

Diplomarbeit

Langzeit-Follow-Up von Brustkrebspatientinnen nach neoadjuvanter Chemotherapie

eingereicht von

Rajarshi Ghosh

Geb.Dat.: 25.08.1982

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Universitätsklinikum für Frauenheilkunde Graz

unter der Anleitung von

Assoz. Prof.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med.univ. et scient.med. Vesna Bjelic-Radisic

und

Ao.Univ.Prof. DI. Dr. Josef Haas

und

Ao.Univ.Prof. Dr.med.univ Farid Moinfar

Ort, Datum

(Unterschrift)

Eidesstattliche Erklärung

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

Graz, am

Unterschrift

Danksagungen

Zunächst möchte ich mich bei meiner Diplomarbeitsbetreuerin Frau Assoz. Prof.in Dr.in med.univ. et scient.med. Vesna Bjelic-Radisic, die sich trotz Ihrer herausfordernden Arbeit, immer Zeit für mich einräumte und positiv motivieren konnte, meinem Zweitbetreuer Ao.Univ.Prof. DI. Dr. Josef Haas, dessen Ratschläge ich sehr zu schätzen lernte und Ao.Univ.Prof. Dr.med.univ Farid Moinfar für ihre Unterstützung und Betreuung bei der Erstellung der vorliegenden Arbeit herzlichsten Dank aussprechen. Durch sie habe ich eine wissenschaftliche Herangehensweise bei der Erstellung dieser Arbeit erlernt.

Ein besonderer Dank gilt meiner ganzen Familie für ihre Unterstützung und ihr Vertrauen in mich. Weiters meinen Freunden Nicholas Landowski, Theresa Spiess, Patrick Todjeras, Marina Ebner, Angelika Mittendorfer, Wolfgang Bayer, Christian Haas, Trishani Selvasingam und vielen mehr, welche mich oftmals aufmunterten und motivierten.

Abstract

In diesem Langzeit-follow-up wurden Patientinnen mit Mammakarzinom, die sich einer neoadjuvanten Chemotherapie unterzogen, in Bezug auf overall survival (OS)und disease free survival (DFS) mit jener in der Literatur gefundenen Ergebnisse retrospektiv verglichen.

130 Patientinnen, bei welchen kein primär metastasiertes, histologisch gesichertes, unilaterales Mammakarzinom diagnostiziert wurde, sind dabei erfasst worden.

Wir stellten statistisch signifikante Unterschiede bei einigen unserer Variablen fest. Unter anderem, je kleiner das T-Stadium zu allen Untersuchungszeiten (prätherapeutisch mit $p=0,002$, präoperativ mit $0,001$ wie auch pathologisch mit $p=0,016$) war, ein jeweils besseres OS vorgefunden wurde. Ähnliches Ergebnis zeigte das T-Stadium in Bezug auf das DFS. Bei der Anzahl der neoadjuvanten Zyklen verdeutlichte die 5-J-OS von 88,8% bei 6 Zyklen den Vorteil zu 1-5 Zyklen (5-J-OS: 69,1%) wie auch zu 7-14 Zyklen (5-J-OS: 66,7%). Weiters gab es bei brusterhaltender Therapie ein statistisch signifikant besseres OS $p=0,027$ als bei einer Mastektomie. Auch beim pN0-Stadium zeigte sich eine deutlich bessere OS als bei höheren pN-Stadien bei einem statistisch signifikanten Unterschied von $p=0,002$.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	ii
Abstract.....	iii
Inhaltsverzeichnis	iv
Glossar und Abkürzungen	vi
Abbildungsverzeichnis	vii
Tabellenverzeichnis	viii
2 Einleitung	9
2.1 Diagnostik.....	10
2.1.1 Anamnese	10
2.1.2 Brustuntersuchung.....	11
2.1.3 Mammographie.....	11
2.1.4 Sonographie.....	11
2.1.5 Magnetresonanz-Mammographie (MRM)	12
2.1.6 Histologische Abklärung.....	12
2.1.7 Aspirationszytologie.....	12
2.2 Therapieformen.....	12
2.2.1 Chirurgische Therapie	12
2.2.2 Irradiatio - Bestrahlung.....	13
2.2.3 Adjuvante systemische Therapie.....	13
2.2.4 Neoadjuvante Chemotherapie	14
3 Ziel der Arbeit / Fragestellung.....	15
4 Methode / Material	15
4.1 Patientensetting.....	15
4.1.1 Einschlusskriterien	15
4.1.2 Ausschlusskriterien.....	16
4.1.3 Patientendaten.....	16
4.1.4 Datensammlung.....	16
4.1.5 Zielvariablen.....	16
4.1.6 Statistische Auswertung	16
5 Ergebnisse – Resultate.....	18
5.1 Ergebnisse der Datenanalyse und Interpretation (Diskussion).....	18
5.1.1 Lokalisation der Erstmetastase, Lokalrezidiv und kontralaterales Rezidiv... 32	
6 Diskussion	34
7 Zusammenfassung	35
8 Literaturverzeichnis	36

Glossar und Abkürzungen

AI.....	Aromatasehemmer
B.....	Biopsie
BET.....	Brusterhaltende Therapie
DCIS.....	duktales carcinoma in situ
DFS.....	disease free survival
ER.....	Östrogenrezeptor
G.....	Grading
HR-Status.....	Hormonrezeptorstatus
HRT.....	hormonal replacement therapy
J.....	Jahre
KI 67.....	zelluläres Protein als Proliferationsmarker
LCIS.....	lobulares carcinoma in situ
MIB-1.....	monoklonaler Antikörper als Proliferationsmarker
MRM.....	Magnetresonanzmammographie
O.....	OP-Präparat
OS.....	overall survival
pCR.....	pathologic complete remission
PR.....	Progesteronrezeptor
RR.....	Relatives Risiko

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 - Korrelation Alter zu T-Stadium	22
Abbildung 2 - Korrelation OS zu T-Stadium (Prätherap.)	23
Abbildung 3 - Korrelation OS zu Her2-Status	24
Abbildung 4 - Korrelation OS zur Anzahl der verabreichten Zyklen	25
Abbildung 5 - Korrelation OS zu T-Stadium (Präop.)	26
Abbildung 6 - Korrelation OS zur Operationsart (Brust)	27
Abbildung 7 - Korrelation OS zu pT-Stadium	29
Abbildung 8 - Korrelation OS zu pN-Stadium.....	30
Abbildung 9 - Korrelation OS zu Regressionsgrad nach Sinn	31
Abbildung 10 - Korrelation OS zu Regressionsgrad nach Chevallier.....	32

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 - Risikofaktoren für das Mammakarzinom.....	9
Tabelle 2 - Patientinnencharakteristika N=130 5-J-OS.....	18
Tabelle 3 - Patientinnencharakteristika N=130 5-J-DFS.....	20

1

2 Einleitung

Das Mammakarzinom ist ein bösartiger, vom Epithel der Drüsenlobuli oder der Milchgänge ausgehender Tumor. (1) In der westlichen Welt liegt die Inzidenz bei 70-80 pro 100.000 Frauen pro Jahr, die Mortalität bei ca. 30 pro 100.000 Frauen pro Jahr. (2) In Österreich erkrankten 2009 insgesamt 4.955 Frauen an einem Mammakarzinom, wobei dies eine Neuerkrankungsrate von 69,4 pro 100.000 pro Frauen ergibt. (3) Das Mammakarzinom macht 26 % aller malignen Erkrankungen der Frau aus. (1) Nach dem jetzigen Stand des Wissens wird von verschiedenen Faktoren ausgegangen, die einen Einfluss auf die Entstehung des Mammakarzinomes haben.

Tabelle 1 - Risikofaktoren für das Mammakarzinom

<i>Risikofaktor</i>	<i>RR</i> [*]
Fettsucht, besonders in der Postmenopause	2-3
Alkohol (> 20g Ethanol / Tag)	1,5-2
Genetische Disposition (BRCA1-Gen, BRCA2-Gen), familiäre Belastung: Mammakarzinom bei der Mutter, Schwester	2-9
Kontralaterales Mammakarzinom	>10
frühe Menarche und späte Menopause, somit langer Östrogeneinfluss	1-2
HRT	1-3
Höheres Alter (>30 Jahre) bei ausgetragener Erstschwangerschaft	~3
Nulliparität	1,5-2,3
Mastopathie	
a) ohne Atypien	1-1,5
b) mit Atypien	2-10

Quelle: (1)

* Relatives Risiko

Des Weiteren zählen fleisch- und fettreiche Ernährung, Rauchen, gestörtes Östrogen-Gestagen-Verhältnis (Gestagenmangelhypothese), ansteigendes Risiko mit dem Alter, ionisierende Strahlen, Hyperprolaktinämie und ethnische Faktoren zu den weiteren Risikofaktoren für das Mammakarzinom. (1)

Die drei häufigsten Typen sind das invasiv duktales-, lobuläres- und das gemischte Mammakarzinom. Ca. 85-90 %, gehen vom Epithel der terminalen Ductuli (invasiv duktal) aus, 10-15% aus dem Epithel der Lobuli (invasiv lobulär), der Rest bilden die Gruppe, die sowohl Tumorzellen im lobulären als auch im duktalem Epithel besitzen. (1)

Sonderformen stellen das tubuläre, das medulläre und das muzinöse Karzinom dar. Eine Vorstufe stellt der Morbus Paget, welches direkt auf der Mamille zu finden ist und an der Oberfläche ein Carcinoma in situ aufweist, dar. Jenes Vorstadium kann auch vom lobulären oder duktalem Typ stammen und wird dann LCIS (lobuläres carcinoma in situ) oder DCIS (duktales carcinoma in situ) genannt. (4)

Für die Lokalisation wird die Brust in vier ca. gleichgroße Quadranten eingeteilt, wobei der obere äußere Quadrant mit ca. 55 % am häufigsten betroffen ist. Der obere innere Quadrant und die Mamillenregion sind mit einer Wahrscheinlichkeit von 15 %, der äußere untere mit 10 % und der untere innere Quadrant mit ca. 5 % betroffen. (1)

Zu einem geringen Teil wächst das Mammakarzinom multizentrisch (ca. 5-25 %), auch findet man bei ca. 5-10 % in der kontralateralen Brust ein weiteres Karzinom. (1)

In erster Linie metastasiert das Mammakarzinom in die umgebenden axillären Lymphknoten, des Weiteren kann es auch zu einer hämatogenen Metastasierung kommen. Diese führt dann häufig zu Absiedelungen in die Lungen, Leber, das Skelettsystem und das Gehirn. (1)

2.1 Diagnostik

Ein Überblick über die wichtigsten diagnostischen Methoden folgt.

2.1.1 Anamnese

Die Anamnese umfasst Fragen über:

- Reproduktive Anamnese, Kontrazeption,
-

- bisherige Erkrankungen, besonders Krebsanamnese,
- Familiäre Krebserkrankungen mit besonderem Augenmerk auf Mamma-, Ovarial- und Colonkarzinom,
- Lebensstil,
- Regelmäßige Medikamenteneinnahme (wenn ja, welche und in welcher Dosierung)
zb.: HRT

2.1.2 Brustuntersuchung

Die Brustuntersuchung umfasst die Inspektion und Palpation der Brust. Bei ersterer wird durch aufmerksames Hinsehen und Vergleichen auf Unebenheiten, Größenunterschiede, Vorwölbungen, Rötungen, Mamillenretraktionen, Sekretionen oder auf ein sogenanntes Orangenhautphänomen geachtet.

Bei der Palpation werden beide Brüste bimanuell und systematisch von Quadrant zu Quadrant abgetastet. Bei der Mamille wird durch leichten Druck auf etwaige Sekretionen jeglicher Art geachtet. Zum Schluss tastet man die axillären, die supraclaviculären und die infraclaviculären Lymphknoten.

Während des ganzen Vorganges achtet man, bei Auftreten suspekter Areale, auf exakte Lokalisation, Größe, Form, Hautfarbe, Abgrenzbarkeit und Verschieblichkeit zum restlichen Gewebe und Druckdolenz. (1)

2.1.3 Mammographie

Die Mammographie ist der Goldstandard der heutigen Mammakarzinomdiagnostik und bietet mit einer Sensitivität von 90% und einer Spezifität von 94%, insbesondere bei fettreichem Brustgewebe, eine gute Möglichkeit in der Frühdiagnostik. (1) (5) (6)

2.1.4 Sonographie

Neben der Mammographie stellt die Sonographie heutzutage die wichtigste Zusatzuntersuchung dar. Bei sonographisch darstellbaren Tumoren dient sie der exakten Abgrenzung, Bestimmung der Größe und Lokalisation des Tumors. Auch hilft sie bei der Unterscheidung von Zysten zu soliden Tumoren. Zu Screeningzwecken wird sie nicht eingesetzt. (1)

2.1.5 Magnetresonanz-Mammographie (MRM)

Diese diagnostische Methode wird als Zusatzuntersuchung bei Unklarheiten wie zum Beispiel bei Verdacht auf Multifokalität, Multizentrität, oder auf ein Rezidiv und bei Differenzialdiagnose zu einer Narbe durchgeführt. (1)

2.1.6 Histologische Abklärung

Bei suspekten Befunden wird unter Ultraschallkontrolle oder mammographischer bzw. MR-mammographischer Kontrolle die Stanzbiopsie oder Saugbiopsie durchgeführt, wobei ein Minimum von 5 Stanzzyllindern entnommen werden sollen. Sie gehört inzwischen zur Standardmethode. (1)

2.1.7 Aspirationszytologie

Auch als Feinnadel-Aspirationszytologie bekannt, wird bei tastbaren oder sonographisch darstellbaren Tumoren eingesetzt. Durch die genauere histologische Aussagekraft der Stanzbiopsie ist die Aspirationszytologie in den letzten Jahren in den Hintergrund gerückt. (1)

2.2 Therapieformen

2.2.1 Chirurgische Therapie

Ziel der chirurgischen Therapie ist eine lokale Kontrolle zu erreichen. Sie umfasst folgende Vorgehensweisen:

2.2.1.1 Modifizierte radikale Mastektomie

Hierbei wird das ganze Brustdrüsengewebe, die Level I und II Lymphknoten der Axilla und ein Teil des axillären Fettgewebes entfernt. (1) Die subkutane Mastektomie ist eine Sonderform der Mastektomie, bei welcher das ganze Brustdrüsengewebe entfernt, aber Haut, Mamille und Aroela erhalten bleiben und keine Lymphknotendisektion durchgeführt wird.

2.2.1.2 Brusterthaltende Therapie (BET)

Darunter versteht man unterschiedliche Vorgehensweisen wie beispielsweise eine Lumpektomie (Knotenentfernung), eine Segmentresektion oder eine Quadrantektomie bei welcher das Brustdrüsengewebe größtenteils erhalten bleibt. (1)

2.2.1.3 Sentinellymphknoten - Biopsie

Der Sentinel- oder Wächterlymphknoten ist jener Lymphknoten, der als erster im Lymphabflussgebiet erreicht wird und somit auch als erster mit Tumorzellen infiltriert wäre. Wenn dieser jedoch Tumorfreiheit aufweist, kann aufgrund hoher Spezifität (bis zu 100%) und Sensitivität (91,8 %) auf eine systematische Lymphonodektomie verzichtet werden. (1) (7)

2.2.1.4 Lymphonodektomie

Bei klinisch positiven axillären Lymphknoten bzw. bei positivem Sentinellymphknoten wird eine axilläre Dissektion (Level I und II) durchgeführt um befallene Lymphknoten zu entfernen und ein Staging zu ermöglichen. (1)

2.2.2 Irradiatio - Bestrahlung

Bei einer BET wird die postoperative Bestrahlung standardmäßig durchgeführt, um das Risiko eines Lokalrezidives zu minimieren. Zusätzlich ist diese nach einer Mastektomie bei ausgedehnten Tumoren (T3 u. T4) und oder ausgeprägtem Lymphknotenbefall ($n > 3$) indiziert. (8)

2.2.3 Adjuvante systemische Therapie

2.2.3.1 Adjuvante Chemotherapie

Zur Verfügung stehen hierfür Zytostatika (AC: Doxorubicin, Cyclophosphamid / EC: Epirubicin, Cyclophosphamid / FEC: 5-Fluorourazil, Epirubicin, Cyclophosphamid bzw. CMF: Cyclophosphamid, Methotrexat, 5-Fluorourazil; Taxan, Doxorubicin, Epirubicin), die nach bestimmten Chemotherapieschemata und -dosierungen verabreicht werden. (1)

2.2.3.2 Zielgerichtete Therapie

Hierbei werden monoklonale Antikörper (Trastuzumab) eingesetzt. Diese Behandlung kommt dann in Frage, wenn es sich um ein HER2/neu positives Mamma-Ca handelt.

Derzeit werden weitere zielgerichtete Therapien, wie z.B. Pertuzumab, Everolimus, etc. auf ihre Wirksamkeit und Sicherheit in Studien geprüft. (9) Des Weiteren können auch Angiogenesehemmer eingesetzt werden (z.B. Bevacizumab). (1)

2.2.3.3 Endokrine Therapie

Durch eine ovarielle Suppression durch GnRH-Agonisten, operative ovarielle Ablation, Antiöstrogene (Tamoxifen), oder Aromatasehemmer (AI) wird versucht, das Wachstum des hormonrezeptorpositiven Mamma-Ca zu hemmen. Bei postmenopausalen Frauen sind zu 70 – 80 % Mamma-Ca hormonrezeptorpositiv, bei prämenopausalen Frauen, bei zu 50 – 60 %. (1)

2.2.4 Neoadjuvante Chemotherapie

Sie wird bei primär inoperablen, inflammatorischen oder bei Mamma-Ca, bei welchen primär keine Brustreihaltung möglich ist, durchgeführt bzw. um bessere ästhetische Ergebnisse zu erreichen. Ziel der Therapie ist präoperativ eine Chemotherapie zu verabreichen um den Tumor zu verkleinern bzw. das Ansprechen des Tumors auf die Chemotherapie zu beurteilen. (10) (11)

In erster Linie wird die vollständige Erradikation aller Tumorzellen angestrebt. Die pathological complete remission (pCR) gilt hierfür als Surrogatmarker. Eine pCR wird in der Literatur unterschiedlich definiert:

Ausbleiben invasiver Tumorzellen in der Brust und axillären Region, unabhängig vom Vorhandensein von DCIS/LCIS.

Ausbleiben eines DCIS und eines invasiven Karzinomes in der Brust und in der axillären Region.

Ausbleiben eines invasiven Karzinomes in der Brust ohne Rücksicht auf Lymphknotenstatus in der Axilla. (12) (13)

Durch den Einsatz neoadjuvanter Chemotherapie, kann die Mastektomierate um 16,6% zugunsten einer brusterhaltenden Therapie (BET), verringert werden. (14) Durch die Verkleinerung des Tumors, muss man auch weniger Gewebe entfernen, wodurch man auch bessere ästhetische Ergebnisse erreichen kann.

Noch ein erheblicher Vorteil dieser Therapie ist die Möglichkeit der Individualisierung.

Wenn das Mammakarzinom bereits nach 2-4 Zyklen ein Ansprechen aufweist, erhöht sich die Chance auf eine pCR um das 4 Fache. Bei Nichtansprechen kann die Therapie umgestellt oder abgebrochen werden. (10)

Wichtige Faktoren für eine pCR sind das Grading (G), der Hormonrezeptorstatus (HR-Status) und der Proliferationsindex (MiB-1), KI67. (10)

Wenn eine Tumorprogression unter neoadjuvanter Chemotherapie auftritt, wird nach Abbruch dieser, eine Operation angestrebt. (10)

3 Ziel der Arbeit / Fragestellung

Ziel der Studie ist die Evaluierung des Langzeit - Follow - Up der Patientinnen mit diagnostiziertem Mammakarzinom, die eine neoadjuvante Chemotherapie erhalten haben.

Die erhobenen Daten an unseren Patientinnen werden in Bezug auf disease free survival (DFS) und overall survival (OS) mit der in der Literatur vorhandenen Ergebnisse verglichen.

4 Methode / Material

4.1 Patientensetting

Es wurden Daten von insgesamt 130 Patientinnen mit diagnostiziertem Mammakarzinom, die im Zeitraum von 01.01.1980 bis 31.12.2010 an der Universitätsfrauenklinik Graz (UFK) mit einer neoadjuvanten Chemotherapie behandelt worden sind, erhoben. 12 (9,2%) Frauen erhielten eine Herceptin-Therapie.

4.1.1 Einschlusskriterien

- Frauen, die an der UFK wegen eines primären Mammakarzinomes im Zeitraum von 01.01.1980 bis 31.12.2010 mit einer neoadjuvanten Chemotherapie behandelt wurden und im Anschluss einer operativen Therapie unterzogen wurden
 - Die Diagnose Mammakarzinom wurde histologisch gesichert
-

4.1.2 Ausschlusskriterien

- Zum Zeitpunkt der Diagnose ist bereits ein bilaterales Mammakarzinom vorhanden
- Männliche Patienten mit Mammakarzinom
- Primär metastasierte Mammakarzinome

4.1.3 Patientendaten

Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv, womit es für Patientinnen zu keinem Risiko führen konnte. Es werden unter Einhaltung des Datenschutzes Daten aus OpenMedocs und aus den Krankengeschichten der Patientinnen verwendet. Erhoben wurden folgende klinische Daten: Alter, Menopausenstatus, prätherapeutisches und präoperatives klinisches T-Stadium, Histologie der Biopsie und des OP-Präparates, Tumorgrad, Her2/neu, ER- u PR-Score, neoadjuvante Chemotherapieart u. Anzahl der Zyklen, Operationsart der Brust / Axilla, pathologisches N-/T-Stadium, DFS, Lokalisation der Erstmetastase, OS und Regressionsgrad nach Sinn / Chevallier.

Für diese Studie wurde von der Ethikkommission eine befürwortete Stellungnahme mit der Nummer 24-409 ex 11/12 abgegeben.

4.1.4 Datensammlung

Die Patientendaten wurden in eine Microsoft Office Excel 2007 Datenbank eingegeben. Die Verarbeitung erfolgte indirekt personenbezogen, wobei die Kodierung mit fortlaufender Nummerierung erfolgte.

4.1.5 Zielvariablen

- DFS
- OS

4.1.6 Statistische Auswertung

- Datenanalyse erfolgt unter Zuhilfenahme von SPSS
- Deskriptive Statistik; Survivalanalyse, Logistische Regression

Die Excel-Daten wurden auf Plausibilität geprüft. Neben deskriptiven Kennzahlen (Mittelwert, Standardabweichung, Median und Quantilen für metrische Merkmale, absolute und relative Häufigkeiten für kategoriell skalierte Merkmale) wurden auch Boxplots bzw. Balkendiagramme/Histogramme zur Analyse verwendet.

Methoden der Survival-Analyse, im Besonderen Kaplan-Meier-Plots, Logrank-Tests wurden für die Zielgrößen DFS und OS verwendet. Testergebnisse mit $p < 0,05$ wurden als signifikant ausgewiesen.

Alle Analysen wurden mit SPSS Version 20 (SPSS Inc, Chicago, IL.) von Prof. Haas durchgeführt.

5 Ergebnisse – Resultate

5.1 Ergebnisse der Datenanalyse und Interpretation (Diskussion)

Tabelle 2 - Patientinnencharakteristika N=130 5-J-OS

OS		N(%)	OS	5-Jahres-OS	Signifikanz
Alter N=130	≤ 45	42(32,3)	28	79,9%	P=0,817
	46 - 60	53(40,8)	36	74,8%	
	> 60	35(26,9)	24	78,1%	
Menopausenstatus N=125	Peri	5(4,0)	3	60,0%	P=0,921
	Post	61(48,8)	42	80,9%	
	Prä	59(47,2)	39	74,2%	
Präth. klin. T-Stadium N=126	cT1	16(12,7)	10	81,3%	P=0,002
	cT2	57(45,2)	45	83,1%	
	cT3	22(17,5)	17	84,4%	
	cT4	31(24,6)	13	62,2%	
Histologie ^(B) N=129	lobulär	14(10,9)	10	77,1%	P=0,558
	duktal	109(84,5)	73	78,3%	
	gemischt	2(1,6)	1	0,0%	
	andere	2 (1,6)	2	0,0%	
	unbekannt	2(1,6)	2	0,0%	
Tumorgrad ^(B) N=117	G1	8(6,8)	7	100,0%	P=0,277
	G2	42(35,9)	29	84,6%	
	G3	67(57,3)	43	68,8%	
HER 2 ^(B) N=105	negativ/unbekannt	79(75,2)	59	83,2%	P=0,485
	positiv	26(24,8)	19	77,6%	
ER - Score ^(B) N=124	negativ	40(32,3)	25	70,9%	P=0,212
	positiv	84(67,7)	60	81,3%	
PR - Score ^(B) N=124	negativ	54(43,5)	34	71,7%	P=0,171
	positiv	70(56,5)	51	82,6%	
Chemotherapie N=129	unverändert	109(84,5)	77	79,5%	P=0,254
	Änderung	20(15,5)	11	66,1%	
Neo. Zyklen N=129	1-5	64(49,6)	33	69,1%	P=0,029
	6	62(48,1)	54	88,8%	
	7-14	3(2,3)	1	66,7%	
Präop. klin. T-Stadium N=128	cT0	27(21,1)	23	90,5%	P=0,001
	cT1	34(26,6)	23	84,8%	
	cT2	38(29,7)	29	79,1%	
	cT3	13(10,2)	7	67,3%	
	cT4	16(12,5)	5	46,9%	
OP-Art (Brust) N=130	BET	66(50,8)	52	84,7%	P=0,027
	Mastektomie	64(49,2)	36	70,7%	
OP-Art (Axilla)	Sentinel	7(5,5)	7	0,0%	P=0,259

OS		N(%)	OS	5-Jahres-OS	
N=127	Axilla	120(94,5)	79	77,3%	
Histo. (°)	lobulär	9(6,9)	7	88,9%	
N=130	duktal	96(73,8)	64	78,2%	
	gemischt	9(6,9)	6	87,5%	P=0,092
	andere	6(4,6)	2	22,2%	
	unbekannt	10(7,7)	9	88,9%	
Tumorgrad (°)	G1	8(6,7)	5	87,5%	
N=119	G2	44(37,0)	31	81,8%	P=0,494
	G3	67(56,3)	41	70,0%	
Path. T-Stadium (°)	pT0,pTis	19(14,7)	16	94,1%	
N=129	pT1	46(35,7)	36	91,2%	
	pT2	30(23,3)	20	74,6%	
	pT3	15(11,6)	8	61,1%	P=0,016
	pT4	18(14,0)	7	51,9%	
	pTx	1(0,8)	1	0,0%	
Path. N-Stadium (°)	pN0	52(40,9)	46	90,7%	
N=127	pN1	52(40,9)	27	69,7%	
	pN2	16(12,6)	11	81,3%	P=0,002
	pN3	7(5,5)	3	50,0%	
Regr. Grad (Sinn) (°)	0	43(33,1)	22	61,8%	
N=130	1	36(27,7)	26	81,3%	
	2	33(25,4)	24	86,5%	P=0,010
	3	6(4,6)	4	80,0%	
	4	12(9,2)	12	0,0%	
Regr. Grad (Chevallier) (°)	1	11(8,5)	11	0,0%	
N=130	2	7(5,4)	5	83,3%	
	3	70(53,8)	51	84,0%	P=0,003
	4	42(32,3)	21	60,8%	

^B ...Biopsie

^O ...OP-Präparat

Tabelle 3 - Patientinnencharakteristika N=130 5-J-DFS

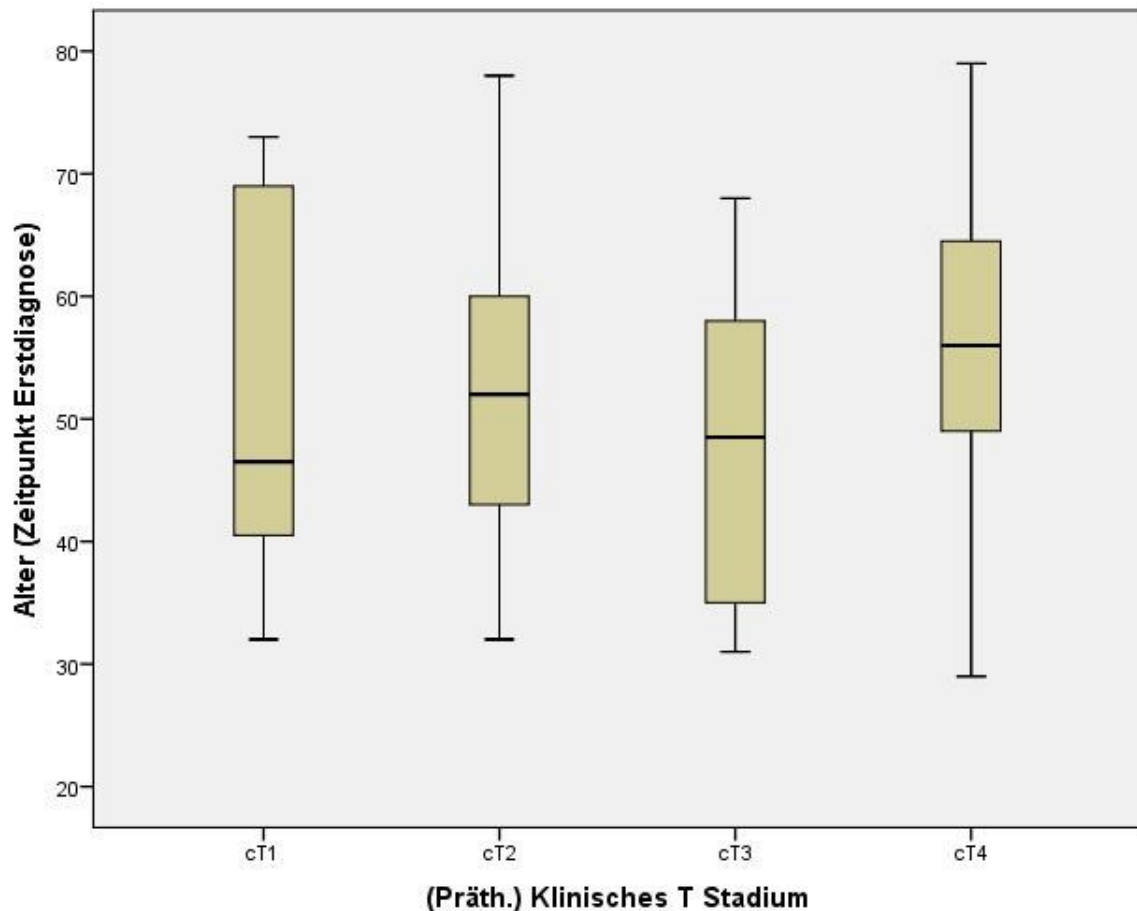
DFS		N (%)	Rezidiv	5-Jahres-DFS	Signifikanz
Alter N=130	≤ 45	42(32,3)	19	66,8%	P=0,737
	46 - 60	53(40,8)	25	62,1%	
	> 60	35(26,9)	14	54,7%	
Menopausenstatus N=125	Peri	5(4,0)	3	60,0%	P=0,973
	Post	61(48,8)	25	57,2%	
	Prä	59(47,2)	27	62,4%	
Präth. klin. T-Stadium N=126	cT1	16(12,7)	6	60,2%	P=0,001
	cT2	57(45,2)	19	72,8%	
	cT3	22(17,5)	10	64,4%	
	cT4	31(24,6)	21	43,2%	
Histologie ^(B) N=129	lobulär	14(10,9)	5	62,5%	P=0,078
	duktal	109(84,5)	49	63,4%	
	gemischt	2(1,6)	2	50,0%	
	andere	2 (1,6)	0	0,0%	
	unbekannt	2(1,6)	1	50,0%	
Tumorgrad ^(B) N=117	G1	8(6,8)	2	100,0%	P=0,281
	G2	42(35,9)	18	57,6%	
	G3	67(57,3)	32	60,8%	
HER 2 ^(B) N=105	negativ	79(75,2)	31	65,9%	P=0,765
	positiv	26(24,8)	9	61,9%	
ER - Score ^(B) N=124	negativ/unbekannt	40(32,3)	19	55,6%	P=0,377
	positiv	84(67,7)	34	65,3%	
PR - Score ^(B) N=124	negativ	54(43,5)	27	58,2%	P=0,140
	positiv	70(56,5)	26	65,1%	
Chemotherapie N=129	unverändert	109(84,5)	44	66,0%	P=0,027
	Änderung	20(15,5)	13	45,0%	
Neo. Zyklen N=129	1-5	64(49,6)	39	54,1%	P=0,027
	6	62(48,1)	15	74,7%	
	7-14	3(2,3)	3	66,7%	
Präop. klin. T-Stadium N=128	cT0	27(21,1)	7	84,6%	P=0,001
	cT1	34(26,6)	13	66,2%	
	cT2	38(29,7)	17	66,5%	
	cT3	13(10,2)	8	46,2%	
	cT4	16(12,5)	12	18,8%	
OP-Art (Brust) N=130	BET	66(50,8)	21	71,1%	P=0,027
	Mastektomie	64(49,2)	37	52,6%	

OS		N(%)	OS	5-Jahres-OS	Signifikanz
OP-Art (Axilla) N=127	Sentinel	7(5,5)	0	0,0%	P=0,118
	Axilla	120(94,5)	56	61,1%	
Histologie (°) N=130	lobulär	9(6,9)	3	66,7%	P=0,261
	duktal	96(73,8)	44	60,5%	
	gemischt	9(6,9)	5	66,7%	
	andere	6(4,6)	4	33,3%	
	unbekannt	10(7,7)	2	88,9%	
Tumorgrad (°) N=119	G1	8(6,7)	4	75,0%	P=0,972
	G2	44(37,0)	20	56,5%	
	G3	67(56,3)	32	59,9%	
Path. T-Stadium (°) N=129	pT0,pTis	19(14,7)	4	83,3%	P=0,086
	pT1	46(35,7)	16	71,2%	
	pT2	30(23,3)	14	66,9%	
	pT3	15(11,6)	9	33,8%	
	pT4	18(14,0)	13	34,1%	
	pTx	1(0,8)	1	0,0%	
Path. N-Stadium (°) N=127	pN0	52(40,9)	12	79,9%	P=0,003
	pN1	52(40,9)	30	59,9%	
	pN2	16(12,6)	9	33,3%	
	pN3	7(5,5)	4	34,3%	
Regr. -grad (Sinn) (°) N=130	0	43(33,1)	27	44,3%	P=0,015
	1	36(27,7)	16	60,0%	
	2	33(25,4)	11	74,0%	
	3	6(4,6)	3	66,7%	
	4	12(9,2)	1	0,0%	
Regr. -grad (Chevallier) (°) N=130	1	11(8,5)	1	0,0%	P=0,006
	2	7(5,4)	3	71,4%	
	3	70(53,8)	27	67,4%	
	4	42(32,3)	27	42,7%	

OS / DFS

Das mediane Alter der Patientinnen betrug zum Zeitpunkt der Erstdiagnose 52 Jahre (range: 29-79; SD 12,2). Signifikante Unterschiede zwischen den Altersgruppen ≤ 45 , 46 - 60 und > 60 gab es weder bezogen auf das OS noch aufs DFS. (Tabelle 2,3)

Abbildung 1- Korrelation Alter zu T-Stadium



In Abbildung 1 sieht man, dass Patientinnen im cT4-Stadium älter sind, als jene im cT1-3-Stadium.

In Bezug auf den Menopausalstatus befanden sich 59 (47,2%) von insgesamt 130 Patientinnen in der Prämenopause, 61 (48,8%) in der Postmenopause, bzw. 5 (4,0%) in der Perimenopause. Es wurde kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Menopausalstatus, OS und DFS gefunden.

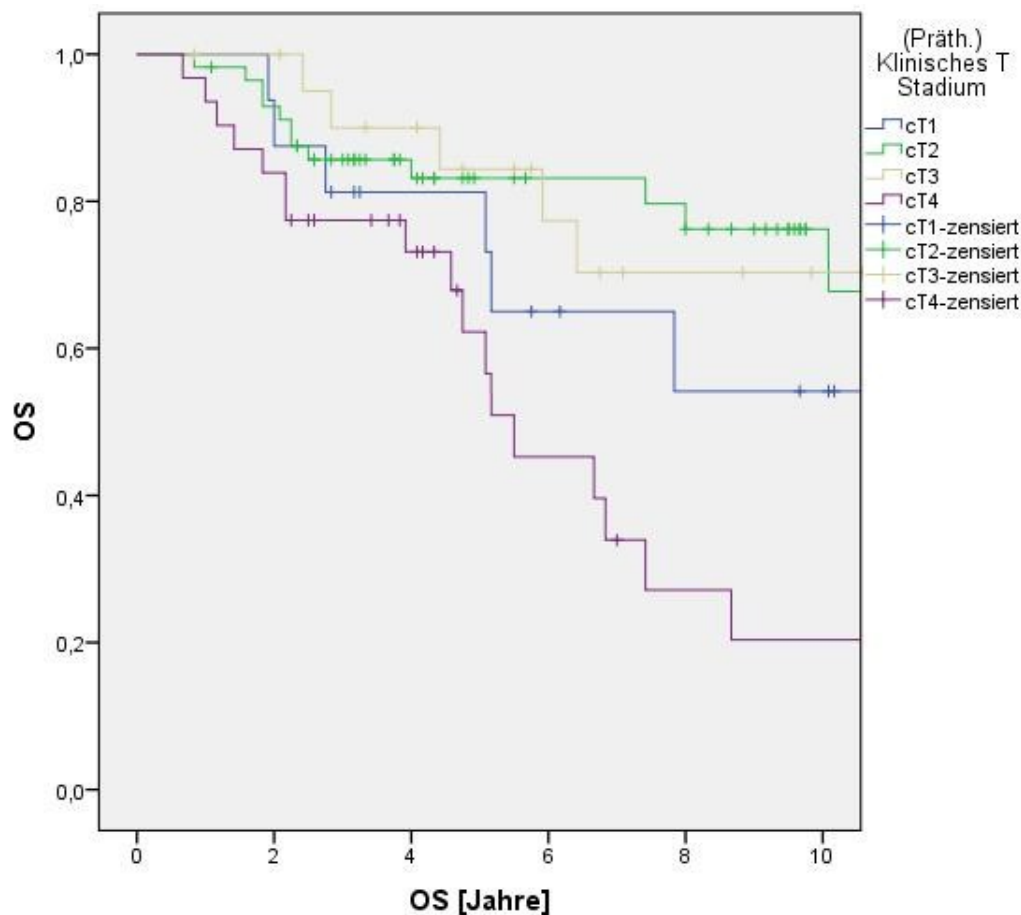
Bei 16 (12,7%) von 126 Patientinnen wurde bei der Erstuntersuchung ein cT1-Stadium, bei 57 (45,2%) ein cT2-, bei 22 (17,5%) ein cT3- und bei 31 (24,6%) der Patientinnen wurde ein cT4-Stadium diagnostiziert. (Abb. 5)

Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p=0,002$) zwischen cT1-3 in Bezug auf die 5-Jahres-OS.

Patientinnen mit einem prätherapeutischen cT4 Stadium zeigten signifikant schlechtere 5-Jahres-OS Rate (62,2%) im Vergleich zu cT1-3 (81,3% / 83,1% / 84,4%) (Abb.2)

Selbiges Muster wie beim 5-J-OS war auch beim 5-J-DFS zu erkennen. cT4 (43,2%) hatte eine niedrigere 5-J-DFS, cT1 (60,2%), cT2 (72,8%) und cT3 (64,4%) hingegen eine höhere. Der Unterschied zwischen den Stadien war statistisch signifikant ($p=0,001$).

Abbildung 2 - Korrelation OS zu T-Stadium (Prätherap.)

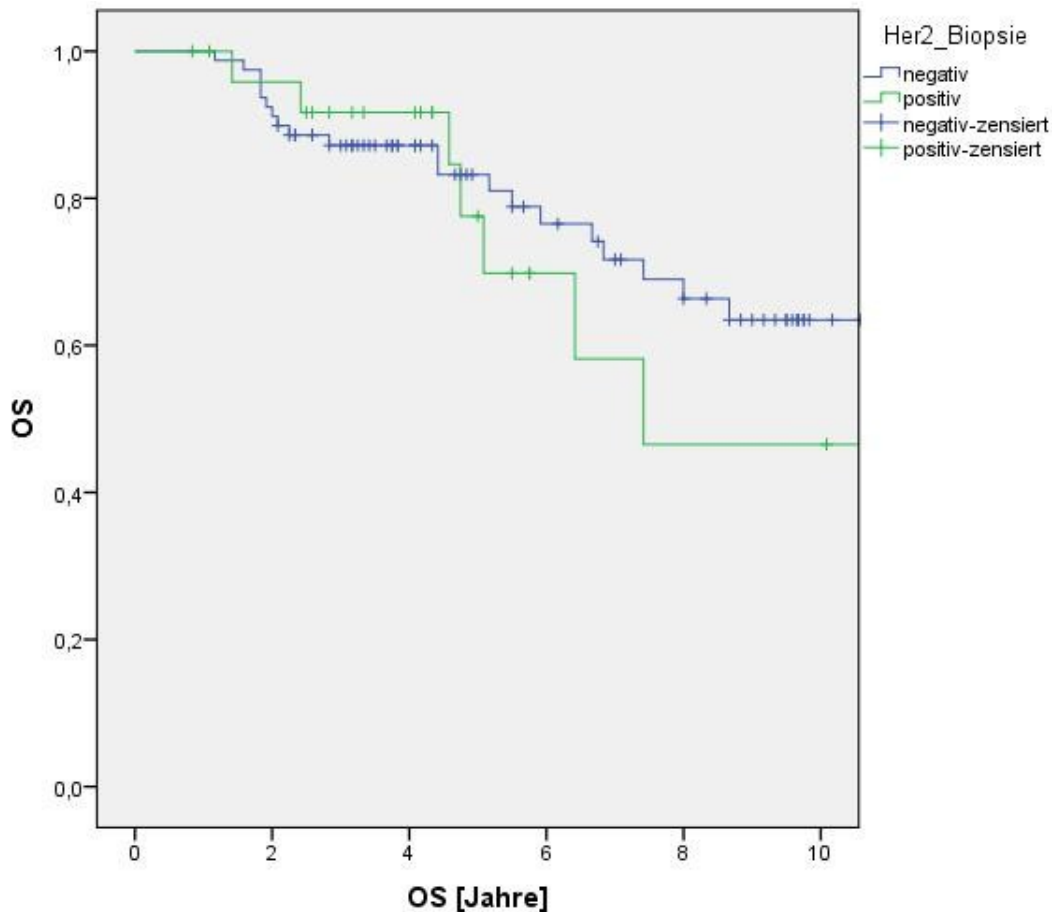


Die prätherapeutische Biopsie zeigte ein duktales Mammakarzinom in 109 (84,5%) Fällen, gefolgt vom lobulären Typ mit 14 (10,9%) und gemischter Typ, andere Typen oder unbekannt, jeweils mit 2 (1,6%) Patientinnen. (Tabelle 2) Weder beim OS ($P=0,558$) noch bei der DFS ($P=0,078$) konnte eine statistische Signifikanz festgestellt werden.

8 (6,8%) Patientinnen hatten ein Mammakarzinom 1.Grades, 42 (35,9%) eines 2.Grades und 67 (57,3%) eines 3.Grades. Auch bei der Bestimmung des bioptischen Tumorgrades

konnten wir keine statistischen Signifikanzen in Bezug auf die 5-J-OS oder 5-J-DFS feststellen.

Abbildung 3 - Korrelation OS zu Her2-Status



Von insgesamt 130 Patientinnen wurde bei 26 (24,8%) eine **Her-2/neu** Überexpression nachgewiesen, bei 79 (75,2%) negativ oder keine Her-2/neu Überexpression bestimmt. Die 5-J-OS und die 5-J-DFS zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen diesen 2 Gruppen.

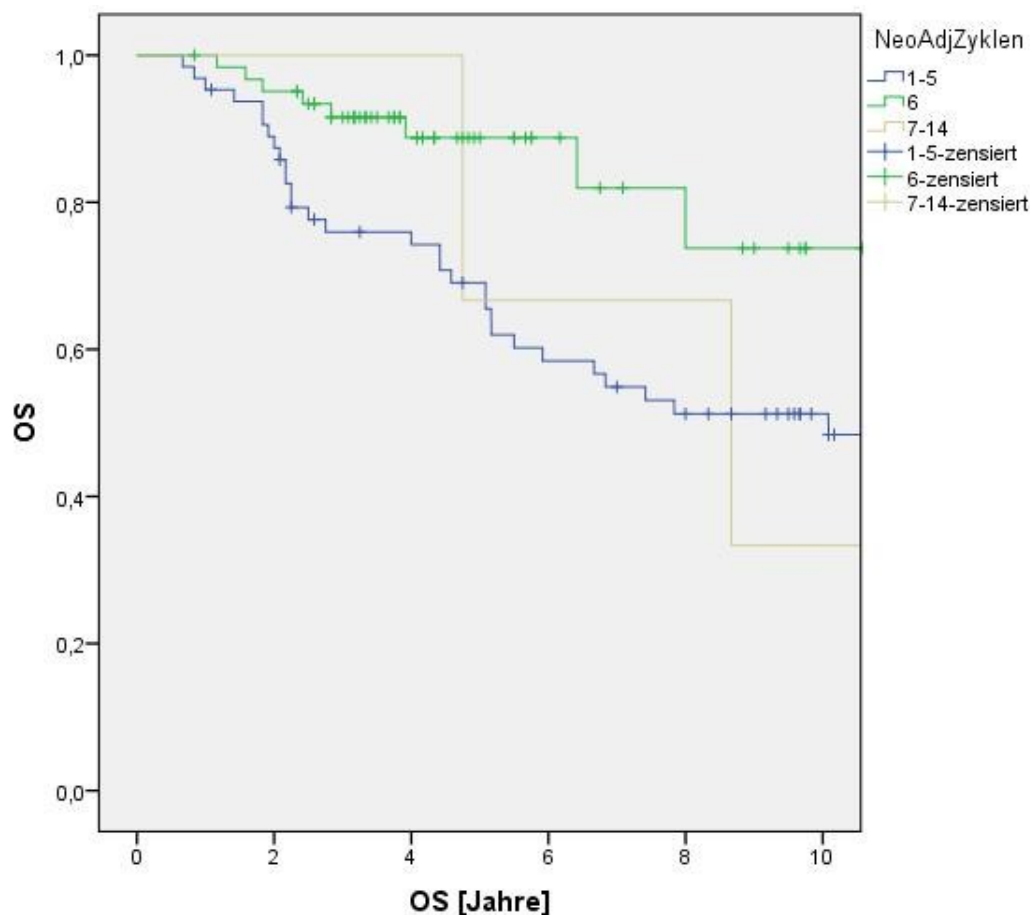
Bei 40 (32,3%) Patientinnen handelt es sich um ein ER negatives - und bei 84 (67,7%) hingegen um ein ER positives Mamma-Ca. Auch hier fanden wir weder beim OS noch beim DFS statistisch signifikante Unterschiede.

Auch in Bezug auf den PR-Status (54 negativ, 70 positiv) gab es weder einen Unterschied in Bezug auf die 5-J-OS noch auf die 5-J-DFS.

Da bei unserer Arbeit Patientinnen zwischen 1980 und 2010 behandelt wurden, und das Her-2/neu erst zwischen 1982-1984 überhaupt entdeckt wurde (15), sind mit 79 Patientinnen die überwiegende Mehrheit Her-2/neu nicht bestimmt worden.

Mit 65,9% Her-2/neu negativ oder nicht bestimmten, bekamen knapp mehr Frauen ein Rezidiv, als jene mit Her-2/neu positivem Ergebnis (61,9%). Beim OS jedoch überlebten die Her-2/neu negativen oder nicht bestimmten (83,2%) Patientinnen länger als die Her-2/neu positiven Patientinnen (77,6%).

Abbildung 4 - Korrelation OS zur Anzahl der verabreichten Zyklen



Die Anzahl der verabreichten neoadjuvanten Chemotherapiezyklen reichte von 1-5 Zyklen bei 64 (49,6%) Patientinnen, bis 7-14 Zyklen bei 3 (2,3%) Patientinnen. 62 (48,1%) Patientinnen erhielten 6 Zyklen.

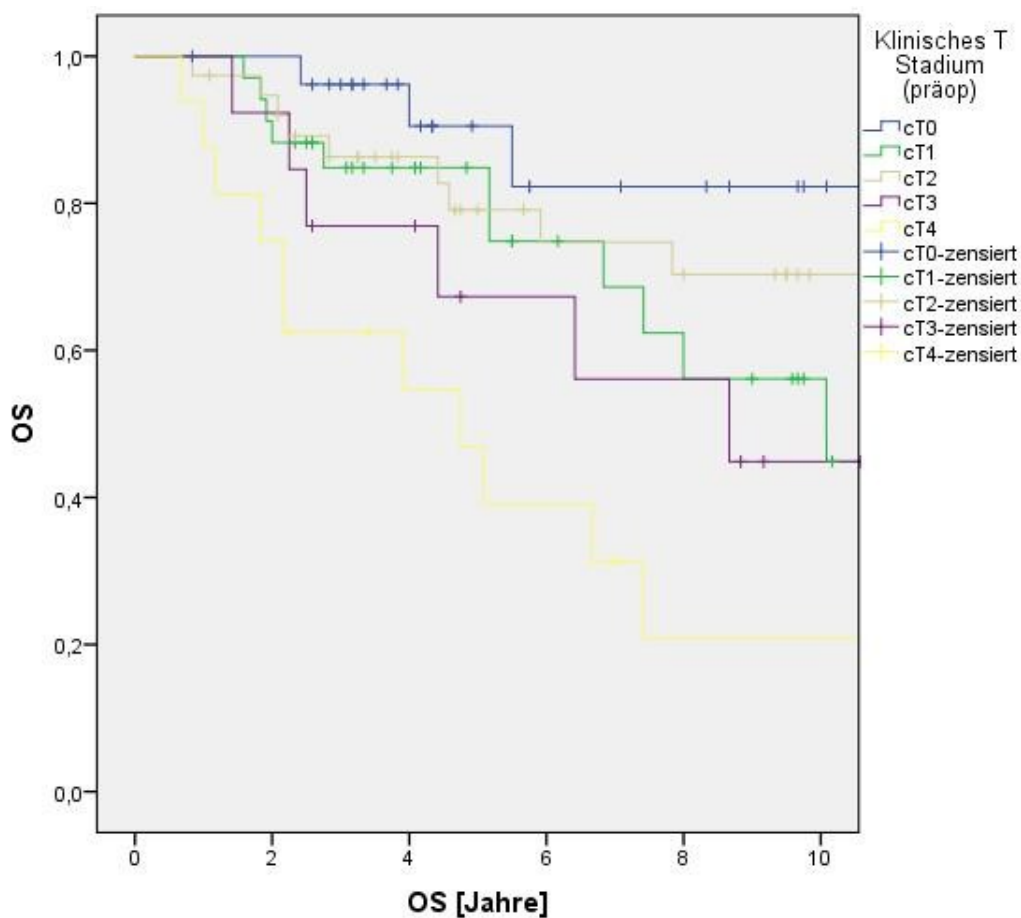
Bei 109 (84,5%) Patientinnen wurde die angefangene Chemotherapie bis zur Operation beibehalten, während bei 20 (15,5%) Frauen das Chemotherapieschema gewechselt wurde. Die Anzahl der Zyklen zeigte mit $P=0,029$ statistisch signifikante Vorteile im 5-Jahres-OS für 6 Zyklen versus 1-5 an, während eine Änderung der Schemata keine Vorteile brachte.

Auch beim 5-J-DFS konnten bei 6 Zyklen statistisch signifikante Vorteile ($p=0,027$) festgestellt werden.

Eine Änderung der Schemata brachte mit $p=0,027$ im 5-Jahres-DFS statistische signifikante Nachteile im Gegensatz zu einer unveränderten Chemotherapie.

Patientinnen mit 6 Zyklen zeigten eine 5-J-DFS von 74,7%, während jene mit 1-5 Zyklen zeigten eine 5-J-DFS von 54,1%. Bei unverändertem Chemotherapieschema kamen 66,0% der Patientinnen auf ein 5-Jahres-DFS, bei Änderung hingegen 45,0%.

Abbildung 5 - Korrelation OS zu T-Stadium (Präop.)



Nach vollzogener neoadjuvanter Chemotherapie befanden sich 27 (21,1%) Patientinnen in einem cT0-, 34 (26,6%) in einem cT1 -, 38 (29,7%) in einem cT2 -, 13 (10,2%) in einem cT3 - und 16 (12,5%) in einem cT4 – Stadium. Zwischen den einzelnen T-Stadien wurde beim OS mit einem $P=0,001$ ein statistisch signifikanter Unterschied erkannt. So zeigte sich, dass je niedriger das cT-Stadium war, eine desto bessere 5-Jahres-OS erreicht wurde.

Die neoadjuvante Chemotherapie führte zu folgenden Ergebnissen:

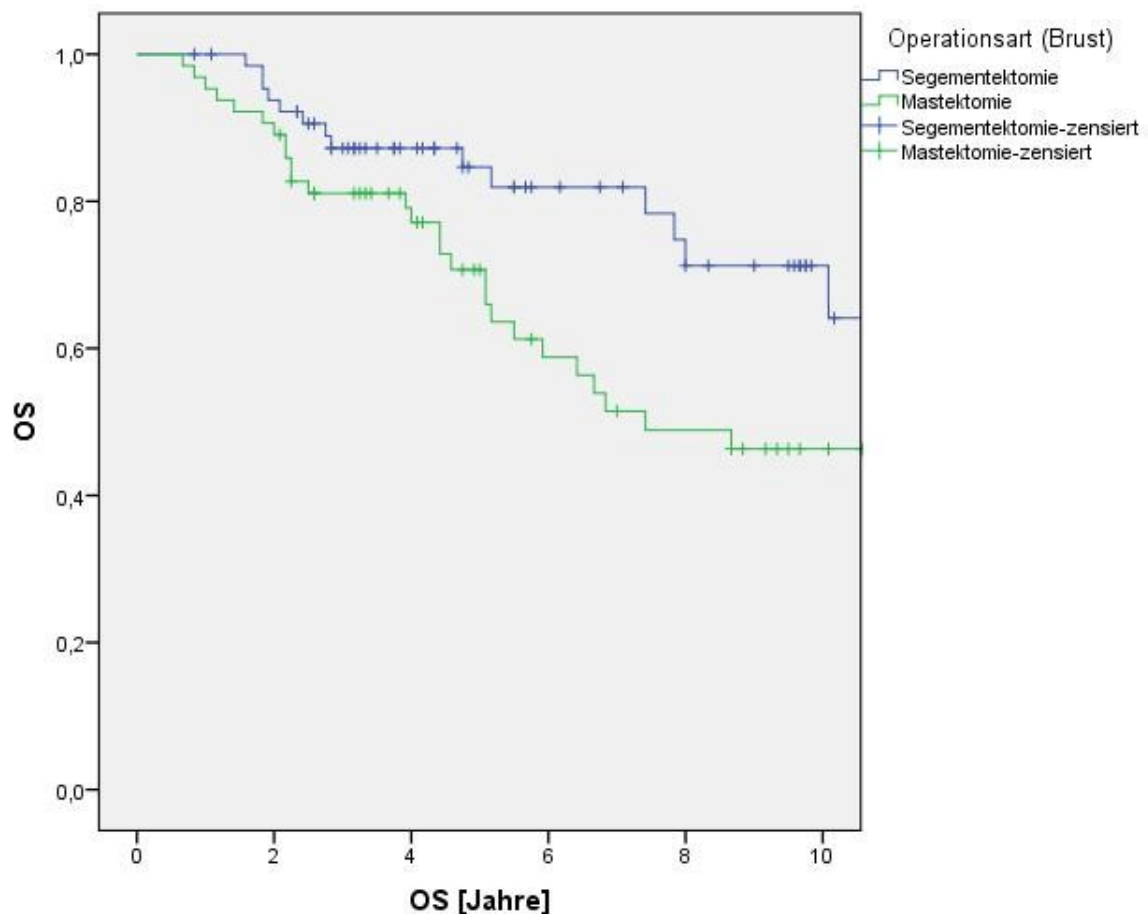
Bei den Patientinnen der Tumorgruppe prätherapeutisch kam es zu folgenden Ergebnissen: cT4 (31 Patientinnen), cT3 (22), cT2 (57) und cT1 (16), hingegen waren nach der Therapie nur mehr 16 Patientinnen im Stadium cT4, 13 in cT3, 38 in cT2, 34 in cT1 und sogar 27 Patientinnen im Stadium cT0. Jene Frauen, welche sich präoperativ im Stadium cT0 befanden erzielten eine 5-Jahres-OS=90,5%. Das OS zeigte statistische Signifikanz abhängig vom cT Stadium (T0 ↑ - T4 ↓).

Zwischen den einzelnen T-Stadien konnten wir beim 5-J-DFS mit einem P=0,001 statistisch signifikante Unterschiede erkennen.

Patientinnen der Tumorgruppe cT0 wiesen eine 5-Jahres-DFS von 84,6% auf, cT1 von 66,2%, cT2 von 66,5%, cT3 von 46,2% und cT4 von 18,8% auf.

60 (46,2%) Patientinnen zeigten keine klinische Response.

Abbildung 6 - Korrelation OS zur Operationsart (Brust)



Zwischen BET und Mastektomie wurde bei der Operation der Brust unterschieden. 66 (50,8%) Patientinnen hatten eine BET, 64 (49,2%) Patientinnen eine Mastektomie. In unserer Arbeit zeigten Patientinnen mit BET eine statistisch signifikant bessere 5-J-OS ($p=0,027$).

Die BET zeigte mit 71,1% ebenfalls bei der 5-Jahres-DFS eine statistisch signifikant ($p=0,027$) niedrigere Rezidivrate als die Mastektomie mit 52,6% 5-Jahres-DFS.

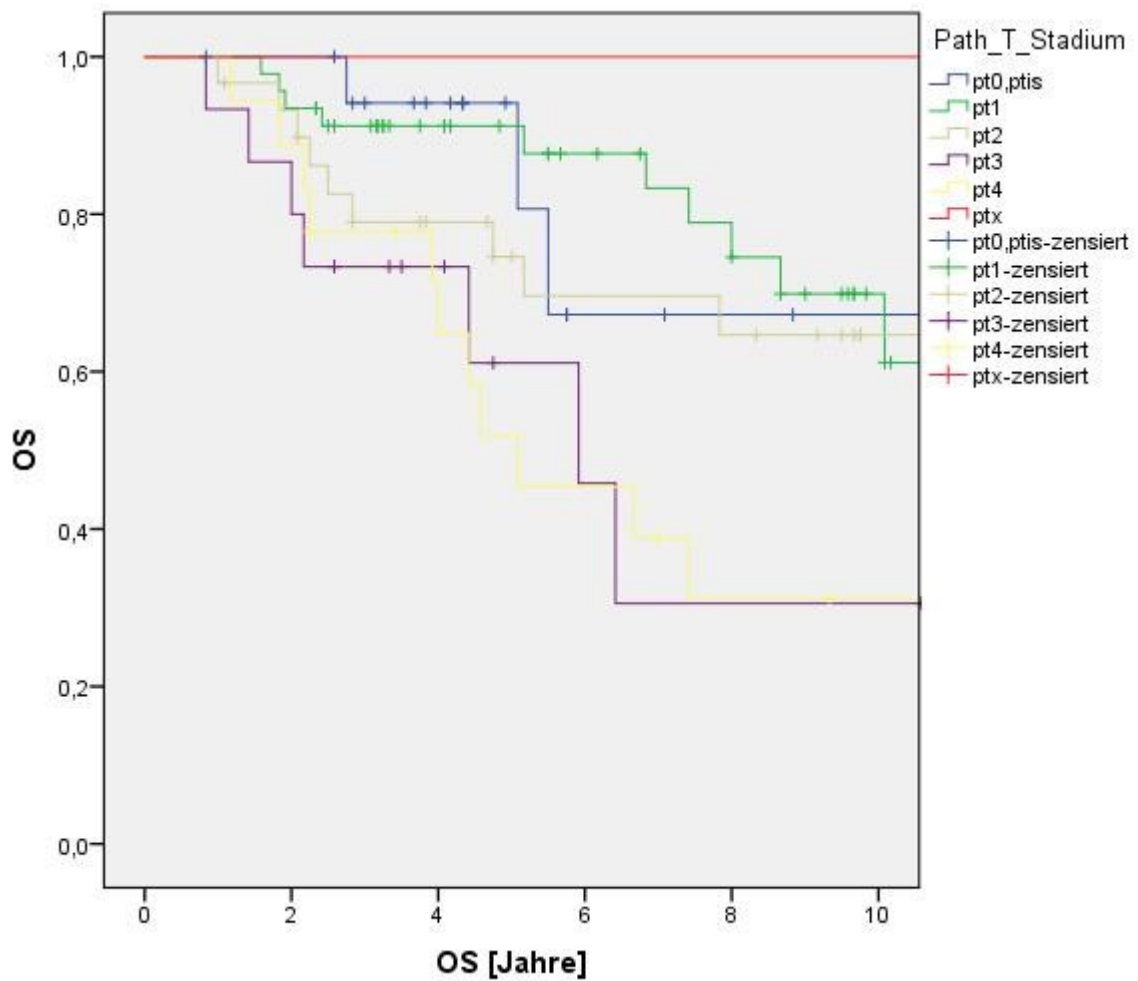
Während 120 (94,5%) eine axilläre Dissektion erhielten, wurde bei 7 (5,5%) Patientinnen eine Sentinellymphknotenbiopsie durchgeführt.

96 (73,8%) Patientinnen wiesen einen duktaalen, 9 (6,9%) einen lobulären bzw. gemischten und 6 (4,6%) einen anderen Typus auf. Bei 10 Fällen ist der Typus unbekannt gewesen.

Während bei der Biopsie 14 Patientinnen einen lobulären, 109 einen duktaalen, 2 einen gemischten, 2 einen anderen und 2 einen unbekanntem Typ aufwiesen, hatten im OP-Präparat 9 einen lobulären, 96 einen duktaalen, 9 einen gemischten, 6 einen anderen und 10 einen unbekanntem Typ. Statistisch signifikante Unterschiede in Bezug auf 5-J-DFS und 5-J-OS konnten nicht festgestellt werden.

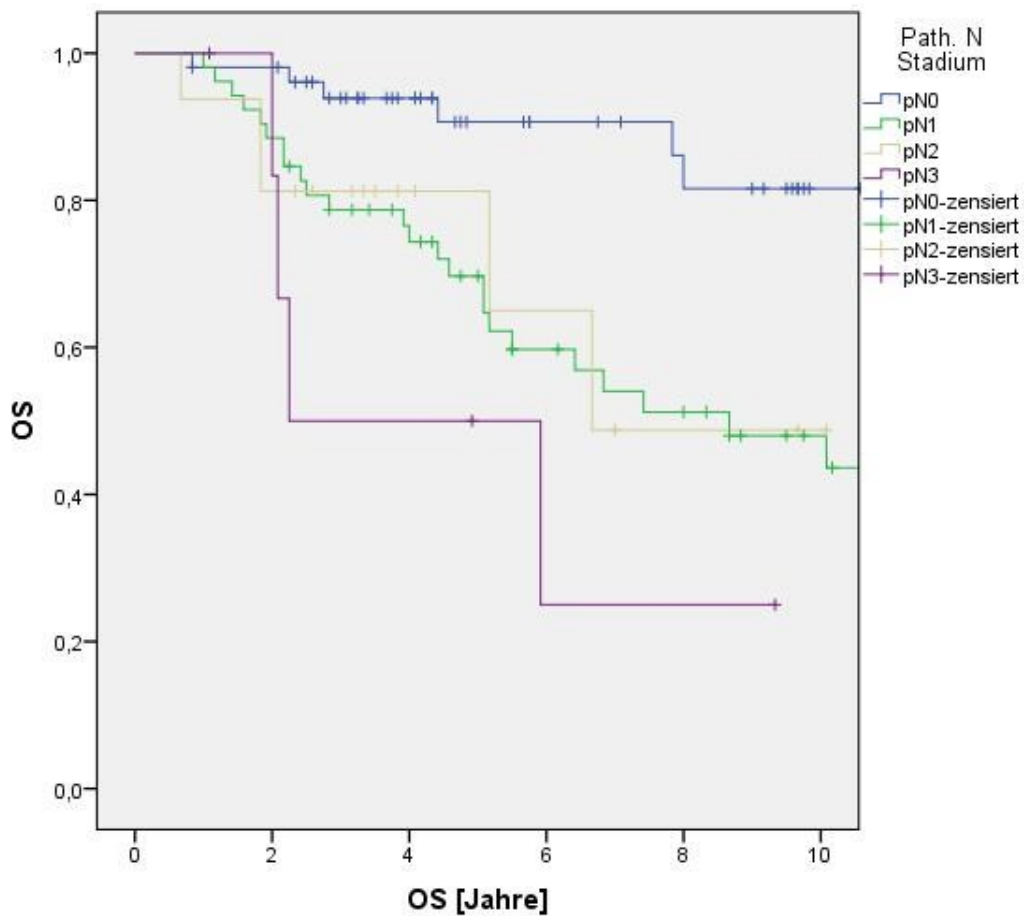
Es zeigte sich weder beim 5-J-OS noch beim 5-J-DFS ein Unterschied zwischen G1 und G3. 5 (87,5%) Patientinnen mit einem Mamma-Ca im G1-Stadium überleben die ersten 5 Jahre ab der Diagnose, bei jenen im G2-Stadium waren es 31 (81,8%) und bei jenen im G3-Stadium 41 (70%). Trotzdem konnte eine Tendenz erkannt werden, bei welcher das G1-Stadium ein besseres Überleben zeigte, als das G2-Stadium, welches wiederum besser als das G3-Stadium war.

Abbildung 7 - Korrelation OS zu pT-Stadium



Das Mamma-Ca befand sich bei 19 (14,7%) im pT0- / pTis – Stadium, bei 46 (35,7%) im pT1-Stadium, bei 30 (23,3%) im pT2-Stadium, bei 15 (11,6%) im pT3-Stadium, bei 18 (14%) im pT4-Stadium und bei 1 (0,8%) Patientin(nen) im pTx-Stadium. Im Gegensatz zum 5-J-DFS zeigten beim 5-J-OS ($p=0,016$) die unterschiedlichen pT-Stadien einen statistisch signifikanten Unterschied. Wie in Abbildung 19 ersichtlich korreliert in unserer Studie das Überleben der Patientinnen jeweils mit dem Erreichen der pCR.

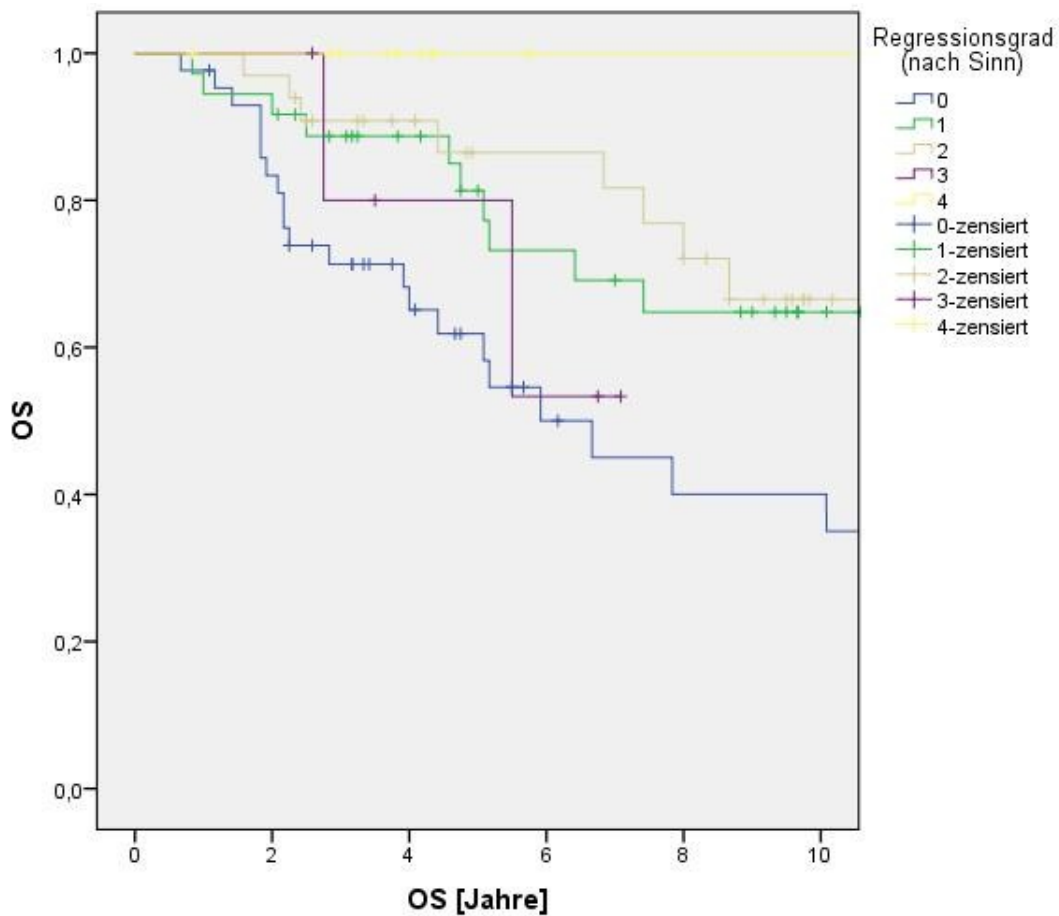
Abbildung 8 - Korrelation OS zu pN-Stadium



Das Mamma-Ca befand sich bei 52 (40,9%) im pN0- und pN1-Stadium, bei 16 (12,6%) im pN2-Stadium und bei 7 (5,5%) Patientinnen im pN3-Stadium. Beim 5-J-OS ($p=0,002$) zeigten die pN-Stadien einen statistisch signifikanten Unterschied. Im Vergleich zu pN1-pN3 zeigte pN0 ein statistisch signifikant besseres Überleben. pN3 hingegen zeigte mit 50% die schlechteste Überlebenskurve.

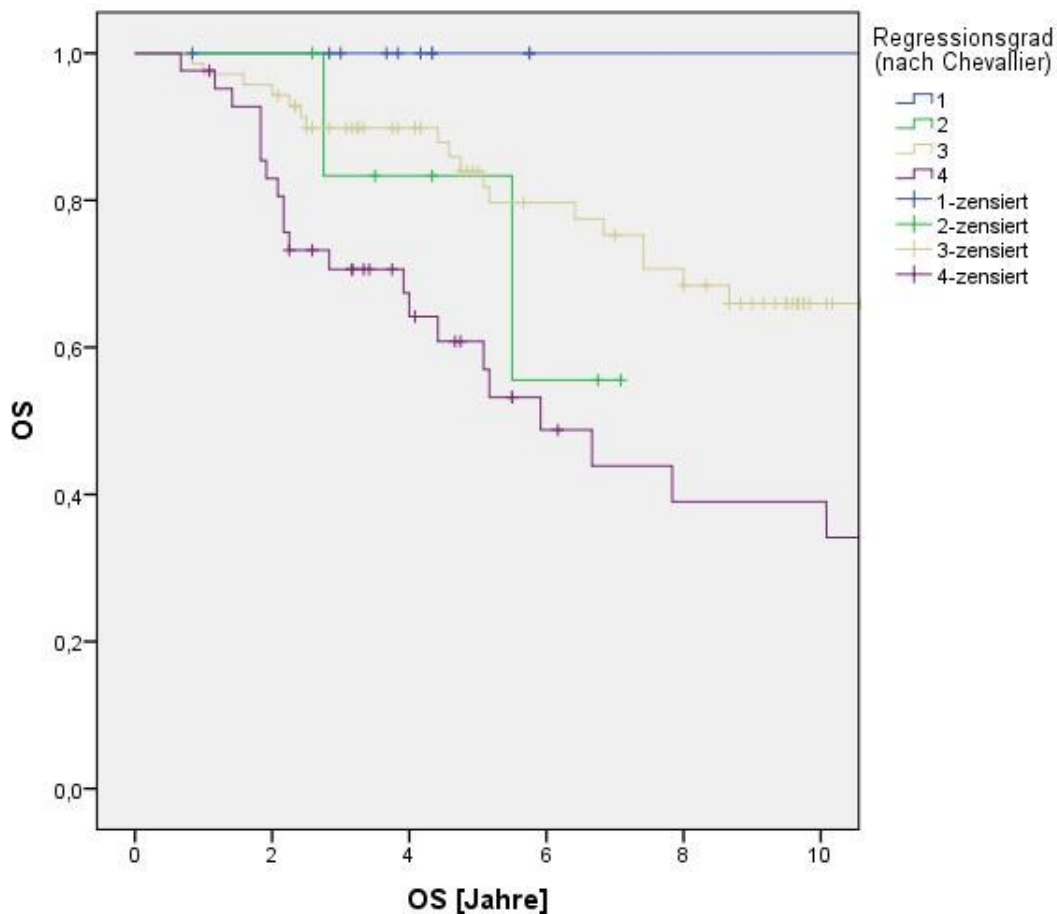
Auch beim 5-J-DFS konnte die statistische Signifikanz ($p=0,003$) deutlich gesehen werden. pN0 zeigte eine deutlich längere Rezidivfreiheit (79,9%) im Vergleich zu pN1-3 (59,9% / 33,3% / 34,3%).

Abbildung 9 - Korrelation OS zu Regressionsgrad nach Sinn



Nach unserer Auswertung nach Sinn zeigte das Mamma-Ca bei 43 (33,1%) Patientinnen ein Grad 0, bei 36 (27,7%) Grad 1, bei 33 (25,4%) Grad 2, bei 6 (4,6%) Grad 3 und bei 12 (9,2%) Grad 4. Sowohl das 5-J-OS ($p=0,010$) als auch das 5-J-DFS ($p=0,015$) nach Sinn waren statistisch signifikant. Von Grad 0-3 konnte eine Tendenz zu einer längeren 5-J-OS (61,8% / 81,3% / 86,5%) bzw. 5-J-DFS (44,3% / 60% / 74%) festgestellt werden, während Grad 3 u. Grad 4 schlechter wurden.

Abbildung 10 - Korrelation OS zu Regressionsgrad nach Chevallier



Nach Chevallier zeigte das Mamma-Ca bei 11 (8,5%) Patientinnen ein Grad 1, bei 7 (5,4%) ein Grad 2, bei 70 (53,8%) ein Grad 3 und bei 42 (32,3%) ein Grad 4. Auch hier konnten wir sowohl beim OS ($P=0,003$) als auch beim DFS ($P=0,006$) signifikante Unterschiede feststellen.

Das längste 5-Jahres-OS bieten jeweils Regressionsgrad 2 nach Sinn mit 86,5% der Patientinnen und Regressionsgrad 3 nach Chevallier mit 84 % der Patientinnen.

5.1.1 Lokalisation der Erstmetastase, Lokalrezidiv und kontralaterales Rezidiv

Bei unseren Patientinnen wurde jeweils bei 15 (11,5%) eine Metastase an Knochen und Lunge entdeckt. Weitere 8 (6,2%) entwickelten an der Leber, 5 (3,8%) an Weichteile / Haut und 3 (2,3%) am Gehirn Metastasen. Insgesamt hatten 46 (35,4%) Frauen Metastasen. Bei 9 (6,9%) wurde ein Lokalrezidiv entdeckt und bei 7 (5,4%) ein kontralaterales Karzinom.

Nach Änderung des Chemotherapieschemas kam es zu einer erhöhten Rezidivrate und einer geringeren 5-Jahres-DFS (45%) während bei unverändertem Chemotherapieschema eine geringere Rezidivrate und eine höhere 5-Jahres-DFS (66%) erreicht wurde.

6 Diskussion

In unserer Studie waren die meisten Patientinnen 57 (45,2%) im klinischen T2-Stadium, in der Studie von Aleyamma et al. (17) wurden insgesamt 1701 Patientinnen mit nicht metastasiertem und nicht inflammatorischen Mamma-Ca untersucht. Von den 819 T2-Stadien waren in der Altersgruppe <40 Jahren (J) 46,7%, in der Altersgruppe 40-49 J 48,1%, in jener zwischen 50-59 J 51,3% und in der Altersgruppe zwischen 60-69 J 45,6% der Patientinnen betroffen.

Unsere Daten zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede in Bezug auf den Menopausenstatus. Smith I.E. et al. (18) beschreibt in seiner Studie 130 (64,7%) prämenopausale -, 22 (10,9%) perimenopausale- und 49 (24,4%) postmenopausale von insgesamt 201 Patientinnen mit erhobenem Menopausenstatus. Statistische Signifikanzen wurden zwischen dem Menopausenstatus, OS und DFS hierbei nicht erkannt.

Während in unserer Studie ein Mamma-Ca lobulären Types eine 5-J-OS von 88,9% und jenes duktales Types eine 5-J-OS von 78,2% zeigte, konnten wir keinen statistisch signifikanten Unterschied feststellen. In diesem Zusammenhang ist zu beachten, dass 96 Patientinnen ein Mammakarzinom duktales, aber nur 9 Patientinnen eines vom lobulären Typ hatten und somit die Aussagekraft beschränkt ist. Von Lips EH et al. (20) stellte fest, dass ein Mammakarzinom lobulären Types signifikant schlechter an eine neoadjuvante Chemotherapie anspricht, als ein Mammakarzinom duktales Types.

In der Studie von Ewijk RJG et al. (21), gab es vom Tumorgrad abhängige OS-Verlängerungen, die wir jedoch in unserer Studie nicht nachweisen konnten. Zwischen G1-3-Stadium mit jeweils 5-J-OS von 87,5% / 81,8% / 70% kamen wir auf keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Wir fanden weder in Bezug auf 5-J-OS noch auf 5-J-OS einen statistisch signifikanten Unterschied bei einem Triple negativen Brustkrebs. In der Studie von Fornier M. et al. (22) wird darauf hingewiesen, dass trotz besserem Ansprechen einer neoadjuvanten Chemotherapie auf einen Triple negativen Brustkrebs die Gesamtüberlebensdauer, wie auch die Rezidivrate durchaus höher sein kann.

Wie in der S3-Leitlinie (8) angeführt, sind 6 Zyklen standardmäßig zu verabreichen. Aufgrund von Überempfindlichkeit, Nebenwirkungen und Nichtansprechen kam es in unserer Studie zu unterschiedlichen Zyklenzahlen (1-6). Während die Änderung des

Chemotherapieschemas keine Auswirkungen auf das OS hatte, zeigte sich, dass 69,1% der Patientinnen mit 1-5 Zyklen und 66,7% mit 7-14 Zyklen, während 88,8% der Patientinnen bei einer Gabe von 6 Zyklen, überlebten.

In unserer Studie zeigte sich sowohl in Bezug auf 5-J-OS als auch auf das 5-J-DFS eine statistisch signifikant bessere Prognose bei einer BET als bei einer Mastektomie. Das OS zwischen BET und Mastektomie bei Karzinomen mit gleichen Charakteristika unterscheidet sich nicht, wie von Howell A. et al. publiziert. (23) Möglicherweise hatten diese Patientinnen kleinere Tumore, ein besseres Ansprechen auf die Chemotherapie und damit sind diese Faktoren verantwortlich für die statistisch, signifikant bessere OS.

Eine Abweichung des histologischen Types bei der Biopsie und beim OP-Präparat stellt keineswegs eine Rarität dar. (24) So fanden wir in unserer Studie in der bioptischen Histologie 14 (10,9%) Mamma-Ca lobulären Types und 109 (84,5%) duktaalen Types, während in der Histologie des OP-Präparates 9 (6,9%) der Mamma-Ca einen lobulären und 96 (73,8%) einen duktaalen Typ aufwiesen.

Wie Andrade VP de et al. (25) beschrieben hat, zeigen sich auch bei unserer Studie Änderungen des Tumorgrades zwischen der Biopsie und des OP-Präparates. (25)

Während Fisher et al. (26) von 20% der Fälle mit pCR, ohne residuale invasive Tumoranteile, ausgeht, erlangen bei uns 19 (14,7%) der Patientinnen eine pCR. In der groß angelegten Studie von Fisher et al. (26) befanden sich allerdings 1234 evaluierbare Patientinnen, bei unserer Arbeit waren es hingegen 130. Dies könnte die Abweichung erklären.

Bei unseren Patientinnen erhielten nur 7 eine Sentinelknotenbiopsie und 120 eine axilläre Dissektion. Dieses Ungleichgewicht liegt an der Tatsache, dass die positiven Lymphknoten bei einem Sentinelknoten zu einer axillären Dissektion (8) weiterführten und somit in unserer Studie als Axilladissektion eingestuft wurden, Sentinelknotenentnahme wurde erst seit Anfang 2002 als Standardtherapie eingeführt, bis dahin hatten alle Patientinnen eine axilläre Dissektion.

7 Zusammenfassung

In unserer retrospektiven Studie mit 130 Patientinnen, welche zwischen 1980 und 2010, behandelt worden waren, wurden deren OS und DFS mit den Patientinnendaten aus der Literatur verglichen. Erwartungsgemäß konnten wir in unserer klein angelegten Studie

zeigen, dass eine neoadjuvante Chemotherapie den Tumor verkleinert. Bei BET konnten wir sogar geringere Rezidive und längere OS nachweisen. Weiters beobachteten wir die erhöhte Rate an Lokalrezidiven bei einer Änderung des Chemotherapieschemas, während die Gruppe der Patientinnen mit gleich bleibendem Schema eine deutlich niedrigere Rezidivrate aufwies. Je höher das pathologische n-Stadium desto höher wurden die Rezidivraten, umgekehrt sank die 5-Jahres OS.

Da die beiden Regressionsgrade gegengleich verlaufen (16), 0 nach Sinn ist das Äquivalent für 4 nach Chevallier, kann man die Konsistenz der Daten zurückverfolgen. Hierbei wurde klar, je besser die Tumorregression, desto bessere OS und DFS Ergebnisse konnten die Patientinnen erzielen.

8 Literaturverzeichnis

1. Stauber M, Weyerstahl T. Gynäkologie und Geburtshilfe : 213 Tabellen ; [mit Video-CD-ROM: Filme zu Spontangeburt und Sectio]. Stuttgart: Thieme; 2005.
 2. Böcker W, Denk H, Heitz PU, Aguzzi A. Pathologie : mit 164 Tabellen ; [Online-Zugang + interaktive Extras]. München [u.a.]: Elsevier, Urban und Fischer; 2006.
 3. STATISTIK AUSTRIA - Brust [Internet]. [zitiert 17. Mai 2012]. Verfügbar unter: http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/krebserkrankungen/brust/index.html
 4. Pfleiderer A, Breckwoldt M, Martius G. Gynäkologie und Geburtshilfe - Sicher durch Studium und Praxis. 3. Aufl. Thieme;
 5. Mammographie-Screening: Überschätzen wir den Nutzen? [Internet]. [zitiert 5. Dezember 2012]. Verfügbar unter: http://www.brustkrebs-info.de/patienten-info/index.php?datei=patienten-info/mammographie-screening/screening_nutzen.htm
 6. qualibericht_2012_final_web.pdf [Internet]. [zitiert 17. Dezember 2012]. Verfügbar unter: http://www.mammo-programm.de/cms_upload/datenpool/qualibericht_2012_final_web.pdf
 7. Kuehn T. Sentinel-node biopsy for axillary staging in breast cancer: results from a large prospective German multi-institutional trial. 2004.
 8. S3-Brustkrebs-v2012-OL-Langversion.pdf [Internet]. [zitiert 14. Oktober 2012]. Verfügbar unter: <http://www.senologie.org/fileadmin/downloads/S3-Brustkrebs-v2012-OL-Langversion.pdf>
-

9. Mohd Sharial MSN, Crown J, Hennessy BT. Overcoming resistance and restoring sensitivity to HER2-targeted therapies in breast cancer. *Annals of Oncology*. 2. August 2012;23(12):3007–16.
 10. Minckwitz, Gunter. Neoadjuvante Chemotherapie des Mammakarzinoms - Springer Professional Media, Bereich Medizin [Internet]. [zitiert 17. Mai 2012]. Verfügbar unter: <http://www.springermedizin.at/artikel/16394-neoadjuvante-chemotherapie-des-mammakarzinoms>
 11. Steger GG, Bartsch R. Trends and Novel Approaches in Neoadjuvant Treatment of Breast Cancer. *Breast Care*. 2011;6(6):427–33.
 12. Von Minckwitz G, Untch M, Blohmer J-U, Costa SD, Eidtmann H, Fasching PA, u. a. Definition and Impact of Pathologic Complete Response on Prognosis After Neoadjuvant Chemotherapy in Various Intrinsic Breast Cancer Subtypes. *Journal of Clinical Oncology*. 16. April 2012;30(15):1796–804.
 13. Green MC. Weekly Paclitaxel Improves Pathologic Complete Remission in Operable Breast Cancer When Compared With Paclitaxel Once Every 3 Weeks. *Journal of Clinical Oncology*. 8. August 2005;23(25):5983–92.
 14. Ho A, Morrow M. The Evolution of the Locoregional Therapy of Breast Cancer. *The Oncologist*. 29. September 2011;16(10):1367–79.
 15. 28827_2008_conn12_milestones_discovery_her2_proto-oncogene_and_trastuzumab_kumar_and_badv.pdf [Internet]. [zitiert 6. Dezember 2012]. Verfügbar unter: http://www.dako.com/index/knowledgecenter/kc_publications/kc_publications_connection/kc_publications_connection12.htm/28827_2008_conn12_milestones_discovery_her2_proto-oncogene_and_trastuzumab_kumar_and_badv.pdf
 16. Sinn HP, Schmid H, Junkermann H, Huober J, Leppien G, Kaufmann M, u. a. [Histologic regression of breast cancer after primary (neoadjuvant) chemotherapy]. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. Oktober 1994;54(10):552–8.
 17. Aleyamma M. Do younger women with non-metastatic and non-inflammatory breast carcinoma have poor prognosis? *World J Surg Oncol*. 2004;
 18. Smith IE. A novel continuous infusional 5-fluorouracil-based chemotherapy regimen compared with conventional chemotherapy in the neo-adjuvant treatment of early breast cancer: 5 year results of the TOPIC trial. *Oxford Journals, Annals of Oncology*. Volume 15, Issue 5.
 19. Huober, J. Effect of neoadjuvant anthracycline–taxane-based chemotherapy in different biological breast cancer phenotypes: overall results from the GeparTrio study. November 2010;
 20. Lips EH, Mukhtar RA, Yau C, De Ronde JJ, Livasy C, Carey LA, u. a. Lobular histology and response to neoadjuvant chemotherapy in invasive breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat*. 8. September 2012;
-

21. For BRENDA study group, Ewijk RJG, Schwentner L, Wöckel A, König J, Kreienberg R, u. a. Trends in patient characteristics, treatment and survival in breast cancer in a non-selected retrospective clinical cohort study of 2,600 patients. *Archives of Gynecology and Obstetrics* [Internet]. 1. September 2012 [zitiert 14. Oktober 2012]; Verfügbar unter: <http://www.springerlink.com/index/10.1007/s00404-012-2544-7>
 22. Fournier M, Fumoleau P. The paradox of triple negative breast cancer: novel approaches to treatment. *Breast J.* Februar 2012;18(1):41–51.
 23. Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer. An overview of the randomized trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *N. Engl. J. Med.* 30. November 1995;333(22):1444–55.
 24. Haritaworn-Manthana-Dissertation.pdf [Internet]. [zitiert 7. Dezember 2012]. Verfügbar unter: <http://ediss.sub.uni-hamburg.de/volltexte/2005/2341/pdf/Haritaworn-Manthana-Dissertation.pdf>
 25. Andrade VP de, Gobbi H. Accuracy of typing and grading invasive mammary carcinomas on core needle biopsy compared with the excisional specimen. *Virchows Arch.* Dezember 2004;445(6):597–602.
 26. Fisher ER, Wang J, Bryant J, Fisher B, Mamounas E, Wolmark N. Pathobiology of preoperative chemotherapy: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel (NSABP) protocol B-18. *Cancer.* 15. August 2002;95(4):681–95.
 27. Van der Hage JA. Preoperative Chemotherapy in Primary Operable Breast Cancer: Results From the European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 10902. *JCO.* 15. November 2001;
-