

**Diplomarbeit**

**Langzeitergebnisse von Patientinnen mit einem primären  
Mammakarzinom – eine retrospektive Studie**

eingereicht von

**Nico Pesenhofer**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde**

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

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Innere Medizin**

**Klinische Abteilung für Onkologie**

unter der Anleitung von

**Assoz.Prof.in Priv.-Doz.in Dr.in med.univ.et scient.med. Marija Balic**

**Assoz. Prof.in Priv.-Doz.in Mag.a Dr.in rer.nat. Nadia Dandachi**

Graz, 06.08.2018

*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, 06.08.2018

Nico Pesenhofer eh.

## **Danksagungen**

Zuallererst möchte ich meiner Betreuerin, Assoz.Prof.in Priv.-Doz.in Dr.in med.univ. et scient.med. Marija Balic und meiner Zweitbetreuerin Assoz.Prof.in Priv.-Doz.in Mag.a Dr.in rer.nat. Nadia Dandachi sowohl für die tolle Unterstützung bei der Erstellung meiner Diplomarbeit als auch für die zahlreichen Hilfestellungen recht herzlich danken.

Ein besonderer Dank geht an meine Eltern, die mir das Studium nicht nur ermöglicht haben, sondern mir währenddessen auch stets zur Seite standen.

Zu guter Letzt möchte ich noch allen meinen Freunden danken, auf deren Hilfe und Unterstützung immer Verlass war.

## **Zusammenfassung**

Mit 29% aller Malignome ist das Mammakarzinom der häufigste maligne Tumor der Frau. Für die Therapie des Mammakarzinoms stehen mehrere, durch Leitlinien vorgegebene Behandlungsmethoden zur Verfügung, die je nach Patient / Patientin an dessen Bedürfnisse angepasst werden.

Ziel dieser Arbeit war es, die Zusammensetzung der primären Mammakarzinom-Fälle, die im Zeitraum von 2011 bis 2016 in Brustgesundheitszentrum Graz-West diagnostiziert wurden und auf der Klinischen Abteilung für Onkologie behandelt wurden, hinsichtlich der bekannten biologischen Untergruppen darzustellen und aufzuzeigen, wie sich jene Brustkrebsarten nach Behandlungsabschluss verhalten. Folgende für das Mammakarzinom definierten Outcome-Parameter wurden herangezogen: Gesamtüberleben (OS), brustkrebspezifisches Überleben (BCSS), krankheitsfreies Überleben (DFS) und das fernmetastasen-freie Überleben (DDFS).

Insgesamt wurden 801 Patientinnen in diese Studie miteinbezogen. Die primäre Therapiestrategie war bei 192 Patientinnen neoadjuvant, bei 539 adjuvant und bei 70 palliativ. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 3,8 Jahre. In diesem Zeitraum sind insgesamt 135 Patientinnen (unabhängig von der Todesursache) verstorben. Das OS für alle Patientinnen betrug nach 3 Jahren 85%, für die adjuvante Population 93%, für die neoadjuvanten Patienten 85% und für die palliativen Patienten 21%. Das DFS der adjuvanten Patientinnen betrug nach 3 Jahren 93% und das DDFS 97%.

Das erreichte DFS / DDFS und das OS der Patientinnen sind erwartungsgemäß und lässt auf eine gute Versorgungsqualität rückschließen.

## **Abstract**

With 29% of all malignomas among women being a breast carcinoma, this type of malignoma is the most frequent tumor among female patients. For treatment, there are many methods available, which are specified by several guidelines and adapted to each patient's needs.

The aim of this thesis was to depict the composition of cases of primary breast cancer, with regard to the known biological subgroups, which were diagnosed in the „Brustgesundheitszentrum Graz-West“ between 2011 and 2016 and treated in the clinical department of oncology as well as to illustrate, how these types of breast carcinomas develop after treatment.

Following outcome parameters, that are defined for breast carcinoma, were used: Overall survival (OS), breast-cancer-specific-survival (BCSS), disease-free-survival (DFS) and distant-disease-free-survival (DDFS).

A total of 801 patients were included in this study. The primary therapy strategy was neoadjuvant on 192 patients, adjuvant on 539 patients and palliative on 70 patients. The median follow-up period was 3.8 years. During this period, a total of 135 patients died (irrespective of cause of death). The OS of all patients amounts to 85% after 3 years, the OS of the adjuvant population to 93%, of the neoadjuvant patients to 85% and of the palliative patients to 21%. Concerning the DFS, it amounts to 93% after 3 years and the DDFS amounts to 97% within the adjuvant study population.

The achieved DFS / DDFS and OS of the patients are as expected and imply a good quality of care.

# Inhaltsverzeichnis

<b>DANKSAGUNGEN .....</b>	<b>II</b>
<b>ZUSAMMENFASSUNG.....</b>	<b>III</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>IV</b>
<b>INHALTSVERZEICHNIS .....</b>	<b>V</b>
<b>GLOSSAR UND ABKÜRZUNGEN.....</b>	<b>VIII</b>
<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>IX</b>
<b>TABELLENVERZEICHNIS .....</b>	<b>XI</b>
<b>1 EINLEITUNG .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 EPIDEMIOLOGIE DES MAMMAKARZINOMS .....</b>	<b>1</b>
<b>1.2 ANATOMIE DER WEIBLICHEN BRUST.....</b>	<b>2</b>
1.2.1 LAGE UND FORM.....	2
1.2.2 AUFBAU.....	2
<b>1.3 ÄTIOLOGIE, PATHOGENESE UND RISIKOFAKTOREN.....</b>	<b>2</b>
<b>1.4 LOKALISATION .....</b>	<b>4</b>
<b>1.5 FORMEN DES MAMMAKARZINOMS .....</b>	<b>4</b>
1.5.1 CARCINOMA IN SITU .....	4
1.5.2 INVASIVE KARZINOME.....	5
<b>1.6 KLASSIFIKATION .....</b>	<b>6</b>
1.6.1 KLASSIFIKATION DER TUMORSTADIEN .....	6
1.6.2 HISTOLOGISCHES GRADING.....	8
1.6.3 MOLEKULARE KLASSIFIZIERUNG.....	9
<b>1.7 METASTASIERUNG .....</b>	<b>10</b>
<b>1.8 PRÄVENTION .....</b>	<b>10</b>
<b>1.9 KLINISCHE SYMPTOME.....</b>	<b>11</b>
<b>1.10 DIAGNOSE.....</b>	<b>11</b>
1.10.1 ANAMNESE UND KLINISCHE UNTERSUCHUNG.....	11
1.10.2 SONOGRAPHIE.....	12
1.10.3 MAMMOGRAPHIE.....	12

1.10.4	MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE .....	13
1.10.5	GALAKTOGRAPHIE.....	13
1.10.6	HISTOLOGISCHE DIAGNOSTIK .....	14
1.10.7	AUSBREITUNGSDIAGNOSTIK.....	14
<b>1.11</b>	<b>THERAPIE .....</b>	<b>14</b>
1.11.1	OPERATIVE THERAPIE DES PRIMÄREN TUMORS.....	15
1.11.2	OPERATIVE THERAPIE DER AXILLAREN LYMPHKNOTEN.....	15
1.11.3	ADJUVANTE THERAPIE.....	16
1.11.4	NEOAJUVANTE THERAPIE .....	18
<b>1.12</b>	<b>NACHSORGE .....</b>	<b>19</b>
<b>1.13</b>	<b>PROGNOSE .....</b>	<b>19</b>
<b>2</b>	<b><u>MATERIAL UND METHODEN .....</u></b>	<b>21</b>
2.1	PATIENTENKOLLEKTIV .....	21
2.2	DATENHERKUNFT .....	22
2.3	DATENERFASSUNG .....	22
2.4	DATENAUSWERTUNG .....	22
<b>3</b>	<b><u>ERGEBNISSE .....</u></b>	<b>24</b>
3.1	ALTERSVERTEILUNG.....	24
3.2	MENOPAUSENSTATUS .....	25
3.3	HISTOLOGISCHER SUBTYP .....	25
3.4	THERAPIEREGIME .....	26
3.5	KONSERVATIVE THERAPIE.....	27
3.6	OPERATIVE THERAPIE .....	27
3.7	TNM – KLASSIFIKATION.....	28
3.7.1	T-STADIUM .....	28
3.7.2	N-STADIUM.....	30
3.8	UICC STADIUM.....	31
3.9	HISTOLOGISCHES GRADING .....	32
3.10	TUMORBIOLOGIE .....	33
3.10.1	ÖSTROGENREZEPTORSTATUS .....	33
3.10.2	PROGESTERONREZEPTORSTATUS .....	34
3.10.3	HER-2 STATUS.....	35
3.10.4	KI-67 STATUS .....	35
<b>3.11</b>	<b>MEDIANES FOLLOW-UP .....</b>	<b>36</b>

<b>3.12</b>	<b>ÜBERLEBENS RATEN DER GESAMTEN STUDIENPOPULATION .....</b>	<b>37</b>
3.12.1	GESAMTÜBERLEBEN (OS).....	37
3.12.2	BRUSTKREBSSPEZIFISCHES ÜBERLEBEN (BCSS) .....	37
<b>3.13</b>	<b>ÜBERLEBENS RATEN DER ADJUVANTEN STUDIENPOPULATION .....</b>	<b>38</b>
3.13.1	GESAMTÜBERLEBEN (OS).....	38
3.13.2	BRUSTKREBSSPEZIFISCHES ÜBERLEBEN (BCSS) .....	39
3.13.3	KRANKHEITSFREIES ÜBERLEBEN (DFS) .....	41
3.13.4	FERNMETASTASEN-FREIES ÜBERLEBEN (DDFS) .....	43
<b>3.14</b>	<b>ÜBERLEBENS RATEN DER NEOADJUVANTEN STUDIENPOPULATION.....</b>	<b>46</b>
3.14.1	GESAMTÜBERLEBEN (OS).....	46
3.14.2	BRUSTKREBSSPEZIFISCHES ÜBERLEBEN (BCSS) .....	47
<b>3.15</b>	<b>ÜBERLEBENS RATEN DER PALLIATIVEN STUDIENPOPULATION .....</b>	<b>48</b>
3.15.1	GESAMTÜBERLEBEN (OS).....	48
3.15.2	BRUSTKREBSSPEZIFISCHES ÜBERLEBEN (BCSS) .....	49
<b>4</b>	<b><u>DISKUSSION.....</u></b>	<b>51</b>
4.1	ERKRANKUNGSALTER.....	51
4.2	HISTOLOGISCHER SUBTYP .....	51
4.3	TUMORBIOLOGIE .....	52
4.4	HISTOLOGISCHES GRADING .....	53
4.5	TUMORSTADIUM .....	53
4.6	OPERATIVE THERAPIE .....	54
4.7	ÜBERLEBENS DATEN .....	54
<b>5</b>	<b><u>CONCLUSIO .....</u></b>	<b>56</b>
<b>6</b>	<b><u>LITERATURVERZEICHNIS.....</u></b>	<b>57</b>



## Glossar und Abkürzungen

%	Prozent
A	Arterie
BCSS	Brustkrebspezifisches Überleben
BIRADS	Breast Imaging Reporting and Data System
BRCA	Breast-Cancer Gen (Tumorsuppressorgen)
bzw	Beziehungsweise
ca	Zirka
cm	Zentimeter
CT	Computertomographie
DCIS	Duktales Carcinoma in situ
DDFS	Fernmetastasen-freies Überleben
DFS	Krankheitsfreies Überleben
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
ER	Östrogenrezeptor
EC	Epirubicin/Cyclophosphamid
FAC	Fluoruracil/Anthrazyklin/Cyclophosphamid
FEC	Fluoruracil/Epirubicin/Cyclophosphamid
GnRH	Gonadotropine releasing hormone
Gy	Gray
Her-2	Human epidermal growth factor receptor
HPF	Hauptgesichtsfeld
IDC	Invasives duktales Karzinom
ILC	invasives lobuläres Karzinom
Ki-67	Proliferationsmarker
LCIS	Lobuläres Carcinoma in situ
Lig	Ligamentum
LKH	Landeskrankenhaus
lt	Laut
MRT	Magnetresonanztomographie
NST	No special type
OS	Gesamtüberleben
PR	Progesteronrezeptor
PTEN	Phosphatase and tensin homolog gene (Tumorsuppressorgen)
SERM	Selektiver Östrogenrezeptormodulator
SLNB	Sentinellymphknotenbiopsie
TAC	Taxan/Anthrazyklin/Cyclophosphamid
TCH	Taxan/Carboplatin/Trastuzumab
TE	Tumorentfernung
TH	Taxan/Trastuzumab
UICC	Union Internationale contre le Cancer
V	Vene

## Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: Bösartige Neubildungen der weiblichen Brust im Zeitverlauf (Statistik Austria 2017)</i> .....	1
<i>Abbildung 2: Patientenkollektiv</i> .....	22
<i>Abbildung 3: Boxplot Altersverteilung</i> .....	24
<i>Abbildung 4: Histogramm Altersverteilung</i> .....	24
<i>Abbildung 5: Diagramm Menopausenstatus</i> .....	25
<i>Abbildung 6: Diagramm Histologischer Subtyp</i> .....	26
<i>Abbildung 7: Diagramm Therapieregime</i> .....	26
<i>Abbildung 8: Diagramm konservative Therapie</i> .....	27
<i>Abbildung 9: Diagramm operative Therapie</i> .....	28
<i>Abbildung 10: Diagramm T-Stadium</i> .....	29
<i>Abbildung 11: Diagramm yT-Stadium</i> .....	29
<i>Abbildung 12: Diagramm N-Stadium</i> .....	30
<i>Abbildung 13: Diagramm yN-Stadium</i> .....	31
<i>Abbildung 14: Diagramm UICC-Stadien</i> .....	32
<i>Abbildung 15: Diagramm histologisches Grading</i> .....	32
<i>Abbildung 16: Diagramm Tumorbiologie</i> .....	33
<i>Abbildung 17: Diagramm Östrogenrezeptorstatus</i> .....	34
<i>Abbildung 18: Diagramm Progesteronrezeptorstatus</i> .....	34
<i>Abbildung 19: Diagramm HER-2 Status</i> .....	35
<i>Abbildung 20: Diagramm Ki-67 Status</i> .....	35
<i>Abbildung 21: Gesamtüberlebensrate der gesamten Studienpopulation mit Kaplan-Meier Schätzer und 95% Konfidenzband</i> .....	37
<i>Abbildung 22: BCSS der gesamten Studienpopulation mit Kaplan-Meier Schätzer und 95% Konfidenzband</i> .....	38
<i>Abbildung 23: Gesamtüberlebensrate der adjuvanten Studienpopulation mit Kaplan-Meier Schätzer und 95% Konfidenzband</i> .....	39
<i>Abbildung 24: BCSS der adjuvanten Studienpopulation mit Kaplan-Meier Schätzer und 95% Konfidenzband</i> .....	39
<i>Abbildung 25: BCSS der adjuvanten Studienpopulation, getrennt nach Stadien mit Kaplan-Meier Schätzer</i> .....	40
<i>Abbildung 26: BCSS der adjuvanten Studienpopulation, getrennt nach Subtypen mit Kaplan-Meier Schätzer</i> .....	41

<i>Abbildung 27: DFS der adjuvanten Studienpopulation mit Kaplan-Meier Schätzer und 95% Konfidenzband.....</i>	<i>41</i>
<i>Abbildung 28: DFS der adjuvanten Studienpopulation, getrennt nach Stadien mit Kaplan-Meier Schätzer.....</i>	<i>42</i>
<i>Abbildung 29: DFS der adjuvanten Studienpopulation, getrennt nach Subtypen mit Kaplan-Meier Schätzer.....</i>	<i>43</i>
<i>Abbildung 30: DDFS der adjuvanten Studienpopulation mit Kaplan-Meier Schätzer und 95% Konfidenzband.....</i>	<i>44</i>
<i>Abbildung 31: DDFS der adjuvanten Studienpopulation, getrennt nach Stadien mit Kaplan-Meier Schätzer.....</i>	<i>45</i>
<i>Abbildung 32: DDFS der adjuvanten Studienpopulation, getrennt nach Subtypen mit Kaplan-Meier Schätzer.....</i>	<i>46</i>
<i>Abbildung 33: Gesamtüberlebensrate der neoadjuvanten Studienpopulation mit Kaplan-Meier Schätzer und 95% Konfidenzband.....</i>	<i>46</i>
<i>Abbildung 34: BCSS der neoadjuvanten Studienpopulation mit Kaplan-Meier Schätzer und 95% Konfidenzband.....</i>	<i>47</i>
<i>Abbildung 35: BCSS der neoadjuvanten Studienpopulation, getrennt nach Subtypen mit Kaplan-Meier Schätzer.....</i>	<i>48</i>
<i>Abbildung 36: Gesamtüberlebensrate der palliativen Studienpopulation mit Kaplan-Meier Schätzer und 95% Konfidenzband.....</i>	<i>48</i>
<i>Abbildung 37: BCSS der palliativen Studienpopulation mit Kaplan-Meier Schätzer und 95% Konfidenzband.....</i>	<i>49</i>
<i>Abbildung 38: BCSS der palliativen Studienpopulation, getrennt nach Subtypen mit Kaplan-Meier Schätzer.....</i>	<i>50</i>

## **Tabellenverzeichnis**

<i>Tabelle 1: T-Stadium (Weyerstahl and Stauber 2013)</i> .....	6
<i>Tabelle 2: N-Stadium (Weyerstahl and Stauber 2013)</i> .....	7
<i>Tabelle 3: M-Stadium(Breckwoldt, Kaufmann, and Pfeiderer 2008)</i> .....	7
<i>Tabelle 4: UICC-Stadien (Giuliano et al. 2017)</i> .....	8
<i>Tabelle 5: „Molekulare Subtypen des Mammakarzinoms“ (Wörmann et al. 2018)</i> .....	9
<i>Tabelle 6: BI-RADS Klassifikation (Petru et al. 2011)</i> .....	13
<i>Tabelle 7: „Therapieempfehlungen je nach Subtyp“ (lt. St. Gallen-Konsensus-Konferenz 2011)(Weyerstahl and Stauber 2013)</i> .....	17
<i>Tabelle 8: „Chemotherapieschemata+übliche Dosierungen“ (adaptiert von Weyerstahl and Stauber 2013)</i> .....	17
<i>Tabelle 9: „Nachsorgeempfehlung entsprechend der S3-Leitlinie der AGO“(Petru et al. 2011)...</i>	19

# 1 Einleitung

## 1.1 Epidemiologie des Mammakarzinoms

Mit 29% aller Malignome ist das Mammakarzinom der häufigste maligne Tumor der Frau. Im Jahr 2014 erkrankten in Österreich 5390 Frauen an Brustkrebs, bei Männern beläuft sich die Inzidenz auf 64. Im selben Jahr verstarben 1535 Frauen und 14 Männer daran, womit das Mammakarzinom die häufigste Krebsbezogene Todesursache unter Frauen ist. Während die Inzidenzrate im letzten Jahrzehnt relativ konstant bleibt, zeigt sich bei der Mortalität eine Abnahme um 13%. Frauen weisen mit 86% eine höhere 5-Jahres-Überlebensrate auf als Männer mit 78%. Diese hat sich in den letzten zehn Jahren bei Frauen um 4% erhöht. (Statistik Austria 2017)

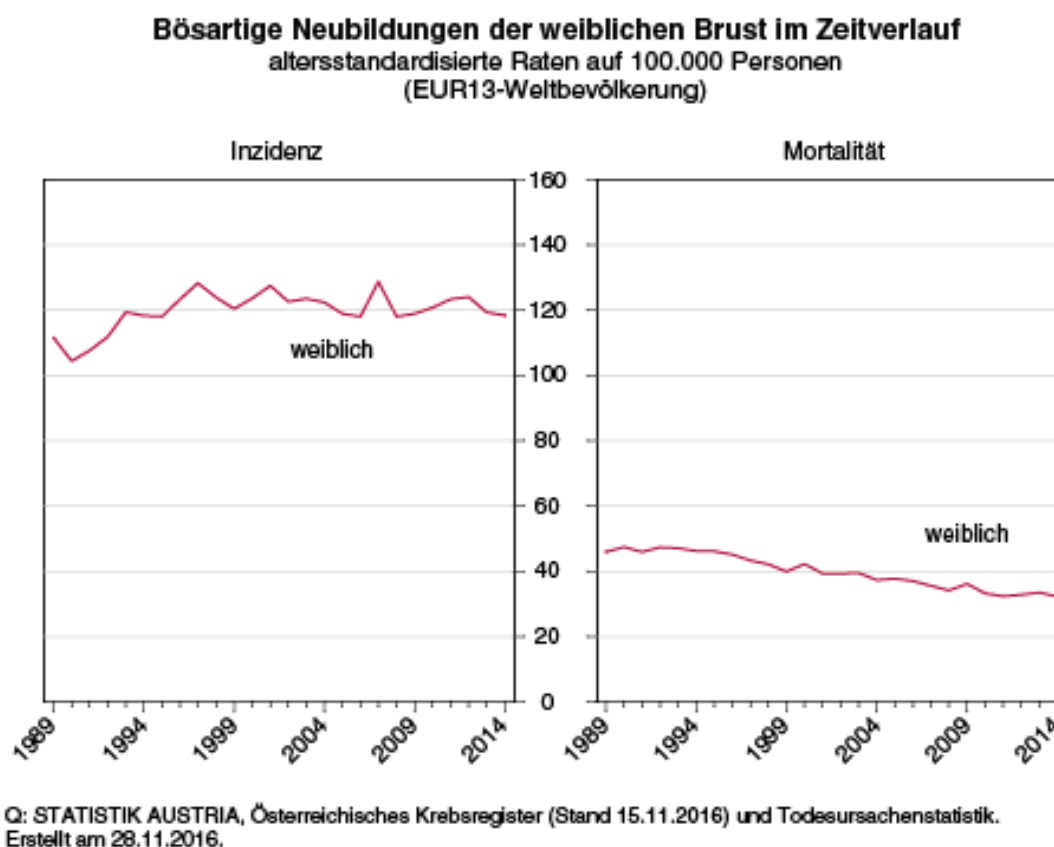


Abbildung 1: Bösartige Neubildungen der weiblichen Brust im Zeitverlauf (Statistik Austria 2017)

## **1.2 Anatomie der weiblichen Brust**

### **1.2.1 Lage und Form**

Die kegelförmige Brust liegt in der Medioklavikularlinie und erstreckt sich von der zweiten bis zur sechsten Rippe. Form und Größe variieren sehr stark und sind unter anderem von genetischen Faktoren, Körpergröße, Körperhaltung, Art von Kleidung und vom Alter abhängig. Darüber hinaus beeinflussen Hormone die Form der Brust erheblich: So unterliegt die Brust natürlichen Schwankungen des Menstruationszykluses. Auch während der Schwangerschaft und Stillperiode verändern sich Größe und Form.

Die konische Brustwarze (Mamille), in dem die Ausführungsgänge der Brustdrüsen münden, liegt im Zentrum des dunkler gefärbten Warzenvorhofs (Areola Mammae). (Anderhuber, Pera, and Streicher 2012; Schünke, Schulte, and Schumacher 2011)

### **1.2.2 Aufbau**

Die Brust besteht makroskopisch aus 2 Komponenten: dem Drüsenkörper (Parenchym) und dem bindegewebigen Stroma, das Fettgewebe enthält. Der Drüsenkörper gliedert sich in 15 – 24 Lappen (Lobi glandulae mammariae), die jeweils über einen Ausführungsgang (Ductus lactiferus colligens) verfügen, der in die Mamille mündet. Die Lappen werden wiederum in Läppchen (Lobuli) unterteilt. Die Funktionseinheiten der Brustdrüse bilden die sogenannten Terminalduktus-Lobulus-Einheiten (TDLE), die aus einem Läppchen und dem jeweiligen Terminalduktus bestehen. Die Terminalduktus vereinigen sich zu einem Ductus lactiferus colligens.

Die Brust ist größtenteils mit den Fascia pectorialis, sowie mit umliegenden Faszien verschieblich verbunden. Ligg. suspensoria mammaria (Cooper-Bänder) fixieren zusätzlich die Brust von kranial. (Anderhuber, Pera, and Streicher 2012; Schünke, Schulte, and Schumacher 2011).

## **1.3 Ätiologie, Pathogenese und Risikofaktoren**

Die genaue Krankheitsursache ist unklar, jedoch wurde festgestellt, dass sich ein Mammakarzinom stufenweise aus einem Carcinoma in situ, also einer präinvasiven Vorstufe, entwickelt. Eine große Rolle bei der Entstehung spielen hormonelle Einflüsse, verschiedene Umweltfaktoren sowie genetische Komponenten.

Zu den Risikofaktoren des Mammakarzinoms zählen:

- Frühe Menarche (vor dem 12. Lebensjahr)
- Späte Menopause (nach dem 55. Lebensjahr)
- Nulliparität
- Hormonersatztherapie über mehr als 5 Jahre
- Hormonelle Imbalance bzw. endogener Östrogenüberschuss

Die oben genannten Punkte erklären sich dadurch, dass aufgrund dieser Faktoren vermehrt Östrogene am Brustgewebe wirken. Östrogene stellen hierbei einen physiologischen Wachstumsfaktor der Brust dar, welche bei einem starken Überschuss ein neoplastisches Wachstum begünstigen können.

- Späte Geburt des ersten Kindes (nach dem 35. Lebensjahr)
- Adipositas, besonders postmenopausal

Durch die periphere Östrogenbildung im Fettgewebe ist bei adipösen Patienten der Östrogenspiegel erhöht

- Mammakarzinom der kontralateralen Brust
- Strahlenexposition in jungen Jahren
- Rauchen
- Exzessiver Alkoholkonsum
- Hohes Alter
- Genetische Prädisposition

Zirka 5 bis 10 Prozent der Mammakarzinompatienten sind Träger von mutierten Genen, dazu zählen das BRCA 1 Tumorsuppressorgen am Chromosom 17, das BRCA 2 Tumorsuppressorgen am Chromosom 13, das p53 Tumorsuppressorgen am Chromosom 17 sowie das PTEN Gen am Chromosom 10. All diese Mutationen führen zu einem erhöhten Erkrankungsrisiko, im Falle einer Mutation des BRCA 1 Gens ist das Risiko um 40%, im Falle einer Mutation des BRCA 2 Gens ist das Risiko um 70% erhöht. Zusätzlich ist beim Vorliegen einer der BRCA Mutationen das Risiko, an einem Ovarialkarzinom zu erkranken, ebenfalls erhöht.

(Böcker et al. 2012; Riede, Werner, and Schäfer 2004; Wörmann et al. 2018)

## 1.4 Lokalisation

Teilt man die Brust in 4 Quadranten, befindet sich das Mammakarzinom mit 55 % am häufigsten im oberen äußeren Quadranten, gefolgt vom oberen inneren Quadranten sowie vom Mamillenbereich mit jeweils 15%. Im unteren äußeren Quadranten beträgt die Häufigkeit 10% und im unteren inneren Quadranten 5%. Da der axillare Ausläufer des Brustdrüsengewebes das meiste Drüsenvolumen besitzt, kommt hier ein Mammakarzinom auch am häufigsten vor. (Petru et al. 2011)

## 1.5 Formen des Mammakarzinoms

### 1.5.1 Carcinoma in situ

Man unterscheidet das duktales Carcinoma in situ (DCIS) und das lobuläre Carcinoma in situ (LCIS). Im Vergleich zu den invasiven Karzinomen kommen sie mit 5% bis 15% aller Mammakarzinome viel seltener vor, deren Inzidenz ist jedoch mit der Einführung der Screeningmammographie in vielen Ländern deutlich gestiegen.

Das duktales Carcinoma in situ wird als unmittelbare Vorstufe des invasiven Mammakarzinoms angesehen. Es wächst innerhalb der Brustdrüsengänge, welche dann mit atypischem Epithel ausgekleidet sind, und zeigt keine Stromainvasion, da die Basalmembran intakt ist. Somit kann keine Metastasierung erfolgen. Bei 75% bis 90% aller DCIS findet man im Rahmen einer Mammographie Kalzifikationen. Üblicherweise tritt das DCIS unizentrisch auf, lediglich 2% zeigen ein multizentrisches Vorkommen.

Histologisch gibt es verschiedene Differenzierungen: solide, kribriform, komedoartig sowie papillär, wobei der solide Typ die häufigste Form ist.

Beim seltenen lobulären Carcinoma in situ sind die Azini und Lobuli von atypischen, monomorphen, Epithelzellen ausgekleidet. Auch hier ist die Basalmembran intakt. Es weist mammographisch kaum Kalzifikationen auf, ist oftmals nicht palpabel und tritt häufig (70%) multizentrisch auf. Die Latenzzeit zwischen einem LCIS und einem invasivem Karzinom ist im Gegensatz zum DCIS, bei dem sie meist weniger als 10 Jahre beträgt, mit ca. 25 Jahren sehr lange, weswegen ein LCIS nicht als direkte Vorstufe zum Karzinom angesehen wird. Es stellt allerdings eine Präkanzerose dar, dessen Prognose im Vergleich zum DCIS besser ist. (Petru et al. 2011; Weyerstahl and Stauber 2013; Breckwoldt, Kaufmann, and Pfeleiderer 2008)



### 1.5.2 Invasive Karzinome

Histologisch wird zwischen dem duktalem und dem lobulären invasiven Karzinom unterschieden. Sie treten mit einer Häufigkeit von 85% - 95% aller Mammakarzinome auf. Das invasive duktales Karzinom (= No-special-type Karzinom; NST) ist das häufigste Mammakarzinom und entsteht aus dem Epithel der terminalen Gangsegmente. Es handelt sich um ein infiltrierend wachsendes Adenokarzinom mit einem vielschichtigen Bild aus teils drüsenbildenden, teils soliden und teils trabekulären Abschnitten. Häufig zeigt diese Karzinomart ausgeprägte Kernpolymorphien. Es gibt verschiedene Sonderformen des NST Mammakarzinoms, die sich hinsichtlich der Wuchsform, des klinischen Verlaufs sowie der Prognose unterscheiden:

- Tubuläres Karzinom  
Charakteristisch hierfür sind tubuläre Drüsenschläuche.
- Papilläres Karzinom  
Dieser Tumor hat einen warzenförmigen Aufbau.
- Muzinöses Karzinom  
Bei diesem Karzinom häuft sich extrazellulärer Schleim an.
- Medulläres Karzinom  
Tumor mit einer makroskopisch glatten Begrenzung und einer markigen Schnittfläche.
- Inflammatorisches Karzinom  
Es kommt zusätzlich zu einer entzündlichen Schwellung und Rötung der Brustdrüse. Das Karzinom zeigt zudem ein rasches Wachstum und einen hohen Malignitätsgrad.
- Morbus Paget der Mamille  
Intraepidermale Manifestation des duktalem invasiven Mammakarzinoms im Mamillenbereich oder im Warzenvorhof. Es imponiert als Hautekzem mit Krusten und Erosionen in diesem Bereich.

Beim invasiven lobulären Mammakarzinom (ILC) findet man typische Wachstumsmuster: das Gänsemarschmuster, bei dem die Tumorzellen in einer Reihe angeordnet sind sowie das Schießscheibenmuster mit einer kreisförmiger Ansiedelung der Tumorzellen um die Ausführungsgänge. Ein typisches molekularpathologisches Merkmal dieses Karzinomtyps ist eine Mutation des E-Cadherin-Gens, was einen Verlust der Expression dieses

Adhäsionsmoleküls und somit einen losen Zusammenhalt der Epithelkomplexe mit sich bringt. (Böcker et al. 2012; Riede, Werner, and Schäfer 2004; Weyerstahl and Stauber 2013)

## 1.6 Klassifikation

### 1.6.1 Klassifikation der Tumorstadien

Mithilfe der TNM-Kriterien können die Tumorstadien klassifiziert werden. Hierbei steht „T“ für die Größe des Primärtumors, „N“ für den Lymphknotenstatus und „M“ für Fernmetastasen. Die Union Internationale Contre le Cancer (UICC) teilt das Mammakarzinom anhand der TNM-Klassifikation in 4 Stadien ein. (Wörmann et al. 2018)

- T-Stadium

<b>T0</b>	Kein Primärtumor
<b>Tis</b>	Carcinoma in situ
<b>T1</b>	Tumorgröße $\leq 2,0$ cm
<b>T1mic</b>	Tumorgröße $\leq 0,1$ cm
<b>T1a</b>	Tumorgröße $> 0,1$ cm und $\leq 0,5$ cm
<b>T1b</b>	Tumorgröße $> 0,5$ cm und $\leq 1,0$ cm
<b>T1c</b>	Tumorgröße $> 1,0$ cm und $\leq 2,0$ cm
<b>T2</b>	Tumorgröße $> 2,0$ cm und $\leq 5,0$ cm
<b>T3</b>	Tumorgröße $> 5,0$ cm
<b>T4</b>	Tumor jeder Größe mit Brustwand- und/oder Hautbeteiligung
<b>T4a</b>	Ausdehnung auf die Brustwand
<b>T4b</b>	Ausdehnung auf die Haut
<b>T4c</b>	Ausdehnung auf Brustwand und Haut
<b>T4d</b>	Inflammatorisches Mammakarzinom

Tabelle 1: T-Stadium (Weyerstahl and Stauber 2013)

- N-Stadium

<b>N0</b>	Keine Lymphknoten befallen
<b>N1</b>	
<b>N1mic</b>	Mikrometastasen (Größe: 0,2 mm bis 2mm)
<b>N1a</b>	1 – 3 axilläre Lymphknoten von Metastasen befallen
<b>N1b</b>	Lymphknoten entlang A. mammaria interna befallen, diese sind klinisch jedoch nicht evident (Befund durch Nodalbiopsie)
<b>N1c</b>	N1a + N1b
<b>N2</b>	
<b>N2a</b>	4 – 9 axilläre Lymphknoten von Metastasen befallen
<b>N2b</b>	Lymphknoten entlang A. mammaria interna befallen, diese sind auch klinisch evident, axilläre Metastasen fehlen
<b>N3</b>	
<b>N3a</b>	10 oder mehr axilläre Lymphknoten oder infraklavikuläre Lymphknoten von Metastasen befallen
<b>N3b</b>	N2b + positive axilläre Lymphknoten oder N1b + mehr als 3 axilläre Lymphknoten von Metastasen befallen
<b>N3c</b>	Supraklavikuläre Lymphknoten von Metastasen befallen

**Tabelle 2: N-Stadium** (Weyerstahl and Stauber 2013)

- M-Stadium

<b>M0</b>	Kein Hinweis auf Fernmetastasen
<b>M1</b>	Fernmetastasen vorhanden

**Tabelle 3: M-Stadium**(Breckwoldt, Kaufmann, and Pfeleiderer 2008)

- UICC-Stadien

<b>Stadium 0</b>	Tis	N0	M0
<b>Stadium IA</b>	T1	N0	M0
<b>Stadium IB</b>	T0 oder T1	N1mic	M0
<b>Stadium IIA</b>	T0 oder T1	N1	M0
	T2	N0	M0

<b>Stadium IIB</b>	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
<b>Stadium IIIA</b>	T1 oder T2 oder T3	N2	M0
	T3	N1	M0
<b>Stadium IIIB</b>	T4	N0 oder N1 oder N2	M0
<b>Stadium IIIC</b>	Jedes T	N3	M0
<b>Stadium IV</b>	Jedes T	Jedes N	M1

**Tabelle 4: UICC-Stadien** (Giuliano et al. 2017)

### 1.6.2 Histologisches Grading

Das histologische Grading ist hilfreich für die Abschätzung der Prognose und basiert auf dem modifizierten System nach Bloom, Richards und Scarff. Es wird zwischen 3 Graden unterschieden, je höher der Grad, desto schlechter ist die Prognose. Es werden folgende Faktoren unterschieden:

- 1.) Differenzierung: Ist diese glandulär, wird 1 Punkt vergeben, ist sie gemischt werden 2 Punkte vergeben und eine disseminierte oder solide Differenzierung ist mit 3 Punkten zu bewerten.
- 2.) Kernpolymorphie: Je nachdem ob diese gering-, mittel- oder hochgradig ausfallen, sind jeweils 1, 2 oder 3 Punkte zu vergeben.
- 3.) Mitosezahl: Sind 0-1 Mitose pro Hauptgesichtsfeld (HPF = High Power Fields) zu sehen, wird 1 Punkt, bei 2 pro HPF werden 2 Punkte und bei 3 oder mehr pro HPF werden 3 Punkte vergeben.

Die Punkte werden anschließend addiert und anhand der Summe der Grad ermittelt:

- **Grad I:** 3 – 5 Punkte (= gut differenziertes Karzinom)
- **Grad II:** 6 – 7 Punkte (= mäßig differenziertes Karzinom)
- **Grad III:** 8 – 9 Punkte (= schlecht differenziertes Karzinom)

(Wörmann et al. 2018; Weyerstahl and Stauber 2013)

### 1.6.3 Molekulare Klassifizierung

Die molekulare Unterscheidung ist wichtig für die Wahl der Therapie. Je nach Hormonrezeptorstatus und HER-2/neu-Status werden verschiedene Chemotherapeutika verabreicht. Unterschieden werden 4 Typen: Luminal A, Luminal B, Her-2-enriched sowie Triple negative. Die Unterscheidung erfolgt mittels immunhistochemischer Methoden. Ein weiterer wichtiger molekularer Faktor ist der Ki-67-Proliferationsmarker; ein Protein, welches in proliferierenden Zellen nur während der aktiven Phase exprimiert wird. Dieses Protein eignet sich somit für die immunhistochemische Bestimmung der Wachstumsfraktion eines Tumors und wird häufig als „Proliferationsmarker“ bezeichnet. (Scholzen and Gerdes 2000; Weyerstahl and Stauber 2013)

Molekularer Subtyp	Subgruppe	Biomarker
<b>Luminal A</b>		*Östrogenrezeptor positiv *Progesteronrezeptor positiv *HER-2 negativ *Ki-67 niedrig
<b>Luminal B</b>	HER-2 positiv	*Östrogenrezeptor positiv *HER-2 amplifiziert oder überexprimiert *Ki-67 hoch oder niedrig
	HER-2 negativ	*Östrogenrezeptor positiv + mindestens ein weiteres Kriterium: *Progesteronrezeptor negativ oder *Ki-67 hoch
<b>HER-2-enriched</b>		*HER-2 amplifiziert oder überexprimiert *Progesteronrezeptor negativ *Östrogenrezeptor negativ
<b>Triple negative</b>		*Progesteronrezeptor negativ *Östrogenrezeptor negativ *HER-2 negativ

Tabelle 5: „Molekulare Subtypen des Mammakarzinoms“ (Wörmann et al. 2018)

## 1.7 Metastasierung

Das Mammakarzinom metastasiert früh und häufig. Die lymphogene Metastasierung erfolgt regionär in die axillären Lymphknoten entlang der Vena axillaris. Je nach Lage werden die Lymphknoten der Axilla in Bezug auf den M. Pectoralis Minor in drei Etagen (untere, mittlere, obere Etage) unterteilt. Der erste Lymphknoten, der sich entlang der Lymphabflussbahn befindet, wird „Sentinel-Lymphknoten“ (=Wächterlymphknoten) genannt, da er im Falle einer lymphogenen Metastasierung als erster befallen wird. Ist dieser histologisch tumorfrei, wird auf eine weitere Lymphadenektomie verzichtet.

Selten werden in den retrosternalen oder in den supraclaviculären Lymphknoten Metastasen gefunden.

Die hämatogene Metastasierung erfolgt zu 70% in das Skelettsystem, wobei es sich hierbei häufig um osteolytische Metastasen im Becken, in der Wirbelsäule oder in den langen Röhrenknochen handelt. Weitere hämatogene Metastasenlokalisationen sind zu 60% die Lunge, zu 50% die Leber und zu 5% - 10% das Gehirn. Auch lokale bzw. regionale Metastasen an der Brust und Thoraxwand sind möglich. (Böcker et al. 2012; Breckwoldt, Kaufmann, and Pfeleiderer 2008)

## 1.8 Prävention

Ein wichtiger Schritt zur Vorbeugung eines Mammakarzinoms besteht in der Vermeidung der bekannten Risikofaktoren. Dazu zählen:

- Vermeidung von postmenopausaler Gewichtszunahme
- Verzicht auf exzessiven Alkoholkonsum
- Verzicht auf Rauchen
- Regelmäßige körperliche Bewegung

Eine weitere Möglichkeit zur Vorbeugung ist die Chemoprävention mit selektiven Östrogenrezeptormodulatoren (SERM) wie Tamoxifen. Voraussetzung hierfür ist ein östrogenrezeptorpositives Karzinom, dessen Inzidenz um 48% gesenkt werden kann. Die Inzidenz östrogenrezeptornegativer Karzinome bleibt mit Tamoxifen unverändert. Allerdings kann Tamoxifen als Chemoprävention nur Patientinnen mit einem sehr hohen Erkrankungsrisiko empfohlen werden, da dieser Wirkstoff viele Nebenwirkungen zeigt. Unter anderem erhöht sich unter Tamoxifengabe das Risiko eines Endometriumkarzinoms sowie eines thromboembolischen Geschehens. Eine weitere Möglichkeit der Prävention bei

Hochrisikopatientinnen, vor allem bei jenen mit nachgewiesener BRCA-Mutation oder bei familiärer Häufung ohne Mutationsnachweis, besteht in der prophylaktischen bilateralen Mastektomie ab dem 35. Bis 40. Lebensjahr. Hiermit wird eine Risikoreduktion um 90% – 95% erreicht. (Cuzick et al. 2003; Wörmann et al. 2018; Petru et al. 2011)

## **1.9 Klinische Symptome**

Das Mammakarzinom zeigt im Frühstadium häufig keine Symptome. Typischerweise wird das Mammakarzinom von der betroffenen Patientin selbst durch einen tastbaren Knoten, welcher derb, unregelmäßig und verschieblich ist, erkannt. Weiter Symptome sind:

- Hauteinziehungen oder seltener Vorwölbung über dem Knoten
- Orangenhautphänomen (Peau d'Orange) aufgrund eines intradermalen Lymphödems
- Mamillenretraktion
- Einseitige, vor allem blutige Sekretion aus der Mamille
- Chronisch-ekzematöse Veränderung der Mamille, was auf einen Morbus Paget hinweist
- Rötung der Brust
- Vergrößerte Lymphknoten im Bereich der Axilla oder supraklavikulär
- Lymphödem der oberen Extremität
- Husten, Atemnot, Knochenschmerzen aufgrund einer bereits erfolgten hämatogenen Metastasierung

(Weyerstahl and Stauber 2013; Petru et al. 2011)

## **1.10 Diagnose**

### **1.10.1 Anamnese und klinische Untersuchung**

Bezüglich der Anamnese sollte die Patientin nach den in Kapitel 1.9 beschriebenen Symptomen befragt werden. Anschließend folgt die Inspektion der Brust hinsichtlich Asymmetrien, Hautveränderungen wie Einziehungen, Verfärbungen, Schuppungen oder Narben und Auffälligkeiten an der Mamille, wie eine Sekretion oder Retraktion. Zum Schluss wird eine Palpation der axillären und supraklavikulären Lymphknoten sowie der Brust selbst durchgeführt. Dabei werden im Seitenvergleich alle Quadranten und das

zentrale Segment nach palpablen Knoten untersucht. Die Palpation sollte in 2 verschiedenen Lagen durchgeführt werden, ein Mal mit anliegenden Armen und ein weiteres Mal mit elevierten Armen. (Huebner 2014; Weyerstahl and Stauber 2013)

### **1.10.2 Sonographie**

Die Sonographie ist als apparative Zusatzmethode bei tastbaren Knoten unverzichtbar und eignet sich sehr gut, um eine Zyste von einem soliden Tumor zu unterscheiden. Außerdem können sonographisch sowohl die Lokalisation, als auch die Ausbreitung einer Läsion bestimmt werden. Bei einer dichten, gut vaskularisierten Brust in der Prämenopause ist die Sonographie sogar der Mammographie überlegen. Außerdem eignet sich diese Methode mit hochauflösenden Geräten auch zum Ausschluss weiterer Herde. Für die Früherkennung von Mammakarzinomen ist die Sonographie jedoch ungeeignet. (Breckwoldt, Kaufmann, and Pfeleiderer 2008; Weyerstahl and Stauber 2013)

### **1.10.3 Mammographie**

Die Mammographie ist nach wie vor die wichtigste Untersuchungsmethode. Die interdisziplinäre S3-Leitlinie sowie gynäkologische Fachgesellschaften, wie z.B. DGGG, empfehlen eine einmalige Basissonographie zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr und danach regelmäßige Kontrollmammographien jedes zweite Jahr. Im Rahmen dieser Untersuchung werden beide Brüste in jeweils 2 Ebenen geröntgt. Die höchste Sensitivität erreicht die Mammographie bei schlaffen, fettreichen Brüsten; im Schnitt liegt sie bei 80% – 95%. Sie ist außerdem die beste Methode, um Verkalkungen zu erfassen, welche als das wichtigste röntgendiagnostische Kriterium eines frühen Karzinoms oder eines In-Situ-Karzinoms gelten. Weitere röntgenologische Kriterien sind sternförmige Verdichtungen, die mit Spiculae versehen sind, inhomogene Verschattungen sowie Herdbefunde, welche asymmetrisch sind und eine unscharfe Begrenzung zeigen. (Breckwoldt, Kaufmann, and Pfeleiderer 2008; Weyerstahl and Stauber 2013; Huebner 2014)

Die Beurteilung der Mammographie erfolgt mit den sogenannten „BIRADS-Kriterien“. Die BIRADS Kategorien I und II bleiben klinisch ohne Konsequenz, Kategorie III beschreibt einen kontrollbedürftigen Befund, bei Kategorie IV ist eine minimalinvasive Diagnostik indiziert, ebenso bei Kategorie V, wobei hier zusätzlich zur minimalinvasiven Diagnostik eine operative Abklärung erforderlich ist. (Petru et al. 2011)



<b>BIRADS-Kategorie</b>	<b>Beschreibung</b>
<b>I</b>	Negativ Befund ohne jegliche Pathologien.
<b>II</b>	Benigner Befund Nur benigne Veränderung; keine Hinweise auf maligne Veränderungen.
<b>III</b>	Wahrscheinlich benigner Befund (unklar) Die Veränderungen sind mit hoher Wahrscheinlichkeit benigne; es bedarf allerdings einer weiteren Kontrolle.
<b>IV</b>	Suspekte Veränderung Keine typische maligne Morphologie, jedoch ist eine vorhandene Malignität durchaus wahrscheinlich.
<b>V</b>	Hochgradig suspekt auf ein Malignom
<b>VI</b>	Ein maligner Befund ist histologisch bereits gesichert.

**Tabelle 6: BI-RADS Klassifikation** (Petru et al. 2011)

#### **1.10.4 Magnetresonanztomographie**

Eine Magnetresonanztomographie ist nur aussagekräftig, wenn sie mit Kontrastmittel durchgeführt wird. Findet keine Kontrastmittelspeicherung statt, kann ein malignes Geschehen mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden. Im Generellen ist die MRT ein Diagnostikverfahren mit hoher Sensitivität und niedriger Spezifität. (Weyerstahl and Stauber 2013)

#### **1.10.5 Galaktographie**

Bei einer bestehenden pathologischen Sekretion aus der Mamille kann zusätzlich eine Galaktographie zur Darstellung der Drüsengänge durchgeführt werden. Es wird ein Kontrastmittel benutzt, welches die Gänge ausfüllt, dessen Lumen anschließend mittels einer Bildgebung beurteilt werden kann. Außerdem können intraduktale Wucherungen einerseits lokalisiert oder andererseits ausgeschlossen werden. (Weyerstahl and Stauber 2013)

### **1.10.6 Histologische Diagnostik**

Die Gewebsprobeentnahme mit histologischer Begutachtung ist heutzutage die Standardmethode für die Abklärung von Herdbefunden. Es gibt unterschiedliche Methoden zur Gewinnung von Gewebeproben, wie beispielsweise die Stanzbiopsie, die unter Ultraschallsicht erfolgt, wobei mindestens 5 Stanzzyylinder entnommen werden müssen. Eine weitere Methode ist die stereotaktisch geführte Vakuumbiopsie, auch Mammothom genannt. Hierbei werden unter mammographischer Sicht 10 – 20 Gewebszyylinder gewonnen und jene Stelle anschließend mit einem Metallclip markiert. Zur Abklärung von suspekten Mikrokalzifikationen wird eine En-Bloc Resektion des jeweiligen Areals durchgeführt. Ist der Tumor nicht palpabel, kann er mammographisch mithilfe von Methylenblau oder eines Drahts markiert werden. Neben der histologischen Beurteilung müssen ebenfalls die Tumorbiologie (HER-2, Östrogenrezeptor, Progesteronrezeptor) sowie die Proliferationsrate (Ki-67) bestimmt werden. (Weyerstahl and Stauber 2013; Huebner 2014; Tscheliessnig, Uranüs, and Pierer 2005)

### **1.10.7 Ausbreitungsdiagnostik**

Besteht der Verdacht von Metastasen, werden je nach Lokalisation unterschiedliche Diagnoseschritte eingeleitet. Zum Nachweis von Skelettmetastasen wird eine Skelettszintigraphie durchgeführt. Zur Bestätigung oder bei einem unklaren Befund kann ebenfalls eine MRT oder eine CT herangezogen werden. Zur Diagnose von Lebermetastasen eignet sich eine Abdomen-Sonographie sowie eine Abdomen-CT; im Falle von Lungenmetastasen eine Thorax-CT und werden ZNS-Metastasen vermutet, wird entweder eine MRT oder bei Blutungsverdacht bzw. Kontraindikation gegen eine MRT eine CT durchgeführt. (Wörmann et al. 2018)

## **1.11 Therapie**

Die Therapie des Mammakarzinoms setzt sich aus mehreren medizinischen Disziplinen zusammen. So sind neben der chirurgischen Therapie auch die Strahlentherapie sowie eine endokrine oder zytostatische Systembehandlung ein Bestandteil davon. Des Weiteren hat sich der Einsatz von Antikörpern in der Behandlung des Mammakarzinoms bewährt. (Janni et al. 2005)

### **1.11.1 Operative Therapie des primären Tumors**

Während lange Zeit die radikale Mastektomie die Standardmethode war, kann heutzutage der Großteil der Karzinome brusterhaltend operiert werden. Allerdings muss bei dieser Methode postoperativ eine Bestrahlung erfolgen, um Lokalrezidive zu vermeiden. Das entfernte Gewebe bzw. der entfernte Tumor muss ebenfalls mikroskopisch begutachtet werden. Zeigt sich hierbei kein freier Resektionsrand, sollte rasch eine Nachresektion erfolgen. Ist der Tumor nicht tastbar, wird er präoperativ sonographisch oder mammographisch mit einem Drahthäkchen markiert.

Die modifizierte radikale Mastektomie ist indiziert bei einem großen Tumor und einer kleinen Brust, bei einem Befall von mehr als einem Quadranten, bei einer Hautbeteiligung, bei einem inflammatorischen Mammakarzinom sowie bei einem zentralen Sitz des Tumors. Im Rahmen der Mastektomie kann gleichzeitig eine Brustsofortrekonstruktion mit einem Silikonimplantat oder Eigengewebe erfolgen. Als Eigengewebe kommt beispielsweise der M. Latissimus Dorsi oder ein transversaler Muskellappen des M. Rectus Abdominis infrage. (Petru et al. 2015; Huebner 2014)

### **1.11.2 Operative Therapie der axillaren Lymphknoten**

Bei radiologisch und klinisch unauffälligen axillaren Lymphknoten wird eine Sentinel-Lymphknoten-Biopsie (SLNB) durchgeführt. Hierbei handelt es sich jedoch nicht um ein therapeutisches Verfahren, sondern um ein operatives Stagingverfahren. Sind bereits Metastasen in jenen Lymphknoten histologisch nachgewiesen, ist die SLNB obsolet.

Um den Sentinel-Lymphknoten zu finden, wird perimammillär oder direkt in den Tumor ein blauer Farbstoff oder eine radioaktiv markierte Substanz, zumeist Technetium, injiziert. Anschließend wird je nach Vorgehen der „erste“ blau gefärbte Lymphknoten entlang der Lymphabflussbahn aufgesucht; im Falle eines nuklearmedizinischen Vorgehens wird der Sentinellymphknoten mittels Gammasonde identifiziert. Ist der Wächterlymphknoten befallen, folgt eine systemische Dissektion der Axilla, im Rahmen welcher mindestens 10 Lymphknoten entfernt werden.

Um das Auffinden zu erleichtern, sollte die SLNB vor Beginn einer neoadjuvanten Therapie durchgeführt werden. Wenn aber klinisch und sonographisch und eventuell mittels MR der Lymphknotenstatus negativ ist, kann auch nach einer erfolgten neoadjuvanten Therapie die SNLB intraoperativ bestimmt werden. (Petru et al. 2015; Huebner 2014; Deutsche Krebsgesellschaft 2017)

### 1.11.3 Adjuvante Therapie

Die adjuvante Therapie folgt einer Operation. Ziel ist es, nicht darstellbare, jedoch vorhandene Mikrometastasen zu eliminieren. Zum Einsatz kommen Zytostatika, Hormone und monoklonale Antikörper, die systemisch wirken, sowie eine postoperative Bestrahlung, die lokal wirkt. (Weyerstahl and Stauber 2013)

Die adjuvante Bestrahlung wird bei der brusterhaltenden Therapie angewandt und führt zu einer Senkung der Lokalrezidivrate von bis zu 30% auf unter 5%. Bestrahlt wird neben der Brustdrüse auch die Thoraxwand. Durchgeführt wird diese Therapieform mit niedrigerenergetischen Photonen über einen Zeitraum von 5 bis 6 Wochen, wobei insgesamt in etwa 5 Mal pro Woche mit einer Dosis von 1,8 bis 2,0 Gy bestrahlt wird, was eine Gesamtdosis von ca. 50 Gy ergibt. In den letzten Jahren wird auch zunehmend für ausgewählte Patientinnen eine verkürzte, sogenannte hypofraktionierte Bestrahlung verwendet.

Eine primäre Bestrahlung findet heute fast keinen Einsatz mehr. Lediglich inoperable Karzinome in einem sehr fortgeschrittenen Stadium werden primär bestrahlt. (Weyerstahl and Stauber 2013)

Für die adjuvante systemische Therapie gibt es mehrere Möglichkeiten zur Anwendung. Neben Zytostatika kommen auch eine endokrine Therapie bei hormonsensiblen Tumoren sowie monoklonale Antikörper zum Einsatz. Die Entscheidung, wann welche Option angewendet wird, wurde vielfach diskutiert. Die derzeit gültigen Entscheidungskriterien zur Anwendung einer adjuvanten Therapie wurden in St. Gallen beschlossen und sind in Tabelle 6 zusammengefasst. Generell muss jedoch der Nutzen einer Therapie größer sein als dessen Nebenwirkungen, womit von Patient zu Patient stets individuell entschieden wird. (Deutsche Krebsgesellschaft 2017; Weyerstahl and Stauber 2013)

Subtyp	Therapie
Luminal A	Endokrine Therapie
Luminal B (HER-2 negativ)	Endokrine Therapie + / – Chemotherapie
Luminal B (HER-2 positiv)	Chemotherapie + Trastuzumab + endokrine Therapie + eventuell Pertuzumab für high risk nodal positive Patientinnen
HER2-enriched	Chemotherapie + Trastuzumab + Pertuzumab für high risk Patientinnen
Basal-like (Triple negativ)	Chemotherapie

**Tabelle 7: „Therapieempfehlungen je nach Subtyp“ (lt. St. Gallen-Konsensus-Konferenz 2011)(Weyerstahl and Stauber 2013)**

Für die adjuvante Therapie stehen je nach Indikation verschiedene Therapieschemata zur Verfügung:

Schema	Medikamente	Dosierung (mg/m <sup>2</sup> KOF)
FEC	5-Fluorouracil / Epirubicin / Cyclophosphamid	500/90/500 oder 600/60/600, jeweils 3-wöchentlich, 6 Zyklen
FAC	5-Fluorouracil / Doxorubicin / Cyclophosphamid	500/50/500, 3-wöchentlich, 6 Zyklen
TAC	Taxan / Doxorubicin / Cyclophosphamid	75/50/500, 3-wöchentlich, 6 Zyklen
EC → TH	Epirubicin / Cyclophosphamid → Taxan / [+/-Trastuzumab]	90/600, 4 Zyklen → 100/[mit Taxotere oder Taxol 80 wöchentlich], 4 Zyklen
TCH	Taxan / Carboplatin / Trastuzumab	75/AUC 6/6, 3-wöchentlich, 6 Zyklen

**Tabelle 8: „Chemotherapieschemata+übliche Dosierungen“ (adaptiert von Weyerstahl and Stauber 2013)**

Für die adjuvante Chemotherapie mit Zytostatika ergeben sich folgenden Indikationen: Triple-negative Tumore, HER-2 positive Tumore sowie Luminal-B-Tumore mit einem hohen Risiko eines Rezidivs. Weiters sollen Patientinnen mit positivem Axillastatus bzw. prämenopausal negativem Axillastatus, einem Alter unter 35 Jahren oder einer fraglichen Hormonsensitivität ebenfalls eine Chemotherapie erhalten. Zum Einsatz kommen

Zytostatika wie Doxorubicin und Epirubicin (=Antrazykline); Paclitaxel und Docetaxel (=taxanhaltige Chemotherapeutika) oder Cyclophosphamid. Sind axilläre Lymphknoten von Metastasen befallen wendet man standardmäßig ein Schema an, das sowohl Anthrazykline als auch Taxane enthält; herrscht kein Lymphknotenbefall vor, wird eventuell auf Taxane verzichtet.(Weyerstahl and Stauber 2013; Senkus et al. 2015)

Die adjuvante endokrine Therapie wird bei hormonrezeptorpositiven Karzinomen (Luminal A + Luminal B) angewandt. Ziel ist die Unterdrückung des Hormons Östrogen. Dies kann über mehrere Wege erfolgen: Da bei der prämenopausalen Frau Östrogen hauptsächlich im Ovar produziert wird, kann einerseits durch eine Ovariectomie die Bildung von Östrogen verhindert, andererseits durch GnRH-Agonisten, wie Leuprorelin oder Goserelin, die Ovarialfunktion supprimiert werden. Auch der selektive Östrogenrezeptormodulator Tamoxifen über 5 Jahre wird zur Therapie herangezogen. Bei der postmenopausalen Frau wird Östrogen hauptsächlich im Zuge der peripheren Aromatisierung aus Androgenen im Fettgewebe, in der Leber oder in den Muskeln gebildet. Aus diesem Grund kommen in dieser Situation Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol, Exemestan) und wiederum Tamoxifen zum Einsatz. Diese können sowohl einzeln, als auch in Kombination miteinander verabreicht werden. (Weyerstahl and Stauber 2013; Janni et al. 2005)

Die adjuvante Therapie mit monoklonalen Antikörpern, wie Trastuzumab, kommt bei HER-2 positiven Mammakarzinomen zum Einsatz. Diese werden über ein Jahr entweder gleichzeitig oder sequenziell zur Chemotherapie verabreicht.(Weyerstahl and Stauber 2013)

#### **1.11.4 Neoadjuvante Therapie**

Unter dieser Therapieform versteht man die präoperative Gabe von Chemotherapeutika mit dem Ziel, die Tumormasse zu verkleinern, um beispielsweise ein brusterhaltendes operatives Vorgehen bei einem großen Primärtumor zu ermöglichen. Außerdem können mit dieser Methode zuvor inoperable Tumore so verkleinert werden, dass danach eine Operation möglich wird. Auch beim inflammatorischen Mammakarzinom und bei vergrößerten axillären Lymphknoten findet die neoadjuvante Chemotherapie ihren Einsatz.(Petru et al. 2011)

## 1.12 Nachsorge

Die Nachsorge beginnt, sobald die primäre Behandlung des Karzinoms abgeschlossen ist. Da beim Auftreten eines Lokalrezidivs (im Gegensatz zum Auftreten von Fernmetastasen) prinzipiell die Möglichkeit einer kurativen Therapie besteht, ist eine adäquate Nachsorge von großer Bedeutung. Tabelle 9 zeigt das Nachsorgeschema gemäß den S3-Leitlinien:(Petru et al. 2011)

	Jahre nach Primärtherapie		
	1 – 3	4 – 5	≥6
<b>Selbstuntersuchung der Brust<sup>a</sup></b>	1 mal monatlich		
<b>Klinische Nachsorge</b>	Alle 3 Monate	Halbjährlich	Jährlich
<b>Mammographie</b>	Jährlich <sup>b</sup>	Jährlich	Jährlich
<b>Gynäkologische Untersuchung<sup>c</sup></b>	Jährlich	Jährlich	Jährlich
<b>Bildgebende Diagnostik<sup>d</sup> und Laboruntersuchungen inkl. Tumormarker</b>	Nur bei klinischem Verdacht auf Rezidiv oder Fernmetastasen		
<sup>a</sup> Anamnese, körperliche Untersuchung, Information			
<sup>b</sup> Bei brusterhaltender Therapie in den ersten 3 Jahren nach Erstdiagnose halbjährlich mammographische Kontrolle der erkrankten Mamma			
<sup>c</sup> Inklusive transvaginale Sonographie			
<sup>d</sup> Thoraxröntgen, Oberbauchsonographie, Skelettszintigraphie			

Tabelle 9: „Nachsorgeempfehlung entsprechend der S3-Leitlinie der AGO“(Petru et al. 2011)

## 1.13 Prognose

Es gibt verschiedene Faktoren, die den Verlauf der Erkrankung prognostizieren können, dazu gehören:

- Tumortyp

Je nach Tumortyp ergeben sich unterschiedliche Überlebensraten. Das invasiv lobuläre und das invasiv duktales (NST) Karzinom zeigen die schlechtesten Überlebensraten, während das papilläre und das tubuläre Karzinom die vergleichsweise beste Prognose aufweisen. (Böcker et al. 2012)

- Ausbreitung/Staging  
Faktoren, die hier miteinbezogen werden, sind Tumorgröße (je größer, desto schlechter die Prognose), Lymphknotenbefall und Fernmetastasierung.(Böcker et al. 2012)
- Grading (Malignitätsgrad)  
Je höher der Atypiegrad des Karzinoms, desto wahrscheinlicher ist eine Metastasierung bzw. das Auftreten eines Rezidivs, was eine schlechtere Überlebensrate mit sich bringt. Die genauen Faktoren, die in das Grading miteinbezogen werden, sind unter Kapitel 1.6.2 beschrieben.(Böcker et al. 2012)
- Lymphknotenstatus  
Der Lymphknotenstatus ist ein sehr zuverlässiger Parameter für die Bestimmung der Prognose. Sind keine Lymphknotenmetastasen vorhanden, ist die Überlebensrate viel höher (5-Jahres-Überlebensrate = 80%) als bei einem Befall von mehr als vier Lymphknoten (5-Jahres-Überlebensrate = 20%). (Böcker et al. 2012)
- Rezeptorstatus  
Die beste Prognose zeigen Karzinome mit einem positiven Östrogenrezeptor- und Progesteronrezeptorstatus. Ist dies der Fall, beträgt die Regressionsrate nach einer Hormontherapie in etwa 70%, liegt ein negativer Hormonrezeptorstatus vor, beträgt die Rate lediglich 5%.(Böcker et al. 2012)
- Lymph-und Gefäßeinbrüche  
Sind Lymphgefäße oder Blutgefäße im Randbereich des Tumors, die Mamille oder die Haut mitbefallen, geht dies mit einer ungünstigeren Prognose einher.(Böcker et al. 2012)



## **2 Material und Methoden**

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Studie, welche in Kombination mit einer Literaturrecherche durchgeführt wurde, um einen Einblick in das Thema „Mammakarzinom“ zu erhalten, bzw. um die Verteilung unterschiedlicher biologischer Typen, Stadien sowie krankheitsfreies Überleben und Gesamtüberleben von Patientinnen, die primär im Brustgesundheitszentrum Graz – West diagnostiziert wurden und onkologisch auf der klinischen Abteilung für Onkologie der Medizinischen Universität Graz behandelt und nachgesorgt wurden, darzustellen. Für die Literaturrecherche wurden diverse Fachbücher sowie medizinische Journale aus Datenbanken wie „PubMed“ oder „Google Scholar“ herangezogen. Nach Erstellung eines Konzeptformulars wurde ein Ethikvotum beantragt, welches von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz am 27.03.2017 mit der EK-Nr. 29-268 ex 16/17 genehmigt wurde.

### **2.1 Patientenkollektiv**

Das Patientenkollektiv dieser Studie setzte sich aus 935 Patienten und Patientinnen zusammen, bei denen im Zeitraum 2010 bis 2016 im Brustgesundheitszentrum Graz – West ein primäres Mammakarzinom diagnostiziert wurde. Ausschlusskriterien waren einerseits ein männliches Geschlecht (13 Patienten) und andererseits das Vorliegen eines in-situ-Karzinoms (121 Patientinnen). Somit wurden insgesamt 801 Patientinnen in diese Studie miteinbezogen. Davon wurden 192 Patientinnen neoadjuvant, 539 adjuvant sowie 70 palliativ behandelt. Die Altersspanne der miteinbezogenen Patientinnen reicht von 25 Jahren bis 99 Jahren.

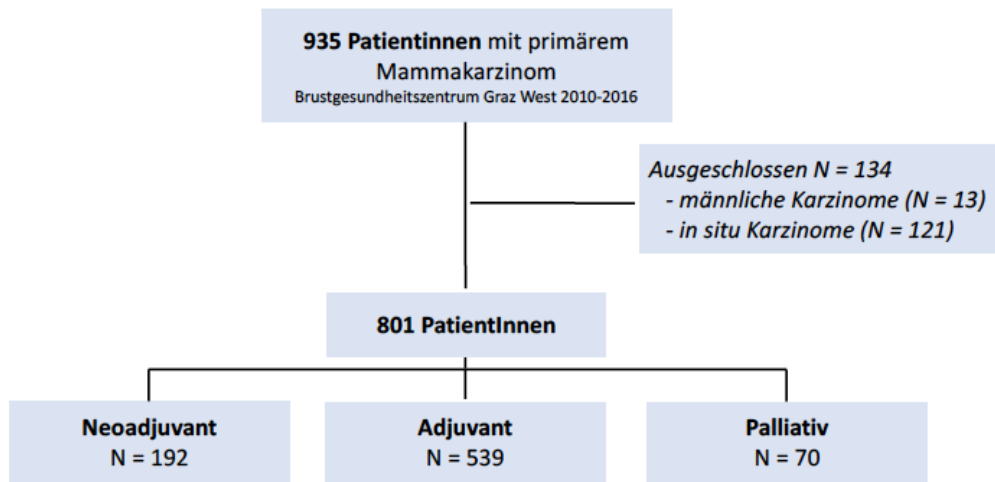


Abbildung 2: Patientenkollektiv

## 2.2 Datenherkunft

Die Daten wurden gemeinsam mit dem Brustgesundheitszentrum Graz – West und der klinischen Abteilung für Onkologie dokumentiert. Für die Datenauswertung wurden die Patientendaten anonymisiert und mit eigenen Identifikationsnummern versehen.

## 2.3 Datenerfassung

Zur Datenerfassung wurden sowohl das Dokumentations- und Kommunikationsnetzwerk „openMedocs“ der klinischen Abteilung für Onkologie am LKH Univ.-Klinikum Graz, als auch Patientenakten in Papierform herangezogen. Die daraus gewonnenen Daten wurden mithilfe von Microsoft Excel zuallererst übersichtlich dargestellt und anschließend daraus für die statistische Auswertung herangezogen.

## 2.4 Datenauswertung

Für das Verfassen der Diplomarbeit wurde das Schreibprogramm „Microsoft Word“ herangezogen. Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit „Microsoft Excel“. Hierfür wurden die für das Mammakarzinom spezifischen Überlebensdaten der Patientinnen nach histologischem Subtyp, Stadium und Therapieschema (adjuvant,

neoadjuvant, palliativ) aufgeteilt und anschließend in Diagrammen dargestellt. Diese wurden ebenfalls mit Hilfe „Microsoft Excel“ erstellt. Das Gesamtüberleben (OS) wurde definiert als die Zeit vom Tag der Erstdiagnose bis zum Zeitpunkt des Todes (alle Todesarten) oder dem letzten dokumentierten Eintrag, an dem der Patient/die Patientin gesichert noch am Leben war. Das Brustkrebspezifische Überleben (BCSS) wurde definiert als die Zeit vom Tag der Erstdiagnose bis zum Zeitpunkt des Todes (nur tumorspezifische Todesursache) oder dem letzten dokumentierten Eintrag, an dem der Patient/die Patientin gesichert noch am Leben war. Das Krankheitsfreies Überleben (DFS) wurde definiert als die Zeit vom Tag der Erstdiagnose bis zum Auftreten von einem der folgenden Ereignissen: Zeitpunkt des Todes (alle Todesarten), Zeitpunkt der Metastasierung (Lokal- oder Fernmetastasierung), oder dem letzten dokumentierten Eintrag, an dem der Patient/die Patientin gesichert noch am Leben war. Das Fernmetastasen-freie Überleben (DDFS) wurde definiert als die Zeit vom Tag der Erstdiagnose bis zum Auftreten von einem der folgenden Ereignissen: Zeitpunkt des Todes (nur tumorspezifische Todesursache), Zeitpunkt der Fernmetastasierung oder dem letzten dokumentierten Eintrag, an dem der Patient/die Patientin gesichert noch am Leben war. Die Kaplan-Meier Kurven wurden mit Hilfe von Dr. Nadia Dandachi mit dem Statistikprogramm Stata (Mac Version 15.0, Stata Corp., Houston, TX, USA) erstellt. Das mediane Follow-up wurde mit der reversen Kaplan-Meier Methode nach Schemper & Smith ermittelt.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Altersverteilung

Das höchste Alter aller 801 Patientinnen liegt bei 99 Jahren, das niedrigste bei 25 Jahren. Das durchschnittliche Alter beträgt 63,3 Jahre und der Median liegt bei 65 Jahren.

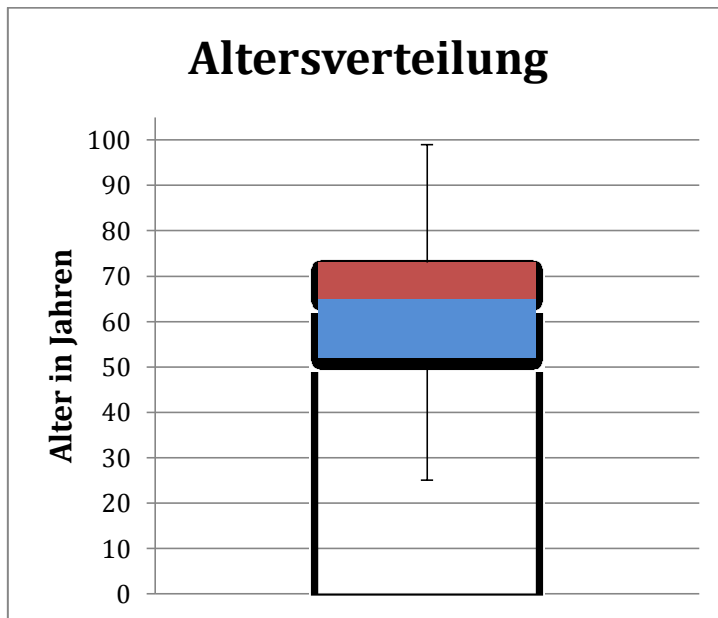


Abbildung 3: Boxplot Altersverteilung

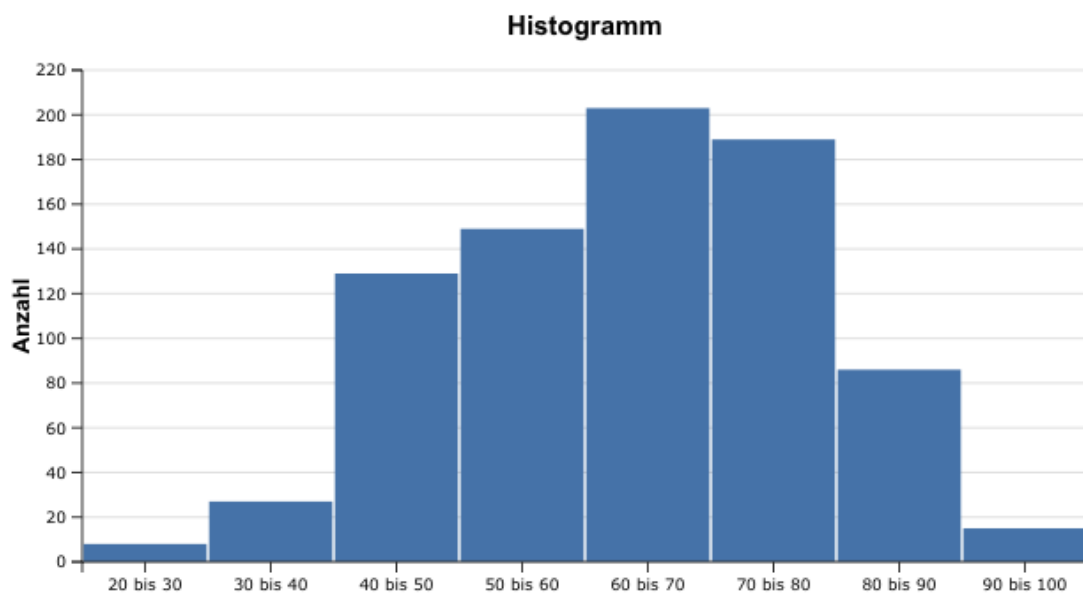


Abbildung 4: Histogramm Altersverteilung

### 3.2 Menopausenstatus

Hinsichtlich des Menopausenstatus befanden sich zum Zeitpunkt der Diagnose 175 Patientinnen (21,8%) in der Prämenopause, 9 Patientinnen (1,1%) in der Perimenopause und 614 Patientinnen (76,7%) in der Postmenopause. Bei 3 Patientinnen (0,4%) wurde der Menopausenstatus nicht ermittelt.

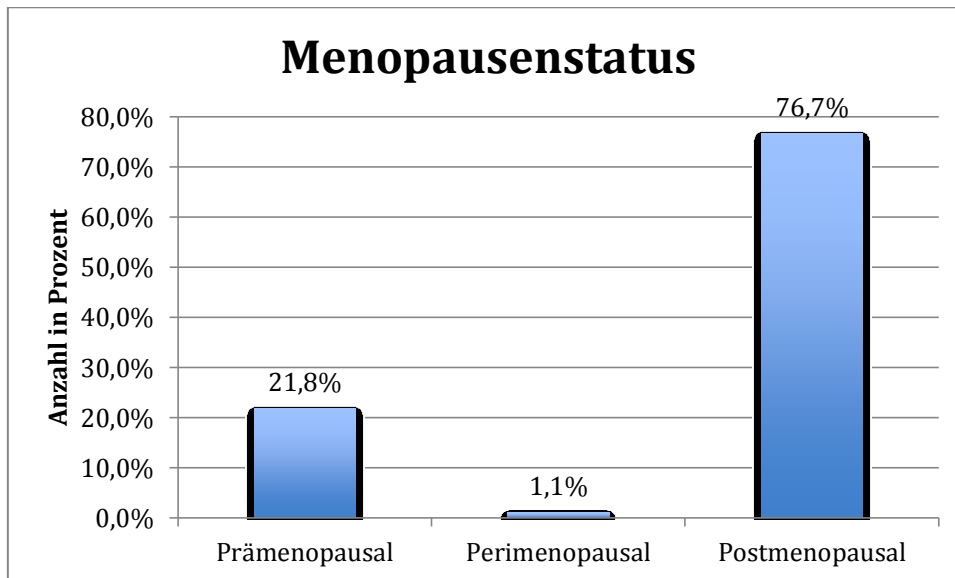


Abbildung 5: Diagramm Menopausenstatus

### 3.3 Histologischer Subtyp

Bei allen Patientinnen wurde zur Ermittlung des histologischen Subtyps eine Biopsie durchgeführt. Hierbei ergab die Biopsie bei 428 Patientinnen (53,4%) ein „No-special-type“ Karzinom (NST), früher auch invasiv duktales Karzinom genannt (IDC) und bei 195 Patientinnen (24,3%) eine Kombination aus einem NST und einem duktalem Carcinoma in situ (DCIS). Bei 86 Patientinnen (10,7%) ergab die Biopsie ein invasives lobuläres Karzinom (ILC) und bei 24 Patientinnen (3,0%) eine Kombination aus einem NST und einem ILC. Unter „Sonstiges“ (8,5%) sind folgende Karzinomtypen vertreten:

- Muzinöses Karzinom: 26 Patientinnen (3,3%)
- Tubuläres Karzinom: 11 Patientinnen (1,4%)
- Mikropapilläres Karzinom: 7 Patientinnen (0,9%)
- Medulläres Karzinom: 6 Patientinnen (0,8%)
- Apokrines Karzinom: 6 Patientinnen (0,8%)
- Papilläres Karzinom: 5 Patientinnen (0,6%)

- Metaplastisches Karzinom: 3 Patientinnen (0,4%)
- Klarzelliges Karzinom: 2 Patientinnen (0,3%)
- Kribriiformes Karzinom: 1 Patientin (0,1%)
- Azinuszell Karzinom: 1 Patientin (0,1%)

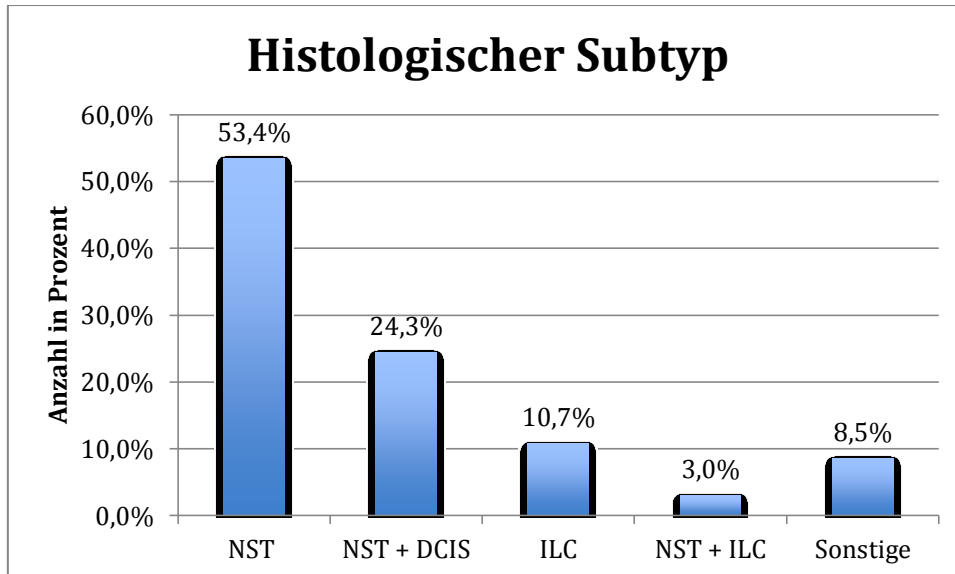


Abbildung 6: Diagramm Histologischer Subtyp

### 3.4 Therapieregime

539 Patientinnen erhielten eine adjuvante Therapie, das sind 67,3% aller in diese Studie miteinbezogenen Personen. Bei 192 Patientinnen (24,0%) wurde eine neoadjuvante Therapie angewandt und 70 Patientinnen (8,7%) befanden sich im palliativen Setting.

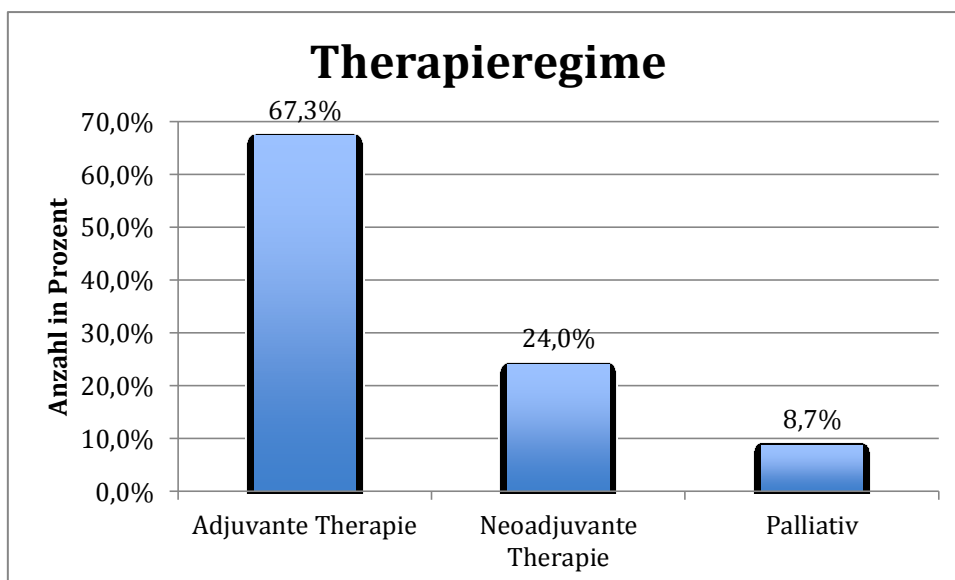


Abbildung 7: Diagramm Therapieregime

### 3.5 Konservative Therapie

Insgesamt wurde bei 604 Patientinnen eine Hormontherapie, bei 263 Patientinnen, eine Chemotherapie und bei 527 Patientinnen eine Radiotherapie angewandt. Die Diagramme geben die absoluten Zahlen an, wie oft eine spezifische Therapie zum Einsatz gekommen ist. Da häufig mehrere Therapien kombiniert wurden, ergibt die Summe der einzelnen Werte mehr als die Anzahl der in diese Studie miteinbezogenen Personen (>801).

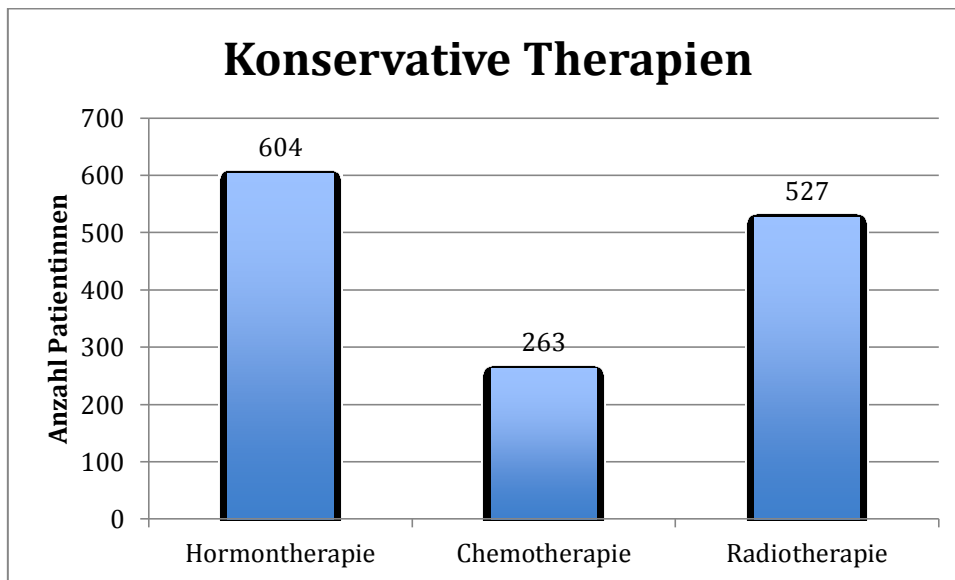


Abbildung 8: Diagramm konservative Therapie

### 3.6 Operative Therapie

Insgesamt unterzogen sich 719 Patientinnen einer Operation, das sind 89,8% bei einer Gesamtfallzahl von 801 Patientinnen. Von den 719 operierten Patientinnen wurden bei 200 (27,8%) eine Ablation und bei 492 Patientinnen (68,4%) eine brusterhaltende Tumorentfernung (TE) durchgeführt. Unter „Sonstiges“ (3,8%) fallen 25 subkutane Mastektomien (3,5%) und 2 hautsparende Mastektomien (0,3%).

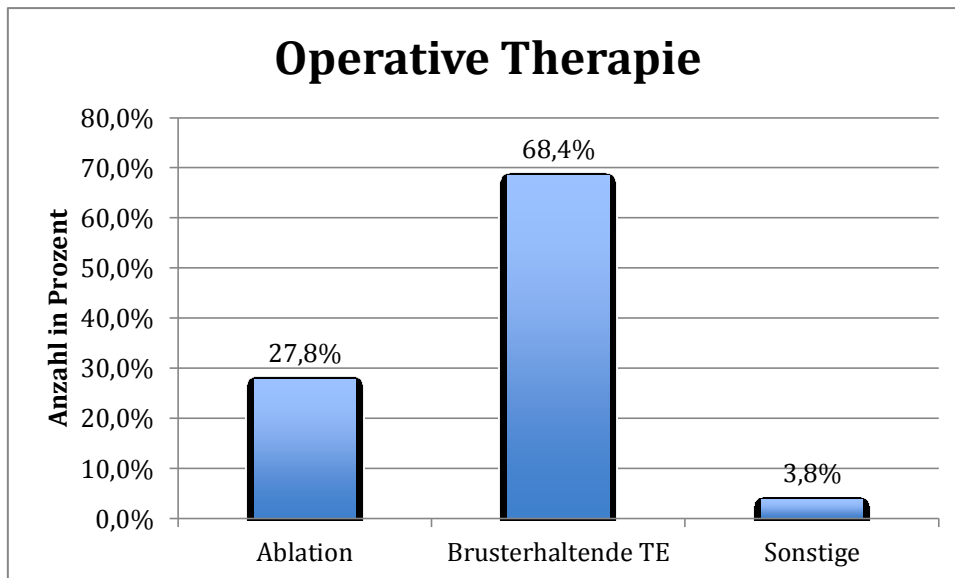


Abbildung 9: Diagramm operative Therapie

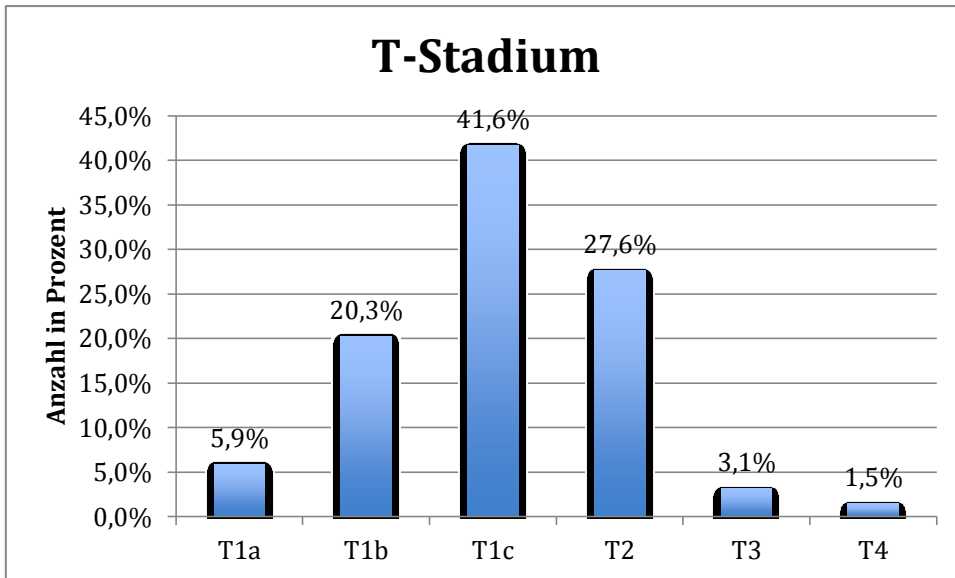
## 3.7 TNM – Klassifikation

### 3.7.1 T-Stadium

Die Häufigkeiten der T-Stadien und yT-Stadien werden zur besseren Übersichtlichkeit getrennt anhand der folgenden zwei Diagrammen dargestellt. Das erste Diagramm zeigt die Anzahl der Patientinnen in den verschiedenen T-Stadien ohne zuvor eine neoadjuvante Therapie erhalten zu haben. Insgesamt sind dies 543 von den gesamten 801 Patientinnen. Von diesen 543 Patientinnen befinden sich 32 Patientinnen (5,9%) im Stadium T1a, 110 Patientinnen (20,3%) im Stadium T1b, 226 Patientinnen (41,6%) im Stadium T1c, 150 Patientinnen (27,6%) im Stadium T2, 17 Patientinnen (3,1%) im Stadium T3 und 8 Patientinnen (1,5%) im Stadium T4. Innerhalb des Stadiums T4 befinden sich 7 Patientinnen (1,3%) im Stadium T4b und eine Patientin (0,2%) im Stadium 4d (inflammatorisches Mammakarzinom).

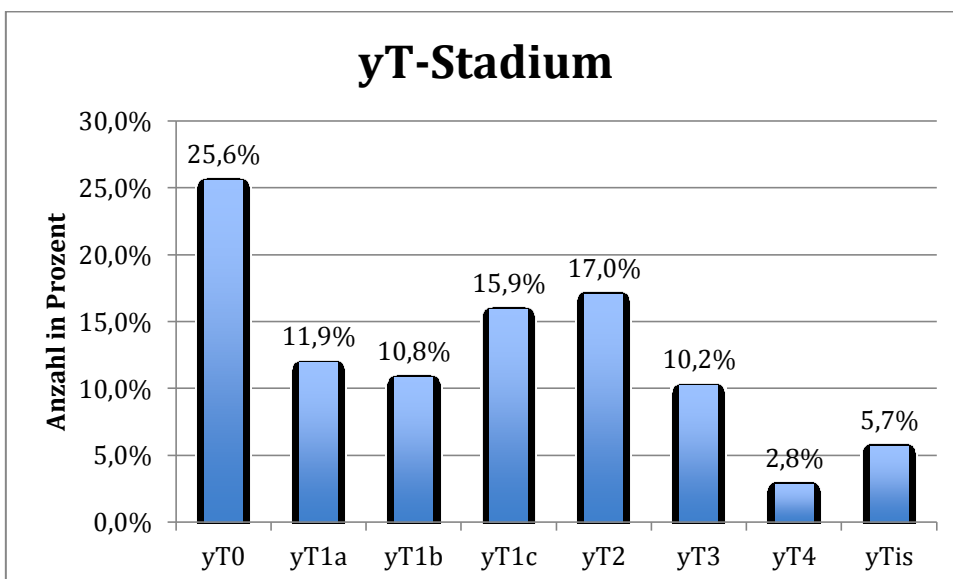
Bei 82 aller 801 Patientinnen wurde das T-Stadium nicht ermittelt. 176 Patientinnen erhielten zuvor eine neoadjuvante Chemotherapie und befinden sich somit im yT-Stadium. Die genaue Verteilung der Patientinnen in diesem Stadium wird nachfolgend dargestellt.





**Abbildung 10: Diagramm T-Stadium**

Das zweite Diagramm stellt die Häufigkeiten der yT-Stadien der 176 Patientinnen dar. Diese haben zuvor eine neoadjuvante Therapie erhalten. Von diesen 176 Patientinnen wurde bei 45 (25,6%) kein Primärtumor nachgewiesen (yT0). 21 Patientinnen (11,9%) befinden sich im Stadium yT1a, 19 Patientinnen (10,8%) im Stadium yT1b, 28 Patientinnen (15,9%) im Stadium yT1c, 30 Patientinnen (17,0%) im Stadium yT2, 18 Patientinnen (10,2%) im Stadium yT3 und 5 Patientinnen (2,8%) im Stadium yT4. 10 Patientinnen (5,7%) haben ein In-Situ Karzinom (yTis).



**Abbildung 11: Diagramm yT-Stadium**

### 3.7.2 N-Stadium

Auch hier werden das N-Stadium und das yN-Stadium getrennt voneinander dargestellt. Im N-Stadium befinden sich 569 aller 801 Patientinnen; diese haben zuvor keine neoadjuvante Therapie erhalten. Von diesen 569 Patientinnen konnten bei 412 (72,4%) keine Lymphknotenmetastasen nachgewiesen werden (N0). 38 Patientinnen (6,7%) befinden sich im Stadium N1mic, 75 Patientinnen (13,2%) im Stadium N1a, 30 Patientinnen (5,3%) im Stadium N2a und 14 Patientinnen (2,5%) im Stadium N3a.

Bei 101 aller 801 Patientinnen wurde das N-Stadium nicht ermittelt und 131 Patientinnen erhielten vor der Bestimmung eine neoadjuvante Therapie und befinden sich im yN-Stadium.

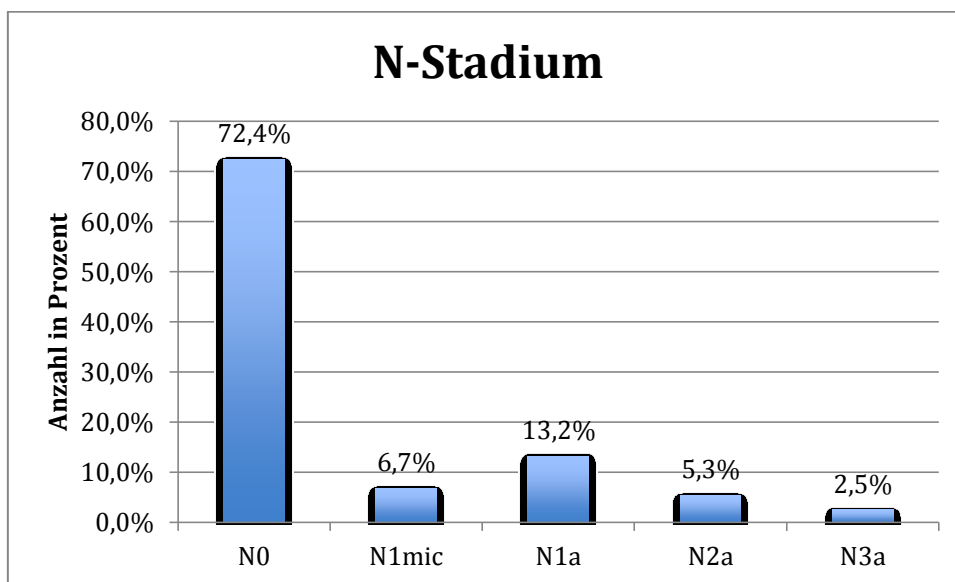


Abbildung 12: Diagramm N-Stadium

131 Patientinnen erhielten vor der Beurteilung des N-Stadiums eine neoadjuvante Therapie. Hier sieht die Häufigkeitsverteilung der einzelnen yN-Stadien wie folgt aus: Von den 131 Patientinnen wurde bei 89 (67,9%) kein Lymphknotenbefall nachgewiesen (yN0). 3 Patientinnen (2,3%) befinden sich im Stadium yN1mic, 13 Patientinnen (9,9%) im Stadium yN1a, 16 Patientinnen (12,2%) im Stadium yN2a und 10 Patientinnen (7,6%) im Stadium yN3a.

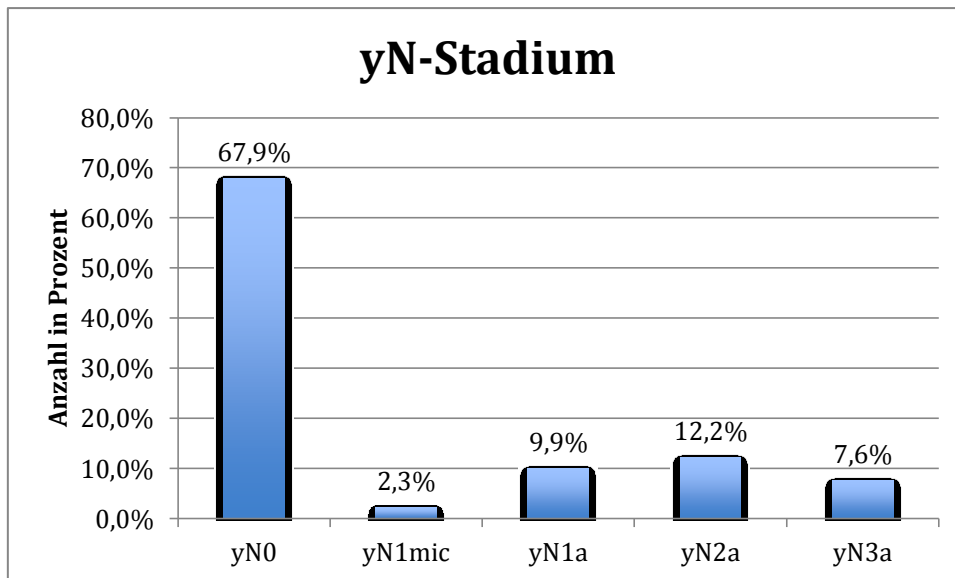


Abbildung 13: Diagramm yN-Stadium

### 3.8 UICC Stadium

Hier wurde die Studienpopulation mit Ausnahme der 192 neoadjuvanten Patientinnen hinsichtlich des UICC Stadiums evaluiert. Bei 16 adjuvanten Patientinnen wurde das UICC-Stadium nicht ermittelt, somit fließen insgesamt die Daten von 593 Patientinnen in dieses Diagramm mit ein. Von diesen 593 Patientinnen befinden sich 313 (52,8%) im UICC-Stadium I, davon sind 292 (49,2%) im Stadium Ia und 21 (3,5%) im Stadium Ib. Bei Stadium II sieht die Verteilung wie folgt aus: 118 Patientinnen (19,9%) sind im Stadium IIa und 47 (7,9%) im Stadium IIb, insgesamt sind somit 165 Patientinnen (27,8%) im Stadium II. Im III. Stadium befinden sich insgesamt 45 Patientinnen (7,6%), davon 25 (4,2%) im Stadium IIIa, 7 (1,2%) im Stadium IIIb und 13 (2,2%) im Stadium IIIc. Im IV. Stadium sind 70 Patientinnen (11,8%).

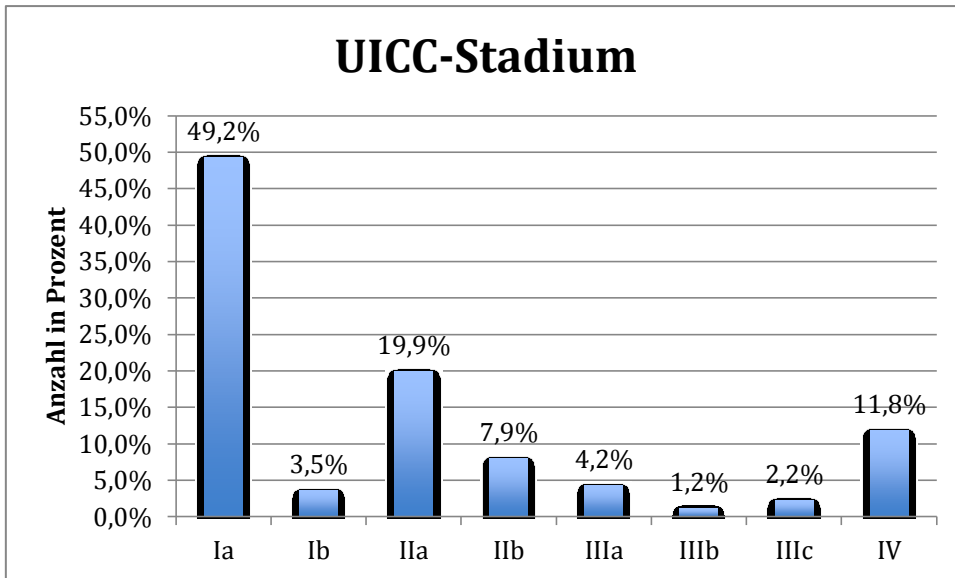


Abbildung 14: Diagramm UICC-Stadien

### 3.9 Histologisches Grading

Bei 131 Patientinnen (16,4%) hat das Karzinom einen histologischen Differenzierungsgrad von 1, bei 370 Patientinnen (46,2%) einen Differenzierungsgrad von 2 und bei 233 Patientinnen (29,1%) einen Differenzierungsgrad von 3. Bei 67 Patientinnen (8,4%) wurde der histologische Differenzierungsgrad nicht ermittelt.

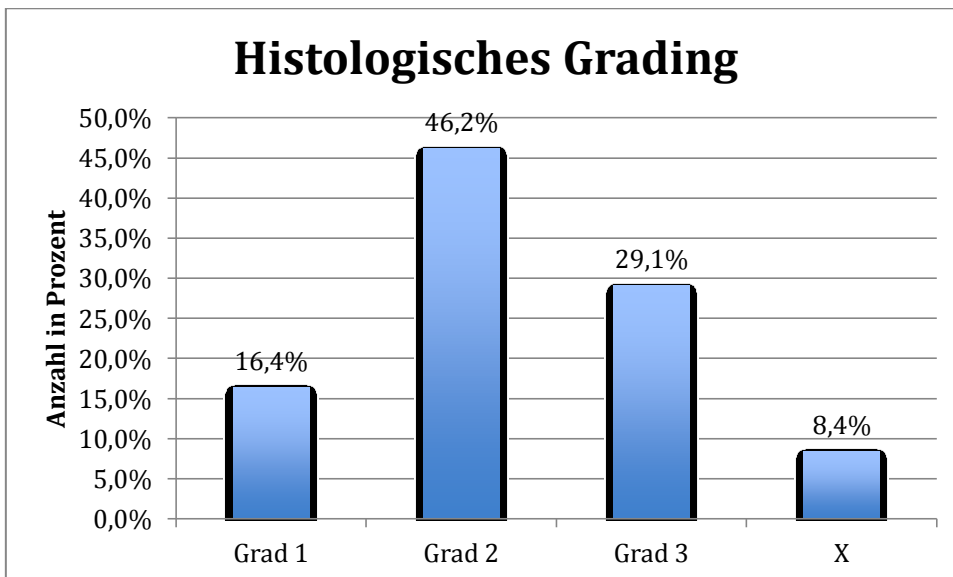


Abbildung 15: Diagramm histologisches Grading

### 3.10 Tumorbiologie

Hier wurden sowohl der Hormonrezeptorstatus, der HER-2 Status sowie der Ki-67 Proliferationsindex ermittelt. Im Allgemeinen haben 84 Patientinnen (10,5%) sowohl einen positiven Östrogenrezeptor- als auch einen positiven HER-2 Status. 561 Patientinnen (70,0%) haben ein östrogenrezeptorpositives Karzinom und einen HER-2 negativen Status; 58 Patientinnen (7,2%) ein östrogenrezeptornegatives Karzinom und einen HER-2 positiven Status und 98 Patientinnen (12,2%) haben ein triple-negatives Karzinom.

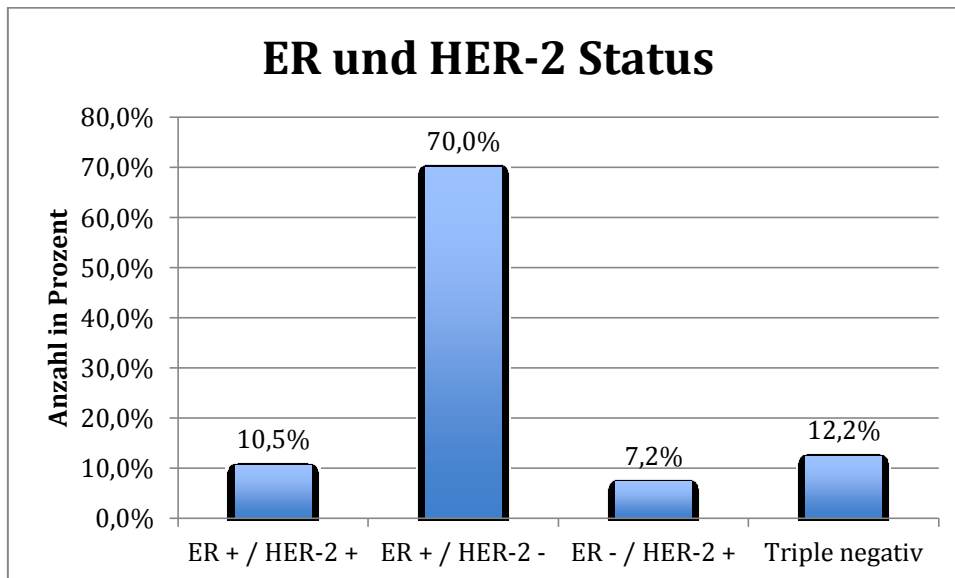


Abbildung 16: Diagramm Tumorbiologie

#### 3.10.1 Östrogenrezeptorstatus

Bei 645 Patientinnen (80,5%) zeigt sich ein positiver Östrogenrezeptorstatus (ER+), wohingegen sich bei 156 Patientinnen (19,5%) ein negativer Östrogenrezeptorstatus (ER-) zeigt.

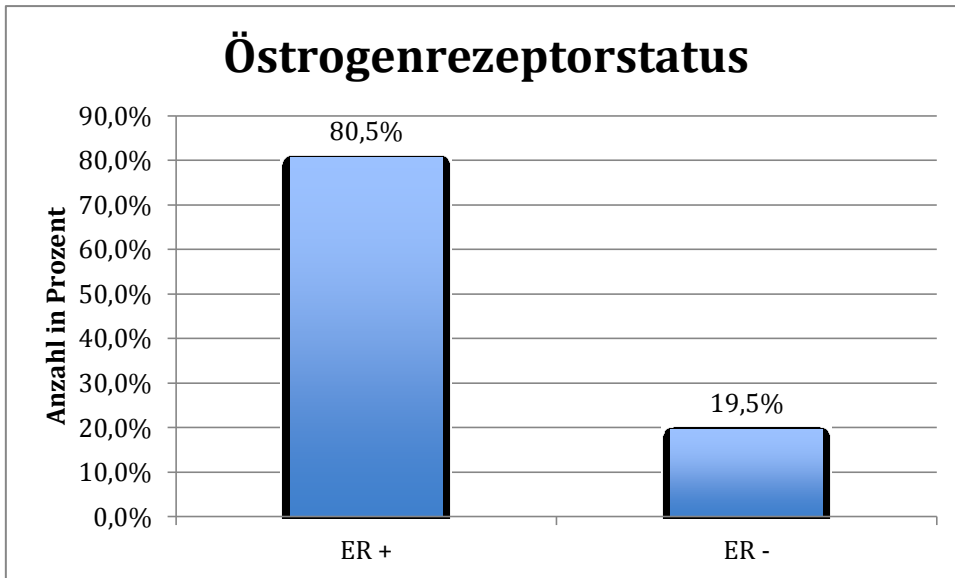


Abbildung 17: Diagramm Östrogenrezeptorstatus

### 3.10.2 Progesteronrezeptorstatus

Hier zeigt sich bei 620 Patientinnen, das sind 77,4%, ein positiver Progesteronrezeptorstatus (PR +) und bei 181 Patientinnen (22,6%) ein negativer Progesteronrezeptorstatus (PR -).

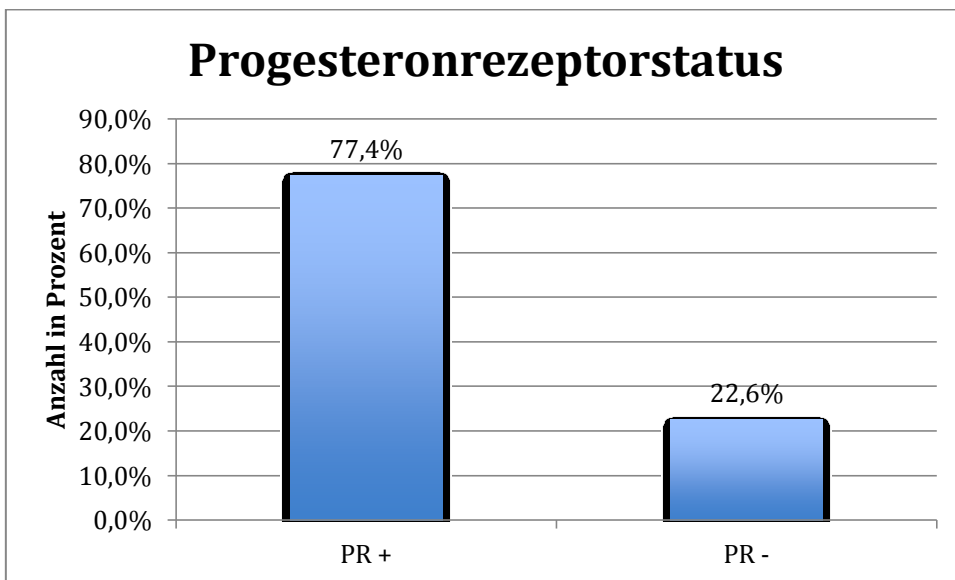


Abbildung 18: Diagramm Progesteronrezeptorstatus

### 3.10.3 Her-2 Status

Hinsichtlich des HER-2 Status zeigen 142 Patientinnen (17,7%) ein HER-2 positives Karzinom und 659 Patientinnen (82,3%) ein HER-2 negatives Karzinom.

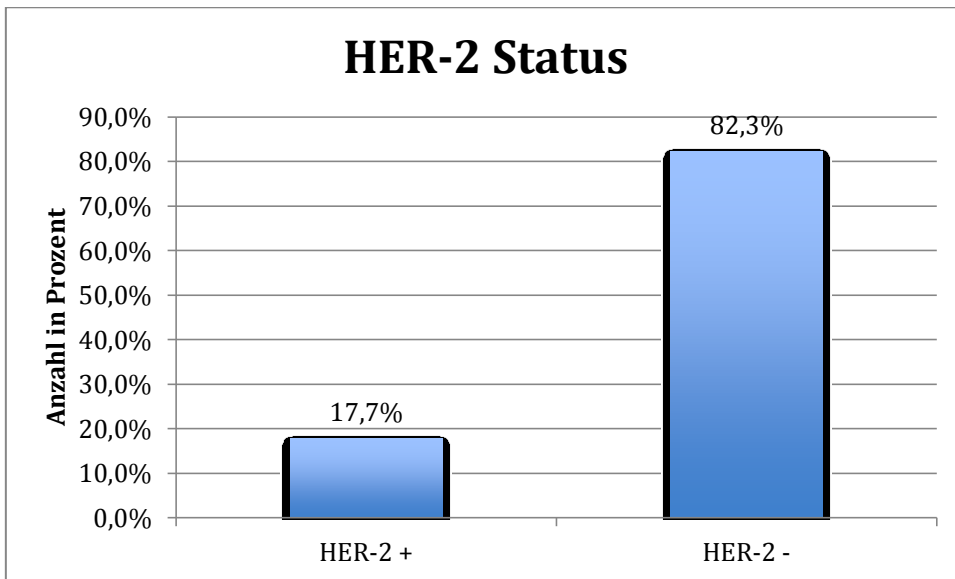


Abbildung 19: Diagramm HER-2 Status

### 3.10.4 Ki-67 Status

Bei 379 Patientinnen (47,3%) beträgt der Ki-67 Proliferationsindex 15% oder weniger ( $\leq 15\%$ ) und bei 422 (52,7%) beträgt dieser mehr als 15% ( $> 15\%$ ).

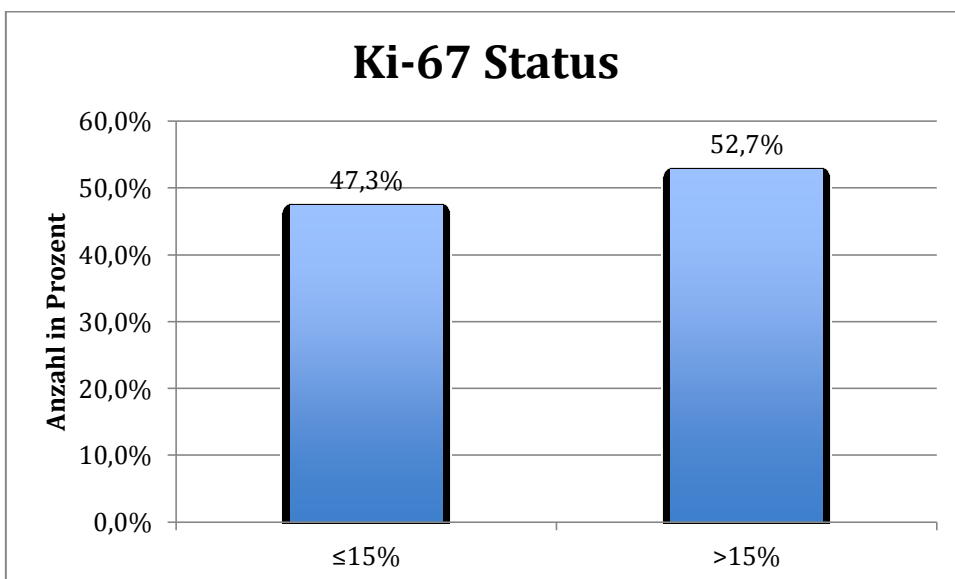


Abbildung 20: Diagramm Ki-67 Status

### **3.11 Medianes Follow-up**

Das mediane Follow up beträgt 3,8 Jahre (25. – 75. Perzentile: 2,20 Jahre – 5-26 Jahre). In diesem Follow-up Zeitraum sind insgesamt 135 Patientinnen (unabhängig von der Todesursache) verstorben, davon sind 77 Patientinnen an Brustkrebs und 58 Patientinnen an anderen Todesursachen verstorben.



## 3.12 Überlebensraten der gesamten Studienpopulation

### 3.12.1 Gesamtüberleben (OS)

Die Gesamtüberlebensrate der gesamten Studienpopulation (n=801) beträgt nach 1 Jahr 95,2%, nach 2 Jahren 91,3%, nach 3 Jahren 85,5% und nach 5 Jahren 77,3%.

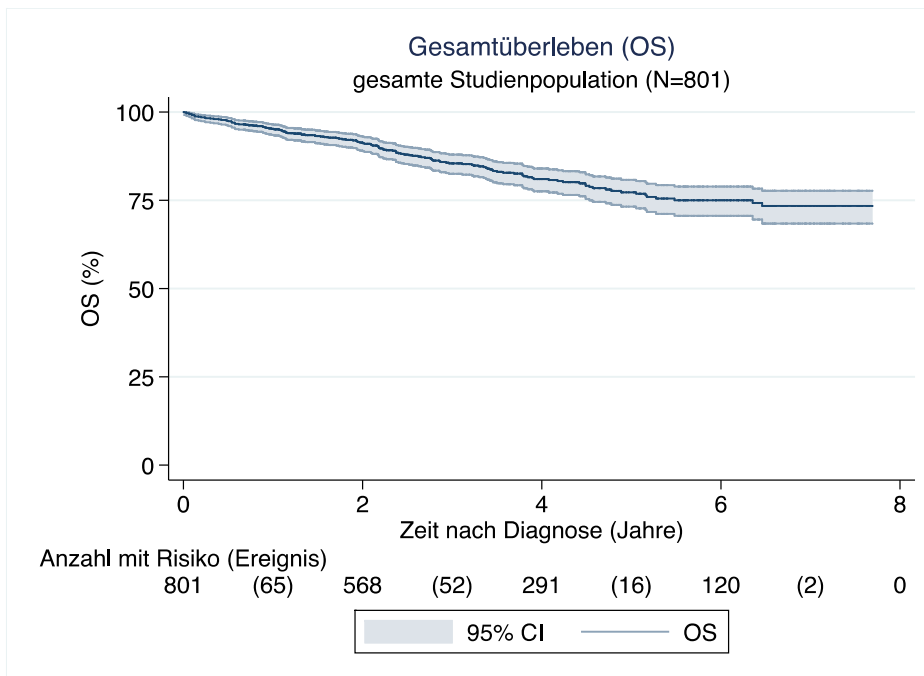
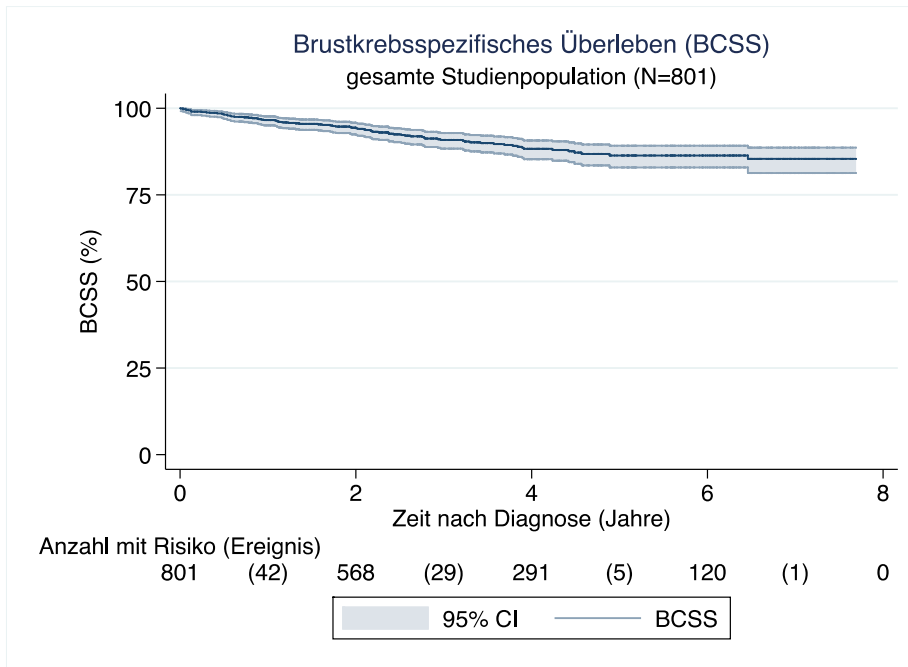


Abbildung 21: Gesamtüberlebensrate der gesamten Studienpopulation mit Kaplan-Meier Schätzer und 95% Konfidenzband

### 3.12.2 Brustkrebspezifisches Überleben (BCSS)

Die brustkrebspezifische Überlebensrate der gesamten Studienpopulation beträgt nach 1 Jahr 96,6%, nach 2 Jahren 94,4%, nach 3 Jahren 90,8% und nach 5 Jahren 86,4%.

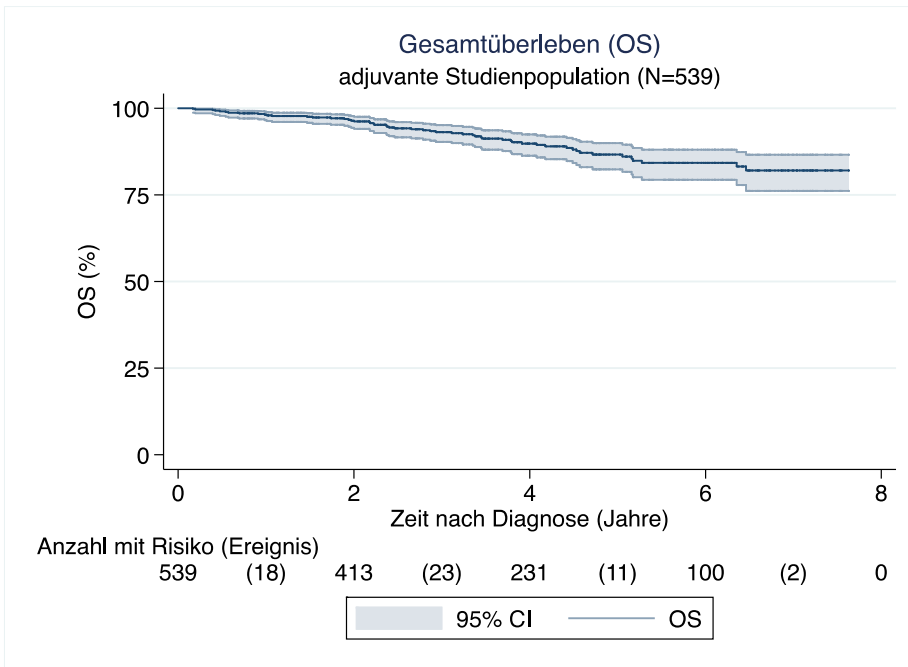


**Abbildung 22: BCSS der gesamten Studienpopulation mit Kaplan-Meier Schätzer und 95% Konfidenzband**

### 3.13 Überlebensraten der adjuvanten Studienpopulation

#### 3.13.1 Gesamtüberleben (OS)

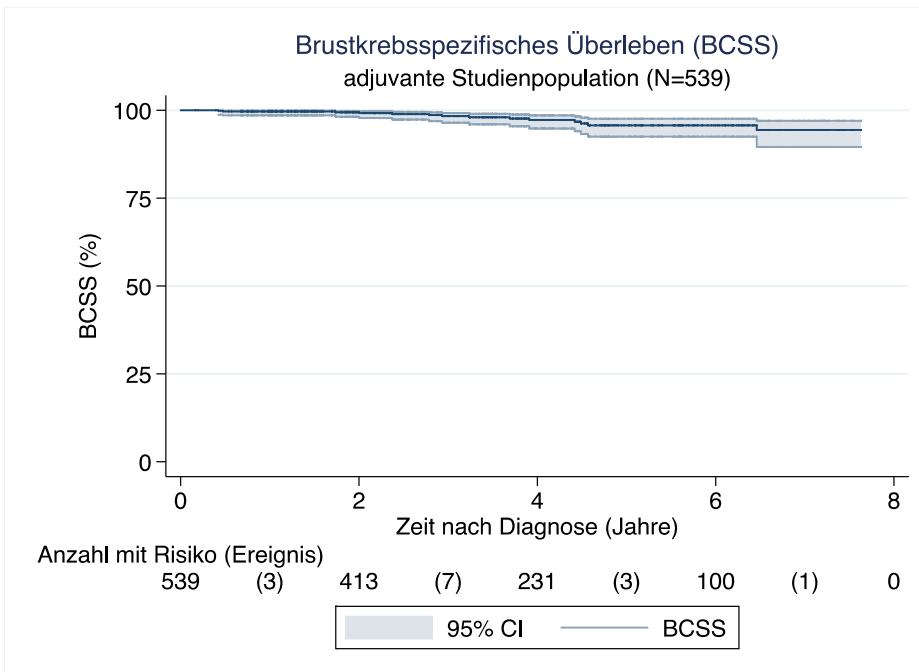
Die Gesamtüberlebensrate der adjuvanten Studienpopulation (n=539) beträgt nach 1 Jahr 98,1%, nach 2 Jahren 96,4%, nach 3 Jahren 93,1% und nach 5 Jahren 86,6%.



**Abbildung 23: Gesamtüberlebensrate der adjuvanten Studienpopulation mit Kaplan-Meier Schätzer und 95% Konfidenzband**

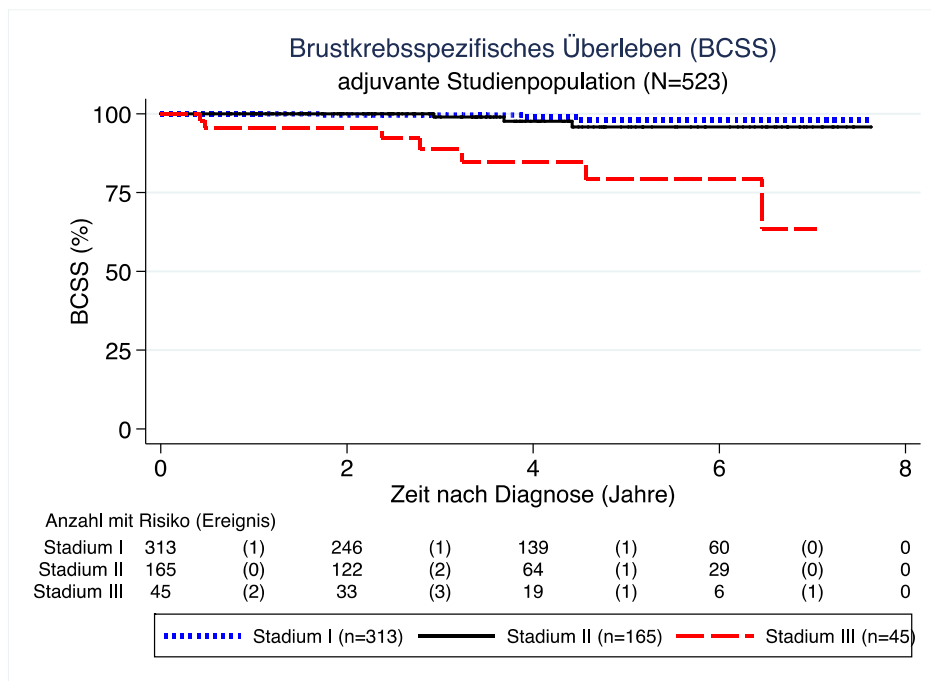
### 3.13.2 Brustkrebspezifisches Überleben (BCSS)

Die brustkrebspezifische Überlebensrate der adjuvanten Studienpopulation beträgt nach 1 Jahr 99,6%, nach 2 Jahren 99,4%, nach 3 Jahren 98,3% und nach 5 Jahren 95,7%



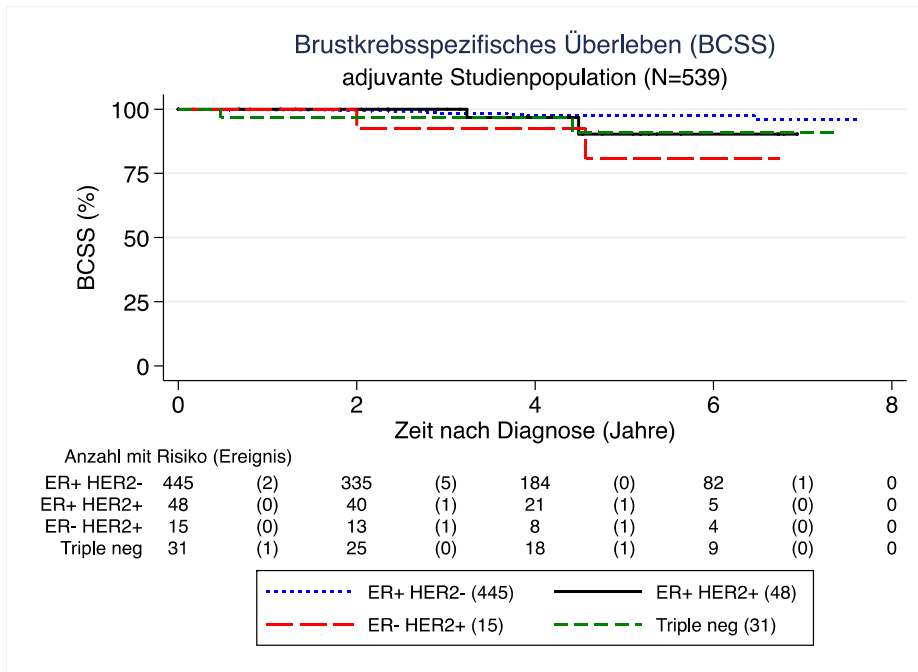
**Abbildung 24: BCSS der adjuvanten Studienpopulation mit Kaplan-Meier Schätzer und 95% Konfidenzband**

Die folgende Abbildung zeigt die brustkrebspezifische Überlebensraten der adjuvanten Studienpopulation getrennt nach den histologischen Stadien I – III. Hinsichtlich des Stadiums I (n=313) beträgt die BCSS nach 3 Jahren 99,6% und nach 5 Jahren 98,1%. Im Stadium II (n=165) beträgt die BCSS nach 3 Jahren 99,0% und nach 5 Jahren 95,8%. Im Stadium III (n=45) beträgt die BCSS nach 3 Jahren 88,7% und nach 5 Jahren 79,2%.



**Abbildung 25: BCSS der adjuvanten Studienpopulation, getrennt nach Stadien mit Kaplan-Meier Schätzer**

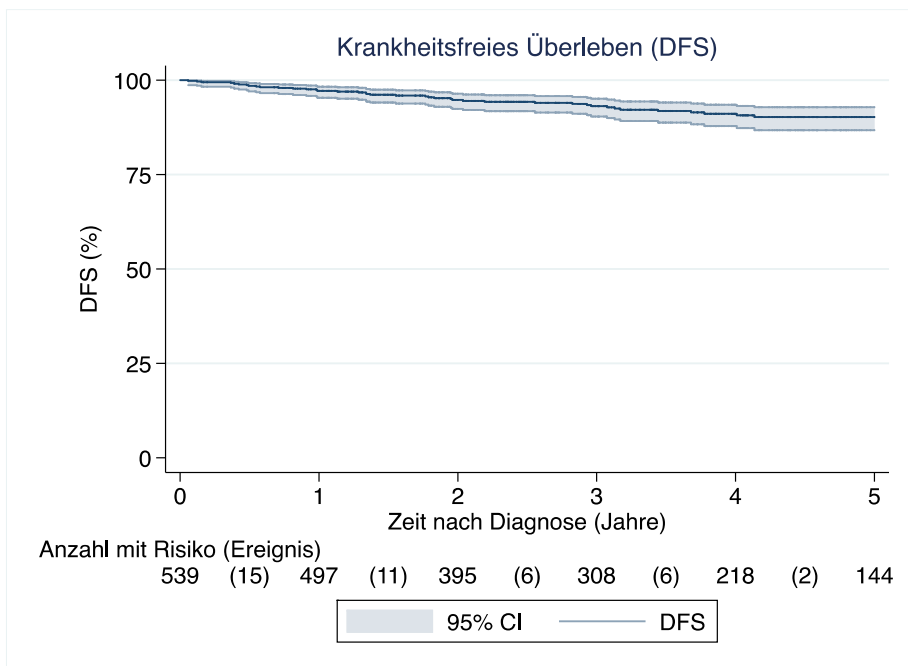
Die folgende Abbildung zeigt die brustkrebspezifischen Überlebensraten der adjuvanten Studienpopulation (n=539), getrennt nach den molekularen Subtypen. Die Gruppe ER+/HER-2- (n=445) zeigt nach 3 Jahren eine BCSS von 98,4% und nach 5 Jahren eine BCSS von 97,5%. Die Gruppe ER+/HER-2+ (n=48) zeigt eine BCSS von 100,0% nach 3 Jahren und eine BCSS von 90,3% nach 5 Jahren. Die Gruppe ER-/HER-2+ (n=15) zeigt eine BCSS von 92,3% nach 3 Jahren und eine von 80,8% nach 5 Jahren. Die Gruppe der triple-negativen Karzinome (n=31) zeigt eine BCSS von 96,7% nach 3 Jahren und eine von 91,0% nach 5 Jahren. Hier fällt allerdings auf, dass die Gruppen, wo es zum starken Abfall von ca. 10% zwischen den Jahren 3 und 5 kommt, sehr kleine Gruppen sind und bereits wenige Patientinnen viel ausmachen.



**Abbildung 26: BCSS der adjuvanten Studienpopulation, getrennt nach Subtypen mit Kaplan-Meier Schätzer**

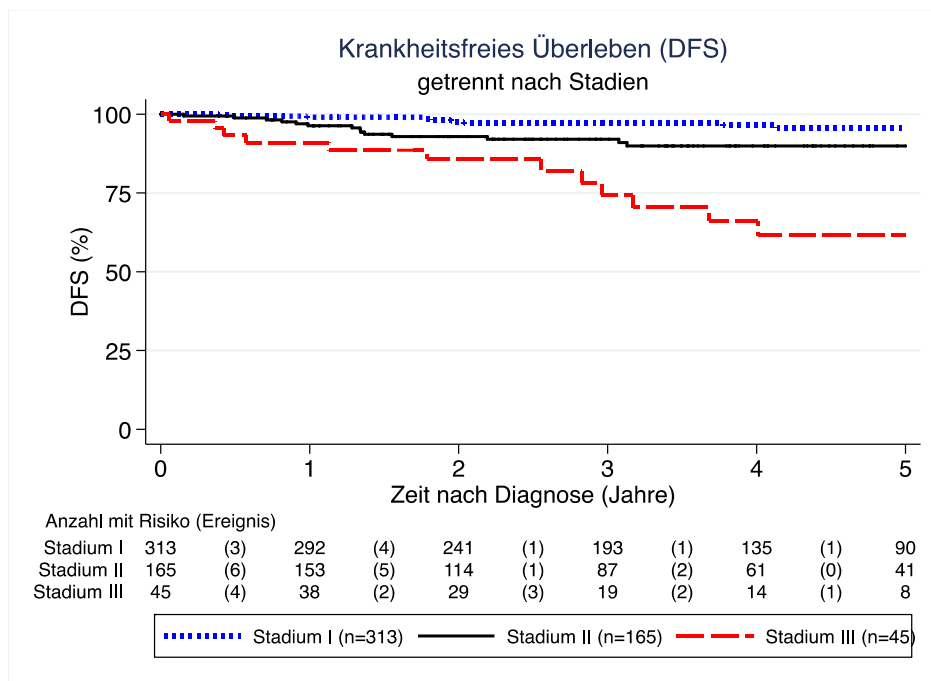
### 3.13.3 Krankheitsfreies Überleben (DFS)

Hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens zeigt sich, dass innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung 97,2% der adjuvanten Studienpopulation krankheitsfrei sind. Nach 2 Jahren sind 94,8% der Studienpopulation krankheitsfrei, nach 3 Jahren 93,1% und nach 5 Jahren 90,2%.



**Abbildung 27: DFS der adjuvanten Studienpopulation mit Kaplan-Meier Schätzer und 95% Konfidenzband**

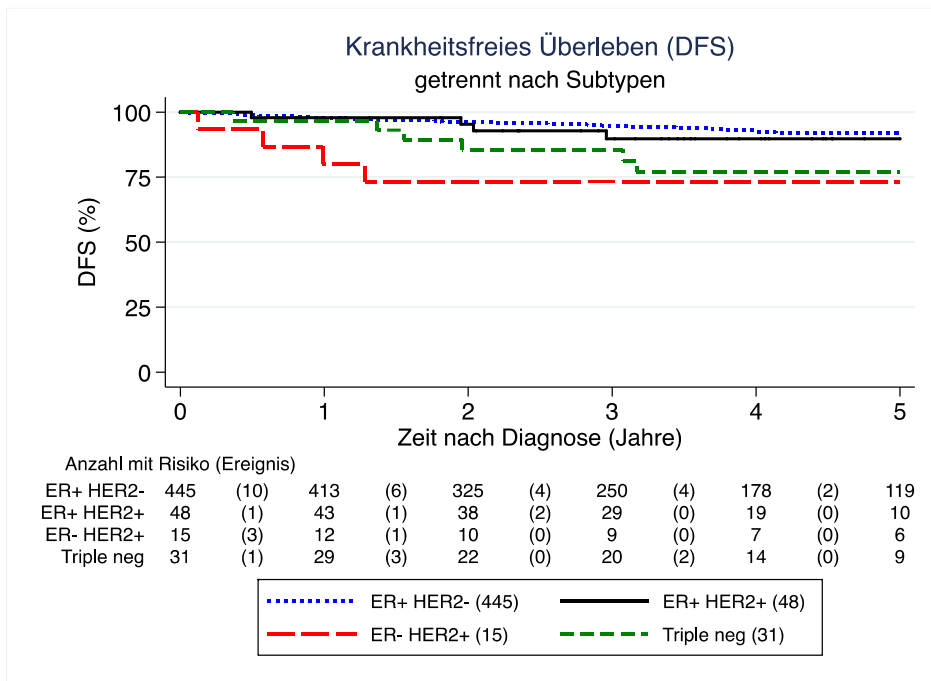
Die folgende Abbildung stellt das krankheitsfreie Überleben der adjuvanten Studienpopulation getrennt nach Stadien dar. Innerhalb des Stadiums I sind nach 1 Jahr 99,0% der Studienpopulation krankheitsfrei, nach 2 Jahren 97,5%, nach 3 Jahren 97,1% und nach 5 Jahren 95,7%. Innerhalb des Stadiums II sind nach dem 1. Jahr nach Diagnosestellung 96,3% krankheitsfrei, nach 2 Jahren 92,9%, nach 3 Jahren 92,1% und nach 5 Jahren 89,9%. Innerhalb des Stadiums III sind nach 1 Jahr 91,0% der Studienpopulation krankheitsfrei, nach 2 Jahren 85,7%, nach 3 Jahren 74,3% und nach 5 Jahren 61,5%.



**Abbildung 28: DFS der adjuvanten Studienpopulation, getrennt nach Stadien mit Kaplan-Meier Schätzer**

Das krankheitsfreie Überleben der adjuvanten Studienpopulation, getrennt nach molekularen Subtypen, zeigt die folgende Abbildung. Hierbei sind in der Gruppe der ER+/HER-2- Karzinome nach 1 Jahr 97,7% krankheitsfrei, nach 2 Jahren 96,1%, nach 3 Jahren 94,8% und nach 5 Jahren 91,9%. Innerhalb der Gruppe der ER+/HER-2+ Karzinome sind nach dem 1. Jahr nach Diagnosestellung 97,9% krankheitsfrei, nach dem 2. Jahr 95,4% und sowohl nach dem 3. Jahr als auch nach dem 5. Jahr beträgt die Rate der krankheitsfreien Patientinnen 89,8%. Hinsichtlich der Gruppe der ER-/HER-2+ Karzinome sind nach 1 Jahr 80,0% der Patientinnen krankheitsfrei, nach 2 Jahren, 3 Jahren und auch nach 5 Jahren beträgt diese Rate jeweils 73,3%. Die krankheitsfreie Überlebensrate der

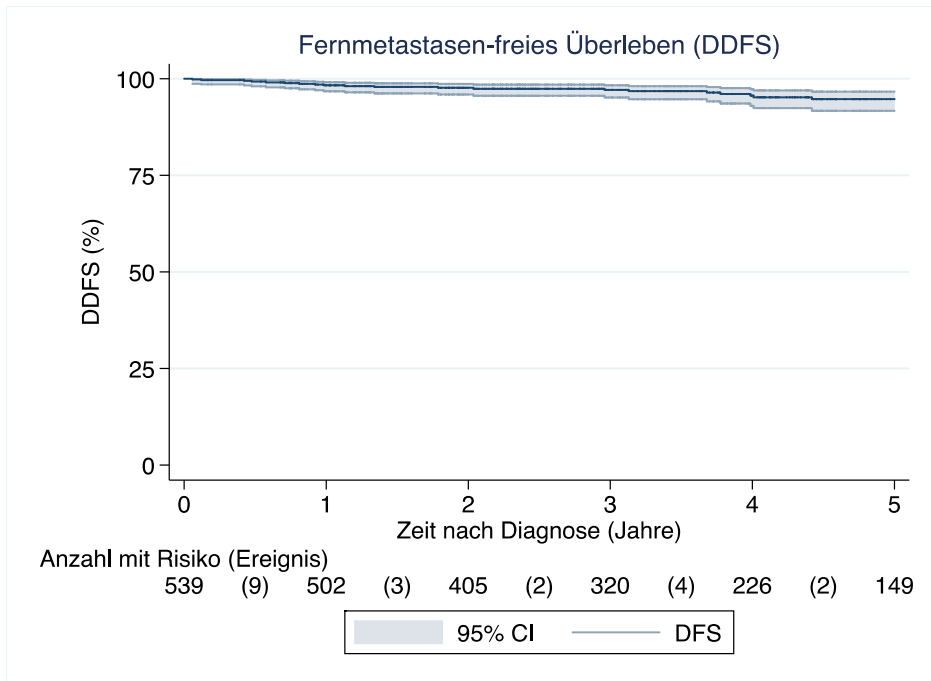
Patientinnen mit einem triple negativem Karzinom beträgt nach 1 Jahr 96,7%, nach 2 Jahren und nach 3 Jahren jeweils 85,6% und nach 5 Jahren 77,1%.



**Abbildung 29: DFS der adjuvanten Studienpopulation, getrennt nach Subtypen mit Kaplan-Meier Schätzer**

### 3.13.4 Fernmetastasen-freies Überleben (DDFS)

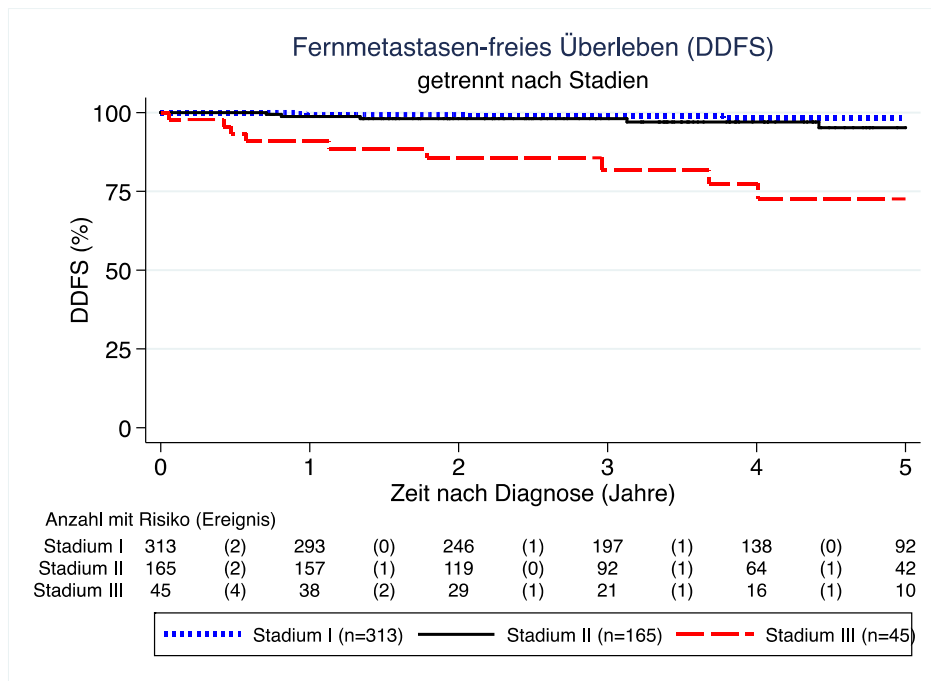
Bezüglich des Fernmetastasen-freien Überlebens der adjuvanten Studienpopulation sind 98,3% der Patientinnen nach 1 Jahr nach der Diagnose fernmetastasenfrei. Nach 2 Jahren sind dies 97,7% der Studienpopulation, nach 3 Jahren 97,1% und nach 5 Jahren 94,7%.



**Abbildung 30: DDFS der adjuvanten Studienpopulation mit Kaplan-Meier Schätzer und 95% Konfidenzband**

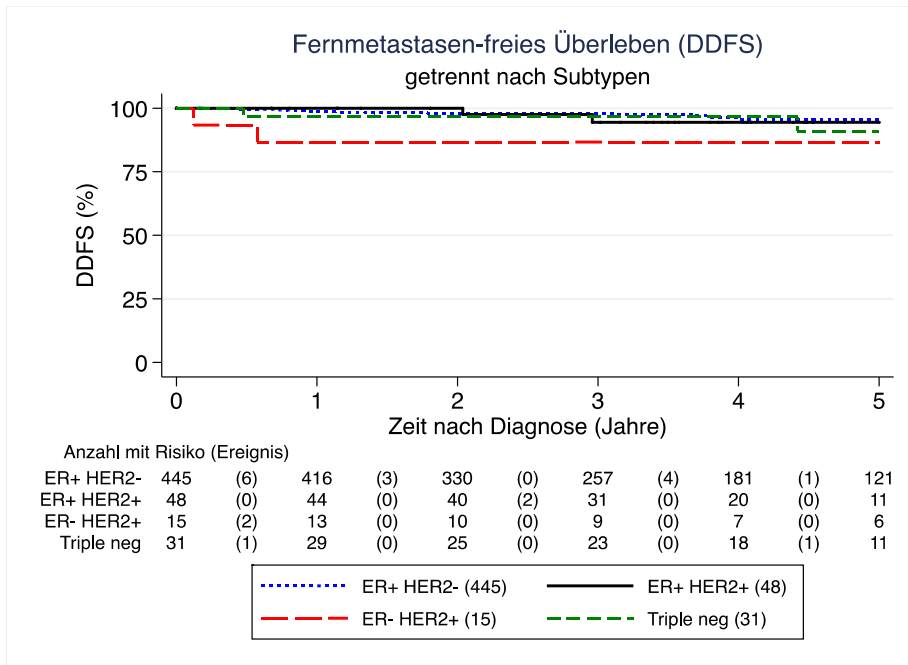
Trennt man das Fernmetastasen-freie Überleben der Studienpopulation nach deren Stadien auf, sehen diese Raten wie folgt aus: Im Stadium I sind sowohl nach 1 Jahr als auch nach 2 Jahren 99,3% der Patientinnen fernmetastasenfrei. Nach 3 Jahren sind dies 98,9% und nach 5 Jahren 98,3%. Innerhalb des Stadiums II sind nach 1 Jahr 96,3% fernmetastasenfrei, nach 2 Jahren 92,9%, nach 3 Jahren 92,1% und nach 5 Jahren 89,9%. Innerhalb des Stadiums III zeigen 91,0% der Studienpopulation keine Fernmetastasen nach dem 1. Jahr. Nach dem 2. Jahr beträgt diese Rate 85,7%, nach dem 3. Jahr 74,3% und nach dem 5. Jahr 61,5%.





**Abbildung 31: DDFS der adjuvanten Studienpopulation, getrennt nach Stadien mit Kaplan-Meier Schätzer**

Nachfolgend wird das Fernmetastasen-freie Überleben der adjuvanten Studienpopulation, getrennt nach molekularen Subtypen dargestellt. Hier zeigt sich, dass innerhalb der Gruppe der ER+/HER-2- Karzinome 98,6% der Patientinnen fernmetastasenfrei sind. Nach 2 Jahren und nach 3 Jahren sind dies 97,9% und nach 5 Jahren 95,5%. In der Gruppe der ER+/HER-2+ Karzinome sind sowohl nach 1, als auch nach 2 Jahren 100,0% metastasenfrei, nach 3 und 5 Jahren beträgt die Rate 94,5%. Innerhalb der ER-/HER-2+ Karzinome bleibt die Metastasen-freie Rate über alle 5 Jahre gleich und beträgt 86,9%. Patientinnen mit einem triple-negativen Karzinom sind in dieser Studie nach 1, nach 2 und nach 3 Jahren zu 96,7% metastasenfrei, nach 5 Jahren sind dies in dieser Gruppe 91,0%.

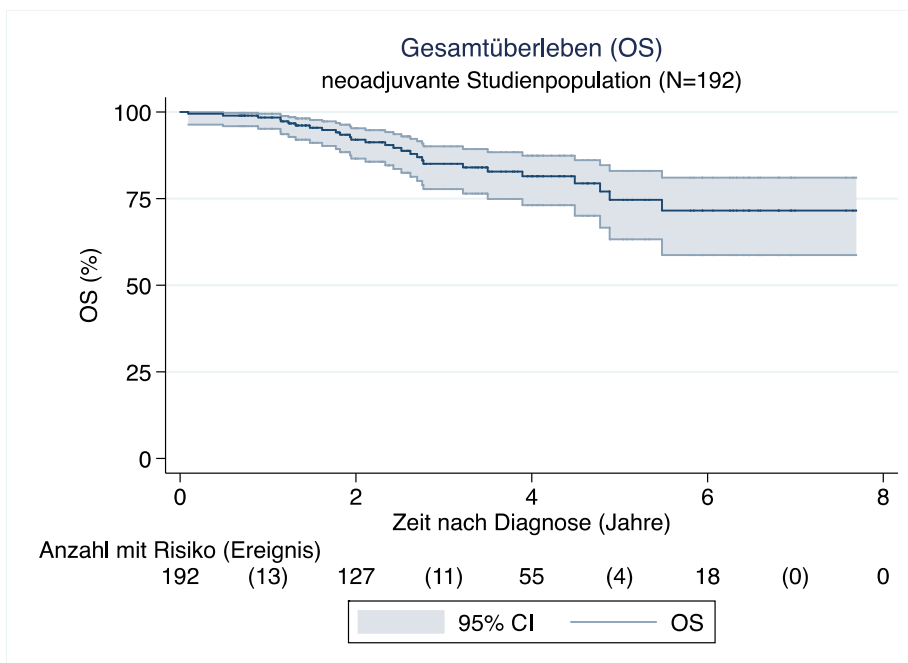


**Abbildung 32: DDFS der adjuvanten Studienpopulation, getrennt nach Subtypen mit Kaplan-Meier Schätzer**

### 3.14 Überlebensraten der neoadjuvanten Studienpopulation

#### 3.14.1 Gesamtüberleben (OS)

Die Gesamtüberlebensrate der neoadjuvanten Studienpopulation (n=192) beträgt nach 1 Jahr 98,4%, nach 2 Jahren 92,0%, nach 3 Jahren 85,0% und nach 5 Jahren 74,7%.



**Abbildung 33: Gesamtüberlebensrate der neoadjuvanten Studienpopulation mit Kaplan-Meier Schätzer und 95% Konfidenzband**

### 3.14.2 Brustkrebspezifisches Überleben (BCSS)

Die brustkrebspezifische Überlebensrate der neoadjuvanten Studienpopulation beträgt nach 1 Jahr 98,9%, nach 2 Jahren 94,9%, nach 3 Jahren 90,4% und nach 5 Jahren 85,1%.

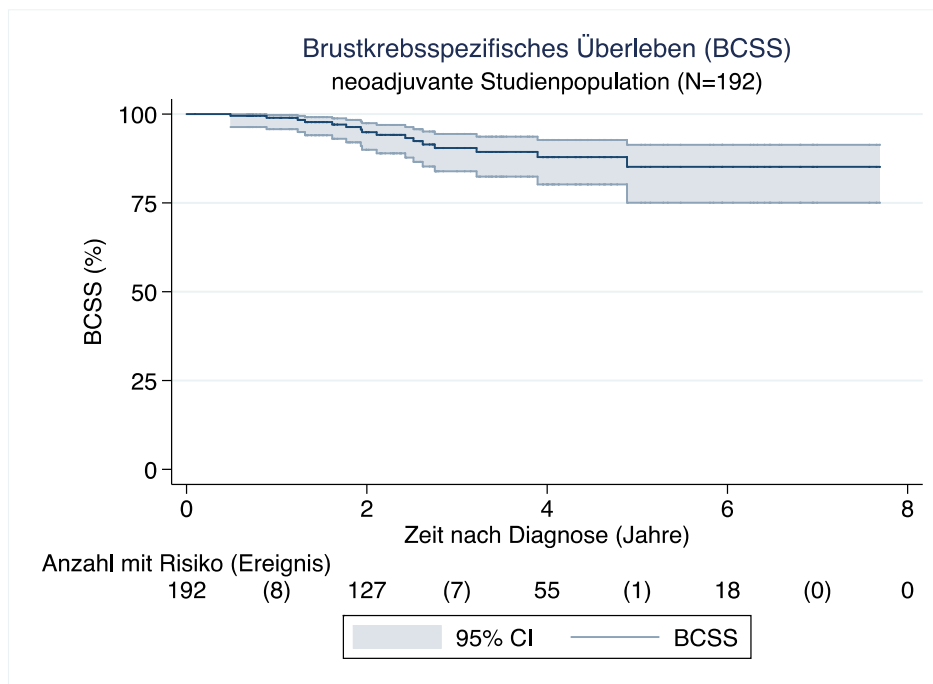
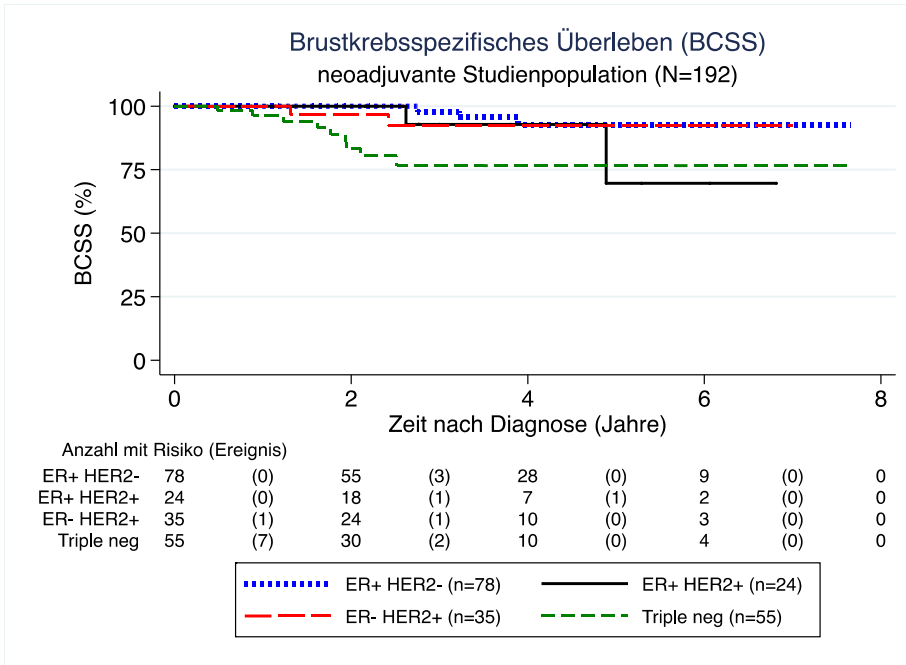


Abbildung 34: BCSS der neoadjuvanten Studienpopulation mit Kaplan-Meier Schätzer und 95% Konfidenzband

Die folgende Abbildung zeigt die brustkrebspezifischen Überlebensraten der neoadjuvanten Studienpopulation, getrennt nach den molekularen Subtypen. Die Gruppe ER+/HER-2- (n=78) zeigt nach 3 Jahren eine BCSS von 97,8% und nach 5 Jahren eine BCSS von 92,6%. Die Gruppe ER+/HER-2+ (n=24) zeigt nach 3 Jahren eine BCSS von 92,7% und nach 5 Jahren eine BCSS von 69,6%. Die Gruppe ER-/HER-2+ (n=35) zeigt eine BCSS von 92,6% sowohl nach 3 Jahren als auch nach 5 Jahren. Die Gruppe der triple-negativen Karzinome (n=55) zeigt eine BCSS von 76,6% ebenso sowohl nach 3 Jahren als auch nach 5 Jahren.

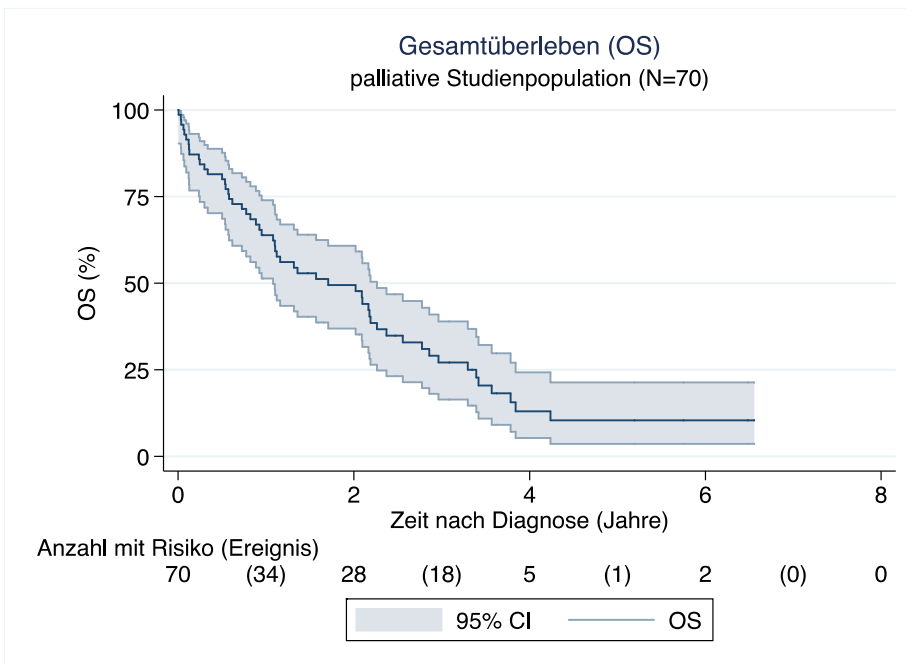


**Abbildung 35: BCSS der neoadjuvanten Studienpopulation, getrennt nach Subtypen mit Kaplan-Meier Schätzer**

### 3.15 Überlebensraten der palliativen Studienpopulation

#### 3.15.1 Gesamtüberleben (OS)

Die Gesamtüberlebensrate der palliativen Studienpopulation (n=70) beträgt nach 1 Jahr 63,9%, nach 2 Jahren 49,5%, nach 3 Jahren 21,1% und nach 5 Jahren 10,4%.



**Abbildung 36: Gesamtüberlebensrate der palliativen Studienpopulation mit Kaplan-Meier Schätzer und 95% Konfidenzband**

### 3.15.2 Brustkrebspezifisches Überleben (BCSS)

Die brustkrebspezifische Überlebensrate der palliativen Studienpopulation (n=70) beträgt nach 1 Jahr 65,9%, nach 2 Jahren 52,5%, nach 3 Jahren 32,0% und nach 5 Jahren 13,5%

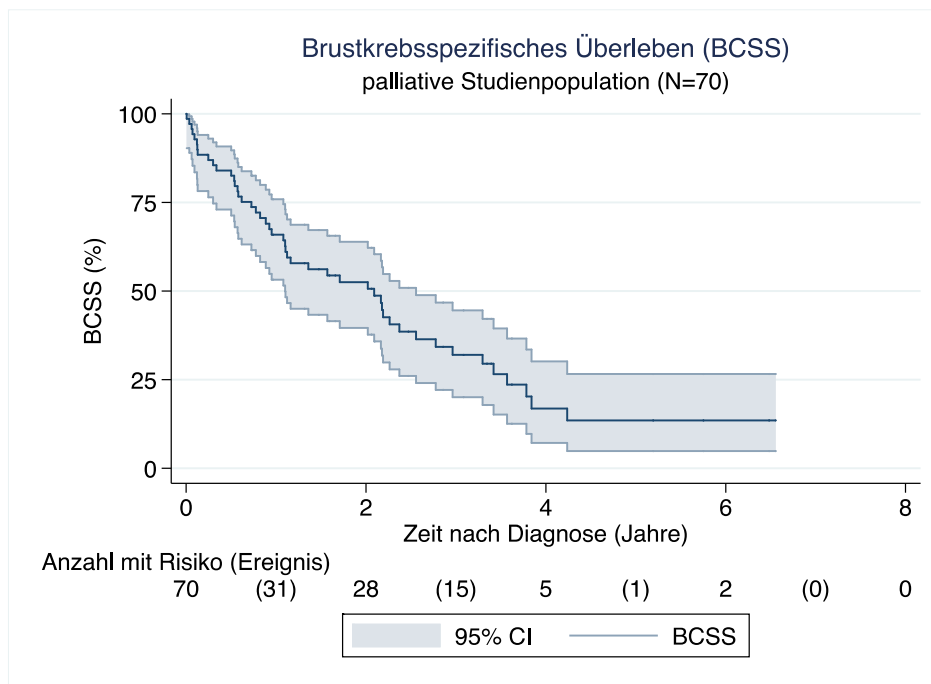
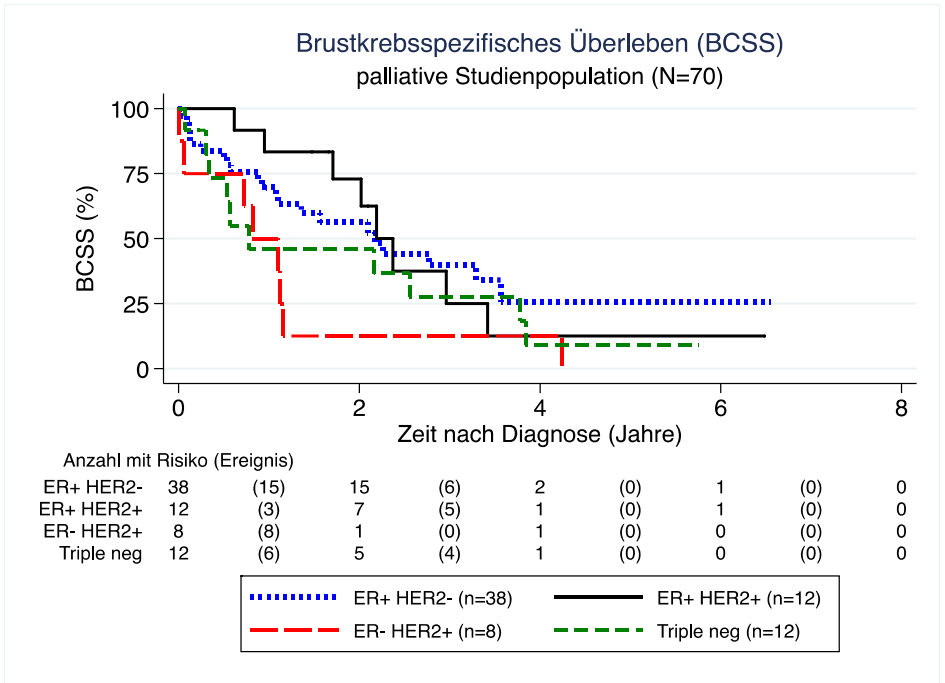


Abbildung 37: BCSS der palliativen Studienpopulation mit Kaplan-Meier Schätzer und 95% Konfidenzband

Die folgende Abbildung zeigt die brustkrebspezifischen Überlebensraten der palliativen Studienpopulation, getrennt nach den molekularen Subtypen. Die Gruppe ER+/HER-2- (n=38) zeigt nach 3 Jahren eine BCSS von 39,8% und nach 5 Jahren eine BCSS von 25,6%. Die Gruppe ER+/HER-2+ (n=12) zeigt nach 3 Jahren eine BCSS von 25,0% und nach 5 Jahren eine BCSS von 12,5%. Die Gruppe ER-/HER-2+ (n=6) zeigt eine BCSS von 12,5% nach 3 Jahren. Jene nach 5 Jahren beträgt 0,0%. Die Gruppe der triple-negativen Karzinome (n=12) zeigt eine BCSS von 27,5% nach 3 Jahren und eine BCSS von 9,2% nach 5 Jahren.



**Abbildung 38: BCSS der palliativen Studienpopulation, getrennt nach Subtypen mit Kaplan-Meier Schätzer**

## 4 Diskussion

Für die Therapie des Mammakarzinoms stehen mehrere, durch Leitlinien vorgegebene Behandlungsmethoden zur Verfügung, die je nach Patient an dessen Bedürfnisse angepasst werden. Diese Methoden beinhalten ein operatives Vorgehen sowie systemische Therapien und die Bestrahlungstherapie.

Ziel dieser Diplomarbeit ist es, einerseits die Zusammensetzung der primären Mammakarzinom-Fälle, die im Brustgesundheitszentrum Graz-West diagnostiziert und operiert und an der klinischen Abteilung für Onkologie an der Medizinischen Universitätsklinik Graz systemisch behandelt wurden, hinsichtlich der bekannten biologischen Untergruppen darzustellen und andererseits aufzuzeigen, wie sich jene Brustkrebsarten nach Behandlungsabschluss verhalten. Hierfür werden die für das Mammakarzinom definierten Outcome-Parameter herangezogen.

### 4.1 Erkrankungsalter

Der überwiegende Großteil aller 801 in diese Studie miteinbezogenen Patientinnen befand sich bei Diagnosestellung zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr. Das Durchschnittsalter beträgt 63,3 Jahre und der Median liegt bei 65 Jahren. Diese Daten entsprechen den publizierten Daten.

Die höchste Wahrscheinlichkeit einer Frau, an einem Mammakarzinom zu erkranken, besteht in der 5. Lebensdekade. (Riede, Werner, and Schäfer 2004) und das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 64 Jahren. (Wörmann et al. 2018)

### 4.2 Histologischer Subtyp

Der am häufigsten vorkommende Subtyp beim Mammakarzinom ist das invasive duktales Karzinom (nach neuer Nomenklatur: Non-special-type; NST) mit 65-80%. An zweiter Stelle steht das invasive lobuläre Karzinom mit einer Häufigkeit von ca. 10%, gefolgt vom tubulärem Karzinom, dem muzinösen Karzinom und schließlich dem medullären Karzinom. (Wörmann et al. 2018; Petru et al. 2011)

Auch in dieser Studie kommt mit 53,4% das NST-Karzinom am häufigsten vor, wobei weitere 24,4% eine Mischung aus einem NST-Karzinom und eines DCIS aufweisen. Die NST mit einer begleitenden DCIS Komponente werden allerdings zu der Gruppe der NST

hinzugezählt. Demnach macht diese Gruppe 77,8% aus und entspricht den berichteten Häufigkeiten. Ebenfalls an zweiter Stelle hinsichtlich der Häufigkeit steht das ILC mit 10,7%. An dritter Stelle folgt allerdings das muzinöse Karzinom mit 3,3% vor dem tubulären Karzinom mit 1,4%. Der Grund, weshalb in dieser Diplomarbeit das muzinöse Karzinom häufiger als das tubuläre Karzinom auftritt, könnte an der geringen Fallzahl an Patientinnen, die ein solches Karzinom aufweisen, liegen. (26 muzinöse Karzinome und 11 tubuläre Karzinome bei einer Gesamtfallzahl von 801 Patientinnen).

### **4.3 Tumorbiologie**

In einer Studie von Jatoi et al. aus dem Jahr 2007 mit einem Patientenkollektiv von 234.828 Frauen mit einem invasiven Karzinom, welches im Zeitraum von 1990 bis 2003 diagnostiziert wurde, haben 77% der Studienteilnehmerinnen ein östrogenrezeptorpositives Karzinom und die restlichen 23% ein östrogenrezeptornegatives Karzinom. (Jatoi et al. 2007) Diese Daten sind beinahe ident mit der Verteilung in dieser Diplomarbeit, wo 80,5% der 801 miteinbezogenen Patientinnen ein östrogenrezeptorpositives und 19,5% ein östrogenrezeptornegatives Karzinom aufweisen.

In einer weiteren Studie mit einer Studienpopulation von 4.692 Brustkrebspatientinnen wird der prozentuale Anteil der progesteronrezeptorpositiven Karzinome mit 77,2% angegeben (Inwald et al. 2013), jener Anteil beträgt in dieser Diplomarbeit 77,4%.

Eine Studie von Dowsett et al. gibt die Verteilung des Her-2 Status an. Diese sieht wie folgt aus: 16,1% haben ein Her-2 positives Karzinom und 83,9% ein Her-2 negatives Karzinom. (Dowsett et al. 2006). In dieser Diplomarbeit sind die Daten sehr ähnlich. 17,7% aller Patientinnen sind an einem Her-2 positiven und 82,3% an einem Her-2 negativen Karzinom erkrankt. Generell spricht ein Her-2 positives Karzinom für eine schlechtere Prognose als ein Her-2 negativer Tumor. (Carey, Perou, and Livasy 2006), seit der Behandlung mit der Anti-Her-2-Therapie hat sich das jedoch geändert. Die systemische Therapie war nicht im Fokus der aktuellen Diplomarbeit. Die meisten Patientinnen mit Her-2-neu positiver Erkrankung sind jedenfalls nach der Indikation evaluiert worden und haben mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit die entsprechende Therapie bekommen.

Laut einer Studie von Cheang et al. wird der Anteil der triple-negativen Karzinome mit 17% angegeben, wobei die Größe der Studienpopulation 3 744 beträgt. Patienten mit dieser Karzinomart haben eine schlechtere Prognose als jene mit einem positiven Hormonrezeptor. (Cheang et al. 2008) Dieser Wert ist durchaus vergleichbar mit jenem in



dieser Studie. Hier sind 12,2% aller in diese Diplomarbeit miteinbezogenen Patientinnen an einem triple-negativen Karzinom erkrankt.

Hinsichtlich des Ki-67 Proliferationsindex haben in dieser Arbeit 47,3% aller Patientinnen einen Ki-67 Index von 15 oder geringer und 52,9% einen Index, der mehr als 15 beträgt. Generell ist ein hoher Wert des Ki-67 Proliferationsindex mit einer schlechteren Prognose assoziiert. Allerdings wird dieser Wert aufgrund einer unzureichenden Qualitätskontrolle und uneinheitlichen Grenzwerten in der Routine nur als zusätzlicher Prognosefaktor verwendet. (Inwald et al. 2013)

#### **4.4 Histologisches Grading**

In dieser Diplomarbeit haben 16,4% der Patientinnen ein Mammakarzinom mit dem Grad I, weitere 46,2% ein Karzinom mit dem Grad II und 29,1% sind an einem Grad III – Mammakarzinom erkrankt. Bei 8,4% wurde der histologische Grad nicht ermittelt. Diese Zahlen lassen sich mit den Zahlen der folgenden Studie sehr gut vereinbaren: Hier haben 18,2% der Patientinnen ein Mammakarzinom mit dem Grad I, 56,7% ein Mammakarzinom mit dem Grad II und ein Karzinom mit dem Grad III haben 25,1%. (Inwald et al. 2013)

Das histologische Grading ist ein guter Prognosefaktor, da sich eine starke Korrelation zwischen dem Differenzierungsgrad und der Prognose nachweisen lässt. Je undifferenzierter das Gewebe, also je höher der Grad, desto schlechter ist die Prognose. (Elston and Ellis 1991).

#### **4.5 Tumorstadium**

Im Rahmen dieser Diplomarbeit wurde auch das Tumorstadium bei Diagnosestellung evaluiert.

Statistik Austria veröffentlichte im Dezember 2017 eine Tabelle mit den Krebsinzidenzen nach Stadium. Die Daten wurden zwischen 2013 und 2015 erhoben und teilt das Mammakarzinom in die Stadien „lokalisiert“, „regionalisiert“ und „disseminiert“ ein. Laut dieser Statistik befinden sich 51,2% der Frauen mit einem Mammakarzinom im lokalisierten Stadium, 22,7% im regionalisierten Stadium und 5,7% im disseminierten Stadium. Bei 17,6% der Patientinnen ist das Tumorstadium unbekannt und 2,8% sind sogenannte DCO-Fälle (Death-Certificate-Only). (Statistik Austria 2017).

In dieser Diplomarbeit konnten bei 51,4% aller 801 Patientinnen bei Diagnosestellung keine Lymphknotenmetastasen festgestellt werden, dieser Anteil befindet sich somit im lokalisierten Stadium und dieser Wert entspricht auch den Daten von Statistik Austria. Bei 19,6 % waren bei Diagnosestellung Lymphknotenmetastasen vorhanden, was dem regionalisierten Stadium entspricht und bei 12,61% wurde der Lymphknotenstatus nicht beurteilt. Im disseminierten Stadium, wo Patientinnen Fernmetastasen aufweisen, befinden sich in dieser Diplomarbeit 8,7%. Generell sind alle Werte hinsichtlich des Stadiums mit den von Statistik Austria publizierten Daten vergleichbar.

Der Befall der axillären Lymphknoten ist ein sehr guter Prognosefaktor. Tritt ein Lokalrezidiv auf, beschränkt sich die mediane Überlebenszeit auf etwa 66 Monate, diese beträgt bei einem lokoregionären Rezidiv ca. 44 Monate. Bei einem Auftreten von Knochenmetastasen beträgt die mediane Überlebenszeit 26 Monate und bei anderen Organmetastasen zwischen 6 und 11 Monaten. (Breckwoldt, Kaufmann, and Pflaiderer 2008). Generell kann davon ausgegangen werden, dass bei fortgeschritteneren Tumoren und einem dementsprechend höheren Stadium auch die Prognose schlechter ausfällt. Zudem erhöht sich mit Fortschreiten des Tumors auch die Wahrscheinlichkeit einer Metastasierung, was wiederum eine schlechtere Prognose mit sich zieht. (Petru et al. 2011)

## **4.6 Operative Therapie**

Heutzutage ist es möglich, in 60 – 80% der Fälle ein brusterhaltendes operatives Verfahren durchzuführen. Generell wird hierbei das Ziel verfolgt, minimale Veränderung am Körper bei maximaler Kontrolle der vom Tumor befallenen Region zu verursachen. (Breckwoldt, Kaufmann, and Pflaiderer 2008)

Auch in dieser Studie wurden 61,4% aller Patientinnen, die sich einer Operation unterzogen haben, brusterhaltend operiert, während bei 25,0% eine Ablatio erfolgte.

## **4.7 Überlebensdaten**

In dieser Diplomarbeit beträgt das Brustkrebspezifische Überleben der gesamten Studienpopulation 3 Jahre nach Diagnosestellung 90,8% und 5 Jahre nach Diagnosestellung 86,4%. Statistik Austria veröffentlichte dazu ebenfalls eine Tabelle, in welcher ersichtlich war, dass die Überlebensraten bei Frauen 3 Jahre nach Diagnosestellung 90,4% und nach 5 Jahren 86,3% beträgt. (Statistik Austria 2017) Somit

sind die Überlebensdaten im Brustgesundheitszentrum Graz-West praktisch ident, verglichen mit jenen Daten aus ganz Österreich.

Vergleicht man die Daten des Gesamtüberlebens mit denen des brustkrebsspezifischen Überlebens, so stellt man fest, dass die Gesamtüberlebensraten etwas niedriger sind als die Raten für das BCSS. Dies ist darauf zurückzuführen, dass in die Gesamtüberlebensraten auch Brustkrebs-unabhängige Todesursachen miteinbezogen werden und somit das Gesamtüberleben der jeweiligen Studienpopulation mehr verkürzt wird.

Hinsichtlich des brustkrebsspezifischen Überlebens hat die adjuvante Studienpopulation das beste Outcome (5 Jahre nach Diagnosestellung: 95,7%), gefolgt von der neoadjuvanten Studienpopulation (nach 5 Jahren 85,1) und der palliativen Studienpopulation, wo die BCSS nach 5 Jahren lediglich 13,5% beträgt. Da im palliativen Setting das Tumorwachstum bereits so weit fortgeschritten ist, dass eine Heilung nicht mehr möglich ist, ist eine so geringe Überlebensrate zu erwarten. Die etwas schlechteren Überlebensraten der neoadjuvanten Studienpopulation lassen sich dadurch erklären, dass Patientinnen mit einer prognostisch schlechteren Tumorbiologie und höheren Tumorstadien mit häufigerem Lymphknotenbefall eher für eine neoadjuvante Therapie in Frage kommen und dieser unterzogen werden.

Bezüglich der Tumorbiologie ergibt sich folgendes Bild: In allen Therapiesettings (adjuvant, neoadjuvant, palliativ) haben Patientinnen mit einem HER-2 positiven Karzinom und jene mit einem Triple-negativen Karzinom das schlechtere Outcome als Patientinnen mit einem hormonrezeptorpositiven bzw. einem HER-2 negativen Karzinom. Auch eine Hormonrezeptornegativität ist mit einer schlechteren Überlebensrate assoziiert. Die genauen Daten sind den Punkten 3.13.2, 3.14.2 und 3.15.2 zu entnehmen. Zu demselben Schluss kommt auch eine retrospektive Studie von Carey et al. aus dem Jahr 2006 (Carey, Perou, and Livasy 2006).

Weiters kann aufgezeigt werden, dass die Überlebensraten in dieser Arbeit umso schlechter sind, je höher das histologische Grading und je niedriger somit der Differenzierungsgrad ist. In der adjuvanten Studienpopulation haben Patientinnen mit einem Grad I Mammakarzinom eine 5-Jahres BCSS von 98,1%, jene mit einem Grad II Karzinom eine 5-Jahres BCSS von 95,8% und Patientinnen mit einem Grad 3 Mammakarzinom haben eine 5-Jahres BCSS von 79,2%. Dasselbe Bild ergibt sich ebenfalls sowohl für das krankheitsfreie Überleben (DFS) als auch für das Fernmetastasen-freie Überleben (DDFS) der adjuvanten Studienpopulation, wo ebenfalls ein höherer Wert des histologischen Gradings mit einer schlechteren Überlebensrate assoziiert ist.

## 5 Conclusio

Aufgrund des häufigen Vorkommens von Mammakarzinomen bei Frauen ist es sehr wichtig, die derzeitigen Therapiestrategien und die Überlebensdaten ständig zu eruieren und zu vergleichen, um mögliche Ansätze zur Optimierung der Behandlung zu finden. Im Rahmen dieser Diplomarbeit wurden die Überlebensdaten von 801 Patientinnen mit einem primären Mammakarzinom, deren Diagnosen im Brustgesundheitszentrum Graz – West gestellt wurden, ausgewertet und mit anderen Studien zu diesem Thema verglichen.

Im Rahmen der Gesamtanalyse und –auswertung der Daten sind keine besonderen Auffälligkeiten oder Überraschungen aufgetreten. Die Daten, die in dieser Arbeit ausgewertet wurden, entsprechen den publizierten Überlebensdaten, was insgesamt für eine sehr gute Qualität der erfolgten Behandlungen der Patientinnen, die im Brustgesundheitszentrum Graz – West diagnostiziert und operiert und auf der Klinischen Abteilung für Onkologie der Medizinischen Universität Graz systemisch behandelt wurden, spricht.

## 6 Literaturverzeichnis

- Anderhuber, Friedrich, Franz Pera, and Johannes Streicher. 2012. *Waldeyer Anatomie Des Menschen*. 19. Auflage. Walter de Gruyter GmbH & Co. KG Berlin / Boston.
- Böcker, Werner, Helmut Denk, Phillipp U. Heitz, Holger Moch, Gerald Höfler, and Hans Kreipe. 2012. *Pathologie*. 5. Auflage. Elsevier GmbH, München.
- Breckwoldt, Meinert, Manfred Kaufmann, and Albrecht Pfeleiderer. 2008. *Gynäkologie Und Geburtshilfe*. 5. Auflage. Thieme Verlag.
- Carey, Lisa A., Charles M. Perou, and Chad A. Livasy. 2006. "Race, Breast Cancer Subtypes, and Survival in the Carolina Breast Cancer Study." *JAMA* 295 (21): 2492–2502. doi:10.1001/jama.295.21.2492.
- Cheang, Maggie C. U., David Voduc, Chris Bajdik, Samuel Leung, Steven McKinney, Stephen K. Chia, Charles M. Perou, and Torsten O. Nielsen. 2008. "Basal-Like Breast Cancer Defined by Five Biomarkers Has Superior Prognostic Value than Triple-Negative Phenotype." *Clinical Cancer Research* 14 (5): 1368–76. doi:10.1158/1078-0432.CCR-07-1658.
- Cuzick, J., T. Powles, U. Veronesi, J. Forbes, R. Edwards, S. Ashley, and P. Boyle. 2003. "Overview of the Main Outcomes in Breast-Cancer Prevention Trials." *The Lancet* 361 (9354): 296–300. doi:https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12342-2.
- Deutsche Krebsgesellschaft. 2017. "S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie Und Nachsorge Des Mammakarzinoms Version 4.0, 2017 AWMF Registernummer: 032-045OL." *Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)*. <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/>.
- Dowsett, M., J. Houghton, C. Iden, J. Salter, J. Farndon, R. A'Hern, R. Sainsbury, and M. Baum. 2006. "Benefit from Adjuvant Tamoxifen Therapy in Primary Breast Cancer Patients According Oestrogen Receptor, Progesterone Receptor, EGF Receptor and HER2 Status." *Annals of Oncology* 17 (5): 818–26. <https://academic.oup.com/annonc/article/17/5/818/170067>.
- Elston, CW, and IO Ellis. 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 (5): 403–10. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1757079>.

- Giuliano, Armando E., James L. Connolly, Stephen B. Edge, Elizabeth A. Mittendorf, Hope S. Rugo, Lawrence J. Solin, Donald J. Weaver, David J. Winchester, and Gabriel N. Hortobagyi. 2017. "Breast Cancer-Major Changes in the American Joint Committee on Cancer Eighth Edition Cancer Staging Manual." *CA-Cancer J. Clin.* 67 (4): 255–345. doi:10.3322/caac.21393.
- Huebner, Jutta. 2014. *Onkologie Interdisziplinär*. 1. Auflage. Schattauer GmbH.
- Inwald, E. C., M. Klinkhammer-Schalke, F. Hofstädter, F. Zeman, M. Koller, M. Gerstenhauer, and O. Ortmann. 2013. "Ki-67 Is a Prognostic Parameter in Breast Cancer Patients: Results of a Large Population-Based Cohort of a Cancer Registry." *Breast Cancer Research and Treatment* 139 (2): 539–52. doi:10.1007/s10549-013-2560-8.
- Janni, Wolfgang, Bernd Gerber, Harald Sommer, Michael Untch, Annette Krause, Darius Dian, Ingo Runnebaum, Brigitte Rack, and Klaus Friese. 2005. "Zertifizierte Medizinische Fortbildung: Therapie Des Primären, Invasiven Mammakarzinoms." *Deutsches Ärzteblatt* 102 (41): A2795-2804. <https://www.aerzteblatt.de/archiv/48722/Zertifizierte-medizinische-Fortbildung-Therapie-des-primären-invasiven-Mammakarzinoms>.
- Jatoi, Ismail, Bingshu E. Chen, William F. Anderson, and Philip S. Rosenberg. 2007. "Breast Cancer Mortality Trends in the United States According to Estrogen Receptor Status and Age at Diagnosis." *Journal of Clinical Oncology* 25 (13): 1683–90. doi:10.1200/JCO.2006.09.2106.
- Petru, Edgar, Walter Jonat, Daniel Fink, and Ossi Köchli. 2011. *Praxisbuch Gynäkologische Onkologie*. 3. Auflage. Springer.
- Petru, Edgar, P. Regitnig, V. Bjelic-Radasic, T. Aigmüller, M. Ratschek, R. Laky, K. Tamussino, and J. Geigl. 2015. *Gynäkologie*. 9. Auflage. Graz: Servicebetrieb ÖH-Uni Graz GmbH.
- Riede, Ursus-Nikolaus, Martin Werner, and Hans Eckart Schäfer. 2004. *Allgemeine Und Spezielle Pathologie*. 5. Auflage. Thieme Verlag.
- Scholzen, Thomas, and Johannes Gerdes. 2000. "The Ki-67 Protein: From the Known and the Unkown." *Journal of Cellular Physiology* 182 (3): 311–22. doi:10.1002/(SICI)1097-4652(200003)182:3<311::AID-JCP1>3.0.CO;2-9.
- Schünke, Michael, Erik Schulte, and Udo Schumacher. 2011. *Prometheus Lernatlas Der Anatomie*. 3. Auflage. Georg Thieme Verlag, Stuttgart.

- Senkus, E., S. Kyriakides, S. Ohno, F. Penault-Llorca, P. Poortmans, E. Rutgers, S. Zackrisson, and F. Cardoso. 2015. "Primary Breast Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines." *Annals of Oncology* 26 (5): v8–30. <https://www.esmo.org/Guidelines/Breast-Cancer/Primary-Breast-Cancer>.
- Statistik Austria. 2017. "Krebsinzidenz Im Überblick Im Österreichischem Krebsregister." [https://www.statistik.at/web\\_de/statistiken/menschen\\_und\\_gesellschaft/gesundheit/krebs/erkrankungen/brust/index.html](https://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/krebs/erkrankungen/brust/index.html).
- Tscheliessnig, KH., S. Uranüs, and G. Pierer. 2005. *Lehrbuch Der Allgemeinen Und Speziellen Chirurgie*. 3. Auflage. Verlag Wilhelm Maudrich.
- Weyerstahl, Thomas, and Manfred Stauber. 2013. *Duale Reihe - Gynäkologie Und Geburtshilfe*. 4. Auflage. Thieme Verlag.
- Wörmann, Bernhard, Stefan Aebi, Marija Balic, Thomas Decker, Tanja Fehm, Richard Greil, Nadia Harbeck, et al. 2018. "Mammakarzinom Der Frau." <http://www.oegho.at/onkopedia-leitlinien/solide-tumore/mammakarzinom-der-frau.html>.