

**Diplomarbeit**

**Prospektive Evaluierung des Tumoransprechens mittels RCB (Residual  
Cancer Burden) bei Frauen mit HER2 negativem Mammakarzinom nach  
neoadjuvanter Chemotherapie**

eingereicht von

**Cornelia Schermann**

Geb.Dat.:

**27.06.1987**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt am

**Institut für Pathologie, Medizinische Universität Graz**

unter der Anleitung von Betreuer/in

**Priv.-Doz. Dr.med.univ. Peintinger Florentia**

Graz, am 20.01.2014

Cornelia Schermann

## Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 20.01.2014

Cornelia Schermann

## **Danksagung**

Ein besonderer Dank geht an **PD Dr.med.univ. Florentia Peintinger**. Ich möchte mich bei ihr nicht nur für die Bereitstellung des Themas bedanken und die vielen Stunden, die sie in diese Arbeit investiert hat, sondern auch dafür, dass sie es mit ihrer Motivation und Kompetenz geschafft hat mich für wissenschaftliches Arbeiten zu begeistern und hoffe, dass wir auch zukünftig gemeinsame Projekte so erfolgreich meistern werden.

Ein weiterer Dank geht an **Mag. Dr.rer.nat. Zurl Brigitte**, die mich in den letzten Phasen meiner Arbeit besonders bei statistischen Fragestellungen unterstützt hat. Und auch ein großes Dankeschön an **Ao.Univ.-Prof. Dr.med.univ. Regitnig Peter** und an **Dr.med.univ. Fotini-Rosi Vagena** für die Unterstützung bei der Auswertung der histopathologischen Präparate.

Der größte Dank gebührt meiner Familie, vor allem meinen Eltern. Durch ihre jahrelange Unterstützung, nicht nur in finanzieller Hinsicht, ist es mir erst möglich gewesen diesen, oft steinigen Weg, einzuschlagen.

Natürlich geht auch ein großes Dankeschön an all meine FreundInnen, die mich während der letzten Jahre begleitet haben. Vor allem Ida, Astrid, Steffi, Ines und Sandra. Ihr habt mit in schweren Zeiten beigestanden und ich hoffe, dass es zukünftig nicht anders sein wird.

## **Inhaltsverzeichnis**

1. Einführung.....	1
1.1 Epidemiologie .....	1
1.2 Ätiologie und Risikofaktoren .....	2
1.3 Pathogenese.....	2
1.4 Pathologie.....	3
1.4.1 Läsionen mit unsicherem malignen Potenzial.....	3
1.4.2 Nichtinvasive Karzinome/Vorläuferläsionen .....	4
1.4.4 Invasives Mammakarzinom .....	5
1.4.5 Staging.....	6
1.4.6 Histologisches Grading nach Elston und Ellis .....	7
1.5 Diagnostik .....	8
1.5.2 Klinische Untersuchung .....	8
1.5.3 Bildgebende Verfahren .....	8
1.5.4 Invasive Diagnostik.....	10
1.6 Therapie.....	11
1.6.2 Strahlentherapie.....	13
1.6.3 Endokrine Therapie.....	14
1.6.4 Antikörpertherapie .....	15
1.6.5 Chemotherapie .....	15
1.7 Residual Cancer Burden – RCB.....	17
2. Patienten und Methoden.....	21
2.1 Ziele und Bedeutung .....	21
2.2 Patientenauswahl und Studiendesign .....	21
2.3 Methodenwahl.....	23
2.4 Statistische Analyse.....	24
3. Ergebnisse .....	25
3.1 Alter und Geschlecht.....	25

3.2 Tumorstadium .....	26
3.2.1 Primärtumor (T) – Status .....	27
3.2.2 Lymphknoten (N) – Status .....	28
3.3 Tumorgröße .....	30
3.4 Residual Cancer Burden (RCB) .....	31
3.5 Follow up .....	32
3.6 Übereinstimmung zwischen radiologischem und pathologischem Ansprechen .....	33
3.6.1 Übereinstimmung des RCB mit radiologischen Verfahren beim T-Status .....	34
3.6.2 Übereinstimmung des RCB mit radiologischen Verfahren beim N-Status .....	34
4. Diskussion .....	36
5. Literaturverzeichnis .....	I

## **Abkürzungen und Erklärungen**

**ADH:** Atypische duktale Hyperplasie

**ALH:** Atypische lobuläre Hyperplasie

**BET:** Brusterhaltende Therapie

**BRCA 1:** BReast CAncer Gen 1

**BRCA 2:** BReast CAncer Gen 2

**CIS:** Carcinoma in situ

**DCIS:** Duktales Carcinoma in situ

**EGFR:** Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor

**FEA:** Flache epitheliale Atypie

**GnRH:** Gonadotropin Releasing Hormon

**HER2:** Humaner epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor 2

**IDC:** Invasiv duktales Carinom

**LCIS / CLIS:** Lobuläres Carcinoma in situ

**LK:** Lymphknoten

**LN / LIN:** Lobuläre intraepitheliale Neoplasie

**ME:** Modifiziert radikale Mastektomie

**NAC:** Neoadjuvante Chemotherapie

**NOS:** Not otherwise specified (kein spezielles histologisches Muster)

**pCR:** pathologisch komplette Remission

**RCB:** Residual Cancer Burden

**RECIST-Kriterien:** Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

**SLN:** Sentinel Lymphknoten

## **Abbildungsverzeichnis**

**Abbildung 1:** Statistik Austria – Inzidenz und Mortalität bösartiger Neubildungen der weiblichen Brust

**Abbildung 2:** Pathologisches Muster nach NAC bei einem minimalen invasiven Zellanteil

**Abbildung 3:** Pathologisches Muster nach NAC bei einem dichten invasiven Zellanteil

**Abbildung 4:** Schrumpfungsmuster des Resttumors nach NAC

**Abbildung 5:** Alter der Patientinnen

**Abbildung 6:** T-Status vor und nach neoadjuvanter Chemotherapie

**Abbildung 7:** N-Status vor und nach neoadjuvanter Chemotherapie

**Abbildung 8:** RCB-Gruppen

## **Tabellenverzeichnis**

**Tabelle 1:** Graduierung des DCIS

**Tabelle 2:** pTNM-Klassifikation

**Tabelle 3:** Histologisches Grading nach Elston und Ellis

**Tabelle 4:** BIRADS Klassifikation

**Tabelle 5:** TNM-Klassifikation, T-Status

**Tabelle 6:** TNM-Klassifikation, N-Status

**Tabelle 7:** Follow up Status

**Tabelle 8:** Übereinstimmung zwischen RCB und radiologischen Verfahren beim T-Status

**Tabelle 9:** Übereinstimmung zwischen RCB und radiologischen Verfahren beim N-Status

## Zusammenfassung

**Ziel:** Das Ziel dieser Arbeit ist die prospektive Validierung des RCB-Index (Residual Cancer Burden) als neue Methode der Messung der Tumorlast nach neoadjuvanter Chemotherapie bei Patientinnen mit einem HER2 negativem Mammakarzinom. Die Erkennung der Chemosensitivität bzw. der Chemoresistenz dient als prädiktiver Faktor und könnte diese Patientinnengruppe aufzeigen, die von einer bestimmten Therapie nicht profitiert. Andererseits könnten diese Patientinnen aufgezeigt werden, die ein gutes Ansprechen und somit eine ausgezeichnete Prognose haben. Weiters soll gezeigt werden, dass es zukünftig andere bildgebende Verfahren geben muss, um das Tumoransprechen nach neoadjuvanter Chemotherapie genauer messen zu können.

**Material und Methoden:** Es handelt sich um eine prospektive Studie, in der 21 Patientinnen mit einem HER2 negativem Mammakarzinom nach neoadjuvanter Chemotherapie eingeschlossen wurden. Die Determinanten die zur Berechnung des RCB Index dienen – zweidimensional gemessene längste Durchmesser des primären Tumorbettes gemessen am Operationspräparat, der prozentuelle Anteil des invasiven Mammakarzinoms im Tumorbett, die Anzahl der metastatisch resezierten axillären Lymphknoten und der Durchmesser der größten Metastase in einem befallenen Lymphknoten – wurden bestimmt und das RCB wurde anhand einer mathematischen Formel berechnet. Nach der Evaluierung des Tumoransprechens mittels RCB, wurde bei allen Patientinnen das Tumoransprechen mittels radiologischer Verfahren nach den Response in Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST-Kriterien) gemessen und die Korrelation zwischen den zwei Methoden durch den Kappa Cohen's Koeffizienten bestimmt.

**Ergebnisse:** Bei N=21 zeigte sich vor Beginn der neoadjuvanten Chemotherapie (NAC) ein Stadium T1N0 bei einer Patientin, T2N0 bei 9 Patientinnen, T1N1 bei einer Patientin T2N1 bei 9 Patientinnen und T3N1 bei einer Patientin. 14 Patientinnen hatten ein Triple negatives (HER2 negativ, ER u/o PR negativ) Mammakarzinom. 2 Patientinnen hatten einen biologischen Subtypen Luminal A (HER2 negativ, ER u/o PR pos., G1 oder G2) und 5 Patientinnen hatten einen biologischen Subtyp Luminal B (HER2 negativ oder positiv, ER u/o PR pos., G3). Nach Abschluss der NAC wurde bei 6 Patientinnen eine Mastektomie (ME) durchgeführt und bei 15 Patientinnen eine Brusterhaltende Therapie (BET). Nach der Operation und der histopathologischen Aufarbeitung des Tumorsektats wurde bei 6 Patientinnen ein Resttumor der Gruppe RCB-0, bei 3 Patientinnen ein Resttumor der Gruppe RCB-I, bei 11 Patientinnen ein Resttumor der Gruppe RCB-II und bei 1 Patientin ein Resttumor der Gruppe RCB-III. In einem medianen follow up von 17,6 Monaten wurden bei 2 Patientinnen Metastasen festgestellt. Davon hatte eine Patientin einen Resttumor der Gruppe RCB-II und die andere der Gruppe RCB-0. Der biologische Subtyp der

Tumore bei beiden Patientinnen entsprach dem Triple negativem (TN) Subtyp. Bei der Messung der Übereinstimmung des RCB mit den RECIST Kriterien mittels Kappa Cohen's Koeffizienten, zeigte sich beim T-Status ein  $\kappa = 0.203$  und beim N-Status ein  $\kappa = 0,269$ . In beiden Fällen stimmt die radiologische Beurteilung in fast einem Drittel mit der pathologischen Beurteilung nicht überein.

**Conclusio:** Die optimale operative Planung in der Mamma und in der Axilla nach Abschluss der NAC ist abhängig von der vorhergesagten Tumorlast. Die konventionellen bildgebenden Verfahren zeigen jedoch eine geringe Genauigkeit. RCB definiert das tatsächliche Ansprechen besser als die konventionellen bildgebenden Verfahren und kann somit als Vergleichsparameter zur Entwicklung besserer Methoden herangezogen werden. Aus histopathologischer Sicht, gibt es derzeit keine standardisierte Methode zur Quantifizierung der Tumorlast beim Mammakarzinom für das Konzept der neoadjuvanten Therapie. RCB könnte als ein neues Instrument zur Charakterisierung des Tumoransprechens verwendet werden.

## Abstract

**Purpose:** The aim of this thesis is to prospectively validate the RCB (Residual Cancer Burden) Index as a new method of measurement of tumor burden after neoadjuvant chemotherapy in patients with HER2 negative breast cancer. The detection of chemosensitivity or chemoresistance serves as a predictive factor and could indicate the group of patients who do not benefit from particular therapy. On the other hand these patients who have a good response could be identified as the group with an excellent prognosis. Furthermore we examine the accuracy of routinely used imaging methods to predict tumor response after neoadjuvant chemotherapy for optimal surgical planning.

**Patients and Methods:** This is a prospective analysis of 21 patients with locally advanced HER2 negative breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. Residual Cancer Burden (RCB) was calculated as a continuous index combining pathologic measurements of primary tumor (size and cellularity) and nodal metastases (number and size). After the evaluation of tumor response by RCB, tumor response by radiological procedures according to the Response Evaluation Criteria in Solid tumors (RECIST) was measured in all patients. The agreement between the two methods by Kappa Cohen's coefficient was determined.

**Results:** Staging work up before administration of neoadjuvant chemotherapy determined in one patient, stage T1/N0 disease, T2/N0 in 9 patients, T1/N1 in one patient, T2/N1 in 9 patients and T3/N1 in one patient. Biological subtype was defined as followed: Triple negative (HER2 negative, ER and/or PR negative) in 14 patients, Luminal A (HER2 negative, ER and/or PR positive, G1 or G2) in 2 patients and Luminal B (HER2 negative or positive ER and/or PR positive, G3) in 5 patients. 6 patients were treated by mastectomy (ME) and 15 patients had a breast conserving treatment (BCT). RCB-0 was observed in 6 patients, RCB-I in 3 patients, RCB-II in 11 patients, RCB-III in 1 patient. Median follow up was 17,6 months. Two patients developed distant metastases (one residual tumor classified as RCB-0 and one as RCB-II). In both cases the biological subtype of breast cancer was triple negative. The agreement between RCB and RECIST criteria was fair at T-status ( $\kappa = 0.20$ ) and N-Status ( $\kappa = 0.27$ ).

**Conclusion:** For optimal surgical planning in the breast and axilla after completion neoadjuvant chemotherapy it is important to assess accurately the tumor response. Currently there is no histopathological standardized method to quantify tumor burden in breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. However, RCB has been shown to quantify residual disease accurately based on

histopathological parameters. The fair agreement between routinely used imaging methods preoperatively and RCB indicates that RCB may be used as a new tool for testing predictive accuracy of future imaging technologies.

# 1. Einführung

## 1.1 Epidemiologie

Brustkrebs ist die häufigste Tumorerkrankung der Frau. Im Jahre 2010 betrug der Anteil an erkrankten Frauen in Österreich 29%. Die Anzahl der Neuerkrankungen und die Inzidenzrate betrug 5,105 (1). Weltweit treten jährlich über 1 Million Neuerkrankungen auf (1). 2008 starben 458,503 weltweit an Brustkrebs (2). Trotz einer steigenden Inzidenz von Brustkrebs sinkt die Mortalität in den letzten Jahren und liegt zurzeit bei 30/100 000 Frauen/Jahr (3). Für die sinkende Mortalität werden die verbesserte Diagnostik im Sinne der Früherkennung und die Verbesserung der Behandlung angenommen (4).

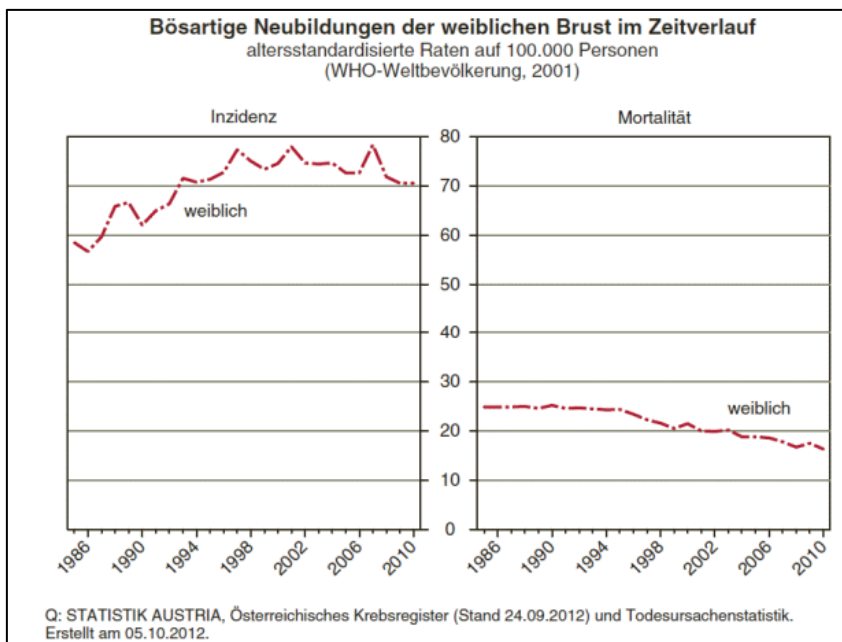


Abbildung 1: Statistik Austria – Inzidenz und Mortalität bösartiger Neubildungen der weiblichen Brust (1)

## 1.2 Ätiologie und Risikofaktoren

Bei der Entstehung von Brustkrebs spielen verschiedene Risikofaktoren eine Rolle. Vor allem hereditäre-, hormonelle- und Umweltfaktoren tragen zur Entstehung eines Karzinoms bei. Zu den wichtigsten Risikofaktoren zählen:

- Positive Familienanamnese: erhöhtes Brustkrebsrisiko bei Verwandten 1. Grades
- Frühe Menarche / späte Menopause: Menarche vor dem 12. Lebensjahr und Menopause nach dem 55. Lebensjahr
- Nulliparae und späte Erstgebärende: 1. Geburt nach dem 35. Lebensjahr
- Adipositas: fettreiche Ernährung und körperliche Inaktivität steigern das Brustkrebsrisiko
- Exogene Hormone: erhöhtes Risiko bei Hormonersatztherapie
- Karzinom der kontralateralen Mamma
- Alter: Die Inzidenz steigt mit dem Alter der Frau (3,5)

## 1.3 Pathogenese

Die genaue Pathogenese von Brustkrebs ist noch ungeklärt, jedoch weiß man, dass bei der Entstehung von Brustkrebs Veränderungen im Erbgut ausschlaggebend sind. So spielen vor allem Amplifikationen von Onkogenen und Deletionen von Tumorsuppressorgenen eine wichtige Rolle.

Onkogene sind für die Herstellung von strukturell veränderten oder fehlregulierten Proteinen verantwortlich. Der Epidermale Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR) auf Chromosom 17p13, Humane epidermale Wachstumsfaktor-Rezeptor (HER2), das MYC-Gen auf Chromosom 8q24 und Cyclin D1 auf dem Chromosom 11q13 zählen zu den Onkogenen. HER2 codiert für ein transmembranöses Glykoprotein und besitzt Tyrosinkinase – Aktivität. Durch Dimerisierung stimuliert es die Zellproliferation über den RAS-MAP-Kinase-Weg. Auch der programmierte Zelltod wird dabei gehemmt(3). Das MYC-Gen codiert für das MYC-Protein. Es induziert die Zellproliferation. Das MYC-Protein alleine reicht jedoch nicht aus, um eine maligne Transformation der Zelle zu erreichen. Es benötigt dafür andere zytoplasmatische Onkoproteine (3).

Das Fehlen von Tumorsuppressorgenen trägt dazu bei, dass Tumorzellen ungehindert wachsen können (3,5).

Zu den wichtigsten Tumorsuppressorgenen zählen p53, BRCA1 – Gen (auf dem langen Arm des Chromosoms 17), BRCA2 – Gen (auf dem langen Arm des Chromosoms 13) und Cadherin – Gene (auf dem langen Arm des Chromosoms 16). E-Cadherin ist für die Zell-Zell Kontakte zuständig und bei fast allen lobulären Neoplasien inaktiviert. Bei familiär bedingtem Brustkrebs spielen vor allem die Gene BRCA1 und BRCA2 eine Rolle. Bei Trägerinnen der BRCA1 – Gen Mutation liegt das Risiko bis zum 70. Lebensjahr an Brustkrebs zu erkranken bei 80% und bei BRCA2 – Genmutationsträgerinnen bei 70%. Bei beiden besteht ein deutlich erhöhtes Risiko noch zusätzlich ein Ovarialkarzinom zu entwickeln (3,5).

Durch Fehlregulationen dieser Gene entstehen zuerst Vorläuferläsionen (Carcinomata in situ). Carcinomata in situ sind wiederum Ausgangspunkt für die Entstehung eines invasiven Karzinoms.

## **1.4 Pathologie**

Benigne proliferative Mammaläsionen müssen vom Brustkrebs und dessen Vorläuferläsionen unterschieden werden. Auch gutartige Veränderungen der Brust können klinisch einen Brustkrebs vortäuschen. Aus diesem Grund müssen alle klinisch verdächtigen Läsionen histologisch mittels Gewebsentnahme abgeklärt werden (3).

### **1.4.1 Läsionen mit unsicherem malignen Potenzial**

Dazu zählen die atypische duktale Hyperplasie (ADH), Lobuläre intraepitheliale Neoplasia (LN/LIN), flache epitheliale Atypie (FEA), radiäre Narbe, komplexe sklerosierende Läsion, papilläre Läsion und das Adenomyoepitheliom (6). Meist sind diese Veränderungen Zufallsbefunde im Zuge einer Mammographie. Es kann aber auch zur palpablen Tumorbildung kommen (3).

Erkrankt eine Frau an einer atypischen dukталen Hyperplasie oder einer radiären Narbe, hat sie ein 1,6- bis 4,5fach erhöhtes Risiko an einem Brustkrebs zu erkranken (3).

#### 1.4.1.1 Atypische duktale Hyperplasie (ADH)

Bei der ADH handelt es sich um eine gleichmäßig verteilte Proliferation von Zellen in den Milchgängen. Es dürfen nicht mehr als zwei Gänge mit atypischen Epithelproliferationen ausgefüllt sein oder die Durchmesser aller beteiligten Milchgänge in Summe nicht mehr als 2mm betragen. Wenn die oben genannten Kriterien überschritten werden, wird es als Duktales Carinoma In Situ (DCIS) bezeichnet (6).

#### 1.4.1.2 Lobuläre intraepitheliale Neoplasia (LIN)

Zu der LIN zählt die atypische lobuläre Hyperplasia (ALH) und das lobuläre Carinoma in situ (LCIS/CLIS). Die Unterteilung in LIN 1-3 ist für eine weiterführende Therapie nicht ausreichend, da es sich bei einer pleomorphen LIN oder eine LIN mit Nekrose um maligne Läsionen handelt (6).

#### 1.4.2 Nichtinvasive Karzinome/Vorläuferläsionen

Die Vorläuferläsionen von Brustkrebs werden als Carcinoma in situ (CIS) bezeichnet. Ein CIS entsteht in den Milchgängen (Duktus) und/oder Drüsenläppchen (Lobuli) durch neoplastische Proliferation epithelialer Zellen (3).

##### 1.4.2.1 Duktales Carcinoma in situ:

Beim DCIS handelt es sich um eine intraduktale Epithelproliferation und Epithelatypien. Die atypische duktale Hyperplasie (ADH) und flache epitheliale Atypie (FEA) sind die wichtigsten Differentialdiagnosen des DCIS. Bei einem DCIS ist, im Gegensatz zum invasiven Mammakarzinom, die Basalmembran noch intakt. Ein wichtiges Merkmal des DCIS ist, dass es eine lokal begrenzte Veränderung darstellt und somit nicht metastasieren kann. Wird die Membran durchbrochen, kommt es zur Entstehung eines invasiven Mammakarzinoms. In den letzten Jahren ist die Inzidenz des DCIS aufgrund von Screening – Methoden gestiegen. Dies ist dadurch zu begründen, dass 70 – 95% mit radiomorphologischem Mikrokalk in der Mammographie einhergehen. Kommt es zur Diagnose eines DCIS, muss dieses therapiert werden. Bei etwa der Hälfte der DCIS kann sich ein invasives Karzinom weiterentwickeln, so dass derzeit immer eine operative Entfernung empfohlen wird. Da es sich bei dem DCIS um eine pathomorphologisch und genetisch sehr heterogene Gruppe handelt, wird es in Graden eingeteilt (13):

<b>Grad</b>	<b>Zytologie/ Kerngrad</b>	<b>Nekrosen</b>	<b>Kalzifikationen</b>	<b>Architektur</b>
<b>Low Grade</b>	Kleine, monomorphe Zellen mit kleinen Kernen (K1)	-----	lamellär	Bögen, kribriform, solide u./o. mikropapillär
<b>Intermediate Grade</b>	Zytologie ähnlich wie Low Grade K1 oder intermediärer Kerngrad (K2)	+  -/+	Lamellär oder amorph	Solid, kribriform, mikropapillär
<b>High Grade</b>	Hochgradige Zelltypen, polymorphe Zellkerne (K3)	/ +	amorph	Eine Zelllage, mikropapillär, kribriform o. solide

**Tab.1.:** Graduierung des DCIS (13)

#### 1.4.4 Invasives Mammakarzinom

Wie bei den Vorläuferläsionen, unterscheidet man auch hier anhand der Lokalisation der Entstehung zwischen invasiv lobulärem- und duktalem Krazinom. Beim invasiven Mammakarzinom wird die Basalmembran durchbrochen und es kommt zu einem infiltrativem Wachstum des malignen epithelialen Tumors.

- Invasiv lobuläres Karzinom: Hier liegt meist eine Mutation im E-Cadherin-Gen vor. Durch diese Mutation geht die Expression des Adhäsionsmoleküls verloren. Es kommt zu einem dissoziierten Wachstum der Tumorzellen.
- Invasiv duktales Karzinom: Bei bis zu 60% des IDC gibt es kein spezielles histologisches Muster (NOS). Das IDC zählt zur Gruppe der Adenokarzinome. Die Zellverbände sind trabekulär, solide oder tubulär. Beim duktalem Karzinom gibt es zahlreiche Sonderformen:
- Medulläres Karzinom (< 1 – 7%)

- Muzinöses Karzinom (2%)
- Tubuläres Karzinom (2 – 7%)
- Papilläres Karzinom (<1 – 2%)
- Morbus Paget der Mamille
- Inflammatorisches Karzinom (3)

#### 1.4.5 Staging

Das Brustkrebsstaging erfolgt mittels pTNM – Klassifikation. Durch diese Klassifikation soll der Ausbreitungsgrad des Karzinoms dargestellt werden, um eine weiterführende Therapie planen zu können.

pT	Primärtumor
<b>pTX</b>	<b>Primärtumor kann nicht beurteilt werden</b>
<b>pT0</b>	<b>kein Anhalt für Malignität</b>
<b>pTis</b>	<b>Carcinoma in situ</b>
<b>pT1</b>	<b>Tumor 2 cm oder weniger</b>
<b>pT2</b>	<b>Tumor &gt;2 cm und &lt; 5 cm</b>
<b>pT3</b>	<b>Tumor &gt; 5cm</b>
<b>pT4</b>	<b>Tumor jeder Größe mit Ausdehnung auf Brustwand oder Haut</b>
pN	Lymphknotenmetastasen
<b>pNX</b>	<b>regionale Lymphknoten nicht beurteilbar</b>
<b>pN0</b>	<b>keine Lymphknotenmetastasen</b>
<b>pN1</b>	<b>Metastasen in 4 oder weniger ipsilateralen axillären Lymphknoten; keine &gt; 3cm im größten Durchmesser</b>
<b>pN2</b>	<b>Metastasen in 5 oder mehr ipsilateralen axillären Lymphknoten; &gt; 3cm im größten Durchmesser; oder in ipsilateralen LK der A. thoracica interna</b>
pM	Fernmetastasen
<b>MX</b>	<b>Vorliegen nicht beurteilbar</b>
<b>M0</b>	<b>keine Fernmetastasen</b>
<b>M1</b>	<b>Fernmetastasen</b>

**Tab.2:** pTNM – Klassifikation (3)

### 1.4.6 Histologisches Grading nach Elston und Ellis

Bei allen invasiven Mammakarzinomen erfolgt ein histologisches Grading. Die Ausnahmen sind Fälle mit schlechter Konservierung oder eine zu geringe Probengröße. Anhand von strukturellen und zellulären Eigenschaften, sowie ihrer Mitoserate werden die histologischen Tumortypen in drei Differenzierungsgrade unterteilt (7):

	Kriterien		Scorewerte
Tubulusbildung	>75%		1
	10 – 75%		2
	<10%		3
Kernpolymorphie	Gering		1
	Mäßig		2
	Stark		3
Mitoserate	SFZ25	SFZ10	
	0-11	0-5	1
	12-22	6-11	2
	>22	>11	3
<b>Summenscore</b>	<b>Grading</b>		<b>Definition</b>
<b>3, 4, 5</b>	<b>G1</b>		<b>Gut differenziert</b>
<b>6, 7</b>	<b>G2</b>		<b>Mäßig differenziert</b>
<b>8, 9</b>	<b>G3</b>		<b>Schlecht differenziert</b>

**Tab. 3:** Histologisches Grading nach Elston und Ellis (7)

## 1.5 Diagnostik

Die Basisdiagnostik umfasst klinische Untersuchung, bildgebende Verfahren und die histologische Untersuchung.

### 1.5.2 Klinische Untersuchung

Zur klinischen Untersuchung zählen die Inspektion und Tastuntersuchung der Brust sowie die Tastuntersuchung der Lymphabflussgebiete. Sie sollte in regelmäßigen Abständen im Rahmen der gynäkologischen Vorsorgeuntersuchung durchgeführt werden. Die Tastuntersuchung wird bei prä- und perimenopausalen Frauen am besten nach der Regelblutung durchgeführt. Die Form der Brüste, die Symmetrie, sowie diese der Warzenvorhöfe und Mamillen werden inspiziert und auf eine mögliche Sekretion geachtet. Die Selbstuntersuchung der Brust ist empfehlenswert, genauso wie die jährliche fachärztliche Tastuntersuchung (6).

### 1.5.3 Bildgebende Verfahren

Zusätzlich zur Mammographie stellen eine Ultraschalluntersuchung und in gesonderten Fällen eine MRT das Mittel der Wahl bei der Brustkrebsdiagnostik dar (5). Randomisierte, kontrollierte Studien konnten zeigen, dass Frauen von einem Mammographiescreening profitieren. Sie zeigten eine Mortalitätsreduktion für Frauen zwischen dem 50. und 69. Lebensjahr zwischen 15% - 30%. Bei Frauen zwischen dem 40. und 49. Lebensjahr kommt es zu einer Reduktion von bis zu 19% (2).

Um eine standardisierte Befundung von Mammographie, Mammasonographie und Mamma – MRT durchführen zu können, wurde die BIRADS – Klassifikation eingeführt:

<b>BI-RADS</b>	<b>BEFUND</b>	<b>KARZINOMRISIKO</b>
<b>1</b>	Unauffälliger Befund	0%
<b>2</b>	Beschriebenen Veränderungen sind gutartig;	0%
<b>3</b>	Beschriebene Veränderung ist wahrscheinlich gutartig; Kontrolle in 6 Monaten	<2%
<b>4</b>	Suspekt; abklärungsbedürftig	histologisch 2 – 90%
<b>5</b>	karzinomverdächtig	<90%
<b>6</b>	Bioptisch Karzinom	verifiziertes
<b>0</b>	Nicht beurteilbar	

**Tab 4.:** BIRADS – Klassifikation (8)

Die Beschaffenheit des Drüsengewebes – die Dichte – wird in der ACR Klassifikation angegeben:

- ACR 1: Drüsenanteil liegt bei <25%; der größte Anteil der Brust besteht aus Fettgewebe
- ACR 2: Drüsenanteil 25 – 50%
- ACR 3: überwiegend dichte Brust; Drüsenanteil 51 – 75%
- ACR 4: Drüsenanteil >75%

Bei einem ACR 3 und 4 ist die Aussagekraft der Mammographie aufgrund des hohen Drüsenanteiles deutlich herabgesetzt (10).

Bei der konventionellen Mammographie wird die Weichstrahltechnik (25 – 35kV) verwendet. Mit dieser Technik ist es möglich eine ausreichend kontrastreiche Aufnahme zu erzielen, da die Dichteunterschiede der Weichteilstrukturen der weiblichen Brust nur sehr gering sind. Es erfolgen Aufnahmen in kraniokaudaler- und in mediolateraler-obliquier Ebene. Im Rahmen eines flächendeckenden Screening Programms erfolgt die Mammographie meistens zwischen dem 50. und 70. Lebensjahre, alle 2 Jahre (9). Verschiedene Meta-Analysen haben den Vorteil des Mammographie Screening im Vergleich zum opportunistischen Screening gezeigt, nämlich die Senkung der Mortalität um 20%. Voraussetzung dafür ist ein regelmäßiges Screening ab dem 50. Lebensjahr über mindestens 10 Jahre (10). Nachteile des Mammographie Screening sind jedoch

die Überdiagnosen und die daraus resultierenden Übertherapien. Bei einem 10 Jahre lang regelmäßig durchgeführten Screening werden bei etwa 200 von 1000 Frauen abklärungspflichtige Befunde diagnostiziert, bei denen es sich bei über 50% um falsch positive Befunde handelt (10). Bei 20 – 30% wird auch durch das Screening kein Brustkrebs erfasst (10).

Der Ultraschall stellt ein zusätzliches bildgebendes Verfahren bei unklarem Mammographiebefund oder schlechter Aussagekraft der Mammographie bei zu dichtem Drüsengewebe dar. Vor allem bei jungen, schwangeren oder stillenden Frauen wird der Ultraschall anstelle der Mammographie eingesetzt. Es werden Schallköpfe mit  $> 7,5\text{MHz}$  verwendet. Die Vorteile der Sonographie liegen in der fehlenden Strahlenbelastung, den niedrigen Kosten und der Verfügbarkeit (9). Einen Nachteil jedoch, stellt die individuelle Beurteilung bei verschiedenen Untersuchern dar.

Bei einem diagnostizierten Brustkrebs werden Thoraxröntgen, Sonographie der Leber, sowie Skelettszintigraphie zur Metastasendiagnostik (Staging) verwendet.

#### 1.5.4 Invasive Diagnostik

Mit Hilfe von bildgebenden Verfahren kann eine zytologische (Feinnadelaspirationsbiopsie) bzw. histologische (Stanzbiopsie) Gewinnung von Material durchgeführt werden. Nach positiven Tastbefunden und verdächtigen Befunden in der Bildgebung sollte zur Planung einer möglichen Therapie eine histologisch gesicherte Diagnose durch eine Biopsie erfolgen. Bei sonographisch darstellbaren Läsionen (egal ob tastbar oder nicht) wird eine Stanzbiopsie durchgeführt. Bei Mikrokalk wird eine Vakuum – Aspirations – Biopsie durchgeführt. Im Rahmen der histologischen Aufarbeitung wird bei malignen Läsionen der Proliferationsgrad der Tumorzellen, das Grading, bestimmt und eine immunhistochemische Untersuchung durchgeführt, um Hormonrezeptoren und HER2 Rezeptoren zu bestimmen. Aus dem operativ entfernten Tumor wird dann mit dieser Information die endgültige histologische Diagnose und die Stadieneinteilung getroffen (2,6).

## 1.6 Therapie

Therapie der Wahl bei Brustkrebs stellt meistens die Tumorexstirpation dar. Sie ist die Grundlage für alle darauffolgenden Therapieschritte. Grundsätzlich gibt es folgende Therapiemöglichkeiten:

- Lokale Therapieverfahren:
  - 1) Operation: Brusterhaltend vs. Mastektomie
  - 2) Strahlentherapie
  
- Systemische Therapie:
  1. Endokrine Therapie
  2. Antikörpertherapie
  3. Chemotherapie (adjuvant / neoadjuvant)

### 1.6.1 Operation

Grundlage für alle nachfolgenden Therapiestrategien ist die vollständige Entfernung des Tumors mit ausreichendem Sicherheitsabstand auf das umliegende Gewebe. Grundsätzlich unterscheidet man zwischen der Brusterhaltenden Therapie (BET) und der Mastektomie (ME). Bei günstiger Relation der Tumor-Brustgröße wird vorwiegend eine BET durchgeführt. Nach aktuellem Standard folgt einer BET bei einem invasivem Mammakarzinom immer einer Bestrahlung. Die Patientin sollte über beide Operationsverfahren aufgeklärt werden (13,14).

#### 1.6.1.1 Brusterhaltende Therapie

Für die BET gibt es folgende Indikationen:

- Nicht invasive Karzinome der Brust, die lokal begrenzt sind (DCIS, CLIS)
- Bei invasiven Karzinomen: günstige Relation zwischen Tumorgröße und Brustvolumen
- Invasive Karzinome mit begleitendem DCIS; Resektionsränder müssen im Gesunden liegen (13)

Eine BET wird, wenn möglich, bevorzugt zusammen mit einer darauffolgenden Radiotherapie durchgeführt, da diese Kombination bezüglich des Überlebens der alleinigen Mastektomie gleichwertig ist (11).

### 1.6.1.2 Mastektomie

Können die Kriterien für eine BET nicht erfüllt werden, sollte eine Mastektomie durchgeführt werden (sofern von der Patientin gewünscht). Bei der modifizierten radikalen Mastektomie wird das gesamte Brustdrüsengewebe, einschließlich der Fascie des M. pectoralis major, der Brustwarze, des Warzenvorhofs und der Haut entfernt. Zusätzlich werden mindestens 10 Lymphknoten der Achselhöhle entfernt. Die Pektoralismuskulatur wird erhalten (13).

Indikationen für die Mastektomie:

- Unvollständige Tumorentfernung nach entsprechender Nachresektion ohne weitere Möglichkeit der Nachresektion
- Multizentrisches Tumorwachstum
- Ausgedehntes DCIS >4cm
- Inflammatorisches Mammakarzinom
- Ablehnung der Strahlentherapie durch die Patientin bzw. aufgrund von Begleiterkrankungen nicht durchführbare Strahlentherapie (z.B. Sklerodermie)
- Wunsch der Patientin (13)

Während oder nach einer ME gibt es die Möglichkeit einer plastischen Brustrekonstruktion. Der Vorteil einer simultanen Brustrekonstruktion liegt in der geringeren psychischen Belastung der Patientin. Der Nachteil besteht darin, dass die Resektionsränder intraoperativ nicht immer sicher zu beurteilen sind. Bei der Rekonstruktion wird zwischen autologem und heterologem (Implantate) Material unterschieden. Als autologes Material können folgende Gewebelappen verwendet werden (8):

- Thorako – epigastrische,
- Latissimus – dorsi - ,
- Rectus – abdominis – Schwenklappen
- oder freier Lappen

## 1.6.2 Strahlentherapie

### 1.6.2.1 Bestrahlung nach brusterhaltender Operation

Nach BET ist es obligat innerhalb von 4 – 8 Wochen postoperativ eine Strahlentherapie durchzuführen, um somit das Rezidivrisiko zu senken. Es liegen keine Daten vor, dass eine Sequenz von Systemtherapie und Strahlentherapie einer alleinigen Strahlentherapie überlegener wäre. Ist eine adjuvante Chemotherapie indiziert, wird die Strahlentherapie nach Abschluss der Chemotherapie durchgeführt, bei endokriner Therapie parallel. Die Restbrust wird mit 50 Gy bestrahlt (12). Ein Boost von 10 – 20 Gy wird je nach Rückfallrisiko örtlich am Tumorbett gegeben (13).

### 1.6.2.2 Bestrahlung nach Mastektomie

Bei Vorliegen folgender Faktoren liegt eine Indikation zur postoperativen Bestrahlung der Thoraxwand nach Mastektomie vor (12):

- Bei Tumorresektion: R1 (mikroskopischer Tumornachweis am Resektionsrand) (14) oder R2 (makroskopischer Tumornachweis am Resektionsrand) (14)
- 4 axilläre Lymphknoten befallen
- 1 – 3 positive Lymphknoten abhängig vom Alter der Patientin
- pT3 und T4 Karzinome

Bei eventuellen Kombinationen ungünstiger Prognosefaktoren (12):

- pT2 – Karzinome > 3cm mit LK – Befall
- Nach primärer systemischer Therapie, bei prätherapeutischem Stadium: cN+, cT3/4
- Befall der Pektoralisfaszie
- Bei negativem Hormonrezeptorstatus und G3 Karzinom

### 1.6.2.3 Bestrahlung der Axilla

Laut S3 – Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) gelten folgende mögliche Indikationen (12):

- Inkomplette axilläre Dissektion
- Ablehnung der axillären Dissektion / Kontraindikation
- Klinischer Befall, positiver Sentinel Lymphknoten und inkompletter Axillausräumung bei Hochrisikotumoren.

Als Sentinel Lymphknoten (SLN), oder auch „Wächterlymphknoten“, bezeichnet man den Lymphknoten, der als erstes im Lymphabflussgebiet des Primärtumors liegt. Zur Darstellung dieses SLN wird vor der Operation subareolär oder perimammilär ein blauer Farbstoff und/oder radioaktiv markiertes Technetium injiziert. Somit ist der SLN während der Operation entweder an seiner blauen Farbe erkennbar und/oder mittels  $\gamma$ -Sonde, der die radioaktive Anreicherung überprüft. Der SLN wird intraoperativ entfernt und histopathologisch mittels Schnellschnitt auf mögliche Metastasen untersucht. Zeigt sich kein Befall, müssen keine weiteren Lymphknoten entfernt werden. Im Falle eines positiven SLN wird die Axilladissektion durchgeführt. Dabei werden die Lymphknoten lateral und unterhalb des Musculus pectoralis major entfernt (15).

### 1.6.3 Endokrine Therapie

Vor Therapiebeginn soll anhand einer Biopsie der Hormonrezeptorstatus bestimmt werden. Bei hormonrezeptorpositivem Tumor ist eine Hormontherapie indiziert. Wenn zusätzlich eine adjuvante Chemotherapie empfohlen ist, wird diese vorher durchgeführt. Bei der endokrinen Therapie unterscheidet man zwischen prä- und postmenopausalen Frauen (12).

Therapiestandard bei postmenopausalen Frauen nach den Konsensusempfehlungen St. Gallen 2013:

- Aromatasehemmer 5 Jahre
- Die Sequenz Tamoxifen (2 – 3 Jahre), gefolgt von einem Aromatasehemmer (bei postmenopausalen Frauen) oder
- Tamoxifen 20mg/Tag 5 Jahre (12)

Die Hormontherapie der prämenopausalen Frau zielt auf die Ausschaltung der Ovarialfunktion mittels Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH) – Analoga:

- Ovarsuppression mittels GnRH – Analoga über 2 – 3 Jahre + Tamoxifen 20mg/Tag über 5 Jahre bei Frauen mit erhöhtem Rezidivrisiko (12)

#### 1.6.4 Antikörpertherapie

Bis zu 25% der invasiven Mammakarzinome zeigen eine HER2/neu – Überexpression und haben somit eine ungünstige Prognose. Der Nachweis einer HER2/neu Überexpression stellt nicht nur eine prognostische Relevanz dar, sondern auch einen prädiktiven Wert, welcher Einfluss auf die Therapie nimmt. Der HER2/neu positive Brustkrebs wird mit einem humanisierten monoklonalen Antikörper, Trastuzumab, behandelt. Durch die Gabe von Trastuzumab wird der Tumorsuppressor PTEN aktiviert. Wird diese Antikörpertherapie mit einer Chemotherapie kombiniert, kommt es zu signifikant verbesserten Gesamtüberleben (16).

Trastuzumab wird gleichzeitig mit einer Chemotherapie gegeben und danach als Monotherapie gegeben. Dem aktuellen Stand nach sollte eine monoklonale Antikörpertherapie über mindestens ein Jahr erfolgen (8).

#### 1.6.5 Chemotherapie

##### 1.6.5.1 Adjuvante Chemotherapie

Die adjuvante Chemotherapie soll in den ersten 4 bis 6 Wochen postoperativ begonnen werden. Sie sollte nicht wegen einer Bestrahlung oder endokrinen Therapie unterbrochen werden. Standard der adjuvanten Chemotherapie bei Brustkrebs liegt in einer anthrazyklinhaltigen Kombination. Bei HER2 positiven Patienten wird zusätzlich noch ein Jahr mit Trastuzumab behandelt (17).

Laut S3 – Leitlinien stellen high risk Faktoren eine Indikation für eine adjuvante Chemotherapie dar, wie z.B.(18):

- HER2-positive Tumore
- Hormonrezeptornegative Tumore
- nodal-positiv- oder nodal-negative Tumore mit hohem (Rezidivrisiko)
- G3 Tumore

- junges Erkrankungsalter (< 35 Jahre).

Eine adjuvante Chemotherapie sollte neben einem Anthrazyklin noch ein Taxan enthalten und für 18 Wochen verabreicht werden (6 Zyklen alle 3 Wochen) (18).

#### 1.6.5.1 Neoadjuvante Chemotherapie

Die neoadjuvante Chemotherapie (NAC) gilt als Standardtherapie beim inoperablen oder inflammatorischen Mammakarzinom. Bei Patientinnen mit einem lokal fortgeschrittenem Primärtumor stellt die neoadjuvante Chemotherapie eine Möglichkeit dar, die Tumorgröße zu reduzieren und somit eine BET zu ermöglichen. In einer randomisierten Studie von Veronesi et al. wurde anhand von 277 Patientinnen mit einem Brustkrebs > 3cm gezeigt, dass bei einer neoadjuvanten Chemotherapie mit 4 Zyklen anschließend bei > 91% eine BET möglich war (12). Einer der wichtigsten Aspekte der neoadjuvanten Chemotherapie stellt die Möglichkeit der in vivo Chemosensitivität dar. Das Ansprechen des Tumors auf die Chemotherapie kann hiermit während der Chemotherapie beurteilt werden um der Patientin eine individuelle Therapie zu ermöglichen (19).

Ist eine neoadjuvante Chemotherapie indiziert, sollte diese eine Kombination aus einem Anthrazyklin und einem Taxan enthalten. Bei HER2 positiven Patientinnen wird zusätzlich noch Trastuzumab empfohlen. Eine neoadjuvante Chemotherapie soll präoperativ 6 – 8 Zyklen dauern (18 – 24 Wochen) (18). Dabei gelten eine Sequenz von 3-4 Zyklen Epirubicin/Cyclophosphamid im Abstand von 3 Wochen und darauffolgenden 3-4 Zyklen eines Taxans auch jeweils im Abstand von 3 Wochen heutzutage als das meist eingesetzte Schema. Während dieser Zyklen, sowie nach Ende der Therapie sollte das Tumoransprechen mittels bildgebender Diagnostik (zumindest Sonographie und Mammographie) erfolgen. Sollte bei diesen Kontrollen eine Größenzunahme des Tumors festgestellt werden, wird die Chemotherapie sofort abgebrochen und ein operatives Verfahren sollte erfolgen (15).

Weiterer Grund für die Anwendung einer NAC ist die Möglichkeit der Kontrolle des Therapieansprechens (12). Ziel der Therapie ist eine pathologisch komplette Remission (pCR) zu erreichen, da pCR einen Surrogatmarker für das Langzeitüberleben darstellt (20).

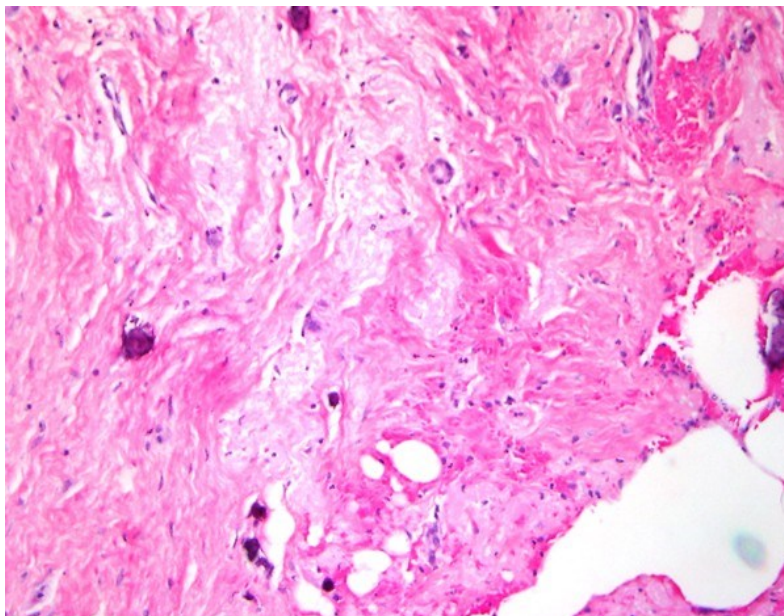
Zukünftig soll es aufgrund besserer Messbarkeit des Therapieeffektes möglich sein, eine individuellere Therapieplanung durchführen zu können (2).

## 1.7 Residual Cancer Burden – RCB

Das Tumorsprechen auf die neoadjuvante Chemotherapie (NAC) stellt einen wichtigen Prognosefaktor im Langzeitüberleben des Patienten dar. Die pathologisch komplette Remission (pCR) des Tumors im endgültigen Operationspräparat gilt als Surrogat für das Outcome einer Patientin nach neoadjuvanter Chemotherapie. Per definitionem liegt bei pCR kein invasiver Karzinomanteil weder in der Brust noch in der Axilla vor (20).

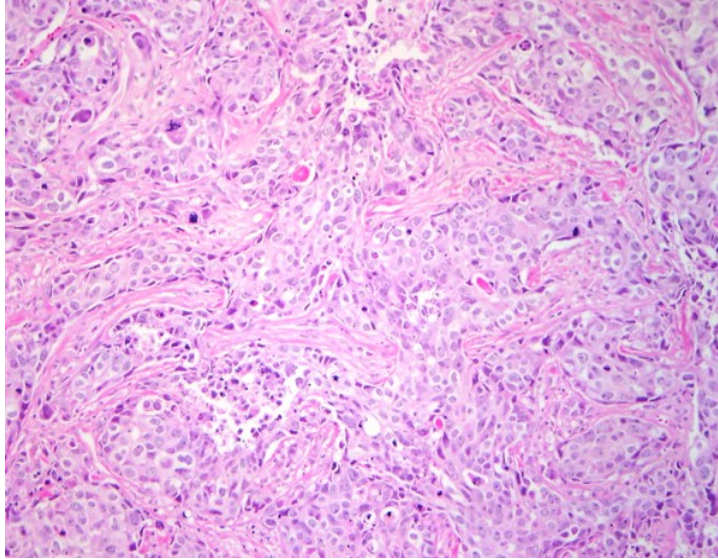
Um das pathologische Tumorsprechen zu evaluieren, wird das Tumorsektat nach erfolgter Operation (BET oder ME) histopathologisch aufgearbeitet. Durch die NAC kommt es zu morphologischen Veränderungen im Resttumor. Für den/die Pathologen/in liegt die Schwierigkeit häufig in der Messung des Ausmaßes der restlichen invasiven Zellanteile, da ein Tumor auf verschiedene Arten auf eine NAC ansprechen kann. Es werden vor allem zwei verschiedene Muster unterschieden (Abb. 4) (21):

- Einerseits kann der Tumor hauptsächlich fibrosierendes Gewebe mit vereinzelt Anteilen von Tumorzellen oder mikroskopisch kleinen Ansammlungen (sog. Cluster) von Tumorzellen aufweisen. Dieses Muster ist vor allem typisch für Resttumore, die einen minimalen Anteil von invasiven Zellen besitzen (Abb.2).



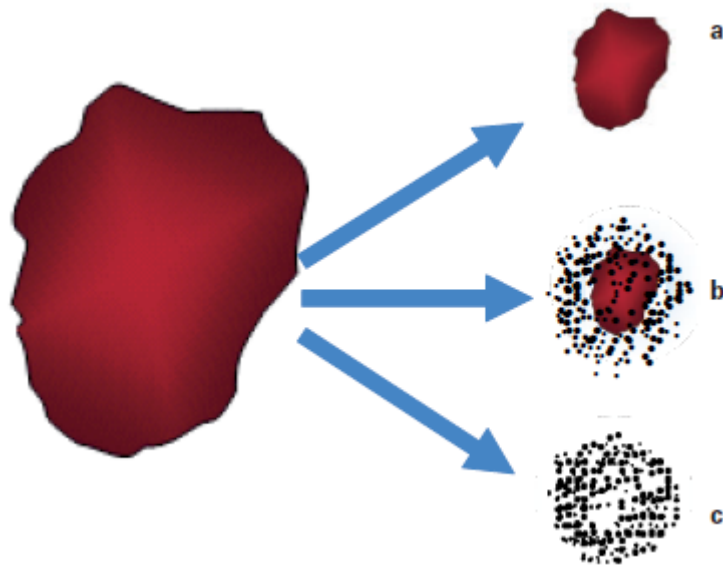
**Abbildung 2:** Pathologisches Muster nach neoadjuvanter Chemotherapie bei einem minimalen invasiven Zellanteil (21)

- Andererseits kann der Resttumor ein konzentrisches Muster besitzen, mit einem dichten Anteil an invasiven Zellen (sog. „bulky“ Muster). Dieses Muster zeigt sich vor allem bei einer höheren Anzahl von invasiven Zellen im Resttumor (Abb.3).



**Abbildung 3:** Pathologisches Muster nach neoadjuvanter Chemotherapie bei einem dichten invasiven Zellanteil (21)

Vor allem bei vereinzelt Anteilen von Tumorzellen bzw. mikroskopisch kleinen Ansammlungen kann es für den/die Pathologen/in schwierig sein das Ausmaß der restlichen invasiven Tumorzellen nach einer NAC zu messen (21).



**Abbildung 4:** Schrumpfungsmuster des Resttumors nach neoadjuvanter Chemotherapie(22)

Zum jetzigen Zeitpunkt gibt es keine standardisierte Methode um das Tumoransprechen auf NAC zu quantifizieren. Im MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, wurde für Patientinnen, die mit einer sequentiellen neoadjuvanten anthracyklin- und taxanhaltigen Chemotherapie behandelt wurden Residual Cancer Burden (RCB) zur Quantifizierung des Resttumors entwickelt. RCB kann anhand eines Web-basierten Kalkulationssystems (<http://www3.mdanderson.org/app/medcalc/index.cfm?pagename=jsconvert3>) berechnet werden. Dieses Kalkulationssystem berechnet zum einen den RCB-Index als auch RCB-Gruppen. Bei dem RCB-Index handelt es sich um eine kontinuierliche Variable. Die Determinanten die zur Entwicklung des RCB Index dienen und in dieser Arbeit angewendet wurden sind:

- Die zwei-dimensional gemessenen längsten Durchmesser des primären Tumorbettes gemessen am Operationspräparat
- Der prozentuelle Anteil des invasiven Mammakarzinoms im Tumorbett
- Die Anzahl der metastatischen resezierten axillären Lymphknoten und
- Der Durchmesser der größten Metastase in einem befallenen Lymphknoten

Daraus ergeben sich neben dem RCB-Index auch 4 RCB-Gruppen:

- RCB-0 (pCR): assoziiert mit einer 5,4% Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs innerhalb von 5 Jahren
- RCB-I (minimal Residual Disease): assoziiert mit einer 2,4% Wahrscheinlichkeit

- RCB-II (moderate Residual Disease): assoziiert mit einer 16,2% Wahrscheinlichkeit und
- RCB-III (extensive Residual Disease): assoziiert mit einer 53,6% Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs innerhalb von 5 Jahren.

Es konnte gezeigt werden, dass RCB einen prädiktiven Wert für das Tumoransprechen darstellt. RCB zeigte eine Assoziation zum Outcome sowohl in Hormonrezeptor positiven Tumoren, welche eine adjuvante endokrine Therapie erhielten als auch bei Hormonrezeptor negativen.

So zeigte sich, dass ein höherer RCB-Score (größerer Resttumor durch schlechteres Ansprechen) mit einer schlechteren Prognose assoziiert ist. Umgekehrt haben Patientinnen mit einem minimalen Resttumor RCB-I (gutes Ansprechen) die gleiche 5 Jahres Prognose wie Patientinnen mit Tumoren, die eine pCR erreicht haben. Diese Patientinnengruppen (RCB-0/I) besitzen somit den größten Vorteil von einer Behandlung mit neoadjuvanter Chemotherapie. Patientinnen mit einem Resttumor RCB-III besitzen somit das schlechteste Outcome, unabhängig von der Art der neoadjuvanter Chemotherapie oder einer zusätzlichen endokrinen adjuvanten Therapie. Bei 13% der RCB-III Patientinnen mit Hormon-Rezeptor positivem Mammakarzinom und

Chemotherapie konnte trotz einer adjuvanten hormonellen Chemotherapie ein 40% Rezidivrisiko in den darauffolgenden 5 Jahren beobachten werden. Der RCB Index ist somit ein neuer, einzubeziehender, Risikofaktor, der die Prognose für das Langzeitüberleben nach neoadjuvanter Chemotherapie noch besser voraussagen kann und somit zur besseren Therapie bei Brustkrebs beiträgt (20).

## **2. Patienten und Methoden**

### **2.1 Ziele und Bedeutung**

Grundlage dieser Arbeit ist die Entwicklung des Residual Cancer Burden (RCB) – Index im MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas. Der Index dient als prädiktiver Faktor für das rezidivfreie Intervall basierend auf dem Tumoransprechen nach einer neoadjuvanten anthrazyklin- und taxanhaltigen Chemotherapie bei Patientinnen mit einem HER2 negativem Mammakarzinom.

Das Ziel dieser Arbeit ist die Validierung des RCB – Index. Dieser Index soll als Methode der Messung der Tumorlast nach neoadjuvanter Chemotherapie bei Patientinnen mit HER2 negativem Brustkrebs dienen. Die Erkennung der Chemosensitivität bzw. Chemoresistenz dient als prädiktiver Faktor. Es könnte diese Patientengruppe aufzeigen, die von einer konventionellen Therapie nicht profitiert. Andererseits könnten diese Patientinnen erkannt werden, die eine ausgezeichnete Prognose haben.

Weiters wurde das Tumoransprechen nach neoadjuvanter Chemotherapie mittels RCB mit der Messung des Tumoransprechens durch radiologische Methoden – Sonographie, Mammographie, MRT – mittels RECIST Kriterien korreliert. Hintergrund dieser Korrelation ist die Ungenauigkeit der aktuellen radiologischen Methoden aufzuzeigen.

### **2.2 Patientenauswahl und Studiendesign**

Die Grundlage dieser Arbeit stellt eine prospektive, multizentrische Studie dar. Ein positives Votum der Ethikkommission liegt seit September 2009 vor. Vor Studieneinschluss mussten alle Patientinnen einen Informed consent unterschreiben.

Am Universitätsklinikum für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Medizinischen Universität Graz und der Abteilung für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des LKH Leoben wurden Patientinnen in einem Zeitraum von September 2011 bis August 2013 durch folgende Prozedur ausgewählt:

Bei Patientinnen mit Verdacht auf Brustkrebs wurden für die Diagnostik bildgebende Verfahren (Mammographie, Sonographie und MRT) und zur histologischen Sicherung eine Stanzbiopsie durchgeführt. Die Stanzbiopsie wurde im jeweiligen Institut für Pathologie aufgearbeitet. Sie wurde auf die Art der Zellen untersucht, der histologische Typ des Karzinoms und das Grading wurden festgestellt. Zudem wurden noch der Proliferationsgrad, der Hormonrezeptor- und HER2 – Status bestimmt. Dadurch konnte der biologische Subtyp bestimmt werden:

- Triple negativ (HER2 negativ, Hormonrezeptor (ER und PR) negativ)
- Luminal A (HER2 negativ, ER + PR positiv, G1 oder G2)
- Luminal B (HER2 negativ oder positiv, ER + PR positiv, G3)

Standard der bildgebenden Verfahren bilden die Mammographie und Sonographie. Die bildgebenden Verfahren dienen vor allem der Beurteilung von Größe und Lage des Tumors. Eine MRT stellt vor allem bei größeren Tumoren eine wichtige Zusatzdiagnostik dar, weil hier eine bessere Beurteilbarkeit der axillären Lymphknoten möglich ist. Auch das Vorhandensein von Satellitenherden oder Zweitkarzinomen lässt sich mittels MRT besser feststellen. Schließlich wurde ein primär metastasiertes Mammakarzinom durch das weitere Staging ausgeschlossen.

Die gesamte Information ergab einerseits das Tumorstadium und andererseits eine Unterscheidung zwischen high- bzw. low risk Tumoren.

Nach der Diagnostik mittels bildgebenden Verfahren und Stanzbiopsie kommt es zur Entscheidung, welche Therapie eingeleitet wird.

Die Einschlusskriterien für diese Studie enthalten folgende Punkte:

- Frauen mit Mammakarzinom > 18 Jahren
- Histopathologischer Befund eines HER2 negativen, invasiven Mammakarzinoms
- Lokal fortgeschrittenes Mammakarzinom
- Kleinere Mammakarzinome mit high risk Eigenschaften (z.B. triple negativ, G3 und junges Alter)
- Es wurden nur Patientinnen eingeschlossen, bei denen vor der Operation eine anthrazyklin- und taxanhaltige neoadjuvante Chemotherapie gegeben wurde
- Patientinnen erhielten mindestens 4 Zyklen neoadjuvante Chemotherapie
- Patientinnen mit inflammatorischen Mammakarzinom wurden nicht eingeschlossen

Anhand der Bildgebung wurde zwischen den Zyklen das Ansprechen des Tumors auf die Chemotherapie untersucht und über die endgültige chirurgische Therapie entschieden (Mastektomie oder Brusterhaltende Therapie). Das durch die Operation erhaltene Tumorpräparat wurde dann am jeweiligen Institut für Pathologie nach den institutseigenen Standards aufgearbeitet.

Anhand des histopathologischen Befundes und der klinischen Daten der jeweiligen Patientin konnten die Determinanten, die zur Berechnung des RCB dienen bestimmt werden.

Folgende histopathologische und klinische Daten wurden in eine Datenbank eingegeben:

- Hormonrezeptorstatus
- Histopathologischer Tumortyp (invasiv duktales Carcinom – IDC, duktales Carcinoma in situ – DCIS)
- Differenzierungsgrad
- Klinischer Lymphknotenstatus
- Größter Durchmesser des Tumors bei bildgebender Diagnostik (MR, Sonografie, Mammografie)
- Anzahl der positiven axillären Lymphknoten
- Lokalisation des Tumors
- Art des Operationsverfahren (BCS / ME)
- Lokalisation der Metastasen
- Status des Follow ups: Rezidiv / kein Rezidiv, Metastasierung, Tod,

## 2.3 Methodenwahl

Das RCB wurde bei allen Patientinnen die ein HER2 negatives Mammakarzinom und eine neoadjuvante Chemotherapie erhielten anhand der Kombination des primären Tumorbettes (Tumorgröße und Zellanteil) und der axillären Lymphknoten (Anzahl und Größe) nach einer mathematischen Formel –  $RCB = 1,4 (f_{inv} \mathbf{d}_{prim})^{0,17} + [4 (1 - 0,75^{LN}) \mathbf{d}_{met}]^{0,17}$  (20) – berechnet.

Die Evaluierung der Tumorgröße mittels Mammographie, Sonographie und MRT bei Diagnosestellung und vor definitiver Operation erfolgte in Millimeter anhand der Angaben der medizinischen Dokumentation der jeweiligen Patientenakte.

## 2.4 Statistische Analyse

Demographische und klinische Daten wurden mittels deskriptiver statistischer Methoden berechnet. Für das mediane Follow up wurde der Zeitraum zwischen der Biopsie und dem letzten Follow up in Monaten erfasst. Für die statistische Auswertung wurde die Statistiksoftware SPSS verwendet

Zur Berechnung der medianen Tumorgröße wurden die größten Durchmesser des Primärtumors jeder Patientin erhoben und mittels deskriptiver Statistik und explorativer Datenanalyse der Median berechnet.

Zur Messung der Korrelation zwischen pathologischem und klinischem Ansprechen der neoadjuvanten Chemotherapie wurde der Cohen's Kappa Koeffizient verwendet. Laut einer Publikation von Romero et al im Jahr 2012 kann man die Übereinstimmung der Methoden mit dem Kappa Cohen's Koeffizienten genauer bestimmen, als mit anderen Korrelationsmethoden.(23)

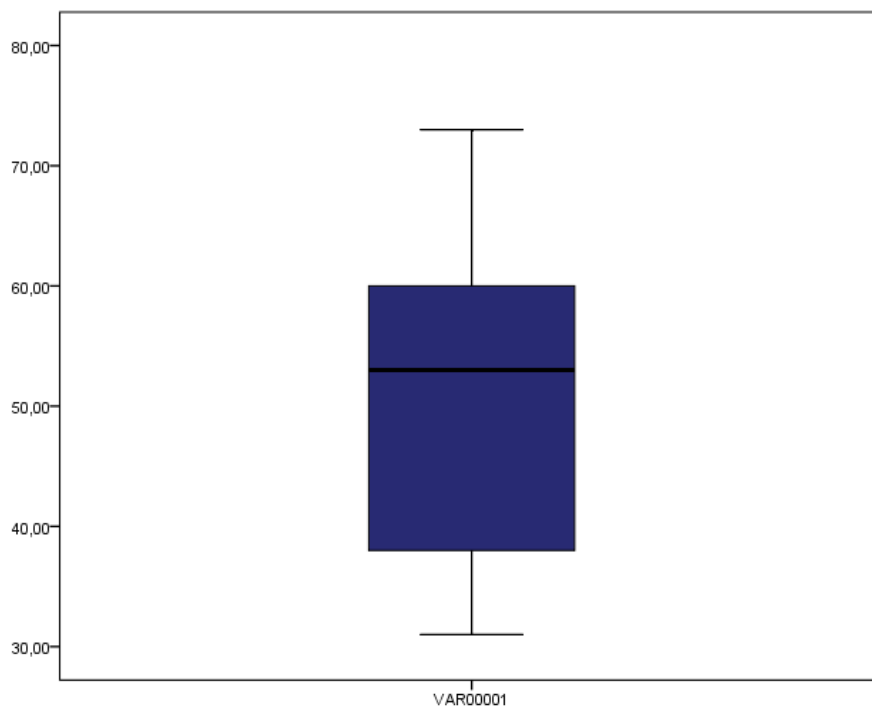
Dabei wird die Stärke der Übereinstimmung folgendermaßen angegeben:

K – Werte zwischen 0,00 und 0,20 zeigen eine sehr geringe Übereinstimmung (*slight agreement*), zwischen 0,21 und 0,40 zeigen eine geringe Übereinstimmung (*fair agreement*), zwischen 0,41 und 0,60 eine moderate Übereinstimmung (*moderate agreement*), zwischen 0,61 und 0,80 eine gute Übereinstimmung (*good agreement*) und zwischen 0,81 und 1,00 eine perfekte Übereinstimmung (*almost perfect agreement*) (23).

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Alter und Geschlecht

3 Patientinnen wurden aus der Studie ausgeschlossen. Sie zeigten bei der histologischen Untersuchung der Biopsie einen HER2 positiven Status. 21 Patientinnen wurden insgesamt in die Studie eingeschlossen. Das mediane Alter der Patientinnen beträgt 53 Jahre mit einem Minimum von 31 Jahren und einem Maximum von 73 Jahren. Es wurden ausschließlich weibliche Patientinnen in die Studie eingeschlossen.



**Abbildung 5:** Alter der Patientinnen Boxplot: Die horizontale Linie zeigt den Median. Die Box repräsentiert die 25. - 75. Perzentile. Die Kappen 10% und 90%

### 3.2 Tumorstadium

Bei allen 21 Patientinnen wurde vor und nach der neoadjuvanten Chemotherapie und vor geplanter Operation eine radiologische Bildgebung durchgeführt, um die Größe des Tumors bestimmen zu können. Dabei wurde, basierend auf einer Studie von Peintinger et al 2006, jeweils der größte Durchmesser – gemessen durch Mammographie, Sonographie, Palpation - des Tumors angenommen (24). In dieser Studie wurde gezeigt, dass dadurch die Genauigkeit der Vorhersagekraft besser ist. Der T- und N – Status wurde mittels TNM Klassifikation eingeteilt:

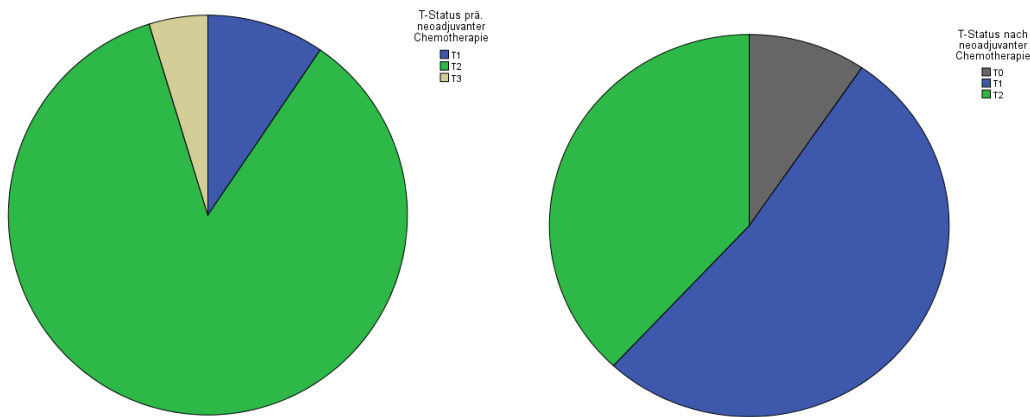
<b>T0</b>	<b>Kein Primärtumor vorhanden</b>
<b>T1</b>	Tumorgröße <2cm
<b>T2</b>	Tumorgröße 2-5cm
<b>T3</b>	Tumorgröße >5cm

**Tabelle 5:** T-Status nach TNM Klassifikation (3)

<b>N0</b>	<b>Keine regionären Lymphknoten</b>
<b>N1</b>	Befall eines axillären Lymphknoten
<b>N2</b>	Befall von >1 axillären Lymphknoten

**Tabelle 6:** N-Status nach TNM Klassifikation (3)

### 3.2.1 Primärtumor (T) – Status



**Abbildung 6:** T-Status vor neoadjuvanter Chemotherapie (links) und nach neoadjuvanter Chemotherapie (rechts)

Die Kreisdiagramme zeigen den T-Status vor und nach der neoadjuvanten Chemotherapie.

Bei N = 21 zeigt sich vor der NAC folgende TumorgroÙe: T1 = 2 (9,5%), T2 = 18 (85,7%) und T3 = 1 (4,7%).

Nach der neoadjuvanten Chemotherapie zeigt sich folgende ResttumorgroÙe:

N = 21; T0 = 2 (9,5%); T1 = 11 (52,3%); T2 = 8 (38,1%);

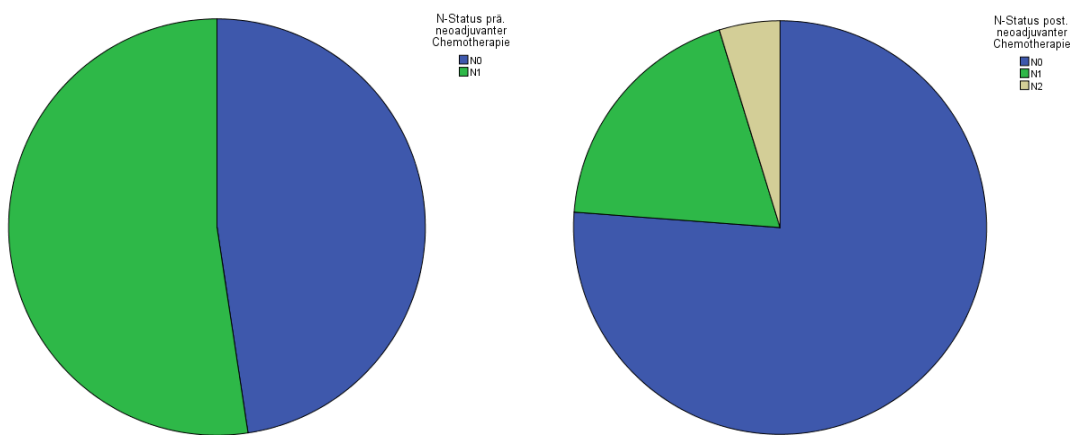
Es sind 10 Patientinnen (47%) von einem T2 – Status auf einen T1/0 – Status konvertiert.

Der T-Status vor und nach neoadjuvanter Chemotherapie wurde anhand der radiologischen Bildgebung (Mammographie, Sonographie, MRT) bestimmt. Nach der neoadjuvanten Chemotherapie wurden alle 21 Patientinnen operiert (Mastektomie oder BET). Anhand des Tumorresektats konnte das RCB bestimmt werden.

Von den oben genannten 10 Patientinnen wurde anhand des Tumorresektats bei 4 Patientinnen ein Resttumor der Gruppe RCB-0 bestimmt, bei 3 Patientinnen ein Resttumor der Gruppe RCB-I und bei 3 Patientinnen ein Resttumor der Gruppe RCB-II.

### 3.2.2 Lymphknoten (N) – Status

Vor der neoadjuvanten Chemotherapie wurde im Rahmen des Staging mittels radiologischen Verfahren – Sonographie, MRT - der axilläre Lymphknotenstatus evaluiert. Die untersuchten Patientinnen hatten einen negativen, suspekten oder positiven Lymphknotenstatus. Nach der neoadjuvanten Chemotherapie wurde während der Operation entweder gleich eine axilläre Dissektion durchgeführt und in der Pathologie der N – Status bestimmt oder eine Sentinel Node Biopsie durchgeführt. In dieser Studie wurde bei 19 Patientinnen primär eine Sentinel Node Biopsie durchgeführt, wobei bei 8 Patientinnen wegen eines positiven Sentinel Lymphknotens anschließend eine axilläre Lymphknotendissektion durchgeführt wurde. Bei 2 Patientinnen wurde primär eine axilläre Lymphknotendissektion durchgeführt.



**Abbildung 7:** Lymphknoten Status vor neoadjuvanter Chemotherapie (links) und nach der neoadjuvanter Chemotherapie (rechts)

Die obigen Kreisdiagramme zeigen den Lymphknotenstatus vor und nach der neoadjuvanten Chemotherapie.

Bei N = 21 liegt bei 10 Patientinnen (47,6%) vor der neoadjuvanten Chemotherapie ein N0 – Status vor und bei 11 Patientinnen (52,3%) ein N1 – Status.

Nach neoadjuvanter Chemotherapie zeigt sich beim N – Status folgendes Ergebnis:

N = 21, davon haben 16 Patientinnen (76,2%) einen N0 – Status, 4 Patientinnen (19,1%) einen N1 – Status und 1 Patientin (4,7%) einen N2 – Status.

Der N-Status wurde zuerst vor der neoadjuvanten Chemotherapie mittels radiologischer Bildgebung (Sonographie, Mammographie, MRT) bestimmt und danach entweder nach der

Operation (bei axillärer Lymphknotendissektion) mittels histopathologischer Untersuchung bzw. während der Operation mittels Sentinel Node Biopsie bestimmt. Es zeigen sich folgende Ergebnisse:

7 Patientinnen (33,3%) konvertierten von einem N1 – Status zu einem N0 – Status.

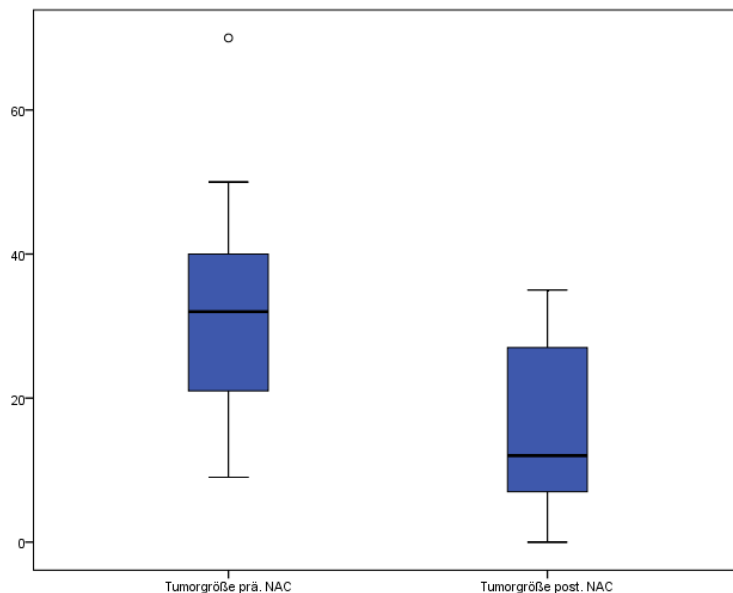
Bei diesen 7 Patientinnen ergab sich bei der RCB Bestimmung anhand des Tumorresektats folgendes Ergebnis: RCB-0 wurde bei 2 Patientinnen bestimmt, RCB-I bei einer Patientin und ein RCB-II bei 4 Patientinnen.

### 3.3 TumorgroÙe

Für die Berechnung der medianen TumorgroÙe vor und nach neoadjuvanter Chemotherapie wurde erneut der größte Durchmesser in Millimeter des Primärtumors in der radiologischen Bildgebung verwendet.

Vor der neoadjuvanten Chemotherapie zeigte sich bei  $N = 21$  zeigte sich ein maximaler Tumordurchmesser von 70mm und ein minimaler Durchmesser von 9mm. Die mediane TumorgroÙe betrug 32mm.

Im Vergleich dazu betrug die mediane TumorgroÙe nach neoadjuvanter Chemotherapie 12mm. Der maximale Durchmesser betrug hier 35mm und der minimale Tumordurchmesser 0mm.



**Abbildung 8:** Boxplots mediane TumorgroÙe: Die horizontale Linie repräsentiert den Median, die Box die 25. - 75. Perzentile. Die horizontalen Kappen zeigen 10% und 90% an. Der Kreise entsprechen den statistischen Ausreißern

### 3.4 Residual Cancer Burden (RCB)

Nach der neoadjuvanten Chemotherapie und der Operation – bei 15 Patientinnen wurde eine BET durchgeführt, bei 6 Patientinnen wurde eine Mastektomie durchgeführt - konnte der RCB-Index bzw. die RCB-Gruppe für jeden Resttumor der Patientinnen berechnet werden.

Bei N = 21 zeigte sich bei 6 Patientinnen (28,6%) ein Resttumor der Gruppe RCB0, bei 3 Patientinnen (14,3%) ein Resttumor der Gruppe RCBI, bei 11 Patientinnen (52,4%) ein Resttumor der Gruppe RCBII und bei 1 Patientin (4,7%) ein Resttumor der Gruppe RCBIII.

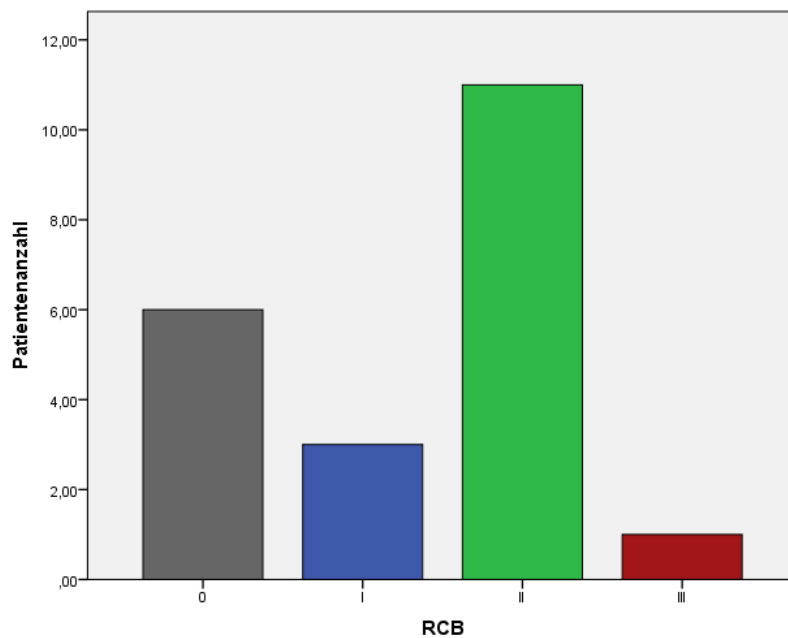


Abbildung 9: Residual Cancer Burden (RCB) Gruppen

### 3.5 Follow up

In einem medianen Follow up von 17,6 Monaten zeigte sich folgendes Ergebnis:

Von 6 Patientinnen mit einem Resttumor der Gruppe RCB-0 hatte 1 Patientin eine Fernmetastase 18 Monate nach Diagnose.

Von 3 Patientinnen mit einem Resttumor der Gruppe RCB-I hatte keine Patientin eine Fernmetastase.

Von 11 Patientinnen mit einem Resttumor der Gruppe RCB-II hatte eine Patientin eine Fernmetastase 20 Monate nach Diagnose und eine Patientin verstarb an einer respiratorischen Insuffizienz aufgrund von Lungenmetastasen 19 Monate nach Diagnose.

1 Patientin mit einem Resttumor der Gruppe RCB-III zeigte keine Fernmetastasen.

Die Evaluierung des biologischen Subtyps zeigte folgendes Ergebnis:

14 Patientinnen entsprachen einem Triple negativen, 2 Patientinnen einem Luminal A und 5 Patientinnen den eines Luminal B Subtyps.

	<b>Metastasen</b>	<b>/</b>	<b>Biologischer Subtyp</b>
<b>N = 21</b>	<b>Rezidive</b>		
	<b>N = 2 (9,5%)</b>		
<b>RCB-0</b>			
<b>N = 6 (28,6%)</b>	1 / 6 (16,6%)		Triple negativ
<b>RCB-I</b>			
<b>N = 3 (14,3%)</b>	0 / 3		
<b>RCB-II</b>			
<b>N = 11 (52,4%)</b>	1 / 11 (9,0%)		Triple negativ
<b>RCB-III</b>			
<b>N = 1 (4,8%)</b>	0 / 1		

**Tabelle 7:** Follow up Status

### **3.6 Übereinstimmung zwischen radiologischem und pathologischem Ansprechen**

Zur Messung des klinischen Ansprechens mittels radiologischen Methoden – MRT, Sonographie und Mammographie – wurden die RECIST Kriterien (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) angewendet. Diese werden in vier Gruppen eingeteilt:

CR (Complete Response), PR (Partial Response: wird definiert als Abnahme des längsten Tumordurchmessers  $> 30\%$ ), SD (Stable Disease: wenn der längste Durchmesser des Tumors gleich bleibt oder nicht  $>30\%$  abgenommen hat) und PD (Progressive Disease: Zunahme des längsten Tumordurchmessers um mindestens  $20\%$ ) (23).

Auch bei der Messung des Ansprechens des Lymphknotenstatus wurden die Kategorien CR, SD und PD gewählt. Wobei CR bei einer Konversion von N1/2 auf N0 bzw. N0 vor und nach der neoadjuvanten Chemotherapie vorhanden war, gewählt wurde, SD bei einem gleichbleibenden Lymphknotenstatus vor und nach neoadjuvanter Chemotherapie und PD wenn es sich um eine Progression des Lymphknotenstatus gehandelt hat.

Für das pathologische Ansprechen wurde das RCB gewählt. Da in einer Studie von Symmans et al im Jahr 2007 gezeigt werden konnte, dass Patientinnen mit einem minimalen Resttumor (RCB-I) ein gleiches Langzeitüberleben zeigen wie Patientinnen mit pCR (RCB-0) wurden die beiden Gruppen in der Tabelle als eine Gruppe zusammengefasst (20).

Die Korrelation wurden mit dem Cohens –  $\kappa$  Koeffizienten gemessen. Mit dieser statistischen Korrelationsmethode lässt sich die Übereinstimmung zwischen den zwei Methoden genauer messen, als mit einer normalen Prozentrechnung.

### 3.6.1 Übereinstimmung des RCB mit radiologischen Verfahren beim T-Status

	<b>CR</b>	<b>PR</b>	<b>SD</b>
<b>N=21</b>	<b>N=5</b>	<b>N=9</b>	<b>N=7</b>
<b>RCB-0 /- I</b> N=9	4	4	1
<b>RCB-II</b> N=11	1	5	5
<b>RCB-III</b> N=1	0	0	1
<b>Kappa Koeffizienzwert K = 0,203</b>			

**Tabelle 8:** Übereinstimmung zwischen RCB und radiologischen Verfahren (mittels RECIST Kriterien) beim T-Status

Es zeigt sich eine sehr schlechte Übereinstimmung der beiden Messmethoden. Die radiologische Methode stimmt nur in etwa einem Drittel mit der pathologischen Methode überein.

### 3.6.2 Übereinstimmung des RCB mit radiologischen Verfahren beim N-Status

	<b>CR</b>	<b>SD</b>	<b>PD</b>
<b>N=21</b>	<b>N=16</b>	<b>N=3</b>	<b>N=2</b>
<b>RCB-0 /- I</b> N=9	9	0	0
<b>RCB-II</b> N=11	7	2	2
<b>RCB-III</b> N=1	0	1	0
<b>Kappa Koeffizienzwert K = 0,269</b>			

**Tabelle 9:** Übereinstimmung zwischen RCB und radiologischen Verfahren (mittel RECIST Kriterien) beim N-Status

Auch bei der Messung der Übereinstimmung des pathologischem mit dem klinischem des Lymphknotenstatus zeigt sich bei einem Cohen´s Kappa Koeffizienten von 0,269 eine schlechte

Übereinstimmung der Methoden. Die radiologischen Methoden stimmen hier nicht einmal in einem Drittel mit den pathologischen Methoden überein.

## 4. Diskussion

In vielen Untersuchungen wurde gezeigt, dass eine pathologisch komplette Remission (pCR) mit dem besten Langzeitüberleben assoziiert ist. Aus diesem Grund stellt die pCR den primären Endpunkt von Studien dar, die die Effektivität einer bestimmten neoadjuvanten Chemotherapie untersuchen. Aktuelle Diskussionen über die Definition einer pCR werden kontrovers diskutiert. Generell wird eine pathologisch komplette Remission so definiert, dass sich im Resttumor (Brust und Axilla) kein invasiver Karzinomanteil befinden darf. Das Vorhandensein von in situ Zellkomponenten wird jedoch in den meisten Studien in der Definition der pathologisch kompletten Remission nicht mitberücksichtigt. Bemerkenswert ist, wie Henessy et al 2005 gezeigt haben, dass axilläre Lymphknotenmetastasen, die nach einer neoadjuvanten Chemotherapie in einen negativen Lymphknotenstatus konvertieren, trotz eines Resttumors in der Brust ein ausgezeichnetes Langzeitüberleben zeigen (25). Hiermit soll bestätigt werden, dass der Lymphknotenstatus der wichtigste Prognosefaktor beim Mammakarzinom ist.

Die Berücksichtigung von histopathologischen Parametern zur Evaluierung des Tumoransprechens ist die Grundlage für das definitive Staging nach Operation bei Patientinnen, die eine neoadjuvante Chemotherapie erhielten. Derzeit werden in der Routine die gleichen Parameter verwendet wie im adjuvanten Setting, mit einer uneinheitlichen Darstellung des Tumoransprechens. Histopathologische Klassifikationssysteme wie von Chevallier oder Sataloff enthalten zum Beispiel den therapeutischen Effekt (kein Effekt, 50% Effekt, kompletter therapeutischer Effekt) oder das Vorhandensein einer invasiven Komponente im histopathologischen Befund. Parameter, wie die Gesamtgröße des fibrosierten Areals, welches den Resttumor enthält oder das Ausmaß der in situ Komponente werden nicht routinemäßig angegeben (26,27).

Symmans et al 2007 haben eine kontinuierliche Variable zur Messung des Tumoransprechens definiert, den RCB Index. Hierbei handelt es sich um eine Methode, anhand histopathologischer Parameter, den Resttumor nach operativer Therapie misst. Für die Bestimmung des Index wird nicht nur der invasive Zellanteil des Resttumors herangezogen, sondern auch der größte Durchmesser des primären Tumorbetts, die Zellularität der in situ Komponente, die Anzahl der Lymphknoten und der Durchmesser des größten befallenen Lymphknotens miteinbezogen. Durch die Bestimmung dieser Parameter und der anschließenden Kalkulation ergeben sich vier Kategorien, RCB-0 bis RCB-III. Hier konnte Symmans et al zeigen, dass sich bei einem RCB-0 (entspricht einer pCR) ein gleiches Langzeitüberleben zeigt wie bei einem RCB-I, also einem minimalen Anteil an Resttumor. Dieses Ergebnis weist auf die größte Chemosensitivität dieser beiden Gruppen hin. Handelt es sich um ein RCB-III zeigt sich laut der Studie kein Ansprechen auf die sequentielle anthrazyklin- und taxanhaltige neoadjuvante Chemotherapie. Bei diesen

Patientinnen sollten möglicherweise andere oder zusätzliche Therapieoptionen eingesetzt werden (20).

Die Publikation von Symmans et al aus dem Jahr 2007 stellt die Grundlage für diese Arbeit dar. Bei allen 21 Patientinnen wurde für die Evaluierung des Tumoransprechens der RCB Index bestimmt. Dabei zeigte sich bei 6/21 Patientinnen ein RCB-0, bei 3/21 Patientinnen ein RCB-I, bei 11/21 Patientinnen ein RCB-II und bei 1/21 ein RCB-III. Im Follow up zeigte sich bei einer Patientin mit einem Resttumor der Gruppe RCB-II eine Metastase, eine Patientin mit einem Resttumor der Gruppe RCB-II verstarb im November 2013. Bei einer weiteren Patientin wurde bei einem Resttumor der Gruppe RCB-0 im Follow up eine Metastase festgestellt.

Die Evaluierung des Tumoransprechens wurde präoperativ anhand der radiologischen Bildgebung – Sonographie, Mammographie, MRT – für die Operationsplanung durchgeführt. Die statistische Korrelation zwischen dem vorausgesagten Tumoransprechen – gemessen anhand der RECIST Kriterien – und dem tatsächlichen Tumoransprechen – gemessen anhand der RCB Kategorie – zeigte, dass die radiologischen Methoden eine schlechte Darstellung des tatsächlichen Tumorrestes sowohl in der Brust ( $\kappa = 0,36$ ) als auch in der Axilla ( $\kappa = 0,269$ ) voraussagen.

Da es sich beim RCB-Index um eine validierte Methode handelt, die das Tumoransprechen nach neoadjuvanter Chemotherapie misst, lässt sich zeigen, dass die Genauigkeit der radiologischen Methoden zur Messung des Tumoransprechens nach neoadjuvanter Chemotherapie gering ist.

Ein ähnliches Ergebnis zeigten auch Romero et al 2012. In dieser Studie wurde die Übereinstimmung von zwei pathologischen Methoden zur Messung des Tumoransprechens nach neoadjuvanter Chemotherapie mit radiologischen Verfahren (Mammographie, CT und MRT) retrospektiv untersucht. Bei den pathologischen Methoden des Ansprechens wurde einerseits der RCB-Index verwendet. Als weitere Methode zur Messung des pathologischen Ansprechens wurde die „Miller and Payne“ Klassifikation verwendet. In dieser Klassifikation wird das Tumoransprechen aufgrund des Rückganges des invasiven Zellanteiles im pathologischen Präparat gemessen. Der Lymphknotenstatus wird hier nicht miteinbezogen. Es wurden beide pathologischen Methoden miteinander verglichen, sowie die Übereinstimmung jedes einzelnen pathologischen Verfahrens mit den radiologischen Verfahren mittels RECIST Kriterien. Es zeigte sich mit einem  $\kappa = 0,82$  eine sehr hohe Übereinstimmung des RCB-Index und der „Miller and Payne“ Klassifikation. Bei beiden zeigte sich in Bezug auf die RECIST Kriterien eine sehr schlechte Übereinstimmung. Zwischen der RCB Klassifikation und den RECIST Kriterien zeigte sich eine geringe Übereinstimmung ( $\kappa = 0,38$ ) und zwischen „Miller and Payne“ Klassifikation und RECIST Kriterien zeigte sich eine moderate Übereinstimmung ( $\kappa = 0,52$ ). Auch in dieser Studie zeigte sich das beste Langzeitüberleben bei Patientinnen mit einem RCB-0. Keine der 16 Patientinnen zeigte im Follow up ein Rezidiv. Daher ist man auch in dieser Studie zu dem Schluss gekommen, dass es

zur prognostischen Information des Langzeitüberlebens sinnvoll ist den Lymphknotenstatus, sowie die in situ Komponente des Resttumors miteinzubeziehen (23).

In der vorliegenden Studie konnte in einem Kurzzeit Follow up ein ausgezeichnetes Überleben bei Patientinnen, deren Tumore als RCB-0/I klassifiziert wurden, gezeigt werden. In dem fortlaufenden Projekt werden Langzeitdaten bezüglich des Überlebens an einer größeren Anzahl von Patientinnen erhoben. Eine bessere Aussagekraft der Übereinstimmung der RECIST Kriterien mit dem RCB kann dadurch ebenso erzielt werden.

Die bisher erhobenen Daten zeigen, dass das RCB als prädiktiver Faktor für eine individualisierte Therapie bei Patientinnen mit Mammakarzinom nach einer anthrazyklin- und taxanhaltigen NAC herangezogen werden kann. Für eine optimale operative Planung in der Mamma und Axilla ist es notwendig die Tumorlast nach der NAC vorhersagen zu können. Die konventionellen bildgebenden Verfahren zeigen jedoch eine geringe Genauigkeit. RCB definiert das tatsächliche Ansprechen besser als die konventionellen bildgebenden Verfahren und kann somit als Vergleichsparameter zur Entwicklung besserer Methoden herangezogen werden.

Zukünftig wird es immer wichtiger werden, jeder Patientin eine individuelle Therapie anbieten zu können. Aus histopathologischer Sicht gibt es derzeit keine standardisierte Methode der Quantifizierung der Tumorlast beim Mammakarzinom nach NAC. RCB könnte als ein neues Instrument zur Charakterisierung des Tumoransprechens verwendet werden. Durch die Unterscheidung der Tumore, die sehr gut auf eine bestimmte neoadjuvante Chemotherapie ansprechen von diesen, welche chemoresistent sind und möglicherweise von anderen Therapien profitieren könnten, wird es immer besser möglich sein eine personalisierte Medizin anbieten zu können.

- (1) Statistik Austria.  
[http://www.statistik.at/web\\_de/statistiken/gesundheit/krebserkrankungen/brust/index.html](http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/krebserkrankungen/brust/index.html).  
Aufgerufen am 09/11, 2013.
- (2) Scharl A. AGO - Aktuelle Empfehlungen zur Prävention, Diagnostik und Therapie primärer und fortgeschrittener Mammakarzinom. 10. Auflage. München: W. Zuckschwerdt Verlag; 2011.
- (3) Böcker W, Denk H, Heitz PU, Moch H. Pathologie.4.Auflage. München, Jena: Urban & Fischer Verlag; 2008.
- (4) WHO. <http://www.euro.who.int/de/what-we-do/health-topics/noncommunicable-diseases/cancer/news/news/2012/2/early-detection-of-common-cancers/breast-cancer>. Aufgerufen am 09/12, 2013.
- (5) Hiddemann W, Bartram C. Die Onkologie, Teil 2. 2.Auflage. Heidelberg: Springer Medizin; 2010.
- (6) AGO. [http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2013\\_02\\_Februar/pdfs\\_D/2013D%2006\\_Laesionen%20mit%20unsicherem%20biologischen%20Potenzial%20%28B3%29.pdf](http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2013_02_Februar/pdfs_D/2013D%2006_Laesionen%20mit%20unsicherem%20biologischen%20Potenzial%20%28B3%29.pdf). Aufgerufen am 09/12, 2013.
- (7) Gump V. Brustkrebs bei Frauen. 2012; <http://www.tumorzentrum-freiburg.de/fachleute/klinisches-krebsregister/dokumentation/kodierung/Brustkrebs.pdf>. Aufgerufen am 01/04, 2014.
- (8) Stauber M, Weyerstahl T. Duale Reihe: Gynäkologie und Geburtshilfe. 3.Auflage Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2007.
- (9) Wetzke M, Happel M. Bildgebende Verfahren. 2.Auflage. München: Urban & Fischer Verlag; 2009.
- (10) Marcel Z. Empfehlungen zur Vorsorge.  
<http://www.oncoletter.ch/fileupload/SenologieUpdate2013.pdf>. Aufgerufen am 09/13, 2013.
- (11) Sedlacek H editor. Onkologie-die Tumorerkrankungen des Menschen. 1. Auflage ed. Marburg: de Gruyter; 2013.
- (12) Petru E, Jonat W, Fink D, Köchli O. Praxisbuch Gynäkologische Onkologie. 3.Auflage Heidelberg: Springer Medizin; 2011.
- (13) Rolf S, Frederik W, Vratislav S, Wulf H, Rainer S, Marie-Luise S. Teilbrustbestrahlung nach brusterhaltender Operation bei Brustkrebs. Strahlentherapie und Onkologie 2005;181(7):417-423.
- (14) Fischer U, Hermann K. Röntgenmammographie<br />Verstehen, anwenden und optimieren. 1.Auflage Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2003.
- (15) Hübner J. Onkologie interdisziplinär. 1. Auflage ed. Berlin: Schattauer GmbH; 2014.
- (16) Hiddemann W, Bartram C. Die Onkologie, Teil 1. 2.Auflage. Heidelberg: Springer Medizin; 2010.

- (17) Meden H. Mammakarzinom - Neue Aspekte zur Diagnostik und Therapie. 1. Auflage Berlin: Walter de Gruyter GmbH & Co KG; 2009.
- (18) Wöckel A, Kopp I, Follmann M, Kreienberg R. Leitlinienreport der S3 Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. 2012;032 - 045OL.
- (19) Krug D. Prognostic factors for locoregional recurrence after neoadjuvant chemotherapy. Results of a combined analysis from NSABP B-18 and B-27. *Strahlenther Onkol* 2013 Jul;189(7):594-595.
- (20) Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C, Rajan R, Kuerer H, Valero V, et al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2007 Oct 1;25(28):4414-4422.
- (21) Peintinger F, Kuerer HM, McGuire SE, Bassett R, Pusztai L, Symmans WF. Residual specimen cellularity after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Br J Surg* 2008 Apr;95(4):433-437.
- (22) Buchholz TA, Hunt KK, Whitman GJ, Sahin AA, Hortobagyi GN. Neoadjuvant chemotherapy for breast carcinoma: multidisciplinary considerations of benefits and risks. *Cancer* 2003 Sep 15;98(6):1150-1160.
- (23) Romero A, Garcia-Saenz JA, Fuentes-Ferrer M, Lopez Garcia-Asenjo JA, Furio V, Roman JM, et al. Correlation between response to neoadjuvant chemotherapy and survival in locally advanced breast cancer patients. *Ann Oncol* 2013 Mar;24(3):655-661.
- (24) Peintinger F, Kuerer HM, Anderson K, Boughey JC, Meric-Bernstam F, Singletary SE, et al. Accuracy of the combination of mammography and sonography in predicting tumor response in breast cancer patients after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2006 Nov;13(11):1443-1449.
- (25) Hennessy BT, Hortobagyi GN, Rouzier R, Kuerer H, Sneige N, Buzdar AU, et al. Outcome after pathologic complete eradication of cytologically proven breast cancer axillary node metastases following primary chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005 Dec 20;23(36):9304-9311.
- (26) Chevallier B, Roche H, Olivier JP, Chollet P, Hurteloup P. Inflammatory breast cancer. Pilot study of intensive induction chemotherapy (FEC-HD) results in a high histologic response rate. *Am J Clin Oncol* 1993 Jun;16(3):223-228.
- (27) Sataloff DM, Mason BA, Prestipino AJ, Seinige UL, Lieber CP, Baloch Z. Pathologic response to induction chemotherapy in locally advanced carcinoma of the breast: a determinant of outcome. *J Am Coll Surg* 1995 Mar;180(3):297-306.