

Diplomarbeit

Update des Triple-negativen Mammakarzinoms

eingereicht von

Matthias Motschilnig

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor(in) der gesamten Heilkunde

(Drⁱⁿ. 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

Priv.-Doz. Dr.med.univ. Dr.scient.med. Christoph Suppan

Dr.med.univ. Eva Valentina Klocker

Graz, am 31.03.2025

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.

Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass, sofern bei der Erstellung dieser Arbeit Künstliche Intelligenz (KI) Werkzeuge zur Generierung und/oder Korrektur bestimmter Textpassagen verwendet wurden, dieser Einsatz unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und den Vorgaben meiner Universität erfolgte, sowie in Folge dies transparent gemacht und in angemessener Weise gekennzeichnet wurde.

Graz, am 31.03.2025

Matthias Motschilnig eh.

Danksagungen

An erster Stelle möchte ich mich bei meinen Betreuern Priv.-Doz. Dr.med.univ. Dr.scient.med. Christoph Suppan, sowie Dr.med.univ. Eva Valentina Klocker für ihre ständige und umfassende Unterstützung während meiner Diplomarbeit bedanken.

Einen besonderen Dank möchte ich auch an meine Familie, die mir mein Medizinstudium überhaupt erst ermöglicht hat, und mir immer hilfsbereit zur Seite stand, sowie an meine Freunde und meine Freundin Hanna, welche mich stets unterstützt haben, richten.

Zusammenfassung

Das triple-negative Mammakarzinom (TNBC) macht etwa 10–20% aller Brustkrebsfälle aus und stellt aufgrund seines aggressiven Verlaufs und der begrenzten therapeutischen Optionen eine erhebliche Herausforderung in der Onkologie dar. Charakteristisch für diese Krebsform ist das Fehlen von Östrogen- und Progesteronrezeptoren sowie des Wachstumsfaktor-Rezeptors HER2/neu. Daher können zielgerichtete Therapien, die auf diese Rezeptoren abzielen, nicht angewendet werden. Dies schränkt die Behandlungsoptionen erheblich ein, weshalb die systemische Chemotherapie die zentrale Behandlungsmethode darstellt. Der aggressive Charakter des TNBC und seine Tendenz, frühzeitig zu metastasieren, führen zu einem schlechteren Gesamtüberleben (OS) und krankheitsfreien Überleben (DFS) im Vergleich zu anderen Brustkrebsformen. Dennoch hat der Einsatz von neuen Therapiestrategien wie u.a. Immuncheckpoint- Inhibitoren und PARP-Inhibitoren einen wesentlichen Einfluss auf die Therapie des TNBC.

Das Ziel dieser Diplomarbeit besteht darin, das Outcome von Patient*innen mit immunhistochemisch gesichertem TNBC in einem Setting außerhalb von Studien zu analysieren. Es wurden dafür 349 Patient*innen, die seit dem Jahr 2006 an der klinischen Abteilung für Onkologie der Medizinischen Universität Graz behandelt wurden und werden, eingeschlossen. Von diesen Patient*innen erhielten 241 eine neoadjuvante Chemotherapie (NACT), welche nach wie vor die zentrale Behandlungsstrategie beim frühen TNBC darstellt.

Es wurde eine umfassende Auswertung der klinischen Parameter durchgeführt, um das Überleben der Patient*innen anhand des DFS, OS sowie der Prognose nach Metastasierung zu bewerten. Zu den untersuchten Variablen gehören unter anderem das Vorliegen einer pathologischen Komplettremission (pCR), der RCB-Score, die Tumorgröße, das Diagnosedatum, das Grading, sowie die Art der Behandlung.

Die Ergebnisse zeigen, dass DFS und OS der analysierten Patient*innen insgesamt im erwarteten Bereich liegen, und auch dem aktuellen Stand der wissenschaftlichen Evidenz entsprechen. Insbesondere die NACT, das Erreichen einer pCR sowie der RCB-Score erwiesen sich als entscheidende Parameter für das Outcome. So liegt beispielsweise die kumulative Gesamtüberlebensrate der Gruppe ohne pCR nach 50 Monaten bei rund 65 %, während die Überlebensrate in der pCR-Gruppe bei etwa 85 % liegt. Nach 100 Monaten sinkt die OS-Rate der Gruppe ohne pCR auf etwa 55 %, während sie in der pCR-Gruppe

nach wie vor bei rund 80% liegt. Beide Faktoren korrelieren signifikant mit einem verbesserten Outcome und betonen die Notwendigkeit der NACT als Standardbehandlung für das frühe TNBC zum aktuellen Zeitpunkt.

Abstract

Triple-negative breast cancer (TNBC) accounts for approximately 10–20% of all breast cancer cases and poses a significant challenge in oncology due to its aggressive course and limited therapeutic options. This type of cancer is characterized by the absence of estrogen and progesterone receptors, as well as the HER2/neu growth factor receptor. Therefore, targeted therapies that focus on these receptors cannot be applied. This greatly restricts treatment options, often leaving systemic chemotherapy as the central treatment method. The aggressive nature of TNBC and its tendency to metastasize early lead to poorer overall survival (OS) and disease-free survival (DFS) compared to other breast cancer types.

The aim of this thesis is to analyze the outcome of 349 patients with immunohistochemically confirmed TNBC who have been treated at the Clinical Division of Oncology at the Medical University of Graz since 2006. Of these patients, 241 received neoadjuvant chemotherapy (NACT), which continues to be considered the central treatment strategy for early TNBC. A comprehensive evaluation of clinical parameters was conducted to assess the patients' survival based on DFS, OS, and prognosis after metastasis. Variables examined included, among others, the presence of a pathological complete response (pCR), the Residual Cancer Burden (RCB) score, tumor size, date of diagnosis, tumor grading as well as the type of treatment?

The results show that DFS and OS of the analyzed patients are overall within the expected range and align with current scientific evidence. In particular NACT, the achievement of a pCR and the RCB-score proved to be decisive parameters for patient outcomes. For example, the cumulative overall survival rate of the group without pCR after 50 months is around 65%, while the survival rate in the pCR group is approximately 85%. After 100 months, the OS rate of the group without pCR decreases to about 55%, while it remains at around 80% in the pCR group. Both factors correlate significantly with improved outcomes and emphasize the necessity of NACT as the current standard treatment for early TNBC.

Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung	II
Danksagungen	III
Zusammenfassung	IV
Abstract.....	VI
Abkürzungen und Glossar	X
Abbildungsverzeichnis	XI
Tabellenverzeichnis.....	XII
1 Einleitung	1
1.1 Epidemiologie des Mammakarzinoms	2
1.2 Entwicklung, Funktion und Anatomie der weiblichen Brust	2
1.3 Pathogenese und Risikofaktoren des Mammakarzinoms	3
1.4 Lokalisation des Mammakarzinoms	4
1.5 Klinisches Bild des Mammakarzinoms	4
1.6 Vorstufen und Formen des Mammakarzinoms	5
1.7 Prävention und Früherkennung von Mammakarzinomen	6
1.8 Diagnostik des Mammakarzinoms	7
1.8.1 Anamnese und Klinik	7
1.8.2 Mammographie.....	7
1.8.3 Magnetresonanztomographie.....	7
1.8.4 Sonografie.....	8
1.8.5 Histologie	8
1.9 Klassifikation des Mammakarzinoms	9
1.9.1 TNM-Klassifikation	9
1.9.2 Grading	11
1.9.3 Molekulare Subtypen.....	12
1.9.4 Östrogenrezeptor-, Progesteronrezeptor- und HER2 Status.....	13
2 Therapie des Mammakarzinoms mit Fokus auf das TNBC	15
2.1 Operative Therapie	16
2.2 Chirurgische Besonderheiten in Hinblick auf das TNBC	18
2.3 Strahlentherapie	19
2.4 Einsatz der Chemotherapie beim TNBC	20

2.4.1	Pathologische Komplettremission unter NACT	20
3	Therapie des frühen TNBC.....	22
3.1	Neoadjuvante Chemotherapie des frühen TNBC	22
3.1.1	Dose-Dense Chemotherapie	23
3.1.2	Pembrolizumab in der Therapie des frühen TNBC.....	24
3.1.3	Atezolizumab in der Therapie des frühen TNBC.....	25
3.1.4	Therapie von Tumorresiduen nach neoadjuvanter Therapie	26
3.2	Palliative Therapie des fortgeschrittenen TNBC.....	27
3.2.1	Therapie bei positivem PD-L1-Status	28
3.2.2	Therapie bei Keimbahn-BRCA-Mutation	29
3.2.3	Therapie bei Keimbahn- <i>BRCA</i> -Mutation und negativem PD-L1-Status	30
3.2.4	Zweitlinientherapie des mTNBC.....	31
4	Nebenwirkungsmanagement der Therapie des TNBC	33
4.1	Febrile Neutropenie	33
4.2	Kardiale Toxizität.....	34
4.3	Polyneuropathien.....	34
4.4	ICI-assoziierte Nebenwirkungen	35
5	Ziel der Auswertung	37
6	Material und Methoden	38
6.1	Patient*innenkollektiv und Einschlusskriterien für die Analyse.....	38
6.2	Datenherkunft, Datenerfassung und Auswertung.....	39
7	Ergebnisse.....	40
7.1	Altersverteilung	40
7.2	Eigenschaften der Patient*innenkohorte ohne neoadjuvante Therapie.....	42
7.3	Eigenschaften der Patient*innenkohorte mit primär mTNBC	43
7.4	Überlebenskurven in Abhängigkeit diverser Prognosefaktoren.....	44
7.4.1	DFS und OS in Abhängigkeit einer pCR unter NACT	44
7.4.2	DFS und OS in Abhängigkeit vom RCB-Score nach NACT	45
7.4.3	DFS und OS in Abhängigkeit von der Tumorgröße unter NACT.....	47
7.4.4	Verabreichte Substanzklassen im Patient*innenkollektiv.....	49
7.4.5	DFS und OS in Abhängigkeit von Dosisanpassungen der NACT	50
7.4.6	DFS und OS in Abhängigkeit vom Diagnosedatum.....	51
7.4.7	Langzeitprognose in Abhängigkeit vom Metastasen-Status	53
8	Diskussion und Interpretation der Ergebnisse	54

8.1	Statistische Einschränkungen	57
9	Conclusio	58

Abkürzungen und Glossar

ADC	Antikörper-Wirkstoff-Konjugat
AK	Antikörper
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
BCSS	Brustkrebspezifisches Überleben
BIRADS	Breast Imaging Reporting and Data System
BRCA	Breast-Cancer Gene
CIPN	Chemotherapie-induzierte Polyneuropathie
CPS	Combined Positive Score
CT	Computertomographie
CTLA	Cytotoxic T-Lymphocyte-associated Protein
DCIS	Duktales Carcinoma in situ
DDFS	Fernmetastasen-freies Überleben
DFS	Krankheitsfreies Überleben
EFS	Ereignisfreies Überleben
EKG	Elektrokardiogramm
ESMO	European Society for Medical Oncology
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
G-CSF	Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor
GI	Gastrointestinal
GLS	Myokardiale Strain-Analyse
HER	Humaner Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor
HP/HN	Hormonrezeptor positiv/negativ
IHC	Immunhistochemie
ICI	Immuncheckpoint-Inhibitor
IDFS	Invasives krankheitsfreies Überleben
ITT	Intention-to-treat
KI	Konfidenzintervall
LCIS	Lobuläres Carcinoma in situ
LK	Lymphknoten
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MRT	Magnetresonanztomographie
NACT	Neoadjuvante Chemotherapie
OS	Gesamtüberleben
PARP	Poly(ADP-ribose)-Polymerasen
pCR	Pathologische Komplettremission
PD1	Programmed Cell Death Protein 1
PD-L1	Programmed-death-ligand 1
PET	Positronen-Emissions-Tomografie
PFS	Progressionsfreies Überleben
RCB	Residual Cancer Burden
SSNRI	Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
TNBC	Triple-negatives Mammakarzinom
TNM	Tumor/Lymphknoten/Metastasen
UICC	Union internationale contre le cancer

Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: Altersverteilung in Abhängigkeit vom Erhalt einer NACT.....</i>	<i>40</i>
<i>Abbildung 2: DFS in Abhängigkeit einer pCR mit Kaplan Meier.....</i>	<i>44</i>
<i>Abbildung 3: OS in Abhängigkeit einer pCR mit Kaplan Meier.....</i>	<i>45</i>
<i>Abbildung 4: DFS in Abhängigkeit vom RCB-Score mit Kaplan Meier.....</i>	<i>46</i>
<i>Abbildung 5: OS in Abhängigkeit vom RCB-Score mit Kaplan Meier.....</i>	<i>46</i>
<i>Abbildung 6: DFS in Abhängigkeit von der TumorgroÙe mit Kaplan Meier.....</i>	<i>47</i>
<i>Abbildung 7: DFS in Abhängigkeit von der TumorgroÙe unter NACT mit Kaplan Meier.....</i>	<i>48</i>
<i>Abbildung 8: OS in Abhängigkeit von der TumorgroÙe mit Kaplan Meier.....</i>	<i>48</i>
<i>Abbildung 9: OS in Abhängigkeit von der TumorgroÙe unter NACT mit Kaplan Meier.....</i>	<i>49</i>
<i>Abbildung 10: DFS in Abhängigkeit von Dosisanpassungen mit Kaplan Meier.....</i>	<i>50</i>
<i>Abbildung 11: OS in Abhängigkeit von Dosisanpassungen mit Kaplan Meier.....</i>	<i>51</i>
<i>Abbildung 12: DFS in Abhängigkeit vom Diagnosedatum mit Kaplan Meier.....</i>	<i>52</i>
<i>Abbildung 13: OS in Abhängigkeit vom Diagnosedatum mit Kaplan Meier.....</i>	<i>52</i>

Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: TNM-Klassifikation T-Stadium (27)</i>	9
<i>Tabelle 2: TNM-Klassifikation N-Stadium (27)</i>	10
<i>Tabelle 3: TNM-Klassifikation M-Stadium (27)</i>	10
<i>Tabelle 4: UICC-Klassifikation (5)</i>	11
<i>Tabelle 5: Ermittlung des Tumorgades nach dem Nottingham Histologic Score (27)</i>	12
<i>Tabelle 6: Molekulare Subtypen des Mammakarzinoms (5)</i>	13
<i>Tabelle 7: Eigenschaften des Patient*innenkollektivs</i>	41

1 Einleitung

Auch im Jahr 2023 bleibt die Behandlung des Mammakarzinoms eine der bedeutendsten Herausforderungen des österreichischen Gesundheitswesens. Mit 6.096 Neuerkrankungen und etwa 29,5% der diagnostizierten Krebserkrankungen bei Frauen in Österreich im Jahr 2022, ist diese Form der bösartigen Erkrankungen nach wie vor die häufigste. (1)

Zudem können in seltenen Fällen auch Männer an einem Mammakarzinom erkranken, was jedoch weniger als 1% der männlichen Neoplasien bzw. 1-2% der Brustkrebsfälle insgesamt ausmacht. Aussagekräftige Studien zur spezifischen Therapie des virilen Mammakarzinoms sind de facto nicht vorhanden, weshalb sich die Behandlungsempfehlungen an jenen für Frauen orientieren. (2)

Das Mammakarzinom ist eine komplexe Erkrankung, was sich besonders in Hinsicht auf die einzelnen histologischen Subtypen und damit einhergehend unterschiedliche Verläufe und Therapiemöglichkeiten zeigt. Klinisch werden in Abhängigkeit der Oberflächenrezeptoren unterschiedliche Subtypen unterschieden: das Hormonrezeptor-positive, das HER2/neu-positive und das Triple-negative Mammakarzinom. In den letzten Jahrzehnten hat sich durch die Etablierung von zielgerichteten und immunmodulierenden Substanzen die Behandlung wesentlich geändert, was auch eine Verbesserung der Prognose mit sich führte. Der Fokus dieser Diplomarbeit liegt auf dem Einfluss neuer Therapiestrategien beim TNBC in einem Real Life Setting. Das in der Regel aggressiv wachsende TNBC ist durch die fehlende Expression von Hormonrezeptoren als auch dem HER2 Rezeptor charakterisiert. Nicht zuletzt aufgrund ihres aggressiven Verhaltens und limitierter Therapieoptionen haben TNBC einen besonderen Stellenwert in der onkologischen Forschung. Zum heutigen Zeitpunkt gibt es verschiedene Therapieansätze in der Behandlung dieser Krebsform. In der vorliegenden Arbeit soll auf die wichtigsten Therapieoptionen wie zielgerichtete Therapie, Immuncheckpoint-Inhibitoren und Antikörper-Wirkstoffkonjugate und das damit einhergehende Nebenwirkungsprofil eingegangen werden. Ziel der Arbeit ist außerdem, den Einfluss der Therapieoptionen auf das Outcome für Patient*innen mit TNBC in einem Real-Life Setting darzustellen. Die Parameter, welche dazu berücksichtigt werden, sind u.a. das Erreichen einer pathologischen Komplettremission nach neoadjuvanter Chemotherapie, das krankheitsfreie Überleben, das progressionsfrei Überleben (PFS) sowieso das Gesamtüberleben. (1)

1.1 Epidemiologie des Mammakarzinoms

Im Jahr 2022 traten in Österreich 20.683 maligne Neuerkrankungen auf, davon entfielen 6.096 Fälle auf das Mammakarzinom. Dies entsprach 29,5% aller Krebsdiagnosen bei Frauen in diesem Zeitraum, wovon der Subtyp des TNBC in der Regel 10-15% beträgt. Die Mortalität der an Mammakarzinomen erkrankten Frauen betrug dabei circa 26%.

Betrachtet man die gesamten Krebstodesfälle bei Frauen in diesem Jahr, so macht Brustkrebs allein etwa 16% aller Todesfälle aus. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate für Frauen, die zwischen 2014 und 2018 diagnostiziert wurden, lag im Jahr 2022 bei 87%, was eine Steigerung um ungefähr 1% verglichen mit dem Jahr 2014 beträgt. Obwohl diese Steigerung etwas niedriger ist als in den Jahren davor, bestärkt dies nur die Wichtigkeit der Fortschritte in der Therapie und Vorsorge dieser Krebserkrankung. (1)

1.2 Entwicklung, Funktion und Anatomie der weiblichen Brust

Da es sich bei der weiblichen Brust um ein sekundäres Geschlechtsmerkmal handelt, beginnt diese erst mit dem Beginn der Pubertät unter dem Einfluss von insbesondere Östrogen und Progesteron zu wachsen. Die Brust setzt sich aus dem in mehrere Lappen und Läppchen gegliederten Drüsengewebe, Fettgewebe sowie Bindegewebe zusammen, wobei ersteres den Hauptanteil der Brust ausmacht. Aus den Drüsenläppchen, welche in den Milchgang übergehen, erfolgt unter dem Einfluss von u. a. Prolaktin die Muttermilchsekretion. Die Brustmuskulatur liegt unterhalb der Brustdrüsen, und wird von einer Bindegewebsschicht gegenüber dem Drüsenkörper abgegrenzt. Die Hauptfunktion der weiblichen Brust ist die Bildung von Muttermilch, um Neugeborene nach der Geburt und während der Stillzeit mit Nährstoffen zu versorgen. (3)

Weitere wichtige Strukturen der Brust sind Blutgefäße, Nerven und Lymphgefäße, welche im Brustgewebe verlaufen. Den Lymphknoten (LK), welche den Lymphgefäßen zwischengeschaltet sind und Krankheitserreger und Tumorzellen filtern, kommt besonders im Bereich der Brust eine bedeutende Rolle in der Diagnostik und Therapieplanung von malignen Erkrankungen zu. (4)

1.3 Pathogenese und Risikofaktoren des Mammakarzinoms

Obwohl das Mammakarzinom weltweit die am häufigsten vorkommende Krebsart bei Frauen ist, sind die genauen Ursachen für diese Erkrankung sehr komplex und bis heute nicht vollständig geklärt. Die meisten Neuerkrankungen entstehen auf Grund von sporadischen Genmutationen, bei welchen die Ursache nicht eindeutig gefunden werden kann. Es gibt jedoch einige Faktoren und Voraussetzungen, welche das Risiko an Brustkrebs zu erkranken beeinflussen, und damit erhöhen oder senken können. (5)

Faktoren, welche zu einer Erhöhung des Mammakarzinom-Risikos führen können (6):

- **Weibliches Geschlecht**
- **Hohes Alter**
- **Genetische Faktoren (ca. 5%)**
 - Keimbahnmutationen in BRCA1, BRCA2, PALB2, RAD51C → Hohes Risiko
 - Keimbahnmutationen in STK11, ATM, CHEK-2, PTEN → mittelhohes Risiko
 - Familiäre Belastung (Vermehrt Mamma/Ovarialkarzinomen bei nahen Verwandten)
- **Hormonelle Faktoren** (frühe Menarche, späte Menopause, späte oder fehlende Schwangerschaft, Übergewicht, postmenopausale Hormonersatztherapie etc.)
 - Die weiblichen Geschlechtshormone sind zwar essenziell für die Entwicklung und Funktion der Brust, wirken jedoch auch als Wachstumsfaktoren, und können dadurch in hohem Ausmaß die Karzinomentstehung fördern.
- **Toxische Faktoren** (starker Alkoholkonsum, Rauchen, Strahlenexposition)
- **Dichtes Drüsengewebe**
- **ADH, ALH**
- **LCIS**
- **Mammakarzinom der kontralateralen Mamma** (5) (7) (8)

Faktoren, welche zu einer Verminderung des Mammakarzinom-Risikos führen können:

- **Anzahl der Schwangerschaften und Dauer der Stillzeit**
 - (frühe Schwangerschaften und lange Stillzeiten erhöhen den Schutz)
- **Alter der ersten Regelblutung und beim Eintritt der Wechseljahre**
 - (späte Menarche und frühe Menopause erhöhen den Schutz)
- **Gesunder Lebensstil** (5) (7) (8)

1.4 Lokalisation des Mammakarzinoms

Für die Lokalisation eines Mammakarzinoms wird grundsätzlich eine Unterteilung der einzelnen Brust in 4 Quadranten vorgenommen. Eingeteilt werden die Quadranten wie folgt: Oberer äußerer, oberer innerer, unterer äußerer und unterer innerer Quadrant, wobei die Quadranten durch eine waagrecht und senkrecht gedachte Linie durch die Mitte der Brustwarze gegeneinander abgegrenzt werden. Die häufigste Lokalisation des Mammakarzinoms ist mit 50-60% der obere äußere Quadrant, gefolgt vom oberen inneren Quadranten. Am seltensten befallen wird der untere innere Quadrant, in welchem lediglich etwa 6% aller Mammakarzinome lokalisiert sind. Im Allgemeinen ist die linke Brust etwas häufiger von Brustkrebs betroffen als die rechte. (4) (9)

1.5 Klinisches Bild des Mammakarzinoms

Die frühzeitige Erkennung eines Mammakarzinoms ist für das weitere Vorgehen bzw. für eine effektive Therapie und damit einer Verbesserung der Prognose der Betroffenen unabdingbar. Aus diesem Grund ist es von großer Bedeutung, bereits beim ersten Auftreten von klinischen Auffälligkeiten eine rasche weitere Abklärung zu veranlassen, um etwaige bösartige Veränderungen auch möglichst rasch zu entdecken. Eines der häufigsten und ersten klinischen Anzeichen eines Mammakarzinoms ist ein tastbarer Knoten in der Brust. Weiters zu beachten sind Hautveränderungen wie die Orangenhaut oberhalb des Tumors, Haut- und Mamilleneinziehungen, Asymmetrien der Brust, Sekretion und Blutungen aus der Mamille und Entzündungszeichen. Auch der LK-Status sollte durch Tasten der axillären und supraclaviculären LK erhoben werden. Symptome eines bereits metastasierten Mammakarzinoms (mTNBC) können sich je nach Metastasenlokalisierung verschiedenartig zeigen oder gänzlich fehlen. Mögliche Symptome können u.a. Schwellungen der oberen Extremitäten durch Lymphödeme bei lymphogener Metastasierung insbesondere im Bereich der Axilla, Knochenschmerzen durch Skelettmastasen, Dyspnoe durch Lungenmetastasen und/oder Pleurakarzinose, Ikterus bei Lebermetastasen und neurologische Ausfälle durch Gehirnmastasen sein. (5) (8)

1.6 Vorstufen und Formen des Mammakarzinoms

Als Vorstufen des Mammakarzinoms, sogenannte Carcinoma in situ, bezeichnet man Präkanzerosen, welche noch nicht den Status eines invasiven Karzinoms erreicht haben. Sie besitzen jedoch ein erhöhtes Risiko, sich durch Durchbrechen der Basalmembran dahingehend zu verändern. Zu den beiden wichtigsten Vorstufen zählen das Duktale Carcinoma in situ (DCIS) sowie das Lobuläre Carcinoma in situ (LCIS). Das DCIS, welches in den Milchgängen lokalisiert ist, und in etwa 25% der Diagnosen beim Brustkrebs-Screening ausmacht, ist zumeist als auffällige Mikroverkalkung in der Mammographie zu erkennen, und hat noch keinen Anschluss an Lymphgefäße oder die Blutbahn. Das DCIS kann als direkte Vorstufe zu einem Mammakarzinom gesehen werden. Da das Risiko zur bösartigen Entartung bis zu 50% beträgt, ist eine operative Sanierung ggf. in Kombination mit Radiatio oder antihormoneller Therapie indiziert. (10) Die Standardtherapie des DCIS hierzulande richtet sich nach den Empfehlungen der interdisziplinären S3-Leitlinie für das Mammakarzinom, und besteht in der Regel aus einer brusterhaltenden Operation, bei der der Tumor mit ausreichendem Sicherheitsabstand entfernt wird. Häufig wird eine adjuvante Strahlentherapie empfohlen, um das Risiko eines Lokalrezidivs zu reduzieren. Eine Mastektomie kann bei ausgedehnter Ausbreitung ebenfalls in Erwägung gezogen werden. Die präventive Antihormontherapie ist bei Hormonrezeptor-positivem DCIS individuell abzuwägen. Primäres Ziel ist es, ein Fortschreiten zu invasiven Karzinomen zu verhindern, gleichzeitig jedoch soll eine Übertherapie vermieden werden. (11)

Das Entartungsrisiko der nicht obligaten Vorläuferläsion LCIS hingegen, welche von den Drüsenläppchen ausgeht, und meist einen Zufallsbefund darstellt, ist wesentlich geringer. Dennoch kann diese Läsion ein Hinweis auf eine erhöhte Tendenz dazu sein, im Verlauf ein Mammakarzinom zu entwickeln. In beiden Fällen sollte immer individuell entschieden werden, inwieweit die Vorstufen therapiert werden müssen. Wird die Basalmembran von Vorläuferläsionen durchbrochen, kommt es zur Entstehung von invasiven Karzinomen. Das häufigste Karzinom der Mamma ist hierbei das invasive duktale Mammakarzinom (nach der neuen Klassifikation als nicht-spezifischer Typ (NST) bezeichnet) mit ca. 75%, gefolgt vom invasiven lobulären Mammakarzinom mit ca. 12%. Weitere, aber eher seltenere Formen sind das tubuläre, papilläre oder muzinöse Karzinom. (12) (13)

1.7 Prävention und Früherkennung von Mammakarzinomen

Da es sich bei Brustkrebs nach wie vor um die häufigste bei Frauen diagnostizierte Krebserkrankung handelt, scheint es auf der Hand zu liegen, wie wichtig eine effektive Vorbeugung und Früherkennung dieser Krankheit ist. Insbesondere bei Brustkrebs wird geschätzt, dass bis zu 95% der Fälle durch Umweltfaktoren verursacht werden, weshalb der Prävention im Kampf gegen diese Erkrankung eine besondere Bedeutung zukommt.

Der Ansatz der Primärprävention liegt deshalb bei Brustkrebs in der Ausschaltung von schädlichen Umwelteinflüssen und das Bestreben nach einem gesunden Lebensstil. Hierzu zählen unter anderem die Reduktion fettreicher Ernährung und Alkoholkonsums sowie Förderung der körperlichen Bewegung. Die Sekundärprävention umfasst diagnostische Untersuchungen wie Ultraschall, Mammographie, MRT der Mamma, bzw. palpatorische (Selbst-)Untersuchungen der Brust. Dennoch weist die Umsetzung einer wirkungsvollen Präventionsstrategie noch Schwachstellen auf. (14) So ist unter anderem das lobuläre Mammakarzinom, welches den zweithäufigsten histologischen Subtyp darstellt, durch eine Mammographie schwerer erkennbar. Außerdem ist ein radiologisch basiertes Screening Programm für Frauen ohne Risiko erst ab 45. Lebensjahr vorgesehen. Es ist an dieser Stelle zu erwähnen, dass das TNBC häufig junge Frauen betrifft. (15) (16) (17)

Frauen mit familiärem Risiko für Brustkrebs profitieren von individualisierten Früherkennungs- und Screening-Programmen, die auf der Kombination aus klinischer Untersuchung, Bildgebung und genetischer Testung basieren. Frauen mit signifikant erhöhtem Risiko sollen demnach früher und intensiver untersucht werden, wobei insbesondere Mammographie und MRT eine wichtige Rolle spielen. Ein risikoangepasstes Screening, das bei positiver Familienanamnese häufig ab einem jüngeren Alter beginnt, und ein besonderes Augenmerk auf genetische Beratung bei Verdacht auf Mutationen in *BRCA1/2* oder anderen Risikogenen legt, wird ebenfalls in Leitlinien empfohlen. Die NCCN-Guidelines 2024 beispielsweise legen detaillierte Empfehlungen für die zeitliche Planung und Methoden des Screenings fest, zum Beispiel jährliche MRT ab dem 25.–30. Lebensjahr und Mammographien ab dem 35.–40. Lebensjahr, abhängig vom individuellen Risiko. Der interdisziplinäre Ansatz und die kontinuierliche Anpassung der Maßnahmen an die einzelnen Patient*innen spielt in allen Früherkennungs- und Screenings-Strategien eine wesentliche Rolle. (18) (19)

1.8 Diagnostik des Mammakarzinoms

1.8.1 Anamnese und Klinik

Grundsätzlich umfasst die Diagnostik von Mammakarzinomen die Anamnese der Patient*innen inklusive Familienanamnese, die klinische Untersuchung der Brust in Form von Inspektion und Palpation, bildgebende Verfahren wie die Mammographie, Sonographie oder das MRT, sowie in weiterer Folge histologische und molekularbiologische diagnostische Methoden. Anamnestisch zu erfragen und klinisch zu untersuchen sind Symptome, Informationen und Risikofaktoren, auf welche bereits in den Abschnitten 1.3 und 1.5 näher eingegangen wurde.

1.8.2 Mammographie

Das Mammographie-Screening ist nach wie vor der Goldstandard zur Detektion von Mikroverkalkungen, und die einzige Screening-Methode, welche mit 19% nachweislich zu einer Reduktion der brustkrebspezifischen Mortalität beiträgt. Da der Nutzen für Frauen in den 40ern mit ca. 15% jedoch geringer ist als bei Frauen ab den 60ern (ca. 32%) (20), empfiehlt die American Cancer Society für Frauen mit durchschnittlichem Brustkrebsrisiko ab 45 Jahren ein gestaffeltes Mammographie-Screening. Zwischen 45 und 54 Jahren sollte die Untersuchung jährlich erfolgen. Ab 55 Jahren wird ein zweijährliches Screening empfohlen, wobei auch eine jährliche Mammographie möglich ist. (21)

Mit zunehmendem Alter sinkt zudem die Wahrscheinlichkeit für falsch positive Mammographiebefunde. Beurteilt werden in der Mammographie entdeckte, suspekte Läsionen nach dem 6-stelligen BIRADS-Schema. Hierbei erfordern BIRADS I und II keine weitere Abklärung, III beschreibt eine höchstwahrscheinlich gutartige Läsion, IV eine malignitätsverdächtige Läsion, ab welcher eine Biopsie erforderlich ist, und V eine hochsuspekte Läsion. BIRADS VI ist ein bereits histologisch gesichertes Karzinom. (22)

1.8.3 Magnetresonanztomographie

Der Einsatz der MRT in der Diagnostik von Mammakarzinomen kommt u.a. bei jungen Frauen zum Einsatz welche, beispielsweise durch genetische Mutationen, ein erhöhtes Brustkrebsrisiko haben. Außerdem kann sie bei unklaren Befunden in der Mammographie zur weiteren Abklärung herangezogen werden. Weiters ist sie bei Diagnosestellung eines lobulären Mammakarzinoms zum Ausschluss weiterer Läsionen indiziert. (23)

Verglichen mit der Mammographie (38,6%) und der Sonografie (39,6%) weist die MRT mit 84,6% eine deutlich erhöhte Sensitivität für maligne Läsionen auf. Als Ergänzung zur Mammographie steigt die Sensitivität sogar auf 92,7% an, im Gegensatz zur Kombination mit dem Ultraschall (52%). Auch bei uneindeutigen Befunden der Mammographie oder Sonografie wird das Anfertigen einer MRT empfohlen. Nachteil der MRT ist das Problem der Überdiagnostik. Bei der Einschätzung des Krankheitsausmaßes, des Ansprechens auf eine neoadjuvante Chemotherapie oder für die Operationsplanung kann die MRT wiederum sinnvoll eingesetzt werden. (22)

1.8.4 Sonografie

Der Ultraschall wird in der Brustkrebsdiagnostik besonders bei jüngeren Patient*innen mit dichtem Brustdrüsengewebe eingesetzt, da er diesen Fällen nachweislich eine höhere Sensitivität als die Mammographie aufweist. Ein weiter Vorteil gegenüber der Mammographie ist das Fehlen von ionisierender Strahlung sowie die geringeren Kosten und die bessere Verfügbarkeit. Der Nachteil der Sonografie ist jedoch die geringe Spezifität verglichen mit der Mammographie und die höhere Untersucherabhängigkeit. Liegt die angestrebte Rückrufquote bei Mammographie Screenings bei 10% oder weniger, so liegt sie in den wenigen dazu vorliegenden Studien zur Sonografie bei bis zu 13%. (24)

1.8.5 Histologie

Die Sicherung eines in vorausgegangen diagnostischen Untersuchungen suspekten Befundes erfolgt immer über die Histologiegewinnung. Gewonnen wird das zu untersuchende Gewebe beispielsweise durch eine Stanzbiopsie unter sonographischer Kontrolle, bei welcher 5 Stanzzyylinder entnommen werden. Auch eine Feinnadelbiopsie, oder chirurgische Exzision sind mögliche Methoden der Probengewinnung. Letztere wird jedoch nur angewendet, wenn minimalinvasive Verfahren versagen. Weiters wird anhand einer IHC-Analyse der Rezeptorstatus des Tumors untersucht. Beurteilt werden der Östrogenrezeptor, Progesteronrezeptor, HER2/neu-Status sowie der Ki-67 Zellteilungsmarker, welcher Aufschluss über die Wachstumsgeschwindigkeit des Tumors gibt. All die Faktoren haben einen maßgeblichen Einfluss auf die Therapieplanung. (22)

1.9 Klassifikation des Mammakarzinoms

Die Klassifikation eines Mammakarzinoms spielt eine entscheidende Rolle für die weitere Präzisierung der Diagnose, der individuellen Prognose und Therapieplanung für die einzelnen Patient*innen. Sie ermöglicht es, jedes Karzinom genauer hinsichtlich des Tumorgewebes und der Ausdehnung des Tumors zu charakterisieren und weiter einzuteilen. In dem folgenden Kapitel wird auf die aktuell klinisch relevanten Klassifikationen eingegangen. (25)

1.9.1 TNM-Klassifikation (aktuell gültig ist die 8. Ausgabe nach UICC aus 2016) (26)

Die Grundlage der Klassifikation des Mammakarzinoms bildet die TNM-Klassifikation, welche der Ermittlung des Tumorstadiums, LK-Stadiums und des Metastasierungsstadiums dient. Diese Klassifikation kombiniert die pathologischen Stadien T (Tumorstadium 0-4), N (Lymphnotenstadium 1-3) und M (Metastasierungsstadium 0-1) zum Gesamtstadium (0-IV). Das pathologische Stadium wird zum Zeitpunkt der Operation erhoben, und muss vom klinischen Stadium unterschieden werden, welches bereits nach den klinischen Untersuchungen und der Bildgebung geschätzt wird. (25)

T-Stadium

T0	Kein Hinweis auf Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ, Morbus Paget
T1	Invasiver Tumor ≤ 2 cm
T1mi	Tumor $\leq 0,1$ cm
T1a	Tumor $>0,1$ cm, $<0,5$ cm
T1b	Tumor $>0,5$ cm, <1 cm
T1c	Tumor >1 cm, <2 cm
T2	Invasiver Tumor >2 cm, <5 cm
T3	Invasiver Tumor >5 cm
T4	Ausbreitung auf Brustwand/Haut, Inflammation
T4a	Ausbreitung auf Brustwand
T4b	Ausbreitung auf Haut mit Ulzeration
T4c	Invasion in Brustwand und Haut
T4d	Inflammatorisches Mammakarzinom

Tabelle 1: TNM-Klassifikation T-Stadium (27)

N-Stadium

NX	Keine Beurteilung regionaler Lymphknoten möglich
N0	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen gefunden oder nur isolierte Tumorzellen (böartige Zellen <0,2mm, nicht mehr als 200)
N1mi	Mikrometastasen (böartige Zellen 0,2-2mm oder mehr als 200)
N1a	Metastasen in 1-3 axillären Lymphnoten, eine mindestens >2mm
	Metastasen in 4-9 axillären Lymphnoten
N3a	Metastasen in mindestens 10 axillären Lymphnoten

Tabelle 2: TNM-Klassifikation N-Stadium (27)

M-Stadium

M0	Keine Metastasen vorhanden
M1	Nachgewiesene Metastasen größer 0,2mm

Tabelle 3: TNM-Klassifikation M-Stadium (27)

Die Kriterien der TNM-Klassifikation kann durch die Einteilung der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) weiter in Stadien zusammengefasst werden.

UICC-Klassifikation

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1mic	N0	M0
	T1a	N0	M0
	T1b	N0	M0
	T1c	N0	M0
Stadium IIA	T0, T1mic, T1	N1 (1-3 LK in Axilla)	M0
	T2	N0	M0
Stadium IIB	T2	N1	M0

	T3	N0	M0
Stadium IIIA	T0, T1mic, T1, T2	N2 (4-9 LK in Axilla)	M0
	T3	N1	M0
Stadium IIIB	T4	N0-2	M0
Stadium IIIC	alle T	N3 (>10LK in Axilla und/od. infra- oder supraclaviculären LK)	M0
Stadium IV	alle T	alle N	M1 (Metastasen außerhalb Brust und benachbarter LK-Regionen vorhanden)

Tabelle 4: UICC-Klassifikation (5)

1.9.2 Grading

Um die Prognose eines Mammakarzinoms einzuschätzen, eignet sich weiters auch das sogenannte histologische Grading. Hierbei wird der Tumor aufgrund bestimmter Eigenschaften wie das Ausmaß der Drüsenbildung, die Kernmerkmale sowie die mitotische Aktivität in 3 Grade unterteilt. Je höher der ermittelte Grad, desto höher ist das aggressive Potential des Tumors. Das Grading ist stets ein wichtiger Faktor für das weitere therapeutische Vorgehen. Zur Bestimmung des Grades kommen verschiedene Score-Systeme zum Einsatz. Als Beispiel wird hier das Nottingham Histologic Score-System erläutert, welches eine Modifikation des bekannten Scarff-Bloom-Richardson-Systems darstellt. Hierbei wird für jedes der oben bereits erwähnten 3 Merkmale eine Punktzahl von 1-3 vergeben, welche dann zusammengerechnet wird und schließlich den Grad ergibt. Gut differenzierte Karzinome erhalten 3-5 Punkte (Grad 1), mäßig differenzierte 6-7 (Grad 2) und schlecht differenzierte 8-9 Punkte (Grad 3). (28) (25) (27)

Punkte	Drüsendifferenzierung	Kernpleomorphismus	Mitoserate
1	Drüsenbildung bei >75% der Tumoren	Einheitliche Zellen mit kleinen Kernen	<7 pro 10 Hochleistungsfelder
2	Drüsenbildung bei 10-75% der Tumoren	Zellen größer, offene vesikuläre Kerne, sichtbare, in Form und Größe mäßig variable Nukleonen	8-15 pro 10 Hochleistungsfelder

3	Drüsenbildung bei <10% der Tumoren	Vesikuläre Kerne, prominente, in Form und Größe deutlich variable Nukleonen	>16 pro 10 Hochleistungsfelder
---	---------------------------------------	--	-----------------------------------

Tabelle 5: Ermittlung des Tumogrades nach dem Nottingham Histologic Score (27)

1.9.3 Molekulare Subtypen

Ein weiterer essenzieller Schritt in der Klassifikation des Mammakarzinoms ist die Bestimmung des molekularen Subtyps und die Erstellung von Genexpressionsprofilen mithilfe von Genexpressionstests wie zB. dem PAM50-Test, mit welchen sich die Eigenschaften der Zellen des Mammakarzinoms auf Ebene der Genexpression analysieren lassen. Der Einsatz solcher Tests ist derzeit noch nicht im klinischen Einsatz, sondern spielt im Rahmen von Studien eine Rolle. Untersucht wird außerdem der Ki-67-Proliferationsindex, welcher ein Indikator für die Geschwindigkeit der Zellteilung und somit der Wachstumsgeschwindigkeit des Tumors ist. Je höher der Wert des Ki-67-Index ist, desto ungünstiger ist in der Regel die Prognose. Da es für diesen Parameter jedoch keine einheitlichen Grenzwerte gibt, sollten in der Therapieentscheidung anhand des Ki-67-Index immer eher niedrige (<10%) und hohe (>30%) Werte berücksichtigt werden. (29)

Unterschieden werden die Subtypen Luminal A und Luminal B, welche beide eine Hormonrezeptorpositivität aufweisen und etwa 70% aller Mammakarzinome ausmachen, sowie die HER2-enriched Karzinome, welche einen Anteil von ca. 20% haben, jedoch weder Östrogen noch Progesteronrezeptoren besitzen. (30)

Die restlichen ca. 15% entfallen auf den triple-negativen Subtyp, welcher keine Hormonrezeptoren und eine HER2-Negativität aufweist. Während Mammakarzinome vom Luminal-Subtyp im Stadium 1 eine nahezu 100%ige 5-Jahre-Überlebensrate zeigen, liegt die Sterblichkeit bei an TNBC erkrankten Patient*innen hier schon bei 15%.

In späteren Stadien wird der Unterschied noch signifikanter. Bei Metastasierung liegt die Lebenserwartung von Patient*innen mit TNBC im Schnitt nur bei rund 13 Monaten, während sie für die anderen Subtypen bei bis zu 5 Jahren liegt. (5) (31)

Molekularer Subtyp	Surrogatparameter
Luminal A	Östrogen und Progesteron pos. HER2 neg. Ki67 ↓
Luminal B (HER2-)	Östrogen pos. Progesteron neg. oder Ki67 ↑
Lumina B (HER2+)	Östrogen pos. HER2 überexprimiert oder amplifiziert Ki67 ↓ oder ↑
HER2-enriched	Östrogen und Progesteron neg. HER2 überexprimiert oder amplifiziert
Triple-negativ	Östrogen neg. Progesteron neg. HER2 neg.

Tabelle 6: Molekulare Subtypen des Mammakarzinoms (5)

1.9.4 Östrogenrezeptor-, Progesteronrezeptor- und HER2 Status

Die Bestimmung des Hormonrezeptorstatus bei Mammakarzinomen ist von großer Bedeutung für die weitere Therapieplanung und Prognoseeinschätzung. Ein Tumor wird als hormonrezeptorpositiv (oder Hormonrezeptor-positiv, soll nur in der Arbeit einheitlich sein) klassifiziert, wenn mindestens 1% der getesteten Tumorzellen Östrogen- (ER) oder Progesteronrezeptoren (PR) exprimieren. Der PR-Status dient als Ergänzung zur ER-Bestimmung und liefert Hinweise auf die Hormonabhängigkeit des Tumors. Tumoren mit niedriger Hormonrezeptorexpression zeigen oft ein dem TNBC ähnliches biologisches Verhalten und erfordern daher eine genaue Abwägung des Weiteren therapeutischen Vorgehens. Die Ermittlung des HER2-Status erfolgt hauptsächlich mittels IHC. Bei einem IHC-Ergebnis von 2+ wird eine Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) durchgeführt, um eine Amplifikation des HER2-Gens nachzuweisen. (32)

Mit Einführung von HER2-zielgerichteten Therapien konnte gezeigt werden, dass diese bei Tumoren mit einer starken HER2-Expression, mit einem in der Immunhistochemie (IHC) ermittelten Score von 3+ oder Genamplifikation, eine signifikante Wirkung zeigen. Es konnte außerdem festgestellt werden, dass etwa 50% der derzeit als HER2-negativ definierten Mammakarzinome in der IHC dennoch eine unterschiedlich starke HER2-Expression aufweisen. Für diese Tumore wurde schließlich zur besseren Differenzierung

die Bezeichnung „HER2-low“ eingeführt. Hierzu gehören Tumore mit einer HER2-Expression von 1+ oder 2+ ohne Nachweis einer Genamplifikation in der FISH. Bei einem nachgewiesenen Score von 0 in der IHC kann das Mammakarzinom als HER2-negativ bezeichnet werden. (33) (34)

2 Therapie des Mammakarzinoms mit Fokus auf das TNBC

Da es sich bei Brustkrebs um eine sehr heterogene Erkrankung mit vielen verschiedenen Formen und Ausprägungen handelt, erfordert auch die Behandlung dieser Erkrankung ein ausgedehntes Spektrum an Therapieansätzen. Diese reichen in Abhängigkeit von Stadium und immunhistochemischen Eigenschaften von der operativen Sanierung des Primärtumors und der LK-Resektion, über Chemotherapie, Strahlentherapie, endokriner Therapie bis hin zur Immuntherapie. Je nach Stadium, LK-Beteiligung, Hormonrezeptorstatus, HER2 Rezeptorstatus, Alter, Hormonstatus der Patientin und vielen weiteren Faktoren wird das weitere therapeutische Vorgehen geplant. Im Folgenden wird auf die Therapie des TNBC eingegangen. Beim frühen TNBC wird außer bei Tumoren mit max. 1cm Größe (cT1a und cT1b) ein primär neoadjuvanter Therapieansatz mit dem Ziel einer pathologischen Komplettremission (pCR) gewählt. (35)

Cortazar et al. konnte zeigen, dass das Erreichen einer pCR insbesondere beim TNBC zu einem signifikant verbesserten rezidivfreien DFS und OS führte. (36)

Darüber hinaus wird eine brusterhaltende Operation mit darauffolgender Radiatio der betroffenen Brust außer bei Vorliegen einer *BRCA1*- oder *BRCA2*-Mutation bevorzugt. Liegen zum Zeitpunkt der Diagnose bereits Metastasen vor, ist der Therapieansatz meistens palliativ. Hier stehen u.a. der längst mögliche Erhalt der Lebensqualität, die optimale Behandlung der Tumorsymptome sowie die Lebenszeitverlängerung im Fokus. Dass es bei metastasierten Mammakarzinomen durch eine suffiziente Therapie zu einer Verbesserung der Lebensqualität kommt, konnte beispielsweise in den randomisierten Phase-III-Studien MONALEESA-7, oder IMpassion130 gezeigt werden. (37) (38)

2.1 Operative Therapie

Das Ziel der operativen Therapie des Mammakarzinoms liegt in der brusterhaltenden und vollständigen Entfernung des Tumors, mit in der Regel postoperativer Strahlentherapie, was bei einem Großteil der betroffenen Frauen heute auch erreicht werden kann. Große Tumore, kleine Brüste, ein multilokulärer Befall, zentraler Tumorsitz oder Hautbeteiligung sind beispielsweise Faktoren, welche tendenziell eher für eine Mastektomie sprechen. Die genaue Wahl des Verfahrens muss jedoch immer individuell entschieden und kann nicht nur auf Grund eines Kriteriums bestimmt werden. Ziel der chirurgischen Sanierung ist ein farbstoff- und tumorfreier Resektionsrand. Galten lange Zeit definierte Resektionsrandabstände, so zeigten neuere Metaanalysen, dass diese in Bezug auf das Lokalrezidivrisiko keinen relevanten Nutzen bringen. Gemäß aktuellen Leitlinien müssen die Operationsränder bei invasiven Karzinomen wie dem TNBC frei von Tumorzellen sein. Ein negativer Resektionsrand liegt demnach gemäß dem Grundsatz „no ink on tumor“ vor, wenn keine Tumorzellen am farbmarkierten Resektionsrand nachgewiesen werden können. (39) Lediglich bei einem Carcinoma in situ darf der Abstand zum gesunden Gewebe 2 Millimeter nicht unterschreiten. Selbst bei multifokalen Läsionen ist keine zwingende Indikation für eine Mastektomie gegeben, solange der Tumor vollständig entfernt werden kann. Der regionale LK-Status (LK der Axilla, Mammaria interna und infra- bzw. supraclaviculäre LK) spielt nach wie vor eine große Rolle in der langfristigen Prognose von Brustkrebs im Frühstadium. Die Biopsie des Sentinel-Lymphknotens ist die Staging-Methode der Wahl bei klinisch negativen axillären LK, und nach erfolgter neoadjuvanter Chemotherapie. Sie ist, verglichen mit der vollständigen Dissektion der axillären LK, mit einer niedrigeren Morbidität und weniger Komplikationen verbunden. Auch bei einem oder zwei befallenen Sentinel- LK kann abhängig von weiteren Faktoren (pT1/2/klinisch N0) und geplanter Tangentialbestrahlung auf eine Axilladisektion verzichtet werden. Ein weiterer Ansatz ist die zielgerichtete Axilladisektion (TAD), bei welcher nur die LK entfernt werden, die direkt von der Tumorentwicklung betroffen sind, statt einer umfassenden ALND. Dies kann dazu beitragen, Komplikationen zu reduzieren und die postoperative Erholung zu verbessern. (35) Die Insema-Studie aus dem Jahr 2025 untersuchte, ob der Verzicht auf eine Sentinel-LK-Biopsie das Überleben von Patient*innen mit klinisch LK-negativem invasivem Brustkrebs im Stadium T1 oder T2 beeinflusst. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 6 Jahren kam die Studie zum Ergebnis, dass der Verzicht des chirurgischen Axilla-Stagings mit Sentinel-LK-Biopsie

hinsichtlich der onkologischen Sicherheit nicht unterlegen war. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass bei bestimmten Patient*innen auf ein invasives Axilla-Staging verzichtet werden könnte, ohne die Prognose negativ zu beeinflussen. (40) Bei klinischem LK-Befall und geplanter neoadjuvanter Chemotherapie empfiehlt sich eine histologische Sicherung und Clipmarkierung der betroffenen LK durchzuführen, um ggf. auf eine ALND verzichten zu können. (35)

2.2 Chirurgische Besonderheiten in Hinblick auf das TNBC

Beim TNBC im frühen Stadium (UICC Stadium I-III) ist die vollständige chirurgische Tumoresektion in Kombination mit neoadjuvanter oder adjuvanter Systemtherapie die Therapie der Wahl zur Heilung. Hierbei kann entweder eine Mastektomie ggf. in Abhängigkeit von speziellen Faktoren gefolgt von adjuvanter Strahlentherapie, als auch eine brusterhaltende Tumoresektion mit anschließender obligater Strahlentherapie erfolgen. Es konnte gezeigt werden, dass die Durchführung einer Mastektomie beim TNBC zumindest zu einem gleichwertigen bzw. tendenziell besserem Outcome im Vergleich zur brusterhaltenden Tumoresektion inkl. Radiatio hinsichtlich OS und brustkrebspezifischen Überlebens (BCSS) führte. In einer Analyse der SEER-Datenbank wurden 13262 Patient*innen mit einem lokalisiertem TNBC, die eine Chemotherapie erhielten, untersucht. Stratifiziert nach Alter, T- und N- Stadium konnte kein signifikanter Unterschied im BCSS und OS gezeigt werden, wenn eine brusterhaltende Tumoresektion gefolgt von Radiatio oder Mastektomie mit oder ohne Radiatio durchgeführt wurde. (41) Patient*innen, welche Träger*innen entweder des *BCRA1* oder *BRCA2*-Gens sind, sollte ab dem 30., bzw. vor dem 40. Lebensjahr eine risikomindernde bilaterale Mastektomie mit nachfolgender Brustrekonstruktion angeboten werden. Bei Vorliegen einer *BRCA1*-Mutation bei 35–40-Jährigen, oder einer *BRCA2*-Mutation bei 40–45-Jährigen sollte man eine risikoreduzierende bilaterale Salpingo-Oophorektomie (RRSO) diskutieren. (42) (43) Inwieweit die risikoreduzierende bilaterale Mastektomie (BRRM) neben der Reduktion des Brustkrebsrisikos auch das OS beeinflusst, ist nach wie vor Gegenstand der Diskussion. Eine Metaanalyse von vier prospektiven Studien mit 2635 *BRCA1*- und *BRCA2*-Mutationsträgerinnen aus dem Jahr 2015, welche eine BRRM erhalten haben, zeigte eine signifikante Risikoreduktion des Brustkrebsauftretens bei diesen Patient*innen, selbst ohne vorherige RRSO. Dies bestätigt den Nutzen der BRRM bei *BRCA1/2*-Mutationsträger*innen. (44) In einer Studie aus dem Jahr 2019 wurde der Nutzen einer risikoreduzierenden bilateralen Mastektomie im Vergleich zur Observanz bei betroffenen Patient*innen untersucht. Es konnte hierbei festgestellt werden, dass die risikoreduzierende bilaterale Mastektomie bei *BRCA1*-Mutationsträger*innen mit einer niedrigeren Mortalität als eine reine Observanz verbunden war. Bei *BRCA2*-Mutationsträger*innen hingegen war das BCSS annähernd gleich verglichen mit einer reinen Observanz. (45)

2.3 Strahlentherapie

Neben der Operation und der Chemotherapie stellt die Strahlentherapie eine weitere wichtige Säule in der Behandlung aller Brustkrebsformen inklusive TNBC dar. Dies liegt nicht zuletzt daran, dass es mehrere Hinweise darauf gibt, dass die aberrante Expression von *BRCA-1* insbesondere bei TNBC sehr anfällig gegenüber der Strahlentherapie zu sein scheint. (46) Die Bestrahlung kann über die ganze Brust, einen Teil davon, die Brustwand oder die regionären Lymphknoten erfolgen. Der Standard nach einer brusterhaltenden Lumpektomie ist hierbei die Ganzbrustbestrahlung. In einer Meta-Analyse, in welcher 10.801 Patient*innen eingeschlossen waren, konnte gezeigt werden, dass die Rate an Lokalrezidiven von 35% auf 19,3% sank, wenn nach einer Lumpektomie eine Strahlentherapie erfolgte. Auch das BCSS nach 10 bzw. 15 Jahren konnte von 25,2% auf 21,4% gesenkt werden. (31) (47) Im Gegensatz zur Standarddosis von 50 Gray über 25 Sitzungen kamen neuere Studien zu dem Ergebnis, dass bereits Dosen von 42,5 Gray über 16 Sitzungen die gleiche Wirksamkeit in der Reduktion des Rezidivrisikos bei gleichzeitigem Potenzial für ein besseres kosmetisches Ergebnis zeigen, weshalb diese Strategie bevorzugt werden sollte. (48) (49) Bei Patient*innen mit hohem Risiko kann eine gezielte Strahlungssteigerung im Tumorbett die lokale Kontrolle verbessern. Die partielle Bestrahlung sowie intraoperative Radiatio der Brust nach Lumpektomie wurde in Studien vorwiegend bei Patient*innen mit niedrigem Risiko im Alter von mindestens 50 Jahren untersucht. Obwohl einige Studien darauf hindeuten, dass diese zu einer leicht erhöhten Rezidivrate und schlechteren kosmetischen Ergebnissen führt, kann sie in ausgewählten Fällen bei niedrigem Risiko angeboten werden. (50) (49) Ist nach einer Mastektomie eine Strahlentherapie indiziert, handelt es sich um eine Brustwandbestrahlung. Hierbei erfolgt oft auch eine zusätzliche Bestrahlung, der sogenannte Boost, auf die Mastektomienarbe oder auf regionäre LK. Die Wirksamkeit dieser Bestrahlung wurde in einer Metaanalyse mit 8125 Patient*innen untersucht und hängt vom LK-Status der Patient*innen ab. (31) Während eine Bestrahlung nach Mastektomie bei negativen LK keine Verbesserung des Rezidivrisikos oder Überlebens zeigte, so konnte bei positivem LK-Status eine Verbesserung der Rezidivrisikos und der BCSS gefunden werden. Die gezielte Bestrahlung der loko-regionären LK nach Lumpektomie oder Mastektomie führte zu einem besseren krankheitsfreien Überleben, hatte aber keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben. Da sich das Risiko für strahlungsbezogene Schäden wie Pneumonitis oder Lymphödeme jedoch erhöht, sollte die Entscheidung einer Bestrahlung der Lymphabflusswege immer

individuell in Abhängigkeit von LK-Befall und allgemeinem Risiko der Patient*innen getroffen werden. (31)

2.4 Einsatz der Chemotherapie beim TNBC

Auf Grund der fehlenden Expression von Östrogen-, Progesteron- und HER2-Rezeptoren unterscheiden sich auch die Behandlungsoptionen von den anderen Subtypen. Aufgrund des meist raschen Wachstums ist das Ansprechen auf eine Chemotherapie oft sehr gut. (51) Der Einsatz einer neoadjuvanten Therapie zur präoperativen Reduktion der Tumormasse und Eradikation von Mikrometastasen zeigt bei TNBCs in der Regel eine deutlich bessere Wirkung in Bezug auf Prognose und die pathologische Komplettremissionsrate (pCR) im Vergleich zu Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinomen. (36)

2.4.1 Pathologische Komplettremission unter NACT

Von einer pCR in der Onkologie spricht man, wenn nach erfolgter neoadjuvanter Therapie und Operation keine vitalen Tumorzellen mehr im entfernten Gewebe histopathologisch nachgewiesen werden können. In einer Studie von Cortazar et al aus dem Jahr 2014, wurde in einer gepoolten Analyse von 12 internationalen klinischen Studien mit 11.955 Patient*innen zur neoadjuvanten Behandlung von Brustkrebs der Einfluss der pCR auf 4 Hauptzielgrößen untersucht. In dieser Analyse wurden Studien zu allen Subtypen des Mammakarzinoms eingeschlossen. Die Endpunkte umfassten den Zusammenhang zwischen der pCR und dem ereignisfreien Überleben (EFS) bzw. dem OS, und das Finden einer genauen Definition, wann man von einer pCR sprechen kann, und wie diese am besten mit den Langzeitergebnissen korreliert. Auch die Identifikation jener Mammakarzinom-Subtypen, bei welchen die pCR den größten Einfluss auf die Langzeitergebnisse zeigt, und ob eine Zunahme der pCR-Häufigkeit zu einem verbesserten EFS und OS führt, zählten zu den Endpunkten. Da es keine einheitliche Definition für das Vorliegen einer pCR gab, wurden nur die drei Definitionen, welche am häufigsten verwendet wurden, für die Assoziation mit den Langzeitergebnissen herangezogen. Diese waren die „Abwesenheit von invasivem Krebs und In-situ-Krebs in Brust und axillären LK“, die „Abwesenheit von invasivem Krebs in Brust und axillären LK“, und die „Abwesenheit von invasivem Krebs in der Brust“. Das Vorhandensein eines In-situ-Duktal-Karzinoms hatte keinen Einfluss auf die Langzeitergebnisse der Analyse. Die in der Studie vorgeschlagenen Definitionen der pCR sind entweder der Status ypT0/is ypN0 oder

ypT0 ypN0. Die Rate an pCR in der Gesamtkohorte war insgesamt mit 22% niedrig und nahm mit exakterer Definition bis hin zu ypT0 ypN0 weiter ab. Bei 22% (95% Konfidenzintervall (KI) von 21–22) der Patient*innen konnte ypT0/is erreicht werden, bei 18% (17–19) ypT0/is ypN0 und bei 13% (12–14) die strengste Definition ypT0 ypN0. Bei Patient*innen, bei welchen eine pCR erreicht werden konnte, wurde insgesamt ein längeres EFS und OS festgestellt. Bei Patient*innen mit low-grade Hormonrezeptor-positiven Karzinomen war die Häufigkeit der pCR niedrig. Mehr als doppelt so hoch war diese bei high-grade Hormonrezeptor-positiven Subtypen. Aggressive Subtypen wie das TNBC oder HER2-positive Karzinome konnten ebenfalls höhere pCR-Raten aufweisen. Bei Hormonrezeptor-negativen Tumoren konnte außerdem häufiger eine pCR festgestellt werden als bei Hormonrezeptor-positiven Tumoren des HER2-Subtyps. Eine weitere wichtige Feststellung der gepoolten Analyse ist, dass eine pCR des Tumors sowohl in Brust als auch den LK zu einem besseren EFS und OS führte als eine pCR des Tumors ausschließlich in der Brust. Insgesamt konnte die stärkste Assoziation zwischen der pCR und den Langzeitergebnissen der Patient*innen mit aggressiven Mammakarzinomen, allen voran dem triple-negativen Subtyp festgestellt werden. (36)

Dennoch scheint die pCR kein idealer Surrogatmarker für alle Patient*innen bezüglich EFS und OS zu sein, außerdem stellen Patient*innen ohne pCR eine sehr heterogene Gruppe dar. Aus diesem Grund wird der Residual Cancer Burden Score (RCB-Score) für eine genauere Einschätzung des Rezidivrisikos herangezogen, auch wenn er aktuell noch wenig therapeutische Bedeutung innehat. (52)

Mithilfe dieses Scores lässt sich das Ausmaß quantifizieren, in welchem nach einer neoadjuvanten Therapie noch Tumorreste nachweisbar sind, was auch zur Abschätzung der Prognose dienen kann. In den RCB-Score fließen pathologische Daten aus dem Tumorbett und den LK ein. Ein RCB-Score von 0 entspricht demnach, dass es keinen nachweisbaren Tumor in Brust und LK gibt, was einer pCR entspricht. Ein RCB-Score von 1 entspricht einem minimalen Resttumor in der Brust, mit oder ohne minimalen LK-Befall. Ein RCB-Score von 2 hingegen steht für einen moderaten Tumorrest in der Brust oder mehreren befallene LK, und ein RCB-Score von 3 für einen hohen Tumorrest in der Brust oder einen ausgedehnten LK-Befall. Die Raten für das 10-Jahres-EFS bei TNBC lagen beispielsweise demnach laut einer gepoolten Analyse, welche im Rahmen des San Antonio Breast Cancer Symposiums (SABCC) 2019 präsentiert wurde bei einer pCR bei 86%, bei 75% für einen RCB-Score von 1, 61% bei RCB-2 und 25% bei RCB-3. (53) (54)

3 Therapie des frühen TNBC

Obwohl mit der neoadjuvanten Chemotherapie im Jahre 2020 eine Rate an pathologischen Komplettremissionen (pCR) von bis zu 45% bei TNBC erreicht wurde (55), liegt das Hauptaugenmerk der Forschung auf der Weiterentwicklung und Suche nach zielgerichteten Therapien für diese Krebsform. Einerseits besteht das Ziel, die pCR-Raten weiter zu erhöhen, andererseits besteht eine dringende Notwendigkeit, die postneoadjuvante Behandlung für Patient*innen ohne pCR zu verbessern. Darüber hinaus gibt es Ansätze zur Therapiede Eskalation bei Patient*innen mit guter Prognose. Im nachfolgenden Abschnitt soll sowohl auf aktuelle Therapieschemata, sowie auf in der Erforschung und Erprobung befindliche Medikamente und zielgerichtete Therapien des TNBC näher eingegangen werden. (56)

3.1 Neoadjuvante Chemotherapie des frühen TNBC

Unter neoadjuvanter Chemotherapie versteht man die Verabreichung einer systemischen Therapie vor operativer Sanierung des Brustkrebses. Neben der Tumorverkleinerung mit Erhöhung der Raten brusterhaltender Operationen sowie der Eradikation von Mikrometastasen, kann damit auch das Ansprechen auf die Chemotherapie mit dem Ziel einer pCR besser beurteilt werden. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass das Risiko für ein Lokalrezidiv bei Patient*innen mit neoadjuvanter Chemotherapie im Vergleich zur adjuvanten Chemotherapie reduziert werden konnte. (36) (57)

Für Patient*innen mit TNBC ab einem klinischen Stadium von T1c/N0 oder N1 stellt der neoadjuvante Ansatz das Standardverfahren dar. Grundsätzlich wird eine Anthrazyklin- und Taxanhältige Chemotherapie verabreicht. Hierbei wird meist eine Chemotherapie mit Doxorubicin/Epirubicin und Cyclophosphamid in zwei- bis dreiwöchentlichen Abständen gefolgt von wöchentlichem Paclitaxel bevorzugt verabreicht. Liegt eine Kontraindikation für Anthrazykline wie beispielsweise ein erhöhtes kardiales Risiko vor, können alternativ zum Beispiel 6 Zyklen einer Taxanhältigen-Therapie in Kombination mit Cyclophosphamid verabreicht werden. (58) In der randomisierten GeparSixto/GBG 66-Studie wurde die Gabe von Carboplatin zusätzlich zu einer Behandlung mit einem Anthrazyklin, Taxan und einer zielgerichteten Therapie bei Patient*innen mit triple-negativen, als auch HER2-positiven Mammakarzinomen untersucht. Es zeigten sich deutlich verbesserte pCR-Raten sowie ein längeres EFS bei TNBC unter der zusätzlichen

Verabreichung von Carboplatin. In der Gruppe mit Carboplatin konnte bei 53,2 % der Patient*innen mit TNBC eine pCR erreicht werden (KI 54,4–60,9) bei jedoch signifikanter Erhöhung der hämatologischen Toxizität. In der Gruppe ohne Carboplatin konnte eine pCR hingegen nur bei 36,9 % der TNBC-Patient*innen erreicht werden (KI 29,4–44,5) ($p=0,005$). Ein bedeutender Einfluss auf das OS konnte bis jetzt nicht sicher festgestellt werden. (35) (59)

In einer Cochrane Review aus dem Jahr 2023 konnte gezeigt werden, dass Carboplatin einerseits das krankheitsfreie, als auch das Gesamtüberleben sowie die pCR-Raten verbesserte. Allerdings kam es auch zu vermehrten Dosisreduktionen sowie Therapieverzögerungen unter Carboplatin-haltiger Chemotherapie. (60)

3.1.1 Dose-Dense Chemotherapie

Unter der „Dose-Dense“ Chemotherapie versteht man die Gabe der Chemotherapeutika in kürzeren Abständen von beispielsweise 14 Tagen. Eine Metaanalyse aus dem Jahre 2019 kam zu dem Ergebnis, dass Hochrisikopatient*innen mit einem Mammakarzinom im Frühstadium stark von einer dosisdichten, Anthrazyklin-basierten Chemotherapie, kombiniert mit einem Taxan profitierten. Die Metaanalyse untersuchte die Auswirkungen einer Erhöhung der Dosisintensität der Chemotherapie durch Verkürzung der Intervalle zwischen den Zyklen oder durch die sequenzielle Verabreichung von einzelnen Medikamenten in voller Dosis bei 37.298 Frauen mit frühem Brustkrebs in 26 randomisierten Studien. Die Metaanalyse kam insgesamt zum Ergebnis, dass eine Erhöhung der Dosisintensität das 10-Jahres-Risiko eines Rezidivs oder Todes durch Brustkrebs in moderatem Ausmaß senkte, wobei die Mortalität auf Grund anderer Ursachen nicht erhöht war. Dies bestätigt die Effektivität der Anwendung einer dosisdichten Chemotherapie. (61)

In einer gepoolten Analyse der MIG1 & GIM2 Phase-3-Studien konnte für Hochrisikopatient*innen in der Prämenopause eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens um 29% bei der Verabreichung von dosisdichten Chemotherapien, im Vergleich zu den Standardtherapieintervallen festgestellt werden. (62) (63)

3.1.2 Pembrolizumab in der Therapie des frühen TNBC

Die Keynote-522 Studie analysierte die Zugabe des gegen das Programmed Cell Death Protein 1 (PD1) gerichteten monoklonalen Antikörpers Pembrolizumab zur neoadjuvanten Chemotherapie des frühen TNBC, sowie darüber hinaus als neunmalige postneoadjuvante Gabe nach der Operation.(64) Insgesamt nahmen 1174 Patient*innen mit therapie-naivem TNBC im Stadium 2 oder 3 an der Studie teil, wovon 784 eine neoadjuvante Therapie mit Paclitaxel und Carboplatin, gefolgt von 4 Zyklen Doxorubicin-Cyclophosphamid oder Epirubicin-Cyclophosphamid allesamt in Kombination mit 200mg Pembrolizumab alle 3 Wochen für insgesamt 8 Zyklen erhielten. Die Vergleichsgruppe mit 390 Patient*innen erhielt anstelle Pembrolizumab ein Placebopräparat. Nach erfolgter Operation erhielten die Patient*innen erneut Pembrolizumab oder Placebo alle 3 Wochen für bis zu 9 Zyklen. Als primäre Endpunkte wurden die pCR und das EFS festgelegt. Das EFS nach 36 Monaten war in der Pembrolizumab-Chemotherapie-Gruppe mit 84,5% (95% KI von 81,7–86,9) wesentlich länger als in der Placebo-Chemotherapie-Gruppe 76,8% (95% KI von 72,2–80,7). Ein Fernrezidiv trat bei 7,7% der Patient*innen unter Pembrolizumab, und bei 13,1% Patient*innen ohne Pembrolizumab auf. In der Pembrolizumab-Chemotherapie-Gruppe trat bei 494 Patient*innen eine pCR auf, wobei wiederum bei 5,5% dieser Patient*innen ein Ereignis wie ein Rezidiv oder der Tod eingetreten ist. In der Placebo-Chemotherapie-Gruppe kam es bei 217 Patient*innen zu einer pCR, wobei es bei 7,4% zu einem Ereignis oder zum Tod gekommen ist. Es zeigte sich ein signifikant höherer Anteil an pCRs in der Pembrolizumab-Chemotherapie-Gruppe sowie auch eine niedrigere Mortalität von Patient*innen, welche eine pCR unter Pembrolizumab entwickelt haben. (65) Der Benefit von Pembrolizumab war unabhängig des PD-L1 Status im Tumorpäparat. In einer Subgruppenanalyse konnte gezeigt werden, dass insbesondere Patient*innen mit einem Ansprechen im Sinne einer RCB II von der Addition von Pembrolizumab profitierten. Ein Diskussionspunkt und derzeit noch Inhalt von weiteren Studien ist jedoch, ob Patient*innen, bei welchen eine pCR erreicht werden konnte, einen zusätzlichen Benefit durch die postneoadjuvante Verabreichung von Pembrolizumab haben. (64)

3.1.3 Atezolizumab in der Therapie des frühen TNBC

Auch die Wirksamkeit des gegen das Programmed Cell Death 1 Ligand 1 (PD-L1) gerichteten Atezolizumab aus der Gruppe der Immun-Checkpoint-Inhibitoren (ICIs) in der NACT des frühen TNBC wurde in mehreren Studien untersucht. Die doppelblinde, randomisierte Phase-3-Studie „IMpassion031“ analysierte die Wirkung von Atezolizumab in Kombination mit einer Chemotherapie auf Anthrazyklinbasis und Nab-Paclitaxel. Hierbei erhielt eine Gruppe von 165 Patient*innen mit histologisch gesichertem TNBC im Stadium 2 bis 3 entweder 840mg intravenöses Atezolizumab alle 2 Wochen plus Chemotherapie mit Nab-Paclitaxel 1x wöchentlich für 12 Wochen, gefolgt von Doxorubicin und Cyclophosphamid alle 2 Wochen für 8 Wochen, gefolgt von der Tumorresektion. Eine zweite Gruppe von 168 Patient*innen erhielt statt des ICI ein Placebo. Untersucht wurde in beiden Gruppen die pCR in der ITT-Population, sowie bei allen Patient*innen mit PD-L1 positiven Tumoren. Die pCR konnte in der Atezolizumab-Chemotherapie-Gruppe bei 58% (95% KI von 50,0–65,0) der Patient*innen in der Placebo-Chemotherapie-Gruppe bei 41% (95% KI von 34,0–49,0) erreicht werden. In der PD-L1 positiven Gruppe konnte eine pCR bei 69% (95% KI von 57,0–79,0) der Patient*innen mit Atezolizumab und Chemotherapie, und lediglich bei 37% (95% KI von 38,0–61,0) mit alleiniger Chemotherapie erzielt werden. Die neoadjuvante Anwendung von Atezolizumab, in Kombination mit Nab-Paclitaxel, Doxorubicin und Cyclophosphamid, führt demzufolge zu einer signifikanten Verbesserung der pCR-Raten bei Patient*innen mit einem TNBC im Frühstadium, verglichen mit einer neoadjuvante Chemotherapie allein. (66) In der finalen Analyse bestätigten sich die signifikanten pCR-Vorteile durch die Ergänzung von Atezolizumab zur Chemotherapie bei frühem TNBC sowie ein Trend zur Verbesserung des EFS, DFS sowie OS. (67)

Die Phase-3-Studie „ALEXANDRA/IMpassion030“ hingegen untersuchte die Wirksamkeit von Atezolizumab in Kombination mit adjuvanter Chemotherapie bei Patient*innen mit frühem TNBC. Die Ergebnisse zeigten hierbei keinen signifikanten Vorteil hinsichtlich des DFS oder OS durch die Hinzunahme von Atezolizumab zur adjuvanten Chemotherapie im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie. Diese Ergebnisse unterstreichen die Bedeutung des Zeitpunkts der ICI-Verabreichung bei der Behandlung von frühem TNBC. (68)

3.1.4 Therapie von Tumorresiduen nach neoadjuvanter Therapie

Einer der wichtigsten prognostischen Parameter für Patient*innen mit Brustkrebs ist die pCR. Konnte nach einer NACT keine pCR erreicht werden, ist das Risiko für ein Rezidiv und ein Fortschreiten der Krankheit deutlich höher. Das Rezidivrisiko bei Patient*innen mit HER2-negativen Mammakarzinomen, welche nicht auf eine neoadjuvante Taxan- und Anthrazyklin-Chemotherapie angesprochen haben, liegt etwa bei 20-30%. (69)

Da man beim Vorhandensein von vitalem Tumorgewebe im Operationspräparat nach neoadjuvanter Chemotherapie von einem erhöhten Rezidivrisiko ausgehen muss, gibt es unterschiedliche Ansätze dieses zu reduzieren. Zum aktuellen Zeitpunkt stellt hier das Zytostatikum Capecitabin eine etablierte postneoadjuvante Therapie dar. In der CREATE-X-Studie, publiziert im Jahr 2017, wurde die postneoadjuvante Wirksamkeit bei Patient*innen mit HER2-negativem Brustkrebs untersucht, welche nach einer NACT mit Anthrazyklinen und/oder Taxanen noch einen Tumorrest im Operationspräparat aufwiesen. Die CREATE-X Studie umfasste 910 Patient*innen, welche postoperativ entweder Capecitabin als Addition zur Standardtherapie oder die Standardtherapie allein erhielten. Erlaubt war bei Patient*innen mit HR+ Mammakarzinom die Verabreichung einer endokrinen Therapie, eine erweiterte Chemotherapie war in der Kontrollgruppe als Anschluss an die Standardtherapie nicht erlaubt. Als Endpunkte wurden das DFS (primär) und das OS (sekundär) festgelegt. Das DFS wurde definiert als Fehlen eines Rezidivs oder einer anderen Tumorerkrankung nach 5 Jahren. In der abschließenden Analyse der Studie konnte festgestellt werden, dass das DFS in der Capecitabin-Gruppe mit 74,1% länger war als in der Kontrollgruppe mit 67,6%. Bei Patient*innen mit TNBC lag das DFS bei 69,8% in der Capecitabin-Gruppe, und war damit signifikant länger als in der Kontrollgruppe, welche lediglich einen Wert von 56,6% aufweisen konnte. Auch das OS lag hier bei 78,8% mit Capecitabin vs. 70,3% nur mit Standardtherapie allein. Besonders signifikant war diese Wirkung jedoch bei den TNBC. (69)

Die randomisierte, doppelblinde OlympiA-Studie, welche im Jahr 2022 publiziert wurde, untersuchte die Wirkung des oralen PARP-Inhibitors Olaparib als einjährige adjuvante Therapie bei Patient*innen mit HER2-negativem Mammakarzinom, hohem Rezidivrisiko und nachgewiesener *BCRA1*- oder *BRCA2*-Keimbahnmutation. Zu diesem Zwecke wurden von Juni 2014 bis Mai 2019 1836 Patient*innen nach (neo)adjuvanter Chemotherapie, Operation und Strahlentherapie, in Olaparib versus Placebo randomisiert. Zusätzliche Einschlusskriterien waren abhängig von der Verabreichung einer neoadjuvanten oder

adjuvanten Therapie sowie vom histologischen Subtyp (TNBC versus hormonrezeptorpositiv) und beinhalteten das Fehlen einer pCR nach NACT sowie Tumorgröße und LK-Status. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 3,5 Jahre. In dieser Zeit zeigte sich eine signifikante Verbesserung des OS in der Olaparib-Gruppe, verglichen mit der Placebo-Gruppe. Das 4-Jahre-OS lag mit 89,8% bei Olaparib-Gabe höher als mit Placebo-Gabe (86,4%). Das 4-Jahres-invasive krankheitsfreie Überleben (IDFS) betrug in der Olaparib-Gruppe 82,7% vs. 75,4% in der Placebogruppe. Das 4-Jahres-fernmastasen freie Überleben (DDFS) lag bei 86,5% mit Olaparib und bei 79,1% mit Placebo. In der OlympiA-Studie konnte somit gezeigt werden, dass es zu einer statistisch signifikanten Verbesserung des OS mit adjuvanter Olaparib-Gabe im Vergleich zur Placebo-Behandlung bei Vorliegen einer *BRCA1/BRCA2*-Mutation bei Brustkrebs im Frühstadium kommt. Aus diesem Grund sollte bei Patient*innen mit einem TNBC und Risikosituation analog den Einschlusskriterien der OlympiA-Studie und einer *BRCA1/BRCA2*- Keimbahnmutation für ein Jahr Olaparib verabreicht werden. (70)

Durch die Keynote-522 Studie wurde bereits eine neue Standardtherapie etabliert. Zum Zeitpunkt der Studie war jedoch Olaparib noch nicht als postneoadjuvante Therapie bei fehlender pCR zugelassen. Es liegt nahe, diese Substanz in Kombination mit Pembrolizumab bei diesen Hochrisikopatient*innen einzusetzen, weitere Studienergebnisse hierzu werden jedoch erst erwartet. (64)

3.2 Palliative Therapie des fortgeschrittenen TNBC

Beim fortgeschrittenen und/oder metastasierten Brustkrebs handelt es sich in der Regel um eine unheilbare Erkrankung. Um die Lebenserwartung zu verlängern, und den Patient*innen die bestmögliche Lebensqualität zu geben, stehen jedoch eine Reihe von Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung. Der aktuelle Goldstandard in der Erstlinientherapie des TNBC stellt eine Taxan-, Antracyclin- oder in speziellen Fällen eine Platinhaltige Therapie dar. Für das bestmögliche Management der Behandlung in der Erstlinie spielt die Ermittlung des Status des Oberflächenproteins PD-L1 (programmed death-ligand 1) und des Combined positive Score (CPS), sowie das Vorliegen einer Keimbahn-*BRCA*-Mutation eine entscheidende Rolle. Unter dem CPS versteht man die Anzahl der positiv auf PD-L1 gefärbten Tumor- und Immunzellen, dividiert durch die Gesamtzahl lebensfähiger Tumorzellen, multipliziert mit 100. (71)

3.2.1 Therapie bei positivem PD-L1-Status

Die nach den aktuellen ESMO-Guidelines empfohlene Erstlinienbehandlung bei positivem PD-L1-Status umfasst eine Chemotherapie plus einen ICI. Die erste Phase-3-Studie, die eine Wirksamkeit dieser Kombination beim mTNBC zeigen konnte, war die IMpassion130-Studie, in welcher der monoklonale Antikörper Atezolizumab mit Nab-Paclitaxel kombiniert wurde. Eine Therapie mit Pembrolizumab plus Paclitaxel, Nab-Paclitaxel oder Carboplatin-Gemcitabin als Erstbehandlung ist ebenso möglich. (71)

Die randomisierte Phase-3-Studie IMpassion130, die 2019 publiziert wurde, untersuchte die Kombination des PD-L1-Inhibitors Atezolizumab und Nab-Paclitaxel bei Patient*innen mit unbehandeltem, histologisch gesichertem, lokal fortgeschrittenem oder mTNBC untersucht. Die Patient*innen bekamen hierbei entweder intravenöses Atezolizumab alle 14 Tage, sowie Nab-Paclitaxel alle 7 Tage, oder ein Placebopräparat plus Nab-Paclitaxel in denselben Abständen verabreicht. Als Endpunkte wurden das PFS und das OS festgelegt. Das OS bei Patient*innen in der Intention-to-Treat-Population (ITT) betrug in der Atezolizumab-Gruppe 21,0 Monate (95 % KI 19,0–22,6), und in der Placebo-Gruppe 18,7 Monate (95 % KI 16,9–20,3). In der OS-Analyse der Patient*innen mit PD-L1-positiven Tumoren lag das mittlere OS mit Atezolizumab bei 25,0 Monaten (95 %-KI 19,6–30,7), in der Placebo-Gruppe hingegen bei 18,0 Monaten (95 %-KI 13,6– 20,1). In der ITT-Population zeigte sich kein signifikanter OS-Unterschied. Im medianen PFS zeigte sich in der Gruppe der Patient*innen mit positivem PD-L1-Immune-Status ebenfalls ein klinisch signifikanter Nutzen. Das mediane PFS betrug 7,5 Monate (95 % KI 6,7–9,2) mit Atezolizumab plus Nab-Paclitaxel gegenüber 5,0 Monaten (95% KI 3,8–5,6) mit Placebo plus Nab-Paclitaxel ($p < 0,0001$). Auf Basis dieser Studienergebnisse kam es zur Zulassung von Atezolizumab plus nab-Paclitaxel als Erstlinientherapie bei mTNBC und einer PD-L1-Positivität auf den Immunezellen von $\geq 1\%$ und markierte damit den neuen Goldstandard für diese Patient*innenpopulation. (72)

Die KEYNOTE-355-Studie untersuchte die Wirksamkeit von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (Paclitaxel, nab-Paclitaxel oder Carboplatin/Gemcitabin) im Vergleich zu einer Placebo-Chemotherapie bei Patient*innen mit mTNBC. Die 2020 veröffentlichten Ergebnisse zeigten, dass die Kombinationstherapie insbesondere bei Patient*innen mit einem CPS ≥ 10 das mediane PFS signifikant verlängerte (9,7 vs. 5,6 Monate). Eine Zwischenanalyse aus dem Jahr 2022 bestätigte diesen Vorteil und untersuchte zusätzlich das OS in verschiedenen Subgruppen. In der Gruppe mit einem CPS

≥ 10 betrug das mittlere OS 23,0 Monate unter Pembrolizumab und 16,1 Monate unter Placebo (95% KI 0,55–0,95; $p=0,0185$). Bei Patient*innen mit CPS < 10 war der Unterschied hingegen nicht signifikant. In der ITT-Population lagen die Werte bei 17,2 vs. 15,5 Monaten (95% KI 0,76–1,05). Aufgrund dieser Ergebnisse erfolgte die Zulassung durch die EMA für Patient*innen mit einem CPS ≥ 10 .(73) (74)

3.2.2 Therapie bei Keimbahn-BRCA-Mutation

Liegt eine *BRCA1/2*-Keimbahnmutation vor, ist die bevorzugte Therapie nach den ESMO-Guidelines die Gabe von PARP-Inhibitoren wie Olaparib oder Talazoparib. Auch eine Chemotherapie ist möglich, wobei es Hinweise gibt, dass hier Carboplatin gegenüber einer Therapie mit Taxane einen Vorteil im PFS zeigt, und deshalb bevorzugt werden sollte. (71) In der randomisierten OlympiAD-Phase-3-Studie, publiziert im Jahr 2017, wurde bei Patient*innen mit *BRCA1/2*-Keimbahnmutation und einem HER2-negativen, metastasierten Mammakarzinom die Behandlung mit dem PARP-Inhibitor Olaparib gegenüber der Behandlung mit einer Standardtherapie verglichen. Der primäre Endpunkt war das PFS. Es durften nicht mehr als 2 Chemotherapie-haltige Therapielinien verabreicht worden sein, sowie Patient*innen mit HR+ Mammakarzinom mussten zumindest eine endokrine Vortherapie erhalten haben. Ca 71% hatten zumindest eine Chemotherapie erhalten. Ungefähr die Hälfte der eingeschlossenen Patient*innen hatte ein TNBC. Die Patient*innen wurden zufällig in 2 Gruppen eingeteilt, wobei einer Gruppe zwei Mal täglich 300mg orales Olaparib verabreicht wurde, und der Kontrollgruppe entweder orales Capecitabin, intravenöses Eribulin, oder intravenöses Vinorelbin. 205 Patient*innen erhielten Olaparib, 97 die Standardtherapie. In der Olaparib-Kohorte konnte ein mit 2,8 Monaten signifikant längeres mittleres PFS von 7,0 Monaten vs. 4,2 Monaten (95% KI von 0,43–0,80) ($p<0,001$) erreicht werden. Die Ansprechrate lag in der Olaparib-Gruppe bei 59,9%, und bei 28,8% in der Gruppe der Standardtherapie. Auch das Risiko für das Fortschreiten der Krankheit, oder für den Tod war in der Olaparib-Gruppe um 42% geringer. Aus der OlympiAD-Studie lässt sich also schließen, dass eine Monotherapie mit Olaparib einige bedeutende Vorteile gegenüber den Standardtherapien für Patient*innen mit *BRCA1/2*-Keimbahnmutation bietet. (75) In einer Analyse zur Lebensqualität konnte außerdem ein Vorteil dieser Chemotherapie-freien Therapie gezeigt werden. (76)

3.2.3 Therapie bei Keimbahn-*BRCA*-Mutation und negativem PD-L1-Status

Liegt ein negativer PD-L1-Status, sowie eine *BRCA*-Keimbahnmutation vor, stehen anhand der ESMO-Guidelines mehrere Therapieschemata zur Verfügung. Diese richten sich unter anderem nach den bereits erfolgten Behandlungen oder nach dem Vorliegen bzw. Risiko eines tumorbedingten Organversagens. Liegt das Risiko für ein baldiges Organversagen vor, kommt am häufigsten eine Kombinationstherapie mit Taxanen und Anthrazyklinen zum Einsatz. Eine Anthrazyklin-Monotherapie sollte nur eingesetzt werden, wenn Anthrazykline nicht schon zur Anwendung gekommen sind, zumal hier die Anthrazyklingsamtdosis beachtet werden muss. Bei Hinweis auf baldiges Organversagen, wird eine Anthrazyklin-Taxan-Kombination bevorzugt. (71)

Eine Metaanalyse von Piccart et al aus acht randomisierten Kombinationsstudien zum Vergleich von Taxanen und Anthrazyklinen kam zum Ergebnis, dass das PFS unter einer Taxan-Einzeltherapie wesentlich schlechter ausfiel als unter einer Anthrazyklin-Einzeltherapie. Die Ansprechrate und das Überleben insgesamt waren bei Taxan-Einzeltherapien jedoch besser. Wurden Taxane kombiniert, waren sie signifikant besser in Bezug auf Ansprechraten und PFS als Kombinationen mit Anthrazyklinen, nicht aber in Hinblick auf das Überleben. (77)

Auch eine Kombination aus Nab-Paclitaxel und Carboplatin ist eine zulässige Behandlungsoption. Die tnAcity-Studie, publiziert 2018, verglich Erstlinientherapien mit Nab-Paclitaxel-Carboplatin, Nab-Paclitaxel-Gemcitabin und Gemcitabin-Carboplatin bei mTNBC. Die Studie kam zum Ergebnis, dass eine Erstlinientherapie mit Nab-Paclitaxel-Carboplatin zu einem signifikant längerem PFS und zu weniger Nebenwirkungen führt als die anderen Kombinationen. (78)

Alternativ kann auch eine Taxan- oder Capecitabintherapie in Kombination mit dem Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)-Inhibitor Bevacizumab verabreicht werden. Da es nur wenige Studien zu Bevacizumab-Chemotherapie-Kombinationen beim mTNBC gibt, ist der Nutzen von Bevacizumab in diesem Bereich noch nicht vollständig geklärt. In einer gepoolten Analyse und Subgruppenanalysen aus 2447 Patient*innen mit HER2-negativem, metastasiertem Brustkrebs wurde die Wirksamkeit von Bevacizumab, insbesondere bei Patient*innen mit schlechter Prognose (viszerale Erkrankungen, ≥ 3 Metastasen, vorherige (neo)adjuvante Chemotherapie, vorheriges (neo)adjuvantes Taxan) untersucht. In der Gruppe der TNBC betrug das mittlere PFS mit Bevacizumab 8,1 Monate. In der Gruppe, welche Chemotherapie allein erhielt, hingegen lediglich 5,4

Monate. Das mittlere OS betrug bei Patient*innen mit Bevacizumab 18,9 vs. 17,5 Monate nur mit Chemotherapie, und die 1-Jahres-OS-Rate 71% mit Bevacizumab vs. 65% mit alleiniger Chemotherapie. (79)

Die Wahl der Erstlinientherapie beim mTNBC hängt neben histologischen Markern und dem Vorliegen einer Keimbahn-*BRC*A-Mutation auch von klinischen Faktoren wie dem Risiko für ein drohendes tumorbedingtes Organversagen, Allgemeinzustand, Komorbiditäten etc. ab.

3.2.4 Zweitlinientherapie des mTNBC

Eine weitere wichtige Säule in der zielgerichteten Therapie des mTNBC bilden die Antikörper-Wirkstoff-Konjugate (ADC). Ein Beispiel hierfür ist Sacituzumab Govitecan, welches aus einem Antikörper, der das Trophoblasten-Zellenoberflächenantigen 2 (Trop-2) bindet, und einem Zytostatikum besteht, die über einen Linker miteinander verbunden sind. Trop-2 wird in den meisten Formen des Mammakarzinoms exprimiert. Eine randomisierte Phase-3-Studie aus dem Jahr 2021 untersuchte die Wirkung von Sacituzumab Govitecan im Vergleich zu Einzelwirkstofftherapien mit Eribulin, Vinorelbin, Capecitabin und Gemcitabin bei Patient*innen mTNBC. Miteinbezogen waren 468 Patient*innen ohne Hirnmetastasen mit inoperablen, lokal fortgeschrittenen oder mTNBC, bei welchen ein Rezidiv aufgetreten war, oder welche 2 oder mehr Standard-Chemotherapien (welche ein Taxan beinhalten mussten) erhalten hatten. 235 Patient*innen erhielten am 1. und 8. Tag eines 21-Tage-Zyklus 10mg/kg Körpergewicht Sacituzumab Govitecan intravenös, die anderen 233 Patient*innen bekamen im selben Zeitraum die Einzelwirkstoff-Chemotherapie. In der Sacituzumab Govitecan Gruppe konnte ein mittleres PFS von 5,6 (95% KI von 4,3–6,3) Monaten festgestellt werden. In der Einzelwirkstoff-Chemotherapie Gruppe lag das PFS hingegen nur bei 1,7 Monaten (95% KI von 1,5–2,6). Das mittlere OS lag in der Sacituzumab Govitecan Gruppe bei 12,1 Monaten (95% KI von 10,7–14,0) vs. 6,7 Monaten (95% KI von 5,8–7,7) in der Vergleichsgruppe. Die Ansprechrate lag bei Sacituzumab Govitecan bei 35%, und bei den Chemotherapeutika lediglich bei 5%. Die Studie kommt damit zum Ergebnis, dass das PFS und das OS bei Patient*innen mit mTNBC unter Sacituzumab Govitecan Gabe signifikant länger sind als bei Einzelwirkstoff-Chemotherapien ($p < 0,001$). Als Nebenwirkungen kam es jedoch zu einem häufigeren Auftreten von Myelosuppression und Diarrhö unter der Therapie mit Sacituzumab Govitecan. (80)

Ein weiteres ADC, das bei HER2-low-Mammakarzinomen eine wichtige Rolle spielt, ist Trastuzumab Deruxtecan. In einer Phase-3-Studie wurde die Wirksamkeit bei Patient*innen mit metastasierten HER2-low-Mammakarzinomen, welche zuvor 1-2 Chemotherapien erhalten haben, näher untersucht. Im Rahmen der Studie erhielten die Patient*innen im Verhältnis 2:1 entweder Trastuzumab Deruxtecan oder eine Chemotherapie mit Capecitabin, Eribulin, Gemcitabin, Paclitaxel oder Nab-Paclitaxel. Von 557 Patient*innen hatten 88,7% ein Hormonrezeptor-positives Mammakarzinom und 11,3% ein TNBC. Als primärer Endpunkt wurde das PFI in der Kohorte mit Hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom festgelegt. Die primäre Wirksamkeitsanalyse kam zum Ergebnis, dass das mittlere PFS in der Hormonrezeptor-positiven-Gruppe unter Trastuzumab Deruxtecan 10,1 Monate (95 % KI von 9,5–11,5), und in der Chemotherapie-Gruppe 5,4 Monate (95 % KI von 4,4–7,1) ($p < 0,001$) betrug. In der Gruppe mit Hormonrezeptor-negativen Tumoren lag das mittlere PFS unter Trastuzumab Deruxtecan bei 8,5 Monaten (95 % KI von 4,3–11,7) vs. 2,9 Monate (95 % KI von 1,4–5,1) bei Chemotherapie allein. Wurden alle Patient*innen zusammengefasst, lag das mittlere PFS bei 9,9 Monaten (95 % KI von 9,0–11,3) in der Trastuzumab Deruxtecan Gruppe vs. 5,1 Monate (95 % KI von 4,2–6,8) ($p < 0,001$) in der Chemotherapie Gruppe, und das OS bei 23,4 Monaten (95 % KI von 20,0–24,8) mit, vs. 16,8 Monate (95 % KI von 14,5–20,0) ($p < 0,001$) ohne Trastuzumab Deruxtecan. Auch in allen anderen analysierten Gruppen konnte ein signifikanter Nutzen des ADC erwiesen werden. Somit stellt das ADC Trastuzumab-Deruxtecan auch bei Patient*innen mit TNBC und HER2-low Status eine zugelassene Therapie dar. (81)

4 Nebenwirkungsmanagement der Therapie des TNBC

4.1 Febrile Neutropenie

Bei der febrilen Neutropenie handelt es sich um eine Verminderung der neutrophilen Granulozyten im Blut auf unter $500/\mu\text{l}$, während die Körpertemperatur für mindestens eine Stunde auf 38°C erhöht ist, oder ein einmaliger Fieberanstieg auf mehr als $38,3^\circ\text{C}$ stattfindet. (82) Neutropenie und ihre Komplikationen zählen nach wie vor zu den bedeutendsten Nebenwirkungen der myelosuppressiven, systemischen Chemotherapie. Eine große retrospektive Studie aus dem Jahr 2014 kam zu dem Ergebnis, dass die Inzidenz der febrilen Neutropenie bei Patient*innen mit metastasierten soliden Tumoren während einer myelosuppressiven Chemotherapie bei bis zu 21 % liegt. Neutropenische Komplikationen müssen stets schnellstmöglich abgeklärt und behandelt werden. Das Management der febrilen Neutropenie umfasst in erster Linie die Prävention und Risikostratifizierung von Patient*innen. Je nach Risiko des jeweiligen Chemotherapie-Schemas und individuellen Risikosituation (Alter, Vortherapie, ossäre Metastasierung, Komorbiditäten etc) wird die Verabreichung einer primären Prophylaxe mit einem Granulocyte Colony Stimulating Factor (G-CSF) empfohlen. (83)

Die Initialtherapie dieses Krankheitsbildes liegt neben der Flüssigkeitssubstitution in einer schnellstmöglichen empirischen Antibiose, bis es zu einem Sinken des Fiebers und Anstieg der Neutrophilen Granulozyten kommt. Bei Patient*innen mit hohem Risiko für einen schweren Verlauf werden beispielsweise intravenöse Antiinfektiva wie beispielsweise Cefepim oder Piperacillin/Tazobactam eingesetzt, bei Niedrigrisikopatient*innen kann hingegen auch eine ambulante Strategie mit beispielsweise Amoxicillin/Clavulansäure gewählt werden. Kommt es zu keinem Ansprechen, sollte es einerseits zu einem Wechsel des Antibiotikums kommen sowie auch in weiterer Folge bei Verdacht auf eine Pilzinfektion eine zusätzliche Therapie mit Antimykotika erwogen werden. (82) (84)

4.2 Kardiale Toxizität

Obwohl viele Medikamente nicht mehr aus der Therapie des TNBC wegzudenken sind, müssen dennoch die teils gravierenden Nebenwirkungen und auch Spättoxizitäten, wie die Kardiotoxizität von beispielsweise Anthrazyklinen, bedacht werden. Für das Management der anthrazyklin-assoziierten Kardiotoxizität sind sowohl die sorgfältige Überwachung, aber auch die spezifische kardioprotektive Behandlung bedeutend, um die kardiovaskulären Schäden minimal zu halten. Außerdem gilt es, die jeweilige maximale Kumulativdosis zu beachten und nicht zu überschreiten. Wichtig ist es, jene Patient*innen zu identifizieren, welche ein erhöhtes Risiko für kardiotoxische Nebenwirkungen haben. Dies kann beispielsweise mithilfe der Bestimmung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) erfolgen, bevor mit einer Therapie begonnen wird. Zur Überwachung werden regelmäßige Messung der LVEF sowie bei Bedarf auch EKG-Kontrollen während der Therapie empfohlen, um eine frühzeitige Erkennung von kardialen Störungen zu gewährleisten. Echokardiografische Parameter wie die globale longitudinale Dehnung (GLS) können dabei helfen, subklinische kardiotoxische Schäden frühzeitig zu erkennen. (85) (86) Eine langfristige multidisziplinäre Nachsorge ist immer notwendig, da kardiotoxische Nebenwirkungen, insbesondere beim Einsatz von Anthrazyklinen, auch Jahre nach Beendigung einer Brustkrebstherapie auftreten können. Diese umfasst unter anderem regelmäßige kardiologische, onkologische und hausärztliche Untersuchungen und individuelle Therapieanpassungen. (87)

4.3 Polyneuropathien

Das Management von Polyneuropathien, die durch die Therapie von Brustkrebs verursacht werden, ist komplex und erfordert eine Kombination aus pharmakologischen und nicht-pharmakologischen Ansätzen, sowie eine regelmäßige Überwachung und Anpassung der Behandlungsstrategien. Als nicht-pharmakologische Ansätze kommen beispielsweise Bewegungstherapien inklusive Ausdauer- und Krafttraining infrage, welche die Symptome einer Neuropathie nachweislich verbessern können. Akupunktur und Massagen können durch Schmerzlinderung und Förderung der Durchblutung bzw. Linderung von Muskelschmerzen ebenfalls zur Reduktion von neuropathischen Schmerzen führen. Auch Elektrotherapien wie die niederfrequente elektrische Stimulation und Scrambler-Therapie können eine Schmerzlinderung bewirken. Außerdem wurden Hinweise darauf gefunden,

dass sich eine ausgewogene Ernährung und bestimmte Nahrungsergänzungsmittel wie Alpha-Liponsäure sich positiv auf den Verlauf einer Chemotherapie-induzierten Polyneuropathie (CIPN) auswirken könnten. (88) (89)

Pharmakologisch stehen einige Wirkstoffe für die Therapie einer CIPN zur Verfügung. Der SSNRI Duloxetine hat sich in mehreren Studien als effektiv in der Therapie von Schmerzen durch Neuropathien erwiesen. Die Wirkstoffe Venlafaxin (SSNRI) sowie das Antikonvulsivum Gabapentin können eine Schmerzlinderung bei neuropathischen Schmerzen bewirken. Venlafaxin kann insbesondere auch die Schwere einer CIPN verringern. Um eine Schmerzlinderung direkt in betroffenen Bereichen einer Neuropathie herbeizuführen, können topische Cremes mit Lidocain oder Capsaicin hilfreich sein. (90)

4.4 ICI-assoziierte Nebenwirkungen

ICI-assoziierte Nebenwirkungen können jedes Organ betreffen, wobei Haut, endokrine Organe, Leber, Lunge und der GI-Trakt am häufigsten betroffen sind, weshalb insbesondere auf diese im folgenden Kapitel eingegangen wird. Meistens sind diese Nebenwirkungen leicht bis mäßig, wenn sie frühzeitig erkannt und behandelt werden, und treten typischerweise innerhalb weniger Wochen oder Monate nach Beginn der Therapie auf. Sie können aber auch jederzeit während der Behandlung auftreten, manchmal sogar erst bis zu einem Jahr nach Therapieende. CTLA-4-Inhibitoren und PD-1-/PD-L1-Inhibitoren verursachen spezifische Nebenwirkungen. So treten dermatologische Nebenwirkungen wie Hautausschläge und Juckreiz bei beiden auf, während GI-Symptome wie Durchfall häufiger mit CTLA-4-Inhibitoren, und pulmonale Symptome oder Schilddrüsenfunktionsstörungen häufiger bei PD-1-/PD-L1-Inhibitoren auftreten. Die Differentialdiagnostik zwischen ICI-assoziierten Nebenwirkungen und beispielsweise infektiösen Ursachen kann mitunter bei der ICI-assoziierten Kolitis oder ICI-assoziierten Pneumonitis eine Herausforderung darstellen. Wichtig ist die strukturierte Diagnostik. (91)

Kutane Toxizität

Das Management von dermatologischen Nebenwirkungen laut ESMO-Guidelines richtet sich nach dem Schweregrad der Symptome wie Hautausschläge, Pruritus oder Vitiligo. Es reicht von feuchtigkeitsspendenden Cremes, topischen Steroiden und Antihistaminika, bis hin zu systemischen Steroiden und einem sofortigen Therapieabbruch. (91)

Endokrinopathien

Auch für ICI-assoziierte Endokrinopathien stehen laut ESMO-Guidelines verschiedene Ansätze zur Verfügung. Bei bestätigter Hypophysitis und Nebenniereninsuffizienz soll eine sofortige Verabreichung einer Substitutionstherapie mit zB. Hydrocortone erfolgen. Kommt es zu einer anhaltenden Hypophyseninsuffizienz, muss eine lebenslange Hormonersatztherapie eingeleitet werden. Bei Entwicklung einer Nebenniereninsuffizienz soll akut Hydrokortison oder Prednisolon, und langfristig eine Glukokortikoid- und eventuell Mineralokortikoid-Ersatztherapie eingeleitet werden. Die Entstehung eines Diabetes mellitus sollte wie üblich mit Insulin bei insulinabhängigem Diabetes behandelt werden, sowie mithilfe von Blutzuckerkontrollen regelmäßig überwacht werden. (91)

ICI-assoziierte Hepatitis

Hepatotoxische Nebenwirkungen können erhöhte Transaminasen (ALT, AST), Hyperbilirubinämie und in schweren Fällen eine hepatische Insuffizienz umfassen. Steigen die Transaminasen lediglich auf das 1,5-3-fache des oberen Referenzbereiches, kann die ICI-Therapie laut ESMO-Guidelines fortgesetzt werden. Bei einem Anstieg auf das 3-5-fache oder einem Bilirubin-Anstieg muss die Therapie gestoppt werden. Bessern sich die Werte innerhalb von 1-2 Wochen nicht, sollen systemisch Kortikosteroide verabreicht werden. Bei einer Erhöhung auf das über 5-fache des Grenzwerts oder hepatischer Insuffizienz muss die Behandlung dauerhaft gestoppt, sowie hochdosierte systemische Kortikosteroide verabreicht werden. Bringt auch das keine Besserung, kann der Einsatz von weiteren Immunsuppressiva indiziert sein. (91)

ICI- assoziierte Pneumonitis

Die Lungentoxizität von ICI manifestiert sich in der Regel als Pneumonitis. Laut ESMO-Guidelines wird diese entweder als milde oder schwere Lungentoxizität behandelt. Im Falle einer milden erfolgt die symptomatische Behandlung, eventuell mit Gabe von Bronchodilatoren. Kommt es zu keiner Besserung innerhalb von 48-72h, ist die systemische Gabe von Kortikosteroiden oder eine Unterbrechung der Therapie angezeigt. Bei einer schweren Lungentoxizität, welche sich als respiratorische Insuffizienz oder Oxygenierungsstörung präsentieren kann, muss die Behandlung sofort gestoppt werden. Die Verabreichung von hochdosierten systemischen Kortikosteroiden ist ebenfalls notwendig. Zusätzlich können auch immunmodulatorische Wirkstoffe wie Infliximab oder Mycophenolat-Mofetil eingesetzt werden. Wichtig ist hierbei auch die engmaschige

Überwachung der Lungenfunktion und bildgebenden Verfahren, um den Verlauf und die Erholung der Lunge zu beurteilen. (91)

ICI- assoziierte Kolitis

Beim Management der GI-Toxizität, welche sich unter anderem als Durchfall oder Kolitis manifestieren kann, ist besonders eine detaillierte Anamnese, klinische Untersuchung und eine regelmäßige Überwachung der Beschwerden von großer Bedeutung. Neben der Analyse von Stuhlkulturen spielt hier auch die Durchführung einer diagnostischen Koloskopie in der Diagnostik eine Rolle. Auch hier gibt es in den ESMO-Guidelines klare Therapieempfehlungen von Kortikosteroid-Therapie bis hin zu Antikörper- basierte Immunsuppression, abhängig vom Schweregrad der Toxizität. (91)

5 Ziel der Auswertung

Angesichts der zahlreichen innovativen Fortschritte in der Behandlung des TNBC stellt sich die zentrale Frage, in welchem Umfang diese Fortschritte und die scheinbar bessere Wirksamkeit mancher Substanzklassen und Behandlungsschemata auch in der klinischen Praxis von Vorteil sind. Für die Teilnahme an klinischen Studien müssen Patient*innen strenge Einschlusskriterien erfüllen, was zur Folge haben kann, dass die in kontrollierten Studien gewonnenen Ergebnisse nicht unmittelbar und uneingeschränkt auf den realen Behandlungsalltag zu übertragen sind. Ziel dieser retrospektiven Untersuchung ist es daher, den indirekten Einfluss von seit 2006 eingeführten Therapiestrategien auf das DFS sowie das OS innerhalb einer Real-World-Kohorte bestmöglich zu analysieren.

6 Material und Methoden

Bei dieser Diplomarbeit handelt es sich um eine retrospektive Datenanalyse unter der Verwendung von „openMEDOCS“ für die Aktualisierung und Ergänzung von bereits bestehenden Daten der „Mammakarzinom Onko Graz Masterdatenbank“ in „Redcap“ über einen Zeitraum von ca. 17 Jahren (2006 bis 2024). Der 13.03.2024 war hierbei der Stichtag für die Dokumentation der Daten. Der Fokus in der Dokumentation und Analyse liegt hierbei auf Patient*innen, welche an einem TNBC erkrankt sind, und soll diese auch in Hinblick auf die pCR, das krankheitsfreie Überleben, das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben, in Abhängigkeit vom Erhalt einer neoadjuvanten Chemotherapie, untersuchen. Um einen theoretischen Einblick über grundlegende Informationen und Fakten zum Mammakarzinom zu geben, wurde außerdem eine Literaturrecherche durchgeführt, welche unter anderem Quellen aus verschiedenem medizinischem Journal und Datenbanken wie „PubMed“ beinhaltet. Ein Ethikantrag wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Universität mit dem EK-Votum Nr. 31-212 ex 18/19 genehmigt.

6.1 Patient*innenkollektiv und Einschlusskriterien für die Analyse

Das Patient*innenkollektiv, welches nach Überprüfung der unten angeführten Einschlusskriterien in dieser Diplomarbeit analysiert werden soll, umfasst 349 Patient*innen, welche seit dem Jahr 2006 an der klinischen Abteilung für Onkologie in Graz auf Grund eines histologisch bestätigten TNBC behandelt wurden und werden. Von den einbezogenen Patienten*innen sind 348 weiblich, und 1 männlich. Insgesamt erhielten von den 349 Patient*innen 241 eine NACT.

Einschlusskriterien

- Patient*innen ab dem 18. Lebensjahr
- Gesicherte molekulargenetische Diagnose eines TNBC
- Behandlung in der klinischen Abteilung für Onkologie Graz ab dem Jahr 2006

Ausschlusskriterien

- unterschiedlicher Rezeptorstatus in Biopsie und Operationsbefund
- fehlende Informationen zur verabreichten Therapie
- fehlende Informationen zur Histologie des Tumors

6.2 Datenherkunft, Datenerfassung und Auswertung

Die Daten, welche für diese Arbeit herangezogen wurden, stammen aus bereits bestehenden, sowie im Rahmen dieser Diplomarbeit ergänzten Daten der „Mammakarzinom Onko Graz Masterdatenbank“ in der EDC-Software „Redcap“. Gesammelt wurden diese ab dem Jahr 2006, wobei die Datensammlung zum heutigen Stand noch nicht beendet ist. Die Patient*innendaten sind aus datenschutzrechtlichen Gründen anonymisiert und jeweils mit einer eigenen Kennzahl zur Identifikation versehen. Der Zugang zu den verwendeten Mitteln war durch die klinische Abteilung für Onkologie des LKH Graz, sowie durch die Medizinische Universität Graz gegeben. Verfasst wurde diese Diplomarbeit mithilfe des Textverarbeitungsprogramms „Microsoft Word“. Zur Datenerfassung wurden das EDV-Patient*innendatensystem „openMEDOCS“ sowie „Redcap“, welches dem Entwerfen klinischer Forschungsdatenbanken dient, verwendet. Für die statistische Analyse wurden die notwendigen Daten anschließend in „Microsoft Excel (Version 16)“ übertragen. Schließlich wurden diese mittels „SPSS“ (Version 29), einer Software für statistische Datenanalysen berechnet, ausgewertet und tabellarisch sowie grafisch dargestellt.

Datenauswertung

Hierbei erfolgte zuerst die Erstellung einer deskriptiven Statistik, welche die Aufteilung des Patient*innenkollektivs anhand von Merkmalen wie Alter, Geschlecht, Tumorgröße, LK-Status, Grading oder Ki-67-Index darstellt. Als Hauptzielgröße wurden das DFS und das OS gewählt. Das DFS wurde hierbei definiert als die Zeitspanne, in welcher Patient*innen nach einer Therapie keine Anzeichen eines Rezidivs oder eines Fortschreitens der Erkrankung zeigen. Dieser Parameter dient als Maß für die Effektivität einer Behandlung hinsichtlich der Verhinderung eines Rezidivs oder einer Progression der Erkrankung. Im Gegensatz dazu beschreibt OS die Gesamtüberlebenszeit, also die Zeit von der Diagnose des TNBC bis zum Tod. Das OS schließt alle möglichen Todesursachen mit ein. Für die Analyse von DFS und OS wurde die Kaplan-Meier-Lebenszeitanalyse in Abhängigkeit von unterschiedlichen Prognosefaktoren wie zB. die Verabreichung einer NACT aber auch Tumorgröße, LK-Status, Grading, RCB-Score, pCR oder den eingesetzten Therapieschemata und Substanzen durchgeführt. Außerdem wurde das Outcome in Abhängigkeit des Diagnosezeitraums analysiert. Es wurden Patient*innen mit einem frühen TNBC und Patient*innen mit einem primär mTNBC separat untersucht.

7 Ergebnisse

7.1 Altersverteilung

Das Untersuchungskollektiv, welches für diese Diplomarbeit herangezogen wurde, umfasst 349 Patient*innen im Alter von 24 bis 90 Jahre zum Stichtag der Dokumentation. 292 Patient*innen hatten ein frühes TNBC, 57 Patient*innen ein primär metastasiertes TNBC. 241 Patient*innen erhielten eine NACT, 108 keine NACT. Das Durchschnittsalter der Patient*innen, welche eine NACT erhalten haben, beträgt dabei 53,3 Jahre, der Median liegt bei 52,0 Jahren. Das durchschnittliche Alter jener Patient*innen, welche keine NACT erhalten haben, beträgt hingegen 62 Jahre, wobei der Median bei 63,5 Jahren liegt.

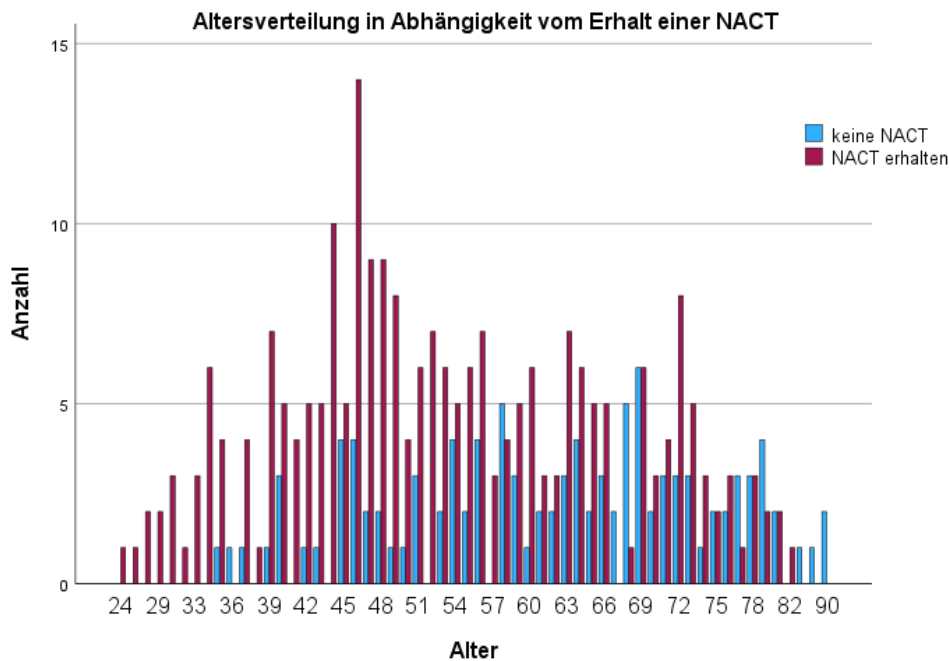


Abbildung 1: Altersverteilung in Abhängigkeit vom Erhalt einer NACT

Patient*innen, die eine NACT erhielten, unterschieden sich in folgenden Faktoren wie beispielsweise die Tumorgroße, das LK-Stadium, das Grading oder den Ki-67-Index von Patient*innen, die keine NACT erhielten. Die nachfolgende Tabelle soll einen kurzen Überblick darüber liefern, zu welchem Anteil Patient*innen mit TNBC anhand der oben genannten Merkmale eine NACT erhalten haben.

		Prim. metastasiert		Adjuvant/Observanz		Mit NACT	
Geschlecht	m.	0	0%	0	0%	1	0,4%
	w.	57	100%	51	100%	240	99,6%
Tumorgröße	Tx	5	8,8%	1	2%	0	0,0%
	T1	13	22,8%	31	60,8	77	34,8%
	T2	16	28%	18	35,2%	116	52,3%
	T3	1	1,8%	1	2%	16	7,2%
	T4	22	38,6%	0	0%	13	5,9%
LK-Status	N0	20	35%	37	72,5%	109	52,4%
	N+	27	48%	11	21,6%	99	47,6%
	Nx	10	17%	3	5,9%	0	0%
Grading	G1	1	2%	0	0%	1	0,4%
	G2	10	17%	9	17,6%	31	13,1%
	G3	44	77%	42	82,4%	202	85,6%
	G4	0	0%	0	0%	2	0,8%
	Gx	2	4%	0	0%	0	0%

Tabelle 7: Eigenschaften des Patient*innenkollektivs

Von 349 Patient*innen erhielten 241 (68, 77%) eine neoadjuvante Therapie, 51 Patient*innen umfassen Patient*innen mit frühem TNBC unter adjuvanter Therapie oder Observanz, sowie 57 Patient*innen mit primär metastasierten TNBC. Ein wichtiger Faktor für den Erhalt einer NACT war unter anderem die Tumorgröße. Wie der *Tabelle 7* zu entnehmen ist, machten Patient*innen, welche an einem TNBC der Tumorgröße T2 litten und mit einer neoadjuvanten Therapie behandelt wurden, mit 116 Patient*innen den größten Teil des Untersuchungskollektivs aus. 52,3% (n=116) der Patient*innen, welche eine NACT erhalten haben, wiesen einen Tumor der Größe T2 auf. Tumore der Größenklassifikation T1c machten mit 26,6% (n=59) den zweitgrößten Anteil der TNBCs aus, welche mit einer NACT therapiert wurden, gefolgt von Tumoren der Größe T3 (7,2%) und T1b (5,9%). Insgesamt konnten bei 52,4% der Patient*innen, welche eine NACT erhielten, klinisch keine befallenen LK festgestellt werden. Bezüglich Grading lassen sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Kohorten erkennen. Das Alter scheint eine bedeutende Rolle bei der Entscheidung für oder gegen die Gabe einer NACT zu spielen. Patient*innen, die keine NACT erhielten, hatten ein Durchschnittsalter von 62

Jahren, während der Mittelwert bei denjenigen, die mit einer NACT behandelt wurden, mit 53,3 Jahren deutlich niedriger lag. Die jüngste Patientin, die eine NACT erhielt, war 24 Jahre alt, wohingegen die jüngste Patientin ohne NACT bereits 35 Jahre alt war. Dies verdeutlicht, dass NACT vor allem bei jüngeren Patient*innen häufiger zum Einsatz kommt. Grundsätzlich wird eine neoadjuvante Therapie beim TNBC vor allem durch die Tumorgöße und den LK-Status bestimmt. Eine NACT wird nahezu immer verabreicht, es sei denn, die Patient*in ist körperlich nicht fit oder der Tumor ist kleiner als 10 mm und LK-negativ.

7.2 Eigenschaften der Patient*innenkohorte ohne neoadjuvante Therapie

Die Kohorte mit TNBC, welche keine neoadjuvante Therapie erhielt - das heißt entweder eine adjuvante Therapie erhielt oder observiert wurde - umfasste in dieser Arbeit 51 Patient*innen. Das Alter der Patient*innen variierte dabei erheblich: Die jüngste Patientin war zum Zeitpunkt der Berechnungen 35 Jahre alt, während die älteste 78 Jahre alt war. Das durchschnittliche Alter lag bei 62,0 Jahren, was auf eine überwiegend ältere Patient*innengruppe hinweist. 48 Patient*innen erhielten eine adjuvante Chemotherapie und 3 keine Chemotherapie. Der Proliferationsmarker Ki-67 zeigte eine große Spannweite innerhalb des Kollektivs, mit Werten zwischen 10 % und 95 %. Der mittlere Ki-67-Index lag bei 60,3 %, was für eine insgesamt hohe Proliferationsrate spricht. Die Tumorgöße war in vier Kategorien eingeteilt, wobei eine Mehrzahl von 31 Patient*innen (61 %) einen Tumor der Kategorie T1 aufwies. Eine Tumorgöße der Kategorie T2 wurde bei 18 Patient*innen (35 %) dokumentiert, während jeweils 1 Patientin eine größere Tumorausdehnung der Kategorien T3 bzw. T4 hatte. Bezüglich des LK-Status wies der Großteil der Patient*innen (72,5 %) keinen LK-Befall auf. Das histologische Grading ergab, dass die Mehrheit der Tumoren (84,3 %) mit einem hohen Differenzierungsgrad (G3) klassifiziert wurde, was mit der typischen aggressiven Biologie des TNBC übereinstimmt. Ein moderates Grading (G2) wurde bei 8 Patient*innen (15,7 %) festgestellt, während niedrig differenzierte Tumoren (G1) in dieser Kohorte nicht vertreten waren. Hinsichtlich des histologischen Subtyps zeigte sich, dass der invasive duktales Karzinomtyp (NST) mit 44 Fällen (86 %) am häufigsten vertreten war. Der invasive lobuläre Typ (ILC) wurde bei 2 Patient*innen (4 %) diagnostiziert, während ein gemischter Subtyp bei einer Patientin (2 %) nachgewiesen wurde. Weitere, nicht näher

bezeichnete histologische Varianten wurden in 4 Fällen (8 %) beobachtet. Zusammenfassend handelt es sich bei dieser Kohorte um eine einerseits überwiegend ältere Patient*innengruppe, mit einer hohen Tumorproliferation sowie andererseits vorwiegend kleinen Tumoren. Der LK-Befall war in den meisten Fällen nicht nachweisbar, und das Grading entsprach überwiegend einer schlechten Differenzierung (G3). Der invasive duktale Karzinomtyp war mit Abstand am häufigsten vertreten.

7.3 Eigenschaften der Patient*innenkohorte mit primär mTNBC

Die Kohorte mit primär mTNBC umfasst 57 Patient*innen. Das Alter der Patient*innen variierte hier ebenso stark, mit einer jüngsten Patientin von 36 Jahren und einer ältesten Patientin von 90 Jahren. Das Durchschnittsalter lag bei 65 Jahren. Der Ki-67-Index zeigte hier auch eine große Bandbreite, mit Werten zwischen 5 % und 100 %. Der Mittelwert betrug 61,2 %, was wie zu erwarten auch hier auf eine insgesamt hohe Proliferationsaktivität hindeutet. Bezüglich der Tumorgröße wurde am häufigsten ein T4-Tumor diagnostiziert (n=22, 38,6%). Eine Tumorgröße der Kategorie T2 lag bei 16 Patient*innen (28 %) vor. Ein T3-Tumor wurde lediglich bei einer Patientin (1,8 %) festgestellt, während 18 Patient*innen einen T1-Tumor (31,6 %) aufwiesen. Hinsichtlich des LK-Status hatte knapp über ein Drittel der Patient*innen (n = 20, 35,1 %) keinen LK-Befall. Das histologische Grading zeigte, dass die Mehrheit der Tumoren (n = 44, 77,2 %) als G3 klassifiziert wurde, was mit der typischerweise hohen Aggressivität von TNBC übereinstimmt. Ein moderates Grading (G2) wurde bei 10 Patient*innen (17,5 %) festgestellt, während 1 Patientin (1,8 %) einen niedrig differenzierten Tumor (G1) aufwies. Der häufigste histologische Subtyp war auch in dieser Kohorte das NST, das bei 44 Patient*innen (77,2 %) diagnostiziert wurde. Ein ILC wurde bei 1 Patientin (1,8 %) festgestellt. Ein gemischter Subtyp lag in 3 Fällen (5,3 %) vor, während andere, nicht näher klassifizierte histologische Varianten bei 7 Patient*innen (12,3 %) nachgewiesen wurden.

7.4 Überlebenskurven in Abhängigkeit diverser Prognosefaktoren

7.4.1 DFS und OS in Abhängigkeit einer pCR unter NACT

Die pCR unter NACT stellt einen wesentlichen Prognosefaktor für das DFS und OS bei Patient*innen mit TNBC dar. Bei Erreichen einer pCR zeigt sich ein signifikant längeres DFS, da die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs oder einer Metastasierung deutlich reduziert ist. (92) Dies liegt an der bereits erwähnten, vollständigen Beseitigung der Tumorzellen nach einer pCR unter NACT. Anhand der untenstehenden Kaplan-Meier-Kurve wird deutlich, dass das DFS bei Patient*innen mit stattgefundener pCR signifikant besser ist als bei jenen, die keine pCR erreicht haben. Die Kurve zeigt, dass Patient*innen ohne pCR ein höheres Risiko für ein erneutes Auftreten der Krankheit haben, was sich in einer steileren und stärkeren Abnahme der blauen Überlebenskurve im Beobachtungszeitraum widerspiegelt. Wie das DFS, hängt auch das OS maßgeblich davon ab, ob eine pCR erreicht wurde oder nicht, was durch die zweite Kurve eindrucksvoll verdeutlicht wird. Der Verlauf des blauen Graphen, welcher die Patient*innen ohne stattgefundene pCR darstellt, zeigt einen deutlich steileren Abfall, was auf eine schlechtere Überlebensrate in dieser Gruppe hinweist. Im Vergleich dazu fällt der rote Graph, der die Überlebenskurve von Patient*innen mit pCR darstellt, über den Beobachtungszeitraum wesentlich flacher ab, was die signifikant bessere Prognose dieser Gruppe unterstreicht.

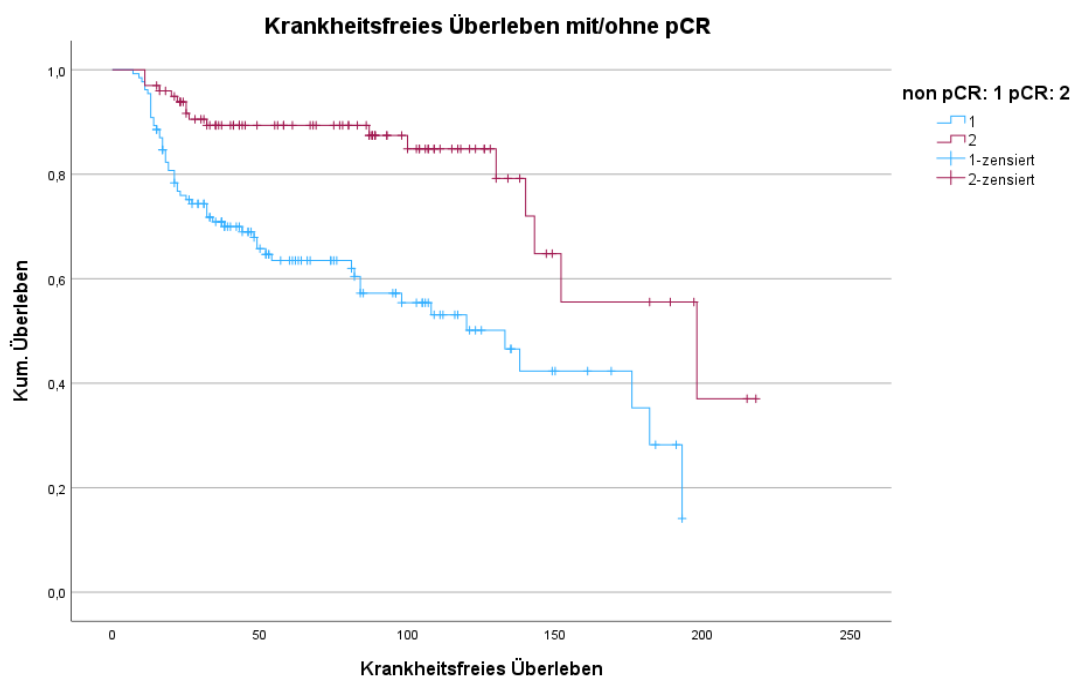


Abbildung 2: DFS in Abhängigkeit einer pCR mit Kaplan Meier

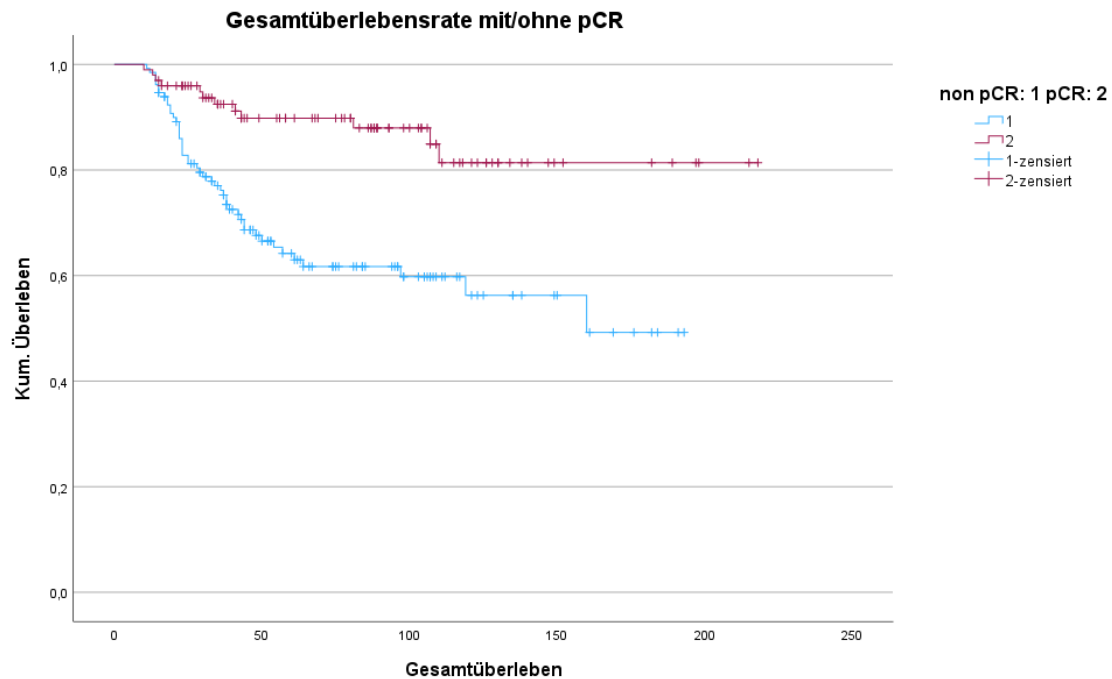


Abbildung 3: OS in Abhängigkeit einer pCR mit Kaplan Meier

7.4.2 DFS und OS in Abhängigkeit vom RCB-Score nach NACT

Der RCB-Score ist ein wichtiger prognostischer Marker für das DFS und OS bei Patient*innen mit TNBC nach NACT. Je höher der RCB-Score ist, desto mehr Tumorgewebe bleibt nach der NACT zurück, was mit einem erhöhten Risiko für ein Rezidiv und einer geringeren Überlebensrate verbunden ist. Daher ist der RCB-Score ein wichtiger prädiktiver Marker, der helfen kann, das Ansprechen auf die Chemotherapie und das langfristige Überleben bei TNBC-Patient*innen einzuschätzen. In den untenstehenden Kaplan-Meier-Kurven ist gut zu erkennen, dass das DFS von Patient*innen mit RCB 0 oder 1 eine signifikant bessere Prognose aufweist. Die Überlebensraten dieser Gruppen sind im Vergleich zu Patient*innen mit höheren RCB-Werten wie 2 oder 3 deutlich erhöht. Der Verlauf der Kurve für Patient*innen mit einem RCB-Score von 2 ist jedoch aufgrund der geringen Anzahl an Patient*innen in dieser Analyse weniger aussagekräftig, auch wenn er auf Basis aktueller wissenschaftlicher Evidenz als korrekt erachtet werden kann. Auch für das OS ist der RCB-Score von Bedeutung. Patient*innen mit einem Score von 0 oder 1 haben eine signifikant bessere Prognose und höhere Überlebensraten im Vergleich zu jenen mit höheren RCB-Werten wie 2 oder 3, wobei das Outcome mit einem Score von 0 oder 1 hier nahezu identisch zu sein scheint.

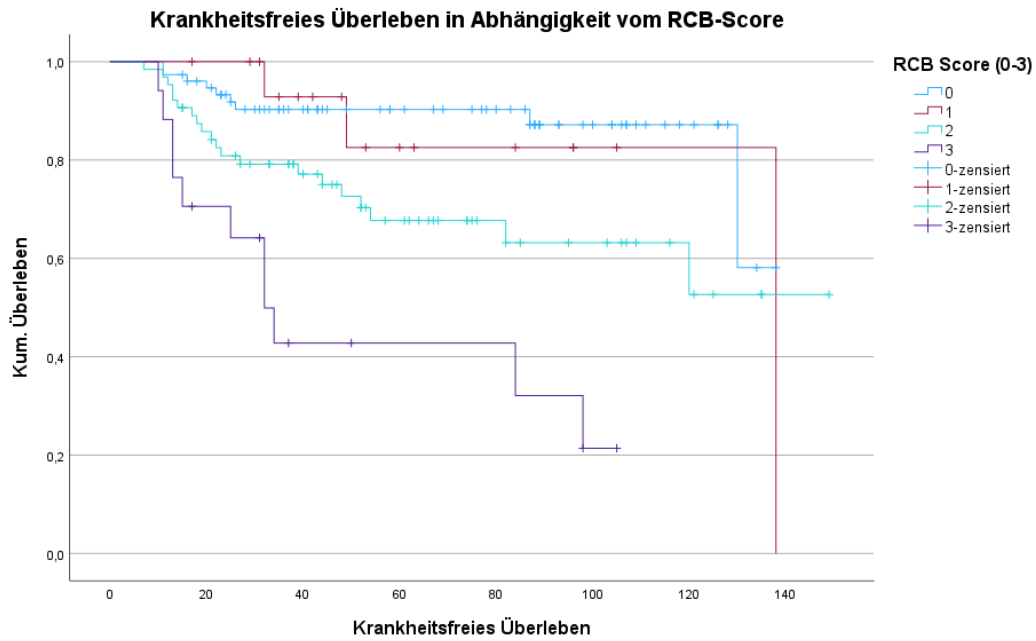


Abbildung 4: DFS in Abhängigkeit vom RCB-Score mit Kaplan Meier

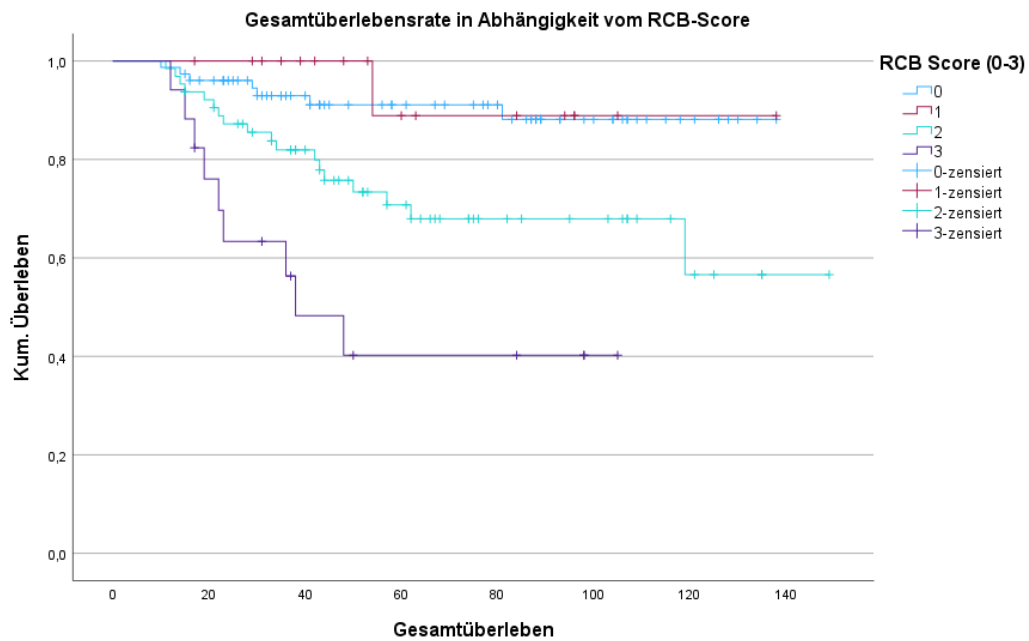


Abbildung 5: OS in Abhängigkeit vom RCB-Score mit Kaplan Meier

7.4.3 DFS und OS in Abhängigkeit von der Tumorgröße unter NACT

Die Tumorgröße stellt einen weiteren Einflussfaktor für das DFS und OS von Patient*innen mit TNBC dar. Bei Patient*innen, welche keine NACT erhalten, korreliert eine größere Tumorgröße tendenziell mit einem schlechteren Outcome. Bei Patient*innen, welche eine NACT erhalten, ändert sich der Zusammenhang zwischen Tumorgröße und Outcome etwas. Hier kann die Tumorgröße zu Beginn der Behandlung als Prognosemarker für das Ansprechen auf die Therapie dienen. (93) Bei größeren Tumoren besteht die Möglichkeit, dass diese durch die NACT verkleinert werden, was zur pCR führen kann. Eine größere Ausgangstumorgröße hängt jedoch oft auch mit einem schlechteren Ansprechen auf die NACT zusammen. Wenn diese nicht ausreichend wirksam ist und nicht zur pCR führt, bleibt die Prognose für Patient*innen mit größeren Tumoren auch nach einer Verkleinerung des Tumors weiterhin schlecht. Wie die untenstehenden Kaplan-Meier-Kurven zeigen, wirkt sich die NACT unterschiedlich auf das DFS und OS aus, abhängig von der Größe des Tumors. Insbesondere ist zu erkennen, dass Patient*innen mit Tumoren der Größen T2, T3 und T4 nach NACT ein etwas verbessertes DFS sowie OS aufweisen. Dies unterstreicht die Bedeutung der Tumorgröße als weiteren Faktor für das Outcome, auch wenn sie als einzelner Faktor keine bedeutende Rolle zu spielen scheint.

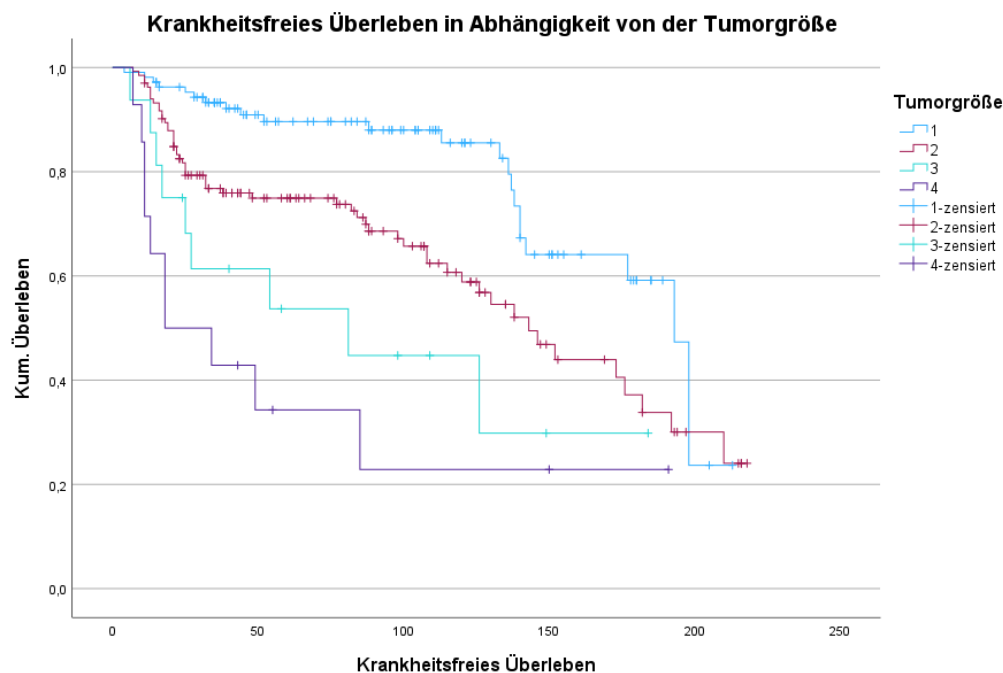


Abbildung 6: DFS in Abhängigkeit von der Tumorgröße mit Kaplan Meier

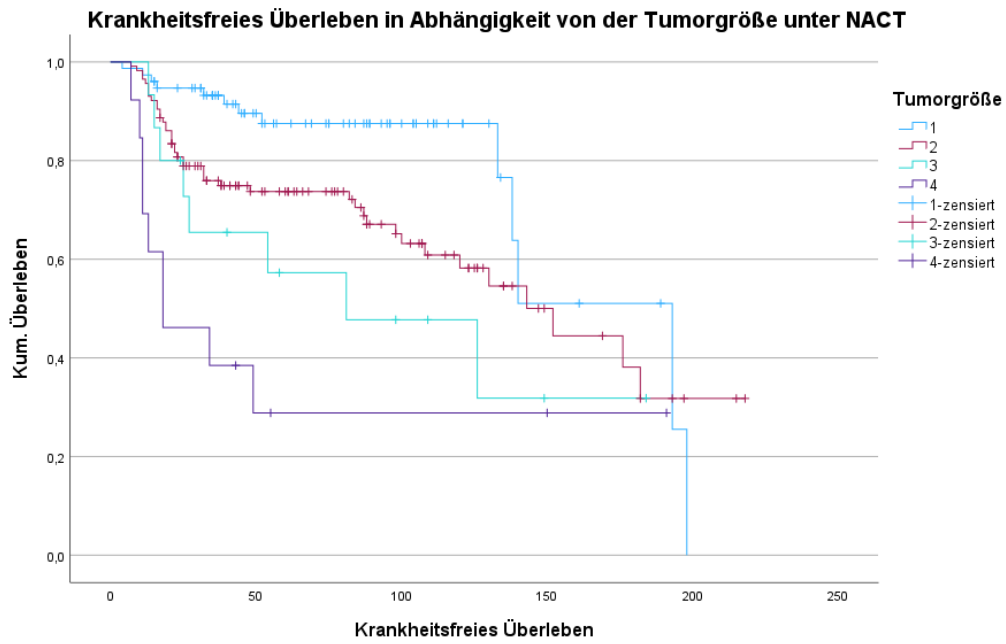


Abbildung 7: DFS in Abhängigkeit von der Tumorgröße unter NACT mit Kaplan Meier

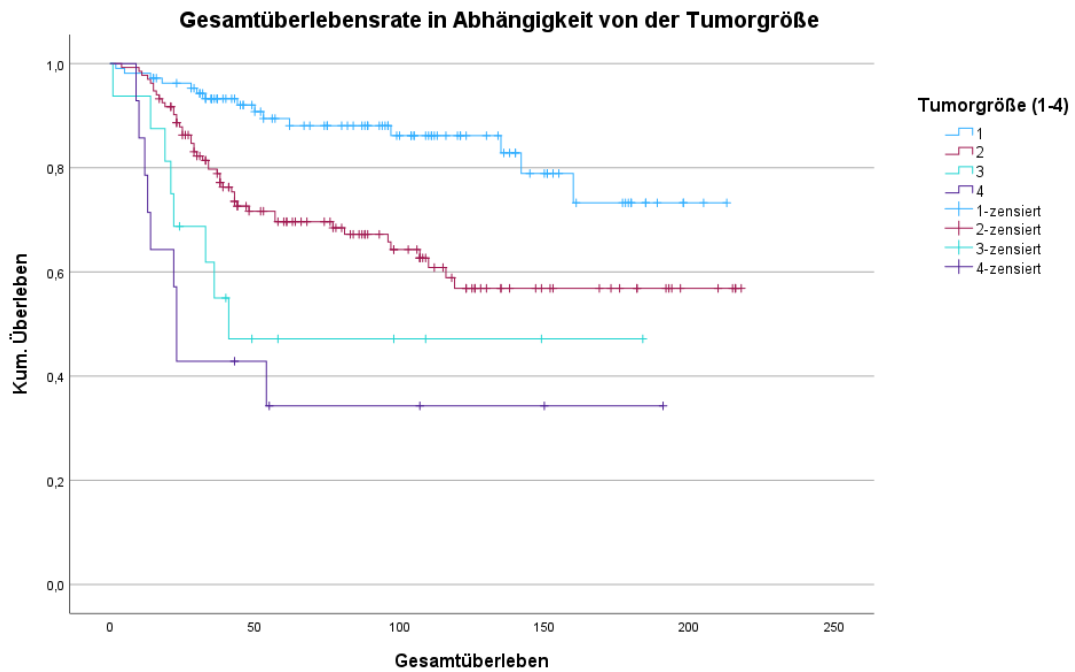


Abbildung 8: OS in Abhängigkeit von der Tumorgröße mit Kaplan Meier

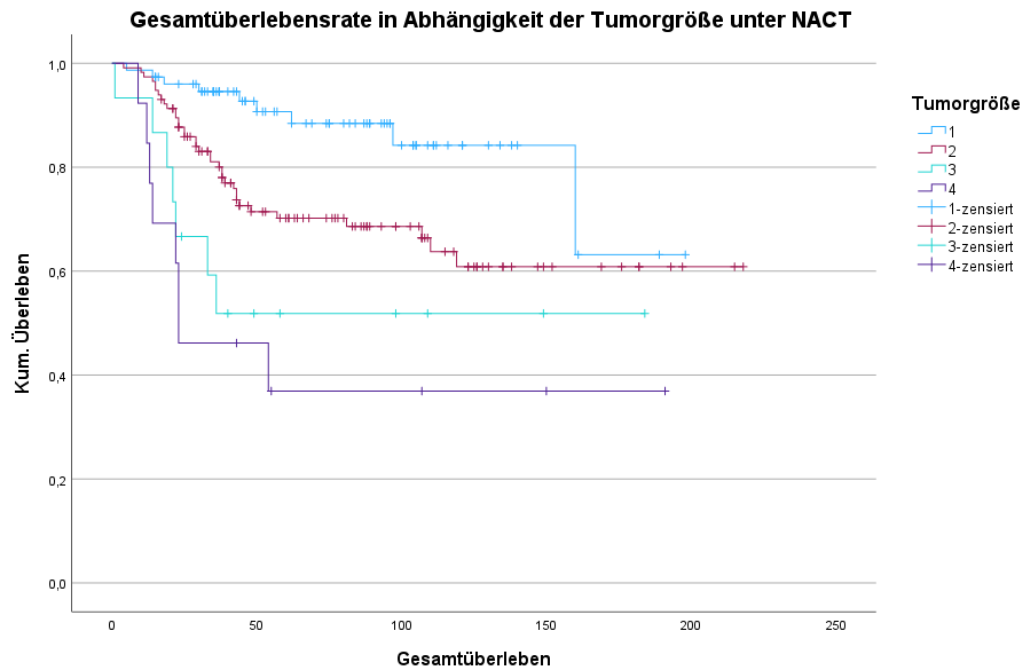


Abbildung 9: OS in Abhängigkeit von der Tumorgroße unter NACT mit Kaplan Meier

7.4.4 Verabreichte Substanzklassen im Patient*innenkollektiv

Im untersuchten Kollektiv wurden unterschiedliche Chemotherapie-Schemata eingesetzt, wobei sich eine klare Präferenz für bestimmte Substanzklassen zeigte. Insgesamt erhielten 165 Patient*innen antrazyklinhaltige Therapieschemata, welche aufgrund ihrer hohen Wirksamkeit gegen diese aggressiven Tumore häufig zum Einsatz kommen. Für 30 Patient*innen wurde das anthazyklinhaltige Chemotherapie-Schema um Carboplatin ergänzt, um eine mögliche effektivere Wirkung durch die Kombination dieser Wirkstoffe zu nutzen. Eine Behandlung mit carboplatinhaltigen Schemata entweder als Monotherapie oder in Kombination mit Taxanen wurde bei 16 Patient*innen durchgeführt. Darüber hinaus wurden 9 Patient*innen mit Pembrolizumab in Kombination mit Epirubicin/Cyclophosphamid, gefolgt von Carboplatin/Paclitaxel behandelt, sowie 14 weitere mit anderen Therapieprotokollen, wie u.a. Taxane als Monotherapie, Kombinationstherapien mit Bevacizumab, oder Studienprotokolle, welche ein Vakzin enthielten. Diese Verteilung verdeutlicht die Vielfalt der therapeutischen Ansätze bei TNBC.

7.4.5 DFS und OS in Abhängigkeit von Dosisanpassungen der NACT

Dosisanpassungen und Dosisreduktionen der NACT sind bei der Therapie des TNBC oft eine Herausforderung, und bedürfen in jedem Fall einer individuellen Einschätzung der einzelnen Patient*innen. Eine Dosisreduktion, die oft aufgrund von Nebenwirkungen oder Unverträglichkeit der Chemotherapie notwendig sein kann, kann jedoch die Wirksamkeit der Therapie stark beeinträchtigen, und damit auch die Wahrscheinlichkeit einer pCR, welche von großer prognostischer Bedeutung für das DFS und OS ist, erheblich verringern. Die untenstehende Kaplan-Meier-Kurve zeigt deutlich, wie Dosisreduktionen mit einer Verschlechterung des Outcomes, einschließlich einer Verringerung des DFS und OS assoziiert sind, verglichen mit einer Fortsetzung der Therapie mit 100% der Dosis. Daher muss bei der Entscheidung zur Dosisreduktion immer eine Abwägung zwischen Toxizität der NACT und ihrer Wirksamkeit getroffen werden, um das bestmögliche Outcome für die Patient*innen zu erzielen.

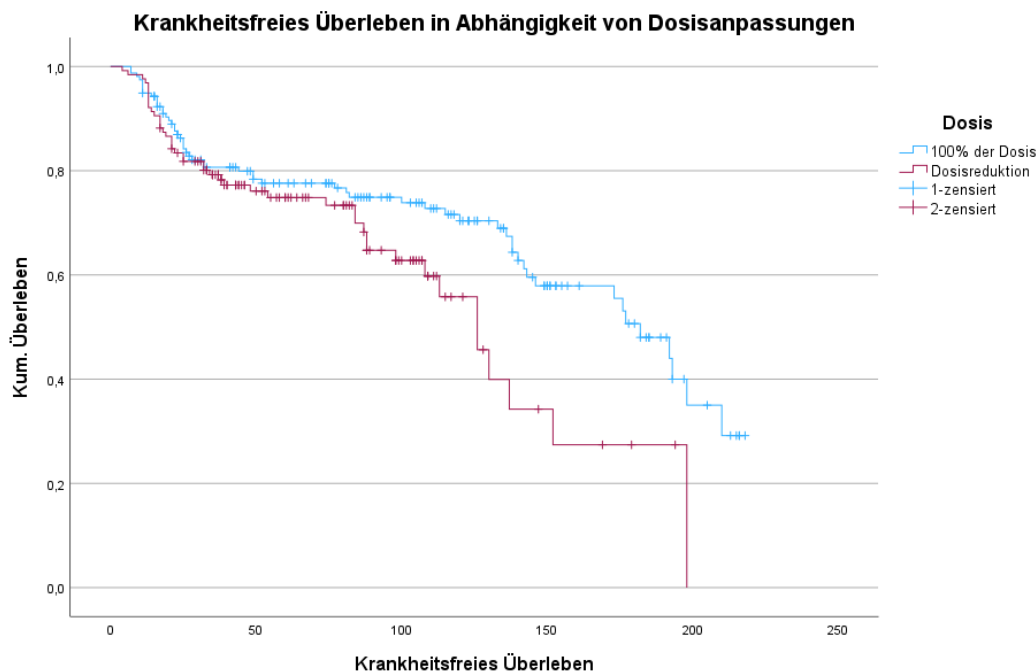


Abbildung 10: DFS in Abhängigkeit von Dosisanpassungen mit Kaplan Meier

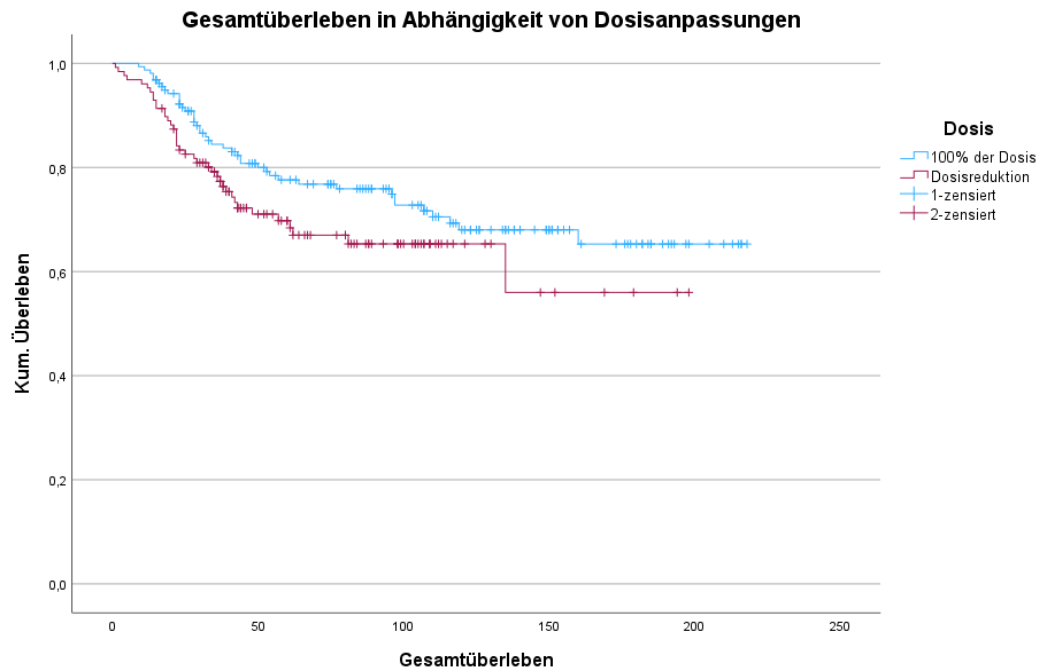


Abbildung 11: OS in Abhängigkeit von Dosisanpassungen mit Kaplan Meier

7.4.6 DFS und OS in Abhängigkeit vom Diagnosedatum

Das Outcome für Patient*innen mit TNBC hat sich in den letzten zwei Jahrzehnten erheblich verbessert, was vor allem auf die Fortschritte und Verbesserungen der Therapieoptionen zurückzuführen ist. Patient*innen, welche vor 20 Jahren diagnostiziert wurden, hatten deutlich schlechtere Prognosen im Vergleich zu jenen, die vor 10 Jahren diagnostiziert wurden. Dies lag unter anderem an den begrenzten Behandlungsmöglichkeiten, die fast ausschließlich auf die konventionelle Chemotherapie beschränkt waren. In den letzten Jahren konnten jedoch enorme Fortschritte in der Chemotherapie, wie die Einführung dosisintensiverer Regime und eine bessere Verträglichkeit, erzielt werden. Insbesondere nach 2016 haben neue Ansätze, wie die Einführung von Immuntherapien und zielgerichteten Therapien, sowie die Weiterentwicklung der Chemotherapie zu einer signifikanten Verbesserung des OS geführt. Dies wird in den untenstehenden Kaplan-Meier-Kurven deutlich, die das Überleben von TNBC-Patient*innen in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Diagnose vor, oder nach 2016 darstellt. Die Kurven zeigen, dass Patient*innen, die vor 2016 diagnostiziert wurden, ein schlechteres Outcome aufweisen als jene, die nach 2016 diagnostiziert wurden, wobei der Unterschied im DFS nicht so deutlich zu sein scheint wie im OS. Die Gründe für diese Unterschiede vor bzw. nach 2016 sind in erster Linie auf die oben bereits genannten Einflussfaktoren zurückzuführen.

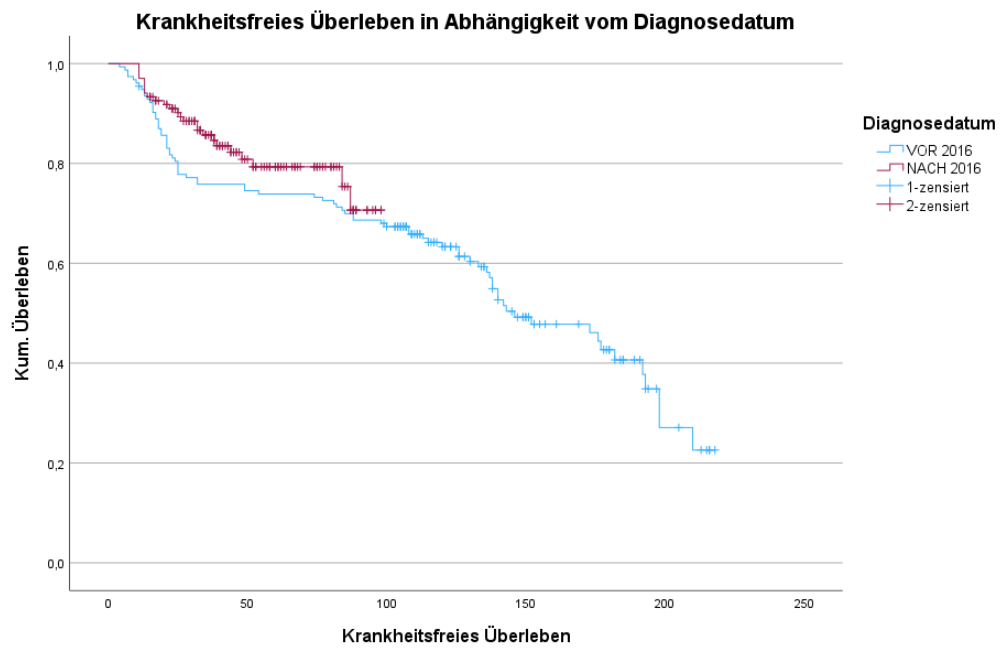


Abbildung 12: DFS in Abhängigkeit vom Diagnosedatum mit Kaplan Meier

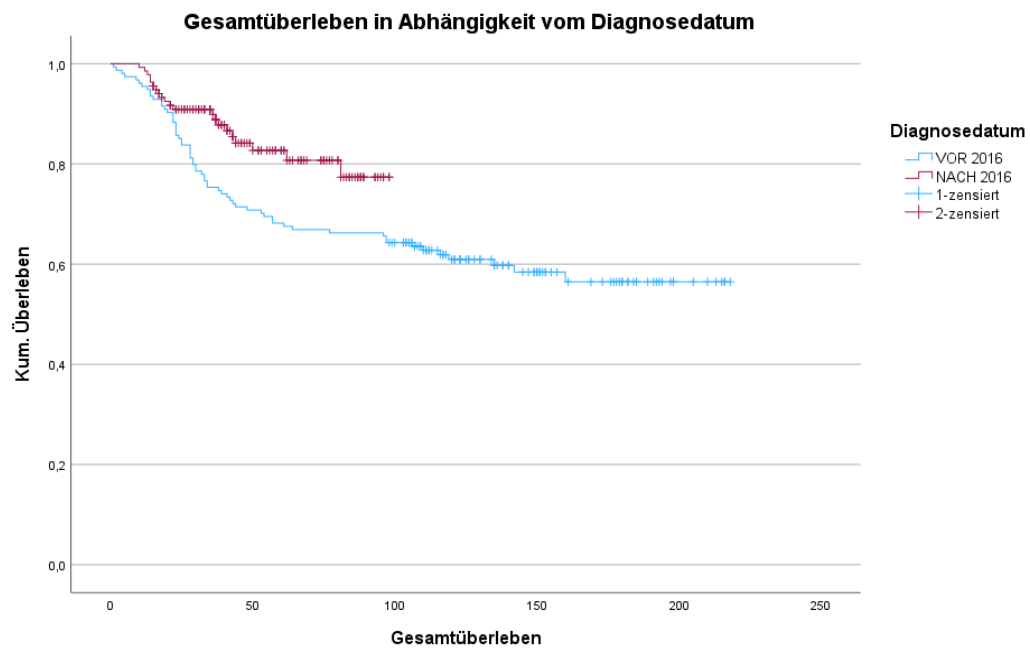


Abbildung 13: OS in Abhängigkeit vom Diagnosedatum mit Kaplan Meier

7.4.7 Langzeitprognose in Abhängigkeit vom Metastasen-Status

Die Langzeitprognose von Patient*innen mit TNBC unterscheidet sich signifikant in Abhängigkeit vom Vorliegen einer Metastasierung. Während nicht-metastasierte TNBC nach einer Behandlung mit einer NACT bessere Überlebensraten aufweisen können, bleibt die Prognose bei mTNBC aufgrund der begrenzten Therapiemöglichkeiten und der Aggressivität wesentlich schlechter. Da insbesondere TNBCs für ihr hohes und schnelles Metastasierungspotential bekannt sind, bleibt die Langzeitprognose bei betroffenen Patient*innen weiter im Vergleich reduziert. In der Analyse der 57 Patient*innen mit primär mTNBC zeigte sich, dass hierbei unter anderem Faktoren wie das Tumorgrading eine entscheidende Rolle spielen. Ein höheres Grading (G3) ist mit einer aggressiveren Tumorbilogie und einem höheren Metastasierungsrisiko verbunden, da diese Tumore besonders schnell wachsen und sich damit auch in umliegendes Gewebe und Organe ausbreiten. Diese Faktoren tragen dazu bei, dass Patient*innen mit höhergradigen TNBC eine schlechtere Prognose haben, sowohl in Bezug auf DFS als auch auf OS.

8 Diskussion und Interpretation der Ergebnisse

Die vorliegende Diplomarbeit liefert Erkenntnisse zum Outcome von Patient*innen mit TNBC und den Einflussfaktoren, welche das DFS sowie das OS beeinflussen. Besonders die Auswirkungen der NACT und deren spezifische Einflussgrößen wie die pCR oder der RCB-Score wurden eingehend aus einem Kollektiv von 349 Patient*innen, über einen Zeitraum von 17 Jahren, analysiert. Darüber hinaus wurden die Ergebnisse in Bezug auf die Verabreichung verschiedener Chemotherapiesubstanzen, die Auswirkungen von Dosisreduktionen und die Langzeitprognose von Patient*innen mit mTNBC untersucht. Diese Diskussion soll die Ergebnisse in den aktuellen Stand der wissenschaftlichen Forschung einordnen und deren Bedeutung für die Klinik sowie für die Therapieentwicklung- und Forschung im Bereich des TNBC untersuchen.

Die pCR unter NACT ist ein starker Prognosefaktor für das langfristige Überleben bei TNBC-Patient*innen. In den Analysen und Kaplan-Meier Kurven dieser Diplomarbeit wurde beobachtet, dass Patient*innen, die eine pCR erreichten, ein signifikant längeres DFS und OS hatten. Diese Ergebnisse stehen ebenfalls im Einklang mit bereits bestehenden Studien und Arbeiten, nach welchen eine pCR mit einem signifikant besseren langfristigen Überleben zusammenhängt. Somit sollte die pCR stets als primäres Ziel bei der Therapie von TNBC-Patient*innen im neoadjuvanten Setting angestrebt werden.

Der RCB-Score war ebenfalls ein wichtiger Einflussfaktor für die langfristige Prognose. Patient*innen mit einem niedrigen RCB-Score von 0 oder 1 nach NACT zeigten ein längeres DFS und OS, während ein hoher RCB-Score von 2 oder 3 mit einer schlechteren Prognose assoziiert war. Dies verdeutlicht, dass die Tumorlast nach einer NACT ein wichtiger Faktor für die Planung der weiteren Behandlung und Nachsorge ist, sowie auch eine hohe prognostische Aussagekraft besitzt. Eine engmaschige Überwachung und möglicherweise zusätzliche Therapien könnten bei Patient*innen mit hohem RCB-Score also sehr sinnvoll sein, um das Risiko eines Rezidivs möglichst gering zu halten.

Die Tumorgröße stellt ebenfalls einen relevanten Faktor für das DFS und OS dar, auch wenn sie als alleiniger Marker keine so bedeutende Rolle zu spielen scheint wie beispielsweise die pCR oder der RCB-Score. Größere Tumore waren mit einer

schlechteren Prognose assoziiert, unabhängig davon, ob eine NACT verabreicht wurde oder nicht. In den Kaplan-Meier-Kurven dieser Diplomarbeit zeigte sich, dass sich die NACT, abhängig von der Größe des Tumors, unterschiedlich auf das DFS und OS auswirkte. Diese Ergebnisse unterstreichen die Notwendigkeit einer frühzeitigen Diagnose und einer effizienten Behandlung, insbesondere großer Tumore, um das Rückfallrisiko zu senken und das Überleben langfristig zu verbessern.

Die Verabreichung bestimmter Substanzklassen, insbesondere von Anthrazyklinen und Taxanen, zeigte eine positive Wirkung auf das DFS und OS. Patient*innen, die diese Substanzen in vollem Umfang erhielten, wiesen bessere Überlebensraten auf als diejenigen, die alternative Chemotherapieschemata erhielten. Dies stimmt ebenfalls mit dem aktuellen wissenschaftlichen Stand der Forschung überein, nach welchem bei TNBC eine Kombination aus Anthrazyklinen und Taxanen als Standardregime eingesetzt werden sollte, um die besten Ergebnisse für Patient*innen mit TNBC zu erzielen. Wichtig ist hierbei jedoch zu bedenken, dass besonders in dieser Analyse die geringe Größe der Untergruppen eine statistische Einschränkung darstellt.

Die Analyse der Dosisreduktionen in der Chemotherapie zeigt eindeutig, dass Patient*innen, die eine reduzierte Dosis erhielten oder einen Therapieabbruch erlitten, ein schlechteres Outcome in Bezug auf DFS und OS hatten als jene, die die volle Dosis von 100 % beibehielten. Dies wird besonders deutlich in der Kaplan-Meier-Kurve der Arbeit, die zeigt, dass Dosisreduktionen mit einer signifikanten Verschlechterung der Überlebensraten assoziiert sind. Patient*innen, die die volle Dosis erhielten, wiesen eine deutlich längere krankheitsfreie Zeit und ein längeres Gesamtüberleben auf. Ein möglicher Grund dafür ist, dass die Reduktion der Dosis zu einer geringeren Effektivität der Chemotherapie führt. Die NACT bei TNBC ist darauf ausgelegt, die maximal verträgliche Dosis zu verabreichen, um die Tumorzellen möglichst vollständig zu eliminieren. Wird die Dosis, beispielsweise auf Grund von Nebenwirkungen reduziert, sinkt die Konzentration der wirksamen Substanzen im Körper, was dazu führen kann, dass nicht alle Tumorzellen abgetötet werden. Dies erhöht die Wahrscheinlichkeit, dass Krebszellen überleben und es später zu einem Rezidiv oder Fortschreiten der Krankheit kommt. Klinische Studien zeigen, dass insbesondere bei aggressiven Tumorarten wie dem TNBC die Erhaltung der vollen Dosis eine wichtige Rolle für den Erfolg der Therapie spielt. Dies verdeutlicht, wie wichtig es ist, Dosisreduktionen nur in Ausnahmefällen vorzunehmen und nach möglichen

Strategien zum Nebenwirkungsmanagement zu suchen, damit Patient*innen die volle Dosis der NACT erhalten können. (94)

Patient*innen, die nach 2016 diagnostiziert wurden, wiesen in den Analysen dieser Diplomarbeit ein besseres DFS, besonders aber ein besseres OS im Vergleich zu denjenigen auf, die vor 2016 diagnostiziert wurden. Dieser Unterschied kann auf Fortschritte in der Diagnostik, den besseren therapeutischen Möglichkeiten und der personalisierten Therapie mit neuen Wirkstoffen und Substanzklassen zurückgeführt werden, die in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen haben. Neue Medikamente und Therapiestrategien wie die Immuntherapie und zielgerichtete Therapien haben die Prognose für TNBC-Patient*innen in den letzten Jahren erheblich verbessert, wodurch sich das bessere Outcome von nach 2016 Diagnostizierten erklären lässt.

Die Prognose von Patient*innen mit primär metastasierten TNBC ist nach wie vor schlecht. Der Median des OS bei mTNBC liegt typischerweise zwischen 12 und 18 Monaten, was jedoch stark von Faktoren wie Tumorgrad, Lokalisation der Metastasen und individuellen molekularen Eigenschaften des Tumors abhängt. Insbesondere bei hohem Tumorgrading ist die Prognose schlecht. Patient*innen mit schlecht differenzierten Tumoren (Grad 3) hatten ein signifikant kürzeres OS als diejenigen mit einem niedrigeren Tumorgrading (2). Dies zeigt die Notwendigkeit, die aggressiven Eigenschaften des Tumors bei der Auswahl der Therapie zu berücksichtigen und mögliche alternative Therapieoptionen für diese Hochrisikopatient*innen zu entwickeln. Studien zeigen außerdem, dass die Kombination von ICIs wie Pembrolizumab oder Atezolizumab mit Chemotherapie zu signifikanten Verbesserungen im PFS und OS führen kann, besonders bei Patient*innen mit PD-L1-positiven Tumoren. Zudem haben neuartige ADCs, wie Sacituzumab Govitecan, gezeigt, dass sie sowohl das PFS als auch das OS bei stark vorbehandelten mTNBC-Patient*innen signifikant verlängern können. (95) (96)

8.1 Statistische Einschränkungen

Ein wichtiger Aspekt bei der Interpretation der Ergebnisse dieser Arbeit ist die Berücksichtigung der statistischen Einschränkungen, die durch die Größe des Patient*innenkollektivs bedingt sind. Insbesondere bei der Aufteilung der Patient*innen in kleinere Untergruppen kommt es - etwa durch die Aufspaltung nach Substanzklassen - zu einer Verringerung der statistischen Aussagekraft. Während sich hierbei tendenziell Unterschiede in den Überlebensraten abzeichnen, bleibt die Aussagekraft der Ergebnisse aufgrund der teils sehr geringen Fallzahlen in den jeweiligen Gruppen eingeschränkt, und kann stärker vom Zufallseffekt beeinflusst werden. Zusätzlich handelt es sich um ein heterogenes Patient*innenkollektiv aus der Klinik, sowie in erster Linie um retrospektive Daten. Um statistisch signifikante und verlässliche Schlüsse ziehen zu können, wäre ein größeres Patient*innenkollektiv erforderlich, insbesondere bei Analysen, die eine detaillierte Untergliederung in mehrere Gruppen erfordern. Dies unterstreicht die Notwendigkeit, zukünftige Studien mit einer größeren Anzahl an Teilnehmer*innen durchzuführen, um die Genauigkeit und Reproduzierbarkeit der Ergebnisse zu verbessern.

9 Conclusio

Angesichts der hohen Prävalenz von Brustkrebs und der besonderen Herausforderungen, die das triple-negative Mammakarzinom aufgrund seiner Aggressivität und begrenzten therapeutischen Möglichkeiten darstellt, ist es von großer Bedeutung, die Therapiestrategien und Überlebensdaten kontinuierlich zu evaluieren, vergleichen und weiterzuentwickeln. Nur so lassen sich potenzielle Ansätze zur Optimierung der Behandlung finden. In dieser Diplomarbeit wurden 349 Patient*innen, die seit dem Jahr 2006 an der klinischen Abteilung für Onkologie in Graz aufgrund eines diagnostizierten TNBCs behandelt wurden, hinsichtlich ihres Behandlungserfolgs, mit einem besonderen Fokus auf die neoadjuvante Therapie analysiert und verglichen. Die Ergebnisse zeigten keine wesentlichen Abweichungen vom aktuellen wissenschaftlichen Konsens in diesem Bereich und bestätigen erneut die Bedeutung der NACT sowie bestimmter Einflussfaktoren wie beispielsweise die pathologische Komplettremission, der RCB-Score, die eingesetzten Substanzklassen oder das Metastasierungsverhalten. Diese und weitere Faktoren haben erhebliche Auswirkungen auf das Outcome von Patient*innen und können zu deutlichen Unterschieden in der Prognose führen. Dennoch gibt es trotz der Verbesserung und Entwicklung der Therapiekonzepte weiteren Forschungsbedarf, wie unter anderem in der Nachbehandlung von Patient*innen mit fehlender pCR, da sich in diesem Kollektiv nach wie vor ein signifikant schlechteres Outcome zeigt. Zudem stellt auch die Therapie von Patient*innen mit primär mTNBC eine Herausforderung dar. Insbesondere konnte hier gezeigt werden, dass sich die Prognose nach dem Jahr 2016 verbessert hat. Dies unterstreicht, wie wichtig innovative Forschung und Entwicklung für die Prognoseverbesserung unserer Patient*innen ist.

Literaturverzeichnis

1. Statistik Austria. Krebserkrankungen - STATISTIK AUSTRIA - Die Informationsmanager [Internet]. [cited 2024 Feb 19]. Available from: <https://www.statistik.at/statistiken/bevoelkerung-und-soziales/gesundheit/krebserkrankungen>
2. Methamem M, Ghadhab I, Hidar S, Briki R. Breast cancer in men: A serie of 45 cases and literature review. *Pan Afr Med J.* 2020;36(183):1–10.
3. Alex A, Bhandary E, McGuire KP. Anatomy and physiology of the breast during pregnancy and lactation. *Adv Exp Med Biol* [Internet]. 2020 [cited 2024 Apr 2];1252:3–7. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-41596-9_1
4. Krebsinformationsdienste IR des. 15.06.2023. [cited 2024 Feb 20]. Brustkrebs: Ursachen, Prognose & Co. Available from: <https://www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/brustkrebs/was-ist-brustkrebs.php>
5. Wörmann B. Onkopedia. 2018 [cited 2024 Feb 21]. Mammakarzinom der Frau — Onkopedia. Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@guideline/html/index.html#ID0EXNAC>
6. American Cancer Society. Breast Cancer Risk and Prevention Breast Cancer Risk Factors You Cannot Change. *CancerOrg.* 2020;1–45.
7. Sun YS, Zhao Z, Yang ZN, Xu F, Lu HJ, Zhu ZY, et al. Risk factors and preventions of breast cancer. *Int J Biol Sci.* 2017;13(11):1387–97.
8. Katsura C, Ogunmwonyi I, Kankam HKN, Saha S. Breast cancer: Presentation, investigation and management. *Br J Hosp Med.* 2022;83(2):1–7.
9. Rummel S, Hueman MT, Costantino N, Shriver CD, Ellsworth RE. Tumour location within the breast: Does tumour site have prognostic ability? *Ecancermedicalsecience.* 2015;9:1–10.
10. Farante G, Toesca A, Magnoni F, Lissidini G, Vila J, Mastropasqua M, et al. Advances and controversies in management of breast ductal carcinoma in situ (DCIS). *Eur J Surg Oncol* [Internet]. 2022 Apr 1 [cited 2024 Apr 8];48(4):736–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34772587/>

11. Oncology Guideline Programme (German Cancer Society; German Health Aid; AWMF). S3 Guideline Early detection, diagnosis, therapy and aftercare of breast cancer, version 4.4. Regist 032-045OL [Internet]. 2021;32–45. Available from: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/>
12. Wen HY, Brogi E, Sloan M, Cancer K. Lobular carcinoma in situ. *Ann Surg.* 1981;194(5):668–70.
13. Rode/Jäckel/Hild D. Brustkrebsarten – Mammadiagnostik Marburg [Internet]. [cited 2024 Feb 21]. Available from: <https://www.mammadiagnostik-marburg.de/patienteninfo/brusterkrankungen-wissenswertes/brustkrebsarten/>
14. Kolak A, Kamińska M, Sygit K, Budny A, Surdyka D, Kukielka-Budny B, et al. Primary and secondary prevention of breast cancer. *Ann Agric Environ Med.* 2017;24(4):549–53.
15. oesterreich.gv.at [Internet]. [cited 2024 Jun 17]. Screening programme: Early detection of breast cancer. Available from: https://www.oesterreich.gv.at/en/themen/gesundheit/medizinische_versorgung/screening-programm_brustkrebs-frueherkennung.html
16. McCart Reed AE, Kalinowski L, Simpson PT, Lakhani SR. Invasive lobular carcinoma of the breast: the increasing importance of this special subtype. *Breast Cancer Res.* 2021;23(1):1–16.
17. Berg WA, Gutierrez L, NessAiver MS, Carter WB, Bhargavan M, Lewis RS, et al. Diagnostic Accuracy of Mammography, Clinical Examination, US, and MR Imaging in Preoperative Assessment of Breast Cancer¹. <https://doi.org/10.1148/radiol2333031484> [Internet]. 2004 Dec 1 [cited 2024 Sep 12];233(3):830–49. Available from: <https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2333031484>
18. Gradishar WJ, Moran MS, Abraham J, Abramson V, Aft R, Agnese D, et al. Breast Cancer, Version 3.2024. *JNCCN J Natl Compr Cancer Netw.* 2024;22(5):331–57.
19. Singer CF, Tea MK, Pristauz G, Hubalek M, Rappaport C, Riedl C, et al. Leitlinie zur prävention und früherkennung von brustund eierstockkrebs bei hochrisikopatientinnen, insbesondere bei frauen aus HBOC (hereditary breast and ovarian cancer) familien. *Wien Klin Wochenschr.* 2012 May;124(9–10):334–9.
20. Pace LE, Keating NL. A Systematic Assessment of Benefits and Risks to Guide Breast Cancer Screening Decisions. *JAMA* [Internet]. 2014 Apr 2 [cited 2025 Jan 3];311(13):1327–35. Available from:

- <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/1853165>
21. American Cancer Society. Breast Cancer Early Detection and Diagnosis American Cancer Society Recommendations for the Early Detection of Breast Cancer. *Am Cancer Soc* [Internet]. 2023;1–55. Available from: <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8579.00.pdf>
 22. McDonald ES, Clark AS, Tchou J, Zhang P, Freedman GM. Clinical diagnosis and management of breast cancer. *J Nucl Med*. 2016;57:9S-16S.
 23. Mann RM, Loo CE, Wobbes T, Bult P, Barentsz JO, Gilhuijs KGA, et al. The impact of preoperative breast MRI on the re-excision rate in invasive lobular carcinoma of the breast. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;119(2):415–22.
 24. Geisel J, Raghu M, Hooley R. The Role of Ultrasound in Breast Cancer Screening: The Case for and Against Ultrasound. *Semin Ultrasound, CT MRI*. 2018 Feb 1;39(1):25–34.
 25. Teichgraeber DC, Guirguis MS, Whitman GJ. Breast cancer staging: Updates in the AJCC cancer staging manual, 8th edition, and current challenges for radiologists, from the AJR special series on cancer staging. *Am J Roentgenol*. 2021;217(2):278–90.
 26. Brierley J, Gospodarowicz MD, Wittekind CT. *TNM Classification of Malignant Tumors International Union Against Cancer*. 8th. Oxford, England: Wiley; 2017. Wiley [Internet]. 2017 [cited 2025 Jan 3];pp57-62. Available from: <https://www.uicc.org/resources/tnm-classification-malignant-tumours-8th-edition>
 27. Department of Pathology JHU. Staging & Grade - Breast Pathology | Johns Hopkins Pathology [Internet]. [cited 2024 Mar 3]. Available from: <https://pathology.jhu.edu/breast/staging-grade>
 28. ELSTON CW, ELLIS IO. pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* [Internet]. 1991 Nov 1 [cited 2025 Jan 3];19(5):403–10. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2559.1991.tb00229.x>
 29. Thomssen C, Balic M, Harbeck N, Gnant M. St. Gallen/Vienna 2021: A brief summary of the consensus discussion on customizing therapies for women with early breast cancer. *Breast Care*. 2021;16(2):135–43.
 30. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart MJ, et al. Tailoring therapies-improving the management of early breast cancer: St Gallen

- International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol.* 2015;26(8):1533–46.
31. Waks AG, Winer EP. Breast Cancer Treatment: A Review. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2019;321(3):288–300.
 32. Denkert C, Lebeau A, Schildhaus HU, Jackisch C, Rüschoff J. Neue Therapiemöglichkeiten beim metastasierten HER2-low-Mammakarzinom : Konsequenzen für die histopathologische Diagnostik. *Pathol (Heidelberg, Ger.* 2022;43(6):457–66.
 33. Corti C, Giugliano F, Nicolò E, Tarantino P, Criscitiello C, Curigliano G. HER2-Low Breast Cancer: a New Subtype? *Curr Treat Options Oncol* [Internet]. 2023 May 1 [cited 2024 Apr 23];24(5):468–78. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36971965/>
 34. Rakha EA, Tan PH, Quinn C, Provenzano E, Shaaban AM, Deb R, et al. UK recommendations for HER2 assessment in breast cancer: An update. *J Clin Pathol.* 2022;19:217–27.
 35. Loibl S, André F, Bachelot T, Barrios CH, Bergh J, Burstein HJ, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up ☆. *Ann Oncol.* 2024;35(2):159–82.
 36. 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.
 37. Harbeck N, Franke F, Villanueva-Vazquez R, Lu YS, Tripathy D, Chow L, et al. Health-related quality of life in premenopausal women with hormone-receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer treated with ribociclib plus endocrine therapy: results from a phase III randomized clinical trial (MONALEESA-7). *Ther Adv Med Oncol.* 2020;12:1–8.
 38. Adams S, Diéras V, Barrios CH, Winer EP, Schneeweiss A, Iwata H, et al. Patient-reported outcomes from the phase III IMpassion130 trial of atezolizumab plus nab-paclitaxel in metastatic triple-negative breast cancer. *Ann Oncol* [Internet]. 2020;31(5):582–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.02.003>
 39. Beck MH, Barbara K, Weiler S, Trelinska-finger A, Blohmer J uwe, Klinikum CV. Prognostic Impact of Surgical Margin Status on Overall Survival of Patients with Early Breast Cancer : A Retrospective Analysis from the Department for Women ' s Medicine at Charité – University Hospital Berlin Prognostische Auswirkung des

- Schnitttrand-Sta. 2024;837–44.
40. Reimer T, Stachs A, Veselinovic K, Kühn T, Heil J, Polata S, et al. Axillary Surgery in Breast Cancer - Primary Results of the INSEMA Trial. *N Engl J Med* [Internet]. 2024 Dec 12 [cited 2025 Mar 19]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/39665649>
 41. Guo L, Xie G, Wang R, Yang L, Sun L, Xu M, et al. Local treatment for triple-negative breast cancer patients undergoing chemotherapy: breast-conserving surgery or total mastectomy? *BMC Cancer*. 2021;21(1):1–12.
 42. Sabiani L, Barrou J, Mathis J, Eisinger F, Bannier M, Lambaudie E, et al. How to manage BRCA mutation carriers? *Horm Mol Biol Clin Investig* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2024 Mar 29];41(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32459193/>
 43. Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME, Scheuer L, Hensley M, Hudis CA, et al. Risk-Reducing Salpingo-Oophorectomy in Women With a BRCA1 or BRCA2 Mutation. *Obstet Gynecol Surv*. 2002;57(9):574–5.
 44. De Felice F, Marchetti C, Musella A, Palaia I, Perniola G, Musio D, et al. Bilateral Risk-Reduction Mastectomy in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: A Meta-analysis. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2015 Sep 12 [cited 2025 Jan 3];22(9):2876–80. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1245/s10434-015-4532-1>
 45. Heemskerk-Gerritsen BAM, Jager A, Koppert LB, Obdeijn AIM, Collée M, Meijers-Heijboer HEJ, et al. Survival after bilateral risk-reducing mastectomy in healthy BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2019;177(3):723–33. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10549-019-05345-2>
 46. Medina MA, Oza G, Sharma A, Arriaga LG, Hernández JMH, Rotello VM, et al. Triple-negative breast cancer: A review of conventional and advanced therapeutic strategies. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(6):1–32.
 47. Breast E, Trialists C, Group C. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10 801 women in 17 randomised trials. *Lancet* [Internet]. 2011;378(9804):1707–16. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61629-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61629-2)
 48. Correa C, Harris EE, Leonardi MC, Smith BD, Taghian AG, Thompson AM, et al. Accelerated Partial Breast Irradiation: Executive summary for the update of an ASTRO Evidence-Based Consensus Statement. *Pract Radiat Oncol* [Internet]. 2017

- Mar 1 [cited 2024 Jun 18];7(2):73–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27866865/>
49. Haffty BG. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *Breast Dis.* 2010;21(3):267–8.
 50. Oncology Guideline Programme (German Cancer Society; German Health Aid; AWMF). S3 Guideline Early detection, diagnosis, therapy and aftercare of breast cancer, version 4.4. Regist 032-045OL. 2021;32–45.
 51. Fasching PA, Heusinger K, Haeberle L, Niklos M, Hein A, Bayer CM, et al. Ki67, chemotherapy response, and prognosis in breast cancer patients receiving neoadjuvant treatment. *BMC Cancer.* 2011;11.
 52. Symmans WF, Wei C, Gould R, Yu X, Zhang Y, Liu M, et al. Long-term prognostic risk after neoadjuvant chemotherapy associated with residual cancer burden and breast cancer subtype. *J Clin Oncol.* 2017;35(10):1049–60.
 53. Yau C, Osdoit M, van der Noordaa M, Shad S, Wei J, de Croze D, et al. Residual cancer burden after neoadjuvant chemotherapy and long-term survival outcomes in breast cancer: a multicentre pooled analysis of 5161 patients. *Lancet Oncol.* 2022;23(1):149–60.
 54. Borchers M. RCB: Kennt Ihr Pathologe diesen Wert? Im Fokus Onkol. 2020;23(1):30–30.
 55. Lee JS, Yost SE, Yuan Y. Neoadjuvant treatment for triple negative breast cancer: Recent progresses and challenges. *Cancers (Basel).* 2020;12(6).
 56. Li Y, Zhang H, Merkher Y, Chen L, Liu N, Leonov S, et al. Recent advances in therapeutic strategies for triple-negative breast cancer. *J Hematol Oncol [Internet].* 2022;15(1):1–30. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13045-022-01341-0>
 57. Asselain B, Barlow W, Bartlett J, Bergh J, Bergsten-Nordström E, Bliss J, et al. Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet Oncol.* 2018;19(1):27–39.
 58. Yu K Da, Liu XY, Chen L, Mo M, Wu J, Liu GY, et al. Anthracycline-free or short-term regimen as adjuvant chemotherapy for operable breast cancer: A phase III randomized non-inferiority trial. *Lancet Reg Heal - West Pacific.* 2021;11.
 59. Von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S, Salat C, Denkert C, Rezai M, et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): A randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*

- [Internet]. 2014 Jun 1 [cited 2024 Apr 9];15(7):747–56. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S1470204514701603/fulltext>
60. Sre M, MI W, Sj E, Beith J, Rf D, Goodwin A, et al. Platinum-based chemotherapy for early triple-negative breast cancer (Review). 2023;
 61. Gray R, Bradley R, Braybrooke J, Liu Z, Peto R, Davies L, et al. Increasing the dose intensity of chemotherapy by more frequent administration or sequential scheduling: a patient-level meta-analysis of 37 298 women with early breast cancer in 26 randomised trials. *Lancet*. 2019;393(10179):1440–52.
 62. Kreutzkamp B. Hochrisiko-Brustkrebs: Besseres Überleben nach dosisdichter Chemotherapie. *Im Focus Onkol*. 2017;20(9):30–30.
 63. Lambertini M, Ceppi M, Cognetti F, Cavazzini G, De Laurentiis M, De Placido S, et al. Dose-dense adjuvant chemotherapy in premenopausal breast cancer patients: A pooled analysis of the MIG1 and GIM2 phase III studies. *Eur J Cancer*. 2017;71:34.
 64. Puztai L, Denkert C, O’Shaughnessy J, Cortes J, Dent R, McArthur H, et al. Event-free survival by residual cancer burden with pembrolizumab in early-stage TNBC: exploratory analysis from KEYNOTE-522. *Ann Oncol* [Internet]. 2024;35(5):429–36. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.02.002>
 65. Schmid P, Cortes J, Dent R, Puztai L, McArthur H, Kümmel S, et al. Event-free Survival with Pembrolizumab in Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2022;386(6):556–67.
 66. Mittendorf EA, Zhang H, Barrios CH, Saji S, Jung KH, Hegg R, et al. Neoadjuvant atezolizumab in combination with sequential nab-paclitaxel and anthracycline-based chemotherapy versus placebo and chemotherapy in patients with early-stage triple-negative breast cancer (IMpassion031): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2020 Oct 10 [cited 2024 Apr 23];396(10257):1090–100. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32966830/>
 - al. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2020 Oct 10 [cited 2024 Apr 23];396(10257):1090–100. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32966830/>
 67. Barrios C, Harbeck N, Zhang HA, Saji S, Jung KH, Hegg R, et al. LBA1 Final analysis of the placebo-controlled randomised phase III IMpassion031 trial evaluating neoadjuvant atezolizumab (atezo) plus chemotherapy (CT) followed by open-label adjuvant atezo in patients (pts) with early-stage triple-negative breast

- cancer (eTNBC). *ESMO Open*. 2023;8(1):101571.
68. Ignatiadis M, Bailey A, McArthur H, El-abed S, Azambuja E De, Metzger O, et al. Adjuvant Atezolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer The ALEXANDRA/IMpassion030 Randomized Clinical Trial. 2025;
 69. Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, Im YH, Lee ES, Yokota I, et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *N Engl J Med*. 2017;376(22):2147–59.
 70. Geyer CE, Garber JE, Gelber RD, Yothers G, Taboada M, Ross L, et al. Overall survival in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib in patients with germline pathogenic variants in BRCA1/2 and high-risk, early breast cancer. *Ann Oncol*. 2022;33(12):1250–68.
 71. Gennari A, André F, Barrios CH, Cortés J, de Azambuja E, DeMichele A, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer ☆. *Ann Oncol*. 2021;32(12):1475–95.
 72. Schmid P, Rugo HS, Adams S, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, et al. Atezolizumab plus nab-paclitaxel as first-line treatment for unresectable, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (IMpassion130): updated efficacy results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2024 Apr 16];21(1):44–59. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S1470204519306898/fulltext>
 73. Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, Nowecki Z, Im SA, Yusof MM, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet* [Internet]. 2020 Dec 5 [cited 2025 Jan 3];396(10265):1817–28. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673620325319/fulltext>
 74. Cortes J, Rugo HS, Cescon DW, Im SA, Yusof MM, Gallardo C, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2022;387(3):217–26.
 75. Robson M, Im SA, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation . *N Engl J Med*. 2017;377(6):523–33.
 76. Robson M, Ruddy KJ, IM SA, Senkus E, Xu B, Domchek SM, et al. Patient-reported outcomes in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative

- metastatic breast cancer receiving olaparib versus chemotherapy in the OlympiAD trial. *Eur J Cancer*. 2019;120:20–30.
77. Piccart-Gebhart MJ, Burzykowski T, Buyse M, Sledge G, Carmichael J, Lück HJ, et al. Taxanes alone or in combination with anthracyclines as first-line therapy of patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(12):1980–6.
 78. Yardley DA, Coleman R, Conte P, Cortes J, Brufsky A, Shtivelband M, et al. Nab-Paclitaxel plus carboplatin or gemcitabine versus gemcitabine plus carboplatin as first-line treatment of patients with triple-negative metastatic Breast cancer: Results from the tnAcity trial. *Ann Oncol*. 2018;29(8):1763–70.
 79. Miles DW, Diéras V, Cortés J, Duenne AA, Yi J, O’Shaughnessy J. First-line bevacizumab in combination with chemotherapy for HER2-negative metastatic breast cancer: Pooled and subgroup analyses of data from 2447 patients. *Ann Oncol*. 2013;24(11):2773–80.
 80. Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM, Loirat D, Punie K, Oliveira M, et al. Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2021;384(16):1529–41.
 81. Modi S, Jacot W, Yamashita T, Sohn J, Vidal M, Tokunaga E, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2022;387(1):9–20.
 82. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2011;52(4).
 83. Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH, Carson KR, Crawford J, Cross SJ, et al. Recommendations for the use of WBC growth factors: American society of clinical oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2015;33(28):3199–212.
 84. Team TNLSTR. 需要引用的霍奇金第二肿瘤new England Journal. *N Engl J Med*. 2015;352:687–96.
 85. Trapani D, Zagami P, Nicolò E, Pravettoni G, Curigliano G. Management of cardiac toxicity induced by chemotherapy. *J Clin Med*. 2020;9(9):1–18.
 86. Rehman M. American College of Cardiology. 2022 [cited 2024 Jun 25]. Cardiotoxicity and the Evolving Landscape of HER2-Targeted Breast Cancer Treatment - American College of Cardiology. Available from: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2022/05/23/13/25/cardiotoxicity->

and-the-evolving-landscape-of-her2-targeted-breast-cancer-treatment

87. Gavila J, Seguí M, Calvo L, López T, Alonso JJ, Farto M, et al. Evaluation and management of chemotherapy-induced cardiotoxicity in breast cancer: a Delphi study. *Clin Transl Oncol*. 2017;19(1):91–104.
88. Zhang X, Wang A, Wang M, Li G, Wei Q. Non-pharmacological therapy for chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Neurol*. 2023;23(1):1–14.
89. Mezzanotte JN, Grimm M, Shinde N V., Nolan T, Worthen-Chaudhari L, Williams NO, et al. Updates in the Treatment of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Curr Treat Options Oncol*. 2022;23(1):29–42.
90. Molinares D, Kurtevski S, Zhu Y. Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: Diagnosis, Agents, General Clinical Presentation, and Treatments. *Curr Oncol Rep* [Internet]. 2023;25(11):1227–35. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11912-023-01449-7>
91. Haanen J, Obeid M, Spain L, Carbonnel F, Wang Y, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up ☆. *Ann Oncol* [Internet]. 2022;33(12):1217–38. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.10.001>
92. Everton R, Ribeiro A, Tomás F, Oliveira R De, Nascimento AL. Impact of Pathologic Complete Response on the Prognosis of Triple-Negative Breast Cancer Patients : A Cohort Study. 2023;15(I).
93. Yoen H, Kim S yeon, Lee D won, Lee H byoel, Cho N. Prediction of Tumor Progression During Neoadjuvant Chemotherapy and Survival Outcome in Patients With Triple-Negative Breast Cancer. 2023;24(7):626–39.
94. Krishnan J, Patel A, Roy AM, Alharbi M, Kapoor A, Yao S, et al. Detrimental Impact of Chemotherapy Dose Reduction or Discontinuation in Early Stage Triple-Negative Breast Cancer Treated With Pembrolizumab and Neoadjuvant Chemotherapy: A Multicenter Experience. *Clin Breast Cancer* [Internet]. 2024; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2024.08.005>
95. Geurts V, Kok M. Immunotherapy for Metastatic Triple Negative Breast Cancer: Current Paradigm and Future Approaches. *Curr Treat Options Oncol* [Internet]. 2023;24(6):628–43. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11864-023-01069-0>

96. Zhang X, Yeung KT. Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *Curr Breast Cancer Rep* [Internet]. 2023;15(3):288–97. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12609-023-00493-3>