

Aus der Klinik für Gynäkologie, Gynäkologische Endokrinologie und Onkologie

(Direktor: Prof. Dr. med. Uwe Wagner)

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

in Verbindung mit der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe

Sana Klinikum Offenbach GmbH

(Direktor: Prof. Dr. med. Christian Jackisch)

Akademisches Lehrkrankenhaus des Fachbereichs Medizin der

Johann-Wolfgang Goethe Universität Frankfurt

**KORRELATION ZWISCHEN BIOPSATEN UND
POSTINTERVENTIONELLEN RESEKTATEN BEIM
MAMMAKARZINOM:
EINE RETROSPEKTIVE KOHORTENANALYSE**

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Humanmedizin

dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Athanasios Argyriadis

geboren in Serres

Facharzt für Gynäkologie und Geburtshilfe

Marburg, 2021

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am:
27.01.2021

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches.

Dekanin: Frau Prof. Dr. med. Denise Hilfiker-Kleiner
Referent: Herr Prof. Dr. med. Christian Jackisch
Korreferent: Herr PD Dr. med. Ernst Heinmöller

...meinem Vater gewidmet.

...eine vorbildliche menschliche und medizinische Persönlichkeit, für seine uneingeschränkte Unterstützung und unglaubliche Inspiration.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	8
Tabellenverzeichnis	9
Abkürzungsverzeichnis	10
Bibliographische Beschreibung	12
1 Einleitung	13
1.1 Epidemiologische Daten.....	13
1.2 Risikofaktoren des Mammakarzinoms.....	14
1.3 Methoden der Früherkennung	19
1.3.1 Tastuntersuchung.....	19
1.3.2 Sonographie.....	20
1.3.3 Mammographie	22
1.3.4 Mammographie Screening-Programm (MSP).....	23
1.3.5 Magnetresonanztomographie (MRT).....	24
1.4 Minimal-invasive diagnostische Methoden	26
1.4.1 Feinnadelaspirationszytologie (FNAC).....	27
1.4.2 Stanzbiopsie (Core-Needle Biopsy - CNB).....	27
1.4.3 Stereotaktische Vakuumbiopsie.....	28
1.4.4 Punchbiopsie der Haut	29
1.4.5 Offene chirurgische Exzisionsbiopsie	29
1.5 Histologische Typen des Mammakarzinoms	30
1.6 Stadien Einteilung des Mammakarzinoms.....	31
1.7 Prognostische und prädiktive Faktoren	33
1.7.1 Alter.....	34
1.7.2 Menopausenstatus	34
1.7.3 Tumorgöße.....	35
1.7.4 Nodalstatus	35
1.7.5 Histologischer Tumortyp.....	35
1.7.6 Differenzierungsgrad	36
1.7.7 Steroidhormonrezeptoren	36
1.7.8 HER2/neu-Status.....	37
1.7.9 Proliferationsaktivität	38
1.7.10 Gefäßinvasion	39
1.7.11 Andere prognostische Faktoren.....	39
1.8 Molekulare Subtypisierung	40
1.9 Heterogenität der Tumoren	43
1.10 Genexpressionstests	46

1.11 Therapie des Mammakarzinoms	47
1.11.1 Klassische Therapiesequenz	47
1.11.2 Neoadjuvante Chemotherapie (NACT)	51
1.11.3 Postneoadjuvante Therapie: neue Therapiekonzepte	52
2 Zielsetzung	54
3 Fragestellungen	56
4 Patienten, Material und Methoden	57
4.1 Erhebung der Daten	57
4.2 Behandlung der Patienten	59
4.2.1 Minimal-invasive diagnostische Methoden	60
4.2.2 Chirurgische Resektion	61
4.3 Histopathologische Aufarbeitung des Gewebes	61
4.3.1 Histologischer Tumortyp	62
4.3.2 Differenzierungsgrad (Grading)	62
4.3.3 ER- und PR-Status	64
4.3.4 HER2/neu-Status	67
4.3.5 Proliferationsaktivität (Ki67)	69
4.3.6 Gefäßinvasion	70
4.4 Statistische Auswertung	71
4.5 Visualisierung	71
5 Ergebnisse	72
5.1 Beschreibung des Gesamtkollektivs (K0)	72
5.2 Analyse des Kollektivs der Primärtumore (K1)	72
5.3 Beschreibung der Patientenkohorten	80
5.4 Kohorte K1.1 (Primäre Operation)	84
5.5 Korrelation zwischen Biopsaten und Resektaten in der Kohorte K1.1 (Primäre Operation)	86
5.6 Kohorte K1.2.2 (NACT, ohne pCR)	95
5.7 Korrelation zwischen Biopsaten und Resektaten in der Kohorte K1.2.2 (NACT ohne pCR)	97
6 Diskussion	105
6.1 Korrelation zwischen Biopsaten und Resektaten bei primärer Operation	106
6.1.1 Histologischer Tumortyp	106
6.1.2 Differenzierungsgrad	107
6.1.3 Hormonrezeptor-Status	109
6.1.4 HER2/neu-Status	111
6.1.5 Ki67	113
6.1.6 Molekulare Subtypen	114
6.1.7 Gefäßinvasion	114
6.2 Korrelation zwischen Biopsaten und Resektaten nach NACT ohne pCR	116

6.2.1 Konversion des histologischen Tumortyps	116
6.2.2 Therapieassoziierte Veränderung des Hormonrezeptor-Status für ER und PR	116
6.2.3 Therapieassoziierte Veränderung des HER2/neu-Status	118
6.2.4 Die Proliferationsaktivität bei Residualtumor	119
6.2.5 Therapieassoziierte Konversion der molekularen Subtypen.....	121
6.2.6 Gefäßinvasion	126
6.3 Stärke und Einschränkungen	126
6.4 Schlussfolgerungen	127
7 Zusammenfassung	133
8 Summary	135
9 Literaturverzeichnis	137
10 Anhang	151
11 Danksagung	155

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 4. 1: Patientenkollektiv	59
Abbildung 4. 2: Das histopathologische Bild eines NST und eines lobulären Mammakarzinoms	62
Abbildung 4. 3: Das histopathologische Bild eines G1, eines G2 und eines G3 Mammakarzinoms	64
Abbildung 4. 4: Das immunhistochemische Bild eines ER/PR-positiven und eines negativen Mammakarzinoms	66
Abbildung 4. 5: Das immunhistochemische Bild eines HER2/neu-negativen und eines positiven Mammakarzinoms	69
Abbildung 4. 6: Das immunhistochemische Bild eines hoch-proliferativen Mammakarzinoms	70
Abbildung 4. 7: Das histopathologische Bild der L1, V1 und Pn1	71
Abbildung 5. 1: Primäre Operation vs. NACT im Zeitverlauf 2007-2016	72
Abbildung 5. 2: Primäre Operation vs. NACT nach Alter	73
Abbildung 5. 3: Primäre Operation vs. NACT nach Menopausenstatus	74
Abbildung 5. 4: Operation vs. NACT nach Seitenlokalisierung	74
Abbildung 5. 5: Primäre Operation vs. NACT nach Lokalisation des Tumors in Quadranten	75
Abbildung 5. 6: Primäre Operation vs. NACT nach klinischem Tumorgroße	76
Abbildung 5. 7: Primäre Operation vs. NACT nach Nodalstatus	76
Abbildung 5. 8: Primäre Operation vs. NACT nach histologischem Tumortyp im Biopsat	77
Abbildung 5. 9: Primäre Operation vs. NACT nach Grading im Biopsat	77
Abbildung 5. 10: Primäre Operation vs. NACT nach Hormonrezeptor-Status im Biopsat	78
Abbildung 5. 11: Primäre Operation vs. NACT nach HER2/neu-Status im Biopsat	79
Abbildung 5. 12: Primäre Operation vs. NACT nach Ki67 im Biopsat	79
Abbildung 5. 13: Primäre Operation vs. NACT nach molekulare Subtypisierung im Biopsat	80
Abbildung 5. 14: Schematische Darstellung der Diskrepanz der molekularen Subtypen in K1.1	87
Abbildung 5. 15: Schematische Darstellung der Diskrepanz der Biomarker in K1.1	88
Abbildung 5. 16: Schematische Darstellung der Konversion der molekularen Subtypen in K1.2.2	98
Abbildung 5. 17: Schematische Darstellung der Konversion der Biomarker in K1.2.2	99
Abbildung 6. 1: Tumorheterogenität und klonale Selektion nach NACT und non-pCR in der klinischen Praxis	125

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. 1: International anerkannte sonographische Dichtekategorien der Brust.....	21
Tabelle 1. 2: Beurteilungskategorien für die Sonographie nach BI-RADS	22
Tabelle 1. 3: International anerkannte mammographische Dichtekategorien der Brust	24
Tabelle 1. 4: Klinische T-Klassifikation des in-situ und invasiven Mammakarzinoms.....	31
Tabelle 1. 5: Klinische N-Klassifikation des invasiven Mammakarzinoms.....	32
Tabelle 1. 6: Pathologische N-Klassifikation der regionären Lymphknotenmetastasen.....	32
Tabelle 1. 7: Klinische Stadien der Mammatumoren	33
Tabelle 1. 8: Wichtige prognostische und prädiktive Faktoren beim Mammakarzinom	34
Tabelle 1. 9: Aktuelle Empfehlung zur molekulare Subtypisierung des Mammakarzinoms nach Perou	41
Tabelle 4. 1: Kriterien des Gradings für das invasive Mammakarzinom nach Elston und Ellis 1991	63
Tabelle 4. 2: Nottingham-Prognose-Index nach Galea 1992	63
Tabelle 4. 3: Immunreaktiver Score nach Remmele und Stegner 1987	65
Tabelle 4. 4: HER2/neu IHC Score nach Wolff 2013.....	67
Tabelle 5. 1: Kohorte K1.1: anamnestiche-, klinische-, histologische- und Versorgungsdaten	82
Tabelle 5. 2: Kohorte K1.2.2: anamnestiche-, klinische-, histologische- und Versorgungsdaten	83
Tabelle 5. 3: Biomarker Expression und molekulare Subtypisierung am Biopsat und Resektat in K1.1	85
Tabelle 5. 4: Diskrepanz des histologischen Tumortyps zwischen Biopsaten und Resektaten in K1.1	89
Tabelle 5. 5: Diskrepanz des Differenzierungsgrades zwischen Biopsaten und Resektaten in K1.1.....	89
Tabelle 5. 6: Diskrepanz im Östrogen-Rezeptor-Status zwischen Biopsaten und Resektaten in K1.1	90
Tabelle 5. 7: Diskrepanz im Progesteron-Rezeptor-Status zwischen Biopsaten und Resektaten in K1.1	90
Tabelle 5. 8: Diskrepanz im HER2/neu-Status zwischen Biopsaten und Resektaten in K1.1.....	91
Tabelle 5. 9: Diskrepanz der Proliferationsaktivität zwischen Biopsaten und Resektaten K1.1	92
Tabelle 5. 10: Diskrepanz bei Nachweis einer Lymphangiosis carcinomatosa zwischen in K1.1	92
Tabelle 5. 11: Diskrepanz bei Nachweis einer Hämangiosis carcinomatosa zwischen in K1.1	93
Tabelle 5. 12: Diskrepanz bei Nachweis einer perineuralen Invasion in K1.1	93
Tabelle 5. 13: Diskrepanz-Rate zwischen Biopsaten und Resektaten bei primärer Operation in der Literatur	94
Tabelle 5. 14: Diskrepanz und TumorgroÙe, histolog. Typ, Art der Biopsie und Anzahl der Biopsaten und p-Werte..	95
Tabelle 5. 15: Biomarker Expression und molekulare Subtypisierung am Biopsat und Resektat in K1.2.2	96
Tabelle 5. 16: Diskrepanz des histologischen Tumortyps zwischen Biopsaten und Resektaten in K1.2.2	100
Tabelle 5. 17: Diskrepanz im Östrogenrezeptor-Status zwischen Biopsaten und Resektaten in K1.2.2.....	100
Tabelle 5. 18: Diskrepanz im Progesteronrezeptor-Status zwischen Biopsaten und Resektaten in K1.2.2	101
Tabelle 5. 19: Diskrepanz im HER2/neu-Status zwischen Biopsaten und Resektaten in K1.2.2.....	101
Tabelle 5. 20: Diskrepanz der Proliferationsaktivität zwischen Biopsaten und Resektaten in K1.2.2.....	102
Tabelle 5. 21: Diskrepanz bei Nachweis einer Lymphangiosis carcinomatosa in K1.2.2.....	102
Tabelle 5. 22: Diskrepanz bei Nachweis einer Hämangiosis carcinomatosa in K1.2.2.....	103
Tabelle 5. 23: Diskrepanz bei Nachweis einer perineuralen Invasion in K1.2.2	103
Tabelle 5. 24: Diskrepanz-Rate zwischen Biopsaten und Resektaten nach NACT, ohne pCR in der Literatur.....	104

Abkürzungsverzeichnis

ACR	American College of Radiologists
ADH	Atypical ductal hyperplasia
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ATM	Ataxia telangiesctasia mutated
BARD1	BRCA1 associated ring domain 1
BI-RADS	Breast imaging-reporting and data system
BET	Brusterhaltende Therapie
BMI	Body mass index
BRCA	Breast Cancer Gene
bzw.	Beziehungsweise
CAP	College of American Pathologists
CBE	Clinical breast examination
cCR	Clinical complete response
CDH1	Cadherin 1
CHEK2	Checkpoint kinase 2
CISH	Chromogene-in-situ-Hybridisierung
cm	Centimeter
CNB	Core-needle-biopsy
DCIS	Ductal carcinoma in situ
DFS	Disease free survival
DK-FBEK	Deutsches Konsortium für familiären Brust- und Eierstockkrebs
EAT	Erweiterte adjuvante Therapie
ER	Estrogen Receptor
etc.	Et cetera
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
FNAC	Fein needle aspiration cytology
G	Gauge
ggf.	Gegebenenfalls

GFG	Gesichtsfeldgröße
Gy	Gray
HER2	Human epidermal growth factor receptor 2
HPF	High power fields
HR	Hormone receptors
HRT	Hormone replacement therapy
IARC	International agency for research on cancer
IAT	Initiale adjuvante Therapie
IRS	Immunoreactive Score
IHC	Immunohistochemistry
LIN	Lobular intraepithelial neoplasia
MG	Mammographie
mm	Millimeter
MRT	Magnetic resonance tomography
MSP	Mammographie Screening-Programm
NACT	Neo-adjuvant chemotherapy
NGS	New Generation Sequencing
PALB2	Partner and localizer of BRCA2
pCR	Pathologic complete remission
PR	Progesterone receptor
RKI	Robert Koch Institut
OS	Overall survival
PST	Primäre Systemtherapie
SISH	Silber-verstärkte-in-situ-Hybridisierung
SLNB	Sentinel lymph node biopsy
TNM	Tumor, Nodus, Metastase
TP53	Tumor protein 53
V.a.	Verdacht auf
VSB	Vacuum-assisted stereotactic biopsy
vs.	Versus
WHO	World Health Organization
z.B.	Zum Beispiel

Bibliographische Beschreibung

Argyriadis, Athanasios

Korrelation von Biopsaten und postinterventionellen Resektaten bei
Mammakarzinom: eine retrospektive Kohortenanalyse

Philipps-Universität Marburg, Dissertation

157 Seiten, 205 Literaturangaben, 25 Abbildungen, 35 Tabellen

1 Einleitung

1.1 Epidemiologische Daten

Die Internationale Agentur für Krebsforschung (IARC) der Weltgesundheitsorganisation (WHO) geht in ihren neuesten Prognosen davon aus, dass sich die Zahl der Krebsfälle weltweit bis 2040 auf 29-37 Millionen verdoppeln wird. Das Mammakarzinom ist mit etwa 31% die häufigste Krebserkrankung bei Frauen in allen Industrieländern. Seit den 1980er Jahren ist die Zahl der Fälle in Deutschland auf das Doppelte gestiegen: Ungefähr 70.000 Mal pro Jahr wird in Deutschland die Diagnose eines Mammakarzinoms bei einer Frau gestellt, ungefähr 700 Mal bei einem Mann. Zusätzlich treten jährlich über 6.500 in-situ Karzinome auf. Über 17.850 Frauen und 156 Männer sterben jährlich daran (Robert Koch-Institut 2016). Derzeit erkrankt eine von acht Frauen im Laufe ihres Lebens an einem Mammakarzinom. Der Hauptrisikofaktor ist das Alter. Das mittlere Erkrankungsalter für Brustkrebs liegt mit 64 Jahren einige Jahre unter dem Durchschnittsalter aller Krebserkrankungen. Jede vierte Patientin mit Mammakarzinom ist jünger als 55 Jahre und jede zehnte jünger als 45 Jahre alt (Robert Koch-Institut 2016).

Nach Einführung des Mammographie Screening-Programms (MSP) in Deutschland für Frauen von 50 bis 69 Jahren - je nach Region zwischen 2005 und 2009 - stiegen die Erkrankungsraten in der entsprechenden Altersgruppe zunächst sprunghaft an. Seit 2009 gehen diese kontinuierlich zurück und liegen nur noch leicht über dem Ausgangsniveau. Diese Entwicklung zeigt, dass es durch das MSP zu einer deutlich früheren Tumorerkennung kommt (Uleer 2020).

Die Mortalitätsrate bleibt - trotz steigender Anzahl an Neuerkrankungen – seit 2008 stabil. Die Behandlung des Mammakarzinoms führt heute mit gezielteren Therapiekonzepten häufiger zur Heilung. Die Behandlungsqualität ist in den letzten 10 Jahren durch eine verbesserte Früherkennung, neue Therapiestrategien (operativ, strahlentherapeutisch und medikamentös) und

die interdisziplinäre Betreuung in zertifizierten Zentren gestiegen. Fünf Jahre nach der Diagnose sind ca. 88% der Patientinnen und 77% der Patientin noch am Leben. Das relative 10-Jahre-Überleben nach der Diagnose beträgt 82% für Frauen und 72% für die Männer (Robert Koch-Institut 2016). Das lebenslange Risiko an Mammakarzinom zu erkranken oder zu sterben wurde im Jahr 2008 für Frauen in Deutschland jeweils ca. 13% und etwas mehr als 3% berechnet (Statista 2012).

1.2 Risikofaktoren des Mammakarzinoms

Bisher gibt es keine monokausale Ursache für die Entstehung eines Mammakarzinoms. Daher ist die Karzinogenese basierend auf zahlreichen epidemiologischen Studien, als ein multifaktorielles Geschehen aufzufassen.

Folgende Risikofaktoren wurden für die Entstehung des Mammakarzinoms identifiziert (Fasching et al. 2020):

1. Höheres Lebensalter
2. Genetische Prädisposition
3. Familiäre Belastung
4. Eigenanamnestische Faktoren (nicht-proliferative Läsionen, proliferative Läsionen +/- Atypien, Hochrisikoläsionen z. B. ADH, LIN, DCIS oder invasives Mammakarzinom)
5. Mammographische Brustdichte
6. Thorax Bestrahlung
7. Diabetes mellitus Typ II
8. Anzahl der Menstruationszyklen im Laufe des Lebens (frühe Menarche, späte Menopause)
9. Mütterliche Schwangerschaftsfaktoren
 - Präeklampsie → Risikoreduktion
 - Geringe körperliche Aktivität → Risikoerhöhung
10. Sozial definierte Risikofaktoren
 - Geringe Geburtenzahl oder keine Schwangerschaft
 - Höheres Alter bei erster Geburt

11. Keine oder kurze Stillperioden
12. Kachexie mit BMI < 18.5 und Adipositas mit BMI besonders > 40
13. Nahrungszusammensetzung
14. Hormontherapie (HRT mit Östrogen/Gestagen-Kombination in der Postmenopause)
17. Alkoholkonsum
18. Nikotin
19. Schlafmangel (Nacht- / Schichtarbeit)
20. Verminderte körperliche Aktivität
21. Endokrine Disruptoren während der fetalen und frühkindlichen Entwicklung
22. Einwirkung kanzerogener Substanzen / Arbeitsstoffe
23. Exposition gegenüber ionisierender Strahlung

Das weibliche Geschlecht und zunehmendes Alter sind die beiden wichtigsten Risikofaktoren für das Mammakarzinom (Siegel et al. 2019). Es wird auch durch toxische Faktoren wie zum Beispiel Rauchen (Jones et al. 2017), hoher Alkoholkonsum und Strahlenexposition der Brust im Kindes-, Jugend- und frühen Erwachsenenalter erhöht (AGO 2020). Die frühe Menarche und die späte Menopause (Possinger 2006), sowie die Nulliparität (Mettlin 1994) sind ebenfalls negativ wirkende Faktoren. Stillen, insbesondere langen Laktationsperioden wirken hingegen protektiv gegen die Entstehung des Mammakarzinoms (Zhou et al. 2015; Unar-Munguía et al. 2017). Längere Stillperioden mindern nicht nur das Risiko der Entwicklung von Brustkrebs, sondern auch das der Entstehung des Endometrium- und Eierstockkrebs. Das Brustkrebsrisiko reduziert sich für 12 Monate Stillen um etwa 4%, zusätzlich zu einer Risikominderung, die direkt auf die Geburt eines Kindes zurückzuführen ist. Ein geringeres Brustkrebsrisiko von ca. 2% kann durch ausschließliches Stillen über mindestens 6 Monate erreicht werden (Scocciati et al. 2015).

Prämaligene Läsionen mit einem erhöhten Entartungsrisiko in der Eigenanamnese steigern das Risiko für die Entwicklung eines Mammakarzinoms (Hartmann et al. 2015). Es wurde gezeigt, dass die Inzidenz von invasiven und in-situ Mammakarzinomen 29% für 25 Jahren nach der

Diagnose einer atypischen duktaalen Hyperplasie (ADH) ist. Das Risiko ist höher bei Patienten, bei denen die ADH mit einer Stanzbiopsie (CNB) diagnostiziert wurde, im Vergleich zu den Patienten mit ADH im chirurgischen Resektat. Mehrere familiäre und Lebensstil-Faktoren können dieses Risiko beeinflussen, weshalb die Autoren keine intensivierete Vorsorge oder risikoreduzierenden Maßnahmen bei Patienten mit ADH ohne weitere Risikofaktoren empfehlen (Hartmann et al. 2015).

Lebensstil-Faktoren wie zum Beispiel verminderte körperliche Aktivität, unausgewogene Ernährung und das hieraus resultierende Übergewicht gelten als wichtige Risikofaktoren (Iyengar et al. 2019; Kehm et al. 2020). Für eine Korrelation zwischen Anwendung von Aluminium-enthaltenden Deodorant und Brustkrebsrisiko gibt es aktuelle keine Evidenz (Allam 2016). Kaffeekonsum erscheint einen protektiven Effekt auf die Entstehung von Östrogen-negativen Mammakarzinomen zu haben (Li et al. 2013).

Der exogene Hormoneinfluss im Sinne einer oralen Kontrazeption in der Prämenopause oder einer HRT in der Postmenopause und das Risiko für Brustkrebs wurde bereits intensiv untersucht und kontrovers diskutiert. Es wurde in verschiedenen Studien ein unterschiedlich hoher Anstieg des Brustkrebsrisikos unter HRT - vor allem unter Kombinationen von Östrogen und einem synthetischen Gestagen - bei unterschiedlich langer Einnahme festgestellt (Banks et al. 2003; Rossouw et al. 2009). Laut der aktuellen Datenlage steigt durch die Einnahme einer oralen Kontrazeption das Risiko eines Mammakarzinoms bei den prämenopausalen Frauen nur minimal und ohne Risikoerhöhung, an einem Mammakarzinom zu versterben. Eine längerfristige HRT wird in der Postmenopause generell nicht empfohlen. Das Risiko für Mammakarzinom ist mit einer Kombinationstherapie nach einer fünfjährigen Anwendung erhöht. Eine alleinige Therapie mit Östrogenen könnte eventuell protektiv gegen Mammakarzinom wirken, wird aber nur bei Frauen bei Zustand nach Hysterektomie empfohlen, weil sie das Risiko für Endometriumkarzinom relevant erhöhen kann (Anderson 2004; Manson et al. 2017).

Bei etwa einem Viertel aller Frauen mit Brustkrebs finden sich vermehrt Brustkrebserkrankungen in der Familie. Dies kann auf eine genetische Prädisposition hinweisen. Allerdings lässt sich eine bekannte Mutation nur in maximal 10% der Mammakarzinome nachweisen (Greene 1997). Mutationen in zwei Genen, das *BRCA-1* und *BRCA-2* sind hoch penetrant und mit deutlicher Risikoerhöhung assoziiert. Ungefähr die Hälfte der genetisch prädestinierten Brustkrebsfälle geht auf Mutationen dieser Gene zurück (Hauke et al. 2018). Die Wahrscheinlichkeit an Mammakarzinom zu erkranken liegt bei einer Mutation in diesen Genen bei bis zu 85%. Andere Gene wie *TP53*, *PALB2* und *CDH1* lassen die Vermutung zu, dass es ebenfalls um Gene mit deutlich erhöhtem Risiko handelt. Jedoch liegen prospektive und altersabhängige Penetranzen noch nicht vor (Antoniou et al. 2014; Couch et al. 2017; Hauke et al. 2018). Daneben wurden zahlreiche moderat- und niedrig-penetrante Genvarianten identifiziert (*RAD51C*, *RAD51D*, *BARD1*, *ATM*, *CHEK2*, etc.), die wahrscheinlich vor allem in ihrer kombinierten Wirkung für einen Großteil der *BRCA-1/-2*-negativen familiären Mammakarzinome verantwortlich sind (Buys et al. 2017). Einige Genmutationen befinden sich gehäuft in spezifischen Subtypen des Mammakarzinoms, wie zum Beispiel die *CHEK2*-Mutation bei *HER2/neu*-positiven- oder die *BARD1*-Mutation bei triple-negativen Tumoren (Hauke et al. 2018; Shimelis et al. 2018). Basierend auf der genetischen Analyse von mehr als 21.000 Familien in Deutschland definierte das deutsche Konsortium familiärer Brust- und Eierstockkrebs (DK-FBEK) im Jahr 2016 die Kriterien, die die Wahrscheinlichkeit auf das Vorliegen eines hereditären Mammakarzinoms erhöht. Bei der folgenden familiären Risikokonstellationen sollte auf Mutationen der Risikogenen getestet werden (AGO 2020):

Patientinnen/Klientinnen aus Familien mit folgenden Merkmalen (mütterlicherseits oder väterlicherseits):

1. mindestens 3 an Brustkrebs erkrankten Frauen, unabhängig vom Alter
2. mindestens 2 an Brustkrebs erkrankten Frauen, von denen eine vor dem 51 Lebensjahr
3. mindestens einer an Brust- und einer an Eierstockkrebs erkrankter Frau

4. mindestens einer an Brust- und Eierstockkrebs erkrankter Frau
5. mindestens zwei an Eierstockkrebs erkrankten Frauen
6. mindestens einer an bilateralem Brustkrebs erkrankten Frau, vor dem 51 Lebensjahr
7. mindestens einer an Brustkrebs erkrankten Frau, vor dem 35 Lebensjahr
8. mindestens einem an Brustkrebs erkrankten Mann und einer/einem weiteren Erkrankten an Brust-/Eierstockkrebs

Frauen mit:

1. eigener Erkrankung mit triple-negativem Brustkrebs, vor dem 61 Lebensjahr
2. eigener Erkrankung mit Eierstockkrebs
3. eigener Erkrankung mit Brust-/Eierstockkrebs und therapeutischer Relevanz

Somatische Mutationen sind häufig die Folge von fehlerhafter DNA-Replikation, exogener oder endogener Mutagen-Exposition, enzymatischer Modifikation der DNA oder fehlerhafter DNA-Reparatur. Unterschiedliche Mutationsprozesse erzeugen häufig unterschiedliche Kombinationen von Mutationstypen, die in der Literatur als ‚Signaturen‘ bezeichnet werden. In den meisten Krebserkrankungen wurden mindestens zwei Mutationssignaturen beschrieben. Es erscheint wahrscheinlich zu sein, dass einige Krebsarten ein komplexeres Repertoire an Mutationsprozessen aufweisen als andere. Neue Entwicklungen, wie das ‚Next Generation Sequencing‘ (NGS) geben die Möglichkeit mehrere Mutationen in einem Tumor zu untersuchen, die führende (‚driver-mutation‘) von den nicht führenden (‚passenger-mutation‘) Mutationen zu differenzieren, um unser Verständnis der Ätiologie sowie unsere Präventions- und Behandlungsstrategien zu verbessern (Alexandrov et al. 2013). Nik-Zainal et al. haben Gensequenzen aus dem gesamten Genom von 560 Mammakarzinomen, um das Verständnis der ‚driver‘ Mutationen und der Mutationsprozesse zu verbessern. Einige Mutationen werden in der Keimbahn vererbt, die meisten treten jedoch in den somatischen Zellen während des Lebens der Patienten auf, zusammen mit vielen ‚passenger‘ Mutationen, die

nicht an der Krebsentstehung beteiligt sind. Mindestens 18 Mutationssignaturen tragen zu den gefundenen somatischen Mutationen bei, 93 mutierte Krebsgene (31 dominant, 60 rezessiv, 2 unsicher) sind an der Entstehung der Krankheit beteiligt (Nik-Zainal et al. 2016). Die Gene, die die wesentliche Mehrheit der Treibermutationen beherbergen, sind bekannt. Obwohl fast alle Brustkrebsarten mindestens eine identifizierbare Treibermutation aufweisen, ist die Anzahl mit nur einem identifizierten Treiber möglicherweise überraschend. Daher ist eine weitere Untersuchung und Analyse der Gesamtgenomsequenzen von Brustkrebspatientinnen erforderlich, um das Verständnis der somatischen Mutationsgrundlage der Krankheit zu vervollständigen.

1.3 Methoden der Früherkennung

Die Früherkennung des Mammakarzinoms im Sinne einer Sekundärprävention und die damit verbundene frühe therapeutische Intervention führen zweifellos zu einer Überlebensverbesserung. Ziel ist einerseits die Anzahl der in höheren Stadien entdeckten Karzinome zu verringern und damit die Brustkrebssterblichkeit effektiv zu senken und andererseits die Verbesserung der Heilungschancen durch weniger radikale und damit weniger belastende Therapieansätze (S3-Leitlinie 2020). Die Früherkennungsuntersuchungen sind nicht ausschließlich mit Nutzen, sondern ebenso mit Risiken verbunden. Durch die Diagnose und Therapie von Befunden, wie gutartigen Tumoren und Präkanzerosen z. B. DCIS oder wenig aggressiven Mammakarzinomen, kommt es zur ‚Überdiagnose‘ und ‚Übertherapie‘ von Erkrankungen, die nie symptomatisch oder lebensbedrohlich werden würden. Solche Diagnosen und Therapien sind nicht nur psychisch für die Patientinnen belastend, sondern zusätzlich wirtschaftlich ungünstig für das Gesundheitssystem (Myers et al. 2015; van Luijt et al. 2016).

1.3.1 Tastuntersuchung

Die Untersuchung der Brust ist bezüglich der Früherkennung ein essentielles Element (AGO 2020). Sie kann im Sinne einer Selbstuntersuchung durch die

Frauen oder einer ärztlichen Leistung im Rahmen der gynäkologischen Vorsorge durchgeführt werden. Die Selbstuntersuchung der Brust durch die Frau sollte bereits ab dem 20.-30. Lebensjahr begonnen werden und optimaler Weise jeweils zu Beginn des Zyklus (um den 4.-6. Zyklustag) erfolgen. Der Frau sollten ausreichend Information und Anleitung durch ihren Arzt geboten werden, um die Genauigkeit der Methode zu verbessern und das Vertrauen der Frau in ihre eigene diagnostische Kompetenz zu erhöhen (Lux et al. 2005). Die Selbstuntersuchung bewirkt zwar eine Bewusstseinsförderung der Frauen für präventive Maßnahmen, hat aber keine signifikante Auswirkung auf die Mortalität des Mammakarzinoms (McCready et al. 2005). Die klinische Brustuntersuchung (CBE) durch den Frauenarzt, die sich aus der Inspektion und der Palpation der Mammæ und der Lymphabflusswege zusammensetzt, sollte ab dem 30. Lebensjahr jährlich durchgeführt werden (S3-Leitlinie 2020). Ihre Qualität ist von der Erfahrung des untersuchenden Arztes abhängig. Die Sensitivität und Spezifität liegen bei qualifiziertem Personal bis 59% und 93% (Bobo et al. 2000). Die Rate der falsch-positiven Befunde ist erhöht, wenn Mammæ höherer Dichte untersucht werden (Oestreicher et al. 2002).

1.3.2 Sonographie

Die Ultraschalluntersuchung mit Hochfrequenz – Schallköpfen (10-15 MHz) ist eine sensitive Methode zum Nachweis von Brusttumoren (Lux et al. 2005). Sie stellt die wichtigste komplementäre diagnostische Methode neben der Mammographie besonders bei dichtem Brustdrüsenparenchym dar.

Die Indikationen zur Durchführung einer Mammasonographie sind (Lux et al. 2005, S3-Leitlinie 2020):

1. Abklärung auffälliger Tastbefunde
2. Abklärung auffälliger mammographischer Befunde
3. Beurteilung bei mammographisch dichtem Drüsenparenchym
4. Vorsorge bei Hochrisikopatienten
5. Unterstützung invasiver Techniken in der Mammadiagnostik und Therapie

Die Einteilung der Brustdichte bei der Sonographie erfolgt in drei Kategorien nach ACR (Tab. 1.1). Die endgültige Diagnosestellung erfolgt dann nach der geltenden BI-RADS Klassifikation (Tab. 1.2). Zum alleinigen Einsatz von Sonographie zur Früherkennung liegen keine Studien vor, weshalb die Sonographie für das systematische Screening nicht empfohlen wird (S3-Leitlinie 2020).

Als neueres bildgebendes Verfahren zur Ergänzung der sonographischen Diagnostik steht seit weniger Jahren die Elastographie in zwei Formen, die Strain-Elastographie und die Shear-Wave-Elastographie zur Verfügung. Sie liefert Zusatzinformationen, welche bei der Entscheidung bezüglich der Notwendigkeit einer weitergehenden invasiven Abklärung bei unklaren und suspekten Befunden, sowohl in der Brust als auch in der Lymphabflusswege erforderlich ist (Farooq et al. 2019; Wang et al. 2019). Weitere technologische Erweiterungen wie die automatisierte 3D-Sonographie konnten bislang keine Vorteile bezüglich Sensitivität und Spezifität ermitteln (S3-Leitlinie 2020).

ACR	Beschreibung
a	Brüste sind homogen - Fett
b	Brüste sind homogen - fibrograndulär
c	Brüste sind inhomogen

Tabelle 1. 1: International anerkannte sonographische Dichtekategorien der Brust (Quelle: ACR 2013)

BI-RADS	Beschreibung	Empfehlung
0	Beurteilung unvollständig	Weitere Bildgebung
1	Unauffällige Mammasonographie	
2	Gutartiger Befund	
3	Wahrscheinlich benigner Befund	Verlaufskontrolle in 6 Monaten
4	Möglicherweise maligner Befund	Histologische Sicherung
a	Geringes Malignomrisiko	
b	Mittelgradiger V.a. Malignität	
c	Mässig suspekter Läsion ohne klassische Malignitätskriterien	
5	Typischerweise maligner Befund	Histologische Sicherung
6	Histologisch gesichertes Malignom	Therapie

Tabelle 1. 2: Beurteilungskategorien für die Sonographie nach BI-RADS (Quelle: ACR 2013)

1.3.3 Mammographie

Die Mammographie ist ein diagnostisches Verfahren, welches auf Röntgenstrahlen basiert. Sie ist die wichtigste bildgebende Methode für die Diagnose kleiner Karzinome und karzinom-assoziierten Mikrokalks bei asymptomatischen Frauen. Die Mammographie wird in Deutschland seit den 1970er eingesetzt. Ihre Sensitivität liegt zwischen 77% und 95% (Van Dijck et al. 1996) mit einer Spezifität bis 96% (Turnbull et al. 2010). Die Untersuchung wird standardmäßig in zwei Ebenen, craniocaudal und mediolateral, durchgeführt und weist eine Strahlenexposition von 1-2 mGy auf. Die Qualität der Bilder wird nach den PGMI-Kriterien evaluiert (Perfekt, Gut, Mittelmäßig, Inadäquat) um eine sichere Diagnosestellung und eine gute Reproduzierbarkeit der Untersuchung zu garantieren (S3-Leitlinie 2020).

Die Indikationen zur Durchführung einer Mammographie sind die folgende (S3-Leitlinie 2020):

1. Zustand nach Mammakarzinom
2. Anamnestisch Mammakarzinom in der weiblichen Linie 1. Grades, bei Frauen außerhalb der Altersgruppe 50-69 Jahre

3. Knoten in der Brust
4. Palpatorisch unklarer Befund der Brust
5. Einziehung der Haut oder der Brustwarze
6. Ekzematöse Veränderungen der Mamille (Morbus Paget)
7. Lymphknotenvergrößerung axillär oder supraklavikulär
8. Umschriebene einseitige Schmerzhaftigkeit, auch ohne Testbefund
9. Mammographische, histologische oder klinische Befunde, die ein erhöhtes Krebsrisiko erwarten lassen
10. Mastitis non-puerperalis
11. Vor korrigierenden operativen Eingriffen (Reduktion, Symmetriangleichung, Augmentation)

Mammographisch wird das Gewebe nach Dichte in vier Kategorien eingestuft (Tab. 1.3). Die endgültige Diagnosestellung erfolgt nach der geltenden BI-RADS Kriterien (Tab. 1.2).

1.3.4 Mammographie Screening-Programm (MSP)

Mehrere randomisierte Studien zeigten, dass durch ein systematisches Mammographie-Screening die Brustkrebssterblichkeit um mehr als 20% reduziert werden kann (Nyström et al. 2002). Infolgedessen wurde zum 1. Januar 2004 vom Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen in Deutschland ein bundesweites und flächendeckendes Mammographie-Screening-Programm initiiert. Im Jahr 2005 begann das MSP in ersten zertifizierten Screening-Einheiten. Aktuell erhalten mehr als 10 Millionen Frauen (Bock et al. 2009) zwischen 50 und 69 Jahren alle 2 Jahre eine schriftliche Einladung zur Teilnahme am Screening (Kreienberg 2006). Als besondere Merkmale des deutschen MSP gelten das hohe Maß der Qualitätssicherung auch im internationalen Vergleich und die damit verbundene apparative und personelle Qualität. Die Aufnahmen werden von zwei erfahrenen Ärzten unabhängig voneinander nach dem ‚vier-Augen-Prinzip‘ befundet und bei abweichenden Ergebnissen von einer sogenannten ‚Konsensuskonferenz‘ evaluiert. Nach Erhebung des mammographischen Befundes sollte die weitere Abklärung innerhalb von einer Woche erfolgen, um

die psychische Belastung der Patientinnen möglich gering zu halten. Zur Sicherung einer bestmöglichen Behandlung soll die weiterführende Diagnostik und Therapie von im Screening detektierten Mammakarzinome in einem der ca. 300 von der deutschen Krebsgesellschaft e .V. zertifizierten Brustzentren erfolgen (S3-Leitlinie 2020). Die Einladungsrate lag im Jahr 2009 bei ca. 82%, im Jahr 2010 bei ca. 91%. Die Teilnehmerate blieb konstant bei 54% (MSP 2010; MSP 2014; MSP 2017). Seit der Einführung des MSP in Deutschland konnte die Brustkrebs-Mortalität signifikant um 25.8% für die Altersgruppe 50-59 Jahre und 21.2% für die Altersgruppe 60-69 Jahre gesenkt werden. Es konnte des Weiteren eine Reduktion der UICC-Stadien III und IV um 24.8% und 16.5% gezeigt werden. Ein Rückgang der Mastektomien zugunsten brusterhaltenden Operationen um 29% konnte bereits in den ersten 10 Jahren gezeigt werden (Katalinic et al. 2019). Es wird aktuell im Rahmen der MSP in prospektiven Studien untersucht, ob der zusätzliche Einsatz von weiteren brustdiagnostischen Untersuchungsverfahren wie z.B. die Kernspintomographie eine zusätzliche Senkung der Mortalität erreichen können (Uleer 2020).

ACR	Beschreibung
a	Fetttransparent
b	Mit fibroglandulären Strukturen (mäßige Durchsichtigkeit)
c	Heterogen dicht (verringert die Empfindlichkeit)
d	Extrem dicht (Läsionen nicht mehr erkennbar)

Tabelle 1. 3: International anerkannte mammographische Dichtekategorien der Brust (Quelle: ACR 2013)

1.3.5 Magnetresonanztomographie (MRT)

Die Kernspin- oder Magnetresonanztomographie oder die Kontrastmittel-MR-Mammographie kann kleine Karzinome zur Darstellung bringen, welche in den

oben dargestellten, konventionellen Methoden schwer zu diagnostizieren sind. Mit einer Sensitivität von 90% bis 98%, gilt die MRT als die sensitivste Methode. Allerdings ist die Spezifität mit 30% bis 70% deutlich geringer (Lux et al. 2005). Aufgrund dessen sollte die MRT dann zum Einsatz gebracht werden, wenn spezielle Fragestellungen zu evaluieren sind, welches nicht durch konventionelle diagnostische Verfahren beantwortet werden können (Schnall et al. 2005).

Die folgenden Indikationen gelten für den Einsatz der MRT (AGO 2020):

1. Unklare Sonographie- und Mammographie-Befunde bei Narben nach Operationen
2. Fibrose nach Strahlenbehandlung wegen eines Mammakarzinoms
3. Unklare Sonographie-Befunde der Brust nach Aufbauplastik wegen eines Mammakarzinoms
4. Junge Frauen mit extrem dichtem Brustdrüsengewebe
5. Gesicherter Lymphknotenbefall eines axillären Lymphknotens bei unauffälliger Sonographie und Mammographie
6. Vermutete Multizentrität
7. Präoperatives lokales Staging bei vermuteter Multifokalität
8. Präoperatives lokales Staging bei invasiv-lobulärem Mammakarzinom
9. Intensivierte Früherkennung bei Frauen mit hohem Brustkrebsrisiko (informative genetische Testung)

Sie wird als Ergänzung zur konventionellen Mammographie eingesetzt, vor allem bei (jüngeren) Frauen mit schwerer Beurteilbarkeit aufgrund dichten Brustdrüsengewebes. In zwei randomisierten klinischen Studien fand sich allerdings kein Einfluss der ergänzenden MRT auf die krebsspezifische Mortalität (Turnbull et al. 2010). Das Gewebe wird nach Dichte analog zur Mammographie in vier Kategorien eingestuft (Abb. 1.3). Die endgültige Diagnosestellung erfolgt nach der geltenden BI-RADS Kriterien (Abb. 1.2).

1.4 Minimal-invasive diagnostische Methoden

Durch die Früherkennungsuntersuchungen werden zunehmend tastbare und nicht tastbare, abklärungsbedürftige Befunde entdeckt, die eine zytologische oder histopathologische Evaluation zur Diagnosestellung benötigen. Der Untersucher muss nach klinischer Verdachtsdiagnose, Größe und Lage des Befundes, Vorliegen von Mikroverkalkungen, Verfügbarkeit und Kosten entscheiden, welche Methode er zur Gewebeentnahme auswählt. Zur Verfügung stehen minimal-invasive perkutane und operative Methoden. Vorteile der ersten sind, dass diese kostengünstig ambulant durchzuführen sind und das Risiko einer Vollnarkose kann von der Patientin vermieden werden kann. Um eine hohe Treffsicherheit zu erreichen muss eine enge Korrelation mit der im Vorfeld durchgeführten Bildgebung gewährleistet sein.

Bezüglich Verschleppung von Tumorzellen haben Santiago et al. 4010 Fälle untersucht, bei denen eine minimal invasive Biopsie aus der Brustdrüse entnommen wurde und lediglich 8 Fälle mit Verschleppung von Tumorzellen identifiziert. Als Risikofaktor bezogen auf der Technik wurde die mehrfache Insertion der Biopsienadel beschrieben. In den beschriebenen 8 Fällen wurden unterschiedliche Tumorbiologien (NST, schlecht differenzierte und TNBC Tumore) beschrieben. Es wurde allerdings zusätzlich beobachtet, dass die neue Implantation der Zellen entlang des Biopsiekanals nicht zu einem weiteren Wachstum von malignen Tumoren - also Lokalrezidiven oder zusätzlichen Tumorherden - führte, da die Zellen die neue Implantation nicht überleben konnten. Die Autoren schlussfolgerten aus ihren Ergebnissen, dass die Verschleppung von malignen Zellen nach perkutaner Biopsie selten ist (ca. 0.2%), jedoch auftreten kann und vermutet werden sollte, wenn sich im Krankheitsverlauf oberflächliche, linear orientierte Herden oder Verkalkungsstrecken bilden, die sich in die Haut hinein oder darunter erstrecken. Dieses Progressionsmuster sollte insbesondere bei TNBC kritisch betrachtet werden, da es eine wichtige Rolle bezüglich des operativen und strahlentherapeutischen Vorgehens spielen könnte (Santiago et al. 2017).

1.4.1 Feinnadelaspirationszytologie (FNAC)

Seit vielen Jahrzehnten wird die FNAC zur Abklärung von suspekten Herdbefunden eingesetzt. Sie wird als sonographisch gesteuerte minimal-invasive Methode im Jahr 1987 beschrieben (Fornage 1987). Es werden normalerweise 20- bis 25-Gauge Nadeln verwendet. Die Methode ist wenig invasiv, hinterlässt keine Narbe und hat eine niedrige Rate von Komplikationen (postinterventionelle Schmerzen, Hämatome). Allerdings besteht die Gefahr der insuffizienten Materialgewinnung, besonders bei soliden Befunden, die in der Literatur bis zu 54% angegeben wird (Dershaw 2000). Zusätzlich ist eine sichere Unterscheidung zwischen invasiven und nicht-invasiven Tumoren und eine immunhistochemische Evaluation mit diesem Verfahren nicht möglich (Pisano et al. 1998). Aufgrund dessen wird die Methode in der aktuellen S3-Leitlinie zur Abklärung von suspekten Befunden in der Brustdrüse nicht empfohlen. Sie kommt primär zur Entlastung und diagnostischen Punktion von zystischen Befunden zur Anwendung.

1.4.2 Stanzbiopsie (Core-Needle Biopsy - CNB)

Die CNB wurde bereits im Jahr 1977 in der Literatur beschrieben. Allerdings wird sie erst seit 1990 in klinischen Anwendung regelhaft eingesetzt (Parker et al. 1990). Bei der Stanzbiopsie werden im Gegensatz zur Aspirationszytologie ganze Gewebezylinder entnommen. Die Biopsie wird unter sonographischer Kontrolle durchgeführt, nachdem die Patientin wie für die diagnostische Sonographie gelagert wird. Die Gewebeproben werden unter Anwendung einer automatischen Hochgeschwindigkeit-Biopsie-Pistole, die das Eintreten der Nadel in das Gewebe mit 100 km/h steuert, entnommen. Die Nadel wird dabei in voller Länge in der Schallkopfebene parallel zur Thoraxwand eingeführt, um Verletzungen zu vermeiden. Es muss betrachtet werden, dass bei wiederholten Biopsien die Gewebearchitektur lokal beeinträchtigt werden kann. Es konnte gezeigt werden, dass mit mindestens 3 Gewebezylinder bei einer maximum 14-Gauge Nadel eine ausreichende diagnostische Sicherheit gewährleistet ist (Kreienberg 2006). Die Sensitivität der Stanzbiopsie variiert in verschiedenen Studien zwischen 92% und 98% bei einer Spezifität von 100%, die mit der offenen Exzisionsbiopsie vergleichbar sind (Prat et al. 2002). Die Sonographie

bietet eine Echtzeit-Darstellung der Biopsienadel, sowie eine ausreichende Dokumentation der Lokalisation des entnommenen Gewebes. Die Stanzbiopsie ist aktuell die Standardmethode zur Abklärung von suspekten Brustdrüsen- und Lymphknotenveränderungen und wird in der aktuellen S3-Leitlinien 2020 primär empfohlen.

Die Indikationen zur Durchführung einer Stanzbiopsie sind die folgende (S3-Leitlinie 2020):

1. Abklärung von bildgebenden Veränderungen der Kategorie BI-RADS 4
2. Definitive Diagnosestellung von malignitätsverdächtigen Befunden der Kategorie BI-RADS 5
3. Sicherung einer vermuteten Multizentrität bei gesichertem Mammakarzinom
4. Kontrolle nach 6 Monaten von abklärungsbedürftigen Befunden der Kategorie Bi-RADS 3

1.4.3 Stereotaktische Vakuumbiopsie

Die stereotaktische Vakuumbiopsie (VSB) wurde im Jahr 1995 eingeführt. Im Gegensatz zur Stanzbiopsie lassen sich mittels Unterdruck-gestützten Systemen und einer grosslumigen, 360°-rotierenden Biopsienadel, größere Gewebemengen gewinnen (Sittek et al. 2002). Dafür wird die Patientin in Bauchlage auf einem speziellen Untersuchungstisch gelagert. Nach Lokalanästhesie wird die Biopsienadel eingeführt und an der gleichen Stelle belassen bis die Gewebezylinder aus unterschiedlichen suspekten Arealen entnommen werden. Die Vakuumbiopsie wird entweder mammographisch oder MRT-gesteuert durchgeführt und bietet die höchste Sicherheit für die histopathologische Abklärung von kleinen, unter 5 mm messenden Befunden, Architekturstörungen oder suspekten Mikrokalkareale, die der CNB eventuell entgehen könnten (Schulz-Wendtland et al. 2003). Moderne Analysen zeigen eine Sensitivität über 98% bei einer Spezifität von 100% (Safioleas 2017). Die Kontraindikationen entsprechen denen der CNB. Es erfolgen Kontrollaufnahmen sowohl während als auch nach der Biopsie zur Überprüfung

der korrekten Nadellage und der erfolgten Entnahme des Gewebes aus der suspekten Läsion (Prat et al. 2002). Um ausreichend Material zu gewinnen sollen mindestens 12 Proben bei Verwendung einer 10-Gauge Nadel entnommen werden (S3-Leitlinie 2020). Aufgrund der hohen Kosten und der Invasivität wird die Vakuumbiopsie nur in speziellen Fragestellungen durchgesetzt.

1.4.4 Punchbiopsie der Haut

Eine Vollhaut-Punchbiopsie wird in Fällen mit ausgeprägten Hautaffektion zur dermatopathologischen Beurteilung entnommen.

Die Indikationen zur Entnahme einer Haut Punchbiopsie sind die folgende:

1. Verdacht auf Inflammatorisches Mammakarzinom ohne bildgebenden Herdbefund
2. Verdacht auf Morbus Paget der Mamille
3. Verdacht auf kutane Metastasierung
4. Präoperatives lokales Staging bei Verdacht auf Lymphangiosis carcinomatosa

1.4.5 Offene chirurgische Exzisionsbiopsie

Bis in die 1990er Jahre war die offen chirurgische Exzisionsbiopsie die Methode der Wahl zur Abklärung malignitätsverdächtiger Läsionen der Mamma, wurde jedoch mittlerweile von den oben genannten minimal-invasiven Biopsiemethoden abgelöst. Sie wird in speziellen Fällen empfohlen, bei explizitem Wunsch der Patientin, bei Kontraindikationen zur perkutanen minimal-invasiven Biopsie, bei ungenügender Materialgewinnung nach minimal-invasiven Verfahren oder bei fehlender Korrelation zwischen Bildgebung und Biopsie-Ergebnis. Nach einer Exzisionsbiopsie ist eine primäre, systemische Therapie nicht mehr möglich.

1.5 Histologische Typen des Mammakarzinoms

Die aktuelle WHO-Klassifikation der histologischen Typen des Mammakarzinoms sieht folgende Einteilung vor (Hoon Tan et al. 2020):

1. Invasives Karzinom, kein spezieller Typ - NST (pleomorph, mit osteoklastenartigen Riesenzellen, mit chorionkarzinomartigen Merkmalen, mit melanotischen Merkmalen)
2. Invasives lobuläres Karzinom (klassisch, solid, alveolär, pleomorph, tubulolobulär, gemischt)
3. Tubuläres Karzinom
4. Kribriiformes Karzinom
5. Muzinöses Karzinom
6. Karzinom mit medullären Eigenschaften (medullär, atypisch, NST mit medullären Eigenschaften)
7. Karzinom mit apokriner Differenzierung
8. Karzinom mit siegelringzelliger Differenzierung
9. Invasives mikropapilläres Karzinom
10. Metaplastisches Karzinom, kein spezieller Typ (low-grade adenosquamös, Fibromatose-ähnlich metaplastisch, Plattenepithelkarzinom, Spindelzellkarzinom, mit mesenchymaler Differenzierung, gemischt metaplastisch, myoepithelial)
11. Karzinome mit neuroendokrinen Eigenschaften (neuroendokrin, kleinzellig, Karzinom mit neuroendokriner Differenzierung)
12. Sekretorisches Karzinom
13. Invasives papilläres Karzinom
14. Azinuszell-Karzinom
15. Mukoepidermoides Karzinom
16. Polymorphes Karzinom
17. Onkozytäres Karzinom
18. Lipidreiches Karzinom
19. Glykogenreiches klarzelliges Karzinom
20. Sebazeöses Karzinom (Talgdrüsenkarzinom)
21. Adenoid-zystisches Karzinom

- 22. Adenomyoepitheliom mit Karzinom
- 23. Gekapseltes papilläres Karzinom mit Invasion
- 24. Solides papilläres Karzinom, invasiv

1.6 Stadien Einteilung des Mammakarzinoms

Die Stadieneinteilung des Mammakarzinoms wird nach dem TNM-System festgelegt (Giuliano et al. 2017). Der Status der regionären Lymphknotenmetastasen erfolgt hier mit einer klinischen und einer pathologischen Klassifikation (Tab. 1.4, 1.5 und 1.6). Die klinischen Stadien der Mammatumoren wurden zuletzt im Jahr 2017 erfasst (Tab. 1.7) (Giuliano et al. 2017).

cT-Primärtumor	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor maximal 2 cm im größten Durchmesser
	T1mi Mikroinvasion 0.1 cm oder weniger
	T1a Großer 0.1 cm bis maximal 0.5 cm
	T1b Großer 0.5 cm bis maximal 1 cm
	T1c Großer 1 cm bis maximal 2 cm
T2	Großer 1 cm bis maximal 5 cm
T3	Großer als 5 cm
T4	Direkter Ausdehnung auf Brustwand oder Haut
	T4a Ausdehnung auf Brustwand
	T4b Ödem oder Ulzeration der Haut oder Satellitenknötchen
	T4c Kriterien a und b
	T4d Inflammatorisches Mammakarzinom

Tabelle 1. 4: Klinische T-Klassifikation des in-situ und invasiven Mammakarzinoms (Quelle: Breast Cancer – Major changes in the AJCC, 2017)

cN-Regionäre Lymphknoten		
NX		Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0		Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1		Ipsilaterale axilläre Lymphknoten der Level I und II
N2		
	N2a	Ipsilaterale axilläre Lymphknoten, fixiert
	N2b	Ipsilaterale Lymphknoten entlang der A. mammaria interna ohne axillären Lymphknotenmetastasen
N3		
	N3a	Ipsilaterale infraklavikuläre Lymphknoten
	N3b	Entlang der A. mammaria interna in Anwesenheit axillärer Lymphknotenmetastasen
	N3c	Ipsilaterale supraklavikuläre Lymphknoten

Tabelle 1. 5: Klinische N-Klassifikation des invasiven Mammakarzinoms (Quelle: Breast Cancer – Major changes in the AJCC, 2017)

pN-Regionäre Lymphknoten		
pN1		
	pN1mi	Mikrometastasen
	pN1a	1–3 axilläre Lymphknotenmetastasen, mindestens eine > 2 mm
	pN1b	Mikrosk. Metastasen entlang der A. mammaria interna
	pN1c	1-3 LK axillär oder entlang der A. mammaria interna
pN2		
	pN2a	4–9 axilläre Lymphknoten, darunter mindestens eine > 2 mm
	pN2b	Klinisch erkennbare LK entlang der A. mammaria interna
pN3		
	pN3a	≥10 ipsilaterale axilläre oder infraklavikuläre Lymphknoten
	pN3b	Eine klinisch erkennbare oder drei klinisch nicht erkennbaren LK Metastasen entlang der A. mammaria interna
	pN3c	Inipsilaterale supraklavikuläre Lymphknoten

Tabelle 1. 6: Pathologische N-Klassifikation der regionären Lymphknotenmetastasen bei invasivem Mammakarzinom (Quelle: Breast Cancer – Major changes in the AJCC, 2017)

<u>AJCC Stadien der Mammatumoren</u>			
Stadium	T	N	M
0	is	0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T0, T1	N1mi	M0
IIA	T0, T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	
IIIA	T0, T1, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
IIIB	T4	N0, N1, N2	M0
IIIC	Alle T	N3	M0
IV	Alle T	Alle N	M1

Tabelle 1. 7: Klinische Stadien der Mammatumoren (Quelle: AJCC, 2017)

1.7 Prognostische und prädiktive Faktoren

Molekularbiologische Untersuchungen, die den jeweiligen Tumor charakterisieren, sind ein wichtiger Schritt auf dem Weg zur individualisierten und prognoseadaptierten zielgerichteten Therapie des Mammakarzinoms. Sie werden an Gewebematerial vorgenommen, das bei der Biopsie oder bei der chirurgischen Exzision gewonnen wurde. Mit Hilfe sogenannter ‚Biomarker‘ kann die Prognose des Tumors und damit die Behandlungsaussichten für die Patienten eingeschätzt werden. Prognosefaktoren geben zum Zeitpunkt der Diagnosestellung darüber Aufschluss, mit welcher Wahrscheinlichkeit die Erkrankung später wieder auftritt, entweder als Rezidiv oder Fernmetastasierung oder der Tod durch die Erkrankung ohne adjuvante Therapie eintritt. Andererseits geben sie prädiktive Hinweise, die eine Sensitivität oder Resistenz des Tumors auf eine jeweilige Therapie anzeigen können. Mehrere Faktoren wurden in verschiedenen Studien untersucht,

jedoch nur einige davon haben mit ihrem prognostischen Wert eine klinische Signifikanz gezeigt (Tab. 1.8).

Faktor	Prognostisch	Prädiktiv
Alter	x	
Menopausenstatus	x	x
Tumorgröße	x	
Nodalstatus	x	x
Histologischer Tumortyp	x	
Lymphgefäßinvasion (L1)	x	
Blutgefäßinvasion (V1)	x	
Differenzierungsgrad	x	
Steroidhormonrezeptoren	x	x
HER2/neu	x	x
Ki67	x	x

Tabelle 1. 8: Wichtige prognostische und prädiktive Faktoren beim Mammakarzinom (Quelle: Manual Mammakarzinome, Empfehlung zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge, Tumorzentrum München an den medizinischen Fakultäten der LMU und der TU, 13. Auflage, 2011, pp. 93)

1.7.1 Alter

Jüngeres Alter ist ein allgemein anerkannter negativer prognostischer Marker. Ein Alter < 35 Jahren bei Erstdiagnose gilt als prognostisch schlecht. Es wird ein früheres Auftreten von Rezidiven und Fernmetastasen als bei älteren Patientinnen beobachtet. Im Alter zwischen 40-60 Jahren hat das Alter keinen größeren Einfluss auf die Prognose (Nitz 2013). Es gibt Hinweise dafür, dass alle Patientinnen unter 35 Jahren von einer adjuvanten Chemotherapie profitieren (Kroman et al. 2000).

1.7.2 Menopausenstatus

Unabhängig von seiner direkten Korrelation mit dem Alter, ist der Menopausenstatus ein entscheidender prädiktiver Faktor für die endokrine Therapie. Während bei den prämenopausalen Patientinnen wird die beste

Wirkung durch Suppression der Ovarien erreicht wird, werden bei den postmenopausalen Patientinnen Aromataseinhibitoren eingesetzt (Nitz 2013).

1.7.3 Tumorgröße

Die Tumorgröße ist ein weiterer wichtiger prognostischer Faktor. Ein großer Tumor birgt eine höhere Wahrscheinlichkeit für einen Lymphknotenbefall sowie eine frühe Fernmetastasierung (Possinger 2006). Die Größe des Primärtumors und die Überlebenszeit der Patientinnen verhalten sich umgekehrt antiproportional zueinander. Allerdings kann alleine aus der Größe des Tumors kein Rückschluss auf die Wachstumsdynamik und Metastasierungspotential gezogen werden (Nitz 2013).

1.7.4 Nodalstatus

Der tumoröse Befall der lokoregionären Lymphknoten hat beim primären Mammakarzinom bislang die stärkste prognostische Aussagekraft. Sowohl die Anzahl als auch die Lokalisation befallener Lymphknoten beeinflusst die Prognose (Raghavan 1997). Neben der Tumorgröße korrelierte der Differenzierungsgrad sowie der Nachweis von Lymphgefäßinvasionen mit dem Auftreten regionärer Lymphknotenmetastasen (Turner et al. 2000; Weiser et al. 2001). Eine Anzahl von mehr als 3 befallenen Lymphknoten ist mit einer ungünstigeren Prognose assoziiert und ist eine Indikation zur systemischen Therapie, gegebenenfalls sogar mit dosisintensivierten und dosisdichten Schemata.

1.7.5 Histologischer Tumortyp

Ein prognostischer Faktor, der in zahlreichen Studien untersucht wurde, ist der histologische Tumortyp. Er korreliert mit dem Langzeitüberleben, hat jedoch eine geringere prognostische Bedeutung als der Differenzierungsgrad eines Mammakarzinoms (Denley et al. 2001). Aufgrund dessen wird eine breite Variation der Überlebenszeit innerhalb eines histologischen Typs unterschiedlicher Differenzierung in der Literatur beschrieben (Pereira et al. 1995). Der häufigste histologische Typ ist das invasive Karzinom ‚of no special type‘ (NST) mit 50-70% der Mammakarzinome. Obwohl dieser Typ am

häufigsten vorliegt, weist er eine deutlich schlechtere Prognose, mit einem 10-Jahre-Überleben von 47% auf (Ellis et al. 1992). Der häufigste spezifische Tumortyp, der 5-15% der invasiven Mammakarzinome ausmacht, ist das invasiv-lobuläre Mammakarzinom, welcher in sechs Subtypen eingeteilt wird (siehe 1.8). Häufig zeigen sie ein multifokales und bilaterales Auftreten (Winchester et al. 1998). Trotzdem weisen sie eine signifikant bessere Prognose mit bis 69% 10-Jahre-Überleben auf (Ellis et al. 1992). Von den selteneren histologischen Typen zeigen das medulläre und atypisch medulläre sowie das duktilo-lobuläre Karzinom eine ähnliche Prognose wie das NST Karzinom, während das tubuläre, das muzinöse und das papilläre Karzinom eine signifikant bessere Prognose haben. Zum Teil haben der histologische Tumortyp und das Wachstumsmuster Einfluss auf das operative Vorgehen. So benötigen invasiv-lobuläre Karzinome in der Regel eine ausgedehntere Exzision, um histologisch eine R0 Resektion möglich zu sein (Denley et al. 2001).

1.7.6 Differenzierungsgrad

Der Differenzierungsgrad oder das Grading ist ein relevanter Faktor, mit sehr hoher prognostischer Bedeutung, der negativ mit der Überlebensrate korreliert. Dabei werden die Tumoren in gut differenzierten (G1), mäßig differenzierten (G2) und schlecht differenzierten (G3) eingeteilt. So beträgt die 10-Jahre-Überlebensrate von G1-Tumoren über 80%, die von G2-Tumoren ca. 60% und die von G3-Tumoren nur ca. 45% (Elston und Ellis 1991; Dixon 2000). Schlecht differenzierte Tumoren zeigen häufiger lymphovaskuläre Invasionen, was selbst bei Abwesenheit von Lymphknotenmetastasen eine schlechtere Prognose bedeutet (Bundred 2001). Darüber hinaus korrelieren sie häufiger mit prognostisch ungünstigen histologischen Typen (Pereira et al. 1995).

1.7.7 Steroidhormonrezeptoren

Als positiver Hormonrezeptor-Status wird das Vorhandensein von Östrogen-Rezeptoren (ER) oder Progesteron-Rezeptoren (PR) auf den Tumorzellen bezeichnet. Die Bestimmung ist für die Therapieplanung und die Prognose der Erkrankung wichtig, da die Blockade der Rezeptoren mit Medikamenten führt

zur defekten Bildung von Wachstumshormonen und konsekutiv zu einer Reduktion des Tumorwachstums. Der ER-Status ist bei ca. 50-60% der prämenopausalen Patientinnen und ca. 70-80% der postmenopausalen Patientinnen positiv und zeigt eine Sensitivität gegenüber endokrinen Therapieformen. Die Bedeutung als unabhängige prognostische Variable ist allerdings eingeschränkt durch seine häufige Assoziation mit anderen, die prognostisch günstigen Faktoren, wie einer guten Differenzierung des Tumors, ein höheres Alter der Patientin oder eine niedrigere Proliferationsaktivität (Donegan 1997). Obwohl es für die ersten Behandlungsjahren ein günstiger Prognosefaktor ist, verliert der ER-Status seine Aussagekraft im Lauf der Erkrankung, besonders in der metastasierten Situation. Der positive PR-Status geht wesentlich enger mit einer günstigen Prognose einher und zusätzlich konnte gezeigt werden, dass die Patientinnen mit negativem PR-Status und positivem Östrogenrezeptorstatus in Bezug auf den HR-Status die schlechteste Prognose zeigen. Diese bessere Prognose ist besonders deutlich nachweisbar bei Patientinnen mit nodal-positiven Tumoren (Merkle et al. 1990). Gegenüber des Ansprechens rezeptorpositiver Tumoren auf eine endokrine Therapie scheinen rezeptornegative Tumoren sensitiver auf eine Chemotherapie zu reagieren (Abe et al. 2005). Nach den aktuellen Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie werden die Tumoren als endokrin sensitiv, wenn sie mehr als 10% immunhistochemisch positiv angefärbter Tumorzellen nachweisen (Hammond et al. 2010). Bei 1-9% positiver Zellen besteht fraglich eine endokrine Sensitivität und bei 0% gelten die Tumoren als endokrin nicht sensitiv. Die Indikation zu einer adjuvanten endokrinen Therapie besteht bei sensitiven und fraglich sensitiven Tumoren (AGO 2020). Außerdem werden die Tumoren unbekanntem Hormonrezeptor-Status wie Hormonrezeptor-positiv behandelt. Im Falle einer ER-Negativität mit PR-Positivität von mehr als 10% ist eine immunhistochemische Re-Evaluation empfohlen (Hefti et al. 2013).

1.7.8 HER2/neu-Status

Der HER2/neu-Rezeptor (human epidermal growth receptor 2) ist ein membranständiger Rezeptor von der Familie der Tyrosinkinase-Rezeptoren.

Es wird in ca. 20-30% der Mammakarzinome amplifiziert (Owens et al. 2004). Die HER2/neu-Positivität geht häufig mit einem aggressiven Wachstum und dem frühzeitigen Auftreten eines Rezidivs einher (Bundred 2001). Die Überexpression des Rezeptors wird immunohistochemisch oder mittels in-situ-Hybridisierung nachgewiesen und hat einen hohen prädiktiven Wert für die gezielte HER2/neu-Antikörpertherapie (Untch 2002, Perez et al. 2006). Es gibt Hinweise dafür, dass die Expression des HER2/neu, eine negative Korrelation zur Hormonrezeptorexpression zeigt (Naeem 2008), wobei nicht alle Studien diese Korrelation bestätigen.

1.7.9 Proliferationsaktivität

Ein guter Marker, um die Wachstumsgeschwindigkeit von Tumoren immunhistochemisch zu bestimmen, ist das Protein Ki67. Es wurde gezeigt, dass das Protein Ki67 ein guter Prognosefaktor beim Mammakarzinom ist (Viale et al. 2008). Daher wird die Bestimmung bei jedem Mammakarzinom empfohlen, jedoch ist bislang keine allgemein anerkannte, umfassenden Empfehlung zur Standardisierung verfügbar (S3-Leitlinie 2020). In verschiedenen Studien wurde dargestellt, dass eine hohe Proliferationsaktivität der Tumoren mit einem schlechten Differenzierungsgrad positiv korreliert (Lewis et al. 1990). In diesem Kontext haben Patientinnen, deren Tumoren Ki67 überexprimieren, ein höheres Rezidivrisiko und eine schlechtere Prognose (Veronese et al. 1993). Es gibt auch Hinweise dafür, dass eine hohe Proliferationsaktivität mit einem höheren Tumorstadium, Hormonrezeptor-Negativität und HER2/neu-Positivität korreliert (Wiesner et al. 2009). Eine erhöhte Expression erscheint mit einem verbesserten Ansprechen auf Chemotherapie aber nicht auf endokriner Therapie assoziiert zu sein (Urruticoechea, 2005). Jeder Tumor weist verschiedene Regionen mit erhöhter Proliferation, die sogenannte ‚Hot Spots‘ auf. Arimi et al. haben die Proliferation in diesen Regionen bei HR-positiven, HER2/neu-negativen Mammakarzinomen analysiert und zeigten, dass eine Proliferation im Hot Spot > 20% mit einem höheren Rezidiv- und Metastasierungsrisiko korreliert. Problematisch bei der Ki67-Bestimmung ist die Objektivierbarkeit und die fehlende Reproduzierbarkeit der Untersuchung (Harvey et al. 2015). Die

Literatur zeigt, dass bei niedrig proliferierenden Tumoren (Ki67 < 10%) und bei hoch proliferierenden Tumoren (Ki67 > 25%) die Reproduzierbarkeit der Ki67-Bestimmung gut ist. Die Abweichungen sind im mittleren Bereich (Ki67 10-25%) am stärksten ausgeprägt. Daher wird es empfohlen, dass im mittleren Proliferationsbereich mehrere Gesichtsfelder (>3) immunhistochemisch auszuwerten, um die Aktivität repräsentativ zu erfassen (S3-Leitlinie 2020).

1.7.10 Gefäßinvasion

Die Invasion des Tumors in umgebende Blutgefäße geht mit einem erhöhten Rezidivrisiko einher (Kato et al. 2003). Zur Lymphgefäßinvasion konnten einige Studien eine signifikante Korrelation mit der lokoregionären Lymphknotenmetastasierung zeigen (Pinder 1995). In weiteren Studien konnte es gezeigt werden, dass die Lymphgefäßinvasion ein vom Nodal-Status unabhängiger prognostischer Faktor sei, welcher das krankheitsfreie Überleben und das Gesamtüberleben negativ beeinflusst (Schoppmann et al. 2004).

1.7.11 Andere prognostische Faktoren

Als prognostisch ungünstig gilt eine Fernmetastasierung bei der Erstdiagnose des Mammakarzinoms. Eine kurative Therapie kann nur in Einzelfällen bei solitären Metastasen erreicht werden. Wenn aufgrund weiterer guter prognostischer Faktoren ein langes Überleben zu erwarten ist, kann die Patientin von einer lokalen Therapie des Primärtumors profitieren.

Das Mammakarzinom metastasiert lymphogen und hämatogen. Das Muster der lymphogenen Ausbreitung ist abhängig der Lokalisation des Tumors in der Brust. Zu den regionären Lymphknoten gehören dabei die ipsilateralen, axillären Lymphknoten, die infraklavikulären Lymphknoten, ipsilateralen Lymphknoten der A. mammaria interna und ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten (Sinn 2010). Tumore im oberen äußeren Quadranten der Mamma metastasieren bevorzugt in die ipsilateralen axillären Lymphknoten entlang der Vena axillaris sowie in die interpektoralen Lymphknoten. Medial gelegene Mammakarzinome bilden häufig retrosternale und supraklavikuläre

Lymphknotenmetastasen aus (Possinger 2006). Hämatogen metastasiert das Mammakarzinom mit 70% am häufigsten in den Knochen (am häufigsten Becken, Wirbelkörper und Schädelkalotte). Der zweithäufigste hämatogene Absiedlungsort ist die Lunge (60%), gefolgt von Leber (50%) und Gehirn (< 10%).

Der Resektionsstatus ist ein prognostischer Faktor für das Lokalrezidiv. Patientinnen, bei denen bei der operativen Therapie eine vollständige Exzision des Tumors erfolgte (pR0), haben eine bessere Prognose, als Patientinnen bei denen eine makroskopische (pR1) oder makroskopische (pR2) unvollständige Resektion erfolgte (Kreienberg 2006). Auch das Vorkommen mehrere Karzinomherde im Sinne einer Multifokalität und Multizentrität gilt als prognostisch ungünstig für das Auftreten von lokoregionalen Rezidiven ohne das Risiko für Fernmetastasierung zu erhöhen und das Gesamtüberleben zu beeinflussen (Kreienberg 2006).

1.8 Molekulare Subtypisierung

Die oben genannten morphologischen und histopathologischen Merkmale der Tumoren spielen eine entscheidende Rolle zur Einschätzung des Rückfallrisikos und Festlegung der jeweiligen Therapiealgorithmen. Allerdings zeigen Tumoren mit ähnlichen Merkmalen sehr unterschiedliche Muster des Fortschreitens und des Ansprechens auf die Therapie. Auf der Basis von Genexpressionsprofilen in Primärtumoren und Metastasen konnten Perou et al. im Jahr 2000 biologisch distinkte Subtypen des Mammakarzinoms beschreiben (Perou et al. 2000). Diese Differenzierung revolutionierte die Behandlungsstrategie und ist die Grundlage der heutigen individualisierten molekularen Therapie des Mammakarzinoms. Dabei wurden die immunohistochemischen Marker ER, PR, HER2/neu-Status und Ki67, die den histologischen Phänotyp beschreiben, als Surrogatmarker für die genetischen Signaturen empfohlen. Spätestens seit dem internationalen St. Gallen Expert Konsensus 2011 hat sich die molekulare Subtypisierung des Mammakarzinoms durchgesetzt. Dabei wurde die Proliferationsaktivität mit $Ki67 < 14\%$ als ‚niedrig‘ und die mit $Ki67 \geq 14\%$ als ‚hoch‘ definiert, und die

Mammakarzinome jeweils als Luminal A oder Luminal B beschrieben (Goldhirsch et al. 2011). In St. Gallen Expert Konsensus 2015 wurde die die Subtypisierung erneut evaluiert und der cut-off Wert der Proliferationsaktivität zur Differenzierung zwischen Luminal A und B Karzinome jeweils Ki67 < 20% und Ki67 ≥ 20% hochgesetzt (Focke 2016). Die modernen Therapiekonzepte basieren nicht mehr auf dem prognostischen und prädiktiven Wert einzelner Faktoren, sondern auf dem Phänotyp des Mammakarzinoms. Die Identifikation der oben genannten Subtypen ist prädiktiv für die medikamentöse Therapie sowohl in der neoadjuvanten und adjuvanten, als auch in der palliativen Situation (Sørlie 2001 und Sørlie et al. 2003).

Folgende Subtypen werden unterschieden (Tab. 1.9):

Subtyp	Subgruppe	Definition
Luminal A		ER- und PR-positiv
		HER2/neu-negativ
		Ki67 < 20%
Luminal B	HER/2-negativ	ER-positiv und entweder PR-negativ oder Ki67 ≥ 20%
	HER/2-positiv	ER-positiv und HER2/neu-positiv
HER2/neu-positiv		HER/2-positiv
		ER- und PR-negativ
Basal-like		HER2/neu-negativ
		ER- und PR-negativ

Tabelle 1. 9: Aktuelle Empfehlung zur molekulare Subtypisierung des Mammakarzinoms nach Perou (Quelle: St. Gallen Consensus Conference 2015 subtyping of luminal breast cancers: impact of different Ki67-based proliferation assessment methods, Focke et al. 2016)

Die hormonpositive Luminal A und B Subtypen betreffen ca. 70% aller Mammakarzinome (Sørlie 2001). Bei Luminal A Tumoren werden die ER überexprimiert. Sie haben insgesamt eine bessere Prognose als Luminal B Tumoren, welche im Vergleich zum Typ A einerseits eine geringere ER-Expression haben, andererseits exprimieren diese in ca. 30% der Fällen HER2/neu-Rezeptoren (Sørlie 2001; Cheang et al. 2009). Bei einem Luminal A

Tumor wird eine alleinige endokrine Therapie für erforderlich gehalten, während beim Luminal B Subtyp in der Mehrzahl der Fälle eine Chemotherapie empfohlen wird, bei HER2/neu-positiver Erkrankung ergänzt durch eine Antikörper-Therapie (S3-Leitlinie 2020).

Die HER2/neu-Tumoren weisen weder eine Östrogenrezeptor-Expression noch eine PR-Expression auf (Cheang et al. 2009). Im Vergleich zu den Luminal A und B Typen zeigen diese Tumoren oft einen schlechteren Differenzierungsgrad, eine ungünstigere Prognose mit höheren Rezidiv-Raten und höherem Risiko für eine axilläre Lymphknotenmetastasierung. Dafür zeigen diese öfter ein besseres Ansprechen auf taxan- und anthrazyklinhaltige Chemotherapieregimen (Cheang et al. 2009).

Die Gruppe des basalen Subtyps betrifft ca. 10-25% aller Mammakarzinome. Die Bezeichnung orientiert sich an Expression von typischen Faktoren für Basalzellen der myoepithelialen Zellsicht, wie Zytokeratinen 5, 6, 17, CK14, Caveolin 1, CAIX, p63 und EGFR (Sørli et al. 2001, Cheang et al. 2008). Häufig findet sich eine fehlende Expression der Steroidhormon-Rezeptoren, sowie eine fehlende HER2/neu-Expression, sodass ca. 80% der sogenannten ‚triple-negativen‘ Mammakarzinomen (TNBC) in dieser Kategorie gehören. Die basalen Tumoren zeigen ebenfalls - im Gegensatz zu den Luminal A und B Tumoren - bei schlechterer Differenzierung ein höheres Risiko zur Fernmetastasierung und eine höhere Mortalität. Es konnte gezeigt werden, dass diese Gruppe eine häufigere Assoziation zu BRCA-1 Mutationen aufweist (Sørli 2001; Foulkes et al. 2004).

Acheampong et al. haben 320124 Frauen aller Alters- und ethnischen Gruppen, bei denen von 2010 bis 2016 ein invasives Mammakarzinom diagnostiziert wurde, in einer multizentrischen Kohorte, evaluiert. Erwartungsgemäß wurden Luminal A Tumore bei 72.6%, Luminal B bei 11.2%, HER2/neu-positiv bei 4.8% und triple-negativ bei 11.3% der Frauen diagnostiziert (Acheampong et al. 2020). Die Inzidenz für Luminal A Tumore stieg über den untersuchten Zeitraum bei nicht-hispanischen Weißen um 2.3% und asiatischen Frauen um 2.5% an. Für Luminal B Tumore stieg über alle

Altersgruppen bei nicht-hispanischen weißen Frauen die Inzidenz von 3.3% auf 4.3%, bei hispanischen Frauen von 5.1% auf 8.4% und bei asiatischen Frauen im Alter von 55 bis 69 Jahren um 6.1%. Die Inzidenz bei HER2/neu-positiven Tumoren stieg bei nicht-hispanischen weißen Frauen im Alter von 25 bis 39 Jahren um 4.7%. Die Inzidenz für triple-negativen Brustkrebs nahm bei nicht-hispanischen weißen Frauen im Alter von 40 bis 54 Jahren um 2.3% und zwischen 55 bis 69 Jahren um 3.6% ab. Genauso fiel die Inzidenz des TNBC bei nicht-hispanischen schwarzen Frauen im Alter von 55 bis 69 Jahren um 1.4% (Acheampong et al. 2020). Die Ergebnisse der Studie deuten darauf hin, dass zwischen 2010 und 2016 die Inzidenzraten für Luminal A und Luminal B Brustkrebs bei vielen ethnischen Gruppen und Altersgruppen gestiegen sind, wobei der größte Anstieg bei Luminal B Mammakarzinomen beobachtet wurde. HER2/neu-positive Inzidenzraten stiegen bei jungen nicht-hispanischen weißen Frauen, während die Inzidenzraten des triple-negativen Mammakarzinoms bei nicht-hispanischen weißen und nicht-hispanischen schwarzen Frauen im mittleren Lebensalter sanken. Die Ergebnisse können auf Veränderungen des Risikofaktorprofils für Brustkrebs in Bezug auf Alter und ethnische Gruppe hinweisen und unterstreichen die Bedeutung der Überwachung von klinisch relevanten Untergruppen für die Prävention, frühzeitige Diagnose und Therapie des Mammakarzinoms (Acheampong et al. 2020).

1.9 Heterogenität der Tumoren

Maligne Tumore werden durch eine heterogene Sammlung von Zellen mit unterschiedlichen genetischen und phänotypischen Eigenschaften komponiert, die das Fortschreiten, die Metastasierung und die Resistenz gegen Systemtherapie unterschiedlich fördern können. Die Heterogenität ist bei menschlichem Krebs weit verbreitet und manifestiert sich in morphologischen Differenzen zwischen Zellen, unterschiedlichen Karyotypen, Biomarker-Status und genetischen Profilen. Tumoren sind komplexe Ökosysteme von malignen Zellen, die von nicht-malignem Stroma umgeben sind, einschließlich Fibroblasten, Endothelzellen und infiltrierenden Immunzellen.

Verschiedene Mechanismen wie die klonale Evolution und die Zelldifferenzierung erzeugen Heterogenität. Die meisten Tumoren umfassen Subpopulationen von Zellen mit unterschiedlichen Genotypen um, die als Subklone bezeichnet werden. Mittels der Methodik des Next-Generation-Sequencing (NGS) wurde gezeigt, dass ein Tumor durchschnittlich über 10.000 somatische Mutationen aufweist: 2–8 in führenden Genen, die einen selektiven Wachstum fördern, und ca. 30–60 in proteinkodierenden Genen, die andere zelluläre Funktionen kontrollieren (Lawson et al. 2018).

Brustkrebs ist eine heterogene Erkrankung mit einer komplexen Variationsbreite im Outcome und Ansprechen auf Therapien. Aufgrund der Tumorerheterogenität können verschiedene Tumorzellen unterschiedliche morphologische und phänotypische Profile aufweisen, einschließlich verschiedener Morphologien, sowie Differenzen in der Genexpression, dem Metabolismus, der Proliferation und dem metastatischen Potenzial. Dies bezieht sich auf den unterschiedlichen Grad der Expression von 10 verschiedenen biologischen Eigenschaften, die laut Almendro et al. alle Tumoren teilen (Almendro 2013):

1. Proliferationsfähigkeit
2. Immunantwort
3. Senescence
4. Secretome
5. Motilität
6. Angiogenes Potential
7. Genetische Veränderungen (original: genetic alterations)
8. Arzneimittelantwort (original: drug response)
9. Zellstoffwechsel
10. Signalwege (original: signaling pathways)

Diese Heterogenität kann regional sein, im Sinne von Subklonen, die unterschiedliche Teile des Tumors dominieren, sein oder in der sogenannten Mosaikform vorliegen, wenn verschiedene Zellen innerhalb eines Tumors vermischt sind (Almendro 2013). Dieses Phänomen tritt sowohl zwischen

verschiedenen Primärtumoren, oder Primärtumoren und Metastasen (intertumorale Heterogenität), als auch innerhalb von Tumoren (intratumorale Heterogenität) auf. Die intratumorale Heterogenität ist eine Folge der DNA-Replikation. Bei der Zellteilung der Tumorzelle, werden verschiedene Mutationen erworben, was mit der Zeit zu einer vielfältigen Population von Krebszellen führt (Joseph et al. 2018). Es wurde gezeigt, dass entscheidende pathogenetische Alterationen, wie zum Beispiel die HER2/neu-Amplifikation, innerhalb eines Tumors heterogen verteilt sein können (Ng et al. 2015). Die Heterogenität wurde auch bei multizentrischen und multifokalen Mammakarzinomen, die relativ häufig sind, mit einer Inzidenz in der Literatur von 6% bis 60% untersucht (Neri et al. 2015). Ahn et al. haben die genetische Heterogenität zwischen den zwei größten Tumoren bei 21 Patienten mit multizentrischen oder multifokalen Mammakarzinomen mit gleichem histologischem Tumortyp untersucht. 91% der Patienten zeigten einen konkordanten molekularen Subtyp der Läsionen. Pathogene Mutationen wurden in 62% der Patienten festgestellt und 85% der Patienten wiesen die gleichen Mutationen in beiden Tumoren auf. Die häufigsten Mutationen waren die *TP53* und die *PIK3CA*, jeweils mit 38% und 29%. In dieser Unter-Kohorte hatte die nachgewiesene Heterogenität die geplante Therapie nicht beeinflusst. Allerdings kann die Heterogenität, bei Patienten mit molekular diskordanten Tumoren, der Grund für ein mangelhaftes Ansprechen auf die Therapie sein, wie z.B. bei zielgerichteter anti-HER2/neu Therapie (Ahn et al. 2020). Cottu et al. postulierten, dass sich bestimmte Subklonen der Tumoren separat entwickeln können und verantwortlich für rezidivierende oder metastatische Erkrankung trotz zielgerichteter Therapie sein können (Cottu et al. 2008). Die Metastasierung ist nach wie vor die Ursache für die meisten Todesfälle bei Patienten und es ist weiterhin schwierig, sie klinisch zu behandeln. NGS-Studien zeigen, dass die Metastasierung durch einen Subklon des Primärtumors ausgelöst wird (Lawson et al. 2018). Die Mikroumgebung des Tumors spielt für das Fortschreiten der Krankheit und die Prognose des Patienten ebenfalls eine entscheidende Rolle. Die bisher etablierten Behandlungsstrategien fokussieren sich auf einem einzelnen Rezeptor oder Pathway ab und behandeln Krebs als homogene Krankheit. Selbst neue Präzisionsmedizin-Programme, die Patiententumoren genetisch differenzieren,

um die an der besten geeigneten zielgerichteten Therapie zu bestimmen, berücksichtigen nur die Expression, nicht aber die Anzahl der Zellen, die die gezielte Mutation exprimieren. Dieser therapeutische Ansatz kann aus vielen Gründen fehlschlagen: wenn die Mutation für das Tumorwachstum nicht führend ist oder nicht in den führenden Zellpopulationen exprimiert wird, wenn einige Zellpopulationen zusätzliche Resistenzmutationen aufweisen oder wenn das Tumorwachstum, die Lebensfähigkeit oder die Resistenz der Tumoren nicht auf genetischer Ebene codiert sind. Diese Heterogenität der Tumoren ist eine wichtige Herausforderung bei der Entwicklung wirksamer Behandlungsstrategien. Einerseits ist es möglich, dass bei verschiedenen Biopsie-Techniken das histopathologische Ergebnis und die darauffolgende Therapieempfehlung unterschiedlich ist. Andererseits kann die histopathologische Diskrepanz zwischen den Primärtumor und der Metastasen die Therapiestrategie und das Überleben den Patienten negativ beeinträchtigen.

1.10 Genexpressionstests

Patientinnen mit Mammakarzinom profitieren insgesamt von einer adjuvanten medikamentösen Tumorthherapie (Albain et al. 2012). Ziel solcher Therapien ist es, die Wahrscheinlichkeit eines Rückfalls im Sinne von Rezidiven oder Fernmetastasierung zu minimieren und das Gesamtüberleben zu verlängern. Eine zytostatische Chemotherapie kann unterschiedliche Nebenwirkungen haben, manche davon lebensqualitätseinschränkend oder sogar lebensbedrohlich sein können (Mayer 2013). Deshalb spielt eine akkurate Risikoeinschätzung für die Therapieplanung eine wichtige Rolle, um die Patientinnen, die von einer Chemotherapie maximal oder gering profitieren zu identifizieren. Die Expression der HR entscheidet über eine endokrine Therapie. Der Nachweis einer HER2/neu-Überexpression entscheidet über die Indikation zur Chemotherapie in Kombination mit anti-HER2/neu-gerichteten Antikörper. Bei Diagnose eines TNBC stellt sich die Indikation zur Chemotherapie als einzige systemische Therapieoption dar. Schwierig wird die Indikationstellung bei schwerer Erfassbarkeit des Rückfallrisikos, wie bei Karzinomen mit einer Luminal B Signatur. Hier können Genexpressionstests

zusätzliche Informationen liefern und die Entscheidungsfindung unterstützen, um Unter- oder Übertherapien zu vermeiden. Diese Tests können neben den klassischen klinischen und pathologischen, prognostischen Faktoren das Risiko und infolgedessen den Nutzen einer Chemotherapie evaluieren. Es stehen heute mehrere Multigentests zur Verfügung (OncoTypeDX, EndoPredict, MammaPrint, Prosigna etc.). Drei davon, der EndoPredict, der OncoTypeDX und der Prosigna wurden bisher ausgedehnt sowohl retrospektiv als auch prospektiv untersucht und haben eine prognostische Bedeutung unabhängig von den klassischen klinischen und pathologischen Faktoren, wie Alter, Tumorgröße und Nodalstatus gezeigt (Schmidt 2016).

1.11 Therapie des Mammakarzinoms

Für mehr als 60% der betroffenen Patienten besteht ein kurativer Therapieansatz in der akuten Krankheitsphase. Auch noch nach Jahren oder sogar Jahrzehnten können Lokalrezidive entstehen oder Fernmetastasen auftreten. Mit der Fernmetastasierung hat die chronische Phase der Erkrankung begonnen, die bis heute nicht heilbar ist. Durch neuen Behandlungsstrategien wird ein langes Überleben mit guter Lebensqualität ermöglicht. Neue Therapieansätze eröffnen vielversprechende Perspektiven für beide Phasen der Erkrankung.

1.11.1 Klassische Therapiesequenz

Basis der Therapie des invasiven Mammakarzinoms ist die operative Entfernung des Tumors, in Form einer brusterhaltenden Therapie oder einer kompletten Entfernung des Brustdrüsengewebes, mit unterschiedlichen ablativen Verfahren (Ablatio simplex, modifizierte radikale Mastektomie, hautsparende Mastektomie mit oder ohne Erhalt des Mamillen-Areola-Komplexes etc.). Die komplette Entfernung des Tumors mit freien Resektionsrändern ist, unabhängig von der Tumorbiologie, Voraussetzung für ein niedriges Lokalrezidivrisiko. Die Entnahme von gesundem Gewebe über die Resektionsränder hinaus führt auch bei biologisch aggressiven Tumoren führt nicht zu einer Senkung der lokaler Rezidive. Daher wird bei allen

intrinsischen Subtypen die Resektion als ausreichend erachtet, wenn am Schnittrand keine Tumorgewebe nachweisbar ist („no ink on tumor“) (Buchholz et al. 2014). Eine brusterhaltende Therapie ist, unter der Voraussetzung, dass eine Tumorentfernung im Gesunden möglich ist und eine nachfolgende Radiotherapie der gesamten Brust erfolgen kann, der Mastektomie gleichwertig. Eine Mastektomie wird immer dann durchgeführt, wenn ein brusterhaltendes Vorgehen nicht möglich ist. Bei der modifizierten radikalen Mastektomie werden das gesamte Brustdrüsengewebe, die Haut, der Mamillen-Areola-Komplex und die Pectoralisfaszie entfernt. Die Pectoralmuskulatur bleibt erhalten. Hautsparende Mastektomieformen wurden bisher nicht in prospektiven randomisierten Studien mit der modifizierten radikalen Mastektomie verglichen, zeigen aber in Langzeitstudien und Metaanalysen vergleichbare Rezidivraten (Lanitis et al. 2010). Es wurde gezeigt, dass die BET - bei Vorliegen einer Multifokalität oder Multizentrität - nicht mit einem erhöhten Lokalrezidivrisiko im Vergleich zur Mastektomie verbunden ist. Dabei gilt die Voraussetzung einer leitliniengerechten adjuvanten Therapie (Lynch 2013). In solchen Situationen gibt es keine generelle Empfehlung für eine BET, die Option kann jedoch mit der Patientin individuell besprochen werden, sofern damit ein zufriedenstellendes kosmetisches Ergebnis erreicht werden kann.

Indikationen zur Mastektomie (S3-Leitlinie 2020):

1. Inkomplette Entfernung des Tumors, auch nach Nachresektion
2. Inflammatorisches Mammakarzinom
3. Bei Kontraindikationen zur Nachbestrahlung
4. Wunsch der Patientin

Das axilläre Staging war bisher Bestandteil der operativen Therapie des invasiven Mammakarzinoms (S3-Leitlinie 2020). Bei einer klinischen N0-Situation soll die Sentinellymphknoten-Entfernung (SLNB) erfolgen. Die SLNB ist eine zielgerichtete operative Maßnahme für die Erfassung des Nodalstatus beim Mammakarzinom und dient der Identifikation von Patientinnen mit erhöhtem Rückfallrisiko. Das Verfahren bietet eine hohe Sensitivität und

Spezifität bei einer reduzierten Schulter- und Arm-Morbidität (Lyman et al. 2014). Bei klinischem Verdacht auf einem positiven Nodalstatus kann die operative Entfernung der axillären Lymphknoten Level 1 und Level 2 indiziert sein. Es wurde gezeigt, dass bei Patientinnen mit einem T1-T2 Tumor und 1-2 positiven Lymphknoten, bei denen eine brusterhaltende Therapie und adjuvante Radiotherapie der gesamten Brust und Lymphabflusswege durchgeführt wurden, die Axilladisektion kein Vorteil hat (Giuliano et al. 2011). Eine adjuvante Strahlentherapie ist die effektivste Maßnahme, um das Risiko eines Lokalrezidivs im Anschluss einer BET zu vermindern. Die Effektivität der Radiotherapie ist unabhängig von tumorspezifischen oder patientenbezogenen Prognosefaktoren (Abe et al. 2005). Die adjuvante Radiotherapie der Lymphabflusswege bei nodal-positiven Karzinomen, sowie der Thoraxwand bei lokal fortgeschrittenen Karzinomen, verbessert das Gesamtüberleben und senkt signifikant das Risiko eines Lokalrezidivs (McGale et al. 2014).

Bei den folgenden Situationen soll die Bestrahlung der Thoraxwand nach Mastektomie indiziert werden (S3-Leitlinie 2020):

1. pT4 Tumoren
2. pT3 Tumoren bei Vorliegen von Risikofaktoren (L1, G3, prämenopausal, Alter < 50 Jahren)
3. R1 oder R2 Resektion mit fehlender Möglichkeit einer sanierenden Nachresektion.

Trotz lokaler kurativer Therapiemaßnahmen kann die Brustkrebserkrankung auch nach Jahren in das chronische Stadium der Metastasierung übergehen. Dies zu verhindern ist die Aufgabe der Systemtherapie. Eine adjuvante endokrine Therapie reduziert signifikant die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs um ca. 40% und die Wahrscheinlichkeit des Versterbens um ca. 30% (Eisen et al. 2015). Damit gehört die endokrine Behandlung zu den effektivsten Therapiemöglichkeiten und muss für mindestens 5 Jahren durchgeführt werden (initiale adjuvante Therapie - IAT). Diese relative Risikoreduktion ist unabhängig vom Alter der Patientin, Tumorstadium und Vortherapien, bezieht sich allerdings immer auf Frauen mit hormonrezeptorpositivem

Mammakarzinom. Bei prämenopausalen Patientinnen sollte eine antiöstrogene Therapie mit Tamoxifen, während bei postmenopausalen Patientinnen eine mit Aromataseinhibitoren durchgeführt werden (Eisen et al. 2015). Der Einsatz der erweiterten adjuvanten Therapie (EAT) vom 5. bis 10. Jahr nach der Diagnosestellung ist nur in den Fällen mit einem erhöhten Rückfallrisiko (mäßig differenziert, nodal-positiv) sinnvoll, wenn die IAT gut vertragen wurde. Hier ist die Kenntnis, dass im Wesentlichen das Risiko für kontralaterales Rezidiv reduziert wird, essentiell (AGO 2020, Bradley et al. 2015).

Eine Indikation zur adjuvanten Chemotherapie sollte gestellt werden bei (S3-Leitlinie 2020; AGO 2020):

1. HER2/neu-positiven Tumoren (ab Stadium pT1b cN0 oder ab Stadium pT1a mit weiteren Risiken: G3, ER/PR negativ, Ki67 hoch)
2. Triple-negativen Tumoren ≥ 5 mm
3. Luminal-B Tumoren mit hohem Rezidivrisiko (Ki-67 hoch, G3, high risk Multigentest, junges Erkrankungsalter, Lymphknotenbefall)

Die Chemotherapie soll ein Taxan und ein Anthrazyklin enthalten (Francis et al. 2008) und 18-24 Wochen dauern (Ferguson et al. 2007). Mehrere effektive Regime stehen zur Verfügung, die nach Risiko- und Patientenprofil empfohlen werden. In neueren Studien konnte eine höhere Wirksamkeit der dosisdichten und dosisintensivierten Chemotherapie bei Patientinnen mit ausgeprägten Lymphknotenbefall gezeigt werden (Moebus et al. 2010). Patientinnen mit HER2/neu-überexprimierenden Tumoren, das heißt immunohistochemisch Score 3+ oder in-situ-Hybridisierung-positiv (ISH) und mit einem Durchmesser > 1 cm sollen eine Behandlung mit Anthrazyklin gefolgt von einem Taxan in Kombination mit Trastuzumab erhalten. Trastuzumab soll über eine Gesamtdauer von einem Jahr verabreicht werden (New Zealand Guidelines Group 2009). Auch bei Patientinnen mit kleinen Tumoren < 1 cm und HER2/neu-Überexpression soll - nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung - eine Therapie mit Trastuzumab erwogen werden, da sie ein erhöhtes Metastasierungsrisiko für die erste 10 Jahren aufweisen. So wird die Mortalität durch Trastuzumab um ca. 30% gesenkt (Moja et al. 2012).

1.11.2 Neoadjuvante Chemotherapie (NACT)

Eine neoadjuvante oder primäre oder präoperative Chemotherapie wird als Standardbehandlung bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenen, inoperablen oder inflammatorischen Mammakarzinomen angesehen. Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass bezüglich des Langzeitüberlebens keinerlei Unterschiede zwischen neoadjuvatem und adjuvatem Einsatz der Chemotherapie bestehen, wenn die gleichen Therapeutika mit der gleichen Dosis appliziert werden (Mieog et al. 2007). Gründe für den Einsatz der NACT sind, neben der Verbesserung der Operabilität und der Erhöhung der Rate brusterhaltender Operationen, der Erkenntnisgewinn über die Wirksamkeit der Therapie im Sinne einer in-vivo Chemosensitivitätstestung. Zeigt sich kein Ansprechen der primär systemischen Therapie, sind ein Abbruch und die Vermeidung einer ineffektiven adjuvanten Therapie möglich. Eine NACT öffnet den Weg für neue Therapiekonzepte, wie die ‚neo-endocrino-chemotherapy‘, was von Huang et al. empfohlen wurde. Die Theorie dahinter konzentriert sich auf die Verbesserung der Sensitivität der Tumorzellen gegenüber Chemotherapie durch endokrine Behandlung vor und/oder während der Chemotherapie (Huang et al. 2013). Dieser in-vivo Chemosensitivitätstestung hat zusätzlich eine wissenschaftliche Bedeutung bei der Untersuchung der Effektivität unterschiedlicher Chemotherapieregime. Die Option der NACT besteht für jedes Mammakarzinom, bei dem nach klinischer, bildgebender und histologischer Beurteilung der Prognosefaktoren von der Notwendigkeit einer adjuvanten Chemotherapie auszugehen ist (AGO 2020). Patientinnen die besonders profitierten, sind die mit G3 Karzinomen, triple-negativen Tumoren, HER2/neu-positiven Tumoren, Patientinnen mit Tumoren < 5 cm Größe und junge Patientinnen, mit einer Rate an pathologischen kompletten Remissionen (pCR) von bis zu 40% (von Minckwitz et al. 2009). Der wichtigste prädiktive Marker für das Ansprechen eines Taxan-Anthracyklin-haltigen Regimes ist ein negativer Hormonrezeptorstatus und ist mit einer pCR-Rate von 70-80% verbunden (von Minckwitz et al. 2005). Die pCR, definiert als kein invasiver Tumorzellnachweis in der Brust und der Axilla nach Durchführung der NACT, kann als eine zusätzliche positive prognostische Information gewertet werden. Sie zeigte eine deutliche Korrelation mit dem Langzeitüberleben in Studien und

hat eine große prognostische Bedeutung für die betroffenen Patienten (Cortazar et al. 2014). Die Entscheidung zur NACT wird anhand der genauen Diagnose und den damit verbundenen Prognosefaktoren durch die Stanzbiopsie getroffen. Neben den klinisch präoperativ erhobenen Faktoren wie Tumorgröße, Nodalstatus und Fernmetastasen haben besonders der Differenzierungsgrad, der Hormonrezeptorstatus, der HER2/neu-Status und die Proliferationsaktivität entscheidende Bedeutung bei der Planung des neoadjuvanten Therapieregimes. Bei HER2/neu-positiven Tumoren und der Indikation zur NACT soll eine Behandlung mit Trastuzumab erfolgen. Bei hoch Risiko Situation, zum Beispiel bei positivem Nodal-Status und Tumorgröße > 2 cm sollte die Therapie durch Pertuzumab ergänzt werden. Die simultane Gabe von Trastuzumab und Pertuzumab zur Chemotherapie kann die pCR-Rate signifikant erhöhen (Gianni et al. 2016).

Eine Indikation zur neoadjuvanten Chemotherapie sollte gestellt werden bei (AGO 2020):

1. Inflammatorisches Mammakarzinom
2. Inoperables Mammakarzinom
3. Große operable Mammakarzinome, die primär eine Mastektomie und adjuvante Chemotherapie erfordern, mit dem Ziel der Brusterhaltung
4. Wenn die gleiche postoperative adjuvante Chemotherapie indiziert ist
5. Ziel, eine risikoadaptierende postoperative Therapie durchzuführen

1.11.3 Postneoadjuvante Therapie: neue Therapiekonzepte

Die endokrine postneoadjuvante Therapie orientiert sich nicht am pathologischen Ansprechen. Hier wird exklusiv der präoperative ER-Status zu Grunde gelegt. Allerdings eröffnet eine non pCR seit der Verfügbarkeit der individualisierten postneoadjuvanten Therapie, neue Therapiemöglichkeiten für das TNBC und HER2/neu-positive Mammakarzinom. Hier bietet sich die Option einer Eskalation der Therapie in postneoadjuvantes Setting beim Residualtumor oder einer De-Eskalation bei pCR. Masuda et al. haben gezeigt, dass die postneoadjuvante Behandlung mit acht Zyklen Capecitabine bei

Patienten mit Residualtumor oder positiven axillären Lymphknoten nach NACT und abgeschlossener operativer Therapie das OS (89.2% vs. 83.6% der Kontrollgruppe) und DFS (74.1% vs. 67.6% der Kontrollgruppe) fünf Jahren nach der Erstdiagnose signifikant verlängert hat, ohne wesentliche Erhöhung der Toxizität (Masuda et al. 2017). Im Falle eines HER2/neu-positiven Mammakarzinoms, mit non pCR nach NACT haben von Minckwitz et al. gezeigt, dass eine Eskalation der Therapie mit Trastuzumab Emtansine (T-DM1) eine deutliche Erniedrigung des Rückfallrisikos um ca. 50% unabhängig der Größe des Residualtumors, der Vorbehandlung mit einzelner oder dualer HER2/neu-Blockade und des HR-Status erreicht hat (von Minckwitz et al. 2019). Darüber hinaus haben Martin et al. gezeigt, dass eine Eskalation der postneoadjuvanten Therapie mit Neratinib nach Komplettierung der Trastuzumab Therapie bei Patienten mit non pCR bei HER2/neu-positivem Mammakarzinom das DFS fünf Jahren nach der Erstdiagnose (90.2% vs. 87.7% der Kontrollgruppe) signifikant verlängert (Martin et al. 2017).

2 Zielsetzung

Eine adäquate bildgebende Mammadiagnostik sowie eine minimal-invasive histopathologische Abklärung von Mammabefunden bietet die frühestmögliche Detektion von präinvasiven und invasiven Neoplasien, welche die operative Belastung der Patientinnen minimiert und die Prognose verbessert. Die CNB liefert als ein minimal-invasives diagnostisches Verfahren prognostische und prädiktive Informationen, als Basis einer Therapieentscheidung. Dabei steht die Klärung der Dignität im Vordergrund. Mehrere Autoren haben bereits den Begriff der intratumoralen Heterogenität postuliert (Denley et al. 2001). So kann der histologische Befund der Stanzbiopsie und der am endgültigen Operationspräparat zu diskordanten Ergebnissen führen. Auf der anderen Seite bringt das Gewebe der Stanzbiopsie aufgrund seiner meist optimalen Formalinfixierung oft bessere Resultate, vor allem in der immunhistochemischen Diagnostik als die zum Teil schlechter fixierten Gewebeanteile aus einem großen Tumorsektat (Denley et al. 2001). Wenn eine Chemotherapie indiziert ist, kann diese sowohl neoadjuvant als auch adjuvant verabreicht werden. Beide Verfahren sind hinsichtlich des Gesamtüberlebens gleichwertig. Einerseits kann die neoadjuvante Therapie zu einer höheren Rate an brusterhaltenden Therapien führen (Cortazar et al. 2014; Kaufmann et al. 2006; von Minckwitz et al. 2011). Unabhängig davon gibt es Evidenz, dass die neoadjuvante Chemotherapie und die so induzierte pathologische Komplettremission (pCR) der Patienten sowohl ein verlängertes krankheitsfreies Überleben (DFS) als auch ein verlängertes Gesamtüberleben (OS) begünstigt. Besonders bei HER2/neu-positive und triple-negative Mammakarzinome (Spring et al. 2020) wird sie in der aktuellen S3-Leitlinie empfohlen. Für die Entscheidung einer klassischen Therapiesequenz mit primärer Operation gefolgt von adjuvanter systemischer Therapie gegenüber einer neoadjuvanten systemischen Therapie mit anschließender Operation ist die Validität der mit einer Stanzbiopsie erfassten Aussage zur Dignität und der therapielevanten prognostischen und prädiktiven Faktoren relevant. Welchen Einfluss eine solche Therapie auf die intratumoralen Veränderungen dieser Faktoren aufweist wird äußerst kontrovers diskutiert (Mittendorf et al. 2009; Jin

et al. 2015; Gahlaut et al. 2016; Wu et al. 2018; Peng et al. 2019; Xian et al. 2017). Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Diskrepanz und damit verbundene Repräsentativität der Diagnose maligner Tumoren der Brust an der präoperativ gewonnenen Stanzbiopsie im Vergleich zum chirurgischen Resektat zu analysieren. Die erhobenen Biomarkern, wie histologischer Typ, Differenzierungsgrad, Lymphgefäßinvasion, Gefäßinvasion, perineurale Invasion, ER- und PR-Status, HER2/neu-Status und Proliferationsaktivität (Ki67), sowie die drauffolgende molekulare Subtypisierung wurden im Vergleich der CNB und dem operativen Resektat gegenübergestellt und mit den Ergebnissen der Literatur verglichen. Besonders werden die Diskrepanzen der o.g. Faktoren im Falle einer primären systemischen Therapie untersucht.

3 Fragestellungen

Die vorliegende Arbeit soll die folgenden Punkte klären:

1. Welche Konkordanz bezüglich histologischen Tumortyps, Differenzierungsgrads, Lymphgefäß-, Gefäß- und perineuraler Invasion, Expression von ER und PR, HER2/neu und Ki67, sowie molekularer Subtypisierung besteht zwischen Stanzbiopsie und endgültigem Tumorresektat bei den Patienten die primär operiert wurden?
2. Sind die minimal-invasiven Biopsiemethoden geeignet, eine sichere prognostische und prädiktive Aussage über den gesamten Tumor zu treffen?
3. Welche Faktoren beeinflussen die Differenzen der einzelnen Messparameter zwischen Biopsie und operativen Resektat?
4. Wie beeinflusst die primäre systemische Therapie bei non-pCR eine Veränderung (shift) des initialen Phänotyps und der prognostischen und prädiktiven Faktoren eines Karzinoms?
5. Welche ist die klinische Relevanz der Veränderung des initialen Phänotyps bei non-pCR?

4 Patienten, Material und Methoden

4.1 Erhebung der Daten

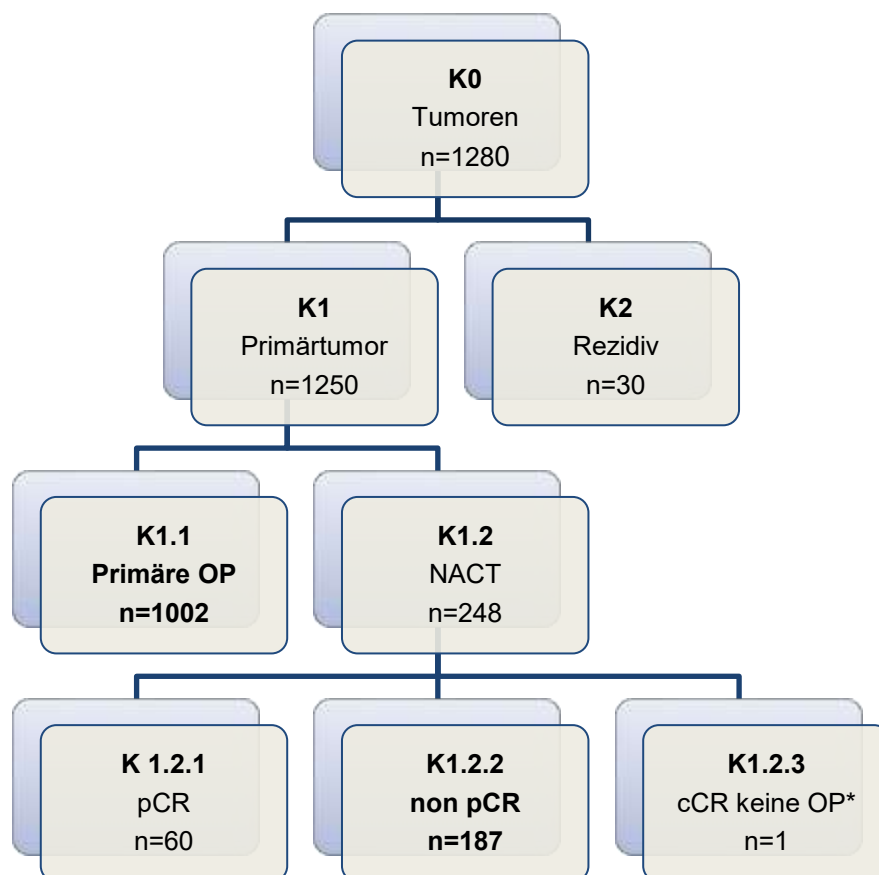
Das Kollektiv dieser Analyse wurde vom 01.01.2007 bis 31.12.2016 aus dem Patientenkollektiv der Frauenklinik am Sana Klinikum Offenbach GmbH gewonnen. Bei insgesamt 1280 Tumoren der Brust (Kollektiv ‚K0‘) erfolgte nach einer histologischen Sicherung die operative Therapie eines invasiven Mammakarzinoms oder eines in-situ Karzinoms mittels brusterhaltender oder ablativen operativen Therapieverfahren gemäß den jeweilig gültigen Leitlinienempfehlungen. Männliche Mammakarzinome wurden auch berücksichtigt. Die in-situ Karzinome wurden für die Grundgesamtheit (K0) miterfasst aber von der weiteren Analyse ausgeschlossen. Für 1250 Primärtumoren lagen korrespondierende histologische Befunde von der Stanzbiopsie und dem chirurgischen Resektat vor, welche in der vorliegenden retrospektiven Analyse verglichen wurden (Kollektiv ‚K1‘, 97.7% des ‚K0‘). Eine rezidivierende Erkrankung wurde von der Analyse ausgeschlossen (Kollektiv ‚K2‘, 2.3% von ‚K0‘). Bei 1002 Karzinomen erfolgte im Beobachtungszeitraum eine klassische Therapiesequenz, beginnend mit der operativen Therapie und nachfolgender adjuvanter Systemtherapie (Kollektiv ‚K1.1‘, 80.2% von ‚K1‘). Eine neoadjuvante Chemotherapie (NACT) erfolgte bei 248 Karzinomen. Diese wurden ebenso in die Analyse aufgenommen (Kollektiv ‚K1.2‘, 19.8% von ‚K1‘). Bei 60 Mammakarzinomen lag nach der endgültigen histopathologischen Aufarbeitung des chirurgischen Resektates nach der NACT eine pCR vor, sodass die ebenfalls in der Analyse nicht berücksichtigt wurden (Kollektiv ‚K1.2.1‘, 24.2% von ‚K1.2‘). Bei einer Patientin, bei der nach Komplettierung der NACT eine cCR diagnostiziert wurde, wurde auf ihren Wunsch keine operative Maßnahme durchgeführt, sodass dieser Kasus auch von der Analyse ausgeschlossen wurde (Kollektiv ‚K1.2.3‘, 0.4% von ‚K1.2‘). Bei 187 Karzinomen wurde im endgültigen chirurgischen Resektat, nach Komplettierung der NACT, keine pCR nachgewiesen, sodass die histologischen Befunde paarweise verglichen wurden (Kollektiv ‚K1.2.2‘, 75.4% von ‚K1.2‘). Die Daten stammen aus dem Archiv des Instituts für Pathologie im

Sana Klinikum Offenbach GmbH. Multiple Karzinome bei einem Patienten wurden separat erfasst.

Für jedes Karzinom wurden die im Folgenden genannten Informationen aus den Histologieberichten akquiriert:

1. Alter des Patienten
2. Datum der Erstdiagnose
3. Primäre oder rezidivierende Erkrankung
4. Seite des Tumors
5. Lokalisation des Tumors
6. Histologie (Biopsat und Resektat)
7. Differenzierungsgrad / Grading (Biopsat und Resektat)
8. ER-Status (Biopsat und Resektat)
9. PR-Status (Biopsat und Resektat)
10. HER2/neu-Status (Biopsat und Resektat)
11. Ki67 (Biopsat und Resektat)
12. Lymphangiosis carcinomatosa (Biopsat und Resektat)
13. Hämangiosis carcinomatosa (Biopsat und Resektat)
14. Perineurale Invasion (Biopsat und Resektat)
15. Molekularer Subtyp (Biopsat und Resektat)
16. Klinische TNM-Klassifikation (cTNM)
17. Art der Biopsie
18. Anzahl der entnommenen Proben
19. Primäre systemische Therapie und Regime
20. Regressionsgrad nach Sinn
21. Art der chirurgischen Intervention (in Brust und Axilla)
22. Postoperative TNM-Klassifikation (pTNM)

Das Patientenkollektiv ist auf der Abbildung 4.1 schematisch dargestellt:



*Eine Patientin wünschte bei klinischer Komplettremission keine Operation

Abbildung 4. 1: Patientenkollektiv

4.2 Behandlung der Patienten

Von 2007 bis 2016 wurden die Patienten im Brustzentrum des Sana Klinikums Offenbach, nach Vorstellung im interdisziplinären Tumorboard, im Rahmen eines interdisziplinären Konzeptes leitliniengerecht behandelt. Früherkennung, Diagnostik, histologische Sicherung, operative Sanierung, Systemtherapie und Radiotherapie wurden gemäß der S3-Leitlinie durchgeführt, die im Jahr 2003 publiziert und im Jahr 2008, 2012, 2016 und 2020 aktualisiert wurde. Ebenso gemäß den jeweils aktuellen Empfehlungen der Organkommission Mamma der AGO e. V., zuletzt im Jahr 2020 aktualisiert.

4.2.1 Minimal-invasive diagnostische Methoden

4.2.1.1 Stanzbiopsie

Bei 1053 Patienten mit einer primären Erkrankung der Brustdrüse erfolgte die histologische Sicherung mittels sonographisch gesteuerter Stanzbiopsie. Die Biopsate wurden entweder in Rahmen des Mammographie-Screening-Programms des Landkreises Offenbach in Friedberg oder im Rahmen der Behandlung in der senologischen Sprechstunde des Brustzentrums im Sana Klinikum Offenbach GmbH entnommen. Alle Stanzbiopsien wurden unter sonographischer Kontrolle mit Geräten der Firma Phillips®, Modell iU 22 mit einem 15 MHz Schallkopf durchgeführt. Die Patienten befanden sich in der Regel in leichter Seitenlage mit eleviertem Arm. Nach Infiltration der Haut und des subkutanen Gewebes mit Lokalanästhetikum wurde die Stanzbiopsie mittels einer 14-Gauge Nadel durch ein Corazor® Stanzgerät der Firma Uromed®, mit oder ohne Anwendung einer 13-Gauge koaxial Führungsnadel, durchgeführt. Die Nadel musste optimal parallel zur Schallkopfoberfläche im sonographischen Bild dargestellt. Anschließend wurde die Biopsie Stelle mit sterilem Druckverband zur Vorbeugung einer Hämatombildung versorgt. Idealerweise mussten mindestens drei Proben entnommen.

4.2.1.2 Stereotaktische Vakuumbiopsie

Zur histologischen Abklärung erhielten 185 Patienten mit suspekten mammographischen Befunden eine mammographisch gesteuerte, stereotaktische, Vakuumbiopsie. Alle stereotaktischen Vakuumbiopsien wurden im Zentralinstitut für diagnostische und interventionelle Radiologie und Nuklearmedizin des Sana Klinikums Offenbach GmbH durchgeführt. Die Zielläsionen wurden zunächst mit einem Mammographie-Gerät Selenia Dimensions® der Firma Hologic® identifiziert. Vom 2007 bis 2013 wurde das Lorad multicare 3 biopsy table® angewendet, welches durch das Lorad multicare Platinum biopsy table® im Jahr 2013 ersetzt wurde. Das Saugbiopsie System war das Eviva® der Firma Hologic®. Nach Infiltration der Punktionstelle mit Lokalanästhetikum bei den auf dem Bauch liegenden Patienten wurde die Nadel nach stereotaktischer Positionierung des Punktionsgeräts eingeführt. In

der Regel wurden nach Standard 12 Proben, sechs bei den geraden (innerer Kreis) und sechs bei den ungeraden (äußerer Kreis) Uhrzeiten entnommen. Postinterventionell erfolgte eine Präparateradiographie und die Proben wurden getrennt – mit oder ohne Kalzifikationen – in die Pathologie geschickt.

4.2.1.3 Offene- oder Punchbiopsie

In 12 Fällen wurde zur histologischen Sicherung eine andere Art von Biopsie durchgeführt. Im Falle einer ausgeprägten Hautaffektion ohne abgrenzbaren intramammären Herdbefund (z. B. beim inflammatorischen Mammakarzinom) wurde klinisch gesteuert eine Punchbiopsie der Haut mittels 6 mm sterilen Einmal-Ringstanzen der Firma PFM Medical® durchgeführt. In seltenen Fällen zum Beispiel bei klinisch nicht möglicher präoperativer histologischer Sicherung, nicht möglicher Aussage über Malignität des Biopsiematerials oder auf explizitem Wunsch der Patienten wurde eine offene chirurgische Biopsie durchgeführt.

4.2.2 Chirurgische Resektion

Die chirurgischen Resektionen wurden alle im Sana Klinikum Offenbach durchgeführt. Der Zeitraum zwischen Biopsieentnahme und Operation wurde nicht ausgewertet. Von den 1250 primären, invasiven und in-situ Karzinome der Brust, wurden 1002 primär operiert, 247 Karzinome erhielten eine primäre systemische Therapie und wurden nachfolgend operiert. Ein Tumor wurde auf eigenen Wunsch der Patientin nach Ende der NACT nicht operiert. Bei 60 Tumoren konnte eine pCR erzielt werden. Diese Tumoren wurden von der Analyse exkludiert (Abb. 4.1). Eine pathologische Komplettremission wurde in der vorliegenden Studie als der fehlende Nachweis invasiven oder in situ Karzinoms in der Mamma bei der operativen Sanierung definiert (ypT0).

4.3 Histopathologische Aufarbeitung des Gewebes

Alle Proben wurden in dem Institut der Pathologie des Sana Klinikums Offenbach (Leitung: Chefärztin Dr. med. S. Braun) aufgearbeitet.

Sowohl die entnommenen Stanzbiopsien als auch die chirurgischen Resektate wurden in 4%-igen Formaldehyd bis maximal 24 Stunden fixiert. Nach Entwässerung und Infiltration mit Xylol als Intermedium wurden sie in Paraffin eingebettet. Nach der kompletten Vorbereitung, Kühlung und Aufschneidung mit den Mikrotomen wurden die Proben wieder in Xylol entparaffiniert, bewässert und mit Hämatoxylin und Eosin gefärbt.

4.3.1 Histologischer Tumortyp

Die Bestimmung des histologischen Tumortyps erfolgte unter Anwendung der jeweiligen, aktuellen WHO-Klassifikation (siehe 1.8). Die histologische Klassifikation erfolgte sowohl an den Stanz- und Vakuumbiopsien als auch an den Operationspräparaten. Insbesondere bei den speziellen Typen des Mammakarzinoms (z. B. tubulär oder muzinös) war eine endgültige Klassifikation erst am Operationspräparat möglich (S3-Leitlinie 2020).

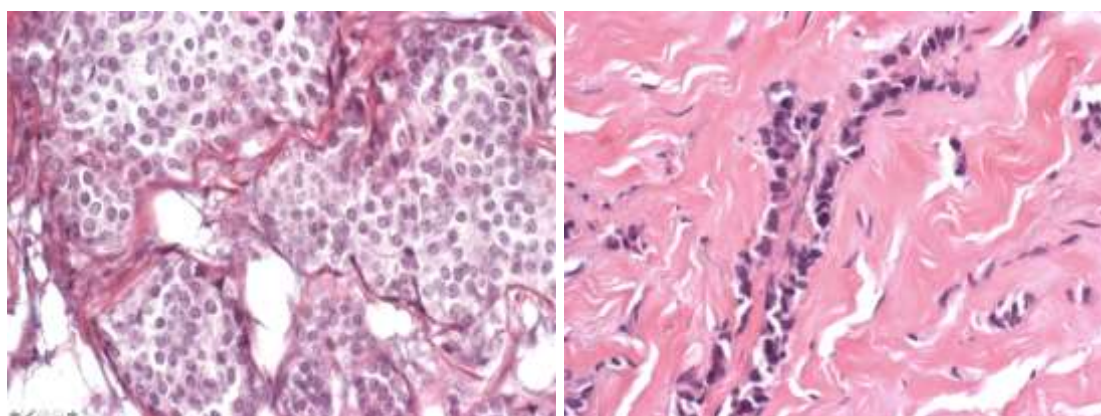


Abbildung 4. 2: Links das histopathologische Bild eines NST und rechts eines lobulären Mammakarzinoms in HE-Färbung und 400x Vergrößerung (Quelle: Institut der Pathologie, Sana Klinikum Offenbach, Leitung: Dr. med. S. Braun)

4.3.2 Differenzierungsgrad (Grading)

Das histologische Grading aller invasiven Mammakarzinome erfolgte nach Modifikation des von Bloom und Richardson vorgeschlagenen nukleären Grading nach Elston und Ellis (Elston und Ellis 1991). Die Bestimmung des Differenzierungsgrades erfolgte an Biopsien und Operationspräparaten. Es wurde an primär fixiertem und in Paraffin eingebettetem Material untersucht,

und numerisch angegeben (G1, G2 und G3). Die histologischen Kriterien, die beurteilt werden, sind dabei die Tubulusbildung, die Kernpleomorphie und die Mitoserate (Tab. 4.1). Der Nottingham-Prognose-Index für invasive Karzinome (Tab. 4.2), der Tumorgröße, Grading und Nodalstatus einbezieht und prognostisch sehr aussagekräftig ist, wurde in dieser Analyse nicht berechnet (Galea et al. 1992).

Merkmale	Kriterien	Scorewert
Tubulusausbildung	> 75%	1
	10-75%	2
	< 10%	3
Kernpolymorphie	gering	1
	mittelgradig	2
	stark	3
Mitoserate	0-5/10 GFG	1
	6-11/10 GFG	2
	>12/10 GFG	3

Summenscore	Malignitätsgrad	G-Gruppe	Definition
3, 4, 5	gering	G1	gut differenziert
6, 7	mäßig	G2	mäßig differenziert
8, 9	hoch	G3	schlecht differenziert

Tabelle 4. 1: Kriterien des Gradings für das invasive Mammakarzinom nach Elston und Ellis 1991

Merkmal	Kriterium	Scorewert
Grading	G1	1
	G2	2
	G3	3
Nodalstatus	pN0	1
	1-3 LK positiv	2
	≥ 4 LK positiv	3
Indexwert = Größe x 0.2 + Scorewert Grading + Scorewert Nodalstatus		
Indexwert	Prognose	15-Jahres-Überlebensrate
≤ 3.4	gut	80%
3.411 - 5.40	intermediär	42%
> 5.40	schlecht	13%

Tabelle 4. 2: Nottingham-Prognose-Index nach Galea 1992

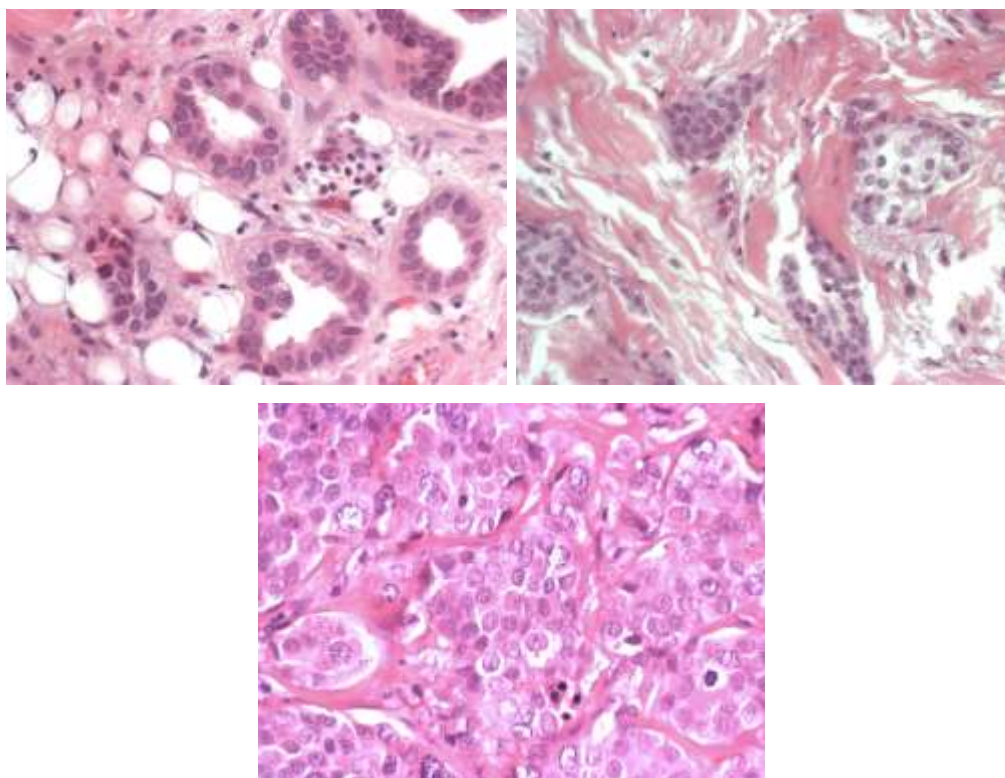


Abbildung 4. 3: Oben links das histopathologische Bild eines G1 und oben rechts eines G2 Mammakarzinoms. Unten in der Mitte das Bild eines G3 Mammakarzinoms. Die Bilder in HE-Färbung und 400x Vergrößerung (Quelle: Institut der Pathologie, Sana Klinikum Offenbach, Leitung: Dr. med. S. Braun)

4.3.3 ER- und PR-Status

Der Nachweis der Hormonrezeptoren bei Mammakarzinomen erfolgte immunhistochemisch, sowohl an Biopsaten als auch in chirurgischen Resektaten. Es ist jeweils der Prozentsatz positiver Tumorzellkerne und die durchschnittliche Farbintensität anzugeben. Die an der Kernmembran der Tumorzelle lokalisierten nukleare Rezeptorproteine reagieren mit monoklonalen Antikörpern. In unserem Institut für Pathologie wurden Antikörper der Firma Ventana Medical Systems®, Mitglied der Roche-Gruppe AG® angewendet („Rabbit Monoclonal Primary Antibodies SP1®“ für die ER und „Rabbit monoclonal primary antibodies 1E2®“ für die PR). Der Nachweis ist am Paraffinschnitt möglich. Der Auswertung der immunhistochemischen Präparate erfolgt semiquantitativ nach immunreaktiven Score nach Remmele und Stegner (Remmele und Stegner 1987) (Tab. 4.3). Als Hormonrezeptorpositiv wurden die Biopsate und Resektate gewertet, die mindestens 1% positiven Zellen zeigten (Nofech-Mozes et al. 2012).

Positive Zellkerne (PP)	Score	Farbintensität (FI)	Score
Keine positiven Kerne	0 Punkte	keine Farbreaktion	0 Punkte
< 10% positive Kerne	1 Punkt	schwache Farbreaktion	1 Punkt
10-50% positive Kerne	2 Punkte	mäßige Farbreaktion	2 Punkte
51-80% positive Kerne	3 Punkte	starke Farbreaktion	3 Punkte
> 80% positive Kerne	4 Punkte		
Immunreaktiver Score 0-12 Punkte (PP x FI = IRS)			

Tabelle 4. 3: Immunreaktiver Score nach Remmele und Stegner 1987

Es gibt Hinweise, dass Tumore mit niedrigen ER-Positivität (1-9% positive Zellen) gesondert zu betrachten sind, weil sie tumorbiologisch und prognostisch eher wie Hormonrezeptor-negative oder sogar triple-negative Tumoren verhalten (Yi et al. 2014).

Daher wird die folgende Unterteilung aktuell empfohlen und wurde von uns angewandt (S3-Leitlinie 2020):

1. ER-/PR-positiv: $\geq 10\%$ positive Tumorzellen
2. ER-/PR-gering positiv: 1-9% positive Tumorzellen
3. ER-/PR-negativ: $< 1\%$ positive Tumorzellen

Entsprechend der aktuellen ASCO/CAP Leitlinie von 2020 sollte jeder Tumor der Brustdrüse primär für ER- und PR-Expression getestet werden, wenn möglich, bereits am Biopsat. Der Expertenpanel empfiehlt die Testung an mehreren, repräsentativen, großvolumigen Biopsaten.

Die Immunhistochemie gilt als nicht verwertbar und muss an einer anderen Probe bzw. an Resektat wiederholt werden, wenn (S3-Leitlinie 2020; Allison et al. 2020):

1. On-Slide-Kontrollen nicht das erwartete Ergebnis liefern.

2. Artefakte den Großteil des Materials einnehmen
3. Normale epitheliale Zellen innerhalb der Probe keine nukleäre Anfärbung anzeigen
4. Das Gewebe in starken Säuren entkalkt wurde
5. Ein ER-negativer/PR-positiver Phänotyp vorliegt
6. Bei ER-/PR-negativem Ergebnis, wenn ein üblicherweise ER-/PR-positiver histologischer Typ vorliegt (z. B. tubulär, muzinös, lobulär, G1 NST etc.)
7. Bei ER-positivem Ergebnis, wenn ein üblicherweise ER-negativer histologischer Typ vorliegt (z. B. metaplastisches Karzinom, Karzinom mit apokriner Differenzierung etc.)

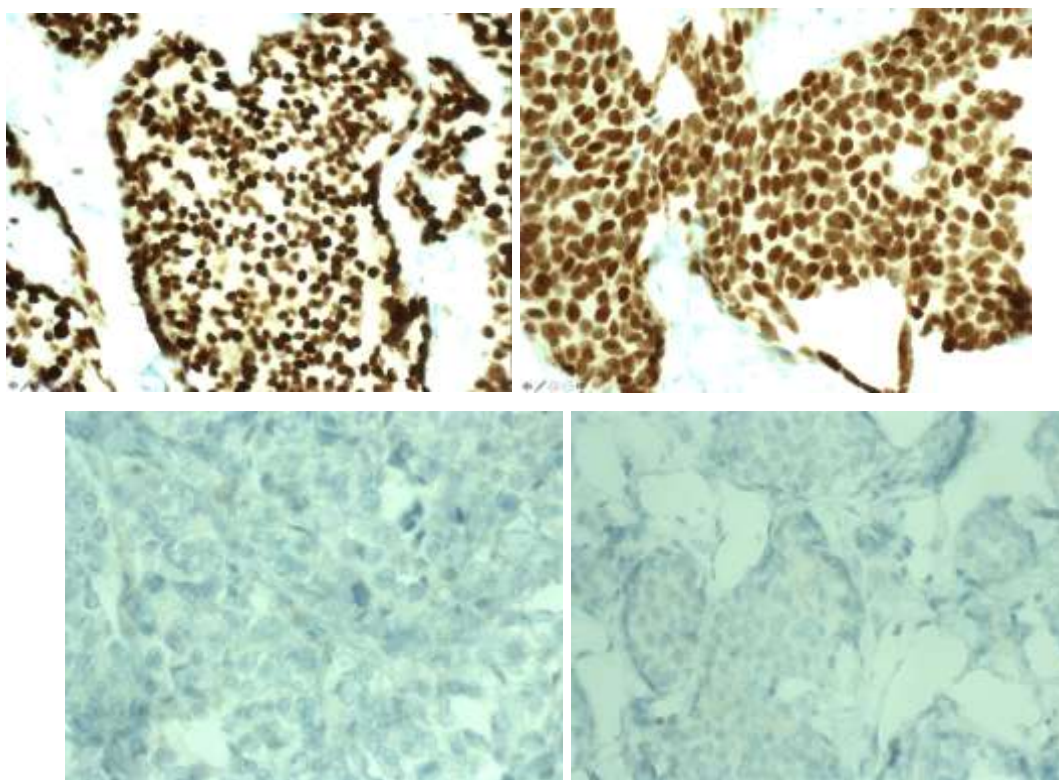


Abbildung 4. 4: Oben links das immunhistochemische Bild eines ER-positiven und oben rechts eines PR-positiven Mammakarzinoms (IRS 12). Unten links das Bild ER-negativen und unten rechts eines PR-negativen Mammakarzinoms (IRS 0). Die Bilder in 400x Vergrößerung (Quelle: Institut der Pathologie, Sana Klinikum Offenbach, Leitung: Dr. med. S. Braun)

4.3.4 HER2/neu-Status

Zum Nachweis des HER2/neu-Proteins wurden Antikörper die an die extrazelluläre Domäne des transmembranären HER2/neu-Rezeptors binden. Wir haben Antikörper der Firma Ventana Medical Systems®, Mitglied der Roche-Gruppe AG® angewendet („Rabbit Monoclonal Primary Antibodies 4B5“®). Bei schwach positiver Bewertung (IHC 2+) wurde standardmäßig eine FISH-Analyse durchgeführt (Wolff et al. 2013) (Tab. 4.4). Als HER2/neu-positiv wurden die Karzinome entweder mit ICH 3+ oder mit FISH positiv bezeichnet.

IHC Score	Reaktionsmuster	Bewertung
0	Keine/schwache inkomplette Membranreaktion < 10% der Tumorzellen	negativ
1+	Schwache inkomplette Reaktion > 10% der Tumorzellen	negativ
2+	Schwache/mäßige zirkuläre Membranreaktion > 10% der Tumorzellen oder starke zirkuläre Membranreaktion < 10% der Tumorzellen	schwach positiv
3+	Gleichmäßige intensive zirkuläre Membranreaktion > 10% der Tumorzellen	stark positiv

Tabelle 4. 4: HER2/neu IHC Score nach Wolff 2013

Die in den ASCO/CAP-Leitlinie von 2007 empfohlene Anhebung des immunohistochemischen cut-off Wertes für den Score 3+ von 10% auf 30%, wurde wieder im Jahr 2013 zurückgenommen, da die analytische Qualität verbessert hat (Wolff et al. 2013).

Eine Testung des HER2/neu-Status primär an der Stanzbiopsie ist seit 2013 empfohlen und in unserem Institut regelmäßig durchgeführt. Eine erneute Testung am Resektat sollte in folgenden Situationen angefordert werden (S3-Leitlinie 2020; (Wolff et al. 2018):

1. HER2/neu-Status an der Stanzbiopsie unklar (IHC und ISH)
2. Heterogener HER2/neu-Status an der Stanzbiopsie
3. HER2/neu-Status positiv bei G1 invasiven Karzinomen der folgenden histologischen Typen
 - NST oder lobulär, ER-/PR-positiv
 - Tubulär, muzinös, kribriform
 - adenoid-zystisch
4. HER2/neu-Status negativ und
 - Wenig invasiver Tumor in Stanzbiopsie enthalten
 - G3 Karzinom im Resektat, das sich von dem Karzinom der Stanzbiopsie unterscheidet
 - Kein regelrechter Proben-Handling der Stanzbiopsie (kurze Fixation, lange Ischämiezeit)

Die HER2/neu-Immunhistochemie ist nicht verwertbar und soll wiederholt oder durch eine ISH ersetzt werden, wenn (S3-Leitlinie 2020; Wolff et al. 2018):

1. Kontrolle nicht das erwartete Ergebnis liefern
2. Artefakte den Großteil des Materials einnehmen
3. Normale Gangepithelien eine starke Membranfärbung aufweisen

Die HER2/neu-ISH ist nicht verwertbar und soll wiederholt werden, wenn (S3-Leitlinie 2020; Wolff et al. 2018):

1. Kontrollen nicht das erwartete Ergebnis liefern
2. Nicht mindestens zwei Tumorareale ausgewertet werden können
3. > 25% der Signale zu schwach sind, um ausgewertet zu werden
4. > 10% der Signale im Zytoplasma erscheinen
5. Kernauflösung schlecht ist
6. Autofluoreszenz stark ist

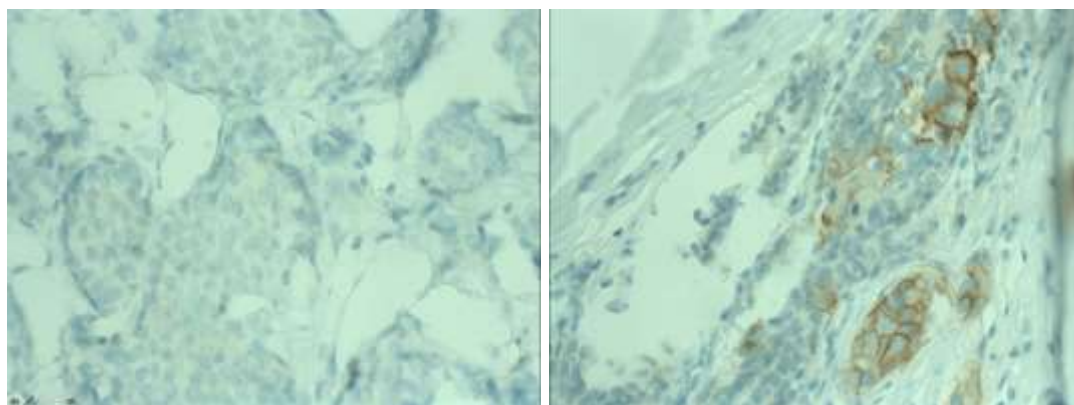


Abbildung 4. 5: Links das immunhistochemische Bild eines HER2/neu-negativen (Score 0) und rechts eines HER2/neu-positiven (Score 3+) Mammakarzinoms. Die Bilder in 400x Vergrößerung (Quelle: Institut der Pathologie, Sana Klinikum Offenbach, Leitung: Dr. med. S. Braun)

4.3.5 Proliferationsaktivität (Ki67)

Die konventionelle Lichtmikroskopie ist für bestimmte Fragestellungen nicht ausreichend, so dass ergänzende immunohistochemische Untersuchungen erforderlich sind. In diesem Fall wurden in unserem ebenfalls Antikörper der Firma Ventana Medical Systems®, Mitglied der Roche-Gruppe AG® angewendet („Rabbit Monoclonal Primary Antibodies 30-9“®). Beim Einsatz von Ki-67 Antikörper, zeigen die proliferationsaktiven Zellen eine nukleare Anfärbbarkeit. Die Angabe erfolgt semi-quantitativ unter prozentualer Angabe der positiv reagierenden Zellkerne. Bisher ist für die Bestimmung der Ki67-Proliferationsindex keine allgemein anerkannte, umfassende Empfehlung zur Standardisierung verfügbar. Die Datenlage bezüglich prognostischer und prädiktiver Relevanz verschiedener cut-off Werte der Bestimmung erschwert einen validen Einsatz dieses Parameters (Petrelli et al. 2015). In unserer Analyse haben wir die Tumoren in zwei Gruppen verteilt, ‚niedrig‘ proliferativ mit Ki67 < 20% und ‚hoch‘ proliferativ mit Ki67 ≥ 20%.

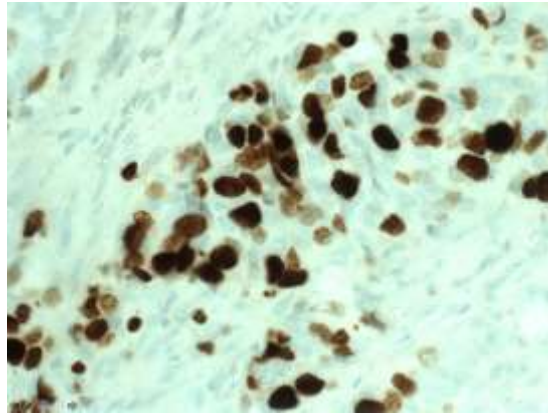


Abbildung 4. 6: Das immunhistochemische Bild eines hoch-proliferativen (Ki67 70%) Mammakarzinoms. Das Bild in 400x Vergrößerung (Quelle: Institut der Pathologie, Sana Klinikum Offenbach, Leitung: Dr. med. S. Braun)

4.3.6 Gefäßinvasion

Die Lymphgefäß-, Blutgefäß- und perineurale Invasion wurde als nicht vorhanden oder vorhanden beschrieben. Gelegentlich kann der immunhistochemische Nachweis von D2-40 hilfreich sein.

Bei der Diagnostik einer peritumoralen Gefäßinvasion sind strenge Kriterien anzuwenden, um Tumorzellkomplexe abzugrenzen, die in artifiziiell entstandenen Gewebsspalten liegen, als Folge von Schrumpffartefakten (Schnitt und Collins 2013; Zaorsky et al. 2012):

1. Nachweis im peritumoralen Gewebe
2. Die Tumorzellen liegen in kapillären Gefäßräumen, die von einem Endothelsaum ausgekleidet werden
3. Die Anordnung der Tumorzellen entspricht oft nicht der Form des Gefäßraums
4. Tritt am Ort der normalen Lymphgefäße auf
 - Assoziiert zu anderen Gefäßstrukturen
 - Periduktal
 - Im interlobulären Stroma

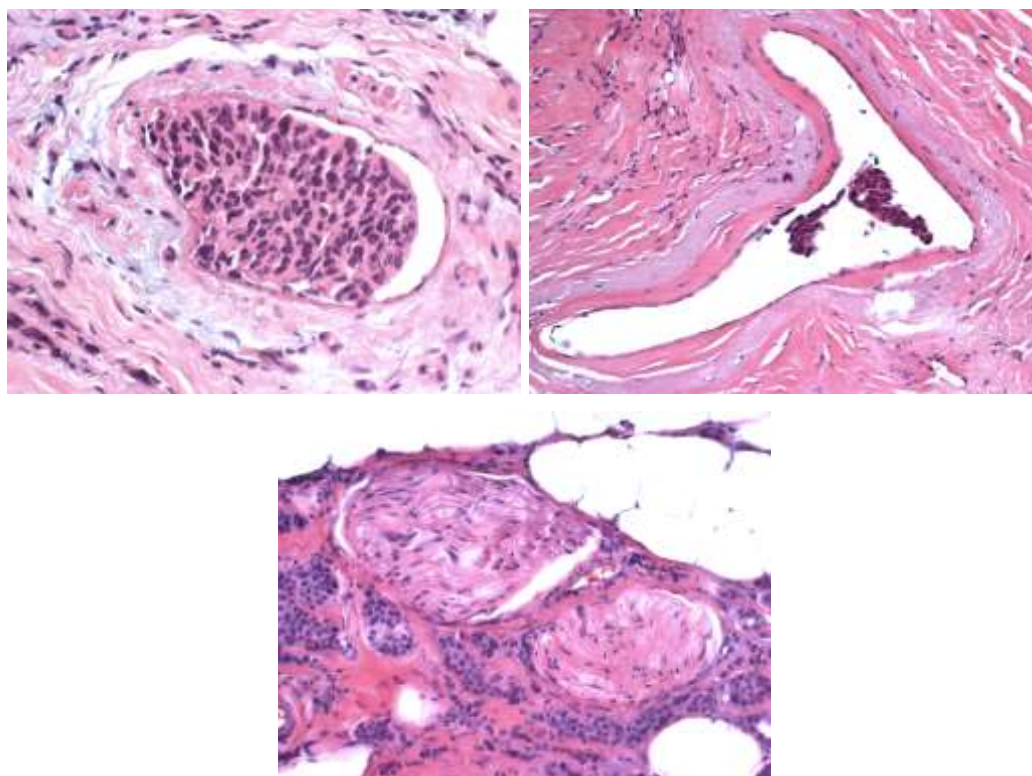


Abbildung 4. 7: Oben links das histopathologische Bild der Lymphgefäßinvasion (L1) und oben rechts der Blutgefäßinvasion (V1) bei Mammakarzinom. Unten in der Mitte das Bild der perineuralen Invasion bei Mammakarzinom. Die Bilder in HE-Färbung und 400x Vergrößerung (Quelle: Institut der Pathologie, Sana Klinikum Offenbach, Leitung: Dr. med. S. Braun)

4.4 Statistische Auswertung

Für die statistische Auswertung wurden Microsoft Excel 2010 und SPSS 22.0 Softwares benutzt. Alle statistischen Tests waren ‚two-sided‘ und $p < 0.05$ bzw. ‚change‘ oder ‚Diskrepanz‘ $> 5\%$ wurde als statistisch signifikant definiert.

4.5 Visualisierung

Für die Visualisierung der Ergebnisse wurden ‚Sankey-Diagramme‘ angewendet, die eine graphische dynamische Darstellung von Mengenflüssen durch mengenproportional dicke Pfeile bieten. Diese Form von Darstellung wurde initial vom Charles Joseph Minard, ein französischer Bauingenieur, angewendet, wird aber nach dem irischen Ingenieur Matthew Henry Phineas Riall Sankey genannt, nach seiner Publikation im Jahr 1896 (Sankey 1896).

5 Ergebnisse

5.1 Beschreibung des Gesamtkollektivs (K0)

Im Untersuchungszeitraum wurden retrospektiv insgesamt 1280 histologische Befunde von invasiven und in-situ Mammakarzinomen von der Datenbank des Instituts für Pathologie im Sana Klinikum Offenbach evaluiert. Von den 1280 Befunden entsprachen 1250 Befunde einer Primärerkrankung (98%) und 30 Befunde eine rezidivierende Erkrankung (2%) in der Brust. Von den Primärtumoren wurden 1002 mit der klassischen Therapiesequenz behandelt (80%), während 248 Mammakarzinome zuerst mit einer NACT behandelt wurden und anschließend operativ saniert wurden (20%).

5.2 Analyse des Kollektivs der Primärtumore (K1)

Die Anzahl der Fälle, die primär operiert wurden, oder zuerst neoadjuvant behandelt wurden sieht man im Zeitverlauf auf der Abbildung 5.1. Wir haben in unserem Zentrum durchschnittlich 80% der Primärtumoren primär operativ und 20% neoadjuvant behandelt. Die maximale Anzahl an Fällen hatten wir im Jahr 2013 mit 162 Primärerkrankungen, davon 51 neoadjuvant behandelt. Die minimale Rate an Neuerkrankungen sieht man im Jahr 2016 mit nur 98 Primärfällen, davon nur 10 neoadjuvant therapiert.

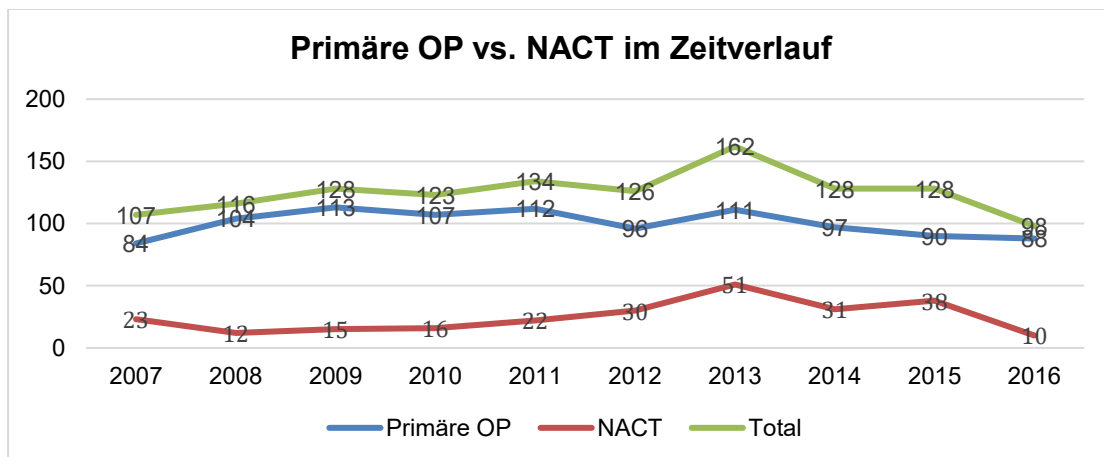


Abbildung 5. 1: Primäre Operation vs. NACT im Zeitverlauf 2007-2016. Evaluation in der Kohorte K1 (n=1250)

Das Alter der Patienten bei der Erstdiagnose ist ein prognostischer und therapierelevanter Faktor. In unserer Kohorte war die jüngste Patientin 21 Jahre alt und die älteste 96 Jahre alt. Das mediane Erkrankungsalter für die Primärerkrankung betrug 61 Jahren. In der Kohorte der 31-40-jährigen wurden 32 Patienten neoadjuvanten chemotherapiert (52%) gegenüber 30 Patienten in der Kohorte der Primäroperation (48%). Die Anzahl der Patienten in der Kohorte der NACT nimmt mit zunehmendem Alter deutlich ab. So findet man in der Gruppe der 61-70-jährigen 55 Patienten die neoadjuvant behandelt wurden (14%) gegenüber 331 Patienten die primär operiert wurden (86%). Die Anzahl der Patienten, die neoadjuvant chemotherapiert wurden beträgt in der Gruppe der ≥ 71 Jahren, nur 7% (Abb. 5.2).

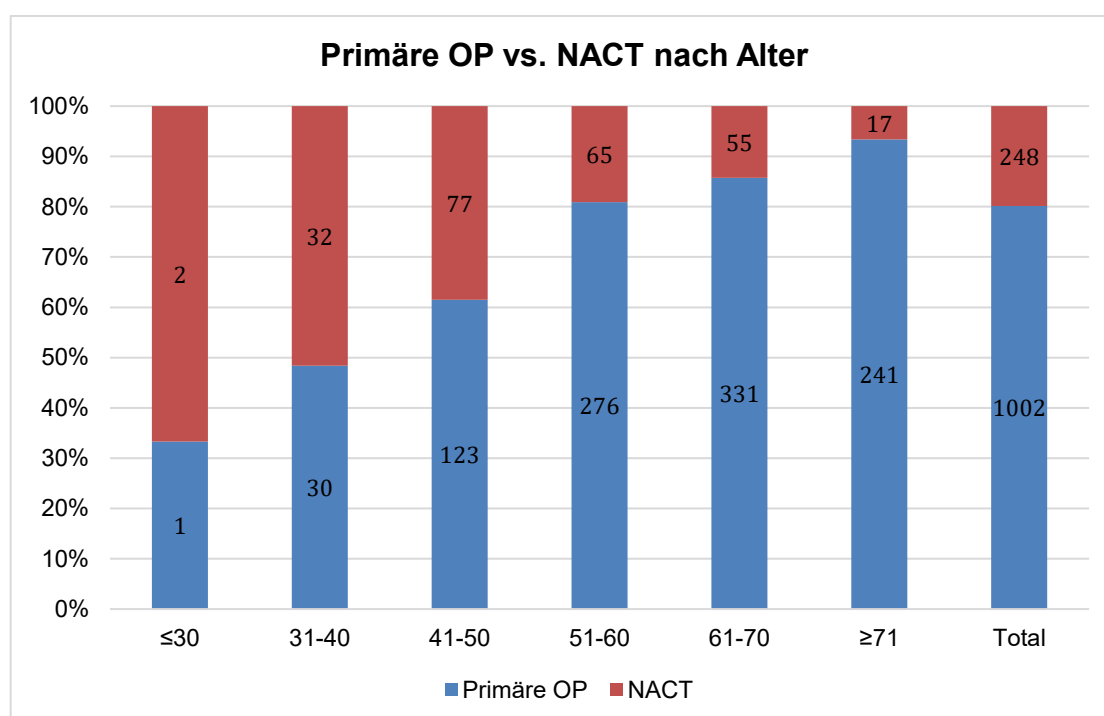


Abbildung 5. 2: Primäre Operation vs. NACT nach Alter. Evaluation in der Kohorte K1 (n=1250)

Bei der Verteilung nach Menopausenstatus, mit einem cut-off des Erkrankungsalters von 50 Jahren, sieht man auf der Abbildung 5.3, dass deutlich mehr jüngere Patienten (≤ 50 Jahren) neoadjuvant behandelt wurden, 111 von 265 (42%) gegenüber 137 von 965 Patienten der postmenopausalen Gruppe (14%).

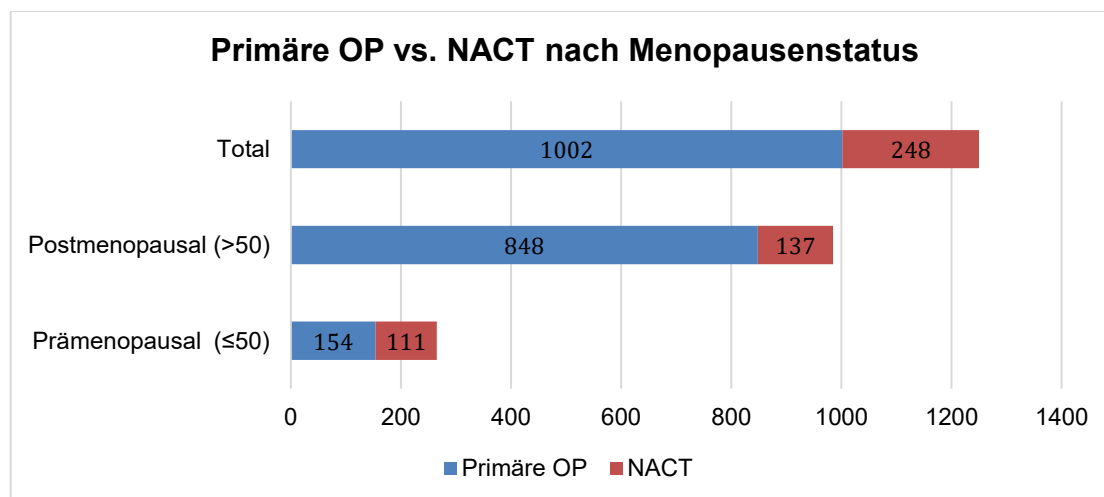


Abbildung 5. 3: Primäre Operation vs. NACT nach Menopausenstatus. Evaluation in der Kohorte K1 (n=1250)

Die Seitenlokalisierung spielt keine Rolle bei der Auswahl der Therapiesequenz (Abb. 5.4). Es wurden 631 von den rechtsseitigen Karzinomen (50%), 127 neoadjuvant (20%) und 504 primär operativ (80%) behandelt. Bei linksseitiger Lokalisation wurden 121 von 619 Karzinome primär systemisch therapiert (19.5%) und 498 primär operiert (80.5%).

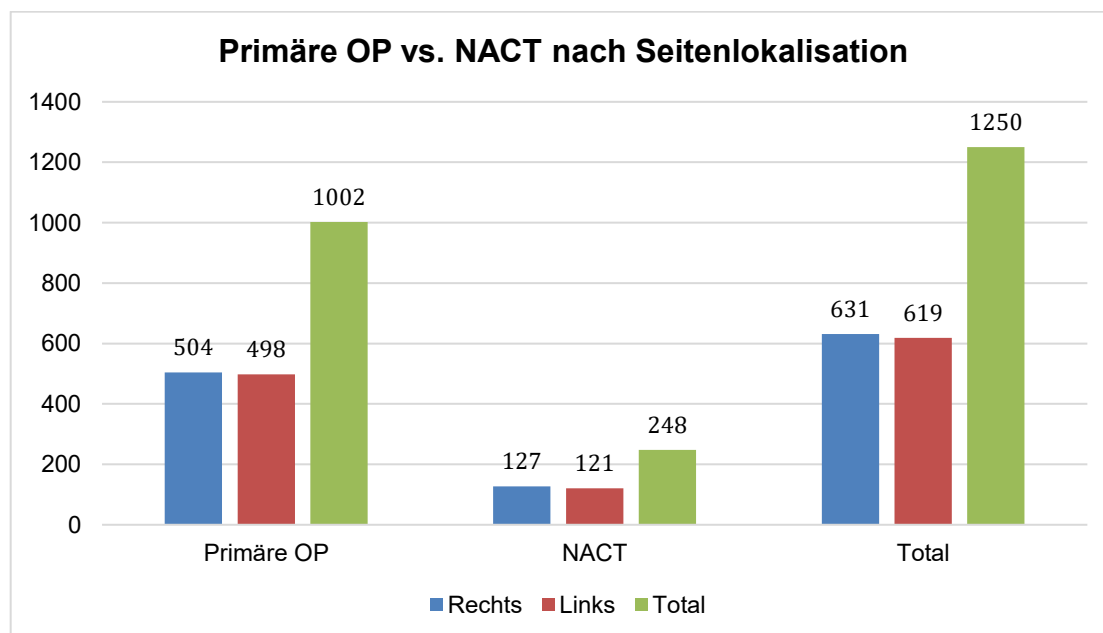


Abbildung 5. 4: Operation vs. NACT nach Seitenlokalisierung. Evaluation in der Kohorte K1 (n=1250)

Die Entscheidung der Therapiesequenz wird primär nicht von der Lokalisation des Tumors beeinträchtigt. Entscheidende Faktoren sind die Tumorbiologie und Immunhistochemie, die Tumorgröße und das Brust-Tumor-Größenverhältnis. Die häufigste Tumorlokalisation in dieser Analyse ist erwartungsgemäß oben-außen mit 502 Tumoren (50%). Es folgt das obere-innere Quadrant mit 292 Tumoren (23%) und danach das untere-äußere und untere-innere Quadrant mit jeweils 222 Tumoren (18%) und 116 Tumoren (9%). Neoadjuvant wurden 19% der Tumoren im oberen-äußeren Quadrant behandelt, während die Rate im oberen-inneren Quadrant mit 25% signifikant höher ist (Abb. 5.5).

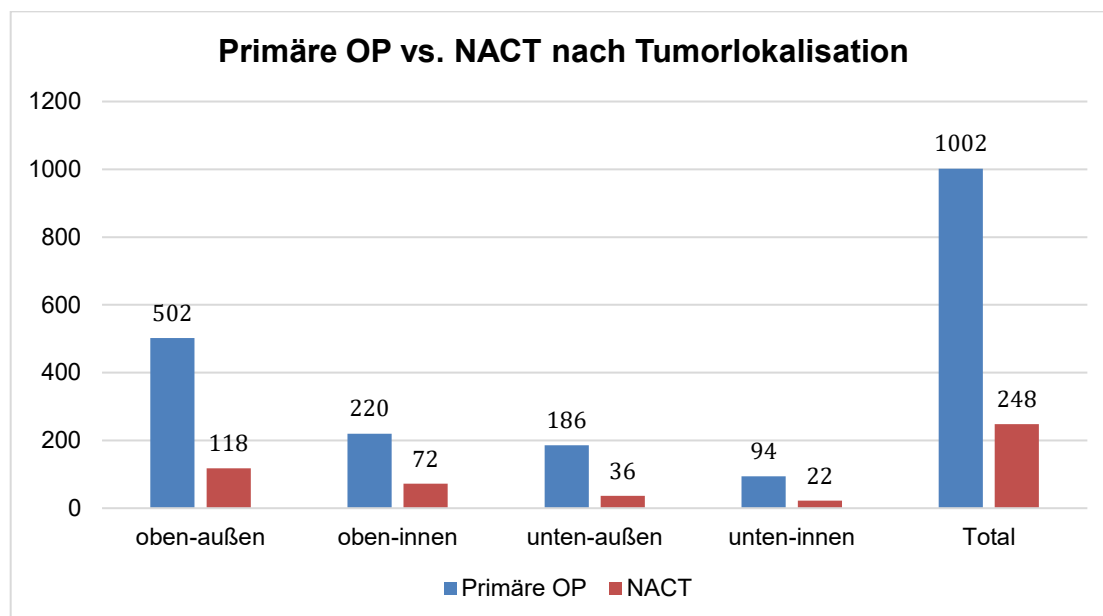


Abbildung 5. 5: Primäre Operation vs. NACT nach Lokalisation des Tumors in Quadranten. Evaluation in der Kohorte K1 (n=1250)

Die präoperative Tumorgröße war, aus den histologischen Befunden in 511 Fällen eruiert. Hier zeigt sich deutlich, dass eine Zunahme der Größe des Primärtumors eine signifikante Rolle für die Entscheidung der Therapiesequenz spielt. Die kleine cT1-Karzinome wurden nur in 11% der Fälle neoadjuvant behandelt (16.7% TNBC, 16.7% HER2/neu und 66.6% Luminal B Karzinome). Ab einer Größe von cT2 die neoadjuvant behandelten Fällen nahmen deutlich zu. Im Einzelnen, 57 cT2-, 19 cT3- und 10 cT4-Karzinome wurden neoadjuvant behandelt, was eine Rate von 30%, 58% und 50% der Fälle entspricht.

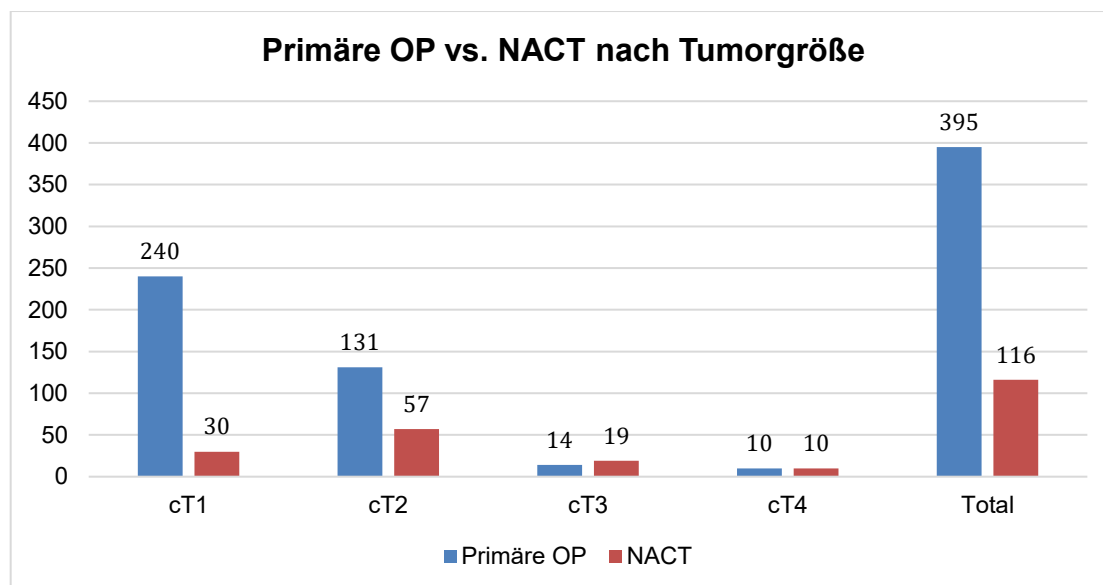


Abbildung 5. 6: Primäre Operation vs. NACT nach klinischem TumorgroÙe (cT). Evaluation in der Subgruppe mit vollständiger Dokumentation des präoperativen klinischen Tumorstadiums (cTNM) der Kohorte K1 (n=511)

In unserem Kollektiv ist zu erkennen, dass die Patienten mit positivem Nodalstatus, die Gruppe der primären Systemtherapie dominieren. Der klinische LK-Status war insgesamt bei 563 Fällen eruiert. Von dieser Gruppe wurden 60 Patienten mit cN0-Stadium (13%) und 53 Patienten mit cN1-Stadium (52%) neoadjuvant behandelt. Das Stadium cN2 und cN3 wurden nur bei 4 Patienten dokumentiert. Hier war die neoadjuvante Sequenz die Therapie der Wahl (Abb. 5.7).

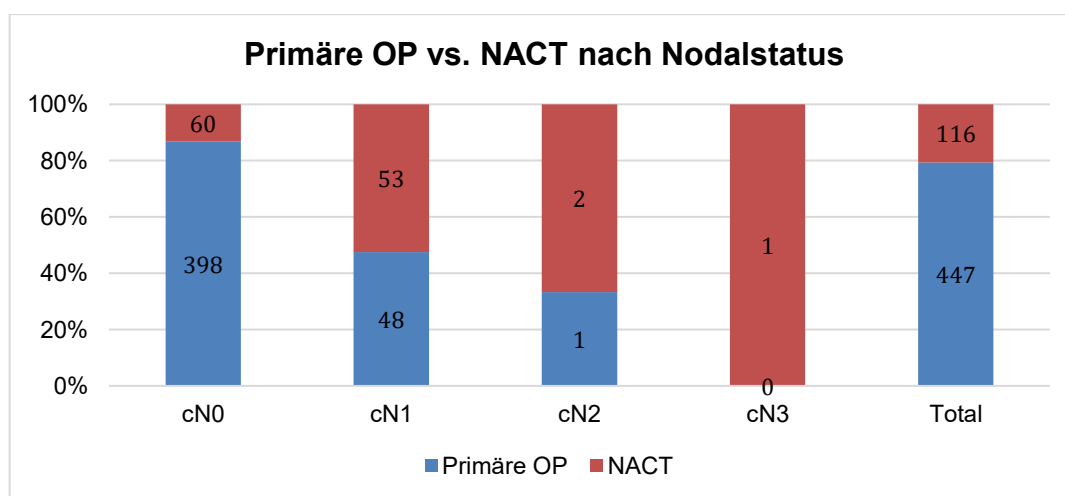


Abbildung 5. 7: Primäre Operation vs. NACT nach Nodalstatus (cN). Evaluation in der Subgruppe mit vollständiger Dokumentation des präoperativen klinischen Nodalstatus (cN) der Kohorte K1 (n=563)

Der histologische Tumortyp im Biopsat spielt eine entscheidende Rolle für die Auswahl der Therapiesequenz. Hier sieht man, dass die NST Karzinome, die aggressiv und prognostisch ungünstig sind, in ca. 25% der Fälle neoadjuvant behandelt wurden. Die lobuläre Karzinome nur in ca. 10% der Fälle. Die seltene Karzinomtypen liegen dazwischen mit ca. 16% der Patienten, die eine primär Systemtherapie und 84% eine primäre Operation erhielten (Abb. 5.8).

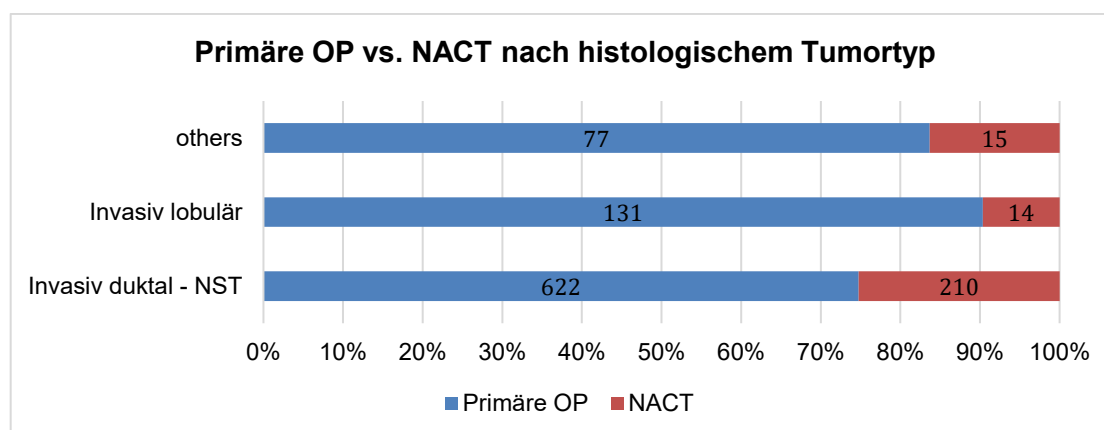


Abbildung 5. 8: Primäre Operation vs. NACT nach histologischem Tumortyp im Biopsat. Evaluation in der Subgruppe mit vollständiger Dokumentation des histologischen Tumortyps im Biopsat und Resektat der Kohorte K1 (n=1069)

Der Differenzierungsgrad ist ein weiterer therapierelevanter und prognostischer Faktor. Auf der untenstehenden Abbildung sieht man, dass eine NACT bei 83 G2-Tumoren durchgeführt wurde (ca. 12%). Die Rate der neoadjuvant behandelten G3-Karzinomen steigt mit 151 Fällen bis ca. 40%, wohingegen eine primäre Operation in 60% durchgeführt wurde (Abb. 5.9).

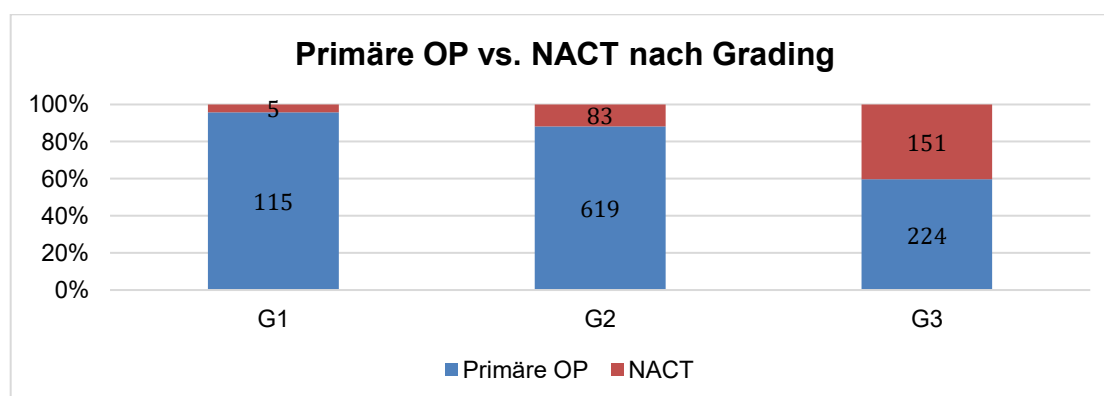


Abbildung 5. 9: Primäre Operation vs. NACT nach Grading im Biopsat. Evaluation in der Subgruppe mit vollständiger Dokumentation des Gradings im Biopsat der Kohorte K1 (n=1197)

Der HR-Status (ER und PR) beim Mammakarzinom erscheint auch die Entscheidung zur klassischen- oder neoadjuvanten Therapiesequenz zu beeinträchtigen. Von 1027 Patienten mit Hormonrezeptor-positiven Tumoren wurden nur 177 neoadjuvant behandelt (ca. 17%). Allerdings wurden in der Gruppe der Hormonrezeptor-negativen Karzinome 66 von 175 Patientin (ca. 38%) neoadjuvant behandelt (Abb. 5.10).

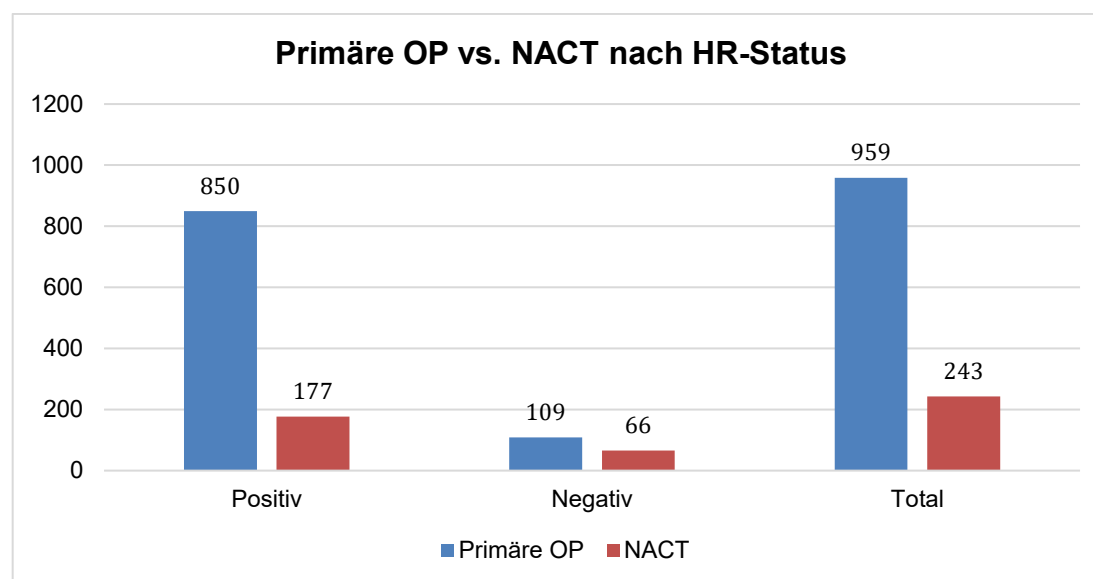


Abbildung 5. 10: Primäre Operation vs. NACT nach Hormonrezeptor-Status im Biopsat. Evaluation in der Subgruppe der Kohorte K1, mit vollständiger Dokumentation des Hormonrezeptor-Status im Biopsat (n=1202)

Soweit es den HER2/neu-Status betrifft zeigt die folgende Abbildung, dass 86 von 181 Patienten mit HER2/neu positiven Karzinomen neoadjuvant behandelt wurden (ca. 48%). Gegenüber 95 Patienten, die primär operiert wurden (52%). Bei den Patientinnen mit HER2/neu-negativen Karzinomen ergibt sich ein anderes Bild, 701 Patienten wurden primär operiert (82%) im Gegensatz zu 155 Patienten, die neoadjuvant behandelt wurden (18%), wie man auf der Abbildung 5.11 sieht.

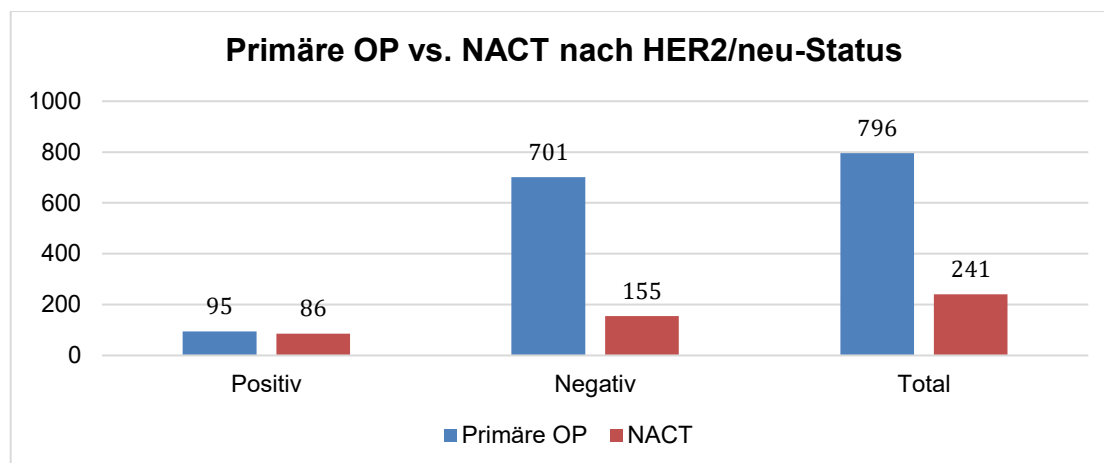


Abbildung 5. 11: Primäre Operation vs. NACT nach HER2/neu-Status im Biopsat. Evaluation in der Subgruppe der Kohorte K1, mit vollständiger Dokumentation des HER2/neu-Status im Biopsat (n=1037)

Bezüglich der Relevanz des Proliferationsmarkers (Ki67) ist zu berichten, dass die Patienten mit Primärdiagnose in drei Gruppen unterteilt wurden: niedrige Proliferationsaktivität mit Ki67 < 15%, mittelgradige Proliferationsaktivität mit Ki67 15-25% und hohe Proliferationsaktivität mit Ki67 > 25%. In der Gruppe der niedrigen Proliferationsaktivität sieht man, dass nur 14 von 325 Patienten neoadjuvant behandelt wurden (ca. 4%), in der mittleren Gruppe 24 von 119 Patienten (ca. 20%) und in der Gruppe mit hochproliferativen Karzinomen 146 von 321 Patienten (ca. 45%). Es bleibt festzuhalten, dass mit steigendem Ki67 die Rate der NACT zunimmt.

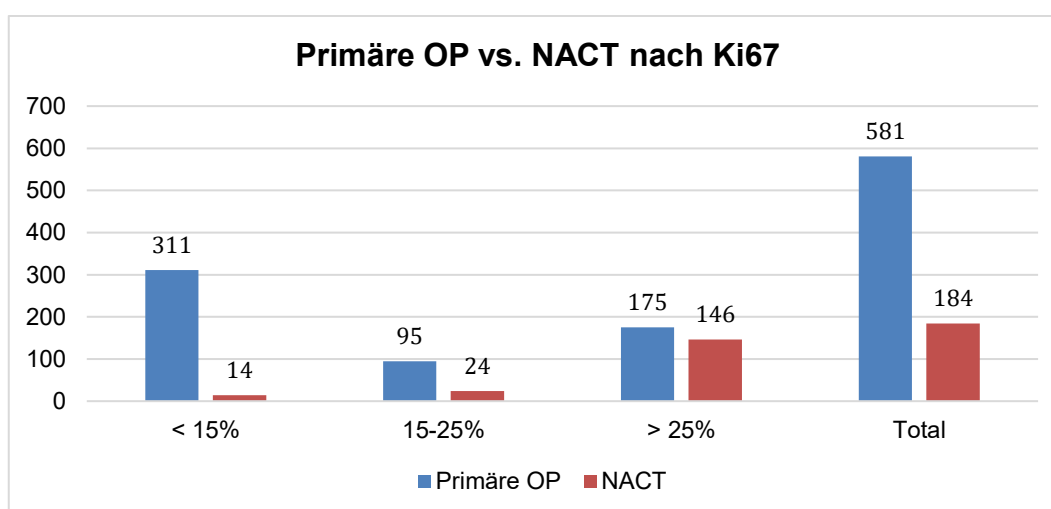


Abbildung 5. 12: Primäre Operation vs. NACT nach Ki67 im Biopsat. Evaluation in der Subgruppe der Kohorte K1, mit vollständiger Dokumentation der Proliferationsaktivität im Biopsat (n=1037)

Den molekularen Subtyp nach Perou et al. konnten wir in 921 Biopsaten mit vollständiger Dokumentation des ER-, PR-, HER2/neu-Status und Ki67-Wert zuordnen. Wie erwartet, erscheint die Subtypisierung eine entscheidende Rolle in die Entscheidung der Therapiesequenz zu spielen. ‚Basal-like‘ Karzinome, wie das TNBC, und HER2/neu-positive Karzinome wurden in ca. 42% und 45% der Fälle neoadjuvant behandelt. Luminal A Karzinome hingegen nur zu 5.3%. Die Luminal B HER2/neu-positive Tumore wurden in ca. 50% der Fälle neoadjuvant behandelt, während die Luminal B HER2/neu-negative in ca. 28.8% (Abb. 5.13).

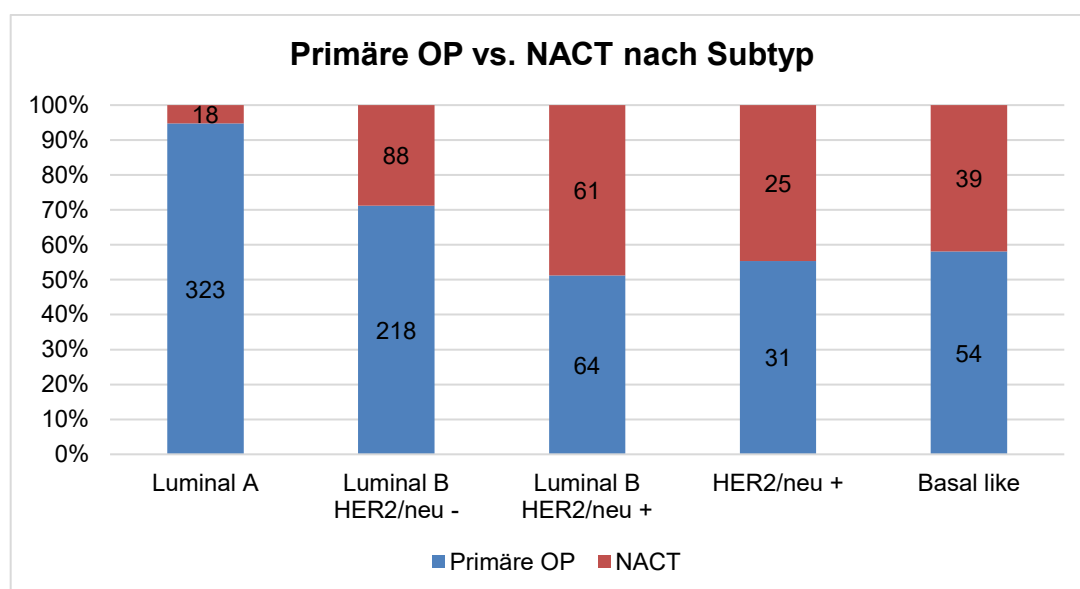


Abbildung 5. 13: Primäre Operation vs. NACT nach molekulare Subtypisierung im Biopsat. Evaluation in der Subgruppe der Kohorte K1, mit vollständiger Dokumentation des molekularen Subtyps im Biopsat (n=921)

5.3 Beschreibung der Patientenkohorten

Zwei Patientenkohorten wurden für die Analyse selektiert. Patientinnen, bei denen eine primäre Operation bei der Erstdiagnose durchgeführt wurde (K1.1) und die, bei denen zunächst eine neoadjuvante Chemotherapie durchgeführt wurde und die anschließend leitliniengerecht operiert wurden und keine histopathologische Komplettremission erreicht haben (K1.2.2). Bei der Lokalisation, Tumorgröße, Nodalstatus, Histologie und Differenzierungsgrad wurden die Subgruppen der Kohorte analysiert, bei denen eine vollständige Dokumentation der jeweiligen Parameter vorlag. Zuerst wurden die

Patientinnen nach Altersgruppe verteilt. Hier sieht man, dass die dominante Altersgruppe in K1.1 die Gruppe 61-60 mit 33% ist, während in der K1.2.2 die Gruppen 41-50 Jahre und 51-60 Jahre mit jeweils 27.8% sind. Für den Menopausenstatus wurden die Patientinnen in zwei Gruppen, mit einem cut-off Wert für das 50. Lebensjahr in prämenopausal und postmenopausal unterteilt. Postmenopausale Patientinnen waren in K1.1 mit 84.6% vertreten, während in K1.2.2 ca. 42% der Patientinnen prämenopausal waren. In beiden Gruppen finden sich am meistens T1-T2 Tumore, wobei in K1.2.2 mit über 25% eine höhere Beteiligung von T3 und T4 Tumoren beschrieben wird. Nodal-positive Tumoren sieht man mit ca. 43% deutlich häufiger in der K1.2.2 als in der K1.1, wo diese Tumoren ca. 11% sind. Das NST Karzinom dominiert, als häufigster histologischer Typ mit ca. 63% in der K1.1 und ca. 88% in der K1.2.2 beiden Gruppen. Die lobuläre Karzinome sind mit ca. 8% deutlich weniger in der neoadjuvanten Kohorte. Die bioptisch gesicherten begleitenden duktaalen oder lobulären in-situ Karzinomen werden von der Analyse exkludiert. Der Differenzierungsgrad, als einer der wichtigsten prognostischen und prädiktiven Faktoren, spielt eine entscheidende Rolle für die Entscheidung einer neoadjuvanten Chemotherapie. Hier sieht man, dass in der K1.2.2 handelt es mit ca. 60% um schlecht differenzierten Tumoren. Bei der angewendeten minimal-invasiven Biopsie-Technik sieht man das in beiden Gruppen die sonographisch gesteuerte Stanzbiopsie gegenüber der stereotaktischen Vakuumbiopsie dominiert, mit einer Rate von 82% in der K1.1 und ca. 95% in der K1.2.2. In unserem Patientenkollektiv fällt eine höhere Rate radikal-operativer Eingriffe sowohl in der Brust als auch in der Axilla nach der neoadjuvanten Chemotherapie auf, was vermutlich eine Folge der höheren Rate an lokal fortgeschrittenen und nodal-positiven Karzinomen in dieser Gruppe ist.

Die einzelnen Charakteristika der beiden Kollektive sind tabellarisch zusammenfassend dargestellt (Tab. 5.1 und 5.2).

Bei jedem Parameter wurde als ‚total‘ die gesamte Anzahl der vollständig dokumentierten Daten ohne ‚missing data‘ angegeben.

Parameter	n	%
Alter (Jahren)		
≤30	1	0.1
31-40	30	3.0
41-50	123	12.3
51-60	276	27.5
61-70	331	33.0
≥71	241	24.1
Total	1002	100
Menopausenstatus (cut-off 50. Lebensjahr)		
Prämenopausal	154	15.4
Postmenopausal	848	84.6
Total	1002	100
Seitenangabe der Primärerkrankung		
rechts	504	50.3
links	498	49.7
Total	1002	100
Lokalisation (nach Quadrant)		
oben-außen	503	50.1
oben-innen	219	21.9
unten-außen	186	18.6
unten-innen	94	9.4
Total	1002	100
Tumorgroße (präoperativ)		
cT1	240	54.5
cT2	131	29.8
cT3	14	3.2
cT4	10	2.8
Total	375	100
Nodalstatus		
cN0	398	88.8
cN1	48	10.8
cN2	1	0.2
cN3	1	0.2
Total	448	100
Histologie am Biopsat		
NST	622	62.9
lobulär	131	13.2
in situ	159	16.1
sonstige	77	7.8
Total	989	100
Differenzierungsgrad am Biopsat		
G1	115	12
G2	619	64.6
G3	224	23.4
Total	958	100
Art der Biopsie		
Sonographische Stanzbiopsie	818	81.6
Stereotaktische Vakuumbiopsie	176	17.6
Sonstige („offene“ Biopsie, „punch“ Biopsie)	8	0.8
Total	1002	100
Operation Brust		
BET	848	84.9
Mastektomie	151	15.1
Total	999	100
Operation Axilla		
SNB	675	73.9
LNE	239	26.1
Total	914	100

Tabelle 5. 1: Patientenkohorte K1.1 (primäre Operation n=1002): anamnestische-, klinische-, histologische- und Versorgungsdaten

Parameter	n	%
Alter (Jahren)		
≤30	1	0.5
31-40	25	13.4
41-50	52	27.8
51-60	52	27.8
61-70	42	22.5
≥71	15	8
Total	187	100
Menopausenstatus (cut-off 50 LJ)		
Prämenopausal	78	41.7
Postmenopausal	109	58.3
Total	187	100
Seitenangabe der Primärerkrankung		
rechts	93	49.7
links	94	50.3
Total	187	100
Lokalisation (nach Quadrant)		
oben-außen	88	47.1
oben-innen	54	28.9
unten-außen	28	15
unten-innen	17	9
Total	187	100
Tumorgröße		
cT1	19	20.7
cT2	49	53.3
cT3	16	17.4
cT4	8	8.7
Total	92	100
Nodalstatus		
cN0	51	54.3
cN1	40	42.6
cN2	2	2.1
cN3	1	1
Total	94	100
Histologie am Biopsat		
NST	159	87.8
lobulär	14	7.8
sonstige	8	4.4
Total	181	100
Differenzierungsgrad am Biopsat		
G1	5	2.8
G2	70	39.1
G3	104	58.1
Total	179	100
Art der Biopsie		
Sonographische Stanzbiopsie	177	94.7
Stereotaktische Vakuumbiopsie	6	3.2
Sonstige (offene Biopsie, "punch" Biopsie)	4	2.1
Total	187	100
Operation Brust		
BET	152	81.3
Mastektomie	35	18.7
Total	187	100
Operation Axilla		
SNB	70	39.8
LNE	106	60.2
Total	176	100

Tabelle 5. 2: Patientenkohorte K1.2.2 (NACT, non-pCR n=187): anamnestische-, klinische-, histologische- und Versorgungsdaten

5.4 Kohorte K1.1 (Primäre Operation)

Die histopathologische Biomarker Differenzierungsgrad, ER-Status, PR-Status, HER2/neu-Status, Proliferationsaktivität, Lymphangiosis carcinomatosa, Hämangiosis carcinomatosa und perineurale Invasion wurden aus den histologischen Befunden des Biopsates und des chirurgischen Resektates erhoben und dokumentiert. Ebenso die Zuteilung in die molekulare Subtypisierung. Für die Analyse jeden Parameters wurde die jeweilige Subgruppe der Kohorte genommen, bei der eine vollständige Dokumentation des Parameters im Biopsat und Resektat möglich war (Tab. 5.3).

Bei jedem Biomarker wurde als ‚total‘ die gesamte Anzahl der vollständig dokumentierten Daten aus gepaarten Histologie-Berichten (Biopsat und Resektat) ohne ‚missing data‘ bezeichnet.

Bezüglich der hohen Rate von HER2/neu ‚missing data‘ (206/1002, 20.5%) muss man berücksichtigen, dass in mehreren Fällen die Testung am chirurgischen Resektat bei sicherem Ergebnis im Biopsat nicht wiederholt wurde, was die gesamte Anzahl von gepaarten Histologien mit HER2/neu-Testung deutlich reduziert hat. Eine Testung des Proliferationsmarkers Ki67 erfolgte erst ab 2010 routinemäßig, so erklärt sich für unsere Analyse die hohe Anzahl von ‚missing data‘ bezüglich Ki67 (421/1002, 42%).

Biomarker Expression am Biopsat und Resektat in K1.1				
	Biopsat		Resektat	
	n	%	n	%
Differenzierungsgrad				
G1	115	12	132	13.8
G2	619	64.6	489	51.2
G3	224	23.4	334	35
Total	958	100	955	100
ER-Status				
positiv	850	88.6	803	88.4
negativ	109	11.4	105	11.6
Total	959	100	908	100
PR-Status				
positiv	706	73.2	652	71.7
negativ	251	26.8	257	28.3
Total	957	100	909	100
HER2/neu-Status				
positiv	95	11.9	113	14.2
negativ	701	88.1	685	85.8
Total	796	100	798	100
Ki67 (cut-off 20%)				
hoch	197	33.9	174	29.7
niedrig	384	66.1	411	70.3
Total	581	100	585	100
Lymphangiosis carcinomatosa				
L1	26	2.6	156	17
L0	967	97.4	764	83
Total	993	100	920	100
Hämangiosis carcinomatosa				
V1	6	0.6	33	3.6
V0	989	99.4	885	96.4
Total	995	100	918	100
Perineurale Invasion				
Pn1	4	0.4	23	2.5
Pn0	992	99.6	910	97.5
Total	996	100	933	100
Subtyp				
Luminal A	555	59.1	498	56
Luminal B HER2/neu -	233	24.8	231	26
Luminal B HER2/neu +	65	6.9	78	8.8
HER2/neu +	32	3.4	31	3.5
Basal like	54	5.8	51	5.7
Total	939	100	889	100

Tabelle 5. 3: Biomarker Expression und molekulare Subtypisierung am Biopsat und Resektat in der Patientenkohorte der primären Operation (K1.1 n=1002)

5.5 Korrelation zwischen Biopsaten und Resektaten in der Kohorte K1.1 (Primäre Operation)

Die Diskrepanz der molekularen Subtypen zwischen Biopsaten und Resektaten wurde analysiert und schematisch dargestellt. Unsere Ergebnisse zeigen erwartungsgemäß die höchste Diskrepanz bei den Luminal B Tumoren (33% für die HER2/neu-negativen und 27.8% für die HER2/neu-positiven), gefolgt von den HER2/neu-positiven und den Luminal A Tumoren, mit jeweils 19.3% und 18.2%, während die ‚basal-like‘ Karzinome eine höhere Korrelation zwischen Biopsat und Resektat aufweisen (Diskrepanz 10.1%).

Signifikant sind folgenden Diskrepanzen zwischen Biopsat und Resektat: HER2/neu-negativ zu Luminal A (24.3%), HER2/neu-positiv zu negativ (16.4%), HER2/neu-positiv zu Luminal A (7.3%) und HER2/neu-negativ zu positiv (7.2%) für die Luminal B Karzinome, HER2/neu-positiv zu ‚basal-like‘ (12.9%), HER2/neu-positiv zu Luminal B HER2/neu-positiv (6.4%) für die nicht luminalen HER2/neu-positiven Karzinome, Luminal A zu Luminal B HER2/neu-negativ (14.3%) und ‚basal-like‘ zu Luminal A (6.1%).

Auf der folgenden Abbildung 5.14 sieht man mit Dunkelblau die Luminal A Karzinome (60% der Biopsaten, 56% der Resektaten), mit Hellblau die Luminal B HER2/neu-negative Karzinome (24% der Biopsaten, 26% der Resektaten), mit Himmelblau die Luminal B HER2/neu-positiv Karzinome (6% der Biopsaten, 9% der Resektaten), mit Rot die HER2/neu-positiv Karzinome (4% der Biopsaten, 3% der Resektaten) und mit Gelb die ‚basal-like‘ Karzinome (6% der Biopsaten, 6% der Resektaten).

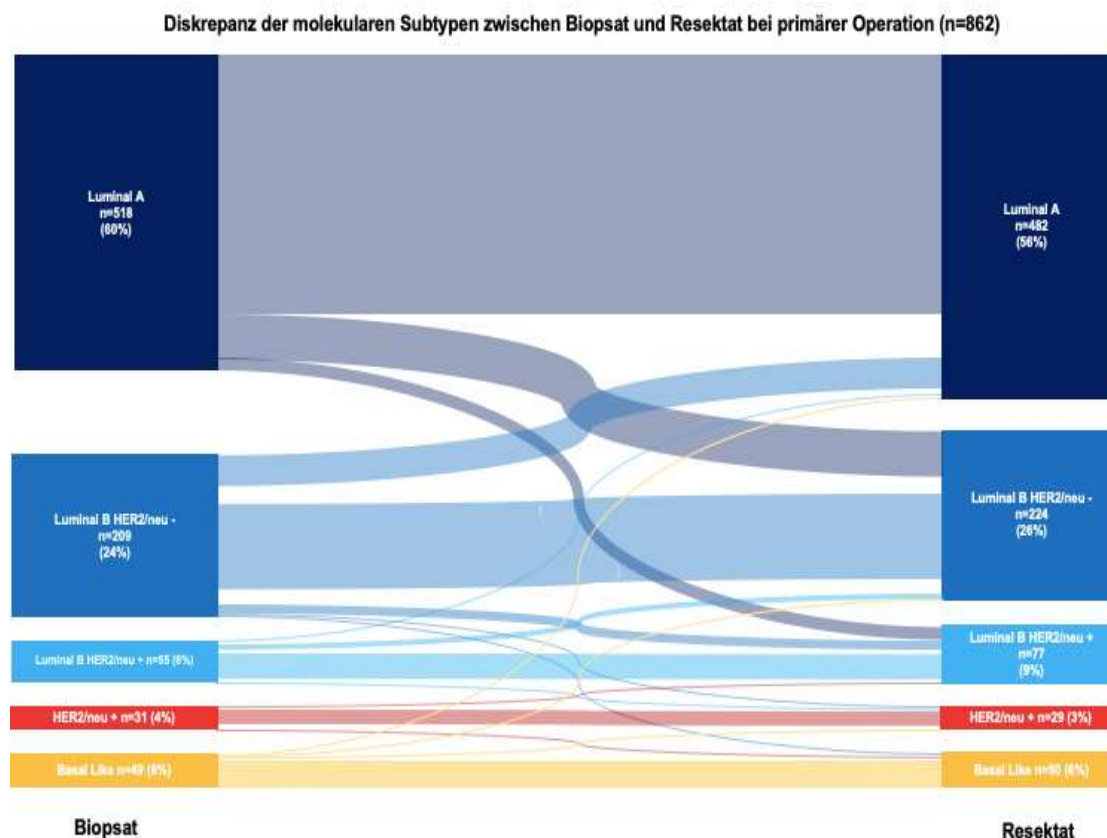


Abbildung 5. 14: Schematische Darstellung der Diskrepanz der molekularen Subtypen zwischen Biopsat und chirurgischen Resektat in der Kohorte der primären Operation (K1.1 n=1002, siehe Anhang p. 151)

Auf der Abbildung 5.15 sieht man die Diskrepanz derjenigen Biomarker, die den molekularen Subtyp des Tumors charakterisieren. Deutlich stellt sich die Diskrepanz der PR, von positiv am Biopsat zu negativ am Resektat, genauso wie des Ki67-Wertes von hoch ($\geq 20\%$) am Biopsat zu niedrig ($< 20\%$) am Resektat und umgekehrt. Mit Blau sieht man den ER-Status: Dunkelblau ER-positiv (88.6% der Biopsaten, 88.4% der Resektaten) und Hellblau ER-negativ (11.4% der Biopsaten, 11.6% der Resektaten). Mit Grün sieht man den PR-Status: Dunkelgrün PR-positiv (74.8% der Biopsaten, 71.6% der Resektaten) und Hellgrün PR-negativ (25.2% der Biopsaten, 28.4% der Resektaten). Mit Grau sieht man den HER2/neu-Status: Dunkelgrau HER2/neu-positiv (11.3% der Biopsaten, 13% der Resektaten) und Hellgrau HER2/neu-negativ (88.7% der Biopsaten, 87% der Resektaten). Mit Rot sieht man die hochproliferativen Karzinome (31.2% der Biopsaten, 30% der Resektaten) und mit Lilla die niedrigproliferativen Karzinome (68.8% der Biopsaten, 70% der Resektaten).

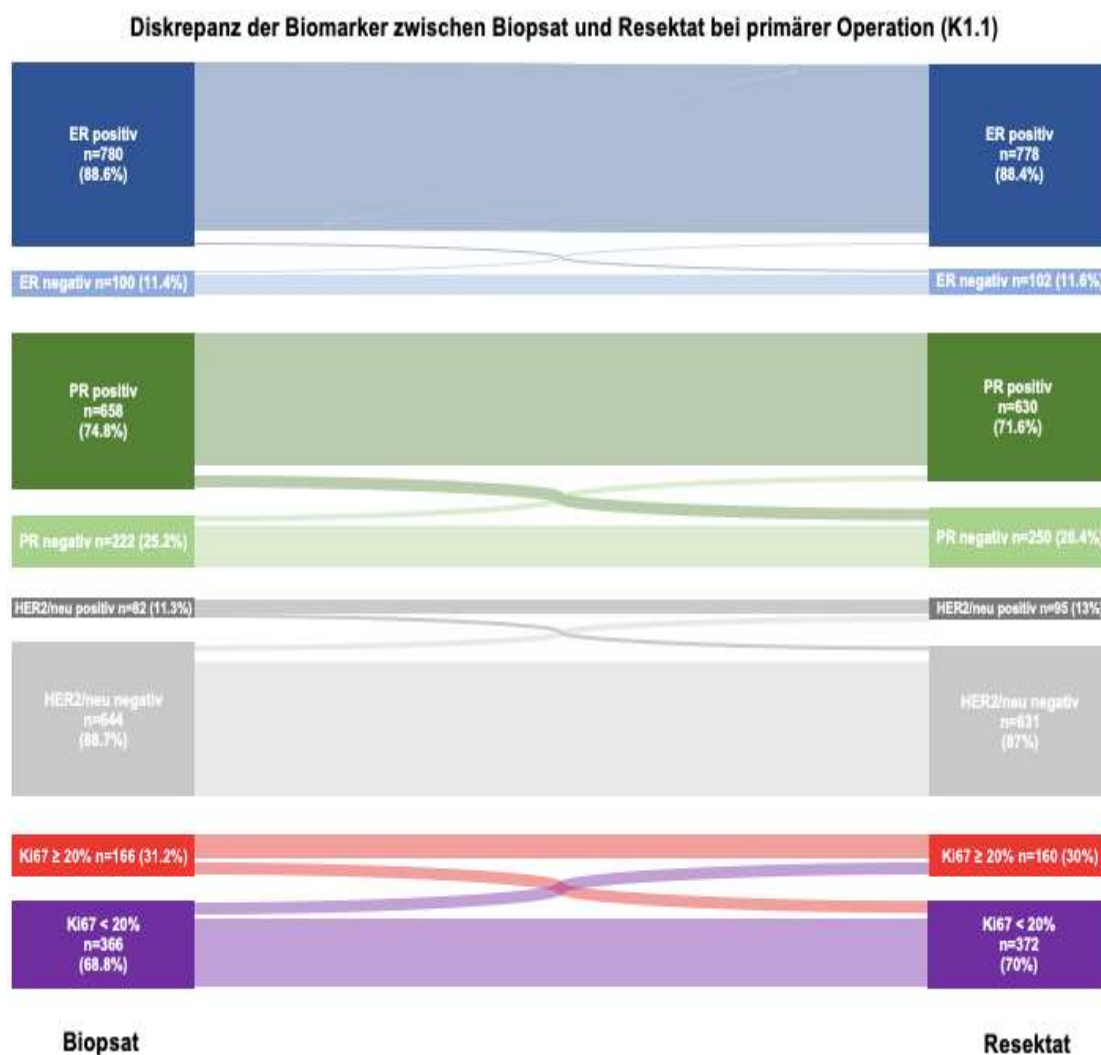


Abbildung 5. 15: Schematische Darstellung der Diskrepanz der Biomarker zwischen Biopsat und chirurgischen Resektat in der Kohorte der primären Operation (K1.1 n=1002, siehe Anhang p. 152)

Der histologische Tumortyp konnte in 943 Biopsate und Resektate evaluiert werden und in 806 (85.4%) war im Biopsat und Resektat identisch (Tab. 5.4). Hier fällt auf, dass in 2.2% der Fälle im Resektat ein seltener Typ von Mammakarzinom diagnostiziert wurde, obwohl im Biopsat ein NST Karzinom diagnostiziert wurde. Interessanterweise zeigt unsere Analyse, dass in 5.9% der Fälle eines in der Biopsie diagnostizierten in-situ Karzinoms, ein invasives Karzinom im Resektat diagnostiziert wird (upstaging).

Histologischer Tumortyp	n	%
No change	806	85.4
NST → lobulär	9	0.9
NST → andere Typen	21	2.2
lobulär → NST	12	1.4
lobulär → andere Typen	7	0.7
in-situ → NST	41	4.3
in-situ → lobulär	11	1.3
in-situ → andere Typen	3	0.3
andere Typen → NST	16	1.8
andere Typen → lobulär	4	0.4
benigne → NST	5	0.5
benigne → in situ	7	0.7
benigne → andere Typen	1	0.1
Summe	943	100
Missing data	59	
Total	1002	

Tabelle 5. 4: Diskrepanz des histologischen Tumortyps zwischen Biopsaten und Resektaten bei den primär operierten Tumoren (K1.1)

Bezüglich des Differenzierungsgrades wurden 919 Biopsate und Resektate evaluiert. Davon 658 (71.6%) wiesen keine Diskrepanz auf. In 138 Fällen wurde ein mäßig-differenziertes Mammakarzinom im Biopsat als schlecht-differenziert endgültig im Resektat diagnostiziert (Tab. 5.5).

Differenzierungsgrad	n	%
No change	658	71.6
1 → 2	30	3.3
1 → 3	8	0.9
2 → 1	49	5.3
2 → 3	138	15
3 → 1	2	0.2
3 → 2	34	3.7
Summe	919	100
Missing data	83	
Total	1002	

Tabelle 5. 5: Diskrepanz des Differenzierungsgrades zwischen Biopsaten und Resektaten bei den primär operierten Tumoren (K1.1)

Der ER-Status wurde in 880 Biopsaten und Resektaten verglichen. Hier sieht man keine statistisch signifikante Diskrepanz sowohl von negativ zu positiv als auch von positiv zu negativ (Tab. 5.6).

ER-Status	n	%
No change	862	98
negativ → positiv	8	0.9
positiv → negativ	10	1.1
Summe	880	100
Missing data	122	
Total	1002	

Tabelle 5. 6: Diskrepanz im Östrogen-Rezeptor-Status zwischen Biopsaten und Resektaten bei den primär operierten Tumoren (K1.1)

Die Diskrepanz zwischen Biopsat und Resektat bezüglich PR-Status ist aber statistisch signifikant. Hier sieht man, dass in 58 Fällen (6.5%) ein Progesteronrezeptor-positives Biopsat endgültig als negatives Resektat bewertet wurde (Tab. 5.7), bei einer gesamten Diskrepanz von 10%.

PR-Status	n	%
No change	792	90
negativ → positiv	30	3.5
positiv → negativ	58	6.5
Summe	880	100
Missing data	122	
Total	1002	

Tabelle 5. 7: Diskrepanz im Progesteron-Rezeptor-Status zwischen Biopsaten und Resektaten bei den primär operierten Tumoren (K1.1)

Bei dem HER2/neu-Status gibt es insgesamt Konkordanz von 94%. Die Diskrepanzen von positiv zu negativ und umgekehrt liegen mit 2.1% und 3.9% unterhalb der Grenze für statistische Signifikanz. Interessanterweise wurden die Tumoren viel häufiger positiv am chirurgischen Resektat getestet (Tab. 5.8).

HER2/neu-Status	n	%
No change	683	94
positiv → negativ	15	2.1
negativ → positiv	28	3.9
Summe	726	100
Missing data	276	
Total	1002	

Tabelle 5. 8: Diskrepanz im HER2/neu-Status zwischen Biopsaten und Resektaten bei den primär operierten Tumoren (K1.1 Paare)

Die Proliferationsaktivität wurde in 532 Biopsaten und Resektaten evaluiert, mit einer gesamten Konkordanz von ca. 80%. Hierbei sieht man, dass in 57 Fällen (10.7%) wurden Mammakarzinome im Resektat als niedrig-proliferativ evaluiert, obwohl die im Biopsat als hoch-proliferativ bezeichnet wurden, während in 51 Fällen (9.6%) hat die endgültige histopathologische Aufarbeitung des Resektat einen hoch-proliferativen Tumor gezeigt, obwohl die Biopsie ihn als niedrig-proliferativ eingestuft hat (Tab. 5.9). Insgesamt stellt sich eine hohe Diskrepanz von 20% dar.

Ki67	n	%
No change	424	79.7
hoch → niedrig	57	10.7
niedrig → hoch	51	9.6
Summe	532	100
Missing data	470	
Total	1002	

Tabelle 5. 9: Diskrepanz der Proliferationsaktivität zwischen Biopsaten und Resektaten bei den primär operierten Tumoren (K1.1)

Bei der Analyse der Lymphangiosis carcinomatosa gibt es keine signifikante Diskrepanz zwischen Biopsat und Resektat (Tab. 5.10).

Lymphangiosis carcinomatosa	n	%
No change	882	96.4
negativ → positiv	30	3.3
positiv → negativ	3	0.3
Summe	915	100
Missing data	87	
Total	1002	

Tabelle 5. 10: Diskrepanz bei Nachweis einer Lymphangiosis carcinomatosa zwischen Biopsaten und Resektaten bei den primär operierten Tumoren (K1.1)

Bei der Analyse der Hämangiosis carcinomatosa sieht man eine signifikante Diskrepanz von 14.8% zwischen negativen Biopsat und positiven Resektat in 916 Biopsaten und Resektaten, die analysiert wurden (Tab. 5.11).

Hämangiosis carcinomatosa	n	%
No change	775	84.6
negativ → positiv	136	14.8
positiv → negativ	5	0.6
Summe	916	100
Missing data	86	
Total	1002	

Tabelle 5. 11: Diskrepanz bei Nachweis einer Hämangiosis carcinomatosa zwischen Biopsaten und Resektaten bei den primär operierten Tumoren (K1.1)

Die perineurale Invasion weist keine signifikante Diskrepanz in 931 Biopsate und Resektate auf (Tab. 5.12).

Perineurale Invasion	n	%
No change	908	97.5
negativ → positiv	21	2.3
positiv → negativ	2	0.2
Summe	931	100
Missing data	71	
Total	1002	

Tabelle 5. 12: Diskrepanz bei Nachweis einer perineuralen Invasion zwischen Biopsaten und Resektaten bei den primär operierten Tumoren (K1.1)

Eine chronologische, tabellarische Darstellung der Literaturergebnisse bezüglich der Diskrepanz am Biopsat und Resektat der oben genannten Faktoren, verglichen mit den Ergebnissen der vorliegenden Analyse wird auf der Tabelle 5.13 präsentiert.

Autoren	n	Tumortyp	Grading	ER	PR	HER2	Ki67
Vorliegende Analyse	1002	14.6%	28.4%	2%	10%	6%	20.3%
Ahn et al. (2018)	89	-	-	-	-	-	18%
You et al. (2017)	1219	-	-	3.3%	5.7%	15.2%	17%
Ueno et al. (2017)	255	-	-	1%	7.9%	13.7%	9%
Kombak et al. (2017)	284	-	-	6.7%	10.6%	9.9%	19.1%
Chen et al. (2013)	298	-	-	6.4%	14.1%	3.7%	20.5%
Seferina et al. (2013)	526	-	-	10.5%	17.5%	19.4%	-
Dekker et al. (2013)	122	-	-	0.9%	-	3.6%	-
Ricci (2012)	69	-	-	5%	13%	22%	18%
Ough et al. (2011)	209	-	-	12%	22%	19%	41%
Focke et al. (2011)	142	-	28.9%	-	-	-	-
Tamaki et al. (2010)	353	15.6%	18.7%	5.9%	22.1%	10.7%	-
Arnedos et al. (2009)	336	-	-	1.8%	15.5%	1.2%	-
Richter-Ehrenstein (2009)	542	22.4%	29%	-	-	46%	-
Erggelet et al. (2007)	110	-	-	3%	12%	31%	-
Usami et al. (2007)	111	17%	25%	5%	12%	12%	-
Cahill et al. (2006)	95	2%	23%	32%	29%	40%	-
Burge et al. (2006)	87	0%	23%	5%	11%	0%	-
Mann et al. (2005)	16	-	-	14%	17%	20%	-
Taucher et al. (2004)	325	-	-	-	-	4%	-
Andrade et al. (2004)	120	33%	41%	-	-	-	-
Harris et al. (2003)	500	26%	33%	-	-	-	-
Connor et al. (2002)	44	-	36%	2%	18%	9%	-
Sharifi et al. (1999)	79	19%	25%	-	-	-	-
Jacobs et al. (1998)	56	-	-	0%	-	0%	-
Zidan et al. (1997)	30	-	-	17%	58%	-	-

Tabelle 5. 13: Diskrepanz-Rate zwischen Biopsaten und Resektaten bei primärer Operation in der Literatur, verglichen mit der vorliegenden Analyse

Anschließend wurde die statistische Signifikanz der Diskrepanzen bezüglich Grading, ER-, PR- und HER2/neu-Status und Proliferationsaktivität zwischen Biopsaten und Resektaten in der Kohorte K1.1, in Abhängigkeit der Tumorgroße, des histologischen Tumortyps, der Art der Biopsiemethode und der Anzahl der entnommenen Proben bei der CNB ausgewertet und tabellarisch präsentiert (Tab. 5.14). Hierbei sieht man, dass die Diskrepanz des Differenzierungsgrades signifikant für die NST Karzinome im Vergleich zu den seltenen Karzinomtypen ist ($p=0.002$). Der ER-Status zwischen Biopsat und Resektat erscheint signifikant diskrepanz bei cT4 Tumoren ($p=0.018$) und wenn eine CNB statt VSB angewendet wird ($p=0.039$). Signifikant ist die Diskrepanz

des Ki67 bei lobulären Karzinomen ($p=0.007$). Unsere Analyse zeigt, dass mehr als 3 CNB-Proben die diagnostische Genauigkeit der Biopsie nicht erhöhen.

		G	ER	PR	HER2	Ki67	L1	V1
Größe	cT1	$p=0.674$	$p=0.085$	$p=0.873$	$p=0.248$	$p=0.647$	$p=0.003$	$p=0.266$
	cT2	$p=0.819$	$p=1.000$	$p=0.491$	$p=0.627$	$p=0.755$	$p=0.003$	$p=1.000$
	cT3	$p=0.768$	$p=0.273$	$p=0.380$	$p=0.573$	$p=0.120$	$p=0.001$	$p=0.026$
	cT4	$p=1.000$	$p=0.018$	$p=0.083$	$p=0.453$	$p=1.000$	$p=0.383$	$p=0.082$
Histologie	NST	$p=0.002$	$p=1.000$	$p=1.000$	$p=0.713$	$p=0.136$	$p=0.012$	$p=0.142$
	lobulär	$p=1.000$	$p=1.000$	$p=0.507$	$p=0.832$	$p=0.007$	$p=0.120$	$p=0.046$
	others	$p=0.659$	$p=1.000$	$p=0.506$	$p=0.228$	$p=0.145$	$p=0.133$	$p=0.757$
Biopsie	CNB	$p=0.763$	$p=0.039$	$p=0.530$	$p=1.000$	$p=1.000$	$p=0.020$	$p=0.075$
	VSB	$p=0.839$	$p=0.304$	$p=0.872$	$p=1.000$	$p=0.787$	$p=0.008$	$p=0.072$
Probe	≤ 3 vs. >3	$p=0.289$	$p=0.561$	$p=0.901$	$p=0.077$	$p=0.911$	$p=0.695$	$p=0.359$

Tabelle 5. 14: Statistische Analyse der Diskrepanz in Abhängigkeit von Tumorgöße, histologischem Typ, Art der Biopsie und Anzahl der Biopsaten bei CNB und p-Werte

5.6 Kohorte K1.2.2 (NACT, ohne pCR)

In der Tabelle 5.15 wird die Expression der Biomarker im Biopsat und chirurgischen Resektat, nach Komplettierung der NACT in der Kohorte der Patienten ohne pCR, dargestellt. Im Vergleich zur Tabelle 5.3 wurde der Differenzierungsgrad im Biopsat und Resektat nicht verglichen und analysiert, da bei Resttumor, nach Durchführung einer NACT, die Evaluation des Gradings nicht mehr möglich ist.

Bei jedem Biomarker wurde als ‚total‘ die gesamte Anzahl der vollständig dokumentierten Daten aus den gepaarten Histologien (Biopsat und Resektat) ohne ‚missing data‘ dargestellt.

Biomarker Expression am Biopsat und Resektat in K1.2.2 (total = gepaarte Histologien)					
	Biopsat			Resektat	
	n	%		n	%
ER-Status					
positiv	148	81.3		136	78.2
negativ	34	18.7		38	21.8
Total	182	100		174	100
PR-Status					
positiv	112	61.5		81	46.6
negativ	70	38.5		93	53.4
Total	182	100		174	100
HER2/neu-Status					
positiv	58	31.9		38	23.6
negativ	124	68.1		123	76.4
Total	184	100		161	100
Ki67 (cut-off 20%)					
hoch	75	79		38	30.9
niedrig	20	21		85	69.1
Total	95	100		123	100
Lymphangiosis carcinomatosa					
L1	21	11.2		37	19.8
L0	166	88.8		150	80.2
Total	187	100		187	100
Hämangiosis carcinomatosa					
V1	3	1.6		5	2.7
V0	184	98.4		182	97.3
Total	187	100		187	100
Perineurale Invasion					
Pn1	0	0		2	1
Pn0	187	100		185	99
Total	187	100		187	100
Subtyp					
Luminal A	41	22.6		54	30.4
Luminal B HER2/neu +	62	34.2		52	29.2
Luminal B HER2/neu -	43	23.8		31	17.4
HER2/neu +	13	7.2		12	6.7
Basal like	22	12.2		29	16.3
Total	181	100		178	100

Tabelle 5. 15: Biomarker Expression und molekulare Subtypisierung am Biopsat und Resektat in der Patientenkohorte der NACT, ohne pCR (K1.2.2 n=187)

5.7 Korrelation zwischen Biopsaten und Resektaten in der Kohorte K1.2.2 (NACT ohne pCR)

Die Abbildung 5.17 stellt die Konversion der molekularen Subtypen nach Durchführung der NACT dar. Hierbei sieht man eine hohe Instabilität der Luminal B HER2/neu-negativen Karzinome (Konversion um 49.1%), gefolgt von den Luminal A und Luminal B HER2/neu-positiven (Konversion jeweils 31.5% und 39%), während die HER2/neu-positiven und die ‚basal-like‘ Karzinome am meistens unverändert nach Durchführung der NACT bleiben (Konversion jeweils 23.1% und 9%).

Signifikant sind die folgenden Diskrepanzen zwischen Biopsat und Resektat: HER2/neu-negativ zu Luminal A (32.8%), HER2/neu-negativ zu positiv (6.5%), HER2/neu-negativ zu ‚basal-like‘ (9.8%), HER2/neu-positiv zu negativ (17.1%), HER2/neu-positiv zu Luminal A (14.6%) für die Luminal B Karzinome, Luminal A zu Luminal B HER2/neu-negativ (28.9%), HER2/neu-positiv zu Luminal B HER2/neu-positiv (7.7%), HER2/neu-positiv zu Luminal B HER2/neu-negativ (7.7%) und HER2/neu-positiv zu ‚basal-like‘ (7.7%).

Mit Dunkelblau sieht man die Luminal A Karzinome (22% der Biopsaten, 30% der Resektaten), mit Hellblau die Luminal B HER2/neu-negative Karzinome (35% der Biopsaten, 29% der Resektaten), mit Himmelblau die Luminal B HER2/neu-positive Karzinome (23% der Biopsaten, 17% der Resektaten), mit Rot die HER2/neu-positive Karzinome (7% der Biopsaten, 7% der Resektaten) und mit Gelb die ‚basal-like‘ Karzinome (13% der Biopsaten, 17% der Resektaten).

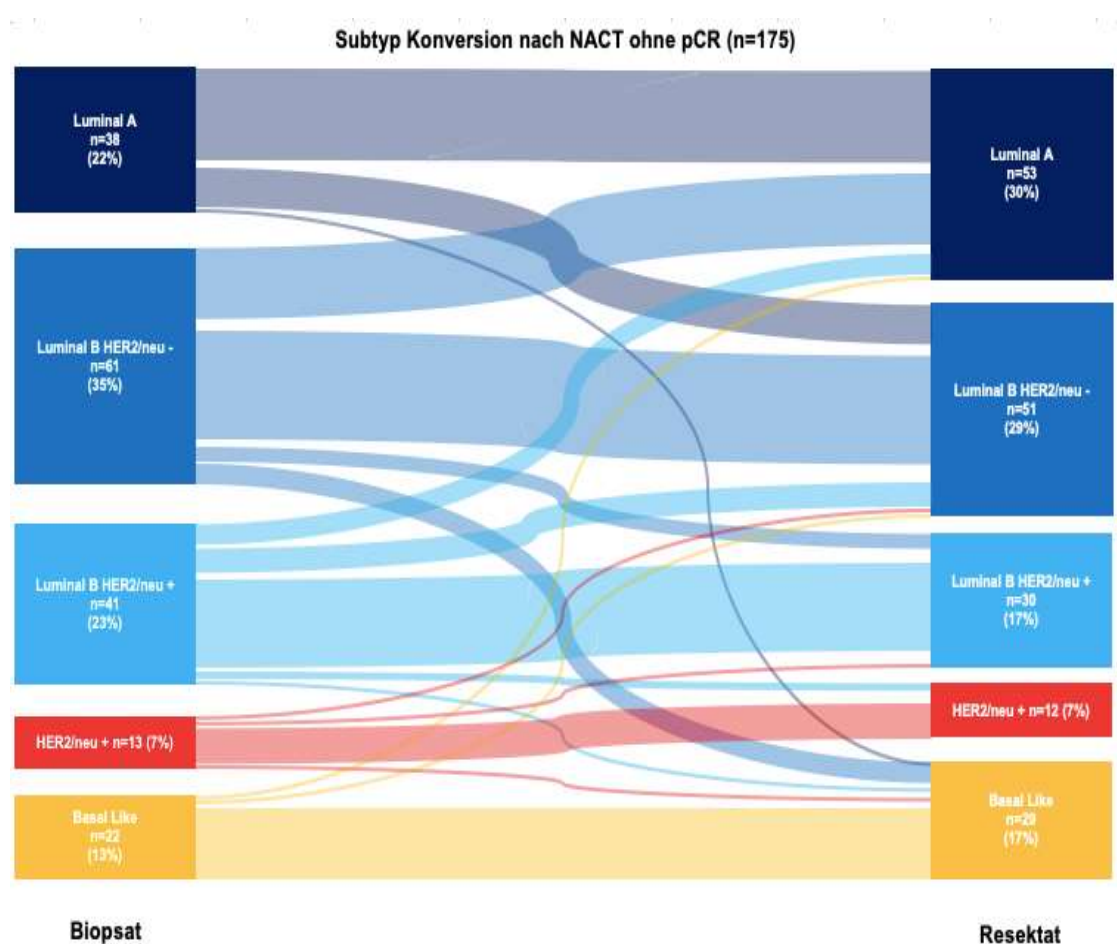


Abbildung 5. 16: Schematische Darstellung der Konversion der molekularen Subtypen zwischen Biopsat und chirurgischen Resektat in der Kohorte der NACT, ohne pCR (K1.2.2 n=187, siehe Anhang p. 153)

Die Korrelation der einzelnen Biomarker, die den molekularen Subtyp des Karzinoms charakterisieren wurden analog der Analyse der Kohorte K1.1 zusammen dargestellt. Die Abbildung 5.17 zeigt die statistisch signifikante ‚downregulation‘ der Proliferationsaktivität und der PR, gefolgt von den HER2/neu-Rezeptoren und ER. Zu beachten ist in den Residualtumoren eine statistisch signifikante ‚upregulation‘ der PR von 5.3%. Mit Blau sieht man den ER-Status: Dunkelblau ER-positiv (82.4% der Biopsaten, 77.6% der Resektaten) und Hellblau ER-negativ (18.6% der Biopsaten, 22.4% der Resektaten). Mit Grün sieht man den PR-Status: Dunkelgrün PR-positiv (62.4% der Biopsaten, 46% der Resektaten) und Hellgrün PR-negativ (37.6% der Biopsaten, 54% der Resektaten). Mit Grau sieht man den HER2/neu-Status: Dunkelgrau HER2/neu-positiv (29.7% der Biopsaten, 23.4% der Resektaten)

und Hellgrau HER2/neu-negativ (70.3% der Biopsaten, 76.6% der Resektaten). Mit Rot sieht man die hochproliferativen Karzinome (83.2% der Biopsaten, 31% der Resektaten) und mit Lila die niedrigproliferativen Karzinome (16.8% der Biopsaten, 69% der Resektaten).

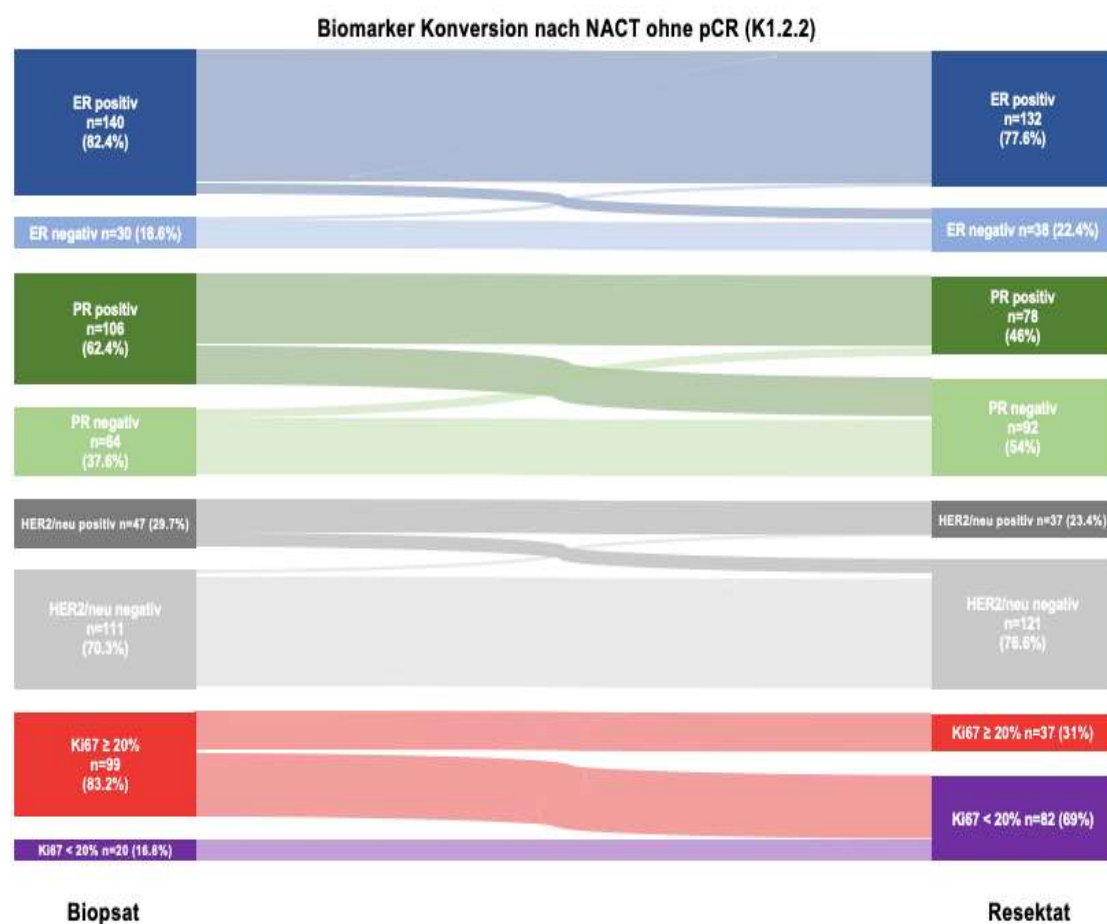


Abbildung 5. 17: Schematische Darstellung der Konversion der Biomarker zwischen Biopsat und chirurgischen Resektat in der Kohorte der NACT, ohne pCR (K1.2.2 n=187, siehe Anhang p. 154)

Der histologische Tumortyp konnte in 173 Biopsate und Resektate verglichen werden. In 158 Fällen (91.3%) war im Biopsat und Resttumor identisch (Tab. 5.16). In 8 Fällen (4.6%) wurde der Resttumor als ein der seltenen Typen klassifiziert, obwohl im Biopsat ein NST Karzinom diagnostiziert wurde. Diese Diskrepanz bleibt jedoch statistisch nicht signifikant.

Histologischer Tumortyp	n	%
No change	158	91.3
NST → lobulär	3	1.7
NST → andere Typen	8	4.6
lobulär → NST	1	0.6
lobulär → andere Typen	1	0.6
andere Typen → NST	1	0.6
andere Typen → lobulär	1	0.6
Summe	173	100
Missing data	14	
Total	187	

Tabelle 5. 16: Diskrepanz des histologischen Tumortyps zwischen Biopsaten und Resektaten bei den neoadjuvant vorbehandelten Tumoren (K1.2.2)

Bezüglich ER-Status wurden 170 Biopsate und Resektate verglichen. Insgesamt in 14 Fällen (8.3%) konvertierten die Rezeptoren nach Abschluss der Chemotherapie. Bei der Mehrheit davon (6.5%) waren die Resttumoren ER-negativ, obwohl bei der Biopsie die initialen Tumore als positiv eingestuft wurden (Tab. 5.17).

ER-Status	n	%
No change	156	91.7
negativ → positiv	3	1.8
positiv → negativ	11	6.5
Summe	170	100
Missing data	17	
Total	187	

Tabelle 5. 17: Diskrepanz im Östrogenrezeptor-Status zwischen Biopsaten und Resektaten bei den neoadjuvant vorbehandelten Tumoren (K1.2.2)

Der PR-Status (Tab. 5.18) weist noch eine höhere Instabilität auf. Da sieht man 9 Fälle mit Konversion von negativ zu positiv (5.3%), während 37 initial positive Fälle nach der NACT negativ getestet wurden (21.8%).

PR-Status	n	%
No change	124	72.9
negativ → positiv	9	5.3
positiv → negativ	37	21.8
Summe	170	100
Missing data	17	
Total	187	

Tabelle 5. 18: Diskrepanz im Progesteronrezeptor-Status zwischen Biopsaten und Resektaten bei den neoadjuvant vorbehandelten Tumoren (K1.2.2)

Bei dem HER2/neu-Status sieht man einen statistisch signifikanten Unterschied in 14 Tumoren (8.9%) die initial HER2/neu-positiv waren, welche nach der Durchführung der Chemotherapie bei der endgültigen histopathologischen Evaluation als negativ beurteilt wurden (Tab. 5.19).

HER2/neu-Status	n	%
No change	140	88.6
positiv → negativ	14	8.9
negativ → positiv	4	2.5
Summe	158	100
Missing data	29	
Total	187	

Tabelle 5. 19: Diskrepanz im HER2/neu-Status zwischen Biopsaten und Resektaten bei den neoadjuvant vorbehandelten Tumoren (K1.2.2)

Die Proliferationsaktivität erscheint von der NACT stark beeinträchtigt zu sein. Hier sieht man, dass der Residualtumor weniger proliferativ als der initiale Tumor wurde, mit 62 Tumoren (52.1%), die hoch proliferativ im Biopsat, niedrig proliferativ im Resektat waren (Tab. 5.20).

Ki67	n	%
No change	57	47.9
hoch → niedrig	62	52.1
niedrig → hoch	0	0
Summe	119	100
Missing data	68	
Total	187	

Tabelle 5. 20: Diskrepanz der Proliferationsaktivität zwischen Biopsaten und Resektaten bei den neoadjuvant vorbehandelten Tumoren (K.1.2.2)

Der Nachweis von Lymphangiosis carcinomatosa im Biopsat und Resektat zeigte in dieser Kohorte keine signifikante Diskrepanz (Tab. 5.21).

Lymphangiosis carcinomatosa	n	%
No change	177	95.7
negativ → positiv	5	2.7
positiv → negativ	3	1.6
Summe	185	100
Missing data	2	
Total	187	

Tabelle 5. 21: Diskrepanz bei Nachweis einer Lymphangiosis carcinomatosa zwischen Biopsaten und Resektaten bei den neoadjuvant vorbehandelten Tumoren (K1.2.2)

Bezüglich Nachweises von Hämangiosis carcinomatosa, man sieht eine signifikante Diskrepanz von 15.5% zwischen negativen Biopsat und positiven Resektat in 185 Fällen, die analysiert wurden. Negatives Resektat trotz positiver Biopsie wurde in 13 Fällen (7%) nachgewiesen (Tab. 5.22).

Hämangiosis carcinomatosa	n	%
No change	143	77.3
negativ → positiv	29	15.7
positiv → negativ	13	7.0
Summe	185	100
Missing data	2	
Total	187	

Tabelle 5. 22: Diskrepanz bei Nachweis einer Hämangiosis carcinomatosa zwischen Biopsaten und Resektaten bei den neoadjuvant vorbehandelten Tumoren (K1.2.2)

Der Nachweis von perineuralen Invasion im Biopsat und Resektat war in dieser Kohorte konkordant (Tab. 5.23).

Perineurale Invasion	n	%
no change	183	98.9
negativ → positiv	2	1.1
positiv → negativ	0	0
Summe	185	100
Missing data	2	
Total	187	

Tabelle 5. 23: Diskrepanz bei Nachweis einer perineuralen Invasion zwischen Biopsaten und Resektaten bei den neoadjuvant vorbehandelten Tumoren (K.1.2.2 Paare 185)

Die Ergebnisse der vorliegenden Analyse wurden auch in dieser Kohorte mit den Literaturergebnissen verglichen. Die tabellarische Darstellung sieht man in der Tabelle 5.24.

Autoren	n	Tumortyp	ER	PR	HER2/neu	Ki67
Vorliegende Analyse	187	8.7%	8.3%	27.1%	11.4%	52.1%
Peng et al. (2018)	112	-	22.3%	28.6%	20.5%	40.2%
Wu et al. (2018)	525	-	15.2%	26.9%	-	44.8%
You et al. (2017)	152	-	7.1%	11.8%	13.4%	50%
Galhaut et al. (2016)	178	16.3%	12%	14.5%	7.1%	-
Xian et al. (2016)	83	-	8%	18%	13%	-
Zhou et al. (2015)	107	-	14%	24.3%	4.7%	-
Jin et al. (2015)	423	-	18.4%	18.4%	19.4%	-
Ozmen et al. (2015)	128	-	14%	16%	3%	-
Yang et al. (2013)	113	-	12.4%	15.9%	15%	-
Hirata et al. (2009)	459	-	14.9%	29.1%	9.5%	-
Neubauer (2008)	87	-	8%	18%	15%	-
Quddus et al. (2005)	39	-	-	-	38.5%	-
Arens et al. (2005)	25	-	20%	20%	20%	24%
Colleoni et al. (2004)	255	-	8%	24%	-	-

Tabelle 5. 24: Diskrepanz-Rate zwischen Biopsaten und Resektaten nach NACT, ohne pCR in der Literatur, verglichen mit der vorliegenden Analyse

6 Diskussion

Das Mammakarzinom ist das häufigste Karzinom der weiblichen Bevölkerung und bedingt die zweithäufigste Ursache für krebsbedingte Todesfälle. Die Therapieplanung hat sich Laufe der Dekaden von der Situation ‚one size fit’s all‘ zu einer auf molekularer Basis basierten Entscheidungsebene grundsätzlich verändert. Ein Paradigmwechsel bedeutete die Einführung der brusterhaltenden Therapie, die Einführung der adjuvanten Therapie ebenso wie die Änderung der Therapiesequenz mit der Etablierung neoadjuvanter systemischer Therapieansätze beim frühen, operablen Mammakarzinom bis hin zur Implementierung der Detektion und Exstirpation des Sentinel-Lymphknotens und Exstirpation an Stelle der morbiditätsbehafteten axillären Lymphadenektomie.

Besonders die Etablierung der NACT als eine standardisierte und in manchen Fällen auch prognoserelevante Therapiesequenz ist die genaue präoperative Bewertung von prognostischen und prädiktiven Faktoren essentiell. In Zusammenschau mit klinischen Faktoren wird bereits an der Biopsie eine Aussage über die Prognose der Patienten getroffen und ein entsprechendes Therapiekonzept erstellt. Deshalb ist es von Bedeutung, dass die in der Biopsie gesicherten histopathologischen und immunhistochemischen Befunde mit dem Gesamtbild des Tumors korrelieren. Hierdurch können einerseits Patienten identifiziert werden, die von einer NACT profitieren würden oder bei denen eine Chemotherapie keine prognostische Relevanz hat. Andererseits können Patienten identifiziert werden, die von einer radikalen Operation eventuell profitieren würden.

Im Falle eines invasiven Mammakarzinoms sollen bereits in der Biopsie der histologische Tumortyp, der Differenzierungsgrad, der ER- und PR-Status, der HER2/neu-Status und vorzugsweise die Proliferationsaktivität bestimmt werden. Im ersten Teil der Analyse der vorliegenden Studie werden die o.g. Faktoren und dazu die Gefäßinvasion, die Lymphgefäßinvasion und die perineurale Invasion in histologischen Paaren von präoperativen Biopsaten und

chirurgischen Resektaten von Patienten mit Mammakarzinom, die primär operiert wurden, verglichen, und die Gründe für Diskrepanzen evaluiert und mit den Ergebnissen der Literatur verglichen. Im zweiten Teil der Analyse werden die Diskrepanzen der histopathologischen Biomarker im Biopsat und Resektat für die Patienten, bei denen eine NACT durchgeführt wurde und die keine pCR erlebt haben, und die klinische und prognostische Relevanz so eine Konversion haben könnte.

6.1 Korrelation zwischen Biopsaten und Resektaten bei primärer Operation

6.1.1 Histologischer Tumortyp

Parker et al. zeigten in mehreren Studien seit 1990 eine relativ hohe diagnostische Genauigkeit von CNB und VSB mit der Möglichkeit einer definitiven histologischen Diagnose (Parker et al. 1994; Parker et al. 1990). Mehrere Studien haben bezüglich des histologischen Tumortyps eine Diskrepanz von 2% bis 33% im Vergleich von CNB und definitiver Histologie gezeigt (Harris et al. 2016; Usami et al. 2007; Tamaki et al. 2010, siehe Tab. 5.13). Unsere Analyse hingegen zeigt, dass die Konkordanz der histologischen Typen zwischen CNB und chirurgischen Resektaten mit 85.4% konkordant ist. Ein erheblicher Einfluss auf die Diskrepanz kam den 55 Fällen zu, bei denen an dem Biopsat ein in-situ Karzinom, ohne Invasion beschrieben wurde (5.9% der Biopsaten) und trotzdem im endgültigen Resektat ein invasives Karzinom vorlag (upstaging), überwiegend NST Karzinome (4.3%). Es handelt sich bei 14 dieser Fälle um pT1mic Tumoren, bei 35 Fällen um pT1-Tumoren, bei 5 Fällen um pT2-Tumoren und nur in einem Fall wurde ein pT3-Tumor beschrieben. Die Diskrepanz lässt sich mit der Anzahl der entnommenen Biopsaten nicht signifikant korrelieren (Tab. 5.14). Mögliche Ursachen der Diskrepanz könnten außer der geringe Tumorgöße, eine ungünstige Lokalisation der Läsionen, zu weit posteriore oder zu oberflächliche Lage in der Brust, begleitende Fibrose oder peritumorale Inflammation, mangelnde Kooperation der Patienten, technische Fehler der durchführenden Ärzte oder

pathologische Artefakte sein. Retrospektiv können die Ursachen an den vorliegenden Fällen nicht weiterverfolgt werden. In 13 Fällen (1.3%) wurde ein im Biopsat benigner Befund als invasives oder in-situ Karzinom im Resektat beschrieben. Nach Literaturangaben ist die Rate von falsch-negativen Befunden 1.7% bei der CNB und 1.2-3.7% bei der VSB (Crystal et al. 2005; Jackman et al. 2001; Shah et al. 2003). Diese Fälle lassen sich häufig durch die geringe Größe der Läsion und die dadurch bedingte Reduzierung der ‚Treffschwierigkeit‘ der Läsion oder durch andere technische Schwierigkeiten bei der Durchführung der Untersuchung erklären. Trotz dieser seltenen Konstellation muss man immer einen benignen Befund der Biopsie kritisch mit der bildgebenden präinterventionellen Einschätzung hinterfragen und in der interdisziplinären Fallkonferenz ggf. eine andere Methode zur Diagnosesicherung evaluieren. In 28 Fällen (2.9%) wurde im Resektat einer der seltenen Tumortypen diagnostiziert, obwohl im Biopsat die Diagnose eines NST oder lobulären Karzinoms gestellt wurde. Dies könnte durch die Heterogenität der Tumoren erklärlich sein. Denley et al. zeigten, dass sich neben einem an der Biopsie beschriebenen histologischen Typ nach endgültiger Aufarbeitung des Resektats an anderen Stellen des Tumors andere, eventuell sogar dem in der Biopsie erhobenen histologischen Befund widersprechende Subtypen, als Zeichen der Heterogenität finden lassen können (Denley et al. 2001).

6.1.2 Differenzierungsgrad

Der Differenzierungsgrad stellt eine wichtige Information bei der Abwägung des Therapiekonzeptes bei invasiven Mammakarzinomen dar. Dies gilt besonders für Patienten, bei denen eine NACT in Frage kommt und die Diagnose an der Stanzbiopsie bei der Therapieentscheidung zur Verfügung steht. In der vorliegenden Arbeit stimmte in 71.6% der an der Biopsie angegebene Differenzierungsgrad mit dem des endgültigen Resektates überein. Die 28.4% Diskrepanz korreliert mit den Ergebnissen älteren Studien, wie 33% bei Harris (Harris et al. 2003), 28.9% bei Focke (Focke et al. 2016), 25% bei Usami (Usami et al. 2007), 23% bei Cahill (Cahill et al. 2006), 23% bei Burge (Burge et al. 2006), und 36% bei Connor (Connor et al. 2002) (Tab. 5.13). Dabei

differierte der Differenzierungsgrad in der meisten Fällen um einen Grad nach oben oder nach unten (27.3%). Das overgrading überwog das undergrading mit 19.2% gegenüber 9.2%, mit 15% das overgrading vom Grad 2 im Biopsat, Grad 3 im Resektat zu sein. Tamaki et al. zeigten eine deutlich höhere Konkordanz von 81.3%, allerdings in einer Kohorte von 353 Patienten, die deutlich kleiner als die vorliegende mit 919 Patienten ist (Tamaki et al. 2010). Harris et al. zeigten, dass die Konkordanz bei G3 Mammakarzinome größer ist, als bei G1 und G2 Karzinome (84% für G3 gegenüber 60% für G1 und G2) (Harris et al. 2016). Jeffers et al. fanden in ihrer Arbeit, dass die niedrigste Konkordanz die G2 Karzinome und die höchste Konkordanz die G3 Karzinome aufweisen (70% gegenüber 86%) (Jeffers et al. 2002). In der vorliegenden Studie weisen die G2 Karzinome eine Diskrepanz von 20.3% auf, während die G1 und G3 Karzinome jeweils 4.2% und 3.9%. Die Ergebnisse zeigen, dass bei der Stanzbiopsie G3 Karzinomen, mit großer Sicherheit, davon ausgegangen werden kann, dass der Differenzierungsgrad für den gesamten Tumor repräsentativ ist. Als Ursache der beschriebenen Diskrepanz ist die Heterogenität der Tumoren zu diskutieren (Denley et al. 2001; Kwok et al. 2010). Die Entnahme von Biopsien wird aus dem Zentrum des Tumors angestrebt. Jedoch ist die höhere mitotische Aktivität und eine ausgeprägte Pleomorphie in den invasiven Randbereichen des Tumors zu finden (Denley et al. 2001). Ein Einflussfaktor auf der Repräsentativität und undergrading der Biopsie kann die Gewebegröße sein. Bei der pathologischen Evaluation der Mitosezahl werden 10 high power fields gefordert, was bei geringer Biopsatgröße zum Teil nicht gewährleistet werden kann (Denley et al. 2001). Die Gewebefixierung kann auch ein möglicher Grund für die Abweichung des Differenzierungsgrades sein, da Fixationsdauer der Anzahl sichtbarer Mitosen verringert (Kwok et al. 2010). In unserer Studie sieht die Diskrepanz des Differenzierungsgrades im Biopsat und Resektat unabhängig von klinischem Tumorgröße (Tab. 5.14). Die Analyse ergab keine signifikanten Unterschiede im Vergleich von cT1 Tumoren ($p=0.674$), cT2 Tumoren ($p=0.819$), cT3 Tumoren ($p=0.768$) oder cT4 Tumoren ($p=1.000$). Bei den NST Karzinomen erscheint die Diskrepanz des Differenzierungsgrades zwischen Biopsat und Resektat signifikant höher im Vergleich zu den anderen Karzinomtypen zu sein ($p=0.002$). Die ausgewählte Biopsiemethode erscheint auch keine signifikante

Rolle zu spielen ($p=0.763$ für CNB und $p=0.839$ für VSB), genauso wie der Anzahl der Biopsaten bei der CNB (mehr als 3 Proben versus maximum 3 Proben, $p=0.289$). Diese Ergebnisse korrelieren nicht mit denen von ähnlichen Studien (Tab. 5.13). McIlhenny et al. konnten zeigen, dass eine Konkordanz von 32% nach Entnahme von 2 Proben bei CNB auf 84% nach Entnahme von 9-10 Proben erhöhen ließ (McIlhenny et al. 2002). Bezüglich VSB konnte die vorliegende Studie aufgrund der Fragmentation in vielen Fällen die genaue Anzahl der Proben nicht nachvollziehen, so dass diese Parameter im Vergleich zur Diskrepanz nicht untersucht werden konnte. In der vorliegenden Arbeit überwog die Einschätzung des Tumors an der Biopsie mit einem besseren Differenzierungsgrad, so dass die Prognose an der Biopsie besser eingeschätzt wurde als am endgültigen Resektat. Dies könnte Probleme bei Identifikation von Patienten implizieren, die von einer NACT profitieren würden und aufgrund des Undergradings im Biopsat nicht erhalten würden. Hier muss man aber erwähnen, dass die Stratifizierung der Patienten für die Durchführung einer NACT nicht nur vom Differenzierungsgrad, sondern auch von anderen prognostischen und prädiktiven Faktoren abhängig ist.

6.1.3 Hormonrezeptor-Status

Patienten mit einer Expression von Östrogen- und/oder Progesteron-Rezeptoren profitieren von einer endokrinen Therapie. Im St. Gallen-Konsens von 2009 wurde die frühere Einteilung in drei Kategorien (nicht ansprechbar, unsicher ansprechbar und ansprechbar) verlassen und empfohlen auch bei nur geringer Rezeptorexpression eine adjuvante endokrine Therapie in Erwägung zu ziehen (Goldhirsch et al. 2011). In der vorliegenden Arbeit wurde eine IRS ≥ 1 nach dem Remmele Score als positiv definiert. In Bezug auf die ER- und PR-Expression zeigten die Ergebnisse frühere Studien, dass die Diskrepanz von ER und PR zwischen CNB und chirurgischen Proben 2-32% und 11-58% betrug [17% und 58% (Zidan et al. 1997), 2% und 18% (Connor et al. 2002), 5% und 11% (Burge et al. 2006), 5% und 12% (Usami et al. 2007), siehe Tab. 5.13]. Tamaki et al. zeigten eine Diskrepanz von ER 4-6% und von PR 10-14% (Tamaki et al. 2010). Kombak et al. zeigten eine ähnliche Diskrepanz von 7% der ER-Expression und 11% der PR-Expression zwischen Biopsat und

Resektat (Lorgis et al. 2011; Arnedos et al. 2009). Wir zeigten eine nicht signifikante Diskrepanz von ER-Status zwischen Biopsat und Resektat von 2%, deutlich niedriger als in der Literatur beschrieben wurde, allerdings eine statistisch signifikante Diskrepanz der PR-Expression im Biopsat und Resektat von 10% mit überwiegender Negativierung der Expression im Resektat (6.5%). Diese Ergebnisse korrelieren mit der Literatur, wo in allen publizierten Studien die Konkordanz von PR-Expression sich zwischen Biopsat und Resektat niedriger und insgesamt heterogener als die von ER präsentiert. Rezeptor-negative Patienten profitieren besonders von einer NACT, so dass ein positiver Rezeptorstatus an der Biopsie bei insgesamt negativem Status am Resektat die Entscheidung der Durchführung einer NACT möglicherweise negativ beeinflussen wurde. Interessanterweise zeigte sich in der weiteren Analyse nur die Diskrepanz von ER-Status Abhängigkeiten von der Tumorgroße und Art der Biopsie, obwohl die Diskrepanz von PR-Status unabhängig von Tumorgroße, histologischer Tumortyp, Art der Biopsie und Anzahl der Biopsaten erschien. Die cT4 Karzinome wiesen eine signifikante Diskrepanz von ER-Status im Vergleich zu den cT1-3 Karzinome auf ($p=0.018$). Die Diskrepanz zeigte sich signifikant höher bei VSB als bei CNB ($p=0.039$), obwohl das Ergebnis unabhängig von der Anzahl der Biopsaten war (mehr als 3 Proben vs. maximum 3 Proben, $p=0.561$, siehe Tab. 5.14). Ein Problem bei der präoperativen Evaluation des HR-Status ist wieder die unterschiedlich stark ausgeprägte Heterogenität der Mammakarzinome. Ein weiterer Punkt ist die technisch bessere Gewebefixierung der Biopsie, die eine bessere immunhistochemische Evaluation am Biopsat im Vergleich zur chirurgischen Resektat erlaubt. Allerdings technische Schwierigkeiten bei der Entnahme der Proben, wie zum Beispiel ausgeprägte Fragmentierung, können hier auch eine Rolle spielen. Die interdisziplinäre S3-Leitlinie von 2008 empfiehlt eine einmalige Bestimmung des Hormonrezeptor-Status an der Biopsie, was aufgrund der besseren Gewebequalität der Biopsie und dem Fehlen von Fixationsartefakten bei geringem Gewebevolumen, sicher verständlich war. Die aktuelle S3-Leitlinie empfiehlt auch, nach der Leitlinien der ASCO und CAP, vorzugsweise die Analyse des Rezeptor-Status im Biopsat, wenn die Qualität der Nachweisverfahren einschließlich Präanalytik und Auswertung durch Verwendung standardisierter Protokolle, regelmäßige interne und externe

Qualitätskontrolle sichergestellt werden kann und hat bestimmte Kriterien definiert, wenn die immunhistochemische Analyse der Biopsie wiederholt werden soll (siehe 4.3.3). Unsere Ergebnisse zeigen, dass eine Wiederholung der Analyse des HR-Status im Resektat, bis auf den Fällen, die in 4.3.3 aufgelistet sind, nicht zwingend erforderlich ist. Jedoch ist eine Wiederholung der Analyse der PR-Status zu diskutieren, einerseits um einen gewissen Anteil PR-positiver Tumoren zu detektieren, andererseits die oben beschriebene Negativierung der PR im Resektat zu identifizieren, um die Gruppe der PR-negativen Patientinnen mit der schlechteren Prognose zu adäquater zu beraten, allerdings ohne therapeutischer Konsequenz.

6.1.4 HER2/neu-Status

Die Diskrepanz des HER2/neu-Status zwischen Biopsie und Resektat zeigte große Schwankungen in früher publizierten Studien (9% Connor et al. 2002, 40% Cahill et al. 2006, 12% Usami et al. 2007, 46% Richter-Ehrenstein et al. 2009, siehe Tab. 5.13). Tamaki et al. zeigten, die Konkordanzrate, abhängig von der Anzahl der entnommenen Biopsien 86-100% war, mit 86% Konkordanz bei einer einzigen Probe und 100% bei vier Proben (Tamaki et al. 2010). Kombak et al. zeigten, dass die Konkordanz zwischen Biopsat und Resektat für HER2/neu-Status 90.1% war (Kombak et al. 2017). In unserer Studie betrug die Konkordanzrate in insgesamt 726 Fällen 94%. In 15 Fällen (2.1%) wurde ein HER2/neu-positiver Tumor in der Biopsie als negativ im Resektat endgültig getestet und in 28 Fällen (3.9%) wurden initial negative Tumoren im endgültigen Präparat positiv diagnostiziert. Die hohe Konkordanz ist am ehesten ein Resultat der Evaluation der Biopsien und Exzidaten im gleichen pathologischen Institut von hoch qualifiziertem Personal. Andererseits zeigen unsere Ergebnisse, dass bei ca. 4% der Patienten mit negativem HER2/neu-Status an der Biopsie würde eine Therapieoption mit anti-HER2/neu zielgerichteten Therapie im neoadjuvanten Setting vorenthalten, obwohl sie davon profitieren könnten. Bei ca. 2% der Patienten fand sich ein positiver HER2/neu-Status an der Biopsie bei negativem Status am Resektat. Ob es sich hierbei um ein falsch negatives Ergebnis am Resektat oder ein falsch positives Ergebnis am Biopsat handelt, kann im Rahmen der vorliegenden,

retrospektiven Studie nicht untersucht werden. In unsere Analyse zeigte sich die Diskrepanz von HER2/neu-Status im Biopsat und Resektat unabhängig von Tumorgröße, histologischen Tumortyp, Art der Biopsie oder Anzahl der Biopsaten (Tab. 5.14). Aufgrund der besseren Fixierung würde man eine höhere Anteil HER2/neu-positiven Biopsaten als Resektaten erwarten. Wir zeigten häufiger die Konstellation eines negativen Status in der Biopsie bei positivem Resektat. Dies könnte durch die Heterogenität der Tumoren erklärt werden. Ng et al. zeigten, dass ein Anteil der HER2/neu-positiven Mammakarzinome, eine heterogene HER2/neu-Amplifikation aufweist, die eine Resistenz gegenüber zielgerichteten Therapien fordern kann (Ng et al. 2015). In den S3-Leitlinien von 2008 wurde drauf hingewiesen, dass die Diagnostische Gleichwertigkeit der immunhistochemischen HER2/neu-Bestimmung an der Biopsie und Tumorresektat bislang nicht gesichert wäre. Deswegen lies es empfehlen, dass der HER2/neu-Status der Biopsie die Entscheidungsgrundlage für eine anti-HER2/neu-Therapie war, wenn natürlich für das jeweilige pathologische Institut belegt ist, dass zwischen Biopsie und Resektat eine zuverlässige Übereinstimmung der negativen und positiven Ergebnisse besteht (Konkordanz > 95%). Die aktuelle S3-Leitlinie empfiehlt vorzugsweise die Analyse im Biopsat, ähnlich wie bei den Hormonrezeptoren, wenn die Qualität sichergestellt werden kann. ISH Methoden können bei einem Score von 2+ oder bei unklaren Ergebnissen angewendet werden. Arnould et al. zeigten, dass unabhängig vom Verfahren (FISH, CISH oder SISH) die Diskrepanz-Rate zwischen Biopsat und Resektat < 1% waren, dass die Tumorheterogenität als Faktor für die Diskrepanzen, wenn bei ISH Untersuchung am Biopsat und Präparat eine kleine Rolle spielt (Arnould et al. 2012). Die Kriterien, wenn die Analyse auf jeden Fall im Resektat wiederholt werden soll sind streng definiert (siehe 4.3.4). Aufgrund der gesamten Diskrepanz von 6% mit einer höheren Rate der negativen Biopsaten mit positiven Resektaten würden wir stets eine erneute Evaluation des HER2/neu-Status am Resektat im Falle einer primären Operation empfehlen, da die Ergebnisse eine therapeutische Relevanz für die Patienten haben können.

6.1.5 Ki67

Der Zusammenhang zwischen dem immunohistochemisch bestimmten Ki67 Proliferationsindex und der Prognose der Mammakarzinoms wurde in zahlreichen klinischen Studien gezeigt (Gerdes 1984; Yerushalmi et al. 2010). Dennoch wurde die Bestimmung von Ki67 als valide und stabil reproduzierbare Entscheidungshilfe für oder gegen eine Chemotherapie nicht exklusiv empfohlen (Harris et al. 2016). Der prognostische und prädiktive Wert der molekularen Subtypisierung und der zur Verfügung stehenden Multigentests sind heutzutage die entscheidenden Faktoren, die die Nutzen einer Therapie und die damit verbundene Prognose für das Mammakarzinom definieren. Pretelli et al. zeigten, dass Ki67 ein unabhängiger prognostischer Parameter für das Gesamtüberleben von Patientinnen mit Mammakarzinom ist (Petrelli et al. 2015). Die Prognose der Tumoren mit hoher Ki67 Positivität ist signifikant schlechter als die der Ki67 niedrigexprimierenden Tumoren. Dies gilt ebenso für die Subgruppe der ER positiven Tumoren. Dafür wird in der aktuellen S3-Leitlinie die Ki67 Bestimmung bei HR positiven, HER2/neu-negativen Tumoren für die Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie empfohlen. Die Diskrepanz zwischen Biopsat und chirurgischen Resektat bei primär operierten Mammakarzinomen schwankt in der Literatur mit Werten zwischen 9% und 41% (Tab. 5.13). Wir haben unsere Patienten in zwei Gruppen analysiert, die mit niedriger Proliferation (Ki67 < 20%), die mit höher Proliferation (Ki67 ≥ 20%). In der aktuellen Analyse zeigten wir eine gesamte Diskrepanz von 20.3%, die Unabhängig von Tumorgröße, Art der Biopsie und Anzahl der Probe war (Tab. 5.14). Interessanterweise wiesen die lobuläre Karzinome eine statistisch signifikante Diskrepanz (p=0.007) im Vergleich zu den anderen histologischen Tumortypen. Die abnehmende Proliferation im Resektat überwog leicht den Anstieg mit 10.7% versus 9.6%, was heißt, dass wir tendenziell niedrigere Proliferationsaktivität an den Resektaten im Vergleich zu den Biopsaten zeigten. Inwald et al. zeigten, dass bei einer Proliferationsaktivität ≥ 25% von einem erhöhten Risiko ausgegangen werden kann (Inwald et al. 2013). In unserer Analyse 51 von 532 Patienten (9.6%) wurden gemäß Ki67 initial als niedrig Risiko eingestuft, die endgültig im Resektat eine hoch Risiko Konstellation gezeigt haben. Die Diskrepanzen sind

am ehesten der Tumorerogenität zurückzugeben. Zusammenfassend zeigt unsere Analyse, dass es bei der bioptische Abklärung der Mammakarzinome mittels minimal-invasiven Methoden, unabhängig der Tumorgöße, der Biopsiemethode und der Anzahl der Biopsaten eine ca. 20% Chance gibt, ‚cold-spots‘ oder ‚hot-spots‘ des Tumors zu treffen, wo die Proliferation nicht repräsentativ für den Gesamttumor ist und das ist relevanter bei den lobulären Karzinomen. Für Ki67 ist bislang der Grenzwert mit der höchsten prognostischen Signifikanz nicht bekannt. Da die Bestimmung von Ki67 eine hohe therapeutische Relevanz hat, würden wir sie sowohl im Biopsat als auch im Resektat weiterhin empfehlen, wenn möglich in zentralen Instituten mit spezialisiertem Personal, so dass die Reproduzierbarkeit der Analyse erhöht werden kann. Zukünftige, multizentrischen, Meta-analysen werden den signifikanten Grenzwerten des Ki67 und die Risikokonstellation definieren, um die Behandlung der Patienten zu verbessern.

6.1.6 Molekulare Subtypen

Wir haben die Biopsaten und die Resektaten bei der primärer Operation gemäß der von den verschiedenen St. Gallen Konsensus Meetings empfohlenen Klassifizierung in fünf intrinsischen biologischen Subtypen eingeteilt: Luminal A, Luminal B und ‚basal-like‘ und die Korrelation zwischen Biopsat und Resektat analysiert. Die höchste Konkordanz haben die TNBC mit 89.9% gezeigt. Gefolgt haben die Luminal A Karzinome mit 81.8% und danach die HER2/neu positive Karzinome mit 80.7%. Die Luminal B Karzinome haben die minimale Konkordanz zwischen Biopsat und Resektat gezeigt, mit nur 67% für die HER2/neu negative und 72.7% für die HER2/neu positive. Unsere Ergebnisse haben eine gute Korrelation den Ergebnisse der Literatur, wo eine maximale Konkordanz der Subtypisierung zwischen Biopsat und Resektat bei primärer Operation 87.5% beschrieben wird (You et al. 2017).

6.1.7 Gefäßinvasion

Es ist bekannt, dass die Gefäßinvasion eine prognostische Bedeutung hinsichtlich des Langzeitüberlebens, des Risikos für regionale und ferne Metastasierung und des rezidivfreien Überlebens besitzt. Rakha et al. zeigten,

dass die Stanzbiopsien eine hohe Sensitivität aber geringe Spezifität bei der Beurteilung der Gefäßinvasion darstellen (Rakha et al. 2007). Usami et al. waren der Meinung, dass die Stanzbiopsie für die Erfassung Lymphgefäßinvasionen ungeeignet ist (Usami et al. 2007). Dagegen konnten Harris et al. eine Konkordanzrate von 69% zeigen (Harris et al. 2016). In unserer Analyse zeigte die Lymphgefäßinvasion eine erstaunliche Konkordanz zwischen Biopsaten und Resektaten von 96.4%. Ein negatives Ergebnis der Biopsie mit positivem Resektat wurde bei 30 Patienten (3.3%) dokumentiert, während die Konstellation mit negativen Resektaten bei positiven Biopsaten deutlich seltener mit 0.3% war. Die Diskrepanz war deutlicher bei cT1-cT3 Tumoren im Vergleich mit cT4 Tumoren ($p=0.003$, $p=0.003$, $p=0.001$ gegenüber $p=0.383$) und statistisch signifikant bei NST Karzinomen im Vergleich zu den anderen Karzinomtypen ($p=0.012$). Bei CNB genauso wie bei VSB war die Diskrepanz im Vergleich zu offener Biopsie und Punchbiopsie höher ($p=0.020$, $p=0.008$). Der Anzahl der Biopsaten zeigte hier keine Signifikanz (Tab. 5.14). Die fehlende Lymphgefäßinvasion im Resektat bei positivem Nachweis im Biopsat lässt sich nicht ausreichend erklären. Möglicherweise spielten hier Fehleinschätzungen bei Artefakten eine Rolle. Die Positivität im Resektat bei fehlendem Nachweis im Biopsat ist am ehesten eine Folge der heterogenen fokalen Ausbreitung von Gefäßinvasionen innerhalb des Tumors. Warum die cT4 Tumoren eine hohe Konkordanz zeigten lässt sich auch nicht ausreichend erklären, sollte aber eine Folge der häufigen Anwendung von Punchbiopsien, besonders bei Hautaffektion, was sicher den Volumen des asservierten Materials multipliziert hat. Bei der Gefäßinvasion zeigten wir eine höhere Diskrepanz von 15.4%, die überwiegend eine Diskrepanz zwischen negativen Biopsaten und positiven Resektaten war (14.8%), welche für die cT3 Karzinome und für die lobuläre Karzinome signifikant war. Die Ergebnisse lassen sich durch die inhomogenen Gefäßinvasion und den besonderen Wachstumsmuster der lobulären Karzinomen erklären. Die Diskrepanz für Gefäßinvasion war unabhängig der Art der Biopsie und Anzahl der Biopsaten (Tab. 5.14).

Die perineurale Invasion war aufgrund der eingeschränkten Anzahl positiver Fälle schwierig zu analysieren. Sie hat eine sehr hohe Konkordanz von 97.5%

zwischen Biopsat und Resektat gezeigt. 21 Fälle (2.3%) mit positivem Ergebnis am Resektat hatten initial negatives bioptisches Ergebnis, was sich aufgrund der inhomogenen Verteilung innerhalb des Tumors erklären lässt. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Biopsie eine geeignete Methode für die Diagnose von Lymphgefäß- und perineuraler Invasion ist, jedoch nicht für die Gefäßinvasion, die zwischen Biopsat und Resektat die höhere Diskrepanz von 15.4% aufweist.

6.2 Korrelation zwischen Biopsaten und Resektaten nach NACT ohne pCR

6.2.1 Konversion des histologischen Tumortyps

In der vorliegenden Studie zeigte der histologische Tumortyp eine hohe Konkordanz von 91.3% nach NACT. Die insgesamt statistisch signifikante Diskrepanz vom 8.7% war aufgrund der Konversion von NST Karzinome zu anderen Karzinomtypen (4.6%) oder lobulären Karzinomen (1.7%). Carder et al. zeigten in 1999, dass die Tumoren zu einem lobulären Wachstumsmuster nach NACT tendieren, aufgrund der ausgeprägten Fibrose (Carder 1999). Galhaut et al. zeigten nach NACT eine 16.3% Diskrepanz des histologischen Tumortyps. Interessanterweise 2.2% ihrer Patienten hatten initial ein NST Karzinom, was nach der NACT im Resektat als metaplastisches Karzinom diagnostiziert wurde (Gahlaut et al. 2016). Bei uns dieser Anteil betrug 4.6%. Dies könnte der Ausdruck einer epithelialen, mesenchymalen Transition sein, was in vitro mit der Entwicklung einer Chemotherapie-Resistenz assoziiert wurde (Jiang et al. 2014).

6.2.2 Therapieassoziierte Veränderung des Hormonrezeptor-Status für ER und PR

Der ER-Status zeigte sich in unserer Analyse nach NACT eine sehr hohe Konkordanz von 91.7%. Die diskordanten Fälle beziehen sich um Konversion von negativ zu positiv (1.8%) oder positiv zu negativ (6.5%). Es ist aus unseren Daten ersichtlich, dass die ‚downregulation‘ der ER, die ‚upregulation‘

signifikant überwog. Die PR wiesen eine höhere Instabilität auf. Hier war die Diskrepanz zwischen Biopsat und Resektat nach NACT 27.1%. Die Konversion von negativem zu positivem Status war 5.3%, während vom positiv zu negativ 21.8%. In der Literatur variiert sich die Diskrepanz von ER zwischen 7% und 22% und PR zwischen 11% und 29% (Tab. 5.24). Die Rate der Diskrepanz war deutlich höher im Vergleich mit der nicht NACT Gruppe und die Diskrepanz der PR höher als die der ER, Ergebnisse, die mit der Literatur vergleichbar sind. Die PR erscheinen deutlich instabiler, da sie wahrscheinlich heterogener in den Tumorzellen verteilt sind. Zhou et al. haben gezeigt, dass die PR mit 24% die höchste Diskrepanz, im Vergleich zu ER und HER2/neu gezeigt haben. Die Diskrepanz der HR im Resttumor zeigt am ehesten eine klonale Selektion der NACT. Manche sensitive Zellpopulationen verändern sich unter der NACT, während die nicht sensitive, die diesen Effekt unter NACT nicht zeigen, zeigten sich immunohistochemisch am Resektat (Zhou et al. 2015). Xian et al. haben beschrieben, dass die klinisch relevante Diskrepanz für HR nach NACT ca. 6% berechnet wird, die eine Therapieänderung oder Ergänzung im post-neoadjuvanten Setting bedeutet. Sie zeigten einerseits, dass der am häufigsten instabile Biomarker der PR-Status ist, andererseits, dass die Karzinome, die die geringste Diskrepanz zeigten, die TNBC sind (Xian et al. 2017). Dies korreliert mit früheren Literaturberichten (Parinyanitikul et al. 2015). Chen et al. zeigten, dass PR-Verlust nach NACT ein relativ schlechtes Ansprechen auf Chemotherapie widerspiegeln kann, so dass bei diesen Patienten von einer insgesamt schlechteren Prognose ausgegangen werden kann (Chen et al. 2017). Van de Ven et al. haben spekuliert, dass der Wechsel des HR-Status ein Überlebensmechanismus der Tumorzellen sein kann. Es gibt auch Hinweise dafür, dass die Abnahme der produzierten und zirkulierenden Steroidhormone aufgrund der Wirkung der Chemotherapie an den Ovarien, kann zu einer ‚downregulation‘ der HR in Tumorzellen führen, so dass ein hormonunabhängiges Wachstum gefördert wird (Van de Ven et al. 2011). Eine andere Erklärung wäre nach Wu et al. die Selektion von Tumorklonen während der Behandlung, mit selektivem Überleben oder temporärer Eliminierung von entweder HR-positiven oder HR-negativen Tumorzellen (Wu et al. 2018). Die Bedeutung dieser Diskrepanz der Biomarker nach NACT wurde in wenigen Studien untersucht. Jin et al. haben prospektiv in einer Gruppe von 423

Brustkrebspatientinnen gezeigt, dass die Veränderung des Hormonrezeptorstatus nach NACT ein unabhängiger prognostischer Faktor für ein schlechteres DFS und OS war (Jin et al. 2015). Tacca et al. zeigten, dass Patienten mit HR-negativen Tumoren, die nach NACT einen positiven Status aufwiesen, ein besseres Gesamtüberleben und ein besseres krankheitsfreies Überleben hatten als Patienten, deren Tumoren HR-negativ geblieben waren (Tacca et al. 2007). Hirata et al. haben beleuchtet, dass Patienten, deren HR-Status sich nach NACT von negativ nach positiv geändert hatte, bei nachfolgender endokriner Behandlung eine bessere Prognose hatten, als Karzinome, die sowohl vor als auch nach NACT HR-negativ waren und keine adjuvante endokrine Behandlung erhielten (Hirata et al. 2009). Diese Ergebnisse zeigen, dass es notwendig ist, den HR-Status der Läsion sowohl vor als auch nach einer neoadjuvanten Chemotherapie zu bewerten, da eine endokrine Behandlung auch für Patienten mit positiver HR-Konversion indiziert sein kann.

6.2.3 Therapieassoziierte Veränderung des HER2/neu-Status

Wir zeigten eine Diskrepanz des HER2/neu-Status nach NACT von 11.4%. Die Negativierung bei initial positivem Ergebnis an der Biopsie überwog die positiven Ergebnisse bei initial negativer Biopsie (8.9% gegenüber 2.5%). Die Diskrepanz wird in der Literatur sehr heterogen, zwischen 3% und 38.5% beschreiben (Tab. 5.24). In der vorliegenden Studie zeigen wir eine gute Konkordanz, obwohl sie deutlich höher als in der non-NACT der Patienten (K1.1) war. Zhou et al. 2015 haben die Diskrepanzen nach NACT in den verschiedenen molekularen Subtypen des Mammakarzinoms analysiert und zeigten, dass der Luminal B HER2/neu-positive Subtyp die höchste Diskrepanz aufwies (Zhou et al. 2015). Die Diskrepanz demonstriert die Heterogenität bezüglich HER2/neu-Rezeptoren und die klonale Selektion der NACT bei Mammakarzinom. Xian et al. demonstrierten, dass die bei Fällen mit Konversion von negativ zu positiv, das Ergebnis der Biopsie an der Schwelle zu Positivität lag (Xian et al. 2017). Die umgekehrte Konversion, von positiv zu negativ lässt sich laut den Autoren durch die Sensitivität der HER2/neu-überexprimierenden Tumorklonen gegen neoadjuvanten, zielgerichteten

Therapien mit anti-HER2/neu-Substanzen erklären. Hou et al. zeigten, dass die HER2/neu-Expression in Tumorzellen sich sehr komplex darstellt und in fünf Subkategorien, die unterschiedlichen molekularen Mechanismen aufweisen, unterteilt werden kann. Die beschreiben eine klassische HER2/neu-Expression mit Zellen mit homogener HER2/neu-Gen-Amplifikation und HER2/neu-Rezeptor-Überexpression (Typ 1), eine zweite homogene Expression mit Zellen mit HER2/neu-Gen Amplifikation ohne Rezeptor Überexpression (Typ 2), und drei heterogenen Expressionsmuster. Das erste mit HER2/neu-Gen amplifizierenden und Rezeptor exprimierenden, gemischt mit Gen nicht amplifizierenden und Rezeptor nicht exprimierenden Zellen (Typ 3), welches sich entweder als ‚regionale‘ (vermischte Zellpopulationen innerhalb eines Tumors) oder als ‚Mosaic‘ (vermischte Tumorzellen) Heterogenität darstellt. Die ‚micro‘ Heterogenität (Typ 4) stellt sich als eine Vermischung von Tumorzellen dar, die das HER2/neu-Gen amplifizieren und die HER2/neu-Rezeptoren exprimieren oder nicht exprimieren. Der letzte Typ der Heterogenität ist eine Mischung von drei Zellpopulationen, HER2/neu positive Zellen, HER2/neu-negative Zellen und Tumorzellen die zwar das HER2/neu-Gen amplifizieren, allerdings den HER2/neu-Rezeptor nicht überexprimieren (Typ 5). Diese komplexe molekulare intratumorale Situation kann die Sensitivität der Tumoren, das Ansprechen auf einer NACT und dadurch das DFS und OS signifikant beeinträchtigen (Hou et al. 2017). Carey et al. haben gezeigt, dass die biologische Heterogenität bei HER2/neu-positivem Mammakarzinom eine wichtige Rolle bei der Bestimmung des Ansprechens auf die anti-HER2/neu-Therapie spielt. HER2/neu-positive und HR-negative Tumore haben eine höhere Rate an pCR als HER2/neu-positive Luminal B Tumore gezeigt (Carey et al. 2016).

6.2.4 Die Proliferationsaktivität bei Residualtumor

Die St. Gallen Konferenz 2011 und 2013 fügten Ki67 als Proliferationsmarker für allen molekularen Brustkrebs-Subtypen wie Luminal A, Luminal B, basalähnliche und HER2/neu-positiven Typen hinzu (Goldhirsch et al. 2011 und 2013). Die Ki67-Expression des Resttumors nach der NACT weist in unserer Studie eine statistisch signifikante Diskrepanz von 52.1% auf. Und

davon eine hundertprozentige ‚downregulation‘. Die Ki67-Bestimmung hat bisher in der Literatur nach NACT eine Diskrepanz zwischen 24% und 50% gezeigt (Tab. 5.24). Arens et al. spekulierten, dass die negative Konversion eine Folge der durch die Chemotherapeutika verursachte Störung der Signalübertragungswege, während eine positive Konversion eine Folge der Resistenz einigen Tumorzellen gegen der Chemotherapie sein könnte (Arens et al. 2005). Arens et al. zeigten, dass der HR-Status, HER2/neu-Status und Ki67 haben keine relevante Diskrepanz, wenn die im Resttumor erneut analysiert werden, allerdings in einer sehr kleinen Kohorte von 25 Patienten (Arens et al. 2005). Zhou et al. berichteten, dass nach NACT die PR und das Ki67 eine statistisch signifikante Diskrepanz zeigten, die vor allem bei den größeren ($T > 2$ cm) und nodal-positiven Karzinomen deutlich war (Zhou et al. 2015). Es gibt Hinweise dafür, dass die Biomarker der Resttumoren, nach Durchführung der NACT einen stärkeren prognostischen und prädiktiven Wert als die der Primärerkrankung haben. Penault-Ilorca et al. zeigten, dass Patienten, die mit NACT behandelt wurden und anschließend einen Resttumor mit niedriger Proliferation hatten, ein signifikant besseres DFS und OS als Patienten mit mittlerer oder höherer Proliferation (Penault-Llorca et al. 2016). Daten aus neoadjuvanten Studien, vorwiegend für die endokrine Therapie, aber auch für die Chemotherapie, zeigen, dass eine einzelne Messung des Proliferationsmarkers Ki67, der während/nach der neoadjuvanten Therapie durchgeführt wird, den langfristigen Krankheitsverlauf stark vorhersagt. Dowsett et al. zeigten in einer multivariaten Analyse, dass Patienten, die mit Antiöstrogen über 2 Wochen vor der Operation behandelt wurden, ein erhöhter Ki67-Index nach der neoadjuvanten Behandlung signifikant mit einer kürzeren DFS korrelierte, während der Vorbehandlungs-Ki67-Index keinen prädiktiven Wert hatte (Dowsett et al. 2007). Um besser die Prognose zu beurteilen, ist der am besten geeigneten Zeitpunkt für die Messung des Ki67 der Therapiebeginn und danach 2 und 12 Wochen nach Behandlung (Dowsett et al. 2009). Robertson et al. haben die downregulation der ER, PR und Ki67 bei der präoperativen Therapie mit selektiven ER Antagonisten und AI oder in Kombination untersucht. Ihre Ergebnisse zeigten, dass die präoperative systemische Therapie eine signifikante ‚downregulation‘ für alle drei Biomarker verursacht, für ER 13-41%, für PR 34-37% und für Ki67 75-85%. Jones et al.

haben 103 Patienten neoadjuvant vorbehandelt und stellten fest, dass der Ki67-Index nach der Therapie ein unabhängiger Prognosefaktor für das DFS und OS, jedoch nach der vor der Therapie (Jones et al. 2009). Von Minckwitz et al. haben bei der Analyse der GeparTrio Studie die Patienten mit Resttumor in drei verschiedenen Gruppen abhängig von dem Ki67-Index verteilt und zeigten, dass die Patienten mit niedrigem Ki67 vergleichbare Ergebnisse mit den, die eine pCR erreicht haben, hatten. Andererseits hatte die Gruppe mit hohem Ki67 ein signifikant höheres Risiko für Rezidiv und Tod in Vergleich zu den anderen zwei Gruppen (von Minckwitz et al. 2013). Aus den oben genannten Gründen ist es notwendig, Ki67 bei Patienten mit Resterkrankung nach NACT erneut zu untersuchen, um eine bessere Bewertung der Prognose zu ermöglichen.

6.2.5 Therapieassoziierte Konversion der molekularen Subtypen

Die NACT wird basierend auf dem molekularen Subtyp bei 17% bis 40% der Mammakarzinome eingesetzt (Murphy et al. 2018). Die Indikation für eine NACT hat sich bei den aktuellen Standards relativiert, da wir gelernt haben, dass die pCR nach NACT mit einer günstigen Prognose verbunden ist (Cortazar et al. 2014). Eine pCR wird bei ca. 20% der Patienten erreicht, jedoch die Rate ist stark von dem molekularen Subtyp und des Stadiums abhängig. Die Literatur zeigt, dass Patienten mit HER2/neu-positive Erkrankung ca. 40% Chance für pCR nach NACT haben, Patienten mit TNBC ca. 23% Chance, während Patienten mit Luminal A Tumoren nur 0.3% (Murphy et al. 2018; Haque et al. 2018). Neue Studien, die die duale HER2/neu-Blockade bei HER2/neu-positive Erkrankung und Carboplatin-Regime bei TNBC untersucht haben, ergaben pCR-Raten von 68% bis 80% (van Ramshorst et al. 2018; Santonja et al. 2018). Zwei Mechanismen wurden in der Literatur bezüglich Ansprechens des Tumors nach NACT beschrieben. Einerseits der ‚Tumor-Kollaps‘, wie in der Regel bei TNBC und HER/neu-positivem Mammakarzinom, wobei der Tumor praktisch schrumpft bis er komplett verschwindet. Andererseits der ‚diffuse Zellverlust‘, wobei Zellpopulationen oder Herde heterogen verschwinden, jedoch die Tumorgroße bleibt fast unverändert (Heil

et al. 2020). Es wurde gezeigt, dass wenn eine pCR identifiziert wird, schadet eine De-Eskalation der NACT-Regime nicht die onkologische Sicherheit (von Minckwitz et al. 2019). Es gibt sogar Hinweise dafür, dass ohne operative Sanierung nach NACT mit cCR und bioptisch gesicherte pCR, das OS unverändert bleibt, allerdings mit einem erhöhten Risiko für Lokalrezidiven (Asselain et al. 2018). Im Falle einer non-pCR wurde es gezeigt, dass eine Eskalation der systemischen Therapie, im Sinne einer post-NACT, wie z.B. mit Capecitabine bei TNBC mit Resttumor, oder mit T-DM1 im Falle einer HER2/neu-positive Resterkrankung verbessert das OS (von Minckwitz et al. 2019; Masuda et al. 2017).

Was passiert aber mit der Konversion des Subtyps nach NACT? Vier biologischen Subtypen, Luminal A, Luminal B (HER2/neu-positiv und negativ) und HER2/neu-positiv haben in unserer Analyse bei Residualtumoren signifikant niedrigere Konkordanz zwischen Biopsat und Resektat in der Kohorte der NACT gezeigt. Die Luminal A Karzinome 68.5%, die Luminal B 61% und 51% jeweils für HER2/neu-positiv und negativ und die HER2/neu-positive Karzinome ca. 77%. Interessanterweise waren nach Durchführung der NACT die TNBC die stabilste, mit einer Konkordanz von 91%, ein Ergebnis, was mit der Literatur korreliert (Xian et al. 2017). Ein Luminal A Tumor (2.6%) wurde nach Negativierung des HR-Status bei der NACT in TNBC konvertiert. Elf initial Luminal A Tumoren (ca. 29%) wurden bei Negativierung des PR-Status nach der NACT als Luminal B eingestuft. Von den Luminal B HER2/neu-negativen Tumoren, ca. 33% wurden nach der NACT bei Minimierung des Ki67 als Luminal A eingestuft, 6.5% wurden als Luminal B HER2/neu-positiv evaluiert und ca. 10% bei Verlust der PR als TNBC eingestuft. Die Luminal B HER2/neu-positiven Tumoren wurden in ca. 15% der Fälle in Luminal A und 17% der Fälle in HER2/neu-negativ konvertiert. Die HR-negative, HER2/neu-positive Karzinome haben nach der NACT höhere Stabilität gezeigt, nur mit einem Tumor jeweils Luminal B HER2/neu-positiv, Luminal B HER2/neu-negativ und TNBC (7.7%) in der Residualsituation.

Alle Subtypen weisen unterschiedliche Arten von klonalen Subpopulationen auf, im Sinne einer intratumoralen Heterogenität, die zu unterschiedlichen

Arzneimittlempfindlichkeiten und Resistenzen führt (Belizario et al. 2019). Es gibt Hinweise dafür, dass sowohl die Heterogenität der Tumoren als auch die klonale Selektion der NACT präsentieren sich in der Konversion des biologischen Subtyps bei Residualtumor nach NACT (sogenanntes ‚shifting‘ oder ‚switching‘). De la Cruz et al. haben den HR- und HER2/neu-Status zwischen Stanzbiopsie und Resttumor im postoperativen Resektat bei mittels NACT vorbehandelten Mammakarzinomen verglichen und die Auswirkungen von Änderungen auf das therapeutische Management bewertet. Initial wurden in der Studie 52 Patienten mit 54 Karzinome wurden eingeschleust. Bei 23 Karzinome (42.6%) trat nach NACT eine pCR auf, während bei 31 Karzinome (57.4%) ein Resttumor festgestellt wurde. Fünf dieser Patientinnen mit Resttumor (16.1%) wiesen eine Änderung des Tumorsubtyps auf. Der HR-Status änderte sich in zwei Fällen von positiv zu negativ und in einem Fall von negativ zu positiv. Der HER2-Status änderte sich in einem Fall von positiv zu negativ und in einem Fall von negativ zu positiv. Die Änderung des Subtyps führte in allen 5 Fällen zu einer Änderung der Behandlung, wobei entweder adjuvante Therapien hinzugefügt oder abgebrochen wurden (De La Cruz et al. 2018). Die Autoren vermuteten, dass die Zugabe einer endokrinen oder anti-HER2/neu Therapie in Fällen mit Umwandlung in einen positiven HR- und HER2/neu-Status, das OS verbessern konnte. Zusätzlich, dass der Abbruch einer möglicherweise unnötigen endokrinen oder anti-HER2/neu Therapie die Lebensqualität der Patienten verbessern konnte (De La Cruz et al. 2018).

Derzeit gibt es widersprüchliche Theorien zu den Auswirkungen der NACT auf den HR- und HER2/neu-Status bei Mammakarzinom. Einige Gruppen vermuten, dass während der NACT und aufgrund von Tumorerogenität einige Populationen von Tumorzellen absterben, was zu Änderungen der Proteinexpression und der klonalen Eigenschaften des Tumors führt (Almendro et al. 2014). Andere Studiengruppen weisen darauf hin, dass die Resttumor nach NACT die Krebszellpopulation enthält, die gegen die CHT intrinsisch resistent und letztendlich verantwortlich für Fernmetastasierung ist (Balko et al. 2014). Gerlinger et al. vertreten allerdings die Theorie, dass die Gewebeproben, die mittels Biopsie asserviert werden, möglicherweise nicht repräsentativ für den gesamten Tumor sind, sodass die

Änderung des Subtyps auf einen Stichprobenfehler zurückzuführen ist (Gerlinger et al. 2012). Lim et al. bewerteten die Konversion des Subtyps und fanden signifikante Änderungen nach NACT. Zu den Ergebnissen gehörten HR-positiven und HER2/neu-negativen Tumoren, die in 10.3% in TNBC konvertiert wurden, und TNBC, die in 34.6% HR-Positivität erlangten. Die klinische Relevanz wurde ebenfalls analysiert. Die Ergebnisse zeigten ein schlechteres OS in der Gruppe der HR-positiven und HER2/neu-negativen Tumoren, die sich in TNBC umwandelten, im Vergleich zu denen, die HR-positiv und HER2/neu-negativ blieben. Patienten mit Tumoren, die von TNBC auf HR-positiv und/oder HER2/neu-positiv konvertiert wurden, hatten verbesserte Überlebensergebnisse. Die Patienten, bei denen die Tumoren TNBC blieben, hatten das schlechteste Ergebnis (Lim et al. 2016).

Der molekulare Subtyp sollte nicht nur an den initial entnommenen Biopsien bewertet werden, sondern auch am chirurgischen Resektat. Mit zunehmender Häufigkeit der Verwendung von NACT wird es immer wichtiger, die Auswirkungen einer Änderung des Subtyps zu identifizieren, da diese die adjuvante endokrine Therapie und die anti-HER2/neu Therapie verändern kann. Eine Konversion vom nicht-luminalen zum luminalen Phänotyp würde eine postneoadjuvante endokrine Therapie mit möglichem Benefit für die Patienten bedeuten. Die postneoadjuvante endokrine Therapie orientiert sich nicht am pathologischen Ansprechen und würde bei einer Konversion der endokrinen Sensitivität weiterempfohlen. Bei non-pCR und Konversion von luminalem zu nicht-luminalem Phänotyp bietet sich die Möglichkeit einer Prognoseverbesserung durch eine adaptierte postneoadjuvante Systemtherapie. Ein positiver ‚shift‘ der HER2/neu-Expression im Resttumor würde eine post-NACT mit anti-HER2/neu-Blockade bedeuten. Dennoch würde ein negativer HER2/neu ‚shift‘ nur unter bestimmten Bedingungen eine De-Eskalation der post-neoadjuvanten Immuntherapie indizieren, da es Hinweise gibt, dass die negative Konversion der HER2/neu-Überexpression nach NACT vorübergehend ist (Tanioka 2018). Im Folgenden zeigen wir an einem Beispiel die klinische Relevanz der intratumoralen Heterogenität und deren therapeutischen Umsetzung (Abb. 6.1).

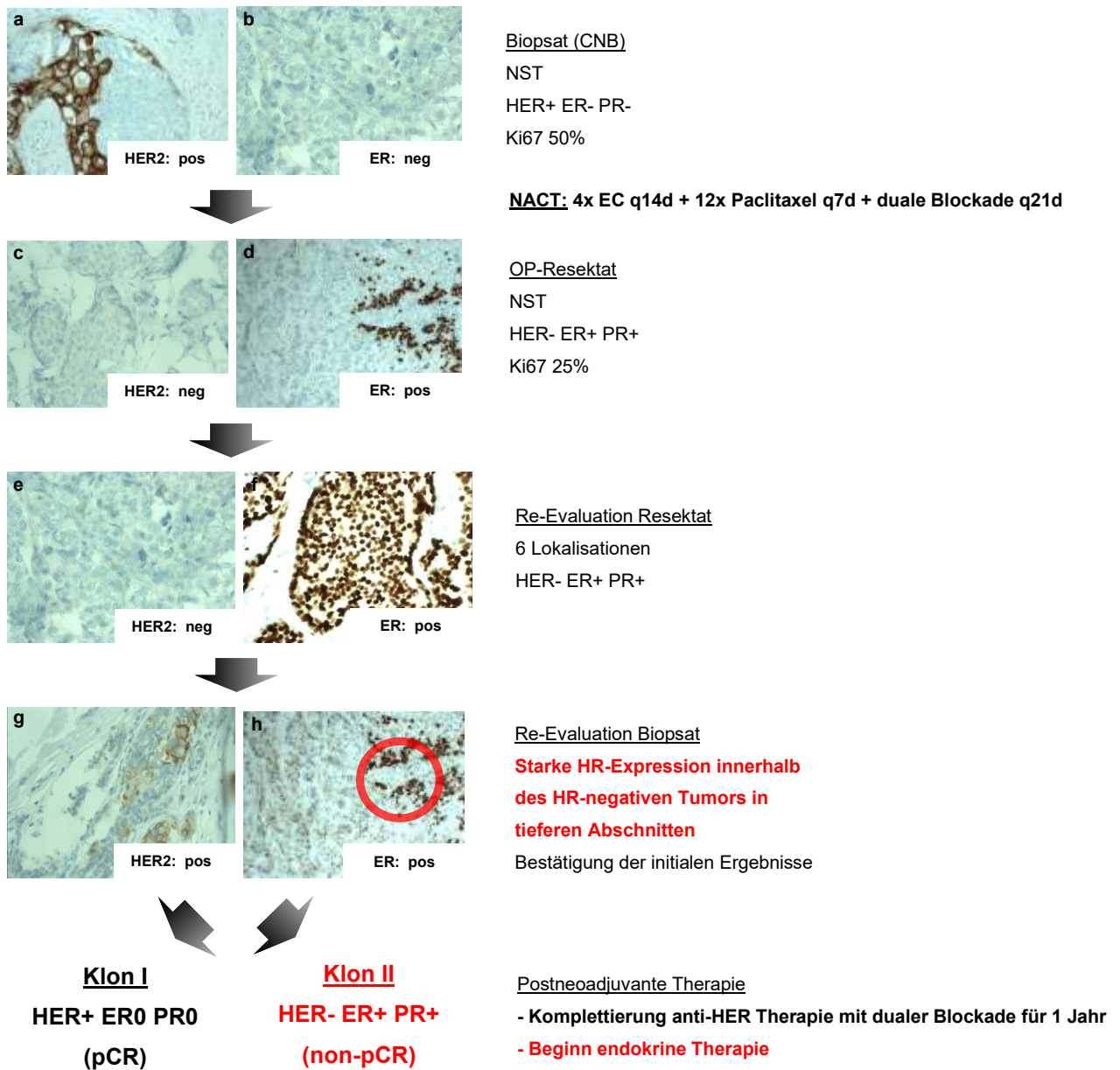


Abbildung 6. 1: Heterogenität und klonale Selektion bei einer 53-jährigen Patientin nach NACT bei ED eines nicht luminalen HER2/neu-positiven Mammakarzinoms. Bei initial biopsisch gesichertem (CNS) HER2/neu-Score 3+ (a), und HR-negativem (b) Befund wurde leitliniengerecht die NACT durchgeführt und die Patientin anschließend brusterhaltend operiert. Das postoperative Resektat ergab eine non-pCR mit Tumorregressionsgrad I nach Sinn. Die immunohistochemische Analyse des Resttumors ergab überraschenderweise einen diskordanten HER2/neu-Score 0 (c), HR-positiven (IRS 12 und 2) Befund (d). Zum Ausschluss analytischer Fehlerquellen erfolgte eine sorgfältige pathologische Re-Evaluation von 6 verschiedenen Lokalisationen und Schnitttiefen am Resektat (e, f) und des gesamten Biopsates, inklusiv FISH-Analysen. Die Ergebnisse zeigten sich identisch mit der initialen Histologie. In tieferen Abschnitten des Biopsates, innerhalb der negativ reagierenden Tumorformationen, markierte sich ein solitärer Tumorzellklon, der sowohl ER als auch PR stark exprimierte und bei der initialen Aufarbeitung methodenbedingt nicht dargestellt wurde (g, h). Somit mussten wir von 2 unterschiedlichen Karzinom Populationen (Klon I: HER2/neu-positiv, HR-negativ und Klon II: HER2/neu-negativ, HR-positiv) ausgehen. Nach pCR des Klon I und der non-pCR des Klon II wurde eine postneoadjuvante Systemtherapie mit Komplettierung der anti-HER2/neu Blockade und der Einleitung einer endokrinen Therapie beschlossen. (Quelle: Institut der Pathologie, Sana Klinikum Offenbach, Leitung: Dr. med. S. Braun)

6.2.6 Gefäßinvasion

In unserer Analyse zeigte sich die Lymphgefäßinvasion keine signifikante Diskrepanz (4.3%). 5 Patienten (2.7%) wurden negativ an der Biopsie und positive an der Resektat getestet, während 3 Patienten (1.6%) wurden negativ im Resektat getestet, bei positivem Nachweis an der Biopsie vor der NACT. Die Gefäßinvasion zeigte sich in unseren Daten sehr diskordant. In 15.7% der Fälle war das Ergebnis im Resektat positiv bei negativer Biopsie vor der NACT und in 7% der Fälle kam es zu einer Negativierung eines initial positiven Befundes im Biopsat. Die perineurale Invasion zeigte eine sehr hohe Konkordanz von ca. 99%. Zwei Patienten wurden nach der NACT positiv im Resektat evaluiert, obwohl die an der Biopsie negativ getestet wurden. Die Diskrepanz der Gefäßinvasion nach NACT, die sich deutlich bei den Blutgefäßen präsentiert, lässt sich wahrscheinlich durch die histopathologische Wirkung der CHT an den Tumoren erklären.

6.3 Stärke und Einschränkungen

In unserer Analyse haben wir ein großes Kollektiv von 1280 Patienten untersucht. Die Korrelation der Histologien, zwischen Biopsie und chirurgischen Resektaten umfassen 943 Fälle. Davon entfallen 173 Fälle für den histologischen Tumortyp, 919 für den Differenzierungsgrad, 880 und 170 für die HR, 726 und 158 für HER2/neu-Status, 532 und 199 für Ki67, 915 und 185 für Lymphgefäßinvasion, 916 und 185 für Blutgefäßinvasion und 931 und 185 für perineurale Invasion, jeweils in der Biopsie und der chirurgischen Exzision. Das macht unsere Studie eine der größten durchgeführten Analysen. Die Behandlung der Patienten wurde in unserem Brustzentrum vom qualifizierten Personal, nach den jeweiligen Leitlinien durchgeführt. Die histopathologische Evaluation wurde ausschließlich in einem pathologischen Institut, durch qualifiziertes Personal durchgeführt. Die Qualität der Behandlung wurde mit internen und externen Audits jährlich überprüft. Deshalb spielen in unseren Ergebnissen mögliche Limitationen wie Behandlungsqualität, die Qualifikation des behandelnden Personals, unterschiedliche Fixierungs- und Aufarbeitungsqualität der Proben eine minimale Rolle.

Andererseits hat unsere Analyse bestimmte Einschränkungen. Da es sich um eine monozentrische Analyse handelt, wurden Patienten einer Region von einem Zentrum evaluiert, was eventuell nicht den Durchschnitt der gesamten Population entspricht. Zweitens ist die Studie retrospektiv, so dass nicht alle anamnestische und klinische Informationen der Patienten zur Verfügung stand. Die Patienten wurden nicht anhand ihrer Chemotherapie-Regime stratifiziert. Anschließend wurde die klinische Relevanz der Diskrepanzen in unserer Population nicht analysiert, da keine Nachsorge-Daten vorlagen.

6.4 Schlussfolgerungen

Unsere Analyse hat die folgenden Fragestellungen beantwortet:

Fragestellung 1

Welche Konkordanz bezüglich histologischen Tumortyps, Differenzierungsgrads, Lymphgefäß-, Gefäß- und perineuraler Invasion, Expression von ER und PR, HER2/neu und Ki67, sowie molekularer Subtypisierung besteht zwischen Stanzbiopsie und endgültigem Tumorsektat bei den Patienten die primär operiert wurden?

Die Analyse ergab für die erste Kohorte (klassische Therapiesequenz, Biopsat vs. OP-Resektat) folgenden Übereinstimmungen:

1.	ER-Status:	98.0%
2.	Perineurale Invasion:	97.5%
3.	Lymphangiosis carcinomatosa:	96.4%
4.	HER2/neu-Status:	94.0%
5.	Histologischer Tumortyp	85.4%

Im Hinblick auf die folgenden Faktoren ergeben sich in diesem Kollektiv signifikante Differenzen (siehe 4.4, Seite 71):

1.	Differenzierungsgrad:	28.4%
2.	Ki67:	20.3%
3.	Hämangiosis carcinomatosa:	15.4%
4.	PR-Status:	10.0%

Die Anzahl der benignen präoperativen Läsionen, die postoperativ als in-situ oder invasive Karzinome eingestuft wurden (operatives ‚upstaging‘) ist mit 1.3% gering. Dagegen ist die Rate der invasiven Karzinome, die präoperativ als in-situ Karzinome eingestuft wurden mit 5.9% signifikant.

Die Diskrepanz der molekularen Subtypen haben wir mit Hilfe von Sankey-Diagrammen dargestellt (siehe Anhang Seite 151):

1.	Luminal B HER2/neu-negativ:	33.0%
2.	Luminal B HER2/neu-positiv:	27.8%
3.	HER2/neu-positiv:	19.3%
4.	Luminal A:	18.2%
5.	Basal-like:	10.1%

Erwartungsgemäß weist die Gruppe der Luminal B Karzinome die größte Heterogenität auf. Dies bezieht sich auf einen Zugewinn von 18.2% für die stanzbiologisch gesicherten Luminal A Karzinome, ebenso wie auf die Migration innerhalb der Luminal B Karzinome in die Luminal A Signatur und die Luminal B HER2/neu-negative Signatur. Dies werten wir als Ausdruck der Heterogenität zwischen Stanzbiopsie (Hot Spot) und der pathohistologischen Aufarbeitung des OP-Präparates. In der klassischen Behandlungssequenz (Stanzbiopsie gefolgt von Operation) ist das Ergebnis des OP Resektates für die anschließende adjuvante Therapie ausschlaggebend.

Fragestellung 2

Sind die minimal-invasiven Biopsiemethoden geeignet, eine sichere prognostische und prädiktive Aussage über den gesamten Tumor zu treffen?

Die präoperative Biopsie kann das Profil des Tumors nicht in allen Fällen vollständig darstellen und kann deswegen keine absolute Aussage über die prognostischen und prädiktiven Faktoren des gesamten Tumors machen. Die aktuelle Therapieempfehlungen der Fachgesellschaften sind für die Signaturen ‚basal-like‘ und ‚HER2/neu-positiv‘ nah zu eindeutig, mit ihrer Empfehlung zur NACT. Bei Luminal B HER2/neu-negativen Karzinomen sind diese Entscheidungen weniger eindeutig und zeigen im klinischen Alltag bei nodal-negativen Karzinomen mit einer G2 Differenzierung, dass das Ki67 kein ausreichender Diskriminator für die Hinzunahme einer adjuvanten CHT ist. Daher benötigt man weitere Entscheidungskriterien für die Einleitung einer prognoseorientierten adjuvanten Therapie. Im klinischen Alltag sind dafür die

Multigentests zugelassen. Der indikationsbezogene Einsatz dieser Testverfahren liefert die behandlungsrelevanten Informationen (CHT + endokrine Therapie vs. alleinige endokrine Therapie). Das verdeutlicht ein weiteres Mal den Unterschied der deskriptiven Befundung der prognostischen Signatur gegenüber der prädiktiven, therapielevanten Aussagekraft dieser Multigentests zur Optimierung der adjuvanten Therapie, um eine unnötige Unter- oder Übertherapie zu vermeiden.

Fragestellung 3

Welche Faktoren beeinflussen die Differenzen der einzelnen Messparameter zwischen Biopsie und operativen Resektat?

Aus der Tabelle 5.14, Seite 95 lassen sich folgende Schlussfolgerungen ableiten:

1. Die initiale Tumorgroße erscheint bis auf die Evaluation des ER-Status ($p=0.018$) keinen signifikanten Einfluss auf die Diskrepanzen zu haben.
2. Beim histologischen Tumortyp ‚NST‘ zeigt sich die größte Diskrepanz des Gradings ($p=0.002$). Beim lobulären Karzinom dagegen für das Ki67 ($p=0.007$).
3. Die Biopsiemethode (CNB vs. VSB) scheint einen Einfluss auf die Evaluation des ER-Status zu haben ($p=0.039$).
4. Die Anzahl der entnommenen Proben bei CNB beeinflusst die hier erhobenen Ergebnisse nicht. Diese Aussage trifft für die Anwendung der VSB nicht zu, da bei dieser Technik die ausgeprägte Gewebsfragmentierung eine genaue Bestimmung der Anzahl der entnommenen Proben nicht zulässt.
5. Neben den technischen Fehlerquellen, die sich aus der Asservation oder Aufarbeitung des Gewebes ergeben, spielt die Inter-Observer Varianz sicher eine relevante Rolle und ist damit als systemimmanent zu betrachten.

Fragestellung 4

Wie beeinflusst die primäre systemische Therapie bei einer non-pCR eine Veränderung (shift) des initialen Phänotyps und der prognostischen und prädiktiven Faktoren eines Karzinoms?

Für die zweite Kohorte (Biopsat vs. OP-Resektat bei non-pCR nach NACT) ergab die Analyse folgenden Übereinstimmungen:

1. Perineurale Invasion: 98.9%
2. Lymphangiosis carcinomatosa: 95.7%
3. Histologischer Tumortyp: 91.3%

Im Hinblick auf etwaige Diskrepanzen fanden wir in der zweiten Kohorte (non-pCR nach NACT) folgenden signifikanten Resultate:

1. Ki67: 52.1%
2. PR-Status: 27.1%
3. Hämangiosis carcinomatosa: 22.7%
4. HER2/neu-Status: 11.4%
5. ER-Status: 8.3%

Die Veränderung der molekularen Subtypen haben wir mit Sankey-Diagrammen dargestellt (Anhang p. 153). Dabei ergibt sich folgendes ‚shifting‘:

1. Luminal B HER2/neu-negativ: 49.1%
2. Luminal B HER2/neu-positiv: 39.0%
3. Luminal A: 31.5%
4. HER2/neu-positiv: 23.1%
5. Basal-like: 9.0%

Fragestellung 5

Welche ist die klinische Relevanz der Veränderung des initialen Phänotyps, bei non-pCR?

Die derzeitigen Empfehlungen der Fachgesellschaften für die therapiebedingte Veränderung von einzelnen, therapierelevanten Faktoren (HR-Status, HER2/neu-Status, Ki67) finden bisher keine abschließende Berücksichtigung zur individualisierten Adaptation der weiteren Systemtherapie. Diese therapiebedingten Veränderungen und deren klinischen Umsetzung (Eskalation vs. De-Eskalation) werden derzeit in klinischen Studien evaluiert (z.B. I-SPY Trial, WSG ADAPT und ADAPT-Cycle). Der therapiebedingte, positive Wechsel der endokrinen Sensitivität (positives ‚shift‘) ermöglicht eine endokrine Therapie in Abhängigkeit von Menopausenstatus. Bei negativem shift des HR-Status erfolgt die endokrine Therapie basierend auf dem Resultat der Stanzbiopsie. Bei positivem ‚shift‘ der HER2/neu-Expression könnte eine Therapie mit anti-HER2/neu Substanzen im postneoadjuvanten Setting initiieren. Bei negativem ‚shift‘ erfolgt die postneoadjuvante Therapie mit anti-HER2/neu-Substanzen basierend auf dem Ergebnis der initial positiven Stanzbiopsie. Momentan geht man davon aus, dass dieses ‚shifting‘ insbesondere für den HER2/neu-Status transient ist.

7 Zusammenfassung

In der vorliegenden retrospektive Kohortenanalyse haben wir die Korrelation von Biomarkern und molekularen Subtyp zwischen präoperativen Biopsaten und postinterventionellen OP-Resektaten bei Patienten, mit der Primärdiagnose eines nicht metastasierten Mammakarzinoms, die vom 01.01.2007 bis 31.12.2016 im Brustzentrum des Sana Klinikums Offenbach behandelt wurden, analysiert. Von insgesamt 1280 Tumoren wurden 30 Lokalrezidive ausgeschlossen und 1002 Tumoren primär operiert (K1.1). Von den 248 Tumoren, die neoadjuvant behandelt wurden, wurden 61 Tumoren ausgeschlossen (60 mit pCR und 1 Tumor bei cCR auf Wunsch der Patientin nicht operiert), und 187 haben keine pCR erreicht (K1.2.2). Die Analyse ergab für die erste Kohorte K1.1 (primäre Operation) folgenden signifikanten Diskrepanzen: 28.4% für den Differenzierungsgrad, 10% für den PR-Status, 20.3% für das Ki67 und 15.4% für die Blutgefäßinvasion. Die Diskrepanz der molekularen Subtypen war 18.2% für die Luminal A, 33% für die Luminal B HER2/neu-negative, 27.8% für die Luminal B HER2/neu-positive, 19.3% für die HER2/neu-positive und 10.1% für die ‚basal-like‘ Karzinome. Die präoperative Biopsie kann das biologische Profil des Tumors nicht in allen Fällen vollständig darstellen. Die aufgetretenen Diskrepanzen sind unabhängig von der Anzahl der entnommenen Proben bei CNB. Innerhalb der NST-Karzinome zeigt sich die größte Diskrepanz für Grading. Bei CNB und für cT4-Tumoren fanden wir bezüglich des ER-Status eine signifikante Diskrepanz. Für das lobuläre Karzinom zeigt sich eine signifikante Diskrepanz bezüglich der Ki67-Bestimmung. Mehr als 3 Biopsie-Proben erhöhen die diagnostische Genauigkeit der CNB nicht. Basierend auf unseren Ergebnissen kann eine erneute Evaluation von histologischem Tumortyp, Grading, PR-Status, Ki67 und Blutgefäßinvasion am OP-Resektat erwogen werden, soweit klinische Entscheidung davon abhängig ist. Für die Kohorte K1.2.2 (NACT ohne pCR) zeigt die Analyse folgenden signifikanten Diskrepanzen: 8.3% für den ER-Status, 27.1% für den PR-Status, 11.4% für den HER2/neu-Status, 52.1% für das Ki67 und 22.7% für die Blutgefäßinvasion. Die Diskrepanz der molekularen Subtypen in den Residualkarzinomen beträgt 31.5% für die Luminal A, 49.1%

für die Luminal B HER2/neu-negative, 39% für die Luminal B HER2/neu-positive, 23.1% für die HER2/neu-positive und 9% für die ‚basal-like‘ Karzinome. Diese Ergebnisse zeigen, dass die NACT den Biomarker-Status bei Mammakarzinom signifikant modulieren kann. Daher könnte die prä- und postoperative Bestimmung der Biomarker eine klinisch relevante Bedeutung haben, wenn man zukünftig die postneoadjuvante Therapie individualisieren könnte (klonale Selektion). In klinischen Studien (z.B. SPY Trial, WSG ADAPT und ADAPT-Cycle) wird diese Hypothese der therapiebedingten Modulationen von klassischen Prognosefaktoren im Sinne einer Therapieadaptation derzeit überprüft. Die Heterogenität der Zellpopulationen, sowie die Selektion von Zellklonen nach systemischer Therapie stellen sich als möglichen Erklärungen den oben beschriebenen Diskordanzen dar. Bei der aktuellen Therapieempfehlungen der AGO Organkommission Mamma wird eine endokrine Therapie unabhängig von dem postneoadjuvanten HR-Status empfohlen. Beim HER2/neu-positiven Mammakarzinom wird in der postneoadjuvanten Situation die Auswahl der weiteren anti-HER2/neu Therapie nur vom Remissionsstatus (pCR vs. non-pCR) abhängig gemacht. Das bedeutet für pCR die Fortführung der initialen anti-HER2/neu Therapie (duale Blockade vs. mögliche De-Eskalation mit Trastuzumab Monotherapie für 1 Jahr). Im Gegensatz wird bei einer non-pCR die anti-HER2/neu Therapie auf T-DM1 gewechselt. Sollte sich bei einer non-pCR ein negatives ‚shifting‘ (HER2/neu positiv zu negativ) einstellen, wird die weitere anti-HER2/neu Therapie dennoch durchgeführt, da man annimmt, dass es sich bei dieser Modulation am ehesten um einen transienten Effekt handelt. Letztlich bleibt die Frage zu klären, ob bei einem shift des molekularen Subtyps, bedingt durch eine NACT, der originäre, oder postneoadjuvante molekulare Subtyp für die weitere adjuvante Therapie relevant ist, oder ob dieser Shift nur von temporärer Natur ist. Dem Kliniker müssen daher bei der Anwendung dieser Technologien und deren therapeutischen Umsetzung diese Details bewusst sein, da es sich um dynamische biologische Systeme handelt, die keine statischen Gesetzmäßigkeiten unterliegen. Somit bleibt der interdisziplinäre, sektorenübergreifende Dialog, zwischen Kliniker und Diagnostiker die Basis jeder individualisierten präzisionsonkologischen Therapie.

8 Summary

This is a single-center, retrospective analysis evaluating the concordance of histological type, nuclear grade, hormone receptors, HER2/neu status, Ki67, lymphangiosis carcinomatosa, haemangiosis carcinomatosa and perineural invasion between biopsies and surgical specimens. We identified 1280 breast tumors from 01.01.2007 to 31.12.2016 from our database at the breast cancer center 'Sana Klinikum Offenbach'. Thus, we excluded 30 cases with local recurrences. The analysis was performed in 1002 breast tumors with upfront surgery (K1.1). In total 248 tumors were assigned to neo-adjuvant systemic treatment, resulting in 60 with a pCR (in 1 case with cCR, the patient refused surgery). A pCR as best response was identified in 187 cases (K1.2.2). In cohort K1.1 we identified the following discrepancies: 15.6%, 28.4%, 2%, 10%, 6%, 20.3%, 3.6%, 15.4%, 2.5%. In cohort K1.2.2, however we found discrepancies 8.7%, 8.3%, 27.1%, 11.4%, 52.1%, 4.3%, 22.7% and 1.1%, respectively. We found different changes depending of the timing of systemic therapy. Significant differences were detected in the discrepancy of the following factors without NACT: histological type, nuclear grade, progesterone receptors, Ki67 and haemangiosis carcinomatosa, and with NACT: estrogen receptors, progesterone receptors, HER2/neu status, Ki67 and haemangiosis carcinomatosa. There was no difference in cohort K1.1 for patients who received more or less than three core biopsies. The discrepancy of nuclear grading was higher in the group of NST tumors, the discrepancy of estrogen receptors was higher in the group of cT4 tumors as well as when CNB was taken. The highest discrepancy of Ki67 was identified in the group of lobular tumors. We also evaluated the molecular subtype based on CNB and surgical specimen in both cohorts. The discrepancy in K1.1 was 18% for luminal A, 33% for luminal B HER2/neu-negative, 27% for luminal B HER2/neu-positive, 19% for HER2/neu-positive und 10% for basal-like tumors. In K1.2.2 it was 31% for luminal A, 49% for luminal B HER2/neu-negative, 39% for luminal B HER2/neu-positive, 23% for HER2/neu-positive und 9% for the basal-like tumors. Our Study indicates that despite the tumor heterogeneity, CNB and VSB can provide reliable Information on the estrogen receptors, HER2/neu status,

lymphangiosis carcinomatosa and perineural invasion. We suggest a more cautious approach regarding tumor type, nuclear grade, progesterone receptors, Ki67 and haemangiosis carcinomatosa and repeating testing in surgical specimen, especially when a discrepancy might lead to a change in treatment. We suggest that not only fixational and observational issues, but also the heterogeneity of breast cancer can be the leading cause of those discrepancies. Our data suggests that NACT might modulate prognostic factors, as well as the molecular subtype. This finding might be hypothesis generating if this modulation or shifting might give rise to some new thoughts about post-neoadjuvant therapy approaches, like currently investigated in the context of clinical trials (e.g. I-SPY Trial, ADAPT, ADAPT-Cycle). Current therapy recommendations speak for endocrine therapy regardless of the post-neoadjuvant HR status. In case of HER2/neu-positive breast cancer, the composition of post-neoadjuvant anti-HER2 therapy solely based on the remission status (pCR vs. non-pCR); however, in pCR, some data might suggest do de-escalate a dual blockade towards trastuzumab monotherapy. In the case of non-pCR, T-DM1 for the completion of 1 year is recommended. Remarkably in non-pCR with a negativ shift (HER2/neu-positiv to negativ) the post-neoadjuvant anti-HER2/neu treatment will be based on the data derived from the biopsy. At present experimental data are suggesting that this treatment related changes are transient in nature, not qualifying for a definite change of treatment. In summary, the unmet clinical need remains if the neo-adjuvant systemic therapy might identify a cellular selection for a different treatment approach.

9 Literaturverzeichnis

- AGO 2020 "Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V., Empfehlungen Gynäkologische Onkologie Organkommission Mamma 2020." (<https://www.ago-online.de/leitlinien-empfehlungen/leitlinien-empfehlungen/kommission-mamma>)
- Abe, O., R. Abe, K. Enomoto, K. Kikuchi, H. Koyama, H. Masuda, Y. Nomura, et al. 2005. "Effects of Chemotherapy and Hormonal Therapy for Early Breast Cancer on Recurrence and 15-Year Survival: An Overview of the Randomised Trials." *Lancet* 365 (9472): 1687–1717. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)66544-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66544-0).
- Clarke M. et al. 2005. "Effects of Radiotherapy and of Differences in the Extent of Surgery for Early Breast Cancer on Local Recurrence and 15-Year Survival: An Overview of the Randomised Trials." *Lancet* 366 (9503): 2087–2106. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67887-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67887-7).
- Acheampong, Teofilia, Rebecca D. Kehm, Mary Beth Terry, Erica Lee Argov, and Parisa Tehranifar. 2020. "Incidence Trends of Breast Cancer Molecular Subtypes by Age and Race/Ethnicity in the US From 2010 to 2016." *JAMA Network Open* 3 (8): e2013226. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.13226>.
- Ahn, Soomin, Hyun Jeong Kim, Eunyong Kang, Eun Kyu Kim, Se Hyun Kim, Jee Hyun Kim, In Ah Kim, and So Yeon Park. 2020. "Genomic Profiling of Multiple Breast Cancer Reveals Inter-Lesional Heterogeneity." *British Journal of Cancer* 122 (5): 697–704. <https://doi.org/10.1038/s41416-019-0713-1>.
- Albain, K., S. Anderson, R. Arriagada, W. Barlow, J. Bergh, J. Bliss, M. Buyse, et al. 2012. "Comparisons between Different Polychemotherapy Regimens for Early Breast Cancer: Meta-Analyses of Long-Term Outcome among 100 000 Women in 123 Randomised Trials." *The Lancet* 379 (9814): 432–44. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61625-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61625-5).
- Alexandrov, Ludmil B., Serena Nik-Zainal, David C. Wedge, Samuel A.J.R. Aparicio, Sam Behjati, Andrew V. Biankin, Graham R. Bignell, et al. 2013. "Signatures of Mutational Processes in Human Cancer." *Nature* 500 (7463): 415–21. <https://doi.org/10.1038/nature12477>.
- Allam, Mohamed Farouk. 2016. "Breast Cancer and Deodorants/ Antiperspirants: A Systematic Review." *Central European Journal of Public Health* 24 (3): 245–47. <https://doi.org/10.21101/cejph.a4475>.
- Allison, Kimberly H., M. Elizabeth H. Hammond, Mitchell Dowsett, Shannon E. McKernin, Lisa A. Carey, Patrick L. Fitzgibbons, Daniel F. Hayes, et al. 2020. "Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: ASCO/CAP Guideline Update." *Journal of Clinical Oncology* 38 (12): 1346–66. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02309>.
- Almendo, Vanessa, Yu Kang Cheng, Amanda Randles, Shalev Itzkovitz, Andriy Marusyk, Elisabet Ametller, Xavier Gonzalez-Farre, et al. 2014. "Inference of Tumor Evolution during Chemotherapy by Computational Modeling and in Situ Analysis of Genetic and Phenotypic Cellular Diversity." *Cell Reports* 6 (3): 514–27. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2013.12.041>.
- Almendo, Vanessa, Andriy Marusyk, and Kornelia Polyak. 2013. "Cellular Heterogeneity and Molecular Evolution in Cancer." *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease* 8 (1): 277–302. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-020712-163923>.
- Anderson, Garnet L. 2004. "Effects of Conjugated Equine Estrogen in Postmenopausal Women with Hysterektomie - The Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial" *JAMA-EXPRESS* 291 (14): 1701–12.
- Antoniou, Antonis C., William D. Foulkes, and Marc Tischkowitz. 2014. "Breast-Cancer Risk in Families with Mutations in PALB2: The Authors Reply." *New England Journal of Medicine* 371 (17): 1651–52. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1410673>.
- Arens, Norbert, Uwe Bleyl, and Ralf Hildenbrand. 2005. "HER2/Neu, P53, Ki67, and Hormone Receptors Do Not Change during Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer." *Virchows Archiv* 446 (5): 489–96. <https://doi.org/10.1007/s00428-005-1244-0>.

- Arnedos, Monica, A. Nerurkar, P. Osin, R. A'Hern, I. E. Smith, and M. Dowsett. 2009. "Discordance between Core Needle Biopsy (CNB) and Excisional Biopsy (EB) for Estrogen Receptor (ER), Progesterone Receptor (PgR) and HER2 Status in Early Breast Cancer (EBC)." *Annals of Oncology* 20 (12): 1948–52. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdp234>.
- Arnould, Laurent, Pascal Roger, Gaëtan MacGrogan, Marie Pierre Chenard, André Balaton, Sophie Beauclair, and Frederique Penault-Llorca. 2012. "Accuracy of HER2 Status Determination on Breast Core-Needle Biopsies (Immunohistochemistry, FISH, CISH and SISH vs FISH)." *Modern Pathology* 25 (5): 675–82. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2011.201>.
- Asselain, Bernard, William Barlow, John Bartlett, Jonas Bergh, Elizabeth Bergsten-Nordström, Judith Bliss, Francesco Boccardo, et al. 2018. "Long-Term Outcomes for Neoadjuvant versus Adjuvant Chemotherapy in Early Breast Cancer: Meta-Analysis of Individual Patient Data from Ten Randomised Trials." *The Lancet Oncology* 19 (1): 27–39. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30777-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30777-5).
- Balko, Justin M., Jennifer M. Giltane, Kai Wang, Luis J. Schwarz, Christian D. Young, Rebecca S. Cook, Phillip Owens, et al. 2014. "Molecular Profiling of the Residual Disease of Triple-Negative Breast Cancers after Neoadjuvant Chemotherapy Identifies Actionable Therapeutic Targets." *Cancer Discovery* 4 (2): 232–45. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-13-0286>.
- Banks, Emily, Valerie Beral, Diana Bull, Gillian Reeves, Joan Austoker, Ruth English, Julietta Patnick, et al. 2003. "Breast Cancer and Hormone-Replacement Therapy in the Million Women Study." *Lancet* 362 (9382): 419–27. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14065-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14065-2).
- Belizario, Jose E., and Angela F. Loggulo. 2019. "Insights into Breast Cancer Phenotyping through Molecular Omics Approaches and Therapy Response." *Cancer Drug Resistance*, 527–38. <https://doi.org/10.20517/cdr.2018.009>.
- Bobo, Janet Kay, Nancy C Lee, and Sandra F Thames. 2000. "Findings From 752081 Clinical Breast Examinations Through 1998." *Journal of the National Cancer Institute* 92 (12): 971–76.
- Bock, Karin, Stephan Schopphoven, Thomas Adamiec, and Barbara Marnach-Kopp. 2009. "Referenzzentrum Mammographie Südwest Am Universitätsklinikum Gießen Und Marburg Am Standort Marburg." *Breast Care* 4 (4): 277–79. <https://doi.org/10.1159/000230124>.
- Bradley, R., J. Burrett, M. Clarke, C. Davies, F. Duane, V. Evans, L. Gettins, et al. 2015. "Aromatase Inhibitors versus Tamoxifen in Early Breast Cancer: Patient-Level Meta-Analysis of the Randomised Trials." *The Lancet* 386 (10001): 1341–52. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)61074-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)61074-1).
- Buchholz, Thomas A., Mark R. Somerfield, Jennifer J. Griggs, Souzan El-Eid, M. Elizabeth H. Hammond, Gary H. Lyman, Ginny Mason, and Lisa A. Newman. 2014. "Margins for Breast-Conserving Surgery with Whole-Breast Irradiation in Stage I and II Invasive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Endorsement of the Society of Surgical Oncology/American Society for Radiation Oncology Consensus Guideline." *Journal of Clinical Oncology* 32 (14): 1502–6. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.55.1572>.
- Bundred. 2001. "Prognostic and Predictive Factors in Breast Cancer." *Cancer Treatment Reviews* 27 (4): 269–86. <https://doi.org/10.1053/ctr>.
- Burge, Chandra N., Helena R. Chang, and Sophia K. Apple. 2006. "Do the Histologic Features and Results of Breast Cancer Biomarker Studies Differ between Core Biopsy and Surgical Excision Specimens?" *Breast* 15 (2): 167–72. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2005.06.004>.
- Buys, Sandra S., John F. Sandbach, Amanda Gammon, Gayle Patel, John Kidd, Krystal L. Brown, Lavania Sharma, Jennifer Saam, Johnathan Lancaster, and Mary B. Daly. 2017. "A Study of over 35,000 Women with Breast Cancer Tested with a 25-Gene Panel of Hereditary Cancer Genes." *Cancer* 123 (10): 1721–30. <https://doi.org/10.1002/cncr.30498>.
- Cahill, Ronan A., Daniel Walsh, Rob J. Landers, and R. Gordon Watson. 2006. "Preoperative Profiling of Symptomatic Breast Cancer by Diagnostic Core Biopsy." *Annals of Surgical Oncology* 13 (1): 45–51. <https://doi.org/10.1245/ASO.2006.03.047>.
- Carder, Pauline J. 1999. "Typing Breast Cancer Following Primary Chemotherapy."

- Carey, Lisa A., Donald A. Berry, Constance T. Cirrincione, William T. Barry, Brandelyn N. Pitcher, Lyndsay N. Harris, David W. Ollila, et al. 2016. "Molecular Heterogeneity and Response to Neoadjuvant Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Targeting in CALGB 40601, a Randomized Phase III Trial of Paclitaxel plus Trastuzumab with or without Lapatinib." *Journal of Clinical Oncology* 34 (6): 542–49. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.62.1268>.
- Cheang, Maggie C.U., Stephen K. Chia, David Voduc, Dongxia Gao, Samuel Leung, Jacqueline Snider, Mark Watson, et al. 2009. "Ki67 Index, HER2 Status, and Prognosis of Patients with Luminal B Breast Cancer." *Journal of the National Cancer Institute* 101 (10): 736–50. <https://doi.org/10.1093/jnci/djp082>.
- Chen, Xianyu, Chao He, Dongdong Han, Meirong Zhou, Quan Wang, Jinhui Tian, Lun Li, Feng Xu, Enxiang Zhou, and Kehu Yang. 2017. "The Predictive Value of Ki-67 before Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Future Oncology* 13 (9): 843–57. <https://doi.org/10.2217/fo-2016-0420>.
- Connor, Carol S., Ossama W. Tawfik, Alina J. Joyce, Marilyn K. Davis, Matthew S. Mayo, and William R. Jewell. 2002. "A Comparison of Prognostic Tumor Markers Obtained on Image-Guided Breast Biopsies and Final Surgical Specimens." *American Journal of Surgery* 184 (4): 322–24. [https://doi.org/10.1016/S0002-9610\(02\)00953-4](https://doi.org/10.1016/S0002-9610(02)00953-4).
- Cortazar, Patricia, Lijun Zhang, Michael Untch, Keyur Mehta, Joseph P. Costantino, Norman Wolmark, Hervé Bonnefoi, et al. 2014. "Pathological Complete Response and Long-Term Clinical Benefit in Breast Cancer: The CTNeoBC Pooled Analysis." *The Lancet* 384 (9938): 164–72. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62422-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62422-8).
- Cottu, Paul H., J. Asselah, M. Lae, J. Y. Pierga, V. Diéras, L. Mignot, B. Sigal-Zafrani, and A. Vincent-Salomon. 2008. "Intratumor Heterogeneity of HER2/Neu Expression and Its Consequences for the Management of Advanced Breast Cancer [2]." *Annals of Oncology* 19 (3): 596–97. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdn021>.
- Couch, Fergus J., Hermela Shimelis, Chunling Hu, Steven N. Hart, Eric C. Polley, Jie Na, Emily Hallberg, et al. 2017. "Associations between Cancer Predisposition Testing Panel Genes and Breast Cancer." *JAMA Oncology* 3 (9): 1190–96. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.0424>.
- Crystal, Pavel, Michael Koretz, Semyon Shcharynsky, Victoria Makarov, and Selwyn Strano. 2005. "Accuracy of Sonographically Guided 14-Gauge Core-Needle Biopsy: Results of 715 Consecutive Breast Biopsies with at Least Two-Year Follow-up of Benign Lesions." *Journal of Clinical Ultrasound* 33 (2): 47–52. <https://doi.org/10.1002/jcu.20089>.
- Denley, H, S E Pinder, C W Elston, A H S Lee, and I O Ellis. 2001. "Preoperative Assessment of Prognostic Factors in Breast Cancer," *J Clin Pathol* 2001; 54:20–24.
- Dershaw, D. David. 2000. "Equipment, Technique, Quality Assurance, and Accreditation for Imaging-Guided Breast Biopsy Procedures." *Radiologic Clinics of North America* 38 (4): 773–89. [https://doi.org/10.1016/S0033-8389\(05\)70200-1](https://doi.org/10.1016/S0033-8389(05)70200-1).
- Dijck, J. A.A.M. Van, A. L.M. Verbeek, J. H.C.L. Hendriks, R. Holland, and M. Mravunac. 1996. "Mammographic Screening after the Age of 65 Years: Early Outcomes in the Nijmegen Programme." *British Journal of Cancer* 74 (11): 1838–42. <https://doi.org/10.1038/bjc.1996.640>.
- Dixon, J. Michael. 2000. "ABC of Breast Diseases, Fourth Edition."
- Donegan, W. L. 1997. "Tumor-Related Prognostic Factors for Breast Cancer." *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 47 (1): 28–51. <https://doi.org/10.3322/canjclin.47.1.28>.
- Dowsett, Mitch, Roger A'Hern, Janine Salter, Lila Zabaglo, and Ian E. Smith. 2009. "Who Would Have Thought a Single Ki67 Measurement Would Predict Long-Term Outcome?" *Breast Cancer Research* 11 (SUPPL. 3): 2–3. <https://doi.org/10.1186/bcr2434>.
- 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 (2): 167–70. <https://doi.org/10.1093/jnci/djk020>.
- Eisen, A., G. G. Fletcher, S. Gandhi, M. Mates, O. C. Freedman, S. F. Dent, M. E. Trudeau, et al. 2015. "Optimal Systemic Therapy for Early Breast Cancer in Women: A Clinical Practice Guideline." *Current Oncology* 22: S67–81. <https://doi.org/10.3747/co.22.2320>.

- Ellis, I. O., M. Galea, N. Brought, A. Locker, R. W. Blamey, and C. W. Elston. 1992. "Pathological Prognostic Factors in Breast Cancer. II. Histological Type. Relationship with Survival in a Large Study with Long-term Follow-up." *Histopathology* 20 (6): 479–89. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.1992.tb01032.x>.
- Elston, C. W., and Ellis O. 1991. "Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up," *Histopathology* 1991, 19:403–10.
- Farooq, Faryal, Syed Mubarak, Shaista Shaukat, Noman Khan, Kahkashan Jafar, Tariq Mahmood, and Muhammad Arif Saeed. 2019. "Value of Elastography in Differentiating Benign from Malignant Breast Lesions Keeping Histopathology as Gold Standard." *Cureus* 11 (10). <https://doi.org/10.7759/cureus.5861>.
- Fasching, Peter, and Kerstin Rhiem. 2020. "Diagnostik Und Therapie Früher Und Fortgeschrittener Mammakarzinome: Brustkrebsrisiko Und Prävention."
- Ferguson, T., N. Wilcken, R. Vagg, D. Ghersi, and Anna Nowak. 2007. "Taxanes for Adjuvant Treatment of Early Breast Cancer." *Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 4. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004421.pub2>.
- Focke, Cornelia M., Paul J. van Diest, and Thomas Decker. 2016. "St Gallen 2015 Subtyping of Luminal Breast Cancers: Impact of Different Ki67-Based Proliferation Assessment Methods." *Breast Cancer Research and Treatment* 159 (2): 257–63. <https://doi.org/10.1007/s10549-016-3950-5>.
- Fornage, B. et al. "Breast Masses: US-Guided Fine-Needle Aspiration Biopsy." *Radiology* 1987; 162:409–14.
- Foulkes, William D., Jean Sébastien Brunet, Ingunn M. Stefansson, Oddbjørn Straume, Pierre O. Chappuis, Louis R. Bégin, Nancy Hamel, et al. 2004. "The Prognostic Implication of the Basal-Like (Cyclin E High/P27low/P53 +/Glomeruloid-Microvascular-Proliferation+) Phenotype of BRCA1-Related Breast Cancer." *Cancer Research* 64 (3): 830–35. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-03-2970>.
- Francis, Prudence, John Crown, Angelo Di Leo, Marc Buyse, Ana Balil, Michael Andersson, Bo Nordenskjöld, et al. 2008. "Adjuvant Chemotherapy with Sequential or Concurrent Anthracycline and Docetaxel: Breast International Group 02-98 Randomized Trial." *Journal of the National Cancer Institute* 100 (2): 121–33. <https://doi.org/10.1093/jnci/djm287>.
- Gahlaut, Renu, Aneliese Bennett, Hiba Fatayer, Barbara J. Dall, Nisha Sharma, Galina Velikova, Tim Perren, David Dodwell, Mark Lansdown, and Abeer M. Shaaban. 2016. "Effect of Neoadjuvant Chemotherapy on Breast Cancer Phenotype, ER/PR and HER2 Expression - Implications for the Practising Oncologist." *European Journal of Cancer* 60 (January 2014): 40–48. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.03.006>.
- Galea, Marcus H., Roger W. Blamey, Christopher E. Elston, and Ian O. Ellis. 1992. "The Nottingham Prognostic Index in Primary Breast Cancer." *Breast Cancer Research and Treatment* 22 (3): 207–19. <https://doi.org/10.1007/BF01840834>.
- Gerdes, J. et al. 1984. "Cell Cycle Analysis of a Cell Proliferation-Associated Human Nuclear Antigen Defined by the Monoclonal Antibody Ki-67." *J Immunol.* 1984 Oct; 133(4):1710-5.
- Gerlinger, M, and M; P T Gore. 2012. "Intratumor Heterogeneity and Branched Evolution Revealed by Multiregion Sequencing." *N Engl J Med* 366 (10): 883–92. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1113205>.
- Gianni, Luca, Tadeusz Pienkowski, Young Hyuck Im, Ling Ming Tseng, Mei Ching Liu, Ana Lluch, Elżbieta Starosławska, et al. 2016. "5-Year Analysis of Neoadjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Patients with Locally Advanced, Inflammatory, or Early-Stage HER2-Positive Breast Cancer (NeoSphere): A Multicentre, Open-Label, Phase 2 Randomised Trial." *The Lancet Oncology* 17 (6): 791–800. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)00163-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)00163-7).
- Giuliano, Armando E., James L. Connolly, Stephen B. Edge, Elizabeth A. Mittendorf, Hope S. Rugo, Lawrence J. Solin, Donald L. Weaver, David J. Winchester, and Gabriel N. Hortobagyi. 2017. "Breast Cancer-Major Changes in the American Joint Committee on Cancer Eighth Edition Cancer Staging Manual." *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 67 (4): 290–303. <https://doi.org/10.3322/caac.21393>.
- Giuliano, Armando E., Kelly K. Hunt, Karla V. Ballman, Peter D. Beitsch, Pat W. Whitworth, Peter W. Blumencranz, A. Marilyn Leitch, Sukamal Saha, Linda M. McCall, and Monica Morrow. 2011. "Axillary Dissection vs No Axillary Dissection in Women with Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: A Randomized Clinical Trial." *JAMA - Journal of the American Medical Association* 305 (6): 569–75. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.90>.

- Goldhirsch, A., E. P. Winer, A. S. Coates, R. D. Gelber, M. Piccart-Gebhart, B. Thürlimann, H. J. Senn, et al. 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 (9): 2206–23. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt303>.
- Goldhirsch, A., W. C. Wood, A. S. Coates, R. D. Gelber, B. 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 (8): 1736–47. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdr304>.
- Greene, Mark H. 1997. "Genetics of Breast Cancer." *Mayo Clinic Proceedings* 72 (1): 54–65. <https://doi.org/10.4065/72.1.54>.
- New Zealand Guidelines Group 2009. *Management of Early Breast Cancer - Evidence-Based Best Practice Guidelines. Lancet Oncology*. Vol. 4. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(03\)01135-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(03)01135-5).
- Hammond, M. Elizabeth H., Daniel F. Hayes, Mitch Dowsett, D. Craig Allred, Karen L. Hagerty, Sunil Badve, Patrick L. Fitzgibbons, et al. 2010. "American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Immunohistochemical Testing of Estrogen and Progesterone Receptors in Breast Cancer." *Journal of Clinical Oncology* 28 (16): 2784–95. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.25.6529>.
- Haque, Waqar, Vivek Verma, Sandra Hatch, V. Suzanne Klimberg, E. Brian Butler, and Bin S. Teh. 2018. "Response Rates and Pathologic Complete Response by Breast Cancer Molecular Subtype Following Neoadjuvant Chemotherapy." *Breast Cancer Research and Treatment* 170 (3): 559–67. <https://doi.org/10.1007/s10549-018-4801-3>.
- Harris, Gavin C., Helen E. Denley, Sarah E. Pinder, Andrew H.S. Lee, Ian O. Ellis, Christopher W. Elston, and Andrew Evans. 2003. "Correlation of Histologic Prognostic Factors in Core Biopsies and Therapeutic Excisions of Invasive Breast Carcinoma." *American Journal of Surgical Pathology* 27 (1): 11–15. <https://doi.org/10.1097/00000478-200301000-00002>.
- Harris, Lyndsay N., Nofisat Ismaila, Lisa M. McShane, Fabrice Andre, Deborah E. Collyar, Ana M. Gonzalez-Angulo, Elizabeth H. Hammond, et al. 2016. "Use of Biomarkers to Guide Decisions on Adjuvant Systemic Therapy Forwomenwith Early-Stage Invasive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline." *Journal of Clinical Oncology* 34 (10): 1134–50. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.65.2289>.
- Hartmann, Lynn C, Amy C Degnim, Richard J Santen, William D Dupont, D Ph, and Karthik Ghosh. 2015. "Special report: Atypical Hyperplasia of the Breast — Risk Assessment and Management Options." *N Engl J Med* 372;1, January 2015.
- Harvey, Jennet, Carla Thomas, Ben Wood, Mireille Hardie, Ben Dessauvagie, Marais Combrinck, Felicity A. Frost, and Greg Sterrett. 2015. "Practical Issues Concerning the Implementation of Ki-67 Proliferative Index Measurement in Breast Cancer Reporting." *Pathology* 47 (1): 13–20. <https://doi.org/10.1097/PAT.0000000000000192>.
- Hauke, Jan, Judit Horvath, Eva Groß, Andrea Gehrig, Ellen Honisch, Karl Hackmann, Gunnar Schmidt, et al. 2018. "Gene Panel Testing of 5589 BRCA1/2-Negative Index Patients with Breast Cancer in a Routine Diagnostic Setting: Results of the German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer." *Cancer Medicine* 7 (4): 1349–58. <https://doi.org/10.1002/cam4.1376>.
- Hefti, Marco M., Rong Hu, Nicholas W. Knoblach, Laura C. Collins, Benjamin Haibe-Kains, Rulla M. Tamimi, and Andrew H. Beck. 2013. "Estrogen Receptor Negative/Progesterone Receptor Positive Breast Cancer Is Not a Reproducible Subtype." *Breast Cancer Research* 15 (4): 1–13. <https://doi.org/10.1186/bcr3462>.
- Heil, J., H. M. Kuerer, A. Pfob, G. Rauch, H. P. Sinn, M. Golatta, G. J. Liefers, and M. J. Vrancken Peeters. 2020. "Eliminating the Breast Cancer Surgery Paradigm after Neoadjuvant Systemic Therapy: Current Evidence and Future Challenges." *Annals of Oncology* 31 (1): 61–71. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2019.10.012>.
- Hirata, T., C. Shimizu, K. Yonemori, A. Hirakawa, T. Kouno, K. Tamura, M. Ando, N. Katsumata, and Y. Fujiwara. 2009. "Change in the Hormone Receptor Status Following Administration of Neoadjuvant Chemotherapy and Its Impact on the Long-Term Outcome in Patients with Primary Breast Cancer." *British Journal of Cancer* 101 (9): 1529–36. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605360>.
- Hoon Tan, Puay, Ian Ellis, Kimberly Allison, Edi Brogi, Stephen B Fox, Sunil Lakhani, Alexander J. Lazar, et al. 2020. "The 2019 WHO Classification of Tumours of the Breast." *Histopathology*. <https://doi.org/10.1111/his.14091>.

- Hou, Yanjun, Hiroaki Nitta, Lai Wei, Peter M. Banks, Bryce Portier, Anil V. Parwani, and Zaibo Li. 2017. "HER2 Intratumoral Heterogeneity Is Independently Associated with Incomplete Response to Anti-HER2 Neoadjuvant Chemotherapy in HER2-Positive Breast Carcinoma." *Breast Cancer Research and Treatment* 166 (2): 447–57. <https://doi.org/10.1007/s10549-017-4453-8>.
- Huang, Jianbo, Guangyan Ji, Lei Xing, Hongyuan Li, Ziwei Wang, Guosheng Ren, Kainan Wu, and Lingquan Kong. 2013. "Neo-Endocrinotherapy: A Novel Approach for Enhancing Chemotherapeutic Efficacy in Clinic?" *Medical Hypotheses* 80 (4): 441–46. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2012.12.037>.
- Inwald, E. C., M. Klinkhammer-Schalke, F. Hofstädter, F. Zeman, M. Koller, M. Gerstenhauer, and O. Ortman. 2013. "Ki-67 Is a Prognostic Parameter in Breast Cancer Patients: Results of a Large Population-Based Cohort of a Cancer Registry." *Breast Cancer Research and Treatment* 139 (2): 539–52. <https://doi.org/10.1007/s10549-013-2560-8>.
- Iyengar, Neil M., Rhonda Arthur, Joann E. Manson, Rowan T. Chlebowski, Candyce H. Kroenke, Lindsay Peterson, Ting Yuan D. Cheng, et al. 2019. "Association of Body Fat and Risk of Breast Cancer in Postmenopausal Women with Normal Body Mass Index: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial and Observational Study." *JAMA Oncology* 5 (2): 155–63. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.5327>.
- Jackman, R. J., F. Burbank, S. H. Parker, W. P. Evans, M. C. Lechner, T. R. Richardson, A. A. Smid, et al. 2001. "Stereotactic Breast Biopsy of Nonpalpable Lesions: Determinants of Ductal Carcinoma in Situ Underestimation Rates." *Radiology* 218 (2): 497–502. <https://doi.org/10.1148/radiology.218.2.r01fe35497>.
- Jeffers, Michael, J. Shannon, A. G. Douglas-Jones, and N. S. Dallimore. 2002. "Conversion to Core Biopsy in Preoperative Diagnosis of Breast Lesions: Is It Justified by Results? [3] (Multiple Letters)." *Journal of Clinical Pathology* 55 (9): 719–20. <https://doi.org/10.1136/jcp.55.9.719>.
- Jiang, Li, Dongxu He, Dantong Yang, Zhen Chen, Qiongxi Pan, Aiqin Mao, Yanfei Cai, et al. 2014. "MiR-489 Regulates Chemoresistance in Breast Cancer via Epithelial Mesenchymal Transition Pathway." *FEBS Letters* 588 (11): 2009–15. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2014.04.024>.
- Jin, Xi, Yi Zhou Jiang, Sheng Chen, Ke Da Yu, Zhi Ming Shao, and Gen Hong Di. 2015. "Prognostic Value of Receptor Conversion after Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer Patients: A Prospective Observational Study." *Oncotarget* 6 (11): 9600–9611. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.3292>.
- Jones, Michael E., Minouk J. Schoemaker, Lauren B. Wright, Alan Ashworth, and Anthony J. Swerdlow. 2017. "Smoking and Risk of Breast Cancer in the Generations Study Cohort." *Breast Cancer Research* 19 (1): 1–14. <https://doi.org/10.1186/s13058-017-0908-4>.
- Jones, Robin L., Janine Salter, Roger A'Hern, Ash Nerurkar, Marina Parton, Jorge S. Reis-Filho, Ian E. Smith, and Mitchell Dowsett. 2009. "The Prognostic Significance of Ki67 before and after Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer." *Breast Cancer Research and Treatment* 116 (1): 53–68. <https://doi.org/10.1007/s10549-008-0081-7>.
- Joseph, Chitra, Athanasia Papadaki, Maryam Althobiti, Mansour Alsalem, Mohammed A. Aleskandarany, and Emad A. Rakha. 2018. "Breast Cancer Intratumour Heterogeneity: Current Status and Clinical Implications." *Histopathology* 73 (5): 717–31. <https://doi.org/10.1111/his.13642>.
- Katalinic, Alexander, Nora Eisemann, Klaus Kraywinkel, Maria R. Noftz, and Joachim Hübner. 2019. "Breast Cancer Incidence and Mortality before and after Implementation of the German Mammography Screening Program." *International Journal of Cancer*. <https://doi.org/10.1002/ijc.32767>.
- Kato, T., S. Kameoka, T. Kimura, T. Nishikawa, and M. Kobayashi. 2003. "The Combination of Angiogenesis and Blood Vessel Invasion as a Prognostic Indicator in Primary Breast Cancer." *British Journal of Cancer* 88 (12): 1900–1908. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6600921>.
- Kaufmann, Manfred, Gabriel N. Hortobagyi, Ann Goldhirsch, Suzy Scholl, Andreas Makris, Pinuccia Valagussa, Jens Uwe Blohmer, et al. 2006. "Recommendations from an International Expert Panel on the Use of Neoadjuvant (Primary) Systemic Treatment of Operable Breast Cancer: An Update." *Journal of Clinical Oncology* 24 (12): 1940–49. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.02.6187>.

- Kehm, Rebecca D., Jeanine M. Genkinger, Robert J. MacInnis, Esther M. John, Kelly Anne Phillips, Gillian S. Dite, Roger L. Milne, et al. 2020. "Recreational Physical Activity Is Associated with Reduced Breast Cancer Risk in Adult Women at High Risk for Breast Cancer: A Cohort Study of Women Selected for Familial and Genetic Risk." *Cancer Research* 80 (1): 116–25. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-19-1847>.
- Kombak, Faruk Erdem, Hülya Şahin, Hande Mollamemişoğlu, İdris Önem, Handan Kaya, Onur Buğdayci, and Erkin Aribal. 2017. "Concordance of Immunohistochemistry between Core Needle Biopsy and Surgical Resection of Breast Cancer." *Turkish Journal of Medical Sciences* 47 (6): 1791–96. <https://doi.org/10.3906/sag-1702-152>.
- Kreienberg, Rolf. 2006. "*Management Des Mammakarzinoms*." Springer 3. Auflage 2006.
- Kroman, Niels, Maj Britt Jensen, Jan Wohlfahrt, Henning T. Mouridsen, Per Kragh Andersen, and Mads Melbye. 2000. "Factors Influencing the Effect of Age on Prognosis in Breast Cancer: Population Based Study." *British Medical Journal* 320 (7233): 474–78.
- Kwok, T'Ng Chang, Emad A. Rakha, Andrew H.S. Lee, Matthew Grainge, Andrew R. Green, Ian O. Ellis, and Desmond G. Powe. 2010. "Histological Grading of Breast Cancer on Needle Core Biopsy: The Role of Immunohistochemical Assessment of Proliferation." *Histopathology* 57 (2): 212–19. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2010.03620.x>.
- La Cruz, Lucy M. De, Michael O. Harhay, Paul Zhang, and Stacy Ugras. 2018. "Impact of Neoadjuvant Chemotherapy on Breast Cancer Subtype: Does Subtype Change and, If so, How?: IHC Profile and Neoadjuvant Chemotherapy." *Annals of Surgical Oncology* 25 (12): 3535–40. <https://doi.org/10.1245/s10434-018-6608-1>.
- Lanitis, Sophocles, Paris P. Tekkis, George Sgourakis, Nikitas Dimopoulos, Ragheed Al Mufti, and Dimitri J. Hadjiminias. 2010. "Comparison of Skin-Sparing Mastectomy versus Non-Skin-Sparing Mastectomy for Breast Cancer: A Meta-Analysis of Observational Studies." *Annals of Surgery* 251 (4): 632–39. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181d35bf8>.
- Lawson, Devon A., Kai Kessenbrock, Ryan T. Davis, Nicholas Pervolarakis, and Zena Werb. 2018. "Tumour Heterogeneity and Metastasis at Single-Cell Resolution." *Nature Cell Biology* 20 (12): 1349–60. <https://doi.org/10.1038/s41556-018-0236-7>.
- Lewis, S., A. Locker, J. H. Todd, J. A. Bell, R. Nicholson, C. W. Elston, R. W. Blamey, and I. O. Ellis. 1990. "Expression of Epidermal Growth Factor Receptor in Breast Carcinoma." *Journal of Clinical Pathology* 43 (5): 385–89. <https://doi.org/10.1136/jcp.43.5.385>.
- Li, Xiu Juan, Zhao Jun Ren, Jian Wei Qin, Jian Hua Zhao, Jin Hai Tang, Ming Hua Ji, and Jian Zhong Wu. 2013. "Coffee Consumption and Risk of Breast Cancer: An Up-To-Date Meta-Analysis." *PLoS ONE* 8 (1). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0052681>.
- Lim, Siew Kuan, Moo Hyun Lee, In Hae Park, Ji Young You, Byung Ho Nam, Byeong Nam Kim, Jungsil Ro, et al. 2016. "Impact of Molecular Subtype Conversion of Breast Cancers after Neoadjuvant Chemotherapy on Clinical Outcome." *Cancer Research and Treatment* 48 (1): 133–41. <https://doi.org/10.4143/crt.2014.262>.
- Lorgis, Veronique, Marie Paule Algros, Cristian Villanueva, Loic Chaigneau, Antoine Thierry-vuillemin, Thierry Nguyen, Martin Demarchi, et al. 2011. "Discordance in Early Breast Cancer for Tumour Grade, Estrogen Receptor, Progesteron Receptors and Human Epidermal Receptor-2 Status between Core Needle Biopsy and Surgical Excisional Primary Tumour." *Breast* 20 (3): 284–87. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2010.12.007>.
- Luijt, P. A. van, E. A.M. Heijnsdijk, J. Fracheboud, L. I.H. Overbeek, M. J.M. Broeders, J. Wesseling, G. J. den Heeten, and H. J. de Koning. 2016. "The Distribution of Ductal Carcinoma in Situ (DCIS) Grade in 4232 Women and Its Impact on Overdiagnosis in Breast Cancer Screening." *Breast Cancer Research* 18 (1): 1–10. <https://doi.org/10.1186/s13058-016-0705-5>.
- Lux, M. P., S. Ackermann, C. Nestle-Krämling, T. O. Goecke, D. Niederacher, R. Bodden-Heidrich, H. G. Bender, M. W. Beckmann, and P. A. Fasching. 2005. "Use of Intensified Early Cancer Detection in High-Risk Patients with Familial Breast and Ovarian Cancer." *European Journal of Cancer Prevention* 14 (4): 399–411. <https://doi.org/10.1097/00008469-200508000-00014>.
- Lyman, Gary H., Sarah Temin, Stephen B. Edge, Lisa A. Newman, Roderick R. Turner, Donald L. Weaver, Al B. Benson, et al. 2014. "Sentinel Lymph Node Biopsy for Patients with Early-Stage Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update." *Journal of Clinical Oncology* 32 (13): 1365–83. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.54.1177>.

- Lynch, P. et al. 2013. "Breast Cancer Multifocality and Multicentricity and Locoregional Recurrence" 0031 (0): 1051–62. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2011-0227>.
- Manson, Jo Ann E., Aaron K. Aragaki, Jacques E. Rossouw, Garnet L. Anderson, Ross L. Prentice, Andrea Z. LaCroix, Rowan T. Chlebowski, et al. 2017. "Menopausal Hormone Therapy and Long-Term All-Cause and Cause-Specific Mortality: The Women's Health Initiative Randomized Trials." *JAMA - Journal of the American Medical Association* 318 (10): 927–38. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.11217>.
- Martin, Miguel, Frankie A. Holmes, Bent Ejlersen, Suzette Delaloge, Beverly Moy, Hiroji Iwata, Gunter von Minckwitz, et al. 2017. "Neratinib after Trastuzumab-Based Adjuvant Therapy in HER2-Positive Breast Cancer (ExteNET): 5-Year Analysis of a Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial." *The Lancet Oncology* 18 (12): 1688–1700. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30717-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30717-9).
- Masuda, N., S. J. Lee, S. Ohtani, Y. H. Im, E. S. Lee, I. Yokota, K. Kuroi, et al. 2017. "Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy." *New England Journal of Medicine* 376 (22): 2147–59. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1612645>.
- Mayer, Erica L. 2013. "Early and Late Long-Term Effects of Adjuvant Chemotherapy." *American Society of Clinical Oncology Educational Book*, no. 33: 9–14. https://doi.org/10.14694/edbook_am.2013.33.9.
- McCready, Tracey, Dot Littlewood, and Jane Jenkinson. 2005. "Breast Self-Examination and Breast Awareness: A Literature Review." *Journal of Clinical Nursing* 14 (5): 570–78. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2702.2004.01108.x>.
- McGale, P., C. Taylor, C. Correa, D. Cutter, F. Duane, M. Ewertz, R. Gray, et al. 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 (9935): 2127–35. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60488-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60488-8).
- McIlhenny, C., J. C. Doughty, W. D. George, and E. A. Mallon. 2002. "Optimum Number of Core Biopsies for Accurate Assessment of Histological Grade in Breast Cancer." *British Journal of Surgery* 89 (1): 84–85. <https://doi.org/10.1046/j.0007-1323.2001.01950.x>.
- Merkle, E., I. Seidl, I. Bahr, A. H. Tulusan, V. K. Maillot, K. W. Sauerbrei, and P. M. Wirtz. 1990. "Langzeituntersuchung Zur Bedeutung Von Hormonrezeptoren Als Prognosefaktoren Beim Mammakarzinom." *Geburtshilfe Und Frauenheilkunde* 50 (7): 528–32. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1026295>.
- Mettlin, Curtis. 1994. "The Relationship of Breast Cancer Epidemiology to Screening Recommendations." *Cancer* 74 (1 S): 228–30. <https://doi.org/10.1002/cncr.2820741305>.
- Mieog, J. Sven D., J. A. Van Der Hage, and C. J.H. Van De Velde. 2007. "Preoperative Chemotherapy for Women with Operable Breast Cancer." *Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 2. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005002.pub2>.
- Minckwitz, G. von, J. U. Blohmer, G. Raab, A. Lühr, B. Gerber, G. Heinrich, H. Eidmann, et al. 2005. "In Vivo Chemosensitivity-Adapted Preoperative Chemotherapy in Patients with Early-Stage Breast Cancer: The GEPARTRIO Pilot Study." *Annals of Oncology* 16 (1): 56–63. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdi001>.
- Minckwitz, Gunter Von, Andreas Du Bois, Marcus Schmidt, Nicolai Maass, Tanja Cufer, Felix E. De Jongh, Eduard Maartense, et al. 2009. "Trastuzumab beyond Progression in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Advanced Breast Cancer: A German Breast Group 26/Breast International Group 03-05 Study." *Journal of Clinical Oncology* 27 (12): 1999–2006. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.19.6618>.
- Minckwitz, Gunter Von, Chiun Sheng Huang, Max S. Mano, Sibylle Loibl, Eleftherios P. Mamounas, Michael Untch, Norman Wolmark, et al. 2019. "Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer." *New England Journal of Medicine* 380 (7): 617–28. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1814017>.
- Minckwitz, Gunter Von, Wolfgang D. Schmitt, Sibylle Loibl, Berit M. Müller, Jens U. Blohmer, Bruno V. Sinn, Holger Eidmann, et al. 2013. "Ki67 Measured after Neoadjuvant Chemotherapy for Primary Breast Cancer." *Clinical Cancer Research* 19 (16): 4521–31. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-3628>.
- Minckwitz, Gunter Von, Michael Untch, Eveline Nüesch, Sibylle Loibl, Manfred Kaufmann, Sherko Kümmel, Peter A. Fasching, et al. 2011. "Impact of Treatment Characteristics on Response of Different Breast Cancer Phenotypes: Pooled Analysis of the German Neo-Adjuvant Chemotherapy Trials." *Breast Cancer Research and Treatment* 125 (1): 145–56. <https://doi.org/10.1007/s10549-010-1228-x>.

- Mittendorf, Elizabeth A., Yun Wu, Maurizio Scaltriti, Funda Meric-Bernstam, Kelly K. Hunt, Shaheenah Dawood, Francisco J. Esteva, et al. 2009. "Loss of HER2 Amplification Following Trastuzumab-Based Neoadjuvant Systemic Therapy and Survival Outcomes." *Clinical Cancer Research* 15 (23): 7381–88. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-09-1735>.
- Moebus, Volker, Christian Jackisch, Hans Joachim Lueck, Andreas Du Bois, Christoph Thomssen, Christian Kurbacher, Walther Kuhn, et al. 2010. "Intense Dose-Dense Sequential Chemotherapy with Epirubicin, Paclitaxel, and Cyclophosphamide Compared with Conventionally Scheduled Chemotherapy in High-Risk Primary Breast Cancer: Mature Results of an AGO Phase III Study." *Journal of Clinical Oncology* 28 (17): 2874–88. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.24.7643>.
- Moja, Lorenzo, Ludovica Tagliabue, Sara Balduzzi, Elena Parmelli, Vanna Pistotti, Valentina Guarneri, and Roberto D'Amico. 2012. "Trastuzumab Containing Regimens for Early Breast Cancer." *Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 4. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd006243.pub2>.
- MSP 2010, Arbeitsgemeinschaft Mammographie "Evaluationsbericht Mammographie Screening in Deutschland 2010."
MSP 2014, Arbeitsgemeinschaft Mammographie "Evaluationsbericht Mammographie Screening in Deutschland 2014."
MSP 2017, Arbeitsgemeinschaft Mammographie "Evaluationsbericht Mammographie Screening in Deutschland 2017."
- Murphy, Brittany L., Courtney N. Day, Tanya L. Hoskin, Elizabeth B. Habermann, and Judy C. Boughey. 2018. "Neoadjuvant Chemotherapy Use in Breast Cancer Is Greatest in Excellent Responders: Triple-Negative and HER2+ Subtypes." *Annals of Surgical Oncology* 25 (8): 2241–48. <https://doi.org/10.1245/s10434-018-6531-5>.
- Myers, Evan R., Patricia Moorman, Jennifer M. Gierisch, Laura J. Havrilesky, Lars J. Grimm, Sujata Ghate, Brittany Davidson, et al. 2015. "Benefits and Harms of Breast Cancer Screening: A Systematic Review." *JAMA - Journal of the American Medical Association* 314 (15): 1615–34. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.13183>.
- Naeem, M. 2008. "Frequency of HER-2/Neu Receptor Positivity and Its Associations with Other Features of Breast Cancer." *J Ayub Med Coll Abbottabad*, Jul-Sept;20(3):23-6, 2008
- Neri, Alessandro, Daniele Marrelli, Tiziana Megha, Francesca Bettarini, Damiana Tacchini, Lorenzo De Franco, and Franco Roviello. 2015. "Clinical Significance of Multifocal and Multicentric Breast Cancers and Choice of Surgical Treatment: A Retrospective Study on a Series of 1158 Cases." *BMC Surgery* 15 (1): 1–10. <https://doi.org/10.1186/1471-2482-15-1>.
- Ng, Charlotte K.Y., Luciano G. Martelotto, Arnaud Gauthier, Huei Chi Wen, Salvatore Piscuoglio, Raymond S. Lim, Catherine F. Cowell, et al. 2015. "Intra-Tumor Genetic Heterogeneity and Alternative Driver Genetic Alterations in Breast Cancers with Heterogeneous HER2 Gene Amplification." *Genome Biology* 16 (1): 1–21. <https://doi.org/10.1186/s13059-015-0657-6>.
- Nik-Zainal, Serena, Helen Davies, Johan Staaf, Manasa Ramakrishna, Dominik Glodzik, Xueqing Zou, Inigo Martincorena, et al. 2016. "Landscape of Somatic Mutations in 560 Breast Cancer Whole-Genome Sequences." *Nature* 534 (7605): 47–54. <https://doi.org/10.1038/nature17676>.
- Nitz, U. et al. 2013. "Aktuelle Empfehlungen zur Prävention, Diagnostik und Therapie primärer und fortgeschrittener Mammakarzinome." State of the Art 2013, 6. Auflage.
- Nofech-Mozes, Sharon, Emily T. Vella, Sukhbinder Dhesy-Thind, Karen L. Hagerty, Pamela B. Mangu, Sarah Temin, and Wedad M. Hanna. 2012. "Systematic Review on Hormone Receptor Testing in Breast Cancer." *Applied Immunohistochemistry and Molecular Morphology* 20 (3): 214–63. <https://doi.org/10.1097/PAI.0b013e318234aa12>.
- Nyström, Lennarth, Ingvar Andersson, Nils Bjurstam, Jan Frisell, Bo Nordenskjöld, and Lars Erik Rutqvist. 2002. "Long-Term Effects of Mammography Screening: Updated Overview of the Swedish Randomised Trials." *Lancet* 359 (9310): 909–19. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)08020-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)08020-0).
- Oestreicher, Nina, Emily White, Constance D. Lehman, Margaret T. Mandelson, Peggy L. Porter, and Stephen H. Taplin. 2002. "Predictors of Sensitivity of Clinical Breast Examination (CBE)." *Breast Cancer Research and Treatment* 76 (1): 73–81. <https://doi.org/10.1023/A:1020280623807>.
- Owens, Marilyn A., Bruce C. Horten, and Moacyr M. Da Silva. 2004. "HER2 Amplification Ratios by Fluorescence in Situ Hybridization and Correlation with Immunohistochemistry in a Cohort of 6556 Breast Cancer Tissues." *Clinical Breast Cancer* 5 (1): 63–69. <https://doi.org/10.3816/CBC.2004.n.011>.

- Parinyanitikul, Napa, Xiudong Lei, Mariana Chavez-Macgregor, Shuying Liu, Elizabeth A. Mittendorf, Jennifer K. Litton, Wendy Woodward, et al. 2015. "Receptor Status Change from Primary to Residual Breast Cancer after Neoadjuvant Chemotherapy and Analysis of Survival Outcomes." *Clinical Breast Cancer* 15 (2): 153–60. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2014.09.006>.
- Parker, S. H., J. D. Lovin, W. E. Jobe, J. M. Luethke, K. D. Hopper, W. F. Yakes, and B. J. Burke. 1990. "Stereotactic Breast Biopsy with a Biopsy Gun." *Radiology* 176 (3): 741–47. <https://doi.org/10.1148/radiology.176.3.2167501>.
- Parker, Steve H., Fred Burbank, Roger J. Jackman, Charles J. Aucreman, Gilda Cardenosa, Thomas M. Cink, John L. Coscia, et al. 1994. "Percutaneous Large-Core Breast Biopsy: A Multi-Institutional Study." *Radiology* 193 (2): 359–64. <https://doi.org/10.1148/radiology.193.2.7972743>.
- Penault-Llorca, Frederique, and Nina Radosevic-Robin. 2016. "Biomarkers of Residual Disease after Neoadjuvant Therapy for Breast Cancer." *Nature Reviews Clinical Oncology* 13 (8): 487–503. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2016.1>.
- Peng, Jian Heng, Xiang Zhang, Jun Long Song, Liang Ran, Rong Luo, Hong Yuan Li, and Yong Hong Wang. 2019. "Neoadjuvant Chemotherapy Reduces the Expression Rates of ER, PR, HER2, Ki67, and P53 of Invasive Ductal Carcinoma." *Medicine* 98 (2): e13554. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000013554>.
- Pereira, H., S. E. Pinder, D. M. Sibbering, M. H. Galea, C. W. Elston, R. W. Blamey, J. F.R. Robertson, and I. O. Ellis. 1995. "Pathological Prognostic Factors in Breast Cancer. IV: Should You Be a Typer or a Grader? A Comparative Study of Two Histological Prognostic Features in Operable Breast Carcinoma." *Histopathology* 27 (3): 219–26. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.1995.tb00213.x>.
- Perez, Edith A., Vera J. Suman, Nancy E. Davidson, Silvana Martino, Peter A. Kaufman, Wilma L. Lingle, Patrick J. Flynn, James N. Ingle, Daniel Visscher, and Robert B. Jenkins. 2006. "HER2 Testing by Local, Central, and Reference Laboratories in Specimens from the North Central Cancer Treatment Group N9831 Intergroup Adjuvant Trial." *Journal of Clinical Oncology* 24 (19): 3032–38. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.03.4744>.
- Perou, Charles M., Therese Sørile, Michael B. Eisen, Matt Van De Rijn, Stefanie S. Jeffrey, Christian A. Ress, Jonathan R. Pollack, et al. 2000. "Molecular Portraits of Human Breast Tumours." *Nature* 406 (6797): 747–52. <https://doi.org/10.1038/35021093>.
- 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 (3): 477–91. <https://doi.org/10.1007/s10549-015-3559-0>.
- Pinder, S. E., I. O. Ellis, and C. W. Elston. 1995. "Prognostic Factors in Primary Breast Carcinoma." *Journal of Clinical Pathology* 48 (11): 981–83. <https://doi.org/10.1136/jcp.48.11.981>.
- Pisano, Etta D., Laurie L. Fajardo, John Tsimikas, Nour Sneige, William J. Frable, Constantine A. Gatsonis, W. Phil Evans, Irena Tocino, and Barbara J. McNeil. 1998. "Rate of Insufficient Samples for Fine-Needle Aspiration for Nonpalpable Breast Lesions in a Multicenter Clinical Trial: The Radiologic Diagnostic Oncology Group 5 Study." *Cancer* 82 (4): 679–88. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(19980215\)82:4<679::AID-CNCR10>3.0.CO;2-V](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(19980215)82:4<679::AID-CNCR10>3.0.CO;2-V).
- Possinger K. et al. 2006. "Mammakarzinom Der Frau, Kompendium Internistische Onkologie", 4. Auflage; VII: 4215-4331.
- Prat, X., H. Sittek, A. Grosse, L. Baath, C. Perlet, T. Alberich, J. M. Lamarque, et al. 2002. "European Quadricentric Evaluation of a Breast MR Biopsy and Localization Device: Technical Improvements Based on Phase-1 Evaluation." *European Radiology* 12 (7): 1720–27. <https://doi.org/10.1007/s00330-002-1317-2>.
- Raghavan, Derek. 1997. "The Oncologist." *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 277 (13): 1083. <https://doi.org/10.1001/jama.1997.03540370073045>.
- Rakha, E. A., and Ian O. Ellis. 2007. "An Overview of Assessment of Prognostic and Predictive Factors in Breast Cancer Needle Core Biopsy Specimens." *Journal of Clinical Pathology* 60 (12): 1300–1306. <https://doi.org/10.1136/jcp.2006.045377>.

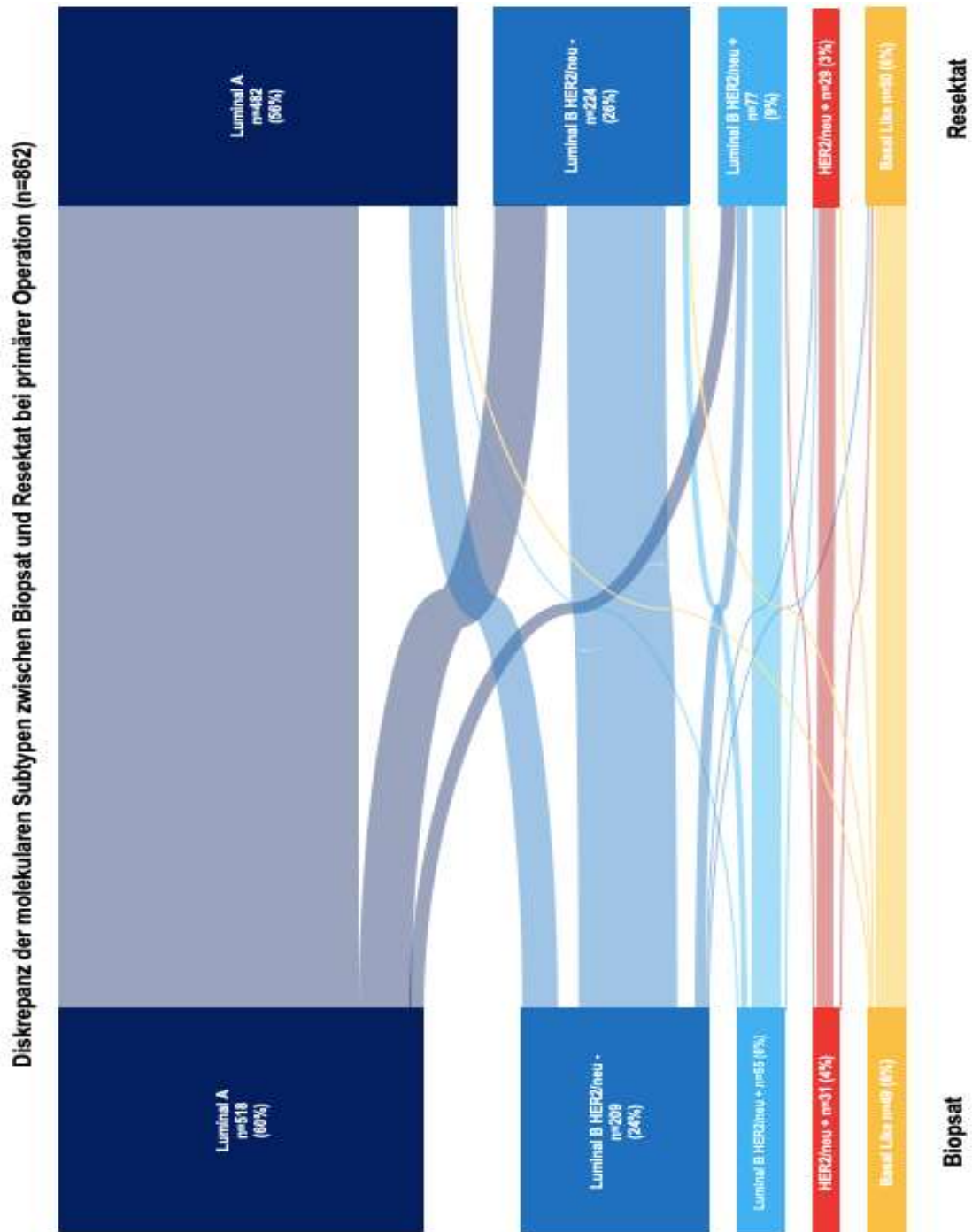
- Ramshorst, Mette S. van, Anna van der Voort, Erik D. van Werkhoven, Ingrid A. Mandjes, Inge Kemper, Vincent O. Dezentjé, Irma M. Oving, et al. 2018. "Neoadjuvant Chemotherapy with or without Anthracyclines in the Presence of Dual HER2 Blockade for HER2-Positive Breast Cancer (TRAIN-2): A Multicentre, Open-Label, Randomised, Phase 3 Trial." *The Lancet Oncology* 19 (12): 1630–40. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30570-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30570-9).
- Remmele, W., and H E Stegner. 1987. "[Recommendation for Uniform Definition of an Immunoreactive Score (IRS) for Immunohistochemical Estrogen Receptor Detection (ER-ICA) in Breast Cancer Tissue]." *Der Pathologe* 8 (3): 138–40. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3303008>.
- Richter-Ehrenstein, Christiane, Sylvia Müller, Aurelia Noske, and Achim Schneider. 2009. "Diagnostic Accuracy and Prognostic Value of Core Biopsy in the Management of Breast Cancer: A Series of 542 Patients." *International Journal of Surgical Pathology* 17 (4): 323–26. <https://doi.org/10.1177/1066896908327576>.
- Robert Koch-Institut. Zentrum für Krebsregisterdaten 2016. "Bericht Zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016," 274. <https://doi.org/10.17886/rkipubl-2016-014>.
- Rossouw, Jacques E, Garnet L Anderson, Ross L Prentice, Andrea Z LaCroix, Charles Kooperberg, Marcia L Stefanick, Rebecca D Jackson, et al. 2009. "Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women." *Jama* 288 (3): 321–33. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12117397>.
- S3-Leitlinie 2020, Leitlinienprogramm Onkologie. 2020. "Interdisziplinäre S3-Leitlinie Für Die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms" Langversion 4.3 AWMF-Registernummer: 032-045OL, Februar 2020.
- Safioleas, Panagiotis. 2017. "The Value of Stereotactic Vacuum Assisted Breast Biopsy in the Investigation of Microcalcifications" *JBUON* 2017; 22(2):341.
- Sankey, Henry Riall, Capt. R.E. (ret.), M. Inst. C.E. 1896. "The Thermal Efficiency of Steam-Engines ." Paper No. 2963. 24 March, 1986, pp 182-212.
- Santiago, Lumarie, Beatriz E. Adrada, Monica L. Huang, Wei Wei, and Rosalind P. Candelaria. 2017. "Breast Cancer Neoplastic Seeding in the Setting of Image-Guided Needle Biopsies of the Breast." *Breast Cancer Research and Treatment* 166 (1): 29–39. <https://doi.org/10.1007/s10549-017-4401-7>.
- Santonja, Angela, Alfonso Sánchez-Muñoz, Ana Lluch, Maria Rosario Chica-Parrado, Joan Albanell, José Ignacio Chacón, Silvia Antolín, et al. 2018. "Triple Negative Breast Cancer Subtypes and Pathologic Complete Response Rate to Neoadjuvant Chemotherapy." *Oncotarget* 9 (41): 26406–16. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.25413>.
- Schmidt, Marcus, Christoph Thomssen, and Michael Untch. 2016. "Intrinsic Subtypes of Primary Breast Cancer - Gene Expression Analysis." *Oncology Research and Treatment* 39 (3): 102–10. <https://doi.org/10.1159/000444409>.
- Schnall, Mitchell D., Jeffery Blume, David A. Bluemke, Gia A. Deangelis, Nanette Debruhi, Steven Harms, Sylvia H. Heywang-Köbrunner, et al. 2005. "MRI Detection of Distinct Incidental Cancer in Women with Primary Breast Cancer Studied in IBMC 6883." *Journal of Surgical Oncology* 92 (1): 32–38. <https://doi.org/10.1002/jso.20381>.
- Schnitt, Stuart J., and Laura C. Collins. 2013. "Biopsy Interpretation of the Breast, 2nd Edition."
- Schoppmann, Sebastian F., Guenther Bayer, Klaus Aumayr, Susanne Taucher, Silvana Geleff, Margaretha Rudas, Ernst Kubista, et al. 2004. "Prognostic Value of Lymphangiogenesis and Lymphovascular Invasion in Invasive Breast Cancer." *Annals of Surgery* 240 (2): 306–12. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000133355.48672.22>.
- Schulz-Wendtland, R., U. Aichinger, S. Krämer, M. Tartsch, I. Kuchar, A. Magener, and W. Bautz. 2003. "Sonographisch Gezielte Stanzbiopsie: Wie Viele Biopsiezylinder Sind Notwendig?" *RoFo Fortschritte Auf Dem Gebiet Der Rontgenstrahlen Und Der Bildgebenden Verfahren* 175 (1): 94–98. <https://doi.org/10.1055/s-2003-36599>.
- Scoccianti, Chiara, Timothy J. Key, Annie S. Anderson, Paola Armaroli, Franco Berrino, Michele Cecchini, Marie Christine Boutron-Ruault, et al. 2015. "European Code against Cancer 4th Edition: Breastfeeding and Cancer." *Cancer Epidemiology* 39: S101–6. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2014.12.007>.
- Shah, Varsha I., Usha Raju, Dhananjay Chitale, Vikram Deshpande, Nancy Gregory, and Vernon Strand. 2003. "False-Negative Core Needle Biopsies of the Breast: An Analysis of Clinical, Radiologic, and Pathologic Findings in 27 Consecutive Cases of Missed Breast Cancer." *Cancer* 97 (8): 1824–31. <https://doi.org/10.1002/cncr.11278>.

- Shimelis, Hermela, Holly LaDuca, Chunling Hu, Steven N. Hart, Jie Na, Abigail Thomas, Margaret Akinhanmi, et al. 2018. "Triple-Negative Breast Cancer Risk Genes Identified by Multigene Hereditary Cancer Panel Testing." *Journal of the National Cancer Institute* 110 (8): 855–62. <https://doi.org/10.1093/jnci/djy106>.
- Siegel, Rebecca L., Kimberly D. Miller, and Ahmedin Jemal. 2019. "Cancer Statistics, 2019." *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 69 (1): 7–34. <https://doi.org/10.3322/caac.21551>.
- Sinn, H. P., B. Helmchen, and C. H. Wittekind. 2010. "TNM-Klassifikation Beim Mammakarzinom: Neuerungen Und Anmerkungen Zur 7. Auflage." *Pathologe* 31 (5): 361–66. <https://doi.org/10.1007/s00292-010-1307-0>.
- Sittek, H., P. Schneider, C. Perlet, C. Baudrexel, and M. Reiser. 2002. "Minimal-Invasive Interventionen an Der Mamma: Vergleich Unterschiedlicher Biopsiesysteme Am Brustparenchymmodell." *Radiologe* 42 (1): 6–10. <https://doi.org/10.1007/s117-002-8110-5>.
- Sørli, T. 2001. "Gene Expression Patterns of Breast Carcinomas Distinguish Tumor Subclasses with Clinical Implications." *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001 Spet 11;98(19):10869-74.
- Sørli, Therese, Robert Tibshirani, Joel Parker, Trevor Hastie, J. S. Marron, Andrew Nobel, Shihong Deng, et al. 2003. "Repeated Observation of Breast Tumor Subtypes in Independent Gene Expression Data Sets." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 100 (14): 8418–23. <https://doi.org/10.1073/pnas.0932692100>.
- Spring, Laura M., Geoffrey Fell, Andrea Arfe, Chandni Sharma, Rachel Adams Greenup, Kerry L Reynolds, Barbara L Smith, et al. 2020. "Pathological Complete Response after Neoadjuvant Chemotherapy and Impact on Breast Cancer Recurrence and Survival: A Comprehensive Meta-Analysis." *Clinical Cancer Research*, clincanres.3492.2019. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-19-3492>.
- Statista® GmbH, 2012. "Erkrankungs- und Sterberisiko für Brustkrebs bei Frauen nach Alter in Deutschland." Veröffentlichung März 2012, Zugriff November 2018 (<https://de.statista.com/statistik/daten/studie/222795/umfrage/erkrankungs-und-sterberisiko-fuer-brustkrebs-bei-frauen-in-deutschland-nach-alter>)
- Tacca, O., F. Penault-Llorca, C. Abrial, M.-A. Mouret-Reynier, I. Raoelfils, X. Durando, J.-L. Achard, P. Gimbergues, H. Cure, and P. Chollet. 2007. "Changes in and Prognostic Value of Hormone Receptor Status in a Series of Operable Breast Cancer Patients Treated with Neoadjuvant Chemotherapy." *The Oncologist* 12 (6): 636–43. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.12-6-636>.
- Tamaki K., Kentaro, Hironobu Sasano, Takanori Ishida, Minoru Miyashita, Motohiro Takeda, Masakazu Amari, Nobumitsu Tamaki, and Noriaki Ohuchi. 2010. "Comparison of Core Needle Biopsy (CNB) and Surgical Specimens for Accurate Preoperative Evaluation of ER, PgR and HER2 Status of Breast Cancer Patients." *Cancer Science* 101 (9): 2074–79. <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2010.01630.x>.
- Tanioka, Maki. 2018. "Subtype Conversion of a HER2+ PDX Following Treatment Was Transitory." *Poster P3-SS8-04*, no. San Antonio Breast Cancer Symposium.
- Turnbull, Lindsay, Sarah Brown, Ian Harvey, Catherine Olivier, Phil Drew, Vicky Napp, Andrew Hanby, and Julia Brown. 2010. "Comparative Effectiveness of MRI in Breast Cancer (COMICE) Trial: A Randomised Controlled Trial." *The Lancet* 375 (9714): 563–71. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)62070-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)62070-5).
- Turner, Roderick R., Kyo U. Chu, Karen Qi, Leslie E. Botnick, Nora M. Hansen, Edwin C. Glass, and Armando E. Giuliano. 2000. "Pathologic Features Associated with Nonsentinel Lymph Node Metastases in Patients with Metastatic Breast Carcinoma in a Sentinel Lymph Node." *Cancer* 89 (3): 574–81. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(20000801\)89:3<574::AID-CNCR12>3.0.CO;2-Y](https://doi.org/10.1002/1097-0142(20000801)89:3<574::AID-CNCR12>3.0.CO;2-Y).
- Uleer, Christoph. 2020. "Deutsches Mammografie-Screening- Programm Senkt Brustkrebs-Mortalität." *Frauenarzt* 61 (4): 264–66.
- Unar-Munguía, Mishel, Gabriela Torres-Mejía, M. Arantxa Colchero, and Teresita González De Cosío. 2017. "Breastfeeding Mode and Risk of Breast Cancer: A Dose-Response Meta-Analysis." *Journal of Human Lactation* 33 (2): 422–34. <https://doi.org/10.1177/0890334416683676>.
- Untch, Michael. 2002. "Therapy Concept: Herceptin with Anthracyclines." *Onkologie* Dec;25 Suppl 5:19-21; discussion 21.
- Urruticoechea, Ander, Ian E. Smith, and Mitch Dowsett. 2005. "Proliferation Marker Ki-67 in Early Breast Cancer." *Journal of Clinical Oncology* 23 (28): 7212–20. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.07.501>.

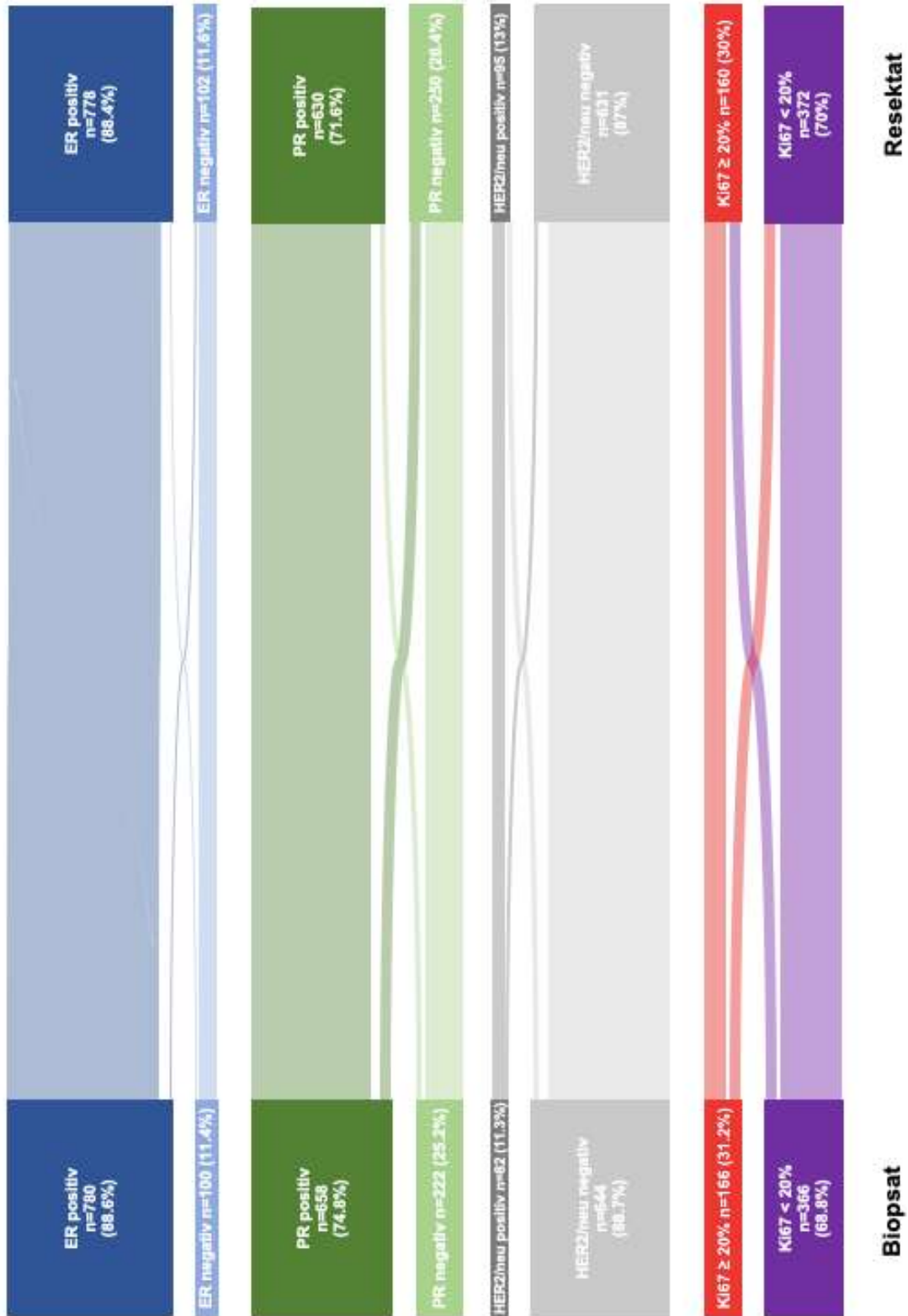
- Usami, Shin, Takuya Moriya, Masakazu Amari, Akihiko Suzuki, Takanori Ishida, Hironobu Sasano, and Noriaki Ohuchi. 2007. "Reliability of Prognostic Factors in Breast Carcinoma Determined by Core Needle Biopsy." *Japanese Journal of Clinical Oncology* 37 (4): 250–55. <https://doi.org/10.1093/jjco/hym021>.
- Ven, S. Van de, V. T.H.B.M. Smit, T. J.A. Dekker, J. W.R. Nortier, and J. R. Kroep. 2011. "Discordances in ER, PR and HER2 Receptors after Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer." *Cancer Treatment Reviews* 37 (6): 422–30. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2010.11.006>.
- Veronese, S. M., M. Gambacorta, O. Gottardi, F. Scanzi, M. Ferrari, and P. Lampertico. 1993. "Proliferation Index as a Prognostic Marker in Breast Cancer." *Cancer* 71 (12): 3926–31. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19930615\)71:12<3926::AID-CNCR2820711221>3.0.CO;2-2](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19930615)71:12<3926::AID-CNCR2820711221>3.0.CO;2-2).
- Viale, Giuseppe, Meredith M. Regan, Mauro G. Mastropasqua, Fausto Maffini, Eugenio Maiorano, Marco Colleoni, Karen N. Price, et al. 2008. "Predictive Value of Tumor Ki-67 Expression in Two Randomized Trials of Adjuvant Chemoendocrine Therapy for Node-Negative Breast Cancer." *Journal of the National Cancer Institute* 100 (3): 207–12. <https://doi.org/10.1093/jnci/djm289>.
- Wang, R. Y., Y. W. Zhang, Z. M. Gao, and X. M. Wang. 2019. "Role of Sonoelastography in Assessment of Axillary Lymph Nodes in Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Clinical Radiology*, no. 155: 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2019.11.016>.
- Weiser, M. R., L. L. Montgomery, L. K. Tan, B. Susnik, D. Y.H. Leung, P. I. Borgen, and H. S. Cody. 2001. "Lymphovascular Invasion Enhances the Prediction of Non-Sentinel Node Metastases in Breast Cancer Patients with Positive Sentinel Nodes." *Annals of Surgical Oncology* 8 (2): 145–49. <https://doi.org/10.1245/aso.2001.8.2.145>.
- Wiesner, Folkward G., Achim Magener, Peter A. Fasching, Julia Wesse, Mayada R. Bani, Claudia Rauh, Sebastian Jud, et al. 2009. "Ki-67 as a Prognostic Molecular Marker in Routine Clinical Use in Breast Cancer Patients." *Breast* 18 (2): 135–41. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2009.02.009>.
- Winchester, David J., Helena R. Chang, Theresa A. Graves, Herman R. Menck, Kirby I. Bland, and David P. Winchester. 1998. "A Comparative Analysis of Lobular and Ductal Carcinoma of the Breast: Presentation, Treatment, and Outcomes." *Journal of the American College of Surgeons* 186 (4): 416–22. [https://doi.org/10.1016/S1072-7515\(98\)00051-9](https://doi.org/10.1016/S1072-7515(98)00051-9).
- Wolff, Antonio C., M. Elizabeth Hale Hammond, Kimberly H. Allison, Brittany E. Harvey, Pamela B. Mangu, John M.S. Bartlett, Michael Bilous, et al. 2018. "Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/ College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update." *Journal of Clinical Oncology* 36 (20): 2105–22. <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.77.8738>.
- Wolff, Antonio C., M. Elizabeth H. Hammond, David G. Hicks, Mitch Dowsett, Lisa M. McShane, Kimberly H. Allison, Donald C. Allred, et al. 2013. "Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast." *Journal of Clinical Oncology* 31 (31): 3997–4013. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.50.9984>.
- Wu, Y.-T., X. Li, L.-J. Lu, L. Gan, W. Dai, Y.-L. Shi, V.P. Adhikari, K.-N. Wu, and L.-Q. Kong. 2018. "Effect of Neoadjuvant Chemotherapy on the Expression of Hormone Receptors and Ki67 in Chinese Breast Cancer Patients: A Retrospective Study of 525 Patients." *Journal of Biomedical Research* 32 (3): 191–97. <https://doi.org/10.7555/JBR.32.20170059>.
- Xian, Zhaoying, Alexander K. Quinones, Gary Tozbikian, and Debra L. Zynger. 2017. "Breast Cancer Biomarkers before and after Neoadjuvant Chemotherapy: Does Repeat Testing Impact Therapeutic Management?" *Human Pathology* 62: 215–21. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2016.12.019>.
- 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 (2): 174–83. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70262-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70262-1).
- Yi, M., L. Huo, K. B. Koenig, E. A. Mittendorf, F. Meric-Bernstam, H. M. Kuerer, I. Bedrosian, et al. 2014. "Which Threshold for ER Positivity? A Retrospective Study Based on 9639 Patients." *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 25 (5): 1004–11. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu053>.

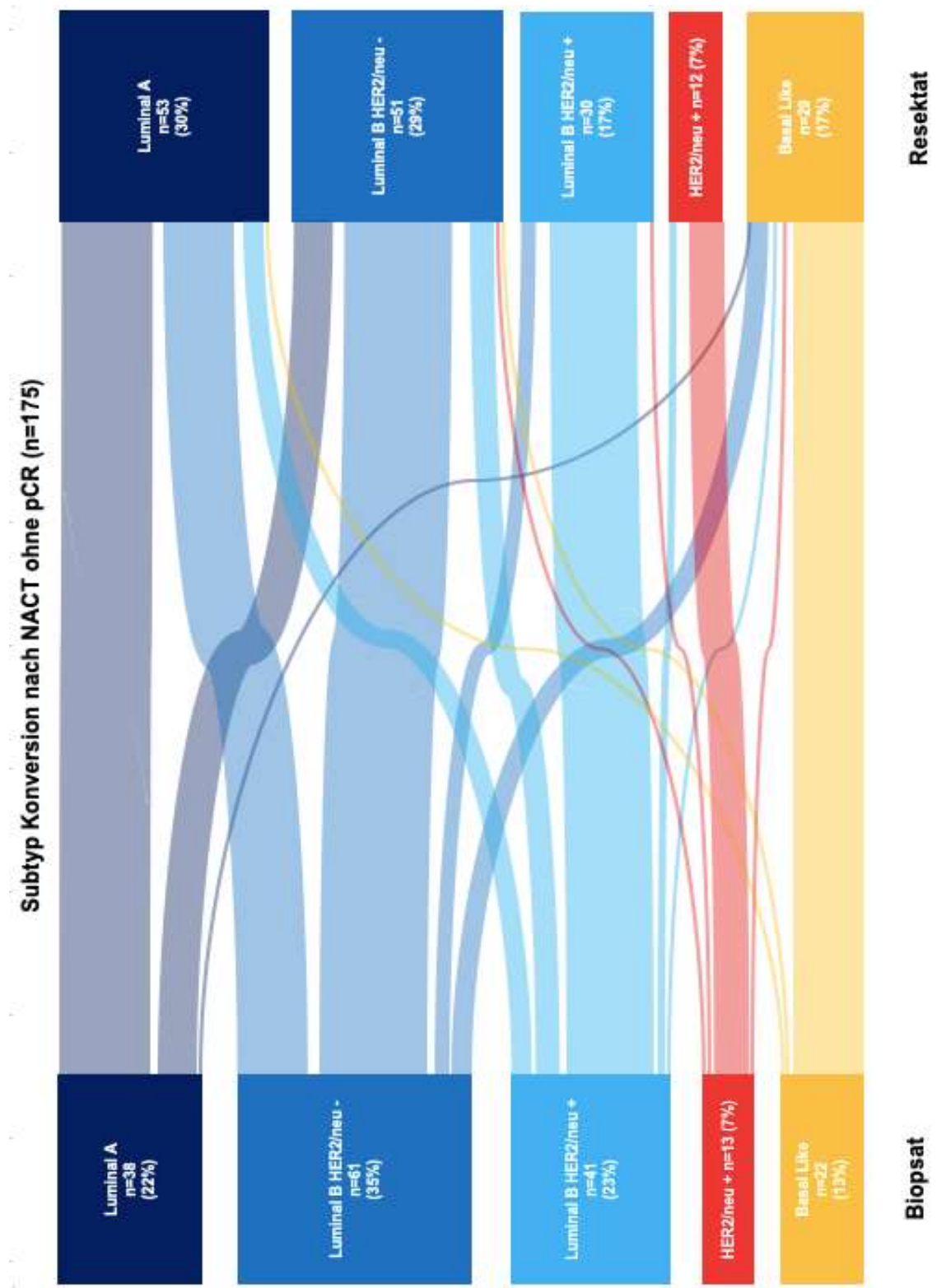
- You, Kiho, Sungmin Park, Jai Min Ryu, Isaac Kim, Se Kyung Lee, Jonghan Yu, Seok Won Kim, Seok Jin Nam, and Jeong Eon Lee. 2017. "Comparison of Core Needle Biopsy and Surgical Specimens in Determining Intrinsic Biological Subtypes of Breast Cancer with Immunohistochemistry." *Journal of Breast Cancer* 20 (3): 297–303. <https://doi.org/10.4048/jbc.2017.20.3.297>.
- Zaorsky, Nicholas George, Ninad Patil, Gary Mitchel Freedman, and Madalina Tuluc. 2012. "Differentiating Lymphovascular Invasion from Retraction Artifact on Histological Specimen of Breast Carcinoma and Their Implications on Prognosis." *Journal of Breast Cancer* 15 (4): 478–80. <https://doi.org/10.4048/jbc.2012.15.4.478>.
- Zhou, Xingchen, Junyong Zhang, Haiqin Yun, Ranran Shi, Yan Wang, Wei Wang, Svetlana Bajalica Lagercrantz, and Kun Mu. 2015. "Alterations of Biomarker Profiles after Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer: Tumor Heterogeneity Should Be Taken into Consideration." *Oncotarget* 6 (34). <https://doi.org/10.18632/oncotarget.5050>.
- Zhou, Ying, Jingde Chen, Qun Li, Wei Huang, Haifeng Lan, and Hong Jiang. 2015. "Association between Breastfeeding and Breast Cancer Risk: Evidence from a Meta-Analysis." *Breastfeeding Medicine* 10 (3): 175–82. <https://doi.org/10.1089/bfm.2014.0141>.
- Zidan, Amina, J. S. Christie Brown, D. Peston, and S. Shousha. 1997. "Oestrogen and Progesterone Receptor Assessment in Core Biopsy Specimens of Breast Carcinoma." *Journal of Clinical Pathology* 50 (1): 27–29. <https://doi.org/10.1136/jcp.50.1.27>.

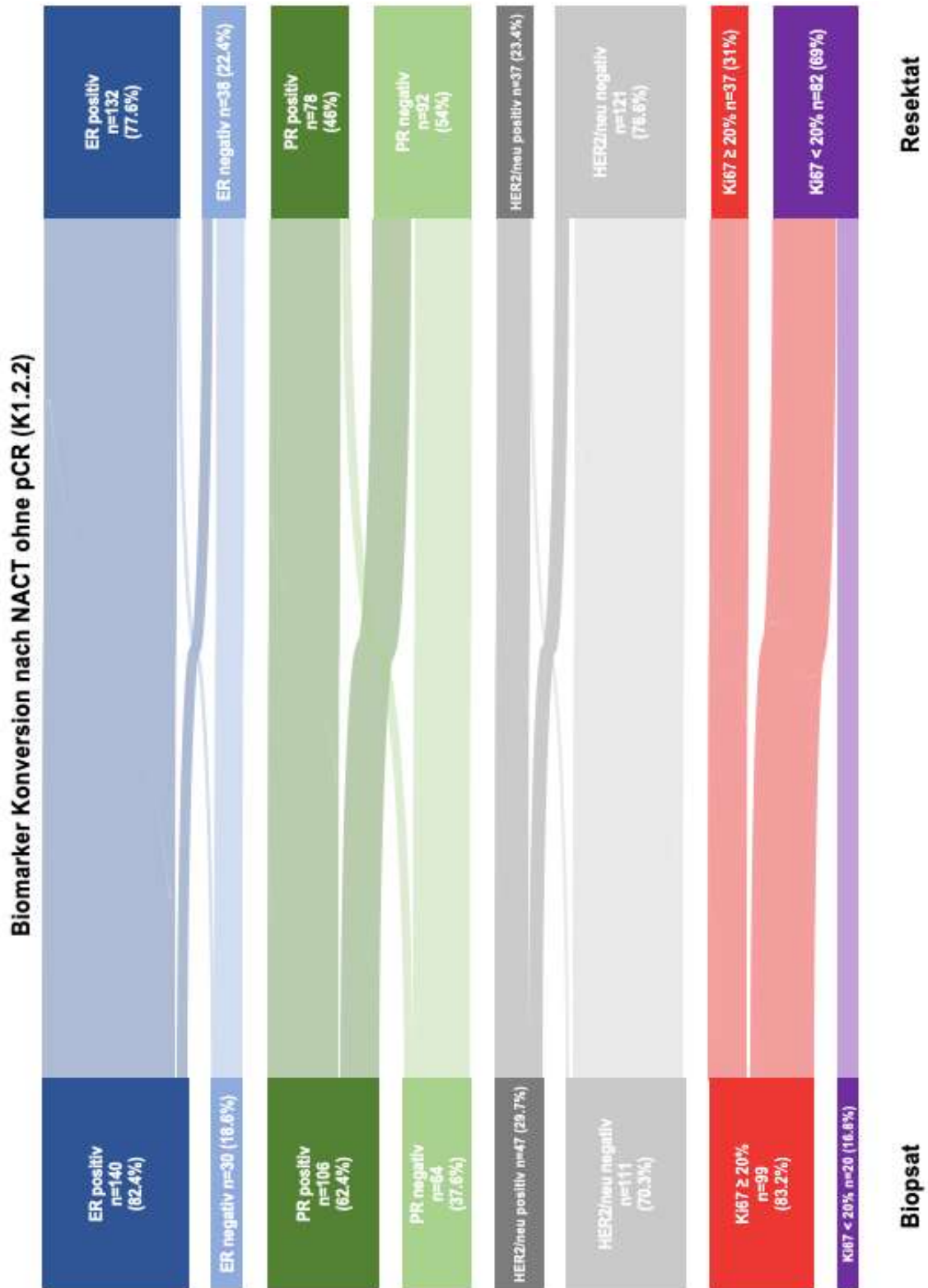
10 Anhang



Diskrepanz der Biomarker zwischen Biopsat und Resektat bei primärer Operation (K1.1)







11 Danksagung

Herzlich bedanken möchte ich mich bei meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Christian Jackisch für die unendliche Inspiration, das Vertrauen und die freundliche Überlassung des Themas, die kontinuierliche Motivation, die hilfreiche Unterstützung und die konstruktiven Vorschläge bei der Korrektur.

Hr. Keyur Mehta, leitender Data Manager in German Breast Group, für die Beratung und die kompetente statistische Analyse und Auswertung der Daten.

Mein besonderer Dank gilt Fr. Dr. Susanne Braun, Leiterin des Instituts für Pathologie, sowie Hr. Dr. Michael Bange, Oberarzt für Pathologie, für die Bereitstellung aller erforderlichen Daten und hervorragende Hilfsbereitschaft.

Weiterhin möchte ich mich bei meiner Schwester Fr. Styliani Argyriadou und auch bei Fr. Anna Bagiou bedanken, die meine Arbeit durch ihre wertvolle Unterstützung erleichtert haben. Auch für die mühevollen Arbeit des Korrekturlesens möchte ich mich bei Fr. Dr. Maike Heuser bedanken. Ganz besonders möchte ich meine Eltern, Hr. Dr. Nikolaos Argyriadis und Fr. Dr. Panagiota Papapostolou danken, für die unaufhörliche Unterstützung in jeder Hinsicht. Ihre Ermutigungen waren mir sehr wichtig, vor allem im Verlauf dieser Dissertation. Mein ausdrücklicher Dank gilt ebenfalls Hr. Nikolaos Mavromatis, für seine kurze, aber bedeutsame Einmischung in diesem Projekt und meinen Freunden, für die Inspiration und die moralische und verständnisvolle Unterstützung. An letzter Stelle möchte ich einer ganz besonderen Person in meinem Leben, Fr. Dora Melissari danken, die im Verlauf dieser Promotion mit Geduld mir immer zur Seite stand. Ohne die ausdauernde Hilfe in Wort und Tat, ihre Rücksichtnahme, ihre Aufmunterungen wäre die Umsetzung der Promotion nicht möglich gewesen.