

Diplomarbeit

**Neoadjuvante Chemotherapie bei
Patientinnen mit Mammakarzinom
- eine retrospektive Studie**

eingereicht von
Eva Matzenauer

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Klinischen Abteilung für Onkologie

unter der Anleitung von

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

Dr.med.univ.et scient.med. Iva Brcic

Graz, 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, April 2018

Eva Matzenauer eh

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich recht herzlich bei meiner Betreuerin Assoz.Prof.in Priv.-Doz.in Dr.in med.univ.et scient.med. Marija Balic für die umfassende Unterstützung bedanken. Auch meiner Zweitbetreuerin Dr.in med.univ.et scient.med. Iva Brcic möchte ich meinen Dank aussprechen. Beiden danke ich für die Hilfestellung und die Geduld bei der Entstehung meiner Diplomarbeit.

Mein ganz besonderer Dank geht an meine Eltern, die mir das Studium erst ermöglicht haben. Sie haben mich mein Leben lang in allen Dingen unterstützt und ich könnte nicht dankbarer sein.

Auch meiner Großtante und meinem Großonkel möchte ich an dieser Stelle Dank aussprechen, da sie mich durchwegs unterstützt haben.

Des Weiteren möchte ich meinen Freunden danken, auf die ich mich immer verlassen kann und die immer für mich da sind.

Zusammenfassung

Hintergrund: Brustkrebs ist österreichweit die häufigste Krebserkrankung der Frau. Neben der chirurgischen Therapie steht vor allem die Chemotherapie im Fokus der Behandlung. Ziel dieser Arbeit war es, herauszufinden welche neoadjuvanten Chemotherapien verabreicht worden sind und in welchem Ausmaß es zu Dosisreduktionen gekommen ist.

Methode: Insgesamt wurden 213 Patientinnen, die eine neoadjuvante Therapie im Zeitraum von 2011 bis 2016 erhalten haben retrospektiv untersucht. Ein besonderes Augenmerk wurde auf die geplante und tatsächlich verabreichte neoadjuvante Chemotherapie gelegt.

Ergebnisse: Es konnte bei dieser Studie ein eindeutiger Zusammenhang zwischen dem Alter und der Dosierung der neoadjuvanten Chemotherapie hergestellt werden. So wurden hauptsächlich ältere Patientinnen von vornherein mit einer niedrigeren Dosierung behandelt.

Schlussfolgerung: Ob und welchen Einfluss eine solche Dosisreduktion auf das Gesamtüberleben haben könnte, lässt sich anhand dieser Arbeit nicht erheben. Trotzdem sollte das Hauptziel der Chemotherapie von Brustkrebspatientinnen eine möglichst optimale Dosierung sein, die sicher und mit möglichst wenigen Komplikationen verabreicht werden kann.

Abstract

Background: Breast cancer is Austria's most common women's type of cancer. In addition to surgical therapy, chemotherapy is in the focus of treatment. The aim of this work was to find out which neoadjuvant chemotherapies have been administered and to what extent dose reductions have been occurred.

Methods: In total, 213 patients who received neoadjuvant treatment in the period from 2011 until 2016 were examined retrospectively. Special attention was paid to the intended and actually administered neoadjuvant chemotherapy.

Results: There was a clear link between the age and the dose of neoadjuvant chemotherapy in this study. Mainly elderly patients were treated from the outset with a lower dose.

Conclusion: Whether there is an influence of a dose reduction of neoadjuvant chemotherapy on overall survival and to what extent this influence occurs, can not be determined with this work. Nevertheless, the main goal of chemotherapy for breast cancer patients should be a dosage as optimal as possible, which can be safely administered with as few complications as possible.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Epidemiologie	1
1.2	Allgemeiner Aufbau der Mamma	2
1.3	Das Mammakarzinom	2
1.3.1	Pathogenese	3
1.3.2	Ätiologie	3
1.3.3	Lokalisation und Ausbreitung	4
1.3.4	Carcinoma in situ	4
1.3.5	Invasive Karzinome	6
1.3.6	Sonderformen	7
1.3.7	Metastasierung	8
1.3.8	Klinisches Bild	8
1.3.9	Klassifikation	9
1.4	Diagnostik	16
1.4.1	Anamnese	16
1.4.2	Inspektion und Palpation	17
1.4.3	Apparative Diagnostik	17
1.4.4	Invasive Diagnostik	19
1.5	Vorbeugung	21
1.5.1	Chemoprävention	21
1.6	Früherkennung	21
1.7	Therapie des Mammakarzinoms	22
1.7.1	Chirurgische Therapie	22
1.7.2	Strahlentherapie	23
1.7.3	Systemische Therapie	24
1.7.4	Therapie des metastasierten Mammakarzinoms	27
1.8	Prognose	28
2	Material und Methoden	29
2.1	Patientenkollektiv	29
2.2	Datenherkunft	29
2.3	Datenerfassung	29
2.4	Datenauswertung	31
3	Ergebnisse	32
3.1	Altersverteilung	32

3.2	Operative Eingriffe	32
3.3	Histologische Subtypen.....	33
3.4	Histologisches Grading.....	34
3.5	Tumorbiologie.....	34
3.5.1	Östrogenrezeptorstatus.....	34
3.5.2	Progesteronrezeptorstatus	35
3.5.3	HER2-Status.....	36
3.5.4	Ki67-Status.....	38
3.6	T-Stadium.....	38
3.7	Therapie	39
3.7.1	Anthrazykline	41
3.7.2	Taxane.....	44
3.7.3	5-Fluoruracil und Cyclophosphamid	46
3.7.4	HER2-Antikörpertherapie	46
3.7.5	Weitere verabreichte Therapeutika.....	47
3.8	RCB-Score.....	48
4	Diskussion.....	49
4.1	Erkrankungsalter.....	49
4.2	Chirurgische Therapie.....	49
4.3	Histologische Subtypen.....	49
4.4	Tumorstadium.....	50
4.5	Histologisches Grading.....	50
4.6	Tumorbiologie.....	51
4.7	Therapie	52
5	Conclusio.....	56
6	Literaturverzeichnis.....	57

Glossar und Abkürzungen

%	Prozent
AMI	Arteria mammaria interna
BI-RADS	Breast Imaging Reporting and Data System
BRCA-1 /-2	Brustkrebsgen-1 /-2, Tumorsuppressorgen
bzw	beziehungsweise
cm	Zentimeter
DCIS	duktales Carcinoma in situ
ER	Östrogenrezeptor
gg	geringgradig
GNRH-Agonisten	gonadotropine releasing hormone- Agonisten
Gy	Gray
HE – Färbung	Hämatoxylin-Eosin-Färbung
HER2/neu	human epidermal growth factor receptor 2, Wachstumsfaktorrezeptor
hg	hochgradig
HPF	Haupt Gesichtsfeld
IDC	invasives duktales Karzinom
ILC	invasives lobuläres Karzinom
ITC	isolierte Tumorzellen
Inv Ca	invasives Karzinom
Ki-67	Proliferationsmarker
KO	Körperoberfläche
LCIS	lobuläres Carcinoma in situ
LNN	Lymphknoten
mg	mittelgradig
MR-Mammografie	Magnetresonanz- Mammographie
MRT	Magnetresonanztomographie
neg	negativ
NST	No specific type
p53	p53-Protein, Tumorsuppressorgen
pCR	pathological complete remission – komplette pathologische Remission
PgR	Progesteronrezeptor
RCB-Score	Residual Cancer Burden Score
SERM	Selektive Estrogenrezeptormodulatoren
V	Vena, Vene

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Krebsinzidenz und Mortalität (STATISTIK AUSTRIA, 2017a)	1
Abbildung 2: Entstehungsort des lobulären und duktales Karzinom (Gumpp and Weber, 2014).....	4
Abbildung 3: Schematische Entwicklung zum DCIS und zum infiltrierenden Karzinom (Harbeck, 2014).....	6
Abbildung 4: Gänsemarschartiges Wachstumsmuster des invasiven lobulären Karzinoms	6
Abbildung 5: Schießscheibenartiges Wachstumsmuster des invasiven lobulären Karzinoms.....	7
Abbildung 6: Östrogenrezeptorexpression eines Mammakarzinoms (20x Vergrößerung).....	12
Abbildung 7: Progesteronrezeptorexpression eines Mammakarzinoms (20x Vergrößerung)	12
Abbildung 8: HER2-positives Mammakarzinom (20x Vergrößerung)	13
Abbildung 9: NST Mammakarzinom G1 (10x Vergrößerung, HE -Färbung).....	15
Abbildung 10: NST Mammakarzinom G2 (10x Vergrößerung, HE-Färbung)	15
Abbildung 11: NST Mammakarzinom G3 (10x Vergrößerung, HE-Färbung)	15
Abbildung 12: Mammographie eines Mammakarzinoms (Kaufmann, Serban and Scharl, 2013).....	18
Abbildung 13: Diagramm Altersverteilung	32
Abbildung 14: Diagramm: durchgeführte operative Eingriffe	33
Abbildung 15: Diagramm: Histologische Subtypen.....	33
Abbildung 16: Diagramm: histologisches Grading	34
Abbildung 17: Diagramm: Östrogenrezeptorstatus.....	35
Abbildung 18: Diagramm: Progesteronrezeptorstatus	35
Abbildung 19: Diagramm: Hormonrezeptorstatus	36
Abbildung 20: Diagramm: HER2-Status.....	36
Abbildung 21: Diagramm:HER2-Status.....	37
Abbildung 22: Diagramm: Rezeptorstatus (HR: Hormonrezeptor).....	38
Abbildung 23: Diagramm: Ki67-Status in %.....	38
Abbildung 24: Diagramm: T-Stadium	39
Abbildung 25: Diagramm: Verwendete Chemotherapien.....	40
Abbildung 26: Diagramm: neoadjuvante Therapieregime	40
Abbildung 27: Diagramm: geplante Epirubicin-Dosis	41
Abbildung 28: Diagramm: Altersunterschied bei verschiedenen Epirubicin-Dosierungen (50 – 80 mg/m ² vs. 85 – 100 mg/m ²).....	42
Abbildung 29: Diagramm: geplante Myocet-Einzeldosis	43
Abbildung 30: Diagramm: Taxane.....	44
Abbildung 31: Diagramm: geplante Taxotere Einzeldosis	45
Abbildung 32: Diagramm: Taxol-Gesamtdosis.....	46
Abbildung 33: Diagramm: HER2-Antikörpertherapie	47
Abbildung 34: Diagramm: weitere verabreichte Therapeutika.....	47
Abbildung 35: RCB-Score	48

Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: T-Klassifikation (Giuliano et al., 2017)</i>	9
<i>Tabelle 2: N-Klassifikation (Giuliano et al., 2017)</i>	10
<i>Tabelle 3: M-Klassifikation (Giuliano et al., 2017)</i>	10
<i>Tabelle 4: Stadieneinteilung (Giuliano et al., 2017)</i>	11
<i>Tabelle 5: Molekulare Subtypen (Wörmann et al., 2017)</i>	13
<i>Tabelle 6: Histologisches Grading (Charité Berlin, 2004; Regierer and Possinger, 2005)</i>	14
<i>Tabelle 7: Histologisches Grading – Bewertung (Charité Berlin, 2004; Regierer and Possinger, 2005)</i>	14
<i>Tabelle 8: BI-RADS Einstufung (Pfarl and Helbich, 2001; Weyerstahl and Stauber, 2013)</i>	18
<i>Tabelle 9: Therapieschemata der Chemotherapie (Weyerstahl and Stauber, 2013)</i>	26
<i>Tabelle 10: Rezeptorstatus</i>	37
<i>Tabelle 11: Dosisreduktion Epirubicin</i>	42
<i>Tabelle 12: Dosisreduktion Taxotere</i>	45

1 Einleitung

Das Mammakarzinom ist die häufigste Krebserkrankung der Frau. Weiters ist sie die häufigste krebbedingte Todesursache der weiblichen Bevölkerung in Österreich.

(STATISTIK AUSTRIA, 2017b)

Wegen dieser hohen Anzahl an Erkrankungen ist es von besonderem Interesse, die bestmöglichen Therapien für den Brustkrebs zu finden. Für die Therapie des Mammakarzinoms stehen viele verschiedene Möglichkeiten zur Verfügung und so stellt sich die Frage, welche Therapieoption die erfolgversprechendste ist.

Diese Arbeit beschäftigt sich mit der neoadjuvanten Therapie, vor allem mit den verschiedenen verwendeten Medikamenten, deren Dosierungen und dem letztendlichen Outcome. Außerdem stellt sich die Frage, inwiefern eine patientenangepasste Therapie das Ergebnis dieser verbessert.

1.1 Epidemiologie

Das Mammakarzinom ist mit etwa 30% aller Krebserkrankungen die häufigste maligne Erkrankung der Frau. Gleichzeitig ist der Brustkrebs der Frau mit 16% die häufigste Todesursache, die dem Krebs verschuldet ist. 2014 betrug die altersstandardisierte Neuerkrankungsrate bei den Frauen 118 Neuerkrankungen pro 100.000 Frauen. (STATISTIK AUSTRIA, 2017b). Die höchste Wahrscheinlichkeit an einem Mammakarzinom zu erkranken hat man als Frau in der 5. Lebensdekade.

(Riede, Werner and Schäfer, 2004)

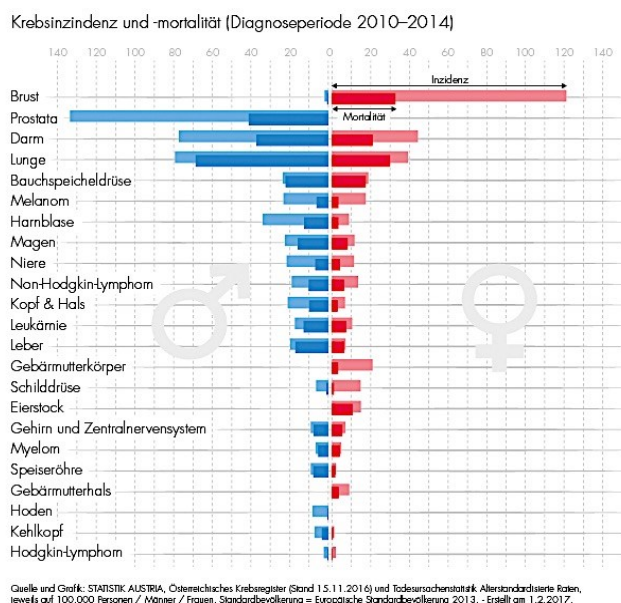


Abbildung 1: Krebsinzidenz und Mortalität (STATISTIK AUSTRIA, 2017a)

An Abbildung 1 kann man gut erkennen, wie hoch die Inzidenz und Mortalität im Vergleich zu anderen Krebserkrankungen ist.

1.2 Allgemeiner Aufbau der Mamma

Die Entwicklung der weiblichen Brust beginnt schon beim weiblichen Fetus in der Schwangerschaft. Dabei bilden sich aus Basalzellen der Epidermis schon primitive Milchgänge. Die weitere Differenzierung und Entwicklung der Mamma schreitet erst in der Pubertät voran, wobei dies von mehreren Hormonen gesteuert wird. Unter anderem Östrogen, Progesteron, Kortikosteroide, um die wichtigsten Hormone zu nennen, die an der Ausbildung und Differenzierung der Mamma beteiligt sind. In der Pubertät verzweigen sich die Milchgänge immer weiter und es entstehen Drüsenläppchen. Nach fertiger Entwicklung besteht die Mamma einer geschlechtsreifen Frau aus etwa 15-25 verzweigten Einzeldrüsen, den sogenannten terminalen duktulo-lobulären Einheiten. Jede dieser sogenannten tubuloalveolären Einzeldrüsen setzt sich aus den verzweigten Milchgängen, einem Ausführgang, über den das Sekret abtransportiert wird, und einem Milchsäckchen zusammen. Die einzelnen Brustdrüsen sind von einem Stützgewebe umgeben. Dieses sogenannte fibröse Stroma setzt an der Mamille an und zieht in die tieferen Lagen der Brust. Hierbei unterteilt das Stützgewebe den umliegenden Fettgewebkörper in einzelne Septen. (Riede, Werner and Schäfer, 2004; Böcker *et al.*, 2012)

Die eigentliche Funktion der Mamma, nämlich die Bildung der Milch (Laktation) beginnt erst in der Schwangerschaft und wird vor allem durch das Hormon Prolaktin gesteuert. (Böcker *et al.*, 2012)

1.3 Das Mammakarzinom

Tumore der Brust sind keine Seltenheit, jedoch muss man die bösartigen Neoplasien von einer Vielzahl gutartiger Läsionen, wie zum Beispiel dem Fibroadenom oder der radiären Narbe abgrenzen. Weiters gibt es sogenannte Vorläuferläsionen, die an sich noch nicht zu den Karzinomen zählen, jedoch ein hohes Risiko besitzen, sich im Laufe der Zeit zu einem zu entwickeln. (Böcker *et al.*, 2012; Wörmann *et al.*, 2017)

Als Mammakarzinom werden maligne epitheliale Tumore der Brust zusammengefasst. Sie entstehen entweder aus dem Milchgangepithel (= duktales Karzinome) oder den lobulären Drüsenendstücken (= lobuläre Karzinome). (Riede, Werner and Schäfer, 2004)

1.3.1 Pathogenese

Die genaue Entstehungsursache von Brustkrebs ist bis heute noch nicht genau geklärt. Mehrere Risikofaktoren, die in 1.3.2 genauer erörtert werden, lassen auf eine heterogene Erkrankung schließen. Weiter lässt das gehäufte Vorkommen von mehreren Entstehungsherden in einer oder beiden Brüsten auf eine generelle Erkrankung der gesamten Brust schließen. (Riede, Werner and Schäfer, 2004; Wörmann *et al.*, 2017)

Bei der Entstehung des Mammakarzinoms lässt sich oft zuerst ein Carcinoma in situ abgrenzen, welches sich noch an die natürlichen Grenzen der Milchdrüsen hält. Schreitet dieses in der Entwicklung fort, kann es in umliegende Gewebe wie den Milchgängen und dem Drüsengewebe einbrechen. In weiterer Folge breitet sich der maligne Tumor dann in die umgebenden Gewebe aus, kann in die Lymph- sowie die Blutbahnen einbrechen und darauf folgend metastasieren. (Riede, Werner and Schäfer, 2004)

1.3.2 Ätiologie

Es gibt einige Faktoren, welche die Ausbildung eines Mammakarzinoms begünstigen:

- Positive Familienanamnese: Bei einem Mammakarzinom der Mutter/ Schwester/ Tochter steigt das Risiko für eine eigene Brustkrebserkrankung auf das bis zu 3-fache an (Riede, Werner and Schäfer, 2004; Böcker *et al.*, 2012)
- Regelanamnese: Es besteht ein erhöhtes Erkrankungsrisiko, bei einer frühen Menarche, also vor dem 12. Lebensjahr und einer spät einsetzenden Menopause, nach dem 50. Lebensjahr. (Riede, Werner and Schäfer, 2004)
- Graviditätsanamnese: Bei Kinderlosigkeit, bzw. einer Frau, die das erste Kind nach dem 35. Lebensjahr zur Welt gebracht hat, steigt das Risiko für Brustkrebs. (Böcker *et al.*, 2012)
- Genetische Disposition: Der Großteil der Mammakarzinome entsteht sporadisch, jedoch gibt es einige Genmutationen, die das Risiko eines Mammakarzinoms stark erhöhen. Bei Mutationen von BRCA-1, BRCA-2 und p53-Tumorsuppressoren, um nur einige zu nennen, kommt es zu einer solchen Risikoerhöhung für ein Mammakarzinom. (Riede, Werner and Schäfer, 2004)

- Östrogenspiegel: Ein erhöhter Östrogenspiegel könnte die Entwicklung von Brustkrebs erhöhen. (Böcker *et al.*, 2012)
- Adipositas (Böcker *et al.*, 2012)
- Nikotinabusus (Weyerstahl and Stauber, 2013)

1.3.3 Lokalisation und Ausbreitung

Die am häufigsten von einem Mammakarzinom betroffene Stelle ist der äußere obere Quadrant (50%), gefolgt von der Mamillenregion (20%). (Böcker *et al.*, 2012)

Karzinome können sich innerhalb der Brust in alle Richtungen ausbreiten, so kann es auch zur Infiltration der Pektoralismuskulatur, der Haut sowie der Mamille kommen. (Riede, Werner and Schäfer, 2004)

1.3.4 Carcinoma in situ

Als Carcinoma in situ bezeichnet man die Vorläuferläsion eines Mammakarzinoms. Es bildet eine frühere Stufe der Entwicklung des Brustkrebses und ist durch das Einhalten der Grenzen des duktal-lobulären Drüsengewebes sowie der Myoepithelzellschicht, die dieses umschließt, gekennzeichnet. Somit wird es durch eine intakte Basalmembran vom umliegenden Gewebe abgegrenzt und kann nicht in Blut- und Lymphgefäße einbrechen. (Riede, Werner and Schäfer, 2004)

Man kann nach der Wachstumsart das duktales vom lobulären Carcinoma in situ abgrenzen. (Riede, Werner and Schäfer, 2004)

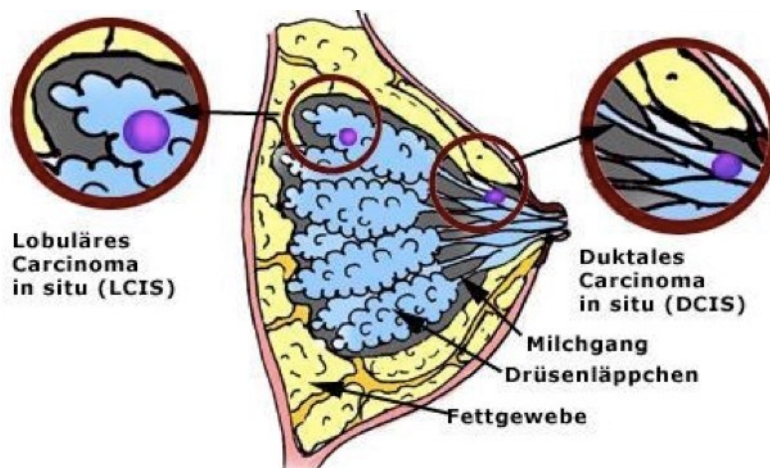


Abbildung 2: Entstehungsort des lobulären und duktales Karzinom (Gumpp and Weber, 2014)

1.3.4.1 Lobuläres Carcinoma in situ (LCIS)

Ein lobuläres Carcinoma in situ zeichnet sich durch ein neoplastisches Wachstum von monomorphen Azinuszellen eines Drüsenläppchens aus.

Als Erstes kommt es zu einer Vergrößerung der lobulären Zellen, wobei zunächst noch das Lumen erkennbar ist. Im weiteren Verlauf breiten sich die Tumorzellen jedoch auch in das Lumen aus. Durch eine intakte Basalmembran und einer erhaltenen Myoepithelschicht lässt es sich aber noch vom invasivem Karzinom abgrenzen. (Riede, Werner and Schäfer, 2004; Böcker *et al.*, 2012)

Das LCIS tritt gehäuft sowohl multizentrisch als auch an beiden Brüsten auf, lässt sich aber von außen nicht erkennen. Die Entdeckung eines solchen ist meist ein bioptischer Zufallsbefund. (Riede, Werner and Schäfer, 2004)

1.3.4.2 Duktales Carcinoma in situ (DCIS)

Bei der intraduktalen Neoplasie kommt es zu einer überschießenden Proliferation von Drüsenzellen. Das DCIS ist jedoch keine einheitliche Diagnose, da es histologisch mehrere Varianten gibt. Zusammenfassend kann man aber sagen, dass es meist entlang eines Drüsenbaumes in einem Segment wächst und sich wie das lobuläre Carcinoma in situ an die anatomischen Strukturen hält, also von einer Basalmembran sowie einer intakten Myoepithelschicht begrenzt wird. [Siehe Abbildung 3]. Breitet sich das DCIS aber weiter aus, so kann es sich durch Kurzschlüsse auch auf umliegende Segmente ausbreiten. Häufig kommt es beim duktalem Carcinoma in situ zum Vorkommen von Mikroverkalkungen, welche sich in der Mammografie gut erkennen lassen. Im Gegensatz zum LCIS lassen sich auch manchmal Knoten von außen ertasten. (Riede, Werner and Schäfer, 2004; Böcker *et al.*, 2012)

Die Prognose eines DCIS ist zum Teil abhängig vom Differenzierungsgrad der Läsion. Dieser lässt sich in drei Grade unterteilen, wobei bei Grad 1 die Tumorzellen noch verhältnismäßig gut differenziert sind, bis Grad 3 bei dem eine schlechte Differenzierung der Tumorzellen besteht. Neben dem Differenzierungsgrad ist außerdem die Tumorausbreitung und Größe von großer Bedeutung. Zuletzt als wichtigster Punkt hängt die Prognose vom Sicherheitsabstand zum gesunden Gewebe bei der Entfernung ab.

Wird ein Rand von 2mm eingehalten, so ist es sehr wahrscheinlich, dass man das DCIS im Ganzen entfernen konnte. (Riede, Werner and Schäfer, 2004; Böcker *et al.*, 2012)

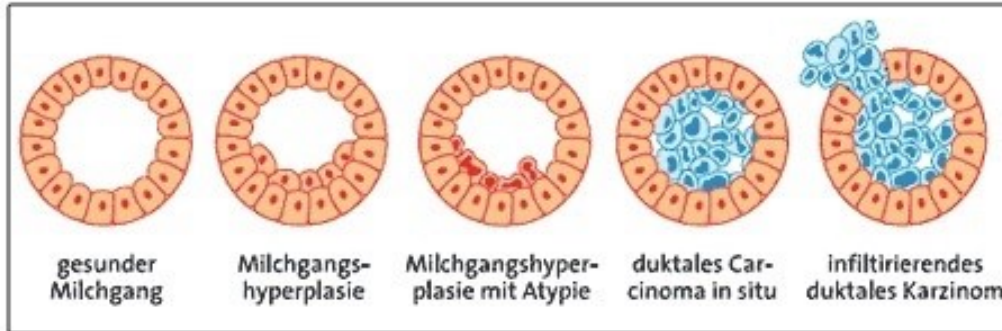


Abbildung 3: Schematische Entwicklung zum DCIS und zum infiltrierenden Karzinom (Harbeck, 2014)

1.3.5 Invasive Karzinome

Durchbricht ein Carcinoma in situ die Basalmembran und ist die Myoepithelschicht nicht mehr nachweisbar, so spricht man von einem invasiven Karzinom, welches die umliegenden Gewebe infiltriert und auch metastasieren kann. [siehe Abbildung 3]

Die Metastasierung kann hämatogen oder lymphogen erfolgen. (Böcker *et al.*, 2012)

1.3.5.1 Invasives lobuläres Karzinom

Das invasive lobuläre Karzinom macht in seiner Gesamtheit nur etwa 10% aller invasiven Brustkrebsfälle aus. Charakteristisch hierfür sind zwei histologische Wachstumsmuster der Tumorzellen. Zum einen das sogenannte Gänsemarschmuster [siehe Abbildung 4], bei dem sich die Tumorzellen in einer Reihe hintereinander anordnen und so das Gewebe infiltrieren und als zweites das Schießscheibenmuster [siehe Abbildung 5], bei dem die neoplastischen Zellen einen Kreis um einen Ausführungsgang bilden.

Beim invasiven lobulären Karzinom lässt sich häufig ein multizentrischer Befall einer Brust, wie auch ein bilateraler Befall beider Brüste beobachten. (Riede, Werner and Schäfer, 2004; Böcker *et al.*, 2012)

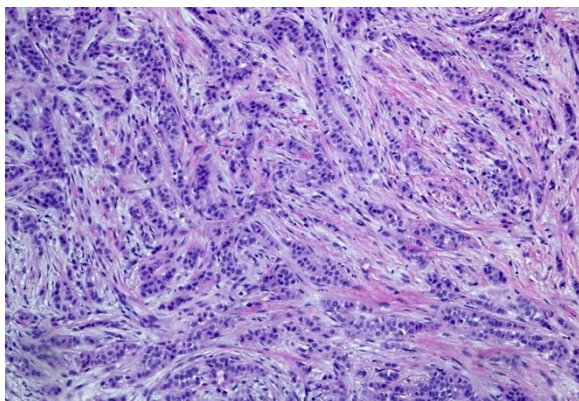


Abbildung 4: Gänsemarschartiges Wachstumsmuster des invasiven lobulären Karzinoms

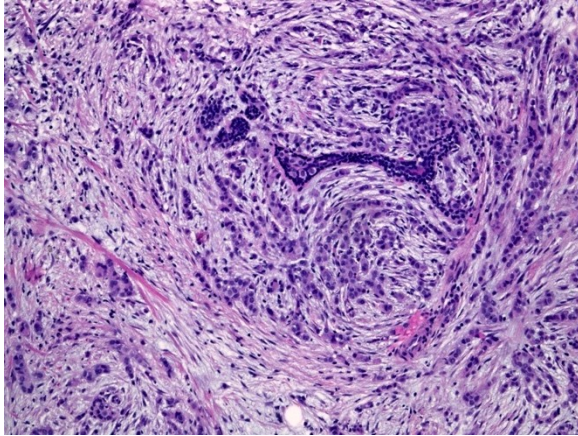


Abbildung 5: Schießscheibenartiges Wachstumsmuster des invasiven lobulären Karzinoms

1.3.5.2 Invasives duktales Karzinom

Zu den invasiven duktalem Karzinomen gehören jene neoplastischen Geschwulste, die vom Epithel der terminalen Drüsengänge ausgehen und infiltrierend wachsen. Es gibt histologisch mehrere Arten von duktalem Karzinomen abzugrenzen, wie zum Beispiel das tubuläre Karzinom, das papilläre Karzinom und das muzinöse Karzinom, um nur ein paar zu nennen. Neben diesen Sonderformen gehört der Großteil der invasiven duktalem Karzinome aber zu den Karzinomen ohne Spezifizierung („no specific type“ - NST).

Makroskopisch handelt es sich bei diesen malignen Tumoren um derbe Knoten, mit einer grau-weißen Schnittfläche und einer strahlenförmigen Infiltration in das umliegende Gewebe. (Riede, Werner and Schäfer, 2004)

1.3.6 Sonderformen

1.3.6.1 Morbus Paget

Bei einem duktalem Karzinom kann es zur Ausbreitung der Tumorzellen bis zur Mamillenhaut kommen. Dabei kommt es klinisch zu entzündlichen Veränderungen der Brustwarze mit Rötungen und Krustenbildung und man nennt dieses Erscheinungsbild Morbus Paget. (Kaufmann, Serban and Scharl, 2013; Weyerstahl and Stauber, 2013)

1.3.6.2 Inflammatorisches Mammakarzinom

Eine weitere Sonderform und klinische Diagnose des Mammakarzinoms stellt das inflammatorische Mammakarzinom dar. Dabei zeigt die Brusthaut eine diffuse Rötung und Orangenhaut, wobei meist kein Primärtumor gefunden wird. Das inflammatorische Mammakarzinom ist eine rein klinische Diagnose.

Die Prognose eines inflammatorischen Mammakarzinoms ist im Vergleich zu anderen Brustkrebsarten ungünstig. (Petru *et al.*, 2011)

1.3.7 Metastasierung

Beim Mammakarzinom kommt es häufig auch schon in einem frühen Tumorstadium zu einer Metastasierung. Diese kann sowohl hämatogen als auch lymphogen erfolgen und auch erst nach jahrelang vermeintlicher Tumorfreiheit nach einer Therapie auftreten. (Riede, Werner and Schäfer, 2004)

Die lymphogene Ausbreitung erfolgt zumeist über die V. axillaris und ihren Ausläufern. Die Lymphknoten der Axilla sind am häufigsten von Metastasen betroffen, können aber operativ sehr einfach entfernt werden. Eher selten sind die Lymphknoten retrosternal und supraklavikulär von Tumorzellen besiedelt.

Als Wächter- oder Sentinellymphknoten werden die ersten Lymphknoten in einer Lymphabflussbahn bezeichnet. Sind sie bioptisch tumorfrei, so geht man davon aus, dass auch in den darauffolgenden Lymphsystemen keine Tumoraussaaten zu finden sind und verzichtet auf die Entfernung aller axillären Lymphknoten. So kann man unangenehme Komplikationen wie das Lymphödem des Armes verhindern.

Die hämatogene Metastasierung steht in keinem zeitlichen Zusammenhang mit der lymphogenen Ausbreitung.

Zumeist kommt es zu Knochenmetastasen, vor allem zum Befall des Beckens, der Wirbelsäule und des Schädels, sowie zu einem Organbefall der Lunge, der Leber und des Gehirns. Das Auftreten von hämatogenen Metastasen verschlechtert die Prognose stark. (Riede, Werner and Schäfer, 2004)

1.3.8 Klinisches Bild

Vor allem in der frühen Phase führt das Mammakarzinom meist nur zu Symptomen, die auf die Brust bezogen sind. So kommt es oft zu tastbaren Knoten in der Brust. Auch die Haut kann über der betroffenen Brust mehrere Veränderungen zeigen: oft entstehen Einziehungen, Rötungen oder Ulzerationen der Haut über dem Tumor. Ist der Lymphabfluss durch einen Tumor behindert, so kann es zu grobporigen Hautveränderungen kommen, der sogenannten Orangenhaut, wie es beim inflammatorischen Mammakarzinom auftritt.

Weiters kann es auch zur Einziehung der Brustwarze sowie Sekretion oder Blutung aus der Mamille der betroffenen Brust kommen. (Petru *et al.*, 2011; Wörmann *et al.*, 2017)

Eine Allgemeinsymptomatik wie Unwohlsein oder ein ungewollter Gewichtsverlust zeigen sich meist erst in einem späteren Stadium der Erkrankung. Häufig sind dann auch betroffene Lymphknoten in der Axilla oder parasternal zu ertasten.

Ein weitaus größeres Spektrum an Symptomen zeigen in späterer Folge die Metastasen. So führen Knochenmetastasen in den meisten Fällen zu starken Knochenschmerzen, Atemnot und Husten treten bei Lungenmetastasen auf und bei einer Metastasierung ins Gehirn kann es zu multiplen neurologischen Ausfällen kommen. (Wörmann *et al.*, 2017)

1.3.9 Klassifikation

Es gibt verschiedene Arten ein Mammakarzinom zu klassifizieren:

1.3.9.1 TNM System

Das TNM klassifiziert einen Tumor nach seiner Größe, der Lymphknotenabsiedelungen und der Fernmetastasen und gibt so ein Bild über das Ausmaß der Tumorerkrankung. (Wörmann *et al.*, 2017)

Die pathologische Klassifikation des „T“’s bezieht sich auf die Größe und Ausdehnung des Tumors selbst:

Tabelle 1: T-Klassifikation (Giuliano *et al.*, 2017)

Tx	Über Primärtumor gibt es keine Information
T0	Kein Hinweis auf Primärtumor
Tis (DCIS)	Ductales carcinoma in situ
Tis (Paget)	Morbus Paget der Brustwarze
T1	Tumor ≤ 20 mm
T1mi	Tumor ≤ 1mm
T1a	Tumor > 1mm aber ≤ 5mm
T1b	Tumor >5mm aber ≤ 10mm
T1c	Tumor >10mm aber ≤ 20mm
T2	Tumor > 20mm aber ≤ 50mm
T3	Tumor >50mm
T4	Tumor jeder Größe, mit Beteiligung der Brustwand und/ oder der Brusthaut
T4a	Ausdehnung auf die Brustwand
T4b	Ulzerationen, Ödeme der Haut oder ipsilaterale Hautmetastasen
T4c	T4a + T4b
T4d	Inflammatorisches Karzinom

Die Klassifikation des „N“ bezieht sich auf die Lymphknoten und ob diese von Tumorzellen besiedelt sind oder nicht:

Tabelle 2: N-Klassifikation (Giuliano *et al.*, 2017)

pNx	Keine Aussage über Lymphknotenmetastasen
pN0	Keine Lymphknotenmetastasen oder nur isolierte Tumorzellen (ITC)
pN1	Mikrometastasen oder 1-3 axilläre Lymphknotenmetastasen
pN1mi	Micrometastasen >0,2mm ≤ 2mm
pN1a	Metastasen in 1-3 axillären Lymphknoten, mindestens 1 >2mm
pN1b	Metastasen entlang ipsilateralen AMI
pN1c	pN1a + pN1b
pN2	Metastasen in 4 – 9 axillären Lymphknoten
pN2a	Metastasen in 4-9 axillären Lymphknoten, mindestens 1 >2mm
pN2b	Metastasen in klinisch und oder makroskopisch erkennbaren Lymphknoten entlang der AMI ohne axilläre Lymphknotenmetastasen
pN3	Metastasen in 10 oder mehr axillären Lymphknoten oder infraklavikuläre Lymphknotenmetastasen
pN3a	Mindestens 10 axilläre Lymphknotenmetastasen oder infraklavikuläre Lymphknotenmetastasen
pN3b	pN1a oder pN2a mit klinisch positiven Lymphknoten der AMI oder pN2a mit pN1b
pN3c	Metastasen der ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten

Anmerkung: AMI steht für die A. mammaria interna (Riede, Werner and Schäfer, 2004)

Weiters gibt es noch die Klassifikation der Fernmetastasen:

Tabelle 3: M-Klassifikation (Giuliano *et al.*, 2017)

M0	Kein klinisch oder radiologischer Beweis für Fernmetastasen
M1	Radiologisch oder klinisch diagnostizierte Fernmetastase (cM) und/oder histologisch diagnostizierte Metastase >0,2mm (pM)

Somit kann man folgende Stadien festlegen:

Tabelle 4: Stadieneinteilung (Giuliano *et al.*, 2017)

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium 1a	T1	N0	M0
Stadium 1b	T0, T1	N1mi	M0
Stadium 2a	T0, T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Stadium 2b	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadium 3a	T0, T1, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
Stadium 3b	T4	N0, N1, N2	M0
Stadium 3c	Jedes T	N3	M0
Stadium 4	Jedes T	Jedes N	M1

1.3.9.2 Molekulare Subtypen

Beim Mammakarzinom gibt es die Möglichkeit durch molekularbiologische Untersuchungen einer Gewebeprobe, die man zum Beispiel durch eine Biopsie gewinnt, sogenannte Biomarker festzustellen. Diese Tumormarker können einerseits prognostisch von großem Nutzen sein, da sie oft in Relation mit der Malignität des Tumors stehen und andererseits können sie für die gezielte Therapie des Mammakarzinoms genutzt werden. Sind gewisse Biomarker stark ausgeprägt, so lässt sich eine Prognose über das Ansprechen einzelner Therapien stellen. (Prien, 2017)

- Hormonrezeptorstatus:

Einige Mammakarzinome wachsen abhängig von den Hormonen Östrogen und Progesteron. Dazu müssen die Tumorzellen über Hormonrezeptoren verfügen, damit Östrogen und/oder Progesteron überhaupt eine Wirkung auf sie haben können. Mittels molekularbiologischer Diagnostik der Tumorzellen kann das Vorhandensein bzw. die Menge an Rezeptoren ermittelt werden. Werden bei mehr als 1% der neoplastischen Zellen solche Hormonrezeptoren festgestellt, so spricht man von ER+ (Östrogenrezeptor - positiv) und/oder PgR+ (Progesteronrezeptor - positiv). Wichtig kann dies für die Therapie sein, da der Tumor durch die Stimulation der Hormone wächst. Hemmt man nun diese Stimulation durch eine Hormonblockade, so kann man oftmals das Wachstum des Brustkrebses verlangsamen oder sogar stoppen. (Prien, 2017)

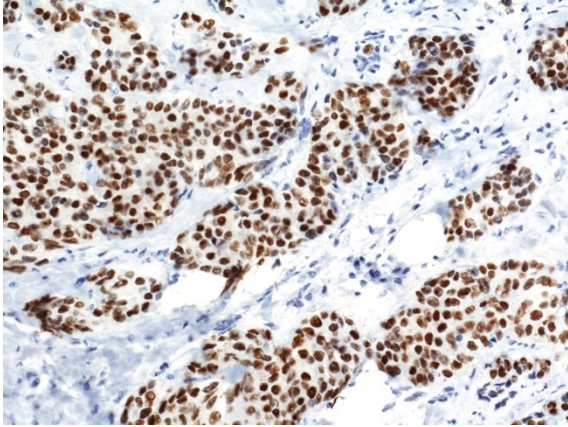


Abbildung 6: Östrogenrezeptorexpression eines Mammakarzinoms (20x Vergrößerung)

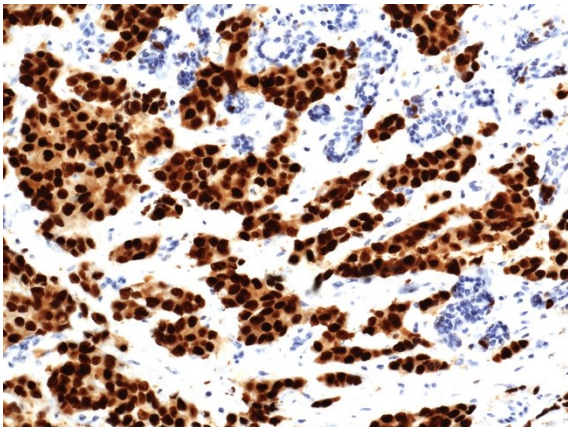


Abbildung 7: Progesteronrezeptorexpression eines Mammakarzinoms (20x Vergrößerung)

- **HER2-Rezeptor Status:**
 Gewisse Wachstumsfaktoren binden an den HER2-Rezeptoren und regen somit den Tumor an zu wachsen. Sind bei einem Mammakarzinom die HER2-Rezeptoren sehr stark ausgeprägt, so geht dies oft mit einem überaus malignen Verlauf und Wachstums des Tumors einher.
 Den HER2-Rezeptor Status kann man mit Hilfe eines Score-Wertes ausdrücken. Bei einem Score-Wert von 0 oder 1+ spricht man von einem negativen Testergebnis. Diese Mammakarzinome würden sich nicht für eine Antikörpertherapie eignen. Ein Score von 2+ ist ein unklares Ergebnis und erfordert noch eine weitere Diagnostik, die sogenannte in situ Hybridisierung, um eine Aussage über den Rezeptorstatus treffen zu können. Ein Score von 3+ zeigt eine positive HER2-Expression und ist für eine Antikörpertherapie geeignet. (Rakha *et al.*, 2014)
 Durch gezielte Therapien können diese Rezeptoren blockiert und somit das Wachstum gebremst werden. (Prien, 2017)

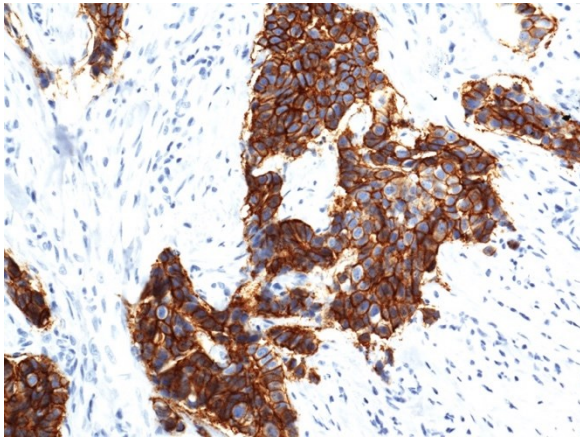


Abbildung 8: HER2-positives Mammakarzinom (20x Vergrößerung)

- Ki67-Antigen:

Das Ki67-Antigen ist ein Proliferationsmarker, der in Zellen vorkommt, die sich gerade teilen. Er wird in der Brustkrebsdiagnostik als Marker für die Wachstumsgeschwindigkeit von Tumorzellen herangezogen. (Turzynski *et al.*, 2014). Dabei geht man bei einem Ki67-Wert von <15% von einer längeren 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit aus als bei einem Wert >15%.

(Inwald *et al.*, 2013)

Mit Hilfe dieser Biomarker kann man das Mammakarzinom nun in folgende Subtypen unterteilen:

Tabelle 5: Molekulare Subtypen(Wörmann *et al.*, 2017)

Molekularer Subtyp	Subgruppe	Biomarker
Luminal A		<ul style="list-style-type: none"> • ER und PgR positiv • HER2 negativ • +Ki67 niedrig
Luminal B	HER2 negativ	<ul style="list-style-type: none"> • ER positiv + • PgR negativ oder • Ki67 hoch
	HER2 positiv	<ul style="list-style-type: none"> • ER positiv • HER2 überexprimiert • Ki67 niedrig oder hoch
HER2 enriched		<ul style="list-style-type: none"> • HER2 überexprimiert • ER und PgR negativ
Triple negative		<ul style="list-style-type: none"> • ER und PgR negativ • HER2 negativ

Durch diese Einteilung lässt sich einerseits eine ungefähre Prognose erstellen und andererseits hilft es mit der Auswahl der medikamentösen Therapie, da man gezielt auf die Biomarker eingehen kann. (Wörmann *et al.*, 2017)

1.3.9.3 Immunhistochemische Subtypen

Eine weitere Art der Klassifikation des Brustkrebses ist der IHC4-Score, der mithilfe von immunhistochemischen Untersuchungen der vier Marker ER, PR, HER2 und Ki67 hilfreiche Aussagen über therapeutische Strategien und der Prognose stellen lässt. (Brcic and Balic, 2017)

1.3.9.4 Histologisches Grading

Der Differenzierungsgrad eines invasiven duktales sowie eines invasiv lobulären Mammakarzinoms kann nach dem Grading-System von Bässler et al. klassifiziert werden. Dabei wird der Differenzierungsgrad der Tubuli, die Zellkernpolymorphierate sowie die Mitoseanzahl des Tumorgewebes berücksichtigt und in 3 Grade unterteilt. (Bässler *et al.*, 1992; Regierer and Possinger, 2005)

Tabelle 6: Histologisches Grading (Charité Berlin, 2004; Regierer and Possinger, 2005)

<u>Kriterien</u>	<u>Score</u>
<u>Tubuläre Differenzierung</u>	
Meist reife Tubuli >75%	1
Unreife Tubuli 10-75%	2
Geringe oder fehlende Tubuli <10%	3
<u>Kernpolymorphie</u>	
Gering	1
Mittelgradig	2
Stark	3
<u>Mitoseanzahl / 10HPF bei 400-facher Vergrößerung</u>	
0 – 9 Mitosen	1
10 – 19 Mitosen	2
≥ 20 Mitosen	3

Tabelle 7: Histologisches Grading – Bewertung (Charité Berlin, 2004; Regierer and Possinger, 2005)

<u>Summenscore</u>	<u>Grading</u>
3 – 5 Punkte	G1 → gut differenziertes Karzinom, gering maligne
6 – 7 Punkte	G2 → mäßig differenziertes Karzinom, mäßig maligne
8 – 9 Punkte	G3 → wenig differenziertes Karzinom, hoch maligne

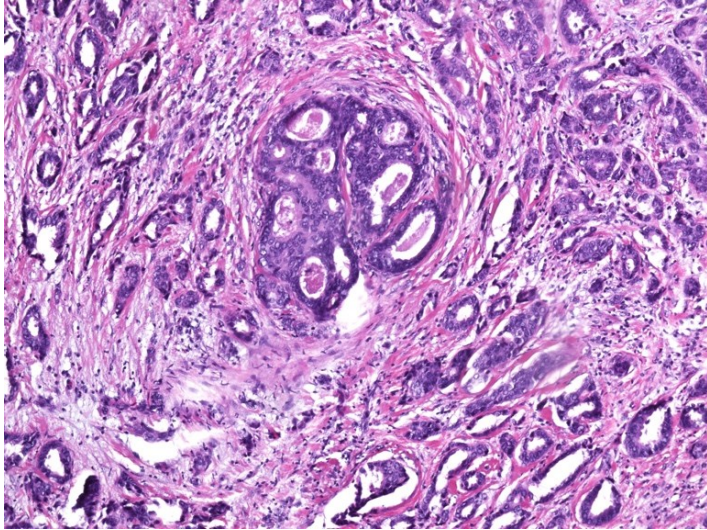


Abbildung 9: NST Mammakarzinom G1 (10x Vergrößerung, HE -Färbung)

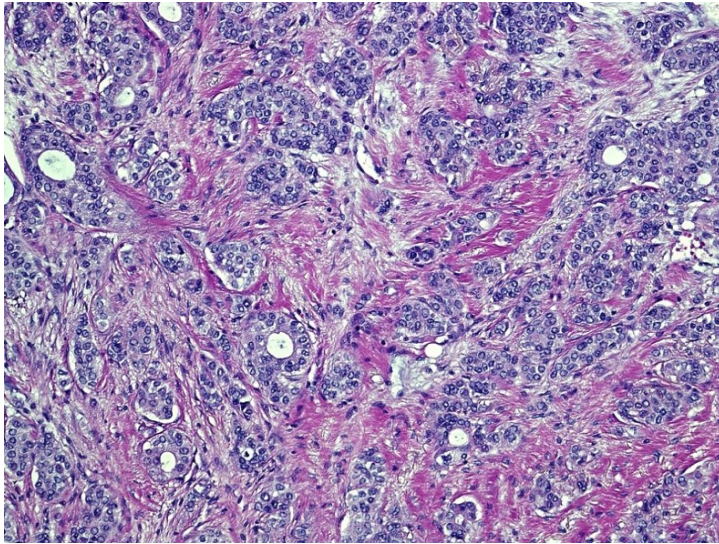


Abbildung 10: NST Mammakarzinom G2 (10x Vergrößerung, HE-Färbung)

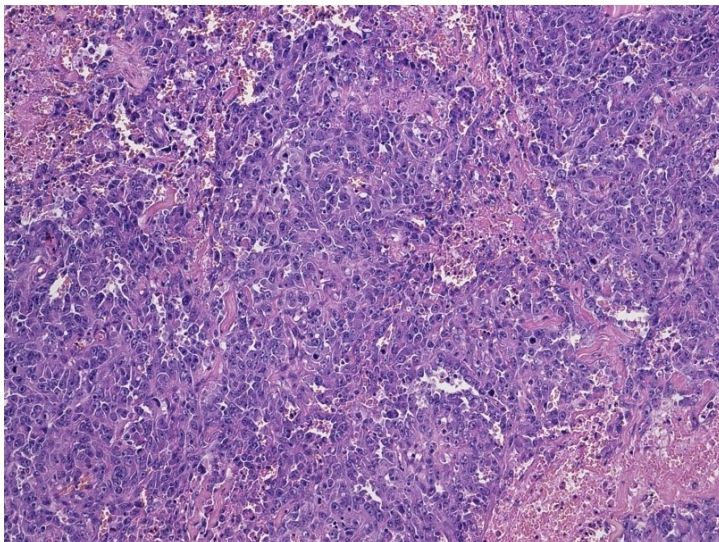


Abbildung 11: NST Mammakarzinom G3 (10x Vergrößerung, HE-Färbung)

1.3.9.5 Residual Cancer Burden Score

Der Residual Cancer Burden Score wurde entwickelt um eine Aussage über das Langzeitüberleben nach einer neoadjuvanten Chemotherapie bei Patientinnen mit Brustkrebs treffen zu können.

Um den Wert zu berechnen wird Tumorgewebe nach einer neoadjuvanten Chemotherapie mit den Biopsien vor dieser Therapie histologisch untersucht und verglichen. Folgende Faktoren spielen für die Berechnung des RCB-Score eine Rolle:

- Ausbreitung des Tumors
- Zellreichtum des Tumors nach der neoadjuvanten Chemotherapie (in Prozent pro Volumen)
- Anzahl der Lymphknotenmetastasen
- Maximale Größe der Lymphknotenmetastasen

Das Fehlen eines Resttumors entspricht einem Wert 0. Ein RCB-Score von I oder II entspricht einer partiellen Remission in verschiedener Ausprägung. Ein RCB-Score von III geht mit einer sehr geringen bis fehlenden Remission beziehungsweise einer weiteren Tumorausbreitung einher und lässt auf eine ungünstige Prognose schließen. (Lax, 2017)

1.4 Diagnostik

Für die Diagnostik der Brust stehen verschiedene Untersuchungsmethoden zur Verfügung.

Neben der Anamnese, der Tastuntersuchung, der Mammografie und dem Ultraschall steht außerdem noch das MRT zur Verfügung. Wichtig dabei ist jedoch, dass diese Untersuchungsmethoden nur Hinweise auf ein bestehendes Mammakarzinom geben können, da die Sicherung der Diagnose Brustkrebs nur mit Hilfe einer histologischen Untersuchung des Gewebes erfolgen kann. (Kaufmann, Serban and Scharl, 2013)

1.4.1 Anamnese

Anhand einer Anamnese lässt sich erheben, ob eine Patientin ein erhöhtes Risiko für das Vorkommen eines Mammakarzinoms hat. Häufen sich die Risikofaktoren (in Kapitel 1.3.2 erläutert), so sollte man mit besonderer Genauigkeit die Brustkrebsvorsorge durchführen.

Weiters muss abgeklärt werden, ob sich in der letzten Zeit Veränderungen der Brust wie Einziehungen oder Ulzerationen gebildet haben.

Außerdem sollte abgefragt werden, ob Sekret oder Blut aus den Mamillen austritt, da dies auch Hinweis auf ein bestehendes Mammakarzinom geben könnte.

1.4.2 Inspektion und Palpation

Die Inspektion und Palpation sollte beidseits erfolgen und auch die Symmetrie beider Brüste sollte berücksichtigt werden. Auch auf Einziehungen, Ulzerationen, Schwellungen und Sekretion der Mamillen und der gesamten Brusthaut sollte geachtet werden.

Das Abtasten der Brust sollte nach der Menstruation erfolgen, da die Brust davor oft druckempfindlich ist und etwaige Wassereinlagerungen falsch positive Befunde bringen könnten. (Weyerstahl and Stauber, 2013)

Ist ein Knoten zu ertasten, so sollte auch neben der Größe und Lokalisation getestet werden, ob er sich leicht verschieben lässt und ob er bei Druck schmerzhaft ist. (Weyerstahl and Stauber, 2013)

Neben der Palpation der Mammae sollte man auch die Lymphknoten axillär und parasternal abtasten, da man so auch bestehende Schwellungen ertasten kann. (Breckwoldt and Martius, 2008)

1.4.3 Apparative Diagnostik

1.4.3.1 Mammographie

Die Mammographie nimmt in der Diagnostik des Mammakarzinoms die wichtigste Rolle ein.

Sie ist mit einer Treffsicherheit von 80-95% die aussagekräftigste apparative Untersuchungsmethode und wird wegen dieser Eigenschaften auch beim Mammakarzinom-Screening eingesetzt. Bei der Mammographie wird ein Röntgen von mindestens zwei Ebenen der Mammae angefertigt. (Breckwoldt and Martius, 2008; Kaufmann, Serban and Scharl, 2013) Meist macht man ein kraniokaudales Bild und ein Bild mit schrägem Strahlengang bei jeder Brust. (Weyerstahl and Stauber, 2013)

Wichtig dabei ist zu wissen, dass die Dichte des Brustgewebes zyklusabhängig ist. So ist das Bild in der ersten bzw. zweiten Woche des Menstruationszyklus am aussagekräftigsten. Grundsätzlich sollte bei der Befundung einer Mammographie immer die Brustdichte mit vermerkt werden. (Kaufmann, Serban and Scharl, 2013)

Bei Frauen mit sehr dichtem Drüsenkörper sollte nach einer erfolgten Mammographie außerdem eine Mammasonographie erfolgen. (Weyerstahl and Stauber, 2013)

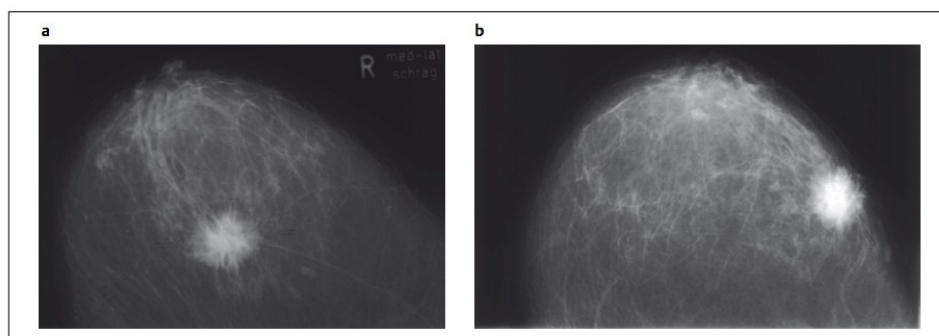
Es gibt einige Zeichen, die in einer Mammographie karzinomverdächtig sind:

- Mikroverkalkungen sind wenn sie vermehrt und vielgestaltet auftreten hinweisgebend für ein Karzinom. Sie entstehen durch das Absterben von Epithelzellen in den Milchgängen, die danach Kalk einschließen. Diese Kalkeinlagerungen kommen schon beim Carcinoma in situ und vor allem beim DCIS vor. (Kaufmann, Serban and Scharl, 2013)
- „Krebsfüße“ sind strahlenförmige Ausläufer. Diese Verschattungen lassen sich auch in der Mammographie erkennen. (Kaufmann, Serban and Scharl, 2013)
- Auch diffuse Verdichtungen des Mammagewebes können karzinomverdächtig sein. (Kaufmann, Serban and Scharl, 2013)

Eine Mammographie lässt sich mit dem BI-RADS System befunden.

Tabelle 8: BI-RADS Einstufung (Pfarl and Helbich, 2001; Weyerstahl and Stauber, 2013)

BI-RADS	Befund	Karzinomrisiko	Empfehlung
1	Negativ	0%	Routine-Screening
2	Gutartig	0%	Routine-Screening
3	Wahrscheinlich gutartig	<2%	Kontrolluntersuchung im kurzen Intervall
4	Suspekt	2 – 90%	Biopsie sollte in Erwägung gezogen werden
5	Karzinomverdacht	< 90%	Biopsie
6	Histologisch gesichertes Mammakarzinom	100%	Intervention
0	Weitere Abklärung notwendig	-	-



Mammografie einer 3 cm großen Mammakarzinoms der rechten Brust. Lokalisation durch zwei Aufnahmen: außen/oben, Übergang oben/unten. **a** kranio-kaudale Aufnahme; **b** mediolaterale Aufnahme.

Abbildung 12: Mammographie eines Mammakarzinoms (Kaufmann, Serban and Scharl, 2013)

1.4.3.2 Galaktografie

Kommt es bei einer oder beiden Mamillen zur Sekretion, so kann dies Hinweis auf ein bestehendes Mammakarzinom sein. Um dies zu überprüfen, kann eine Galaktografie durchgeführt werden, bei der Kontrastmittel in den Milchgang appliziert und anschließend die Brust geröntgt wird. Durch diese Untersuchungsmethode können vor allem intraduktale Neoplasien erkannt und dargestellt werden. (Weyerstahl and Stauber, 2013)

1.4.3.3 Sonografie

Neben der Mammografie ist die Sonografie die wichtigste apparative Untersuchungsmethode in der Diagnostik des Mammakarzinoms. Grundsätzlich sollte bei jedem malignomverdächtigen Befund nach der Palpation und der Mammografie eine Sonografie angeschlossen werden.

Wurde in der Mamma ein verdächtiger Herd entdeckt, so sollte auch die Axilla sonografiert werden, um verdächtige Lymphknoten zu erkennen. (Weyerstahl and Stauber, 2013)

1.4.3.4 Magnetresonanz-Mammografie

Das Weichteilgewebe zeigt bei der MR-Mammografie einen höheren Kontrast und man kann daher sowohl benigne als auch maligne Veränderungen feststellen. Aussagekräftig ist es jedoch nur nach der Gabe eines Kontrastmittels.

Ob eine Gewebsveränderung Kontrastmittel aufnimmt oder nicht, ist nicht beweisend für eine gutartige oder eine bösartige Veränderung. Die MR-Mammografie ist eine Untersuchung die man vor allem bei Hochrisikopatientinnen, oder bei multifokalen bzw. multizentrischen Tumoren, wie bei lobulären Mammakarzinomen, da sich diese sehr gut darstellen lassen, zusätzlich zur Mammografie veranlassen kann.

(Weyerstahl and Stauber, 2013)

1.4.4 Invasive Diagnostik

Durch die Vielzahl an apparativen diagnostischen Möglichkeiten werden immer mehr suspekte Herde gefunden und so wird die Notwendigkeit von histologischen Diagnosesicherungen immer größer. Ziel ist es, so minimal invasiv wie möglich Gewebeproben für die pathologische Untersuchung zu gewinnen. Hierzu gibt es verschiedene Arten Tumorzellen zu gewinnen. (Weyerstahl and Stauber, 2013)

1.4.4.1 Feinnadel – Aspirationszytologie

Bei der Feinnadel-Aspirationszytologie wird eine sehr feine Nadel in das suspektere Areal eingeführt und dann mit Hilfe von Unterdruck Zellen entnommen, die danach histologisch untersucht werden. Diese Art der Untersuchung kann nur bei tastbaren Knoten oder bei Herden, die im Ultraschall dargestellt werden können, angewandt werden. (Weyerstahl and Stauber, 2013)

1.4.4.2 Sekretzytologie

Kommt es zur Sekretabsonderung aus der Mamille, so kann dieses auf maligne Zellen unter dem Mikroskop untersucht werden. (Weyerstahl and Stauber, 2013)

1.4.4.3 Exfoliativzytologie

Bei einer ekzematösen Veränderung auf der Haut der Brust, kann man Zellmaterial für die zytologische Untersuchung mit Hilfe eines scharfrandigen Instruments oder einem Skalpell von der betroffenen Stelle abkratzen und danach das gewonnene Material untersuchen. (Weyerstahl and Stauber, 2013)

1.4.4.4 Stanzbiopsie

Bei der Stanzbiopsie wird nach lokaler Betäubung der Mamma eine Biopsienadel unter Ultraschallkontrolle zum suspekten Herd vorgeschoben. Mit Hilfe eines Schnellschussgerätes werden dann meistens 3 Gewebszylinder ausgestanzt und anschließend auf ihre Dignität untersucht. In der Diagnostik des Mammakarzinoms stellt die Stanzbiopsie die Standardmethode dar. (Weyerstahl and Stauber, 2013)

1.4.4.5 Offene Tumorektomie

Ist eine minimal-invasive Methode zur Gewebegewinnung bei einem suspekten Herd nicht möglich oder gibt es ein Nichtübereinstimmen der Befunde der apparativen Diagnostik und einer Biopsie, so wird eine offene Tumorektomie durchgeführt. Diese erfolgt meist unter Allgemeinanästhesie.

Grundsätzlich ist zu sagen, dass jeder maligne Befund mit einer offenen Tumorektomie behandelt wird. (Weyerstahl and Stauber, 2013)

Deshalb wird dieses Thema unter dem Kapitel 1.7.1 näher behandelt.

Neben der Diagnostik des Mammakarzinoms an sich gibt es noch eine Vielzahl an Untersuchungsmethoden bei Verdacht auf Metastasen. So sollte man zum Beispiel bei Verdacht auf Skelettmastasen eine Skelettszintigrafie veranlassen oder bei möglichen Lebermetastasen eine Sonografie der Leber. (Wörmann *et al.*, 2017)

1.5 Vorbeugung

Für die Vorbeugung des Mammakarzinoms steht vor allem die Vermeidung der Risikofaktoren an erster Stelle. So sollte auf eine gesunde Ernährung und genügend Bewegung geachtet werden, um Adipositas vorzubeugen. Vor allem die Gewichtszunahme nach der Menopause sollte vermieden werden. Weiter soll auch auf das Rauchen und auf den übermäßigen Genuss von Alkohol verzichtet werden. (Wörmann *et al.*, 2017)

1.5.1 Chemoprävention

An eine Chemoprävention sollte bei Frauen angedacht werden, die bis jetzt brustkrebsfrei sind, jedoch ein starkes Risiko haben, ein Mammakarzinom zu bekommen, zum Beispiel durch eine familiäre Disposition. (Kaufmann, Serban and Scharl, 2013)

Für die Chemoprävention kommen vor allem selektive Östrogenrezeptor-Modulatoren (SERM) zum Einsatz.

Zu ihnen gehören unter anderem Tamoxifen und Raloxifen. Bei einer 5-jährigen täglichen Einnahme von Tamoxifen sinkt das Risiko ein rezeptorpositives Mammakarzinom zu entwickeln für 10 Jahre lang. Da SERM jedoch über ein starkes Nebenwirkungsprofil verfügen, werden sie eher zurückhaltend für die Chemoprävention verwendet. Neben den SERM können bei Patientinnen nach der Menopause außerdem noch die Aromatasehemmer Exemestan oder Anastrozol für die präventive Behandlung des Mammakarzinoms verwendet werden. Jedoch verfügen auch sie über ein breites Spektrum an unerwünschten Wirkungen. Die Gabe dieser Medikamente sollte individuell nach dem Risiko-Nutzen-Profil einer jeden Patientin entschieden werden. (Kaufmann, Serban and Scharl, 2013; Wörmann *et al.*, 2017)

1.6 Früherkennung

Je früher ein Mammakarzinom erkannt wird, desto besser ist der prognostische Ausgang der Erkrankung. Deshalb ist die Früherkennung des Brustkrebses besonders wichtig. (Wörmann, 2014)

Da 10-15% der Karzinome durch die Mammografie nicht entdeckt werden, nimmt auch die Selbstuntersuchung der Brust einen wichtigen Teil in der Früherkennung des Mammakarzinoms ein. Diese Untersuchung sollte monatlich während der Regelblutung erfolgen.

Dabei sollte die Frau zuerst auf Veränderungen der Brust achten, außerdem auf Veränderungen der Haut, wie Einziehungen, Rötungen oder Ulzerationen. Die Brust selbst sollte sowohl im Stehen als auch im Liegen abgetastet werden und auch die Lymphknoten der Axilla sollten überprüft werden. Bei einem tastbaren Knoten oder anderen Veränderungen sollte der Arzt aufgesucht werden, der dann weitere Untersuchungen einleiten sollte. (Weyerstahl and Stauber, 2013)

Den größten Anteil der Früherkennung hat das Mammografie-Screening, da es sich mit einer relativ hohen Sensitivität und Spezifität gut für eine Screening-Methode eignet. Bei jüngeren Patientinnen verfügt die Mammografie noch über eine nicht so hohe Sensitivität, jedoch wird dies mit einem höheren Alter der Patientin und Abnahme der Dichte des Drüsengewebes immer höher. Laut mehreren Studien soll sich die Mortalität durch Krebs signifikant durch das Mammografie- Screening verbessert haben. (Wörmann, 2014)

Das Screening –Programm beinhaltet in Deutschland ab dem 30. Lebensjahr eine jährliche klinische Untersuchung durch einen Arzt und im Alter zwischen 50 und 69 Jahren eine Mammografie jedes zweite Jahr. (Wörmann, 2014)

Bei Patientinnen mit einem erhöhten Risiko gibt es einen angepassten Vorsorgeplan. So sollte mit der erste Mammografie bei familiärer Belastung 5 Jahre vor dem frühesten Erkrankungsalter eines Familienmitgliedes begonnen werden. (Wörmann *et al.*, 2017)

1.7 Therapie des Mammakarzinoms

Bei der Therapie des Mammakarzinoms stehen die operative Entfernung des Tumors, die medikamentöse Therapie und eine Bestrahlung der Brust zur Auswahl. Bei den meisten malignen Tumorerkrankungen der Mamma wird eine Kombination aus diesen Therapieoption gewählt. (Wörmann *et al.*, 2017)

Das angestrebte Ziel der Therapie ist beim früh erkannten Mammakarzinom die langfristige Heilung. Werden Fernmetastasen festgestellt, so zielt die Therapie neben der Lebenszeitverlängerung besonders auf die Verminderung der Symptome und der Erhaltung der Lebensqualität ab. (Kaufmann, Serban and Scharl, 2013)

1.7.1 Chirurgische Therapie

Die oberste Priorität der chirurgischen Therapie des Mammakarzinoms ist die vollständige Entfernung des Tumorgewebes. Nebenbei wird versucht nach der Operation ein kosmetisch ansprechendes Ergebnis zu erhalten.

Bei 60 – 80% der Operationen ist es möglich brusterhaltend zu operieren. Wichtig für die brusterhaltende Therapie (BET) ist die Erkennbarkeit des Tumors sowohl makroskopisch als auch mikroskopisch, da man einen tumorfreien Resektionsrand von mindestens 1mm anstrebt. (Petru *et al.*, 2011; Kaufmann, Serban and Scharl, 2013) Es gibt verschiedene Ausmaße was eine brusterhaltende Therapie umfassen kann. So kann es entweder zu einer einfachen Tumorentfernung mit freien Resektionsrändern kommen oder sogar zu einer Quadranten- oder Segmentresektion der Brust. (Kaufmann, Serban and Scharl, 2013)

Neben den zahlreichen Möglichkeiten brusterhaltend zu operieren, gibt es jedoch auch einige Kontraindikationen für ein solches Vorgehen. So wird zum Beispiel bei einem sehr ausgedehnten und multifokalen Befund, einem zu erwartenden schlechten optischen Ergebnis oder einer nicht durchführbaren Strahlentherapie von einer BET abgeraten. In diesen Fällen wird dann eine modifizierte radikale Mastektomie dem brusterhaltenden Verfahren vorgezogen. Bei dieser sogenannten Ablatio werden sowohl der gesamte Drüsenkörper, als auch die Mamille und die Brustfaszie entfernt. (Petru *et al.*, 2011; Kaufmann, Serban and Scharl, 2013) Wird in der Achsel kein vergrößerter Lymphknoten ertastet und ist der Haupttumor kleiner als 2 cm, so kann die Sentinel-Lymphknoten-Untersuchung durchgeführt werden. Diese Wächterlymphknoten gelten als die erste Station der Lymphabflussbahn und sind sie histologisch tumorfrei, so kann auf eine axilläre Lymphonodektomie verzichtet werden, da diese auch mit einer erhöhten Komplikationsrate einhergeht. Ist dieses Vorgehen nicht möglich oder befinden sich auch neoplastische Zellen im Sentinellymphknoten, so wird das Lymphfettgewebe der Axilla ebenso entfernt. (Kaufmann, Serban and Scharl, 2013)

Die Rekonstruktion einer operierten Brust kann je nach Aufwand sowohl während der Tumorentfernung als auch danach in eigenen Operationen erfolgen. Je nach Patientin und Ausmaß der Rekonstruktion der Brust können sowohl Eigengewebe als auch Prothesen für den Brustaufbau verwendet werden. (Kaufmann, Serban and Scharl, 2013)

1.7.2 Strahlentherapie

Die Bestrahlung ist vor allem nach einer brusterhaltenden Operation fester Bestandteil des Therapievorgehens. Durch diese postoperative Bestrahlung kommt es zu einer signifikanten Risikoreduktion eines Tumorrezidives. Standardgemäß sollte mit der Strahlentherapie 4-8 Wochen nach der Operation begonnen werden.

In einem Zeitraum von ca. 4-6 Wochen wird eine Strahlengesamtdosis von 50 Gy empfohlen. (Petru *et al.*, 2011; Kaufmann, Serban and Scharl, 2013)

Nach einer Ablatio wird die Strahlentherapie zurückhaltender eingesetzt. Dann zumeist bei einem Ausgangstumor, der über 5cm groß ist, bei mehr als 3 befallenen Lymphknoten oder bei einem Tumor im T4 – Stadium. Eine Strahlentherapie kann zwar während einer Hormontherapie erfolgen, sollte jedoch erst nach Abschluss einer adjuvanten Chemotherapie durchgeführt werden. (Kaufmann, Serban and Scharl, 2013)

1.7.3 Systemische Therapie

Zur systemischen Behandlung des Mammakarzinoms können antihormonelle Präparate, Zytostatika und/oder monoklonale Antikörper zum Einsatz kommen. (Weyerstahl and Stauber, 2013)

1.7.3.1 Endokrine Therapie

Die malignen Tumore der Brust kann man grundsätzlich in Hormonrezeptor positiv und negativ unterteilen. Bei einem Hormonrezeptor positiven Mammakarzinom binden Hormone wie Östrogen beziehungsweise Progesteron an diese Rezeptoren und können so die Vermehrung der Tumorzelle stimulieren. Um dem entgegenzuwirken, gibt es verschiedene Methoden um die Wirkung der Hormone zu unterbinden. Wichtig ist hierbei die Unterscheidung ob sich die Patientin schon in der Menopause befindet oder noch nicht.

Bei Mammakarzinomen die vor der Menopause auftreten liegt die Wahrscheinlichkeit für einen positiven Rezeptorstatus bei 50-60%, nach der Menopause sogar bei 70-80%. (Petru *et al.*, 2011; Weyerstahl and Stauber, 2013)

Bei einer Frau vor der Menopause wird der Großteil der Östrogene im Ovar produziert und so bietet sich die Ausschaltung dieses Organs als Therapie an. Dies kann entweder mit Medikamenten, den GnRH-Agonisten oder mit einer chirurgischen Entfernung der Eierstöcke erfolgen. Die Therapie mit GnRH-Analoga sollte für mindestens 2 Jahre erfolgen. Ihre Wirkung kann durch eine Kombination mit dem Antiöstrogen Tamoxifen noch verstärkt werden. Dieses sollte über einen Zeitraum von 5 Jahren täglich verabreicht werden. Zu den Nebenwirkungen einer längerfristigen Therapie mit Tamoxifen gehören die Erhöhung des Risikos für thromboembolische Ereignisse sowie das Auftreten von Endometriumkarzinomen. (Petru *et al.*, 2011; Weyerstahl and Stauber, 2013)

Befindet sich eine Patientin schon in der Menopause, so wird der größte Bestandteil der Östrogene aus Androgenen von verschiedenen Geweben wie Fett, Leber und Muskeln durch Aromatisierung synthetisiert. Um dies zu verhindern kommt auch hier das Antiöstrogen Tamoxifen zum Einsatz. Bei Mammakarzinom-Patientinnen mit niedrigem Rezidivrisiko kann die 5-jährige Therapie mit Tamoxifen genügen. Ist die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs höher einzustufen, so gilt die Gabe von Aromatasehemmern wie Anastrozol als Therapie der Wahl. Diese hemmen die Produktion von Östrogenen aus Körpergeweben und sind nur bei Patientinnen nach der Menopause indiziert. Weiters besteht bei erhöhtem Risiko noch die Möglichkeit einer wechselnden Therapie, bei der nach 2-3 Jahren Therapie mit Tamoxifen auf 2-3 Jahre Aromatasehemmer gewechselt wird. (Petru *et al.*, 2011; Weyerstahl and Stauber, 2013)

1.7.3.2 Chemotherapie

Bei der Chemotherapie oder auch zytostatischen Therapie werden zumeist mehrere Substanzen verwendet. Die wichtigsten Medikamentengruppen bei der zytostatischen Therapie des Mammakarzinoms sind Taxane (z.B. Docetaxel, Taxotere), Antrazykline (wie Doxorubicin & Epirubicin) sowie Cyclophosphamid. (Weyerstahl and Stauber, 2013) Zusätzlich kommen auch Substanzen wie 5-Fluoruracil oder Carboplatin bei der Chemotherapie häufig zum Einsatz.

Die Notwendigkeit einer Chemotherapie ist abhängig vom Stadium der Erkrankung, dem Alter der Patientin sowie der Tumorbiologie.

So wird eine Chemotherapie zum Beispiel bei Patientinnen unter 35 Jahren, bei Lymphknotenmetastasen in der Axilla und bei unklarer Hormonempfindlichkeit des Mammakarzinoms empfohlen.

Für die zytostatische Therapie stehen verschiedene Therapieschemata, die in Tabelle 9 gelistet sind zur Verfügung:

Schema	Medikamente	Dosierung (mg/m ² KOF)
FEC	5-Fluorouracil/Epirubicin/Cyclophosphamid	500/100/500 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 → 100/6, 4 Zyklen, 3-wöchentlich
TCH	Taxan/Carboplatin/Trastuzumab	75/AUC 6/6, 3-wöchentlich, 6 Zyklen

Tabelle 9: Therapieschemata der Chemotherapie (Weyerstahl and Stauber, 2013)

Abhängig vom Zeitpunkt der Chemotherapie unterscheidet man die neoadjuvante und die adjuvante Chemotherapie:

- Neoadjuvante oder primäre Chemotherapie:
Neoadjuvant bedeutet, dass die Chemotherapie vor einer anschließenden operativen Therapie erfolgt. Diese Methode ist das Standardverfahren bei Mammakarzinomen, die einerseits inoperabel sind oder wenn es sich um ein inflammatorisches Mammakarzinom handelt, da hier die operative Tumorentfernung nicht zum gewünschten Ziel führen würde. Weiters findet die primäre Chemotherapie bei Patientinnen mit großem Mammakarzinom Anwendung, die sich eine brusterhaltende Therapie wünschen. Der Vorteil einer neoadjuvanten Chemotherapie ist die Möglichkeit einer direkten Therapiekontrolle durch ein sichtbares Ansprechen oder Nichtansprechen des Tumors auf die verabreichten Wirkstoffe. So kann beim Ausbleiben einer Wirkung auf den Tumor eine Änderung des Therapieschemas erwogen werden. (Petru *et al.*, 2011) Die Wirkung der Therapie lässt auf die Prognose der Brustkrebserkrankung schließen. Auf die Gesamtmortalität sowie das rezidivfreie Überleben zeigt die neoadjuvante Therapie jedoch die gleichen Ergebnisse wie die adjuvante Chemotherapie. (Petru *et al.*, 2011)
- Adjuvante Chemotherapie:
Die adjuvante Chemotherapie erfolgt im Anschluss einer operativen Therapie des Mammakarzinoms.

1.7.3.3 Monoklonale Antikörper

Bei einer Überexpression von dem Wachstumsfaktorrezeptor HER2/neu, die bei 15-20 % aller Mammakarzinomen auftritt, ist die Gabe eines monoklonalen Antikörpers wie Trastuzumab (Handelsname: Herceptin) bei der Therapie des Mammakarzinoms empfohlen. Die Dauer der Therapie mit Herceptin sollte alle drei Wochen über ein Jahr dauern und kann entweder abwechselnd oder auch gleichzeitig mit der Chemotherapie erfolgen. (Petru *et al.*, 2011; Weyerstahl and Stauber, 2013)

1.7.4 Therapie des metastasierten Mammakarzinoms

Wie schon erwähnt, metastasiert das Mammakarzinom relativ früh sowohl lymphogen als auch hämatogen. Man unterscheidet bei den Metastasen zusätzlich noch ob es sich um ein lokoregionäres Rezidiv oder um eine Fernmetastase handelt.

- Lokalrezidiv

Hierbei handelt es sich um Rezidive in der Mamma selbst, der Thoraxwand oder den umgebenden Lymphknoten. Die Therapie der Wahl hierbei stellt die operative Entfernung des neu auftretenden Tumors dar. Ist eine chirurgische Therapie nicht möglich, so sollte eine lokale Strahlentherapie durchgeführt werden, unter der Voraussetzung dass diese in der primären Therapie noch nicht durchgeführt wurde.

Eine zusätzliche systemische Therapie kann zwar eine Verlängerung des tumorfreien Intervalls bringen, sie hat jedoch keinen Einfluss auf die Überlebensrate. (Petru *et al.*, 2011; Weyerstahl and Stauber, 2013)

- Fernmetastasen

Die häufigsten Lokalisationen der Fernmetastasen sind die Knochen, die Leber und die Lunge. Bei einer Fernmetastasierung ist die Chance auf ein tumorfreies Überleben sehr gering und somit ist das Ziel der Behandlung so lange wie möglich eine hohe Lebensqualität und Symptomfreiheit zu erhalten. Ähnlich der primären Therapie hängt die Therapie der Fernmetastasen von deren Rezeptorstatus und dem Status der Menopause der Patientin ab. Zumeist steht eine systemische medikamentöse Therapie im Vordergrund. Zusätzlich können solitäre Lungen- oder Knochenmetastasen auch chirurgisch entfernt werden. Die Bestrahlung stellt außerdem eine Möglichkeit für die Behandlung von Hirnmetastasen und Knochenabsiedelungen dar.

Die Entscheidung über die palliativen Therapiemaßnahmen sollte auf jede Patientin individuell zugeschnitten sein. Sie hängt vor allem von den Wünschen der Patientin, der Malignität der Erkrankung und der Metastasenlokalisation ab. (Petru *et al.*, 2011; Weyerstahl and Stauber, 2013)

1.8 Prognose

Die Prognose des Mammakarzinoms hängt von vielen verschiedenen Faktoren ab und variiert sehr stark. Der wichtigste Prognosefaktor scheint aber der Befall der Lymphknoten in der Axilla zu sein. Weitere wichtige Faktoren die eine Vermutung über den Ausgang der Erkrankung stellen lassen sind die Größe und Malignität des Primärtumors, sowie dessen Hormonrezeptorstatus, zusätzlich das Alter der Patientin und deren HER2/neu-Status. Grundsätzlich lässt sich beim Mammakarzinom eine 5-Jahres-Überlebensrate von 74% und eine 10-Jahres-Überlebensrate von 52% erheben. (Kaufmann, Serban and Scharl, 2013)

2 Material und Methoden

Im Rahmen dieser Arbeit wurde eine retrospektive Analyse in Kombination mit einer Literaturrecherche durchgeführt. Begonnen wurde mit der Literaturrecherche aus der Datenbank „PubMed“, sowie aus diverse medizinischen Journalen und Fachbüchern, um ein grundlegendes Wissen über das Thema Brustkrebs zu erhalten. Der primäre Endpunkt war die Analyse der durchgeführten neoadjuvanten Therapie, beziehungsweise die Häufigkeit der Dosisreduktion im neoadjuvanten Setting. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz im Februar 2017 genehmigt. (EK Nummer: 1582/2016)

2.1 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv dieser retrospektiven Analyse umfasst 213 weibliche Patientinnen, die ein diagnostiziertes Mammakarzinom haben und präoperativ eine systemische Therapie erhalten haben. In diesem Kollektiv wurden die meisten mit einer neoadjuvanten Chemotherapie behandelt. Es wurden Patientinnen ab dem 18. Lebensjahr eingeschlossen. Bei allen Patientinnen wurde zwischen 2011 und 2016 ein Mammakarzinom diagnostiziert. An der Klinischen Abteilung für Onkologie Graz erhielten sie unter anderem eine neoadjuvante systemische Therapie und wurden nach der Operation auch weiterhin nachgesorgt.

Ausschlusskriterien waren Patientinnen unter dem 18. Lebensjahr, männliche Patienten und Patienten ohne neoadjuvante systemische Therapie. Weiters wurden Patientinnen ausgeschlossen, bei denen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung schon Metastasen entdeckt wurden.

2.2 Datenherkunft

Die anonymisierten Daten der Patientinnen wurden von der klinischen Abteilung für Onkologie Graz zu Verfügung gestellt. Für die Datenauswertung wurden die Patientinnen mit Identifikationsnummern versehen.

2.3 Datenerfassung

Die anonymisierten Daten wurden aus den Patientenakten und dem Dokumentations- und Kommunikationsnetzwerk des LKH Graz und somit auch der Klinischen Abteilung für Onkologie „openMedocs“ herangezogen.

Die relevanten Daten wurden in eine Excel-Tabelle eingefügt und diese Tabelle wurde dann für die statistische Auswertung herangezogen. Die statistische Auswertung wurde mit Microsoft Excel durchgeführt.

Zu den gesammelten Daten gehören:

- Alter der Patientinnen
- Anzahl der operativen Eingriffe
- Art des operativen Eingriffs
- T Klassifikation des Tumors
- Grading des Tumors
- Histologische Klassifizierung des Tumors
- Östrogenstatus des Tumors
- Progesteronstatus des Tumors
- Hormonstatus des Tumors
- Ki67-Status des Tumors
- Her2-Status des Tumors
- RCB-Score der Patientinnen

Neben diesen Daten der Patientinnen wurden außerdem speziell die Daten der neoadjuvanten Chemotherapie ausgearbeitet. Zu ihnen zählen:

- Geplante Epirubicin – Dosis
- Dosisreduktion des Epirubicin
- Geplante Myocet – Dosis
- Dosisreduktion des Myocet
- Geplante Taxotere – Dosis
- Dosisreduktion des Taxotere
- Geplante und verabreichte Taxol – Dosis
- Dosisreduktion von Taxol
- 5 – Fluorouracil – Gabe
- Cyclophosphamid – Gabe

2.4 Datenauswertung

Zum Verfassen dieser Diplomarbeit wurde das Schreibprogramm Microsoft Word verwendet. Zur statistischen Auswertung der Daten und zur Erstellung der Diagramme wurden Microsoft Excel und SPSS Version 23 (IBM) verwendet. Aufgrund der geringen Anzahl an Dosisreduktionen konnten keine statistischen Signifikanzen berechnet werden. Auch die statistische Auswertung zur deskriptiven Statistik wurden mit Microsoft Excel und SPSS Version 23 (IBM) durchgeführt.

3 Ergebnisse

Von den 213 Patientinnen trat bei 190 von ihnen (89,2%) der Brustkrebs das erste Mal auf. Bei den anderen 23 Frauen (10,8%) war die Diagnose entweder das Wiederauftreten des Tumors oder die Entwicklung eines sekundären neuen histologischen Subtyps.

Bei 45,5% (97 Patientinnen) war die rechte Brust betroffen, bei 53,5% (114 Patientinnen) die linke. Bei 2 der Patientinnen (0,9%) aus dem Patientenkollektiv wurde beidseits Brustkrebs diagnostiziert.

3.1 Altersverteilung

Das mittlere Alter der 213 Patientinnen lag bei knapp 57 Jahren. Die Jüngste Patientin war 28 Jahre alt bei Diagnosestellung und die Älteste 91 Jahre alt.

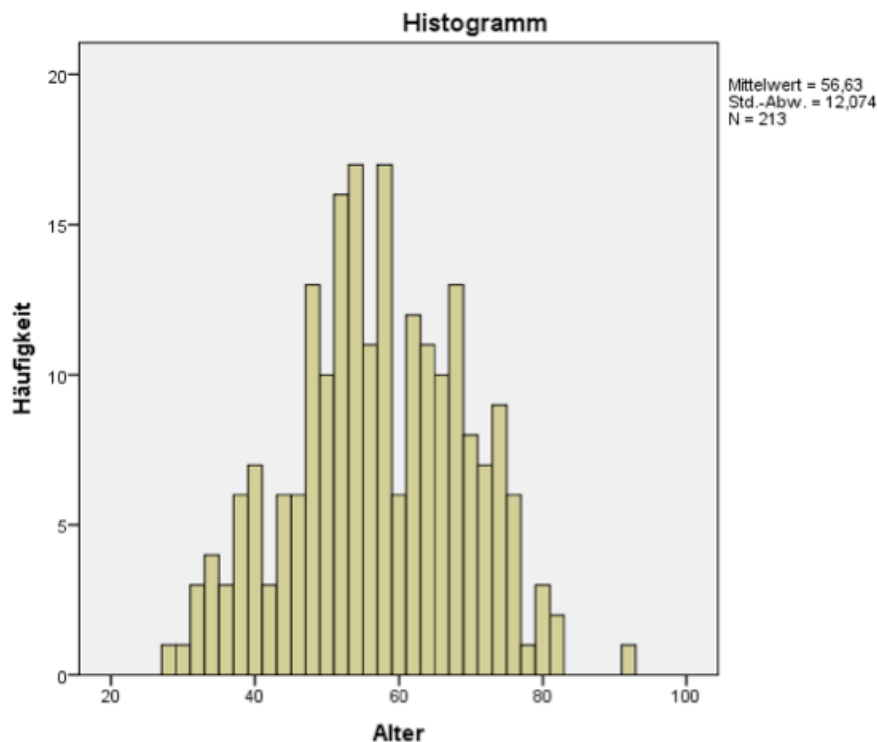


Abbildung 13: Diagramm Altersverteilung

3.2 Operative Eingriffe

Von den 213 Patientinnen hatten nur 4 (1,9%) keinen operativen Eingriff. Ein Großteil der Patientinnen (155 Patientinnen = 72,7%) hatte mindestens eine Operation und der Rest hatte zwischen zwei und vier Eingriffen (54 Patientinnen = 25,4%).

Die durchgeführten Operationen waren zum einen die Ablatio (77 Patientinnen = 36,2%) und zum anderen die Tumorektomie (TE, 133 Patientinnen = 62,4%).

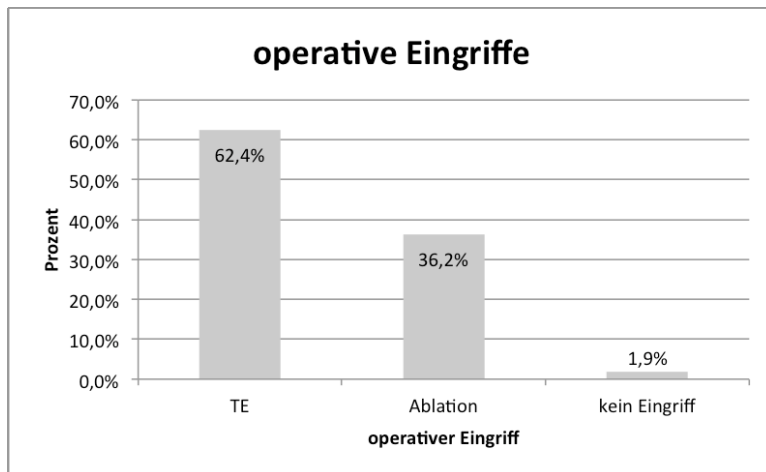


Abbildung 14: Diagramm: durchgeführte operative Eingriffe

3.3 Histologische Subtypen

Vor der Durchführung einer neoadjuvanten systemischen Therapie, wurde bei allen Frauen eine Biopsie des Tumors durchgeführt, um die Dignität, den histologischen Subtyp, sowie den Rezeptorstatus zu ermitteln.

Wie in Abbildung 15 dargestellt, wurde bei 144 Patientinnen (67,6%) ein IDC diagnostiziert, bei 34 Patientinnen (16,0%) eine Kombination aus IDC und DCIS und bei 14 Patientinnen (6,6%) wurde ein ILC festgestellt. Die übrigen Tumor-Entitäten wurden zusammengefasst (9,9%). Unter diesen 21 Patientinnen hatten 5 ein apokrines Karzinom, 4 Patientinnen ein muzinöses und 4 Patientinnen ein medulläres Karzinom. Bei 3 Patientinnen wurde ein papilläres Karzinom festgestellt, 3 litten an einem IDC mit einem ILC. Weiters war eine Patientinnen von einem inflammatorischen Mammakarzinom betroffen und eine Frau hatte ein klarzelliges Mammakarzinom.

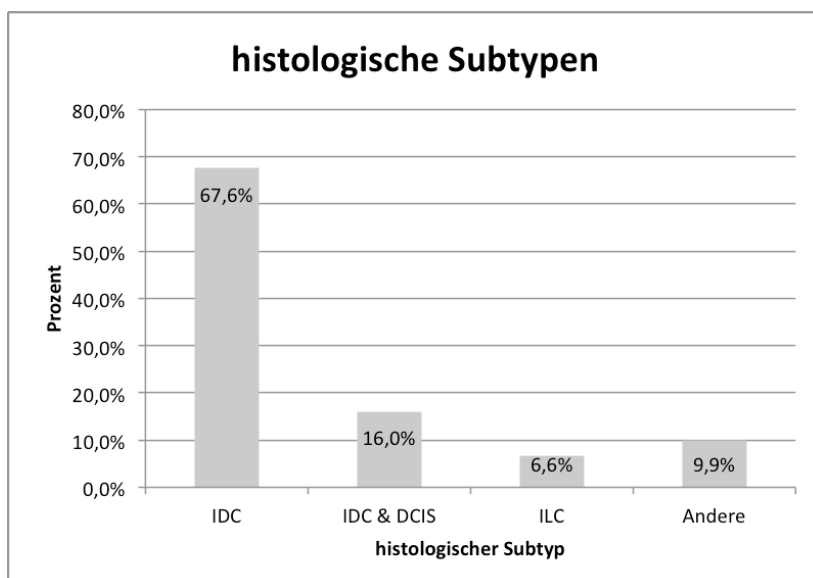


Abbildung 15: Diagramm: Histologische Subtypen

3.4 Histologisches Grading

Das Mammakarzinom bei 102 der 213 Patientinnen (47,9%) hatte einen Differenzierungsgrad von 3. Bei 73 der Patientinnen (34,3%) wurde ein Differenzierungsgrad von 2 diagnostiziert und 4 Patientinnen (1,9%) hatten einen Differenzierungsgrad von 1. Bei 34 Patientinnen (16%) wurde der Score des histologischen Gradings nicht angegeben (x).

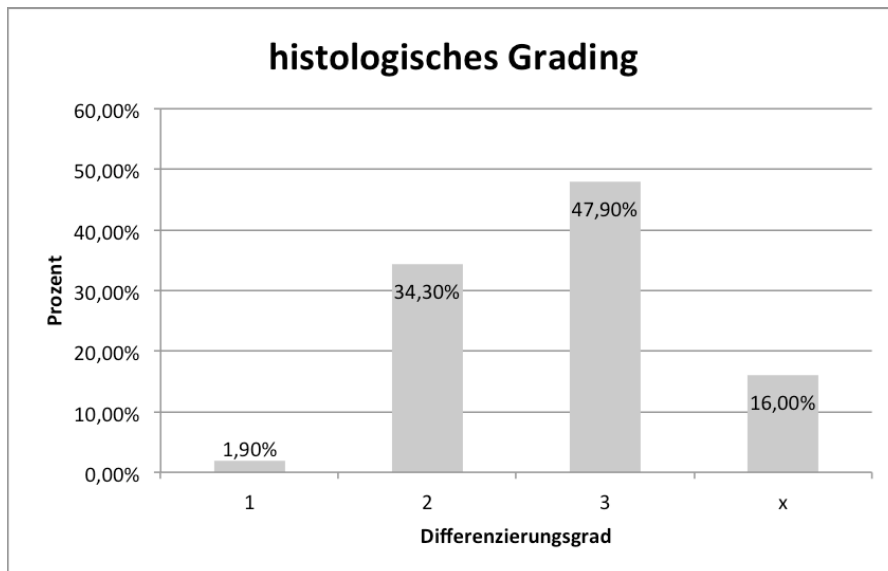


Abbildung 16: Diagramm: histologisches Grading

3.5 Tumorbilogie

Beim Großteil der Patientinnen wurde der Hormonrezeptorstatus, der Ki67-Status, sowie der HER2-Wert des Mammakarzinoms bestimmt.

3.5.1 Östrogenrezeptorstatus

Von den 213 Patientinnen hatten 6 Frauen (2,8%) geringgradig exprimierte Östrogenrezeptoren (gg) und 7 (3,3%) eine mittelgradige Expression (mg). Die Östrogenrezeptoren waren bei 106 (49,8%) Patientinnen hochgradig exprimiert (hg) und 94 Patientinnen (44,1%) hatten einen negativen Östrogenrezeptorstatus (neg).

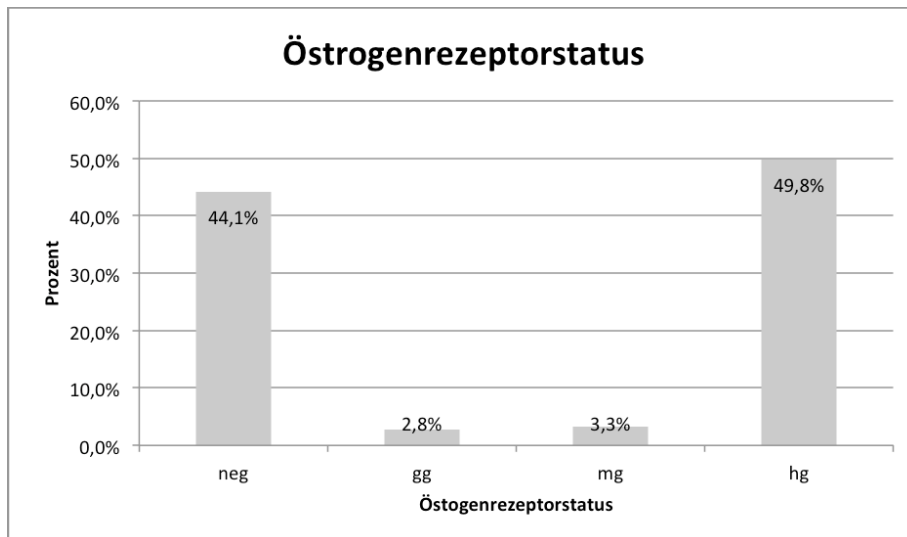


Abbildung 17: Diagramm: Östrogenrezeptorstatus

3.5.2 Progesteronrezeptorstatus

Die Progesteronrezeptoren waren bei 30 Patientinnen (14,1%) geringgradig (gg) und bei 26 Patientinnen (12,2%) mittelgradig (mg) exprimiert. 53 Patientinnen (24,9%) hatten hochgradig (hg) exprimierte Progesteronrezeptoren. 96 der Patientinnen (45,1%) hatten einen negativen (neg) Progesteronstatus und bei 8 Patientinnen (3,8%) waren keine Daten vorhanden (x).

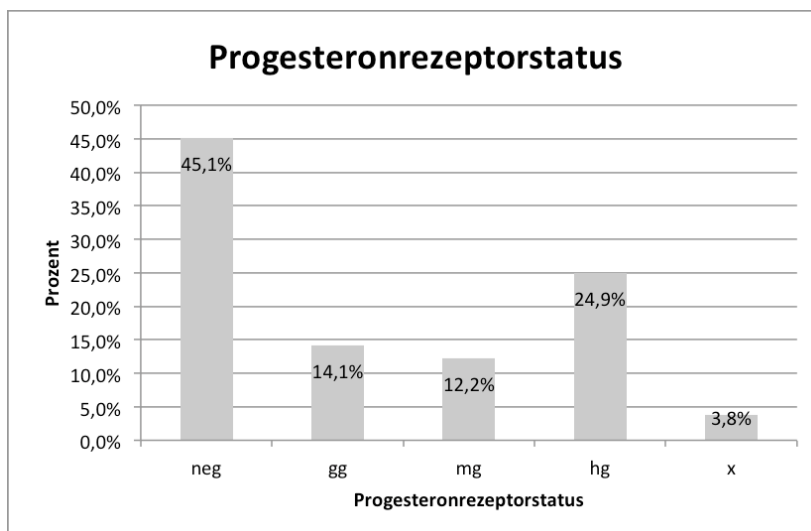


Abbildung 18: Diagramm: Progesteronrezeptorstatus

Die Patientinnen wurden weiter in eine hormonrezeptor-positive Gruppe und eine hormonrezeptor-negative Gruppe unterteilt. Da vor allem der Östrogenrezeptorstatus ausschlaggebend für die Therapieentscheidung einer antihormonellen Therapie ist, wurde dieser zur Unterteilung herangezogen.

Patientinnen mit hochgradig und mittelgradig exprimierten Östrogenrezeptoren wurden der hormonrezeptor-positiven Gruppe zugeordnet.

Ob es sinnvoll ist die Frauen mit geringgradig exprimierten Östrogenrezeptoren zur hormonrezeptor-positiven Gruppe zu zählen ist nicht klar einzuordnen. Für diese Arbeit wurde es abhängig von der erfolgten antihormonellen Therapie gemacht. So wurden von den 7 Patientinnen mit geringgradig exprimierten Östrogenrezeptoren 3 mit einer endokrinen Therapie behandelt und wurden so zur hormonrezeptor-positiven Gruppe hinzugezählt. Die anderen 4 Patientinnen wurden der hormonrezeptor-negativen Gruppe zugeteilt.

Somit kann man 97 Frauen (45,5%) zur hormonrezeptor-negativen Gruppe zuordnen und 116 Patientinnen (54,5%) der hormonrezeptor-positiven Gruppe.

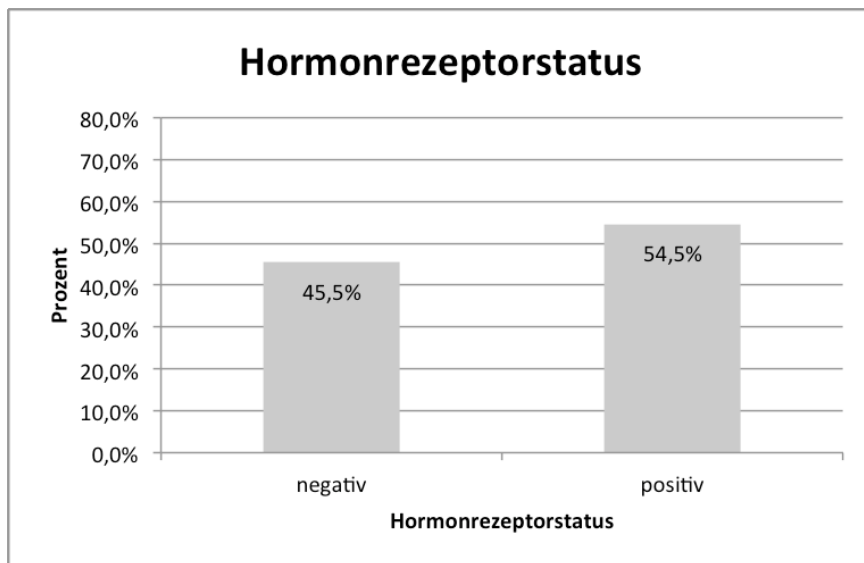


Abbildung 19: Diagramm: Hormonrezeptorstatus

3.5.3 HER2-Status

Bei 67 Patientinnen wurde ein Score-Wert von 0 festgestellt, 59 Patientinnen hatten einen Score von 1+. Einen Score von 2+ des HER2-Rezeptorstatus hatten 40 Patientinnen und 47 hatten einen positiven Score-Wert von 3+.

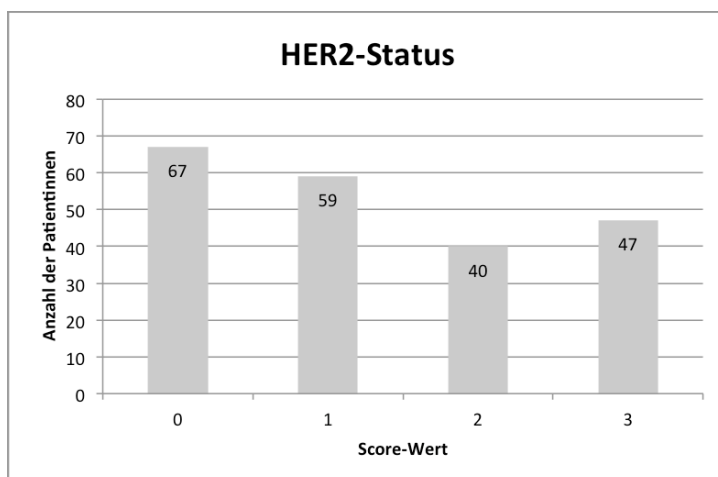


Abbildung 20: Diagramm: HER2-Status

Die Patientinnen wurden in zwei Kategorien eingeteilt: HER2 positiv und HER2 negativ. Mit einem Score-Wert von 0 oder 1 wurden sie der negativen Gruppe zugeordnet, mit einem Score Wert von 3 der positiven Gruppe.

Da der Score-Wert von 2 nicht eindeutig ist, wurde bei diesen Frauen noch eine FISH-Analyse durchgeführt, um sie eindeutig der negativen oder der positiven Gruppe zuordnen zu können.

Insgesamt waren wie in Abbildung 21 dargestellt 150 Frauen (70,4%) in der negativen Gruppe und 63 Patientinnen (29,6%) gelten als HER2 positiv.

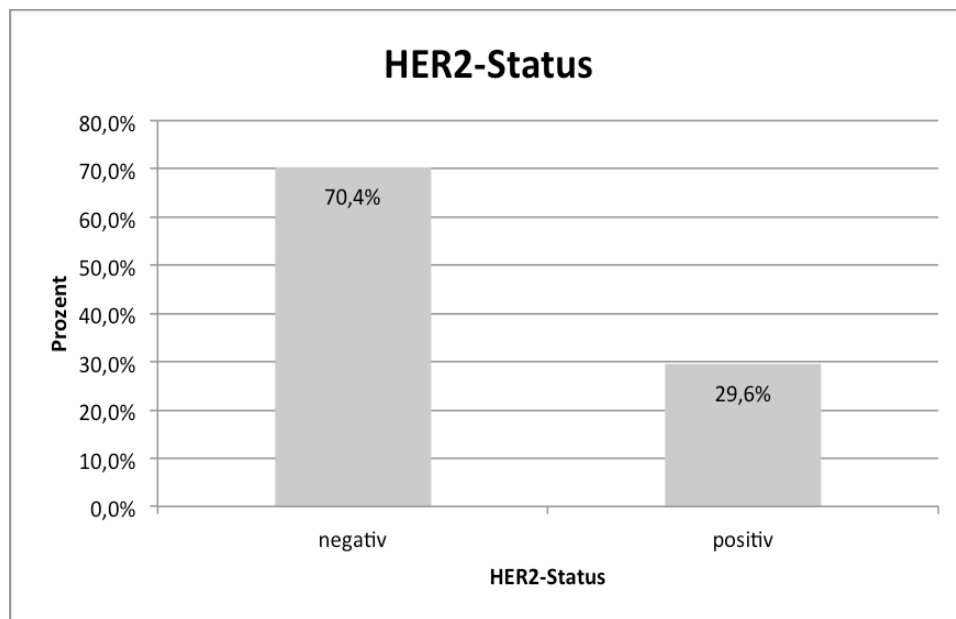


Abbildung 21: Diagramm:HER2-Status

Mit Hilfe des Hormonrezeptorstatus und des HER2-Status konnten die Patientinnen in 4 Untergruppen unterteilt werden. Die erste Gruppe umfasst 30 Patientinnen, bei denen sowohl der HER2-Status als auch der Hormonrezeptorstatus positiv ist. In der zweiten Gruppe befinden sich 33 Frauen, bei denen der HER2-Status positiv, der Hormonrezeptorstatus aber negativ ist. Bei 85 Patientinnen war der HER2-Status negativ, der Hormonrezeptorstatus aber positiv und bei 65 Frauen ist sowohl der HER2-Status als auch der Hormonrezeptorstatus negativ.

Tabelle 10: Rezeptorstatus

Rezeptorstatus	Anzahl der Patientinnen	Prozent
HER2 positiv Hormonrezeptor positiv	30	14,1%
HER2 positiv Hormonrezeptor negativ	33	15,5%
HER2 negativ Hormonrezeptor positiv	85	39,9%

HER2 negativ Hormonrezeptor negativ (Triple negativer Brustkrebs)	65	30,5%
---	----	-------

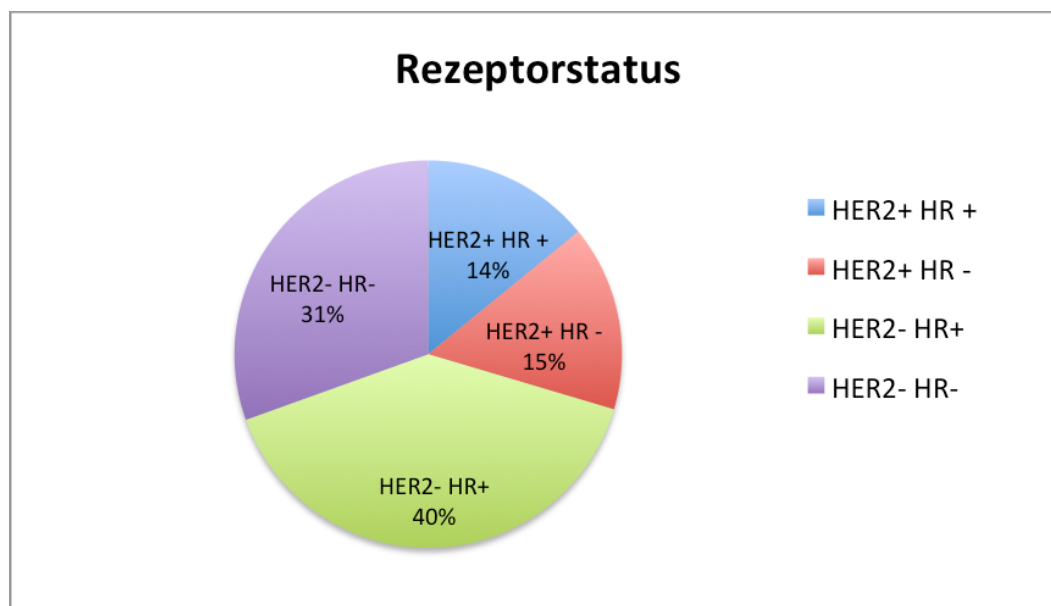


Abbildung 22: Diagramm: Rezeptorstatus (HR: Hormonrezeptor)

3.5.4 Ki67-Status

Bei 150 Patientinnen (70,4%) war der ki67-Proliferationsindex über 15% (>15), bei 54 Patientinnen (25,4%) war der ki67-Wert unter 15% (<15). Bei 9 Patientinnen (4,2%) gab es keine Daten zum ki67-Wert (x).

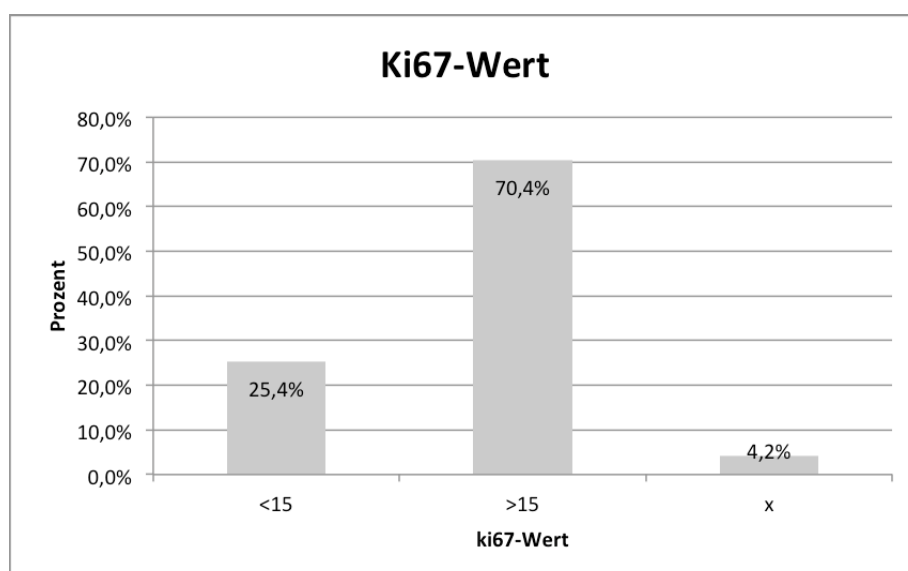


Abbildung 23: Diagramm: Ki67-Status in %

3.6 T-Stadium

Von 212 Frauen wurde der T-Status nach der neoadjuvanten Therapie evaluiert. Davon wurden 42 Patientinnen (19,8%) als ypT0 beschrieben.

Bei 17 Frauen (8,0%) war noch ein Carcinoma-in-situ (ypT0is) vorhanden und bei 99 Frauen (46,7%) wurde ein T-Status von ypT1 festgestellt. 15,6% also 33 Frauen hatten ein T-Staging von ypT2, 16 Frauen (7,5%) ein T-Stadium von ypT3 und 5 Patientinnen (2,4%) ein T-Stadium von ypT4.

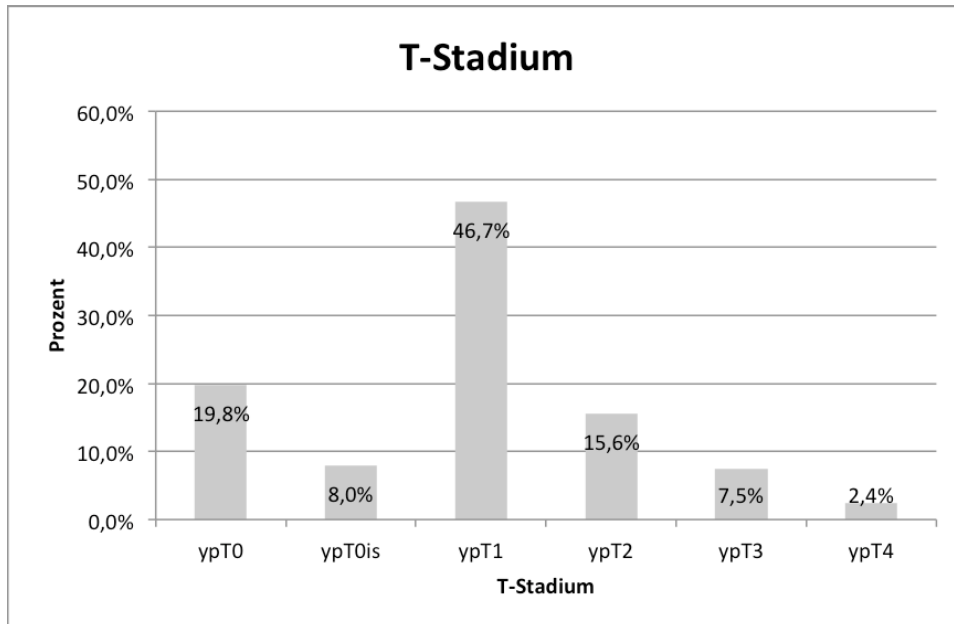


Abbildung 24: Diagramm: T-Stadium

3.7 Therapie

Alle 213 Patientinnen wurden neoadjuvant behandelt. Der Großteil von ihnen also 185 Frauen (86,9%) wurden mit einer Polychemotherapie, also mit mindestens zwei Zytostatika behandelt. Die häufigsten dabei verwendeten Chemotherapie-Schemata waren das FEC/T-Schema (Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid, Docetaxel) und das EC/T-Schema (Epirubicin, Cyclophosphamid, Paclitaxel). Weiters wurden einige Frauen mit einem liposomalen Doxorubicin (Myocet) und einem Docetaxel behandelt (MT) und auch die Kombination von Epirubicin mit einem Docetaxel (ET) wurde verabreicht.

Vier Frauen (1,9%) wurden mit einer Monochemotherapie, also nur mit einer zytostatischen Substanz behandelt. 24 Patientinnen (11,3%) erhielten keine Chemotherapie, sondern eine antihormonelle oder eine HER2-Antikörpertherapie.

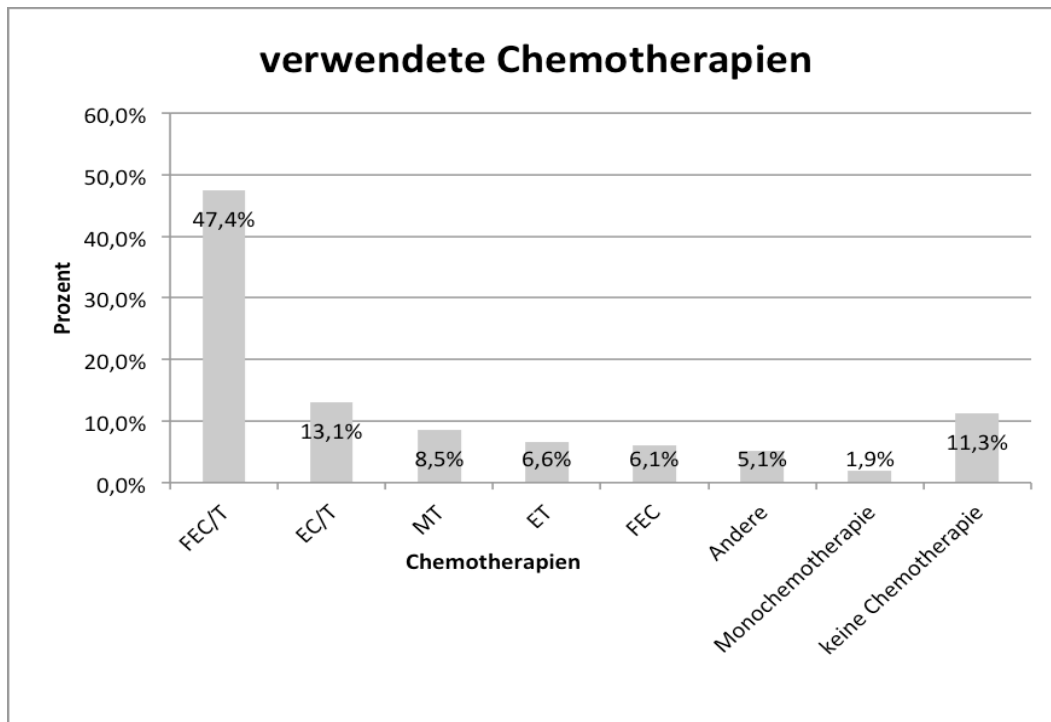


Abbildung 25: Diagramm: Verwendete Chemotherapien

25 Frauen (11,7%) wurden neoadjuvant antihormonell behandelt. 19 davon erhielten Letrozol, vier Anastrozol und nur eine Frau wurde neoadjuvant mit Tamoxifen behandelt. 188 Frauen (88,3%) erhielten neoadjuvant keine antihormonelle Therapie. Insgesamt wurden 61 Frauen entsprechend ihrer Her2neu-Positivität mit einem HER2-Antikörper neoadjuvant behandelt.

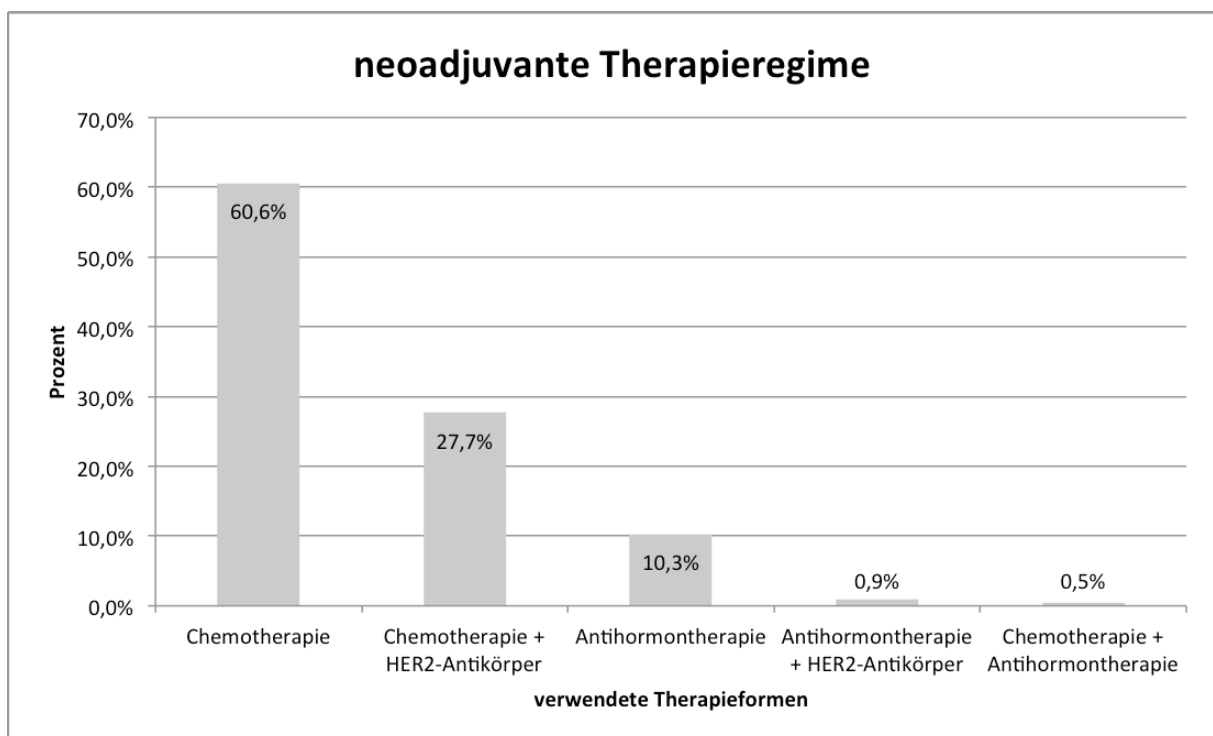


Abbildung 26: Diagramm: neoadjuvante Therapieregime

3.7.1 Anthrazykline

Insgesamt wurde bei 180 der 213 Patientinnen eine neoadjuvante Chemotherapie mit einem Anthrazyklin geplant. 156 Patientinnen erhielten eine Therapie mit Epirubicin, 24 Patientinnen wurden mit Myocet therapiert. Bei 33 Patientinnen wurde keine neoadjuvante Therapie mit einem Anthrazyklin durchgeführt.

3.7.1.1 Epirubicin

Bei 156 Patientinnen wurde im Vorfeld eine neoadjuvante Chemotherapie mit Epirubicin geplant. Dabei war bei einem Großteil (77 Patientinnen) die geplante Anfangseinzeldosis bei 90 mg/m² KO, bei weiteren 61 Patientinnen war die ursprüngliche Einzeldosis 75 mg/m² KO.

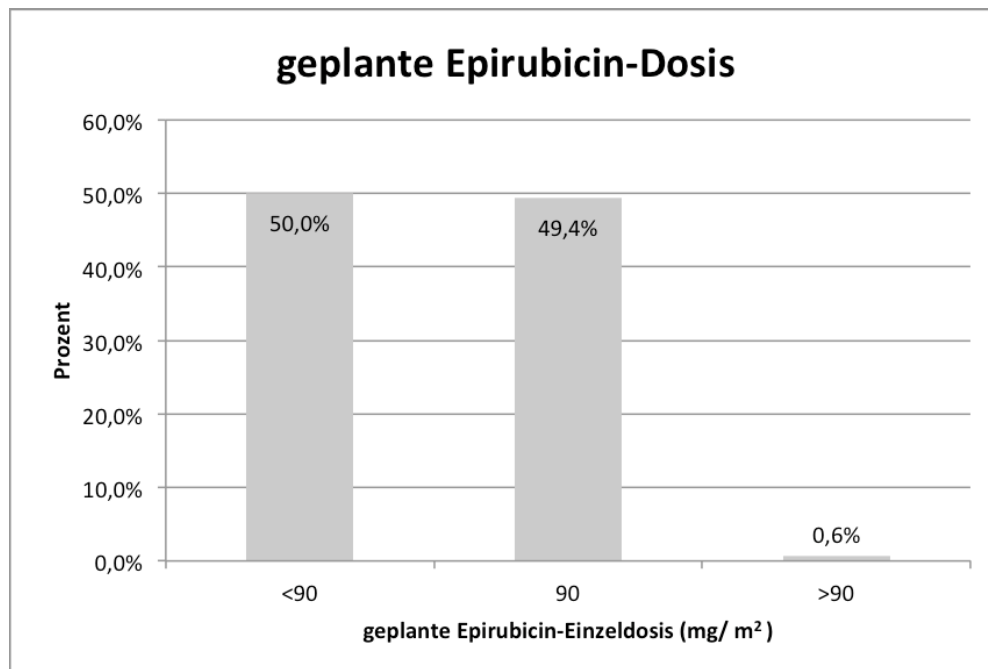


Abbildung 27: Diagramm: geplante Epirubicin-Dosis

Je nachdem ob Epirubicin sequentiell oder konkomitant verabreicht wird, reicht die avisierte Epirubicindosis in den meisten publizierten Schemata zwischen 290 und 450mg/m² (Gradishar *et al.*, 2017). Dies entspricht einer Einzeldosis von 90mg/m² pro Zyklus. In den ersten durchgeführten Studien wurde noch eine Einzeldosis von 100mg/ m² verabreicht. Wie in Abbildung 27 ersichtlich, wurde bei 78 (50%) der 156 mit Epirubicin behandelten Frauen bereits die Anfangsdosis reduziert und weniger als 90mg/m² Epirubicin pro Zyklus verabreicht.

Das mediane Alter in der Gruppe der Patientinnen mit der geplanten geringeren Dosis (50-80 mg/m²) lag bei 59,5 Jahren.

Im Vergleich zum medianen Alter von 50,3 Jahren in der Gruppe der Patientinnen, welche die höhere Anthrazyklindosis (85-100 mg/m²) bekommen haben. Anhand dieses Vergleichs, der in Abbildung 28 ersichtlich wird, kann man sehen, dass das höhere Alter der ausschlaggebende Grund für die bereits im Vorfeld geplante Dosisreduktion gewesen ist.

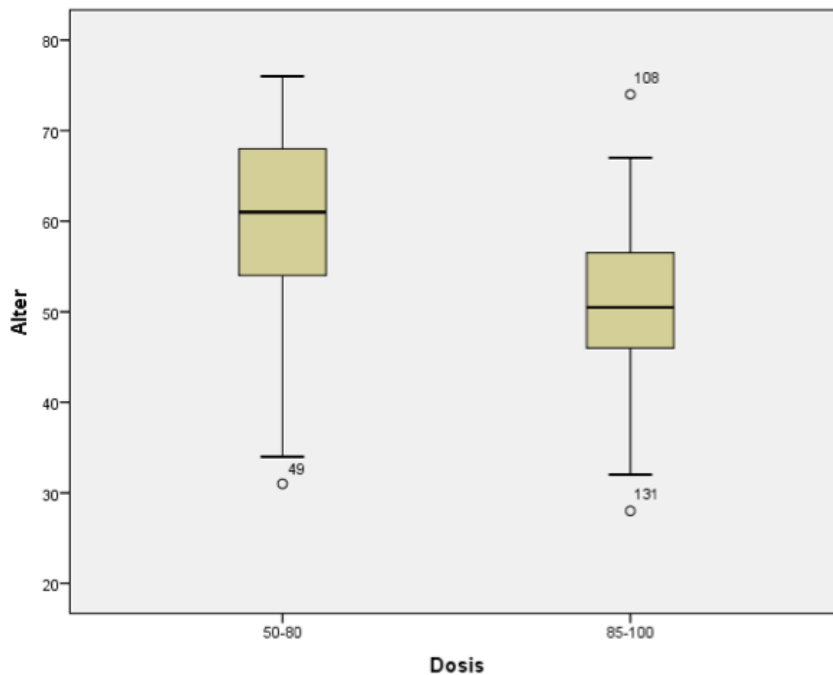


Abbildung 28: Diagramm: Altersunterschied bei verschiedenen Epirubicin-Dosierungen (50 – 80 mg/m² vs. 85 – 100 mg/m²)

Insgesamt wurde nur bei 8 Frauen (5,1%) die geplante Epirubicin-Gesamtdosis im Laufe der Therapie reduziert. Dies erfolgte aufgrund der aufgetretenen Nebenwirkungen.

Tabelle 11: Dosisreduktion Epirubicin

Patientin	Geplante Einzeldosis (in mg/m ² KO)	Geplante Gesamtdosis (in mg/m ² KO)	Erhaltene Gesamtdosis (in mg/m ² KO)
1	90	360	315
2	90	270	250
3	90	360	330
4	90	270	240
5	80	320	315
6	80	320	315
7	100	200	175
8	80	320	315

3.7.1.2 Myocet

Initial sollten als Dosierung 60 – 75mg/m² pro Zyklus Myocet verabreicht werden. Die Dosierung hängt weiters aber auch davon ab, ob es sich um eine Monochemotherapie oder eine Polychemotherapie handelt. Bei der neoadjuvanten Chemotherapie der Mammakarzinome kommt immer eine Kombinationstherapie zum Einsatz. Grundsätzlich gibt es wenige Studien, die Myocet in dieser Indikation getestet haben. Jedoch hat Myocet die gute Eigenschaft der reduzierten Kardiotoxizität, weshalb es eher bei älteren Frauen eingesetzt wird.

In Kombination mit Cyclophosphamid oder mit Docetaxel werden 60 mg/m² als Einzeldosis eingesetzt. Dieses Chemotherapieregime wurde vor allem in Kombination mit Trastuzumab getestet und damit österreichweite Erfahrungen gesammelt. (Brunner *et al.*, 2018)

Von den 213 Patientinnen wurden insgesamt nur 25 Patientinnen mit Myocet neoadjuvant behandelt. 22 Patientinnen (88,0%) wurden mit einer Einzeldosis von 60 mg/m² Körperoberfläche behandelt. Bei zwei Frauen (8,0%) wurde die Einzeldosis schon im Vorhinein um 83% verringert und so 50 mg/m² festgelegt. Bei einer Patientin (4,0%) wurden 75 mg/m² Myocet verabreicht.

Im Laufe der Chemotherapie kam es bei keiner Patientin zu einer Dosisreduktion.

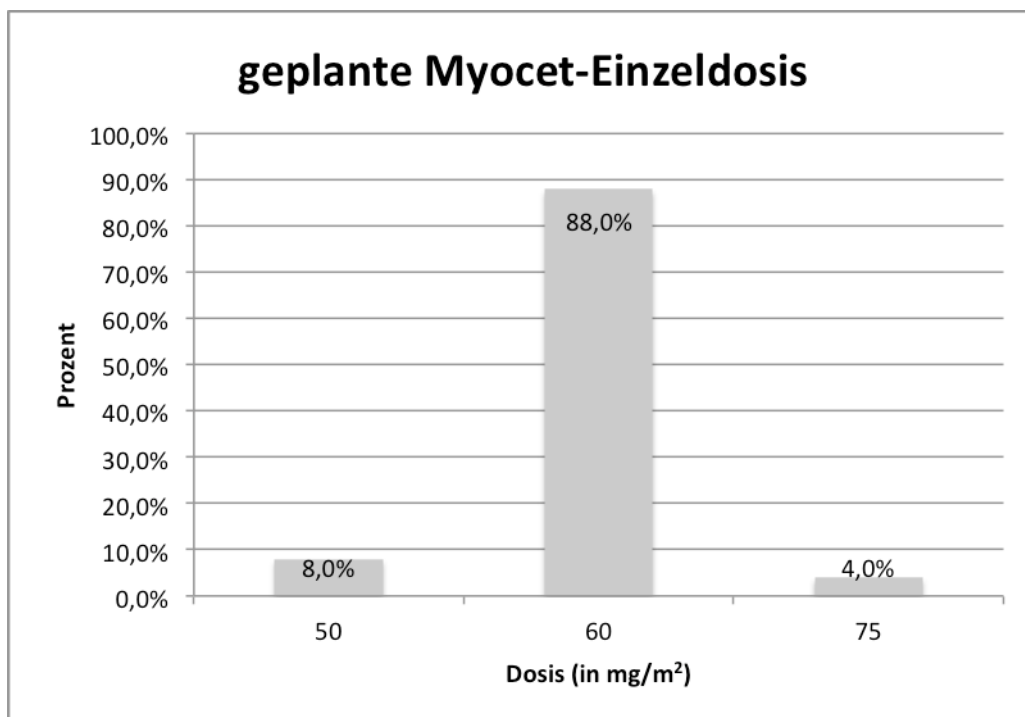


Abbildung 29: Diagramm: geplante Myocet-Einzeldosis

Insgesamt bekamen 11 Patientinnen (44,0%) eine Gesamtdosis von 360mg Myocet. Bei ihnen wurde Myocet konkomitant verabreicht.

Bei den 14 Patientinnen (56,0%) denen Myocet sequentiell in Analogie zu mit Epirubicin publizierten Studien verabreicht worden ist, belief sich die Gesamtdosis zwischen 120 und 300mg Myocet.

3.7.2 Taxane

Von den insgesamt 213 Patientinnen wurden 177 Patientinnen (83,2%) mit einem Taxan behandelt. 91 Frauen (42,7%) davon erhielten Taxotere zur neoadjuvanten Chemotherapie, 81 (38,0%) Patientinnen Taxol und 5 Patientinnen (2,3%) wurden sowohl mit Taxotere als auch mit Taxol behandelt. 36 Patientinnen (16,9%) wurden nicht mit einem Taxan neoadjuvant therapiert.

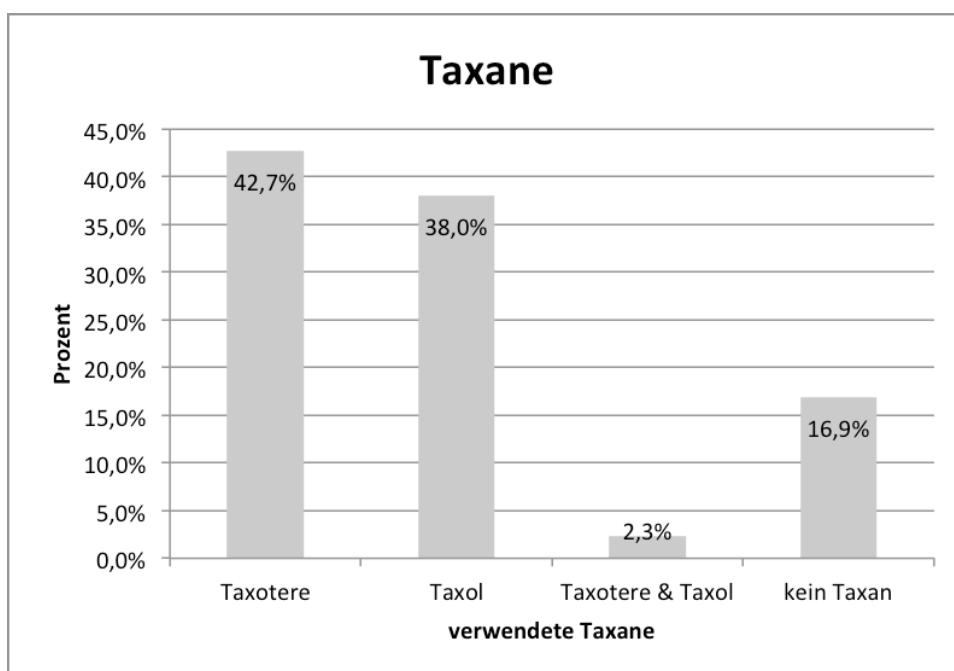


Abbildung 30: Diagramm: Taxane

3.7.2.1 Taxotere

Insgesamt wurden 96 Frauen mit Taxotere behandelt. Bei 55 Patientinnen (57,3%) war eine Taxotere Einzeldosis von 75 mg/m²KO geplant, bei 40 Patientinnen (41,7%) eine Einzeldosis von 100mg/m²KO. In der ABCSG-Studie wird eine Dosierung von 100 mg/m²KO Taxotere vorgeschrieben. (Dubsky *et al.*, 2017) Jedoch wird auch eine Dosierung von 75 mg/m²KO Taxotere in der täglichen Praxis als volle Dosierung verwendet.

Aus diesem Grund kann man nicht von einer Dosisreduktion bei einer geplanten Taxotere-Einzeldosis von 75 mg/m²KO sprechen.

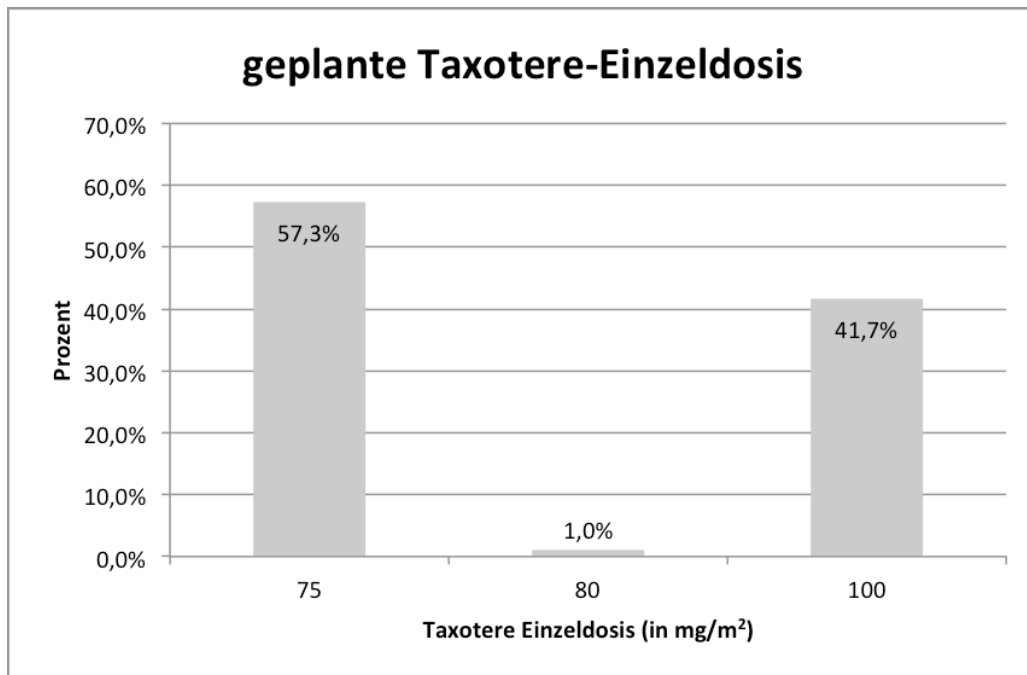


Abbildung 31: Diagramm: geplante Taxotere Einzeldosis

Nur bei 6 Patientinnen (6,3%) mit geplanter neoadjuvanter Chemotherapie mit Taxotere wurde die geplante Gesamtdosis im Laufe der neoadjuvanten Therapie reduziert.

Tabelle 12: Dosisreduktion Taxotere

Patientin	Geplante Einzeldosis (in mg/m ² KO)	Geplante Gesamtdosis (in mg/m ² KO)	Erhaltene Gesamtdosis (in mg/m ² KO)
1	100	400	350
2	75	450	435
3	100	400	375
4	100	300	275
5	100	300	250
6	100	400	325

3.7.2.2 Taxol

Bei allen 86 Patientinnen die Taxol geplant als neoadjuvante Chemotherapie bekommen haben lag die Einzeldosis bei 80mg/m²KO. Nur 33 Patientinnen (38,4%) bekamen die volle Kumulativdosis von 960mg/m²KO. Bei den anderen 53 Frauen (61,6%) kam es zur Dosisreduktion des Taxols.

So wurde bei 18 Patientinnen (20,9%) schon bis zum 7ten Zyklus der neoadjuvanten Therapie abgebrochen, bei 8 Patientinnen (9,3%) nach dem 8ten Zyklus, bei 10 Patientinnen (11,6%) nach dem 9ten Zyklus, bei 12 Frauen (14,0%) nach dem 10ten Zyklus und bei 4 Frauen (4,7%) nach dem 11ten Zyklus abgebrochen. Eine genaue Darstellung der breiten Fächerung der verabreichten Taxol-Gesamtdosis wird in Abbildung 32 dargestellt.

Obwohl in den erhobenen Daten der Grund des Abbruchs nicht dokumentiert wurde, werden die meisten Patientinnen eine periphere Neuropathie entwickelt haben. Nur in seltenen Fällen kommt es zu einer anaphylaktischen Reaktion.

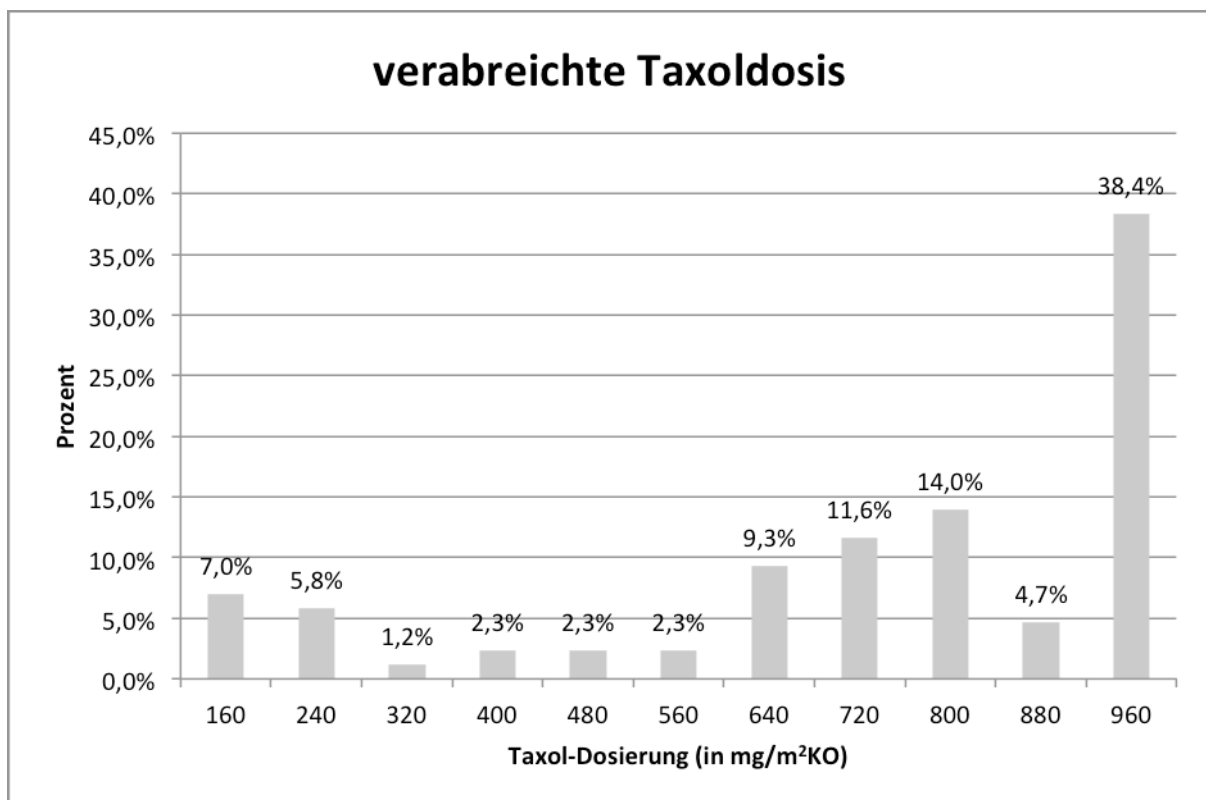


Abbildung 32: Diagramm: Taxol-Gesamtdosis

3.7.3 5-Fluoruracil und Cyclophosphamid

5-Fluorouracil wurde bei 121 Patientinnen im Rahmen des FEC-Schemas verabreicht. Eine Dosisreduktion ist nur im Rahmen einer sonstigen Dosisreduktion erfolgt. Sowohl das EC- als auch das FEC-Schema beinhaltet Cyclophosphamid und wurde 153 Patientinnen verabreicht. Wie auch beim 5-Fluorouracil wurde das Cyclophosphamid nur bei Gesamtreduktion mitreduziert.

3.7.4 HER2-Antikörpertherapie

Insgesamt erhielten 60 (von 63) Frauen entsprechend ihres positiven HER2neu-Status eine HER2-Antikörpertherapie.

So erhielten 37 Frauen (61,7%) den Antikörper Trastuzumab, 23 Patientinnen (38,3%) erhielten sowohl Trastuzumab und Pertuzumab. Eine triple negative Patientin erhielt Bevacizumab in der Kombination mit der Chemotherapie als Antikörper-Therapie.

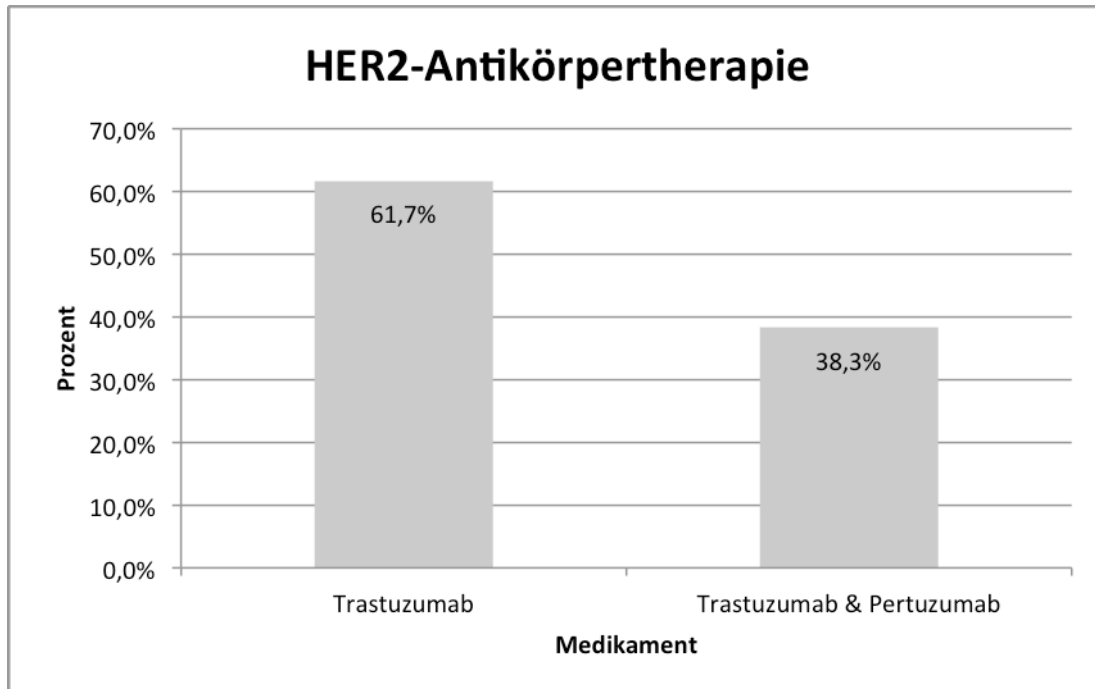


Abbildung 33: Diagramm: HER2-Antikörpertherapie

3.7.5 Weitere verabreichte Therapeutika

Es wurden weiters noch zusätzliche Therapeutika wie Abraxane, Carboplatin, Gemzar und Stimuvax verabreicht.

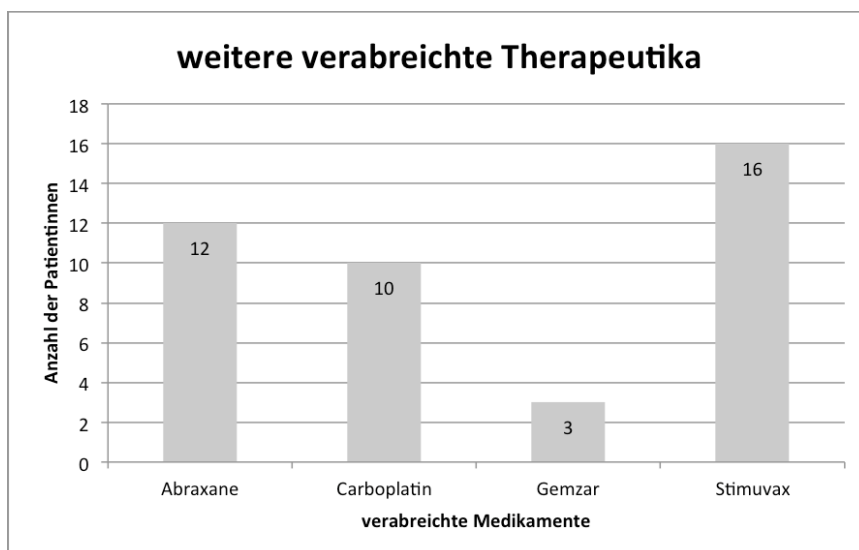


Abbildung 34: Diagramm: weitere verabreichte Therapeutika

3.8 RCB-Score

Von den insgesamt 213 ausgewerteten Patientinnen hatten 25,4% (54 Patientinnen) einen Residual Cancer Burden Score von 0. Dies entspricht dem Fehlen eines Resttumors nach einer neoadjuvanten Chemotherapie. Knapp 14,6% (31 Patientinnen) wiesen einen RCB-Score von 1 auf und 41,3% (88 Patientinnen) hatten nach der primären Chemotherapie einen Score von 2. Dies entspricht einer partiellen Remission in verschiedenen Ausprägungen. Nur bei 40 Patientinnen, also 18,8% wurde ein RCB-Score von 3 festgelegt, was mit einer geringen, bis fehlenden Remission einhergeht.

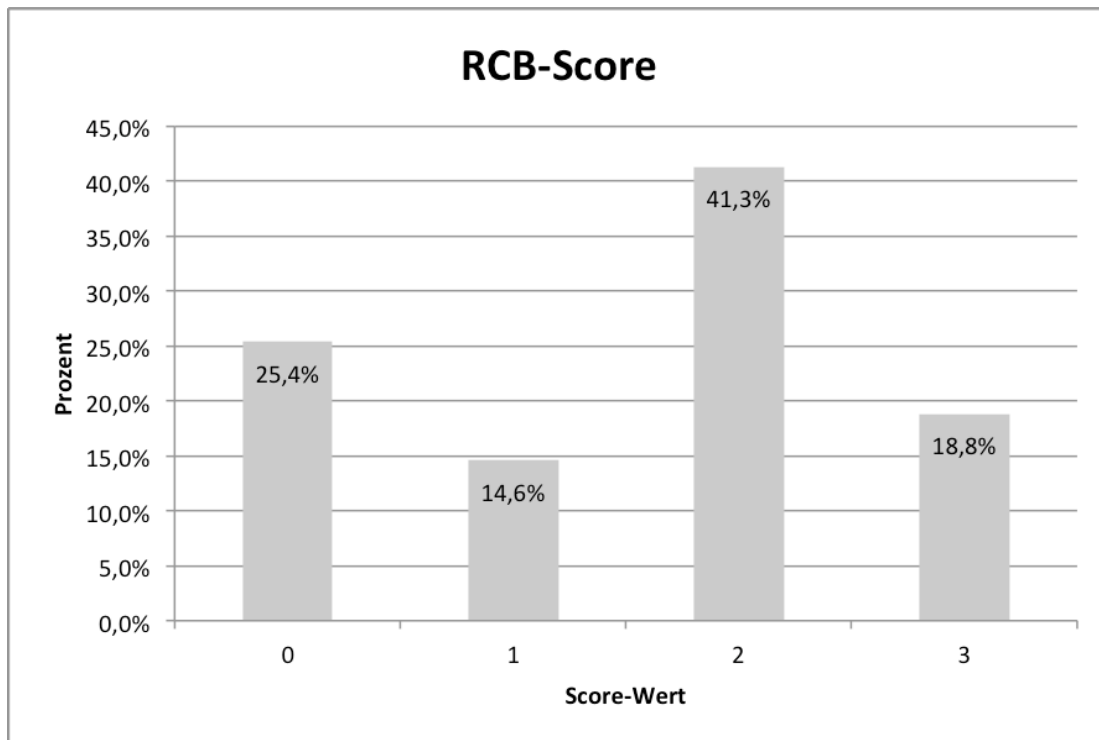


Abbildung 35: RCB-Score

4 Diskussion

Für die Chemotherapie eines Mammakarzinoms stehen etliche Therapieschemata, die durch Leitlinien vorgegeben sind, zur Verfügung. Bei den meisten Patientinnen werden die unterschiedlichen Therapieoptionen den etwaigen Bedürfnissen angepasst und verändert.

Ziel dieser Diplomarbeit war es, herauszufinden wie die Verteilung der eingesetzten neoadjuvanten Therapien war und wie häufig Dosisreduktionen vorgenommen wurden. Ein besonderes Augenmerk wurde hierbei auf die geplante und letztendlich verabreichte neoadjuvante Chemotherapie gelegt.

4.1 Erkrankungsalter

Durch die Analyse der erhobenen Daten der 213 Patientinnen ergab sich, dass mehr als die Hälfte der Patientinnen bei Diagnosestellung „Brustkrebs“ und Indikation zur neoadjuvanten Therapie zwischen dem 50. und dem 70. Lebensjahr waren. Dies steht auch im Einklang mit der höchsten Erkrankungswahrscheinlichkeit einer Frau in der 5. Lebensdekade. (Riede, Werner and Schäfer, 2004)

Die jüngste Patientin war bei der Erstdiagnose 28 Jahre alt und die älteste war 91. Der Median lag bei 56 Jahren.

4.2 Chirurgische Therapie

Oberstes Ziel der chirurgischen Therapie ist die vollständige Entfernung des Tumorgewebes. Dabei kann bei ca. 60 – 80% brusterhaltend operiert werden. (Petru *et al.*, 2011). Mit der Literatur übereinstimmend wurde bei 133 (62,4%) der 213 Patientinnen die neoadjuvant behandelt wurden, eine brusterhaltende Operation durchgeführt. Bei 36% (77 Patientinnen) erfolgte eine Ablatio.

4.3 Histologische Subtypen

Histologisch dominiert unter den Mammakarzinomen das invasive duktales Karzinom (IDC) oder nach der neuen Nomenklatur als NST („no special type“) bezeichnet. An zweiter Stelle steht das invasiv lobuläre Karzinom (ILC). (Wörmann *et al.*, 2017)

Auch bei den ausgewerteten 213 Patientinnen waren die Karzinome bei insgesamt 67,7% vom invasiv duktalem Subtyp oder NST Subtyp. 16% der Frauen hatten sowohl ein NST und ein invasiv lobuläres Karzinom. Gefolgt vom invasiv lobulären Karzinom, welches bei 6,6% vorkam.

4.4 Tumorstadium

Die Statistik Austria hat über die Jahre 2013/2015 bei den Patientinnen erhoben, in welchem Stadium der Erkrankung sich der Brustkrebs bei Diagnosestellung befand. Man unterschied hierbei zwischen lokalisierten, regionalisierten und disseminierten Brustkrebs. Dabei waren knapp 51% bei Diagnosestellung im lokalisierten Stadium. (STATISTIK AUSTRIA, 2018)

In unserer Studie wurden nur Patientinnen mit lokalisierten und regionalisierten Stadien eingeschlossen, bei denen das Ziel zuerst die Durchführung einer neoadjuvanten Therapie, eine anschließende Operation und somit im weiteren Sinne Heilung war.

Nach der durchgeführten neoadjuvanten Therapie waren knapp 20% der Patientinnen im T-Stadium ypT0, 8% der Frauen hatten noch ein Carcinoma-in-situ (ypT0is) und 46,7% der Patientinnen hatten ein T-Stadium von ypT1. 15,6% der Frauen wiesen nach der neoadjuvanten Therapie ein T-Stadium von ypT2 auf, 7,5% waren im ypT3-Stadium und nur 2,4% hatten ein T-Stadium von ypT4. Die Daten dieses Patientenkollektivs lassen sich jedoch nicht direkt mit den Daten der Statistik Austria vergleichen, da es bei der Studie dieser Arbeit nur Angaben über die Tumore nach einer durchgeführten neoadjuvanten Therapie gibt und nicht bei Diagnosestellung.

Laut Statistik Austria befanden sich in den Jahren 2013/2015 bei Diagnosestellung etwa 6% der Patientinnen schon im disseminierten Stadium. Bei den anderen handelte es sich hauptsächlich um lokal fortgeschrittene und meistens primär heilbare Stadien.

In dem Kollektiv dieser Arbeit wurde nach erfolgter neoadjuvanter Therapie bei nur 62 (29%) Patientinnen der 213 untersuchten Frauen ein Lymphknotenbefall festgestellt. Die anderen 151 (71%) Patientinnen hatten eine N-Klassifikation von 0. Grundsätzlich kann man sagen, dass je weiter der Brustkrebs in seinem Stadium fortgeschritten ist, desto wahrscheinlicher sind Absiedelungen in anderen Körperregionen. Damit verschlechtert sich auch die Prognose drastisch.

4.5 Histologisches Grading

Von den 213 ausgewerteten Patientinnen hatten nur 4 Patientinnen (2%) ein Mammakarzinom mit dem histologischen Grading 1, 73 Patientinnen, also 34% waren an einem G2 – Tumor der Brust erkrankt. Die Anzahl der Mammakarzinome mit dem histologischen Grad 3 (102 Patientinnen = 48%) ist auffallend hoch.

Da es sich hierbei aber um Patientinnen handelt, die Großteils für eine neoadjuvante Chemotherapie ausgewählt wurden, ist diese Verschiebung zugunsten der schlechteren Differenzierung zu erwarten. Bei 34 Patientinnen (16%) war kein histologisches Grading angegeben. In der vorliegenden Studie war das Patientenkollektiv zu klein, um mit diesen Zahlen auf die große Gesamtheit schließen zu können.

Grundsätzlich lässt sich jedoch sagen, dass sich das histologische Grading als nützlicher Prognosefaktor erwiesen hat. Es zeigt sich eine starke Korrelation zwischen dem histologischen Grad und der Prognose. So lässt sich sagen, dass Patienten mit Grad 1 Tumor eine signifikant höhere Überlebenschance haben als Patienten mit einem Grad 2 oder 3 Tumor. (Elston and Ellis, 1991) Es waren in unserem Kollektiv auch Patientinnen, die mit einer neoadjuvanten Hormontherapie behandelt wurden. Bei einem Grad 1 Tumor besteht eine sehr geringe Wahrscheinlichkeit, dass ein Ansprechen auf die Chemotherapie erwartet werden kann.

4.6 Tumorbiologie

Von den 213 Patientinnen hatten 49,8% (106 Patientinnen) ein Mammakarzinom mit einer hochgradigen Östrogenrezeptorexpression. 44,1 % (94 Patientinnen) hatten einen negativen Rezeptorstatus.

45,1% (96 Patientinnen) der Patientinnen hatten einen negativen Progesteronrezeptorstatus und nur 24,9% (53 Patientinnen) hatten ein Mammakarzinom mit hochgradig exprimierten Progesteronrezeptoren.

Zusammenfassend haben 45,5% (97 Frauen) einen negativen Hormonrezeptor-Status und 54,5% (116 Frauen) einen positiven Hormonrezeptor-Status. Das Studienkollektiv lag insgesamt unter den Zahlen von N. Oestreicher et. al. 2004, bei deren ausgewerteten Daten 84% einen positiven Östrogenrezeptorstatus hatten und 74% der Brustkrebspatientinnen einen positiven Progesteronrezeptorstatus hatten.

(Oestreicher *et al.*, 2004) Diese Unterschiede könnten der geringen Fallzahl geschuldet sein, sind aber auch wahrscheinlich dadurch zu begründen, dass es ein neoadjuvantes Kollektiv ist und grundsätzlich Patientinnen mit einer schlechteren Tumorbiologie wie triple-negative oder HER2neu positiv für eine neoadjuvante Therapie ausgewählt werden.

Insgesamt kann man bei 65 Patientinnen also 30,5% von einem triple-negativen Mammakarzinom sprechen.

Sie besitzen keinen positiven Progesteron- sowie Östrogenrezeptorstatus und auch der HER2-Score ist negativ. In der Studie von Cheang et al. 2008 fanden sich bei 3733 Fällen 17% mit einem triple-negativen Brustkrebs. Der Anteil der triple-negativen Patientinnen in dieser Studie ist nahezu um das Doppelte erhöht. Auch hier kann dies der Tatsache geschuldet sein, dass es sich um ein Patientenkollektiv handelt, das für eine neoadjuvante Therapie ausgewählt wurde. Generell kann man sagen, dass Patientinnen mit einem triple-negativen Brustkrebs eine schlechtere Prognose haben, als mit Hormonrezeptor – positiven Tumoren.

(Cheang *et al.*, 2008)

Von den 213 Patientinnen hatten 70% (150 Patientinnen) einen ki67-Proliferationsindex über 15%. Hier lässt sich erwähnen, dass man bei einem Proliferationsindex >15% von einer schlechteren Prognose ausgeht als bei <15%. Schwierig hierbei ist jedoch, dass sich noch kein einheitlicher Grenzwert des ki67 etabliert hat und dieser auch nicht leicht zu definieren ist, da die optimale Höhe des Grenzwertes je nach Fragestellung variiert. (Inwald *et al.*, 2013; Leitlinienprogramm Onkologie, 2017)

Laut den Studien von Mickwitz et al., 2011 und Houssami et al., 2012 hängt die Rate der pathologischen komplett-Remission (pCR) nach einer neoadjuvanten Chemotherapie stark vom Subtyp des Tumors ab. So wird die höchste pCR-Quote bei triple negativen Subtypen erreicht. (von Minckwitz *et al.*, 2011; Houssami *et al.*, 2012; Leitlinienprogramm Onkologie, 2017)

4.7 Therapie

Der Einsatz einer neoadjuvanten Chemotherapie beim Mammakarzinom ist in den letzten Jahren immer weiter gestiegen. Die Hauptindikationen für eine neoadjuvante medikamentöse Behandlung sind vor allem primär inoperable Tumore oder inflammatorische Mammakarzinome, aber auch zunehmend triple negative oder HER2neu positive Mammakarzinome. Weiters kommt die primäre Chemotherapie auch immer öfter bei sehr großen Brusttumoren zum Einsatz, um doch noch brusterhaltend operieren zu können. (Petru *et al.*, 2011; Bossuyt and Symmans, 2016)

Der Vorteil einer solchen neoadjuvanten Chemotherapie ist die Möglichkeit einer direkten Kontrolle auf das Therapieansprechen des Tumors. Können nach einer neoadjuvanten Chemotherapie keine invasiven oder nicht-invasiven malignen Zellen gefunden werden, so bedeutet dies die komplette pathologische Remission (pCR).

Die pCR ist vor allem bei triple negativen und HER2neu positiven Tumoren von großer prognostischer Wertigkeit. Über die pCR hinaus wurde auch ein differenzierteres Scoring System etabliert, der Residual Cancer Burden Score. Laut Bossuyt and Symmans, 2016 verfügt der RCB über eine wertvolle Aussagekraft in Hinblick auf das Therapieansprechen, der Prognose und somit dem Langzeitüberleben. (Bossuyt and Symmans, 2016; Leitlinienprogramm Onkologie, 2017)

Ist eine zytostatische Therapie geplant, so kann diese sowohl vor (neoadjuvant) oder nach (adjuvant) einer Operation erfolgen. Auf das Gesamtüberleben hat der Zeitpunkt der Chemotherapie aber keinen Einfluss. Jedoch kann das Ansprechen des Tumors auf eine neoadjuvante Therapie Hinweise auf die Prognose geben. Bei einer primären Chemotherapie sollten ein Anthrazyklin und ein Taxan zum Einsatz kommen. Je nach Subtyp des Mammakarzinoms können zusätzlich noch weitere Substanzen wie Platinsalze (zum Beispiel Carboplatin) oder monoklonale Antikörper (zum Beispiel Pertuzumab und Trastuzumab) zur neoadjuvanten Chemotherapie verwendet werden. Die neoadjuvante Chemotherapie sollte insgesamt 18-24 Wochen dauern, bevor eine anschließende operative Therapie durchgeführt wird. Insgesamt sollten mindestens 6 Zyklen mit einer anthrazyklin- und taxanhaltigen Chemotherapie vor einer operativen Therapie erfolgen.

(Leitlinienprogramm Onkologie, 2017)

Bei den in dieser Studie ausgewerteten Daten wurde der Großteil der Patientinnen mit einer neoadjuvanten Chemotherapie, die ein Anthrazyklin und ein Taxan beinhaltet, behandelt.

Bei 33 Patientinnen (15%) erfolgte keine Therapie mit einem Anthrazyklin und 36 Patientinnen (17%) erhielten kein Taxan. 29 Patientinnen (13%) erhielten während ihrer neoadjuvanten Therapie weder ein Anthrazyklin oder ein Taxan. Von diesen 29 Patientinnen hatte eine Patientin nach der Therapie einen RCB-Score von 0, 3 Patientinnen erhielten einen Score von 1. 17 Patientinnen wurden mit einem RCB-Score von 2 bewertet und 8 Patientinnen hatten einen RCB-Score von 3.

Die verwendeten Regime waren das FEC-Schema gefolgt von einem Taxan oder das EC-Schema gefolgt von einem Taxan (Taxotere alle 3 Wochen oder Taxol wöchentlich), Epirubicin/Taxotere, Myocet/Taxotere oder selten taxan- und / oder anthrazyklinfreie Schemata.

Es konnte ein eindeutiger Zusammenhang zwischen dem Alter und der Epirubicindosis festgestellt werden.

Die Gruppe der Patientinnen mit durchschnittlich niedriger eingesetzten Epirubicindosis waren mit einem medianen Alter von knapp 60 Jahren älter als die Gruppe mit einer höheren Epirubicindosis, wo der Median um fast 10 Jahre jünger war. Diese Regime waren bei älteren Patientinnen von Anfang an niedriger dosiert festgelegt und so kam es zu wenigen Dosisreduktionen im Laufe der Therapie mit Anthrazyklinen.

Bei der neoadjuvanten Therapie mit Taxotere wurde die Dosis von 6 Patientinnen während der Behandlung reduziert. Am häufigsten kam es zu frühzeitigem Abbrüchen der Therapie mit wöchentlichen Taxol wie in Abbildung 32 dargestellt wurde.

Folgende Ursachen führen am häufigsten zu einer Dosisreduktion während der Chemotherapie: Änderungen der Laborwerte, Infektionen, persönliche Entscheidung der Patientinnen, Progression der Krankheit und weitere körperliche Symptome wie zum Beispiel eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes. (Neumaier, 2016)

Laut einer Studie von Zimmer, 2012 kann schon eine moderate Dosisreduktion der Chemotherapie einen längerfristigen Einfluss auf das Langzeitüberleben haben.

Dieses Ergebnis bezieht sich auf eine Chemotherapie beim metastasierten Mammakarzinom. Bei einer medikamentösen Therapie mit einem Taxan und einem Anthrazyklin sollte eine mittlere Dosisintensität von >85% der empfohlenen Leitlinientherapie erreicht werden. Dies wurde bei der Gabe von Taxol von knapp 57% der Patientinnen erreicht. Bei den restlichen 43% der Frauen, die Taxol erhielten, lag aufgrund des frühzeitigen Therapieabbruchs die Dosisintensität unter den 85% der empfohlenen Leitlinientherapie. Laut den Ergebnissen der Studie von Zimmer, 2012 hat eine Dosisreduktion der Chemotherapie kurzfristig keinen Einfluss auf den Therapieerfolg. So nimmt eine Verringerung der verabreichten Dosierungen anscheinend keinerlei Einfluss auf das Ansprechen auf die Therapie und die progressionsfreie Zeit danach. Jedoch scheint eine Verringerung der Dosis der Chemotherapie einen negativen Effekt auf das Gesamtüberleben zu haben.

Eine Reduktion der Dosierung sollte nur bei starker Beeinträchtigung der Lebensqualität durch die Chemotherapie erfolgen. (Zimmer, 2012)

Auch in weiteren Studien kam man zu dem Schluss, dass eine Dosisreduktion das optimale klinische Ergebnis beeinträchtigen kann. Eine Reduzierung der Dosis einer Chemotherapie birgt das Risiko eines schlechteren Langzeitoutcomes.

Ist die Verabreichung der vollen Dosierung der Chemotherapie von so großer Bedeutung, wie es die Behauptung einiger großer, kontrollierter Studien ist, so sollte mehr Anstrengung in der Verabreichung der Volldosis-Chemotherapie unternommen werden. (Chang, 2000)

Ob und wie genau sich die Abweichung der geplanten Chemotherapie auf das Langzeitüberleben auswirken, kann durch die Studie dieser Arbeit aufgrund der kurzen Beobachtungszeit nicht geklärt werden. Man kann aber festlegen, dass es während der Therapie selten zur Dosisreduktion kam. Die frühzeitigen Abbrüche waren am ehesten in der Gruppe der Patientinnen zu beobachten, die mit wöchentlichen Taxol behandelt worden sind. Dies könnte in erster Linie mit der Entwicklung einer peripheren Polyneuropathie zusammenhängen, die im Zusammenhang mit wöchentlichen Taxol häufig berichtet wird. (Bobylev *et al.*, 2015)

Grundsätzlich lässt sich jedoch sagen, dass die volle Verabreichung einer Chemotherapie ein sich lohnendes Ziel der Mammakarzinom-Therapie ist, da man doch von einem Benefit im Langzeitüberleben ausgeht.

5 Conclusio

Brustkrebs ist nach wie vor österreichweit die häufigste Krebsart bei Frauen. Aufgrund dieses gehäuften Vorkommens ist die optimale Behandlung dieser Erkrankung von großem wissenschaftlichen Interesse. Neben der operativen Therapie steht vor allem die Chemotherapie im Fokus der Brustkrebsbehandlung. Ob diese nun neoadjuvant oder adjuvant verabreicht werden sollte, ist abhängig von der Art und Ausmaß des Tumors.

Ob und welchen Einfluss eine Dosisreduktion einer neoadjuvanten Chemotherapie auf das Langzeitüberleben haben könnte, lässt sich aus den für diese Arbeit gesammelten Daten nicht erheben. Trotzdem scheint es laut einiger Studien einen Zusammenhang zwischen der Verabreichung der Gesamtdosis einer Chemotherapie und dem Langzeitüberleben zu geben.

Deshalb sollte das Hauptziel der Behandlung von Brustkrebspatientinnen mit Chemotherapie eine Auswahl möglichst optimaler Dosierungen sein, die auch sicher und mit möglichst wenigen Komplikationen den Patientinnen verabreicht werden können.

6 Literaturverzeichnis

- Bässler, R., Böcker, W., Hermanek, P., Pickartz, H., Prechtel, K., Schauer, A., Schnürch, H. G. and Stegner, H. E. (1992) 'Current status of grading in breast cancer', *Der Pathologe*, 13(3), pp. 130–134.
- Bobylev, I., Elter, T., Schneider, C., Wunderlich, G., Zimmer, P., Streckmann, F., Fink, G. R. and Lehmann, H. C. (2015) 'Chemotherapie-induzierte Polyneuropathie', *Fortschritte der Neurologie - Psychiatrie*, 83(8), pp. 427–436.
- Böcker, W., Denk, H., Heitz, P. U., Moch, H., Höfler, G. and Kreipe, H. (2012) 'Pathologie', *Elsevier*, 5. Ausgabe, pp. 812–827.
- Bossuyt, V. and Symmans, W. F. (2016) 'Standardizing of Pathology in Patients Receiving Neoadjuvant Chemotherapy', *Annals of Surgical Oncology*, 23(10), pp. 3153–61.
- Brcic, I. and Balic, M. (2017) 'Molecular classification of breast cancer', *Mechanisms of Carcinogenesis*, 2, pp. 1–22.
- Breckwoldt, M. and Martius, G. (2008) 'Gynäkologie und Geburtshilfe', *Thieme*, 5. Auflage, pp. 241–260.
- Brunner, C., Wieser, V., Jaeger, T., Lang, A., Stoger, H., Suppan, C., Goebel, G., Soleiman, A., Egle, D., Marth, C. and Hubalek, M. (2018) 'Longterm survival benefit of neoadjuvant liposomal doxorubicin, docetaxel, and trastuzumab in HER2-overexpressing breast cancer: A retrospective and multicenter analysis', *Poster, submitted to ASCO*.
- Chang, J. (2000) 'Chemotherapy dose reduction and delay in clinical practice: evaluating the risk to patient outcome in adjuvant chemotherapy for breast cancer', *European journal of Cancer*, 36(1), pp. 11–14.
- Charité Berlin, I. für P. (2004) *Histologisches Grading des Mammakarzinoms, Institut für Pathologie, Charité Berlin*. Available at: https://pathologie-ccm.charite.de/fileadmin/user_upload/microsites/m_cc05/pathologie-ccm/Diagnostik/Diagnostik_Mammapathologie/mamma_Histologie/Mamma-Tumorgrading.pdf (Accessed: 14 April 2018).
- Cheang, M. C. U., Voduc, D., Bajdik, C., Leung, S., McKinney, S., Chia, S., Perou, C. M. and Nielsen, T. O. (2008) 'Basal-Like Breast Cancer Defined by Five Biomarkers Has Superior Prognostic Value than Triple-Negative Phenotype', *Clinical Cancer Research*, 14(5), pp. 1368–76.
- Dubsky, P., Fesl, C., Singer, C., Pfeiler, G., Kronenwett, R., Hubalek, M., Bartsch, R., Stoeger, H., A, P., Petru, E., Bjelic-Radisic, V., Greil, R., Rudas, M., Rea, M.-K., Wette, V., Petzner, A., Sevelde, P., Egle, D., Fitzal, F., Exner, R., Jakesz, R., Balic, M., Rinchon, C., Bago-Horvath, Z., Lax, S., Regitnig, P., Gnant, M. and Filipits, M. (2017) 'The EndoPredict score predicts residual cancer burden after neoadjuvant chemotherapy and after neoendocrine therapy in HR+/HER2- breast cancer patients from ABCSG 34', *American Association for Cancer Research*, 78(4).
- Elston, C. W. and Ellis, I. O. (1991) 'pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up', *Histopathology*, 19(5), pp. 403–10.

Giuliano, A. E., Connolly, J. L., Edge, S. B., Mittendorf, E. A., Rugo, H. S., Solin, L. J., Weaver, D. L., Winchester, D. J. and Hortobagyi, G. N. (2017) 'Breast Cancer—Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual', *CA-Cancer J. Clin.*, 67(4), pp. 255–345.

Gradishar, W., Anderson, B., Balassanian, R., Blair, B., Burstein, H., Cyr, A., Elias, A., Farrar, W., Forero, A., Giordano, S., Goetz, M., Golstein, L., Isakoff, S., Lyons, J., Marcom, K., Mayer, I., McCormick, B., Moran, M., O'Regan, R., Patel, S., Pierce, L., Reed, E., Salerno, K., Schwartzberg, L., Sitapati, A., Smith, K., Smith, M., Soliman, H., Somlo, G., Telli, M., Ward, J., Shead, D. and Kumar, R. (2017) 'NCCN Guidelines Insights: Breast Cancer', *National Comprehensive Cancer Network*, 15(4), pp. 433–451.

Gumpp, V. and Weber, I. (2014) *Brustkrebs bei Frauen*. Available at: https://www.uniklinik-freiburg.de/fileadmin/mediapool/09_zentren/cccf/pdf/cccf_kkr_kodierhilfe_brustkrebs.pdf (Accessed: 14 April 2018).

Harbeck, N. (2014) 'Zielgerichtete Therapien beim Mammakarzinom', *Schattauer*, 1. Ausgabe, pp. 16–154.

Houssami, N., Macaskill, P., von Minckwitz, G., Marinovich, M. and Mamounas, E. (2012) 'Meta-analysis of the association of breast cancer subtype and pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy', *European journal of Cancer*, 48(18), pp. 3342–54.

Inwald, E., Klinkhammer-Schalke, M., Hofstädter, F., Zeman, F., Koller, M., Gerstenhauer, M. and Ortmann, O. (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), pp. 539–52.

Kaufmann, M., Serban, D. C. and Scharl, A. (2013) 'Die Gynäkologie', *Springer*, 3. Ausgabe, p. 377–408, 635–697.

Lax, S. F. (2017) 'Regressionsgrading beim Mammakarzinom', *Spectrum Pathologie*, 1/2016-201, pp. 8–10.

Leitlinienprogramm Onkologie (2017) *Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms*, *Leitlinienprogramm Onkologie*. Available at: http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.0.pdf (Accessed: 14 April 2018).

von Minckwitz, G., Untch, M., Nüesch, E., Loibl, S., Kaufmann, M., Kümmel, S., Fasching, P., Eiermann, W., Blohmer, J., Costa, S. D., Mehta, K., Hilfrich, J., Jackisch, C., Gerber, B., du Bois, A., Huober, J., Hanusch, C., Konecny, G., Fett, W., Stickeler, E., Harbeck, N., Müller, V. and Jüni, P. (2011) 'Impact of treatment characteristics on response of different breast cancer phenotypes: pooled analysis of the German neo-adjuvant chemotherapy trials.', *Breast Cancer Research and Treatment*, 125(1), pp. 145–56.

Neumaier, J. (2016) 'Brustkrebs: Wann sind Dosisreduktionen häufig?', *Im Focus Onkologie*, 19(6), p. 39.

Oestreicher, N., White, E., Malone, K. and Porter, P. (2004) 'Hormonal factors and breast tumor proliferation: do factors that affect cancer risk also affect tumor growth?', *Breast Cancer Research and Treatment*, 85(2), pp. 133–42.

Petru, E., Jonat, W., Fink, D. and Köchli, O. (2011) 'Praxisbuch Gynäkologische Onkologie', *Springer*, 3. Ausgabe, pp. 1–37.

Pfarl, G. and Helbich, T. H. (2001) *BREAST IMAGING REPORTING AND DATA SYSTEM (BI-RADS TM)*, Österreichische Röntgengesellschaft. Available at: http://www.oerg.at/tl_files/kongresskalender/user_uploads/bi-rad-deutsch.pdf (Accessed: 9 August 2017).

Prien, P. (2017) *Tumorbiologie: Charakterisierung des Brusttumors*, Deutsche Krebsgesellschaft. Available at: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/brustkrebs/tumorbiologie.html> (Accessed: 14 April 2018).

Rakha, E. A., Starczynski, J., Lee, A. H. and Ellis, I. O. (2014) 'The updated ASCO/CAP guideline recommendations for HER2 testing in the management of invasive breast cancer: a critical review of their implications for routine practice', *Histopathology*, 64, pp. 609–615.

Regierer, A. C. and Possinger, K. (2005) *Mammakarzinom: Morphologische Grundlagen, Klassifikation, Stadieneinteilung, Onkodin*. Available at: <http://www.onkodin.de/e2/e32345/e32485/> (Accessed: 14 April 2018).

Riede, U.-N., Werner, M. and Schäfer, H.-E. et al (2004) 'Allgemeine und spezielle Pathologie - Epidermodermales System: Brustdrüse', *Thieme*, 5. Ausgabe, pp. 709–721. STATISTIK AUSTRIA (2017a) *Krebs im Überblick*. Available at: http://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/krebserkrankungen/krebs_im_ueberblick/index.html (Accessed: 4 August 2017).

STATISTIK AUSTRIA (2017b) *Krebserkrankungen: Brust*. Available at: http://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/krebserkrankungen/brust/index.html (Accessed: 22 February 2017).

Turzynski, A., Gocht, A., Lebeau, A. and Leuenroth, S. (2014) *Das Ki67-Antigen, Pathologie*. Available at: <http://www.pathologen-luebeck.de/Methoden/Immunhistologie/Antikörper/Ki67/ki67.html> (Accessed: 14 April 2018).

Weyerstahl, T. and Stauber, M. (2013) 'Gynäkologie und Geburtshilfe - Duale Reihe', *Thieme*. Stuttgart, 4. Auflage, pp. 352–375.

Wörmann, B. (2014) 'Krebsfrüherkennung in Deutschland 2014', *Onkopedia*. Available at: https://www.dgho.de/informationen/gesundheitspolitische-schriftenreihe/140507-Krebsfrueerkennung_in_Deutschland_2014-WEB-FINAL.pdf (Accessed: 11 August 2017).

Wörmann, B., Aebi, S., Balic, M., Decker, T., Fehm, T., Greil, R., Harbeck, N., Krug, B., Overkamp, F., Rick, O., Wenz, F., Lüftner, D., Possinger, K. and Samonigg, H. (2017) *Mammakarzinom der Frau*, *Onkopedia*. Available at: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@view/html/index.html> (Accessed: 14 April 2018).

Zimmer, U. (2012) 'Metastasiertes Mamma-CA – Reduzierte Chemotherapie schränkt Erfolg ein', *Senologie - Zeitschrift für Mammadiagnostik und -therapie*, 8(1), p. 2.