

**Entwicklung eines neuen prognostischen Modells
für
Brustkrebspatientinnen nach neoadjuvanter
Chemotherapie**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Medizin (Dr. med.)

an der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von

Katharina Christel Lotfy-Eckmann

aus

Hamburg

2024

Betreuer:in / Gutachter:in der Dissertation: Prof. Dr. Axel Niendorf

Gutachter:in der Dissertation: Prof. Dr. Volker Spindler

Vorsitz der Prüfungskommission: Prof. Dr. Volker Spindler

Mitglied der Prüfungskommission: PD Dr. Elena Laakmann

Mitglied der Prüfungskommission: Prof. Dr. Guido Sauter

Datum der mündlichen Prüfung: 14.07.2025

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
1. Arbeitshypothese und Fragestellung	1
2. Einleitung	2
1.1 Anatomie und Histologie der weiblichen Brust.....	2
1.2 Brustkrebs Epidemiologie.....	3
1.2.1 Inzidenz und Mortalität von Brustkrebs	3
1.2.2 Risikofaktoren für Brustkrebs	5
1.3 Brustkrebs Diagnoseverfahren.....	6
1.3.1 Klinische Untersuchung	6
1.3.2 Bildgebende Verfahren	7
1.3.2.1 Brustkrebsfrüherkennung: Mammographie-screening.....	7
1.3.2.2 Weitere bildgebende Verfahren	8
1.3.2.3 Ausblick.....	9
1.3.3 Histopathologische Diagnostik	9
1.3.3.1 Histopathologisches Typing, Staging und Grading	10
1.4 Brustkrebs – Therapieverfahren.....	13
1.4.1 Operatives Verfahren.....	13
1.4.2 Chemotherapie (CHT).....	14
1.4.2.1 Neoadjuvante Chemotherapie (NACT).....	14
1.4.2.2 Adjuvante Chemotherapie (ACT).....	15
1.4.3 Radiotherapie (RT).....	15
1.4.4 Endokrine Therapie.....	16
1.4.5 Therapie der HER2-positiven Karzinomen.....	17
1.5 Evaluation der Regression nach neoadjuvanter Chemotherapie (NACT).....	17
1.5.1 Aktuelle weltweit verwendete Regressionsklassifikationen.....	18
1.5.2 Beurteilung der Regressionsgrading-Systeme.....	29
1.6 Ziel der Arbeit, Problemstellung und Fragestellung	30
2 Material und Methoden	31
2.1 Einleitung.....	31
2.1.1 Gewebeproben.....	31

2.1.2	Datenbank.....	31
2.2	Auswahl und Digitalisierung	31
2.2.1	Auswahl der Fälle.....	31
2.2.2	Digitalisierung der Proben.....	32
2.3	Auswertung der Fälle	32
2.3.1	CaseViewer.....	32
2.3.2	Erarbeitung neuer Kriterien	32
2.3.3	Ausprägungen.....	33
2.3.3.1	Tumorgeometrie.....	33
2.3.3.2	Tumorzellularität.....	35
2.3.3.3	Tumorzellform	38
2.3.3.4	Beschaffenheit des Stromas	40
2.3.3.5	DCIS und Entzündung	42
3	Ergebnisse.....	43
3.1	Grundkollektiv/ Allgemeine Beschreibung.....	43
3.2	Ergebnisse der neuen Erhebungen.....	45
3.3	Allgemeines progressionsfreies Überleben.....	48
3.4	Univariate Betrachtung einzelner Parameter	49
3.4.1	Heterogenität.....	50
3.4.2	Dichte	51
3.4.3	Zellform	53
3.4.4	Stroma.....	55
3.4.5	Absolute Anzahl befallener Lymphknoten.....	58
3.5	Stetige Parameter	59
3.6	Erstellen des Risikomodells	60
3.6.1	Training und Testdatensatz.....	60
3.6.2	Entscheidungsbaum mit allen Parametern	62
3.6.3	Übertragen der Ergebnisse auf den Testdatensatz	65
3.6.4	Betrachtung der Risikoklassen in den ersten fünf Jahren.....	68
3.7	Gegenüberstellung der drei Risikomodelle	69
3.7.1	Klassifikation RCB.....	69
3.7.2	Klassifikation nach Sinn	71

3.8 Vergleich RCB vs. Sinn vs. Altona regression model (ARM)	73
4 Diskussion	75
4.1 Limitation von Material und Methoden	75
4.2 Inhaltliche Diskussion	77
Zusammenfassung	IV
Abstract	V
Literaturverzeichnis	VI
Abkürzungsverzeichnis	XI
Abbildungsverzeichnis	XIII
Tabellenverzeichnis	XIV
Erklärung des Eigenanteils	XVI
Eidesstattliche Versicherung	XVII
Danksagung	XVIII

1. Arbeitshypothese und Fragestellung

Vor dem Hintergrund der Annahme, dass der Regressionsgrad nach neoadjuvanter Chemotherapie eine prognostische Aussage bezüglich des weiteren Krankheits- bzw. Genesungsverlaufs erlaubt, sollen zunächst die konventionell erhobenen Regressionsklassifikationen auf diesen Zusammenhang überprüft werden. Im Folgenden soll erarbeitet werden, ob ein Modell entwickelt werden kann, dass die Definition eines Regressionsgrades dahingehend optimiert, eine noch bessere prognostische Aussage zu treffen.

Um diese bessere prognostische Aussage zu treffen und den Patientinnen eine präzisere Diagnostik und Therapie zu ermöglichen, werden in der vorliegenden Arbeit neue Kriterien zur Beurteilung der regressiven Veränderungen eines prätherapeutisch gesicherten invasiven Mammakarzinoms nach neoadjuvanter Chemotherapie vorgestellt, angewandt und diskutiert. Um die prognostische Relevanz dieser neuerarbeiteten Kriterien zu überprüfen, werden diese auf ein regionales Mammakarzinomkollektiv angewandt.

2. Einleitung

Mit aktuell knapp 70.000 Neuerkrankungen (Robert-Koch-Institut, 2022) ist Brustkrebs bei Frauen jeden Lebensalters die häufigste maligne Erkrankung. Dieser Umstand macht dieses Gebiet stetig zum Interesse der Forschung und die Weiterentwicklung der Diagnostik und Therapie ist aktuell als auch in der Zukunft unerlässlich. Auch Männer können an Brustkrebs erkranken, da jedoch nur ca 1 % der Neuerkrankten männlichen Geschlechts sind und das später vorgestellte und zu Berechnung herangezogene Kollektiv ausschließlich aus weiblichen Patientinnen besteht, wird folglich zur Vereinfachung die weibliche Form verwendet.

1.1 Anatomie und Histologie der weiblichen Brust

Die Brust besteht aus Drüsenkörper (Parenchym) sowie dem umhüllenden Fettgewebe. Die weibliche Brust besteht, in der Regel, aus einem höheren Anteil an Parenchym als die männliche (Akram et al., 2017)

Der Drüsenkörper macht den Hauptteil der weiblichen Brust aus, hinzu kommen das bindegewebige Stroma und ein sehr variabler Fettgewebeanteil. Hauptsächlich dieser fettgewebige Anteil entscheidet über die Größe des Organs. (Gätje R, 2015)

Das Drüsengewebe ist in 10–20 Drüsenlappen (Lobi) untergliedert und ein Lobus besteht aus einem baumartigen System sich verzweigender Milchgänge (Ductus lactiferi). Diese Milchgänge enden alle in einem Hauptausführungsgang (Ductus lactifer colligens) an der Mamille. Aus den in der nichtlaktierenden Mamma nur rudimentär ausgebildeten Drüsenknospen (Azini) wird der Drüsenbaum gespeist. Um einen terminalen Milchgang (Terminalduktus) sind die Azini in Gruppen angeordnet und formen gemeinsam mit dem umgebenden Stroma den Lobulus. Lobulus und zugehöriger Terminalduktus bilden gemeinsam die terminale duktulolobuläre Einheit (TDLE), die für die Pathologie von besonderer Relevanz ist.(Kellner U, 2019)

Die Ductus Lactiferi und die Lobuli bestehen aus kontraktile Myoepithelzellen auf Basalmembranniveau. Diese Myoepithelzellen mit Myofilamenten unterstützen den Milchfluss während der Laktation und dienen als strukturelle Unterstützung der Lobuli.

Andererseits sind den Myoepithelzellen lobuläre Luminalzellen aufgelagert, die als einziger Zelltyp die Fähigkeit zur Milchproduktion besitzen.

In das Fettgewebe der Brust eingelagert befindet sich ein Netz aus Nerven und Blutgefäßen sowie drainierenden Lymphgefäßen und Knoten. Die die Brust drainierenden Lymphknoten befinden sich in der Axilla.

Die weibliche Brust reagiert äußerst sensitiv auf die hormonellen Veränderungen während des Zyklus einer Frau, aber auch innerhalb des Lebenszyklus etwa während Schwangerschaft oder Menopause.(Akram et al., 2017)

Aus den verschiedenen histologischen Strukturen der Brust können sich maligne Veränderungen entwickeln.

Eine nicht-invasive Form des Karzinoms stellt das Duktale Carcinoma in situ (DCIS) dar, dessen Zellen proliferieren in den Milchgängen, durchbrechen aber nicht die Basalmembran.

Das invasive duktale Mammakarzinom hingegen proliferiert ebenfalls initial in den Milchgängen, es kommt aber zu einer Invasion ins umliegende Gewebe mit Durchbrechen der Basalmembran. Das invasive duktale Carcinom (It. WHO 8500/3, no special type, NST) ist mit 80 % der Fälle der häufigste Mammakarzinomtyp. Die übrigen 20 % der Karzinome entsprechen unterschiedlichen sogenannten „special types“, solche Subtypen wären z.B. das tubuläre, muzinöse oder metplastische Mammakarzinom.(Tan et al., 2020a)

Maligne Proliferationen in den Lobuli (Lobuläres Carcinoma in situ) werden als LCIS bezeichnet und durchbrechen, wie das DCIS, nicht die Basalmembran. Wohingegen das invasive lobuläre Carcinom eine Invasion der Basalmembran vornimmt und auch in das umliegende Gewebe vordringt.(Sattar, 2011)

1.2 Brustkrebs Epidemiologie

1.2.1 Inzidenz und Mortalität von Brustkrebs

Mit knapp 2.3 Mio. Neuerkrankungen weltweit unter Frauen im Jahr 2020 ist der Brustkrebs mit 24,5 % die häufigste maligne Erkrankung der Frau noch vor dem Lungen- und Colorektalkrebs.(Cancer, 2022)

Die Zahl der Brustkrebsneuerkrankungen ist über die vergangenen Jahrzehnte deutlich gestiegen. Im Jahr 1980 betrug die Rate noch 641.000 Fälle, im Jahr 2010 schon > 1.6 Mio. und, wie oben beschrieben, 10 Jahre später bereits 2.3 Mio.(Harbeck et al., 2019)

Auch in Bezug auf die Mortalitätsrate ist Brustkrebs die führende Todesursache unter den malignen Erkrankungen bei Frauen und lag im Jahr 2020 bei 16 %. (Cancer, 2022)

Auch in Europa ist der Brustkrebs mit 116.646 Todesfällen, dicht gefolgt vom Lungenkrebs (108.628 Todesfälle), die häufigste Todesursache in Bezug auf maligne Erkrankungen in 2020 unter Frauen.(Cancer, 2022)

Dieses Bild setzt sich in Deutschland fort, wo eine von acht Frauen im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs erkrankt.(Harbeck et al., 2019). 2018 lag die Neuerkrankungsrate von Frauen bei 69.900. Im Jahre 2019 starben 18.519 Frauen in Deutschland an Brustkrebs, was einer altersstandardisierten Sterberate von 22,8 % entspricht. Wie in Abbildung 2 ersichtlich, fällt diese seit 1999 leicht ab. In den Jahren 2017 bis 2019 fiel sie um 0,6 %. Erkrankungs- und Sterberaten sind in den neuen Bundesländern noch immer niedriger als in den Alten, lediglich für Frauen unter 55 Jahren haben sich die Zahlen inzwischen annähernd angeglichen.(Robert-Koch-Institut, 2022).

Die Divergenz zwischen der steigenden Anzahl an Brustkrebsneudiagnosen und der dennoch sinkenden Mortalität ist auf die bessere Diagnostik durch die flächendeckende Mammographie im Rahmen des eingeführten Screenings und eine Verbesserung der Therapiemöglichkeiten zurückzuführen.(Harbeck et al., 2019, Veronesi et al., 2005)

Eine umgekehrte Divergenz ergibt sich aus der Neudiagnose- sowie Sterberate, wenn die Entwicklungs- bzw. Einkommensniveaus der Regionen betrachtet werden. So ist die Neudiagnoserate in vielen Mittel- und Niedrigeinkommensregionen, wie afrikanische Gebiete in der Sub-Sahara-Region und Entwicklungsländern im asiatischen Raum zwar niedriger, die Mortalitätsrate allerdings höher. Dies liegt vor allem an dem schlechteren Zugang zu medizinischer Versorgung und der damit zusammenhängenden späteren Präsentation der Patientinnen. Durch die spätere Präsentation im Krankheitsverlauf, wird das Mammakarzinom oft erst in einem fortgeschrittenen Stadium entdeckt und kann dann nicht mehr oder nur noch unzureichend therapiert werden.(Ahmad, 2019, Rojas und Stuckey, 2016)

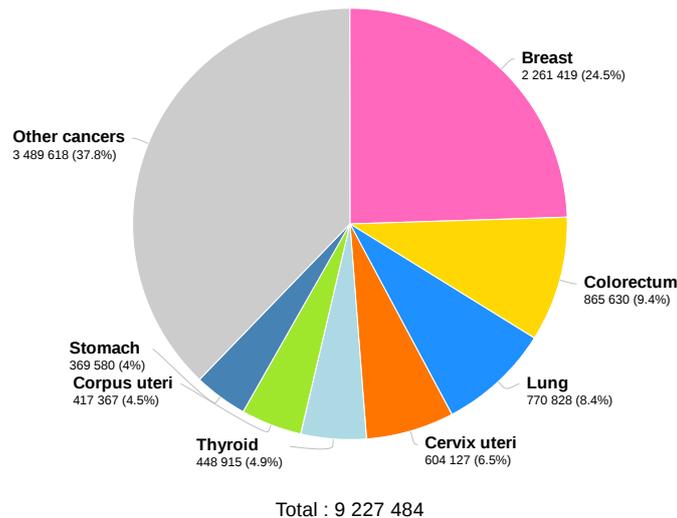


Abbildung 1: Geschätzte Fälle der Neuerkrankungen, nach Krebsarten in 2020, Frauen jeden Alters

(Quelle: WHO 2021, Globecan 2020)

1.2.2 Risikofaktoren für Brustkrebs

Ob eine Frau im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs erkrankt, hängt von vielen verschiedenen Faktoren, sogenannten Risikofaktoren ab.

Insbesondere das Alter spielt eine wichtige Rolle, denn es ist zu beobachten, dass die Inzidenz während der reproduktiven Jahre signifikant ansteigt. Postmenopausal, durchschnittlich ab einem Alter von 50 Jahren, erfolgt der Anstieg langsamer. (Rojas und Stuckey, 2016). Kumuliert liegt die Inzidenz der an Brustkrebs erkrankten Frauen aus Europa und den USA mit 55 Jahren bei 2,7 %, im Alter von 65 Jahren bei 5 % und mit 75 Jahren bei ca. 7,7 %. (Key et al., 2001)

Im Hamburger Krebsregister von 2016 - 2018 wird ein Zusammenhang zwischen hormonellen Einflüssen bzw. der Dauer der undulierenden Östrogen- und Gestagenspiegeln bei früher Menarche und später Menopause, sowie später oder ganz fehlender erster Schwangerschaft hergestellt. Die Meinung, dass eine frühere Menarche und damit zusammenhängend eine längere Exposition von Östrogenen zu einem erhöhten Risiko führt, ist durch mehrere Studien rund um die Jahrtausendwende gebildet worden. Es gibt allerdings auch neuere Studien aus 2013, die diesen Zusammenhang widerlegen. (Rojas und Stuckey, 2016)

Laut Robert-Koch-Institut (RKI) birgt ebenfalls eine Hormonersatztherapie, insbesondere bei längerer und kombinierter Einnahme von Östrogen-Gestagen Präparaten, ein erhöhtes

Brustkrebsrisiko. Die Einnahme von Ovulationshemmern hingegen steigern das Risiko nicht signifikant.

Eine besonders gute Evidenz als Risikofaktor weist das Übergewicht auf, dies gilt insbesondere für den postmenopausalen Brustkrebs. Der absolute Anteil, der auf Übergewicht bzw. Adipositas zurückzuführenden postmenopausalen Mammakarzinome, wird in verschiedenen epidemiologischen Untersuchungen auf 8,8 – 12,05 % geschätzt. (Dieterich et al., 2019) Auch sehr dichtes Brustdrüsengewebe, stattgehabte Brustkrebserkrankungen, Strahlentherapie des Thorax in Kindheit oder Jugend, so wie der Bewegungsmangel gelten als Risikofaktoren für eine Brustkrebserkrankung (Robert-Koch-Institut, 2022)

Als unveränderbarer Risikofaktor gilt eine positive Familienanamnese. Wird die Erkrankung bei einer Verwandten ersten Grades festgestellt, so erhöht sich das Risiko ebenfalls zu erkranken um den Faktor 1,5 bis 2.

Solanki und Visscher schrieben hierzu in 2019: „The association between family history and breast cancer has been known and documented for centuries“ (Solanki und Visscher, 2019)

1990 wurde das BRCA1-Gen identifiziert und nur fünf Jahre später auch das BRCA2-Gen, beide Gene sind für die Vererbung einer Brustkrebs-Disposition verantwortlich. Auf Grund der Entdeckung von 20 weiteren Allelen wird angenommen, dass ca. 5 - 10 % aller Mammakarzinome auf Basis von genetischer Mutation entstehen. (Solanki und Visscher, 2019)

Einen protektiven Faktor stellen die Anzahl der Lebendgeburten dar, außerdem vermindert Stillen das Risiko an Brustkrebs zu erkranken. (Rojas und Stuckey, 2016) (Key et al., 2001) Ebenfalls wird körperliche Aktivität zur Protektion diskutiert.

1.3 Brustkrebs Diagnoseverfahren

Um eine möglichst geeignete und der Genese des Mammakarzinoms angepasste Therapie einzuleiten, spielt die Diagnostik eine zentrale Rolle. In erster Linie ist hier die vom Pathologen gestellte histopathologische Diagnose eine wichtige Entscheidungsgrundlage für den weiteren Therapieverlauf. Die Diagnostik des Mammakarzinoms sowie deren Klassifikation waren in den vergangenen Jahren häufig Gegenstand der internationalen Forschung. (Albeshan et al., 2020)

1.3.1 Klinische Untersuchung

Die klinische Untersuchung, häufig auch im Rahmen der Selbstuntersuchung, stand insbesondere bevor es moderne Bildgebungsverfahren gab, in der westlichen Welt im Vorder-

grund der Diagnostik. (Albeshan et al., 2020) Auf diesem Weg konnten fühlbare Veränderungen von den Frauen selbst ertastet werden, sodass die World Health Organization (WHO) dieses Verfahren empfahl, auch um Frauen für diese Krankheit zu sensibilisieren. Gerade in Ländern mit nicht ähnlich hoch entwickelten medizinischen Ressourcen wie in den Industriestaaten und schlechterem Zugang zu diesen, hat dieses Diagnoseverfahren auch weiterhin einen hohen Stellenwert.(Albeshan et al., 2020)

Die verschiedenen Deutschen Organisationen wie die Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) sowie die Richtlinie des „Gemeinsamen Bundesausschusses über die Früherkennung von Krebserkrankungen“ empfehlen, ab dem Alter von 30 Jahren eine jährliche Tastuntersuchung der Brust sowie den angrenzenden Lymphknoten bei dem/der Gynäkolog*in. Wird im Rahmen dieser Untersuchung ein suspekter Tastbefund (Knoten) festgestellt, soll dieser durch geeignete bildgebende Verfahren (Mammographie, Ultraschall) und ggf. histologische Auswertung von Biopsien weiter abgeklärt werden.

1.3.2 Bildgebende Verfahren

1.3.2.1 Brustkrebsfrüherkennung: Mammographie-screening

Schon seit den 1970er-Jahren wird die Mammographie in Deutschland als Screening Instrument eingesetzt. Im Jahr 2002 wurden die gesetzlichen Voraussetzungen für ein nationales Brustkrebs-Früherkennungsprogramm geschaffen und 2004 startete dann das Mammographie-Screening-Programm in Deutschland.(Wörmann und Lüftner, 2021)

Hierbei umfasst die Leistung der gesetzlichen Krankenkassen die jährliche klinische Untersuchung der Brust ab dem 30. Lebensjahr sowie eine 2-jährliche Mammographie im Alter von 50 - 69 Jahren.

Schon seit Einführung des Screening-Programms sind in Deutschland bereits sinkende Sterberaten zu verzeichnen. Dies könnte sich auf die Erkennung der Erkrankung in einem früheren Stadium, als auch die verbesserten Therapieoptionen zurückführen lassen. Die allerdings ebenfalls sinkende Inzidenz von Brustkrebs im fortgeschrittenen Stadium und der daraus resultierenden Abnahme der Mortalität in den Folgejahren kann jedoch wahrscheinlich direkt auf die Einführung und Durchführung des nationalen Brustkrebs-Screeningprogramms zurückgeführt werden.(Katalinic et al., 2020)

Nach wie vor ist die Mammographie für asymptotische Frauen die am besten validierte und am weitesten verbreitete Methode zur Früherkennung des Mammakarzinoms. (Wörmann und Lüftner, 2021) Dies haben Studien in Europa, aber auch in Nordamerika gezeigt, die bereits seit den 1960er Jahren durchgeführt wurden und regelhaft eine höhere Inzidenz für das Mammakarzinom im Mammographie-Arm festgestellt haben. Allerdings

ergaben im Jahr 2013 durchgeführte Studien der Cochrane Collaboration eine Senkung der Mortalität um 10 % durch das Screening.(Wörmann und Lüftner, 2021)

Die Nachteile dieser Früherkennungsmaßnahme sind, wie bei den meisten Früherkennungsuntersuchungen von asymptomatischen Patienten, das Vorkommen von falsch-positiven Befunden und daraus resultierend eine hohe Anzahl an nicht notwendigen Biopsien sowie auch Verunsicherung der betroffenen Patientinnen. Der Qualitätsbericht des deutschen Früherkennungsprogrammes gibt die Rate falsch-positiver Befunde mit 3,5 % an.(Hand, 2020).

Laut Weltgesundheitsorganisation (WHO) benötigt ein Screeningprogramm eine Teilnahmequote von 70 %, um eine Senkung der brustkrebspezifischen Mortalität von 25 % in der weiblichen Bevölkerung im Alter zwischen 50 und 69 Jahren erzielen zu können.(Lauby-Secretan et al., 2015)

1.3.2.2 Weitere bildgebende Verfahren

Die bildgebenden Verfahren für die Detektion und Exploration des Mammakarzinoms beschränkt sich jedoch nicht auf die Mammographie. Vor allem die Sonographie, die Computertomographie (CT), die Magnetresonanztomographie (MRT) und die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) komplettieren die Bildgebung und dienen, mit der Mammographie als Grundlage, nicht nur der Diagnostik, sondern auch einer Therapie- und Verlaufskontrolle.(Cain et al., 2017).

Der Einsatz der Sonographie eignet sich insbesondere bei prämenopausalen Frauen mit verdichtetem Brustdrüsengewebe. Hierbei gelingt häufig eine Unterscheidung zwischen zystischen Veränderungen und soliden Läsionen. Im Weiteren ist dies eine auch im niedergelassenen gynäkologischen Setting vorhandene, kostengünstige und zusätzlich strahlenbelastungsfreie Diagnostikmethode. (Harbeck et al., 2019).

Die MRT Untersuchung eignet sich insbesondere zur Diagnostik von schwer detektierbaren Tumoren. Diese hochsensitive Methode wird z.B. auch für das Screening von BRCA- positiven Patientinnen eingesetzt. Auch zur Beurteilung des Erfolges einer neoadjuvanten Chemotherapie (NAC) ist das MRT geeignet.(Veronesi et al., 2005).

Eine PET wird häufig eingesetzt, um den axillären Nodalstatus im Rahmen des präoperativen Stagings zu ermitteln. Ebenfalls können Metastasen mit diesem Verfahren zuverlässig detektiert werden. Allerdings werden lediglich Läsionen größer als 5 mm ermittelt, für alle kleineren Tumore ist diese Methode nicht sensitiv genug.(Veronesi et al., 2005).

1.3.2.3 Ausblick

Eine aktuelle, großangelegte deutsche Studie der Universität Münster (TOSYMA) untersucht eine neue, beziehungsweise um eine weitere Dimension erweiterte, Diagnostikmöglichkeit des Mammakarzinoms. An dieser Studie nahmen im Zeitraum von 2018 - 2020 knapp 100.000 Frauen teil, die randomisiert in zwei Gruppen aufgeteilt wurden. Verglichen werden das herkömmliche Screening mit der Digitaler Brust-Tomosynthese (DBT), einer Weiterentwicklung der digitalen Mammographie. Bei dieser neuen Methode werden pseudo-3D-Datensätze erzeugt, die eine Beurteilung des Gewebes in drei Dimensionen zulassen. Die kürzlich veröffentlichten Daten der Phase 1 zeigen, dass durch dieses Verfahren die Wahrscheinlichkeit, dass maligne Strukturen durch Überlappung übersehen werden, deutlich gemindert wird. (Heindel et al., 2022) In Stufe 2 wird aktuell überprüft, ob es durch die Zunahme an Brustkrebsdiagnosen auch zu einer Verbesserung der Gesundheit der untersuchten Frauen kommen wird.

1.3.3 Histopathologische Diagnostik

Bei bildmorphologischem bzw. klinischem Verdacht auf eine Neoplasie ist eine Biopsie des betroffenen Areals und eine anschließende histologische Untersuchung der Gewebeprobe durch die Pathologie indiziert.

Im Zuge dieser Gewebsuntersuchung werden auch wichtige prädiktive und prognostische Parameter, die das weitere Vorgehen sowie auch die Prognose beeinflussen, ermittelt. (Harbeck et al., 2019)

Erhobene Parameter sollten folgende histologisch Klassifikationen (laut WHO) beinhalten:

Tumortyp, histologischer Grad, Hormonrezeptor- und HER2-Status, Tumorgroße und Lymphknotenstatus, sowie eine mögliche Hämangioinvasion und der R-Status.

Je nach Größe des primären Mammakarzinoms bzw. dem Vorhandensein einer Infiltration in angrenzende Strukturen wird im ersten Schritt der TNM-Klassifizierung die T-Kategorie festgelegt. Des Weiteren wird untersucht, wie viele regionäre Lymphknoten befallen sind und somit die N-Kategorie determiniert. Eine Fernmetastase (M-Kategorie) außerhalb des Primärorgans kann nur in Anbetracht einer zusätzlichen Gewebeprobe durch den Pathologen bestimmt werden.

1.3.3.1 Histopathologisches Typing, Staging und Grading

Die aktuelle Version der Klassifikationen von Brustkrebs der WHO „Classification of Tumors of the Breast“ (Female Genital Tumors, WHO Classification of Tumors. Fifth Edition, 2019) teilt den Brustkrebs in 19 histologische Subtypen ein. (Tan et al., 2020b) Für alle bestehenden Typen müssen bestimmte Kriterien erfüllt sein. Die größte Gruppe stellt hier allerdings mit 70 - 75 % die Gruppe der NST-Tumor (no special type) dar. NST-Tumore weisen im Unterschied zu den anderen Gruppen keine speziellen Kriterien auf, somit handelt es sich in diesem Fall immer um eine Ausschussdiagnose. In den übrigen Fällen liegen andere Karzinomtypen vor, diese können z.B. des lobulären, invasiven, mikropapillären oder aber des tubulären Typs sein. Der jeweilige Tumortyp kann Auswirkungen auf die Prognose der Patientin haben. (Niendorf und Scheidel, 2020)

Ausgehend von der TNM-Klassifizierung und diese zusammenfassend wird das sogenannte „Staging“ vorgenommen. Hierbei wird der Tumor in die UICC-Stadien 0 bis IV unterteilt. Konzipiert wurde dieses System von der „Internationalen Union gegen Krebs“ (Krebsforschungszentrum, 2018)

- UICC-Stadium 0: Tis N0 M0
- UICC- Stadium I A: T1 N0 M0
- UICC- Stadium I B: T0/T1 N1mi M0
- UICC- Stadium II A: T0/1 N1 M0 und T2 N0 M0
- UICC- Stadium II B: T2 N1 M0 und T3 N0 M0
- UICC- Stadium III A: T0-T2 N2 M0 und T3 N1/N2 M0
- UICC- Stadium III B: T4 N0/N1/N2 M0
- UICC- Stadium III C: jedes T, N3, M0
- UICC- Stadium IV: jedes T, jedes N, M1

Ergänzend zum Staging wird das Grading durchgeführt, dies gilt neben dem pTNM-Status als eines der wichtigsten Prognosemerkmale. Im Rahmen einer histologischen Untersuchung wird das Tumorgewebe auf seine morphologischen Ausprägungen hinsichtlich drüsig-er und solider Anteile untersucht und diese prozentual angegeben. Ebenfalls wird die Anzahl von vorhandenen Mitosen sowie die Schwere der Zellatypien definiert.

Diese Parameter werden einem Wert von eins bis drei zugeordnet und als Summenscore angegeben, der dann den Grad festlegt:

- Score 3-5 = G1
- Score 6-7 = G2
- Score 8-9 = G3

Die Graduierungen sind wie folgt definiert (Schmidt-Matthiesen et al., 2002):

- G1: Gut differenziert (17 - 28 %)
- G2: Mäßig differenziert (34 - 55 %)
- G3: Schlecht differenziert (30 - 47 %)
- GX: Nicht differenzierbar

Des Weiteren wird der Hormonrezeptorstatus der Tumorzellen bestimmt. Hierbei führen die Pathologen und Pathologinnen einen immunhistochemischen Test durch um festzustellen, ob die Tumorzellen Östrogen- oder Progesteronrezeptoren exprimieren. Anhand dieser Testergebnisse können wichtige Therapieentscheidungen gefällt werden, denn diese dienen als Angriffspunkt für die antihormonelle Therapie.

Auf Grund der Ergebnisse teilt man die Tumoren in Hormorezeptor-positive und Hormonrezeptor-negative Tumore ein. Die folgenden Kombinationen können vorliegen:

- ER-positive Zellen mit Östrogenrezeptoren (ER+)
- PR-positive Zellen mit Progesteronrezeptoren (PR+)
- Hormonrezeptorpositive Zellen besitzen beide Rezeptoren
- Hormonrezeptornegative Zellen- diese besitzen weder Östrogen- noch Progesteronrezeptoren

Im Falle von Hormonrezeptor-positiven Tumoren kann eine antihormonell wirkende Therapie, durch den sinkenden Hormonspiegel im Blut, eine weitere Stimulation der Tumorzellen inhibieren. In ca. 70 % der Fälle kann mindestens einer der Hormonrezeptoren in dem untersuchten invasiven Karzinom nachgewiesen werden. (Waks und Winer, 2019)

HER2/neu

Der zweite wichtige molekulare Angriffspunkt, der obligat ermittelt wird, ist der epidermal growth factor 2 (ERBB2, or HER2/neu) eine Transmembranrezeptor-Tyrosinkinase, welche in ca. 15 - 20 % der Fälle amplifiziert oder überexprimiert wird. Diese Patientinnen profitieren von einer ERBB2-traget Therapie mit anti-ERBB2-Antikörper wie in den Wirkstoffen Trastuzumab oder Pertuzumab.

Sogenannte Triple-negative Karzinome, welche weder Hormonrezeptoren exprimieren noch HER2/neu, kommen in etwa 15 % der Fälle vor und haben ein erhöhtes Risiko für frühe Fernmetastasen und Rezidive.(Waks und Winer, 2019)

Ki-67

Ki-67 ist ein Protein welches in allen Phasen der Zellzyklus, mit Ausnahme der G0-Phase, exprimiert wird. In gesundem Brustgewebe wird weniger als 3 % KI67 exprimiert.(Yerushalmi et al., 2010)

Seine Expression ist mit der Proliferationsrate des Tumors korreliert, es wird also, nach der Durchführung zahlreicher Studien zu diesem Thema, davon ausgegangen, dass dieses Protein einen Hinweis auf die Schnelligkeit des Wachstums des Tumors gibt. (Tao et al., 2017)

Die Grenzwerte zur Einordnung der Proliferationsrate sind nicht exakt definiert. Häufig gelten Ki-67 Werte von ≤ 10 % als niedrige Proliferationsrate, bei 20 - 29 % stellt einen Grenzbereich zur hohen Proliferationsrate dar, welche ab 30 % beginnt. Der mittlere Bereich von 10 %-30 %, kann also nur eine begrenzte Aussagekraft zugeschrieben werden. (Harbeck et al., 2019)

Weitere Meta-Analysen bezeichnen schon ein KI67-level über 14 % als hoch angesehen wird.(Yerushalmi et al., 2010)

Molekulare Subtypen

Um diese prognostisch relevanten Merkmale zu gruppieren und zu identifizieren, in welchem Zusammenhang diese stehen, wurden Mammakarzinome zu Beginn der 2000er Jahre in vier molekulare Gruppen aufgeteilt. (Perou et al., 2000)

- Luminal A (Hormonrezeptor-positiv, HER2-negativ mit niedriger Proliferationsrate)
- Luminal B (Hormonrezeptor-positiv mit hoher Proliferationsrate; HER2-negativ oder -positiv),
- HER2-Typ non-Luminal: (HER2-positiv und Hormonrezeptor- negativ)
- Basal-like Typ (Hormonrezeptor-negativ und HER2-negativ, „triple negative“)

Jede dieser Gruppen hat unterschiedliche klinische Verläufe, so haben kleine Tumore ohne Lymphknoten-Befall und Luminal-A-Eigenschaften das geringste Risiko für ein Rezidiv. (Harbeck et al., 2019)

1.4 Brustkrebs – Therapieverfahren

Das moderne Therapieverfahren des Mammakarzinoms besteht aus einem multimodalen Vorgehen bestehend aus: Operation, Bestrahlung und Chemotherapie.

Das Ziel muss immer sein, die Therapieoptionen so zu kombinieren, dass sie den Bedürfnissen und Voraussetzungen jedes einzelnen Falles angepasst werden. Hierbei gilt auch, die Invasivität so gering wie möglich zu halten, bei gleichzeitiger größtmöglicher Sicherheit einen Progress bzw. ein Rezidiv zu verhindern. (Heil et al., 2020)

1.4.1 Operatives Verfahren

Um eine Verbesserung der Lebensqualität der Patientinnen zu erreichen, war das Operationsverfahren bei Mammakarzinom im Laufe der Jahrzehnte kontinuierlich Gegenstand der Forschung. Im Jahre 1981 wurde erstmalig eine randomisierte Studie initiiert, welche die radikale Mastektomie nach Halsted mit der brusterhaltenden Operation (BET), inklusive vollständiger axillärer Lymphknotenausräumung und postoperativer Bestrahlung verglich, mit dem Ergebnis, dass es keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf das Überleben der Patientinnen gab.

Einen weiteren wichtigen Einfluss auf den Umfang der operativen Eingriffe an der Brust hatte das *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP)*. Die NSABP führte mehrere randomisierte klinische Studien zu dem Thema durch, inklusive bis zu 25 Jahren follow-up Betrachtungen, um die lokale und systemische Therapie zu evaluieren. (Cortazar et al., 2014, Rastogi et al., 2017)

Ebenfalls in den 1990er Jahren wurde die Technik der Sentinel-Lymphknoten-Biopsie entwickelt, welche in einem intraoperativen Anfärbungsverfahren ermittelte, ob der Sentinel-Lymphknoten (sog. „Wächter-Lymphknoten“ als erster Lymphknoten im betroffenen Lymphabflussgebiet) befallen war. War das nicht der Fall, konnte auf eine weitere Ausräumung der axillären Lymphknoten verzichtet werden. Durch diese weniger radikalen Eingriffe konnten Spätfolgen wie Schmerzen und Schwäche sowie Taubheit oder Einschränkungen der Funktionalität der Hand, vermindert werden. (Zurrida und Veronesi, 2015)

Nach dem aktuellen Stand der Forschung ist die aktuell anzustrebende Therapie eine brusterhaltende Operation mit Sentinel-Lymphknotenentfernung. Es gilt trotz aller Reduktion des

Traumas weiterhin die komplette Entfernung aller Tumorreste sowie des Tumorbetts zu erzielen. Hinzu kommt, dass bei einer brusterhaltenden Therapie die generelle Empfehlung zur Radiotherapie gilt. (Harbeck et al., 2019) Um der erhöhten Gefahr eines Rezidivs bei Patientinnen mit erblich bedingtem Brustkrebs vorzubeugen, wird bei dieser Patientinnen-Gruppe nach wie vor eine Mastektomie durchgeführt.

Dank moderner plastischer Rekonstruktion können in den meisten Fällen kosmetisch befriedigende Ergebnisse erzielt werden.

1.4.2 Chemotherapie (CHT)

Im Falle des Mammakarzinoms entscheidet man zwischen zwei Arten von chemotherapeutischen Ansätzen. Zum einen den präoperativen Ansatz, neoadjuvante Chemotherapie genannt und dem postoperativen, dem adjuvanten Ansatz.

In frühen Stadien sind viele Fälle von Brustkrebs operabel, die Mehrzahl der Frauen benötigen dennoch eine Form der systemischen Therapie. Fortgeschrittenere Stadien benötigen in den meisten Fällen beide Formen der Chemotherapie mit dem Ziel, den Tumor auf eine operable Größe zu verkleinern und postoperativ das Rezidivrisiko zu vermindern. (Harbeck et al., 2019)

1.4.2.1 Neoadjuvante Chemotherapie (NACT)

Aktuell werden etwa 17-40 % der Brustkrebspatientinnen mit einer NACT behandelt, die Entscheidung hängt u.a. vom histologischen Subtyp sowie auch begleitenden Umständen wie dem Allgemeinzustand und den Komorbiditäten der Patientinnen ab. Hierbei wird immer eine Deeskalation des Befundes bei trotzdem größtmöglicher onkologischer Sicherheit angestrebt.

Die Indikation für eine NACT hat sich mittlerweile auf verschiedene Szenarien ausgeweitet: sie reicht von einer Verkleinerung des lokalen Befundes von fortgeschrittenen Tumoren, um im Anschluss eine brusterhaltende Therapie zu ermöglichen, bis hin zu „in vivo Tests“ in Bezug auf das Therapieansprechen.

Patientinnen, die in der Regel von einer NACT profitieren, haben ein in Bezug auf die Brustgröße großes Tumolvolumen, bestimmte biologische Subtypen, ein hohes Grading, Lymphknotenbefall, Hormonrezeptor-negative aber HER2-positive Karzinome oder triple negative Karzinome sowie ein junges Alter. (Yao et al., 2022)

Mehrere Studien haben gezeigt, dass eine möglichst große Verringerung der Tumormasse bis hin zur „pathologic complete response“ (PCR), was eine pathologisch nicht mehr nachweisende Anzahl an residuellen Tumorzellen beschreibt, die Prognose der Patientinnen erheblich verbessert. (Heil et al., 2020, Potter et al., 2021)

Trotz vieler positiver Implikationen hat auch die NACT Limitationen. So gibt es Faktoren, bei denen trotz eines guten Ansprechens des Tumors auf die NACT eine Mastektomie empfohlen wird. Hierzu gehören zum Beispiel das Vorhandensein von multiplen Mikrokalzifikationen, BRCA 1/2 Mutationen, multifokale Tumoren oder der Wunsch der Patientin nach einer radikalen Form der Operation. (Cain et al., 2017)

Die am häufigsten genutzten Chemotherapeutika für die NACT sind Anthracycline oder Taxane, in häufigen Fällen auch eine Kombination aus beiden Komponenten. Je nach Homronrezeptorstatus wird die Behandlung um den Einsatz von Antikörpern wie z.B.: Trastuzumab ergänzt. Auch die Zusammensetzung der Chemotherapeutika ist Gegenstand der aktuellen Forschung. (Potter et al., 2021)

1.4.2.2 Adjuvante Chemotherapie (ACT)

Gerade jüngere und prämenopausale Patientinnen oder solche mit einem hohen genetischen Risikoprofil profitieren von einer ACT. Ähnlich wie bei der NACT entscheiden verschiedene Parameter wie die Tumorgroße, der Lymphknotenstatus, der molekulare Subtyp und weitere Risikofaktoren, die die Wahrscheinlichkeit eines Rezidives steigern, über den Einsatz der ACT im individuellen Fall. (Burstein, 2020)

Der Start einer adjuvanten Chemotherapie sollte dann innerhalb der ersten Wochen nach dem operativen Eingriff erfolgen. (Harbeck et al., 2019)

Anthracycline und Taxane sind auch bei der ACT aktuell die Therapieempfehlung, bei triple-negativen Tumoren kann auch die Hinzunahme eines Platinderivats in Betracht gezogen werden. Bei HER2-positiven Tumoren ist ebenfalls eine simultane Therapie mit einem anti-HER2-Therapeutika wie Trastuzumab über ein Jahr indiziert. (Burstein, 2020) Die Therapiedauer beträgt in der Regel ca. 18-24 Wochen, je nach Setting und Toleranz der Patientinnen.

1.4.3 Radiotherapie (RT)

Die Radiotherapie ist eine essenzielle Komponente der aktuellen Brustkrebstherapie. In Folge einer BET ist die adjuvante RT-Standard. In der Vergangenheit war die Bestrahlung der gesamten Brust für 5-7 Wochen das übliche Verfahren. Dieses Regime wurde mittlerweile weiterentwickelt und so wird bereits in vielen Fällen eine hypofraktionierte Radiatio angewandt, bei der die Dauer der Bestrahlung auf 3-4 Wochen gesenkt werden konnte. (Shah et al., 2021) Dieses Vorgehen ermöglicht nicht nur die Verkürzung der Therapiedauer, sondern auch die Verringerung der lokalen Toxizität und einer erhöhten lokalen Kontrolle.

Die AMAROS-Studie zeigt, dass bei Brustkrebspatienten mit positivem Sentinel-Lymphknoten axilläre Bestrahlung anstelle der vollständigen Lymphknotendisektion zu vergleichbaren Rückfallraten führt, aber mit weniger Nebenwirkungen verbunden ist.. (Shah et al., 2021)

Nichtsdestotrotz hat eine Bestrahlung, ungeachtet der Fraktionierung, eine erhebliche Anzahl an potentiellen Nebenwirkungen. Die möglichen Nebenwirkungen der RT sind ein erhöhtes kardiotoxisches Risiko sowie eine bestrahlungsinduzierte Erkrankung des Perikards, z.B eine akute Perikarditis oder ein Perikarderguss (Marinko, 2018), aber auch ein Angiosarkom.

Auch ein Lymphödem des Arms nach Bestrahlung der Axilla sowie einer Radiodermatitis oder Strahlenfibrose der Brust sind weitere mögliche Komplikationen.(Allali und Kirova, 2021)

1.4.4 Endokrine Therapie

Für fast alle Hormonrezeptor-positiven Karzinome gilt die Empfehlung der adjuvanten hormonellen Therapie, um Metastasen, kontralateralen Tumoren und Rezidiven vorzubeugen. Als effektiv hat sich diese Therapieform vor allem für Luminal A und Luminal B-Subtypen erwiesen. Das Ausmaß der Hormonrezeptor-Expression ist hier wegweisend für den prognostizierten Erfolg der endokrinen Therapie. (Burstein, 2020)

Bei der endokrinen Therapie können zwei Therapiearme unterschieden werden: Aromatasehemmer und Östrogenrezeptormodulatoren (Tamoxifen).

Aromatasehemmer (AH) verhindern die Umwandlung von Androgenen zu Östrogenen und senken somit den Östrogenspiegel bei postmenopausalen Frauen um ca. 90 %. Diese Wirkstoffgruppe ist allerdings bei prämenopausalen Frauen ohne Ovarialsuppression kontraindiziert, da sie die Östrogenproduktion der Ovarien stimulieren würde. Um das Rezidivrisiko weiter zu verringern kann die Therapie, insbesondere bei Frauen mit ungünstigem Nodalstatus oder anderer ungünstiger biologischer Charakteristika, auf zehn Jahre verlängert werden. (Burstein, 2020)

Bei prämenopausalen Frauen mit einem hohen Rezidivrisiko sollte frühzeitig die Entscheidung getroffen werden, ob sie zusätzlich zu Tamoxifen mit Gonadotropin-releasing Hormonen (GnRH) behandelt werden sollen, um ein Ovarialversagen zu induzieren oder eine Adnektomie mit dem gleichen Ziel durchzuführen. Dieser Zustand wurde in mehreren Studien (SOFT, TEXT) als günstig für die Prognose dieser Patientinnengruppe identifiziert (Waks und Winer, 2019).

Bei postmenopausalen Patientinnen gibt es die Therapieoption entweder eine Therapie mit Tamoxifen und im Anschluss mit Aromataseinhibitoren durchzuführen oder eine sogenannte „switch therapy“, bei der eine sequenzielle Gabe erfolgt. (Harbeck et al., 2019)

1.4.5 Therapie der HER2-positiven Karzinomen

Wie bereits oben erwähnt weisen etwa 20 % aller Brustkrebsfälle die Überexpression des „Human epidermal growth factor receptor 2“ (HER2) auf. Vor der Entdeckung dieses Zustandes und der Entwicklung einer zielgerichteten Therapie war das Vorhandensein von HER2-Rezeptoren in Tumoren mit einer schlechten Prognose vergesellschaftet. (Kunte et al., 2020)

Diese bahnbrechende Entdeckung des humanisierten, monoklonalen Antikörpers „Trastuzumab“ im Jahre 1980 konnte das Gesamtüberleben der betroffenen durch die Eindämmung des Tumorstwachstums deutlich verbessern. (Harbeck et al., 2019, Solanki und Visscher, 2019) Seit der Entdeckung beschäftigen sich viele große Studien mit der Therapie von HER2-positiven Tumoren. Aktuell gibt es sehr gute Ergebnisse der Phase 3 Studie CLEOPATRA (NCT00567190), wonach eine Kombination aus Pertuzumab, Trastuzumab und einem Taxane die beste Auswirkung auf das 16-Monatsüberleben, insbesondere bei metastasierten Karzinomen, hat. (Kunte et al., 2020)

1.5 Evaluation der Regression nach neoadjuvanter Chemotherapie (NACT)

Die Therapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms hat sich lange als große Herausforderung für die beteiligten Disziplinen dargestellt. Seit der Einführung der NACT können Erfolge hinsichtlich der Verkleinerung des Tumors bis hin zur vollständigen Regression erzielt werden. Diese Verkleinerung der Tumormasse eröffnet vielen Patientinnen die Möglichkeit der brusterhaltenden Therapie (BET), die sich ohne die NACT einer Mastektomie hätten unterziehen müssen.

Der große Fortschritt in der Therapie erfordert auch eine präzise und standardisierte Evaluation der mit der NACT erzielten Erfolge. Aber schon bei der Definition der pathologischen Komplettremission (pathological complete regression pCR) und viel mehr noch in Bezug auf die pathologischen Klassifikationen des Operationspräparats post-Neoadjuvanz, herrscht kein internationaler Konsens. (Sejben et al., 2020, Naidoo und Pinder, 2018)

Der Terminus „pathological complete regression“ impliziert, dass sich im Resektat kein Residualtumor befindet. In der Praxis wird in Europa unter „pCR“ allerdings nur als das Ausbleiben von in situ und invasivem Tumorgewebe in der untersuchten Gewebeprobe verstanden. Deutsche und Österreichische Forschungsgruppen konnten allerdings beweisen,

dass es einen großen Unterschied zwischen den beiden Zuständen gibt, die hier unter pCR zusammengefasst werden.(von Minckwitz et al., 2012) Das „United States Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research“ und das “American Joint Committee on Cancer“ definieren pCR als die Abwesenheit von invasiven Tumorresiduen.(Sejben et al., 2020)

Der Zustand post-NACT variiert stark, in der histologischen Aufarbeitung der Operationspräparate zeigt sich von einer Komplettremission bis hin zur Progression mit Tumorwachstum eine große Bandbreite an Veränderungen.

Die Regression wird von den Autoren der aktuell vorwiegend verwendeten Klassifikationen hinsichtlich verschiedener Parameter beurteilt. Hierzu gehören unter anderem die Veränderung in der Ausdehnung des Tumors, die Zelldichte und zytopathischen Zellveränderungen, das Tumorbett, das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen und dem ductalen carcinoma in situ (DCIS).

Da diese Faktoren eine prognostische Relevanz für das ereignisfreie Überleben der Patientin haben, ist es eines der Ziele dieser Arbeit herauszufinden, ob die aktuell untersuchten Kriterien tatsächlich die relevantesten sind und ob möglicherweise noch andere Faktoren einbezogen werden sollen.

1.5.1 Aktuelle weltweit verwendete Regressionsklassifikationen

Im Laufe der vergangenen Jahrzehnte wurde eine Vielzahl an Verfahren entwickelt, die ein Regressionsgrading erstellen bzw. angeben. Diese beurteilen im Wesentlichen das Ausmaß der Rückbildung des invasiven Tumors. Einige beziehen den Lymphknotenstatus mit ein, auch das Verbleiben des DCIS wird in einigen Systemen mit beurteilt.

Nach eingehender Literaturrecherche konnte ich 13 Klassifikationen identifizieren und auf ihre Aussagekraft überprüfen.

Überprüft wurden hierbei folgende Kriterien:

- Anzahl der untersuchten Fälle in den initialen Studien
- Aktualität
- Relevanz (Anzahl der Citationen)
- Vergleichbarkeit hinsichtlich der Beschaffenheit des Kollektivs
- Untersuchte Kriterien
- Identifikation von Gruppen und deren Gruppengröße (wenn Daten vorhanden)

Ausgewählt wurden hier nur Klassifikationen, die anhand von Studien entwickelt oder validiert wurden. Zusätzlich zu den erwähnten gibt es eine hohe Anzahl von Klassifikationsmodellen, die Empfehlungen geben, aber nie an realen Fällen validiert wurden.

In der obenstehenden Tabelle sind die untersuchten Klassifikationen mit den jeweiligen zugrunde liegenden Studien dargestellt, wobei grüne Färbung verdeutlichen soll, dass das Merkmal in der jeweiligen Klassifikation berücksichtigt wird.

Es fällt auf, dass die Durchführung der Studien teilweise schon einige Jahrzehnte zurückliegt. So ist die Älteste von Feldman et. al. bereits aus dem Jahr 1986. Ebenfalls die in Deutschland noch gebräuchlichste Klassifikation nach Sinn et.al. (H.P. Sinn 1994) ist bereits fast drei Jahrzehnte alt (1994) und dürfte somit nicht mehr dem aktuellen Stand der Forschung entsprechen.

Im angloamerikanischen Raum wird vornehmlich nach Miller/Payne (Ogston et al., 2003) und aktuell nach dem RCB (residual cancer burden) (Symmans et al., 2007) klassifiziert.

Im Laufe der Recherche konnte festgestellt werden, dass viele der Klassifikationen aufeinander aufbauen oder zumindest eine bereits vorhandene Klassifikation als Ausgangspunkt verwenden.

Somit können zwei Generationen an Klassifikationen identifiziert werden.

Tabelle 2: Tumor Regressions Klassifikationen 1.Generation

	Federn	Chevaller	Dankertsinn	Salaft	Honkoop	Kuere
	1986	1993	1994	1995	1998	1998
Jahr der Veröffentlichung	1986	1993	1994	1995	1998	1998
Größe des Kollektivs	90	120	51	36	42	170
Status des Tumors	LABC	LABC	LABC	nn	LABC (IIla/b)	LABC
Durchschnittsalter der Probandinnen	nn	nn	49	nn	46	nn
Anzahl der Zitationen	nn	58	nn	108	37	15
Größe des Residualtumors	grün	grün	grün	grün	grün	grün
Zellularität	rot	rot	rot	rot	rot	rot
Morphologie	rot	rot	rot	rot	rot	rot
Befallene Lymphknoten	rot	grün	rot	grün	grün	grün
Größe der Lymphknotenmetastasen	rot	rot	rot	rot	rot	rot
DCIS	rot	grün	rot	rot	rot	rot
HER2	rot	rot	rot	rot	grün	rot
EG-status	rot	rot	rot	rot	rot	rot

grün: wird im Rahmen der Klassifikation berücksichtigt; rot: wird nicht berücksichtigt) (LABC: locally advanced breast cancer, IDC: invasive ductal cancer, ILC: Invasive lobular breast cancer)

Die erste Generation von Klassifikationen beschäftigt sich hauptsächlich mit der post-neoadjuvanten Veränderung der Größe des Tumors. Wenig werden Faktoren wie die Veränderung der Zellularität oder morphologische Effekte bewertet.

Da zum Zeitpunkt dieser Dissertation bei der Literaturrecherche nur drei dieser Klassifikationen relevante Erwähnung finden, werden hier im Folgenden nur die Klassifikationen nach Chevallier et al., nach Sinn et al. und nach Sataloff et al. genauer betrachtet. Zu den Verbleibenden fehlen entweder die nötigen Daten oder die Studien sind so alt, dass sie nur noch wenig Erwähnung in der Literatur finden. (Sataloff et al., 1995)

Auffällig ist, dass auch das Vorhandensein eines DCIS nur bei Chevallier et al. Eingang in die Bewertung findet. (Chevallier B., 1995)

Tabelle 3: Tumor Regressions Klassifikationen 2. Generation

	Miller Payne		RCB		RDBN		CPS		CPS+EG		Neo-Bioscore		NPRI	
	2003	2007	2008	2008	2008	2008	2008	2008	2008	2016	2015	2016	2015	2015
Jahr der Veröffentlichung	2003	2007	2008	2008	2008	2008	2008	2008	2008	2016	2015	2016	2015	2015
Größe des Kollektivs	176	382	710	710	710	932	804	804	804	2377	426	2377	426	426
Status des Tumors	LABC	nn	IDC/ILC, III	IDC/ILC, III	IDC/ILC, III	nn	nn	nn	nn	nn	LABC (IIa- IIIC)	nn	LABC (IIa- IIIC)	LABC (IIa- IIIC)
Durchschnittsalter der Probandinnen	nn	50,8	49,5	49,5	49,5	49,5	49,5	49,5	49,5	50	49,2	50	49,2	49,2
Anzahl der Zitationen	213	395	36	36	36	43	27	27	27	66	15	66	15	15
Größe des Residualtumors	rot	grün	grün	grün	grün	grün	grün	grün	grün	grün	grün	grün	grün	grün
Zellularität	grün	grün	grün	grün	grün	grün	grün	grün	grün	grün	grün	grün	grün	grün
Morphologie	grün	grün	grün	grün	grün	rot	rot	rot	rot	rot	rot	rot	rot	rot
Befallene Lymphknoten	rot	grün	grün	grün	grün	grün	grün	grün	grün	grün	grün	grün	grün	grün
Größe der Lymphknotenmetastasen	rot	grün	rot	rot	rot	rot	rot	rot	rot	rot	rot	rot	rot	rot
DCIS	grün	grün	grün	grün	grün	grün	grün	grün	grün	grün	grün	grün	grün	grün
HER2	rot	rot	rot	rot	rot	rot	rot	rot	rot	rot	rot	rot	rot	rot
EG-status	rot	rot	rot	rot	rot	rot	rot	rot	rot	rot	rot	rot	rot	rot

(grün: wird im Rahmen der Klassifikation berücksichtigt; rot: wird nicht berücksichtigt) (LABC: locally advanced breast cancer, IDC: invasive ductal cancer, ILC: Invasive lobular breast cancer)

Die zweite Generation der Regressionsklassifikationen beginnt mit der 2003 von Miller und Payne et al. publizierten Klassifikation, in der nun ausschließlich auf die Veränderung des Resttumors auf zellulärer Ebenen eingegangen wird. Ebenfalls das Vorhandensein von DCIS wird in die Betrachtung einbezogen (Ogston et al., 2003). Die in 2007 veröffentlichte Publikation von Symmans et al. findet bis heute gerade im angloamerikanischen Raum und in jüngster Vergangenheit vermehrt auch in Deutschland die häufigste Anwendung. Der RCB berechnet sich aus der Größe des ursprünglichen Tumorbetts, der Zellularität des Resttumors (Zelldichte in Prozent/Volumen) und die Anzahl sowie der maximalen Größe der Lymphknotenmetastasen. Beurteilt wird anhand des Operationspräparats, es bedarf also nicht dem Vorliegen der prätherapeutischen Stanze. Das Vorhandensein eines DCIS fließt ebenfalls in die Berechnung mit ein. Die Klassifikation bezieht somit die meisten untersuchten Kriterien ein und ermöglicht es im Anschluss die Parameter in ein webbasiertes Tool einzugeben, um einen Index zu berechnen. (Symmans et al., 2007) Aktuell ist diese Klassifikation ebenfalls die mit der höchsten internationalen Aufmerksamkeit, insbesondere nach der jüngsten Veröffentlichung von Yau et al., im „The Lancet oncology“ 2022, in der der RCB anhand von 5161 Patientinnen re-evaluiert wurde. (Yau et al., 2022, Provenzano et al., 2015)

In 2015 wurde eine Studie an 220 neoadjuvant behandelten Patientinnen durchgeführt, welche den RCB um den KI67-Index erweiterte. (Sheri et al., 2015) Für diese Erweiterung des RCB wurde laut Autoren in dieser Studie eine höhere prognostische Aussage ermittelt.

Auf Basis der Klassifikation von Chevallier et al. aus pathologischer Sicht und unter Berücksichtigung der Anzahl an Lymphknotenmetastasen sowie des Tumorgradings (nach SBR) haben Chollet et al., in 2008 den „Residual disease in breast and nodes“ (RDBN) entwickelt, um eine prognostische Vorhersage nach stattgehabter NACT zu tätigen (Chollet et al., 2008). Die große eingeschlossene Patientenzahl (710 Patientinnen), die umfassende pathologische Betrachtung sowie die Betrachtung der Lymphknoten macht den RDBN zu einer guten Klassifikation, die allerdings selten zur Anwendung kommt und laut Literaturrecherche auch nur relativ wenig Resonanz in der wissenschaftlichen Forschung bekommt.

Der „Clinical and Pathologic Staging“ (CPS) index verbindet, wie der Name vermuten lässt, Parameter aus klinischer als auch pathologischer Sicht in einem Regressionsindex mit der Hypothese, daraus eine zuverlässigere Prognose für die neo-adjuvant behandelten Patientinnen ableiten zu können. Zusätzlich zum CPS wird in der gleichen Studie der CPS noch um den Hormonrezeptorstatus und „nuclear grade“ erweitert und als „CPS+EG“ bezeichnet (Jeruss et al., 2008) In einem Zeitfenster von 1997 bis 2003 wurden am M.D. Anderson

Cancer Center in Texas, ebenfalls der Ursprung des oben beschriebenen RCBs, 932 Patienten in die Studie eingeschlossen, aus denen fünf Gruppen gebildet wurden. Die Gruppen wurden mit 0-4 bezeichnet und mit absteigender 5-Jahres Rückfall und metastasenfreies Überleben, nach Clinical stage und pathologic stage eingeteilt. Laut den Autoren geben gerade die Kombination aus den verschiedenen Parametern ein besseres Verständnis für die Entwicklung der Prognose der Patientinnen. Es wird aber zu Recht diskutiert, dass die Fallzahlen in einigen Gruppen, gerade in Bezug auf den CPS+EG, zu gering sind, um valide Ergebnisse abzuleiten.

Acht Jahre später wurde der CPS und der CPS-EG erneut von der Forschungsgruppe um Elizabeth A. Mittendorf vom MD Anderson Cancer Center in Texas validiert und um den ERBB2-Status der Patientinnen erweitert. Hierzu wurden 2377 neoadjuvant behandelte Patientinnen von Januar 2005 bis Dezember 2012 beobachtet. Erarbeitet wurde „Neobioscore“, welcher neben dem pathologischen und klinischen Status und dem Östrogenrezeptorstatus auch den ERBB2 mit einbezieht. Dieser Umstand macht dieses Gradingssystem auch für ERBB2-positive Patientinnen anwendbar. (Mittendorf et al., 2016)

Laut Literaturrecherche finden aber auch diese Klassifikationen in der Literatur wenig Beachtung und zumindest im deutschsprachigen Raum kaum Anwendung.

Tabelle 4: Klassifikationsparameter Regressions-Gradings zweiter Generation

		Miller/Payne		RCB		RDBN			
Tumor	G1	Keine Reduktion an malignen Zellen, keine Reduktion in der Zellstruktur/dichte		0	Komplettemission (pCR), DCIS kann vorhanden sein, keine Lymphknotenmetastasen		I	Komplettemission (pCR), keine Lymphknotenmetastasen, DCIS kann vorhanden sein	
	G2	Bis zu 30% weniger Tumorzellen, Zellstruktur/dichte hoch		I	Partielle Remission		II	Partielle Remission (Größe und positive LK)	
	G3	30%-90% weniger Tumorzellen		II	Partielle Remission		III	Partielle Remission (Größe und positive LK)	
	G4	90% weniger Tumorzellen, nur noch einzelne, verstreute Zellen verbleiben		III	Kaum Remission		IV	Partielle Remission (Größe und positive LK)	
	G5	Keine malignen Zellen identifizierbar, nur noch fibroelastisches Stroma mit Makrophagen, DCIS kann vorhanden sein							

(Anmerkung: Im Falle der Klassifikation nach Miller/Payne ist der Tumorgrad G1-G5 nicht mit dem Grading nach Nottingham zu verwechseln)

Tabelle 5: Klassifikationsparameter Regressions-Gradings erster Generation

	Chevallier et. al.	Sataloff et. al.	Sinn et. al.
Tumor	G1 Kein Residualtumor makroskopisch oder mikroskopisch sichtbar	TA Vollständig oder annähernd vollständiger therapeutischer Effekt	TRG4 Kein invasiver Tumor, kein DCIS
	G2 DCIS vorhanden, kein invasiver Residualtumor, keine Lymphknotenmetastasen	TB Therapeutischer Effekt subjektiv über 50%	TRG3 Kein invasiver Tumor
	G3 Invasiver Residualtumor mit Veränderungen des Stromas (Sklerose oder Fibrose)	TC Therapeutischer Effekt unter 50% aber evident	TRG2 Invasiver Tumor <5mm, viel Tumorsklerose
	G4 Kleine Veränderungen an der Präsentation des Tumors	TD Kein therapeutischer Effekt	TRG4 Tumorsklerose mit fokaler Entzündung und/oder minimaler zellulärer Veränderung (>5mm)
			TRG0 Keine Regression
Lymphknoten	NA	Therapeutischer Effekt, keine Metastasierung	
	NB	Keine Metastasen, kein Effekt	
	NC	Therapeutischer Effekt, Metastasen	
	ND	Kein Therapeutischer Effekt, Metastasen	

1.5.2 Beurteilung der Regressionsgrading-Systeme

Das größte Problem der Evaluation der Regressionsklassifikationen besteht in der weltweiten Anwendung von vielen unterschiedlichen Systemen und der Uneinheitlichkeit in der Definition der „pathologic complete response“ (pCR) an sich und der Definition der einzelnen Gruppen.

Die Definition von Regression divergiert von Land zu Land. Einen internationalen Konsens auf eine einheitliche Definition gibt es nicht. Der Terminus der pCR sollte die vollständige Abwesenheit von Resttumor im Resektat implizieren, jedoch ist diese Definition nicht allgemeingültig. In den meisten europäischen Ländern wird die pCR als die Abwesenheit eines invasiven Resttumors UND in situ-Komponenten verstanden. In den USA allerdings wird lediglich die Abwesenheit von invasivem Resttumor als pCR bezeichnet.

Folgerichtig wird bei den in Europa entwickelten Systemen die beste Gruppe nur denjenigen Patientinnen zugeordnet, die nach der NACT weder invasiven Tumor noch DCIS aufweisen (z.B.: Sinn et al.; Sataloff et al., Chevallier et. al). Bei den eher amerikanisch geprägten Systemen wird noch das Vorhandensein eines DCIS toleriert (z.B.: RCB, Miller-Payne et. all) (Sejben et al., 2020)

Die unterschiedlichen Schwerpunkte der Klassifikationen machen einen Vergleich ebenfalls schwierig. So betrachten Sataloff et al. und der RCB die Resttumorlast, Chevallier et al. eher die Veränderung des Residualtumors, Sinn et al. die Größe des Residualtumors und Miller-Payne et al. betrachtet auch die Veränderung der Zellstruktur und Zelldichte im Vergleich von Stanze und Resektat. Sataloff et al. und der RCB betrachten überdies hinaus auch noch den Lymphknotenstatus.

In mehreren Studien wurde in der Vergangenheit bewiesen, dass die Gesamtheit der betrachteten Faktoren die besten prognostischen Aussagen zulässt. So kann die Regression sich in der Größe oder Beschaffenheit des Tumorbetts oder des Resttumors manifestieren, ebenso in der Qualität der verbleibenden Tumorzellen und des Stromas sowie im Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen oder in Situ-Komponenten.

Somit scheint es essenziell, dass eine möglichst umfangreiche pathologische Evaluation des Operationspräparats nach erfolgter NACT anhand eines holistischen Gratings vorgenommen wird.

1.6 Ziel der Arbeit, Problemstellung und Fragestellung

Prognostisch relevante Aussagen über die Überlebenschancen der Patientinnen zu treffen ist schwierig. Der histologischen Beurteilung des Gewebes in verschiedenen Phasen der Therapie kommt für die Diagnostik und das weitere Verfahren eine wichtige Schlüsselrolle zu.

Dieser Hintergrund verdeutlicht, dass es notwendig und an der Zeit ist, neoadjuvant behandelte Fälle auf ihre individuellen histologischen Zustände zu überprüfen um möglicherweise bestehende Regressionsklassifikationen um wichtige Erkenntnisse zu ergänzen.

Für diese Arbeit ergibt sich also das folgende Ziel:

Bei der histologischen Aufarbeitung eines solchen Operationspräparates wird der mikroskopisch sichtbare Effekt der präoperativ durchgeführten Chemotherapie im Sinne eines Regressionsgrades bestimmt. Dabei gibt es kein einheitliches Vorgehen, d. h. keine verbindliche Leitlinie wie dieser Regressionsgrad zu bestimmen ist. Augenblicklich ist in Deutschland die Bestimmung nach Sinn et al. verbreitet, wobei der Autor selbst sie gar nicht mehr propagiert.

Vor dem Hintergrund der Annahme, dass der Regressionsgrad nach neoadjuvanter Chemotherapie eine prognostische Aussage bezüglich des weiteren Verlaufs erlaubt, soll zunächst der konventionell erhobene Regressionsgrad auf diesen Zusammenhang hin geprüft werden, um dann Modelle zu entwickeln, die einen Regressionsgrad dahingehend optimieren, eine noch bessere prognostische Aussage zu ermöglichen.

2 Material und Methoden

2.1 Einleitung

2.1.1 Gewebeprobe

Im Zeitraum von 1997-2019 wurden in dem von Professor A. Niendorf geleiteten Institut „Pathologie Hamburg West“ (PHHW) insgesamt etwa 56.800 histologische Proben weiblicher Patientinnen, von Mammakarzinomen untersucht. Diese Proben wurden aus Brustresektaten bzw. Abladaten gewonnen. Mit Hilfe der Praxissoftware „Nexus“ wurden diese Proben erfasst und daraus eine Übersicht über alle untersuchten Fälle, die Tumordatenbank (TuDaBa) erstellt.

2.1.2 Datenbank

Zur Erhebung dieser Daten wurde bei der zuständigen Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg ein positives Votum eingeholt (Aktenzeichen 2946). Es wurden somit die aktuell geltenden Datenschutzbestimmungen berücksichtigt.

Im Jahre 2008 wurde erstmalig durch Frau Katharina Köhler eine Befragung unter den Patientinnen, deren Gewebe durch die PHHW untersucht wurde, durchgeführt, ob deren Einverständnis zur anonymen Nutzung der Proben zu Forschungs- und Entwicklungszwecken erteilt wird. 2015 und 2020 wurden jeweils follow-up Befragungen zum aktuellen Stand der 2008 befragten Patientinnen durchgeführt. Um diese Daten konnte die TuDaBa dann erweitert werden.

2.2 Auswahl und Digitalisierung

2.2.1 Auswahl der Fälle

Da in der vorliegenden Arbeit lediglich Fälle untersucht werden sollen, die mit einer NACT behandelt wurden, wurde die TuDaBa von mir dahingehend aktualisiert und ausgewertet. 750 Fälle aus den Jahren 2001-2019 wurden als geeignet und mit aktueller Einverständniserklärung der Patientin identifiziert.

Im Weiteren wurden die Objektträger der aus der TuDaBa gefilterten Fälle aus dem Archiv der PHHW herausgesucht. Bei Uneinigkeit über die Eignung der Schnitte wurden diese unter Aufsicht einer Pathologin im Institut mikroskopiert und ausgewählt.

Initial wurde angestrebt, diese Arbeit, um die präoperativ angefertigten Stenzen der jeweiligen Fälle zu erweitern. Zu diesem Zweck suchte ich aus der „Befundauskunft“ in „Nexus“

die Angaben über das Vorhandensein der jeweiligen Stenzen heraus und fügte die Fallnummer in die TuDaBA ein. Ein Anteil dieser Stenzen wurden ebenfalls aus dem Archiv der PHHW herausgesucht und zur Digitalisierung bereitgestellt.

2.2.2 Digitalisierung der Proben

Im weiteren Verlauf wurde entschieden, dass alle Präparate zwecks besserer Archivierung und Bearbeitung digitalisiert werden sollen. Um dies durchzuführen wurden 549 relevante Präparate mit Hilfe des Scanners: „3D Histech P1000“ gescannt und archiviert.

2.3 Auswertung der Fälle

2.3.1 CaseViewer

Der CaseViewer der Firma 3DHistech ist eine digitale Mikroskop-Applikation, die es ermöglicht, digitalisierte Schnitte auf dem PC anzusehen und zu mikroskopieren. Zusätzlich zum Mikroskopieren bietet der CaseViewer noch mehrere nützliche Funktionen, wie Annotationen, die Möglichkeit des Abfotografierens ausgewählter Bereiche sowie ein Messtool, welches ebenfalls für die akkurate Vermessung der für diese Dissertation verwendeten Präparate angewandt wurde.

2.3.2 Erarbeitung neuer Kriterien

Um die 549 ausgewählten Fälle neu zu klassifizieren, wurden Parameter erarbeitet, von denen angenommen wird, eine bessere Prognose über das Überleben der Patientinnen zuzulassen. Die Basis für die neue Klassifikation bilden allerdings auch bereits regelhaft erhobene Parameter wie die Größe des Resttumors, das Auftreten von Lymphknotenmetastasen sowie das Vorhandensein eines DCIS.

Hierzu waren einerseits die Literaturrecherche als auch die Evaluation der Stärken und Schwächen der vorbestehenden Klassifikationen Grundlage für einen fachlichen Austausch mit Professor Niendorf und Kollegen. Ehrfahrungswerte und Beobachtungen der langjährigen Tätigkeit der Pathologen als auch neue klinische Erkenntnisse wurden zur Rate gezogen.

Folglich wurden hierbei die als relevant eingeordneten, untenstehenden Kriterien definiert und an den ersten Fällen angewendet um sie auf ihre Performanz hinzu testen. Die folgende Tabelle ermöglicht einen Überblick der Parameter, in den folgenden Abschnitten werden diese dann erörtert und bildlich veranschaulicht.

Tabelle 6: Dimension und Ausprägung der neu erarbeiteten Parameter

	Dimension	Ausprägung			
Tumorgeometrie	Größe				
Tumorzellularität	Heterogenität	kein Tumor	diffus	fokal	
	Dichte	kein Tumor	+	++	+++
Tumorzellform (Beschaffenheit der sichtbaren Tumorzellen)		kein Tumor	I	II	III
Stroma	Struktur	eine Veränderung	Nekrose	Fibrose locker	Fibrose kompakt
DCIS		nein			ja
Entzündung		keine Entzündung	+	++	+++

2.3.3 Ausprägungen

2.3.3.1 Tumorgeometrie

Für die Tumorgeometrie wurden verschiedene Durchmesser durch die verschiedenen Anteile des Präparats gemessen oder aus den Befundberichten entnommen. Insbesondere wurde auch die Größe des Tumorbetts berücksichtigt welches bei Komplettremission (yPt0) zurückbleibt und auf seine Aussagekraft hin untersucht werden soll.

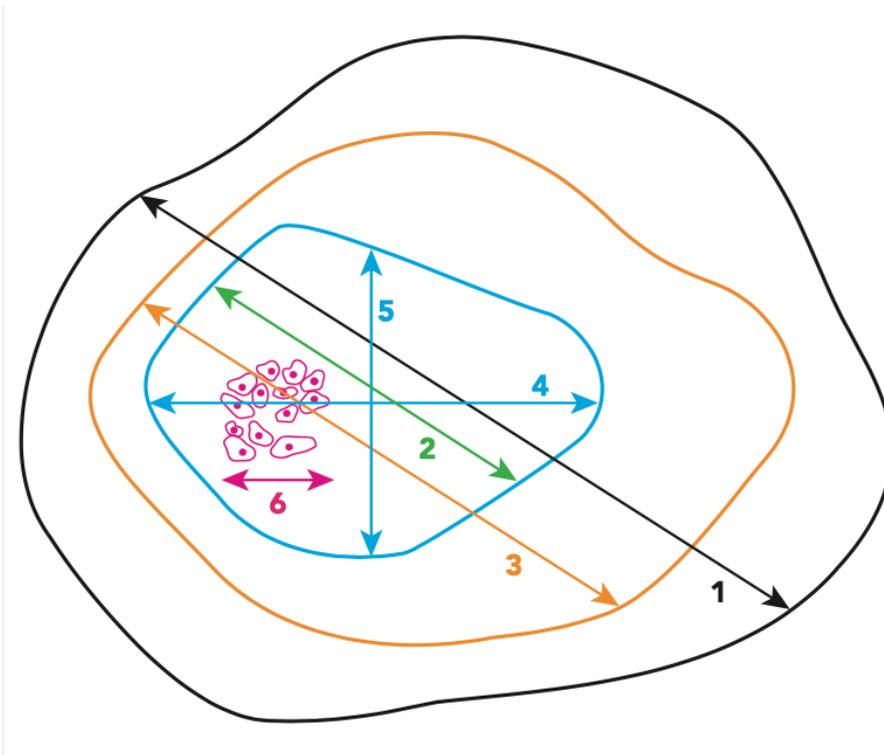


Abbildung 2: Graphische Veranschaulichung der gemessenen Dimensionen am Präparat

Tabelle 7: Bezeichnung und Definitionen der Dimensionen in Abbildung 2

	Bezeichnung	Definition
1	Größter Durchmesser des Operationspräparats laut Arztbrief	Aus dem Arztbrief im initialen Befund entnommene Größe des Operationspräparates in seiner größten Dimension
2	Größter Durchmesser des Residualtumors laut Diagnose im pathologischen Befund	Aus der Diagnose im Befund entnommene Größe des Residualtumors, vom Pathologen gemessen
3	Größter Durchmesser des Tumorbetts, gemessen am Schnitt	Am Schnitt von Doktorandin gemessener größter Durchmesser des von Doktorandin identifizierten Tumorbetts
4	Größte horizontale Ausdehnung des Residualtumors, gemessen am Schnitt	Am Schnitt von Doktorandin gemessene größte horizontale Ausdehnung des von Doktorandin identifizierten Residualtumors
5	Größte vertikale Ausdehnung des Residualtumors, gemessen am Schnitt	Am Schnitt von Doktorandin gemessene größte vertikale Ausdehnung des von Doktorandin identifizierten Residualtumors
6	Größter zusammenhängender Tumorzellverband innerhalb des Residualtumors, gemessen am Schnitt	Am Schnitt von Doktorandin gemessene größte Ausdehnung des von der Doktorandin identifizierten größten zusammenhängenden Tumorzellverbands innerhalb des Residualtumors

2.3.3.2 Tumorzellularität

Die Tumorzellularität wurde in zwei Dimensionen beurteilt, die Heterogenität und die Dichte des vorhandenen Residualtumors.

Heterogenität:

In Bezug auf die Heterogenität können zwei Ausprägungen angenommen werden, ein diffuses Verteilungsmuster der verbliebenen Tumorzellen (**Abbildung 3**), wobei die verbleibenden Zellen vereinzelt und verstreut angeordnet sind. Im Falle eines fokalen Verteilungsmusters finden sich „Zellnester“ (**Abbildung 4**).

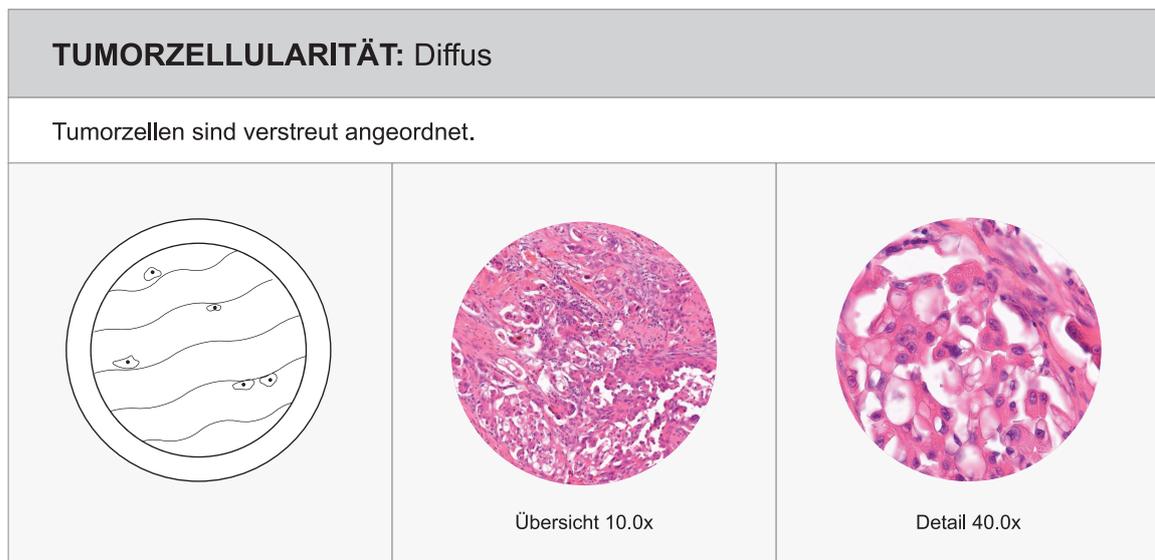
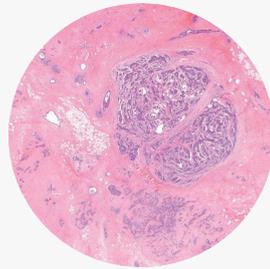
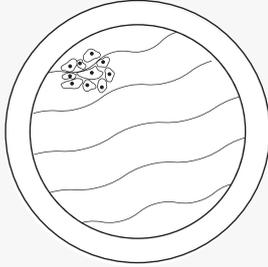


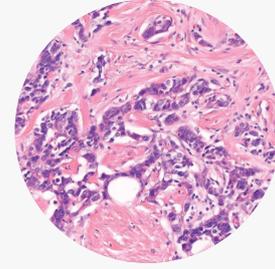
Abbildung 3: Graphische und Mikroskopische Darstellung der Tumorzellularität der Ausprägung: diffus

TUMORZELLULARITÄT: Fokal

Tumorzellen an einer Stelle zentriert und eher „gehäuft“ vorkommend.



Übersicht 0.8x



Detail 20.0x

Abbildung 4: Graphische und Mikroskopische Darstellung der Tumorzellularität: Ausprägung: fokal

Dichte:

Die Dichte beschreibt die Anzahl bzw. Häufung der Tumorzellen im betroffenen Areal.

So beinhaltet die Ausprägung einer niedrigen Dichte (bezeichnet mit „+“) nur vereinzelte Tumorzellen in der beurteilten Probe (**Abbildung 5**), wobei die Ausprägung „+“ (**Abbildung 6**) wesentlich mehr Tumorzellen beinhaltet. Wenn ein sogenannter Tumorzellrasen zu finden ist, wird die mit der Ausprägung „+++“ (**Abbildung 7**) beschrieben.

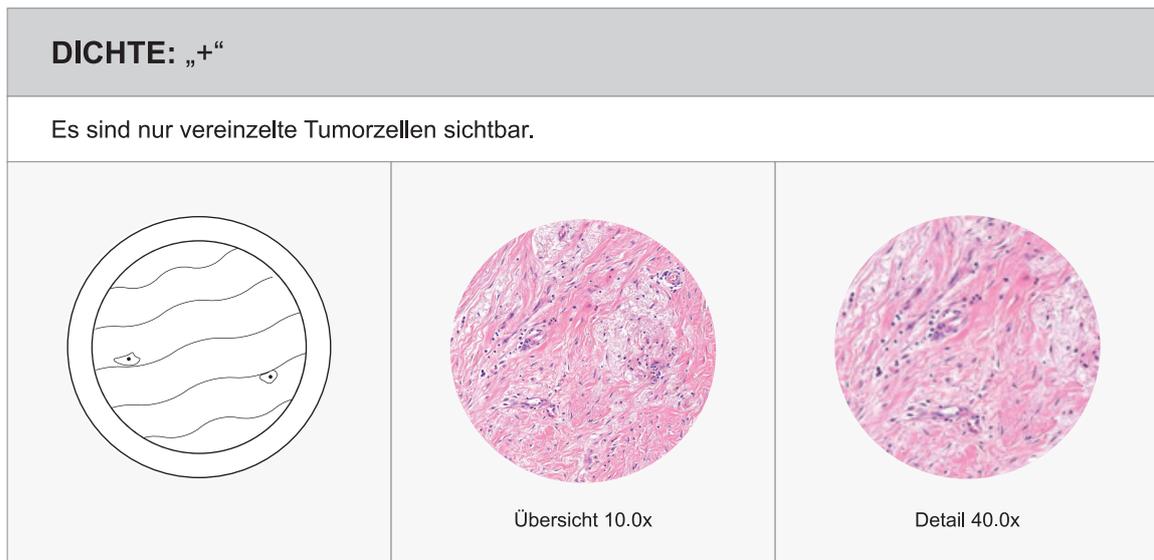


Abbildung 5: Graphische und mikroskopische Darstellung der Dichte: Ausprägung "+"

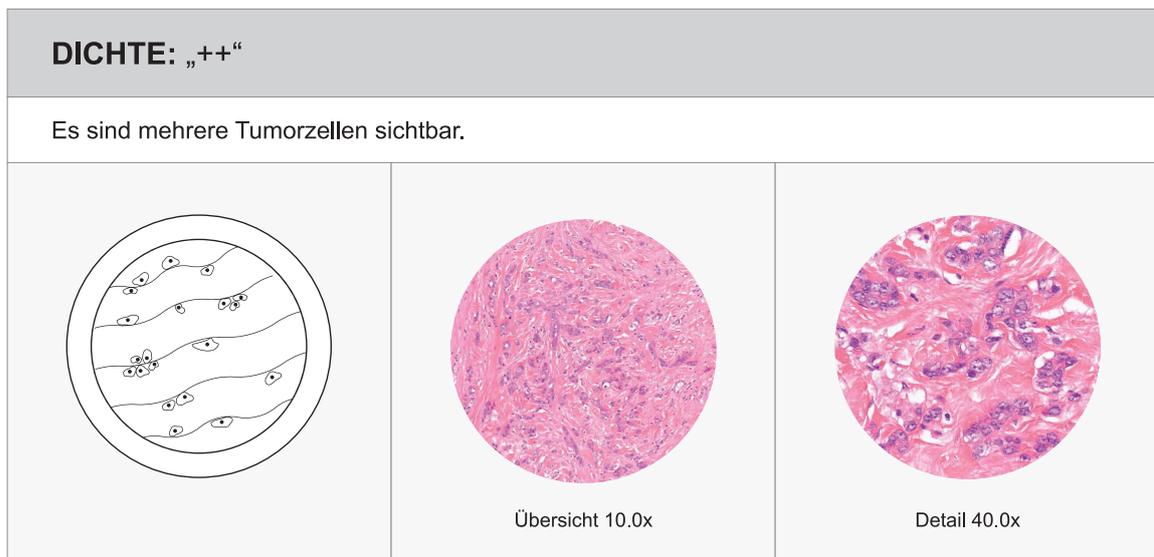


Abbildung 6: Graphische und mikroskopische Darstellung der Dichte: Ausprägung "++"

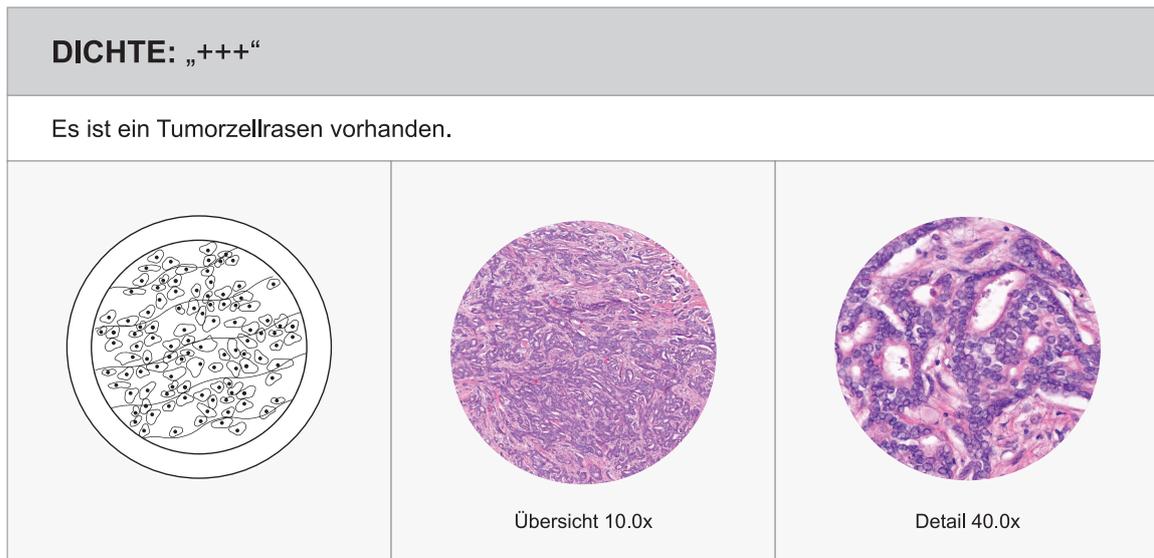


Abbildung 7: Graphische und mikroskopische Darstellung der Dichte: Ausprägung "+++"

2.3.3.3 Tumorzellform

Mit der Tumorzellform wird die Beschaffenheit der sichtbaren Tumorzellen beschrieben.

Auch werden drei Ausprägung differenziert, die von I (avital) über II (unverändert, G3) bis hin zu III (vital) reichen.

Zellform I beschreibt Zellen die weniger vital aussehen, einen weniger prallen Zelleib aufweisen und sich keine oder nur wenige Zeichen der Proliferation, wie Mitosen, auffinden lassen, sondern eher avital und zusammengefallen anmuten.

In der Ausprägung II sind nur wenige Unterschiede zum prä-NACT Status erkennbar und die Zellen weisen die bekannten Merkmale eines G3-Tumors auf.

Die Ausprägung III hingegen beschreibt Tumorzellen, die trotz NACT deutliche Proliferationszeichen zeigen und den Eindruck machen von der NACT nicht in ihrer Vitalität beeinträchtigt worden zu sein.

Hierbei soll herausgefunden werden, ob die optische und histologische Beschaffenheit der verbliebenen Zellen eine Aussage über das Ansprechen auf die NACT zulässt. So wird untersucht ob möglicherweise ein besonders vitales Aussehen der Zellen trotz NACT auf eine schlechtere Prognose hinweist oder sogar im Gegenteil, es eher die letzten noch verbleibenden vitalen Zellen im Präparat handelt. Im Umkehrschluss soll ermittelt werden, ob ein avitales Aussehen der verbliebenen Tumorzellen auch wirklich eine positive Aussage über das Ansprechen des Tumors auf die NACT zulässt oder nicht.

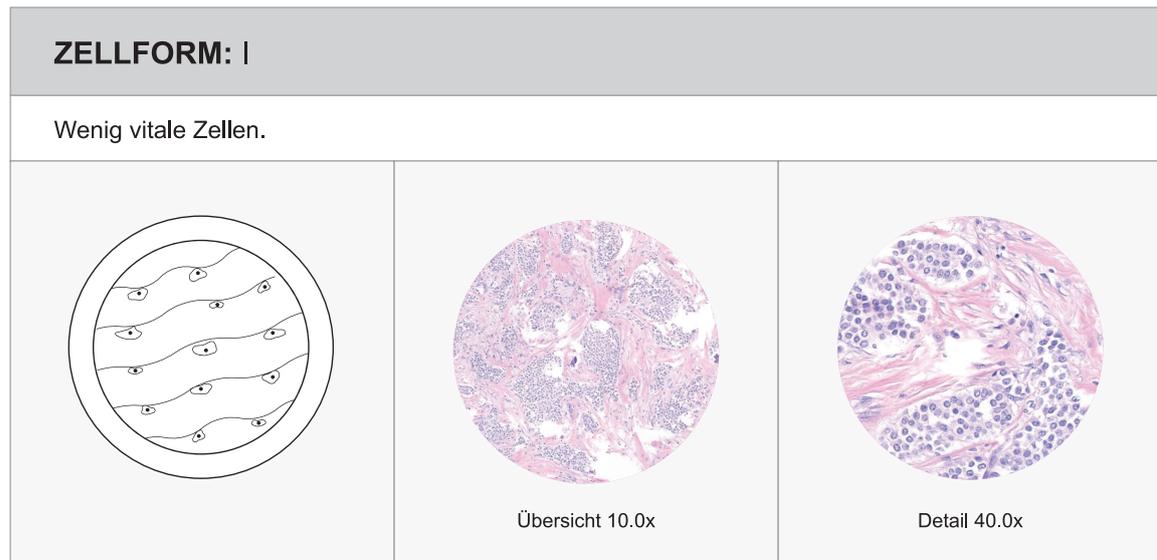


Abbildung 8: Graphische und mikroskopische Darstellung der Zellform: Ausprägung I

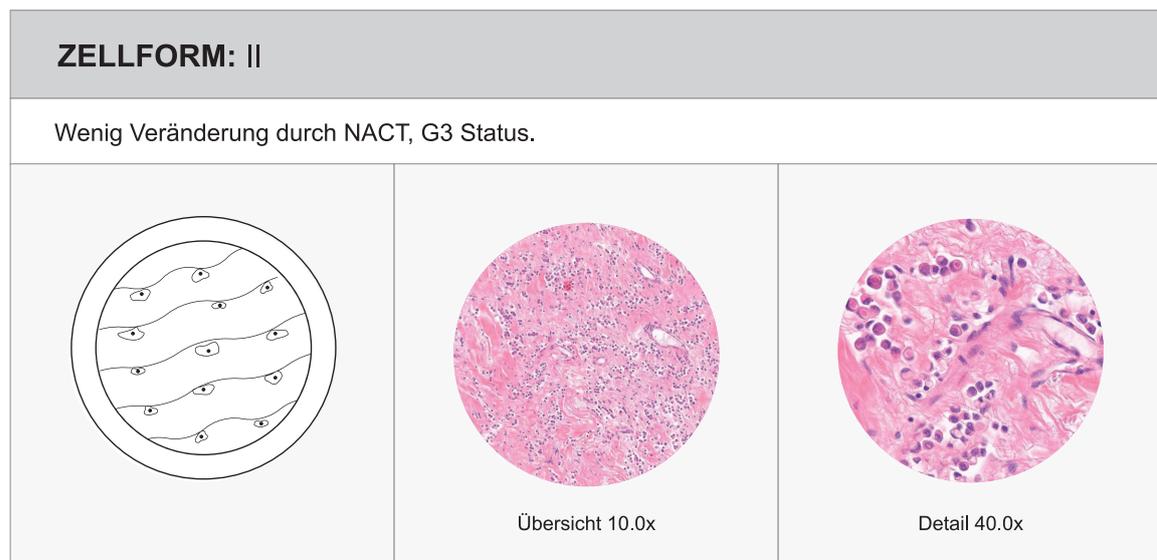


Abbildung 9: Graphische und mikroskopische Darstellung der Zellform: Ausprägung II



Abbildung 10: Graphische und mikroskopische Darstellung der Zellform: Ausprägung III

2.3.3.4 Beschaffenheit des Stromas

Eine weitere bewertete Dimension ist die Qualität und Beschaffenheit des Stromas. Auch hier soll untersucht werden, ob diese Dimension eine bessere Prognose auf das Ansprechen des Tumors auf die NACT zulässt. Hierbei werden die Ausprägungen Nekrose, „Fibrose locker“ und „Fibrose kompakt“ unterschieden.

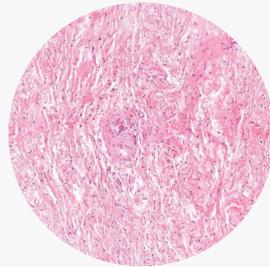
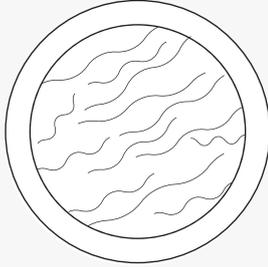
Die Nekrose beschreibt den Zustand des Zelluntergangs, der mit dem Verlust der Zellgrenzen einhergeht und sich deswegen zu ein „verschwommenen“ Bild darstellt.

Die „Fibrose locker“ beschreibt die Vermehrung von Bindegewebszellen und kollagenen Fasern, die eher locker angeordnet sind. Sie bilden im Gegensatz zur „Fibrose kompakt“ kein dichtes Netz, sondern überwiegend lockere Verbindungen.

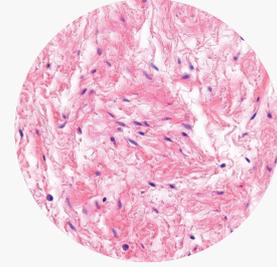
Die „Fibrose kompakt“ stellt sich als dichtes Netz der kollagenen Fasern dar.

STROMA: Fibrose Locker

Lockere Anordnung von kollagenen Fasern und Bindegewebe.



Übersicht 10.0x

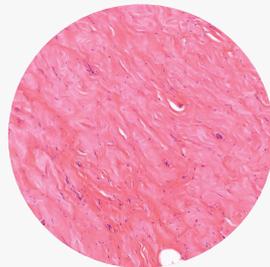
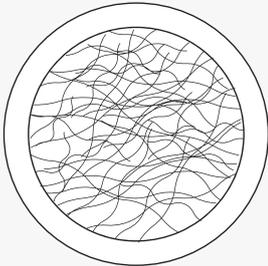


Detail 40.0x

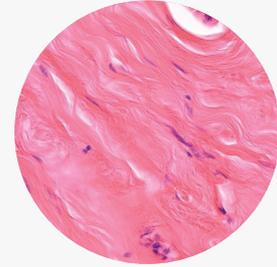
Abbildung 11: Graphische und mikroskopische Darstellung des Stromas Ausprägung: Fibrose locker

STROMA: Fibrose Kompakt

Dichtes Netz kollagener Fasern.



Übersicht 10.0x



Detail 40.0x

Abbildung 12: Graphische und mikroskopische Darstellung des Stromas Ausprägung: Fibrose kompakt

2.3.3.5 DCIS und Entzündung

Die Ausprägung DCIS wird lediglich mit „vorhanden“ (ja) oder „nicht vorhanden“ (nein) beschrieben, diese Information wurde aus dem Befundbericht entnommen.

In Bezug auf die entzündlichen Vorgänge innerhalb des Tumorbettes wurde im ersten Schritt das Vorhandensein und im zweiten Schritt die Anzahl der Leukozyten im Präparat beurteilt.

3 Ergebnisse

3.1 Grundkollektiv/ Allgemeine Beschreibung

Alle Daten der vorliegenden Analyse stammen aus der Tumordatenbank (TuDaBa) der Pathologie Hamburg West (MVZ. Prof. Dr. med. A. Niendorf Pathologie Hamburg-West GmbH, Institut für Histologie, Zytologie und molekulare Diagnostik). Das untersuchte Kollektiv umfasst 518 Patientinnen, die im Zeitraum von 2001 bis 2019 in die Datenbank der Pathologie Hamburg West aufgenommen wurden und entweder das Einverständnis zur Weiterverarbeitung ihrer Daten gegeben hatten oder verstorben waren. Da das Einschlusskriterium war, dass die Patientin mit einer neoadjuvanten Chemotherapie behandelt wurde, weicht das vorliegende Kollektiv in einigen Kriterien von der durchschnittlichen Brustkrebspatientin ab. So werden in der Regel nur Patientinnen mit höhergradigen Tumoren, befallenen Lymphknoten sowie HER2-positive oder Hormonrezeptor-negative Tumoren oder Patientinnen, deren Tumor einen zu großen Durchmesser für eine brusterhaltende Therapie (BET) hat mit NACT behandelt. (Korde et al., 2021)

Die Patientinnen waren im Durchschnitt 51,9 Jahre alt (Std. Abw 11,8), die Hälfte zwischen 50 und 70 Jahren, knapp 42 % jünger als 50 Jahre und ca. 8 % über 70 Jahre.

Etwa ein Drittel der Patientinnen zeigte nach der NACT ein Stadium von ypT0, ein Viertel von ypT1 (ypT1a,b,c,i) ein weiteres Viertel von ypT2 und die verbleibenden Fälle von ypT3 und höher. Im Mittelwert waren die Tumoren nach der NACT 2,46 cm groß, wobei der kleinste Tumor 0,02 cm und der größte 19 cm im Durchmesser maß.

In Bezug auf den Lymphknotenstatus weisen 65,5 % (n = 309) der untersuchten Patientinnen keine Lymphknotenmetastasen auf, bei 34,5 % (n = 163) hingegen ist jedoch ein oder mehrere Lymphknoten befallen. Bei 46 Fällen war der Status nicht zu erheben.

Etwa ein Drittel der Patientinnen hatte einen Hormonrezeptor-positiven Tumor (n = 158), ein weiteres Drittel (n = 195) einen Hormonrezeptor-negativen und bei dem verbleibenden Drittel wurde/konnte der Hormonrezeptorstatus nicht erhoben werden.

Bei über der Hälfte der Patientinnen wurde keine Überexpression des HER2-neu-Rezeptors festgestellt, nur knapp 9 % waren HER2-neu-positiv, wobei bei einem Drittel der Patientinnen dieser Wert nicht erhoben wurde. 62,5 % (n = 324) der Patientinnen wurden der WHO Klassifikation WHO_8500/3 zugeordnet, was laut Definition einem invasiven duktalem Karzinom ohne speziellem Typ (Invasive carcinoma of no special type, NST) entspricht. 8,5 % wurden anderen Subtypen zugeordnet und bei knapp 30 % fehlt diese Angabe in der TuDaBa.

Tabelle 8: Deskriptive Beschreibung des Patientenkollektivs

Kollektiv (N=518)	
Alter	
Mittelwert (Std. Abw)	51.9 (11.8)
Median [Min, Max]	51.0 [24.0, 83.0]
Altere in	
<50	216 (41.7%)
≥50 & <70	259 (50.0%)
≥70	43 (8.3%)
ypT-Stadium	
ypT0	148 (28.6%)
ypT1a	56 (10.8%)
ypT1b	44 (8.5%)
ypT1c	83 (16.0%)
ypT1i	6 (1.2%)
ypT2	125 (24.1%)
ypT3	29 (5.6%)
ypT4b	11 (2.1%)
ypTis	10 (1.9%)
ypTX	1 (0.2%)
Fehlend	5 (1.0%)
Tumordurchmesser (in cm)	
Mittelwert (Std. Abw)	2.46 (2.43)
Median [Min, Max]	1.80 [0.0200, 19.0]
Fehlend	161 (31.1%)
ypN-Stadium	
ypN0	279 (53.9%)
ypN1a	86 (16.6%)
ypN1mi	13 (2.5%)
ypN2a	35 (6.8%)
ypN3a	10 (1.9%)
ypNX	21 (4.1%)
Fehlend	74 (14.3%)
ER	
Negativ	158 (30.5%)
Positiv	195 (37.6%)
Fehlend	165 (31.9%)
Her2 neu	
?	5 (1.0%)
Negativ	302 (58.3%)
Positiv	46 (8.9%)
Fehlend	165 (31.9%)
Her2 neu Score	
0	152 (29.3%)
1+	143 (27.6%)
2+	17 (3.3%)
3+	41 (7.9%)
Fehlend	165 (31.9%)
WHO_85003	
8500/3	324 (62.5%)
not 8500/3	44 (8.5%)
nach Chemo	150 (29.0%)

3.2 Ergebnisse der neuen Erhebungen

Nach der NACT wurden bei allen Tumoren die Eigenschaften Größe, Heterogenität, Dichte, Zellform, Stroma, DCIS sowie Entzündung gemessen. Diese Eigenschaften werden im Folgenden zunächst mit ihrem Auftreten beschrieben und anschließend dem progressionsfreien Überleben gegenübergestellt.

Bei allen Patientinnen wurde zudem die Klassifikationen nach Sinn und RCB ermittelt. Diese Einteilungen werden im Anschluss beschrieben und ebenfalls dem progressionsfreien Überleben gegenübergestellt.

Nach Erhebung der oben beschriebenen neuen Parameter ergeben sich folgende Ergebnisse:

Der größte Durchmesser des Residualtumors, entnommen aus dem pathologischen Befund, betrug im Durchschnitt 1,4 cm, das Konfidenzintervall von 95 % liegt bei 0,3 und 2,5 cm. Bei 24 Fällen wurde der Durchmesser im Befund nicht erhoben.

Die durchschnittlich gemessene Größe des Tumorbetts beträgt 1,6 cm (KI 95 %: 1,03 und 2,08 cm), in vier Fällen konnte das Tumorbett nicht eindeutig identifiziert werden. Die größte horizontale Ausdehnung des Residualtumors wurde mit einem Durchschnitt von 0,6 cm ermittelt (KI 95 %: 0,00 bis 1,1 cm), die vertikale Ausdehnung lag ebenfalls bei 0,6 cm (KI 95 %: 0,00 bis 1,2 cm), wobei bei beiden Ausdehnungen ein Fall nicht gemessen werden konnte. Bei diffusen Verteilungsmustern des Residualtumors wurde ebenfalls der größte zusammenhängende Tumorzellverbund gemessen. Dieser betrug im Durchschnitt 0,1 cm (KI: 95 %: 0,00 bis 0,70 cm) auch in dieser Dimension konnte die Größe in einem Fall nicht bestimmt werden.

Die folgende Beschreibung der Ausprägung der Parameter bezieht sich logischerweise nur auf Fälle mit Residualtumor. In 30,7 % der untersuchten Fälle war kein Residualtumor mehr vorhanden (pCR).

In Bezug auf die Heterogenität wiesen 105 (20,3 %) ein diffuses Verteilungsmuster und 254 Fälle ein fokales Verteilungsmuster auf. 96 und 18,5 % wiesen eine geringe Dichte der Tumorzellen auf, 182 und 35,1 % eine mittlere Dichte, sowie 81 Fälle und 15,6 % eine hohe Tumorzell-dichte. Die Zellform wurde in 33 Fällen (6,4 %) mit der Ausprägung I (wenig vitale Tumorzellen) beschrieben, 173 und 33,4 % der Fälle wiesen wenig Veränderung in der Zellform (II) auf und 153 Fälle (29,5 %) wurden mit III, entsprechend einem proliferativen Wachstum trotz NACT beschrieben.

Das Stroma zeigte in 2,5 % und 13 Fällen keine Reaktion auf die Therapie, in 73 Fällen entwickelte sich eine Nekrose (14,1 %), sowie in 261 (50,4 %) Fällen eine lockere Fibrose und 171 (33 %) eine kompakte Fibrose.

In 70 % der Fälle (n = 364) konnte kein DCIS identifiziert werden, 154 Fälle und 29,7 % jedoch wiesen nach der NACT ein DCIS auf.

In Bezug auf die Entzündungsreaktion wurde in 18 Fällen (3,5 %) keine Entzündung sichtbar, 224 (43,2 %) wiesen eine geringgradige Entzündung (+) auf. Bei 201 Fällen (38,8 %) kam es zu einer mittelgradigen Entzündungsreaktion (++) und in 75 Fällen (14,5 %) wurde ein stärkergradiger Entzündungsprozess (+++) festgestellt.

Tabelle 9: Ergebnisse der Erhebungen im Trainings- und Testdatensatz

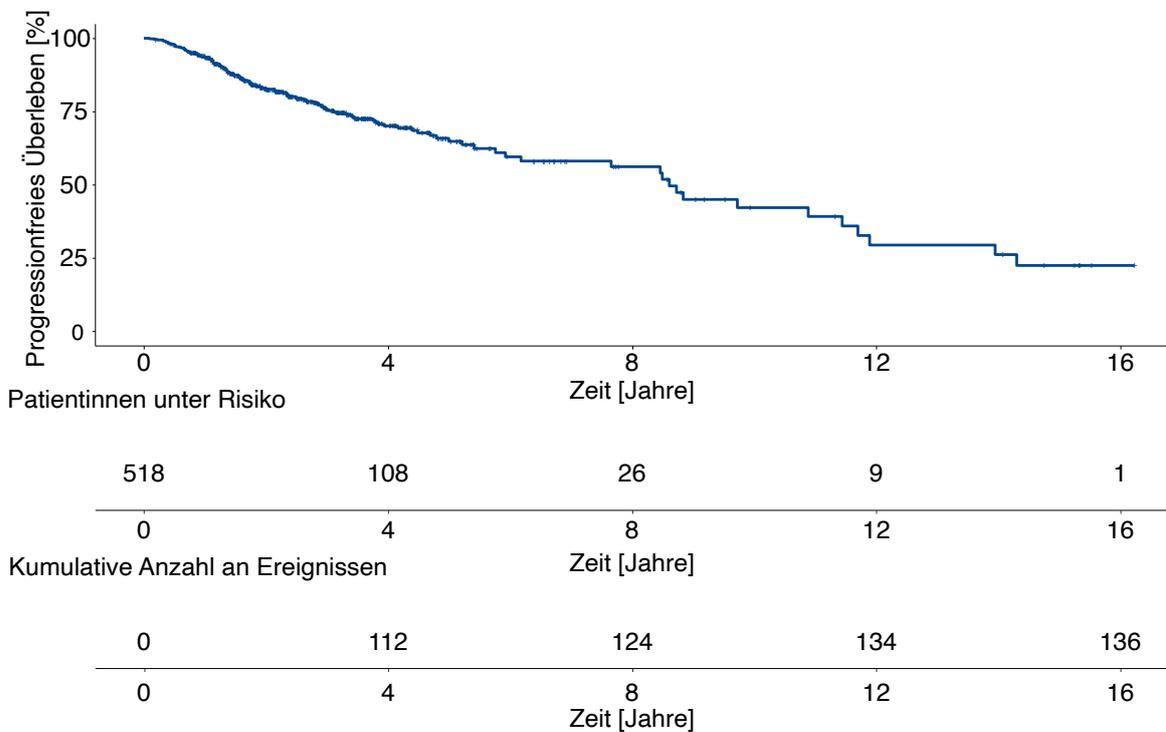
	Train, N = 413	Test, N = 105	p-value
Absolute Anzahl befallener LK			0.2
Median (IQR)	0.00 (0.00, 1.00)	0.00 (0.00, 1.00)	
Range	0.00, 22.00	0.00, 23.00	
Unknown	39	7	
Absolute Anzahl befallener LK			0.10
0	238 (63.6%)	71 (72.4%)	
>0	136 (36.4%)	27 (27.6%)	
Unknown	39	7	
Größter Durchmesser des Residualtumors	1.50 (0.30, 2.50)	1.20 (0.40, 2.30)	0.7
Unknown	16	8	
Tumorbett	1.60 (1.00, 2.00)	1.70 (1.18, 2.12)	0.3
Unknown	3	1	
Größte horizontale Ausdehnung des Residualtumors	0.67 (0.00, 1.10)	0.60 (0.00, 1.30)	>0.9
Unknown	1	0	
Größte vertikale Ausdehnung des Residualtumors	0.60 (0.00, 1.20)	0.70 (0.00, 1.20)	>0.9
Unknown	1	0	
Größter zusammenhängender Tumorzellverband innerhalb des Residualtumors	0.08 (0.00, 0.70)	0.14 (0.00, 0.70)	0.9
Unknown	1	0	
Heterogenität			0.6
kein Tumor	124 (30.0%)	35 (33.3%)	
diffus	87 (21.1%)	18 (17.1%)	
fokal	202 (48.9%)	52 (49.5%)	
Dichte			0.7
kein Tumor	124 (30.0%)	35 (33.3%)	
+	77 (18.6%)	19 (18.1%)	
++	150 (36.3%)	32 (30.5%)	
+++	62 (15.0%)	19 (18.1%)	
Zellform			0.8
0	124 (30.0%)	35 (33.3%)	
1	25 (6.1%)	8 (7.6%)	
2	139 (33.7%)	34 (32.4%)	
3	125 (30.3%)	28 (26.7%)	
Stroma			0.3
keine Veränderung	9 (2.2%)	4 (3.8%)	
Nekrose	62 (15.0%)	11 (10.5%)	
Fibrose locker	202 (48.9%)	59 (56.2%)	
Fibrose kompakt	140 (33.9%)	31 (29.5%)	
DCIS			0.8
nein	289 (70.0%)	75 (71.4%)	
ja	124 (30.0%)	30 (28.6%)	
Entzündung			0.4
keine Entzündung	12 (2.9%)	6 (5.7%)	
+	181 (43.8%)	43 (41.0%)	
++	163 (39.5%)	38 (36.2%)	
+++	57 (13.8%)	18 (17.1%)	

3.3 Allgemeines progressionsfreies Überleben

Als primärer Endpunkt der Analysen wurde das progressionsfreie Überleben über die Zeit definiert. Hierbei wird das erste Auftreten eines Rezidivs, einer Metastase oder der Tod der Patientin als Ereignis gewertet.

136 (26,3 %) der Patientinnen hatten ein Ereignis innerhalb des Nachbeobachtungszeitraums von 16 Jahren. Das Mediane progressionsfreie Überleben lag bei 8,6 Jahren (95 % KI 7,7- 11,7).

Tabelle 10: Kaplan Meier Kurve für das allgemeine progressionsfreie Überleben über die Zeit



3.4 Univariate Betrachtung einzelner Parameter

Tabelle 11 zeigt die Ergebnisse der Log Rank Tests für die diskreten Tumorparameter. Hier zeigten die Heterogenität, die Dichte, die Zellform, das Stroma sowie Anzahl der befallenen Lymphknoten (keiner vs. mindestens einer) signifikante Unterschiede im progressionsfreien Überleben über die Zeit.

Tabelle 11: Ergebnisse der Log Rank Tests für die diskreten Tumorparameter

	p-Wert (log Rank Test)
Heterogenität	0,0053
Dichte	0,0013
Zellform	0,0112
Stroma	0,0032
DCIS	0,4941
Entzündung	0,34
Absolute Anzahl befallener LK =0	0,0005

Die Analysen mit log rank Test kamen zu einem signifikanten Einfluss von Heterogenität, Dichte, Zellform, Stroma und der absoluten Anzahl befallener Lymphknoten aufgeteilt nach 0 und größer 0.

Tabelle 12: Übersicht über die Ergebnisse der univariaten Cox Regressionen mit den stetigen Parametern gegen die progressionsfreie Überlebenszeit

	Hazard Ratio (95% KI)	p
Absolute Anzahl befallener LK	1,08 [1,03-1,12]	0,001
Größter Durchmesser des Residualtumors	1,20 [1,15-1,26]	0,001
Tumorbett	1,19 [1,01-1,40]	0,032
Größte zusammenhängende Entität	1,13 [0,99-1,29]	0,079
Vertikale Ausdehnung	1,12 [0,98-1,28]	0,088
Horizontale Ausdehnung	1,26 [1,08-1,48]	0,004

Bei den stetigen Variablen gab es signifikante Zusammenhänge bei der absoluten Anzahl befallener Lymphknoten, des größten Durchmessers des Residualtumors laut Diagnose im pathologischen Befund, Größe des Tumorbetts, Größte zusammenhängende Entität und horizontale Ausdehnung.

Diese werden im Folgenden einzeln beschrieben

3.4.1 Heterogenität

Bei der Heterogenität unterschieden sich in den post-hoc Vergleichen die Gruppen „fokal“ und „diffus“ sowie „fokal“ und „kein Tumor“ signifikant voneinander (p-Werte 0,022). Dabei hatten die Patientinnen mit fokalem Residualtumor das geringste mediane Überleben (7,7 Jahre 95 % KI [4,8-9,7]). Bei den Patientinnen ohne Residualtumor konnte kein medianes Überleben angegeben werden, da die Kaplan Meier Kurve hier die 50 % nie unterschritt.

Tabelle 13: Kaplan Meier Kurve aufgeteilt nach den Ausprägungen der Heterogenität

(Progressionsfreies Überleben über eine Zeit von max. 16 Jahren, sowie die Anzahl der Patientinnen unter Risiko und die Kumulative Anzahl der Ergebnisse)

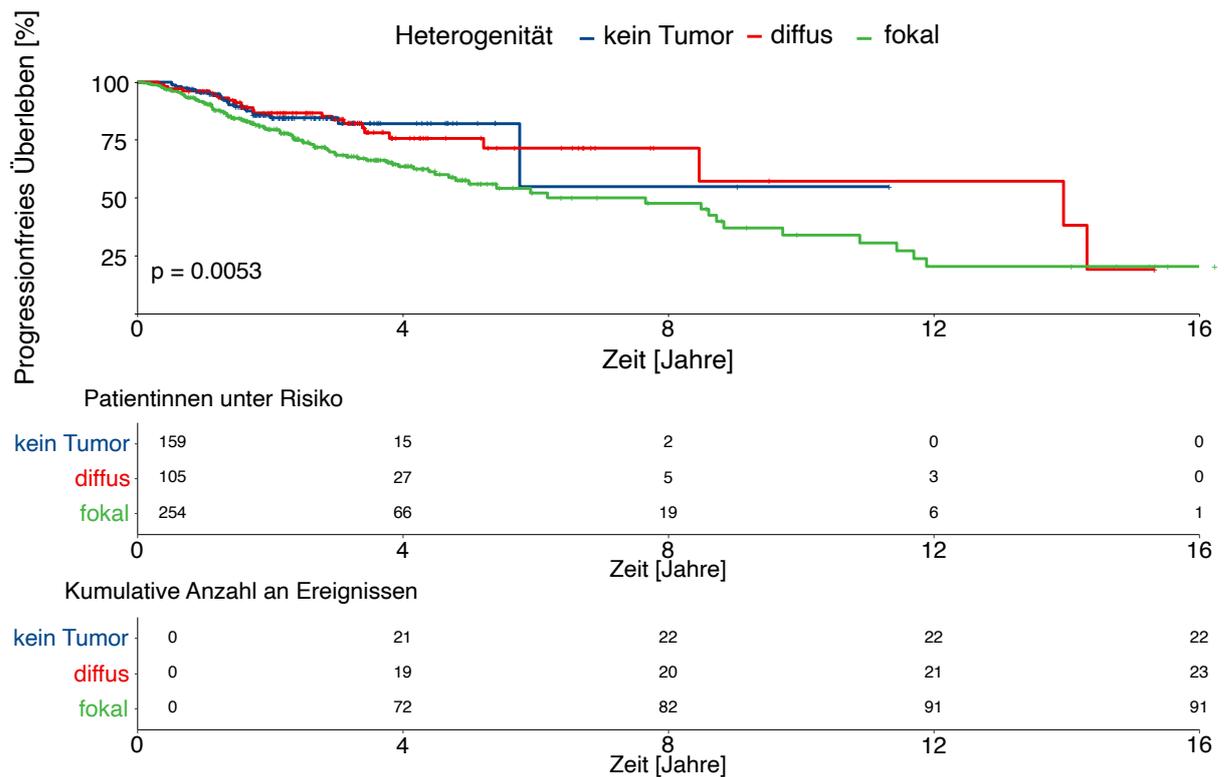


Tabelle 14: Post-hoc Vergleiche der Ausprägungen der Heterogenität

	kein Tumor	diffus
diffus	0,958	
fokal	0,022	0,022

Tabelle 15: Übersicht über das progressionsfreie Überleben nach Heterogenität getrennt

	n	Ereignisse	Median	95 % Konfidenzbereich	
				Untere Grenze	Obere Grenze
kein Tumor	159	22		5,8	
diffus	105	23	13,95	8,5	
fokal	254	91	7,7	4,8	9,7

3.4.2 Dichte

Patientinnen, deren Residualtumor mit hoher Dichte „+++“ ermittelt wurde, hatten das signifikant geringste progressionsfreie Überleben über die Zeit (Median 4,17 [2,49- NA]) (**Tabelle 18**) Diese Gruppe unterschied sich von allen anderen Gruppen. Beim Vergleich der anderen Gruppen konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. (**Tabelle 16**).

Tabelle 16: Kaplan Meier Kurve aufgeteilt nach Dichte

(Progressionsfreies Überleben über eine Zeit von max. 16 Jahren, sowie die Anzahl der Patientinnen unter Risiko und die Kumulative Anzahl der Ergebnisse)

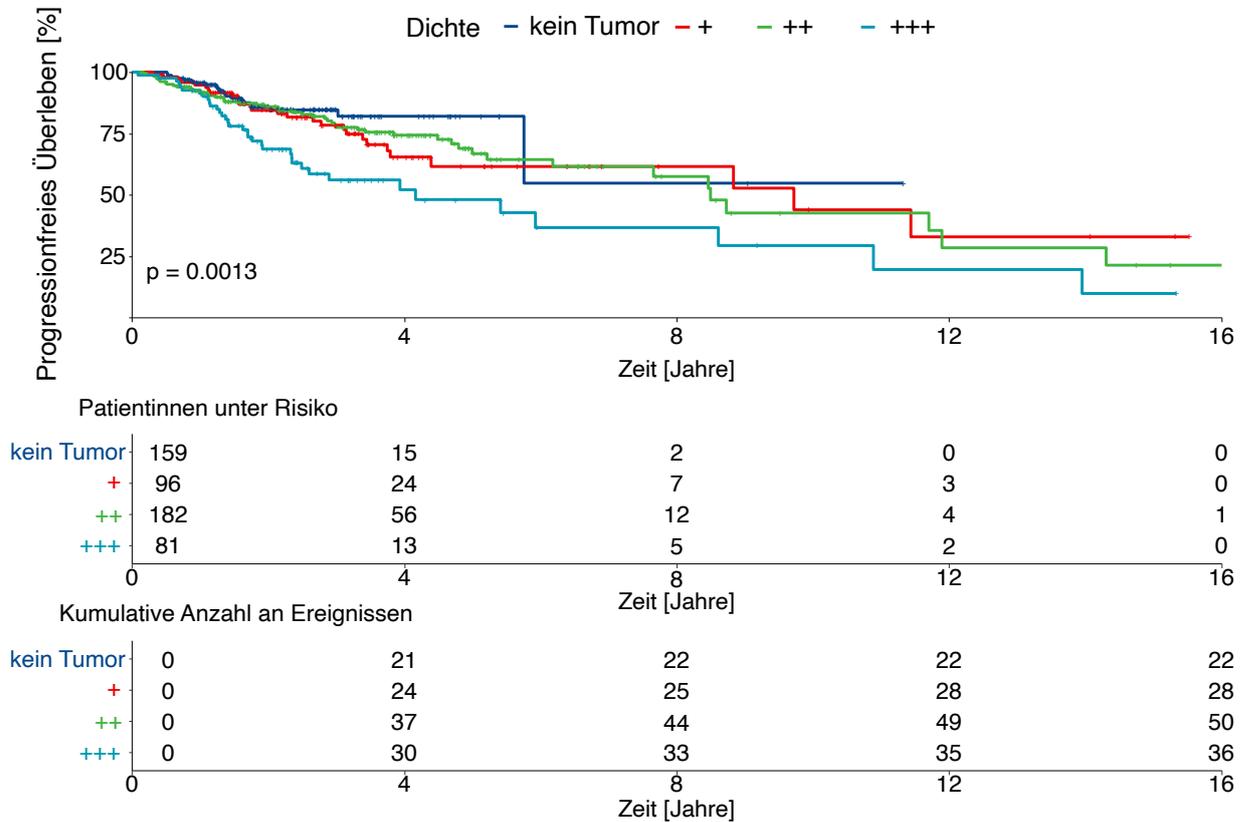


Tabelle 17: Post-hoc Vergleiche der Dichte

	kein Tumor	+	++
+	0,362		
++	0,381	0,854	
+++	0,0015	0,0187	0,0068

Tabelle 18: Übersicht über das progressionsfreie Überleben nach Dichte getrennt

	n	Ereignisse	Median	95 % Konfidenzbereich	
				Untere Grenze	Obere Grenze
kein Tumor	159	22		5,76	
+	96	28	9,73	4,4	
++	182	50	8,5	7,66	
+++	81	36	4,17	2,49	

3.4.3 Zellform

Die post-hoc Analysen der Zellform zeigten signifikante Unterschiede zwischen den Zellformen 3 und „kein Residualtumor“ ($p = 0,010$) sowie Zellform 3 und 2 ($p = 0,029$) (**Tabelle 20**). Patientinnen mit einem Tumor der Zellform 3 hatten das kürzeste mediane progressionsfreie Überleben (7,66 Jahre 95 %KI [3,9 – 14,0]) (**Tabelle 21**).

Tabelle 19: Kaplan Meier Kurve aufgeteilt nach Zellform

(Progressionsfreies Überleben über eine Zeit von max. 16 Jahren, sowie die Anzahl der Patientinnen unter Risiko und die Kumulative Anzahl der Ergebnisse)

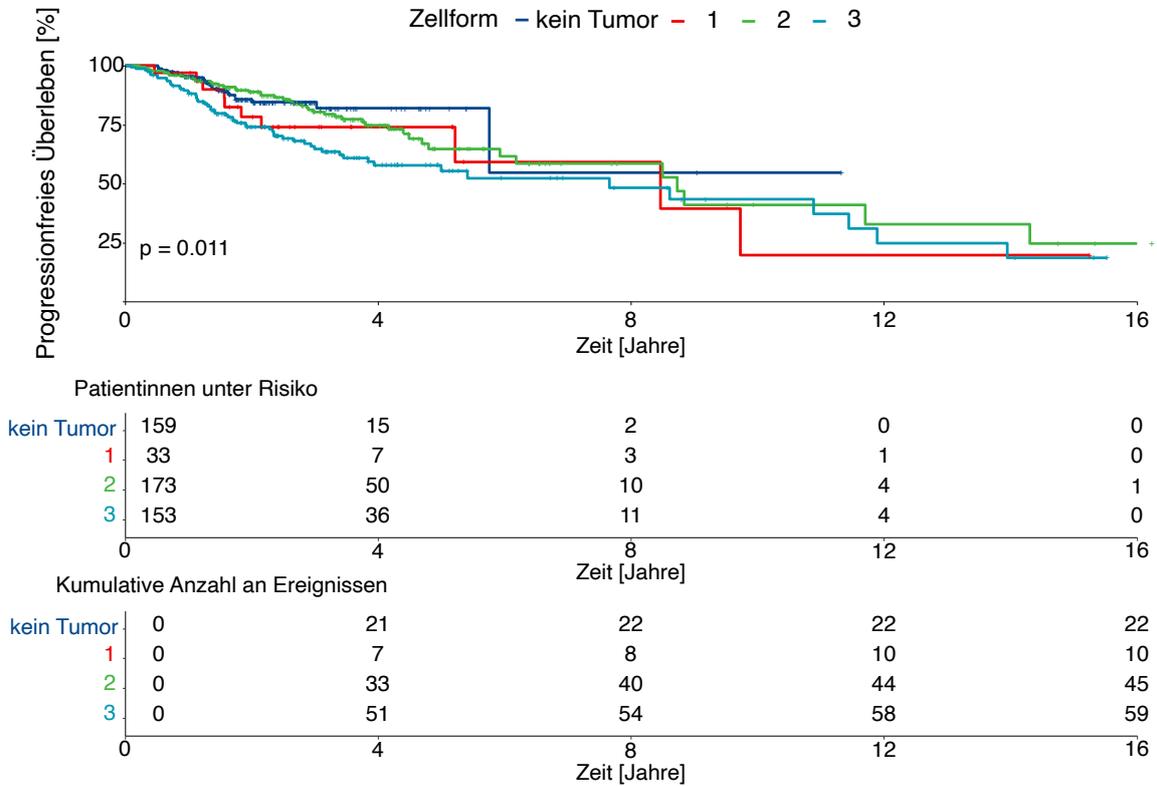


Tabelle 20: Post-hoc Vergleiche der Zellform

	kein Tumor	1	2
1	0,456		
2	0,624	0,614	
3	0,010	0,614	0,029

Tabelle 21: Übersicht über das progressionsfreie Überleben nach Zellform getrennt

	n	Ereignisse	Median	95 % Konfidenzbereich	
				Untere Grenze	Obere Grenze
kein Tumor	159	22		5,76	
1	33	10	8,46	5,22	
2	173	45	8,73	6,18	
3	153	59	7,66	3,94	14

3.4.4 Stroma

Bei den Patientinnen, deren Stroma keine Veränderungen aufwies gab es eine über 50 %ige Ereignisquote (**Tabelle 24**) mit einem medianen progressionsfreien Überleben von 2,99 Jahren (95 %KI [1,41- NA]). Diese Überlebenskurve war von allen anderen Ausprägungen des Stromas signifikant unterschiedlich (**Tabelle 22**). Zwischen den anderen Ausprägungen im Stroma wie Nekrose sowie der kompakten und lockeren Fibrose gab es keine signifikanten Gruppenunterschiede.

Tabelle 22: Kaplan Meier Kurve aufgeteilt nach Stroma

(Progressionsfreies Überleben über eine Zeit von max. 16 Jahren, sowie die Anzahl der Patientinnen unter Risiko und die Kumulative Anzahl der Ergebnisse)

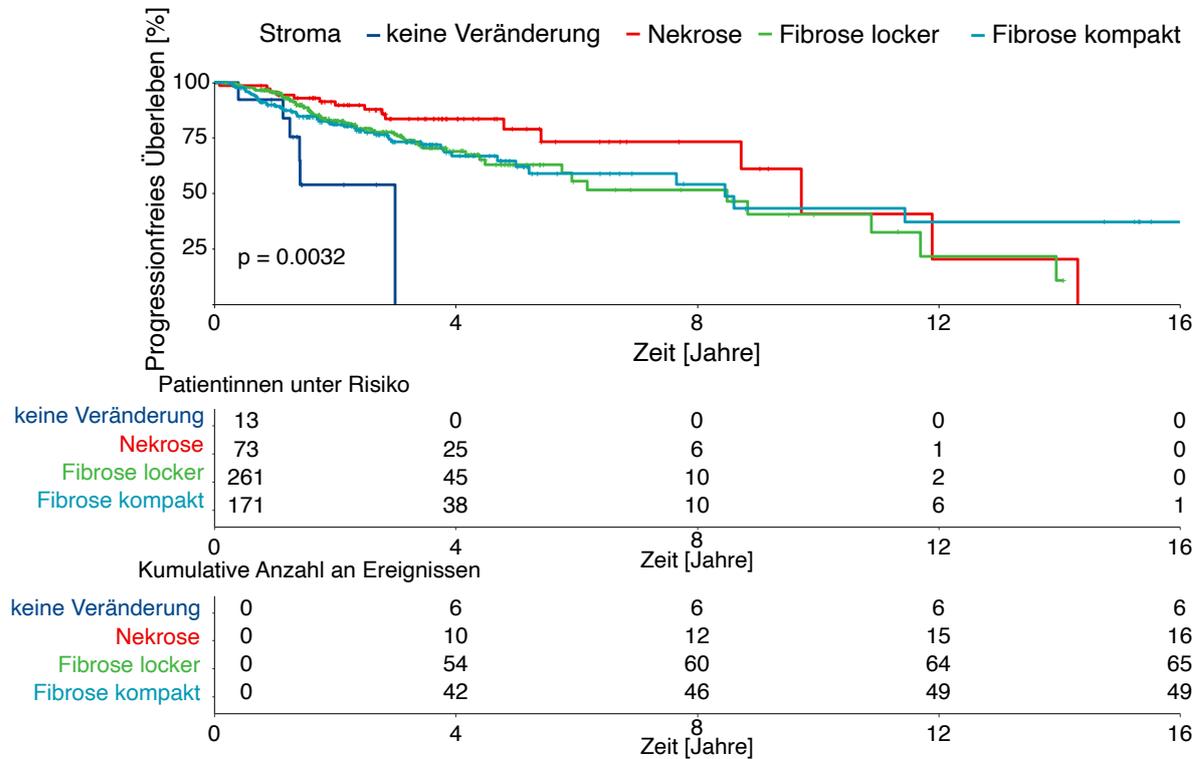


Tabelle 23: Post-hoc Vergleiche des Stromas

	keine Veränderung	Nekrose	Fibrose locker
Nekrose	<0,001		
Fibrose locker	0,002	0,07	
Fibrose kompakt	0,026	0,14	0,99

Tabelle 24: Übersicht über das progressionsfreie Überleben nach Veränderungen im Stroma getrennt

	n	Ereignisse	Median	95 % Konfidenzbereich	
				Untere Grenze	Obere Grenze
keine Veränderung	13	6	2,99	1,41	
Nekrose	73	16	9,73	8,73	
Fibrose locker	261	65	8,5	5,76	
Fibrose kompakt	171	49	8,46	5,22	

3.4.5 Absolute Anzahl befallener Lymphknoten

Die Aufteilung der Anzahl der befallenen Lymphknoten in die Kategorien 0 und >0 führte zu einem signifikanten Ergebnis im progressionsfreien Überleben über die Zeit. Patientinnen ohne befallene Lymphknoten (ypN0) hatten eine etwa doppelt so lange mediane Überlebensdauer im Vergleich zu den Patientinnen mit mindestens einem befallenen Lymphknoten. (10,89 (96 %KI [8,5- NA]) 5,41 (95 % KI[4,4-10,4]), $p < 0,001$). **(Tabelle 25)**

Tabelle 25: Kaplan Meier Kurve aufgeteilt nach der Anzahl der befallenen Lymphknoten

(Progressionsfreies Überleben über eine Zeit von max. 16 Jahren, sowie die Anzahl der Patientinnen unter Risiko und die Kumulative Anzahl der Ergebnisse)

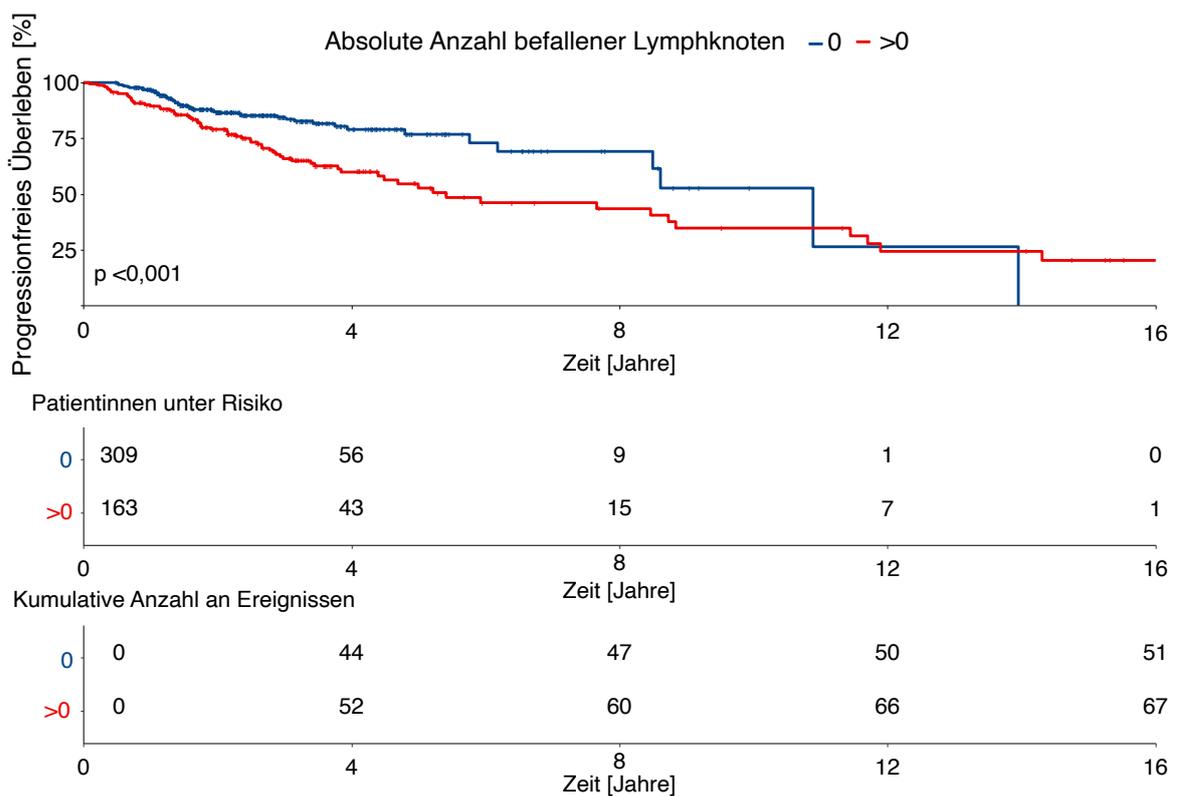


Tabelle 26: Übersicht über das progressionsfreie Überleben aufgeteilt nach der Anzahl der befallenen Lymphknoten

	n	Ereignisse	Median	95 % Konfidenzbereich	
				Untere Grenze	Obere Grenze
0	309	51	10,89	8,5	
>0	163	67	5,41	4,4	11,4

3.5 Stetige Parameter

Bei den Analysen der stetigen Parameter gegenüber dem progressionsfreien Überleben über die Zeit gab es signifikante Unterschiede in der absoluten Anzahl der befallenen Lymphknoten, in dem gemessenen Befund laut Diagnose, der Größe des Tumorbetts sowie der horizontalen Ausdehnung. (**Abbildung 2**)

Das Hazard Ratio der absoluten Anzahl der befallenen Lymphknoten lag bei 1,08 (95 %KI [1,03-1,12]), mit jedem zusätzlichen befallenen Lymphknoten erhöht sich das Ereignisrisiko um 8 %. Bei dem gemessenen Befund laut Diagnose erhöhte sich das Risiko um 20 %, falls sich der Befund um 1 cm erhöhte (HR 1,20 95 %KI [1,15-1,26]). Das Tumorbett hatte ein ähnliches Hazard Ratio wie der gemessene Befund (HR 1,20 95 %KI [1,01-1,40]). Das Risiko ein Ereignis im nächsten Zeitintervall zu erleiden, lag bei steigender horizontaler Ausdehnung um 1,26 (95 %KI [1,08-1,48]) höher.

3.6 Erstellen des Risikomodells

3.6.1 Training und Testdatensatz

Der Datensatz der 518 Patientinnen wurde zufällig mit einem Verhältnis 4:1 in einen Trainings- und einen Testdatensatz aufgeteilt. Der Trainingsdatensatz wurde dazu verwendet, das Risikomodell zu erstellen, das anschließend im Testdatensatz validiert und den Risikoklassifikationen Sinn und RCB gegenübergestellt wird.

Tabelle 27: Kollektiv im Trainings- und Testdatensatz

	Train, N = 413	Test, N = 105	p-value
Alter	51 (43, 59)	52 (45, 60)	0.2
<50	175 (42%)	41 (39%)	
≥50 & <70	206 (50%)	53 (50%)	
≥70	32 (7.7%)	11 (10%)	

T			>0.9
ypT0	116 (28%)	32 (31%)	
ypT1a	42 (10%)	14 (14%)	
ypT1b	36 (8.8%)	8 (7.8%)	
ypT1c	66 (16%)	17 (17%)	
ypT1i	6 (1.5%)	0 (0%)	
ypT2	103 (25%)	22 (21%)	
ypT3	23 (5.6%)	6 (5.8%)	
ypT4b	9 (2.2%)	2 (1.9%)	
ypTis	8 (2.0%)	2 (1.9%)	
ypTX	1 (0.2%)	0 (0%)	
Unknown	3	2	

Gr. Tumordurchmesser			0.8
Unknown	125	36	

N			0.4
ypN0	216 (61%)	63 (71%)	
ypN1a	72 (20%)	14 (16%)	
ypN1mi	13 (3.7%)	0 (0%)	
ypN2a	29 (8.2%)	6 (6.7%)	
ypN3a	8 (2.3%)	2 (2.2%)	
ypNX	17 (4.8%)	4 (4.5%)	
Unknown	58	16	

ER	Train, N = 413	Test, N = 105	p-value
0	126 (45%)	32 (46%)	0.9
1	157 (55%)	38 (54%)	
Unknown	130	35	

Her2 neu			>0.9
?	4 (1.4%)	1 (1.4%)	
0	242 (86%)	60 (86%)	
1	37 (13%)	9 (13%)	
Unknown	130	35	

Her2 neu Score			>0.9

WHO_85003			0.2
8500/3	258 (87%)	66 (93%)	
not 8500/3	39 (13%)	5 (7.0%)	
Unknown	116	34	

Die Aufteilung in Trainings- und Testdatensatz zeigte keine signifikanten Unterschiede in den Charakteristika der Patientinnen bzw. den Tumoren.

Tabelle 28: Ergebnisse der neuen Parameter im Trainings- und Testdatensatz

	Train, N = 413	Test, N = 105	p-value
Absolute Anzahl befällener LK	0.00 (0.00, 1.00)	0.00 (0.00, 1.00)	0.2
Median (IQR)	0.00 (0.00, 1.00)	0.00 (0.00, 1.00)	
Range	0.00, 22.00	0.00, 23.00	
Unknown	39	7	
Absolute Anzahl befällener LK			0.10
0	238 (63.6%)	71 (72.4%)	
>0	136 (36.4%)	27 (27.6%)	
Unknown	39	7	
Größter Durchmesser des Residualtumors	1.50 (0.30, 2.50)	1.20 (0.40, 2.30)	0.7
Unknown	16	8	
Tumorbett	1.60 (1.00, 2.00)	1.70 (1.18, 2.12)	0.3
Unknown	3	1	
Größte horizontale Ausdehnung des Residualtumors	0.67 (0.00, 1.10)	0.60 (0.00, 1.30)	>0.9
Unknown	1	0	
Größte vertikale Ausdehnung des Residualtumors	0.60 (0.00, 1.20)	0.70 (0.00, 1.20)	>0.9
Unknown	1	0	
Größter zusammenhängender Tumorzellverband innerhalb des Residualtumors	0.08 (0.00, 0.70)	0.14 (0.00, 0.70)	0.9
Unknown	1	0	
Heterogenität			0.6
kein Tumor	124 (30.0%)	35 (33.3%)	
diffus	87 (21.1%)	18 (17.1%)	
fokal	202 (48.9%)	52 (49.5%)	

	Train, N = 413	Test, N = 105	p-value
Dichte			0.7
kein Tumor	124 (30.0%)	35 (33.3%)	
+	77 (18.6%)	19 (18.1%)	
++	150 (36.3%)	32 (30.5%)	
+++	62 (15.0%)	19 (18.1%)	
Zellform			0.8
0	124 (30.0%)	35 (33.3%)	
1	25 (6.1%)	8 (7.6%)	
2	139 (33.7%)	34 (32.4%)	
3	125 (30.3%)	28 (26.7%)	
Stroma			0.3
keine Veränderung	9 (2.2%)	4 (3.8%)	
g	62 (15.0%)	11 (10.5%)	
Fibrose locker	202 (48.9%)	59 (56.2%)	
Fibrose kompakt	140 (33.9%)	31 (29.5%)	
DCIS			0.8
nein	289 (70.0%)	75 (71.4%)	
ja	124 (30.0%)	30 (28.6%)	
Entzündung			0.4
keine Entzündung	12 (2.9%)	6 (5.7%)	
+	181 (43.8%)	43 (41.0%)	
++	163 (39.5%)	38 (36.2%)	
+++	57 (13.8%)	18 (17.1%)	

3.6.2 Entscheidungsbaum mit allen Parametern

Für die Erstellung des Risikoklassifikators wurde ein Entscheidungsbaum mit einer minimalen Endknotengröße von 50 Patientinnen mit allen Tumorparametern erstellt. Dieser Entscheidungsbaum (**Abbildung 13**) führte zu fünf Endknoten, mit der ersten Aufteilung bei einem gemessenen Befund laut Diagnose bei 3 cm. Patientinnen mit einem Befund > 3 cm (n = 57, entsprechend 13,8 %) hatten das kürzeste mediane progressionsfreie Überleben (2,7 Jahre 95 % KI [1,7-7,7]) (**Tabelle 29**)

Bei Befunden ≤ 3cm wurde als nächster Knoten die Anzahl der befallenen Lymphknoten mit der Entscheidungsregel 0 oder > 0 ausgewählt. Falls kein Lymphknoten befallen war, wurde wieder der gemessene Befund laut Diagnose mit der Entscheidungsregel ≤ 1,8cm oder > 1,8cm ausgewählt und bei den Tumoren ≤ 1,8cm abschließend die Zellform. Hierbei war entscheidend, ob Zellform 2 oder 3 bzw. 0 oder 1 vorliegen. Bei den 92 Patientinnen mit kleinen Tumoren ohne befallene Lymphknoten und Zellform 2 oder 3 wurden 7 Ereignisse ermittelt (7,6 %).

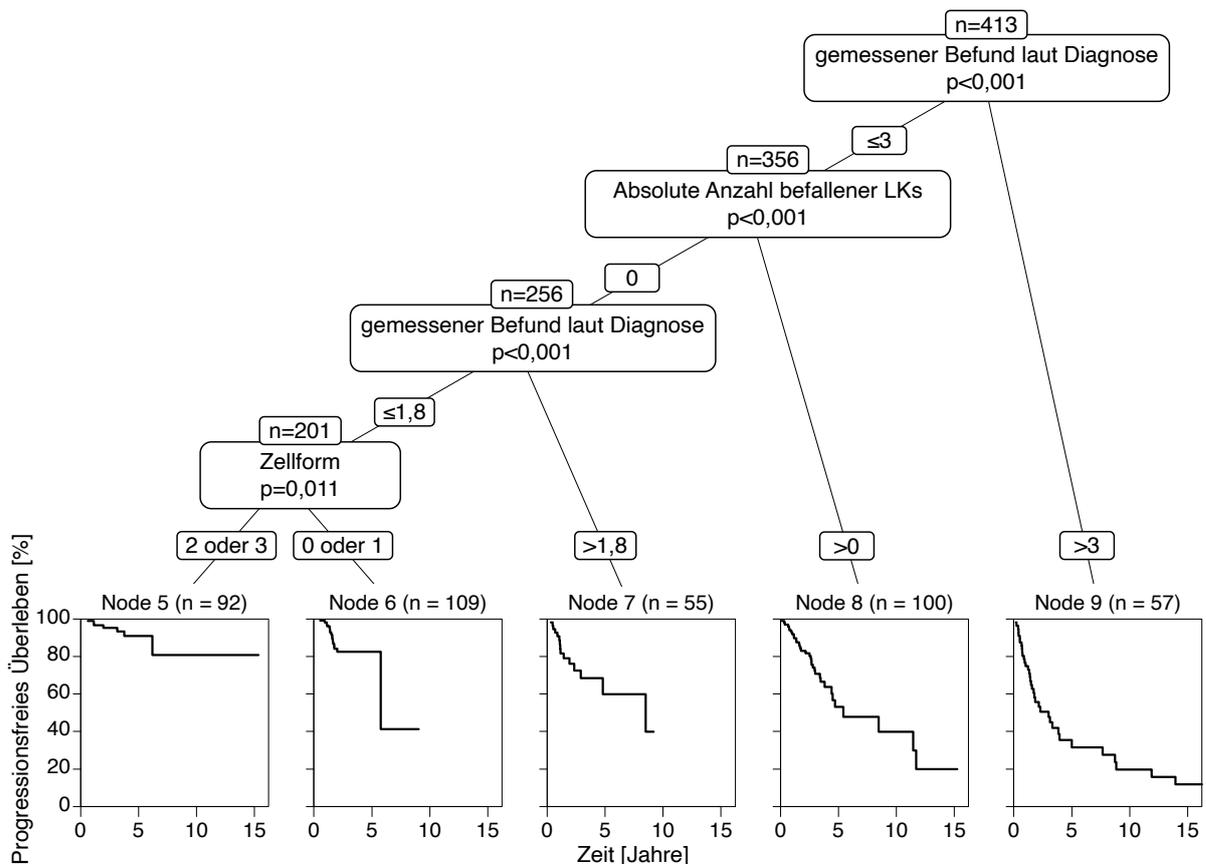
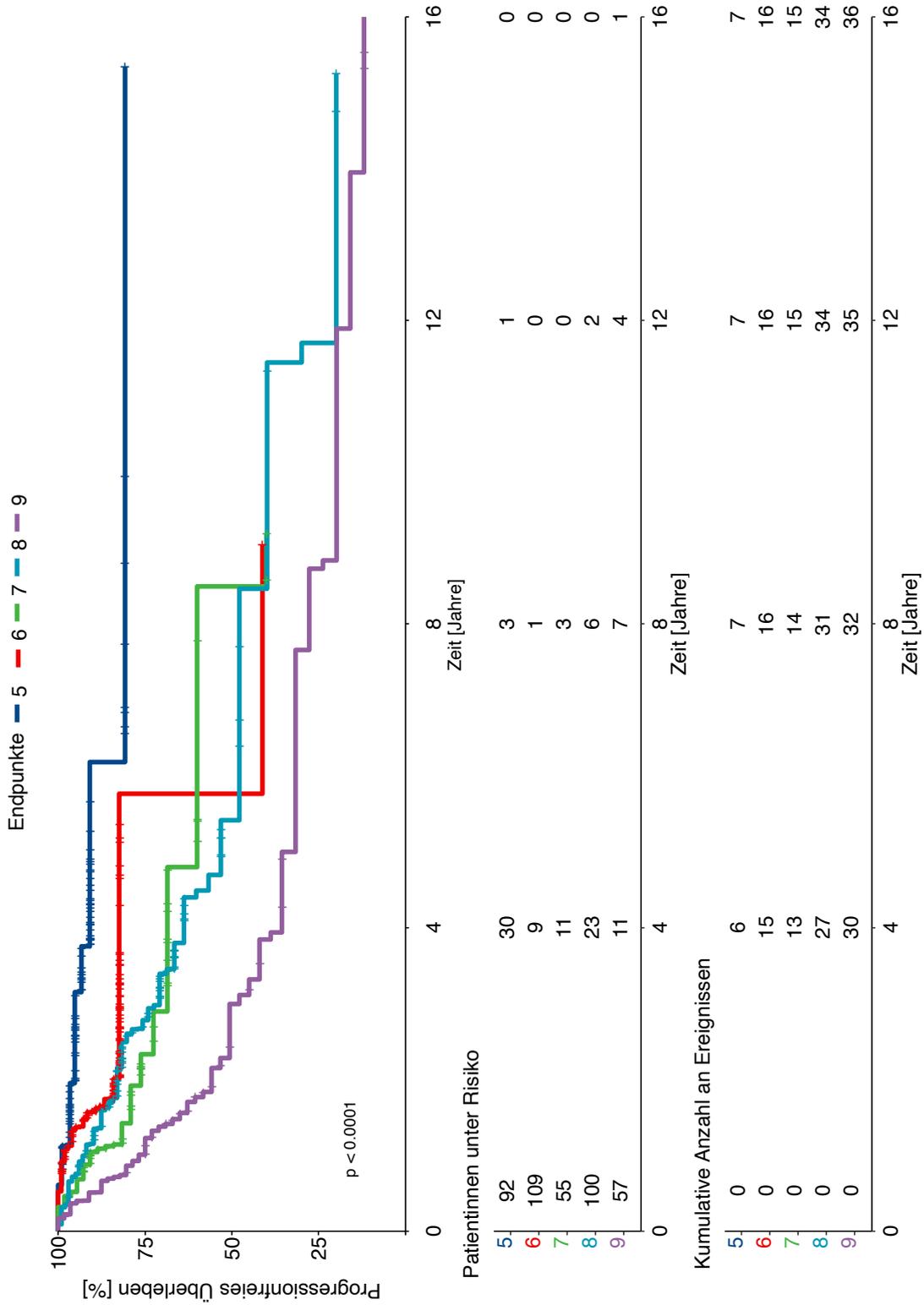


Abbildung 13: Entscheidungsbaum im Trainingsdatensatz der signifikanten Parameter mit dem Ziel der Erstellung eines Risikoklassifikators

Tabelle 29: Übersicht über das progressionsfreie Überleben der Endknoten des Entscheidungsbaums im Trainingsdatensatz

Endknoten	n	Ereignisse	Median	95 % Konfidenzbereich	
				Untere Grenze	Obere Grenze
5	92	7			
6	109	16	5,76	5,76	
7	55	15	8,5	4,8	
8	100	34	5,41	4,4	
9	57	36	2,99	1,7	7,66

Tabelle 30: Kaplan- Meier Kurve der Endknoten des Entscheidungsbaumes im Trainingsdatensatz



Die post-hoc Analyse der Endknoten des Entscheidungsbaumes führte zu nicht signifikanten Unterschieden zwischen den Knoten 6 und 7, 7 und 8 sowie 6 und 8. Aufgrund dieser Ergebnisse wurde der Entscheidungsbaum in drei Risikogruppen zusammengefasst. Die drei Gruppen definieren ein niedriges Risiko, mittleres Risiko und hohes Risiko, im Laufe der Zeit ein Rezidiv oder eine Krankheitsprogression zu erleiden oder im schlimmsten Fall zu versterben. In die Gruppe mit niedrigem Risiko fielen Patientinnen mit Nachweis eines gemessenen Befundes laut Diagnose $\leq 1,8\text{cm}$ ohne befallenen Lymphknoten mit Zellform 2 oder 3. Die mittlere Risikogruppe umfasste alle Patientinnen, deren Befund laut Diagnose $\leq 3\text{ cm}$ war, die hohe Risikogruppe alle Patientinnen mit Befund laut Diagnose $> 3\text{cm}$.

Tabelle 31: Post hoc Tests der Endknoten des Entscheidungsbaums im Trainingsdatensatz

	5	6	7	8
6	0,021			
7	<0,001	0,101		
8	<0,001	0,15	0,932	
9	<0,001	<0,001	0,021	0,005

3.6.3 Übertragen der Ergebnisse auf den Testdatensatz

Im Testdatensatz wurden insgesamt 105 Fälle einbezogen. Innerhalb dieser Gruppe wurden 25 (23,9 %) Patientinnen der niedrigen Risikoklasse, 68 (64,7 %) der mittleren Risikoklasse und 12 (11,4 %) der hohen Risikoklasse zugeordnet. Die Ereignisquote lag in der niedrigen Risikoklasse bei 16 % mit einer medianen progressionsfreien Überlebenszeit von 10,9 Jahren (95 % KI [4,2-NA]) (**Tabelle 33**). Die Patientinnen, die in die Hochrisikogruppe eingeteilt wurden, hatten ein medianes progressionsfreies Überleben von 2,8 Jahren (95 % KI [1,2- NA]), in dieser Gruppe lag die Ereignisquote bei 66,7 %. Innerhalb der ersten drei Jahre traten in dieser Gruppe 7 der 8 Ereignisse auf (**Tabelle 32**). Der Log Rank Test bei der Gegenüberstellung der drei Risikoklassen lieferte kein signifikantes Ergebnis, aber mit einem p-Wert von 0,069 ist ein Trend zu erkennen.

Tabelle 32: Kaplan Meier Kurven der Risikoklassen im Testdatensatz

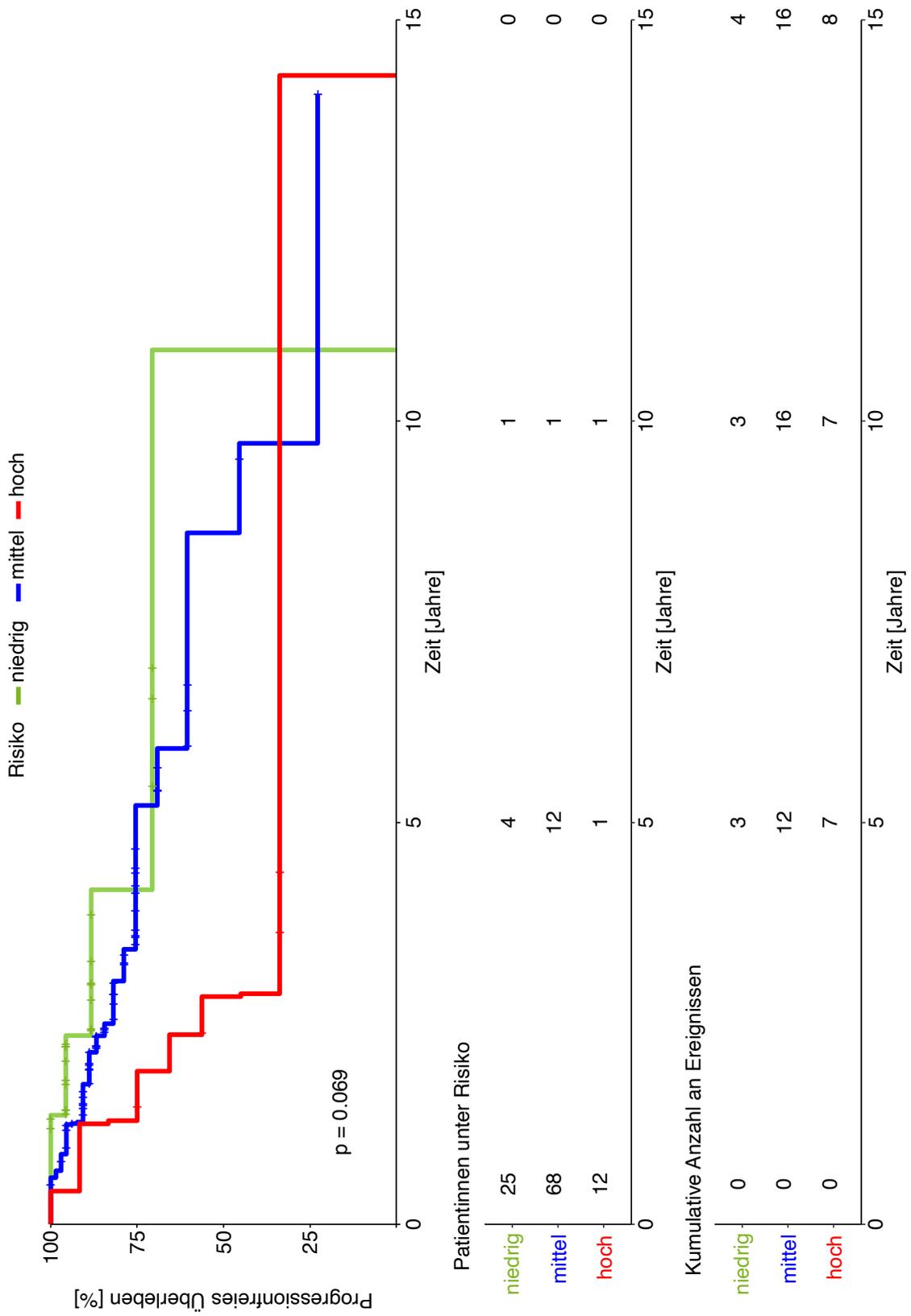


Tabelle 33: Übersicht über das progressionsfreie Überleben der Risikoklassen im Testdatensatz

Risiko	n	Ereignisse	Median	95 % Konfidenzbereich	
				Untere Grenze	Obere Grenze
Niedrig	25	4	10,89	4,17	
Mittel	68	16	8,61	5,93	
Hoch	12	8	2,84	1,91	

3.6.4 Betrachtung der Risikoklassen in den ersten fünf Jahren

Wird der Zeitabschnitt der ersten fünf Jahre betrachtet, ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Risikogruppen ($p = 0,0058$) (Tabelle 35). Die post hoc Analyse ergab dabei signifikante Unterschiede zwischen der Hochrisikogruppe und den beiden anderen Risikogruppen (Tabelle 36).

Tabelle 34: Kaplan Meier Kurven der Risikoklassen im Testdatensatz der ersten 5 Jahre

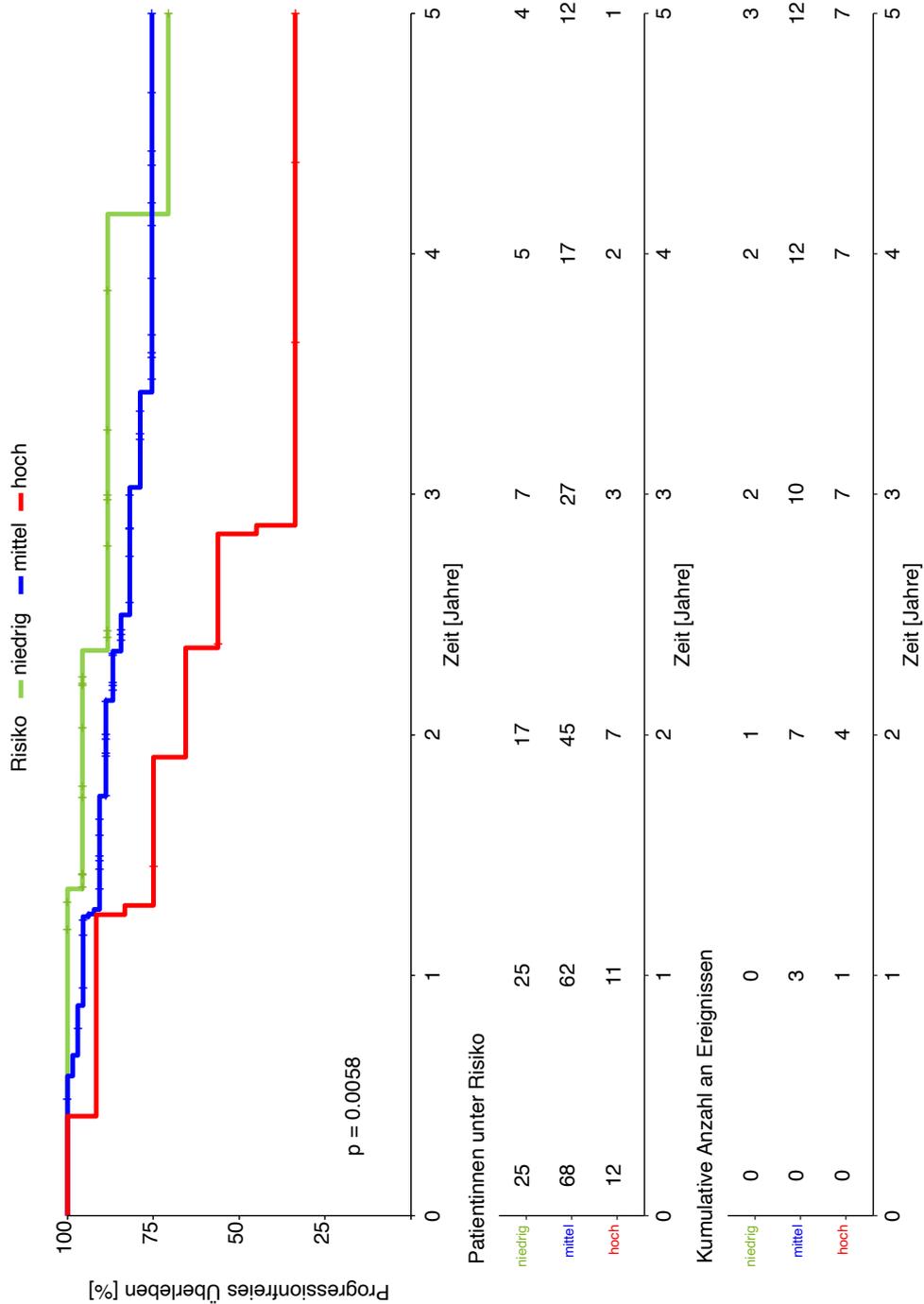


Tabelle 35: Post hoc Tests der Risikoklassen im Testdatensatz in den ersten 5 Jahren

	niedriges Risiko	mittleres Risiko
mittleres Risiko	0,581	
hohes Risiko	0,015	0,014

3.7 Gegenüberstellung der drei Risikomodelle

Im Anschluss an die Anwendung der neuen Parameter wurden die Patientinnen des Testdatensatzes mit den beiden gebräuchlichsten Regressionsklassifikationen, dem RCB anhand des Online-Tools des MD Anderson Cancer Centers und der Klassifikation nach Sinn et al., bewertet.

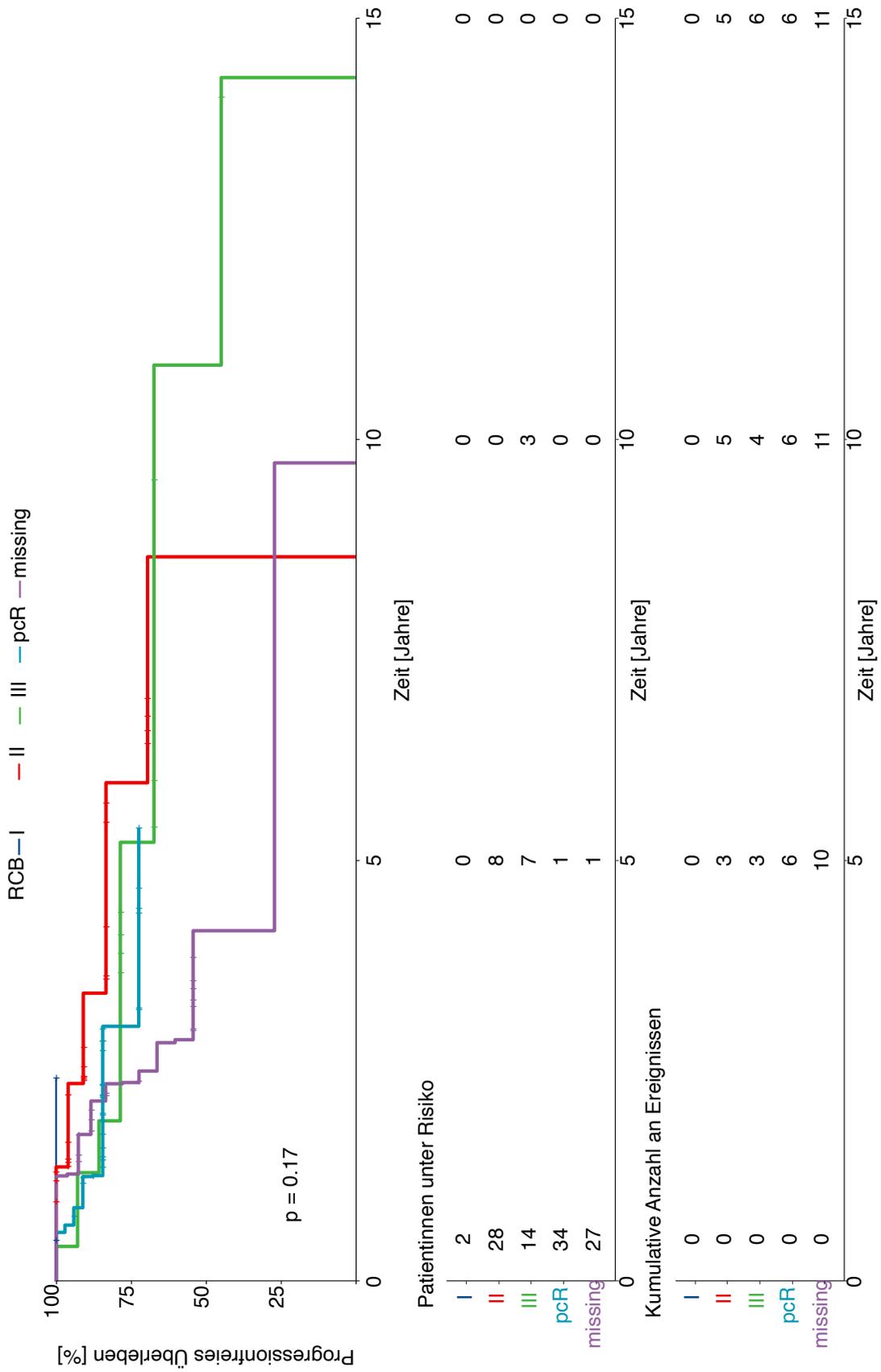
3.7.1 Klassifikation RCB

Die Patientinnen wurden anhand der Parameter in die vier oben beschriebenen Gruppen eingeteilt, wobei 27 Fälle, aufgrund von meist fehlenden Angaben zur Größe der Lymphknoten, nicht bewertet werden konnten, da sie im vorliegenden Teil des initialen Befund nicht aufgeführt worden. Dies führte insgesamt zu einer kleinen Fallzahl, die jedoch zwecks Vergleichbarkeit in Kauf genommen wurde.

Die Gruppe I, die eine partielle Remission darstellt, ist mit nur zwei Patientinnen sehr klein, wobei die Gruppe der Komplettremission und der partiellen Remission II eine sich ähnelnde Größe mit 28 bzw. 34 Patientinnen aufweisen.

Die vier RCB-Klassen wiesen keine signifikant unterschiedlichen Verläufe über das progressionsfreie Überleben über die Zeit auf ($p = 0,8$, **(Tabelle 9)**).

Tabelle 36: Kaplan Meier Kurven der RCB Klassen im Testdatensatz



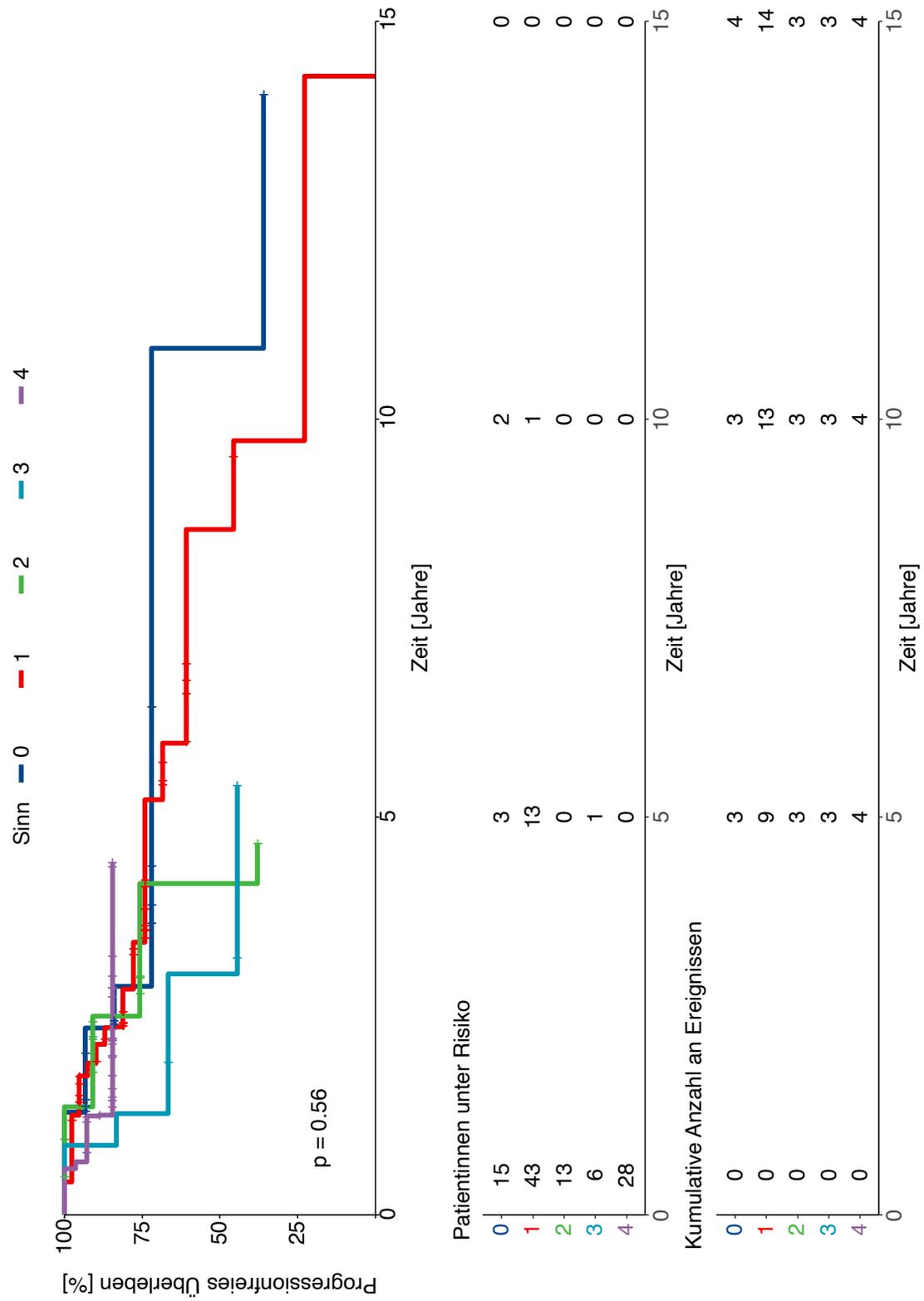
3.7.2 Klassifikation nach Sinn

Die in Deutschland gebräuchlichste Klassifikation ist, wie oben beschrieben, die Klassifikation nach Sinn et al. Da diese Klassifikation durch die Mitarbeitenden in der Pathologie Hamburg West regelhaft vorgenommen wird, konnten die Klassen aus dem Befund entnommen werden. Es wurden also die 105 Fälle des Testdatensatzes auf ihre Sinn-Klassifikation hin ergänzt.

In dieser Klassifikation ist auffällig, dass gerade die mittleren Klassen Sinn 2 und Sinn 3 eher unterrepräsentiert sind, mit 13 und 6 Fällen, wobei die extremere Ausprägung wie „keine“ oder „nur sehr geringe Regression“ (Sinn 0 und Sinn 1) und die beste Klasse (Sinn 4) die höchsten Fallzahlen beinhalten.

Beim Vergleich des progressionsfreien Überlebens über die Zeit innerhalb der unterschiedlichen Sinn-Klassen zeigen sich bei einem p-Wert von 0,56 keine signifikanten Unterschiede in dem hier untersuchten Kollektiv.

Tabelle 37: Kaplan Meier Kurven in der Sinn Klassifikation im Testdatensatz



3.8 Vergleich RCB vs. Sinn vs. Altona regression model (ARM)

Abbildung 14 zeigt die AUROC-Werte zu den einzelnen Ereigniszeitpunkten im Testdatensatz. Die AUC-Werte der drei Klassifikationen starten unterschiedlich, zeigen in den ersten zwei postoperativen Jahren einen ähnlichen Verlauf. Ab dem dritten Jahr fällt die Kurve der Sinn-Klassifikation konstant ab, die Kurve der RCB-Klassifikation ebenfalls nach dem vierten Jahr. Die Kurve des ARM kann einen Wert von etwa 0,6 über die postoperativen Jahre drei bis zehn halten. Der Bereich unter den Kurven, der iAUC Wert, lag bei dem ARM bei 0,565 und damit signifikant über den Werten von Sinn (iAUC = 0,386, $p = 0,0015$) und RCB (iAUC = 0,356, $p = 0,0001$), entsprechend der besten Aussagekraft für die Prognoseeinschätzung über die Zeit.

Die Bereiche unter den Kurven zwischen RCB und Sinn unterschieden sich ebenfalls signifikant voneinander. Es kann also eine Reihenfolge der iAUC Werte festgelegt werden die darlegt, dass die Klassifikation nach ARM die Gruppen besser einteilt als als Sinn et. all und dieser wiederum besser als der RCB.

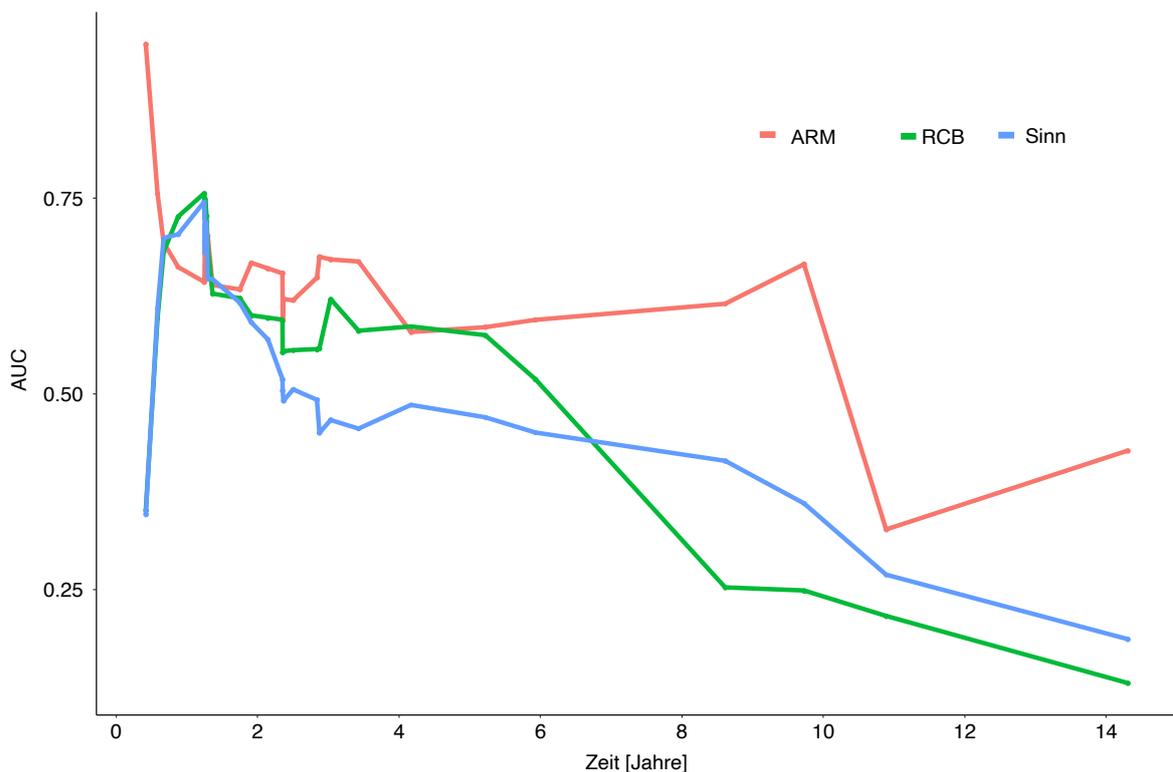


Abbildung 14: Darstellung der Area under the curve (AUROC-Werte) über 15 Jahre der drei verglichenen Klassifikationen

Beim Vergleich der Konkordanzwerte lag das ARM ebenfalls über denen der anderen beiden Klassifikatoren, allerdings nicht signifikant.

Tabelle 38: iAUC-Werte der einzelnen Klassifikationen

	iAUC	Concordance
ARM	0,565	0,746
Sinn	0,386	0,591
RCB	0,356	0,64

Tabelle 39: iAUC-Werte der Klassifikationen gegeneinander

	iAUC	Concordance
ARM vs. Sinn	0,0015	0,0863
ARM vs. RCB	0,0001	0,1356
Sinn vs. RCB	0,0148	0,1965

4 Diskussion

Die Fragestellung der vorliegenden Arbeit lautet: Ist es möglich, eine Regressionsklassifikation zu entwickeln, die das progressionsfreie Überleben von Patientinnen, die nach der Diagnose Mammakarzinom eine neoadjuvante Chemotherapie erhalten haben, besser vorher zu sagen als die bisher zur Verfügung stehenden es ermöglichen?

Zu diesem Zweck wurden zwei der am häufigsten angewandten, bereits bestehenden Klassifikationen - das Regressionsgrading nach Sinn et al. sowie die Residual Cancer Burden (RCB) des MD Anderson Cancer Center - anhand des von uns untersuchten Kollektivs überprüft und die Ergebnisse mit dem hier neu entwickelten Modell - dem Altonaer Regression Model (ARM) - verglichen, um zu einer präziseren individuellen Therapieverlaufplanung und genaueren Prognosemöglichkeiten zu gelangen, als es die bisherigen Klassifikationen zulassen.

4.1 Limitation von Material und Methoden

In das hier untersuchte Kollektiv wurden ausschließlich Patientinnen eingeschlossen, die mit der Diagnose Mammakarzinom eine neoadjuvante Chemotherapie erhalten haben.

Unabhängig vom möglichen Einfluss auf Verlauf und Therapieerfolg wurden Parameter wie z.B. Hormonrezeptor-Status oder HER2-Status nicht gesondert berücksichtigt, um die neue Klassifikation für alle neoadjuvant therapierten Fälle und somit ein möglichst großes Kollektiv an Patientinnen anwendbar zu machen.

Eine Reihe von Kriterien beeinflusst die Entscheidung für eine neoadjuvanten Chemotherapie. Dazu gehören: Größe und Wachstumsgeschwindigkeit eines Tumors, Operabilität, Entzündungsstatus in Bezug auf den Gehalt an tumorinfiltrierten Lymphozyten (TIL) und das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen.

Neben den genannten spezifischen Kriterien spielen selbstverständlich der allgemeine Gesundheitszustand der Patientin sowie Alter und Komorbiditäten eine entscheidende Rolle. Das hier untersuchte Kollektiv weist naturgemäß auch in Bezug auf dies begleitenden Kriterien eine große Diversität auf. Unstrittig ist, dass diese unterschiedlichen anamnestischen Charakteristika einen großen Einfluss auf den Therapieerfolg nehmen können.

So befindet sich zum Beispiel im Kollektiv eine 79-jährige Patientin mit einem sehr großen, schlecht differenzierten Karzinom und hohem Proliferationsindex (KI67). Hier ist selbstverständlich von einer schlechteren Prognose auszugehen als bei der ebenso im Kollektiv befindlichen 31-jährigen Patientin mit einem 1,1 cm durchmessenden, kleinen, gut differenzierten Karzinom ohne Lymphknotenmetastasen und mit niedrigem Proliferationsindex.

Eine groß angelegte Metaanalyse der Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) die zehn Studien, die in den Jahren 1983 bis 2002 angelegt wurden und nahezu 4800 Brustkrebspatientinnen umfassen, hat zum Ergebnis, dass insbesondere Frauen mit kleinen, Östrogenrezeptor-negativen und Progesteronrezeptor-negativen, oder High-grade Tumoren am meisten von der neoadjuvanten Chemotherapie profitieren. Faktoren wie Alter oder Nodalstatus hatten in dieser Metaanalyse keinen großen Einfluss auf das Ergebnis der Therapie. (Asselain et al., 2018)

Die 518 Patientinnen des hier untersuchten Kollektivs wurden über einen Zeitraum von annähernd 20 Jahren (2001 - 2019) diagnostiziert, behandelt und in die Tumordatenbank aufgenommen. Damit ergab sich die Möglichkeit die Patientinnen über Erst- und Follow-up Fragebögen zu kontaktieren und somit deren weiteren Krankheits- bzw. Genesungsverlauf nachzuverfolgen.

Alle Patientinnen wurden nach den zum jeweiligen Zeitpunkt geltenden Leitlinien bzw. Therapieschemata behandelt. Aufgrund des langen Beobachtungszeitraums haben sich diese Modalitäten selbstverständlich laufend verändert und Therapieergebnisse beeinflusst. Dies führt zu dem Umstand, dass auch die frühen Fälle in die Betrachtung einbezogen wurden und diese noch anderen Auswahlkriterien unterlagen sowie anders behandelt worden sind.

Die erste S3 Leitlinie zum Thema „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms der Frau“ wurde im Jahre 2004 erarbeitet. (Onkologie, 2004) Hier wird die neoadjuvante Chemotherapie noch lediglich als neue Behandlungsalternative beschrieben, allerdings nur für Frauen, die eine empfohlene Mastektomie nicht wünschten.

Die aktuelle interdisziplinäre Leitlinie 4.3. aus dem Jahre 2020 beschreibt die neoadjuvant mittlerweile als Standardtherapie bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenen, primär inoperablen oder inflammatorischen Mammakarzinomen und sieht diese sogar der gleichen Therapie im adjuvanten Setting überlegen. Auch bei HER2-positiven Karzinomen und triple-negativen Tumoren wird von einer größeren Wahrscheinlichkeit einer Komplettremission berichtet. (Onkologie, 2021) Die Änderungen und Anpassungen der Leitlinien und die zunehmende Relevanz der neoadjuvanten Chemotherapie spiegeln somit den Wandel in den Therapiemöglichkeiten des Mammakarzinoms gerade in der jüngeren Vergangenheit wider. Auch hinsichtlich der Behandlungsdauer, der Anzahl der Zyklen und Dosen und insbesondere der eingesetzten Chemotherapeutika ist die Entwicklung in den letzten zehn Jahren rasant. Hier können zunehmend multimodale Therapieansätze angewandt werden, die immer besser und genauer an die individuelle Konstellation des Tumors einer Patientin zugeschnitten werden können.

In der vorliegenden Arbeit wurde bewusst keine Unterscheidung gemacht, ob lediglich eine neoadjuvante Chemotherapie oder zusätzlich eine endokrine Therapie oder eine Antikörperbehandlung zum Einsatz kam. Auch die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie im Verlauf wurde nicht in die Betrachtung einbezogen.

Ein weiterer Faktor, der über die in der Tumordatenbank enthaltenen Daten nicht abgebildet werden konnte, ist die jeweilige Behandlungsdauer einer Patientin. Es besteht hierbei immer die Möglichkeit, dass eine Frau die neoadjuvante Behandlung vor Beendigung des Schemas aus unterschiedlichen Gründen abbricht und dadurch das Behandlungsergebnis beeinflusst wird.

Auch wenn einige Limitationen innerhalb des hier untersuchten Kollektivs bestehen, stellt das im Rahmen dieser Arbeit untersuchte Patientenkollektiv dennoch einen weiteren Ansatz zur Erstellung eines neuen Regressionklassifizierungsmodells dar. Das ARM ist somit ein vielversprechendes Instrument, um individuellere Therapieoptionen in der neoadjuvanten Chemotherapie zu implementieren und demnach mit hoher Wahrscheinlichkeit ein progressionsfreies Überleben der Betroffenen zu ermöglichen.

4.2 Inhaltliche Diskussion

Das Mammakarzinom ist nach wie vor bei Frauen jeden Alters die häufigste maligne Tumorerkrankung sowohl in Europa als auch auf der Welt.

Es ist auch weiterhin weltweit die häufigste Todesursache bei Frauen.

Schon seit längerer Zeit wird das Mammakarzinom nicht mehr nur als alleinige Lokalerkrankung angesehen, sondern gilt vielmehr als Systemerkrankung. Das hatte zur Folge, dass die Therapiekonzepte daran angepasst wurden und man den systemischen Teil der Behandlung zunehmend in den Fokus genommen hat. Dies hat in der jüngeren Vergangenheit zu einer deutlichen Verbesserung des Verlaufs der Erkrankungen und der Prognose für die Patientinnen geführt. (Ditsch und Untch, 2022)

Diese positiven Entwicklungen zeigen, dass es unabdingbar ist, weiterführende, zielgerichtete Forschungen zu betreiben, um die Behandlungsmöglichkeiten weiter zu verbessern und daraus resultierend die Mortalitätsrate zu senken.

Da die Therapiemöglichkeiten immer individueller zugeschnitten werden können, ist es unverzichtbar die pathologische Differenzierung der Tumoren zu erweitern und zu präzisieren, um damit noch genauere Kriterien zu erhalten. Nur so wird es möglich sein, dem Therapeuten für jede individuelle Patientin zu einem frühestmöglichen Zeitpunkt die Information über die Wirksamkeit der eingeleiteten Behandlung zur Verfügung zu stellen.

Es wurde in der vorliegenden Arbeit anhand der 518 ausgewerteten Fälle Merkmale identifiziert, die es ermöglichen, drei Risikoklassen zu bilden. **(Tabelle 33)**

Die Risikoklassen unterscheiden sich signifikant in der Wahrscheinlichkeit eines progressionsfreien Überlebens über 5 und 15 Jahre.

Im Vergleich mit den bisher erwähnten aktuell angewandten Klassifikationen nach Sinn et al. und dem RCB zeigte sich in der von uns erarbeiteten Altonaer Regression Model eine deutliche Überlegenheit hinsichtlich der Signifikanz relevanter Kriterien .

Durch dieses neu erstellte Regressionsklassifikationsmodell kann es möglich sein den Erfolg einer neoadjuvanten Therapie standardisierter und gleichzeitig detaillierter zu ermitteln.

Die Entscheidungskriterien, die zur Behandlung der Patientinnen mit einer neoadjuvanten Chemotherapie geführt haben, variieren stark. Dies gilt für die Gesamtheit der an Brustkrebs erkrankten Frau ebenso wie für das hier untersuchte Kollektiv. Wurde vor vielen Jahren noch einem hohen Anteil der erkrankten Patientinnen jüngerer Alters zu einer Chemotherapie geraten, geht der Trend in der jüngeren Vergangenheit eher zu einer Deeskalation der Therapie. Erste Ergebnisse aktueller Studien zum Thema Deeskalation innerhalb des Therapieschemas konnten allerdings noch keine überzeugenden Ergebnisse liefern. (Cortes et al., 2020) Zur Vermeidung von Untertherapie und mangelnder Wirksamkeit ist es unerlässlich stets leitliniengerecht den Goldstandard einzuhalten.

Bisher beinhalteten die Entscheidungskriterien zur Anwendung einer neoadjuvanten Chemotherapie z. B. besonders große oder schnell wachsende Tumore, initial inoperable oder inflammatorische Karzinome. Zusätzlich werden auch regelmäßig Kriterien wie der Lymphknotenstatus berücksichtigt. Laut aktueller Leitlinien bzw. Empfehlungen der „Arbeitsgemeinschaft gynäkologische Onkologie e.V.“ erhöht jedoch auch einige weiterer prädikative Faktoren die Wahrscheinlichkeit für ein positives Ansprechen auf die NACT. Diese Therapie strebt an, im Optimalfall eine pathologische Komplettremission (pCR) zu erzielen.

Das Fehlen von Lymphknotenmetastasen (N0), der G3-Status, ein negativer Hormonrezeptor-Status, bzw. das Vorliegen eines triplen negativen Karzinoms (TNBC), sowie ein positiver HER2-Status zählen zu den besten prädikativen Faktoren für ein optimales Ansprechen auf die NACT und somit für das Erreichen einer Komplettremission. Der histologische Subtyp eines metaplastischen oder eines invaliden lobulären Karzinoms sind negative bis sehr negative prädikative Faktoren für das erfolgreiche Ansprechen auf die NACT. (Onkologie, 2022)

Eine aktuellere Studie aus 2020 zeigt, dass der Einsatz der neoadjuvanten Chemotherapie einen zunehmend positiven Einfluss auf das Erreichen der pathologischen Komplettremis-

sion (definiert als ypTO, ypNO) hat.(Riedel et al., 2020) So ist der Prozentsatz einer pathologischen Komplettremission der neoadjuvant behandelten Patientinnen in den Jahren 2008 bis 2017 von 15 % auf 34 % angestiegen.

Gerade die HER2-positiven und Hormonrezeptor-negativen Tumoren zeigen ein deutliches Ansteigen der pathologischen Komplettremissionsrate auf 42,5 % im Jahre 2017. Auch andere Subtypen zeigen ein besseres Ansprechen über die Jahre. Vergleicht man die neoadjuvante mit der adjuvanten Chemotherapie, so ähneln sich die Überlebensdaten bei gleicher Dosis und gleicher Anzahl an Zyklen laut aktueller deutscher Studien.(Schmid et al., 2022)

Dennoch ist der neoadjuvanten Chemotherapie der Vorzug zu geben, da eine Verbesserung der Option zur brusterhaltenden Therapie, sowie eine Senkung der Rate der axillären Lymphadenektomie zu verzeichnen ist. Zudem kommt es nach NACT häufiger zu einer pathologischen Komplettremission.(Ditsch und Untch, 2022) All diese Erhebungen zeigen allerdings auch, dass es neben den standardmäßig erhobenen Faktoren noch weitere pathologische Parameter geben muss, die das Ansprechen auf die neoadjuvante Chemotherapie beeinflussen.

Es stellt sich die Frage, warum trotz steigender Zahlen pathologischer Komplettremissionen noch immer ein hoher Prozentsatz der Tumore nicht oder nicht komplett auf die neoadjuvante Chemotherapie ansprechen.

Im Laufe des hier vorliegenden Betrachtungszeitraums von 2001 bis 2019 ist nicht nur die Forschung in Bezug auf die Behandlung von Patientinnen mit Brustkrebs erheblich vorangeschritten, auch die Therapiestandards haben sich deutlich verändert bzw. verschoben.

Wurden in Deutschland im Jahr 2007 nur 5 % der Patientinnen mit einer neoadjuvanten Chemotherapie behandelt, waren es in 2017 schon 18 %. Der Prozentsatz der adjuvant chemotherapeutisch versorgten Patientinnen ist im gleichen Zeitraum von 40 % auf 20 % gesunken.(Ortmann et al., 2022)

Laut Deutschen Krebsregister lag die Neuerkrankungsrate im Jahr 2017 bei 69390 Frauen, 18 % dieser neuerkrankten Patientinnen wurden mit einer neoadjuvanten Chemotherapie behandelt, was einer absoluten Zahl von 12490 Frauen in ganz Deutschland in 2017 entspricht.

Um die Anzahl der im Kollektiv dieser Arbeit eingeschlossenen Fälle einordnen zu können, möchte ich an dieser Stelle darauf hinweisen, dass in Hamburg laut Hamburgischem Krebsregister 1522 Patientinnen mit einer Brustkrebsneuerkrankung im Jahr 2017 registriert wurden. Legt man den Prozentsatz Gesamtdeutschlands zugrunde ergibt sich eine absolute Zahl von 274 neoadjuvant behandelten Patientinnen in Hamburg im besagten Jahr.

In der Annahme einer jährlichen Steigerung von 1 % haben sich in den Jahren 2001 bis 2019 in Hamburg etwas ca. 5000 Patientinnen einer neoadjuvanten Chemotherapie unterzogen. Die hier eingeschlossenen 518 Fälle entsprechen also gut 10 % aller in diesen 18 Jahren behandelten Patientinnen. (Robert-Koch-Institut, 2022)

An früheren Arbeiten zu diesem Thema wurde zu Recht kritisiert, dass die Anzahl der untersuchten Fälle zu gering gewesen sei. Dieser Kritikpunkt trifft in der vorliegenden Untersuchung sicherlich nicht zu.

Um die hier erarbeitete neue Klassifikation richtig einordnen zu können muss noch einmal ein Blick auf die aktuell verwendeten Klassifikationen geworfen werden. Es ist erkennbar, dass weitere Möglichkeiten der pathologischen Evaluation des postneoadjuvanten Operationspräparates bestehen, die in dieser Arbeit erstmalig entsprechend gewichtet werden. Ein offenkundiger Mangel der aktuell, gerade in Deutschland, verwendeten Klassifikation sind die geringen Fallzahlen und das lange Zurückliegen der Arbeiten, die der bisherigen Klassifikationen zugrunde liegen. Studien, die vor knapp 30 Jahren und die lediglich 51 Probandinnen beinhalten können auf die aktuelle Situation nicht hinlänglich projiziert werden.

Die vorliegende Arbeit betrachtet einen aktuelleren Zeitraum und bildet naturgemäß neuere Veränderungen in Behandlungsplanung und Ablauf ab. Der nächste Kritikpunkt ist die Inhomogenität der untersuchten Faktoren. So bewerten insbesondere die Klassifikationen, die in dieser Arbeit in die erste Generation eingeordnet worden sind (1986 bis 1998) hauptsächlich Faktoren wie die Größe des Residualtumors und das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen, in einigen Fällen zusätzlich die morphologischen Effekte und die Zelleigenschaften. Nur die Klassifikation nach Chevalier et al. bezieht das Vorhandensein einer in-situ Komponente nach stattgehabter neoadjuvanter Chemotherapie mit ein.

Die neueren Klassifikationen (2003 bis 2015), von denen in Deutschland allerdings nur die Residual Cancer Burden (RCB) relevante Anwendung findet, sind etwas umfangreicher hinsichtlich der Größe des Kollektivs und des Umfangs der betrachteten Parameter, jedoch mangelt es noch immer an Aktualität.

Immerhin werde vom RCB neben der Größe des Residualtumors und der befallenen Lymphknoten auch die Zelldichte in Bezug auf das Gesamtvolumen des Resttumors berechnet. (H.P. Sinn 1994) (Chevallier B., 1995) (Symmans et al., 2007)

In der vorliegenden Arbeit ist es gelungen die bereits vorhandenen Parameter um weitere zu ergänzen, die die prognostische Aussagekraft erheblich verbessern können. Somit

konnte eine umfassendere Betrachtung erreicht werden, die sowohl die tradierten Parameter einbezieht, als auch weitere signifikant wichtige Informationen hinzufügt. Auf diese Weise konnten vorangegangene Arbeiten entscheidend weiterentwickelt werden.

Neben der Tumorgeometrie und der Größe des Tumorbetts wurde zusätzlich das Verteilungsmuster, die Dichte sowie die Zellform der noch verbliebenen Tumorzellen analysiert.

Das umgebende Stroma wurde auf dessen Beschaffenheit nach der neoadjuvanten Chemotherapie hin untersucht. Neben dem Vorhandensein eines Ductalen Carcinoma in-situ (DICS) wurde auch die Ausprägung einer Entzündungsreaktion im Bereich des Tumorbetts als mögliches prognostisches Kriterium evaluiert. All diese Faktoren wurden in den bisherigen Klassifikationen nicht oder nicht in diesem Umfang berücksichtigt.

Bei der Analyse der stetigen Kriterien, - Anzahl der befallenen Lymphknoten, größte Ausdehnung des Residualtumors, Größe des Tumorbetts, größter zusammenhängender Tumorzellverband, vertikale und horizontale Ausdehnung - in Bezug zum progressionsfreien Überleben im weiteren Verlauf über die beobachtete Zeit, gab es signifikante Unterschiede in der absoluten Anzahl der befallenen Lymphknoten, in der generellen größten Ausdehnung des Residualtumors, der Größe des Tumorbetts sowie im Speziellen in der horizontalen Ausdehnung des Residualtumors.

Besonders die Tatsache, dass die absolute Anzahl der befallenen Lymphknoten ein relevantes prognostisches Kriterium darstellt, wurde insbesondere in der in Deutschland gebräuchlichen Klassifikation nach Sinn et. al nicht betrachtet oder als nicht signifikant eingeschätzt.

Bei der Betrachtung der neu erhobenen Parameter konnte gezeigt werden, dass auch die Heterogenität, Dichte, Zellform und Umgebungsstroma signifikante Kriterien für die Prognose des progressionsfreien Überlebens über die beobachtete Zeit darstellen. So haben Patientinnen mit einem fokalen Residualtumor die geringste mediane Überlebenszeit. (7,7 Jahre 95 % KI [4,8 - 9,7])

Auch in Bezug auf die Dichte konnte eine „ungünstigste“ Gruppe identifiziert werden, nämlich jene mit einer hohen Dichte an residualen Tumorzellen.

Die Betrachtung der Zellform ergab, dass Patientinnen mit einem Tumor der Zellform III, d.h. einer hohen Proliferationsrate und einem „aggressiven“ Aussehen der Tumorzellen ein signifikant kürzeres, medianes, progressionsfreies Überleben zu erwarten haben als jene ohne Residualtumor oder der Zellform II. ($p = 0,010$ und $p = 0,029$)

Mithilfe eines Entscheidungsbaumes konnten die unterschiedlichen Variablen hinsichtlich der Prognose des progressionsfreien Überlebens in eine Hierarchie gebracht werden, die

schlussendlich in einer Einteilung in fünf finale Endknoten resultiert. So ist das Vorhandensein eines Residualtumors mit einer Größe von $> 3\text{ cm}$ mit der schlechtesten Prognose vergesellschaftet. Ist der Residualtumor allerdings $\leq 3\text{ cm}$, ist im Weiteren das Betrachten der befallenen Lymphknoten von Signifikanz.

Sind keine befallenen Lymphknoten vorhanden, hat es sich als relevant erwiesen zu differenzieren, ob der Tumor $>$ oder \leq als $1,8\text{ cm}$ ist.

Die beste Prognose ergibt sich, wenn der Tumor $< 1,8\text{ cm}$ misst und dann die Zellform als Kriterium hinzugezogen wird. Ergibt die Zellform die Ausprägung II oder III, ist die Gruppe mit der besten Prognose erreicht.

Warum das Vorhandensein einer höhergradigen Zellform mit einer besseren Prognose assoziiert ist, konnte an diese Stelle nicht abschließend geklärt werden. Es gibt Quellen, die diesen Effekt ebenfalls beschreiben, die aber keine eindeutige Erklärung für diese Beobachtung liefern. Dies sollte in Zukunft unbedingt Anlass zu weiteren Forschungen geben. (Briffod et al., 1989, Rajan et al., 2004)

Abschließend konnten die Ergebnisse in drei signifikant unterschiedliche Risikogruppen zusammengefasst werden. Die drei Gruppen definieren ein niedriges Risiko, mittleres Risiko und ein hohes Risiko, im Laufe der Zeit ein Ereignis zu erleiden, d.h. in Rezidiv oder eine Metastase zu entwickeln oder zu versterben. Die Ereignisquote liegt bei der niedrigen Risikoklasse bei 16% mit einer medianen progressionsfreien Überlebenszeit von $10,9\text{ Jahren}$. (95% KI [(4,2 - NA)]) Die Patientinnen, die der Hochrisikogruppe angehören hatten ein medianes progressionsfreies Überleben von $2,8\text{ Jahren}$ (95% KI [1,2 - NA])

Insbesondere bei der Betrachtung der ersten fünf Jahre ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Risikogruppen. Die Analyse zeigt ebenfalls, dass die meisten Ereignisse in den ersten drei bis fünf Jahren auftreten.

Diese Information hinsichtlich der jeweiligen Prognose bietet die Möglichkeit eine weitere, präziserer, zeitnahe Therapieempfehlung auszusprechen.

Es ist durchaus zu bestätigen, dass die bislang in den gängigen Klassifikationen erhobenen Kriterien wie Größe des Residualtumors und Lymphknotenbefall eine wichtige Bedeutung haben. Es ist uns aber gelungen, u.a. durch die Bestimmung der Zellform wichtige zusätzliche Informationen zu einer genaueren Einteilung der Risikogruppen zu erlangen.

Um einen direkten Vergleich der in Deutschland gängigsten Klassifikationen zu erhalten, wurden der Residual Cancer Burden (RCB), sowie die Klassifikation nach Sinn et al. auf das vorhandene Kollektiv angewendet. Hierbei ergab sich, dass beide Klassifikationen keine

signifikant unterschiedlichen Verläufe in den eingeteilten Gruppen in Bezug auf das progressionsfreie Überleben über die beobachtete Zeit in unserem Kollektiv aufweisen. (RCB: $p = 0,8$; Sinn $p = 0,56$)

Die direkte Gegenüberstellung der AUROC-Werte der drei Klassifikationen zeigt, dass gerade im Verlauf über die beobachtete Zeit das Altonaer Regression Model (ARM) eine signifikant besserer Aussage über das progressionsfreie Überleben zulässt. **(Tabelle 39)**

So liegen die „Area under the curve“ (AUC) Werte von Sinn (iAUC = 0,386) und RCB (iAUC = 0,356) deutlich unter dem des ARM (iAUC = 0,565).

Durch die vorliegende Untersuchung neuer Parameter anhand eines aktuellen und umfassenden Kollektivs neoadjuvant vorbehandelter Mammakarzinompatientinnen eine derartige Ergänzung der bereits regelmäßig untersuchten Kriterien vorzunehmen, die es ermöglicht, die Patientinnen noch präziser in Risikoklassen einzuteilen und ihnen somit eine zuverlässigere Aussage über die statistische Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Ereignisses zu geben.

Im Weiteren kann daraus eine gute und genauere Entscheidungsgrundlage für den weiteren Therapieverlauf abgeleitet werden.

Die Histopathologie hat die Tumorthherapie immer fundamental begleitet und machte mit ihren Instrumenten therapeutische Ergebnisse der Behandlung fassbar. Das führte zu der Frage, ist es möglich anhand histopathologischer Befunde einen Therapieeffekt, ob positiv oder negativ, genauer vorherzusagen. Dazu bedarf es einer umfangreichen Datenbank und präziser wissenschaftlicher Fragestellungen. Mit zunehmender Qualität der Untersuchungsmethoden und immer weiterwachsenden Patientenkollektiven konnten konkretere Eingrenzungen und zielgerichtete Studien durchgeführt werden. Dies hat dazu beigetragen, dass die Krebsbehandlung auf jeder Ebene weltweit rasante Fortschritte machen konnte.

In der vorliegenden Arbeit ging es im weitesten Sinne darum, den Therapeuten Kriterien an die Hand zu geben, die es ihnen ermöglichen, die individuelle Therapie ihrer Patientinnen anzupassen und letztendlich damit der Patientin konkretere Perspektive geben zu können.

Wenn es gelingt, weniger belastende und invasive Therapien einzusetzen und dennoch einen messbaren Effekt auf den Verlauf der Krankheit zu erzielen hat eine modernisierte, erweiterte Risikoklassifikation ihre Berechtigung. Dazu kommt natürlich ein nicht zu vernachlässigendes Einsparpotential an medizinischen Ressourcen. Beispielsweise kann auf Therapien verzichtet werden, die messbar nicht den erhofften Effekt erzielen.

Das Mammakarzinom wird zunehmend - wie bereits eingangs ausgeführt - als systemische Erkrankung wahrgenommen. Das bedeutet, dass die Gefahr besteht in der Therapie über

das Ziel hinauszuschießen, bzw. Wege zu beschreiten, die eher belastend als hilfreich sind. Hier ist es gelungen histopathologische Kriterien zu erstellen, die den Effekt einer neoadjuvanten Chemotherapie bei bestimmten Tumorkonstellationen vorherzusagen.

Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit analysierte 518 Fälle von Brustkrebs die neoadjuvant behandelten wurden. Es wurde eine neue Regressionsklassifikation identifiziert, die das progressionsfreie Überleben von Brustkrebspatientinnen nach neoadjuvanter Chemotherapie besser voraussagen kann als bisher gebräuchlichen Modellen. Das neue "Altonaer Regression Modell" (ARM) erwies sich als überlegen, insbesondere in Bezug auf die Überlebensprognose über 5, indem es zusätzliche pathologische Faktoren wie Tumordichte, Zellform und umgebendes Stroma berücksichtigt.

Die Studie zeigt, dass bestimmte Tumor- und Zellmerkmale, wie die Anzahl befallener Lymphknoten, Residualtumorgröße und Zellform, das progressionsfreie Überleben signifikant beeinflussen. Anhand eines Entscheidungsbaums wurden drei Risikogruppen mit unterschiedlicher Überlebenswahrscheinlichkeit identifiziert. Die höchste Überlebenswahrscheinlichkeit lag bei kleinen Residualtumoren ohne Lymphknotenbefall.

Das ARM-Modell bietet nicht nur eine präzisere Klassifikation und damit eine bessere Vorhersagbarkeit der Prognose der betroffenen Patientinnen, sondern erleichtert basierend darauf ebenfalls die Entscheidungsfindung über das weitere therapeutische Vorgehen.

Abstract

This study analyzed 518 cases of breast cancer treated with neoadjuvant therapy and identified a new regression classification model that can predict progression-free survival in breast cancer patients post-neoadjuvant chemotherapy more accurately than commonly used models. The new "Altona Regression Model" (ARM) demonstrated superior predictive capability, especially for 5-year survival outcomes, by incorporating additional pathological factors such as tumor density, cell morphology, and surrounding stroma.

The study reveals that specific tumor and cellular characteristics—including the number of affected lymph nodes, residual tumor size, and cell morphology—significantly impact progression-free survival. Using a decision tree, three risk groups with distinct survival probabilities were identified, with the highest survival probability observed in patients with small residual tumors and no lymph node involvement.

The ARM model not only provides a more precise classification and improved prognosis prediction for affected patients but also facilitates more informed therapeutic decision-making based on these enhanced prognostic insights.

Literaturverzeichnis

- AHMAD, A. 2019. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, Springer Nature Switzerland AG 2013.
- AKRAM, M., IQBAL, M., DANİYAL, M. & KHAN, A. U. 2017. Awareness and current knowledge of breast cancer. *Biol Res*, 50, 33.
- ALBESHAN, S. M., HOSSAIN, S. Z., MACKEY, M. G. & BRENNAN, P. C. 2020. Can Breast Self-examination and Clinical Breast Examination Along With Increasing Breast Awareness Facilitate Earlier Detection of Breast Cancer in Populations With Advanced Stages at Diagnosis? *Clin Breast Cancer*, 20, 194-200.
- ALLALI, S. & KIROVA, Y. 2021. Radiodermatitis and Fibrosis in the Context of Breast Radiation Therapy: A Critical Review. *Cancers (Basel)*, 13.
- ASSELAIN, B., BARLOW, W., BARTLETT, J., BERGH, J., BERGSTEN-NORDSTRÖM, E., BLISS, J., BOCCARDO, F., BODDINGTON, C., BOGAERTS, J., BONADONNA, G., BRADLEY, R., BRAIN, E., BRAYBROOKE, J., BROET, P., BRYANT, J., BURRETT, J., CAMERON, D., CLARKE, M., COATES, A., COLEMAN, R., COOMBES, R. C., CORREA, C., COSTANTINO, J., CUZICK, J., DANFORTH, D., DAVIDSON, N., DAVIES, C., DAVIES, L., DI LEO, A., DODWELL, D., DOWSETT, M., DUANE, F., EVANS, V., EWERTZ, M., FISHER, B., FORBES, J., FORD, L., GAZET, J.-C., GELBER, R., GETTINS, L., GIANNI, L., GNANT, M., GODWIN, J., GOLDBIRSCHE, A., GOODWIN, P., GRAY, R., HAYES, D., HILL, C., INGLE, J., JAGSI, R., JAKESZ, R., JAMES, S., JANNI, W., LIU, H., LIU, Z., LOHRISCH, C., LOIBL, S., MACKINNON, L., MAKRIS, A., MAMOUNAS, E., MANNU, G., MARTIN, M., MATHOULIN, S., MAURIAC, L., MCGALE, P., MCHUGH, T., MORRIS, P., MUKAI, H., NORTON, L., OHASHI, Y., OLIVOTTO, I., PAIK, S., PAN, H., PETO, R., PICCART, M., PIERCE, L., POORTMANS, P., POWLES, T., PRITCHARD, K., RAGAZ, J., RAINA, V., RAVDIN, P., READ, S., REGAN, M., ROBERTSON, J., RUTGERS, E., SCHOLL, S., SLAMON, D., SÖLKNER, L., SPARANO, J., STEINBERG, S., SUTCLIFFE, R., SWAIN, S., TAYLOR, C., TUTT, A., VALAGUSSA, P., VAN DE VELDE, C., VAN DER HAGE, J., VIALE, G., VON MINCKWITZ, G., et al. 2018. Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. *The Lancet Oncology*, 19, 27-39.
- BRIFFOD, M., SPYRATOS, F., TUBIANA-HULIN, M., PALLUD, C., MAYRAS, C., FILLEUL, A. & ROUËSSÉ, J. 1989. Sequential cytopunctures during preoperative chemotherapy for primary breast carcinoma. Cytomorphologic changes, initial tumor ploidy, and tumor regression. *Cancer*, 63, 631-637.
- BURSTEIN, H. J. 2020. Systemic Therapy for Estrogen Receptor-Positive, HER2-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*, 383, 2557-2570.
- CAIN, H., MACPHERSON, I. R., BERESFORD, M., PINDER, S. E., PONG, J. & DIXON, J. M. 2017. Neoadjuvant Therapy in Early Breast Cancer: Treatment Considerations and Common Debates in Practice. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 29, 642-652.
- CANCER, I. A. F. R. O. 2022. Cancer Today. World Health Organization.
- CHEVALLIER B., C. P., MERROUCHE Y., ROCHE H., FUMOLEAU P., KERBRAT P., GENOT J.Y., FARGEOT P.; OLIVIERT J.P., FIZAMES C., CLAVELT M., YVER A.; COUR CHABERNAUD V. 1995. Lenograstim Prevents Morbidity From Intensive Induction Chemotherapy in the Treatment of Inflammatory Breast Cancer. *J Clin Oncol*.
- CHOLLET, P., ABRIAL, C., DURANDO, X., THIVAT, E., TACCA, O., MOURET-REYNIER, M. A., LEHEURTEUR, M., KWIATKOWSKI, F., DAUPLAT, J. & PENAULT-LLORCA, F. 2008. A new prognostic classification after primary chemotherapy for breast cancer: residual disease in breast and nodes (RDBN). *Cancer J*, 14, 128-32.

- CORTAZAR, P., ZHANG, L., UNTCH, M., MEHTA, K., COSTANTINO, J. P., WOLMARK, N., BONNEFOI, H., CAMERON, D., GIANNI, L., VALAGUSSA, P., SWAIN, S. M., PROWELL, T., LOIBL, S., WICKERHAM, D. L., BOGAERTS, J., BASELGA, J., PEROU, C., BLUMENTHAL, G., BLOHMER, J., MAMOUNAS, E. P., BERGH, J., SEMIGLAZOV, V., JUSTICE, R., EIDTMANN, H., PAIK, S., PICCART, M., SRIDHARA, R., FASCHING, P. A., SLAETS, L., TANG, S., GERBER, B., GEYER, C. E., PAZDUR, R., DITSCH, N., RASTOGI, P., EIERMANN, W. & VON MINCKWITZ, G. 2014. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *The Lancet*, 384, 164-172.
- CORTES, J., GEBHART, G., BORREGO, M. R., STRADELLA, A., BERMEJO, B., ESCRIVÁ, S., MARTÍNEZ, L. C., RIBELLES, N., MARTINEZ, N., ALBACAR, C., PRAT, A., DALENC, F., KHALDOUN, K., SCHMID, P., COLLEONI, M., MARMÉ, F., AFONSO, N., SAMPAYO-CORDERO, M., PÉREZ-GARCÍA, J. M. & LLOMBART-CUSSAC, A. 2020. Chemotherapy (CT) de-escalation using an FDG-PET/CT (F-PET) and pathological response-adapted strategy in HER2[+] early breast cancer (EBC): PHERGain Trial. *Journal of Clinical Oncology*, 38, 503-503.
- DIETERICH, M., GERBER, B. & STUBERT, J. 2019. Einfluss von körperlicher Aktivität und Adipositas auf Inzidenz und Prognose gynäkologischer Tumoren. *Der Gynäkologe*, 52, 482-488.
- DITSCH, N. & UNTCH, M. 2022. Systemtherapie beim Mammakarzinom. *Der Onkologe*, 28, 77-90.
- H.P. SINN, H. S., H.JUNCKERMANN 1994. Histologische Regression des Mammakarzinoms nach primärer (neoadjuvanter) Chemotherapie). Berlin: Kooperationsgemeinschaft Mammographie.
- HAND, V. K. A. B.-S. E. 2020. Jahresbericht Qualitätssicherung 2018. Berlin: Kooperationsgemeinschaft Mammographie.
- HARBECK, N., PENNAULT-LLORCA, F., CORTES, J., GNANT, M., HOUSSAMI, N., POORTMANS, P., RUDDY, K., TSANG, J. & CARDOSO, F. 2019. Breast cancer. *Nat Rev Dis Primers*, 5, 66.
- HEIL, J., KUERER, H. M., PFOB, A., RAUCH, G., SINN, H. P., GOLATTA, M., LIEFERS, G. J. & VRANCKEN PEETERS, M. J. 2020. Eliminating the breast cancer surgery paradigm after neoadjuvant systemic therapy: current evidence and future challenges. *Ann Oncol*, 31, 61-71.
- HEINDEL, W., WEIGEL, S., GERß, J., HENSE, H.-W., SOMMER, A., KRISCHKE, M. & KERSCHKE, L. 2022. Digital breast tomosynthesis plus synthesised mammography versus digital screening mammography for the detection of invasive breast cancer (TOSYMA): a multicentre, open-label, randomised, controlled, superiority trial. *The Lancet Oncology*, 23, 601-611.
- JERUSS, J. S., MITTENDORF, E. A., TUCKER, S. L., GONZALEZ-ANGULO, A. M., BUCHHOLZ, T. A., SAHIN, A. A., CORMIER, J. N., BUZDAR, A. U., HORTOBAGYI, G. N. & HUNT, K. K. 2008. Combined use of clinical and pathologic staging variables to define outcomes for breast cancer patients treated with neoadjuvant therapy. *J Clin Oncol*, 26, 246-52.
- KATALINIC, A., EISEMANN, N., KRAYWINKEL, K., NOFTZ, M. R. & HÜBNER, J. 2020. Breast cancer incidence and mortality before and after implementation of the German mammography screening program. *International Journal of Cancer*, 147, 709-718.
- KELLNER U, F. S., MAWRIN C, KRAMS M 2019. Kurzlehrbuch Pathologie. Hrsg. 3. Auflage. Stuttgart: Thieme.
- KEY, T. J., VERKASALO, P. K. & BANKS, E. 2001. Epidemiology of breast cancer. *Lancet Oncol*, 2, 133-40.
- KORDE, L. A., SOMERFIELD, M. R., CAREY, L. A., CREWS, J. R., DENDULURI, N., HWANG, E. S., KHAN, S. A., LOIBL, S., MORRIS, E. A., PEREZ, A., REGAN, M. M., SPEARS, P. A., SUDHEENDRA, P. K., SYMMANS, W. F., YUNG, R. L., HARVEY, B. E. & HERSHMAN, D. L. 2021. Neoadjuvant Chemotherapy, Endocrine Therapy, and Targeted Therapy for Breast Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*, 39, 1485-1505.

- KREBSFORSCHUNGSZENTRUM, D. 2018. *Brustkrebs: Klassifikation und Stadieneinteilung* [Online]. Available: <https://www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/brustkrebs/stadieneinteilung.php> [Accessed].
- KUNTE, S., ABRAHAM, J. & MONTERO, A. J. 2020. Novel HER2-targeted therapies for HER2-positive metastatic breast cancer. *Cancer*, 126, 4278-4288.
- LAUBY-SECRETAN, B., SCOCCIANI, C., LOOMIS, D., BENBRAHIM-TALLAA, L., BOUVARD, V., BIANCHINI, F. & STRAIF, K. 2015. Breast-Cancer Screening — Viewpoint of the IARC Working Group. *New England Journal of Medicine*, 372, 2353-2358.
- MARINKO, T. 2018. Pericardial disease after breast cancer radiotherapy. *Radiol Oncol*, 53, 1-5.
- MITTENDORF, E. A., VILA, J., TUCKER, S. L., CHAVEZ-MACGREGOR, M., SMITH, B. D., SYMMANS, W. F., SAHIN, A. A., HORTOBAGYI, G. N. & HUNT, K. K. 2016. The Neo-Bioscore Update for Staging Breast Cancer Treated With Neoadjuvant Chemotherapy: Incorporation of Prognostic Biologic Factors Into Staging After Treatment. *JAMA Oncol*, 2, 929-36.
- NAIDOO, K. & PINDER, S. E. 2018. The importance of histological assessment after neoadjuvant therapy and the need for standardisation. *Clin Radiol*, 73, 693-699.
- NIENDORF, A. & SCHEIDEL, P. 2020. Brustkrebs
- Ihr Leitfaden zum Verständnis des pathologischen Befundes. 3.
- OGSTON, K. N., MILLER, I. D., PAYNE, S., HUTCHEON, A. W., SARKAR, T. K., SMITH, I., SCHOFIELD, A. & HEYS, S. D. 2003. A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: prognostic significance and survival. *The Breast*, 12, 320-327.
- ONKOLOGIE, A. G. 2022. Empfehlungen gynäkologische Onkologie Kommission Mamma. *Prognostische_und_praediktive_Faktoren*.
- ONKOLOGIE, I. F. S. I. D. 2004. S3-Leitlinie-Mammakarzinom- 2004.
- ONKOLOGIE, L. 2021. LL_Mammakarzinom_Langversion_4.3.
- ORTMANN, O., BLOHMER, J. U., SIBERT, N. T., BRUCKER, S., JANNI, W., WÖCKEL, A., SCHARL, A., DIENG, S., FERENCZ, J., INWALD, E. C., WESSELMANN, S., KOWALSKI, C., DENISJUK, E., CSORBA, R., REZEK, D., PESCHEL, S., DENSCHLAG, D., SCHAD, F., DIETERLE, D., LEX, B., RIEGER, L., FLOCK, F., CRAMER, A., STRITTMATTER, H. J., BETTSCHIEDER, J., LINDNER, C., STEFEK, A., PAUKER, W., HÖNIG, A., SCHRAUDER, M., D. SEEGER, KLEINTEBBE, A., BLEIMEHL, A., GROH, U., GEBAUER, G., VOLLERT, H. W., ZORR, A., FRIEDMANN, W., KRABISCH, P., FRITZ, S., SCHWÄMMLE, A., LUCKE, W., SCHMATLOCH, S., HEYL, W., DEUSCHLE, P., ARFSTEN, M., SCHELER, P., BLEIMEHL, A., RUF-DÖRDELMANN, A., BRÜCKNER, B., BAUER, L., KOCH, M., MONNER, J., NIXDORF, A., MERTE, A., BELDERMANN, F., BLOHMER, J. U., JANNI, W., FELBERBAUM, R., DE WILDE, R. L., BOLKENIUS, P., LEBRECHT, A., ORTMANN, O., SOLOMAYER, E. F., HARTMANN, S., HARTKOPF, A. & FOR 55 BREAST CANCER CENTERS CERTIFIED BY THE GERMAN CANCER, S. 2022. Current clinical practice and outcome of neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer: analysis of individual data from 94,638 patients treated in 55 breast cancer centers. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*.
- PEROU, C. M., SØRLIE, T., EISEN, M. B., VAN DE RIJN, M., JEFFREY, S. S., REES, C. A., POLLACK, J. R., ROSS, D. T., JOHNSEN, H., AKSLEN, L. A., FLUGE, O., PERGAMENSCHIKOV, A., WILLIAMS, C., ZHU, S. X., LØNNING, P. E., BØRRESEN-DALE, A. L., BROWN, P. O. & BOTSTEIN, D. 2000. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*, 406, 747-52.
- POTTER, D. A., HERRERA-PONZANELLI, C. A., HINOJOSA, D., CASTILLO, R., HERNANDEZ-CRUZ, I., ARRIETA, V. A., FRANKLIN, M. J. & YEE, D. 2021. Recent advances in neoadjuvant therapy for breast cancer. *Fac Rev*, 10, 2.

- PROVENZANO, E., BOSSUYT, V., VIALE, G., CAMERON, D., BADVE, S., DENKERT, C., MACGROGAN, G., PENAULT-LLORCA, F., BOUGHEY, J., CURIGLIANO, G., DIXON, J. M., ESSERMAN, L., FASTNER, G., KUEHN, T., PEINTINGER, F., VON MINCKWITZ, G., WHITE, J., YANG, W., SYMMANS, W. F. & RESIDUAL DISEASE CHARACTERIZATION WORKING GROUP OF THE BREAST INTERNATIONAL GROUP-NORTH AMERICAN BREAST CANCER GROUP, C. 2015. Standardization of pathologic evaluation and reporting of postneoadjuvant specimens in clinical trials of breast cancer: recommendations from an international working group. *Mod Pathol*, 28, 1185-201.
- RAJAN, R., ESTEVA, F. J. & SYMMANS, W. F. 2004. Pathologic Changes in Breast Cancer Following Neoadjuvant Chemotherapy: Implications for the Assessment of Response. *Clinical Breast Cancer*, 5, 235-238.
- RASTOGI, P., WICKERHAM, D. L., GEYER, C. E., JR., MAMOUNAS, E. P., JULIAN, T. B. & WOLMARK, N. 2017. Milestone clinical trials of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP). *Chin Clin Oncol*, 6, 7.
- RIEDEL, F., HOFFMANN, A. S., MODEROW, M., HEUBLEIN, S., DEUTSCH, T. M., GOLATTA, M., WALLWIENER, M., SCHNEEWEISS, A., HEIL, J. & HENNIGS, A. 2020. Time trends of neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer. *International Journal of Cancer*, 147, 3049-3058.
- ROBERT-KOCH-INSTITUT 2022. 3.17 Brustdrüse.
- ROJAS, K. & STUCKEY, A. 2016. Breast Cancer Epidemiology and Risk Factors. *Clin Obstet Gynecol*, 59, 651-672.
- SATALOFF, D. M., MASON, B. A., PRESTIPINO, A. J., SEINIGE, U. L., LIEBER, C. P. & BALOCH, Z. 1995. Pathologic response to induction chemotherapy in locally advanced carcinoma of the breast: a determinant of outcome. *J Am Coll Surg*, 180, 297-306.
- SATTAR, H. A. 2011. *Fundamentals of pathology : medical course and step 1 review*, Chicago, Pathoma.com.
- SCHMID, P., CORTES, J., DENT, R., PUSZTAI, L., MCARTHUR, H., KÜMMEL, S., BERGH, J., DENKERT, C., PARK, Y. H., HUI, R., HARBECK, N., TAKAHASHI, M., UNTCH, M., FASCHING, P. A., CARDOSO, F., ANDERSEN, J., PATT, D., DANSO, M., FERREIRA, M., MOURET-REYNIER, M. A., IM, S. A., AHN, J. H., GION, M., BARON-HAY, S., BOILEAU, J. F., DING, Y., TRYFONIDIS, K., AKTAN, G., KARANTZA, V. & O'SHAUGHNESSY, J. 2022. Event-free Survival with Pembrolizumab in Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*, 386, 556-567.
- SEJBEN, A., KÓSZÓ, R., KAHÁN, Z., CSERNI, G. & ZOMBORI, T. 2020. Examination of Tumor Regression Grading Systems in Breast Cancer Patients Who Received Neoadjuvant Therapy. *Pathology & Oncology Research*, 26, 2747-2754.
- SHAH, C., AL-HILLI, Z. & VICINI, F. 2021. Advances in Breast Cancer Radiotherapy: Implications for Current and Future Practice. *JCO Oncol Pract*, 17, 697-706.
- SHERI, A., SMITH, I. E., JOHNSTON, S. R., A'HERN, R., NERURKAR, A., JONES, R. L., HILLS, M., DETRE, S., PINDER, S. E., SYMMANS, W. F. & DOWSETT, M. 2015. Residual proliferative cancer burden to predict long-term outcome following neoadjuvant chemotherapy. *Ann Oncol*, 26, 75-80.
- SOLANKI, M. & VISSCHER, D. 2019. Pathology of breast cancer in the last half century. *Hum Pathol*, 95, 137-148.
- SYMMANS, W. F., PEINTINGER, F., HATZIS, C., RAJAN, R., KUERER, H., VALERO, V., ASSAD, L., PONIECKA, A., HENNESSY, B., GREEN, M., BUZDAR, A. U., SINGLETARY, S. E., HORTOBAGYI, G. N. & PUSZTAI, L. 2007. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol*, 25, 4414-22.
- TAN, P. H., ELLIS, I., ALLISON, K., BROGI, E., FOX, S. B., LAKHANI, S., LAZAR, A. J., MORRIS, E. A., SAHIN, A., SALGADO, R., SAPINO, A., SASANO, H., SCHNITT, S., SOTIRIOU, C., VAN DIEST, P., WHITE, V. A., LOKUHETTY, D., CREE, I. A. &

- BOARD, F. T. W. C. O. T. E. 2020a. The 2019 World Health Organization classification of tumours of the breast. *Histopathology*, 77, 181-185.
- TAN, P. H., ELLIS, I., ALLISON, K., BROGI, E., FOX, S. B., LAKHANI, S., LAZAR, A. J., MORRIS, E. A., SAHIN, A., SALGADO, R., SAPINO, A., SASANO, H., SCHNITT, S., SOTIRIOU, C., VAN DIEST, P., WHITE, V. A., LOKUHETTY, D., CREE, I. A. & BOARD, W. H. O. C. O. T. E. 2020b. The 2019 World Health Organization classification of tumours of the breast. *Histopathology*, 77, 181-185.
- TAO, M., CHEN, S., ZHANG, X. & ZHOU, Q. 2017. Ki-67 labeling index is a predictive marker for a pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 96, e9384.
- VERONESI, U., BOYLE, P., GOLDBIRSCHE, A., ORECCHIA, R. & VIALE, G. 2005. Breast cancer. *The Lancet*, 365, 1727-1741.
- VON MINCKWITZ, G., UNTCH, M., BLOHMER, J. U., COSTA, S. D., EIDTMANN, H., FASCHING, P. A., GERBER, B., EIERMANN, W., HILFRICH, J., HUOBER, J., JACKISCH, C., KAUFMANN, M., KONECNY, G. E., DENKERT, C., NEKLJUDOVA, V., MEHTA, K. & LOIBL, S. 2012. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol*, 30, 1796-804.
- WAKS, A. G. & WINER, E. P. 2019. Breast Cancer Treatment: A Review. *JAMA*, 321, 288-300.
- WÖRMANN, B. & LÜFTNER, D. 2021. Vor-und Nachteile des Mammographie-Screenings. *Der Onkologe*, 27, 1191-1197.
- YAO, L., JIA, G., LU, L. & MA, W. 2022. Breast Cancer Patients: Who Would Benefit from Neoadjuvant Chemotherapies? *Curr Oncol*, 29, 4902-4913.
- YAU, C., OSDOIT, M., VAN DER NOORDAA, M., SHAD, S., WEI, J., DE CROZE, D., HAMY, A.-S., LAÉ, M., REYAL, F., SONKE, G. S., STEENBRUGGEN, T. G., VAN SEIJEN, M., WESSELING, J., MARTÍN, M., DEL MONTE-MILLÁN, M., LÓPEZ-TARRUELLA, S., BOUGHEY, J. C., GOETZ, M. P., HOSKIN, T., GOULD, R., VALERO, V., EDGE, S. B., ABRAHAM, J. E., BARTLETT, J. M. S., CALDAS, C., DUNN, J., EARL, H., HAYWARD, L., HILLER, L., PROVENZANO, E., SAMMUT, S.-J., THOMAS, J. S., CAMERON, D., GRAHAM, A., HALL, P., MACKINTOSH, L., FAN, F., GODWIN, A. K., SCHWENSEN, K., SHARMA, P., DEMICHELE, A. M., COLE, K., PUSZTAI, L., KIM, M.-O., VAN 'T VEER, L. J., ESSERMAN, L. J., SYMMANS, W. F., ADAMSON, K., ALBAIN, K. S., ASARE, A. L., ASARE, S. M., BALASSANIAN, R., BECKWITH, H., BERRY, S. M., BERRY, D. A., BOUGHEY, J. C., BUXTON, M. B., CHEN, Y.-Y., CHEN, B., CHIEN, A. J., CHUI, S. Y., CLARK, A. S., CLENNELL, J. L., DATNOW, B., DEMICHELE, A. M., DUAN, X., EDMISTON, K. K., ELIAS, A. D., ELLIS, E. D., ESSERMAN, L. L., EUHUS, D. M., FADARE, O., FAN, F., FELDMAN, M. D., FORERO-TORRES, A., HALEY, B. B., HAN, H. S., HARADA, S., HAUGEN, P., HELSTEN, T., HIRST, G. L., HYLTON, N. M., ISAACS, C., KEMMER, K., KHAN, Q. J., KHAZAI, L., KLEIN, M. E., KRINGS, G., LANG, J. E., LEBEAU, L. G., LEYLAND-JONES, B., LIU, M. C., LO, S., LU, J., MAGLIOCCO, A., MATTHEWS, J. B., MELISKO, M. E., MHAWECH-FAUCEGLIA, P., MOULDER, S. L., MURTHY, R. K., et al. 2022. Residual cancer burden after neoadjuvant chemotherapy and long-term survival outcomes in breast cancer: a multicentre pooled analysis of 5161 patients. *The Lancet Oncology*, 23, 149-160.
- YERUSHALMI, R., WOODS, R., RAVDIN, P. M., HAYES, M. M. & GELMON, K. A. 2010. Ki67 in breast cancer: prognostic and predictive potential. *The Lancet Oncology*, 11, 174-183.
- ZURRIDA, S. & VERONESI, U. 2015. Milestones in breast cancer treatment. *Breast J*, 21, 3-12.

Abkürzungsverzeichnis

ACT	Adjuvante Chemotherapie
AH	Aromatasehemmer
ARM	Altona Regression Model
AUC	Area under the curve
AUROC	Area Under the Receiver Operating Characteristics
BET	Brusterhaltende Therapie
BRCA 1,2	Breast cancer gene 1, 2
CPS	Clinical and pathologic staging
CT	Computer Tomographie
DCIS	Ductales carcinoma in situ
DBT	Digitale Brust-Tomosynthese
DKG	Deutsche Krebs Gesellschaft
ER	Estrogen receptor
ERBB	Epidermal growth factor
HER2	Herceptin-Rezeptor 2
HR	Hazard Ratio
KI	Konfidenzintervall
LABC	Locally advanced breast cancer
LCIS	Lobuläres carcinoma in situ
MRT	Magnetresonanz-Tomographie
NACT	Neoadjuvante Chemotherapie
NST	Invasive carcinoma of no special type
PCR	Pathologic complete response
PHHW	Pathologie Hamburg West
P	P-Wert

PR	Progesteron Receptor
RDBN	Residual disease in breast and nodes
RCB	Residual cancer burden
RKI	Robert-Koch-Institut
RT	Radiotherapie
TDLE	Terminale duktulobuläre Einheit
TOSYMA	Tomosynthesis synthesized mammography
TUDABA	Tumordatenbank
TNM	Tumor-node-metastasis
UICC	Union international contre le cancer
WHO	World Health Organisation
ypT	Post neoadjuvant

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Geschätzte Fälle der Neuerkrankungen, nach Krebsarten in 2020, Frauen jeden Alters.....	5
Abbildung 2: Graphische Veranschaulichung der gemessene Dimensionen am Präparat	34
Abbildung 3: Graphische und Mikroskopische Darstellung der Tumorzellularität der Ausprägung: diffus.....	35
Abbildung 4: Graphische und Mikroskopische Darstellung der Tumorzellularität: Ausprägung: fokal.....	36
Abbildung 5: Graphische und mikroskopische Darstellung der Dichte: Ausprägung "+"	37
Abbildung 6: Graphische und mikroskopische Darstellung der Dichte: Ausprägung "++"	37
Abbildung 7: Graphische und mikroskopische Darstellung der Dichte: Ausprägung "+++".....	38
Abbildung 8: Graphische und mikroskopische Darstellung der Zellform: Ausprägung I	39
Abbildung 9: Graphische und mikroskopische Darstellung der Zellform: Ausprägung II	39
Abbildung 10: Graphische und mikroskopische Darstellung der Zellform: Ausprägung III	40
Abbildung 11: Graphische und mikroskopische Darstellung des Stromas Ausprägung: Fibrose locker.....	41
Abbildung 12: Graphische und mikroskopische Darstellung des Stromas Ausprägung: Fibrose kompakt.....	41
Abbildung 13: Entscheidungsbaum im Trainingsdatensatz der signifikanten Parameter mit dem Ziel der Erstellung eines Risikoklassifikators.....	62
Abbildung 14: Darstellung der Area under the curve (AUROC-Werte) über 15 Jahre der drei verglichenen Klassifikationen.....	73

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Tumor Regressions Klassifikationen gesamt.....	20
Tabelle 2: Tumor Regressions Klassifikationen 1.Generation.....	22
Tabelle 3: Tumor Regressions Klassifikationen 2. Generation.....	24
Tabelle 4: Klassifikationsparameter Regressions-Gradings zweiter Generation.....	27
Tabelle 5: Klassifikationsparameter Regressions-Gradings erster Generation.....	28
Tabelle 6: Dimension und Ausprägung der neu erarbeiteten Parameter	33
Tabelle 7: Bezeichnung und Definitionen der Dimensionen in Abbildung 2	34
Tabelle 8: Deskriptive Beschreibung des Patientenkollektivs	44
Tabelle 9: Ergebnisse der Erhebungen im Trainings- und Testdatensatz.....	47
Tabelle 10: Kaplan Meier Kurve für das allgemeine progressionsfreie Überleben über die Zeit.....	48
Tabelle 11: Ergebnisse der Log Rank Tests für die diskreten Tumorparameter	49
Tabelle 12: Übersicht über die Ergebnisse der univariaten Cox Regressionen mit den stetigen Parametern gegen die progressionsfreie Überlebenszeit.....	49
Tabelle 13: Kaplan Meier Kurve aufgeteilt nach den Ausprägungen der Heterogenität....	50
Tabelle 14: Post-hoc Vergleiche der Ausprägungen der Heterogenität	51
Tabelle 15: Übersicht über das progressionsfreie Überleben nach Heterogenität getrennt	51
Tabelle 16: Kaplan Meier Kurve aufgeteilt nach Dichte.....	52
Tabelle 17: Post-hoc Vergleiche der Dichte	52
Tabelle 18: Übersicht über das progressionsfreie Überleben nach Dichte getrennt	53
Tabelle 19: Kaplan Meier Kurve aufgeteilt nach Zellform.....	54
Tabelle 20: Post-hoc Vergleiche der Zellform	54
Tabelle 21: Übersicht über das progressionsfreie Überleben nach Zellform getrennt	55
Tabelle 22: Kaplan Meier Kurve aufgeteilt nach Stroma	56
Tabelle 23: Post-hoc Vergleiche des Stromas	56
Tabelle 24: Übersicht über das progressionsfreie Überleben nach Veränderungen im Stroma getrennt.....	57
Tabelle 25: Kaplan Meier Kurve aufgeteilt nach der Anzahl der befallenen Lymphknoten	58
Tabelle 26: Übersicht über das progressionsfreie Überleben aufgeteilt nach der Anzahl der befallenen Lymphknoten	59
Tabelle 27: Kollektiv im Trainings- und Testdatensatz	60
Tabelle 28: Ergebnisse der neuen Parameter im Trainings- und Testdatensatz	61
Tabelle 29: Übersicht über das progressionsfreie Überleben der Endknoten des Entscheidungsbaums im Trainingsdatensatz	63

Tabelle 30: Kaplan- Meier Kurve der Endknoten des Entscheidungsbaumes im Trainingsdatensatz	64
Tabelle 31: Post hoc Tests der Endknoten des Entscheidungsbaums im Trainingsdatensatz	65
Tabelle 32: Kaplan Meier Kurven der Risikoklassen im Testdatensatz.....	66
Tabelle 33: Übersicht über das progressionsfreie Überleben der Risikoklassen im Testdatensatz	67
Tabelle 34: Kaplan Meier Kurven der Risikoklassen im Testdatensatz der ersten 5 Jahre	68
Tabelle 35: Post hoc Tests der Risikoklassen im Testdatensatz in den ersten 5 Jahren..	69
Tabelle 36: Kaplan Meier Kurven der RCB Klassen im Testdatensatz	70
Tabelle 37: Kaplan Meier Kurven in der Sinn Klassifikation im Testdatensatz.....	72
Tabelle 38: iAUC-Werte der einzelnen Klassifikationen	74
Tabelle 39: iAUC-Werte der Klassifikationen gegeneinander	74

Erklärung des Eigenanteils

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne unzulässige Hilfe verfasst habe. Bei der Konzeption und der Planung habe ich Unterstützung von Prof. Nien-dorf erhalten. Bei der Auswertung der statistischen Analysen habe ich Unterstützung von Herrn Ulm erhalten, die sich auf technische Hilfestellungen und die Interpretation der sta-tistischen Verfahren beschränkte.

Ich versichere, dass ich die Datenerhebung, Instrumentenerstellung, und Diskussion der Ergebnisse sowie das Schreiben des Manuskripts eigenständig durchgeführt habe.

Alle verwendeten Quellen und Hilfsmittel sind vollständig und korrekt angegeben. Diese Arbeit wurde in keiner anderen Prüfung oder zu einem anderen Zweck eingereicht.

Ort und Datum:

Unterschrift:

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe, insbesondere ohne entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten, verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe. Das gilt insbesondere auch für alle Informationen aus Internetquellen.

Soweit beim Verfassen der Dissertation KI-basierte Tools („Chatbots“) verwendet wurden, versichere ich ausdrücklich, den daraus generierten Anteil deutlich kenntlich gemacht zu haben. Die „Stellungnahme des Präsidiums der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) zum Einfluss generativer Modelle für die Text- und Bilderstellung auf die Wissenschaften und das Förderhandeln der DFG“ aus September 2023 wurde dabei beachtet.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Datum

Unterschrift

Danksagung

An erster Stelle möchte ich Professor Niendorf meinen aufrichtigen Dank aussprechen. Ihre wertvolle Unterstützung, Ihre Expertise und Ihre ständige Ermutigung waren entscheidend für den erfolgreichen Abschluss dieser Dissertation. Ihre geduldige Betreuung und Ihre konstruktiven Rückmeldungen haben maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Ebenso gilt mein Dank Frau Helmer, Herrn Ulm und Frau Dr. Wegscheider für ihre unschätzbare Unterstützung. Ihre Bereitschaft, mir immer wieder mit Rat und Tat zur Seite zu stehen, hat mir während der gesamten Forschungsarbeit sehr geholfen.

Als ich diese Arbeit begann, hatte ich das große Glück, auch von Seiten des anatomischen Instituts des UKE Unterstützung zu erhalten, und zwar war Herr Professor Schumacher selbst bereit sich meiner Arbeit anzunehmen. Dass er die Fertigstellung nun nicht mehr erleben kann, ist ein großer Verlust für mich persönlich, aber auch ein unschätzbare Verlust für die Wissenschaft. Wir alle haben einen beispiellosen Wissenschaftler verloren.

Ein weiterer Dank geht an Herrn Professor Spindler, der bereit war so unkompliziert die Unterstützung meiner Arbeit als neuer Leiter des Instituts für Anatomie am UKE zu übernehmen.

Ein besonderer Dank geht an meine Eltern. Ihre unerschütterliche Unterstützung, Ihr Liebe und Ihr fortwährender Glaube an mich haben mir die nötige Kraft gegeben, um diesen Weg zu beschreiten. Ohne Eure Hilfe und Euer Verständnis wäre diese Dissertation nicht möglich gewesen.

Abschließend möchte ich meinen herzlichsten Dank und meine tiefste Anerkennung meinem Mann und meinen Kindern aussprechen. Ohne Euch hätte ich nicht mal den allerersten Schritt dieses Weges geschafft und nun haben wir diesen Weg tatsächlich gemeinsam vollendet. Ihr habt mich ermutigt, mich in schwierigen Zeiten getröstet und mich immer wieder erinnert fokussiert und organisiert zu bleiben. Ich bin unendlich dankbar für Eure Liebe, Eure Hilfe und vor allem Eure unerschütterliche Geduld während dieser anspruchsvollen Zeit.