

Diplomarbeit

**Der Einfluss konventioneller Therapien auf das Langzeitüberleben
von Patientinnen mit triple-negativem Mammakarzinom**

Analysen des (neo)adjuvanten Therapiesettings

eingereicht von

Büsra Öylü

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Innere Medizin des LKH Graz

Klinische Abteilung für Onkologie

unter der Anleitung von

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

Dr.med.univ Christoph Suppan

Graz, am 30.12.2020

Eidesstattliche Erklärung

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

Graz, am 30.12.2020

Büsra Öylü eh.

Danksagungen

An erster Stelle möchte ich meinen Dank an meine Betreuerin Assoz. Prof. Nadia Dandachi für ihre fortwährende und umfassende Unterstützung aussprechen.

Recht herzlich danken möchte ich ebenfalls meinem Betreuer Dr.med.univ. Christoph Suppan für seine hilfreichen und konstruktiven Anregungen.

Mein ganz besonderer Dank geht an meine Eltern, die mir mein Studium erst ermöglicht haben und mir jederzeit behilflich zur Seite standen. Besonders dankbar bin ich ebenfalls meinem Verlobten für seine enorme seelische Unterstützung und meinem Bruder, der mich auf meinem Weg stets mit produktiven Ratschlägen begleitet hat.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	2
Inhaltsverzeichnis	3
Abkürzungen	5
Tabellenverzeichnis	6
Abbildungsverzeichnis	7
Zusammenfassung	8
Abstract	9
1 Einleitung	10
2 Hintergründe des Mammakarzinoms	11
2.1 <i>Epidemiologie</i>	11
2.2 <i>Die Entwicklung der Mamma</i>	12
2.3 <i>Pathogenese und Lokalisation des Mammakarzinoms</i>	12
2.4 <i>Pathomorphologie des Mammakarzinoms</i>	14
2.5 <i>Brustkrebsfrüherkennung und Symptome</i>	15
2.6 <i>Diagnostik</i>	16
2.7 <i>Klassifikation des Mammakarzinoms</i>	18
2.8 <i>Therapieoptionen des Mammakarzinoms</i>	23
3 Material und Methoden: Datenherkunft und -erfassung	30
3.1 <i>Statistische Auswertung</i>	31
3.2 <i>Patientenkollektiv und Einschlusskriterien</i>	31
4 Resultate	32
4.1 <i>Patientencharakteristika</i>	32
4.1.1 <i>Altersverteilung und Geschlecht</i>	32
4.2 <i>Tumorcharakteristika</i>	33
4.2.1 <i>Tumorlokalisation</i>	33
4.2.2 <i>Tumorhistologie</i>	34
4.3 <i>Therapiemodalitäten</i>	37
4.3.1 <i>Operationsart</i>	37
4.3.2 <i>Strahlentherapie</i>	37
4.3.3 <i>Therapieregime</i>	38
4.3.4 <i>Neoadjuvante Chemotherapie</i>	39
4.3.5 <i>Adjuvante Chemotherapie</i>	39
4.3.6 <i>Response bei neoadjuvanter Chemotherapie</i>	40
4.4 <i>Todesursachen</i>	41

4.5	<i>Analysen der Überlebensraten</i>	42
4.5.1	Follow-up	43
4.5.2	Gesamtüberleben in der gesamten Studienkohorte (n = 221).....	43
4.5.3	Gesamtüberleben getrennt nach Setting.....	44
4.5.4	Invasives Krankheits-freies Überleben im (neo)adjuvanten Setting.....	45
4.5.5	Fernmetastasen-freies Überleben im (neo)adjuvanten Setting	46
4.5.6	Rezidiv-freies Überleben im (neo)adjuvanten Setting	47
4.5.7	Gesamte Anzahl der Events im (neo)adjuvanten Setting	48
4.6	<i>Überlebensraten nach Chemotherapie</i>	48
4.6.1	Neoadjuvantes Setting.....	49
4.6.2	Adjuvantes Setting.....	53
5	Diskussion	57
5.1	<i>Patientencharakteristika</i>	57
5.2	<i>Tumorcharakteristika</i>	57
5.2.1	Tumorlokalisation.....	57
5.2.2	Histologischer Subtyp	57
5.2.3	Tumorstadium.....	58
5.2.4	Tumorgrading	59
5.3	<i>Therapiemodalitäten</i>	59
5.3.1	Operationsart	59
5.3.2	Strahlentherapie	60
5.4	<i>Analysen der Überlebensraten</i>	60
5.4.1	Das Überleben in der gesamten Studienkohorte (n = 221).....	60
5.4.2	Das Überleben im (neo)adjuvanten Setting.....	61
5.5	<i>Die Chemotherapie beim triple-negativen Mammakarzinom</i>	63
5.5.1	pCR in der neoadjuvanten Chemotherapie.....	63
5.5.2	Vergleich der adjuvanten Chemotherapieschemata	65
5.6	<i>Neue Perspektiven des triple-negativen Mammakarzinoms</i>	67
6	Konklusion	69
6.1	<i>Limitationen</i>	69
7	Literaturverzeichnis	71

Abkürzungen

TNBC = triple-negative breast cancer

ER = Östrogenrezeptor

PR = Progesteronrezeptor

HER2 = human epidermal growth factor receptor 2

HER2 IHC = Immunhistochemische Bestimmung von HER2

FISH = Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung

pCR = pathologische Komplettremission (ypT0, ypN0 bzw. ypTis, ypN0)

IARC = International Agency for Research on Cancer

AGO = Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie

CI = Konfidenzintervall

JÜR = Jahresüberlebensrate

OS = overall survival (Gesamtüberleben)

iDFS = invasive disease-free survival (invasives Krankheits-freies Überleben)

DDFS = distant disease-free survival (Fernmetastasen-freies Überleben)

RFS = recurrence-free survival (Rezidiv-freies Überleben)

5-FU = 5-Fluoruracil

ESMO = European Society for Medical Oncology

Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: T-Stadium der TNM-Klassifikation (25,26,29)</i>	19
<i>Tabelle 2: N-Stadium der TNM-Klassifikation (25,26,29)</i>	19
<i>Tabelle 3: M-Stadium der TNM-Klassifikation (25,26,29)</i>	20
<i>Tabelle 4: TNM Stadienübersicht</i>	20
<i>Tabelle 5: Grading (9)</i>	21
<i>Tabelle 6: Subtypen (9,32)</i>	22
<i>Tabelle 7: Histologische Subtypen</i>	34
<i>Tabelle 8: TNM-Klassifikation</i>	35
<i>Tabelle 9: HER2/neu-Status</i>	36
<i>Tabelle 10: Strahlentherapie</i>	37
<i>Tabelle 11: Therapieregime</i>	38
<i>Tabelle 12: pCR Raten</i>	40
<i>Tabelle 13: spezifische Auflistung der Events in Abbildung 16</i>	45
<i>Tabelle 14: spezifische Auflistung der Events in Abbildung 17</i>	46
<i>Tabelle 15: spezifische Auflistung der Events in Abbildung 18</i>	47
<i>Tabelle 16: Gesamte Anzahl der Events im (neo)adjuvanten Setting</i>	48
<i>Tabelle 17: pCR Raten im neoadjuvanten Setting der Abbildung 19</i>	49
<i>Tabelle 18: pCR Raten im neoadjuvanten Setting der Abbildung 20</i>	50
<i>Tabelle 19: spezifische Auflistung der Events in Abbildung 20</i>	50
<i>Tabelle 20: pCR Raten im neoadjuvanten Setting der Abbildung 21</i>	51
<i>Tabelle 21: spezifische Auflistung der Events in Abbildung 21</i>	51
<i>Tabelle 22: pCR Raten im neoadjuvanten Setting der Abbildung 22</i>	52
<i>Tabelle 23: spezifische Auflistung der Events in Abbildung 22</i>	52
<i>Tabelle 24: Überlebensraten der verschiedenen Chemotherapieschemata</i>	53
<i>Tabelle 25: Überlebensraten der verschiedenen Chemotherapieschemata</i>	54
<i>Tabelle 26: Überlebensraten der verschiedenen Chemotherapieschemata</i>	55
<i>Tabelle 27: Überlebensraten der verschiedenen Chemotherapieschemata</i>	56
<i>Tabelle 28: Gegenüberstellung der Brustkrebsstadien mit Daten der Statistik Austria</i>	58
<i>Tabelle 29: Gruppen der adjuvanten Chemotherapeutika</i>	66

Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: Statistik Austria Krebsregister</i>	11
<i>Abbildung 2: Brustquadranten (16)</i>	14
<i>Abbildung 3: Metastasierung (28)</i>	18
<i>Abbildung 4: Stichprobenumfang</i>	32
<i>Abbildung 5: Altersverteilung</i>	32
<i>Abbildung 6: Quadranten</i>	33
<i>Abbildung 7: Grading</i>	36
<i>Abbildung 8: Operationsarten</i>	37
<i>Abbildung 9: Therapieregime</i>	38
<i>Abbildung 10: Neoadjuvante Chemotherapie</i>	39
<i>Abbildung 11: Adjuvante Chemotherapie</i>	40
<i>Abbildung 12: Response neoadjuvanter Chemotherapie</i>	41
<i>Abbildung 13: Todesursachen</i>	41
<i>Abbildung 14: Gesamtüberleben der gesamten Studienkohorte</i>	43
<i>Abbildung 15: Gesamtüberleben stratifiziert nach dem Setting</i>	44
<i>Abbildung 16: Invasives Krankheits-freies Überleben im (neo)adjuvanten Setting</i>	45
<i>Abbildung 17: Fernmetastasen-freies Überleben im (neo)adjuvanten Setting</i>	46
<i>Abbildung 18: Rezidiv-freies Überleben im (neo)adjuvanten Setting</i>	47
<i>Abbildung 19: Gesamtüberleben der neoadjuvant behandelten Patientinnen stratifiziert nach pCR</i>	49
<i>Abbildung 20: Invasives Krankheits-freies Überleben der neoadjuvant behandelten Patientinnen stratifiziert nach pCR</i>	50
<i>Abbildung 21: Fernmetastasen-freies Überleben der neoadjuvant behandelten Patientinnen stratifiziert nach pCR</i>	51
<i>Abbildung 22: Rezidiv-freies Überleben der neoadjuvant behandelten Patientinnen stratifiziert nach pCR</i>	52
<i>Abbildung 23: Gesamtüberleben der (neo)adjuvant behandelten Patientinnen stratifiziert nach adjuvantischem Chemotherapieschema</i>	53
<i>Abbildung 24: Invasives Krankheits-freies Überleben der (neo)adjuvant behandelten Patientinnen stratifiziert nach adjuvantischem Chemotherapieschema</i>	54
<i>Abbildung 25: Fernmetastasen-freies Überleben der (neo)adjuvant behandelten Patientinnen stratifiziert nach adjuvantischem Chemotherapieschema</i>	55
<i>Abbildung 26: Rezidiv-freies Überleben der (neo)adjuvant behandelten Patientinnen stratifiziert nach adjuvantischem Chemotherapieschema</i>	56

Zusammenfassung

Hintergrund: 15-20% der Brustkrebspatientinnen und -patienten leiden an dem aggressiven Subtyp *triple-negativ* (ER \leq 1%, PR \leq 1%, HER2-Score \leq 2 und FISH negativ). Neben der Operation im kurativen Setting ist die systemische Chemotherapie ein wesentlicher Bestandteil der Behandlung. Diese Arbeit untersucht die Überlebensraten von triple-negativ Erkrankten, die auf der klinischen Abteilung für Onkologie Graz im Zeitraum 2006-2015 behandelt worden sind.

Methoden: Es wurden insgesamt 221 Patientinnen mit einem histologisch gesicherten triple-negativen Mammakarzinom eingeschlossen. 105 Patientinnen erhielten eine neoadjuvante Therapie, 86 eine adjuvante Therapie und 17 Patientinnen eine palliative Behandlung. Die mediane Nachbeobachtungszeit lag bei 8.3 Jahren. Als zu untersuchende Parameter wurden das Gesamtüberleben (overall survival [OS]), das invasive Krankheitsfreie Überleben (invasive disease-free survival [iDFS]), das Fernmetastasen-freie Überleben (distant disease-free survival [DDFS]) und das Rezidiv-freie Überleben recurrence-free survival [RFS]) festgelegt.

Resultate: Hervorstehend war, dass die meisten Ereignisse (Metastasen, Rezidive, Todesfälle) bereits in den ersten Jahren nach Erstdiagnose auftraten. 76% der Todesfälle ereigneten sich innerhalb von vier Jahren im Gesamtkollektiv. 69% der palliativen Patientinnen starben bereits innerhalb von zwei Jahren nach Erstdiagnose. Ebenso traten in der (neo)adjuvanten Gruppe mit 62% die meisten Ereignisse (Metastasen, Rezidive Todesfälle) bereits zwei Jahre nach Erstdiagnose auf. Dabei wurde das Auftreten von Metastasen am häufigsten dokumentiert.

Die pathologische komplette Remission (pCR) wurde als primärer Endpunkt für die neoadjuvante Therapie definiert und es konnte nachgewiesen werden, dass Patientinnen mit einer pCR ein signifikant höheres Überleben aufwiesen als Patientinnen ohne pCR. Überdies zeigten all diejenigen Patientinnen signifikant schlechtere Überlebensverläufe, welche mit Zytostatika behandelt wurden, die nicht einer anthrazyklin- und taxanhältigen Standardtherapie entsprachen.

Schlussfolgerung: Die Überlebensraten in dieser Studie decken sich größtenteils mit Veröffentlichungen aus anderen Studien. Dies impliziert, dass die Medizinische Universität Graz für triple-negative Patientinnen eine gute und leitlinienkonforme Patientenversorgung bietet. Neue Therapieoptionen, wie etwa die Immuntherapie, sind inzwischen für eine Subgruppe von Patientinnen und Patienten mit triple-negativem Mammakarzinom verfügbar und haben großes Potenzial, das Outcome von den erkrankten Personen zu verbessern und somit in den Behandlungsalgorithmus integriert zu werden.

Abstract

Background: 15-20% of breast cancer patients suffer from the aggressive subtype *triple-negative* (ER \leq 1%, PR \leq 1%, HER2-Score \leq 2 and FISH negative). In addition to surgery in a curative setting, systemic chemotherapy is an essential part of the treatment of these patients. This thesis investigates the survival rates of triple-negative patients who were treated in the clinical department of oncology in Graz between 2006 and 2015.

Methods: The clinical cohort consists of 221 patients with pathologically confirmed triple-negative breast cancer. 105 patients underwent neoadjuvant therapy, 86 adjuvant therapy and 17 palliative care. The median follow-up period was 8.3 years. Outcome parameters which were determined were overall survival (OS), invasive disease-free survival (iDFS), distant disease-free survival (DDFS), recurrence-free survival (RFS).

Results: Protruding results were that most of the events (metastasis, relapse, death) occurred in the first years after initial diagnosis. 76% of the deaths occurred within four years in the entire cohort. 69% of the palliative patients even died within two years after initial diagnosis. Similarly, in the (neo)adjuvant group, most events (metastases, recurrent deaths) occurred within two years of initial diagnosis (62%). Metastases were the most frequently documented events.

The pathological complete remission (pCR) was defined as the primary endpoint for neoadjuvant therapy and it could be shown that patients with a pCR had a significantly higher survival than patients without pCR. In addition, all patients treated with cytostatic drugs that did not correspond to a standard anthracycline- and taxane-containing therapy showed a significantly worse outcome in all survival courses.

Conclusion: The results of this study mostly coincide with publications from other trials. This implies that the Medical University of Graz provides good and guideline-compliant patient care for triple-negative breast cancer patients. New treatment options, such as immunotherapy, are now available for a subgroup of patients with triple-negative breast cancer and have great potential to improve patient outcome and thus be integrated into the treatment algorithm.

1 Einleitung

Das Mammakarzinom ist nach wie vor weltweit die häufigste krebsbedingte Todesursache der Frau (1). Es handelt sich um eine heterogene Krankheit in Hinblick auf das biologische Verhalten, das Ansprechen auf die Behandlung und die Prognose (2). Aufgetrennt in verschiedene Subtypen machen die Hormonrezeptor-positiven Brustkrankungen etwa 75-80% und die HER2-positiven etwa 15-20% der Fälle aus (3). Die restlichen 15% werden definiert durch das triple-negative Mammakarzinom, welches den Östrogenrezeptor (ER), den Progesteronrezeptor (PR) und den HER2/neu nicht exprimiert (4). Daher bleibt aufgrund des Mangels einer gezielten endokrinen Therapie und einer Anti-HER2/neu-Behandlung, die Chemotherapie derzeit die einzig wirksam eingesetzte Therapie. Das triple-negative Mammakarzinom ist charakterisiert durch seinen ungünstigen Krankheitsverlauf und seine hohe Rezidiv- und Metastasierungsrate (4). Daher ist es in den letzten Jahren zu einem der Brennpunkte der Brustkrebsforschung geworden. Kürzlich veröffentlichte Studien haben über Immun-Checkpoint-basierte Behandlungen den triple-negativen Brustkrebs in die Ära der Immuntherapie gebracht (5–7). Zwar ist dies ein wichtiger Fortschritt in der triple-negativen Brustkrebstherapie, jedoch war die Immuntherapie im untersuchten Zeitraum dieser Diplomarbeit von 2006-2015 noch nicht vorhanden.

Die Onkologie des Universitätsklinikums Graz verabreichte triple-negativen Brustkrebspatientinnen und -patienten individuell abgestimmte, leitliniengerechte (neo-)adjuvante Chemotherapien. Das Ziel dieser Diplomarbeit war es, bei einem Grazer Patientenkollektiv die Beziehung zwischen einem triple-negativen Rezeptorstatus und wichtigen Determinanten des Outcomes, wie etwa das Ansprechen auf eine neoadjuvante Chemotherapie, das invasive Krankheits-freie Überleben (iDFS), das Fernmetastasen-freie Überleben (DDFS), das Rezidiv-freie Überleben (RFS) und das Gesamtüberleben (OS), zu untersuchen. Zur Qualitätssicherung für die Onkologie in Graz wurden die Ergebnisse dieser Arbeit zusätzlich mit internationalen Studien verglichen.

In der vorliegenden Arbeit steht daher folgende Fragestellung im Vordergrund:
Inwieweit beeinflusst die Wahl der Therapie den Krankheitsverlauf und Prognose der triple-negativen Brustkrebspatientinnen der Onkologie Graz?

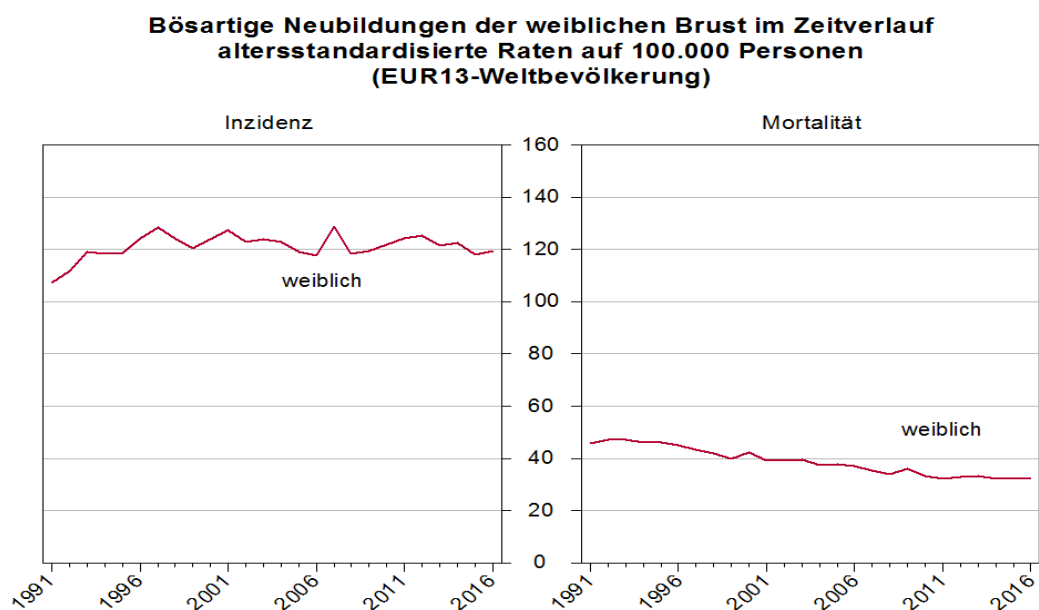
2 Hintergründe des Mammakarzinoms

2.1 Epidemiologie

Das Mammakarzinom ist eine maligne Krebserkrankung, bei dem die bösartigen Veränderungen vom Brustdrüsengewebe oder den Milchgängen ausgehen.

Laut Schätzungen des IARC (International Agency for Research on Cancer) ist das Mammakarzinom mit rund 2,1 Millionen Neuerkrankungen im Jahr und ca. 630.000 Sterbefällen weltweit die häufigste Krebserkrankung sowie krebsbedingte Todesursache der Frau (1). Einer von vier der neu diagnostizierten Krebsfälle bei Frauen ist Brustkrebs. (8)

In Österreich werden jährlich 5646 Mammakarzinome neu diagnostiziert, die Anzahl der Sterbefälle liegt insgesamt ungefähr bei 1636. (9) Davon sind 1623 Frauen und lediglich 13 Männer, was verdeutlicht, dass sich diese Krebsart mit deutlicher Tendenz in der weiblichen Brust entwickelt. Durchschnittlich erkranken Frauen mit 64 Jahren an Brustkrebs. (10) Obwohl die Inzidenz des Brustkrebses jährlich zunimmt, ist die Mortalität rückläufig (siehe Abbildung 1). Die Überlebensaussichten sind also besser geworden. Dies rührt zum einen daher, dass neuere Verfahren in der Bildgebung zum früheren und besseren Detektieren von Tumoren geführt haben. Zum anderen kam es zu Fortschritten in den Therapiemöglichkeiten und insgesamt zu einer besseren Versorgung der Betroffenen aufgrund zertifizierter Brustkrebszentren. (11) Derzeit liegt die 5-Jahres-Überlebensrate aller Brustkrebspatientinnen und -patienten bei 87%. (12)



Q: STATISTIK AUSTRIA, Österreichisches Krebsregister (Stand 19.12.2018) und Todesursachenstatistik.
Erstellt am 10.01.2019.

Abbildung 1: Statistik Austria Krebsregister

2.2 Die Entwicklung der Mamma

Die Mammæ entwickeln sich beim weiblichen Fetus bereits im zweiten Trimenon der Schwangerschaft. Zunächst bilden sich aus den Basalzellen der Epidermis die ersten Milchgänge. Durch die Steuerung vieler Hormone differenzieren sich die Milchgänge im Laufe der Pubertät immer weiter, bis es zu ausgebildeten Drüsenläppchen kommt. Mehrere Drüsenlappen hingegen bilden die Grundeinheit des Drüsenkörpers, dessen Ausführungsgänge allesamt in die Mamille münden. Die zweite Komponente der Brust bildet das bindegewebige Stroma, das so genannte Stützgewebe, welches den Drüsenkörper ummantelt und das Fettgewebe enthält. Für die regelrechte Entwicklung der weiblichen Brust sind insbesondere Hormone wie Östrogen, Progesteron und Kortikosteroide unabdingbar.

Trotz dieser komplexen Entwicklungsvorgänge in der Pubertät besteht die „ruhende“ Mamma eigentlich aus einem noch unreifen Epithel, welches ständig erneuert wird.

Ihre Hauptfunktion und ihr reifes Stadium erreicht die Brust erst während einer Schwangerschaft und Stillzeit, indem sie beginnt ihre Laktation in Gang zu setzen.

Die Tatsache, dass sich das Brustgewebe ständig erneuert, führt zu der Annahme, dass dies eine mögliche Ursache für neoplastische Prozesse sein kann. (13)

2.3 Pathogenese und Lokalisation des Mammakarzinoms

Wie bereits erwähnt, können bei Zellteilungen zur Erneuerung eines Gewebes, durch Dysfunktion bestimmter Gene, übermäßig gehäufte Zellteilungen stattfinden. Es liegt dann eine Aktivierung von Onkogenen (wie HER2) und/oder die Unterdrückung von Tumor-Suppressorgenen (wie BRCA1, BRCA2) vor. (14) Diese Neoplasien befinden sich zunächst „in situ“, also „vor Ort“, und werden „Carcinoma in situ“ bezeichnet. Das sind die präinvasiven Vorstufen des Mammakarzinoms, die noch kein Ausbreitungspotenzial besitzen. Schreiten diese Präkanzerosen voran, beginnen sie in das umliegende Gewebe einzubrechen. Dabei gewinnt der nun invasiv gewordene Tumor an Größe und nimmt immer mehr eine atypische Morphologie an. Ist das Karzinom groß und aggressiv genug, kann es auf die Lymph- und Blutbahnen übergreifen und in den gesamten Körper metastasieren. Dabei erfolgt die lymphogene Metastasierung vor allem in axilläre, supraklavikuläre und retrosternale Lymphknoten. Hämatogen breitet sich das Karzinom bevorzugt in Knochen, Lunge, Leber und Gehirn aus. (14)

Prädisponierende Faktoren für ein Mammakarzinom: (12,15)

- Lange hormonell aktive Phase: Frühe Menarche (vor dem 12. Lebensjahr) und späte Menopause (nach dem 55. Lebensjahr)
- Nulliparität; späte Geburt des ersten Kindes (> 30. Lebensjahr)
- Hormonersatztherapie in der Postmenopause; orale Kontrazeption
- Adipositas (besonders nach der Menopause, wenn das Fettgewebe Östrogene produziert)

Zusammenfassend liegt also ein Überschuss an Östrogenen vor, die einen physiologischen Wachstumsfaktor der Brust darstellen und somit ein neoplastisches Wachstum begünstigen können.

Hereditäre Risikofaktoren:

Wenn in einer Familie mehrere Fälle von Brustkrebs- oder Ovarialkrebs bekannt sind, wo insbesondere die Krebserkrankungen im jungen Alter oder über mehrere Generationen diagnostiziert wurden, kann dies ein Hinweis auf eine erbliche Form von Brustkrebs sein. 5-10% der Brustkrebserkrankten sind hierbei Trägerinnen und Träger von mutierten Genen, wie etwa dem BRCA1-, BRCA2-, oder p53-Tumorsuppressorgen. Diese Betroffenen tragen ein sehr hohes Risiko im Laufe ihres Lebens an einem Mammakarzinom zu erkranken, nämlich bis zum Alter von 80 Jahren ca. 80%. (14)

Sonstige Risikofaktoren:

- Hohes Alter
- Hohe Brustdichte
- Brustkrebs in der Anamnese (präinvasiv oder invasiv)
- Rauchen, übermäßiger Alkoholkonsum
- Strahlenexposition in jungen Jahren

Um die exakte **Lokalisation** des Tumors in der Brustdrüse anzugeben, teilt man die Brust schematisch in vier Quadranten auf. Es kann auch das Zentrum (mamillär) oder gar quadrantenübergreifend befallen sein. Weiters kann ein Mammakarzinom multizentrisch sein, wenn Tumorherde in mehreren Quadranten auftreten; oder multifokal, wenn mehrere Tumorherde in einem Quadranten zu finden sind.

Die Entstehungshäufigkeiten sind dabei prozentual unterschiedlich verteilt (siehe Abbildung 2). Am häufigsten befällt der Krebs den oberen/äußeren Quadranten (55%), am wenigsten den unteren/inneren (5%). (15)

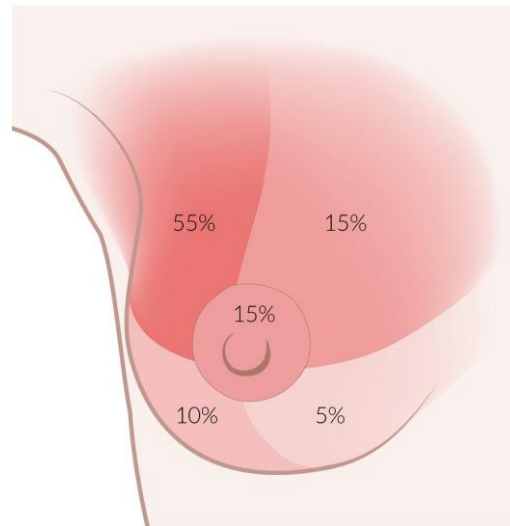


Abbildung 2: Brustquadranten (16)

2.4 Pathomorphologie des Mammakarzinoms

Das Carcinoma in situ ist eine Brustkrebs-Vorstufe, eine Präkanzerose, welches das hohe Risiko mit sich trägt, sich im Laufe der Zeit in ein Karzinom zu entwickeln. Die zunächst ausschließlich intraepithelial wachsende Läsion kann also die Basalmembran durchbrechen und sich so zu einem invasiven Tumor mit Metastasierungspotenzial ausweiten.

Man unterscheidet hauptsächlich zwei Subklassen:

- das duktales Carcinoma in situ (DCIS)
- das lobuläre Carcinoma in situ (LCIS)

Das DCIS, wird als unmittelbare Vorstufe eines invasiven Karzinoms angesehen und weist veränderte Zellen in den Milchgängen auf. Es tritt deutlich häufiger auf als das LCIS.

Zudem hat es das höhere Risiko, sich zu einem tatsächlichen Krebs zu entwickeln (30-50%). (17) Daher sollte das ärztliche Fachpersonal eine/n betroffene/n Patientin/Patienten darüber aufklären, dass das DCIS zwar kein metastasierendes Karzinom ist, aber dennoch therapiert werden muss. DCIS werden von mammographisch gut detektierbaren Kalzifikationen erfasst. Für eine maximale Risikominimierung sollte das DCIS vollständig

exziiert werden, denn es besteht ein Risiko von ca. 40%, dass daraus innerhalb von zehn Jahren ein invasives Karzinom entstehen könnte. (18)

Das seltenere LCIS, wo veränderte Zellen in den Drüsenläppchen vorliegen, wird meist zufällig diagnostiziert, da es manuell und mammographisch nicht so gut zu erfassen ist wie das DCIS. (18) Jedoch ist die Prognose des LCIS wesentlich günstiger. Für eine Therapie wird das Nutzen-Risiko-Verhältnis abgewogen und individuell entschieden.

Beginnende Invasion:

Durchbricht das Carcinoma in situ die Basalmembran und beginnt das umliegende Gewebe zu infiltrieren, so spricht man nun von einem invasiven Karzinom.

Diese untergliedern sich wiederum in duktales, lobuläres und einige seltenere Varianten, wie das muzinöse, tubuläres und medulläres Karzinom. Sonderformen bilden das Morbus Paget und das inflammatorische Mammakarzinom. Invasiv duktales Karzinome (= NST; No-special-type Karzinom) bilden mit 70-80% den größten Anteil, lobuläre Karzinome machen 10-15% aus. (17)

2.5 Brustkrebsfrüherkennung und Symptome

Bei jeder Krebserkrankung ist es enorm wichtig, die Krankheit noch vor ihrem Ausbruch zu entdecken, um sie durch geeignete Maßnahmen zu verhindern oder zumindest abmildern zu können. Beim Brustkrebs ist diese Vorsorge besonders wichtig, da er vergleichsweise häufig und früh metastasiert und damit die Prognose negativ beeinflusst. (19)

Seit dem 01.01.2014 ermöglicht das Brustkrebs-Früherkennungsprogramm in Österreich allen sozialversicherten Frauen ab 40 Jahren kostenlos eine jährliche Brustkrebsvorsorge durchführen zu lassen. Frauen zwischen 45 und 69 Jahren erhalten sogar eine schriftliche Erinnerung zur Mammographie. (20)

Die Mammographie wurde schon früh als Mittel der ersten Wahl für das Detektieren von kleinsten Veränderungen des Brustgewebes eingesetzt. Trotz der hohen Sensitivität und Spezifität dieser Bildgebung, bleiben etwa 10-15% der malignen Veränderungen in der Mammographie unentdeckt. Manche technisch nicht erfassbaren Veränderungen sind allerdings manuell oder optisch zu bemerken. Daher ist es besonders wichtig, dass Frauen

in einer Selbstuntersuchung auf etwaige Auffälligkeiten der Brust aufmerksam werden. Schließlich werden 60% aller Mammakarzinome von Patientinnen selbst bemerkt. (14)

Die **Symptome** eines Brustkrebses könnten sein:

- tastbare Verhärtung/Knoten in der Brust
- Hauteinziehungen
- ausgeprägte Asymmetrie der Brüste;
insb. beim Heben der Arme verformt sich eine Brust anders als die andere
- ungewöhnliche Rötungen, Ulzerationen
- das Orangenhaut-Phänomen (Verdickung der Haut)
- Sekretion aus der Mamille (besonders suspekt, wenn einseitig, spontan, blutig)
- vergrößerte Lymphknoten (axillär oder supraklavikulär)

2.6 Diagnostik

Bemerkt nun eine Patientin suspekte Veränderungen ihrer Brust, kommen verschiedenste Diagnostikmittel zum Einsatz, die diese genau abklären. Angefangen mit der Anamnese, erfährt die Ärztin bzw. der Arzt, ob familiär bereits eine Belastung und somit ein höheres Risiko für ein malignes Geschehen vorliegt. Daraufhin erfolgt die Inspektion der Brust durch die Ärztin bzw. den Arzt, zum Feststellen einer sichtbaren Veränderung. Ebenso palpiert das ärztliche Fachpersonal alle Quadranten der Brust im Seitenvergleich nach tastbaren Knoten. Die axillären und supraklavikulären Lymphknoten müssen ebenfalls gut abgetastet werden.

Bei auffälligen Befunden werden die Mammographie bzw. die Sonographie eingesetzt. Besonders bei jüngeren Patientinnen, die ein sehr dichtes Brustdrüsengewebe besitzen, wird bevorzugt eine Sonographieuntersuchung gewählt. (21) Ist ein verdächtiger Knoten gefunden worden, wird anhand Stanzzyllindern eine Biopsie entnommen, die dann unter dem Mikroskop begutachtet wird. Die histologische Untersuchung ist ein sicheres Diagnostikum für die Einstufung des Malignitätsgrades und beeinflusst entscheidend das weitere Vorgehen. Außerdem dienen weitere Untersuchungen, wie Skelettszintigraphie, Röntgen Thorax, Leber-sonographie oder Hirn-MRT dem Ausschluss von Fernmetastasen. (22)

Apparative Diagnostik:

Die **Mammographie** ist das wichtigste Mittel bei der Diagnosestellung eines Mammakarzinoms. Daher wird sie auch bei Screeninguntersuchungen bevorzugt eingesetzt. Wie bereits erwähnt, können jedoch nicht alle Läsionen in der Mammographie entdeckt werden, insbesondere wenn das Brustgewebe (bei jungen Frauen) zu dicht ist. Methode der ersten Wahl ist bei jüngeren Frauen (< 40 Jahren) daher die Sonographie. Außerdem sei die schädliche Wirkung der Mammographie auf das junge Brustgewebe höher als auf das ältere, weswegen es bei jungen Frauen zurückhaltender eingesetzt werden sollte. (9) Die MR-Mammographie kommt meist zum Einsatz, wenn bisherige Untersuchungen nicht zielführend waren. Es erhöht die Detektionsrate zusätzlicher Läsionen und ist auch bei dichtem Brustdrüsengewebe sehr gut geeignet. (12,15)

Entdeckte Herdbefunde werden mittels der BIRADS-Kriterien („Breast Imaging Reporting and Data System“) eingestuft. BIRADS I und II erfordern keine weitere Abklärung. BIRADS III bezeichnet einen höchstwahrscheinlich gutartigen, aber dennoch kontrollbedürftigen Befund. Befunde mit BIRADS IV-Klassifikation sind bereits malignitätsverdächtig und erfordern eine Biopsie. BIRADS V beschreibt einen Hochverdacht auf Malignität, weshalb hier zusätzlich zur minimalinvasiven Diagnostik eine chirurgische Intervention notwendig ist. Bei BIRADS VI liegt bereits ein bioptisch verifiziertes Karzinom vor. (23)

Invasive Diagnostik:

Ein apparativ entdeckter Befund muss in jedem Fall histologisch abgesichert werden. Die häufigste Methode, die hierfür verwendet wird, ist die **Stanzbiopsie**. Dabei wird nach lokaler Betäubung eine Hohlnadel ultraschallgezielt in den verdächtigen Herdbefund eingestanzt. Es liegen dann drei bis fünf Gewebeproben aus unterschiedlichen Arealen des Herdbefundes vor, die pathologisch nach ihrer Dignität beurteilt werden.

Bei der **Vakuumbiopsie** ist die Technik dieselbe wie bei der Stanzbiopsie, allerdings können größere Biopsien entnommen werden. Aus diesem Grund ist auch die Diagnosesicherheit höher.

Eine **offene Biopsie** kommt nur dann in Frage, wenn durch die beiden anderen minimalinvasiven Verfahren kein klares Ergebnis erzielt werden konnte. Unter einer kurzen

Vollnarkose wird dann operativ Gewebe entnommen. Meist bleibt dabei eine Narbe zurück. Doch diese Methode ist durch den meist erfolgreichen Einsatz der Stanzbiopsien nur sehr selten erforderlich. (24)

2.7 Klassifikation des Mammakarzinoms

Nachdem die Diagnose eines Mammakarzinoms gestellt wurde, ist es enorm wichtig, das Tumorgewebe sorgfältig zu beurteilen und das Ausmaß des Tumors festzustellen. Dies ist unerlässlich für die nachfolgende Therapieentscheidung. Nachfolgend werden diejenigen Klassifikationen aufgezählt, die Bestandteil dieser Diplomarbeit waren. Diese beruhen auf den aktuellen Veröffentlichungen der American Joint Committee on Cancer (AJCC) und der TNM-Klassifikation der UICC (Union for International Cancer Control). (25,26)

2.7.1 Tumorstadium – TNM-Klassifikation

Das pathologische Stadium eines Tumors beschreibt dessen Ausmaß im Körper. Dies wird anhand der TNM-Klassifikation unterteilt, wobei das Stadium 0 einen präinvasiven Tumor beschreibt und Stadium 4 einen bereits metastasierten Zustand. Die Tumorausdehnung ist ein prognostischer Faktor; es ist davon ausgehen, dass Stadium 0-2 eine bessere Prognose aufweisen als Stadium 3-4. (27)

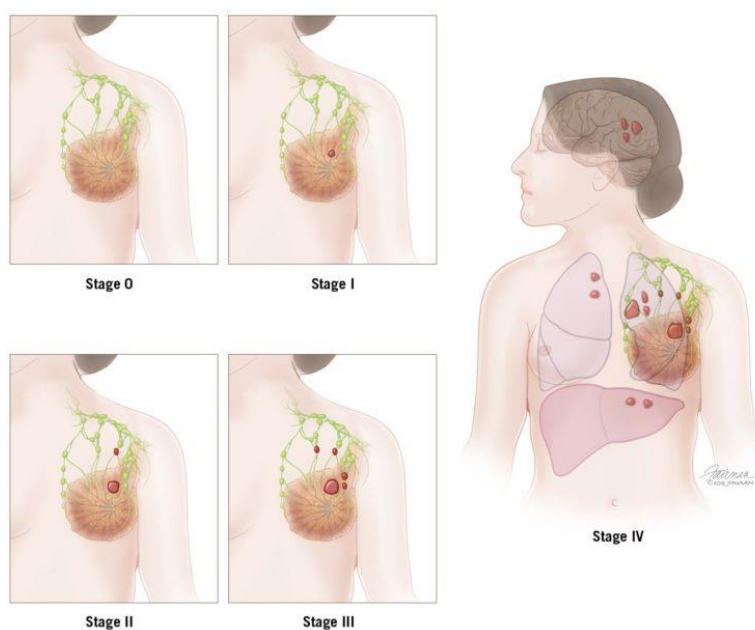


Abbildung 3: Metastasierung (28)

Das Tumorstadium beschreibt die eigene Größe des Tumors („T“), also wie weit er sich vor Ort ausgebreitet hat. Aber auch inwieweit es im Körper über Lymph- und Blutbahnen gestreut hat. Das heißt, es ist auch relevant, ob bereits Lymphknoten („N“) oder andere Organe („M“) von Metastasen befallen sind.

T-Stadium

T0	Kein Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumorgröße ≤ 2 cm
T1mic	Tumorgröße ≤ 0,1 cm
T1a	Tumorgröße > 0,1 - 0,5 cm
T1b	Tumorgröße > 0,5 - 1 cm
T1c	Tumorgröße > 1 - 2 cm
T2	Tumorgröße > 2 - 5 cm
T3	Tumorgröße > 5 cm
T4	Brustwand- und/oder Hautbeteiligung
T4a	Ausdehnung auf die Brustwand
T4b	Ausdehnung auf die Haut, Ulzerationen
T4c	4a und 4b
T4d	Inflammatorisches Mammakarzinom

Tabelle 1: T-Stadium der TNM-Klassifikation (25,26,29)

N-Stadium

N0	Keine Lymphknoten befallen
N1	
N1mic	Mikrometastasen (0,2 mm bis 2 mm)
N1a	1-3 axilläre Lymphknoten befallen
N1b	Lymphknoten entlang A. mammaria interna befallen, diese sind klinisch jedoch nicht erkennbar
N1c	N1a und N1b
N2	
N2a	4-9 axilläre Lymphknoten befallen
N2b	Lymphknoten entlang A. mammaria interna befallen, diese sind klinisch auch erkennbar; axilläre Metastasen fehlen
N3	
N3a	>10 axilläre oder infraklavikuläre Lymphknoten
N3b	N2b + positive axilläre Metastasen ODER N1b + >3 positive axilläre Metastasen
N3c	Supraklavikuläre Lymphknoten befallen

Tabelle 2: N-Stadium der TNM-Klassifikation (25,26,29)

M-Stadium

M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen vorhanden

Tabelle 3: M-Stadium der TNM-Klassifikation (25,26,29)

Um die TNM-Ergebnisse zusammenzufassen, hat die UICC eine allgemeine Stadienübersicht entwickelt: (30)

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1	N0	M0
Stadium IB	T0 oder T1	N1mic	M0
Stadium IIA	T0 oder T1 T2	N1 N0	M0
Stadium IIB	T2 T3	N1 N0	M0
Stadium IIIA	T1 oder T2 oder T3 T3	N2 N1	M0
Stadium IIIB	T4	N0 oder N1 oder N2	M0
Stadium IIIC	Jedes T	N3	M0
Stadium IV	Jedes T	Jedes N	M1

Tabelle 4: TNM Stadienübersicht

Wenn das Tumorstadium anhand Einschätzungen auf Basis der klinischen Untersuchung (ebenso bildgebende Verfahren) beruht, wird den Buchstaben ein kleines „c“ vorangestellt (cT, cN, cM). Nach der Operation wird das Gewebe noch einmal pathologisch beurteilt und erhält ein kleines „p“ vor das jeweilige Stadium (pT, pN, pM). Es kann also sein, dass sich das Tumorstadium nach der Operation verändert. Der klinische Befund ist nicht so gut aussagekräftig, wie das pathologisch bestimmte Tumorstadium nach der Operation.

2.7.2 Grading nach Scarff-Bloom-Richardson

Das Grading ist ebenfalls hilfreich für die Abschätzung der Prognose und beschreibt die „Aggressivität“ des Tumors. Es gibt dabei 3 unterschiedliche Grade, wobei je höher der Grad ist, desto schlechter ist die Prognose. Die folgende Einteilung basiert auf dem System nach Scarff, Bloom und Richardson. Dabei wird untersucht, wie sehr sich die Tumorzellen von normalen Zellen unterscheiden. Tumorgewebe G1 hat eine niedrige Wachstumsrate und ist dem gesunden Brustgewebe relativ ähnlich. Man sagt, er ist gut differenziert und damit günstiger für die erkrankte Person. Hat das Krebsgewebe bereits eine komplett

andere Kernpolymorphie bzw. ist die Wachstumsrate, also die Mitosezahl erhöht, wird er als aggressiv angesehen und mit einer schlechteren Prognose gekennzeichnet (G3). (31)

Grad	Eigenschaft
G1	gut differenziert
G2	mäßig differenziert
G3	schlecht differenziert, sehr aggressiv
GX	konnte nicht bestimmt werden

Tabelle 5: Grading (9)

2.7.3 Molekulare Subtypen des Mammakarzinoms

Vor der Planung einer geeigneten Therapie sind, neben der Tumorausdehnung, die „Tumoreigenschaften“ relevant. Diese Eigenschaften des Tumors können gezielt angesteuert und vernichtet bzw. blockiert werden. Die Tumor-Beschaffenheit kann im Labor durch immunhistochemische Methoden nachgewiesen werden.

Nach folgenden Tumoreigenschaften ist heutzutage zielgerichtet zu therapieren:

- Hormonrezeptorstatus
- HER2-Status
- Ki-67-Proliferationsindex

Oft wächst der Brustkrebs hormonabhängig, durch die Anwesenheit von weiblichen Geschlechtshormonen Östrogen und Progesteron. Der Tumor muss also spezielle Rezeptoren für diese Hormone aufweisen. Wenn genug Rezeptoren vorhanden sind, bilden diese die Angriffspunkte bei der Antihormontherapie. Der **Hormonrezeptorstatus** wäre somit positiv.

Tumoren können weitere Rezeptoren für den sogenannten Humanen Epidermalen Wachstumsfaktor (kurz: HER2) aufweisen. HER2 leitet über Signale ins Zellinnere das Wachstum der Tumorzelle an. Wenn ausreichend viele HER2-Rezeptoren auf der Oberfläche von Tumorzellen nachgewiesen wurden (Score 3+), spricht man von einem positiven **HER2-Status**. Diese Rezeptoren können dann mit gezielten Antikörpern attackiert werden. Bei einem Score-Wert von 0 oder 1+ ist der Test negativ, bei 2+ ist eine FISH – Untersuchung zur Bestätigung einer Amplifikation notwendig.

Der **Ki-67-Proliferationsindex** ist ein nukleäres Protein, welches auf sich teilenden Zellen exprimiert wird. Es ist ein Marker dafür, wie schnell sich die Tumorzellen teilen und damit

wie schnell der Tumor wächst. Man hat herausgefunden, dass die Krebserkrankung ungünstiger verläuft, wenn der Ki-67-Proliferationsindex hoch ist, also über 25 % beträgt. (9) Diese Tumoreigenschaften bilden die Grundlage für die Einteilung der Tumore in Subtypen:

Subtypen	ER und/oder PR	HER2/neu	Ki-67	Therapie
Luminal A	positiv	negativ	niedrig	ET
Luminal B (HER2-negativ)	positiv (PR kann auch negativ sein)	negativ	hoch	ET mit oder ohne CT
Luminal B (HER2-positiv)	positiv	positiv	hoch od. niedrig	CT + Trastuzumab + ET
HER2-positiv	negativ	positiv	jeder Wert	CT + Trastuzumab
Triple negativ	negativ	negativ	jeder Wert	CT

ER = Östrogenrezeptor PR = Progesteronrezeptor ET = Endokrine Therapie CT = Chemotherapie

Tabelle 6: Subtypen (9,32)

Die größte Gruppe der Mammakarzinome bilden die luminalen Karzinome mit 70% der Krankheitsfälle. (33) Sie besitzen alle einen positiven Hormonrezeptorstatus. Insbesondere die Subgruppe der Luminal-A-Karzinome zeichnet sich durch eine starke Expression von Östrogen- bzw. Progesteronrezeptoren aus. Damit bietet dieser Subtyp mehr Angriffsfläche und somit die beste Prognose unter allen Subtypen des Mammakarzinoms. (34) Die restlichen 30% teilen sich den HER2-positive Subtyp mit etwa 15-20% und den triple-negative Subtyp mit etwa 15% auf. (33)

Der triple-negative Brustkrebs ist charakteristisch für die fehlende Expression von Östrogenrezeptoren (<1% positive Zellen), Progesteronrezeptoren (<1% positive Zellen) und eine HER2-Negativität (Score < 2 und FISH negativ). (12) Auf Grund dieser ungünstigen Konstellation ist dieser Tumor besonders schwer zu therapieren. Er wächst aggressiv weiter und bietet eine ungünstige Überlebenaussicht. (7) Zudem birgt er ein viel höheres Rezidivrisiko. (33,35) Ein Review von Waks et al. listet Prognosen der California Cancer Registry für die verschiedenen Subtypen des Mammakarzinoms auf. Auffällig sind die 5-JÜR im Krankheitsstadium 1 mit nur 85% für das TNBC, verglichen mit ca. 94% für die HER2-positiven Subtypen und ca. 99% für die hormonrezeptorpositiven Subtypen. (33) Im metastasierten Zustand betragen die Prognosen für HER2- und hormonpositive Subtypen ca. 5 Jahre, beim triple-negativen Brustkrebs hingegen nur 10-13 Monate. (33)

2.8 Therapieoptionen des Mammakarzinoms

Das Mammakarzinom ist eine sehr heterogene Erkrankung und kann sich in ganz unterschiedlichen Typen präsentieren. Dementsprechend gibt es verschiedene Therapiemöglichkeiten. Das Ziel jeder Behandlung eines Mammakarzinoms ist es, die bestmögliche Aussicht auf eine erfolgreiche Heilung für die betroffenen Personen anzubieten. Das Therapiekonzept muss daher ganz individuell und patientenorientiert erstellt werden. Neben dem Tumorstadium (Tumorgröße, Ausbreitung, Histologie) ist der Zustand der Patientin bzw. des Patienten relevant (Alter, Menopausenstatus etc.). Daher gibt es keine Therapie, die pauschal bei allen Betroffenen angewendet werden kann.

Das primäre Ziel bei allen nicht-metastasierten Mammakarzinomen besteht darin, den Tumor aus der Brust und evtl. aus den Lymphknoten komplett zu eradizieren, um Lokalrezidiven und Fernmetastasen vorzubeugen.

2.8.1 Operative Therapie

Einer der ersten Schritte bei der Therapie des Mammakarzinoms, ist die Exstirpation des Tumors aus seinem lokalen Sitz in der Brustdrüse. Oft wird der Tumor durch eine vorausgegangene neoadjuvante Therapie verkleinert, sodass der operative Eingriff weniger aggressiv erfolgen kann. Das Ausmaß des Tumors bestimmt die Wahl der Operationstechnik. Es gibt prinzipiell zwei Operationsmethoden:

- Die brusterhaltende Therapie (BET)
- Die modifiziert radikale Mastektomie (Ablatio)

Angestrebt wird immer die Erhaltung der Brust bei der Operation. Dieses Vorgehen ist komplikationsärmer und mit einem besseren Erscheinungsbild für die Betroffenen verbunden. Daher wird heutzutage in 70% der Fälle eine BET durchgeführt. (14) Bei dieser schonenden Methode ist es besonders wichtig, den Tumor vollständig zu entfernen und einen tumorfreien Resektionsrand histologisch zu bestätigen. Sonst könnte die Chance auf eine Heilung gefährdet werden. Um das Risiko eines Lokalrezidivs zu vermindern, muss unbedingt eine postoperative Strahlentherapie erfolgen. Diese ist bei allen BETs obligatorisch durchzuführen.

Bei folgenden Kriterien, ist eine BET weniger erfolgreich und es muss eine Mastektomie bevorzugt werden (36):

- inkomplette Tumorentfernung (trotz Nachresektion)
- multizentrisches Karzinom
- inflammatorisches Karzinom
- bei Kontraindikation für eine Nachbestrahlung
- bei Patientenwunsch

Bei einer modifiziert radikalen Mastektomie werden die gesamte Brustdrüse, die Haut, der Mamillen-Areolen-Komplex und das Bindegewebe des Pectoralmuskels entfernt. Der Pectoralmuskel selbst bleibt, im Gegensatz zur radikalen Mastektomie, erhalten. Im Anschluss kann das entfernte Areal sofort oder zu einem späteren Zeitpunkt mit Eigengewebe oder Implantat rekonstruiert werden. (32)

Bleibt einzig allein die Möglichkeit für eine Mastektomie, dann wird versucht, diese mit einem möglichst guten kosmetischen Ergebnis auszuführen. Denn die Mastektomie bedeutet für viele Frauen eine Verunstaltung ihres weiblichen Erscheinungsbildes, was sie psychisch belasten kann. Durch die Wiederherstellung und Rekonstruktion der Brust, die meist parallel zur Mastektomie durchgeführt wird, kann die Lebensqualität dieser Patientinnen wieder gestärkt werden.

2.8.1.1 Operative Therapien der Lymphknoten

Zur Bestimmung des Lymphknotenbefalls, wird neben radiologischen und klinischen Untersuchungen, eine bioptische Entnahme des Sentinel-Lymphknotens ausgeführt. Diese sogenannten Wächter-Lymphknoten sind die erste Station der Lymphabflussbahn und werden daher als erstes von Krebszellen befallen. Wird histologisch ein tumorfreier Sentinel-Lymphknoten nachgewiesen, kann man davon ausgehen, dass alle nachgeordneten Lymphknoten ebenfalls tumorfrei sind. Damit ist eine zuverlässige Vorhersage über den Tumorbefall der Lymphknoten möglich, ohne weitere Entnahme und Untersuchung anderer Lymphknoten. Dadurch spart man sich eine großflächige axilläre Lymphadenektomie, die mit einigen Komplikationen, wie einem Lymphödem, verbunden ist.

Sind Sentinel-Lymphknoten jedoch befallen, erfolgt meist eine Axilladisektion. Dafür müssen bei einer brusterhaltenden Operation mindestens 3 Sentinel-Lymphknoten befallen sein, im Rahmen einer Mastektomie genügt bereits der Befall eines einzelnen Sentinel-Lymphknotens. Dabei werden mindestens 10 Lymphknoten herausgenommen. (36)

2.8.2 Strahlentherapie

Die Strahlentherapie bzw. Radiatio ist fester Bestandteil der Therapie nach einer brusterhaltenden Operation. Sie ist eine der wirksamsten lokalen Behandlungsformen und wird daher standardmäßig eingesetzt, um die Lokalrezidivrate zu senken. Studien haben nachgewiesen, dass die BET in Kombination mit einer Radiatio, die gleichen Langzeiterfolge aufweist, wie eine Mastektomie. (37) Daher wird erstere Therapieoption von betroffenen Personen gerne angenommen und als weniger belastend empfunden. Nach einer Mastektomie ist nicht zwingend eine Radiatio notwendig. Nur bei Vorliegen von gewissen Kriterien: ein Tumorstadium ab pT3, der Tumor nicht im Gesunden entfernt werden konnte (R1) oder bei einem Befall von mehr als drei Lymphknoten; also Kriterien, die auf ein höheres Rezidivrisiko deuten. (36)

Die Radiatio bei den Patientinnen unseres Kollektivs erfolgte in der Regel über einen Zeitraum von fünf Wochen mit einer Dosis von meist 50 Gray mit zusätzlich lokaler Dosisaufsättigung des Tumorbettes mit 10-16 Gray (Boost).

2.8.3 Systemtherapie

Dieser letzte Schritt der Mammakarzinom-Therapie dient der endgültigen Eliminierung von Tumorresten, die bisher durch vorherige Therapiemaßnahmen nicht erfasst werden konnten. Makroskopisch nicht entdeckte Tumorreste und Mikrometastasen können somit auch angegriffen werden.

Zur Systemtherapie gehören die Chemotherapie, die endokrine Therapie und die Antikörper-Therapie. Der molekulare Subtyp des Tumors entscheidet, welche Therapien zum Einsatz kommen sollten und welche nutzlos wären.

2.8.3.1 Endokrine Therapien

Bei einem positiven Rezeptorstatus des Tumors (ER+ > 1% und/oder PR+ > 1%) kann den Patientinnen und Patienten eine endokrine Therapie angeboten werden. Dass der Tumor Östrogen- und/oder Progesteronrezeptoren aufweist, bedeutet, dass es hormonabhängig wächst. Dieses Wachstum kann gezielt unterbrochen werden, indem man Medikamente zur Synthesestörung der körpereigenen Hormonproduktion verabreicht. Wenn man es genau nimmt, ist es also eine „Anti-endokrine“ Therapie. (38)

Prämenopausale Frauen produzieren Östrogene hauptsächlich in ihren Ovarien. Daher erhalten sie meist GnRH-Analoga, welche die Ovarialfunktion supprimieren. Ergänzend oder auch als alleinige Therapie wird Tamoxifen angeboten, das als selektiver Östrogenrezeptormodulator an die Östrogenrezeptoren bindet und diese blockiert. Diese Therapie muss jedoch über 5 Jahre eingehalten werden und kann auch bei postmenopausalem Menopausenstatus eingesetzt werden. Natürlich wäre ebenso eine Ovariectomie zielführend, jedoch ist das die radikalere Option. Bei postmenopausalen Frauen hingegen wird das Östrogen im Fett- und Muskelgewebe im Rahmen der Aromatisierung synthetisiert und daher vor allem mit Aromataseinhibitoren therapiert. (32)

Dieser Therapieansatz kommt bei den triple-negativen Patientinnen, die Bestandteil dieser Arbeit sind, nicht zum Einsatz, da die Zielstrukturen (ER-, PR-Rezeptoren) der Medikamente auf dem Tumor fehlen. Daher wird die Hormontherapie nicht im Detail behandelt.

2.8.3.2 Antikörper-Therapie

Eine weitere erfolgversprechende Therapiemöglichkeit wird durch sogenannte HER2/neu-Rezeptoren geboten, die auf der Oberfläche mancher Brustkrebstumoren überexprimiert sind (bei etwa 20%). (33)

Monoklonale Antikörper, wie Pertuzumab (Perjeta) oder Trastuzumab (Herceptin) binden an diese HER2-Rezeptoren und inhibieren über die Blockierung der HER2-Dimerisierung Signalwege, die für die Tumorprogression entscheidend sind. (39) Vorab muss mittels Immunhistochemie eine dreifach positive Überexpression von HER2/neu bzw. eine FISH-Untersuchung zur Bestätigung der Amplifikation bei zweifach positivem Nachweis

nachgewiesen werden, damit die Indikation für diese Therapie gestellt und ein Erfolg erwartet werden kann. (40)

2.8.3.3 Chemotherapie

Prinzipiell unterscheidet man ein neoadjuvantes und adjuvantes Therapieverfahren, die einzeln oder beide zum Einsatz kommen können. Eine eindeutige, standardisierte Zuordnung zu einem bestimmten Therapieschema gibt es dabei nicht.

In beiden Fällen werden die erkrankten Personen medikamentös mit Zytostatika behandelt. Die Hauptgruppen, die hauptsächlich zum Einsatz kommen, sind Anthrazykline (Epirubicin, Doxorubicin) und Taxane (Docetaxel, Paclitaxel). Meist in Kombination mit Alkylantien (Cyclophosphamid) und Antimetabolite (5-Fluoruracil). Die Chemotherapie dauert in der Regel zwischen 18 und 24 Wochen. (41)

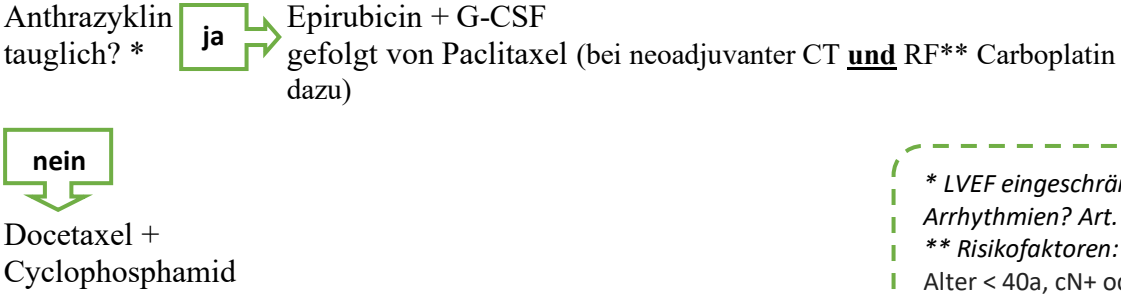
Die **neoadjuvante Chemotherapie** wird vor einer anschließenden Operation angewendet, um den Primärtumor zu verkleinern und evtl. ein BET zu ermöglichen oder um inoperable Tumore in ein operables Stadium zu bringen. Ebenso kann man beurteilen, ob der Tumor auf die verabreichten Zytostatika anspricht oder nicht und dementsprechend das Therapieschema anpassen. (42)

Die **adjuvante Chemotherapie** ist ein postoperatives Verfahren, um nicht-darstellbare Mikrometastasen und Tumorreste therapeutisch zu erfassen. Sie kann ohne vorherige neoadjuvante Therapie durchgeführt werden oder auch in Kombination. Das wird individuell entschieden. Meistens findet jedoch entweder die neo- oder adjuvante Therapie statt, um das Nebenwirkungsprofil gering zu halten. (43)

2.8.3.3.1 Die Chemotherapie des triple-negativen Mammakarzinoms

Die Haupt- und damit die einzig wirkungsvolle Therapie in der Systemtherapie der triple-negativen Brustkrebspatientinnen und -patienten stellt die Chemotherapie dar.

Der **Grazer Therapialgorithmus bei triple-negativem Brustkrebs** lässt sich folgendermaßen darstellen (44):

Anthrazyklin tauglich? *  ja → Epirubicin + G-CSF
gefolgt von Paclitaxel (bei neoadjuvanter CT und RF** Carboplatin dazu)

nein
Docetaxel +
Cyclophosphamid

* LVEF eingeschränkt? schwere Arrhythmien? Art. Hypertonie?
** Risikofaktoren: Ki-67 ≥ 20%,
Alter < 40a, cN+ oder > cT2

In den allermeisten Fällen sind die Patientinnen und Patienten Anthrazyklin-tauglich, daher besteht die Standardtherapie aus einem Anthrazyklin (Epirubicin) in Kombination mit einem Alkylans (Cyclophosphamid) und im Anschluss wird ein Taxan (Paclitaxel) hinzugegeben. Begleitend gibt man prophylaktisch Granulozyten-Kolonie-stimulierende-Faktoren (G-CSF), um eine febrile Neutropenie zu verhindern. Befindet man sich im neoadjuvanten Setting und sind weitere Risikofaktoren, wie sie in der Legende beschrieben sind, vorhanden, gibt man ein platinhaltiges Zytostatikum (Carboplatin) hinzu. (12)

2.8.4 Palliative Therapie

Sind bereits Fernmetastasen im Körper verstreut, kann man keine kurative Therapie mehr anstreben. In diesem Fall wird ein palliatives Therapiekonzept angeboten, mit dem Ziel, Beschwerden zu minimieren, die Lebensqualität bestmöglich zu erhalten und das progressionsfreie Überleben zu verlängern.

Wie im (neo)adjuvanten Setting, ist auch in der palliativen Situation die Chemotherapie bei triple-negativen Patientinnen und -patienten indiziert. Die dabei zur Anwendung kommenden Präparate, entsprechen im Wesentlichen denen der (neo)adjuvanten Therapie. (22)

Die Prognose für metastasierten triple-negativen Brustkrebs wird auf ca. 1 Jahr geschätzt. (25) Metastasierte Brustkrebsarten mit einem anderen molekularen Subtyp (Hormon-, und/oder HER2-Rezeptor positiv) hingegen haben im Durchschnitt eine Gesamtüberlebensrate von ca. 5 Jahren. (33)

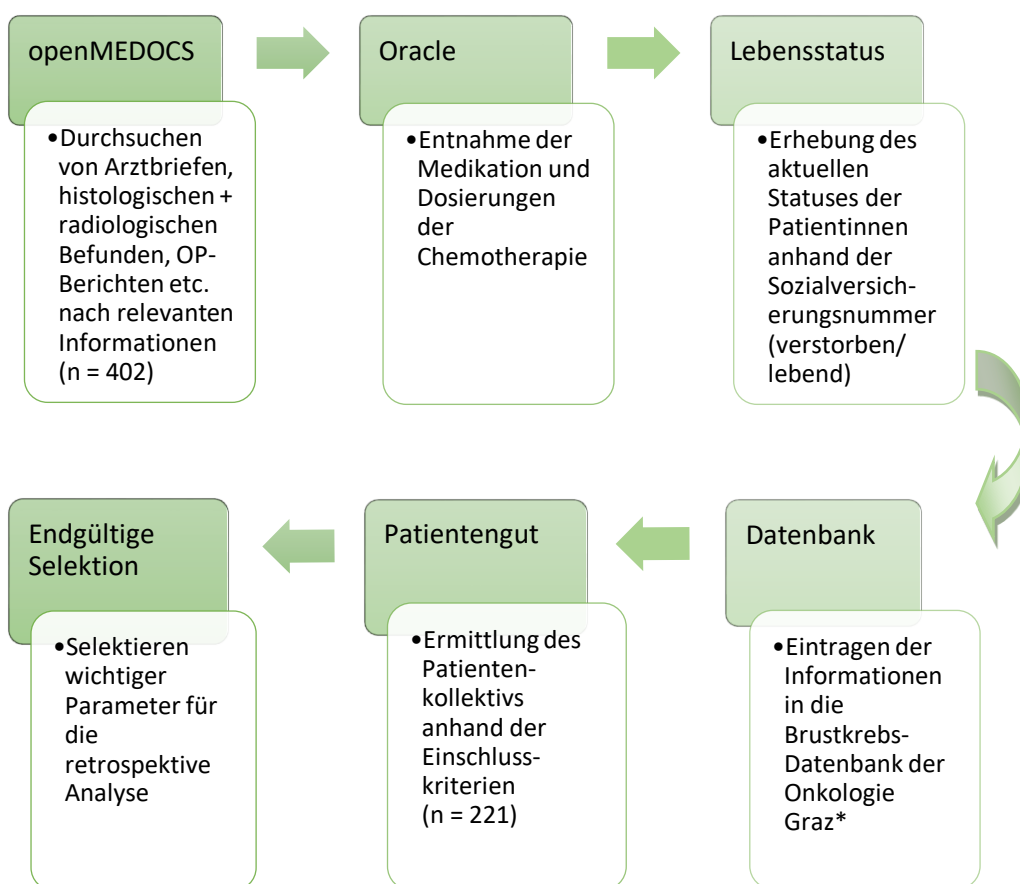
2.9 Nachsorge

Die Nachsorge der Mammakarzinom-Erkrankten beginnt, nachdem ihre Primärbehandlung abgeschlossen ist. Es ist insbesondere psychisch ein enorm wichtiger Ansatz für die Patientinnen und Patienten, da sie sich nach ihrer herausfordernden Krankheitsphase weiterhin betreut und umsorgt fühlen. Die Nachsorge dient der Früherkennung von Lokalrezidiven der ipsi- oder kontralateralen Brust, dem Aufdecken etwaiger Metastasen bei neu aufgetretenen Symptomen und der Evaluation von Nebenwirkungen und Spätfolgen der angewandten Therapien. Auch wenn ein Rezidiv entsteht, besteht eine Chance auf eine kurative Therapie, wenn man es rechtzeitig detektiert. (22)

Dringend angeraten wird den Patientinnen und Patienten die Selbstuntersuchung und -abastung regelmäßig selbstständig durchzuführen. Zudem sollen sie sensibel auf neue Beschwerdezeichen reagieren. Die S3-Leitlinie des Mammakarzinoms besagt, dass in den ersten drei Jahren nach Beendigung der Therapie alle 3 Monate, nach dem 4. und 5. Jahr alle 6 Monate und ab dem 6. Jahr eine jährliche körperliche Untersuchung vom ärztlichen Fachpersonal durchgeführt werden soll. Eine sonographische Absicherung soll nach einer BET oder Mastektomie einmal im Jahr erfolgen, und zwar bei der ipsi- und kontralateralen Brust. BET-Operierten wird zusätzlich einmal pro Jahr eine Mammographie beider Brüste angeraten. Die Nachsorge läuft über ca. 10 Jahre, danach werden die Betroffenen aus der Behandlung „entlassen“. (9,22)

3 Material und Methoden: Datenherkunft und -erfassung

Diese Diplomarbeit analysiert retrospektive Daten, die in den Brustzentren in Graz (Onkologie LKH, LKH-West u.a.) erfasst wurden. Als Zusatz wurde eine Literaturrecherche aus diversem medizinischem Journal, wie „Lancet“, PubMed und Fachbüchern durchgeführt. Das Augenmerk wurde dabei auf das triple-negative Mammakarzinom gelegt und speziell nur dieser Subtyp dokumentiert und analysiert. Die Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz hat dieses Vorgehen genehmigt (Ethiknummer 31-212 ex 18/19). Die Dokumentation verlief schematisch wie folgt:



*Erhobene Informationen für die Datensammlung

Baseline:

- Demographien
- Primärtumor Daten:
 - Diagnose und Operation
 - (neo)adjuvante Bestrahlung
 - (neo) adjuvante Therapie
- Betroffene mit synchronen Metastasen
- Vorherige mammäre Karzinome
- Vorherige nicht mammäre Karzinome
- Performance Status
- Charlson Comorbidity Index

Follow-Up:

- Gesamtüberleben mit SVA-Link
- Letztbesuch/Überleben medOCS
- Zweitkarzinom Mamma
- Zweitkarzinom - nicht mammär
- Lokalrezidiv inkl. Therapie
- Fernmetastasierung (metachron) inkl. Therapie
- Palliative Operationen bzw. Interventionen

3.1 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit der Statistik-Software Stata (Mac Version 16.1, Stata Corp., Houston, TX, USA). Kontinuierliche Variablen wurden mittels Median [25-75 Perzentile] beschrieben, während kategorielle Variablen in Absolutzahlen (%) angegeben wurden. Das mediane Follow-up wurde mit der inversen Kaplan-Meier Methode nach Schemper & Smith geschätzt. Wahrscheinlichkeiten von OS, RFS und iDFS und DDFS wurden mittels der Kaplan-Meier Methode berechnet. (45)

3.2 Patientenkollektiv und Einschlusskriterien

In den Jahren von 2006 bis 2015 wurden Daten von insgesamt 402 Patientinnen und Patienten dokumentiert, bei denen ein triple negatives Mammakarzinom diagnostiziert wurde. Bei der Analyse wurden jedoch nur diejenigen herangezogen, die in den Einschlusskriterien vertreten sind. Diese wurden in Bezug auf ihre erhaltene Therapie und ihr entsprechendes Überleben untersucht. Dadurch entstand eine Stichprobe von 221 Patientinnen. Die Datenauswertung verlief anonym, indem die Patientinnen mit Identifikationsnummern versehen wurden.

Einschlusskriterien:

- Gesichertes invasives Mammakarzinom (kein In-situ-Karzinom) (entweder BIRADS 5 oder histologisch)
- Histologisch gesichertes primäres invasives Mammakarzinom
- Histologisch gesicherter triple-negativer Befund in der präoperativen Biopsie und im OP-Präparat (ER \leq 1%, PR \leq 1%, HER2-Score \leq 2 und FISH negativ)
(Ausnahme: wenn im OP-Präparat keine Rezeptorbestimmung mehr möglich ist durch pCR, dann zählt allein das Ergebnis der präoperativen Biopsie)
- Nachweislicher Besuch in der Ambulanz/Station der Onkologie am LKH Graz (mit vorhandenem Arztbrief)
- Keine Hormontherapie erhalten

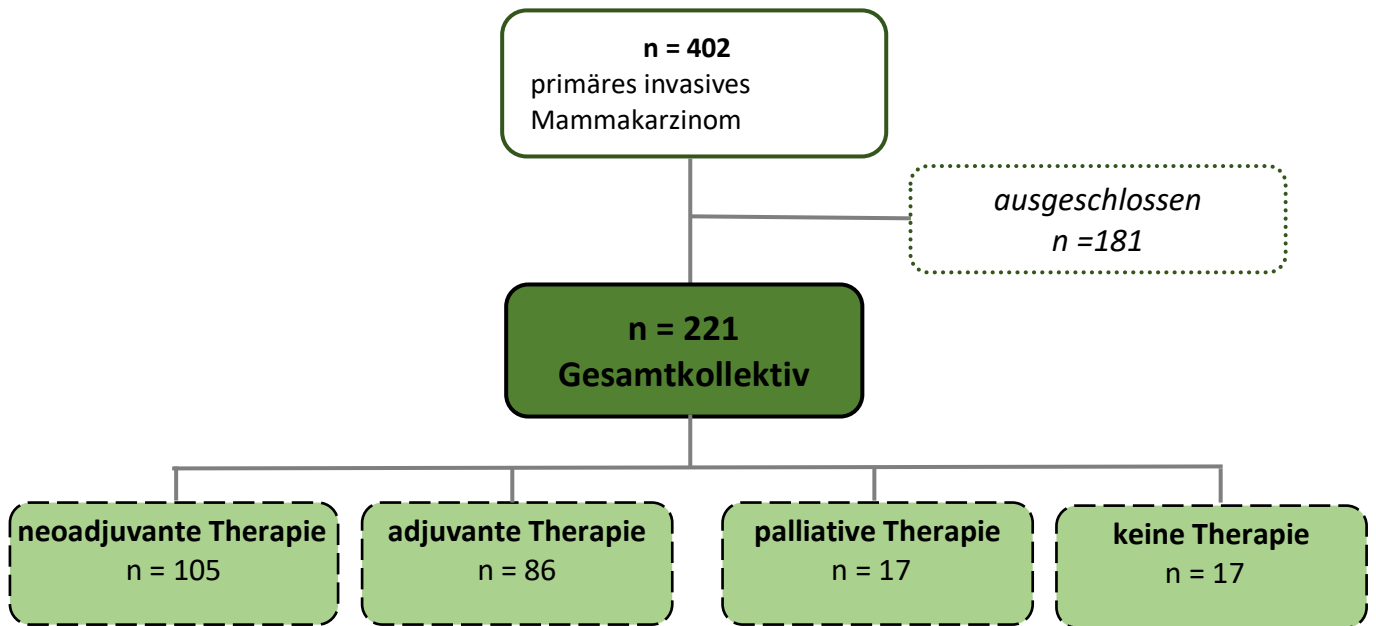


Abbildung 4: Stichprobenumfang

4 Resultate

4.1 Patientencharakteristika

4.1.1 Altersverteilung und Geschlecht

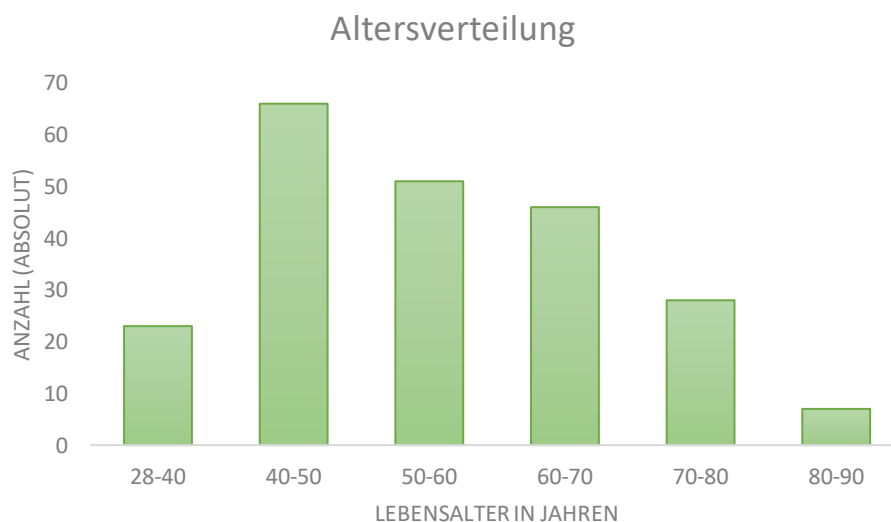


Abbildung 5: Altersverteilung

Das Balkendiagramm zeigt die Altersverteilung des gesamten Patientenkollektivs (n=221). Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose waren die jüngste Patientin 28 Jahre und die älteste Patientin 90 Jahre alt. Das mediane Alter der 221 Patientinnen beträgt 54 Jahre.

4.2 Tumorcharakteristika

4.2.1 Tumorlokalisation

Im vorliegenden Patientenkollektiv war bei mehr als jeder zweiten Patientin die linke Brustseite betroffen (57,47%). Bei 41,63% war die rechte Brust befallen und nur bei zwei Patientinnen gab es einen beidseitigen Befall der Brüste.

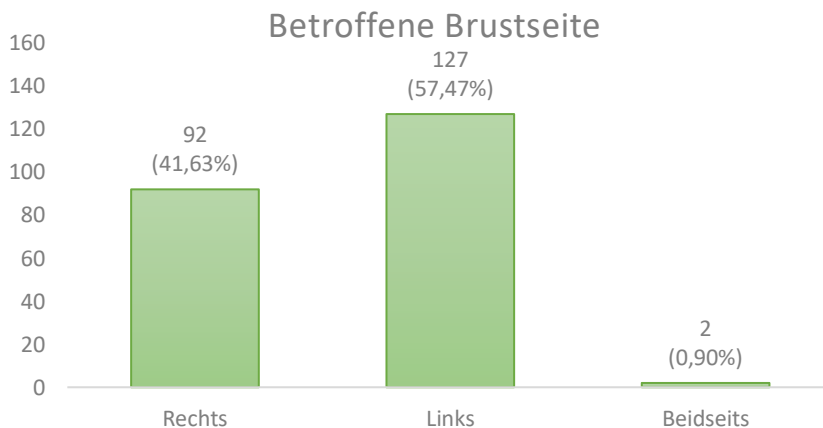


Abbildung 6: Betroffene Brustseite

Mit eindeutiger Mehrheit (36,20%) war der Tumor im oberen und äußeren Quadranten der Brust lokalisiert. Die zweithäufigste Lokalisation ist der obere und innere Quadrant (14,03%). Für die restlichen Lokalisationen teilen sich die prozentualen Anteile wie folgt auf:

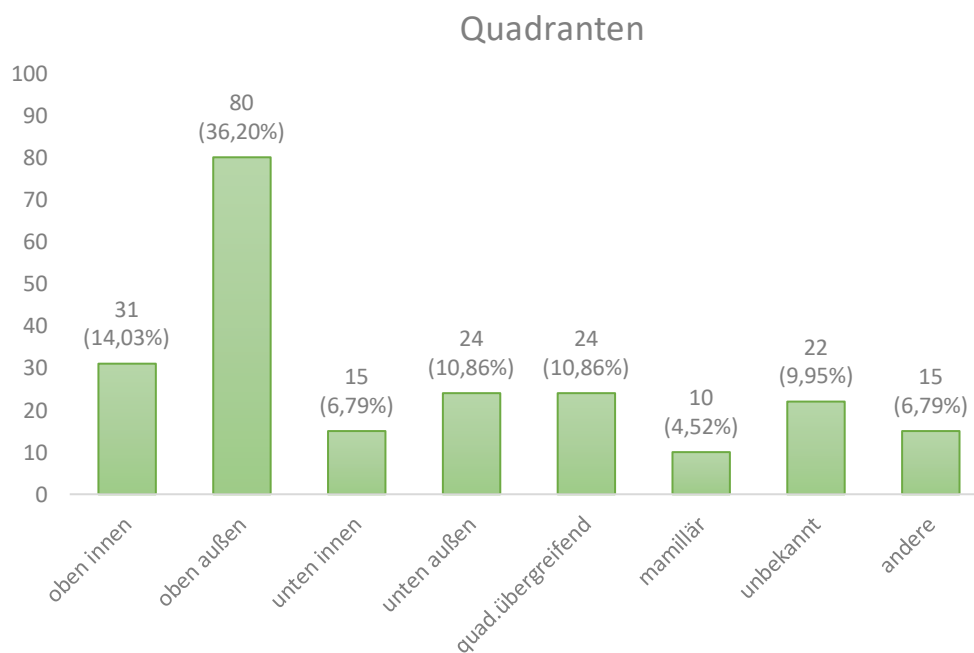


Abbildung 6: Quadranten

4.2.2 Tumorhistologie

Histologischer Subtyp

Bei der absoluten Mehrheit von 79,64% kam bei der Biopsie ein „No-special-type-carcinoma“ (NST), früher auch „duktales Karzinom“ genannt, heraus. Das lobuläre Karzinom (ILC) hingegen, wurde nur bei vier Frauen diagnostiziert. 41 Patientinnen hatten sonstige Karzinomtypen: etwa ein medulläres, tubuläres, apokrines oder Mischtypen.

Subtyp	absoluter Anteil	relativer Anteil
NST	176	79,64 %
ILC	4	1,81 %
Sonstige	41	18,55 %
Gesamt	221	100,0 %

Tabelle 7: Histologische Subtypen

TNM-Klassifikation

Um die Tumorgrößen zu vergleichen, wurde die klinisch erfasste Größe (cT) herangezogen. Es wäre nicht richtig, die pathologischen Befunde (pT), bei denen zuvor eine neoadjuvante Therapie zur Verkleinerung des Primärtumors vorgeschaltet sein könnte, statistisch gleich zu behandeln wie die klinischen Erstzustände ohne jegliche Therapie. Dies betrifft im gleichen Maße den Lymphknotenstatus (cN). Ob die Patientinnen bei Erstdiagnose primär fernmetastasiert waren (cM), zeigt nachfolgend eine Tabelle aufgetrennt nach Therapiesetting.

Tumorgröße	absoluter Anteil	relativer Anteil
cT1	88	39,82 %
cT2	89	40,27 %
cT3	10	4,52 %
cT4	17	7,69 %
cTx	17	7,69 %
Gesamt	221	100,0 %

Lymphknotenstatus	absoluter Anteil	relativer Anteil
cN0	76	34,39 %
cN1	17	7,69 %
cN2	1	0,45 %
cN3	2	0,90 %
cN+	47	21,27 %
cNx/unbekannt	78	35,29 %
Gesamt	221	100,0 %

Primär metastasiert	neoadjuvant	adjuvant	palliativ
Ja (cM1)	0	0	14
Nein (cM0)	105	99	3
Gesamt	105	99	17

Tabelle 8: TNM-Klassifikation

In den meisten Fällen war der Tumor zum klinisch erfassbaren Zeitpunkt zwischen 2-5cm im Stadium cT2 (40,27%). Knapp daran anschließend zeigte sich das Stadium cT1 mit maximal 2 cm Tumorgöße (39,82%). Bei einem sehr kleinen Prozentsatz (4,52%) wurde ein Tumor mit einer Größe > 5cm diagnostiziert. Die gefährlichste Ausbreitung des Tumors bis in die Brustwand bzw. Haut fand sich bei 7,69% des Kollektivs (cT4).

In Bezug war auf den Lymphknotenstatus war fast jede dritte Patientin (34,4%) frei von einer axillären Tumorstreuung und damit nodal negativ (cN0). Bei der Mehrheit war der Nodalstatus klinisch noch unbekannt (35,29%). Doch bei ca. 21% konnte bereits klinisch ein Verdacht auf befallene Lymphknoten angegeben werden (cN+). Gefährliche Befallsmuster, in der mehrere axilläre (> 4) und/oder infra- und supraklavikuläre Lymphknoten betroffen sind, zeigten nur 1-2 Personen (cN2 und cN3).

Die drei Patientinnen, die zum Diagnosezeitpunkt nicht-metastasiert, aber dennoch als palliativ geführt wurden, waren jene, bei denen innerhalb von maximal drei Monaten Metastasen nachgewiesen werden konnten. Alle Metastasierungen, die über drei Monate nach Erstdiagnosedatum hinaus festgestellt wurden, wurden als Fernmetastasen behandelt.

Tumorgrad

Hinsichtlich des Tumorgrades ergab sich folgende Verteilung: Mit Abstand am häufigsten kamen bei 82,81% der Patientinnen die schlecht differenzierte und aggressive Form des Tumors (G3) vor. Die zweite Gruppe bilden die mäßig differenzierten Tumore (G2) mit 33 Personen und damit knapp 15% des Patientenkollektivs. Die mildeste (G1) und die besonders aggressive Form (G4) kamen beide relativ selten, bei nur einem bzw. zwei Patientinnen vor (siehe Abbildung 7).

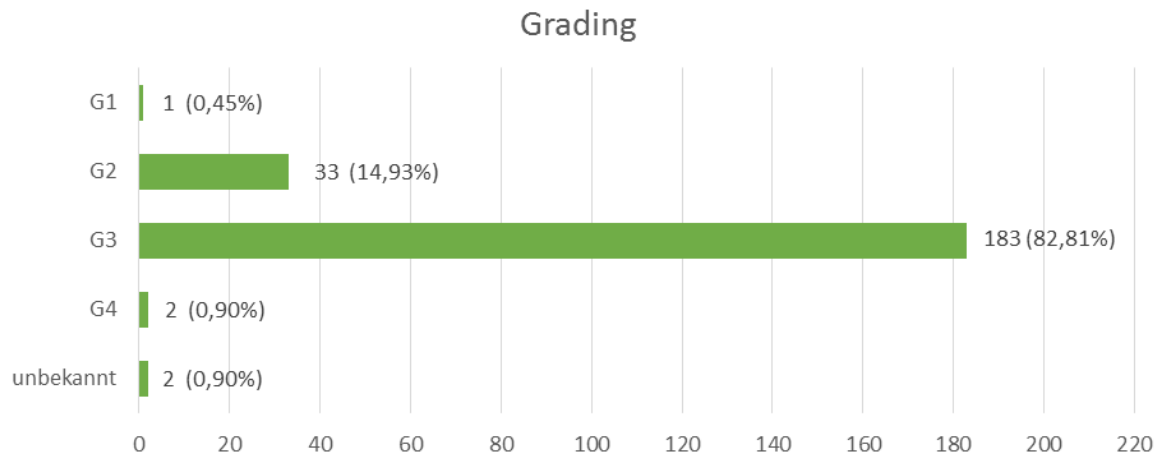


Abbildung 7: Grading

Molekularer Subtyp

Dieses Kollektiv besteht ausschließlich aus triple-negativen Patientinnen (ER \leq 1%, PR \leq 1%, Her2 negativ).

HER2/neu-Status

Das Patientengut in dieser Studie besteht ausschließlich aus HER2/neu-Rezeptor-negativen Patientinnen. 118 Patientinnen hatten einen eindeutig negativen HER2/neu-Status (IHC Score 0). Bei 74 Patientinnen wurde immunhistochemisch ein Ergebnis von „1+“ bestimmt; dieses ist ebenfalls als „negativ“ zu bewerten. 29 Patientinnen wiesen einen Score von „2+“ auf, wodurch ein weiterer FISH Test notwendig war. Der FISH war jedoch bei allen 29 Patientinnen negativ ausgefallen.

HER2/neu IHC	absoluter Anteil	relativer Anteil	FISH
negativ	118	53,39 %	-
IHC 1+	74	33,48 %	-
IHC 2+	29	13,12 %	negativ
Gesamt	221	100,0 %	

Tabelle 9: HER2/neu-Status

4.3 Therapiemodalitäten

4.3.1 Operationsart

Von insgesamt 200 durchgeführten Operationen, konnten 145 brusterhaltend operiert werden. 55 Patientinnen haben eine Mastektomie erhalten. Bei vier Patientinnen wurde keine Operation durchgeführt. Die restlichen 17 Betroffenen vom Gesamtkollektiv wurden palliativ behandelt und damit keiner Operation unterzogen.

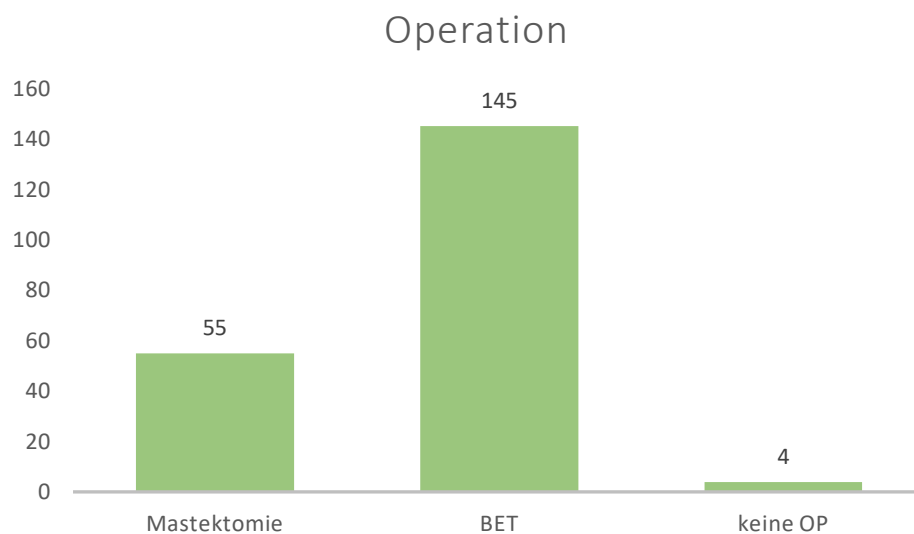


Abbildung 8: Operationsarten

4.3.2 Strahlentherapie

Die Strahlentherapie kommt in allen Therapieregimes (neoadjuvant, adjuvant und palliativ) zum Einsatz. Daher ist die Grundgesamtheit $n = 221$. Davon erhielten 166 Patientinnen eine Strahlentherapie. 53 erhielten keine Radiatio.

Strahlentherapie	absoluter Anteil	relativer Anteil
Ja	166	75,11 %
Nein	53	23,98 %
unbekannt	2	0,90 %
Gesamt	221	100,0 %

Tabelle 10: Strahlentherapie

4.3.3 Therapieregime

Im (neo)adjuvanten Patientenkollektiv (n= 204) wurde bei 97 Patientinnen vor einer Operation eine medikamentöse Behandlung durchgeführt. Damit hat fast jede Zweite eine alleinige neoadjuvante Chemotherapie (CT) erhalten (47,55%).

Für 78 Patientinnen wurde eine alleinige adjuvante Therapie entschieden (38,24%) und in acht Fällen erhielten sie eine neo- und adjuvante Therapie (3,92%).

Die restlichen 17 Patientinnen des Gesamtkollektivs bekamen eine palliative Therapie.

21 Patientinnen haben überhaupt keine (neo)adjuvante Therapie erhalten. Gründe hierfür waren, dass sie keine Zustimmung abgegeben haben oder ihr Karnofsky Status unzureichend war, die Chemotherapie mitmachen zu können.

Einen Überblick über die Verteilung der einzelnen Therapien gibt die folgende Tabelle:

	absoluter Anteil	relativer Anteil
nur neoadjuvante CT	97	47,55 %
nur adjuvante CT	78	38,24 %
neoadj. + adjuvante CT	8	3,92 %
keine Therapie	21	10,29 %
Gesamt	204	100,0 %

Tabelle 11: Therapieregime

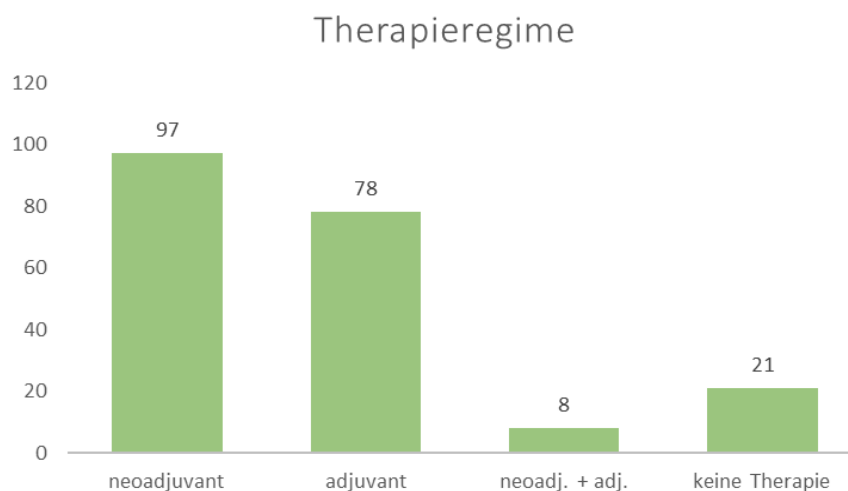


Abbildung 9: Therapieregime

4.3.4 Neoadjuvante Chemotherapie

Die neoadjuvante Chemotherapie wurde bei 105 Patientinnen durchgeführt. Dabei erhielten nahezu alle Patientinnen ein Anthrazyklin und ein Taxan in Kombination (91,43%). Ausschließlich Anthrazykline gab man nur zwei Betroffenen und ausschließlich Taxane erhielten nur drei. Vier Patientinnen bekamen sonstige Chemotherapeutika, wie etwa Carboplatin, Vinorelbin oder Capecitabin.

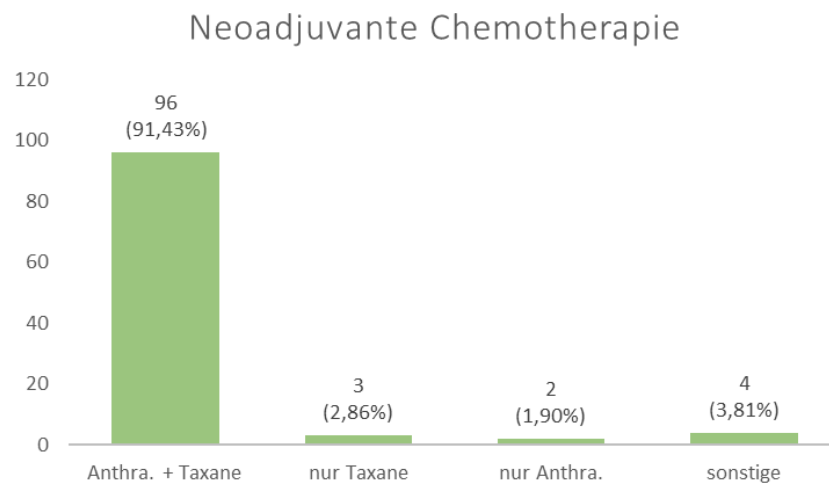


Abbildung 10: Neoadjuvante Chemotherapie

4.3.5 Adjuvante Chemotherapie

Beim Kollektiv der adjuvanten Chemotherapie (86) bekamen die Patientinnen hingegen mehrheitlich Anthrazykline als Monotherapie (46,51%). Fast jeder Dritte erhielt eine Kombinationstherapie aus Anthrazyklinen und Taxanen (31,40%). Eine Monotherapie mit Taxanen erhielten hingegen nur 3 Personen. Die restlichen 18,60% wurden mit anderen Medikamenten, wie Carboplatin, Capecitabin oder Methotrexat behandelt.

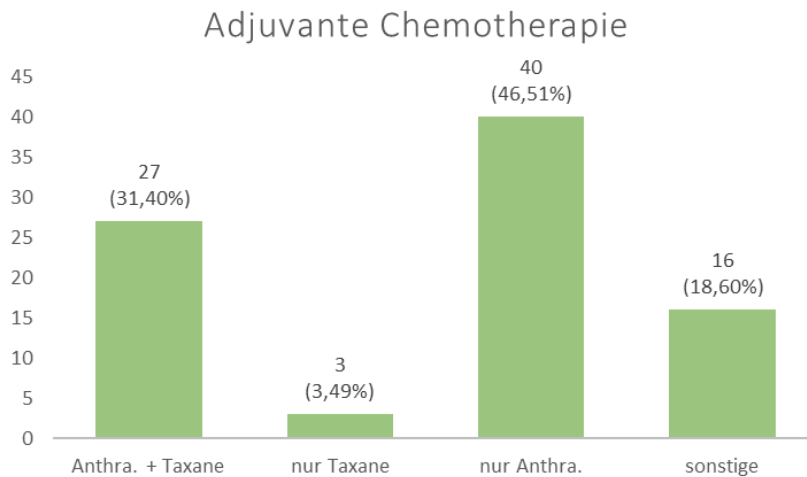


Abbildung 11: Adjuvante Chemotherapie

4.3.6 Response bei neoadjuvanter Chemotherapie

Nach einer durchgeführten neoadjuvanten Chemotherapie wird histologisch im Operationspräparat geprüft, ob der Tumor noch nachweisbar ist. Bestätigt sich die Komplettremission des Tumors, ist von einer „pCR“ (pathological complete remission) auszugehen, d.h. kein Tumor und kein Lymphknotenbefall (ypT0, ypN0) sind vorhanden. Lassen sich jedoch nach der Therapie noch Tumorreste nachweisen, ist keine Komplettremission eingetreten (non-pCR). Wenn nur ein Carcinoma in situ vorliegt (ypTis), wo keine Lymphknoten befallen sein dürfen (ypN0), kann der Zustand ebenfalls als „pCR“ bezeichnet werden.

Im Kollektiv dieser Studie haben 105 Patientinnen eine neoadjuvante Therapie erhalten. Davon haben 36 (34,29%) eine Komplettremission (pCR) erreicht, dabei lag bei acht Personen noch ein Carcinoma in situ (ypTis) vor. 65 Patientinnen (61,9%) haben nach der neoadjuvanten Therapie keine pCR erreicht. Bei vier Personen wurde gar keine Biopsie durchgeführt oder sie war histologisch nicht auswertbar.

Response	absoluter Anteil	relativer Anteil
pCR (ypT0, ypN0)	28	26,67 %
pCR (ypTis, ypN0)	8	7,62 %
keine pCR	65	61,90 %
nicht bestimmt/unbekannt	4	3,81 %
Gesamt	105	100,0 %

Tabelle 12: pCR Raten

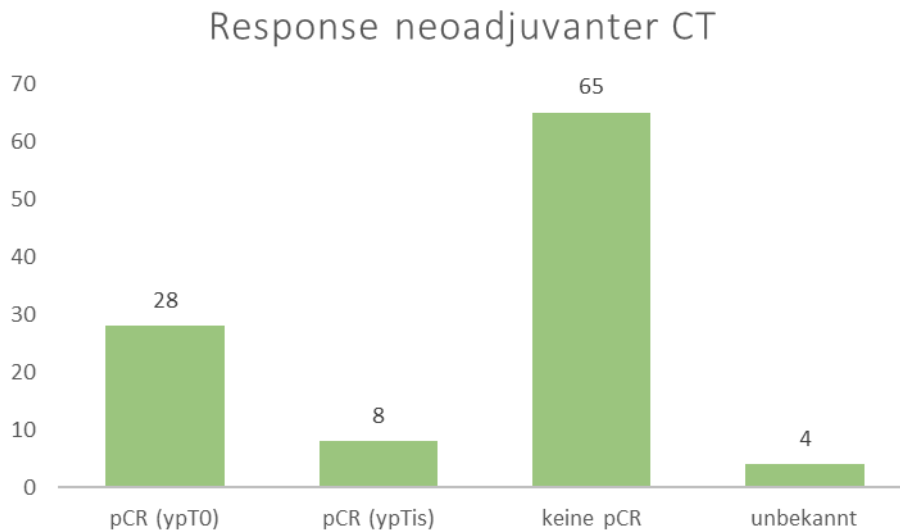


Abbildung 12: Response neoadjuvanter Chemotherapie

4.4 Todesursachen

Die Anzahl der Todesfälle während des Beobachtungszeitraumes beläuft sich auf 80 Patientinnen. Dabei war bei 30 Erkrankten eindeutig die Tumorprogression als Todesursache zuzuordnen. Bei neun Personen gab es eindeutig eine andere Todesursache, als die Brustkrebserkrankung. Jedoch ist der größte Anteil der Todesursachen, aufgrund unzureichender Dokumentation, unbekannt (41).

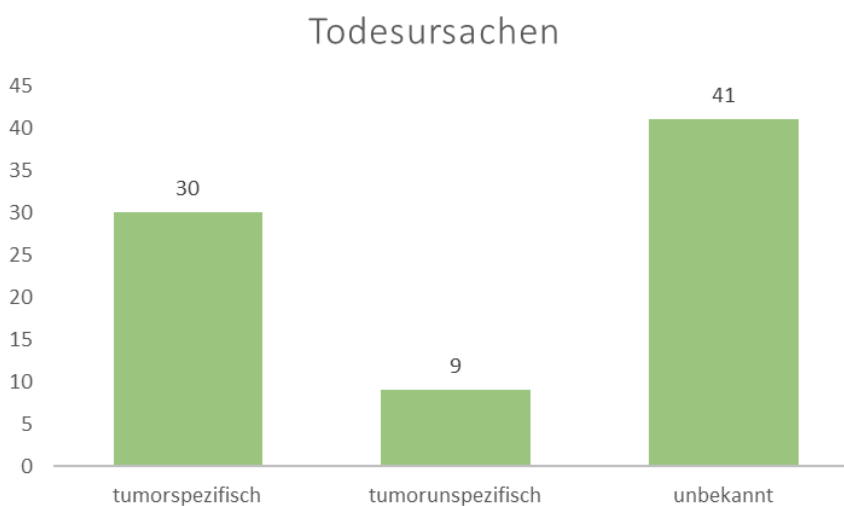


Abbildung 13: Todesursachen

4.5 Analysen der Überlebensraten

Für die Analyse der Überlebensraten der Patientengruppe dienten Kaplan-Meier-Kurven als anschauliche Darstellung. Die herangezogenen Überlebenszeiträume wurden folgendermaßen definiert (46):

- **Gesamtüberleben (GÜ), *overall survival (OS)*** =
Tag der Erstdiagnose bis zum Zeitpunkt des Todes (alle Todesursachen) oder dem letzten dokumentierten Eintrag, an dem die Patientin bzw. der Patient gesichert noch am Leben war
- **(Invasives) Krankheits-freies Überleben, (*invasive*) *disease free survival (iDFS)***
= Tag der Erstdiagnose bis zum Auftreten von
 - ipsilateralem Rezidiv (invasiver Tumor) oder
 - kontralateralem invasiven Mammakarzinom oder
 - Metastasierung (lokal oder fern) oder
 - Tod (alle Todesursachen) oder
 - letztem dokumentierten Eintrag oder
 - zweitem non-mammären invasiven Primärkarzinom

Das iDFS exkludiert explizit alle Carcinoma-in-situ (DCIS, LCIS) und inkludiert damit nur die invasiven Tumorgeschehen

- **Fernmetastasen-freies Überleben, *distant disease free survival (DDFS)*** =
Tag der Erstdiagnose bis zum Auftreten des Todes (alle Todesursachen), dem Auftreten von Fernmetastasen oder dem letzten dokumentierten Eintrag
- **Rezidiv-freies Überleben, *recurrence free survival (RFS)*** =
Tag der Erstdiagnose bis zum Auftreten von
 - ipsilateralem Rezidiv (invasiver Tumor) oder
 - Metastasierung (lokal oder fern) oder
 - Tod (alle Todesursachen) oder
 - letztem dokumentierten Eintrag

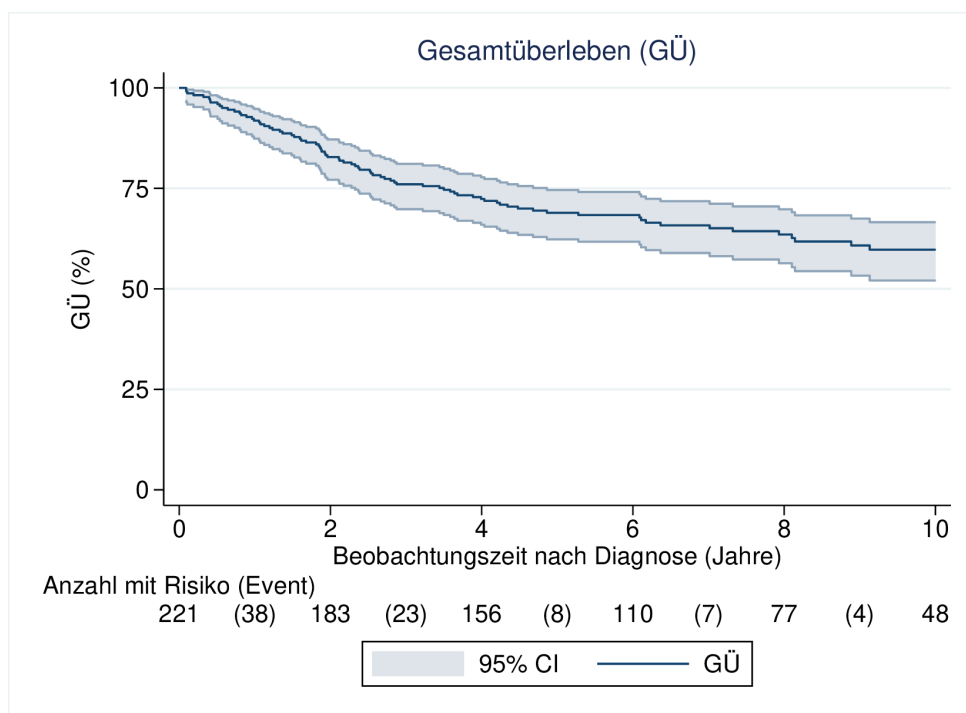
Das RFS unterscheidet sich vom iDFS dahingehend, dass bei ersterem sekundär-mammäre- und nicht-mammäre Karzinome nicht berücksichtigt werden.

4.5.1 Follow-up

Die mediane Nachbeobachtungszeit dieser Arbeit beträgt 8,3 Jahre [95% Konfidenzintervall: 7,76 – 9,47 Jahre]. Von insgesamt 221 Patientinnen wurden 75% mindestens 5,8 Jahre nachbeobachtet [95% Konfidenzintervall: 5,18 – 6,38 Jahre]. Das Konfidenzniveau wurde in der statistischen Analyse dieser Arbeit auf 95% festgelegt.

4.5.2 Gesamtüberleben in der gesamten Studienkohorte (n = 221)

Nachfolgend sieht man in der Grafik das Gesamtüberleben der gesamten Studienkohorte (n = 221) über einen Beobachtungszeitraum von 10 Jahren ab dem Zeitpunkt der Erstdiagnose. Die Anzahl der Todesfälle (Events) belaufen sich auf insgesamt 80 Fälle innerhalb dieser Beobachtung. Die 3-Jahres-Gesamtüberlebensrate beträgt 76% [69,8-81,1%], die 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate beträgt 69% [62,3-74,6%] und die 10-Jahres-Gesamtüberlebensrate 59,8% [52,1-66,7%].



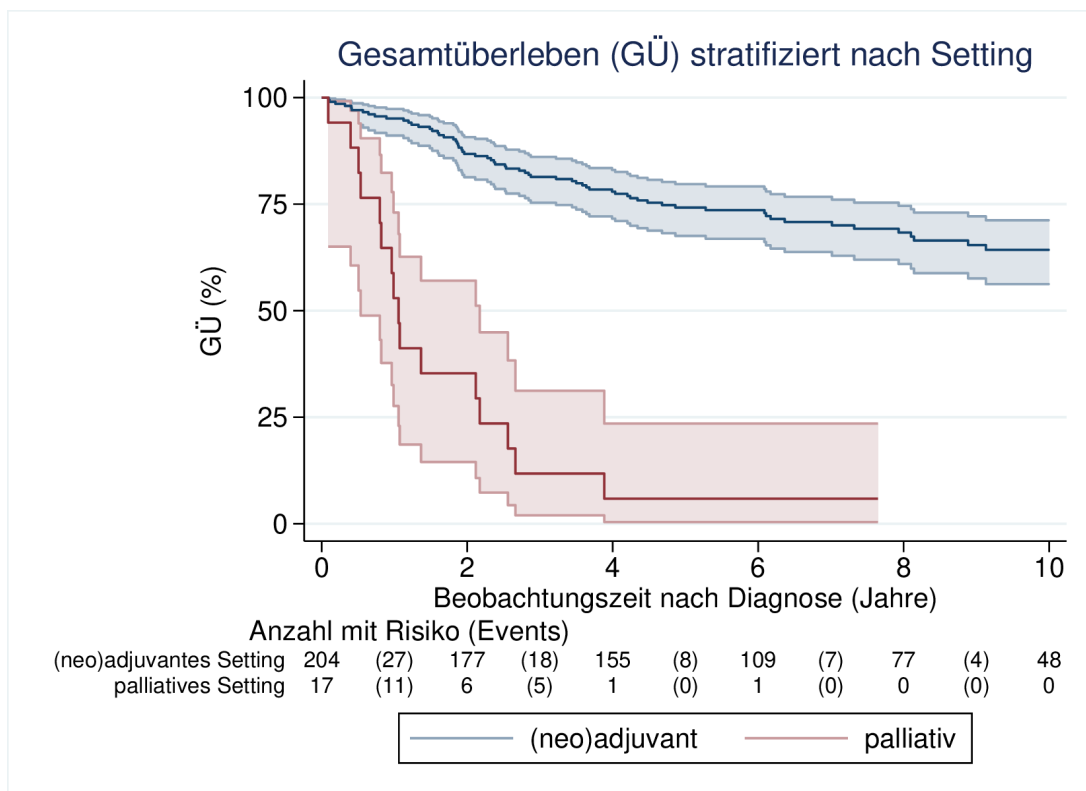
Time	Beg. Total	Fail	Survivor Function	Std. Error	[95% Conf. Int.]	
3	169	53	0.7602	0.0287	0.6982	0.8111
5	127	15	0.6893	0.0314	0.6233	0.7462
10	48	12	0.5975	0.0371	0.5208	0.6660

Abbildung 14: Gesamtüberleben der gesamten Studienkohorte

4.5.3 Gesamtüberleben getrennt nach Setting

Durch das Aufteilen der Gesamtüberlebenskurven nach dem Therapiesetting entstehen unterschiedliche Verläufe. Von insgesamt 204 Patientinnen, die eine (neo)adjuvante Therapie bekamen, gab es über den Beobachtungszeitraum insgesamt 64 Verstorbene. Von 17 palliativ therapierten Patientinnen starben spätestens vier Jahre nach Diagnosezeitpunkt bereits 16.

Im (neo)adjuvanten Setting beträgt die 3-JÜR 81,4%, die 5-JÜR 74,2 und die 10-JÜR 64,3%. Im palliativen Setting lauten die 3-JÜR 11,8% und die 5-JÜR 5,9%.



Time	Beg. Total	Fail	Survivor Function	Std. Error	[95% Conf. Int.]	
1. (neo)adjuvant						
3	167	38	0.8137	0.0273	0.7532	0.8608
5	126	14	0.7419	0.0309	0.6754	0.7968
10	48	12	0.6426	0.0383	0.5623	0.7121
2. metastatic/local						
3	3	15	0.1176	0.0781	0.0196	0.3120
5	2	1	0.0588	0.0571	0.0039	0.2350
10	1	0

Abbildung 15: Gesamtüberleben stratifiziert nach dem Setting

4.5.4 Invasives Krankheits-freies Überleben im (neo)adjuvanten Setting

Die Patientinnen, die eine (neo)adjuvante Therapie erhalten haben, ergeben eine Summe von 204. Die folgende Grafik zeigt ihr invasives Krankheits-freies Überleben (iDFS) über einen Zeitraum von 10 Jahren ab dem Diagnosezeitpunkt.

Das iDFS nach 3 Jahren beträgt 71,6%, nach 5 Jahren 65,6% und nach 10 Jahren 58,2%.

Die Anzahl und den Typ der Ereignisse (Events), die über diesen Beobachtungszeitraum eingetreten sind, zeigt die nachfolgende Tabelle. Es ist wichtig zu berücksichtigen, dass hierbei jenes Ereignis in der Aufzählung gewertet wird, welches als erstes aufgetreten ist.

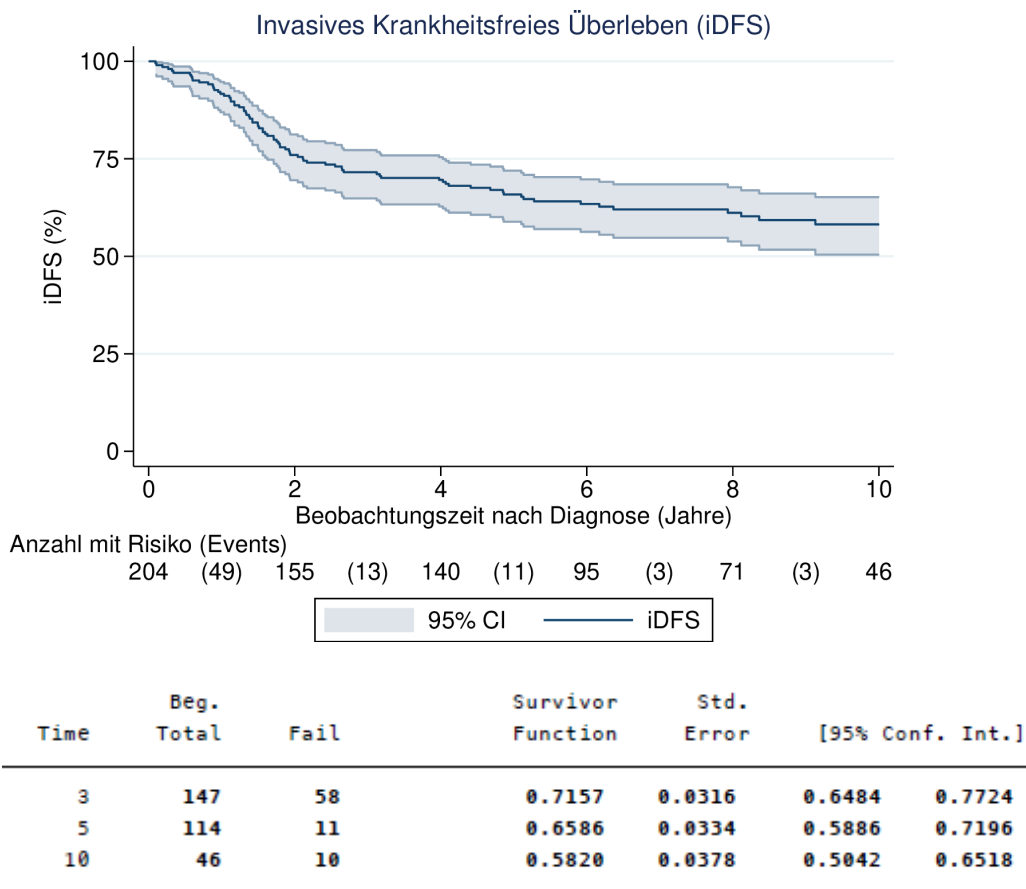


Abbildung 16: Invasives Krankheits-freies Überleben im (neo)adjuvanten Setting

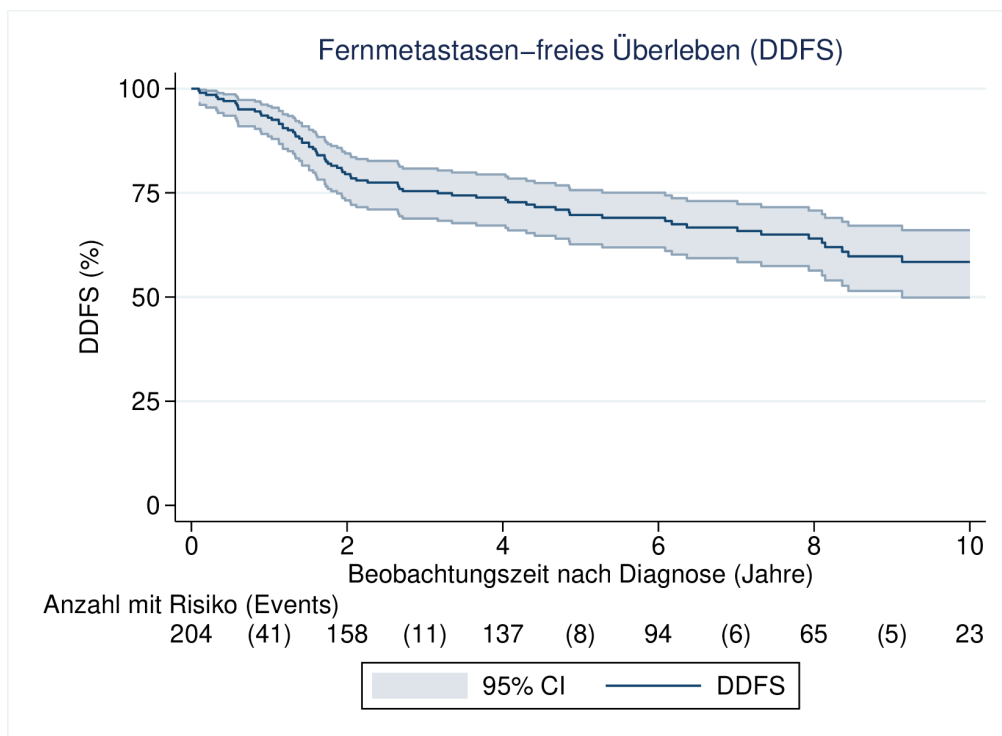
Event	absoluter Anteil	relativer Anteil
Lokalrezidiv	17	21,52 %
sekundäres (kontralaterales) Mammakarzinom	5	6,33 %
non-mammäres Karzinom	6	7,59 %
Fernmetastasierung	36	45,57 %
Tod	15	18,99 %
Gesamt	79	100,0 %

Tabelle 13: spezifische Auflistung der Events in Abbildung 16

4.5.5 Fernmetastasen-freies Überleben im (neo)adjuvanten Setting

Im Folgenden ist das Fernmetastasen-freie Überleben (DDFS) der 204 Patientinnen des (neo)adjuvanten Therapieregimes dargestellt.

Das DDFS nach 3 Jahren beträgt 75,4%, nach 5 Jahren 69,7% und nach 10 Jahren 58,4%. Die Anzahl und Typ der Ereignisse (Events), die über diesen Beobachtungszeitraum eingetreten sind, zeigt die nachfolgende Tabelle. Es ist wichtig zu berücksichtigen, dass hierbei jenes Ereignis in der Aufzählung gewertet wird, welches als erstes aufgetreten ist.



Time	Beg. Total	Fail	Survivor Function	Std. Error	[95% Conf. Int.]	
3	148	49	0.7543	0.0305	0.6884	0.8083
5	110	10	0.6969	0.0332	0.6265	0.7566
10	23	12	0.5844	0.0414	0.4989	0.6604

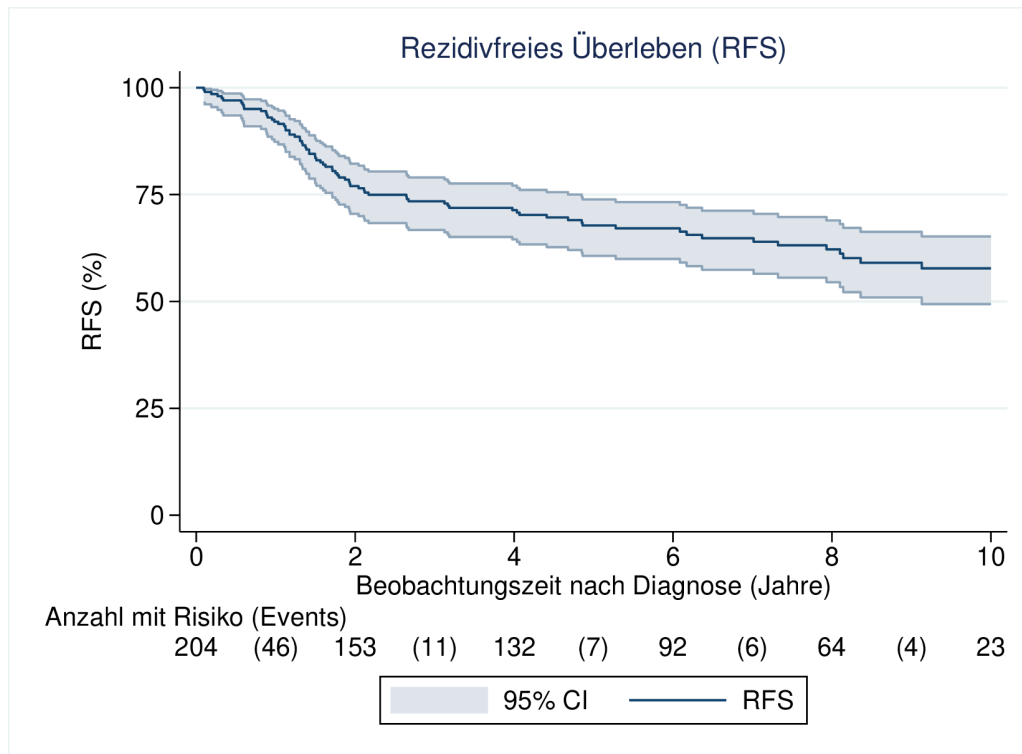
Abbildung 17: Fernmetastasen-freies Überleben im (neo)adjuvanten Setting

Event	absoluter Anteil	relativer Anteil
Fernmetastasierung	48	67,61 %
Tod	23	32,39 %
Gesamt	71	100,0 %

Tabelle 14: spezifische Auflistung der Events in Abbildung 17

4.5.6 Rezidiv-freies Überleben im (neo)adjuvanten Setting

Anschließend wurde das Rezidiv-freie Überleben (RFS) bei 204 Patientinnen des (neo)adjuvanten Settings analysiert. Die Grafik und die Tabellen geben Auskunft über die Verteilung der Werte und Ereignisse. Es ist wichtig zu berücksichtigen, dass hierbei jenes Event in der Aufzählung gewertet wird, welches als erstes aufgetreten ist. Das RFS nach 3 Jahren beträgt 73,4%, nach 5 Jahren 67,8% und nach 10 Jahren 57,8%.



Time	Beg. Total	Fail	Survivor Function	Std. Error	[95% Conf. Int.]	
3	144	53	0.7344	0.0313	0.6672	0.7901
5	108	10	0.6778	0.0337	0.6068	0.7387
10	23	11	0.5775	0.0406	0.4938	0.6523

Abbildung 18: Rezidiv-freies Überleben im (neo)adjuvanten Setting

Event	absoluter Anteil	relativer Anteil
Lokalrezidiv	17	22,97 %
Fernmetastasierung	36	48,65%
Tod	21	28,38 %
Gesamt	74	100,0 %

Tabelle 15: spezifische Auflistung der Events in Abbildung 18

4.5.7 Gesamte Anzahl der Events im (neo)adjuvanten Setting

Hier ist die Zusammenfassung der absoluten Zahlen der Ereignisse, die insgesamt in der (neo)adjuvanten Patientengruppe innerhalb der Nachbeobachtungszeit stattgefunden haben:

verstorben	64
Lokalrezidive	22
Fernmetastasen	48
zweites invasives Mammakarzinom	6
zweites nicht-mammäres invasives Karzinom	9

Tabelle 16: Gesamte Anzahl der Events im (neo)adjuvanten Setting

4.6 Überlebensraten nach Chemotherapie

Die Kernfrage dieser Diplomarbeit lautet, inwieweit unterschiedliche Therapieschemata die Lebensverläufe und Krankheitsprognosen der Patientinnen beeinflussen. Um diese zu klären, wurden verschiedene Parameter herangezogen.

Im neoadjuvanten Therapiesetting wurde der pCR-Wert als Marker für das Ansprechen auf die neoadjuvante Chemotherapie, für die Analyse herangezogen.

Zur Beurteilung der adjuvanten Chemotherapie wurden die gängigen Mono- und Kombinationstherapien miteinander verglichen.

Für die Grafiken und Tabellen gelten dieselben Definitionen und statistischen Angaben (Konfidenzintervall: 95%, Beobachtungszeiträume, etc.) wie in Kapitel 4.5 beschrieben.

4.6.1 Neoadjuvantes Setting

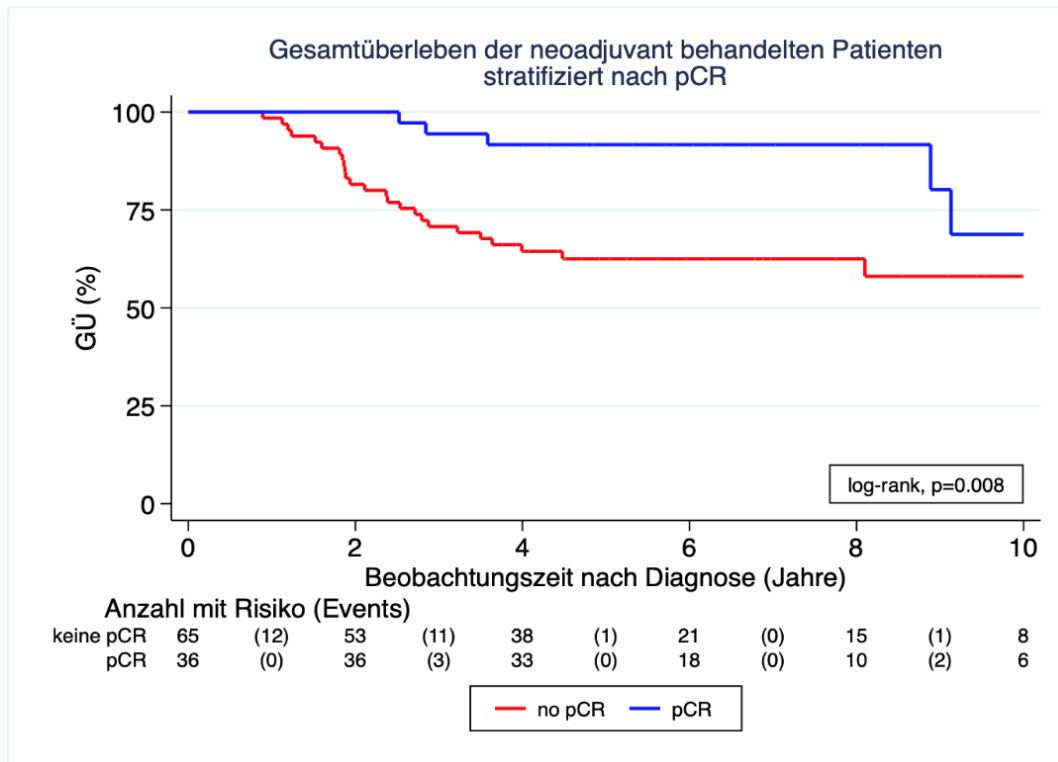


Abbildung 19: Gesamtüberleben der neoadjuvant behandelten Patientinnen stratifiziert nach pCR

	keine pCR	pCR
3-JÜR	71%	94%
5-JÜR	63%	92%
10-JÜR	58%	69%

Tabelle 17: pCR Raten im neoadjuvanten Setting der Abbildung 19

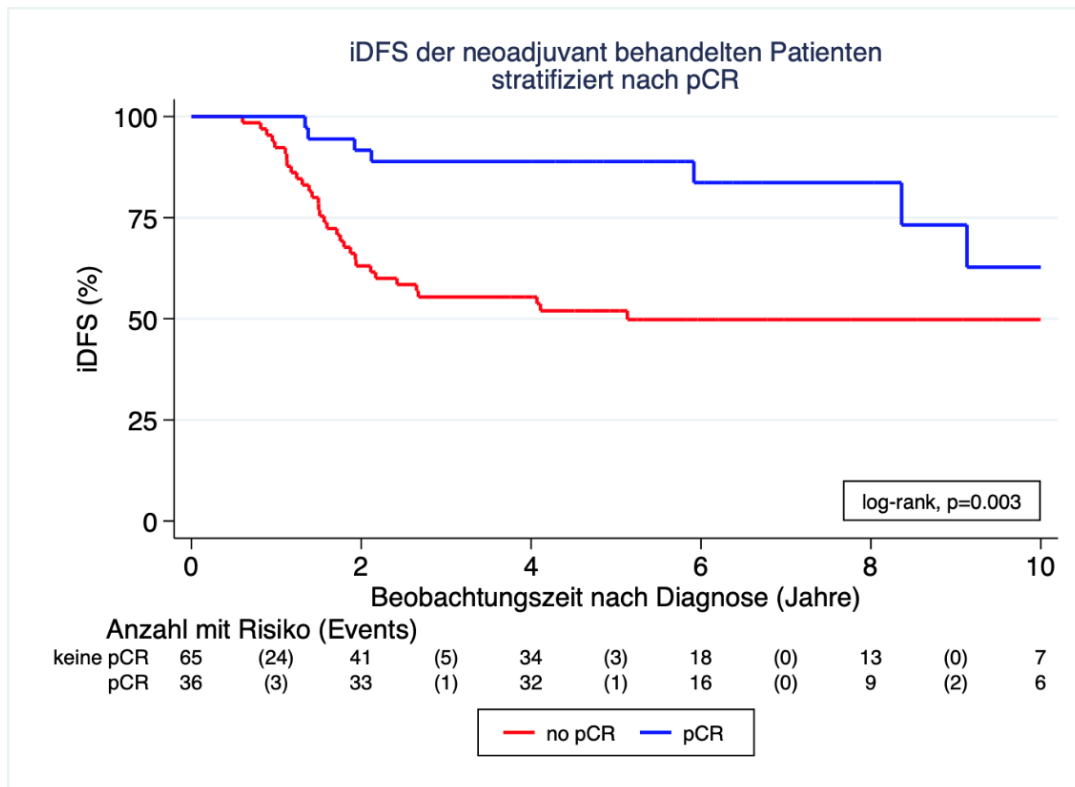


Abbildung 20: Invasives Krankheits-freies Überleben der neoadjuvant behandelten Patientinnen stratifiziert nach pCR

	keine pCR	pCR
3-JÜR	55%	89%
5-JÜR	52%	89%
10-JÜR	50%	63%

Tabelle 18: pCR Raten im neoadjuvanten Setting der Abbildung 20

Event	absoluter Anteil	relativer Anteil
Lokalrezidiv	8	20,51 %
sekundäres (kontralaterales) Mammakarzinom	2	5,13 %
non-mammäres Karzinom	3	7,69 %
Fernmetastasierung	23	58,97 %
Tod	3	7,69 %
Gesamt	39	100,0 %

Tabelle 19: spezifische Auflistung der Events in Abbildung 20

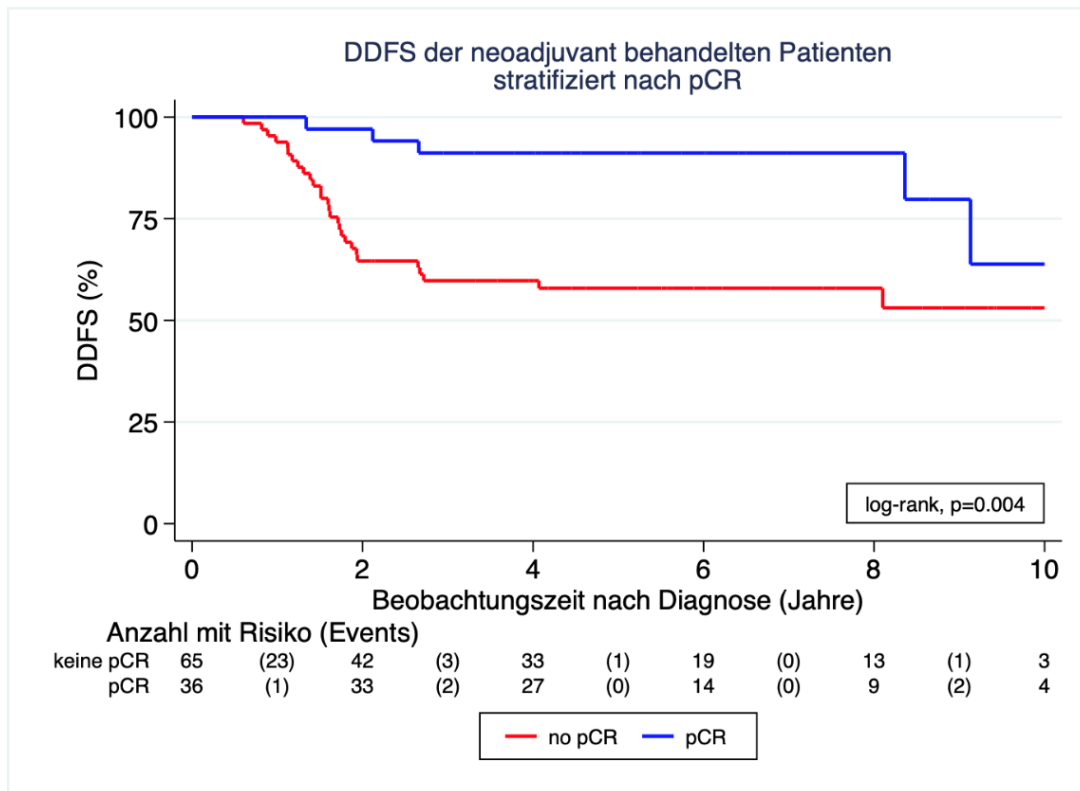


Abbildung 21: Fernmetastasen-freies Überleben der neoadjuvant behandelten Patientinnen stratifiziert nach pCR

	keine pCR	pCR
<i>3-JÜR</i>	60%	91%
<i>5-JÜR</i>	58%	91%
<i>10-JÜR</i>	53%	64%

Tabelle 20: pCR Raten im neoadjuvanten Setting der Abbildung 21

Event	absoluter Anteil	relativer Anteil
Fernmetastasierung	28	84,85 %
Tod	5	15,15 %
Gesamt	33	100,0 %

Tabelle 21: spezifische Auflistung der Events in Abbildung 21

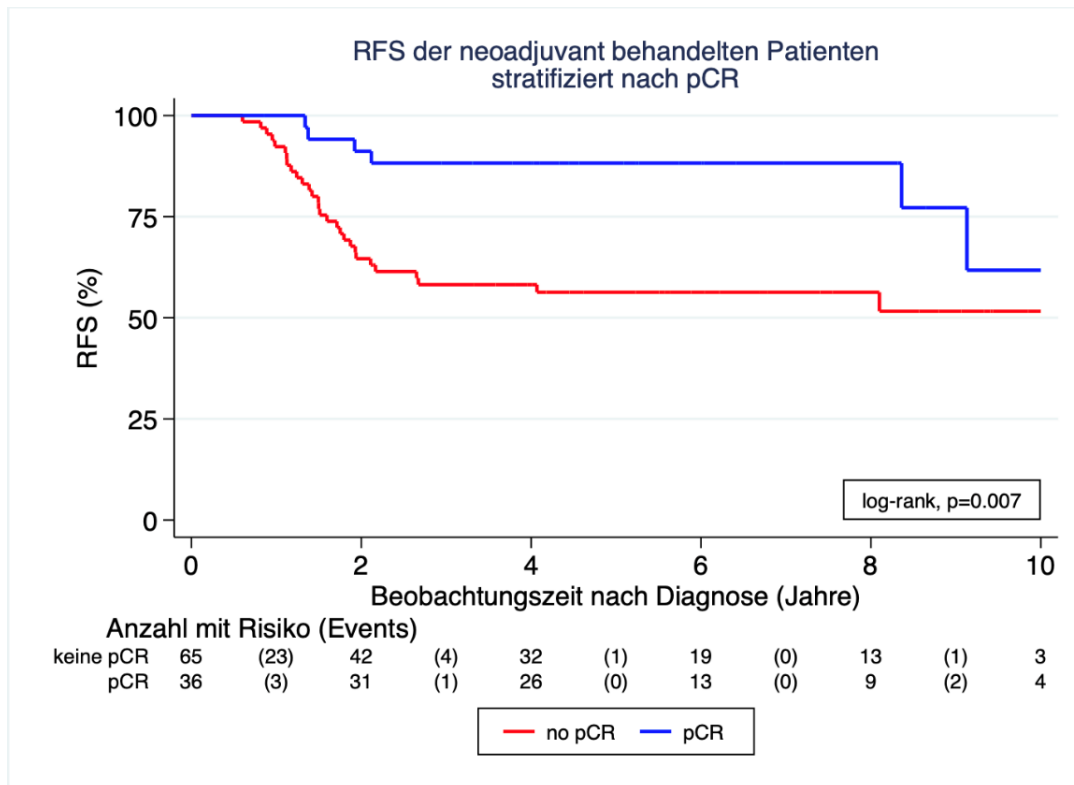


Abbildung 22: Rezidiv-freies Überleben der neoadjuvant behandelten Patientinnen stratifiziert nach pCR

	keine pCR	pCR
3-JÜR	58%	88%
5-JÜR	56%	88%
10-JÜR	52%	62%

Tabelle 22: pCR Raten im neoadjuvanten Setting der Abbildung 22

Event	absoluter Anteil	relativer Anteil
Lokalrezidiv	8	22,86 %
Fernmetastasierung	23	65,71%
Tod	4	11,43 %
Gesamt	35	100,0 %

Tabelle 23: spezifische Auflistung der Events in Abbildung 22

4.6.2 Adjuvantes Setting

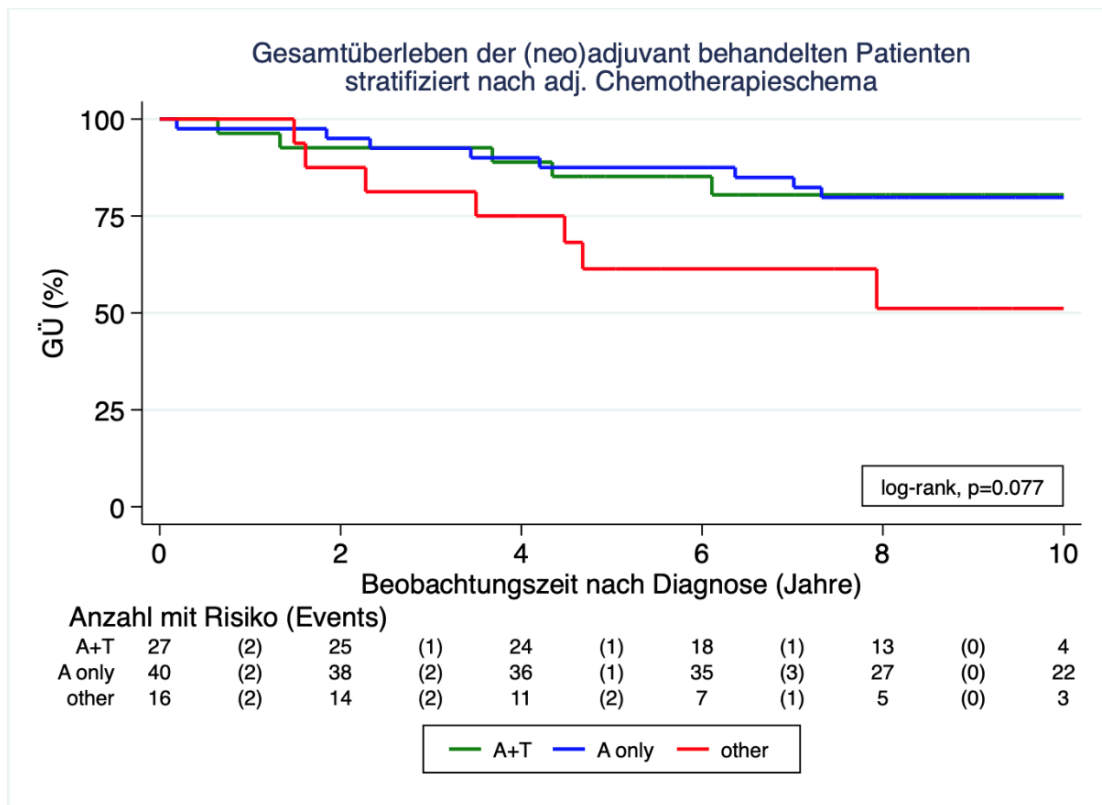


Abbildung 23: Gesamtüberleben der (neo)adjuvant behandelten Patientinnen stratifiziert nach adjuvantischem Chemotherapieschema

	Anthrazyk.+ Taxane	nur Anthrazykline	Sonstige
3-JÜR	93%	93%	81%
5-JÜR	85%	88%	61%
10-JÜR	80%	80%	51%

Tabelle 24: Überlebensraten der verschiedenen Chemotherapieschemata

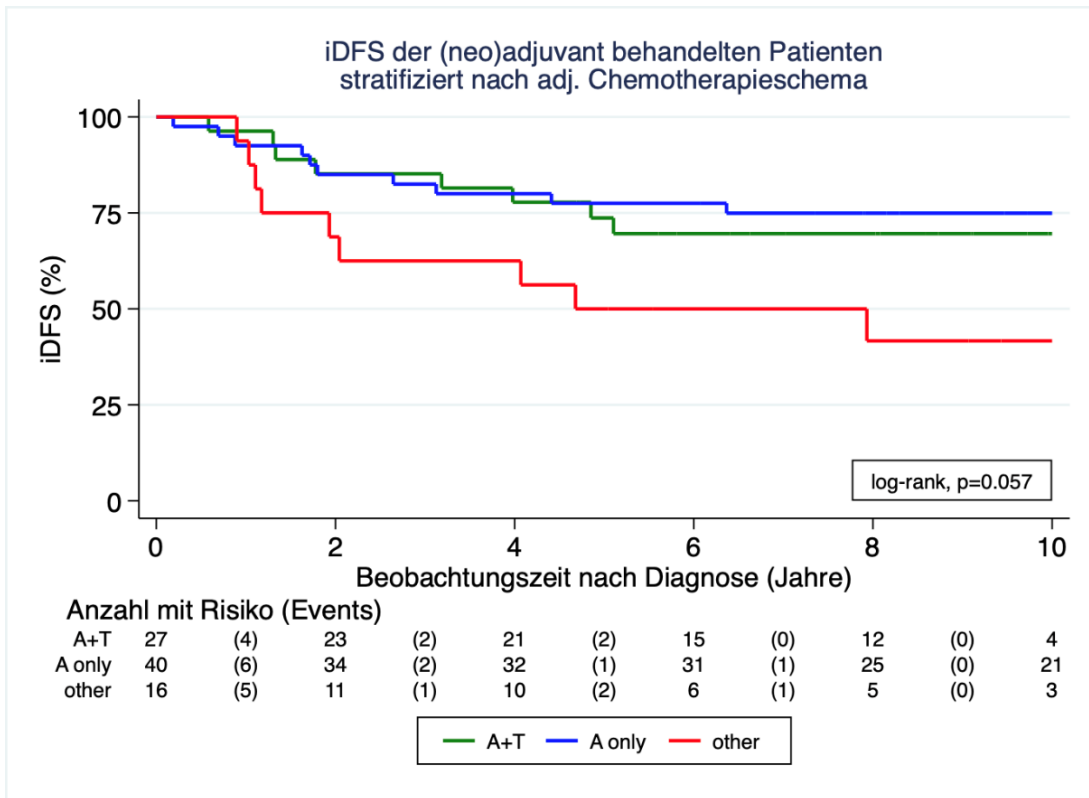


Abbildung 24: Invasives Krankheits-freies Überleben der (neo)adjuvant behandelten Patientinnen stratifiziert nach adjuvantem Chemotherapieschema

	Anthrazyk.+ Taxane	nur Anthrazykline	Sonstige
3-JÜR	85%	83%	63%
5-JÜR	74%	78%	50%
10-JÜR	70%	75%	42%

Tabelle 25: Überlebensraten der verschiedenen Chemotherapieschemata

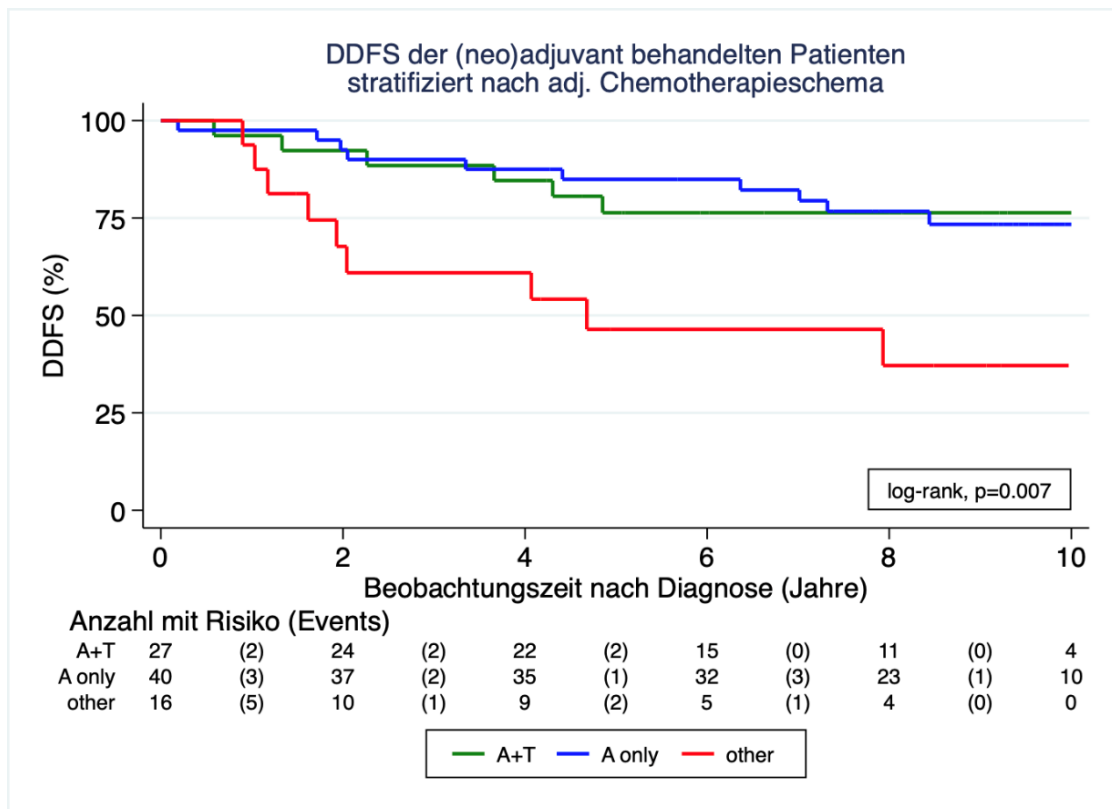


Abbildung 25: Fernmetastasen-freies Überleben der (neo)adjuvant behandelten Patientinnen stratifiziert nach adjuvantem Chemotherapieschema

	Anthrazyk.+ Taxane	nur Anthrazykline	Sonstige
3-JÜR	88%	90%	61%
5-JÜR	76%	85%	46%
9-JÜR	76%	73%	37%

Tabelle 26: Überlebensraten der verschiedenen Chemotherapieschemata

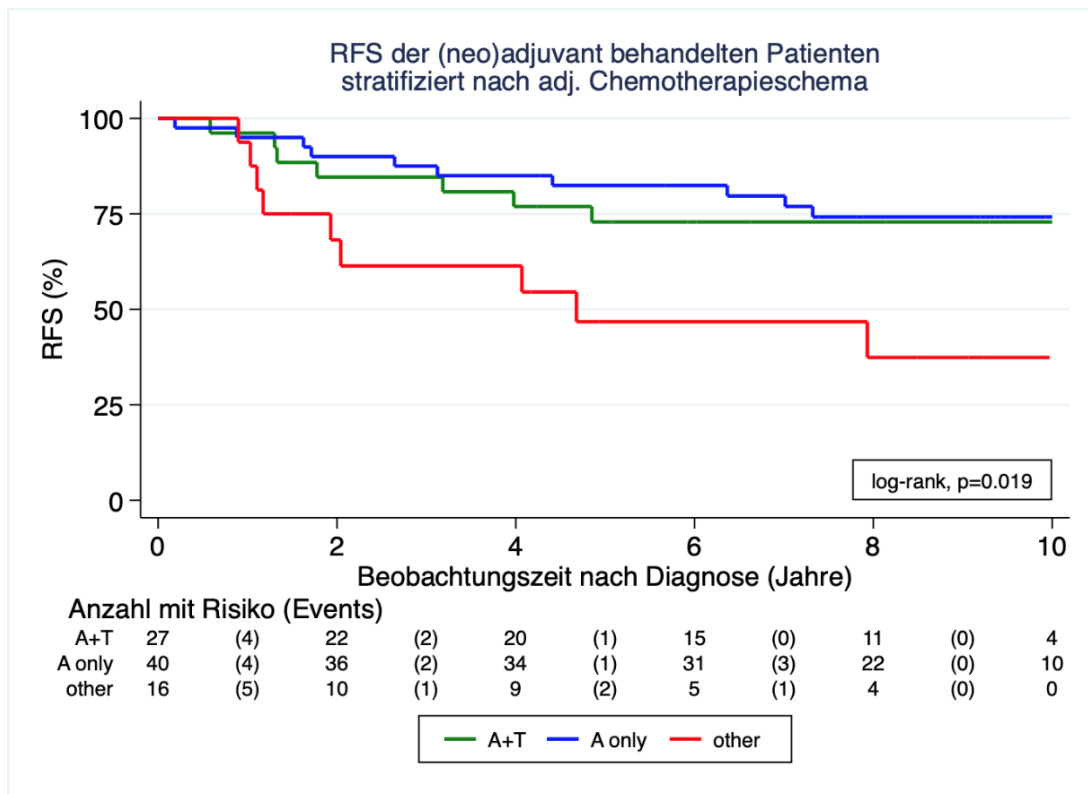


Abbildung 26: Rezidiv-freies Überleben der (neo)adjuvant behandelten Patientinnen stratifiziert nach adjuvantem Chemotherapieschema

	Anthrazyk.+ Taxane	nur Anthrazykline	Sonstige
3-JÜR	85%	88%	61%
5-JÜR	73%	82%	47%
9-JÜR	73%	74%	37%

Tabelle 27: Überlebensraten der verschiedenen Chemotherapieschemata

5 Diskussion

5.1 Patientencharakteristika

Die **Altersverteilung** der 221 Grazer TNBC-Patientinnen spannt sich über einen großen Zeitraum von 28 bis 90 Jahren mit einem Median von 54 Jahren. 89 der 221 Patientinnen haben ein Alter unter 50 Jahren (40%). Das relativ junge Erkrankungsalter zählt zu einem der häufigeren Charakteristika des triple-negativen Mammakarzinoms. (47–49)

5.2 Tumorcharakteristika

5.2.1 Tumorlokalisation

Am häufigsten sind die linke und die beiden oberen Anteile der Brust von Krebs befallen. Dabei ist insbesondere die linke obere äußere Brust am häufigsten vertreten.

Diese Tumorlokalisation entspricht in unserem Kollektiv ebenfalls dem mit Abstand am häufigsten vorkommenden Areal (linke Brust: 57,47%; oben außen: 36,20%). Von dem zweithäufigsten Brustanteil, dem oberen inneren Quadranten, sind 14,03% unseres Kollektivs betroffen. Unter Berücksichtigung, dass das mamilläre Areal (4,52%) ein sehr kleines ist und daher oft als „quadrantenübergreifend“ (10,86%) dokumentiert wird, kann dies, wie in anderen beobachteten Studien, auch in unserem Kollektiv als dritthäufigste Lokalisation angegeben werden. Am seltensten befällt der Krebs den unteren inneren Quadranten, wie es auch in diesem Kollektiv der Fall ist (6,79%). (15)

5.2.2 Histologischer Subtyp

Unter den histologischen Subtypen des Mammakarzinoms dominiert das „No-special-type-carcinoma“ (NST) (alte Nomenklatur: invasiv duktales Karzinom). Im Allgemeinen wird dieser dominante Anteil auf 70-80% geschätzt; unser Kollektiv entspricht mit 79,64% exakt den Erwartungen. Die lobulären Karzinome machen normalerweise 10-15% des Anteils aus. (17) Bei unseren Patientinnen waren das nur die wenigsten mit 1,81%. Sonstige Subtypen des Mammakarzinoms ergänzen die restlichen prozentuellen Anteile mit 18,55%.

5.2.3 Tumorstadium

Um das primäre Tumorstadium der 221 Patientinnen in Relation zu setzen, nehme ich die Statistik des österreichischen Krebsregisters von Statistik Austria als Referenzwert. (50) Am 11.12.2019 erstellte Statistik Austria eine Aufteilung der Brustkrebsinzidenzen in den Jahren 2015/2017 nach den Tumorstadien. Die Tumorstadien, in welchen sich die Patientinnen und Patienten jeweils bei Diagnosestellung (klinisch) befanden, wurden aufgeteilt in „lokalisiert“ (T1-T3 **und** cN0), „regionalisiert (\geq T4 **und/oder** \geq cN+) und „disseminiert“ (cM1). Da die Statistik Austria die Tumorstadien zum Zeitpunkt der Erstdiagnose darstellt, sind sie mit den klinisch erfassten Tumorstadien des vorliegenden Patientenkollektivs vergleichbar.

Ergebnisse der Statistik Austria waren folgende: Insgesamt zeigten 50,8% der Betroffenen einen lokalisierten Befall, 23,4% ein regionalisiertes und 5,9% ein disseminiertes Stadium.

Im Patientenkollektiv dieser Diplomarbeit zeigen sich folgende Resultate: Unter Berücksichtigung, dass alle 17 Patientinnen dieses Kollektivs, die sich zum Diagnosezeitpunkt im Stadium T4 befanden, bereits ebenfalls Lymphknotenbefall (\geq cN+) zeigten, nehme ich den Lymphknotenstatus (cN) als alleinigen Parameter für die Beschreibung der Ausbreitungsart „regionalisiert“. Dementsprechend waren 76 der 221 Patientinnen und damit 34,39%, komplett frei von Lymphknotenbefall und damit im „lokalisierten“ Stadium. Regionalisiert- bzw. nodalpositiv waren 30,31% der Patientinnen. Disseminiert- bzw. fernmetastasenbefallen waren am Diagnosetag 14 von 221 bzw. 6,33% aller Patientinnen. Die nachfolgende Tabelle fasst die Ergebnisse zusammen:

	Statistik Austria	Patientenkollektiv dieser Arbeit
<i>Brustkrebsart</i>	alle Brustkrebsarten	nur triple-negativer Brustkrebs
<i>Stichprobenumfang</i>	5571	221
<i>Stadium lokalisiert</i>	50,8%	34,39%
<i>Stadium regionalisiert</i>	23,4%	30,31%
<i>Stadium disseminiert</i>	5,9%	6,33%

Tabelle 28: Gegenüberstellung der Brustkrebsstadien mit Daten der Statistik Austria

Im Patientenkollektiv dieser Arbeit zeigen sich im Vergleich zum Kollektiv der Statistik Austria weniger Patientinnen in einem lokalisierten und damit lymphknotenfreien Stadium. Da es bei dieser aggressiven triple-negativen Form des Brustkrebses zu einer schnelleren Ausbreitung des Tumors kommt sind mehr Personen zum Diagnosezeitpunkt bereits

regionalisiert von Tumorzellen befallen. (7) Ebenso steigt die Wahrscheinlichkeit, dass beim triple-negativen Mammakarzinom aufgrund der Biologie der Erkrankung bereits Fernmetastasen vorliegen, wodurch das disseminierte Stadium etwas häufiger vorkommt. Diese statistischen Ergebnisse belegen noch einmal das schnellere Ausbreitungsrisiko des triple-negativen Brustkrebses im Vergleich zum Durchschnitt aller Brustkrebsarten. Mit einer Mehrheit von 40,27% hat das Patientenkollektiv aus Graz ein Tumorstadium von T2. Stadium T3-T4 haben insgesamt 27 Patientinnen und machen damit 12,21% der Gesamtsumme aus. In der Auswertung von Hua Cao et al. zeigt sich beim triple-negativen Mammakarzinom ebenfalls das Stadium T2 am häufigsten (53,8%) und das Stadium mit T3-T4 (16,6%) ist mit den Grazer Werten vergleichbar. (4)

5.2.4 Tumorgrading

Es wurde beobachtet, dass bei 82,81% der Patientinnen in diesem Kollektiv Tumore mit G3 – Differenzierung diagnostiziert wurden. Diese Tumore sind schlecht differenziert und mit einem schnelleren Wachstum assoziiert. 14,93% der Patientinnen weisen eine mittelgradige Differenzierung (G2) auf. Auch in der Studie von M. Colleoni et al. zeigte sich bei triple-negativen Patientinnen und Patienten eine signifikant höhere Anzahl von Tumoren mit G3-Differenzierung. (51)

Die Verteilung des Tumorgrades in unserem Kollektiv zeigt, dass es sich beim triple-negativen Mammakarzinom um eine bedrohliche Form handelt. Es herrscht eine starke Korrelation zwischen dem Tumorgrading und dem weiteren Verlauf der Tumorerkrankung. Das Grading dient daher gleichzeitig als wichtiger Prognosefaktor. (52)

5.3 Therapiemodalitäten

5.3.1 Operationsart

Heutzutage wird die Operation möglichst radikal für den Tumor, jedoch schonend für die erkrankten Personen durchgeführt. Daher können 70% der Operationen brusterhaltend angeboten werden (BET). (14) Mit der Literatur übereinstimmend konnten von insgesamt 200 unserer operierten Patientinnen 145 brusterhaltend operiert werden und stellen damit die eindeutige Mehrheit (72,5%) dar. Ergebnisse einiger Studien haben gezeigt, dass eine BET in Kombination mit einer adjuvanten Strahlentherapie gleiche Resultate erzielt wie

eine Mastektomie. Unter anderem wurde im US National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project bewiesen, dass bezüglich des Fernmetastasen-freien Überlebens kein signifikanter Unterschied zwischen BET und Mastektomie vorhanden ist. (53) Um Frauen vor diesem radikalen „ablativen“ Eingriff zu schützen, kann ihnen daher eine BET angeboten werden.

Bei 55 Patientinnen unseres Kollektivs war eine Mastektomie indiziert oder sie wurde explizit von der Patientin gewünscht (27,5%).

Vier Patientinnen bekamen keine Operation (2%). Die Gründe dafür waren in unserer Gruppe das frühzeitige Versterben von drei Patientinnen und das Auftreten von Metastasen bei einer Patientin, wodurch eine Operation nicht mehr als sinnvoll angesehen werden konnte. Weitere Gründe, wie die Ablehnung der Operation durch die Betroffenen (non vult) oder die fehlende Operations-Tauglichkeit (hohes Alter, viele Vorerkrankungen), wären ebenfalls denkbar.

5.3.2 Strahlentherapie

Da ein Großteil unseres Kollektivs brusterhaltend operiert wurde (72,5%) und diese Operationsart obligatorisch eine adjuvante Radiatio voraussetzt, wurden mindestens so viele Patientinnen ebenfalls bestrahlt (166 Patientinnen = 75,11%). Bei 21 Erkrankten war es notwendig, eine Strahlentherapie nach einer Mastektomie durchzuführen. Es ist gut und notwendig, dass die Mehrheit der Betroffenen eine Radiatio erhielt, da sie eine wichtige therapeutische Maßnahme ist, um die lokoregionale und mammäre Rezidivrate zu senken. (54)

5.4 Analysen der Überlebensraten

5.4.1 Das Überleben in der gesamten Studienkohorte (n = 221)

In Abbildung 1 ist das **Gesamtüberleben in der gesamten Studienkohorte** (n = 221) dargestellt. Innerhalb des Beobachtungszeitraumes gab es insgesamt 80 Todesfälle. 48% der Todesfälle ereigneten sich dabei innerhalb der ersten zwei Jahre und bereits 76% der Todesfälle innerhalb von vier Jahren nach Erstdiagnose. Es ist charakteristisch für das triple-negative Karzinom, dass sich die Todesfälle innerhalb der ersten fünf Jahre ereignen. (47) Mehrere Publikationen bestätigen, dass der triple-negative Subtyp die schlechteste

Prognose unter den Brustkrebsarten besitzt, unabhängig davon, welches Stadium bei der Erstdiagnose anzutreffen war. (49)

Abbildung 2 zeigt das **Gesamtüberleben aufgetrennt nach (neo)adjuvantem und palliativem Setting**, also dem kurativen und nicht-kurativen Therapieansatz. Von 204 Patientinnen aus dem (neo)adjuvanten Setting verstarben innerhalb des Beobachtungszeitraumes von 10 Jahren 64 Patientinnen. Dabei sind 42% innerhalb der zwei Jahre und bereits 70% innerhalb der vier Jahre verstorben. Von 17 palliativ therapierten Patientinnen sind bereits nach vier Jahren 16 verstorben, 69% bereits innerhalb von zwei Jahren. Ingrid A. Mayer et al. bestätigen, dass weniger als 30% der TNBC-Erkrankten mit Metastasen eine 5-Jahres-Überlebensrate erfüllen und letztlich unausweichlich an ihrer Erkrankung versterben (55).

Ersichtlich ist auch eine sehr starke Streuung der palliativen Überlebenskurve (streut an manchen Stellen bis zu 25%). Das könnte damit erklärt werden, dass erkrankte Personen im „best supportive care“-Therapiekonzept sehr individuelle Bedürfnisse aufweisen, es daher keine einheitliche Therapie gibt und der Erkrankungsverlauf sehr stark vom Immunsystem und den patientenbezogenen Charakteristika abhängt (Alter, Vorerkrankungen, Progression der Erkrankung). Die Kaplan-Meier-Kurven machen deutlich, wie kurz die Lebenserwartungen für metastasierte Patientinnen im palliativen Setting sind, jedoch wie hoffnungsvoll – trotz eines aggressiven Subtyps - therapiert werden kann, wenn eine Chance auf eine Heilung besteht.

5.4.2 Das Überleben im (neo)adjuvanten Setting

Das (neo)adjuvante Setting besteht aus einer Stichprobe von 204 Patientinnen und die Kurve des **invasiv krankheitsfreien Überlebens** ist in Abbildung 3 dargestellt. Die Grafik zeigt uns, dass nach zwei Jahren ca. 75% der Patientinnen krankheitsfrei sind und daher bereits 25% der Patientinnen ein Ereignis (Event) erlebt haben. Nach zehn Jahren sind 58% krankheitsfrei und daher haben 42% mindestens ein Ereignis durchgemacht. Ein Großteil der Ereignisse ist innerhalb von zwei Jahren nach Erstdiagnose eingetreten (62%). Nach vier Jahren haben sich längst 78% aller Events ereignet.

Vergleichbare Ergebnisse lieferte die retrospektive Analyse von Na Yuan et al. aus dem Jahr 2013, in der 156 triple-negative Patientinnen und Patienten über ihr Gesamt- und krankheitsfreies Überleben analysiert wurden. In ihren Kaplan-Meier-Kurven betrug die

3-JÜR 76% für das DFS, 85% für das GÜ. Die 3-JÜR in diesem Kollektiv beträgt für das DFS 72% und für das GÜ 81%. Die 5-JÜR deckt sich nahezu mit den 67% bzw. unseren 66% beim DFS;

im GÜ sind es 72% zu 74%. Die 7-JÜR beträgt in ihrer DFS-Analyse 64%, im GÜ 68%. Die Grazer Patientinnen haben ein 10-JÜR von 58% im DFS und 64% im GÜ. (56)

Eine weitere Studie von T. Ovcaricek et al. mit 269 triple-negativen Patientinnen und Patienten, die 2010 veröffentlicht wurde, zeigt ebenfalls sehr ähnliche Überlebensraten im DFS und GÜ. Angefangen mit einer ähnlichen Altersverteilung (Median unserer Patientinnen: 54 Jahre; Median der Vergleichsstudie: 55,3 Jahre), betragen das 5-JÜR im DFS vergleichbar mit unseren Daten 68,2% (66%) und das 5-JÜR im GÜ 74,5% (74%). Zusätzlich stellten T. Ovcaricek et al. fest, dass eine hohe Rezidivrate in den ersten drei Jahren nach Erstdiagnose zu beobachten war und es nachfolgend zu einer Abflachung der Rezidivraten in den folgenden drei Jahren. Dies entspricht exakt dem Verlauf der Überlebenskurven unseres Grazer Kollektivs. (2)

Ähnliche Ergebnisse wurden auch in anderen Publikationen festgestellt, in der Rezidive oder Metastasen bevorzugt in den ersten 2-3 Jahren nach Erstdiagnose entdeckt wurden. (4) Rückfälle, die das invasiv Krankheitsfreie-Überleben unterbrochen haben, waren hauptsächlich Fernmetastasen (46%).

Rezidive an der ipsilateralen Brust und brustabhängige oder – unabhängige Todesgeschehen kamen etwa gleich häufig vor (ca. 20%). Die Tatsache, dass sekundäre Mammakarzinome und brustexterne Karzinome seltener entstanden sind (ca. 7%), lässt darauf rückschließen, dass trotz regelrechter Therapie Tumorresiduen in der betroffenen Brust bzw. Mikrometastasen übrigblieben, die einen Rückfall ermöglichten.

Abbildung 4 präsentiert das **Fernmetastasen-freie Überleben im (neo)adjuvanten Setting**. Es wird immer das zeitlich erst aufgetretene Event berücksichtigt und da in diesem Fall der Tod nicht vor der Metastasierung eintreten kann, ist die Gesamtzahl der Metastasierungen, die im (neo)adjuvanten Setting eingetreten sind, klar ersichtlich und liegt bei 48. Auch hier treten Metastasierungen vor allem in den ersten zwei Jahren (58%) und hauptsächlich innerhalb von vier Jahren (73%) nach Erstdiagnose auf. Dent et al. stellte fest, dass das Auftreten von Metastasen bei triple-negativ Erkrankten signifikant öfter vorkam, als bei anderen Subtypen. Zudem wird von Dent et al. ein Peak der

Metastasendetektion zwischen dem zweiten und dritten Jahr beschrieben, wie es auch in unserem Kurvenverlauf sichtbar ist. (57)

Das **Rezidiv-freie Überleben im (neo)adjuvanten Setting** (Abbildung 5) hat einen sehr ähnlichen Kurvenverlauf zum DDFS. Ebenso hier treten Rückfälle in den ersten zwei Jahren besonders häufig auf (62%), aber auch innerhalb von vier Jahren (77%). Einen Rückfallhöhepunkt erreicht das triple-negative Karzinom typischerweise zwischen dem ersten und dritten Jahr. (47) Bei fünf Patientinnen ist zuerst eine Fernmetastasierung aufgetreten, anschließend ein Lokalrezidiv. Klinische Erfahrungen bestätigen, dass triple-negativer Brustkrebs schnell rückfällig werden kann. (58)

Rhee et al. untersuchte das Rezidiv-freie Überleben zwischen TNBC und nicht-TNBC-Patientinnen und Patienten und dokumentierte ein 4-JÜR von 85,5% bei TNBC, verglichen zu 94,2% bei nicht-TNBC. (59) Die TNBC-Patientinnen in dieser Arbeit zeigen ein 3-JÜR von 73,4% und damit sogar eine höhere Rezidivrate.

5.5 Die Chemotherapie beim triple-negativen Mammakarzinom

Der Grundgedanke dieser Arbeit ist es, die Überlebensraten der triple-negativen Patientinnen in Bezug auf ihre erhaltene Chemotherapie zu analysieren. Daher wird dieses Thema in einem gesonderten Kapitel diskutiert.

Das Leitlinienprogramm Onkologie der S3-Leitlinien besagt, dass bei triple-negativen Patientinnen und Patienten eine Chemotherapie indiziert ist, die entweder neoadjuvant oder adjuvant erfolgen kann, da sie hinsichtlich ihres Gesamtüberlebens gleichwertig sind. In beiden Therapieformen sollten ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten sein. (37)

5.5.1 pCR in der neoadjuvanten Chemotherapie

Die pCR ist definiert als fehlender Tumorzellnachweis in der Mamma und in der Axilla nach dem Durchführen einer neoadjuvanten Chemotherapie. Insbesondere beim triple-negativen Mammakarzinom wird die pCR (*pathologische Komplettremission*) als Surrogatmarker für den Nutzen einer Chemotherapie angesehen. (33,37)

Zahlreiche Publikationen bestätigen, dass das Erreichen einer Komplettremission die Langzeitprognose von betroffenen Personen enorm verbessern kann (60,61).

Triple-negative Karzinome scheinen chemosensitiver auf die neoadjuvante Therapie zu reagieren, daher erreichen TNBC-Erkrankte höhere pCR-Werte als nicht-triple-negative. (3,62)

Je chemosensitiver der Tumor, desto höher die pCR und desto höher die Lebenserwartung. C. Liedtke et al. konnten in ihrer Studie nachweisen, dass wenn TNBC-Patientinnen und -Patienten eine pCR erreichen, sie eine ähnliche Überlebenswahrscheinlichkeit zu anderen Subtypen besitzen, trotz ihrer bekannten Tumoraggressivität. (63) Aktuelle Erhebungen versprechen im pCR-Zustand ein 69% geringeres Risiko einen Rückfall zu erleiden als jene, die keine pCR vorweisen. (64) Die stärkste Assoziation zwischen pCR und besserer Langzeitprognose wurde bei Erkrankten mit einem aggressiven Brustkrebstyp, allen voran der triple-negative Typ, nachgewiesen. (65)

Die Auswertungen des Grazer Patientenkollektivs dieser Arbeit bestätigen den Benefit einer pathologischen Komplettremission in Bezug auf das Überleben. In unserem Kollektiv bekamen 105 Patientinnen eine neoadjuvante Chemotherapie, dabei mehrheitlich eine Kombination aus Anthrazyklinen und Taxanen (91,43%). Bei 101 Patientinnen wurde eine verlässliche pCR-Bestimmung durchgeführt. Davon haben 36 Patientinnen (36%) eine pCR (ypT0, ypN0 bzw. ypTis, ypN0) und 65 (64%) keine pCR erreicht.

G. Bianchini et al. bestätigen in ihrer Studie von 2016 ebenfalls, dass 30-40% der triple-negativen Patientinnen und Patienten nach einer Standard-Chemotherapie aus Anthrazyklinen und Taxanen eine pCR erreichen. (66) Ähnliche Resultate erzielten auch Wang et al. mit 38%er pCR-Rate bei TNBC im Vergleich zu 14% bei nicht-triple-negativ Erkrankten, nachdem eine neoadjuvante Chemotherapie mit Anthrazyklinen und Taxanen durchgeführt wurde. (67)

Alle vier Überlebensverläufe (GÜ, iDFS, DDFS, RFS) zeigen einen signifikanten Unterschied zwischen pCR- und nicht-pCR-Patientinnen (Abbildungen 6-9). Eine pathologische Komplettremission verspricht ein deutlich besseres Überleben bei den Grazer Patientinnen, die über einen Zeitraum von neun Jahren beobachtet wurden. Die 30 Todesfälle innerhalb dieses Beobachtungszeitraumes ereigneten sich mit 25 bei den Patientinnen, die nach der neoadjuvanten Therapie keine pCR erreicht haben. Nur 5 Patientinnen verstarben aus der pCR-Gruppe. Bezüglich des invasiv Krankheits-freien Überlebens waren die Ereignisse (zu 60% Fernmetastasen) mit deutlicher Mehrheit (82%)

bei nicht-pCR-Patientinnen entstanden. Ebenso in der Analyse der DDFS und RFS zeigen sich bis zu 85% häufiger Rückfälle bei nicht-pCR. Die Wahrscheinlichkeit, einen Rückfall innerhalb von fünf Jahren zu erleiden, beträgt bei nicht-pCR-Patientinnen und Patienten 40-50% (68). In unserem Patientenkollektiv sind es 43%.

Am häufigsten waren die Ereignisse (Events), die das ereignisfreie Überleben der Patientinnen unterbrachen, relativ bald nach Erstdiagnose zu verzeichnen. Auffällig ist jedoch ein starker Einbruch gegen Ende des Beobachtungszeitraumes, also ca. 9 Jahre nach Diagnosestellung im Überleben der pCR-Patientinnen. Das zunehmende Alter der Betroffenen ist nach wie vor ein relevanter Prognosefaktor und könnte damit als Ursache in Erwägung gezogen werden. (69)

Oft wird betont, dass insbesondere die Kombination aus Anthrazyklinen und Taxanen, wie sie auch in der neoadjuvanten Therapie der Grazer Patientinnen angewendet wurde, viel höhere pCR-Raten verspricht. (70) Dieras et al. beschreiben ihre Studie, in der 200 Brustkrebspatientinnen in Anthrazyklin-/Cyclophosphamid-basierter und Anthrazyklin-/Taxan-basierter Chemotherapie randomisiert wurden. Eine Komplettremission zeigte sich in nur 10% der ersten Gruppe, jedoch in 16% der Patientinnen mit Anthrazyklin- und Taxan-basierter Therapie. (71) Das „National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol B-27“ präsentierte eine große präoperative Studie für TNBC mit einem Stichprobenumfang von 2411 Patientinnen und Patienten und konnte nachweisen, dass das Hinzufügen eines Taxans zu einem Anthrazyklin die pCR-Rate verdoppeln konnte. (68)

5.5.2 Vergleich der adjuvanten Chemotherapieschemata

Die adjuvante Chemotherapie erfolgte bei den 86 Grazer Patientinnen mehrheitlich aus einer Monotherapie mit Anthrazyklinen (46,51%). Jedoch erhielt fast jeder Dritte eine Kombinationstherapie aus Anthrazyklinen und Taxanen (31,40%) und nur ein sehr kleiner Teil wurde ausschließlich mit Taxanen behandelt. Der restlichen 18,60% bekamen hingegen Medikamente aus anderen Gruppen (siehe Tabelle). Mit Abstand am häufigsten war der Folsäure-Antagonist Methotrexat vertreten.

Diese Chemotherapieschemata wurden nach ihren Überlebensverläufen (GÜ, iDFS, DDFS, RFS) analysiert (Abbildungen 10-13).

adjuvantes Medikament	absoluter Anteil	relativer Anteil
<i>Methotrexat + Cyclophosphamid + 5-FU</i>	7	44 %
<i>Methotrexat + 5-FU</i>	2	12,5 %
<i>Methotrexat + 5-FU + sonstige</i>	2	12,5 %
<i>Capecitabin</i>	1	6 %
<i>Carboplatin</i>	2	12,5 %
<i>Sonstige</i>	2	12,5 %
Gesamt	16	100,0 %

Tabelle 29: Gruppen der adjuvanten Chemotherapeutika

In allen Überlebenskurven zeigen „sonstige“ Chemotherapeutika schlechtere Verläufe als die klassischen Anthrazyklin-Mono- und Duotherapien.

Im Gesamtüberleben kann man feststellen, dass nach 8 Jahren nur noch die Hälfte der Patientinnen lebt, während in den Anthrazyklin-Gruppen über 75% noch am Leben sind.

In den Fernmetastasen- und Rezidiv-freien Überleben unterscheiden sich die Kurven sogar signifikant.

Die Verläufe der Anthrazyklin- Mono- und Duotherapien ähneln sich auf allen Ebenen sehr. Jedoch betonen einige Studien, dass es besonders wichtig ist, Taxane in die Chemotherapieschemata der TNBC-Erkrankten mitreinzunehmen. (47,72) Dies ist konträr zu den Überlebenswahrscheinlichkeiten unserer Grazer Patientinnen, bei denen die Anthrazyklin-Monotherapien sogar ein günstigeres Überleben zeigten. Dies könnte jedoch damit erklärt werden, dass primär eine geringere Risikokonstellation bei diesen Betroffenen vorzufinden war.

Methotrexat-basierte Chemotherapien zeigten auch in anderen Erhebungen schlechtere Resultate als Anthrazyklin-basierte. Di Leo A et al. präsentierte in einer Metaanalyse aus randomisierten Studien, dass im adjuvanten Setting Anthrazyklin-basierte Regimes im Vergleich zu CMF-Regimes (Cyclophosphamid-Methotrexat-5-FU) eine 23% Reduktion im Rezidivrisiko aufzeigten. (73) Im RFS der adjuvant behandelten Grazer Patientinnen zeigte sich eine 30% Reduktion des Rezidivrisikos durch Anthrazyklin-basierte Therapien (Abbildung 13).

Die Effektivität von Capecitabine in der adjuvanten Chemotherapie der TNBC wurde in anderen Studien ebenfalls nicht so hoch beschrieben, wie es bei den Hormonrezeptor-Positiven der Fall war. (62,66) Konträr zu diesen Ergebnissen demonstrierte die

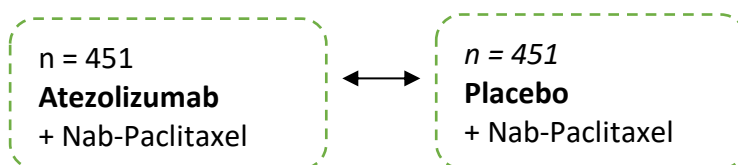
CREATE-X Studie jedoch verbesserte Outcomes von 14% im DFS und von 8% im GÜ innerhalb von fünf Jahren. (74)

Platinsalze, wie Carboplatin, die in der neo- oder adjuvanten Therapie angewendet werden, zeigten eine vergleichbar gute Effektivität wie Taxane, jedoch ein höheres Toxizitätsprofil. (74) Daher wird die Anthrazyklin- und Taxan-basierte (neo)adjuvante Chemotherapie nach wie vor in den allermeisten Publikationen als optimale Therapie angesehen. (72)

5.6 Neue Perspektiven des triple-negativen Mammakarzinoms

Die relativ eingeschränkt wirksamen Therapieformen des triple-negativen Mammakarzinoms erfordern eine Intensivierung der Forschung in diesem Bereich. So brachten in den vergangenen Jahren zwei große Studien sehr vielversprechende Ergebnisse zur Therapie des TNBC. Der Therapieansatz ist eine Immuntherapie für TNBC, die bisher nur für andere Brustkrebsformen zur Auswahl stand.

Die IMpassion130-Studie (2018) beschreibt einen erfolgreichen Therapieansatz für Patientinnen und Patienten im metastasierten Setting. Unter den derzeitigen Therapiemöglichkeiten ohne Immuntherapie versterben metastasierte TNBC-Erkrankte im Durchschnitt innerhalb von 1-2 Jahren. (51) Die erfolgsversprechende Behandlung besteht aus der Kombination von dem Immuntherapeutikum Atezolizumab und dem Zytostatikum Nab-Paclitaxel. In einer Phase 3 Studie wurden bisher unbehandelte metastasierte Patientinnen und Patienten jeweils in zwei Gruppen aufgeteilt und über eine mediane Beobachtungszeit von 12,9 Monaten evaluiert:



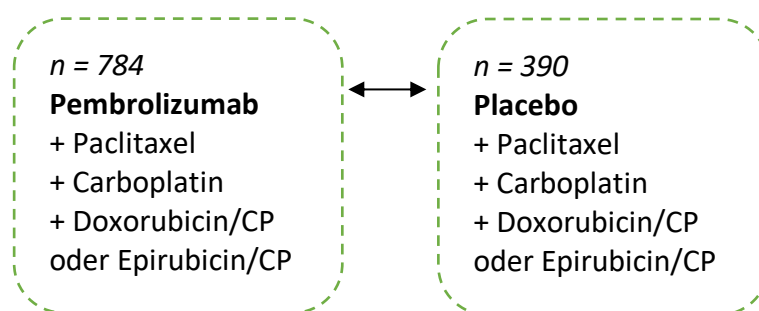
Das progressionsfreie Überleben war mit Atezolizumab 2,5 Monate länger und das Gesamtüberleben sogar 3,7 Monate länger als bei Placeboeinnahme. (5,51) Jedoch wurde entdeckt, dass der größte Benefit durch Atezolizumab bei Erkrankten mit mindestens 1% PD-L1 (programmed death receptor ligand 1)-Expression auf ihrer Tumoroberfläche erzielt werden kann. (51) Das sind bereits 40% aller metastasierter TNBC-Patientinnen und Patienten. (51)

PD-L1-Rezeptoren des Tumors blockieren die T-Zell-Antwort des Körpers und der Tumor vermehrt sich dadurch ungehindert. (75) Therapieziel ist die Aufhebung dieser Blockade durch gezielte Anti-PD-L1-Substanzen (Checkpoint-Inhibitoren). (75) Aus diesem Grund ist es wichtig, eine PD-L1-Expressions-Testung bei erkrankten Personen durchzuführen, um die für diese Immuntherapie Geeigneten zu selektieren. (51)

Damit konnte mit der Immuntherapie ein bedeutsamer Fortschritt in der Erstlinientherapie des metastasierten triple-negativen Mammakarzinoms nachgewiesen werden.

Dr. Rita Nanda (Direktorin des Brustkrebsprogramms der Universität Chicago) ist überzeugt, dass diese Immuntherapie und die damit verbundene PD-L1-Testung immer mehr und erfolgreich in die zukünftigen Behandlungspläne des TNBC integriert werden. (76) Die Kombinationstherapie von Atezolizumab mit Nab-Paclitaxel hat bereits im März 2019 die Zulassung erhalten. (76)

Eine weitere erfolgreiche Studie wurde auf dem Jahresmeeting der ESMO (European Society of Medical Oncology) 2019 präsentiert, die Erkrankte mit TNBC im Frühstadium untersucht hat. (77) Die KEYNOTE-522-Studie fügte in einer neoadjuvanten Phase 3 Studie Pembrolizumab zu einem klassischen neoadjuvanten Therapieschema hinzu. Beide Gruppen erhielten zusätzlich Doxorubicin/Cyclophosphamid (CP) oder Epirubicin/ Cyclophosphamid. Das mediane Follow-up betrug in dieser Studie 15,5 Monate:



Als Primary Outcome wurden das Ereignisfreie-Überleben und die pCR definiert. Bei den Resultaten zeigte die Pembrolizumab-Gruppe eine signifikant und deutlich höhere pCR-Rate (64,8%) als die Placebo-Gruppe (51,2%) (78). Im Vergleich dazu haben im Grazer Kollektiv dieser Diplomarbeit ohne Immuntherapie nur 34,29% eine Komplettremission (pCR) erreicht (siehe Kapitel 4.3.6). Laut Erstautor Prof. Schmid äußert sich eine höhere pCR in selteneren Rückfällen. (77) Ebenso war das Ereignisfreie-Überleben im Pembrolizumab-Arm länger. (77) Pembrolizumab greift ähnlich dem Atezolizumab, ebenfalls als Checkpoint-Inhibitor den PD-1-Rezeptor an. Daher dient auch hier das PD-1 bzw. sein Ligand PD-L1 als Biomarker, um die Ansprechrate der Patientinnen und

Patienten für die Immuntherapie einzuschätzen. Bezüglich der Tumorgröße (T1-T4) konnten Betroffene aller Tumorgrößen von Pembrolizumab profitieren. (78)
Mit beiden Studien konnte Erstautor Prof. Peter Schmid einen weiten Schritt in eine hoffnungsvollere Zukunft des triple-negativen Mammakarzinoms setzen.

6 Konklusion

Das triple-negative Mammakarzinom ist ein Subtyp des Brustkrebses, welches für sein aggressives Wachstum, seine biologische Heterogenität, einem relativ jungen Erkrankungsalter und seinem höheren Rezidivrisiko charakteristisch ist. (7)
Diese Kennzeichen bestätigen sich auch in der Analyse dieser Diplomarbeit in der Patientenstichprobe des Universitätsklinikums Graz von 2006-2015. Da die Chemotherapie der Grundbaustein für diesen Subtyp darstellt, ist es besonders relevant diese zu optimieren. Dafür sollten immer wieder Überlebensverläufe von erkrankten Personen über einen bestimmten Zeitraum analysiert und die Therapieformen überdacht werden, so wie es auch Grundgedanke dieser Arbeit ist. Diese Diplomarbeit bestätigt die Annahme von mehreren internationalen Studien, dass das Erreichen einer pCR durch neoadjuvante Chemotherapie sehr wichtig ist, um langfristig prognostisch günstige Verläufe zu erzielen. Außerdem kann aus dieser Diplomarbeit schlussgefolgert werden, dass die klassische Kombinations-therapie aus Anthrazyklinen und Taxanen oder die Monotherapie aus Anthrazyklinen im adjuvanten Setting bessere Erfolge erzielt als die Gabe von anderen Chemotherapeutika-Klassen, die ebenfalls in den onkologischen Leitlinien zur Therapie aufgezählt werden. (22) Trotz Erreichen von signifikanten Ergebnissen in diesen Fragestellungen, weist diese Diplomarbeit Limitationen auf.

6.1 Limitationen

Die Gesamtstichprobe der Patientinnen und Patienten musste von ursprünglich 402 auf 221 reduziert werden. 181 Erkrankte mussten aus diversen Gründen ausgeschlossen werden (Siehe „Einschlusskriterien“ auf S.31).

Die Analyse beschränkt sich auf einen Zeitraum von neun Jahren, in dem sich Therapie-
regimes immer wieder gewandelt haben und daher kein durchgehend einheitliches
Therapieschema vernehmbar war.

Ein limitierender Faktor stellte ebenso die uneinheitliche Dokumentation der
Patientendaten über diesen Zeitraum von neun Jahren dar.

Wichtig zu erwähnen ist ebenso, dass die Chemotherapien in unterschiedlichen
Dosierungen verabreicht werden. Diese wurden in den Analysen nicht im Detail
berücksichtigt.

Schlussendlich stellt diese Arbeit eine retrospektive Analyse dar. Daher wurden diese
Patientinnen für ihre Therapien nicht in randomisierte Gruppen aufgeteilt.

10 Literaturverzeichnis

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015 Mar 1;136(5):E359–86.
2. Ovcaricek T, Frkovic SG, Matos E, Mozina B, Borstnar S. Triple negative breast cancer - Prognostic factors and survival. *Radiol Oncol*. 2011;45(1):46–52.
3. Dawson SJ, Provenzano E, Caldas C, Ka L, Centre S, Way R. Triple negative breast cancers : Clinical and prognostic implications. *Eur J Cancer*. 45:27–40. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0959-8049\(09\)70013-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0959-8049(09)70013-9)
4. Cao H, Yan M, Wang S, Zheng T, Xu R, Chen Y, et al. Clinical characteristics and prognosis of triple-negative breast cancer. *Chinese-German J Clin Oncol*. 2009;8(8):471–5.
5. Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, et al. Atezolizumab and nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(22):2108–21.
6. Denkert C, Park YH, Hui R, Harbeck N, Takahashi M, Foukakis T, et al. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. 2020;
7. Marra A, Viale G, Curigliano G. Recent advances in triple negative breast cancer : the immunotherapy era. 2019;1–9.
8. (IARC) IA for R on C. Latest global cancer data:Cancer burden rises to 18.1 million new cases and 9.6 million cancer deaths in 2018. Available from: <http://gco.iarc.fr/>,
9. „Leitlinienprogramm Onkologie“ der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. der DK. Leitlinienprogramm Onkologie Brustkrebs im frühen Stadium Patientinnenleitlinie. Available from: www.leitlinienprogramm-onkologie.de
10. AUSTRIA S. An Bösartigen Neubildungen Gestorbene seit 1970 nach Geschlecht und Bundesländern (absolut und altersstandardisierte Sterberaten). Available from: https://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/todesursachen/todesursachen_ausgewahlte/022005.html
11. Peters E, Anzeneder T, Jackisch C, Dimpfl T, Kunz G, Katalinic A, et al. Versorgung primärer Mammakarzinome bei älteren Frauen mit adjuvanter Therapie: Retrospektive Analyse der Daten von über 3 000 Patientinnen der PATH-Biobank nach zweijährigem Followup. *Dtsch Arztebl Int*. 2015 Aug 31;112(35–36).
12. Bernhard Wörmann, Stefan Aebi, Marija Balic, Thomas Decker, Tanja Fehm, Richard Greil, Nadia Harbeck, Barbara Krug, Friedrich Overkamp, Oliver Rick, Frederik Wenz DL. Onkopedia: Mammakarzinom der Frau. *Kompand Internist Onkol*. 2006;4215–331.
13. Böcker, Denk, Heitz „Pathologie“ 2004.
14. Edgar Petru Gynäkologie-Skript 2017.
15. Amboss. Mammakarzinom - Wissen für Mediziner.
16. <https://www.amboss.com/de/wissen/Mammakarzinom>.
17. Fehm PD. Brustkrebs - Klassifikation | DKG. <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/brustkrebs/klassifikation.html>
18. Sauer H. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge – Mammakarzinom Tumormanual. 2005.
19. Dawood S, Lei X, Litton JK, Buchholz TA, Hortobagyi GN, Gonzalez-Angulo AM. Incidence of brain metastases as a first site of recurrence among women with triple receptor-negative breast cancer. *Cancer*. 2012;118(19):4652–9.

20. ÖK. Empfehlungen für Männer & Frauen - Österreichische Krebshilfe.
<https://www.krebshilfe.net/information/krebsfrueherkennung/empfehlungen-fuer-maenner-frauen/>
21. Onkologie K. <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/brustkrebs/diagnose/diagnoseverfahren-ultraschall.html>.
22. Onkologie L. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. 2018.
23. ÖR. Mamma - Empfehlungen - Orientierungshilfe Radiologie.
<http://orientierungshilfe.vbdo.at/empfehlungen/I/>
24. DK. Diagnoseverfahren Biopsie bei Brustkrebs | DKG.
<https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/brustkrebs/diagnose/diagnoseverfahren-biopsie.html>
25. Badve SS, Beitsch PD, Bose S, Byrd DR, Chen VW, Mayer IA, et al. Members of the Breast Expert Panel. 2017;
26. TU for ICC. TNM | UICC. <https://www.uicc.org/resources/tnm>
27. JH. Staging & Grade - Breast Pathology | Johns Hopkins Pathology.
28. <https://pathology.jhu.edu/breast/staging-grade/>.
29. Berlin C. Neue TNM-Klassifikation bei Brustkrebs. moz-extension://62e22e41-a7b0-4829-a067-4e55eaf126c5/enhancedreader.html?openApp&pdf=https%3A%2F%2Fpathologieccm.charite.de%2Ffileadmin%2Fuser_upload%2Fmicrosites%2Fm_cc05%2Fpathologieccm%2FDiagnostik%2FDiagnostik_Mammopathologie%2Fmamma_Klassifikation
30. Giuliano, Armando E., James L. Connolly, Stephen B. Edge, Elizabeth A. Mittendorf, Hope S. Rugo, Lawrence J. Solin, Donald J. Weaver, David J. Winchester and GNH. Giuliano, Armando E., James L. Connolly, Stephen B. Edge, Elizabeth A. Mittendorf, Hope S. Rugo, Lawrence J. Solin, Donald J. Weaver, David J. Winchester, and Gabriel N. Hortobagyi. 2017. "Breast Cancer-Major Changes in the American Joint Committee o.
31. Christgen, M., Länger, F. & Kreipe H. Christgen, M., Länger, F. & Kreipe, H. Histologisches Grading beim Mammakarzinom. Pathologie 37, 328–336 (2016). <https://doi.org/10.1007/s00292-016-0182-8>.
32. Behrends J. Duale Reihe Physiologie 2. Auflage Molekulare Subtypen des Mammakarzinoms.
33. Waks AG, Winer EP. Breast Cancer Treatment: A Review. JAMA - J Am Med Assoc. 2019;321(3):288–300.
34. Witzel PDI. Prognostische und prädiktive Faktoren Ein Überblick.
<https://mammamia-online.de/brustkrebs/brustkrebsbehandlung/prognostische-und-praediktive-faktoren/>
35. Irvin WJ, Carey LA. What is triple-negative breast cancer? Eur J Cancer 2008;44(18):2799–805. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2008.09.034>
36. Dietmar P. Berger RM. Das Rote Buch - Hämatologie und Internistische Onkologie 2017.
37. LO. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms Leitlinie (Langversion).
38. Jänicke F. Endokrine Therapie des Mammakarzinoms. Geburtshilfe Frauenheilkd 1988 Oct 17;48(10):677–86. <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-2008-1026409>
39. Innovatives Wirkprinzip beim HER2-positiven Mammakarzinom: HER2-Dimerisierungs-Inhibition mit Pertuzumab - Oncotrends - Oncotrends.
<https://www.oncotrends.de/innovatives-wirkprinzip-beim-her2-positiven->

- mammakarzinom-her2-dimerisierungs-inhibition-mit-pertuzumab-422386/
40. HER2-Diagnostik Ein Leitfaden für Brustkrebs-Patientinnen.
 41. Brustkrebszentrale. Chemotherapie Brustkrebs | Wann & wie starten? - Brustkrebszentrale – Brustkrebszentrale.
<https://www.brustkrebszentrale.de/behandeln/therapieformen/chemotherapie/>
 42. Chemotherapie bei Brustkrebs | DKG <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/brustkrebs/therapie/chemotherapie.html>
 43. Possinger K. Primärtherapie des Mammakarzinoms.
 44. Therapiealgorithmus G. Therapiealgorithmus Balic/Suppan 03/2019.
 45. Schemper M ST. A note on quantifying follow-up in studies of failure time. *Control Clin Trials* 1996;17:343–6.
 46. Hudis CA, Barlow WE, Costantino JP, Gray RJ, Pritchard KI, Chapman JW, et al. Proposal for Standardized Definitions for Efficacy End Points in Adjuvant Breast Cancer Trials : The STEEP System. *2020*;25(15):2127–32.
 47. Laurentiis D, Press D. The role of taxanes in triple-negative breast cancer : literature review. *2015*;4303–18.
 48. Agarwal G, Nanda G, Lal P, Mishra A. Outcomes of Triple-Negative Breast Cancers (TNBC) Compared with Non-TNBC : Does the Survival Vary for All Stages ? *World J Surg.* 2016;
 49. Bauer KR, Brown M, Cress RD, Parise CA, Caggiano V. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype: A population-based study from the California Cancer Registry. *Cancer.* 2007;109(9):1721–8.
 50. SA. Brust Inzidenzen Available from:
https://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/krebserkrankungen/brust/index.html
 51. Colleoni M, Cole BF, Viale G, Regan MM, Price KN, Maiorano E, et al. JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY Classical Cyclophosphamide , Methotrexate , and Fluorouracil Chemotherapy Is More Effective in Triple-Negative , Node- Negative Breast Cancer : Results From Two Randomized Trials of Adjuvant Chemoendocrine Therapy f. *2010*;28(18).
 52. Deutsches Krebsforschungszentrum. Brustkrebs: Klassifikation und Stadieneinteilung;
<https://www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/brustkrebs/stadieneinteilung.php>.
 53. Adjuvant S. Significance of ipsilateral breast tumour recurrence. *1991*;(8763).
 54. Analysis B. The Impact of Radiation on Early Breast Carcinoma Survival. *1996*;1035–42.
 55. Heterogeneity DTHE. NEW STRATEGIES FOR TRIPLE NEGATIVE BREAST CANCER – DECIPHERING THE HETEROGENEITY. *2015*;20(4):782–90.
 56. Yuan NA, Meng MIN, Liu C, Feng LU, Hou LEI, Ning Q, et al. Clinical characteristics and prognostic analysis of triple - negative breast cancer patients. *2014*;245–51.
 57. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, Hanna WM, Kahn HK SC, Lickley LA, Rawlinson E, Sun P NS. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, Hanna WM, Kahn HK, Sawka CA, Lickley LA, Rawlinson E, Sun P, Narod SA (2007) Triplenegative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res* 13:4429–4434.
 58. Kassam F, Enright K, Dent R, Dranitsaris G, Myers J, Flynn C, et al. Survival outcomes for patients with metastatic triple-negative breast cancer: Implications for

- clinical practice and trial design. *Clin Breast Cancer*. 2009 Feb 1;9(1):29–33.
59. Rhee J, Han S, Oh D, Kim JH, Im A, Han W, et al. triple-negativity in node-negative breast cancer. 2008;8:1–8.
 60. *Ärztblatt*. <https://www.aerzteblatt.de/archiv/190610/Fortgeschrittenes-Triple-negatives-Mammakarzinom-Immuntherapien-in-Pruefung>.
 61. Fisher CS, Ma CX, Gillanders WE, Aft RL, Eberlein TJ, Gao F, et al. Neoadjuvant Chemotherapy Is Associated with Improved Survival Compared with Adjuvant Chemotherapy in Patients with Triple-Negative Breast Cancer Only after Complete Pathologic Response. 2012;253–8.
 62. Kern P, Kalisch A, Minckwitz G Von, Pu C, Kolberg H, Pott D, et al. chemotherapy with carboplatin and docetaxel in triple-negative , early-stage breast cancer : a multicentric analysis of rates of pathologic complete response and survival. 2015;1–8.
 63. Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, André F, Tordai A, Mejia JA, et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(8):1275–81.
 64. SABCS 2018: pCR-Befund hilft Übertherapie bei Brustkrebs zu verringern | medonline. <https://medonline.at/10021976/2018/sabcs-2018-50-reduziertes-rezidivrisiko-bei-her2-brustkrebs-3/>
 65. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: The CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*. 2014;384(9938):164–72. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62422-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62422-8)
 66. Bianchini G, Balko JM, Mayer IA, Sanders ME, Gianni L. Triple-negative breast cancer: challenges and opportunities of a heterogeneous disease. *Nat Publ Gr* 2016; <http://dx.doi.org/10.1038/nrclinonc.2016.66>
 67. De Ruijter TC, Veeck J, De Hoon JPJ, Van Engeland M, Tjan-Heijnen VC. Characteristics of triple-negative breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2011;137(2):183–92.
 68. Nahleh Z. Neoadjuvant chemotherapy for “triple Negative” breast cancer: A review of current practice and future outlook. *Med Oncol*. 2010;27(2):531–9.
 69. Albain KS, Allred DC CG. Albain KS, Allred DC, Clark GM. Breast cancer outcome and predictors of outcome: are there age differentials? *J.Natl.Cancer Inst.Monogr* 1994;35-42.
 70. Houssami N, Macaskill P, Minckwitz G Von, Marinovich ML, Mamounas E. Meta-analysis of the association of breast cancer subtype and pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy q. *Eur J Cancer*.2012;48(18):3342–54. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2012.05.023>
 71. Dieras V, Fumoleau P, Romieu G et al. Dieras V, Fumoleau P, Romieu G, et al. Randomized parallel study of doxorubicin plus paclitaxel and doxorubicin plus cyclophosphamide as neoadjuvant treatment of patients with breast cancer. *J Clin Oncol*. 2004;22:4958–65. doi:10.1200/JCO. 2004.02.122.
 72. Albain K, Anderson S, Arriagada R, Barlow W, Bergh J, Bliss J, et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: Meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials. *Lancet*. 2012;379(9814):432–44. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61625-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61625-5)
 73. Di Leo A, Isola J, Piette F et al. Di Leo A, Isola J, Piette F, et al. A meta-analysis of phase III trials evaluating the predictive value of HER2 and topoisomerase II alpha in early breast cancer patients treated with CMF or anthracycline-based adjuvant therapy. *Cancer Res*2009;69: Abstr. .

74. Eid R, Lambertini M, Kourie HR. Triple-negative breast cancer : current perspective on the evolving therapeutic landscape. 2019;431–7.
75. C. Fremd AS. Immun-Checkpoint-Blockade des triple-negativen Mammakarzinoms - Oncotrends - Oncotrends. <https://www.oncotrends.de/immun-checkpoint-blockade-des-triple-negativen-mammakarzinoms-427095/>
76. DRN. The emerging role of immunotherapy for the treatment of early and advanced breast cancer - ecancer. <https://ecancer.org/en/video/8528-the-emerging-role-of-immunotherapy-for-the-treatment-of-early-and-advanced-breast-cancer>
77. EC 2019. ESMO 2019: Mehr Remissionen bei triple-negativem Brustkrebs mit Pembrolizumab | medonline. <https://medonline.at/10036773/2019/esmo-2019-mehr-remissionen-bei-brustkrebs-mit-pembrolizumab/>
78. DCS. ESMO 2019: Hoffnung beim frühen triple-negativen Brustkrebs. <https://medonline.at/10036874/2019/esmo-2019-hoffnung-beim-fruehen-triple-negativen-brustkrebs/>