung der Brustkrebserkrankung am erwarteten therapeutischen Effekt auf den individuellen Tumortyp orientiert, bestätigen auch die vorliegenden Daten. Während alle Studienteilnehmerinnen mit einem triple-negativen Mammakarzinom eine neoadjuvante Chemotherapie erhielten, ist diese bei solchen mit einem

Karzinom vom Luminal A-Typ nur in 39,5 % der Fälle appliziert worden. Diese Beobachtung deckt sich mit den Empfehlungen des St.-Gallen-Konsensus-Panels, wonach postmenopausale Niedrigrisiko-Patientinnen mit einem östrogenrezeptorpositiven HER2/neu-negativen Tumor vorzugsweise primär endokrin therapiert werden sollten (Schneeweiss et al. 2021). Im Rahmen der Kontingenzanalyse wurde zudem festgestellt, dass eine hochsignifikante Assoziation zwischen der präoperativen Zytostatikabehandlung und dem histopathologischen Therapieansprechen besteht. Dementsprechend erreichten Patientinnen, denen keine neoadjuvante Chemotherapie verabreicht worden war, signifikant seltener eine pCR als jene, die präoperativ eine Zytostatikatherapie erhalten hatten. Tan et al. konnten in einer Untersuchung an 518 Patientinnen mit primärem Mammakarzinom nachweisen, dass bei Vorliegen einer histopathologischen Vollremission in 95 % der Fälle primär zytostatisch behandelt wurde (Tan et al. 2009). In der vorgelegten Arbeit erhielten sogar 99,2 % der Patientinnen, die eine pCR erreichten, eine primäre Chemotherapie. Hier ist jedoch anzumerken, dass sowohl die unterschiedlichen Therapieschemata als auch die inhomogenen Einschlusskriterien keinen direkten Vergleich zwischen den Studien erlauben.

Neben der Chemotherapie kommt überdies der Antikörpertherapie eine wichtige Bedeutung in der Therapie des Mammakarzinoms zu. Zahlreiche Studien haben den Einsatz des humanisierten monoklonalen Antikörpers Trastuzumab in Kombination mit einer Zytostatikatherapie untersucht und eine Erhöhung der pCR-Rate bei Patientinnen mit einem HER2/neu-positiven Mammakarzinom festgestellt (Buzdar et al. 2005) (Fasching et al. 2011) (Minckwitz et al. 2012). Durch die Hinzunahme von Pertuzumab sind die Wirkungsraten nochmals gesteigert worden (Gianni et al. 2016) (Nitz et al. 2017), weshalb sich die duale HER2/neu-Blockade mit Pertuzumab zusätzlich zu Trastuzumab als Standard in der Neoadjuvanz etabliert hat. In Bezug auf die Addition von Bevacizumab zur neoadjuvanten Chemotherapie konnte im Rahmen der GeparQuinto-Studie ebenfalls eine Verbesserung der Rate an histopathologischen Vollremissionen beobachtet werden, wobei dies wohl nur für Patientinnen mit einem triple-negativen Mammakarzinom gilt (Minckwitz et al. 2011a).

In der vorliegenden Studie konnten im Rahmen der Kontingenzanalyse hochsignifikante Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen hinsichtlich der Prävalenz einer pCR nachgewiesen werden. In diesem Zusammenhang erreichten Patientinnen, die eine neoadjuvante Antikörpertherapie/HER2/neu-Targeted-Therapie erhielten, signifikant häufiger eine vollständige histopathologische Tumorremission als diejenigen, denen präoperativ keine Antikörper bzw. HER2/neu-Targeted-Therapeutika appliziert worden waren. Dies ist vermutlich damit zu begründen, dass Patientinnen mit einem HER2/neu-überexprimierenden Mammakarzinom am häufigsten komplett auf die primär systemische Behandlung ansprachen. Allerdings können die Ergebnisse der vorliegenden Studie nicht verwendet werden, um Aussagen bezüglich der Wirksamkeit einzelner zielgerichteter Behandlungsschemata zu

treffen, da primär der Zusammenhang zwischen Tumorsubtyp und dem histopathologischen Ansprechen auf die neoadjuvante Systemtherapie untersucht worden ist.

Wie bereits oben erwähnt, stellt die neoadjuvante endokrine Therapie eine Alternative für postmenopausale Patientinnen mit einem hormonrezeptorpositiven Mammakarzinom dar, bei denen eine operative oder eine zytostatische Behandlung nicht durchgeführt werden kann oder diese von der Patientin selbst abgelehnt wird (AGO 2021). Hier ist allerdings anzumerken, dass die präoperative endokrine Therapie in Deutschland kein Standard ist und sich ihre Indikation auf die zuvor genannten Ausnahmefälle beschränkt (Schneeweiss et al. 2021). So ist es nicht verwunderlich, dass nur 17,2 % der in die vorliegende Studie eingeschlossenen Frauen primär endokrin behandelt wurden. Die Analyse der vorliegenden Daten ergab, dass zwischen der neoadjuvanten endokrinen Therapie und dem histopathologischen Therapieansprechen eine hochsignifikante Korrelation besteht. Diesbezüglich erreichten Patientinnen, die eine neoadjuvante Antihormontherapie erhielten, signifikant seltener eine pCR im Vergleich zu denen, deren Mammakarzinom präoperativ nicht endokrin behandelt worden war. Weiterhin konnte nachgewiesen werden, dass nur 5 % der Patientinnen, die eine pCR erreichten, primär endokrin therapiert wurden. Zum gleichen Ergebnis kamen auch Tan et al. in ihrer Studie (Tan et al. 2009). Dies untermauert die Vermutung, dass Frauen mit einem hochgradig hormonsensitiven Tumor keine optimalen Kandidaten für eine primär systemische Behandlung zu sein scheinen.

Ferner ist festgestellt worden, dass 37,2 % der Studienteilnehmerinnen mit einem Luminal A-Tumor keine schriftlich nachgewiesene neoadjuvante Antihormontherapie erhielten, obwohl diese gemäß der S3-Leitlinie für erforderlich gehalten wird (AWMF 2020). Die Gründe für die Unstimmigkeiten ließen sich jedoch infolge des retrospektiven Studiendesigns nicht abschließend ermitteln. Es ist aber davon auszugehen, dass deutlich mehr Patientinnen mit einem Karzinom vom Luminal A-Typ primär endokrin behandelt worden sind, als aus den Daten des Krebsregisters Rostock hervorgeht.

5.12 Operative Behandlung

Die operative, lokale Tumorchirurgie der Brust sowie der zugehörigen Sentinellymphknoten stellt bei Patientinnen in der kurativen Behandlungssituation ein zentrales Element im multimodalen Therapiekonzept dar (Bauerfeind 2019). In der Literatur variieren die Angaben für den Anteil der brusterhaltenden Primärbehandlung zwischen 60 – 80 % (Kreienberg et al. 2010) (Wacker et al. 2020). In der vorliegenden Arbeit ist bei 69,9 % der Studienpopulation eine BET durchgeführt worden. Dies kann als Hinweis gewertet werden, dass die erhobenen Daten in Bezug auf die operative Therapie im Bereich der Brust einen repräsentativen Querschnitt abbilden, wenngleich es sich bei der untersuchten Population um eine

hochselektierte Auswahl an neoadjuvant therapierten Mammakarzinomen im Frühstadium handelt. Obwohl von allen Studienteilnehmerinnen Angaben zum pathologischen Tumorstadium vorlagen, fand sich in 1,2 % der Fälle kein Nachweis über einen operativen Eingriff im Areal der erkrankten Mamma. Allerdings wurden für die Datenanalyse nur die chirurgischen Interventionen berücksichtigt, welche innerhalb von 30 Tagen nach Abschluss der primär systemischen Therapie durchgeführt worden sind.

Gemeinhin ist bekannt, dass die neoadjuvante Behandlung zu einer Verringerung des Resektionsvolumens des Tumorgewebes und somit zu einer Erhöhung der BET-Rate führen kann (Bauerfeind 2019) (Kreienberg et al. 2010). So ist es nicht verwunderlich, dass in der vorliegenden Arbeit im Rahmen der Kontingenzanalyse ein signifikanter Zusammenhang zwischen der operativen Therapie im Bereich der Brust und dem histopathologischen Therapieansprechen nachgewiesen worden ist. Während in der pCR-Gruppe 78,2 % mittels BET versorgt wurden, konnte bei Nichterreichen einer vollständigen histopathologischen Tumorremission hingegen nur in 67,5 % der Fälle brusterhaltend operiert werden. Im Hinblick auf die Mastektomie zeigte sich ein umgekehrtes Bild. Folglich wurden Patientinnen, die eine pCR erreichten, seltener mastektomiert im Vergleich zu denen, die nach neoadjuvanter Systemtherapie noch einen Tumorrest aufwiesen. Ferner ist festgestellt worden, dass Patientinnen, die bei Diagnosestellung ein Karzinom ≤ 2 cm (cT1) hatten, signifikant häufiger brusterhaltend operiert wurden im Vergleich zu solchen, deren Karzinom zum Zeitpunkt der Erstdiagnose > 2 cm im größten Durchmesser (cT2 + cT3) war. Zudem wurde nachgewiesen, dass Frauen, deren Tumorzellen schlecht ausdifferenziert waren, tendenziell häufiger eine BET erhielten als jene, die einen G1- oder G2-Tumor aufwiesen. Auch Boughey et al. und Onitilo et al. kamen in ihren Studien zu ähnlichen Ergebnissen. Übereinstimmend mit den vorliegenden Daten publizierten sie, dass in der Gruppe der Brustkrebspatientinnen mit aggressiver Tumorbilogie signifikant häufiger brusterhaltend operiert wurde als in der entsprechenden Vergleichsgruppe (Boughey et al. 2014) (Onitilo et al. 2015).

Infolge des retrospektiven Studiendesigns ließ sich aus den vorliegenden Daten nicht ermitteln, wie viele Patientinnen initial Kandidatinnen für eine Mastektomie waren, aber letztlich aufgrund eines Downstagings im Rahmen der neoadjuvanten Therapie brusterhaltend operiert werden konnten. In dieser Arbeit erhielten jedoch 20,8 % der Frauen mit einem cT3-Tumor eine BET, sodass davon ausgegangen werden kann, dass die primär systemische Therapie ihre chirurgischen Behandlungsoptionen verbesserte.

Die Datenaufbereitung ergab in Bezug auf die Axillachirurgie, dass in 51 % der Fälle eine SLNB durchgeführt wurde. Eine ALND erhielten 35,1 % der Patientinnen des Kollektivs. Bei 12,8 % der Studienteilnehmerinnen erfolgte hingegen keine chirurgische Intervention im Lymphabflussgebiet der erkrankten Mamma, wenngleich von ihnen Angaben zum

postoperativen Nodalstadium vorlagen. Diesbezüglich ist jedoch zu bemerken, dass für die Datenanalyse nur die chirurgischen Interventionen berücksichtigt worden sind, die innerhalb von 30 Tagen nach Abschluss der neoadjuvanten Behandlung durchgeführt wurden. In einer kürzlich veröffentlichten Studie von Kim et al. ist in 42,2 % der Fälle eine SLNB durchgeführt worden (Kim et al. 2021). An dieser Stelle muss jedoch auf die bedingte Vergleichbarkeit ihrer Arbeit mit der hier vorliegenden hingewiesen werden. Dies resultiert aus der Tatsache, dass Kim und Mitarbeiter ausschließlich Patientinnen, deren Lymphknoten bei Diagnosestellung bereits einen Tumorbefall zeigten, in ihre Studie inkludierten (Kim et al. 2021).

Auf Basis der vorliegenden Daten konnten signifikante Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen hinsichtlich der Prävalenz einer pathologischen Komplettremission festgestellt werden. In diesem Zusammenhang ist nachgewiesen worden, dass Patientinnen, die eine pCR erreichten, signifikant häufiger eine SLNB erhielten verglichen mit denen, die nach neoadjuvanter Systemtherapie noch einen Tumorrest aufwiesen. Weiterhin konnte bestätigt werden, dass die OP-Methode hochsignifikant mit dem klinischen Nodalstatus assoziiert ist. Demnach sind initial nodal-positive Patientinnen häufiger chirurgisch mittels ALND versorgt worden als jene, deren regionale Lymphknoten bei Diagnosestellung keinen Tumorbefall zeigten. Diese Erkenntnisse decken sich mit den Empfehlungen der Kommission Mamma der AGO, wonach bei Patientinnen, die vor Beginn und nach Abschluss der primär systemischen Therapie einen positiven Nodalstatus aufweisen, eine ALND durchgeführt werden sollte (AGO 2021). Für Patientinnen mit klinisch unauffälligen axillären Lymphknoten, bei denen eine neoadjuvante Behandlung vorgesehen ist, hat sich nach Abschluss der neoadjuvanten Therapie hingegen die Durchführung einer SLNB etabliert (AMWF 2020). In der vorliegenden Arbeit sind 75 % der Studienteilnehmerinnen mit klinisch negativem Nodalstatus auf diese Weise operativ versorgt worden, wohingegen die Sentinel-Lymphonodektomie bei Vorliegen eines klinischen Nodalbefalls nur in 26,1 % der Fälle durchgeführt wurde.

Ferner konnte festgestellt werden, dass bei Vorliegen eines initial negativen Nodalstatus in 17,8 % der Fälle auf eine operative Therapie im Bereich der Axilla verzichtet wurde, während dies in der entsprechenden Vergleichsgruppe (cN+) auf nur 9,6 % der Fälle zutraf. Die Gründe hierfür ließen sich infolge des retrospektiven Studiendesigns nicht aus den vorliegenden Daten ermitteln. Allerdings gibt es Bestrebungen, im Rahmen einer Therapiedeeskalation bei ausgewählten Patientinnen mit klinisch unauffälligen axillären Lymphknoten sowie einem pathologisch kompletten Ansprechen in der Brust auf eine SLNB im Bereich der Axilla zu verzichten (Reimer et al. 2020).

5.13 Überlebenszeitanalyse

In der vorliegenden Arbeit ist sowohl das rezidivfreie Überleben als auch das Gesamtüberleben mithilfe der Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse untersucht worden. Ferner wurde eine Cox-Regression durchgeführt, um Variablen zu identifizieren, die das krankheitsfreie Überleben bzw. das Gesamtüberleben signifikant beeinflussen.

5.13.1 Rezidivfreies Überleben

Gemäß den Angaben in der Literatur erleiden etwa 40 % der Brustkrebspatientinnen ein Tumorrezidiv (Gerber et al. 2010). Bei 10 – 20 % aller Krankheitsrückfälle handelt es sich um lokoregionäre Rezidive und bei 60 – 70 % um Fernmetastasen (Gerber et al. 2010). In der vorliegenden Studie entwickelten hingegen nur 16,5 % der Studienteilnehmerinnen innerhalb des Beobachtungszeitraums einen Krankheitsrückfall. Bei 32 Patientinnen handelte es sich um ein lokoregionäres Tumorrezidiv. Das entspricht einem Anteil von 47,8 %. Die kumulative rezidivfreie Überlebensrate lag nach 5 Jahren bei 78,6 %. Als ursächlich für die Abweichungen von den Angaben in der Literatur kann zum einen das stark selektierte Patientinnenkollektiv gesehen werden. Als Einschlusskriterien fungierten unter anderem die Tumorgroße T1 bis T3 nach TNM-Klassifikation sowie eine fehlende Metastasierung bei Diagnosestellung. Zum anderen ist der begrenzte Beobachtungszeitraum zu nennen, der im Durchschnitt bei 40,5 Monaten lag. Es ist somit davon auszugehen, dass weitere Rezidive schlicht nach Datenbankschluss aufgetreten sind.

In Abhängigkeit vom intrinsischen Subtyp ist das krankheitsfreie Überleben mittels Kaplan-Meier-Schätzer und Log-Rank-Test bzw. Breslow-Test analysiert worden. Bezüglich der Überlebensverteilungen wurden jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen festgestellt. Xue und Mitarbeiter inkludierten in ihre retrospektiven Studie 5809 Patientinnen und wiesen bei einem medianen Follow-up von 60 Monaten eine Rezidivrate von 17,9 % nach (Xue et al. 2012). Die Autoren publizierten, dass Patientinnen mit einem triple-negativen Mammakarzinom oder einem HER2/neu-positiven Primärtumor unabhängig vom Hormonrezeptorstatus im Hinblick auf das rezidivfreie 5-Jahres-Überleben eine deutlich schlechtere Prognose aufwiesen im Vergleich zu denen mit einem hormonsensitiven Tumor (Xue et al. 2012). Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch Wang et al., die retrospektiv ein Kollektiv von 2118 Patientinnen mit invasiv-duktalem Brustkrebs untersuchten (Wang et al. 2011). Der mediane Beobachtungszeitraum betrug in ihrer Studie 67,9 Monate. Dies legt die Vermutung nahe, dass in der vorliegenden Arbeit einerseits kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Verteilung der Ereigniszeiten aufgrund der limitierten Stichprobengröße erzielt worden ist. Die fehlende Signifikanz des Ergebnisses könnte andererseits auch durch den vergleichsweise kurzen Beobachtungszeitraum erklärt werden.

Weiterhin ist das rezidivfreie Überleben in Abhängigkeit vom histopathologischen Therapieansprechen untersucht worden. Das Ergebnis des durchgeführten Log-Rank-Tests erreichte das Signifikanzniveau. Demnach wiesen Patientinnen, die nach neoadjuvanter Systemtherapie noch einen Tumorrest aufwiesen, eine signifikant kürzere rezidivfreie Überlebenszeit auf im Vergleich zu jenen, die eine pCR erreichten. Auch in anderen Studien ist diese Relation bestätigt worden (Kim et al. 2010) (Minckwitz et al. 2012) (Shohdy et al. 2021). Ferner wurde eine hochsignifikante Korrelation zwischen dem Eintritt eines Tumorrezidivs und dem histopathologischen Therapieansprechen nachgewiesen. Folglich kam es bei Patientinnen mit einer histopathologischen Vollremission signifikant seltener zur Ausbildung eines Tumorrezidivs im Vergleich zu Patientinnen, bei denen keine vollständige Tumorremission diagnostiziert worden ist. Ferreira und Mitarbeiter machten in einer kürzlich veröffentlichten Studie vergleichbare Beobachtungen (Ferreira et al. 2021). Übereinstimmend mit den vorliegenden Daten publizierten sie, dass in der pCR-Gruppe seltener ein Tumorrezidiv auftrat als in der entsprechenden Vergleichsgruppe (Ferreira et al. 2021).

Neben dem histopathologischen Therapieansprechen erwies sich auch der klinische Nodalstatus als prognostischer Faktor im Hinblick auf das krankheitsfreie Überleben. Es zeigte sich, dass Patientinnen mit initial negativem Nodalstatus eine signifikant längere rezidivfreie Überlebenszeit hatten im Vergleich zu solchen, deren Lymphknoten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits einen Tumorbefall aufwiesen. Lee et al. untersuchten in einer aktuellen Studie die Überlebenszeiten bei Frauen mit primärem Mammakarzinom, die nach Abschluss der primär systemischen Behandlung eine alleinige SLNB erhielten (Lee et al. 2021). Sie wiesen nach, dass initial nodal-positive Patientinnen, die unter neoadjuvanter Therapie eine vollständige Tumorremission im Bereich der Axilla erreichten, signifikant früher ein Tumorrezidiv erlitten im Vergleich zu solchen, bei denen sowohl klinisch als auch pathologisch keine Lymphknotenmetastasen diagnostiziert werden konnten (Lee et al. 2021). Dass der axilläre Lymphknotenstatus einen der wichtigsten Prognosefaktoren beim Mammakarzinom darstellt, zeigten Carter et al. bereits im Jahr 1989 (Carter et al. 1989). Sie publizierten, dass neben dem Vorliegen einer axillären Metastasierung auch die Anzahl der befallenen Lymphknoten mit dem Rezidivrisiko korreliert. Im Hinblick auf die Prognose der Patientinnen konnte gezeigt werden, dass sich diese mit zunehmendem Nodalbefall verschlechterte (Carter et al. 1989).

Darüber hinaus ist eine Cox-Regression durchgeführt worden, um Faktoren zu identifizieren, die das krankheitsfreie Überleben signifikant beeinflussen. In der Multivarianzanalyse erwies sich das histopathologische Ansprechen auf die neoadjuvanten Systemtherapie als unabhängiger Prognosefaktor für den Eintritt eines Tumorrezidivs. Diesbezüglich konnte für Patientinnen mit einer pPD im Vergleich zu jenen mit einer pCR ein 8,8-mal höheres Rezidivrisiko festgestellt werden. Bei Vorliegen einer pPR oder einer pSD wurde ebenfalls ein

signifikant höheres Risiko für die Entstehung eines Tumorrezidivs nachgewiesen. Verglichen mit Patientinnen, die histopathologisch vollständig auf die neoadjuvante Systemtherapie ansprachen, stieg das Rezidivrisiko im Falle einer pathologischen Teilremission um das 3,4-Fache sowie bei Vorliegen einer pSD um das 4,2-Fache an. Beim primären Mammakarzinom ist auch in einer Reihe früherer Studien bestätigt worden, dass das ereignisfreie Überleben bei Patientinnen mit gutem Therapieansprechen besser ist gegenüber denjenigen mit einem Residualtumor in der Brust oder in der Axilla nach Abschluss der präoperativen Behandlung (Bonnefoi et al. 2014) (Minckwitz et al. 2012) (Shohdy et al. 2021). In einer Metaanalyse von Spring et al. wurden Frauen, die eine pCR erreichten, mit solchen verglichen, die pathologisch nicht vollständig auf die primär systemische Therapie ansprachen. In diesem Zusammenhang konnte in der pCR-Gruppe eine signifikante Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens gegenüber der Non-pCR-Gruppe bestätigt werden (Spring et al. 2020). Fasching und Mitarbeiter konnten in einer Untersuchung an 552 Fällen ebenfalls einen signifikanten Benefit für Patientinnen, die pathologisch vollständig auf die neoadjuvante Behandlung ansprachen, in Bezug auf das krankheitsfreie Überleben nachweisen (Fasching et al. 2011).

Obwohl die operative Versorgung der Brust in der univariaten Analyse das Signifikanzniveau erreichen konnte, war dies im multivariaten Regressionsmodell nicht der Fall. Es ließ sich allerdings ein statistischer Trend erkennen. Folglich hatten Patientinnen, die eine BET erhielten, ein tendenziell geringeres Risiko für die Entstehung eines Tumorrezidivs im Vergleich zu solchen, bei denen eine Mastektomie durchgeführt wurde. Auch im Rahmen der NSABP-B18-Studie konnte demonstriert werden, dass nach Abschluss der neoadjuvanten Behandlung in der BET-Gruppe ein längeres Lokalrezidiv-freies Überleben beobachtet werden konnte als in der Gruppe der mastektomierten Patientinnen (Wolmark et al. 2001). Zhou und Li hingegen konnten in einer Metaanalyse, der die Daten von 3215 Patientinnen aus insgesamt acht Studien zugrunde lagen, keine signifikanten Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen hinsichtlich des Lokalrezidiv-freien Zeitintervalls nachweisen (Zhou & Li 2016). Hier ist allerdings anzumerken, dass in den zuvor genannten Publikationen nur die Lokalrezidive untersucht wurden, wohingegen in der vorliegenden Arbeit ausschließlich die Gesamtheit der Krankheitsrückfälle (lokoregionäre Rezidive + Fernmetastasen) betrachtet worden ist.

Im univariaten Modell korrelierte zudem der klinische Lymphknotenstatus signifikant mit dem rezidivfreien Überleben. Die vorliegenden Daten zeigten eine Erhöhung der Rezidivrisikos um das 1,7-Fache bei Vorliegen einer cN1-Situation im Vergleich zur Referenzkategorie (cN0). Patientinnen, deren Karzinom der Kategorie cN2 oder cN3 zugeordnet worden war, hatten sogar ein 2,9-mal höheres Risiko, ein Tumorrezidiv zu erleiden gegenüber jenen mit einem initial negativen Nodalstatus. Auch in den Empfehlungen der Kommission Mamma der AGO ist dieser neben Tumorgöße, Patientenalter, histologischem Subtyp, Grading, HER2/neu-

Status, Ki-67 und Hormonrezeptorstatus als Prognosefaktor beim frühen Mammakarzinom aufgeführt (AGO 2021). Aufgrund dessen ist davon auszugehen, dass der klinische Lymphknotenstatus einen nachgewiesenen Einfluss auf das Rezidivrisiko zu haben scheint, wenngleich seine Unabhängigkeit von anderen Parametern in der vorliegenden Studie nicht bestätigt werden konnte. Abschließend ist darauf hinzuweisen, dass die Ergebnisse der Cox-Regression aufgrund der limitierten Fallzahl in der Gruppe der Rezidive differenziert zu betrachten sind. So trat lediglich bei 67 Studienteilnehmerinnen innerhalb des Beobachtungszeitraums ein Tumorrezidiv auf. Es kann somit angenommen werden, dass viele der in den AGO-Leitlinien genannten Parameter in der uni- und multivariaten Analyse infolge der geringen Anzahl von Rezidiven keine statistische Signifikanz zeigten.

5.13.2 Gesamtüberleben

Hinsichtlich des Beobachtungszeitraums ist ein Durchschnittswert von 40,5 Monaten errechnet worden. Da die mittlere Überlebenszeit allerdings sehr stark vom Zensierungsmuster abhängt, sollte in Bezug auf die Überlebenszeiten stets der mediane Wert angegeben werden (Bühl 2018). Aufgrund der Tatsache, dass bis zur maximalen Beobachtungszeit für weniger als die Hälfte der Patientinnen ein Ereignis eingetreten ist, konnte die mediane Überlebenszeit in der vorliegenden Arbeit jedoch nicht bestimmt werden. Innerhalb des Beobachtungszeitraums verstarben 10,8 % der Studienteilnehmerinnen. Vergleichbare Beobachtungen machten auch Xue et al. in einer Studie, in der sie das Überleben von Brustkrebspatientinnen in Südchina analysierten (Xue et al. 2012). Die Autoren beschrieben, dass die krankheitsspezifische Mortalität bei 11 % lag. Die kumulative Überlebensrate betrug nach 5 Jahren 83,9 % (Xue et al. 2012). In der Literatur ist in Bezug auf die absolute 5-Jahres-Überlebensrate für weibliche Brustkrebspatientinnen in Deutschland ein Wert von 79 % angegeben (Robert-Koch-Institut 2019). Die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister e.V. und das Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut geben im Hinblick auf das mediane Sterbealter für das weibliche Kollektiv 2019 einen Wert von 76 Jahren an (Robert-Koch-Institut 2019). Das in der vorliegenden Arbeit ermittelte Sterbealter lag im Median bei 58 Jahren und damit deutlich niedriger als in den epidemiologischen Maßzahlen für Deutschland dokumentiert (Robert-Koch-Institut 2019). Als Grund für diese Abweichung kann die hochselektive Studienpopulation gesehen werden.

Bezüglich des Gesamtüberlebens konnte mithilfe der Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse gezeigt werden, dass Patientinnen mit einem triple-negativen Mammakarzinom oder einem Karzinom vom Luminal A-Typ tendenziell, aber nicht signifikant früher verstarben als diejenigen mit einem Luminal B-Tumor oder einem non-luminalen HER2/neu-Tumor. Mersin et al. wiesen hingegen in einer Untersuchung an 322 Fällen nach, dass die Überlebenszeiten der triple-negativen Brustkrebspatientinnen signifikant kürzer waren im Vergleich zu denen, deren Tumoren nicht triple-negativ waren (Mersin et al. 2008). Auch Vallejos et al. und Xue et

al. stellten signifikante Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen bezüglich der Überlebensverteilung fest (Vallejos et al. 2010) (Xue et al. 2012). Unabhängig voneinander publizierten sie, dass Patientinnen mit einem triple-negativen Mammakarzinom oder einem Karzinom vom non-luminalen HER2/neu-Typ in Bezug auf das 5-Jahres-Überleben eine schlechtere Prognose aufwiesen im Vergleich zu jenen mit einem hormonsensitiven Tumor (Vallejos et al. 2010) (Xue et al. 2012). Im Gegensatz dazu zeigten Patientinnen, die ein non-luminales HER2/neu-positives Mammakarzinom hatten, im Rahmen dieser Arbeit eine besonders gute Prognose hinsichtlich des 5-Jahres-Überlebens. Eine Ursache für die abweichenden Beobachtungen könnte die unterschiedliche Verteilung der Subtypen in den Studienpopulationen sein.

Weiterhin ist das Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom histopathologischen Therapieansprechen analysiert worden. In diesem Zusammenhang zeigte sich, dass Patientinnen, bei denen eine vollständige histopathologische Tumorremission verzeichnet wurde, signifikant länger überlebten als solche, die pathologisch nicht komplett auf die primär systemische Behandlung ansprachen. Eine Reihe früherer Studien beschäftigte sich ebenfalls mit der prognostischen Relevanz der histopathologischen Vollremission für das Gesamtüberleben. Übereinstimmend mit den vorliegenden Daten konnte nachgewiesen werden, dass Patientinnen mit pCR eine günstigere Langzeitprognose aufwiesen im Vergleich zu denen mit einer Resterkrankung (Bear et al. 2003) (Ferreira et al. 2021) (Minckwitz et al. 2012). Die Tatsache, dass sich die in dieser Arbeit erzielten Ergebnisse mit denen vieler weiterer Studien decken, lässt keinen Zweifel an der prognostischen Bedeutung des histopathologischen Therapieansprechens für das Gesamtüberleben aufkommen. So ist es nicht verwunderlich, dass auch im Rahmen der Kontingenzanalyse hochsignifikante Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen hinsichtlich der Prävalenz einer pCR nachgewiesen worden sind. Demnach verstarben Patientinnen, die pathologisch komplett auf die neoadjuvante Behandlung ansprachen, signifikant seltener als jene, die nach neoadjuvanter Systemtherapie noch einen Tumorrest aufwiesen.

Im Hinblick auf die Prognoseeinschätzung beim Mammakarzinom spielt der Nodalstatus nach wie vor eine entscheidende Rolle (AWMF 2020). Obwohl in der vorliegenden Studie zwischen Patientinnen mit einer cN0-Situation und solchen mit initial positivem Nodalstatus (cN+) anhand des Log-Rank-Tests kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Verteilung der Ereigniszeiten ermittelt worden ist, ließ sich dennoch ein statistischer Trend erkennen. Folglich verstarben Patientinnen mit klinischem Lymphknotenbefall innerhalb des Beobachtungszeitraums tendenziell früher als jene, die initial nodal-negativ waren. Lee et al. verglichen die Überlebenszeiten bei 760 Patientinnen mit primärem Mammakarzinom, die nach Abschluss der neoadjuvanten Therapie eine alleinige SLNB erhielten (Lee et al. 2021). Sie fanden heraus, dass Patientinnen, die unter neoadjuvanter Therapie von einem positiven

zu einem negativen Nodalstatus konvertierten, signifikant früher verstarben im Vergleich zu solchen, bei denen sowohl klinisch als auch pathologisch ein fehlender Lymphknotenbefall diagnostiziert worden war (Lee et al. 2021). Auch in den Ereigniszeitanalysen, die auf den Erhebungen des Tumorregisters München zu Frauen mit einem Mammakarzinom als Ersttumor in den Jahren 2010 - 2019 beruhen, zeigte sich, dass Patientinnen mit negativen Nodalstatus bessere relative Überlebensraten aufwiesen als jene, die Lymphknotenmetastasen hatten (Bauerfeind 2019). Hinsichtlich der prognostischen Relevanz des Nodalstatus für das Gesamtüberleben scheint somit kein Zweifel zu bestehen, auch wenn in der vorliegenden Arbeit kein signifikanter Unterschied zwischen den Vergleichsgruppen in Bezug auf die Verteilung der Ereigniszeiten ermittelt werden konnte.

Wie oben bereits erwähnt, ist zusätzlich eine Cox-Regression durchgeführt worden. Im univariaten Regressionsmodell erwiesen sich neben dem histopathologischen Therapieansprechen auch das Patientenalter, der HER2/neu-Status sowie die operative Therapie im Bereich der Brust als signifikante prognostische Einflussfaktoren für das Gesamtüberleben. Wenngleich der klinische Nodalstatus und die operative Therapie im Bereich der Axilla im univariaten Regressionsmodell nicht das festgelegte Signifikanzniveau erreichten, sind sie aufgrund ihrer Tendenzen ($p \leq 0,2$) ebenfalls in die Multivarianzanalyse aufgenommen worden. Sowohl das histopathologische Therapieansprechen als auch die operative Versorgung der Brust konnten als unabhängige Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben identifiziert werden. In diesem Zusammenhang hatten Patientinnen mit einer pPD ein 9,1-mal höheres Risiko zu versterben im Vergleich zu jenen, die eine pCR erreichten. Wenngleich sich Patientinnen mit einer pPR oder einer pSD im multivariaten Regressionsmodell nicht signifikant von solchen mit einer pCR unterschieden, ließ sich dennoch ein statistischer Trend erkennen. Es zeigte sich, dass Patientinnen mit einer pPR oder einer pSD ein tendenziell höheres Sterberisiko aufwiesen als jene, die eine pCR erreichen konnten. Auch in anderen Studien wurde eine deutliche Korrelation zwischen dem histopathologischen Therapieansprechen und dem Gesamtüberleben festgestellt. Diesbezüglich hatten Patientinnen mit pCR nach Durchführung der primär systemischen Therapie eine günstigere Prognose als solche, deren Tumoren nicht vollständig auf die neoadjuvante Behandlung ansprachen (Cortazar et al. 2014) (Fasching et al. 2011) (Minckwitz et al. 2012).

In Bezug auf die operative Versorgung der Brust wiesen Frauen, die eine BET erhielten, eine signifikant geringe Wahrscheinlichkeit zu versterben auf im Vergleich zu solchen, bei denen eine Mastektomie durchgeführt worden war. Agarwal und Mitarbeiter konnten in einer retrospektiven Arbeit, die auf den Daten von 132149 Brustkrebspatientinnen basierte, diese Relation gleichermaßen bestätigen (Agarwal et al. 2014). Entgegen dem Ergebnis, das in der vorliegenden Studie erzielt wurde, ist in anderen Arbeiten nachgewiesen worden, dass eine

BET mit nachfolgender Radiotherapie der gesamten Brust bezüglich des Überlebens der alleinigen Mastektomie gleichwertig ist (Litière et al. 2012) (Morris et al. 1997). Interessanterweise zeigten das histologische Grading, die Tumorgroße, der Hormonrezeptorstatus sowie der Ki-67 in der uni- und multivariaten Analyse nicht einmal Tendenzen an und scheinen somit keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben zu nehmen, wenngleich sie in der Literatur als bedeutsame Prognosefaktoren aufgeführt sind (AWMF 2020) (Denkert et al. 2013) (Thomssen 2021). Aufgrund der Tatsache, dass es sich bei der untersuchten Population um eine hochselektierte Auswahl an neoadjuvant therapierten Mammakarzinomen im Frühstadium handelt, sind Diskrepanzen in Bezug auf die Ergebnisse anderer Studien allerdings durchaus zu erwarten gewesen.

5.14 Binär logistische Regressionsanalyse

Die binär logistische Regressionsanalyse ist durchgeführt worden, um Variablen zu identifizieren, die unabhängig von anderen Einflussparametern eine prädiktive Relevanz für das Erreichen einer pathologischen Komplettremission besitzen. Im multivariaten Regressionsmodell erwies sich neben dem histologischen Grading und der klinischen Tumorgroße auch der intrinsische Subtyp als unabhängiger Prädiktor für die histopathologische Vollremission.

Es zeigte sich, dass Patientinnen mit einem G3-Karzinom gegenüber denen mit einem besser ausdifferenzierten Mammatumor eine 2,4-mal höhere Chance hatten, eine komplette histopathologische Tumorremission zu erreichen. In Bezug auf die intrinsischen Subtypen wurde nachgewiesen, dass sich die Chance, eine pCR zu erreichen bei Patientinnen mit einem Karzinom vom non-luminalen HER2/neu-Typ um das 16,9-Fache und bei jenen mit einem triple-positiven Mammakarzinom um das 9,4-Fache steigerte im Vergleich zu solchen mit einem Tumor vom Luminal A-Typ. Sowohl die triple-negativen Mammakarzinome als auch diejenigen vom HER2/neu-negativen Luminal B-Typ unterschieden sich hinsichtlich ihres Einflusses auf das Eintreten einer pCR nicht signifikant von der Referenzkategorie (Luminal A). Dennoch ist ein statistischer Trend beobachtet worden. Folglich hatten Patientinnen mit einem Tumor vom HER2/neu-negativen Luminal B-Typ oder einem triple-negativen Primärtumor tendenziell höhere Chancen, eine histopathologische Vollremission zu erreichen im Vergleich zu denen, die ein Mammakarzinom vom Luminal A-Typ aufwiesen. Wie oben bereits erwähnt, erwies sich die klinische Tumorgroße im multivariaten Regressionsmodell ebenfalls als unabhängiger Prädiktor für das Eintreten pCR. Diesbezüglich ist festgestellt worden, dass sich die Wahrscheinlichkeit für deren Erreichen bei Vorliegen einer cT2-Situation um 47,8 % verringerte im Vergleich zur Referenzkategorie (cT1). Für Patientinnen, deren Mammakarzinome, zum Zeitpunkt der Erstdiagnose > 5 cm im größten Durchmesser waren,

ergab sich ein Trend, der bei einem $p = 0,059$ statistisch knapp die Signifikanz verfehlte. Demnach hatten diese Patientinnen tendenziell geringere Chancen, eine histopathologische Vollremission zu erreichen im Vergleich zu solchen, deren Tumoren bei Diagnosestellung ≤ 2 cm waren. Die weiteren Variablen (Patientenalter, Ki-67-Proliferationsindex), die im univariaten Regressionsmodell signifikant mit dem histopathologischen Therapieansprechen korrelierten, konnten in der multivariaten Analyse hingegen nicht als unabhängige Prädiktoren für das Erreichen einer pCR verifiziert werden.

Darüber hinaus zeigten sowohl der HER2/neu-Status als auch der Hormonrezeptorstatus in den univariaten Analysen signifikante Ergebnisse. Trotzdem wurden sie nicht in das multivariate Modell überführt. Während der Ausschluss des HER2/neu-Status aufgrund von Redundanzen mit den HER2/neu-positiven intrinsischen Subtypen erfolgte, konnte der Hormonrezeptorstatus infolge vorhandener Multikollinearität nicht für die Multivarianzanalyse herangezogen werden. In anderen Studien ist jedoch bestätigt worden, dass sie unabhängig von anderen Parametern eine prädiktive Relevanz für das Erreichen einer pCR besitzen (Hong et al. 2020) (Prat et al. 2015a) (Tan et al. 2009).

Eine Reihe früherer Studien untersuchte bereits den Stellenwert der intrinsischen Subtypen für die Prädiktion einer pathologischen Komplettremission. Haque et al. inkludierten in ihre Studie 13939 Patientinnen mit primärem Mammakarzinom und konnten neben dem intrinsischen Subtyp auch das Alter bei Erstdiagnose, die klinische Tumorgroße und den klinischen Nodalstatus als unabhängige Einflussfaktoren für das Erreichen einer histopathologischen Komplettremission identifizieren (Haque et al. 2018). Auch in einer Arbeit von Jinno et al. ist der intrinsische Subtyp in der multivariaten Analyse als unabhängiger Prädiktor für die histopathologische Vollremission bestätigt worden (Jinno et al. 2012). Alle anderen Variablen (Menopausenstatus, klinische Tumorgroße, klinischer Nodalstatus), die sie in ihr Regressionsmodell überführten, zeigten hingegen keine Signifikanz. Dies bezog sich allerdings auf eine vergleichsweise kleine Studie mit 101 Fällen. Müller et al. untersuchten ein Kollektiv von 183 Patientinnen mit primärem Mammakarzinom, die am Universitätsklinikum des Saarlandes zwischen 2015 und 2018 primär systemisch behandelt worden waren (Müller et al. 2021). Die Autoren bestätigten ebenfalls die unabhängige prädiktive Relevanz der intrinsischen Subtypen. Darüber hinaus identifizierten sie das histologische Grading und die Proliferationsaktivität der Tumorzellen als eigenständige Prädiktoren für das Eintreten einer pCR (Müller et al. 2021).

Zusammenfassend scheint allgemeiner Konsens darüber zu herrschen, dass der intrinsische Subtyp ein unabhängiger prädiktiver Faktor für das Eintreten einer vollständigen histopathologischen Tumorremission zu sein scheint, obwohl die inhomogenen

Einschlusskriterien sowie die unterschiedlichen Behandlungsschemata einen direkten Vergleich der Studienergebnisse erschweren.

5.15 Methodenkritik

Als Stärke dieser Arbeit kann neben der großen Studienpopulation, die mit 407 eingeschlossenen Fällen durchaus eine verlässliche statistische Signifikanzprüfung ermöglichte, auch der Beobachtungszeitraum von mehr als neun Jahren gewertet werden. Da es sich bei der vorliegenden Arbeit um eine retrospektive Auswertung handelt, sind aufgrund unvollständiger Dokumentation jedoch nicht alle benötigten Daten lückenlos erfasst worden. In diesem Zusammenhang konnten die Parameter „peritumorale Veneninvasion“ und „peritumorale Lymphgefäßinvasion“ für die statistische Auswertung nicht herangezogen werden, obwohl sie als prognostische Marker für das intramammäre Tumorrezidiv gelten (Bauerfeind 2019).

Ebenfalls gestaltete sich die Differenzierung zwischen dem Luminal A-Subtyp und dem HER2/neu-negativen Luminal B-Subtyp in Einzelfällen schwierig, weil die entsprechenden Patientinnen im Hinblick auf den Ki-67-Proliferationsindex innerhalb des Datensatzes fehlende Werte aufwiesen. Zudem wurde zur Unterscheidung zwischen einer hohen und einer niedrigen Ki-67-Proliferationsrate in der vorliegenden Arbeit der Cut-off bei 20 % gesetzt, obwohl sich hinsichtlich der Definition eines klinisch relevanten und allgemein anerkannten Schwellenwerts derzeit kein Konsens im Bereich der Fachliteratur findet. Dies erschwert die Vergleichbarkeit der Studienergebnisse. Weiterhin sollte nicht unerwähnt bleiben, dass das klinische Ansprechen der primär systemischen Therapie nicht untersucht werden konnte, wenngleich dieses in den Empfehlungen der Kommission Mamma der AGO als prädiktiver Faktor für das Eintreten einer pCR aufgeführt ist (AGO 2021). Grund hierfür waren fehlende Angaben zum radiologisch bzw. sonografisch bestimmten Tumolvolumen vor, während und nach der neoadjuvanten Therapie. Als pathologische Komplettremission galt in der vorliegenden Arbeit das Fehlen eines invasiven oder nichtinvasiven Tumorrests sowie die Abwesenheit von Metastasen in den regionären Lymphknoten (ypT0 ypN0). Hier ist allerdings anzumerken, dass diese pCR-Definition vorrangig im deutschsprachigen Raum Verwendung findet, weshalb im Hinblick auf die Vergleichbarkeit von Studienergebnissen die jeweilige Begriffsbestimmung berücksichtigt werden sollte.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die vorliegende Arbeit trotz ihres retrospektiven und unizentrischen Studiendesigns hinsichtlich des Ansprechverhaltens verlässliche und statistisch verwertbare Daten liefert, die repräsentative Rückschlüsse auf das Ansprechverhalten eines Tumors auf die neoadjuvante Systemtherapie in Abhängigkeit von der Tumorbiologie erlauben.

6 Zusammenfassung

Zielgerichtete Behandlungsoptionen haben die Therapie des primären Mammakarzinoms revolutioniert. Insbesondere das Wissen um die Wahrscheinlichkeit des Eintretens einer pCR kann verwendet werden, um vor dem Beginn der neoadjuvanten Therapie eine Individualisierung der Behandlung mit selektiver Intensivierung oder Deeskalation zu ermöglichen (Bauerfeind 2019).

Das Ziel dieser Arbeit war es, den Einfluss der intrinsischen Subtypen auf das Behandlungsergebnis der primär systemischen Therapie in der Brust bzw. Axilla zu untersuchen und ihre Bedeutsamkeit für die Prädiktion einer pathologischen Komplettremission aufzuzeigen. In diesem Zusammenhang wurden die Daten von 407 Patientinnen, die an der Universitätsfrauenklinik Rostock im Rahmen ihrer Brustkrebserkrankung primär systemisch behandelt worden sind, sowohl uni- als auch multivariat geprüft. Da die Beurteilung der Krankheitssituation allerdings nicht nur anhand eines einzelnen Faktors erfolgen sollte, ist darauf geachtet worden, weitere, für die Primärdiagnostik bedeutsame histomorphologische sowie tumorbiologische Parameter in die statistischen Analysen einzubeziehen

Der Anteil von Patientinnen mit pCR (ypT0 ypN0), bezogen auf das Gesamtkollektiv, betrug 29,5 %. Es zeigte sich, dass die luminalen Mammakarzinome eine schlechtere Ansprechrate auf die primär systemische Therapie hatten als solche, die triple-negativ oder HER2/neu-positiv waren. Weiterhin ist nachgewiesen worden, dass der intrinsische Subtyp ein signifikanter, unabhängiger Prädiktor für das Erreichen einer pathologischen Komplettremission ist. In diesem Zusammenhang hatten Patientinnen mit einem Karzinom vom non-luminalen HER2/neu-Typ oder einem triple-positiven Mammakarzinom signifikant höhere Chancen auf das Eintreten einer pCR gegenüber jenen mit einem Tumor vom Luminal A-Typ. Patientinnen mit einem Karzinom vom HER2/neu-negativen Luminal B-Typ oder einem triple-negativen Mammakarzinom wiesen tendenziell höhere Chancen auf, eine histopathologische Vollremission zu erreichen im Vergleich zu denen, die einen Tumor vom Luminal A-Typ hatten. Darüber hinaus erwiesen sich sowohl das histologische Grading als auch die klinische Tumorgroße als unabhängige Prädiktoren für das Eintreten einer pCR bei Patientinnen mit primärem Mammakarzinom. Diesbezüglich ist festgestellt worden, dass sich die Chance auf das Erreichen einer histopathologischen Vollremission mit steigender Tumorgroße und besserem Differenzierungsgrad des Karzinomgewebes verringerte. Darüber hinaus zeigte sich, dass auch das Patientenalter bei Diagnosestellung, die Proliferationsaktivität der Tumorzellen, der Hormonrezeptorstatus sowie der HER2/neu-Status das Eintreten einer pCR signifikant beeinflussten. Demnach erreichten jüngere Patientinnen mit einem HER2/neu-positiven/Hormonrezeptor-negativen Mammakarzinom, deren Zellen

eine hohe Proliferationsaktivität zeigten, häufiger eine histopathologische Vollremission. Die zuvor genannten Parameter konnten allerdings nicht als unabhängige Prädiktoren verifiziert werden.

In der Überlebenszeitanalyse erwies sich neben der pathologischen Komplettremission auch der initial negative Nodalstatus als günstiger Einflussfaktor für das krankheitsfreie Überleben. In Bezug auf das Gesamtüberleben ist festgestellt worden, dass Patientinnen mit einem triple-negativen Mammakarzinom oder einem Karzinom vom Luminal A-Typ eine tendenziell schlechtere Prognose hatten. Selbiges galt auch für Patientinnen, bei denen ein klinischer Lymphknotenbefall diagnostiziert worden war. Weiterhin wurde nachgewiesen, dass Frauen, die nach neoadjuvanter Systemtherapie noch einen Tumorrest aufwiesen, signifikant früher verstarben als jene, die eine pCR erreichten. Zudem konnten das histopathologische Therapieansprechen und die Operationsmethode im Bereich der Brust als unabhängige Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben identifiziert werden. Hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens zeigte jedoch nur Erstgenanntes unabhängige prognostische Relevanz.

Zusammenfassend bestätigt diese Untersuchung an 407 Patientinnen mit primärem Mammakarzinom den Zusammenhang zwischen dem intrinsischen Subtyp und dem histopathologischen Therapieansprechen. Das Wissen um das Ansprechverhalten des Tumors auf die neoadjuvante Therapie in Abhängigkeit von den tumorbiologischen Eigenschaften seiner Zellen hilft dabei, geeignete Kandidatinnen für diesen Behandlungsansatz zu identifizieren und somit Über- oder Untertherapien effektiv zu vermeiden.

Literaturverzeichnis

- Agarwal, S., Pappas, L., Neumayer, L. et al. (2014): Effect Of Breast Conservation Therapy Vs Mastectomy On Disease-Specific Survival For Early-Stage Breast Cancer. *JAMA Surg* 149, 267–274.
- AGO Breast Committee (2021): Diagnosis And Treatment Of Patients With Primary And Metastatic Breast Cancer. Recommendations 2021. URL: www.agoonline.de (Aufruf am 09.04.2021).
- Antonini, N., Jones, H., Horiot, J.C. et al. (2007): Effect Of Age And Radiation Dose On Local Control After Breast Conserving Treatment: EORTC Trial 22881-10882. *Strahlenther. Onkol.* 82, 265–271.
- Banerjee, S., Smith, I.E. (2010): Management Of Small HER2-Positive Breast Cancers. *Lancet Oncol* 11, 1193–1199.
- Bartelink, H., Maingon, P., Poortmans, P. et al. (2015): Whole-Breast Irradiation With Or Without A Boost For Patients Treated With Breast-Conserving Surgery For Early Breast Cancer: 20-Year Follow-Up Of A Randomised Phase 3 Trial. *Lancet Oncol* 16, 47–56.
- Bauerfeind, I. (Hg.) (2019): Mammakarzinome. 17. überarbeitete Auflage: Manual - Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. München: Zuckschwerdt Verlag.
- Bauerschlag, D., Jonat, W., Maass, N. et al. (2008): Mammakarzinom. Aktuelle Diagnostik und Therapie. 3. Aufl.: UNI-MED science. Bremen: UNI-MED Verlag
- Bear, H.D., Anderson, S., Brown, A. (2003): The Effect On Tumor Response Of Adding Sequential Preoperative Docetaxel To Preoperative Doxorubicin And Cyclophosphamide: Preliminary Results From National Surgical Adjuvant Breast And Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol* 7, 4165–4174
- Blum, J.L., Flynn, P.J., Yothers, G. et al. (2017): Anthracyclines In Early Breast Cancer: The ABC Trials-USOR 06-090, NSABP B-46-I/USOR 07132, and NSABP B-49 (NRG Oncology). *J Clin Oncol* 35, 2647–2655.
- Bodilsen, A., Bjerre, K., Offersen, B.V. et al. (2016): Importance Of Margin Width In Breast-Conserving Treatment Of Early Breast Cancer. *J Surg Oncol* 113, 609–615.
- Bonadonna, G., Zambetti, M., Valagussa, P. et al. (1995): Sequential Or Alternating Doxorubicin And Cmf Regimens In Breast Cancer With More Than Three Positive Nodes. Ten-Year Results. *JAMA* 273, 542–547.
- Bonnefoi, H., Litière, S., Piccart, M. et al. (2014): Pathological Complete Response After Neoadjuvant Chemotherapy Is An Independent Predictive Factor Irrespective Of Simplified Breast Cancer Intrinsic Subtypes: A Landmark And Two-Step Approach Analyses From The EORTC 10994/BIG 1-00 Phase III Trial. *Ann Oncol* 25, 1128–1136.
- Boughey, J.C., McCall, L.M., Ballman, K.V. et al. (2014): Tumor Biology Correlates With Rates Of Breast-Conserving Surgery And Pathologic Complete Response After

- Neoadjuvant Chemotherapy For Breast Cancer: Findings From The ACOSOG Z1071 (Alliance) Prospective Multicenter Clinical Trial. *Ann Surg* 260, 608-614; discussion 614-616.
- Boughey, J.C., Suman, V.J., Mittendorf, E.A. et al. (2013): Sentinel Lymph Node Surgery After Neoadjuvant Chemotherapy In Patients With Node-Positive Breast Cancer: The ACOSOG Z1071 (Alliance) Clinical Trial. *JAMA* 310, 1455–1461.
- Brackstone, M., Fletcher, G.G., Dayes, I.S. et al. (2015): Locoregional Therapy Of Locally Advanced Breast Cancer: A Clinical Practice Guideline. *Curr Oncol* 22, 54-66.
- Brinton, L.A., Schairer, C., Hoover, R.N. et al. (1988): Menstrual Factors And Risk Of Breast Cancer. *Cancer Invest* 6, 245–254.
- Bühl, A. (2018): SPSS. Einführung in die moderne Datenanalyse ab SPSS 25: st - scientific tools. Hallbergmoos: Pearson.
- Buzdar, A.U., Ibrahim, N.K., Francis, D. et al. (2005): Significantly Higher Pathologic Complete Remission Rate After Neoadjuvant Therapy With Trastuzumab, Paclitaxel, And Epirubicin Chemotherapy: Results Of A Randomized Trial In Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Operable Breast Cancer. *J Clin Oncol* 23, 3676–3685.
- Cameron, D., Piccart-Gebhart, M.J., Gelber, R.D. et al. (2017): 11 Years' Follow-Up Of Trastuzumab After Adjuvant Chemotherapy In HER2-Positive Early Breast Cancer: Final Analysis Of The Herceptin Adjuvant (HERA) Trial. *Lancet* 389, 1195–1205.
- Carmichael, A.R., Bates, T. (2004): Obesity And Breast Cancer: A Review Of The Literature. *Breast* 13, 85–92.
- Carter, C.L., Allen, C., Henson, D.E. et al. (1989): Relation Of Tumor Size, Lymph Node Status, And Survival In 24,740 Breast Cancer Cases. *Cancer* 63, 181–187.
- Caudle, A.S., Yang, W.T., Krishnamurthy, et al. (2016): Improved Axillary Evaluation Following Neoadjuvant Therapy For Patients With Node-Positive Breast Cancer Using Selective Evaluation Of Clipped Nodes: Implementation Of Targeted Axillary Dissection. *J Clin Oncol* 34, 1072–1078.
- Cheang, M.C.U., Chia, S.K., Voduc, D. et al. (2009): Ki-67 Index, HER2 Status, And Prognosis Of Patients With Luminal B Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst* 101, 736–750.
- Coates, A.S., Winer, E.P., Goldhirsch, A. et al. (2015): Tailoring Therapies-Improving The Management Of Early Breast Cancer: St Gallen International Expert Consensus On The Primary Therapy Of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol* 26, 1533–1546.
- Cortazar, P., Zhang, L., Untch, M. et al. (2014): Pathological Complete Response And Long-Term Clinical Benefit In Breast Cancer: The CTNeoBC Pooled Analysis. *Lancet* 384, 164–172.
- Cowell, C.F., Weigelt, B., Sakr, R.A. et al. (2013): Progression From Ductal Carcinoma In Situ To Invasive Breast Cancer: Revisited. *Mol Oncol* 7, 859–869.

- Cserni, G., Bori, R., Sejbien, I. et al. (2013): Unifocal, Multifocal And Diffuse Carcinomas: A Reproducibility Study Of Breast Cancer Distribution. *Breast* 22, 34–38.
- Curigliano, G., Burstein, H.J., Winer, E.P. et al. (2017): De-escalating And Escalating Treatments For Early-Stage Breast Cancer: The St. Gallen International Expert Consensus Conference On The Primary Therapy Of Early Breast Cancer 2017. *Ann Oncol* 28, 1700–1712.
- Curigliano, G., Viale, G., Bagnardi, V. et al. (2009): Clinical Relevance Of HER2 Overexpression/Amplification In Patients With Small Tumor Size And Node-Negative Breast Cancer. *J Clin Oncol* 27, 5693–5699.
- Cuzick, J., Forbes, J.F., Sestak, I. et al. (2007): Long-Term Results Of Tamoxifen Prophylaxis For Breast Cancer--96-Month Follow-Up Of The Randomized Ibis-I Trial. *J Natl Cancer Inst* 99, 272–282.
- Cuzick, J., Sestak, I., Baum, M. et al. (2010): Effect Of Anastrozole And Tamoxifen As Adjuvant Treatment For Early-Stage Breast Cancer: 10-Year Analysis Of The Atac Trial. *Lancet Oncol* 11, 1135–1141.
- Dang, C.T., Yu, A.F., Jones, L.W. et al. (2016): Cardiac Surveillance Guidelines For Trastuzumab-Containing Therapy In Early-Stage Breast Cancer: Getting To The Heart Of The Matter. *J Clin Oncol* 34, 1030–1033.
- Darbre, P.D. (2005): Recorded Quadrant Incidence Of Female Breast Cancer In Great Britain Suggests A Disproportionate Increase In The Upper Outer Quadrant Of The Breast. Disproportionate Increase In The Upper Outer Quadrant Of The Breast. *Anticancer Res* 25, 2543–2550.
- Davies, C., Godwin, J., Gray, R. et al. (2011): Relevance Of Breast Cancer Hormone Receptors And Other Factors To The Efficacy Of Adjuvant Tamoxifen: Patient-Level Meta-Analysis Of Randomised Trials. *Lancet* 378, 771–784.
- Dawson, L.A., Chow, E., Goss, P.E. et al. (1998): Evolving Perspectives In Contralateral Breast Cancer. *Eur J Cancer* 34, 2000–2009.
- Del Mastro, L., Placido, S. de, Bruzzi, P. et al. (2015): Fluorouracil And Dose-Dense Chemotherapy In Adjuvant Treatment Of Patients With Early-Stage Breast Cancer: An Open-Label, 2 × 2 Factorial, Randomised Phase 3 Trial. *Lancet* 385, 1863–1872.
- Del Prete, S., Caraglia, M., Luce, A. et al. (2019): Clinical And Pathological Factors Predictive Of Response To Neoadjuvant Chemotherapy In Breast Cancer: A Single Center Experience. *Oncol Lett* 18, 3873–3879.
- Denkert, C., Loibl, S., Müller, B.M. et al. (2013): Ki-67 Levels As Predictive And Prognostic Parameters In Pretherapeutic Breast Cancer Core Biopsies: A Translational Investigation In The Neoadjuvant Gepartrio Trial. *Ann Oncol* 24, 2786–2793.

- Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (Leitlinienprogramm Onkologie) (2020): S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.3. URL: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom>.
- DiSipio, T., Rye, S., Newman, B. et al. (2013): Incidence Of Unilateral Arm Lymphoedema After Breast Cancer: A Systematic Review And Meta-Analysis. *Lancet Oncol* 14, 500–515.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) (2005): Effects Of Chemotherapy And Hormonal Therapy For Early Breast Cancer On Recurrence And 15-Year Survival: An Overview Of The Randomised Trials. *Lancet* 365, 1687–1717.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Peto, R., Davies, C., Godwin J. (2012): Comparisons Between Different Polychemotherapy Regimens For Early Breast Cancer: Meta-Analyses Of Long-Term Outcome Among 100,000 Women In 123 Randomised Trials. *Lancet* 379, 432–444.
- Elston, C.W., Ellis, I.O. (1991): Pathological Prognostic Factors In Breast Cancer. I. The Value Of Histological Grade In Breast Cancer: Experience From A Large Study With Long-Term Follow-Up. *Histopathology* 19, 403–410.
- Fasching, P.A., Gass, P., Häberle, L. et al. (2019): Prognostic Effect Of Ki-67 In Common Clinical Subgroups Of Patients With HER2-Negative, Hormone Receptor-Positive Early Breast Cancer. *Breast Cancer Res Treat* 175, 617–625.
- Fasching, P.A., Heusinger, K., Häberle, L. et al. (2011): Ki-67, Chemotherapy Response, And Prognosis In Breast Cancer Patients Receiving Neoadjuvant Treatment. *BMC Cancer* 11, 486.
- Ferlay, J., Colombet, M., Soerjomataram, I. et al. (2021): Cancer Statistics For The Year 2020: An Overview. *Int J Cancer*.
- Ferreira, R., Kneubil, M.C., Brollo, J. (2021): Evaluation Of Clinical And Pathological Response Factors To Neoadjuvant Chemotherapy In Breast Cancer. *Mastology (Online)*, 1–9.
- Fisher, B., Anderson, S., Bryant, J. et al. (2002): Twenty-Year Follow-Up Of A Randomized Trial Comparing Total Mastectomy, Lumpectomy, And Lumpectomy Plus Irradiation For The Treatment Of Invasive Breast Cancer. *N Engl J Med* 347, 1233–1241.
- Fisher, B., Bryant, J., Wolmark, N. (1998): Fisher B, Bryant J, Wolmark N, et al: Effect Of Preoperative Chemotherapy On Outcome Of Women With Operable Breast Cancer. *J Clin Oncol* 16, 2672–2685.
- Fisher, E.R., Land, S.R., Fisher, B. et al. (2004): Pathologic Findings From The National Surgical Adjuvant Breast And Bowel Project: Twelve-Year Observations Concerning Lobular Carcinoma In Situ. *Cancer* 100, 238–244.

- Galea, M.H., Blamey, R.W., Elston, C.W. et al. (1992): The Nottingham Prognostic Index In Primary Breast Cancer. *Breast Cancer Res Treat* 22, 207–219.
- Gentile, L.F., Plitas, G., Zabor, E.C. et al. (2017): Tumor Biology Predicts Pathologic Complete Response To Neoadjuvant Chemotherapy In Patients Presenting With Locally Advanced Breast Cancer. *Ann Surg Oncol* 24, 3896–3902.
- Gerber, B. (2001): Einfluss von Umwelt, Ernährung und Lebensstil auf das Brustkrebsrisiko. *Dtsch Arztebl* 98, 1612–1619.
- Gerber, B., Freund, M., Reimer, T. et al. (2010): Recurrent Breast Cancer: Treatment Strategies For Maintaining And Prolonging Good Quality Of life. *Dtsch Arztebl Int* 107, 85–91.
- Gerber, B., Krause, A., Dieterich, M. et al. (2009): The Oncological Safety Of Skin Sparing Mastectomy With Conservation Of The Nipple-Areola Complex And Autologous Reconstruction: An Extended Follow-Up Study. *Ann Surg* 249, 461–468.
- Gerdes, J., Schwab, U., Lemke, H. et al. (1983): Production Of A Mouse Monoclonal Antibody Reactive With A Human Nuclear Antigen Associated With Cell Proliferation. *Int J. Cancer* 31, 13–20.
- Gianni, L., Bisagni, G., Colleoni, M. (2018): Neoadjuvant Treatment With Trastuzumab And Pertuzumab Plus Palbociclib And Fulvestrant In HER2-Positive, ER-Positive Breast Cancer (NA-PHER2): An Exploratory, Open-Label, Phase 2 Study. *Lancet Oncol* 19, 249–256.
- Gianni, L., Pienkowski, T., Im, Y.H. et al. (2016): 5-Year Analysis Of Neoadjuvant Pertuzumab And Trastuzumab In Patients With Locally Advanced, Inflammatory, Or Early-Stage HER2-Positive Breast Cancer (NeoSphere): A Multicentre, Open-Label, Phase 2 Randomised Trial. *Lancet Oncol* 17, 791–800.
- Giordano, S.H., Temin, S., Kirshner, J.J. et al. (2014): Systemic Therapy For Patients With Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: American Society Of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 32, 2078–2099.
- Giuliano, A.E., Haigh, P.L., Brennan, M.B. et al. (2000): Prospective Observational Study Of Sentinel Lymphadenectomy Without Further Axillary Dissection In Patients With Sentinel Node-Negative Breast Cancer. *J Clin Oncol* 18, 2553–2559.
- Globocan (2020a): Cancer Today. Cancer Fact Sheets EU. URL: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/990-eu-27-fact-sheets.pdf> (Aufruf am 09.04.2020).
- Globocan (2020b): Cancer Today. Cancer Fact Sheets Germany. URL: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/276-germany-fact-sheets.pdf> (Aufruf am 09.04.2020).

- Goldhirsch, A., Winer, E.P., Coates, A.S. et al. (2013): Personalizing The Treatment Of Women With Early Breast Cancer: Highlights Of The St. Gallen International Expert Consensus On The Primary Therapy Of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol* 24, 2206–2223.
- Goldhirsch, A., Wood, W.C., Coates, A.S. et al. (2011): Strategies For Subtypes-Dealing With The Diversity Of Breast Cancer: Highlights Of The St. Gallen International Expert Consensus On The Primary Therapy Of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol* 22, 1736–1747.
- Goorts, B., van Nijnatten, T.J.A., Munck, L. et al. (2017): Clinical Tumor Stage Is The Most Important Predictor Of Pathological Complete Response Rate After Neoadjuvant Chemotherapy In Breast Cancer Patients. *Breast Cancer Res Treat* 163, 83–91.
- Goto, W., Kashiwagi, S., Takada, K. et al. (2018): Significance Of Intrinsic Breast Cancer Subtypes On The Long-Term Prognosis After Neoadjuvant Chemotherapy. *J Transl Med* 16, 307.
- Hammond, M.E., Hayes, D.F., Dowsett, M. et al. (2010): College Of American Pathologists. American Society Of Clinical Oncology/College Of American Pathologists Guideline Recommendations For Immunohistochemical Testing Of Estrogen And Progesterone Receptors In Breast Cancer (Unabridged Version). *Arch Pathol Lab Med* 134, 48–72.
- Haque, W., Verma, V., Hatch, S. et al. (2018): Response Rates And Pathologic Complete Response By Breast Cancer Molecular Subtype Following Neoadjuvant Chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 170, 559–567.
- Harbeck, N., Thomssen, C., Gnant, M. et al. (2013): St. Gallen 2013: Brief Preliminary Summary Of The Consensus Discussion. *Breast Care* 8, 102–109.
- Harvey, J., Clark, G.M., Osborne, C.K. et al. (1999): Estrogen Receptor Status By Immunohistochemistry Is Superior To The Ligand-Binding Assay For Predicting Response To Adjuvant Endocrine Therapy In Breast Cancer. *J Clin Oncol* 17, 1474–1481.
- Hashmi, A.A., Hashmi, K.A., Irfan, M. et al. (2019): Ki-67 Index In Intrinsic Breast Cancer Subtypes And Its Association With Prognostic Parameters. *BMC Res Notes* 12, 605.
- Haviland, J.S., Owen, J.R., Dewar, J.A. et al. (2013): The UK Standardisation Of Breast Radiotherapy (START) Trials Of Radiotherapy Hypofractionation For Treatment Of Early Breast Cancer: 10-Year Follow-Up Results Of Two Randomised Controlled Trials. *Lancet Oncol* 14, 1086–1094.
- Holbro, T., Civenni, G., Hynes, N.E. et al. (2003): The ErbB Receptors And Their Role In Cancer Progression. *Exp Cell Res* 284, 99–110.

- Hong, J., Wu, J., Huang, O. et al. (2020): Early Response And Pathological Complete Remission In Breast Cancer With Different Molecular Subtypes: A Retrospective Single Center Analysis. *J Cancer* 11, 6916–6924.
- Horio, A., Fujita, T., Hayashi, H. et al. (2012): High Recurrence Risk And Use Of Adjuvant Trastuzumab In Patients With Small, HER2-Positive, Node-Negative Breast Cancers. *J Clin Oncol* 17, 131–136.
- Houssami, N., Macaskill, P., Minckwitz, G. von, et al. (2012): Meta-Analysis Of The Association Of Breast Cancer Subtype And Pathologic Complete Response To Neoadjuvant Chemotherapy. *Eur J Cancer* 48, 3342–3354.
- Hugh, J., Hanson, J., Cheang, M.C.U. et al. (2009): Breast Cancer Subtypes And Response To Docetaxel In Node-Positive Breast Cancer: Use Of An Immunohistochemical Definition In The BCIRG 001 Trial. *J Clin Oncol* 27, 1168–1176.
- Janni, W., Kühn, T., Schwentner, L. et al. (2014): Sentinel Node Biopsy And Axillary Dissection In Breast Cancer: The Evidence And Its Limits. *Dtsch Arztebl Int* 111, 244–249.
- Jinno, H., Matsuda, S., Hayashida, T. et al. (2012): Differential Pathological Response To Preoperative Chemotherapy Across Breast Cancer Intrinsic Subtypes. *Chemotherapy* 58, 364–370.
- Kääb-Sanyal, V. & Hand, E. (2020): Jahresbericht Evaluation 2018. Deutsches Mammographie-Screening-Programm. URL: <https://fachservice.mammo-programm.de/download/downloads/berichte/Jahresbericht-Evaluation-2018.pdf> (Aufruf am 12.04.2020).
- Kast, K., Rhiem, K., Wappenschmidt, B. et al. (2016): Prevalence Of BRCA1/2 Germline Mutations In 21 401 Families With Breast And Ovarian Cancer. *Med Genet* 53, 465–471.
- Key, T., Pike, M.C. (1988): The Role Of Oestrogens And Progestagens In The Epidemiology And Prevention Of Breast Cancer. *J Clin Oncol* 24, 29–43.
- Kim, H., Han, J., Kim, S.-Y. et al. (2021): Sentinel Lymph Node Biopsy In Breast Cancer Patients With Pathological Complete Response In The Axillary Lymph Node After Neoadjuvant Chemotherapy. *J Breast Cancer* 24, 531–541.
- Kim, K.I., Lee, K.H., Kim, T.R. et al. (2014): Ki-67 As A Predictor Of Response To Neoadjuvant Chemotherapy In Breast Cancer Patients. *J Breast Cancer* 17, 40–46.
- Kim, S.I., Sohn, J., Koo, J.S. et al. (2010): Molecular Subtypes And Tumor Response To Neoadjuvant Chemotherapy In Patients With Locally Advanced Breast Cancer. *Oncology* 79, 324–330.
- Kishan, A.U., McCloskey, S.A. (2016): Postmastectomy Radiation Therapy After Neoadjuvant Chemotherapy: Review And Interpretation Of Available Data. *Ther Adv Med Oncol* 8, 85–97.

- Kreienberg, R., Möbius, V., Kühn, T. (2010): Mammakarzinom Interdisziplinär: Springer E-book Collection. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
- Kuehn, T., Bauerfeind, I., Fehm, T. et al. (2013): Sentinel-Lymph-Node Biopsy In Patients With Breast Cancer Before And After Neoadjuvant Chemotherapy (SENTINA): A Prospective, Multicentre Cohort Study. *Lancet Oncol* 14, 609–618.
- Kumar, V., Abbas, A.K., Aster, J.C. et al. (2014): Robbins and Cotran's Pathologic Basis Of Disease. 9th Edition. Oxford: Saunders.
- Lakhani, S.R. (2014): WHO Classification Of Tumours Of The Breast. 4th Edition. Lyon: International Agency for Research on Cancer.
- Lanitis, S., Tekkis, P.P., Sgourakis, G. et al. (2010): Comparison Of Skin-Sparing Mastectomy Versus Non-Skin-Sparing Mastectomy For Breast Cancer: A Meta-Analysis Of Observational Studies. *Ann Surg* 251, 632–639.
- Lebeau, A. (2020): Molekularpathologie des Mammakarzinoms. *Gynäkologe* 53, 284–291.
- Lebeau, A., Kriegsmann, M., Burandt, E. et al. (2014): Invasive Mammakarzinome: Die aktuelle WHO-Klassifikation. *Pathologe* 35, 7–17.
- Lee, A.H.S. (2005): Why Is Carcinoma Of The Breast More Frequent In The Upper Outer Quadrant? A Case Series Based On Needle Core Biopsy Diagnoses. *Breast* 14, 151–152.
- Lee, S.B., Kim, H., Kim, J. et al. (2021): Prognosis According To Clinical And Pathologic Lymph Node Status In Breast Cancer Patients Who Underwent Sentinel Lymph Node Biopsy Alone After Neoadjuvant Therapy. *PLOS ONE* 16.
- Li, X., Liu, M., Zhang, Y. et al. (2011): Evaluation Of ER, PgR, HER-2, Ki-67, Cyclin D1, And nm23-H1 As Predictors Of Pathological Complete Response To Neoadjuvant Chemotherapy For Locally Advanced Breast Cancer. *Med Oncol* 28, 1-8.
- Litière, S., Werutsky, G., Fentiman, I.S. et al. (2012): Breast Conserving Therapy Versus Mastectomy For Stage I–II Breast Cancer: 20 Year Follow-Up Of The EORTC 10801 Phase 3 Randomised Trial. *Lancet Oncol* 13, 412–419.
- Lv, M., Li, B., Li, Y. et al. (2011): Predictive Role Of Molecular Subtypes In Response To Neoadjuvant Chemotherapy In Breast Cancer Patients In Northeast China. *Asian Pac J Cancer Prev* 12, 2411–2417.
- Maisonneuve, P., Disalvatore, D., Rotmensz, N. et al. (2014): Proposed New Clinicopathological Surrogate Definitions Of Luminal A And Luminal B (HER2-Negative) Intrinsic Breast Cancer Subtypes. *Breast Cancer Res* 16, R65.
- Malvezzi, M., Carioli, G., Bertuccio, P. et al. (2019): European Cancer Mortality Predictions For The Year 2019 With Focus On Breast Cancer. *Ann Oncol* 30, 781–787.
- Mavaddat, N., Rebbeck, T.R., Lakhani, S.R. et al. (2010): Incorporating Tumour Pathology Information Into Breast Cancer Risk Prediction Algorithms. *Breast Cancer Res* 12, R28.

- McGale, P., Taylor, C., Correa, C. et al. (2014): Effect Of Radiotherapy After Mastectomy And Axillary Surgery On 10-Year Recurrence And 20-Year Breast Cancer Mortality: Meta-Analysis Of Individual Patient Data For 8135 Women In 22 Randomised Trials. *Lancet Oncol* 383, 2127–2135.
- Mersin, H., Yildirim, E., Berberoglu, U. et al. (2008): The Prognostic Importance Of Triple Negative Breast Carcinoma. *Breast* 17, 341–346.
- Metzger Filho, O., Giobbie-Hurder, A., Mallon, E. et al. (2015): Relative Effectiveness Of Letrozole Compared With Tamoxifen For Patients With Lobular Carcinoma In The BIG 1-98 Trial. *J Clin Oncol* 33, 2772–2779.
- Minckwitz, G. von, Costa, S., Untch, M. (2013): Neoadjuvante Therapie beim Mammakarzinom. *Onkologie* 19, 454–464.
- Minckwitz, G. von, Eidtmann, H., Loibl, S. et al. (2011a): Integrating Bevacizumab, Everolimus, And Lapatinib Into Current Neoadjuvant Chemotherapy Regimen For Primary Breast Cancer. Safety Results Of The GeparQuinto Trial. *Ann Oncol* 22, 301–306.
- Minckwitz, G. von, Procter, M., Azambuja, E. de et al. (2017): Adjuvant Pertuzumab And Trastuzumab In Early HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 377, 122–131.
- Minckwitz, G. von, Schneeweiss, A., Loibl, S. et al. (2014): Neoadjuvant Carboplatin In Patients With Triple-Negative And HER2-Positive Early Breast Cancer (GeparSixto; GBG 66): A Randomised Phase 2 Trial. *Lancet Oncol* 15, 747–756.
- Minckwitz, G. von, Untch, M. (2012): Neoadjuvante Systemtherapie beim Mammakarzinom. *Gynäkologe* 45, 453–459.
- Minckwitz, G. von, Untch, M., Blohmer, J.-U. et al. (2012): Definition And Impact Of Pathologic Complete Response On Prognosis After Neoadjuvant Chemotherapy In Various Intrinsic Breast Cancer Subtypes. *J Clin Oncol* 30, 1796–1804.
- Minckwitz, G. von, Untch, M., Nüesch, E. et al. (2011b): Impact Of Treatment Characteristics On Response Of Different Breast Cancer Phenotypes: Pooled Analysis Of The German Neo-Adjuvant Chemotherapy Trials. *Breast Cancer Res Treat* 125, 145–156.
- Moran, M.S., Schnitt, S.J., Giuliano, A.E. et al. (2014): Society Of Surgical Oncology-American Society For Radiation Oncology Consensus Guideline On Margins For Breast-Conserving Surgery With Whole-Breast Irradiation In Stages I And II Invasive Breast Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 88, 553–564.
- Morris, A.D., Morris, R.D., Wilson, J.F. et al. (1997): Breast-Conserving Therapy Vs Mastectomy In Early-Stage Breast Cancer: A Meta-Analysis Of 10-Year Survival. *Cancer J Sci Am* 3, 6–12.
- Müller, C., Schmidt, G., Juhasz-Böss, I. et al. (2021): Influences On Pathologic Complete Response In Breast Cancer Patients After Neoadjuvant Chemotherapy. *Arch Gynecol Obstet* 304, 1065–1071.

- Neri, A., Marrelli, D., Megha, T. et al. (2015): Clinical Significance Of Multifocal And Multicentric Breast Cancers And Choice Of Surgical Treatment: A Retrospective Study On A Series Of 1158 Cases. *BMC surgery* 15, 1.
- Niemeyer, M., Ettla, J., Plattner, B. et al. (2010): Nipple-Sparing Mastectomy - Extended Indications And Limitations. *Breast Care* 5, 253–258.
- Nitz, U., Gluz, O., Clemens, M. (2019): West German Study Group PlanB Investigators. West German Study PlanB Trial: Adjuvant Four Cycles Of Epirubicin And Cyclophosphamide Plus Docetaxel Versus Six Cycles Of Docetaxel And Cyclophosphamide In HER2-Negative Early Breast Cancer. *J Clin Oncol* 37, 799–808.
- Nitz, U.A., Gluz, O., Christgen, M. et al. (2017): De-Escalation Strategies In HER2-Positive Early Breast Cancer (EBC): Final Analysis Of The WSG-ADAPT HER2+/HR- Phase II Trial: Efficacy, Safety, And Predictive Markers For 12 Weeks Of Neoadjuvant Dual Blockade With Trastuzumab And Pertuzumab ± Weekly Paclitaxel. *Ann Oncol* 28, 2768–2772.
- Nixon, A.J., Recht, A., Neuberger, D. (1994): The Relation Between The Surgery-Radiotherapy Interval And Treatment Outcome In Patients Treated With Breast-Conserving Surgery And Radiation Therapy Without Systemic Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 30, 17–21.
- Onitilo, A.A., Engel, J.M., Stankowski, R.V. et al. (2015): Survival Comparisons for Breast Conserving Surgery And Mastectomy Revisited: Community Experience And The Role Of Radiation Therapy. *Clin Med Res* 13, 65–73.
- Owen, J.R., Ashton, A., Bliss, J.M. et al. (2006): Effect Of Radiotherapy Fraction Size On Tumour Control In Patients With Early-Stage Breast Cancer After Local Tumour Excision: Long-Term Results Of A Randomised Trial. *Lancet Oncol* 7, 467–471.
- Parker, J.S., Mullins, M., Cheang, M.e.a. (2009): Supervised Risk Predictor Of Breast Cancer Based On Intrinsic Subtypes. *J Clin Oncol*, 1160–1167.
- Perez, E.A., Suman, V.J., Davidson, N.E. et al. (2011): Sequential Versus Concurrent Trastuzumab In Adjuvant Chemotherapy For Breast Cancer. *J Clin Oncol* 29, 4491–4497.
- Perou, C.M., Sørlie, T., Eisen, M.B. et al. (2000): Molecular Portraits Of Human Breast Tumours. *Nature* 406, 747–752.
- Petrelli, F., Cabiddu, M., Coinu, A. et al. (2015): Adjuvant Dose-Dense Chemotherapy In Breast Cancer: A Systematic Review And Meta-Analysis Of Randomized Trials. *Breast Cancer Res Treat* 151, 251–259.
- Petru, E., Fink, D., Köchli, O.R. et al. (2019): *Praxisbuch Gynäkologische Onkologie*. 5., vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer.
- Pike, M.C., Spicer, D.V., Dahmouch, L. et al. (1993): Estrogens, Progestogens, Normal Breast Cell Proliferation, And Breast Cancer Risk. *Epidemiol Rev* 15, 17–35.

- Pivot, X., Romieu, G., Debled, M. et al. (2013): PHARE Trial Investigators. 6 Months Versus 12 Months Of Adjuvant Trastuzumab For Patients With HER2-Positive Early Breast Cancer (PHARE): A Randomised Phase 3 Trial. *Lancet Oncol* 14, 741–748.
- Polley, C., Leung, S., McShane, L. et al. (2013): An International Ki-67 Reproducibility Study. *J Natl Cancer Inst* 105, 1897–1906.
- Prat, A., Adamo, B., Cheang, M.C.U. et al. (2013a): Molecular Characterization Of Basal-Like And Non-Basal-Like Triple-Negative Breast Cancer. *Oncologist* 18, 123–133.
- Prat, A., Cheang, M.C.U., Martín, M. et al. (2013b): Prognostic Significance Of Progesterone Receptor-Positive Tumor Cells Within Immunohistochemically Defined Luminal A Breast Cancer. *J Clin Oncol* 31, 203–209.
- Prat, A., Fan, C., Fernández, A. et al. (2015a): Response And Survival Of Breast Cancer Intrinsic Subtypes Following Multi-Agent Neoadjuvant Chemotherapy. *BMC Med* 13, 303.
- Prat, A., Pineda, E., Adamo, B. et al. (2015b): Clinical Implications Of The Intrinsic Molecular Subtypes Of Breast Cancer. *Breast* 24, 26-35.
- Reimer, T., Glass, A., Botteri, E. et al. (2020): Avoiding Axillary Sentinel Lymph Node Biopsy After Neoadjuvant Systemic Therapy In Breast Cancer: Rationale For The Prospective, Multicentric EUBREAST-01 Trial. *Cancers* 12, 3689
- Remmele, W., Stegner, H.E. (1987): Recommendation For Uniform Definition Of An Immunoreactive Score (IRS) For Immunohistochemical Estrogen Receptor Detection (ER-ICA) In Breast Cancer Tissue. *Pathologe* 8, 138–140.
- Ring, A.E., Smith, I.E., Ashley, S. et al. (2004): Oestrogen Receptor Status, Pathological Complete Response And Prognosis In Patients Receiving Neoadjuvant Chemotherapy For Early Breast Cancer. *Br J Cancer* 91, 2012–2017.
- Ritte, R., Lukanova, A., Berrino, F. et al. (2012): Adiposity, Hormone Replacement Therapy Use And Breast Cancer Risk By Age And Hormone Receptor Status: A Large Prospective Cohort Study. *Breast Cancer Res* 14, R76.
- Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) (Hg.) (2019): Krebs in Deutschland 2015/2016. 12. Ausgabe. Berlin: Robert Koch Institut.
- Rosner, B., Colditz, G.A., Willett, W.C. et al. (1994): Reproductive Risk Factors In A Prospective Study Of Breast Cancer: The Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol* 139, 819–835.
- Rudloff, U., Brogi, E., Reiner, A.S. et al. (2010): The Influence Of Margin Width And Volume Of Disease Near Margin On Benefit Of Radiation Therapy For Women With DCIS Treated With Breast-Conserving Therapy. The Influence Of Margin Width And Volume Of Disease Near Margin On Benefit Of Radiation Therapy For Women With DCIS Treated With Breast-Conserving Therapy. *Ann Surg* 251, 583–591.

- Rusthoven, C.G., Rabinovitch, R.A., Jones, B.L. (2016): The Impact Of Postmastectomy And Regional Nodal Radiation After Neoadjuvant Chemotherapy For Clinically Lymph Node-Positive Breast Cancer: A National Cancer Database (NCDB) Analysis. *Ann Oncol* 27, 818–827.
- Sánchez-Muñoz, A., García-Tapiador, A.M., Martínez-Ortega, E. et al. (2008): Tumour Molecular Subtyping According To Hormone Receptors And HER2 Status Defines Different Pathological Complete Response To Neoadjuvant Chemotherapy In Patients With Locally Advanced Breast Cancer. *Clin Transl Oncol* 10, 646–653.
- Sasanpour, P., Sandoughdaran, S., Mosavi-Jarrahi, A. et al. (2018): Predictors Of Pathological Complete Response To Neoadjuvant Chemotherapy In Iranian Breast Cancer Patients. *Asian Pac J Cancer Prev* 19, 2423–2427.
- Schneeweiss, A., Chia, S., Hickish, T. (2018): Long-Term Efficacy Analysis Of The Randomised, Phase II TRYPHAENA Cardiac Safety Study: Evaluating Pertuzumab And Trastuzumab Plus Standard Neoadjuvant Anthracycline-Containing And Anthracycline-Free Chemotherapy Regimens In Patients With HER2-Positive Early Breast Cancer. *Eur J Cancer* 89, 27–35.
- Schneeweiss, A., Huober, J., Brucker, S.Y. et al. (2021): Frühes Mammakarzinom: Aktuelle Strategien in der System- und Radiotherapie. *Onkologie* 27, 820–830.
- Shohdy, K.S., Almeldin, D.S., Fekry, M.A. et al. (2021): Pathological Responses And Survival Outcomes In Patients With Locally Advanced Breast Cancer After Neoadjuvant Chemotherapy: A Single-Institute Experience. *Egypt Natl Canc Inst* 33, 39.
- Silverstein, M.J., Lagios, M.D., Groshen, S. et al. (1999): The Influence Of Margin Width On Local Control Of Ductal Carcinoma In Situ Of The Breast. *N Engl J Med* 340, 1455–1461.
- Sinn, P., Helmchen, B., Heil, J. et al. (2014): Mammakarzinom. Lobuläre Neoplasie und invasives lobuläres Mammakarzinom. *Pathologe* 35, 45–53.
- Slamon, D.J., Clark, G.M., Wong, S.G. et al. (1987): Human Breast Cancer: Correlation Of Relapse And Survival With Amplification Of The HER2/neu Oncogene. *Science* 235, 177–182.
- Spring, L.M., Fell, G., Arfe, A. et al. (2020): Pathologic Complete Response after Neoadjuvant Chemotherapy And Impact On Breast Cancer Recurrence And Survival: A Comprehensive Meta-Analysis. *Clin Cancer Res* 26, 2838–2848.
- Spring, L.M., Gupta, A., Reynolds, K.L. et al. (2016): Neoadjuvant Endocrine Therapy For Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer: A Systematic Review And Meta-Analysis. *JAMA Oncol* 2, 1477–1486.
- Süß, W. & Trojan, A. (2015): Leitbegriffe der Gesundheitsförderung und Prävention. Glossar zu Konzepten, Strategien und Methoden. URL:

- https://www.leitbegriffe.bzga.de/fileadmin/user_upload/leitbegriffe/e-Books/E-Book_Leitbegriffe_2018_08.pdf (Aufruf am 27.04.2021).
- Swain, S.M., Tang, G., Geyer, C.E. et al. (2013): Definitive Results Of A Phase Iii Adjuvant Trial Comparing Three Chemotherapy Regimens In Women With Operable, Node-Positive Breast Cancer: The NSABP B-38 Trial. *J Clin Oncol* 31, 3197–3204.
- Tan, M.C., Al Mushawah, F., Gao, F. et al. (2009): Predictors Of Complete Pathological Response After Neoadjuvant Systemic Therapy For Breast Cancer. *Am J Surg* 198, 520–525.
- Tan, P.H., Ellis, I., Allison, K. et al. (2020): The 2019 World Health Organization Classification Of Tumours Of The Breast. *Histopathology* 77, 181–185.
- Thomssen, C. (2021): Prädiktive und prognostische Faktoren in der Therapie des frühen Mammakarzinoms. *Onkologe* 27, 1175–1190.
- Trichopoulos, D., MacMahon, B., Cole, P. et al. (1972): Menopause And Breast Cancer Risk. *J Natl Cancer Inst* 48, 605–613.
- Untch, M., Fasching, P.A., Konecny, G.E. et al. (2011): Pathologic Complete Response After Neoadjuvant Chemotherapy Plus Trastuzumab Predicts Favorable Survival In Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Overexpressing Breast Cancer: Results From The TECHNO Trial Of The AGO And GBG Study Groups. *J Clin Oncol* 29, 3351–3357.
- Untch, M., Rezai, M., Loibl S. et al. (2010): Neoadjuvant Treatment With Trastuzumab In HER2-Positive Breast Cancer: Results From The GeparQuattro Study. *J Clin Oncol* 28, 2024–2031.
- Vallejos, C.S., Gómez, H.L., Cruz, W.R. et al. (2010): Breast Cancer Classification According To Immunohistochemistry Markers: Subtypes And Association With Clinicopathologic Variables In A Peruvian Hospital Database. *Clin Breast Cancer* 10, 294–300.
- van't Veer, L., Dai, H., van de Vijver, M.e.a. (2002): Gene Expression Profiling Predicts Clinical Outcome Of Breast Cancer. *Nature* 415, 530–536.
- Varga, Z., Diebold, J., Dommann-Scherrer, C. et al. (2012): How Reliable Is Ki-67 Immunohistochemistry In Grade 2 Breast Carcinomas? A QA Study Of The Swiss Working Group Of Breast-And Gynecopathologists. *PLOS ONE* 7.
- Veronesi, U., Cascinelli, N., Mariani, L. et al. (2002): Twenty-Year Follow-Up Of A Randomized Study Comparing Breast-Conserving Surgery With Radical Mastectomy For Early Breast Cancer. *N Engl J Med* 347, 1227–1232.
- Veronesi, U., Rilke, F., Luini, A. et al. (1987): Distribution Of Axillary Node Metastases By Level Of Invasion. *Cancer* 59, 682–687.
- Vetter, M. (2015): Tumorbilogie und Diagnostik des primären Mammakarzinoms. 1. Auflage: UNI-MED science. Bremen: Uni-Med Verlag AG.

- Voogd, A.C., Nielsen, M., Peterse, J.L. et al. (2001): Differences In Risk Factors For Local And Distant Recurrence After Breast-Conserving Therapy Or Mastectomy For Stage I And II breast Cancer: Pooled Results Of Two Large European Randomized Trials. *J Clin Oncol* 19.
- Vrieling, C., van Werkhoven, E., Maingon, P. et al. (2017): Prognostic Factors For Local Control In Breast Cancer After Long-Term Follow-Up In The EORTC Boost Vs No Boost Trial: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 3, 42–48.
- Wacker, J., Sillem, M., Bastert, G. et al. (2020): Therapiehandbuch Gynäkologie und Geburtshilfe. 3. Auflage. Berlin: Springer.
- Wang, Y., Yin, Q., Yu, Q. et al. (2011): A Retrospective Study Of Breast Cancer Subtypes: The Risk Of Relapse And The Relations With Treatments. *Breast Cancer Res Treat* 130, 489–498.
- Weber, S. (2017): BASICS Gynäkologie und Geburtshilfe. 6. Auflage: Basics. München: Elsevier Urban & Fischer.
- Westdeutsche Studiengruppe (2022): Wie häufig ist Brustkrebs, wie häufig sind seine Unterarten? URL: <https://wsg-online.com/fuer-patientinnen> (Aufruf am 05.05.2022).
- Whelan, T.J., Pignol, J.P., Levine, M.N. et al. (2010): Long-Term Results Of Hypofractionated Radiation Therapy For Breast Cancer. *N Engl J Med* 11, 513–520.
- Wittekind, C. (Hg.) (2017): TNM - Klassifikation maligner Tumoren. 8. Auflage. Weinheim: Wiley-VCH Verlag.
- Wolff, A.C., Hammond, M.E., Schwartz, J.N. et al. (2007): American Society Of Clinical Oncology/College Of American Pathologists Guideline Recommendations For Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing In Breast Cancer. *J Clin Oncol* 25, 118–145.
- Wolmark, N., Wang, J., Mamounas, E. et al. (2001): Preoperative Chemotherapy In Patients With Operable Breast Cancer: Nine-Year Results From National Surgical Adjuvant Breast And Bowel Project B-18. *J Natl Cancer Inst* 96–102.
- Xue, C., Wang, X., Peng, R. et al. (2012): Distribution, Clinicopathologic Features And Survival Of Breast Cancer Subtypes In Southern China. *Cancer Sci* 103, 1679–1687.
- Yersal, O., Barutca, S. (2014): Biological Subtypes Of Breast Cancer: Prognostic And Therapeutic Implications. *J Clin Oncol* 5, 412–424.
- Yerushalmi, R., Tyldesley, S., Woods, R. et al. (2012): Is Breast-Conserving Therapy A Safe Option For Patients With Tumor Multicentricity And Multifocality? *Ann Oncol* 23, 876–881.
- Yerushalmi, R., Woods, R., Ravdin, P.M. et al. (2010): Ki-67 In Breast Cancer: Prognostic And Predictive Potential. *Lancet Oncol* 11, 174–183.
- Zhou, X., Li, Y. (2016): Local Recurrence After Breast-Conserving Surgery And Mastectomy Following Neoadjuvant Chemotherapy For Locally Advanced Breast Cancer - A Meta-Analysis. *Breast Care* 11, 345–351.

Anhang

Tabelle 25: TNM-Klassifikation des Mammakarzinoms (8. Auflage (Wittekind 2017))

Stadium	Klinische Tumorausdehnung
TX	Primärtumor nicht beurteilbar
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
DCIS	Duktales Carcinoma in situ
LCIS	Lobuläres Carcinoma in situ
Paget	M. Paget der Mamille ohne nachweisbaren Tumor
T1	Tumor max. 2 cm im größten Durchmesser
mi	Mikroinvasion 0,1 cm oder weniger im größten Durchmesser
a	> 0,1 cm bis max. 0,5 cm im größten Durchmesser
b	> 0,5 cm bis max. 1 cm im größten Durchmesser
c	> 1 cm bis max. 2 cm im größten Durchmesser
T2	Tumor > 2 cm bis max. 5 cm im größten Durchmesser
T3	Tumor > 5 cm im größten Durchmesser
T4	Tumor jeder Größe mit direkter Ausdehnung auf Brustwand oder Haut, soweit unter T4a-T4d beschrieben
a	Ausdehnung auf Brustwand (Rippen, interkostalmuskulatur, vorderer Serratmuskel, jedoch nicht die Pektoralismuskulatur)
b	Ödem (einschließlich „peau d’orange“) oder Ulzeration der Brusthaut oder Satellitenknötchen der Haut der gleichen Brust
c	Kriterien 4a und 4b
d	Entzündliches (inflammatorisches) Karzinom

Tabelle 26: Klinische und pathologische Nodalklassifikation des Mammakarzinoms (8. Auflage (Wittekind 2017))

Stadium	Klinischer Nodalstatus	Pathologischer Nodalstatus
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden (z.B. vor klinischer Klassifikation bioptisch entfernt)	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden (zur Untersuchung nicht entnommen oder bereits früher entfernt)
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase(n) in beweglichen ipsilateralen axillären Lymphknoten der Level I und II	Mikrometastasen; Metastase(n) in 1–3 ipsilateralen Lymphknoten und/oder mikroskopische Metastasen in Sentinel-Lymphknoten entlang der ipsilateralen A. mammaria interna (nicht klinisch erkennbar)
mi	-	Mikrometastase(n) (> 0,2 mm und/oder mehr als 200 Tumorzellen, aber nicht größer als 0,2 cm)
a	-	1–3 axilläre Lymphknotenmetastase(n), mindestens eine > 2 mm
b	-	Lymphknoten entlang der A. mammaria interna mit mikroskopischer(en) Metastase(n)
c	-	Metastasen in 1-3 axillären Lymphknoten und Lymphknoten entlang der A. mammaria interna
N2	Metastase(n) in ipsilateralen axillären Lymphknoten der Level I und II, untereinander oder an anderen Strukturen fixiert oder in klinisch erkennbaren ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in Abwesenheit klinisch erkennbarer axillärer Lymphknotenmetastasen	Metastase(n) in 4–9 ipsilateralen axillären Lymphknoten oder in klinisch erkennbaren Lymphknoten entlang der A. mammaria interna ohne axilläre Lymphknotenmetastasen
a	Metastase(n) in ipsilateralen axillären Lymphknoten, untereinander oder an anderen Strukturen fixiert	Metastasen in 4–9 axillären Lymphknoten, darunter mindestens eine > 2 mm
b	Metastase(n) in klinisch erkennbaren ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in Abwesenheit klinisch erkennbarer axillärer Lymphknotenmetastasen	Metastasen in klinisch erkennbaren Lymphknoten entlang der A. mammaria interna ohne axilläre Lymphknotenmetastasen
N3	Metastase(n) in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten (Level III) mit oder ohne Beteiligung der axillären Lymphknoten des Level I und II oder in klinisch erkennbaren ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in Anwesenheit axillärer Lymphknotenmetastasen des Level I und II oder Metastase(n) in ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten mit oder ohne Beteiligung der axillären Lymphknoten oder der Lymphknoten entlang der A. mammaria interna	Metastasen wie nachfolgend beschrieben:
a	Metastase(n) in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten	Metastase(n) in ≥10 ipsilateralen axillären Lymphknoten (wenigstens eine > 2 mm) oder in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten
b	Metastase(n) in ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in Anwesenheit axillärer Lymphknotenmetastasen	Metastase(n) in klinisch erkennbaren Lymphknoten entlang der A. mammaria interna mit mindestens einer axillären Lymphknotenmetastase oder Lymphknotenmetastasen in mehr als 3 axillären Lymphknoten und in Lymphknoten entlang der A. mammaria interna, nachgewiesen durch Untersuchung des/der Sentinellymphknoten(s), aber nicht klinisch erkennbar
c	Metastase(n) in ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten	Metastase(n) in ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten

Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere an Eides statt durch meine Unterschrift, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

Neoadjuvante Systemtherapie beim frühen Mammakarzinom: Ansprechen in der Brust bzw. Axilla in Abhängigkeit vom intrinsischen Subtyp

unter der Anleitung von Prof. Dr. T. Reimer an der Universitätsfrauenklinik Rostock:

- selbstständig und ohne fremde Hilfe angefertigt,
- ausschließlich mit den im Literaturverzeichnis angegebenen Quellen erarbeitet,
- alle Stellen, die wörtlich oder annähernd wörtlich aus fremden Quellen entnommen worden sind, entsprechend gekennzeichnet,
- sie weder in der gegenwärtigen noch in einer anderen Fassung einer in- oder ausländischen Fakultät zur Erlangung eines akademischen Grades vorgelegt habe.

Essen, am

Anna Madlen Röpling

Thesen

1. Der intrinsische Subtyp ist ein starker unabhängiger Prädiktor für das Erreichen einer histopathologischen Komplettremission. Die luminalen (HER2/neu-negativen) Mammakarzinome zeigen eine schlechtere Ansprechrate auf die primär systemische Therapie als solche, die triple-negativ oder HER2/neu-positiv sind.
2. Das histologische Grading ist ein von anderen Parametern unabhängiger Einflussfaktor hinsichtlich der Prädiktion einer pCR. Mit steigendem Tumorgrading erhöht sich die Chance auf das Eintreten einer histopathologischen Vollremission.
3. Die Tumorgroße besitzt eine unabhängige prädiktive Relevanz für das Erreichen einer vollständigen histopathologischen Tumorremission. Mit steigender Tumorgroße verringert sich die Chance, eine pCR zu erreichen.
4. Das Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose stellt einen Prädiktor für das Erreichen einer histopathologischen Vollremission dar, wenngleich dessen Unabhängigkeit von anderen Parametern in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt worden ist. Folglich sinkt die Wahrscheinlichkeit für das Eintreten einer pCR mit steigendem Alter.
5. In Bezug auf den histologischen Phänotyp zeichnete sich ein Trend ab, wonach Patientinnen mit einem invasiv-duktalem Mammakarzinom tendenziell häufiger eine pathologische Komplettremission erreichten als jene, deren Tumor einen nichtduktalem Phänotyp aufwies. Dieser Trend hielt der statistischen Signifikanzprüfung allerdings nicht stand.
6. Sowohl der HER2/neu-Status als auch der Hormonrezeptorstatus besitzen eine prädiktive Relevanz für das Erreichen einer pCR. Ihre statistische Unabhängigkeit konnte aus methodischen Gründen in dieser Arbeit jedoch nicht validiert werden. Patientinnen, deren Tumor einen negativen Hormonrezeptorstatus bzw. einen positiven HER2/neu-Status aufwies, hatten demnach höhere Chancen auf das Eintreten einer histopathologischen Vollremission.
7. Die Proliferationsaktivität der Tumorzellen besitzt prädiktive Relevanz für das Eintreten einer histopathologischen Vollremission, obwohl deren Unabhängigkeit von anderen Parametern in der vorliegenden Arbeit nicht verifiziert werden konnte. Demzufolge erhöht sich die Wahrscheinlichkeit, eine pCR zu erreichen mit steigender Ki-67-Expression des Tumorgewebes.
8. Patientinnen mit pCR sind häufiger brusterhaltend operiert worden. Im Hinblick auf das Gesamtüberleben erwies sich die OP-Methode im Bereich der Brust als unabhängiger Prognosefaktor. Folglich hatten Patientinnen, die eine BET erhielten, eine signifikant geringe

Wahrscheinlichkeit zu versterben im Vergleich zu solchen, bei denen eine Mastektomie durchgeführt wurde.

9. Das histopathologische Therapieansprechen stellt einen unabhängigen Prognosefaktor sowohl für das krankheitsfreie Überleben als auch das Gesamtüberleben dar. Diesbezüglich weisen Patientinnen mit pCR nach neoadjuvanter Behandlung eine günstigere Prognose auf als jene mit Tumorrest.

10. Der initiale Nodalstatus konnte in der vorliegenden Arbeit nicht als prädiktiver Faktor für das Erreichen einer pCR verifiziert werden. Hinsichtlich des krankheitsfreien sowie des Gesamtüberlebens erwies sich dieser allerdings als signifikanter Einflussfaktor. Es zeigten sich schlechtere Überlebenszeiten bei Patientinnen mit ausgeprägterem Nodalbefall bei Diagnosestellung im Vergleich zu solchen mit klinisch unauffälligen axillären Lymphknoten. Seine prognostische Unabhängigkeit konnte in der vorliegenden Arbeit jedoch nicht bestätigt werden.

Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. T. Reimer für die Überlassung des Dissertationsthemas sowie für die stets freundliche, geduldige und kompetente Beratung.

Weiterhin möchte ich der ärztlichen Leiterin der Registerstelle Rostock des Klinischen Krebsregisters M-V, Frau H. Zettl, für die Bereitstellung der Primärdaten danken, ohne die diese Arbeit nicht zustande gekommen wäre.

Ein weiterer Dank gilt Frau S. Brehmer sowie Frau D. Pürschel aus der Tumordokumentation am Klinikum Südstadt Rostock für die freundliche und hilfsbereite Unterstützung bei der Datenbankrecherche.

Darüber hinaus möchte ich meinem Vater danken, ohne dessen umfassende Unterstützung mein Studium der Humanmedizin und diese Dissertation nicht möglich gewesen wären.

Mein besonderer Dank gilt meinem Ehemann, der sich fortwährend für mich einsetzte, stets ein offenes Ohr für mich hatte und ohne den ich nicht dort stünde, wo ich heute bin!