

Medizinische Fakultät
der
Universität Duisburg-Essen

Aus der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Marienhospital Bottrop gGmbH
Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Duisburg-Essen

**Die Bedeutung von Ki-67 als prädiktiver Marker für das Erreichen einer pCR im
Rahmen der neoadjuvanten Chemotherapie des HER2-neu-positiven
Mammakarzinoms in Kombination mit dualer Blockade mit Trastuzumab und
Pertuzumab.**

I n a u g u r a l d i s s e r t a t i o n

zur

Erlangung des Doktorgrades der Medizin

durch die Medizinische Fakultät

der Universität Duisburg-Essen

vorgelegt von

Mohamed Nada

aus Jeddah/Saudi-Arabien

2022

Diese Dissertation wird via DuEPublico, dem Dokumenten- und Publikationsserver der Universität Duisburg-Essen, zur Verfügung gestellt und liegt auch als Print-Version vor.

DOI: 10.17185/duepublico/77044

URN: urn:nbn:de:hbz:465-20230405-123527-5

Alle Rechte vorbehalten.

Dekan: Herr Univ.-Prof. Dr. med. J. Buer

1. Gutachter: Herr Priv.-Doz. Dr. med. H. -C. Kolberg

2. Gutachter: Herr Priv.-Doz. Dr. med. M. Flaßhove

Tag der mündlichen Prüfung: 26. September 2022

Inhaltsverzeichnis

<i>Inhaltsverzeichnis</i>	3
1. <i>Einleitung</i>	6
1.1. <i>Epidemiologie</i>	6
1.2. <i>Früherkennung und Mammographie-Screening</i>	6
1.3. <i>Risikofaktoren</i>	7
1.3.1. <i>Genetische Risikofaktoren</i>	7
1.3.2. <i>Hormonelle Faktoren</i>	8
1.3.3. <i>Weitere Faktoren</i>	8
2. <i>Diagnostik des Mammakarzinoms</i>	9
2.1. <i>Klinisches Bild und körperliche Untersuchung</i>	9
2.2. <i>Bildgebung</i>	9
2.3. <i>Biopsie</i>	10
2.4. <i>Klassifizierung molekularer Subtypen und immunhistochemischer Nachweis von Surrogatmarkern</i>	10
2.5. <i>Expression von Östrogen- und Progesteronrezeptoren als Prognose- und Prädiktionsfaktoren</i>	12
2.6. <i>Tumorgröße und Nodalstatus</i>	13
2.7. <i>Lymphovaskuläre Invasion</i>	14
2.8. <i>Grading</i>	15
2.9. <i>Tumormarker</i>	16
2.10. <i>Proliferationsindex Ki-67</i>	16
2.11. <i>Bestimmung von Ki-67</i>	20
2.12. <i>Ki-67 als Marker für das Therapieansprechen</i>	20
3. <i>Therapie des Mammakarzinoms</i>	21
3.1. <i>Operation</i>	21
3.2. <i>Postoperative Strahlentherapie</i>	22
3.3. <i>Systemische adjuvante oder neoadjuvante Therapie des Mammakarzinoms</i> .	22
3.4. <i>Adjuvante und neoadjuvante Chemotherapie des Mammakarzinoms</i>	23
3.5. <i>Adjuvante endokrine Therapie des Mammakarzinoms</i>	24
3.6. <i>Bestimmung der Postmenopause</i>	24
3.7. <i>Therapie in der Prämenopause</i>	25

3.8.	<i>Selektive Östrogenrezeptormodulatoren</i>	25
3.9.	<i>Suppression der Ovarfunktion und Aromataseinhibitoren</i>	25
3.10.	<i>Therapie in der Postmenopause</i>	26
3.11.	<i>Neoadjuvante endokrine Therapie</i>	27
3.12.	<i>Anti-HER2-Therapie</i>	27
3.12.1.	<i>HER2 als prognostischer und prädiktiver Faktor</i>	27
3.12.2.	<i>Trastuzumab als adjuvante Therapie</i>	28
3.12.3.	<i>Duale Her2-Blockade mit Trastuzumab und Pertuzumab als adjuvante Therapie</i>	29
3.12.4.	<i>Trastuzumab und Pertuzumab als neoadjuvante Therapie</i>	29
3.12.5.	<i>Nebenwirkungen der Anti-HER2-Therapie</i>	30
3.12.5.1.	<i>Mögliche Nebenwirkungen unter Trastuzumab: Kardiotoxizität</i>	30
3.12.5.2.	<i>Mögliche Nebenwirkungen unter Pertuzumab</i>	30
4.	<i>Fragestellung: Aussagekraft von Ki-67 bei neoadjuvanter Chemotherapie und dualer Her2-Blockade</i>	31
4.1.	<i>Material und Methoden</i>	31
4.1.1.	<i>Studienkollektiv</i>	31
4.1.2.	<i>Datensatz</i>	32
4.1.3.	<i>Statistische Methoden</i>	32
4.1.3.1.	<i>Unifaktorielle Varianzanalyse</i>	33
4.1.3.2.	<i>Multiple Regressionsanalyse</i>	33
5.	<i>Ergebnisse</i>	33
5.1.	<i>Unifaktorielle Varianzanalyse für die pCR-Definition ypT0/ypTis ypN0 (pCR), Hormonrezeptor-positiv und Hormonrezeptor-negativ</i>	33
5.2.	<i>Unifaktorielle Varianzanalyse für die pCR-Definition ypT0/ypTis ypN0 (pCR), Hormonrezeptor-positiv</i>	36
5.3.	<i>Unifaktorielle Varianzanalyse für die pCR-Definition ypT0/ypTis ypN0 (pCR), Hormonrezeptor-negativ</i>	38
5.4.	<i>Unifaktorielle Varianzanalyse für die pCR-Definition ypT0 ypN0 (tpCR), Hormonrezeptor-positiv und Hormonrezeptor-negativ</i>	39
5.5.	<i>Unifaktorielle Varianzanalyse für die pCR-Definition ypT0 ypN0 (tpCR), Hormonrezeptor-positiv</i>	41
5.6.	<i>Unifaktorielle Varianzanalyse für die pCR-Definition ypT0 ypN0 (tpCR), Hormonrezeptor-negativ</i>	44

5.7.	<i>Multiple Regressionsanalyse für die pCR-Definition ypT0/ypTis ypN0 (pCR), Hormonrezeptor-positiv und Hormonrezeptor-negativ</i>	45
5.8.	<i>Überblick der Auswertung nach pCR-Definition</i>	46
6.	<i>Diskussion</i>	49
7.	<i>Conclusio</i>	52
8.	<i>Zusammenfassung</i>	53
9.	<i>Summary</i>	54
10.	<i>Literaturverzeichnis</i>	55
11.	<i>Tabellenverzeichnis</i>	63
12.	<i>Abbildungsverzeichnis:</i>	64
13.	<i>Abkürzungsverzeichnis:</i>	65
14.	<i>Lebenslauf</i>	67

1. Einleitung

Nichtübertragbare Krankheiten (Noncommunicable diseases, NCDs) sind heute für die Mehrzahl der Todesfälle verantwortlich (World Health Organization Noncommunicable Diseases 2021, April), wobei Krebs nach den kardiovaskulären Erkrankungen Platz zwei der Rangliste weltweiter Todesursachen belegt (World Health Organization Cancer 2021, March). Auf das Konto von Krebserkrankungen gingen im Jahr 2018 nach Schätzungen der World Health Organisation (WHO) etwa 9,6 Millionen Tote – global betrachtet ist das einer von sechs Todesfällen. Dabei dürfte sich die Zahl der weltweiten Krebsfälle nach einer Prognose der WHO bis 2040 fast verdoppeln. Das geht aus dem alle fünf Jahre erstellten Weltkrebsreport der Internationalen Agentur für Krebsforschung (IARC) hervor (WEIDERPASS and STEWART 2020). Ein Grund für die zunehmenden Erkrankungszahlen ist die steigende Lebenserwartung.

1.1. Epidemiologie

In Deutschland wurden nach einer aktuellen Schätzung des Robert Koch-Instituts im Jahr 2016 rund 492.000 Krebserkrankungen diagnostiziert (Koch-Institut and V. 2019). Die mit Abstand häufigste Krebserkrankung bei Frauen ist das Mammakarzinom mit rund 69.000 Neuerkrankungen pro Jahr. Zusätzlich wird bei mehr als 6000 Frauen jährlich ein in situ-Tumor festgestellt. Eine von acht Frauen erkrankt im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs, dabei sind fast 30 % der betroffenen Frauen bei der Diagnosestellung jünger als 55 Jahre. Etwa 1 % aller Neuerkrankungen betrifft Männer (Koch-Institut and V. 2019).

1.2. Früherkennung und Mammographie-Screening

Das gesetzliche Früherkennungsprogramm bietet Frauen ab 30 Jahren die Möglichkeit einer jährlichen Tastuntersuchung beim Arzt. Für Frauen von 50 bis 69 Jahren wurde in Deutschland das Mammographie-Screening-Programm etabliert (je nach Region zwischen 2005 und 2009). Seither werden Frauen diesen Alters alle zwei Jahre zu einer Röntgenuntersuchung der Brust eingeladen (Koch-Institut and V. 2019). Nach Einführung des Screenings stiegen die Erkrankungsraten in der entsprechenden Altersgruppe zunächst deutlich an, sanken im Verlauf wieder und lagen zuletzt (2016) nur noch leicht über dem Ausgangsniveau. Therapeutische Fortschritte verbesserten die Überlebenschancen der Mammakarzinom-Patientinnen in den letzten Jahren erheblich.

Inwieweit das Screening einen weiteren Rückgang der Brustkrebs-Mortalität bewirken kann, wird erst in einigen Jahren beurteilbar sein, so die Einschätzung des Zentrums für Krebsregisterdaten. Es zeichnet sich allerdings ab, dass in der betreffenden Altersgruppe inzwischen weniger Frauen an fortgeschrittenen Tumoren erkranken als vor Einführung des Screenings (Koch-Institut and V. 2019; Katalinic et al. 2020).

1.3. Risikofaktoren

1.3.1. Genetische Risikofaktoren

Genetische Veranlagung ist ein wichtiger Risikofaktor bei der Entstehung des Mammakarzinoms. Etwa 15–20% der Brustkrebsfälle treten familiär gehäuft auf und betreffen Frauen, die eine oder mehrere erkrankte Verwandte ersten oder zweiten Grades haben (Wendt and Margolin 2019). Die erbliche Komponente ist in diesen Familien bedeutsam, besonders wenn die Diagnose in jungem Alter gestellt wird. Die aktuelle S3-Leitlinie beziffert den Anteil der Frauen mit einem Mammakarzinom und einer familiären Belastung für Brustkrebs auf rund 30% in Deutschland (Wöckel and Stüber 2019; Kast et al. 2016). Sie erfüllen die Einschlusskriterien für eine genetische Untersuchung, die vom Deutschen Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs etabliert und validiert wurden und auf einer Mutationsnachweisrate von mindestens 10% basieren (National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2019).

Die DGHO-Leitlinien gehen von einer etwa 5%-igen Rate genetisch bedingter Neuerkrankungen aus (DGHO Leitlinie Mammakarzinom 2017). Bisher konnten Mutationen zum Beispiel in den Risiko-Genen BRCA1, BRCA2, TP53, STK11, CD1 und PTEN bei genetischer Veranlagung identifiziert werden – sie sind für ungefähr 20 % des familiär bedingten Risikos verantwortlich (Wendt and Margolin 2019). Auch Mutationen in den PALB2 oder RAD51C-Genen scheinen das Risiko zu erhöhen, an einem Mammakarzinom zu erkranken (DGHO Leitlinie Mammakarzinom 2017). Insgesamt bleibt bei familiärem Brustkrebs mehr als 50 % des genetischen Hintergrunds unklar (Wendt and Margolin 2019).

	Factor	Risk group	Effect on risk (RR)	References
Demographic factors	Geographic area	US and Northern Europe vs. Africa, Asia	3	GLOBOCAN [1]
Family history	On close relative with breast cancer	Yes vs. no	1.1–2	Pharoah et al. [3], Claus et al. [4]
	Two first degree relatives	Yes vs. no	3.6	Pharoah et al. [3]
Reproductive factors	Age at menarche	Early vs. late	1.1–2.0	Hulka and Stark [2]
	Age at menopause	Late vs. early	1.1–2.0	Hulka and Stark [2]
	Age at first birth	>30 vs. <20 years	1.1–2.0	Hulka and Stark [2]
	Parity	Nulliparous vs. multiparous	1.1–2.0	Hulka and Stark [2]
	Breastfeeding	None vs. >1 year	1.1–2.0	Lancet [5], Hulka and Stark [2]
Other hormonal factors	BMI (postmenopausal)	High vs. low	1.1–2.0	van den Brandt et al. [6]
	BMI (premenopausal)	Low vs. high	1.1–2.0	van den Brandt et al. [6]
	Oral contraceptives	Ever vs. never use	1.07	Lancet [7]
	Oral contraceptives	Current use vs. none	1.24	Lancet [8]
	HRT	Current use vs. none	1.1–2.0	Lancet [9]
	Serum estradiol	High vs. low	1.1–2.0	Thomas et al. [10], Hankinson et al. [11]
Breast properties	Mammographic density	Dense vs. not	4–5	McCormack and dos Santos Silva [12]
	Atypical ductal hyperplasia	Yes vs. no	1.1–2.0	Byrne et al. [13], Page et al. [14]
Other	Ionizing radiation to the chest at young age	Yes vs. no	1.1–2.0	Hancock et al. [15]
	Alcohol	Daily intake vs. none	1.2–2.0	Schatzkin and Longnecker [16], Smith-Warner et al. [17]

RR: relative risk.

Tabelle 1: Risikofaktoren bei Brustkrebs nach Hulka und Stark (Hulka and Stark 1995).

1.3.2. Hormonelle Faktoren

Darüber hinaus können Hormone das Erkrankungsrisiko beeinflussen. Als Risikofaktoren gelten eine frühe erste und eine späte letzte Regelblutung, Kinderlosigkeit sowie ein höheres Alter bei der ersten Geburt. Auch eine Hormonersatztherapie vermag das Brustkrebsrisiko zu steigern, insbesondere bei längerer Dauer und der kombinierten Einnahme von Östrogen und Gestagen. Hormonhaltige Ovulationshemmer wie die „Pille“ erhöhen das Risiko nur gering (Koch-Institut and V. 2019).

1.3.3. Weitere Faktoren

Sehr dichtes Brustdrüsengewebe, gewisse gutartige Brustveränderungen oder eine vorherige Mammakarzinom-Erkrankung zählen ebenfalls zu den Risikofaktoren. Zudem können Lebensstilfaktoren wie Bewegungsmangel oder Übergewicht vor allem nach den Wechseljahren sowie Alkohol und Tabakkonsum das Risiko für eine Brustkrebserkrankung erhöhen (Koch-Institut and V. 2019).

2. Diagnostik des Mammakarzinoms

2.1. Klinisches Bild und körperliche Untersuchung

Verschiedene klinische Zeichen können auf ein Mammakarzinom hindeuten: Tastbare Knoten in der Brust, Hautveränderungen oder Einziehung der Haut, Asymmetrie der Brust, Einziehung der Mamille, Sekretion oder Blutung aus der Mamille, Rötung und Überwärmung beim inflammatorischen Mammakarzinom. Zudem sind meist vergrößerte Lymphknoten in Axilla oder Supraklavikularregion tastbar (DGHO Leitlinie Mammakarzinom 2017). In fortgeschrittenen Stadien sind Gewichtsabnahme und Leistungsminderung möglich. Liegen bereits Metastasen vor, kann es zu Knochenschmerzen (aufgrund von Skelettmastasen), Schwellung des Armes durch ein Lymphödem bei Lymphknotenmetastasen der Axilla, Husten und Dyspnoe bei pulmonaler und/oder pleuraler Metastasierung, Ikterus und Leberinsuffizienz bei fortgeschrittener Lebermetastasierung oder neurologischen Symptome bei zerebraler Metastasierung kommen (DGHO Leitlinie Mammakarzinom 2017). Die körperliche Untersuchung umfasst die Tastuntersuchung der Brüste, des Bereichs um Hals und Schlüsselbein sowie der Achselhöhlen. Die Basisdiagnostik bei neu aufgetretenem Tastbefund umfasst neben der körperlichen Untersuchung die Mammographie, Sonographie und die Biopsie.

2.2. Bildgebung

Als diagnostische Verfahren der Bildgebung kommen bei neu aufgetretenen Symptomen die Mammographie (Methode erster Wahl bei Frauen ≥ 50 Jahre) sowie die Sonographie beider Mammae und der Axillae in Betracht (DGHO Leitlinie Mammakarzinom 2017). Die Magnetresonanztomographie (MRT) mit Kontrastmittel erhöht die Detektionsrate von Läsionen und kann die Indikationsstellung zur Mastektomie beeinflussen (DGHO Leitlinie Mammakarzinom 2017). Besteht der Verdacht auf eine Fernmetastasierung, der mit anderen diagnostischen Methoden nicht bestätigt oder widerlegt werden kann, wird teilweise die PET (Positron emission tomography)-CT (Computertomographie) eingesetzt (Wöckel and Stüber 2019). Eine weitere Hybrid-Methode, die optimierte Fusionsbilder liefert und so Aufschluss über die Metastasierungssituation gibt, ist die SPECT (Single photon emission computerised tomography)-CT.

2.3. Biopsie

Die bildgebungsgesteuerte Biopsie bietet einen weiteren Ansatz zur Diagnostik und histologischen Abklärung. Dabei gilt es sowohl intramammäre als auch lymphonodale Befunde abzuklären. Als Techniken werden die Stanzbiopsie, die Vakuumbiopsie bei Mikrokalk und die Feinnadelpunktion (z.B. bei Lymphknoten) angewendet (National Collaborating Centre for 2009; Akram et al. 2017).

Alle Mammografien, die mit BI-RADS (Breast Imaging Report and Data System des American College of Radiology) 4 und 5 klassifiziert wurden, müssen histologisch abgeklärt werden (DGHO Leitlinie Mammakarzinom 2017). Das gewonnene Gewebe gibt beispielsweise Aufschluss über Zelltyp (duktal, lobulär, non special type usw.), Proliferationsindex (z.B. Ki-67) sowie das Vorliegen tumorspezifischer Rezeptoren (z.B. Östrogen-, Progesteron und/oder Her2neu-Rezeptoren). Anhand dieser Parameter kann das Mammakarzinom in die unterschiedlichen molekularen Subtypen eingeteilt werden (Herbert et al. 2019).

2.4. Klassifizierung molekularer Subtypen und immunhistochemischer Nachweis von Surrogatmarkern

Das Mammakarzinom ist eine sehr heterogene Erkrankung. Histologisch dominiert das invasiv duktales Karzinom, gefolgt vom invasiven lobulären, dem tubulären, dem muzinösen und dem medullären Karzinom (DGHO Leitlinie Mammakarzinom 2017). Seit den entscheidenden Arbeiten von Perou und Sørlie (Perou et al. 2000; Sørlie et al. 2001) vor etwa 20 Jahren grenzt man vier therapierelevante, molekulare Subtypen voneinander ab: Luminal A, Luminal B, HER2-enriched (angereichert mit humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor 2, HER2-Typ) und basalartig („Triple negativ“) (Perou et al. 2000; Sørlie et al. 2001). Diese Subtypen unterscheiden sich in ihren genomischen, klinischen und pathologischen Merkmalen und haben wichtige Auswirkungen auf die Behandlung und das klinische Ergebnis. Sie können entweder direkt mittels Genexpressionsanalyse (Multigenassay) oder indirekt immunhistochemisch (IHC) anhand von Surrogatparametern bestimmt werden (DGHO Leitlinie Mammakarzinom 2017). In der klinischen Praxis erfolgt die Klassifizierung der Subtypen gemäß den Empfehlungen des St. Gallen International Breast Cancer

Consensus meist mittels IHC-Methoden (Goldhirsch et al. 2013; Coates et al. 2015). Mit Hilfe von Hormonrezeptor (HR)-Status (Östrogen ER, Progesteron PR), HER2-Status und Proliferationsrate Ki-67 kann so der molekulare Subtyp annäherungsweise zugeordnet werden:

- Luminal-A-like Typ (HR-positiv, HER2-negativ mit niedriger Proliferationsrate)
- Luminal-B-like Typ (HR-positiv mit hoher Proliferationsrate),
 - HER2-negativ
 - HER2-positiv
- HER2-Typ non-Luminal (HER2-positiv und HR-negativ)
- Basal-like-Typ (HR-negativ und HER2-negativ = „triple negative“).

Molekularer Subtyp	Subgruppe	Definition (Approximation mit Surrogatparametern)	Anmerkungen
Luminal A		<ul style="list-style-type: none"> • ER und PR positiv • HER2 negativ • Ki-67 niedrig 	„luminal A-like“
Luminal B	HER2 negativ	<ul style="list-style-type: none"> • ER positiv und eines der folgenden Kriterien <ul style="list-style-type: none"> • PR negativ • Ki-67 hoch 	„luminal B-like“ HER2 negativ
	HER2 positiv	<ul style="list-style-type: none"> • ER positive • HER2 überexprimiert oder amplifiziert 	„luminal B-like“ HER2 positiv

Molekularer Subtyp	Subgruppe	Definition (Approximation mit Surrogatparametern)	Anmerkungen
		<ul style="list-style-type: none"> Ki-67 niedrig oder hoch 	
HER-2 enriched		<ul style="list-style-type: none"> HER2 überexprimiert oder amplifiziert ER und PR negativ 	
Basal like		<ul style="list-style-type: none"> ER und PR negativ HER2 negativ 	weitgehende Überlappung mit dem triple (dreifach) negativen Karzinom

ER – Östrogenrezeptor, HER2 – Human Epidermal Growth Factor Receptor 2, Ki-67 - PR – Progesteronrezeptor

((In der molekularen Klassifikation zur Differenzierung von Luminal A und B wurde in der Studie von Coates et al., auf die sich auch die DGHO bezieht, Ki-67 $\leq 13\%$ als niedrig bezeichnet und in einigen Analysen übernommen (BCIRG 001, WSG-AGO, ECDOC). Andere Studien verwenden einen Grenzwert $< 19\%$ (ICBSG) oder $< 20\%$ (PACS01, WSG-AGO). Der St. Gallen Consensus 2015 betrachtet Werte ab 20% als eine hohe Proliferationsrate.))

Tabelle 2: Einteilung der molekularen Subtypen des Mammakarzinoms und Definition von Surrogatparametern nach IHC (Coates et al. 2015).

2.5. Expression von Östrogen- und Progesteronrezeptoren als Prognose- und Prädiktionsfaktoren

Der Status des Östrogenrezeptors (ER) und der Progesteronrezeptors (PR) der Tumorzellen spielt eine entscheidende Rolle beim Therapiemanagement von Patientinnen mit invasivem Mammakarzinom, da bei einem positiven Hormonrezeptor-Status eine endokrine Therapie in Frage kommt (Coates et al. 2015; Empfehlungen

Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) Mamma 2021). Als prädiktiver Faktor signalisiert er eine hohe Effektivität hormoneller Behandlungsmaßnahmen (Parsa et al. 2016). Ein positiver ER- und PR-Rezeptorstatus gilt daher als günstiger Prognosefaktor. Aufgrund seiner prognostischen und prädiktiven Aussagekraft ist die Bestimmung des Rezeptorstatus von ER- und PR Bestandteil der Basisdiagnostik. Im Verlauf der Erkrankung kann sich der Hormonrezeptor-Status allerdings ändern – daher sollte dieser nicht nur am Primärtumor, sondern auch bei sämtlichen gewonnenen Tumorgeweben (z.B. Lymphknoten-, Haut-, Skelettmetastasen etc.) geprüft werden (Empfehlungen Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) Mamma 2021).

2.6. Tumorgröße und Nodalstatus

Bereits in den frühen 1960er-Jahren wurde der Zusammenhang zwischen Tumorausdehnung (analog der Steintal-Klassifikation von 1905) und der Prognose von Patientinnen mit frühem Mammakarzinom beschrieben (Ruef 1960).

Darauf folgte in den späten 1960er-Jahren die Etablierung der TNM-Klassifikation (Oertli and Harder 2006), welche als Kombination aus Tumorgröße, Nodalstatus und Metastasenstatus bis heute eines der wichtigsten Klassifikationssysteme darstellt. Die Tumorgröße ist ein relativer prognostischer Faktor. In einer großen Analyse von Verläufen von fast 25.000 Patientinnen in der SEER-Datenbank konnte eine Korrelation zwischen Tumorgröße (<2 cm, zwischen 2 und 4,9 cm und >5 cm) und dem Gesamtüberleben gezeigt werden (Carter, Allen, and Henson 1989). Der Nodalstatus ist zwar partiell ebenfalls vom Faktor Zeit beeinflusst, aber in seiner prognostischen Bedeutung erheblich robuster als die Tumorgröße. Er korreliert mit der Überlebenschance und erlaubt eine Risikoklassifizierung, die im Gegensatz zur Tumorgröße weniger von der Tumorbiologie beeinflusst wird (Osborne et al. 1984; Olivotto, Truong, and Speers 2003).

Tumorgröße und Nodalstatus besitzen folglich als klassische lokale Ausbreitungsparameter durchaus eine Bedeutung für die Prognoseabschätzung – als alleinige Grundlage einer Therapieentscheidung sind sie allerdings zu schwach (Ruef 1960).

Stadium	Erklärung
T – Primärtumor	
TX	Der Primärtumor kann nicht klinisch beurteilt werden (z. B. nach Exzision vor klinischer Beurteilung)
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung
T1mi	Ausdehnung 0,1 cm oder weniger (Mikroinvasion)
T1a	Mehr als 0,1 bis max. 0,5 cm
T1b	Tumor 0,5–1 cm
T1c	Tumor 1–2 cm
T2	Tumor zwischen 2 und 5 cm
T3	Tumor > 5 cm größter Ausdehnung
T4	Tumor jeder Größe mit Infiltration von Haut und/oder Brustwand
N – Klinischer Lymphknotenbefall	
NX	Regionäre Lymphknoten nicht beurteilbar
N0	Regionäre Lymphknoten tumorfrei
N1	Ipsilaterale axilläre Lymphknoten befallen, beweglich
N2a	Ipsilaterale axilläre Lymphknoten, fixiert
N2b	Lymphknoten entlang der A. mammaria interna, ohne klinisch erkennbaren axillären Lymphknotenbefall
N3	Lymphknoten infraklavikulär und/oder supraklavikulär
M – Fernmetastasen	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen vorhanden
Nach Wittekind 2017	

Tabelle 3: klinische, präoperative cTNM-Einteilung des Mammakarzinoms, vereinfacht (Wittekind 2017)

2.7. Lymphovaskuläre Invasion

Der Einbruch von Tumorzellen in Lymph- oder Blutgefäße ist einer der ersten kritischen Schritte bei der Metastasierung eines malignen Tumors. Der histologische Nachweis von Tumorzellen in endothelial ausgekleideten Gefäßstrukturen ist schon seit mehr als 40 Jahren als Prognosemarker beim Mammakarzinom bekannt (Teel 1964).

Die Gefäßinvasion gehört zu den obligaten Parametern des Pathologie-Berichts beim Mammakarzinom und ist als prognostischer Parameter anerkannt. Für die prädiktive Bedeutung des Ansprechens auf eine Chemotherapie liegen keine Daten vor. Auch das

genaue Ausmaß der prognostischen Bedeutung ist schwer zu quantifizieren. Die Gründe dafür liegen zumeist in einem inhomogenen Studiendesign.

Der ausschließlich histologische Nachweis von Gefäßeinbrüchen kann durch fixationsbedingte Schrumpfungartefakte erschwert sein, sodass die morphologische Unterscheidung zwischen Lymph- und Blutgefäßeinbrüchen im H&E-gefärbten Schnittpräparat ebenfalls häufig nicht möglich ist. Deshalb wird zunehmend die Absicherung dieses Prognosemarkers durch immunhistochemische Zusatzuntersuchungen gefordert. Dabei kommen insbesondere die Endothelmarker CD31 und der Lymphendothelmarker D2-40 (Podoplanin), zur Abgrenzung von Endothelien gegenüber Myoepithelien auch hochmolekulare Zytokeratine zum Einsatz (Kolberg et al. 2019).

2.8. Grading

Der Differenzierungsgrad (Grading) ist ein wichtiger morphologischer, am histologischen Schnittpräparat ermittelter Parameter, welcher die Aggressivität eines malignen Tumors widerspiegelt. Er beschreibt die morphologische Ähnlichkeit des Tumorgewebes mit seinem Ausgangsgewebe. Je größer diese Ähnlichkeit, desto besser der Differenzierungs- und desto niedriger der Malignitätsgrad. Bei den meisten menschlichen Tumoren beeinflussen diese histologischen Tumormerkmale den Verlauf der Erkrankung, unabhängig vom histologischen Tumortyp oder der Größe bzw. Ausbreitung (Staging) des Tumors.

In zahlreichen Studien konnte gezeigt werden, dass der Malignitätsgrad einer der wichtigsten unabhängigen Prognosemarker (Elston and Ellis 2002) und darüber hinaus auch ein prädiktiver Marker für das Ansprechen auf eine Chemotherapie beim Mammakarzinom ist (Pinder et al. 1998; Balmativola et al. 2014).

Die Ermittlung des Gradings (G1-G3) hat weltweit Einzug in die Leitlinien zur Diagnostik und Behandlung von Brustkrebs gehalten (Kolberg et al. 2019). Das System nach Elston und Ellis (Elston and Ellis 2002) basiert auf der getrennten Bewertung von Tubulusbildung, Kernpolymorphie und Mitoserate. Für jeden dieser Parameter können 3 Punkte vergeben werden. In der Gesamtbewertung werden diese Score-Punkte addiert und Tumoren mit 3–5 Punkten als G1-, mit 6–7 Punkten als G2- und mit 8–9 Punkten als G3-Karzinome eingeordnet. Diese Graduierung ist auch für die selteneren

Mammakarzinom-Typen wie neuroendokrine oder speicheldrüsenartige Tumoren gültig, nicht aber für Lymphome, Sarkome sowie maligne fibroepitheliale oder nicht-epitheliale Tumoren (Kolberg et al. 2019).

2.9. Tumormarker

In der Regel sind Tumormarker (TM) wegen zu geringer Sensitivität und Spezifität nicht zum Screening bzw. zur Früherkennung bei Ersterkrankung, sondern eher zur Therapie- und Verlaufskontrolle sowie der Rezidivfrüherkennung von Tumoren geeignet (Molina et al. 2005; Duffy 2006). Unauffällige Tumormarkerwerte schließen ein Mammakarzinom daher nicht aus. Beim Mammakarzinom bietet sich die kombinierte Bestimmung von CA 15-3 (CA = Cancer Antigen, Krebsantigen) und CEA (Carcinoembryonales Antigen) an. CA 15-3 korreliert wie auch CEA mit der Tumormasse, dem Tumorstadium sowie dem Lymphknotenbefall und ist auch bei anderen Tumoren erhöht (z.B. Bronchialkarzinom, gastrointestinale Tumore, Ovarialkarzinom). Zudem kann der Marker auch bei benignen Erkrankungen der Brust erhöht sein, jedoch meist nicht über 40 U/ml (Labor 28 Berlin 2014). Ähnliches gilt für CEA, das nicht spezifisch für das Mammakarzinom ist - auch hier findet man hohe Werte z.B. bei kolorektalen Karzinomen sowie Lungen- oder Pankreaskarzinomen. Darüber hinaus kann der CEA-Wert auch bei Rauchern ohne maligne Erkrankung erhöht sein (Labor 28 Berlin 2014). Zur Überprüfung der Effektivität einer systemischen Therapie ist ein Monitoring mittels TM sinnvoll. Schlägt die Therapie an, kommt es nach einem möglichen TM-Anstieg (durch den Tumorzerfall) zum kontinuierlichen Abfall der TM. CA 15-3 und CEA sind zur Rezidiverkennung und zur Frühdiagnose von Metastasen geeignet. So können Fernmetastasen in Knochen und Leber viel frühzeitiger detektiert werden, teilweise mehrere Monate vor dem klinischen oder radiologischen Nachweis (Labor 28 Berlin 2014).

2.10. Proliferationsindex Ki-67

Das Protein Ki-67 (Ki für Kiel) - auch bekannt als Ki-67-Antigen oder MKI67 – gilt als Marker für die Wachstumsgeschwindigkeit von Tumorzellen. Der Proliferationsmarker wird ausschließlich während aktiver Phasen des Zellzyklus exprimiert. Der Nachweis erfolgt immunhistochemisch (IHC) und die nachgewiesene Expression von Ki-67 im Tumorgewebe wird als Rate positiver Zellen angegeben. Beim Mammakarzinom

korrelieren hohe Expressionsraten mit HR-Negativität, HER2-Expression und ungünstiger Prognose (DGHO Leitlinie Mammakarzinom 2017). Ki-67 scheint beim Mammakarzinom ein unabhängiger Prognosefaktor bezüglich des krankheitsfreien und des Gesamtüberlebens zu sein – dies wurde in mehreren Studien belegt (Petrelli et al. 2015; Dowsett et al. 2007). Die Prognose der Patientinnen mit Tumoren mit hoher Ki-67-Positivität ist signifikant schlechter als die von jenen mit Ki-67-niedrigexprimierenden Tumoren. Dies gilt ebenso für die Subgruppe der ER-positiven Tumoren (Petrelli et al. 2015).

Die Ki-67-Expression ist ein kontinuierlicher Marker der Proliferationsaktivität. Es gibt bisher keine international validierten Grenzwerte. Das Heranziehen von Ki-67 zur Therapieentscheidung und ein strenger Cut-off sind umstritten, da standardisierte Methoden zur Bestimmung fehlen und eine hohe Variabilität des Markers zwischen verschiedenen Laboren zu bestehen scheint. Die aktuelle DGHO-Leitlinie rät dazu, pragmatisch vorzugehen und Ki-67 als Parameter zur Therapieentscheidung nur bei sehr niedrigen Werten (<10%) oder sehr hohen Werten (>30%) zu verwenden (DGHO Leitlinie Mammakarzinom 2017). Laut AWMF-Leitlinie besteht ein starker Konsens darüber, dass bei einer Ki-67-Positivität von $\geq 25\%$ von einem erhöhten Risiko ausgegangen werden kann (Wöckel and Stüber 2019).

Ki-67 wurde von Gerdes et al. als nukleares Nichthistonprotein charakterisiert (Gerdes et al. 1991). Zunächst erfolgten Untersuchungen am monoklonalen Maus-Antikörper, der ein menschliches nukleäres Antigen bindet, das nur in proliferierenden Zellen vorhanden ist. Die Bezeichnung „Ki“ geht dabei auf den Ort der Entdeckung, die Stadt Kiel, und die Ziffer „67“ auf die Nummer des Originalklons in der 96-well-Platte zurück (Scholzen and Gerdes 2000).

Gerdes et al. analysierten auch die Ki-67-Expression während des Zellzyklus: Während sie in ruhenden peripheren mononukleären Leukozyten der Phase G0 (Ruhephase) kein Ki-67 nachweisen konnten, fanden sie Ki-67 in der Synthesephase, der postmitotischen Wachstumsphase, der Postsynthesephase und der Mitosephase (S-, G1-, G2- und M-Phase). Nachdem das Protein während der aktiven Phasen des Zellzyklus vorhanden ist, aber in der G(0)-Phase von ruhenden Zellen fehlt, eignet es sich sehr gut, um die

Wachstumsfraktion einer Zellpopulation zu ermitteln (Scholzen and Gerdes 2000; Gerdes et al. 1983; Gerdes et al. 1984; Urruticoechea, Smith, and Dowsett 2005).

Ki-67 gilt als genereller Marker der Proliferationsaktivität und wird bei der Prognoseeinschätzung verschiedener Karzinome genutzt. Beim Mammakarzinom etablierte sich die Bestimmung von Ki-67 und ist heute fester Bestandteil der histopathologischen Aufarbeitung von Mammakarzinomgewebe (Parsa et al. 2016).

Als Folge der mangelnden Standardisierung wurde in Reproduzierbarkeitsstudien wiederholt eine erhöhte Interobserver-Variabilität bei der Bestimmung des Ki-67 beobachtet, insbesondere im mittleren Bereich bzw. bei G2-Mammakarzinomen (Wöckel and Stüber 2019).

Allgemeiner Konsens besteht laut S3-Leitlinie darüber, dass die Karzinome in solche mit geringer, intermediärer und hoher Proliferationsaktivität unterschieden werden können (Wöckel and Stüber 2019). In diesem Zusammenhang gilt beim HR-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom in der Regel eine Ki-67-Positivität $\leq 10\%$ als niedrig. Die Auswertung einer Meta-Analyse von 25 Studien zeigte, dass das Gesamtüberleben bei einer Ki-67-Positivität $\geq 25\%$ signifikant geringer war als bei einer Ki-67-Positivität $< 25\%$ (HR=2,05; 95% CI 1,66-2,53, $p < 0,00001$) (Petrelli et al. 2015). Diese Daten bilden die Basis für die offene Empfehlung der S3-Leitliniengruppe, dass bei einer Ki-67-Positivität $\geq 25\%$ von einem erhöhten Risiko ausgegangen werden kann. Zudem stützen auch multizentrische Daten aus einem der deutschen klinischen Krebsregister diesen Sachverhalt (Inwald et al. 2013). Im intermediären Bereich von mehr als 10% bis 25% sei Ki-67 für Therapie-Entscheidungen in der täglichen Praxis nicht sicher zu verwenden, so das Fazit der S3-Leitliniengruppe (Wöckel and Stüber 2019).

Obwohl die biologische Bedeutung des Ki-67 als Proliferationsmarker gut untersucht ist und Metaanalysen (De Azambuja et al. 2007) eine deutliche Relevanz dieses Markers gezeigt haben, ist die prognostische und prädiktive Aussagekraft zum gegenwärtigen Zeitpunkt nur bedingt nutzbar, da der Biomarker eine in der Routineanwendung relevant eingeschränkte Interobserver-Reproduzierbarkeit aufweist (Polley et al. 2013).

Mehrere Ursachen werden für dieses Problem verantwortlich gemacht: Zum einen ist das Verfahren der Immunhistochemie bislang nicht vollständig standardisierbar, sodass Unterschiede bei der Fixierung und Entwässerung des Tumorgewebes, der Schnittdicke des Präparats, der Verwendung des Antikörpers und der immunhistochemischen Färbeprozedur zu unterschiedlichen Färbeargebnissen führen. Diese labortechnischen Probleme sind durch die obligate Teilnahme an externen Qualitätssicherungsmaßnahmen (Ringversuche) zumindest kontrollierbar geworden. Dennoch ist die Reproduzierbarkeit der Färbeargebnisse innerhalb eines Labors besser als die Reproduzierbarkeit zwischen verschiedenen Laboren, was nach wie vor für eine technisch relevante Schwierigkeit spricht (Polley et al. 2015).

Aufgrund der heterogenen Verteilung der Proliferationsaktivität in einem Tumor verwundert es nicht, dass sich in 10–20 % der Fälle Diskrepanzen des Ki-67-Proliferationsindex zwischen der Stanzbiopsie und dem Operationsmaterial ergeben, wobei die Proliferationsaktivität in der Stanzbiopsie zumeist unterschätzt wird (Chen et al. 2013; Greer et al. 2013).

Mit der St.-Gallen-Konsensuskonferenz 2011 hielt der Grenzwert von 14 % Ki-67-positiver Tumorzellen zur immunhistochemischen Einteilung hormonrezeptorpositiver Mammakarzinome in die Luminal-A- und Luminal-B- Gruppe Einzug in internationale Leitlinien (Goldhirsch et al. 2011). Dieser Grenzwert zwischen einer hohen und einer niedrigen Proliferationsrate stammte aus nur einer prognostischen Studie. Die meisten Autoren favorisieren heute einen Cut-off von 20 %. Die langjährige und kontrovers diskutierte Suche nach dem optimalen Grenzwert ist noch nicht abgeschlossen. Auch die Einführung mehrerer Grenzwerte mit einem möglichst kleinen Bereich einer intermediären Proliferationsrate, bei der der Ki-67-Proliferationsindex keine verlässlichen therapielevanten Informationen liefern kann, ist in der Diskussion (Denkert et al. 2015). Im Jahr 2019 war sich das Panel bei der St.-Gallen-Konsensuskonferenz einig, dass eindeutig hohe oder eindeutig niedrige Ki-67-Werte zur Beurteilung der Prognose und für Therapieentscheidungen herangezogen werden können (Ignatiadis, Buyse, and Sotiriou 2015).

Die „International Ki67 in Breast Cancer Working Group“ kommt zu dem Schluss, dass die Messung der Proliferationsaktivität sowohl in der klinischen Praxis als auch

insbesondere in klinischen Studien wichtig sein kann. Zum Proliferationsindex Ki-67 gibt es dabei die stärkste Datenlage in der Literatur. Obwohl präanalytische und analytische Probleme die Messung beeinflussen, ist Ki67 einer der robustesten Biomarker, die mittels IHC gemessen werden können. Er zeigt relativ konsistente Messungen in Proben unter einer Reihe von Bedingungen, die bei der routinemäßigen Fixierung, Gewebeerarbeitung und IHC-Analyse verwendet werden. Allerdings variieren die Bewertungsverfahren derzeit noch und ihre fehlende Standardisierung für verschiedene Arten von Proben (z. B. Kernschnitte vs. Ganztumorschnitten vs. Tissue Microarrays) ist problematisch (Dowsett et al. 2011).

2.11. Bestimmung von Ki-67

Die Kernfärbung von Ki67 wird in bis zu drei Kernen pro Brusttumor bewertet. Der Prozentsatz an Ki67-positiven Tumorzellen und die Intensität der Ki67-Färbung werden unter Verwendung von DIA (Digital Image Analysis) mit dem Definiens Tissue Studio-Paket ermittelt. DIA wurde trainiert, um maligne Brustepithelzellen von nicht malignen Zellen (z. B. Stroma, Lymphozyten und normale Brustzellen) anhand der Kerngröße, Kontur und anderer Voreinstellungen zu unterscheiden. Für jeden Tumor wird die Summe der Ki67-positiven Tumorzellen in allen Kernen durch die Gesamtzahl der nachweisbaren Tumorzellkerne in allen Kernen geteilt, um einen kontinuierlichen Ki67-Score zu erhalten (Healey et al. 2017).

2.12. Ki-67 als Marker für das Therapieansprechen

Die Proliferationsaktivität eines malignen Tumors hat einen starken Einfluss auf die Prognose und das Ansprechen auf Chemotherapeutika, die ihre zytotoxische Wirkung zumeist in der Proliferationsphase des Zellzyklus entfalten. Da Ki-67 ein Indikator für die Proliferationsaktivität der Mammakarzinomzellen ist, kann er eingesetzt werden, um zum Beispiel die Wirksamkeit einer Chemotherapie besser einzuschätzen (Duffy et al. 2017; Luporsi et al. 2012). Die IHC-Bestimmung des Proliferationsmarkers Ki-67 kann hilfreich sein, um die Prognose zu beurteilen, prädiktive Aussagen zum relativen Ansprechen bzw der Resistenz gegenüber Chemotherapie oder endokriner Therapie zu treffen sowie das Residualrisiko bei Patienten unter Standardtherapie abzuschätzen. Zudem kann Ki-67 als dynamischer Biomarker zur Bewertung der Therapiewirksamkeit

dienen, indem er vor, während und nach der neoadjuvanten Therapie bestimmt wird (Dowsett et al. 2011).

Bei den meisten Patienten, die eine neoadjuvante Chemotherapie erhalten, tritt eine Verringerung des Ki67 auf, und es gibt Hinweise dafür, dass die Patienten, die auf die Behandlung ansprechen, einen stärkeren Abfall im Ki-67 verzeichnen. Eine Studie berichtete auch, dass bei Patienten ohne pathologische vollständige Remission (pCR) die Ki-67-Spiegel im Resttumor stark mit dem Outcome assoziiert waren. Dieser Ansatz ist daher attraktiv, um Patienten für Studien zu identifizieren, die von einer zusätzlichen adjuvanten Therapie (nach neoadjuvanter Chemotherapie) profitieren könnten (Dowsett et al. 2011).

3. Therapie des Mammakarzinoms

Die Therapieoptionen beim Mammakarzinom umfassen Operation, Bestrahlung sowie die medikamentöse Tumorthherapie. Der primär operative Ansatz ist Standard beim Mammakarzinom. Bei bestehender Indikation zur Chemotherapie, z. B. bei Triple-Negativität oder HER2-Überexpression oder bei Vorliegen eines inflammatorischen Mammakarzinoms, hat sich als Standardmethode die neo-adjuvante oder primäre Chemotherapie etabliert.

3.1. Operation

Der primär operative Ansatz ist Standard beim Mammakarzinom. Die komplette Exstirpation des Tumors mit tumorfreiem Resektionsrand (R0) ist vorrangiges Ziel der kurativen Therapie bei lokal begrenzten Tumoren (Stadium I, IIA) (DGHO Leitlinie Mammakarzinom 2017). Es sollte eine brusterhaltende Therapie (BET) angestrebt werden - ist dies nicht möglich oder von der Patientin gewünscht, so bietet die modifizierte radikale Mastektomie (MRM) eine weitere Option und wird als prognostisch gleichwertig eingestuft (DGHO Leitlinie Mammakarzinom 2017).

Zur Operation gehört neben der Entfernung des Tumors der Brust auch die Bestimmung des histologischen Nodalstatus (pN) der Axilla. Bei palpatorisch unauffälliger Axilla (cN0) ist die Sentinel-Lymph-Node-Technik (SLNE) mit gezielter Entfernung und Untersuchung von präoperativ markierten Lymphknoten die OP-Technik der Wahl. Sie

ist hinsichtlich der lokalen Kontrolle bei weniger als zwei befallenen Wächterlymphknoten einer Axilladisektion gleichwertig (Rauh and Matthias 2008).

3.2. Postoperative Strahlentherapie

Nach brusterhaltender Therapie ist eine Bestrahlung der gesamten verbliebenen Brust sowie der angrenzenden Thoraxwand indiziert (DGHO Leitlinie Mammakarzinom 2017). Diese erfolgt in Form einer perkutanen Homogenbestrahlung. Ziel der Bestrahlung ist es, das Risiko für eine lokoregionale bzw. Fernmetastasierung zu reduzieren und eine Verbesserung des Gesamtüberlebens zu erreichen (DGHO Leitlinie Mammakarzinom 2017; Rauh and Matthias 2008). Nach einer Mastektomie ist die Radiatio der Brustwand zur Reduktion der Lokalrezidivrate und der Mortalität bei Patientinnen mit positiven Lymphknoten indiziert (insbesondere >3 positiven Lymphknoten). Von Nutzen ist eine Radiatio auch, wenn weitere Risikofaktoren vorliegen: Alter <40 Jahre, Lymph- oder Hämangiosis, pT2 >3 cm, Infiltration der Pektoralisfaszie, R1/R2-Situation (DGHO Leitlinie Mammakarzinom 2017; McGale et al. 2014; Wenz et al. 2014). Die Bestrahlung der axillären Lymphknoten wird empfohlen bei positiven axillären Lymphknoten (nach Axilladisektion), Resttumor der Axilla sowie eindeutigem klinischen Befall, wenn keine Axilladisektion durchgeführt wurde. Je nach Ausdehnung der Erkrankung, Sitz des Primärtumors und weiteren Risikofaktoren kann auch die Bestrahlung regionaler Lymphabflusswege (z.B. der supra- und infraklavikulären Lymphabflussgebiete) erwogen werden (DGHO Leitlinie Mammakarzinom 2017).

3.3. Systemische adjuvante oder neoadjuvante Therapie des Mammakarzinoms

Empfehlungen zur systemischen Therapie des Mammakarzinoms berücksichtigen Tumorgröße, Nodalstatus, Grading, Hormonrezeptorstatus, Proliferationsindex Ki-67 in Prozent, Menopausenstatus und Alter der Patientin (Wöckel and Stüber 2019). Die Tumorbiologie ist immer häufiger ein relevanter Faktor bei der Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie. In Abhängigkeit von der Tumorbiologie und klassischen Prognosefaktoren kann das Therapiekonzept eine systemische Therapie in Form einer Antihormontherapie, Chemotherapie und/oder Antikörpertherapie oder eine Kombination bzw. eine Sequenz dieser Therapieformen vor einer kurativen Operation (neoadjuvant) oder nach der Operation (adjuvant) beinhalten (Wöckel and Stüber 2019).

Bei Indikation zur adjuvanten Chemotherapie soll die endokrine Behandlung erst nach Abschluss der zytostatischen Behandlung begonnen werden (DGHO Leitlinie Mammakarzinom 2017). Ist eine Chemotherapie indiziert, kann diese vor der Operation (neoadjuvant) oder danach (adjuvant) durchgeführt werden. Beide Verfahren sind hinsichtlich des Gesamtüberlebens gleichwertig (Wöckel and Stüber 2019).

3.4. Adjuvante und neoadjuvante Chemotherapie des Mammakarzinoms

Prognostische Kriterien, die für eine adjuvante Chemotherapie sprechen, sind der Befall von ≥ 4 Lymphknoten, ein G3-Tumor sowie ausgedehnte Gefäßinfiltration (DGHO Leitlinie Mammakarzinom 2017). Als prädiktive und prognostische Faktoren pro Chemotherapie gelten negativer HR-Status, positiver Her2-Status sowie die molekularen Subtypen Luminal B, Her2-Überexpression oder Triple negativ. Zudem profitieren Patienten mit hohem Rezidivrisiko (Gen-Signatur), hohem Proliferationsindex Ki-67 und hohem uPA/PAI (Urokinase-Type Plasminogen Activator und Plasminogen Activator Inhibitor Type 1) von einer adjuvanten Chemotherapie (DGHO Leitlinie Mammakarzinom 2017). In der Regel kommen Anthracycline und Taxane zum Einsatz, wobei mindestens zwei, häufiger drei Zytostatika kombiniert und entweder simultan oder sequenziell appliziert werden.

Als Alternative zur postoperativen adjuvanten Therapie bietet sich die primäre (neoadjuvante, präoperative) Chemotherapie an, so zum Beispiel bei lokal fortgeschrittenem, primär inoperablem oder inflammatorischem Mammakarzinom. Auch bei triple negativer oder HER2-positiver Tumorbiologie hat sich die neoadjuvante Chemotherapie etabliert – bei diesen Formen des Mammakarzinoms ist das Erreichen einer pathohistologisch kompletten Remission (pCR) mit verbesserten Überlebenschancen verbunden (DGHO Leitlinie Mammakarzinom 2017). Wenn die gleiche postoperative, adjuvante Chemotherapie indiziert ist, sollte laut S3-Leitlinie eine neoadjuvante systemische Therapie bevorzugt werden (Wöckel and Stüber 2019). Die neoadjuvante Chemotherapie bietet im Vergleich zur adjuvanten Chemotherapie den Vorteil, dass die Größe des Primärtumors vor der Operation reduziert werden kann und so die Chance besteht, eine Mastektomie zu vermeiden. Zudem zeigt sich das Ansprechen des Tumors auf die Chemotherapie. Die eingesetzten Schemata entsprechen denen der adjuvanten Therapie mit Applikation von Anthrazyklinen und Taxanen

(DGHO Leitlinie Mammakarzinom 2017). Beim TNBC erhöhen Platinsalze unabhängig vom BRCA-Status die pCR-Rate (Wöckel and Stüber 2019).

3.5. Adjuvante endokrine Therapie des Mammakarzinoms

Bei Brustkrebspatientinnen mit Östrogen- und/oder Progesteronrezeptor-positiven Tumoren (IHC-Nachweis von $\geq 1\%$ ER-positiven bzw. PR-positiven Tumorzellen) ist eine adjuvante endokrine Therapie (ET) indiziert. 75-80% der Patientinnen mit neu diagnostiziertem Mammakarzinom gehören in diese Gruppe (DGHO Leitlinie Mammakarzinom 2017). Beim therapeutischen Vorgehen sollte neben Risikoprofil und potentiellen Nebenwirkungen auch der Menopausestatus der Patientinnen Beachtung finden. Denn der Therapiealgorithmus für die adjuvante systemische endokrine Therapie differenziert zwischen prä- und postmenopausaler Situation (DGHO Leitlinie Mammakarzinom 2017; Hartmann, Reimer, and Stachs 2016).

3.6. Bestimmung der Postmenopause

Die Definition der Postmenopause variiert in verschiedenen Studienprotokollen. Insbesondere nach Hysterektomie und/oder Chemotherapie lässt sich die Postmenopause anhand der letzten Menstruation klinisch nicht bestimmen, da trotz Amenorrhoe die Ovarialfunktion erhalten sein oder zurückkehren kann. Eine praktikable Definition der Postmenopause bietet die Leitlinie des amerikanischen National Comprehensive Cancer Network (NCCN):

- Zustand nach bilateraler Adnexektomie
- Alter ≥ 60 Jahre
- Alter < 60 Jahre und Amenorrhoe seit mindestens 12 Monaten ohne, dass die Betroffene mit Chemotherapie, Tamoxifen, Toremifen oder zur ovariellen Suppression behandelt worden ist; FSH (follikelstimulierendes Hormon) und Östradiol im postmenopausalen Bereich
- Alter < 60 Jahre und Einnahme von Tamoxifen oder Toremifen; FSH und Östradiol im postmenopausalen Bereich

Bei Patientinnen mit chemotherapieinduzierter Amenorrhoe sind gegebenenfalls serielle FSH- und Östradiolbestimmungen notwendig, um den Menopausestatus sicher

bestimmen zu können (Hartmann, Reimer, and Stachs 2016; National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2022).

3.7. Therapie in der Prämenopause

Die Therapieauswahl sollte individuell am Rezidivrisiko, dem Nebenwirkungsprofil, begleitenden Komorbiditäten und dem Wunsch der Patientin ausgerichtet werden. Die älteste adjuvante endokrine Therapie bei prämenopausalen Frauen mit Mammakarzinom bestand in der Ausschaltung der Ovarfunktion durch chirurgische Kastration bzw. Bestrahlung der Ovarien (Radiomenolyse) (Ravdin et al. 1970). In den entwickelten Industrieländern wurde diese irreversible Maßnahme rasch durch die temporäre Suppression der Ovarfunktion mittels Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH)-Analoge abgelöst, mit vergleichbarer Effektivität (Hartmann, Reimer, and Stachs 2016). Die prophylaktische bilaterale Salpingo-Oophorektomie (BSO) ist lediglich bei BRCA1/2-Mutationsträgerinnen mit abgeschlossener Familienplanung zu erwägen (Hartmann, Reimer, and Stachs 2016; Group 1996).

3.8. Selektive Östrogenrezeptormodulatoren

Standard in der medikamentösen adjuvanten endokrinen Therapie von prämenopausalen Patientinnen ist die Gabe von Tamoxifen 20 mg/Tag über fünf Jahre (Goldhirsch et al. 2013; Partridge et al. 2014). Tamoxifen ist ein selektiver Östrogenrezeptormodulator (SERM), der am Brustgewebe als Antiöstrogen wirkt (Hartmann, Reimer, and Stachs 2016).

3.9. Suppression der Ovarfunktion und Aromataseinhibitoren

Aromataseinhibitoren (AI) hemmen die Umwandlung androgener Vorstufen zu Östrogenen durch Hemmung des Enzyms Aromatase. Bei postmenopausalen Patientinnen werden diese androgenen Vorstufen vor allem in Nebennieren und Fettgewebe synthetisiert. Bei prämenopausalen Patientinnen ist die alleinige AI-Therapie kontraindiziert: Durch die hohen Konzentrationen von Androstendion ist eine komplette Blockade der Östrogensynthese im Ovar unmöglich. Diese unvollständige Blockade führt über einen negativen Feedbackmechanismus zu einer gesteigerten Produktion von FSH und luteinisierendem Hormon (LH) und somit zur Sekretion von Gonadotropin — was letztlich die ovarielle Östrogensynthese stimuliert (Clemons and Simmons 2007).

3.10. Therapie in der Postmenopause

Bei sicher postmenopausalen Patientinnen stehen für die adjuvante endokrine Therapie neben dem SERM Tamoxifen auch die AI der dritten Generation (Anastrozol, Letrozol, Exemestan) zur Verfügung. Alle Präparate werden täglich oral eingenommen. Durch die Therapie lassen sich die Östrogenspiegel bei postmenopausalen Frauen bis unter die Nachweisgrenze senken (Harbeck 2014).

Folgende antihormonelle Therapieschemata sind in der Postmenopause möglich:

- Monotherapie:
 - fünf Jahre Tamoxifen oder
 - fünf Jahre AI
- Sequenztherapie:
 - AI (2–3 Jahre) gefolgt von Tamoxifen (insgesamt fünf Jahre) oder
 - Tamoxifen (2–3 Jahre) gefolgt von AI (insgesamt fünf Jahre)
- erweiterte endokrine Therapie nach fünf Jahren Tamoxifen:
 - fünf weitere Jahre Tamoxifen oder
 - fünf Jahre AI

Da 50 % der Mammakarzinomrezidive bei HR-positiven Patientinnen später als fünf Jahre nach Beendigung einer adjuvanten Tamoxifen-Therapie beobachtet werden, wurden Studien bezüglich einer erweiterten antihormonellen Therapie über fünf Jahre hinaus durchgeführt (Blok et al. 2015). Die Patientinnen profitierten von einer Therapie > 5 Jahre unabhängig von Alter, Tumorgroße, Nodalstatus und Menopausestatus (Davies et al. 2013). Auch die Fortführung der antihormonellen Therapie mit einem AI nach fünf Jahren Tamoxifen ist bei postmenopausalen Patientinnen mit einem besseren Therapieergebnis verbunden (Hartmann, Reimer, and Stachs 2016).

3.11. Neoadjuvante endokrine Therapie

Die Bedeutung der neoadjuvanten endokrinen Therapie (NET) beim HR-positiven Mammakarzinom ist weiterhin unklar. Das St. Gallen-Konsensus-Papier 2015 liefert hierzu folgende Statements (Coates et al. 2015): Tumoransprechen mit NET dauert länger, Raten für pathologische Komplettremissionen (pCR) sind niedrig, bei nicht nachweisbarem Ki-67-Abfall unter NET Wechsel auf alternative Therapieansätze empfohlen.

Eine Metaanalyse ergab, dass eine NET mit einer AI-Monotherapie vergleichbare Raten für Ansprechen und brusterhaltende Therapie (BET) wie eine Kombinationschemotherapie aufwies, bei deutlich geringerer Toxizität. Die pCR-Rate war allerdings sehr niedrig (< 10 %). Die NET mit einem AI zeigte sich einer NET mit Tamoxifen überlegen (Spring et al. 2016). Kombiniert man die NET mit einer Hemmung der Wachstumsfaktoren (z.B. durch CDK4/6-Inhibitor) können die Responderaten teilweise gesteigert werden (Hartmann, Reimer, and Stachs 2016).

3.12. Anti-HER2-Therapie

3.12.1. HER2 als prognostischer und prädiktiver Faktor

Die anti-HER2-gerichtete Therapie hat die per se ungünstige Prognose der Patientinnen mit HER2-positivem Mammakarzinom deutlich verbessert. HER2 (auch Her2neu) steht für den Human Epidermal growth factor Receptor 2 (HER2) und bezeichnet sowohl den Wachstumsfaktor-Rezeptor als auch das zugehörige Gen auf Chromosom 17. Bei etwa 20% aller invasiven dukalen Mammakarzinome findet man eine Amplifikation des HER2-Gens und eine damit verbundene Überexpression des zugehörigen HER2-Rezeptors auf der Zelloberfläche der Tumorzellen (DGHO Leitlinie Mammakarzinom 2017).

Der Nachweis einer Her2-Positivität wird mittels Immunhistochemie (Score 3+) und In-situ-Hybridisierung (z.B. FISH-Methode: Fluoreszenz in situ Hybridisierung) erbracht (DGHO Leitlinie Mammakarzinom 2017). Der Her-2-Status wird als prognostischer und prädiktiver Faktor eingestuft, denn er korreliert sowohl mit dem krankheitsfreien Überleben und dem Gesamtüberleben (bei natürlichem Krankheitsverlauf ohne Therapie) als auch mit dem Ansprechen, also der Sensitivität bzw. Resistenz gegenüber

bestimmten Therapien (Empfehlungen Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) Mamma 2021).

3.12.2. Trastuzumab als adjuvante Therapie

Die Prognose des HER2-positiven Mammakarzinoms wurde durch den adjuvanten Einsatz des monoklonalen Antikörpers Trastuzumab entscheidend verbessert. Trastuzumab richtet sich spezifisch gegen den membranständigen HER2/neu-Rezeptor und ist für die Behandlung von Patientinnen mit HER2-Überexpression oder -Genamplifikation seit Mai 2006 in der adjuvanten Situation in Europa zugelassen. Die relative Reduktion der Rezidivrate und der Sterberate beträgt jeweils 25–40 % (Untch and Stickeler 2018).

Bei Nachweis einer Überexpression immunhistochemisch (3+) oder einer Amplifikation mittels FISH-Technik ist der Einsatz von Trastuzumab nach den Empfehlungen von St. Gallen 2017 in der adjuvanten Therapie indiziert (u. a. HERA-Studie) (Smith et al. 2007). Therapiert wird immer für ein Jahr, eine längere Gabe zeigte keinen Vorteil. Die großen randomisierten Studien zur Wirksamkeit von Trastuzumab erfolgten ausschließlich mit Chemotherapie, entweder kombiniert oder sequenziell. Trastuzumab wird bevorzugt sequenziell nach Anthrazyklinen und simultan zu Taxanen gegeben. Aufgrund eines potenziell erhöhten Kardiomyopathie-Risikos soll Trastuzumab nicht simultan mit Anthrazyklinen verabreicht werden (DGHO Leitlinie Mammakarzinom 2017).

Durch den Einsatz von Trastuzumab kann die Rezidivrate bei HER2-überexprimierenden Tumoren um 45 bis 50 % und die Mortalität um etwa 30 % gesenkt werden (Wöckel and Stüber 2019). Unter den Experten wird eine Gabe der gezielten Therapie bereits bei Tumoren unter 1 cm Größe empfohlen, wobei in diesen Fällen die Gabe einer Monochemotherapie, zum Beispiel mit Paclitaxel diskutiert wird (Rauh and Matthias 2008).

3.12.3. Duale Her2-Blockade mit Trastuzumab und Pertuzumab als adjuvante Therapie

Ist die HER2-Positivität nachgewiesen und liegt eine high-risk Situation vor (klinisch/sonographisch oder stanzbioptisch N+, Tumorgöße > 2cm) sollte die Therapie durch den humanisierten Anti-HER2-Antikörper Pertuzumab ergänzt werden (Wöckel and Stüber 2019). Dieser bindet an ein anderes Epitop des Her2-Rezeptors als Trastuzumab (DGHO Leitlinie Mammakarzinom 2017). Durch die komplementären Mechanismen ergänzen sich Trastuzumab und Pertuzumab in ihrer Wirkung. Pertuzumab ist seit Mai 2018 in Kombination mit Trastuzumab und einer Chemotherapie zur adjuvanten Behandlung von Patienten mit frühem HER2-positivem Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko (nodal-positive oder Hormonrezeptor-negative Erkrankung) zugelassen.

Die adjuvante duale Rezeptor-Blockade mit Pertuzumab und Trastuzumab führt gegenüber Trastuzumab allein (jeweils mit Chemotherapie) zur Verbesserung des invasiven krankheitsfreien Überlebens (iDFS) (DGHO Leitlinie Mammakarzinom 2017; Von Minckwitz et al. 2017). Ein Behandlungseffekt bei Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium war am deutlichsten nachweisbar, wenn aufgrund einer Lymphknotenbeteiligung oder einer Negativität des Hormonrezeptors ein höheres Rückfallrisiko bestand, wie Ergebnisse der zulassungsrelevanten Aphinity-Studie zeigten (Von Minckwitz et al. 2017). In der Studie wurden keine neuen Sicherheitssignale festgestellt, Durchfall war in der Pertuzumab-Gruppe häufiger als in der Placebo-Gruppe (Von Minckwitz et al. 2017).

3.12.4. Trastuzumab und Pertuzumab als neoadjuvante Therapie

Bei Her2-positiven Tumoren und Indikation zur neoadjuvanten Chemotherapie sollte gemäß AWMF-Leitlinie eine Therapie mit Trastuzumab erfolgen. Bei HER2-Positivität und high-risk Situation (klinisch/sonographisch oder stanzbioptisch N+, Tumorgöße > 2cm) sollte die Therapie durch Pertuzumab erweitert werden (Wöckel and Stüber 2019). Die doppelte Anti-HER2-Therapie mit Trastuzumab plus Pertuzumab erhöht die Rate pathohistologisch kompletter Remissionen (pCR) (DGHO Leitlinie Mammakarzinom 2017). Dies konnte unter anderem in der NeoSphere-Studie bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem, inflammatorischem oder frühem Mammakarzinom gezeigt werden

(Gianni et al. 2012): Hier führte die Kombination aus Trastuzumab und Pertuzumab plus Docetaxel im Vergleich zu drei weiteren Therapiearmen (Trastuzumab plus Docetaxel, Pertuzumab plus Trastuzumab und Pertuzumab plus Docetaxel) zu einem signifikant verbesserten kompletten pathologischen Ansprechen, ohne relevante Unterschiede im Sicherheitsprofil.

Eine Subgruppenanalyse der GeparSepto Studie ergab, dass durch die duale Her2-gerichtete Blockade mit Pertuzumab und Trastuzumab in Kombination mit einer neoadjuvanten Chemotherapie (Taxan-Epirubicin-Cyclophosphamid) hohe pCR-Raten erreicht werden konnten (Loibl et al. 2017).

3.12.5. Nebenwirkungen der Anti-HER2-Therapie

3.12.5.1. Mögliche Nebenwirkungen unter Trastuzumab: Kardiotoxizität

Die kontraktile Myokardfunktionsstörung ist ein charakteristisches Merkmal von Patienten mit Trastuzumab-induzierter Herzfunktionsstörung (Kitani et al. 2019). Die Therapie ist mit Kardiotoxizität verbunden, wobei die Inzidenz von Herzinsuffizienz zwischen 2,0% und 4,1% liegt. Die entsprechenden Raten asymptomatischer Herzfunktionsstörungen liegen zwischen 3,0% und 18,0% (Jones et al. 2007). Im Gegensatz zu Anthrazyklin-induzierter Kardiotoxizität führt Trastuzumab nicht zu strukturellen Veränderungen im Myokard, und der Effekt scheint weder mit der Kumulativdosis zuzunehmen noch dauerhaft zu sein (Gampenrieder et al. 2013).

3.12.5.2. Mögliche Nebenwirkungen unter Pertuzumab

Pertuzumab erhöht in geringem Ausmaß die Rate an unkomplizierten und febrilen Neutropenien von parallel applizierten Chemotherapien (Gampenrieder et al. 2013). Zudem können unter der Therapie Erschöpfung sowie gastrointestinale Nebenwirkungen wie Durchfall, Appetitlosigkeit, Übelkeit und Erbrechen auftreten. Darüber hinaus wurden unerwünschte Ereignisse wie Hautausschlag, Schleimhautentzündung, fieberhafte Neutropenie und trockene Haut unter Pertuzumab häufiger berichtet (Baselga et al. 2012).

4. Fragestellung: Aussagekraft von Ki-67 bei neoadjuvanter Chemotherapie und dualer Her2-Blockade

Während die prognostische und prädiktive Bedeutung des Ki-67 beim Mammakarzinom für die verschiedenen Tumorbiologien etabliert ist (Denkert et al. 2013), fehlen Daten zum prognostischen bzw. prädiktiven Wert im Falle einer neoadjuvanten Therapie mit einer dualen Blockade mit Trastuzumab und Pertuzumab in Kombination mit einer Chemotherapie bei Patientinnen mit HER2neu-positiver Erkrankung bisher völlig. Die hier vorgestellte Arbeit untersucht die Fragestellung, ob Ki-67 auch bei Patientinnen mit neoadjuvanter Chemotherapie des HER2-neu-positiven Mammakarzinoms in Kombination mit dualer Blockade mit Trastuzumab und Pertuzumab eine prognostische oder prädiktive Bedeutung hat. Dazu wurde die Assoziation von Ki-67 vor Therapie und dem eventuellen Erreichen einer pCR (nach verschiedenen Definitionen) bei Patientinnen mit HER2neu-positivem Mammakarzinom untersucht, die mit neoadjuvanter Chemotherapie und dualer Blockade mit Trastuzumab und Pertuzumab behandelt wurden und mit dem Einfluss der klassischen Parameter von Prognose und Prädiktion wie TNM-Status, Grading, Menopausenstatus, Östrogenrezeptorstatus, Progesteronrezeptorstatus und Alter bei Erstdiagnose verglichen.

4.1. Material und Methoden

4.1.1. Studienkollektiv

Eingeschlossen in die Analyse wurden Patientinnen, die nach der Zulassung von Pertuzumab in Deutschland zur neoadjuvanten Therapie eine neoadjuvante Therapie mit einer Chemotherapie in Kombination mit Trastuzumab und Pertuzumab bei HER2neu-positivem Brustkrebs erhielten. Patientinnen, die nur eine Antikörpertherapie mit Trastuzumab bekamen, Patientinnen, die in klinischen Studien behandelt wurden und Patientinnen, bei denen nicht alle erforderlichen Daten vorlagen, wurden aus der Analyse ausgeschlossen. Es wurden daher nur Patientinnen ausgewertet, die mit neoadjuvanter Chemotherapie in Kombination mit dualer Blockade mit Trastuzumab und Pertuzumab behandelt wurden. Die Patientinnen wurden in der Datenbank des Brustzentrums Marienhospital Bottrop identifiziert und die zu erhebenden Daten anonymisiert aus den Behandlungsunterlagen extrahiert. Alle Patientinnen hatten vor

Auswertung der Verwendung ihrer persönlichen Daten in anonymisierter Form schriftlich zugestimmt.

4.1.2. Datensatz

Für die Analyse wurden retrospektiv folgende Daten für jede Patientin erhoben:

- Ki-67 vor Therapie in Prozent positiver Tumorzellen
- pathologische Komplettremission (pCR) definiert als ypT0/ypTis ypN0
- totale pathologische Komplettremission (tpCR) definiert als ypT0 ypN0
- größter Tumordurchmesser in Millimeter
- prätherapeutische Tumorgöße nach UICC-Stadium: cT1 versus cT2 versus cT3 versus cT4
- Grading (G1 und G2 versus G3)
- Menopausenstatus (prä- versus postmenopausal)
- Östrogenrezeptorstatus in Prozent positiver Tumorzellen
- Progesteronrezeptorstatus in Prozent positiver Tumorzellen
- Alter bei Erstdiagnose in Jahre

4.1.3. Statistische Methoden

Zur statistischen Auswertung der erhobenen Daten wurden verschiedene Kennzahlen, Werte und Analysetechniken genutzt. Konkret wurden unter anderem berechnet:

- Die Standardabweichung (SD): die durchschnittliche Abweichung der Streuwerte vom Mittelwert
- Der Interquartilsabstand (IQR): die Differenz zwischen dem dritten und dem ersten Quartil. Das heißt, der IQR gibt Aussage darüber, wie stark die Daten gestreut sind. Ein geringer IQR zeigt eine größere Nähe der Werte zum Median.
- Odds Ratio: der Zusammenhang zweier Merkmale bzw. Quoten, bspw. das Auftreten eines Risikofaktors bei erkrankten Personen im Vergleich zum Auftreten des Risikofaktors bei nicht erkrankten Personen.

Für die vorliegende Analyse und die Überprüfung der Hypothese wurde ein p-Wert von unter 0,05 als signifikant definiert. Daher liegt ein signifikanter Zusammenhang zwischen den jeweils analysierten Merkmalen bei $p < 0,05$ vor. Bei $p \geq 0,05$ besteht kein

signifikanter Zusammenhang. Ein Wert sehr nah am p-Wert kann als deutlicher Trend gewertet werden. Es wurde sowohl eine unifaktorielle Varianzanalyse als auch eine multiple Regressionsanalyse durchgeführt.

4.1.3.1. Unifaktorielle Varianzanalyse

Mit der ein- oder unifaktoriellen Varianzanalyse kann man untersuchen, ob sich Gruppen von Merkmalsträgern in einem oder mehreren Merkmalen signifikant voneinander unterscheiden. Hierbei können Mittelwerte von zwei oder mehr Proben (unter Verwendung der F-Verteilung) miteinander verglichen werden.

4.1.3.2. Multiple Regressionsanalyse

Die multiple Regressionsanalyse prüft, ob ein Zusammenhang zwischen mehreren unabhängigen und einer abhängigen Variable besteht. Die unabhängigen Variablen werden dabei auch als Prädiktorvariablen, die abhängige Variable als Kriteriumsvariable bezeichnet.

5. Ergebnisse

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung zu den 33 analysierten Patientinnen werden im Folgenden unterteilt nach pCR-Definition (pCR versus tpCR) und Hormonrezeptorstatus dargestellt.

5.1. Unifaktorielle Varianzanalyse für die pCR-Definition ypT0/ypTis ypN0 (pCR), Hormonrezeptor-positiv und Hormonrezeptor-negativ

In Abhängigkeit vom Erreichen einer pCR bzw. Nicht-Erreichen einer pCR wurden die individuellen Daten der Patientinnen in einer unifaktoriellen logistischen Regressionsanalyse miteinander verglichen. 9 Patientinnen erreichten keine pCR und 24 Patientinnen erreichten eine pCR. Das Durchschnittsalter der nicht-pCR-Patientinnen lag bei 61,44 Jahren (Standardabweichung/SD = 15,17 Jahre), während die pCR-Patientinnen im Durchschnitt 59,42 Jahre (SD = 11,29 Jahre) alt waren. Das Alter unterschied sich statistisch nicht signifikant zwischen pCR- und nicht-pCR-Patientinnen ($p = 0,668$). Unter den Patientinnen, die keine pCR erreichten, gab es 7 Patientinnen (77,8 %), die zum Untersuchungszeitpunkt postmenopausal waren, während es 16 Patientinnen (66,7%) postmenopausal eine pCR erreichten. Diese Verteilung unterschied sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen ($p = 0,539$). Auch die

Verteilung von Hormonrezeptor-positiven (pCR: n = 17; 70,8 %; nicht-pCR: n = 7, 77,8 %) und Hormonrezeptor-negativen (pCR: n = 7; 29,2 %; nicht-pCR: n = 2; 22,2 %) Karzinomen war vergleichbar zwischen beiden Gruppen (p = 0,691).

Der maximale Tumordurchmesser betrug bei nicht-pCR-Patientinnen im Median 17,00 mm (interquartile range/IQR = 13,00–23,00 mm), bei pCR-Patientinnen 14,50 mm (IQR = 11,75–19,25 mm). Diese Unterschiede zwischen beiden Gruppen waren statistisch nicht signifikant (p = 0,631). Die Häufigkeit eines positiven klinischen Nodalstatus (cN) war vergleichbar zwischen pCR und nicht-pCR-Patientinnen (pCR: 75 % cN-positiv, n = 18; nicht-pCR: 77,8 % cN-positiv, n = 7; p = 0,869).

Die Verteilung der Patientinnen auf die klinischen Tumorstadien (cT 1–4) unterschied sich nicht signifikant zwischen pCR- und nicht-pCR-Patientinnen (p = 0,325). 44,4 % der nicht-pCR-Patientinnen (n = 4) wiesen ein cT1-Stadium auf und 66,7 % der pCR-Patientinnen (n = 16). Ebenfalls 44,4 % der nicht-pCR-Patientinnen wiesen ein cT2-Stadium auf (n = 4), unter den pCR-Patientinnen waren es 29,2 % (n = 7). In keinem Fall lag ein cT3-Stadium vor. Jeweils eine Patientin in jeder Gruppe hatte einen Tumor vom Stadium cT4 (nicht-pCR = 11,1 %; pCR = 4,2 %).

8 der 9 nicht-pCR-Patientinnen (88,9 %) hatten den histologischen Tumorgrad G1 oder G2 und nur eine Patientin den Tumorgrad G3. Im Gegensatz dazu lag die Häufigkeit von G3-Tumoren bei pCR-Patientinnen höher (n = 11; 45,8 %; p = 0,093; $\alpha = 0,1$). 13 der 24 pCR-Patientinnen (54,2 %) wiesen ein Tumorgrading von G1 oder G2 auf (siehe Abbildung 4). Diese Unterschiede waren statistisch allerdings nicht signifikant.

Der Ki-67-Wert von pCR-Patientinnen lag mit einem Median von 55,00 % (IQR = 23,75–71,25 %) signifikant über dem der nicht-pCR-Patientinnen (20,00 %; IQR = 10,00–25,00; p = 0,039; $\alpha = 0,05$, siehe Abb. 5). Eine Kategorisierung des Ki-67-Wertes mit einem Cut-off-Wert von 35 % (Einteilung in ≤ 35 % oder > 35 %) zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Patientinnengruppen (pCR n = 11; 45,8 % ≤ 35 %; n = 13; 54,2 % > 35 %; nicht-pCR n = 7; 77,8 % ≤ 35 %; n = 2; 22,2 % > 35 %; p = 0,115).

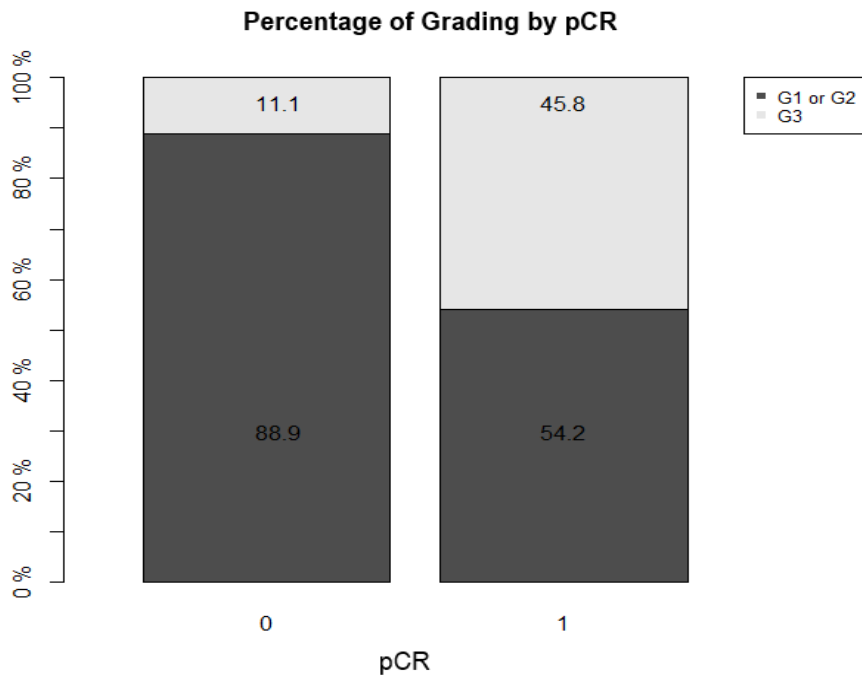


Abbildung 1: Tumorgrading (G1 und G2 oder G3) von Patientinnen mit nicht-pCR (0) und pCR- (1) Kategorisierung

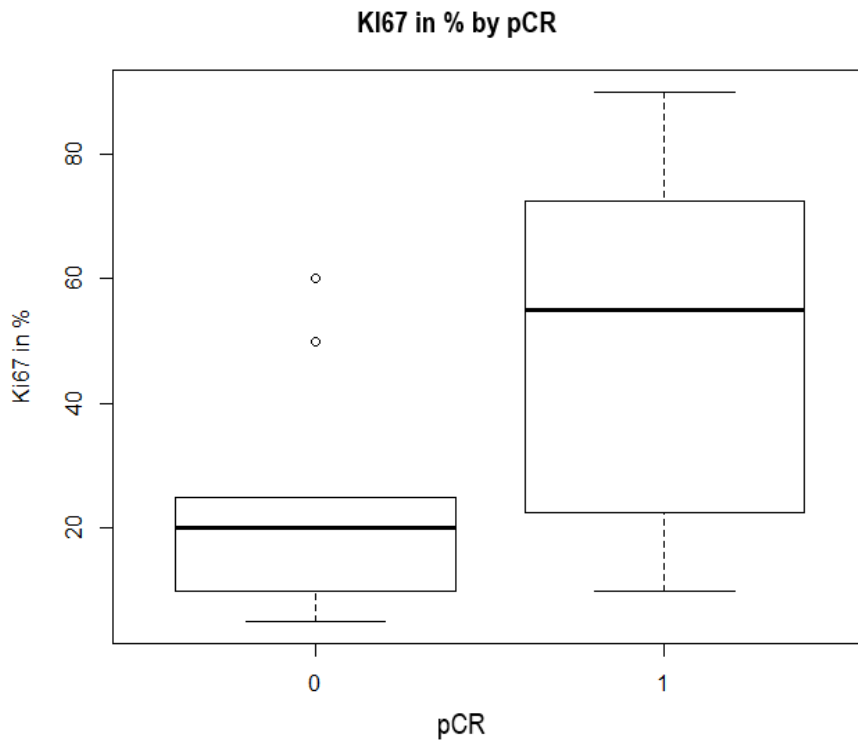


Abbildung 2: Ki-67-Werte (in %, Median \pm IQR) entsprechend der pCR-Einteilung der Patientinnen. 0 = nicht-pCR, 1 = pCR. Punkte repräsentieren Ausreißerwerte

5.2. Unifaktorielle Varianzanalyse für die pCR-Definition ypT0/ypTis ypN0 (pCR), Hormonrezeptor-positiv

Um einen möglichen Zusammenhang zwischen dem HR- und dem pCR-Status aufzuzeigen, wurde der jeweilige pCR-Status der Patientinnen mit dem HR-Status in Korrelation gesetzt. In der HR-positiven Gruppe (n = 24) erzielten 7 Patientinnen keine pCR und 17 Patientinnen erzielten eine pCR. Die pCR-Patientinnen wiesen ein Durchschnittsalter von 58,24 Jahren (SD = 10,90 Jahre) auf, die nicht-pCR-Patientinnen waren durchschnittlich 59,71 Jahre alt (SD = 16,87 Jahre). Es gab keinen statistisch signifikanten Altersunterschied zwischen beiden Gruppen (p = 0,789).

In beiden Gruppen waren die meisten Patientinnen postmenopausal: 70,6 % der Frauen, die eine pCR hatten, (n = 12) und 71,4 % der Frauen, die keine pCR hatten (n = 5, p = 0,967). Die Tumoren der nicht-pCR-Patientinnen waren tendenziell größer als die der pCR-Patientinnen (22,00 mm; IQR = 14,00–25,50 mm vs. 14,00 mm; IQR = 11,00–18,00 mm), jedoch war dieser Unterschied statistisch nicht signifikant (p = 0,257). Die klinische Lymphknotenmetastasen-Kategorisierung (cN) war bei den meisten Patientinnen beider Gruppen positiv, mit 88,2 % (n = 15) der pCR-Patientinnen und 71,4 % (n = 5) der nicht-pCR-Patientinnen. Jeweils 2 Patientinnen mit pCR bzw. keiner pCR hatten einen negativen cN-Status (pCR: 11,8 %, nicht-pCR: 28,6 %). Es gab keine signifikanten Unterschiede im cN-Status zwischen beiden Gruppen.

Auch die Verteilung des histologischen Tumorgrading unterschied sich nicht signifikant zwischen beiden Gruppen (p = 0,227). 6 der 7 nicht-pCR-Patientinnen hatten einen Tumor vom Grad G1 oder G2 (85,7 %) und 10 der 17 Patientinnen (58,8 %) in der pCR-Gruppe. Eine nicht-pCR-Patientin wies einen G3-Tumor auf (14,3 %), in der pCR-Gruppe waren es 7 Patientinnen (41,2 %).

Der Ki-67-Wert der HR-positiven, nicht-pCR-Patientinnen lag im Median bei 25,00 % (IQR = 15,00–37,50 %). Im Gegensatz dazu lagen die Ki-67-Werte von HR-positiven, pCR-Patientinnen deutlich höher, bei 60,00 %, wobei die Signifikanz knapp verfehlt wurde (IQR = 25,00–70,00 %; p = 0,069; $\alpha = 0,05$; siehe Abbildung 6). Nach einer Einteilung der Ki-67-Werte anhand eines Cut-offs von 35 % gab es keine signifikanten

Unterschiede im Ki-67-Wert zwischen den Gruppen (pCR: n = 7; 41,2 % \leq 35 %; n = 10; 58,8 % $>$ 35 %; nicht-pCR: n = 5; 71,4 % \leq 35 %; n = 2; 28,6 % $>$ 35 %; p = 0,190).

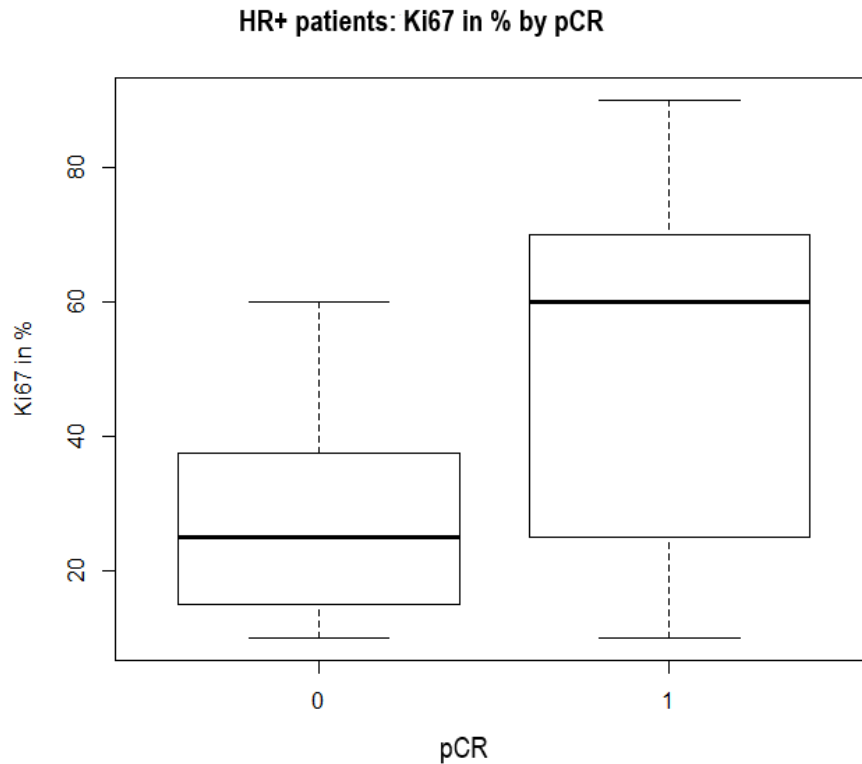
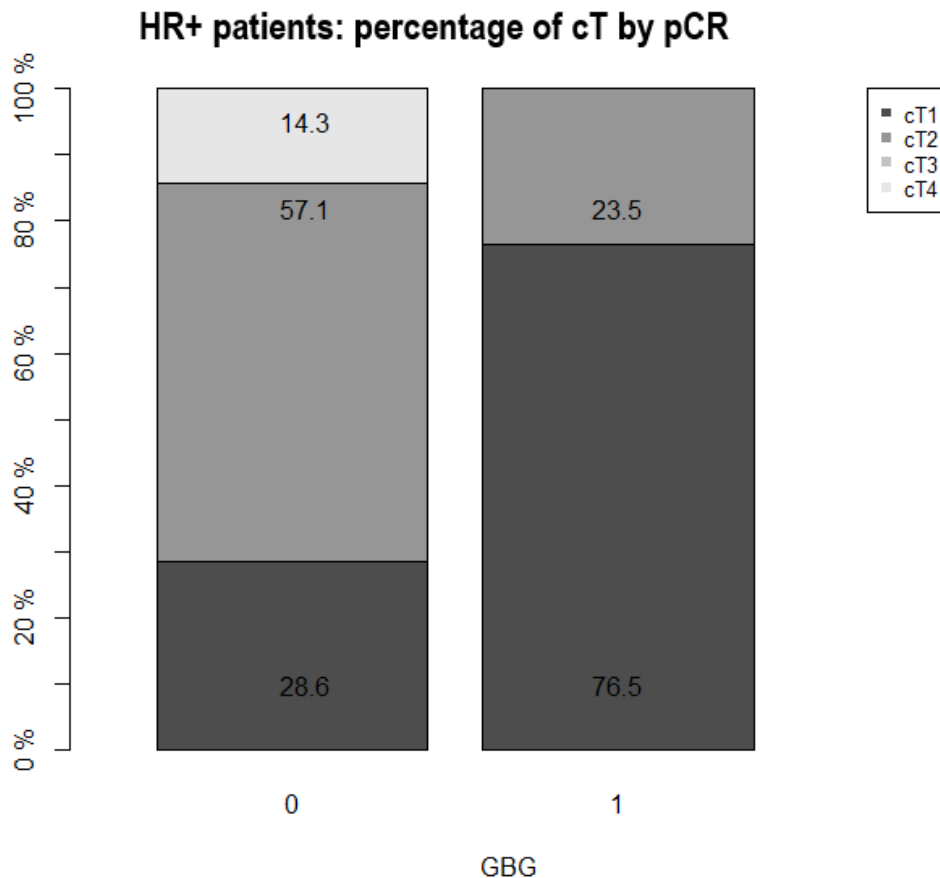


Abbildung 3: Ki-67-Werte HR-positiver Patientinnen entsprechend ihrer pCR-Klassifikation (0 = nicht-pCR, 1 = pCR)

Die Verteilung der Patientinnen auf die klinischen Tumorstadien (cT1–4) unterschied sich in der einfaktoriellen logistischen Regressionsanalyse zwischen den pCR- und nicht-pCR-Patientinnen der HR-positiven Gruppe. Während nur 2 (28,6 %) der nicht-pCR-Patientinnen ein cT1-Stadium aufwiesen, hatten 13 (76,5 %) der pCR-Patientinnen dieses Tumorstadium. Mehr als die Hälfte der HR-positiven, nicht-pCR-Patientinnen wiesen ein cT2-Stadium auf (57,1 %; n = 4), während es nur 4 (23,5 %) der Patientinnen in der pCR-Gruppe waren. In keiner der beiden Gruppen lag ein cT3-Stadium vor. Eine Patientin in der nicht pCR-Gruppe (14,3 %) zeigte einen Tumor vom Stadium cT4, während keine der pCR-Patientinnen einen solchen Tumor hatte. Die

Unterschiede zwischen den klinischen Tumorstadien waren allerdings statistisch nicht signifikant ($\alpha = 0,1$; $p = 0,071$; siehe Abbildung 7).



German Breast Group (GBG)

Abbildung 4: Klinische Tumorstadien von HR-positiven Brustkrebspatientinnen nach pCR-Status (0 = nicht-pCR, 1 = pCR)

5.3. Unifaktorielle Varianzanalyse für die pCR-Definition ypT0/ypTis ypN0 (pCR), Hormonrezeptor-negativ

Das Durchschnittsalter der HR-negativen Patientinnen lag bei 67,50 Jahren (nicht-pCR: SD = 6,36 Jahre; n = 2) bzw. 62,29 Jahren (pCR: SD = 12,58 Jahre; n = 7; $p = 0,553$). Beide HR-negativen, nicht-pCR-Patientinnen waren zum Untersuchungszeitpunkt

postmenopausal, während 4 der pCR-Patientinnen (57,1 %) postmenopausal waren und 3 Patientinnen (42,9 %) noch nicht ($p = 0,998$). Der maximale Tumordurchmesser von HR-negativen, nicht-pCR- Patientinnen lag im Median bei 13,00 mm (IQR = 13,00–13,00 mm) und bei HR-negativen, pCR-Patientinnen bei 18,00 mm (IQR = 14,50–22,50 mm; $p = 0,344$). Beide nicht-pCR-Patientinnen hatten einen histologischen Tumorgrad von G1 oder G2. 3 der 7 pCR-Patientinnen (43,9 %) hatten ebenfalls einen Tumorgrad von G1 oder G2, während 4 Patientinnen (57,1 %) einen histologischen Tumorgrad von G3 hatten ($p = 0,997$). Beide nicht-pCR-Patientinnen hatten ein klinisches Tumorgrading von cT1. Von den Patientinnen mit pCR hatten 3 Patientinnen die Tumorgröße cT1 (42,9 %), 3 Patientinnen die Größe cT2 (42,9 %) und eine Patientin die Tumorgröße cT3 (14,3 %). Die klinische Lymphknotenmetastasen-Kategorisierung (cN) war bei beiden HR-negativen, pCR-Patientinnen positiv. Bei 3 der 7 HR-negativen, pCR-Patientinnen (42,9 %) war diese Kategorisierung ebenfalls positiv, bei 4 Patientinnen (57,1 %) negativ ($p = 0,997$). Die beiden HR-negativen, nicht-pCR-Patientinnen waren ebenfalls beide nicht-tpCR. Die meisten HR-negativen, pCR-Patientinnen ($n = 6$, 85,7 %) waren dagegen nicht tpCR ($p = 0,998$). Auch der Ki-67-Wert unterschied sich nicht zwischen den pCR-kategorisierten HR-negativen Patientinnen. Bei Nicht-Erreichen einer pCR lag er im Median bei 10,00 % (IQR = 7,50–12,50 %), bei einer pCR bei 30,00 % (IQR = 15,00–67,50 %; $p = 0,327$). Die Einteilung der Ki-67-Werte anhand eines Cut-offs von 35 % führte nicht zu signifikanten Unterschieden hinsichtlich des Erreichens einer pCr. Beide nicht-pCR-Patientinnen hatten einen Ki-67-Wert unterhalb des Cut-off-Wertes. Bei den pCR-Patientinnen war die Verteilung wie folgt: 4 Patientinnen (57,1 %) hatten einen Ki-67-Wert kleiner oder gleich dem Cut-Off-Wert, während 3 Patientinnen (42,9 %) darüber lagen ($p = 0,998$).

5.4. Unifaktorielle Varianzanalyse für die pCR-Definition ypT0 ypN0 (tpCR),

Hormonrezeptor-positiv und Hormonrezeptor-negativ

In der Analyse wurden die Merkmale, wie Hormonrezeptor-Status, der Patientinnen miteinander verglichen und daraufhin auf das Erreichen einer tpCR entsprechend der strengen pCR-Definition überprüft. Entsprechend der strengen Definition erreichten 11 Patientinnen keine tpCR, während 22 Patientinnen die tpCR-Kriterien (ypT0 ypN0) erfüllten. Die nicht-tpCR-Patientinnen hatten ein Durchschnittsalter von 61,27 Jahren

(Standardabweichung/SD = 15,245 Jahre), die tpCR-Patientinnen waren im Durchschnitt 59,32 Jahre alt (SD = 10,799 Jahre). Der Altersunterschied zwischen beiden Gruppen war statistisch nicht signifikant ($p = 0,662$). 8 nicht-tpCR-Patientinnen (72,7 %) und 15 tpCR-Patientinnen (68,2 %) waren zum Zeitpunkt der Untersuchung postmenopausal, diese Verteilung unterschied sich nicht signifikant zwischen beiden Gruppen ($p = 0,789$). Beide Gruppen wiesen eine identische Verteilung von Hormonrezeptor-positiven (72,7 %, $n = 8$) und Hormonrezeptor-negativen (27,3 %, $n = 6$) Karzinomen auf ($p = 1$).

Der maximale Tumordurchmesser betrug bei nicht-tpCR-Patientinnen 18,45 mm (IQR = 13,00–22,50 mm), bei tpCR-Patientinnen 17,09 mm (IQR = 11,25–18,75 mm), die Unterschiede zwischen beiden Gruppen waren nicht statistisch signifikant ($p = 0,682$). Die Häufigkeit eines positiven klinischen Nodalstatus (cN) unterschied sich ebenfalls nicht signifikant zwischen tpCR-Patientinnen ($n = 18$; 81,8 % cN-negativ, $n = 4$; 18,2 % cN-positiv) und nicht-tpCR-Patientinnen ($n = 7$; 63,6 % cN-negativ, $n = 4$; 36,4 % cN-positiv; $p = 0,258$), ebenso wenig wie die Häufigkeit eines positiven pathologischen Nodalstatus (pN, tpCR: $n = 11$; 91,7 %; nicht-tpCR: $n = 3$; 75 %; $p = 0,404$). Der Ki-67-Wert lag bei tpCR-Patientinnen im Median bei 46,36 % (IQR = 21,25–73,75 %) und unterschied sich nicht signifikant von dem nicht-tpCR-Patientinnen (Ki-67 = 31,82 %; IQR = 12,50–55,00 %, $p = 0,145$). Auch eine Kategorisierung des Ki-67-Wertes mit einem Cut-Off-Wert von 35 % (Einteilung in ≤ 35 % oder > 35 %) zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Patientinnengruppen (tpCR 50 % ≤ 35 %, 50 % > 35 %; nicht-tpCR 63,6 % ≤ 35 %, 36,4 % > 35 %, $p = 0,46$). Die Tumorgrade G1 oder G2 zeigten 13 tpCR-Patientinnen (59,1 %), während dies bei 8 nicht-tpCR-Patientinnen der Fall war (72,7 %). Die übrigen Patientinnen hatten einen G3-Tumor (9 tpCR-Patientinnen/40,9 %; 3 nicht-tpCR-Patientinnen/27,3 %). Es lagen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Tumorgraden beider Gruppen vor ($p = 0,446$).

Die Verteilung der Patientinnen auf die klinischen Tumorstadien (cT 1–4) unterschied sich in der einfaktoriellen logistischen Regressionsanalyse nicht signifikant zwischen tpCR und nicht-tpCR-Patientinnen. Während nur 36,4 % der nicht-tpCR-Patientinnen ein cT1-Stadium aufwiesen, hatten 72,7 % der tpCR-Patientinnen dieses Tumorstadium. Mehr als die Hälfte der nicht-tpCR-Patientinnen wiesen ein cT2-Stadium auf (54,5 %), während es nur 22,7 % der Patientinnen in der tpCR-Gruppe

waren. Weder bei Patientinnen mit tpCR noch bei Patientinnen ohne tpCR lag ein cT3-Stadium vor. Jeweils eine Patientin mit bzw. ohne tpCR hatte einen Tumor vom Stadium cT4 (nicht-tpCR = 9,1 %, tpCR = 4,6 %). Diese Unterschiede in den klinischen Tumorstadien waren statistisch nicht signifikant ($\alpha = 0,05$; $p = 0,057$). In Abbildung 8 ist diese Verteilung grafisch dargestellt.

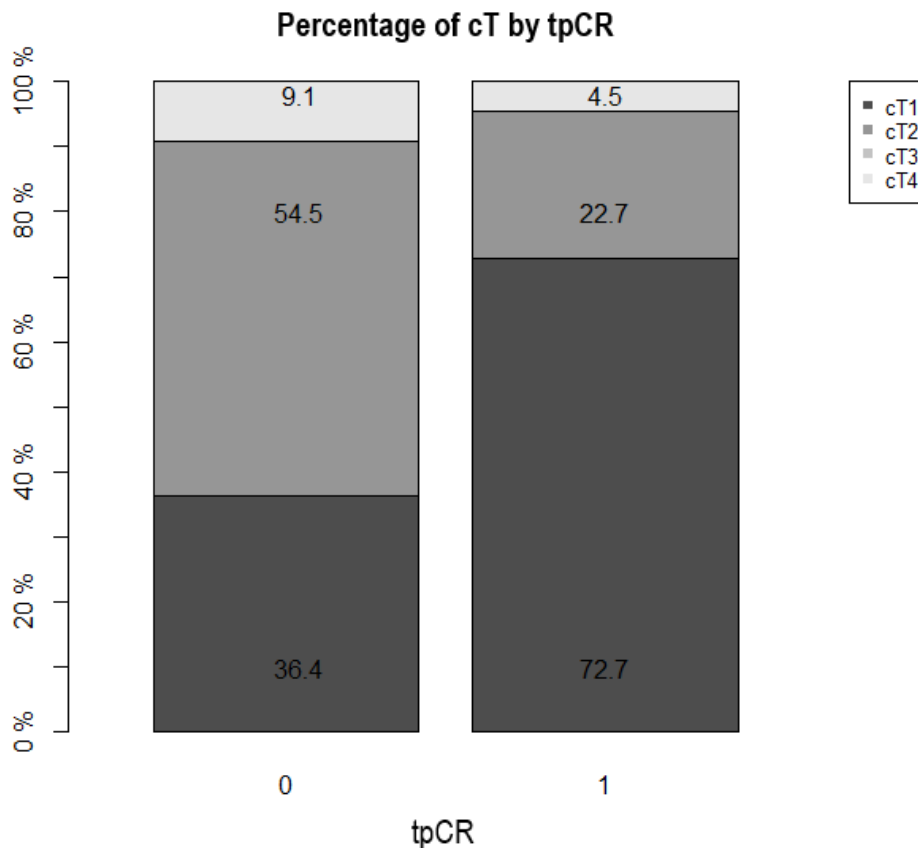


Abbildung 5: Prozentuale Verteilung der klinischen Tumorstadien (cT1–cT4) anhand der tpCR-Klassifikation (0 = nicht-tpCR, 1 = tpCR)

5.5. Unifaktorielle Varianzanalyse für die pCR-Definition ypT0 ypN0 (tpCR), Hormonrezeptor-positiv

In der HR-positiven Gruppe ($n = 24$) hatten 8 Patientinnen einen nicht-tpCR- und 16 Patientinnen einen tpCR-Status. Die tpCR-Patientinnen waren durchschnittlich 57,12 Jahre ($SD = 10,22$ Jahre) und die nicht-tpCR-Patientinnen 61,75 Jahre alt

(SD = 16,65 Jahre). Der Altersunterschied war statistisch nicht signifikant ($p = 0,391$). Die Mehrheit der Patientinnen in beiden Gruppen waren postmenopausal: 68,8 % mit tpCR und 75,0 % ohne tpCR ($p = 0,751$).

Die Tumoren der nicht-tpCR-Patientinnen waren tendenziell größer als die der tpCR-Patientinnen (19,50 mm; IQR = 13,25 – 24,25 mm vs. 13,50 mm; IQR = 10,25 – 18,25 mm), jedoch war dieser Unterschied statistisch nicht signifikant ($p = 0,337$). Der Ki-67-Wert lag im Median bei 55,00 % (IQR = 25,00–71,25 %) in der tpCR-Gruppe und bei 25,00 % (IQR = 17,50–52,59) in der nicht-tpCR-Gruppe – es ergab sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,157$). Auch die Festsetzung eines Ki-67-Cut-off-Wertes von 35 % führte nicht zu signifikanten Unterschieden abhängig von der tpCR-Klassifikation (tpCR: 43,8 % \leq 35 %; 56,2 % $>$ 35 %; nicht-tpCR: 62,5 % \leq 35 %; 37,5 % $>$ 35 %; $p = 0,390$).

In der einfaktoriellen logarithmischen Regressionsanalyse unterschieden sich die Anzahl der Patientinnen mit klinischen Lymphknotenmetastasen (cN) und die Verteilung der klinischen Tumorstadien (cT) nicht signifikant zwischen tpCR- und nicht-tpCR-Patientinnen in der HR-positiven Gruppe. 15 der 16 (93,8 %) tpCR-Patientinnen waren cN-positiv und 5 der 8 (62,5%) nicht-tpCR-Patientinnen ($p = 0,082$; $\alpha = 0,05$; siehe Abbildung 9).

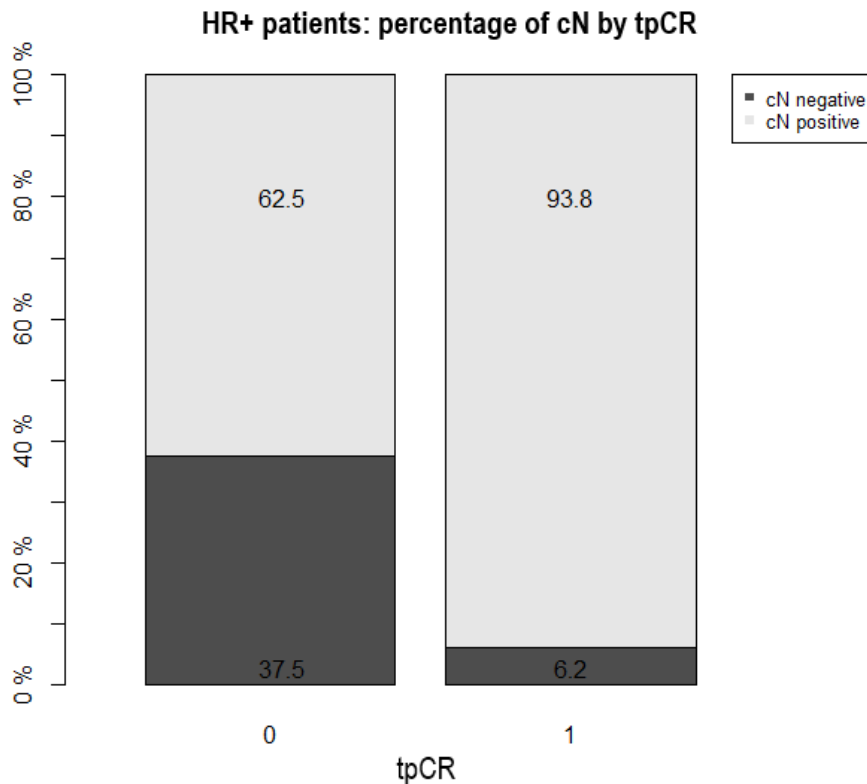


Abbildung 6: Prozentuale Verteilung des klinischen Nodalstatus (cN, positiv oder negativ) bei HR-positiven Patientinnen abhängig von der tpCR-Klassifikation (0 = nicht-tpCR; 1 = tpCR)

Die Verteilung der klinischen Tumorgrade unterschied sich bei den tpCR- und nicht-tpCR-Patientinnen signifikant voneinander: Bei den tpCR-Patientinnen hatten 13 der 16 (81,2 %) cT1-Tumoren, 18,8 % cT2-Tumoren und keine Patientin einen cT3- oder cT4-Tumor. Im Gegensatz dazu hatten die meisten nicht-tpCR-Patientinnen Tumoren des Grades cT2 (n=5; 62,5 %), nur 2 Patientinnen (25,0 %) einen cT1-Tumor und eine Patientin einen cT4-Tumor (12,5 %; $p = 0,024$; $\alpha = 0,05$; siehe Abbildung 10).

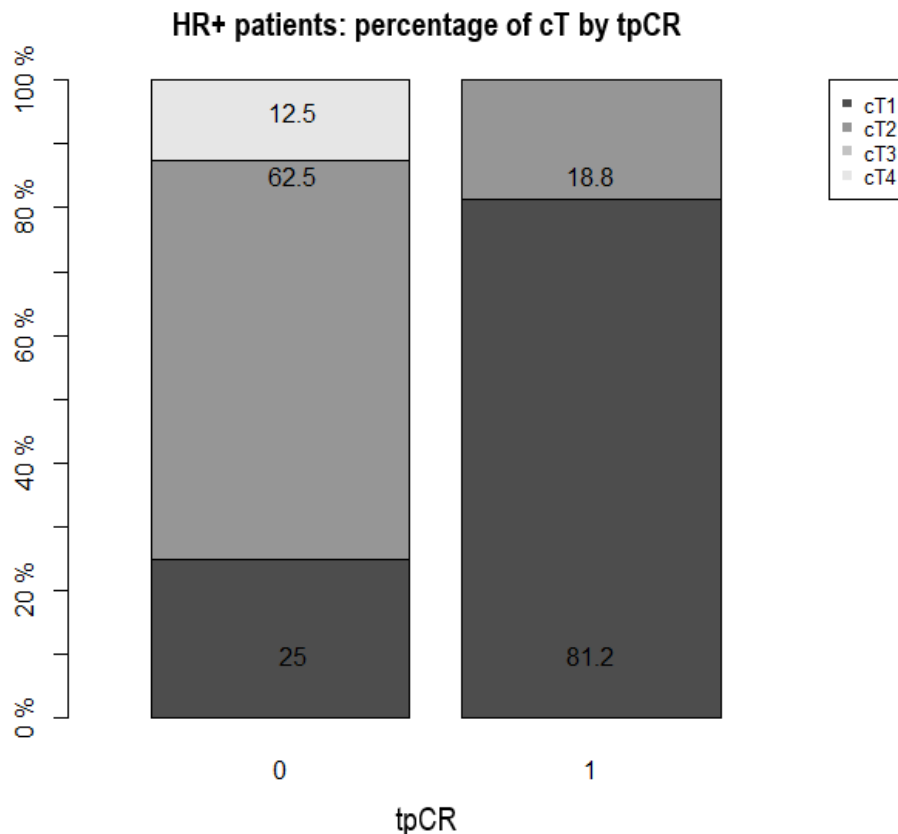


Abbildung 7: Prozentuale Verteilung der klinischen Tumorstadien (cT1–cT4) bei HR-positiven Patientinnen abhängig von der tpCR-Klassifikation. 0 = nicht-tpCR, 1 = tpCR

5.6. Unifaktorielle Varianzanalyse für die pCR-Definition ypT0 ypN0 (tpCR), Hormonrezeptor-negativ

Insgesamt hatten 9 Patientinnen Hormonrezeptor-negative Karzinome, wovon 3 keine tpCR erreichten und 6 eine tpCR erreichten. Die nicht-tpCR-Patientinnen waren in einem Durchschnittsalter von 60,00 Jahren (SD = 13,75), bei den tpCR-Patientinnen lag dieses bei 65,17 Jahren (SD = 10,06). Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p = 0,503$). In beiden Fällen waren zwei Drittel der Patientinnen postmenopausal (nicht-tpCR: $n = 2$; 66,7 %; tpCR: $n = 4$; 66,7 %; $p = 1,000$). tpCR-Patientinnen hatten im Median einen größeren maximalen Tumordurchmesser als nicht-tpCR-Patientinnen (17,00 mm; IQR = 13,75–23,25 mm vs. 13,00 mm; IQR = 13,00–16,50 mm), jedoch war der Unterschied nicht statistisch signifikant ($p = 0,431$). Im Gegensatz zur HR-positiven Patientinnengruppe (siehe Abschnitt 5.5, Abb. 10) war die

Verteilung des klinischen Tumorgradings nicht signifikant unterschiedlich zwischen beiden Gruppen (nicht-tpCR: 100 % cT1; tpCR: 42,9 % cT1; 42,9 % cT2; 14,3 % cT4; $p = 0,998$). Die Hälfte der tpCR-Patientinnen hatte eine positive klinische Lymphknotenmetastasen-Kategorisierung (cN, $n = 3$), während diese bei zwei Dritteln ($n = 2$, 66,7 %) der nicht-tpCR-Patientinnen vorkam ($p = 0,638$).

Die Ki-67-Werte waren ebenfalls vergleichbar und lagen bei tpCR-Patientinnen bei 22,50 % (IQR = 15,00–63,75 %) und bei nicht-tpCR-Patientinnen bei 15,00 (IQR = 10,00–37,50 %; $p = 0,588$). Die Einteilung des Ki-67-Wertes anhand eines Cut-offs von 35 % führte bei beiden Gruppen zu einer exakt gleichen Verteilung, mit 66,7 % der Patientinnen in der Kategorie ≤ 35 % und 33,3 % der Patientinnen in der Kategorie > 35 % (tpCR: $n = 4 \leq 35$ %; $n = 2 > 35$ %; nicht-tpCR: $n = 2 \leq 35$ %; $n = 1 > 35$ %; $p = 1,000$). Die Verteilung des histologischen Tumorgrades unterschied sich ebenfalls nicht signifikant in Bezug auf das Erreichen einer tpCR, wobei 2 der 3 nicht-tpCR-Patientinnen einen Tumor vom Grad G1 oder G2 hatten (66,7 %) und eine Patientin einen G3-Tumor (33,3 %), während 3 Patientinnen mit tpCR einen G1- oder G2-Tumor aufwiesen (42,9 %) und 4 Patientinnen einen Tumor vom Grad G4 (57,1 %; $p = 0,997$).

5.7. Multiple Regressionsanalyse für die pCR-Definition ypT0/ypTis ypN0 (pCR), Hormonrezeptor-positiv und Hormonrezeptor-negativ

Der Einfluss einzelner Variablen auf die Kategorisierung der pCR-Patientinnen wurde in einer multiplen Regressionsanalyse untersucht. Hierbei wurden die Patientinnen nicht nach ihrem HR-Status unterteilt, d. h., die Variablen wurden in der Gesamtgruppe der Patientinnen analysiert. Der pCR-Status wurde als abhängige Variable eingesetzt. Die Parameter Alter, postmenopausale Phase, histologisches Tumorgrading, klinisches Tumorgrading, maximaler Tumordurchmesser und der Ki-67-Wert dienten als unabhängige Variablen. Es wurden zwei multiple Regressionsanalysen durchgeführt, wobei in der ersten Analyse der Gesamtdurchschnitt des Ki-67-Wertes verwendet wurde, in der zweiten Analyse die Ki-67-Werte oberhalb und unterhalb des Cut-off-Wertes von 35 %.

In der ersten Analyse konnte kein signifikanter Einfluss des Alters ($p = 0,6699$; Odds Ratio = 0,966), des postmenopausalen Status ($p = 0,9306$; Odds Ratio = 1,187), des histologischen Tumorgrades ($p = 0,149$; Odds Ratio = 15,599), des maximalen

Tumordurchmessers ($p = 0,6805$; Odds Ratio = 1,043) oder des klinischen Tumorgrades (Vergleich cT2 vs. cT1, $p = 0,1548$; Odds Ratio = 0,039) auf den pCR-Status ermittelt werden. Im Gegensatz dazu war das klinische Tumorstadium im Vergleich von cT4- mit cT1-Tumoren ein signifikanter Einflussfaktor auf die Klassifikation ($p = 0,0442$; $\alpha = 0,05$; Odds Ratio = 0,003). Auch der Gesamt-Ki-67-Wert konnte nur im Trend als Einflussfaktor auf diese Klassifikation identifiziert werden ($p = 0,0775$; Odds Ratio = 1,067).

In der zweiten Analyse stimmte nur der signifikante Einfluss eines höheren klinischen Tumorgrades (cT4 vs. cT1) auf die pCR mit der ersten Analyse überein ($p = 0,0608$; $\alpha = 0,1$; Odds Ratio = 0,016). In dieser zweiten Analyse war auch der histologische Tumorgrad ein signifikanter Einflussfaktor ($p = 0,0873$; $\alpha = 0,1$; Odds Ratio = 22,238). Die Ki-67-Werte oberhalb oder unterhalb des Cut-off-Wertes hatten keinen signifikanten Einfluss auf die pCR ($p = 0,2877$; Odds Ratio = 4,009). Auch das Alter ($p = 0,4793$; Odds Ratio = 0,946), der postmenopausale Status ($p = 0,8189$; Odds Ratio = 1,514) oder der maximale Tumordurchmesser ($p = 0,8418$; Odds Ratio = 1,018) waren keine signifikanten Einflussfaktoren.

5.8. Überblick der Auswertung nach pCR-Definition

Die beiden folgenden Abbildungen geben einen Überblick über die jeweiligen Merkmale und statistischen Signifikanzen, die die Patientinnen im Zusammenhang mit dem Erreichen oder nicht Erreichen einer pCR aufwiesen. Die Daten sind getrennt entsprechend der weichen pCR-Definition (Abb. 11) und der strengen pCR-Definition bzw. tpCR (Abb. 12) aufgeschlüsselt.

		pCR no	pCR yes	p-value
n		9	24	
Age (mean (sd))		61.44 (15.17)	59.42 (11.29)	0.6679204
Postmenopausal (%)	No	2 (22.2)	8 (33.3)	0.5391319
	Yes	7 (77.8)	16 (66.7)	
max_tumor_diam_pre (median [IQR])		17.00 [13.00, 23.00]	14.50 [11.75, 19.25]	0.6313055

		tpCR no	tpCR yes	p-value
cN (%)	Negative	2 (22.2)	6 (25.0)	0.8683644
	Positive	7 (77.8)	18 (75.0)	
pN_pre (%)	No	1 (25.0)	1 (8.3)	0.4040107
	yes	3 (75.0)	11 (91.7)	
Ki67 (median [IQR])		20.00 [10.00, 25.00]	55.00 [23.75, 71.25]	0.03883946
Ki67 (ab. (%))	<= 35	7 (77.8)	11 (45.8)	0.115
	> 35	2 (22.2)	13 (54.2)	
Br_pCR_ypT0 (%)	No	8 (88.9)	2 (8.3)	0.000531179
	Yes	1 (11.1)	22 (91.7)	
ypT0_ypTis (%)	No	7 (77.8)	0 (0.0)	0.9956714
	Yes	2 (22.2)	24 (100.0)	
N_pCR_ypN0_or_ypN0_sn (%)	No	1 (16.7)	0 (0.0)	0.9962807
	Yes	5 (83.3)	12 (100.0)	
German Breast Group %(GBG)	No	9 (100.0)	2 (8.3)	0.9953416
	Yes	0 (0.0)	22 (91.7)	
HR (%)	Negative	2 (22.2)	7 (29.2)	0.6908684
	Positive	7 (77.8)	17 (70.8)	
Grading (%)	G1 or G2	8 (88.9)	13 (54.2)	0.0925847
	G3	1 (11.1)	11 (45.8)	
cT (%)	1	4 (44.4)	16 (66.7)	0.3249628
	2	4 (44.4)	7 (29.2)	
	4	1 (11.1)	1 (4.2)	

Tabelle 4: Übersicht der statistischen Auswertung am Faktor pCR (eigene Darstellung)

n		11	22	
Age (mean (sd))		61.27 (15.245)	59.32 (10.799)	0.6615915
Postmenopausal (abs. (%))	no	3 (27.3%)	7 (31.8%)	0.7890074
	yes	8 (72.7%)	15 (68.2%)	
HR (abs. (%))	Negative	3 (27.3%)	6 (27.3%)	1
	Positive	8 (72.7%)	16 (72.7%)	
Max. tumor diam. Pre pre (median [IQR])		18.45 [13.00 –22.50]	17.09 [11.25 –18.75]	0.6822885
cN (abs. (%))	Negative	7 (63.6%)	18 (81.8%)	0.2584215
	Positive	4 (36.4%)	4 (18.2%)	
cT (abs. (%))	1	4 (36.4%)	16 (72.7%)	0.05698927
	2	6 (54.5%)	5 (22.7%)	
	3	0 (0%)	0 (0%)	
	4	1 (9.1%)	1 (4.6%)	
pN pre	Yes	1 (25%)	1 (8.3%)	0.4040107
	no	3 (75%)	11 (91.7%)	
Ki67 (median [IQR])		31.82 [12.50 -55.00]	46.36 [21.25 -73.75]	0.1452235
Ki67 (abs.(%))	<= 35	7 (63.6%)	11 (50%)	0.46
	> 35	4 (36.4%)	11 (50%)	
Grading (abs. (%))	G1 or G2	8 (72.7%)	13 (59.1%)	0.4457039
	G3	3 (27.3%)	9 (40.9%)	
Br pCR ypT0 (abs. (%))	no	10 (90.9%)	0 (0%)	0.9966335
	yes	1 (9.1%)	22 (100%)	
ypT0 ypTis (abs. (%))	no	7 (63.6%)	0 (0%)	0.9934396
	yes	4 (36.4%)	22 (100%)	
N pCR ypN0 or ypN0 sn (abs. (%))	no	1 (14.3%)	0 (0%)	0.99429
	yes	6 (85.7%)	11 (100%)	
United States (US) abs. (%)	No	9 (81.8%)	0 (0%)	0.9951112

Tabelle 5: Übersicht der statistischen Auswertung am Faktor tpCR

6. Diskussion

Als konventionelle Biomarker werden beim Mammakarzinom routinemäßig der Östrogenrezeptor, der Progesteronrezeptor (Hammond et al. 2010) sowie HER2 (Moore et al. 2007; Xu et al. 2011), neuerdings u. U. auch der Proliferationsmarker Ki67 (Dowsett et al. 2011) untersucht. Im Rahmen der St.-Gallen-Konsensuskonferenz im Jahre 2011 wurde als Standard festgelegt, dass Mammakarzinome in molekulare Subtypen eingeteilt werden (Denkert 2013). Eine signifikante Beziehung wurde in der Fachliteratur auch für Ki-67 und andere Tumormarker (ER, PR) berichtet, die zeigen, dass erhöhte Ki-67-Spiegel mit erhöhten Tumorgraden korrelierten (Petrelli et al. 2015; Chen and Wu 2015). In verschiedenen Studien wurde gezeigt, dass Ki-67 auch bei Patienten, die keine Chemotherapie erhalten, eine prognostische Wirkung hat. Ein weiterer beschriebener Effekt der Ki-67-Expression ist ihr Wert für die Vorhersage von pCR nach neoadjuvanter Chemotherapie. Nicht nur wegen seiner begrenzten analytischen Validität wird der klinische Nutzen der Ki-67-Expression bei der Entscheidungsfindung für oder gegen eine Chemotherapie noch diskutiert. Es wurde argumentiert, dass es möglicherweise nicht möglich ist, eine Gruppe von Patienten mit einer hervorragenden Prognose zu identifizieren, bei denen eine Entscheidung für eine Chemotherapie fraglich ist. Biomarker-Tests besitzen in der diagnostischen Stanzbiopsie eine besondere Bedeutung, weil die Erhebung bspw. die Möglichkeit bietet, die Ergebnisse für die systemische Therapieplanung zu verwenden, einschließlich der Verabreichung einer neoadjuvanten systemischen Therapie. Gegebenenfalls können so weniger umfangreiche Operationen durch ein Downstaging ermöglicht werden und auch eine In-vivo-Beobachtung des Ansprechens auf die Behandlung ist möglich (Fisher et al. 1998; Van Nes et al. 2009).

In unserer Untersuchung ergab die gemeinsame Auswertung von HR-positiven und HR-negativen Patientinnen im Rahmen der unifaktoriellen logistischen Regressionsanalyse einen signifikanten Zusammenhang zwischen einem hohen Ki-67-Wert und dem Erreichen einer pCR. Dagegen war in der Analyse getrennt nach HR-positiven und HR-negativen Patientinnen kein signifikanter Zusammenhang zwischen den beiden Faktoren feststellbar, auch wenn in der HR-positiven Gruppe ein starker Trend zu verzeichnen war. Ebenso ließen sich diese Ergebnisse bei Verwendung der strengeren

pCR-Definition (tpCR: ypT0 ypN0) in der Gesamtkohorte nicht aussagekräftig reproduzieren: Für die HR-positive Gruppe zeigte sich zwar ebenfalls ein deutlicher Trend ($p=0,157$) für eine Assoziation eines hohen Ki-67 und einer tpCR, aber keine Signifikanz. Auch die HR-negative Kohorte erreichte keine Signifikanz. In der multiplen Regressionsanalyse fand sich nur ein Trend für eine Assoziation der Höhe des Ki67 mit der pCR. Lediglich die absoluten Gesamtauswertungen zeigten einen Effekt; bei einem Cut-Off-Wert für Ki-67 von 35% ergab sich jedoch kein signifikanter Unterschied. Für die tpCR beobachtete man in der multiplen Regressionsanalyse nur einen Trend für eine Assoziation mit der Höhe des Ki-67.

Die klinische Gültigkeit von Ki-67 als prognostischer Marker konnte bereits in verschiedenen Meta-Analysen belegt werden (Ignatiadis, Buyse, and Sotiriou 2015; Denkert et al. 2013). In Abhängigkeit von der Kohorte, dem molekularen Subtyp oder dem klinischen Setting kann Ki-67 als prognostischer Faktor fungieren. Obgleich viele verschiedene Cut-Off-Werte diskutiert werden, gelang es bisher nicht, einen optimalen evidenzbasierten Cut-Off-Wert zu ermitteln. Daher liegt es nahe, dass es sich bei Ki-67 eher um einen kontinuierlichen Marker handelt, der die Variation der Proliferationsrate bei verschiedenen Tumoren abbildet (Ignatiadis, Buyse, and Sotiriou 2015; Denkert et al. 2013). Besonders mittlere Ki-67-Werte sowie intratumorale Heterogenität sind für die Standardisierung problematisch - aufgrund der geringen analytischen Wertigkeit ist die Aussagekraft für Therapieentscheidungen hier limitiert. Bei sehr hohen oder sehr niedrigen Ki-67-Werten ist die klinische Interpretation jedoch unkompliziert (Ignatiadis, Buyse, and Sotiriou 2015). Trotz der Limitationen ist die Bestimmung des Proliferationsindex Ki-67 ein zentraler Parameter für die Tumor-Charakterisierung und ein wichtiges Element im Rahmen der pathologischen Bewertung.

Bei Her2-negativen Patientinnen ist die prädiktive Bedeutung von Ki-67 für die Therapieentscheidung für oder gegen eine Chemotherapie im klinischen Alltag bereits etabliert. Patientinnen mit Her2-positivem Mammakarzinom erhalten in der Regel eine Chemotherapie. Im Sinne einer individualisierten Therapie wäre es wünschenswert, Patientinnen zu identifizieren, die besonders gut oder weniger gut von einer Chemotherapie profitieren. Die Daten könnten ein Hinweis dafür sein, dass ein hohes Ki-67 bei HR-positiven Patientinnen anzeigt, dass mit großer Wahrscheinlichkeit eine pCR erreicht werden wird, während Patientinnen mit einem niedrigen Ki-67

wahrscheinlich keine pCR erzielen. Hier wäre über prospektive Studien zu klären, ob möglicherweise andere Therapieoptionen hilfreicher sind. Hingegen ist es weniger wahrscheinlich, dass bei einem HR-negativen Mammakarzinom das Ki-67 wirklich eine Rolle bei der Entscheidungsfindung spielen könnte.

In verschiedenen Studien wurde gezeigt, dass Ki-67 auch bei Patienten, die keine Chemotherapie erhalten, eine prognostische Bedeutung haben kann (Yerushalmi et al. 2010). Ein weiterer beschriebener Effekt der Ki-67-Expression ist ihr Wert für die Vorhersage von pCR nach neoadjuvanter Chemotherapie (Fasching et al. 2011; Ohno et al. 2013; Sueta et al. 2014). Nicht nur wegen seiner begrenzten analytischen Validität wird der klinische Nutzen der Ki-67-Expression bei der Entscheidungsfindung für oder gegen eine Chemotherapie noch diskutiert (Yerushalmi et al. 2010; Andre et al. 2015; Caldarella, Crocetti, and Paci 2014).

Die vorliegende Erhebung unterliegt selbstverständlich erheblichen Limitationen. Zum einen handelt es sich bei der Analyse um eine retrospektive Betrachtung, die in ihren Erhebungs- und Analysemöglichkeiten per se Begrenzungen und Fehleranfälligkeiten aufweisen. Mit insgesamt 33 Teilnehmerinnen handelt es sich zudem um ein vergleichsweise kleines Studienkollektiv. Limitierend auf die Aussagekraft wirkt sich auch die Tatsache aus, dass alle Patientinnen die gleiche Therapie inklusive dualer Blockade mit Trastuzumab und Pertuzumab bekamen. Durch dieses Fehlen einer Kontrollgruppe kann die Bedeutung von Ki-67 in dieser Kohorte als prognostischer, nicht jedoch als prädiktiver Parameter für das Ansprechen auf die spezifische Therapie untersucht werden. Trotz dieser Limitationen konnte das Ziel der hier vorgelegten Untersuchung, die hypothesengenerierend geplant war, erreicht werden. Die Bedeutung von Ki-67 als Prognoseparameter bei Patientinnen mit einem HER2-neu-positiven Mammakarzinom, die eine neoadjuvante Chemotherapie in Kombination mit dualer Blockade erhalten haben, konnte in der hier vorgelegten Analyse teilweise signifikant, teilweise mit einem starken Trend gezeigt werden. In der Folge müssen diese Ergebnisse in prospektiven Studien reproduziert werden, bevor ihnen eine klinische Bedeutung beigemessen werden darf.

7. Conclusio

Ki-67 ist als prognostischer und prädiktiver Parameter beim frühen Mammakarzinom gut etabliert. Klinische Bedeutung hat dies vor allem bei der hormonrezeptorpositiven HER2-neunegativen Erkrankung. In der hier vorgestellten Analyse wurde die Assoziation des prätherapeutischen Ki-67 mit dem Erreichen einer pathologischen Komplettremission an einer Gruppe von 33 Patientinnen mit HER2-neupositivem frühem Mammakarzinom untersucht, die alle eine neoadjuvante Chemotherapie kombiniert mit einer dualen Antikörpertherapie mit Trastuzumab und Pertuzumab erhalten hatten. Der retrospektive Charakter, die kleine Patientenzahl und das einarmige Design sind eindeutige Limitationen der Untersuchung. Das Ziel einer Hypothesengenerierung konnte erreicht werden. Ki-67 war mit dem Erreichen einer pathologischen Komplettremission signifikant assoziiert; in der multivariaten Analyse und in den Subgruppenanalysen zeigte sich ein starker Trend. Auch wenn dies natürlich als Hypothese noch keine klinische Relevanz hat, rechtfertigt es definitiv die Planung prospektiver Studien zur Reproduktion der Ergebnisse und zur Untersuchung der Bedeutung von Ki-67 als prädiktiven Parameter für das Ansprechen auf eine neoadjuvante Chemotherapie in Kombination mit einer dualen Blockade bei einem HER2-neu-positiven frühem Mammakarzinom.

8. Zusammenfassung

Die Bedeutung von Kiel 67 (Ki-67) als prädiktiver Marker für das Erreichen einer pathologischen Komplettremission (pCR) im Rahmen der neoadjuvanten Chemotherapie des Human Epidermal growth factor Receptor 2 (HER2)-neupositiven Mammakarzinoms in Kombination mit dualer Blockade mit Trastuzumab und Pertuzumab.

Introduktion:

Kiel 67 (Ki-67) ist als prognostischer und prädiktiver Biomarker bei Brustkrebs im Frühstadium etabliert. Obwohl die prognostischen und insbesondere die prädiktiven Werte bei Hormonrezeptor (HR)-positiven human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negativen Patienten am relevantesten sind, wurden sie auch in dreifach negativen und human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positiven Fällen nachgewiesen. Es liegen nur begrenzte Daten zu Kiel 67 (Ki-67) als Prädiktor für eine pathologische Komplettremission (pCR) bei human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positiven Patienten vor, die mit einer neoadjuvanten Chemotherapie in Kombination mit Trastuzumab und Pertuzumab behandelt wurden.

Methoden:

Wir identifizierten in unserer Datenbank Patientinnen, die nach Zulassung von Pertuzumab in Deutschland eine neoadjuvante Therapie des human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positiven Mammakarzinoms erhielten. Patienten, die nur Trastuzumab erhielten, Patienten, die in klinischen Studien behandelt wurden, und Patienten mit fehlenden Daten wurden ausgeschlossen, sodass nur Patienten übrig blieben, die eine neoadjuvante Chemotherapie in Kombination mit Trastuzumab und Pertuzumab erhalten hatten. Der Zusammenhang zwischen Kiel 67 (Ki-67) und eine pathologische Komplettremission (pCR) (definiert als ypT0 und ypN0 oder ypTis und ypN0) wurde durch univariate logistische Regression berechnet.

Abschluss:

In der hier vorgestellten Analyse wurde die Assoziation des prätherapeutischen Kiel 67 (Ki-67) mit dem Erreichen einer pathologischen Komplettremission (pCR) an einer Gruppe von 33 Patientinnen mit human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-neupositivem frühem Mammakarzinom untersucht, die alle eine neoadjuvante Chemotherapie kombiniert mit einer dualen Antikörpertherapie mit Trastuzumab und Pertuzumab erhalten hatten. Der retrospektive Charakter, die kleine Patientenzahl und das einarmige Design sind eindeutige Limitationen der Untersuchung. Das Ziel einer Hypothesengenerierung konnte erreicht werden. Kiel 67 (Ki-67) war mit dem Erreichen einer pathologischen Komplettremission (pCR) signifikant assoziiert; in der multivariaten Analyse und in den Subgruppenanalysen zeigte sich ein starker Trend. Auch wenn dies als Hypothese noch keine klinische Relevanz hat, rechtfertigt es definitiv die Planung prospektiver Studien zur Reproduktion der Ergebnisse und zur Untersuchung der Bedeutung von Kiel 67 (Ki-67) als prädiktiven Parameter für das Ansprechen auf eine neoadjuvante Chemotherapie in Kombination mit einer dualen Blockade bei einem human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-neupositiven frühen Mammakarzinom.

9. Summary

The importance of Kiel 67 (Ki-67) as a predictive marker for achieving a pathologic complete response (pCR) regarding neoadjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-neu-positive breast cancer in combination with dual blockade with trastuzumab and pertuzumab.

Introduction:

Kiel 67 (Ki-67) is well established as a prognostic and predictive biomarker in early breast cancer. Although the prognostic and especially the predictive values are most relevant in hormone receptor (HR) positive human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)- negative patients, they have also been demonstrated in triple negative and human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)- positive cases. However, there are limited data regarding Kiel 67 (Ki-67) as a predictor of pathologic complete response (pCR) in human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)- positive patients treated with neoadjuvant chemotherapy in combination with trastuzumab and pertuzumab.

Methods:

We identified patients in our database who received neoadjuvant therapy for human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)- positive breast cancer after approval of pertuzumab in Germany. Patients who received only trastuzumab, patients treated in clinical studies and patients with missing data were excluded, leaving only those patients who had received neoadjuvant chemotherapy in combination with trastuzumab and pertuzumab. The association between Kiel 67 (Ki-67) and pathologic complete response (pCR) (defined as ypT0 and ypN0 or ypTis and ypN0) was calculated by univariate logistic regression.

Conclusion:

In the analysis presented here, we examined a group of 33 patients with human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)- neopositive early breast cancer the association of pretherapeutic Kiel 67 (Ki-67) with achieving a pathological complete remission (pCR). All of whom had received neoadjuvant chemotherapy combined with dual antibody therapy with trastuzumab and pertuzumab. The retrospective character, the small number of patients and the one-armed design are clear limitations of the investigation. The goal of generating hypotheses was achieved. Kiel 67 (Ki-67) was significantly associated with achieving a pathological complete remission (pCR); there was a strong trend in the multivariate analysis and in the subgroup analyzes. Even if this has no clinical relevance as a hypothesis, it justifies the planning of prospective studies to reproduce the results and to investigate the importance of Kiel 67 (Ki-67) as a predictive parameter for the response to neoadjuvant chemotherapy in combination with a dual blockade in one human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-neu-positive early breast cancer.

10. Literaturverzeichnis

1. Akram, Muhammad, Mehwish Iqbal, Muhammad Daniyal, and Asmat Ullah Khan. 2017. 'Awareness and current knowledge of breast cancer', *Biological research*, 50: 33-33.
2. Andre, Fabrice, Monica Arnedos, Aicha Goubar, Amal Ghouadni, and Suzette Delaloge. 2015. 'Ki67—no evidence for its use in node-positive breast cancer', *Nature reviews Clinical oncology*, 12: 296-301.
3. Balmativola, Davide, Caterina Marchio, MILENA Maule, L Chiusa, Laura Annaratone, Francesca Maletta, F Montemurro, J Kulka, P Figueiredo, and Z Varga. 2014. 'Pathological non-response to chemotherapy in a neoadjuvant setting of breast cancer: an inter-institutional study', *Breast cancer research and treatment*, 148: 511-23.
4. Baselga, José, Javier Cortés, Sung-Bae Kim, Seock-Ah Im, Roberto Hegg, Young-Hyuck Im, Laslo Roman, José Luiz Pedrini, Tadeusz Pienkowski, and Adam Knott. 2012. 'Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer', *New England Journal of Medicine*, 366: 109-19.
5. Blok, EJ, MGM Derks, JJM van der Hoeven, CJH van de Velde, and JR Kroep. 2015. 'Extended adjuvant endocrine therapy in hormone-receptor positive early breast cancer: current and future evidence', *Cancer treatment reviews*, 41: 271-76.
6. Caldarella, A, E Crocetti, and E Paci. 2014. 'Ki67 in breast cancer: a useful prognostic marker?', *Annals of oncology*, 25: 542-42.
7. Carter, Christine L, Carol Allen, and Donald E Henson. 1989. 'Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases', *Cancer*, 63: 181-87.
8. Chen, Qing, and K Wu. 2015. 'Research progress on the clinical value of Ki-67 in breast cancer and its cut-off definition', *Zhonghua wai ke za zhi [Chinese journal of surgery]*, 53: 634.
9. Chen, Xiaosong, Long Sun, Yan Mao, Siji Zhu, Jiayi Wu, Ou Huang, Yafen Li, Weiguo Chen, Jianhua Wang, and Ying Yuan. 2013. 'Preoperative core needle biopsy is accurate in determining molecular subtypes in invasive breast cancer', *BMC cancer*, 13: 390.
10. Clemons, Mark, and Christine Simmons. 2007. 'Identifying menopause in breast cancer patients: considerations and implications', *Breast cancer research and treatment*, 104: 115-20.
11. Coates, Alan S, Eric P Winer, Aron Goldhirsch, Richard D Gelber, Michael Gnant, M Piccart-Gebhart, Beat Thürlimann, H-J Senn, Panel Members, and Fabrice André. 2015. 'Tailoring therapies—improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015', *Annals of oncology*, 26: 1533-46.
12. Davies, Christina, Hongchao Pan, Jon Godwin, Richard Gray, Rodrigo Arriagada, Vinod Raina, Mirta Abraham, Victor Hugo Medeiros Alencar, Atef Badran, and Xavier Bonfill. 2013. 'Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial', *The Lancet*, 381: 805-16.
13. De Azambuja, E, Fatima Cardoso, Gilberto de Castro, Mariantonietta Colozza, Max S Mano, Virginie Durbecq, Christos Sotiriou, Denis Larsimont, MJ Piccart-

- Gebhart, and Marianne Paesmans. 2007. 'Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12 155 patients', *British journal of cancer*, 96: 1504-13.
14. Denkert, C. 2013. 'Genexpressionsanalysen beim Mammakarzinom', *Der Pathologe*, 34: 413-18.
 15. Denkert, C, S Loibl, BM Müller, H Eidtmann, WD Schmitt, W Eiermann, B Gerber, H Tesch, J Hilfrich, and J Huober. 2013. 'Ki67 levels as predictive and prognostic parameters in pretherapeutic breast cancer core biopsies: a translational investigation in the neoadjuvant GeparTrio trial', *Annals of oncology*, 24: 2786-93.
 16. Denkert, Carsten, Jan Budczies, Gunter von Minckwitz, Stephan Wienert, Sibylle Loibl, and Frederick Klauschen. 2015. 'Strategies for developing Ki67 as a useful biomarker in breast cancer', *The Breast*, 24: S67-S72.
 17. DGHO Leitlinie Mammakarzinom. 2017.
 18. Dowsett, Mitch, Torsten O Nielsen, Roger A'Hern, John Bartlett, R Charles Coombes, Jack Cuzick, Matthew Ellis, N Lynn Henry, Judith C Hugh, and Tracy Lively. 2011. 'Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer working group', *Journal of the National Cancer Institute*, 103: 1656-64.
 19. Dowsett, Mitch, Ian E Smith, Stephen R Ebbs, J Michael Dixon, Anthony Skene, Roger A'Hern, Janine Salter, Simone Detre, Margaret Hills, and Geraldine Walsh. 2007. 'Prognostic value of Ki67 expression after short-term presurgical endocrine therapy for primary breast cancer', *Journal of the National Cancer Institute*, 99: 167-70.
 20. Duffy, Michael J. 2006. 'Serum tumor markers in breast cancer: are they of clinical value?', *Clinical chemistry*, 52: 345-51.
 21. Duffy, MJ, N Harbeck, M Nap, R Molina, A Nicolini, E Senkus, and F Cardoso. 2017. 'Clinical use of biomarkers in breast cancer: Updated guidelines from the European Group on Tumor Markers (EGTM)', *European journal of cancer*, 75: 284-98.
 22. Elston, Christopher W, and Ian O Ellis. 2002. 'Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. CW Elston & IO Ellis. *Histopathology* 1991; 19; 403-410: AUTHOR COMMENTARY', *Histopathology*, 41: 151-51.
 23. Empfehlungen Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) Mamma. 2021. <https://www.ago-online.de/leitlinien-empfehlungen/leitlinien-empfehlungen/kommission-mamma>.
 24. Fasching, Peter A, Katharina Heusinger, Lothar Haeberle, Melitta Niklos, Alexander Hein, Christian M Bayer, Claudia Rauh, Ruediger Schulz-Wendtland, Mayada R Bani, and Michael Schrauder. 2011. 'Ki67, chemotherapy response, and prognosis in breast cancer patients receiving neoadjuvant treatment', *BMC cancer*, 11: 486.
 25. Fisher, Bryant, John Bryant, Norman Wolmark, Eleftherios Mamounas, Ann Brown, Edwin R Fisher, D Lawrence Wickerham, Mirsada Begovic, Arthur DeCillis, and Andre Robidoux. 1998. 'Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer', *Journal of Clinical Oncology*, 16: 2672-85.

26. Gampenrieder, S, R Greil, M Hubalek, G Rinnerthaler, and D Steger. 2013. 'Pertuzumab beim metastasierten HeR2-positiven mammarkarzinom'.
27. Gerdes, Johannes, Hilmar Lemke, HEINZ Baisch, HANS-H Wacker, U Schwab, and H Stein. 1984. 'Cell cycle analysis of a cell proliferation-associated human nuclear antigen defined by the monoclonal antibody Ki-67', *The journal of immunology*, 133: 1710-15.
28. Gerdes, Johannes, Li Li, Carsten Schlueter, Michael Duchrow, Claudia Wohlenberg, Christiane Gerlach, Ingrid Stahmer, Sabine Kloth, Ernst Brandt, and Hans-D Flad. 1991. 'Immunobiochemical and molecular biologic characterization of the cell proliferation-associated nuclear antigen that is defined by monoclonal antibody Ki-67', *The American journal of pathology*, 138: 867.
29. Gerdes, Johannes, Ulrich Schwab, Hilmar Lemke, and Harald Stein. 1983. 'Production of a mouse monoclonal antibody reactive with a human nuclear antigen associated with cell proliferation', *International journal of cancer*, 31: 13-20.
30. Gianni, Luca, Tadeusz Pienkowski, Young-Hyuck Im, Laslo Roman, Ling-Ming Tseng, Mei-Ching Liu, Ana Lluch, Elżbieta Staroslawska, Juan de la Haba-Rodriguez, and Seock-Ah Im. 2012. 'Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial', *The lancet oncology*, 13: 25-32.
31. Goldhirsch, Aron, Eric P Winer, AS Coates, RD Gelber, Martine Piccart-Gebhart, B Thürlimann, H-J Senn, Panel members, Kathy S Albain, and Fabrice André. 2013. 'Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013', *Annals of oncology*, 24: 2206-23.
32. Goldhirsch, Aron, William C Wood, Alan S Coates, Richard D Gelber, Beat Thürlimann, and H-J Senn. 2011. 'Strategies for subtypes—dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011', *Annals of oncology*, 22: 1736-47.
33. Greer, Lauren T, Martin Rosman, W Charles Mylander, Jeffrey Hooke, Albert Kovatich, Kristen Sawyer, Robert R Buras, Craig D Shriver, and Lorraine Tafra. 2013. 'Does breast tumor heterogeneity necessitate further immunohistochemical staining on surgical specimens?', *Journal of the American College of Surgeons*, 216: 239-51.
34. Group, Early Breast Cancer Trialists' Collaborative. 1996. 'Ovarian ablation in early breast cancer: overview of the randomised trials', *The Lancet*, 348: 1189-96.
35. Hammond, M Elizabeth H, Daniel F Hayes, Mitch Dowsett, D Craig Allred, Karen L Hagerty, Sunil Badve, Patrick L Fitzgibbons, Glenn Francis, Neil S Goldstein, and Malcolm Hayes. 2010. 'American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer (unabridged version)', *Archives of pathology & laboratory medicine*, 134: e48-e72.

36. Harbeck, Nadia. 2014. *Zielgerichtete Therapien beim Mammakarzinom: Der Praxisguide* (Schattauer Verlag).
37. Hartmann, Steffi, Toralf Reimer, and Angrit Stachs. 2016. 'Adjuvante endokrine Therapie des Mammakarzinoms', *InFo Onkologie*, 19: 40-47.
38. Healey, Megan A, Kelly A Hirko, Andrew H Beck, Laura C Collins, Stuart J Schnitt, A Heather Eliassen, Michelle D Holmes, Rulla M Tamimi, and Aditi Hazra. 2017. 'Assessment of Ki67 expression for breast cancer subtype classification and prognosis in the Nurses' Health Study', *Breast cancer research and treatment*, 166: 613-22.
39. Herbert, Saskia-Laureen, Tanja Stüber, Joachim Diessner, and Achim Wöckel. 2019. 'Neues aus der S3-Leitlinie Mammakarzinom', *CME*, 16: 51-62.
40. Hulka, Barbara S, and Azadeh T Stark. 1995. 'Breast cancer: cause and prevention', *The Lancet*, 346: 883-87.
41. Ignatiadis, Michail, Marc Buyse, and Christos Sotiriou. 2015. "St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer: an invaluable tool for physicians and scientists." In.: Oxford University Press.
42. Inwald, EC, M Klinkhammer-Schalke, F Hofstädter, F Zeman, M Koller, M Gerstenhauer, and O Ortmann. 2013. 'Ki-67 is a prognostic parameter in breast cancer patients: results of a large population-based cohort of a cancer registry', *Breast cancer research and treatment*, 139: 539-52.
43. Jones, Lee W., Mark J. Haykowsky, Jonas J. Swartz, Pamela S. Douglas, and John R. Mackey. 2007. 'Early Breast Cancer Therapy and Cardiovascular Injury', *Journal of the American College of Cardiology*, 50: 1435-41.
44. Kast, Karin, Kerstin Rhiem, Barbara Wappenschmidt, Eric Hahnen, Jan Hauke, Britta Bluemcke, Verena Zarghooni, Natalie Herold, Nina Ditsch, and Marion Kiechle. 2016. 'Prevalence of BRCA1/2 germline mutations in 21 401 families with breast and ovarian cancer', *Journal of medical genetics*, 53: 465-71.
45. Katalinic, Alexander, Nora Eisemann, Klaus Kraywinkel, Maria R Noftz, and Joachim Hübner. 2020. 'Breast cancer incidence and mortality before and after implementation of the German mammography screening program', *International journal of cancer*, 147: 709-18.
46. Kitani, Tomoya, Sang-Ging Ong, Chi Keung Lam, June-Wha Rhee, Joe Z. Zhang, Angelos Oikonomopoulos, Ning Ma, Lei Tian, Jaecheol Lee, Melinda L. Telli, Ronald M. Witteles, Arun Sharma, Nazish Sayed, and Joseph C. Wu. 2019. 'Human-Induced Pluripotent Stem Cell Model of Trastuzumab-Induced Cardiac Dysfunction in Patients With Breast Cancer', *Circulation*, 139: 2451-65.
47. Koch-Institut, Robert, and Gesellschaft Der Epidemiologischen Krebsregister In Deutschland e. V. 2019. "Krebs in Deutschland für 2015/2016." In.: RKI Berlin.
48. Kolberg, Hans-Christian, Andreas Schneeweiss, Tanja N Fehm, Achim Wöckel, Jens Huober, Constanza Pontones, Adriana Titzmann, Erik Belleville, Michael P Lux, and Wolfgang Janni. 2019. 'Update Mammakarzinom 2019 Teil 3–aktuelle Entwicklungen bei der kurativen Behandlung von Mammakarzinompatientinnen: eine Übersicht und Bewertung durch ein internationales Expertenpanel', *Senologie-Zeitschrift für Mammadiagnostik und-therapie*, 16: 123-36.
49. Labor 28 Berlin. 2014. https://www.labor28.de/media/4540/laborinfo_102_tm-gynaekologie_l28.pdf.

50. Loibl, Sibylle, Christian Jackisch, Andreas Schneeweiss, Sabine Schmatloch, Bahriye Aktas, Carsten Denkert, H Wiebringhaus, S Kümmel, M Warm, and S Paepke. 2017. 'Dual HER2-blockade with pertuzumab and trastuzumab in HER2-positive early breast cancer: a subanalysis of data from the randomized phase III GeparSepto trial', *Annals of oncology*, 28: 497-504.
51. Luporsi, Elisabeth, Fabrice André, Frédérique Spyratos, Pierre-Marie Martin, Jocelyne Jacquemier, Frédérique Penault-Llorca, Nicole Tubiana-Mathieu, Brigitte Sigal-Zafrani, Laurent Arnould, and Anne Gompel. 2012. 'Ki-67: level of evidence and methodological considerations for its role in the clinical management of breast cancer: analytical and critical review', *Breast cancer research and treatment*, 132: 895-915.
52. McGale, P, C Correa, D Cutter, F Duane, M Ewertz, R Gray, G Mannu, R Peto, T Whelan, and S Darby. 2014. 'Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials', *The Lancet*, 383: 2127-35.
53. Molina, Rafael, Vivian Barak, Arie van Dalen, Michael J Duffy, Roland Einarsson, Massimo Gion, Helena Goike, Rolf Lamerz, Marius Nap, and György Sölétormos. 2005. 'Tumor markers in breast cancer—European Group on Tumor Markers recommendations', *Tumor Biology*, 26: 281-93.
54. Moore, Malcolm J, David Goldstein, John Hamm, Arie Figer, Joel R Hecht, Steven Gallinger, Heather J Au, Pawel Murawa, David Walde, and Robert A Wolff. 2007. 'Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group', *Journal of Clinical Oncology*, 25: 1960-66.
55. National Collaborating Centre for, Cancer. 2009. 'National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance.' in, *Advanced Breast Cancer: Diagnosis and Treatment* (National Collaborating Centre for Cancer (UK))
- Copyright © 2009, National Collaborating Centre for Cancer.: Cardiff (UK)).
56. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). 2022. https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/stage_0_breast-patient.pdf.
57. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). 2019. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg164>.
58. Oertli, D, and F Harder. 2006. 'Brustdrüse.' in, *Chirurgie* (Springer).
59. Ohno, S, LWC Chow, N Sato, N Masuda, H Sasano, F Takahashi, H Bando, H Iwata, T Morimoto, and S Kamigaki. 2013. 'Randomized trial of preoperative docetaxel with or without capecitabine after 4 cycles of 5-fluorouracil–epirubicin–cyclophosphamide (FEC) in early-stage breast cancer: exploratory analyses identify Ki67 as a predictive biomarker for response to neoadjuvant chemotherapy', *Breast cancer research and treatment*, 142: 69-80.
60. Olivotto, Ivo A, Pauline T Truong, and Caroline H Speers. 2003. 'Staging reclassification affects breast cancer survival', *Journal of Clinical Oncology*, 21: 4467-68.

61. Osborne, Michael P, Nigel Ormiston, Clive L Harmer, J Alan Mckinna, Joan Baker, and W Peter Greening. 1984. 'Breast conservation in the treatment of early breast cancer a 20-year follow-up', *Cancer*, 53: 349-55.
62. Parsa, Yekta, Seyed Abbas Mirmalek, Fatemeh Elham Kani, Amir Aidun, Seyed Alireza Salimi-Tabatabaee, Soheila Yadollah-Damavandi, Ehsan Jangholi, Tina Parsa, and Ehsan Shahverdi. 2016. 'A review of the clinical implications of breast cancer biology', *Electronic physician*, 8: 2416.
63. Partridge, Ann H, Olivia Pagani, Omalkhair Abulkhair, Stefan Aebi, Frédéric Amant, Hatem A Azim Jr, Alberto Costa, Suzette Delalogue, Gloria Freilich, and Oreste Davide Gentilini. 2014. 'First international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY1)', *The Breast*, 23: 209-20.
64. Perou, Charles M, Therese Sørlie, Michael B Eisen, Matt Van De Rijn, Stefanie S Jeffrey, Christian A Rees, Jonathan R Pollack, Douglas T Ross, Hilde Johnsen, and Lars A Akslen. 2000. 'Molecular portraits of human breast tumours', *Nature*, 406: 747-52.
65. Petrelli, Fausto, G Viale, M Cabiddu, and S Barni. 2015. 'Prognostic value of different cut-off levels of Ki-67 in breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 64,196 patients', *Breast cancer research and treatment*, 153: 477-91.
66. Pinder, SE, S Murray, IO Ellis, H Trihia, CW Elston, RD Gelber, A Goldhirsch, J Lindtner, H Cortés-Funes, and E Simoncini. 1998. 'The importance of the histologic grade of invasive breast carcinoma and response to chemotherapy', *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 83: 1529-39.
67. Polley, Mei-Yin C, Samuel CY Leung, Dongxia Gao, Mauro G Mastropasqua, Lila A Zabaglo, John MS Bartlett, Lisa M McShane, Rebecca A Enos, Sunil S Badve, and Anita L Bane. 2015. 'An international study to increase concordance in Ki67 scoring', *Modern Pathology*, 28: 778-86.
68. Polley, Mei-Yin C, Samuel CY Leung, Lisa M McShane, Dongxia Gao, Judith C Hugh, Mauro G Mastropasqua, Giuseppe Viale, Lila A Zabaglo, Frédérique Penault-Llorca, and John MS Bartlett. 2013. 'An international Ki67 reproducibility study', *Journal of the National Cancer Institute*, 105: 1897-906.
69. Rauh, Claudia, and W Matthias. 2008. 'Interdisziplinäre s3-leitlinie für die diagnostik, therapie und nachsorge des marmmakarzinoms'.
70. Ravdin, Robert G, EF Lewison, NH Slack, ThL Dao, B Gardner, D State, and B Fisher. 1970. 'Results of a clinical trial concerning the worth of prophylactic oophorectomy for breast carcinoma', *Surgery, gynecology & obstetrics*, 131: 1055.
71. Ruef, J. 1960. 'Results in the treatment of 1200 breast carcinomas, 1943-1959', *Langenbecks Archiv fur klinische Chirurgie... vereinigt mit Deutsche Zeitschrift fur Chirurgie*, 294: 483-96.
72. Scholzen, Thomas, and Johannes Gerdes. 2000. 'The Ki-67 protein: from the known and the unknown', *Journal of cellular physiology*, 182: 311-22.
73. Smith, Ian, Marion Procter, Richard D Gelber, Sébastien Guillaume, Andrea Feyereislova, Mitch Dowsett, Aron Goldhirsch, Michael Untch, Gabriella Mariani, and Jose Baselga. 2007. '2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial', *The Lancet*, 369: 29-36.

74. Sørli, Therese, Charles M Perou, Robert Tibshirani, Turid Aas, Stephanie Geisler, Hilde Johnsen, Trevor Hastie, Michael B Eisen, Matt Van De Rijn, and Stefanie S Jeffrey. 2001. 'Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications', *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98: 10869-74.
75. Spring, Laura M, Arjun Gupta, Kerry L Reynolds, Michele A Gadd, Leif W Ellisen, Steven J Isakoff, Beverly Moy, and Aditya Bardia. 2016. 'Neoadjuvant endocrine therapy for estrogen receptor-positive breast cancer: a systematic review and meta-analysis', *JAMA oncology*, 2: 1477-86.
76. Sueta, Aiko, Yutaka Yamamoto, Mitsuhiro Hayashi, Satoko Yamamoto, Toko Inao, Mutsuko Ibusuki, Keiichi Murakami, and Hirotaka Iwase. 2014. 'Clinical significance of pretherapeutic Ki67 as a predictive parameter for response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer; is it equally useful across tumor subtypes?', *Surgery*, 155: 927-35.
77. Teel, P. 1964. 'VASCULAR INVASION AS A PROGNOSTIC FACTOR IN BREAST CARCINOMA', *Surgery, gynecology & obstetrics*, 118: 1006-08.
78. Untch, Michael, and Elmar Stickeler. 2018. 'Neoadjuvante Therapie bei Patientinnen mit Mammakarzinom', *Der Gynäkologe*, 51: 531-39.
79. Urruticoechea, Ander, Ian E Smith, and Mitch Dowsett. 2005. 'Proliferation marker Ki-67 in early breast cancer', *Journal of Clinical Oncology*, 23: 7212-20.
80. Van Nes, Johanna GH, Hein Putter, Jean-Pierre Julien, Michelle Tubiana-Hulin, Marc Van de Vijver, Jan Bogaerts, Monika De Vos, and Cornelis JH Van de Velde. 2009. 'Preoperative chemotherapy is safe in early breast cancer, even after 10 years of follow-up; clinical and translational results from the EORTC trial 10902', *Breast cancer research and treatment*, 115: 101-13.
81. Von Minckwitz, Gunter, Marion Procter, Evandro De Azambuja, Dimitrios Zardavas, Mark Benyunes, Giuseppe Viale, Thomas Suter, Amal Arahmani, Nathalie Rouchet, and Emma Clark. 2017. 'Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer', *New England Journal of Medicine*, 377: 122-31.
82. WEIDERPASS, ELISABETE, and BERNARD W STEWART. 2020. 'World Cancer Report', *Cancer research for cancer prevention*.
83. Wendt, Camilla, and Sara Margolin. 2019. 'Identifying breast cancer susceptibility genes – a review of the genetic background in familial breast cancer', *Acta Oncologica*, 58: 135-46.
84. Wenz, Frederik, Elena Sperk, Wilfried Budach, Jürgen Dunst, Petra Feyer, Rainer Fietkau, Wulf Haase, Wolfgang Harms, Marc D Piroth, and Marie-Luise Sautter-Bihl. 2014. 'DEGRO practical guidelines for radiotherapy of breast cancer IV', *Strahlentherapie und Onkologie*, 190: 705-14.
85. Wittekind, Christian. 2017. 'TNM-Klassifikation maligner Tumoren. Union for International Cancer Control', *Wiley-VCH. Achte Auflage. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. Online verfügbar unter <http://www.wileyvch.de/publish/dt/books/ISBN978-3-527-34280-8/>, zuletzt geprüft am, 10: 2021.*
86. Wöckel, Achim, and Tanja Stüber. 2019. "S3-Leitlinie „Interdisziplinäre Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms “." In *Forum*, 139-43. Springer.
87. World Health Organization Cancer. 2021, March. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>.

88. World Health Organization Noncommunicable Diseases. 2021, April. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>.
89. Xu, Xun, Harish Nagarajan, Nathan E Lewis, Shengkai Pan, Zhiming Cai, Xin Liu, Wenbin Chen, Min Xie, Wenliang Wang, and Stephanie Hammond. 2011. 'The genomic sequence of the Chinese hamster ovary (CHO)-K1 cell line', *Nature biotechnology*, 29: 735.
90. Yerushalmi, Rinat, Ryan Woods, Peter M Ravdin, Malcolm M Hayes, and Karen A Gelmon. 2010. 'Ki67 in breast cancer: prognostic and predictive potential', *The lancet oncology*, 11: 174-83.

11. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Risikofaktoren bei Brustkrebs nach Hulka und Stark (Hulka and Stark 1995).	8
Tabelle 2: Einteilung der molekularen Subtypen des Mammakarzinoms und Definition von Surrogatparametern nach IHC (Coates et al. 2015).	12
Tabelle 3: klinische, präoperative cTNM-Einteilung des Mammakarzinoms, vereinfacht (Wittekind 2017)	14
Tabelle 4: Übersicht der statistischen Auswertung am Faktor pCR (eigene Darstellung)	47
Tabelle 5: Übersicht der statistischen Auswertung am Faktor tpCR	48

12. Abbildungsverzeichnis:

Abbildung 1: Tumorgrading (G1 und G2 oder G3) von Patientinnen mit nicht-pCR (0) und pCR- (1) Kategorisierung	35
Abbildung 2: Ki-67-Werte (in %, Median \pm IQR) entsprechend der pCR-Einteilung der Patientinnen. 0 = nicht-pCR, 1 = pCR. Punkte repräsentieren Ausreißerwerte	35
Abbildung 3: Ki-67-Werte HR-positiver Patientinnen entsprechend ihrer pCR-Klassifikation (0 = nicht-pCR, 1 = pCR)	37
Abbildung 4: Klinische Tumorstadien von HR-positiven Brustkrebspatientinnen nach pCR-Status (0 = nicht-pCR, 1 = pCR)	38
Abbildung 5: Prozentuale Verteilung der klinischen Tumorstadien (cT1–cT4) anhand der tpCR-Klassifikation (0 = nicht-tpCR, 1 = tpCR)	41
Abbildung 6: Prozentuale Verteilung des klinischen Nodalstatus (cN, positiv oder negativ) bei HR-positiven Patientinnen abhängig von der tpCR-Klassifikation (0 = nicht-tpCR; 1 = tpCR)	43
Abbildung 7: Prozentuale Verteilung der klinischen Tumorstadien (cT1–cT4) bei HR-positiven Patientinnen abhängig von der tpCR-Klassifikation. 0 = nicht-tpCR, 1 = tpCR	44

13. Abkürzungsverzeichnis:

AI	Aromataseinhibitoren
BET	brusterhaltende Therapie
BI-RADS	Breast Imaging Report and Data System des American College of Radiology
BRCA1	Breast Cancer 1
BRCA2	Breast Cancer 2
BSO	bilaterale Salpingo-Oophorektomie
CA	Cancer Antigen
CD1	cluster of differentiation 1
CD31	cluster of differentiation 31
CEA	Carcinoembryonales Antigen
cN	Klinischer Nodalstatus
cT	Klinischer Tumorstatus
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DIA	Digital Image Analysis
D2-40	Podoplanin
ER	Östrogen
ET	Endokrine Therapie
FISH	Fluoreszenz in situ Hybridisierung
FSH	Follikel stimulierendes Hormon
G1-G3	Grade 1-3
GBG	German Breast Group
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
HER	human epidermal growth receptor
HR	Hormonrezeptor
IARC	International Agency for Research on Cancer
iDFS	invasives krankheitsfreies Überleben
IHC	immunohistochemisch

IQR	interquartile range
Ki-67	Kiel 67
LH	luteinisierendem Hormon
MRM	modifizierte radikale Mastektomie
MRT	Magnetresonanztomographie
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCD	Noncommunicable Diseases
NET	neoadjuvanten endokrinen Therapie
PAI	Plasminogen Activator Inhibitor Type 1
PALB2	Partner and localizer of BRCA2
pCR	Pathologic complete remission
PET-CT	Positron emission tomography Computertomography
pN	Histologischer Nodalstatus
PR	Progesteron
PTEN	Phosphatase and Tensin homolog
R	Resektionsgrad
SD	Standardabweichung
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results
SERM	selektiver Östrogenrezeptormodulator
SLNE	Sentinel-Lymph-Node-Technik
SPECT-CT	Single photon emission computerised tomography computertomography
STK11	Serine/threonine kinase 11
TM	Tumormarker
TNM	Tumors, Nodes, Metastases
tPCR	Total Pathologic complete remission
uPAI	Urokinase-Type Plasminogen Activator
US	United States
WHO	World Health Organisation

14. Lebenslauf

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten.