

AUS DER CHIRURGISCHEN KLINIK  
DES  
AKADEMISCHEN  
LEHRKRANKENHAUSES  
MARIENHOSPITAL EUSKIRCHEN

CHEFARZT: PROF. DR. MED. HANS SCHWERING

**DIE NEOADJUVANTE CHEMOTHERAPIE  
DES MAMMAKARZINOMS**

**BEHANDLUNGSERFOLG  
UND  
TUMORREGRESSION**

INAUGURAL – DISSERTATION

ZUR  
ERLANGUNG DES DOCTOR MEDICINAE  
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT  
DER WESTFÄLISCHEN WILHELMS-UNIVERSITÄT  
MÜNSTER

VORGELEGT VON  
LAISIEPEN, ELENA  
GEB. STAVREVA  
AUS SOFIA, BULGARIEN

2007

AUS DER CHIRURGISCHEN KLINIK  
DES  
AKADEMISCHEN  
LEHRKRANKENHAUSES  
MARIENHOSPITAL EUSKIRCHEN

CHEFARZT: PROF. DR. MED. HANS SCHWERING

**DIE NEOADJUVANTE CHEMOTHERAPIE  
DES MAMMAKARZINOMS**

**BEHANDLUNGSERFOLG  
UND  
TUMORREGRESSION**

INAUGURAL – DISSERTATION

ZUR  
ERLANGUNG DES DOCTOR MEDICINAE  
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT  
DER WESTFÄLISCHEN WILHELMS-UNIVERSITÄT  
MÜNSTER

VORGELEGT VON  
LAISIEPEN, ELENA  
GEB. STAVREVA  
AUS SOFIA, BULGARIEN

2007

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der  
Westfälischen Wilhelms - Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. V. Arolt

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. H. Schwering

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. P. Preusser

Tag der mündlichen Prüfung: 05.11.2007

Aus der chirurgischen Klinik des Akademischen Lehrkrankenhauses Marienhospital Euskirchen (Chefarzt Prof. Dr. med. H. Schwering)

**Referent: Prof. Dr. med. H. Schwering**  
**Koreferent: Prof. Dr. med. P. Preusser**

## **Zusammenfassung**

### **Die neoadjuvante Chemotherapie des Mammakarzinoms - Behandlungserfolg und Tumorregression -**

Laisiepen, Elena

Das Mammakarzinom ist die häufigste bösartige Erkrankung der Frau. Die neoadjuvante Chemotherapie (PST) stellt die Alternative zu einer adjuvanten Behandlung im Therapiekonzept des Mammakarzinoms dar.

Im Zeitraum von Januar 2000 bis August 2005 wurde im Marienhospital Euskirchen bei 118 Patientinnen ein Mammakarzinom mittels Jetbiopsie diagnostiziert. Anschließend wurden sie einer PST und einer operativen Sanierung unterzogen. Die Behandlungsdaten wurden retrospektiv aufgearbeitet und analysiert. Ein Facharzt für Pathologie ermittelte in allen Fällen zwei anerkannte Regressionsgradings, nach Miller/Payne und nach Sinn.

Es wurde eine BET-Rate von 75,4% ermittelt. In 18 Fällen (15,25%), nur G2- oder G3-Karzinome, konnte nach der PST histologisch kein Tumor mehr nachgewiesen werden. Hochsignifikant häufiger waren diese Tumore Östrogen- und Progesteronrezeptor negativ. Nach der PST wurde die Tumorgöße in der Bildgebung generell hochsignifikant kleiner gemessen. Die höchsten Regressionsraten wurden mit den Schemata erreicht, die das Anthrazyclin Epirubicin enthielten. Die Tumorzellreduktion war am höchsten bei den G3-Tumoren, bei den taxanhaltigen Chemotherapien und bei den rezeptornegativen Tumoren. Diese Daten sind im Einklang mit den Ergebnissen von großen randomisierten Studien.

Das Regressionsgrading nach Miller/Payne spiegelt tendenziell die Regression im Tumorgewebe genauer wider.

Tag der mündlichen Prüfung: 05.11.2007

<b>Inhaltsverzeichnis</b>	<b>Seite</b>
<b>1. Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>2. Anatomie der Brustdrüse</b>	<b>3</b>
<b>3. Pathologie der Brustdrüse</b>	<b>7</b>
3.1 Gutartige Veränderungen und Tumore	7
3.1.1 Mastopathie	7
3.1.2 Fibroadenom	7
3.2 Praekanzerosen und praeinvasive Karzinome	8
3.2.1 Ductales Carcinoma in situ (DCIS)	8
3.2.2 Carcinoma lobulare in situ (CLIS)	8
3.3 Invasives Mammakarzinom	8
3.3.1 Epidemiologie	9
3.3.2 Risikofaktoren	10
3.3.3 Metastasierung	10
3.3.4 Tumorstadien	11
<b>4. Diagnostik des Mammakarzinoms</b>	<b>15</b>
4.1 Klinischer Befund	15
4.1.1 Selbstuntersuchung	15
4.1.2 Anamnese	15
4.1.3 Inspektion	15
4.1.4 Palpation	15
4.2 Apparativ-technische Verfahren	16
4.2.1 Mammographie	16
4.2.2 Mammasonographie	17
4.2.3 MRT-Mammographie	18
4.3 Materialgewinnung in der Mammadiagnostik	18
4.3.1 Mammazytologie	18

4.3.2	Minimalinvasive Gewebeentnahme	18
4.3.3	Offene Gewebeentnahme	19
5.	Therapie des Mammakarzinoms	19
5.1	Operative Therapie	19
5.1.1	Brusterhaltende operative Therapie (BET)	19
5.1.2	Mastektomie	20
5.1.3	Axilladisektion	21
5.1.4	Biopsie der Sentinel-Lymphknoten	21
5.2	Adjuvante Therapie	22
5.2.1	Chemotherapie	22
5.2.2	Endokrine Therapie	22
5.2.3	Strahlentherapie	23
5.2.4	Antikörper-Therapie	23
5.3	Neoadjuvante Therapie	23
5.3.1	Neoadjuvante Chemotherapie (PST)	23
5.3.2	Primäre endokrine Therapie	24
5.4	Therapie des metastasierten Mammakarzinoms	24
6	Nachsorge des Mammakarzinoms	25
7.	Tumorregression unter PST	25
8.	Patienten und Methoden	28
8.1	Datenerhebung	28
8.2	Probeentnahmen und Fixierung	28
8.3	Planen und Durchführen der primären Chemotherapie	29
8.4	Präoperatives Staging	30
8.5	Operative Therapie	30
8.6	Histologische Untersuchung am Tumorsektat	31
8.7	Bestimmung der Regression	31
8.8	Statistik	31

<b>8.8.1</b>	<b>Deskriptive Statistik</b>	<b>31</b>
<b>8.8.2</b>	<b>Statistische Methoden</b>	<b>32</b>
<b>9.</b>	<b>Ergebnisteil</b>	<b>35</b>
<b>9.1</b>	<b>Status vor Chemotherapie</b>	<b>35</b>
<b>9.2</b>	<b>Status nach Chemotherapie</b>	<b>38</b>
<b>9.3</b>	<b>Vergleich vor und nach Chemotherapie</b>	<b>42</b>
<b>9.4</b>	<b>Tumoren ypT0</b>	<b>70</b>
<b>9.5</b>	<b>Stadium 0</b>	<b>75</b>
<b>10.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>77</b>
<b>11.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>90</b>
<b>12.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>92</b>
<b>13.</b>	<b>Danksagung</b>	<b>97</b>



## 1. Einleitung

Das Mammakarzinom ist die häufigste bösartige Erkrankung der Frau, Inzidenz steigend.

Die operative Therapie hat an Radikalität seit den 70-er Jahren abgenommen, die brusterhaltende Therapie (BET) hat Einzug gehalten. Die systemische Behandlung wurde der Tatsache gerecht, dass das Mammakarzinom als systemische Erkrankung erkannt wurde. Die neoadjuvante Chemotherapie oder auch primär systemische Therapie (PST) wurde eine Option für inoperable und inflammatorische Mammakarzinome.

Seit der NSABP-B-18-Studie (National Surgical Breast and Bowel Project) ist die PST eine echte Alternative auch beim operablen Mammakarzinom. Sie hat nachgewiesen, dass die Langzeitprognose nach PST und adjuvanter Chemotherapie nahezu gleich sind. Diese und andere Studien haben gezeigt, dass die PST in der Lage ist, jegliches invasives Mammakarzinomgewebe in der Brust und in den Lymphknoten zu vernichten und zwar bei ca. 15% der behandelten Patientinnen. Diesem Zustand entspricht der Begriff der kompletten pathologischen Response oder Tumorremission (pCR). Diese Patientinnen weisen eine signifikant gebesserte Langzeitprognose im Vergleich zu der Gruppe mit partieller pathologischer Response auf, die BET-Rate kann erhöht werden (Fisher et al., 1997, Kuerer et al., 1999, Machiavelli et al., 1998).

Weitere Vorteile der PST sind die gesteigerte Compliance der Patientinnen aufgrund der klinischen Regression des Tumors und die Möglichkeit Resistenz gegenüber Chemotherapeutika aufzudecken.

Die Regressionsvorgänge im Mammakarzinomgewebe nach PST führten zur Entwicklung von Regressionsgradings. Damit wird das Ausmaß der Tumorzellreduktion erfasst. Der entsprechende Regressionsscore erlaubt Aussagen über die Prognose des Mammakarzinoms.

Heute ist die PST wie folgt indiziert:

- inoperables Mammakarzinom
- inflammatorisches Mammakarzinom
- ein operables Mammakarzinom mit gesicherter Indikation für eine adjuvante Chemotherapie

Von Januar 2000 bis Juli 2005 wurden 118 Mammakarzinom-Patientinnen nach Diagnosestellung mittels Hochgeschwindigkeitsstanzbiopsie einer PST und anschließend einer operativen Therapie im Marienhospital Euskirchen (MHE) unterzogen. In der vorliegenden Arbeit wurden die Behandlungsdaten retrospektiv aufgearbeitet. Hierzu wurden Faktoren wie Tumorgroße, Lymphknotenstatus, Rezeptorstatus, Grading, Operationsverfahren, Chemotherapiewirkung, Messergebnisse in Mammo- und Sonographie und Regressionsverhalten statistisch erfasst und analysiert.

Von einem Facharzt für Pathologie wurde retrospektiv die prozentuale Tumorzellreduktion in den 118 Operationsresektaten ermittelt. Zwei gängige Regressionsgradings, nach Miler/Payne und nach Sinn, wurden ebenfalls für das Gesamtkollektiv retrospektiv bestimmt.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, den Behandlungserfolg der PST anhand des Vergleichs mit weltweit in diesem Zusammenhang publizierten Daten zu beurteilen und die dafür ursächlichen Faktoren im Kollektiv zu erfassen. Zusätzlich werden zwei gängige Regressionsgradings mit Hilfe der prozentualen Tumorzellreduktion direkt miteinander verglichen, um eventuelle Vorteile einer Methode zu entdecken.

## 2. Anatomie der Brustdrüse

Der Brustdrüsenkörper ist ein Organ der Subkutis und erstreckt sich von der 3. bis zur 6. Rippe, wobei Variationen in der Lage beobachtet werden. Im fortgeschrittenen Alter ebenso wie bei sehr großer Brust kann die untere Hälfte im Bereich der 7. Rippe lokalisiert sein. Der Brustdrüsenkörper liegt der Faszie des M. pectoralis major auf, überragt diesen Muskel im lateralen Bereich und erreicht so den M. serratus anterior. Im unteren Bereich wird der M. obliquus externus abdominis und der Ansatz vom M. rectus abdominis überdeckt.

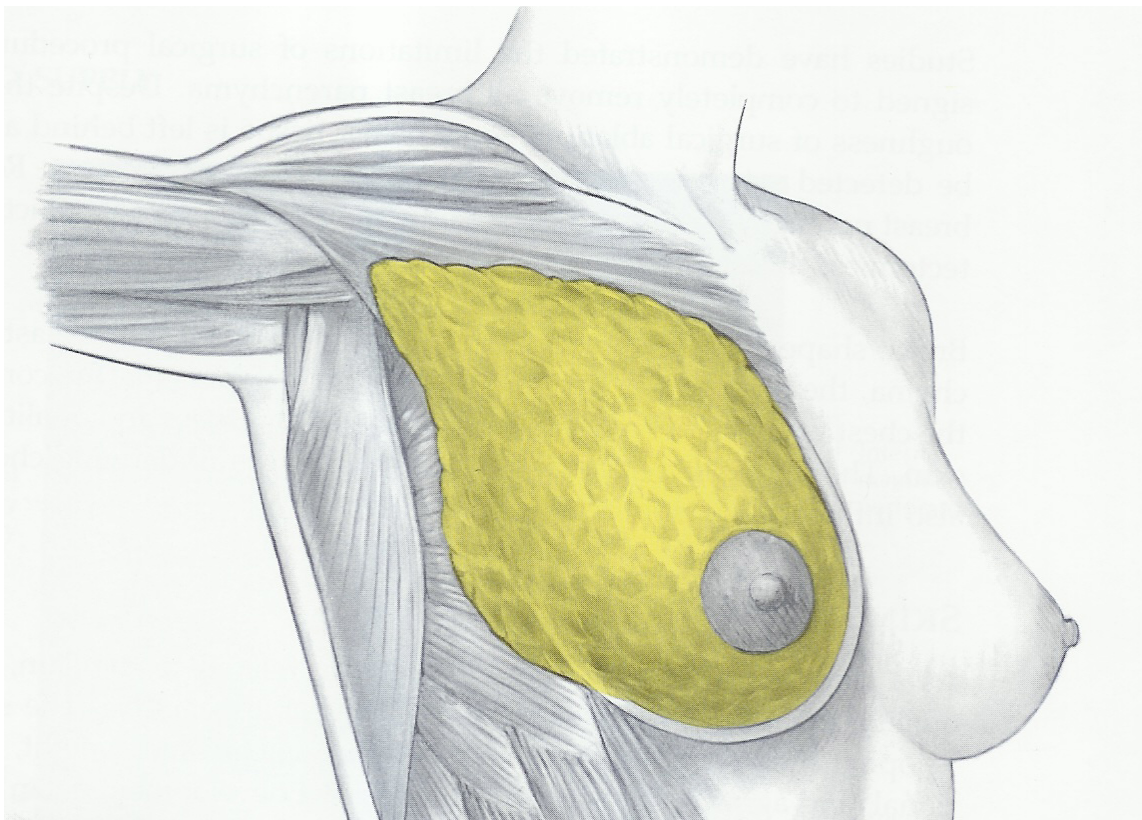


Abb.1: Lokalisation des Brustdrüsenkörpers (Bostwick, 1990)

Die einzelnen Drüsenläppchen werden von einem dichten Bindegewebsstroma umgeben. Die Ausführungsgänge (Ductus lactiferi) münden an der Brustwarze (Papilla mammae) und sind unterhalb ihrer Basis zu den Sinus lactiferi erweitert. Die Papilla mammae hat eine konische Form und wird von dem stärker als die übrige Haut pigmentierten Warzenhof, der Areola mammae, umgeben. Während der Schwangerschaft nimmt das Drüsengewebe der Mamma an Masse zu, während das Stroma zurücktritt.

Die Brustdrüse ist an ihrer Unterlage, der Fascia pectoralis, durch lockeres, leicht dehnbares Bindegewebe befestigt. Daher lässt sich die normale Brustdrüse auf dieser Unterlage gut verschieben.

Das Brustparenchym besteht aus 15-20 Lappen, die von Bindegewebe umgeben sind und sich in zahlreiche Läppchen teilen. Die Läppchen sind in 10-100 Alveolen unterteilt, die eine Membran aufweisen. Die Läppchen bilden eine strukturelle Einheit und sind von einer Bindegewebsschicht umgeben. Somit sind sowohl die Drüsenläppchen als auch die Lappen voneinander getrennt, wobei dieses Bindegewebe teilweise bis an die Haut reicht und einerseits mit der Fascia superficialis verankert ist (Cooper-Faszie) und andererseits mit der tiefen Fascia superficialis, die mit der Pectoralisfaszie verbunden ist. Karzinome können so zur Verkürzung oder Verziehung der Cooper-Faszie führen und Hauteinziehungen oder Dellen verursachen. Im Bereich der Cooper-Faszie verlaufen die Blut- und Lymphgefäße, sowie Nerven von den tiefen Strukturen bis zum zentralen Bereich der Brustwarze.

An der Blutversorgung der Mamma beteiligen sich perforierende Äste der A. mammaria interna, Äste der A. thoracica lateralis und Interkostalarterien. Die durch den 2.-4. Interkostalraum verlaufenden Rr. perforantes der A. thoracica interna versorgen als Rr. mammarii den medialen und den oberen Abschnitt der Drüse. Aus der A. thoracica lateralis kommen die Rr. mammarii laterales und versorgen den lateralen Abschnitt der Brustdrüse. Die Gefäße bilden untereinander in der Subcutis einen Plexus, an deren Blutzufuhr sich auch perforierende Äste der Interkostalarterien beteiligen. Sie entsprechen den medialen Aufzweigungen der Interkostalarterien, stammen aus der 3.-5. Interkostalarterie und versorgen vor allem die tiefen Regionen der Brustdrüse als Rr. mammarii. Zusätzlich findet sich meist ein aus der 3. oder 4. A. intercostalis kommendes Gefäß, welches senkrecht durch das Drüsengewebe zur Mamille aufsteigt. Zu ihrer Blutversorgung tragen ebenfalls A. thoracica interna und A. thoracica lateralis bei.

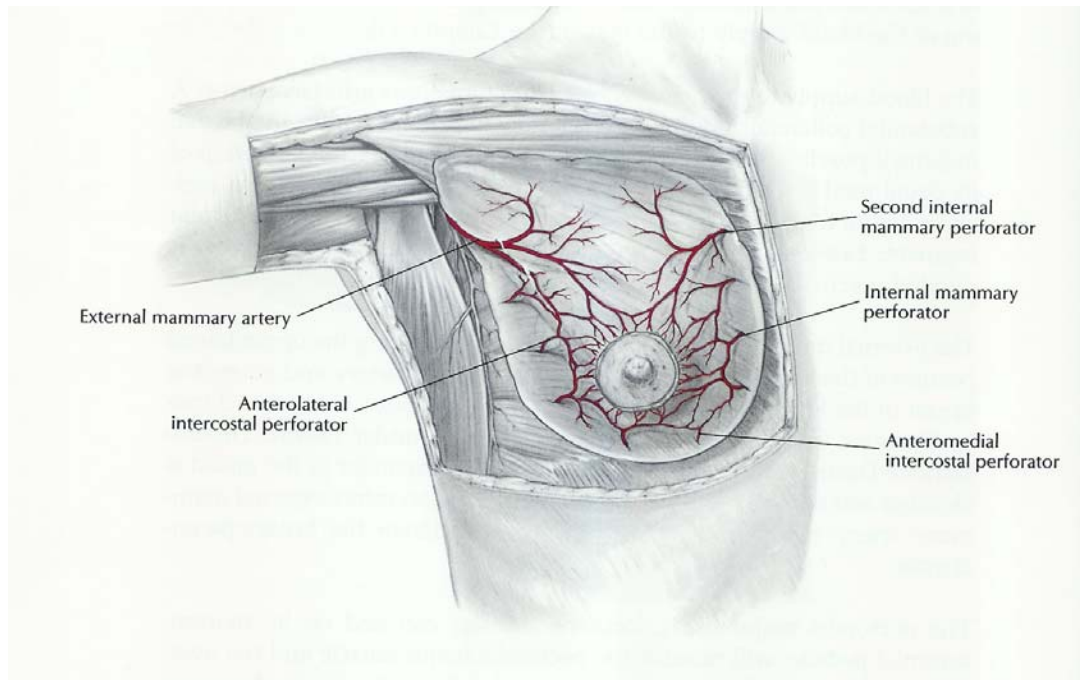


Abb.2: Blutversorgung der Mamma (Bostwick, 1990)

Die Blutversorgung der Haut wird vorwiegend durch den subdermalen Plexus gewährleistet, der mit den Perforansgefäßen in unmittelbarer Verbindung steht.

Die Nervenversorgung der Brust ist segmental angelegt und erfolgt durch Seitenäste aus den Interkostalnerven 3-6, durch den N. intercostobrachialis, sowie durch den Plexus cervicalis.

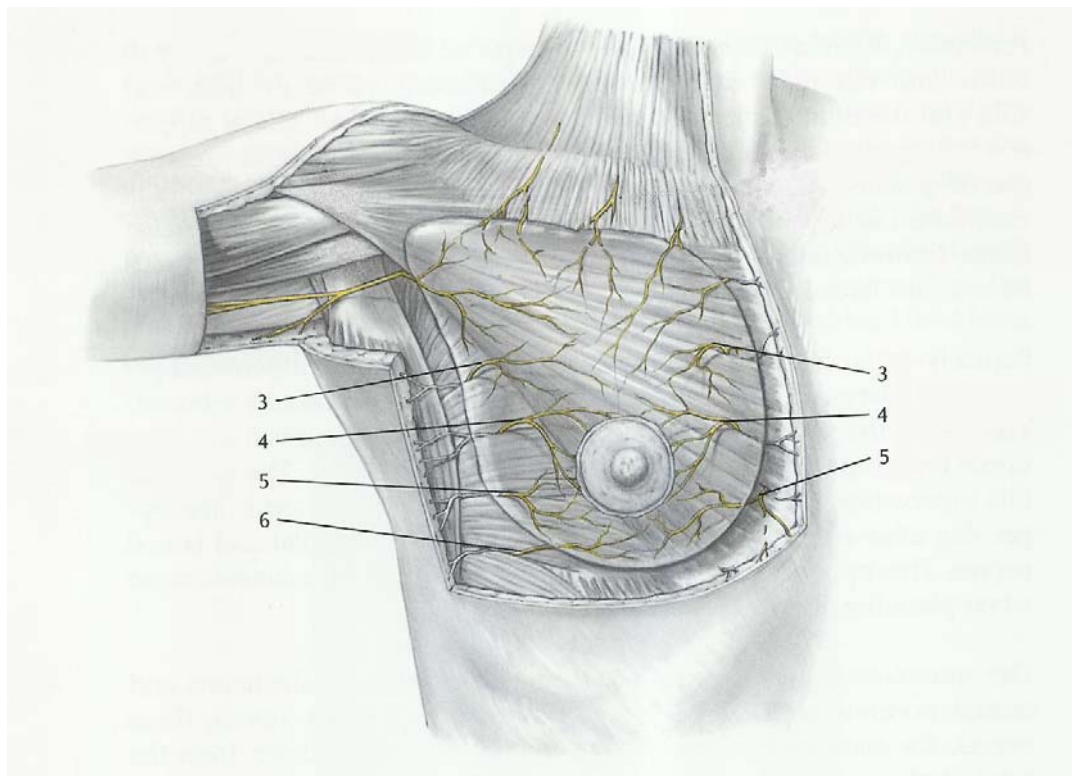
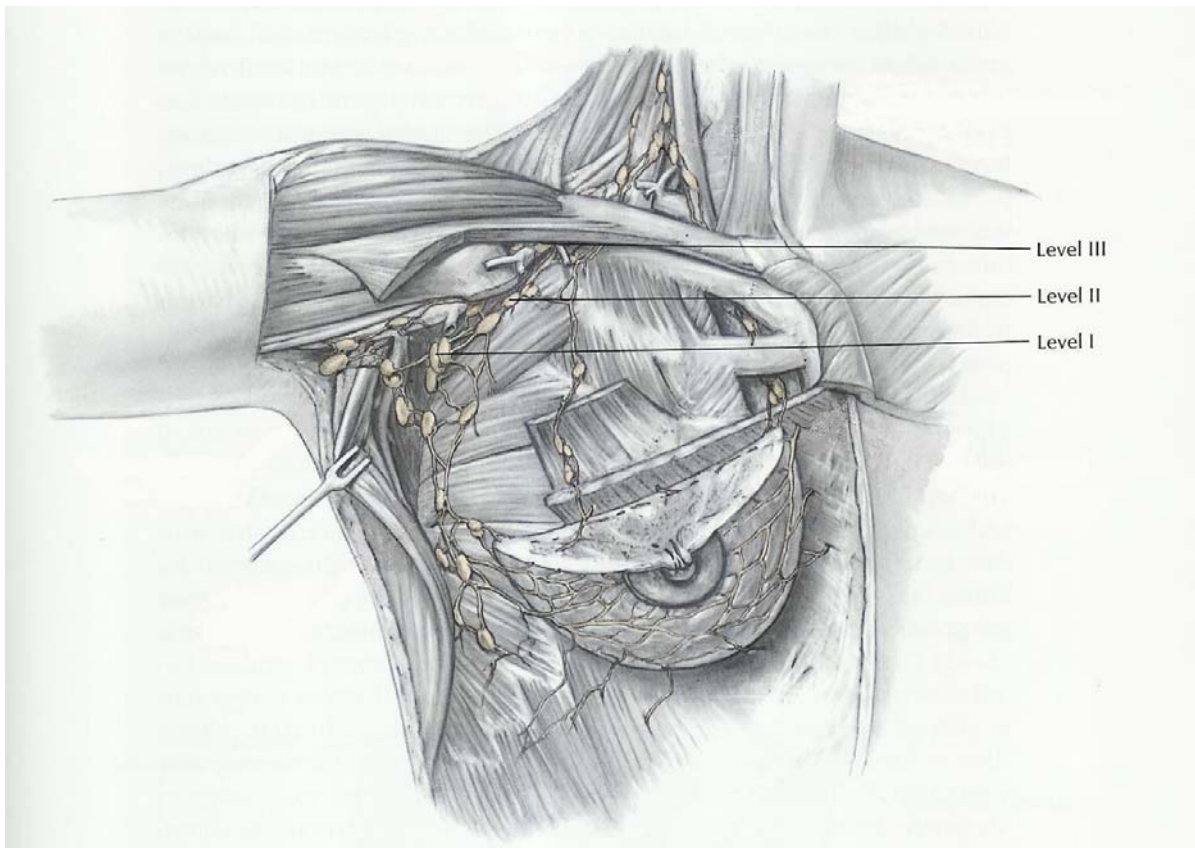


Abb.3: Nervenversorgung der Mamma (Bostwick, 1990)

An den Lymphgefäßen der Brustdrüse kann man ein oberflächliches und ein tiefes Gebiet unterscheiden. Lymphgefäße ziehen entlang der Vasa thoracica lateralis in Richtung Axilla, entlang der Vasa mammariae internae in die Gegend der Parasternallinie und schließlich gehen die intermuskulären Lymphabflussbahnen durch den M. pectoralis major zu den tiefen Knoten der Axilla und zu den Nodi lymphatici apicales (Bohmert, 1995).



*Abb.4: Lymphgefäßsystem der Mamma (Bostwick, 1990)*

### **3. Pathologie der Brustdrüse**

#### **3.1 Gutartige Veränderungen und Tumore**

##### **3.1.1 Mastopathie**

Die häufigste geschwulstartige Veränderung der Brustdrüse ist die Mastopathie. Das Erkrankungsalter liegt bei 35 - 50 Jahren.

Unter Mastopathie (Synonym nach WHO: Mammadysplasie) versteht man eine Vielzahl hormonabhängiger, proliferativer und regressiver Veränderungen im Brustdrüsenparenchym. Dazu gehören Mikro- und Makrozystenbildungen, Epitheldysplasien, einschließlich Adenosen und Papillomatosen sowie Ödembildungen und ein Umbau der mesenchymalen Drüsenarchitektur. Zu den Mastopathien rechnet man die Mastopathia cystica fibrosa und die Fibrosis mammae.

Bezogen auf die Epithelveränderungen unterscheidet man (Prechtel, 1974):

**Grad I:** einfache Mastopathie ohne Epithelproliferation,

**Grad II:** Mastopathie mit Epithelproliferation, aber ohne Zellatypien,

**Grad III:** Mastopathie mit atypischer Epitheldysplasie, aber ohne die als Carcinoma in situ definierten Veränderungen.

Das Karzinomrisiko einer Mastopathie Grad III wird mit 3-4% angegeben.

Als Ursache dieser Erkrankung vermutet man ein Ungleichgewicht zwischen Östrogenen und Gestagenen mit einer östrogenen Dominanz.

##### **3.1.2 Fibroadenom**

Der häufigste gutartige Tumor der Brustdrüse ist das Fibroadenom. Der Erkrankungsgipfel liegt zwischen dem 20. und dem 40. Lebensjahr.

Fibroadenome sind gemischt-epithelial-mesenchymale Geschwülste mit überwiegend bindegewebiger Komponente. Sie sind in eine Bindegewebskapsel eingeschlossen, glattwandig und oft gelappt (Pfleiderer, 2000).

## **3.2 Praekanzerosen und praeinvasive Karzinome**

### **3.2.1 Ductales Carcinoma in situ (DCIS)**

Das sehr häufige ductale Carcinoma in situ füllt die Milchgänge vollkommen oder teilweise mit einem breiten atypischen Epithel, ohne dabei die Basalmembran zu durchbrechen. Der wichtigste Hinweis auf das Vorliegen eines DCIS sind Mikroverkalkungen in der Mammographie (Pfleiderer, 2000).

Das DCIS variiert nach Zelltyp, Wachstumsmuster und Malignitätsgrad und stellt eine heterogene Gruppe miteinander verwandter In-situ-Neoplasien dar. Diese unterschiedlichen Gruppen weisen hinsichtlich ihres Risikos, sich zu einem invasiven Karzinom zu entwickeln bzw. ihres Lokalrezidivs nach BET unterschiedliche Verhaltensmuster auf. Die morphologische Charakterisierung des DCIS umfasst den Malignitätsgrad, die Größe und den tumorfreien Resektionsrand (Diallo et al., 2003).

### **3.2.2 Carcinoma lobulare in situ (CLIS)**

Beim selteneren Carcinoma lobulare in situ sind die Lobuli und die Azini dicht von atypischen Zellen ausgefüllt. Diese Veränderungen sind sehr häufig multizentrisch und kommen in 30% der Fälle gleichzeitig in beiden Brüsten vor (Bilateralität).

Die maligne Potenz des CLIS ist deutlich geringer als die des DCIS (Pfleiderer, 2000).

## **3.3 Invasives Mammakarzinom**

Das Mammakarzinom ist das bei weitem häufigste Karzinom der Frau überhaupt. In Deutschland ist mit 46 000 Neuerkrankungen und mit 17 000 Todesfällen pro Jahr zu rechnen. Die Inzidenz des Mammakarzinoms steigt kontinuierlich mit dem Alter.

Histomorphologisch unterscheidet man im wesentlichen zwei Hauptformen, das duktales und das lobuläre Karzinom:

- **duktales** Karzinom:

80 % aller Mammakarzinome sind invasiv duktales Karzinome. Sie zeichnen sich durch ein relativ buntes Bild aus wechselnd großen Tumorzellen mit teils



drüsenbildenden, teils soliden Abschnitten aus. Sie entstehen in etwa 1/3 der Fälle multizentrisch und sind oft von einem duktalem Carcinoma in situ umgeben. In etwa 3% aller Fälle findet sich gleichzeitig ein Karzinom in der anderen Brust.

- **lobuläres** Karzinom:

Das lobuläre Karzinom ist typischerweise kleinzelliger und in ca. 80% multizentrisch. In 30% findet man in der anderen Brust präinvasive oder invasive Herde.

- **Sonderformen:**

Die in etwa 10% der Fälle vorkommenden Sonderformen sind das tubuläre, das medulläre und das muzinöse Karzinom. Sie haben eine etwas bessere Prognose als das duktales Karzinom. Eine weitere Sonderform, der Morbus Paget, ist durch eine entzündliche Rötung der Brustwarze mit nässenden, krustenartigen Belägen gekennzeichnet. In den großen Ausführungsgängen und im Bereich der Brustwarze findet sich dabei das Bild eines Carcinoma in situ mit typischen Paget-Zellen, die durch ein helles Zytoplasma mit großen, hyperchromatischen Zellkernen gekennzeichnet ist. Der Morbus Paget der Brustwarze und der großen Ausführungsgängen ist fast immer ein Hinweis auf ein invasives (duktales) Karzinom in der Tiefe der Brust (Pfleiderer, 2000)

### **3.3.1 Epidemiologie**

Die Wahrscheinlichkeit, dass eine Frau im Laufe ihres Lebens an einem Mammakarzinom erkrankt liegt bei 8-10 %. Man geht derzeit davon aus, dass in Deutschland jährlich etwa 46.000 Frauen neu an Brustkrebs erkranken. Damit ist das Mammakarzinom mit 26 % der Neuerkrankungen in unserem Land das häufigste Organmalignom der Frau (Elling, 2003). Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 63,5 Jahren, ca. ein Drittel der Frauen ist jünger als 60 Jahre. Die mittlere Lebenserwartung für Patientinnen in diesem Alter liegt bei ca. 25 Jahren. Es ist zu erwarten, dass u.a. aufgrund der steigenden Lebenserwartung die Anzahl der Neuerkrankungen am Mammakarzinom weiter zunehmen wird.

### **3.3.2 Risikofaktoren**

Es gilt als gesichert, dass hormonelle Faktoren auch im Zusammenhang mit reproduktiven Vorgängen, aber auch genetische Faktoren (für 5-10% der Krebsfälle verantwortlich) als ursächlich zu betrachten sind.

Ein höheres Alter bei der ersten Geburt, Kinderlosigkeit, frühe Menarche und späte Menopause gepaart mit Anovulation, aber auch hyperkalorische Ernährung und Alkoholkonsum spielen eine wichtige Rolle in der Ätiologie des Mammakarzinoms (Elling, 2003).

Populationsbasierte Untersuchungen belegen, dass bei jeder 500. Frau (1,2%) der Allgemeinbevölkerung eine erbliche Belastung vorliegt. Bei ca. 5% der erkrankten Frauen ist die prädisponierende Genveränderung (Mutation) Ursache des Mammakarzinoms. Der erbliche Brustkrebs wird autosomal dominant vererbt. In ca. 50% der familiären Fälle liegen Mutationen in den so genannten Brustkrebsgenen BRCA1 oder BRCA2 vor. In weiteren 40-45% der familiären Fälle werden noch nicht identifizierte Gene (BRCAx) verantwortlich gemacht. Die restlichen erblichen Brustkrebserkrankungen (5-10%) treten in Zusammenhang mit seltenen Syndromen auf (Schmutzler et al., 2005).

### **3.3.3 Metastasierung**

In 48% der Fälle findet man das Mammakarzinom im oberen äußeren Quadranten, in etwa 20% in der Brustmitte retromammillär. Die Metastasierung erfolgt häufig und früh. Es bestehen zwei Metastasierungswege: lymphogen und hämatogen.

Je nach Lokalisation des Primärtumors finden sich die Metastasen in den axillären, supraclaviculären oder retrosternalen Lymphknoten.

Die hämatogene Metastasierung verursacht am häufigsten Absiedlungen in den Knochen (Wirbelsäule, lange Röhrenknochen), seltener in Lunge, Pleura, Leber, Gehirn und Ovarien.

### 3.3.4 Tumorstadien

Die heute gebräuchliche Methode zur Beurteilung maligner Tumore ist das TNM-System. Es entstand nach den Richtlinien der UICC (Union Internationale Contre le Cancer, Genf) und ermöglicht einen internationalen Vergleich der Tumorbeurteilung. Das TNM-System klassifiziert nach Tumorgröße (T), Lymphknotenbefall (N) und Metastasen (M) (s. Tab.1). Durch histopathologische Untersuchung gesicherte Daten nach Resektion werden mit „p“ gekennzeichnet (pTNM). Mit „r“ werden Rezidivtumore nach einem krankheitsfreien Intervall bezeichnet. Ein „y“ kennzeichnet eine Klassifikation nach einer initialen Therapie.

Einteilung:

#### **T – Primärtumor**

TX – Primärtumor kann nicht beurteilt werden

T0 - Kein Anhalt für Primärtumor

Tis – Carcinoma in situ

T1 – Tumor  $\leq 2$  cm:

- T1 mic  $\leq 0,1$  cm
- T 1a >0,1 - 0,5 cm
- T 1b >0,5 – 1 cm
- T 1c >1 – 2 cm

T2 – Tumor >2 – 5 cm

T3 - Tumor >5 cm

T4 - Tumorausdehnung auf Brustwand/ Haut

- T 4a - Brustwand
- T 4b - Hautödem/Ulzeration
- T 4c - 4a und 4b
- T 4d - Inflammatorisches Karzinom

#### **N – Lymphknoten**

N1 Beweglich axillär

- pN1mi Mikrometastasen  
>0,2 mm  $\leq 2$  mm
- pN1a 1 -3 axilläre
- pN1b A.mammaria interna, klinisch nicht erkennbar
- pN1c pN1a und pN1b

N2a Fixiert axillär	pN2a	4 -9 axilläre
N2b A.mammaria interna, klinisch erkennbar	pN2b	A.mammaria interna ohne axilläre Metastasierung, klinisch erkennbar
N3a Infraklavikulär	pN3a	>10 axilläre oder infraklavikuläre LK
N3b Axillär und A.mammaria interna, klinisch erkennbar	pN3b	a) Axillär und A.mammaria interna, klinisch erkennbar oder b) >3 axilläre und A.mammaria interna, klinisch nicht erkennbar
N3c Supraklavikulär	pN3c	Supraklavikulär

### M – Fernmetastasen

M0 Keine Fernmetastasen

M1 Nachweis von Fernmetastasen

### Stadiengruppierung des Mammakarzinoms nach UICC, TNM (6.Auflage)

<b>Stadium 0</b>	Tis	N0	M0
<b>Stadium I</b>	T1	N0	M0
<b>Stadium IIa</b>	T0, T1	N1	M0
	T2	N0	M0
<b>Stadium IIb</b>	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
<b>Stadium IIIa</b>	T0,T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
<b>Stadium IIIb</b>	T4	N0, N1, N2	M0
<b>Stadium IIIc</b>	Jedes T	N3	M0
<b>Stadium IV</b>	Jedes T	Jedes N	M1

Tab.1: UICC-Stadiengruppierung

Anmerkung: T1 schließt T1mic ein; isolierte Tumorzellen oder kleine Cluster von Zellen in den Lymphknoten  $\leq 0,2\text{mm}$  zeigen typischerweise keine metastatische Aktivität (Wittekind et al., 2003).

Als ergänzende Prognosefaktoren müssen am Tumorgewebe bestimmt werden:

- die **Hormonrezeptoren** (für Östrogen und Progesteron):  
ein Anteil  $>10\%$  hormonreaktiver Zellen ist als positiv zu bewerten
  
- der **Differenzierungsgrad** (Grading)
  - G1 - gut differenziert
  - G2 - mäßig differenziert
  - G3 - gering differenziert
  
- das **Oberflächenantigen HER2/neu** ( **H**uman **e**pidermal growth factor receptor, typ **2**); der Status wird immunhistochemisch bestimmt und nach dem folgenden Score ausgewertet:
  - 0 - nicht exprimiert (negativ)
  - 1+ - schwach exprimiert (negativ)
  - 2+ - mittelstark exprimiert (fraglich positiv)
  - 3+ - stark exprimiert (positiv)Der Status gilt als positiv bei einem Score von 3+ oder wenn bei einem Score von 2+ mit der Methode nach FISH (**F**luoreszenz in **s**itu **H**ybridisierung) die Positivität nachgewiesen wird.
  
- das **L-Kriterium**: Lymphgefäßinvasion; gibt darüber Auskunft, ob Krebszellen in Lymphbahnen eingebrochen sind.
  
- die **V-Kategorie**: Veneninvasion; beschreibt Tumorzellembolien in peri- und/oder intratumoralen Venen.

## Risikoklassifikation

Auf der 9. Internationalen Konferenz zur Primärtherapie des frühen Mammakarzinoms in St. Gallen 2005 wurde die Risikoeinstufung erweitert. Seitdem

wird neben dem niedrigen Risiko zwischen einem mittleren und einem hohen Risiko unterschieden.

	<b>Hormonsensibel = ER/PR-positiv</b>	<b>Nicht hormonsensibel = ER/PR-negativ</b>
<b>Niedriges Risiko</b>	N0 plus alle Faktoren: <ul style="list-style-type: none"> <li>- pT ≤ 2 cm</li> <li>- G1</li> <li>- Alter ≥35</li> <li>- keine vaskuläre Invasion</li> <li>- HER2- negativ</li> </ul>	
<b>Mittleres Risiko</b>	N0 plus ein Faktor: <ul style="list-style-type: none"> <li>- pT &gt; 2 cm oder</li> <li>- G 2/3 oder</li> <li>- Alter &lt;35</li> </ul> Oder <ul style="list-style-type: none"> <li>- N+(1-3 positive Lymphknoten)</li> <li>- keine vaskuläre Invasion</li> <li>- HER-2 negativ</li> </ul>	N0 plus ein Faktor: <ul style="list-style-type: none"> <li>- pT &gt; 2 cm oder</li> <li>- G 2/3 oder</li> <li>- Alter &lt;35</li> </ul> Oder <ul style="list-style-type: none"> <li>- N+(1-3 positive Lymphknoten)</li> <li>- keine vaskuläre Invasion</li> <li>- HER-2 negativ</li> </ul>
<b>Hohes Risiko</b>	N+ (≥ 4 positive Lymphknoten) Oder N+ (1-3 positive Lymphknoten) <ul style="list-style-type: none"> <li>- Extensive vaskuläre Invasion</li> <li>- HER-2 positiv</li> </ul>	N+ (≥ 4 positive Lymphknoten) Oder N+ (1-3 positive Lymphknoten) <ul style="list-style-type: none"> <li>- Extensive vaskuläre Invasion</li> <li>- HER-2 positiv</li> </ul>

*Tab.2: Risikoklassifikation bei Mammakarzinom*

(Jänicke et al., 2005)

## **4. Diagnostik des Mammakarzinoms**

### **4.1 Klinischer Befund**

#### **4.1.1 Selbstuntersuchung**

Die exakte Anleitung zur Selbstuntersuchung der Brust, die einmal im Monat durchgeführt werden sollte, ist die wichtigste Voraussetzung für ein gutes Ergebnis. Sie besteht aus Inspektion und Palpation.

#### **4.1.2 Anamnese**

Um im Rahmen der Brustdiagnostik prädisponierende Risikofaktoren zu erkennen, sind die Familienanamnese, die Reproduktionsanamnese und die Medikamentenanamnese, insbesondere mit den Einnahmezeiträumen von Steroidhormonen, von besonderem Interesse. Weiterhin werden die persönliche Krankengeschichte, die aktuellen Veränderungen der Brust sowie die letzte gynäkologische Untersuchung eruiert.

#### **4.1.3 Inspektion**

Im Rahmen dieser Untersuchung werden Größe, Kontur- und Hautveränderungen der Mammae erfasst.

#### **4.1.4 Palpation**

Etwa 10-15% der Mammakarzinome sind mammographisch nicht sichtbar, so dass der Palpation in der Diagnostik eine wichtige Rolle zukommt. Die Untersuchung wird nach einem vorgegebenen Schema durchgeführt. Dabei sollten folgende Parameter erfasst werden: Hautbeschaffenheit, Konsistenz und Struktur des Drüsengewebes, Schmerzhaftigkeit, Knoten (mit ihrer Seitenlokalisierung, Lage, Größe, Durchmesser, Form, Konsistenz und Verschieblichkeit). Dazu kommen eine Beurteilung des Mamillen-Areolen-Komplexes, der Axilla und der übrigen Lymphabflussgebiete der Mamma.

## 4.2 Apparativ-technische Verfahren

### 4.2.1 Mammographie

Von den diagnostischen Verfahren ist die Röntgenmammographie die Methode der Wahl zur Erkennung präinvasiver Vorstufen und kleiner präklinischer Mammakarzinome. Ein Vergleich mit der Spontaninzidenz von 9% lässt das Strahlenrisiko für Frauen in einem Alter ab 50 Jahren vernachlässigbar erscheinen. Jüngere Frauen tragen ein höheres Strahlenrisiko als solche, die später im Leben bestrahlt werden. Diese Tatsachen führten zu Screeninguntersuchungen, die inzwischen auch in Deutschland für Frauen im Alter von 50 bis 69 Jahren gesetzlich gesichert sind. Laut Konsens der Tagung der „International Agency for Research on Cancer“ (IARC) der „World Health Organisation“ (WHO) vom März 2002 lässt sich durch dieses Screening die Mortalität an Mammakarzinom um 35% senken.

Die Befundbeschreibung bei einem Herdbefund umfasst die Form, die Kontur und die Begrenzung, die Strahlendichte und die Größe der Läsion sowie ihre Lage in der Mamma. Bei der Beurteilung von Verkalkungen wird auf Anordnung (diffus, gruppiert), Verteilungsmuster des Kalkherdes, Größe und Einzelform der Kalkpartikel sowie die Dichte der Verkalkungen geachtet. Die Mammographieaufnahmen werden nach den Assessment-Kategorien des „American College of Radiology“ beurteilt, wie in der folgenden Tabelle zu sehen ist:

<b>BI-RADS</b>	<b>Befund</b>	<b>Karzinomrisiko in %</b>
0	Zusatzuntersuchung notwendig	
1	Nothing to comment on	
2	Gutartig	0
3	Wahrscheinlich gutartig, kontrollbedürftig	<2
4	Suspekt, abklärungsbedürftig	2-90
5	Karzinomverdächtig	>90

Tab.3: BIRADS-Kategorien  
(*Breast Imaging Reporting And Data System*)



Ein weiteres Anwendungsgebiet der Mammographie ist die Galaktographie – die Kontrastmitteldarstellung des Milchgangsystems. Diese Methode ist bei einer pathologischen Mamillensekretion indiziert.

#### 4.2.2 Mammasonographie

Als Indikationen für die Mammasonographie bei der Brustkrebsfrüherkennung gelten derzeit die weitere Abklärung aller mammographischen BIRADS-IV und -V-Befunde und die Unterstützung interkonventioneller Techniken in der Mammadiagnostik (minimalinvasive Diagnostik und präoperative Markierungen).

Mammasonographisch wird analog zum Vorgehen bei der Mammographie zwischen Verdichtungen und Herdbefunden unterschieden. Verdichtungen sind definitionsgemäß in einer Ebene, also zwei Dimensionen, Herdbefunde dagegen in zwei senkrecht zueinander stehenden Ebenen, dreidimensional, darstellbar. Die Beurteilung erfolgt nach Primär- und Sekundärkriterien. Die Primärkriterien beschreiben den Befund bezüglich Form, Begrenzung und Binnenstruktur. Die Sekundärkriterien sagen etwas über die retroumorale Schallfortleitung und die Vaskularisation des Befundes aus. Die Dignitätseinstufung erfolgt wie in der folgenden Tabelle dargestellt:

Klasse I	Unauffällig
Klasse II	Benigne erscheinende Befunde
Klasse III	Solide erscheinende Befunde, ausschließlich mit Benignitätskriterien, im Verlauf unverändert
Klasse IV	Abklärungsbedürftig
Klasse V	Malignitätsverdächtig

*Tab.4: Dignitätseinstufung bei Mammasonographie*

Vorteile bietet die Mammasonographie im Vergleich zu der Mammographie bei der Beurteilung von dichtem Brustdrüsengewebe (bei jungen Frauen).

### **4.2.3 MRT-Mammographie**

Die Indikationen für eine MRT-Untersuchung sind die Differentialdiagnose Fibroadenom versus Karzinom, multizentrisches/multifokales bzw. kontralaterales malignes Geschehen bei Verdacht auf Mammakarzinom oder nach Diagnosestellung, die Differentialdiagnose Narbe versus Rezidiv, die Untersuchung bei liegender Prothese und das CUP-Syndrom (Carcinoma of unknown primary). Die Befundkriterien zur Abgrenzung maligner und benigner Prozesse sind die Intensität, die Dynamik und die Form der Kontrastmittelaufnahme, die Dynamik der Kontrastmittelabgabe und die Form der Läsionen. Die Untersuchung kann mit und ohne Kontrastmittel durchgeführt werden. Die Kontrastmittel-MRT zeichnet sich mit einer sehr hohen Sensitivität und einer mäßigen Spezifität aus.

## **4.3 Materialgewinnung in der Mammadiagnostik**

### **4.3.1 Mammazytologie**

Material für diese Untersuchung wird mittels Sekretabstrich oder Feinnadelpunktion gewonnen. Die zytologische Befundung ist eine Beschreibung des Zellbildes, einschließlich der Angabe zur Qualität des Punktates bzw. Abstrichs.

Die routinemäßige Sekretzytologie und die zytologische Untersuchung von einfachen Zystenpunktaten sind heute obsolet. Die Zytologie ist als Methode zur Untersuchung von Brustbefunden begrenzt. Die Indikation der Feinnadelpunktion ist auf die Anwendung in Sonderfällen, z.B. Zystenpunktion, oder die Abklärung axillärer Befunde beschränkt.

### **4.3.2 Minimalinvasive Gewebeentnahme**

Die Aufgabe der minimalinvasiven Gewebeentnahme liegt darin, einen suspekten Befund der histologischen Abklärung zuzuführen, um anschließend ein aus onkologischer und chirurgisch-kosmetischer Sicht optimales Vorgehen zu planen. Im Allgemeinen stehen zwei Entnahmemethoden zur Verfügung: die Vakuumbiopsie und die Hochgeschwindigkeitsstanzbiopsie. Voraussetzung ist in jedem Fall eine optimale Lokalisation des suspekten Befundes mit Hilfe der Mammographie,

Sonographie oder MRT-Mammographie und Durchführung der Probeentnahme unter bildgebender Kontrolle, eventuell mit anschließender Dokumentation der Entnahmestelle und des entnommenen Präparates.

Die beim Vakuumbiopsiesystem zugrunde liegende Technologie verwendet Unterdruck und ein motorbetriebenes Hochgeschwindigkeitsrotationsmesser.

Bei der Stanzbiopsie wird mit Hilfe eines Mechanismus eine Biopsienadel mit großer Geschwindigkeit in das suspekte Gewebe geführt und wieder zurück befördert.

### **4.3.3 Offene Gewebeentnahme**

Falls eine histologische Sicherung mit minimalinvasiven Methoden nicht möglich ist, sollten suspekte Mammabefunde mittels offener Gewebeentnahme nach entsprechender präoperativer Markierung dem Pathologen zur Abklärung zugeführt werden. Am häufigsten verwendet wird eine Feinnadelmarkierung unter Mammographie- oder Sonographiekontrolle mit ausreichender Bilddokumentation des markierten Befundes und anschließender Präparatradiographie bzw.

–sonographie. Der operative Zugang wird unter Berücksichtigung onkologischer und kosmetischer Gesichtspunkte gewählt (Duda et al., 2004).

## **5. Therapie des Mammakarzinoms**

### **5.1 Operative Therapie**

#### **5.1.1 Brustershaltende operative Therapie (BET)**

Die brusterhaltende Chirurgie ist unter Beachtung der onkologisch definierten Indikationen als Standardtherapie etabliert. Etwa 70% aller Mammakarzinome können brusterhaltend operiert werden. Folgende Kriterien gelten heute als Kontraindikation zur BET:

- das inflammatorische Mammakarzinom
- das multizentrische Mammakarzinom
- das intramammäre Rezidiv bzw. Zweitmalignom
- eine ausgeprägte Lymphangiosis carcinomatosa

- eine ungünstige Tumor-Brust-Relation
- der ausdrückliche Wunsch der Patientin.

Die BET wird unter standardisierten, den onkologisch-chirurgischen Anforderungen entsprechenden Bedingungen durchgeführt. Primäres Ziel ist eine Resektion des invasiven Tumors im Gesunden. Der mikroskopisch gemessene Sicherheitsabstand zwischen Tumor und Resektionsrand sollte 1mm oder mehr für das invasive Karzinom bzw. die intraduktale Komponente betragen und 5 mm oder mehr für das DCIS. Bei über 50% der brusterhaltend operierten Frauen werden onkoplastische Eingriffe eingesetzt, um ein kosmetisch ansprechendes Ergebnis zu erzielen. Die rekonstruktiven Techniken umfassen Reduktionsplastiken und Wiederaufbau mit Eigen- oder Fremdmaterial. Grundsätzlich möglich sind eine Sofortrekonstruktion oder eine plastische Operation im Intervall.

### **5.1.2 Mastektomie**

Die modifiziert radikale Mastektomie wird immer dann durchgeführt, wenn ein brusterhaltendes Vorgehen nicht möglich ist. Es werden das gesamte Brustdrüsengewebe, die Haut, der Nippel-Areola-Komplex und die M.pectoralis-Faszie entfernt. Die Pektoralismuskulatur bleibt erhalten. Es bestehen folgende Indikationen:

- diffuse ausgedehnte Kalzifikationen vom malignen Typ
- ausgedehntes assoziiertes intraduktales Karzinom >4cm
- Multizentrität
- Inkomplette Tumorentfernung, auch nach Nachresektion
- Inflammatorisches Mammakarzinom
- Fehlende technische Möglichkeiten zur Nachbestrahlung nach BET
- Ablehnung der Nachbestrahlung
- Wunsch der Patientin

Auch nach einer Mastektomie ist ein Wiederaufbau möglich und jeder Patientin zu empfehlen.

### **5.1.3 Axilladisektion**

Die axilläre Lymphonodektomie ist Bestandteil des operativen Vorgehens beim invasiven Mammakarzinom. Standard stellt die Ausräumung der Level I und II dar, wobei mindestens 10 Lymphknoten entfernt und untersucht werden sollen.

Beim axillären Lymphknotenbefall stellt die operative Entfernung der Achsellymphknoten nicht nur eine diagnostische sondern auch eine therapeutische Maßnahme zur Minderung des Lokalrezidivrisikos dar.

Der Lymphknotenstatus hat eine wichtige prognostische Funktion und wird bei der Entscheidung zur weiteren Therapie berücksichtigt.

Die Axillaabklärung sollte bei allen Patientinnen mit einem invasiven, operablen Mammakarzinom durchgeführt werden.

### **5.1.4 Biopsie der Sentinel-Lymphknoten**

Der oder die Sentinel-Lymphknoten sind die ersten Lymphknoten im Lymphabfluss eines Mammakarzinoms mit der größten Wahrscheinlichkeit für einen metastatischen Befall.

Nach der aktuellen Empfehlung der Arbeitsgemeinschaft gynäkologische Onkologie e.V.(AGO) darf eine Biopsie der Sentinel-Lymphknoten bei folgenden Indikationen durchgeführt werden:

- klinisch und sonographisch nicht befallene Axilla
- Mammakarzinom T1 bis T2

Kontraindikationen sind:

- Voroperationen im Bereich der Mamma oder Axilla
- Inflammatorisches Mammakarzinom
- Klinisch suspekter axillärer Lymphknoten

Die Sentinel-Lymphknoten, auch Wächterlymphknoten genannt, werden präoperativ mit radioaktiven Kolloiden und/oder mit Farbstoffen mittels peritumorale Injektion markiert, mit Hilfe der Lymphoszintigraphie dargestellt und auf der Haut der Patientin gekennzeichnet. In Operationssaal werden die markierten Lymphknoten zuerst transkutan mit einer Handsonde identifiziert, anschließend operativ entfernt und zur

Schnellschnittuntersuchung abgegeben. Im Falle eines Befalls findet danach eine Axilladisektion statt.

Bei freien Wächterlymphknoten erfolgt keine Axilladisektion.

## **5.2 Adjuvante Therapie**

Sie umfasst alle postoperativen Maßnahmen, die geeignet sind, im Körper unentdeckt verbliebene Krebszellen zu vernichten.

### **5.2.1 Chemotherapie**

Aufgrund der Tatsache, dass zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des Mammakarzinoms in vielen Fällen bereits eine okkulte Metastasierung stattgefunden hat, wird die Erkrankung systemisch behandelt. Die Entscheidung ob und ggf. welche Chemotherapie angewendet werden sollte, ist von mehreren Faktoren abhängig: Stadieneinteilung der Erkrankung, Zugehörigkeit der Patientin zu einer der bereits aufgeführten Risikogruppen, Komorbiditäten. Empfohlen werden 3-4 Zyklen einer anthrazyklinhaltigen Chemotherapie. Standard ist eine Kombinationschemotherapie, bei der folgende Wirkstoffe vorkommen: Doxorubicin, Epirubicin, 5-Fluorouracil, Cyclophosphamid, Methotrexat, Adriamycin. In einigen Hochrisiko-Fällen sind taxanhaltige Chemotherapeutika indiziert.

### **5.2.2 Endokrine Therapie**

Alle Frauen mit Hormonrezeptor-positiven (Östrogen und/oder Progesteron)-Tumoren erhalten eine antihormonelle Behandlung für 5 Jahre. Bei postmenopausalen Frauen wird Tamoxifen - ein Östrogenrezeptorblocker oder ein Aromatasehemmer eingesetzt. Diese Substanz hemmt ein entscheidendes Enzym in der körpereigenen Östrogenproduktion .

Bei prämenopausalen Patientinnen ist Tamoxifen Medikament der Wahl. Aromatasehemmer sind kontraindiziert. Zusätzlich sollte bei Patientinnen unter 40 Jahren eine hormonelle Suppression der Ovarialfunktion mit GnRH-Analoga für 2 bis 3 Jahre durchgeführt werden.

### **5.2.3 Strahlentherapie**

Die Bestrahlung der betroffenen Brust nach BET ist obligatorisch. Nach Mastektomie besteht eine Indikation bei T3/T4-Tumoren und bei >3 befallenen Lymphknoten sowie bei unvollständiger Resektion und T2-Tumoren > 3 cm. Eine Bestrahlung der supraclavikulären Lymphabflusswege wird bei Nachweis von > 3 oder fixierten axillären Lymphknoten empfohlen. Die Strahlentherapie findet im Anschluss an eine eventuelle Chemotherapie statt.

### **5.2.4 Antikörper-Therapie**

Der erste humanisierte monoklonale Antikörper zur zielgerichteten Behandlung des HER-2/neu-überexprimierenden Mammakarzinoms ist seit Mai 2006 zur adjuvanten Behandlung im Anschluss an eine Operation und Standard-Chemotherapie (adjuvant oder neoadjuvant verabreicht) sowie Radiotherapie (falls erforderlich) zugelassen. Bereits seit August 2000 werden Patientinnen im metastasierten Stadium mit dem Antikörper allein oder in Kombination mit einem Chemotherapeutikum behandelt. Etwa 20 bis 25% der Brustkrebspatientinnen können aufgrund ihrer Tumorzelleigenschaften von dieser Therapie profitieren.

## **5.3 Neoadjuvante Therapie**

### **5.3.1 Neoadjuvante Chemotherapie (PST)**

Eine neoadjuvante Chemotherapie, auch primäre systemische Therapie (PST) genannt, führt zu einer verbesserten Operabilität bei primär inoperablen Tumoren, erhöht die Chance auf eine BET und erlaubt die Selektion einer individuellen Therapie entsprechend dem frühzeitigen Therapieeffekt. Eine PST ist indiziert bei:

- einem inoperablen Mammakarzinom
- einem inflammatorischen Mammakarzinom
- im Fall einer gesicherten Indikation zur adjuvanten Chemotherapie

Sie wird zunehmend auch bei operablen Mammakarzinomen eingesetzt. Eine Voraussetzung hierzu ist eine eindeutige Indikation für eine vergleichbare

postoperative Chemotherapie, die unmittelbar nach Diagnosestellung gestellt werden kann (Kaufmann et al., 2005). Falls unter der PST ein Tumorwachstum zu verzeichnen ist, sollte die Therapie unterbrochen und die Operation eingeleitet werden. Anschließend folgen stadiengerechte adjuvante Therapiemaßnahmen.

Bei einer klinisch kompletten Tumorremission (cCR) sollte die Operation mit dem Ziel einer histologisch bestätigten vollständigen Tumorremission (pCR) erfolgen. Um die operative Extirpation auch eines komplett zurückgegangenen Tumors zu ermöglichen, haben sich verschiedene Methoden zur prätherapeutischen Markierung bewährt. Die Lokalisation des Befundes kann mit Hilfe einer Zeichnung auf der Haut der Patientin auf einem Photo dokumentiert werden. Inzwischen stehen Markierungsclips zur Verfügung, die vor Beginn der Behandlung mittels einer Injektionsnadel unter Ultraschallkontrolle in den Tumor eingeführt und appliziert werden. Die Markierungsclips können mittels Mammographie und Sonographie der Mamma lokalisiert werden, so dass bei einem nicht mehr palpablen Tumor eine zusätzliche Nadelmarkierung praeoperativ stattfinden kann.

Im Rahmen der PST werden 4-6 Kurse Anthrazykline oder 4 Kurse Anthrazykline gefolgt von 4 Kursen Taxanen verabreicht.

### **5.3.2 Primäre endokrine Therapie**

Eine primäre endokrine Therapie kann bei postmenopausalen Patientinnen mit stark hormonempfindlichem Tumor in Betracht gezogen werden, wenn eine allgemeine oder lokale Inoperabilität besteht und die Patientin keine Chemotherapie erhalten kann oder will.

### **5.4 Therapie des metastasierten Mammakarzinoms**

Die Brustkrebserkrankung im metastasierten Stadium gilt weiterhin als nicht heilbar. Durch die verbesserten Therapieoptionen hat sie inzwischen häufig einen chronischen Verlauf. Die Ziele der palliativen Maßnahmen sind Erhaltung der Lebensfähigkeit für möglichst lange Zeit bei gleichzeitig guter Lebensqualität.

Die Therapie der Wahl bei einem positiven Rezeptorstatus ist die endokrine Therapie. Angewandt werden aber auch die Chemotherapie als Mono- oder Polychemotherapie, die Bestrahlung, die Antikörpertherapie in Abhängigkeit von



Lokalisation und Anzahl der Metastasen und dem Allgemeinzustand der Patientin. Die operative Entfernung von Solitärmetastasen im Gesunden wird angestrebt. Positiv auf die Lebensdauer wirkt auch die Entfernung des Primärtumors in der metastasierten Situation. Symptomatische, komplementäre und alternative Therapieoptionen finden ebenfalls Anwendung.

## **6. Nachsorge des Mammakarzinoms**

Ziele der Nachsorge sind die frühzeitige Entdeckung von Rezidiven und Metastasen, die eventuell einer operativen und/oder medikamentösen Behandlung zugeführt werden können, um eine Verminderung der Morbidität und Erhaltung der Lebensqualität ermöglichen zu können. Die Untersuchungen, die in regelmäßigen, vorgeschriebenen Abständen stattfinden, dienen insbesondere der Entdeckung von Rezidiven in der betroffenen Brust nach BET, lokalen und lokoregionalen Rezidiven nach Mastektomie, kontralateralen Tumoren der Mamma oder anderen Sekundärneoplasien (Colon, Endometrium, Knochen).

Im Rahmen der Nachsorge sollten die Patientinnen auch eine psychosoziale Beratung und Unterstützung erfahren, die zu einer erheblichen Steigerung der Lebensqualität, insbesondere in der metastasierten Situation, beitragen kann.

## **7. Tumorregression unter PST**

Die PST ist heute eine Option für alle Mammakarzinom-Patientinnen, für die bereits nach Abschluss der Primär-Diagnostik sicher entschieden werden kann, dass eine Chemotherapie grundsätzlich notwendig ist. Rezidivfreies und Gesamtüberleben nach einer adjuvanten und neoadjuvanten Chemotherapie sind identisch (Fisher et al., 1998, Mauriac et al., 1999). Die BET-Rate kann durch die PST erhöht werden (van der Hage et al., 2001). Der Therapieeffekt kann bereits während der Behandlung in Form einer Tumorreduktion festgestellt werden.

Ein entscheidender Unterschied im Vergleich zu der adjuvanten Behandlung ist die Möglichkeit, die in-vivo-Effekte der Chemotherapie im Karzinomgewebe anhand des histologisch aufgearbeiteten Präparates zu beobachten und zu beurteilen. Dies

fürte zwangsläufig zur Feststellung, dass offensichtlich unterschiedlich ausgeprägte Veränderungen im Tumorgewebe zu Tage treten. Es entstand der Begriff der Tumorregression.

Eine auch heute gängige semiquantitative Bewertung der Tumorregression am Resektat des Mammakarzinoms nach PST entwickelte H.P. Sinn im Jahr 1994. Um den histologischen Regressionsgrad zu beurteilen, definierte er einen Regressionsscore :

Regressionsgrad	Definition
0	Kein Effekt
1	Vermehrte Tumorsklerose mit herdförmiger resorptiver Entzündung und/oder deutliche zytopatische Effekte
2	Weitgehende Tumorsklerose mit nur fokal nachzuweisendem, evtl. auch multifokalem, minimalem invasivem Resttumor
3	Kein invasiver Resttumor
4	Kein Resttumor

*Tab.5: Regressionsgrading nach Sinn*

Er konnte feststellen, dass die Tumorregression nach PST von mehreren Faktoren abhängig ist. Dazu gehören der Tumortyp, das Ausmaß der in-situ-Komponente, der Differenzierungsgrad und die Tumor-Stroma-Relation. Zur Beurteilung eines Resektats waren im Einzelfall die Kenntnis der klinischen Tumorgröße, der prätherapeutischen Histologie und der klinischen Response erforderlich.

Es wird deutlich, dass unterschieden werden muss zwischen der therapiebedingten Reduktion des Tumorzellgehaltes und der Reduktion der gesamten Tumorgröße. Diese Parameter sind aufgrund der biologischen Heterogenität der Mammakarzinome, insbesondere in Bezug auf die Tumor-Stroma-Relation, bei der postoperativen Einschätzung des Therapieeffekts getrennt zu berücksichtigen (Sinn et al., 1994).

Vergleichbare Erfahrung machte das Team um I.D. Miller und S. Payne, die ein Regressionsgrading entwickelt haben, dessen Basis der Tumorzellverlust als Antwort auf die PST darstellt:

Grad 1	Keine Veränderung oder nur geringe Alterationen von karzinomatösen Einzelzellen ohne Reduktion der Gesamtzellularität
Grad 2	Geringer Verlust von Tumorzellen bei insgesamt noch hoher Zellularität; Abnahme der Zellularität bis zu 30%
Grad 3	Abnahme der Zellularität von 30-90%
Grad 4	Tumorzellverlust mehr als 90%
Grad 5	Keine invasiven Karzinomzellen erkennbar. Residuelles DCIS wird nicht berücksichtigt.

*Tab.6: Regressionsgrading nach Miller/Payne*

Grad 1-4 = partielle pathologische Response

Grad 5 = komplette pathologische Response

Als Hauptanzeichen für einen Tumorzellschaden wird bei diesem Regressionsgrading der Verlust an Zellularität angesehen und in die Einstufung einbezogen. Auch bei diesem Score korreliert der Grad an Regression nicht immer mit einer adäquaten klinischen Größenabnahme des Tumors, da diese vom Stroma-Anteil im Gewebe abhängig ist. In einer Studie aus dem Jahr 2003, in der bei 170 Patientinnen das Regressionsgrading nach Miller/ Payne im Anschluss an eine PST bestimmt wurde, konnte ein klarer Zusammenhang zwischen krankheitsfreier 5-Jahres-Überlebensrate und Grad der Regression festgestellt werden. Als weitere unabhängige Indikatoren für eine gute Prognose zeichneten sich der negative Rezeptorstatus und der negative histologische Lymphknotenstatus ab (Ogston et al., 2003).

## **8. Patienten und Methoden**

### **8.1 Datenerhebung**

Im Zeitraum von Januar 2000 bis August 2005 wurden in der gynäkologischen Abteilung des MHE insgesamt 435 Mammakarzinom-Erkrankungen diagnostiziert und behandelt.

In einer retrospektiven Studie wurden 118 Patientinnen evaluiert, die nach Diagnosestellung einer PST und einer operativen Therapie unterzogen wurden.

Einschlusskriterium für das Kollektiv war eine in der Abteilung histologisch gesicherte Mammakarzinom-Diagnose, anschließend komplett durchgeführte PST und operative Sanierung der erkrankten Brust mit histologischer Beurteilung durch das Institut für Pathologie Bonn-Duisdorf (Leitung Prof. Dr. Bollmann) mit TNM-Stadieneinteilung. Ebenfalls ein Einschlusskriterium war der retrospektiv durchgeführte Vergleich der Regressionsgradings nach Sinn und nach Miller/Payne in den Gewebeproben aller 118 Fälle nach Chemotherapie, sowie die zusätzliche Bestimmung der Tumorzellreduktion im Tumor-Resektat in %-Anteil durch einen Facharzt für Pathologie (Dr. H. Griefingholt, Institut für Pathologie Bonn-Duisdorf).

Ausschlusskriterien waren eine praeoperativ nicht komplettierte PST und nicht vollständig vorliegende Krankenakten, um die Erhebung aller Daten zu ermöglichen. Zusätzlich zu der Tumorstadieneinteilung prae- und postoperativ wurden Hormonrezeptorstatus, Histologie, Menopausenstatus, Lokalisation des Mammakarzinoms und Alter der Patientinnen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung erfasst.

### **8.2 Probeentnahmen und Fixierung**

Bei allen Patientinnen wurden nach Aufklärung, Einverständniserklärung und Mammographie vom suspekten Mammatumor mehrere (3-5) Gewebestanzungen unter sterilen Bedingungen in Lokalanästhesie entnommen. Hierzu wurde das Hochgeschwindigkeitsbiopsiegerät MAGNUM der Firma BARD (Herstellungsjahr 2000) verwendet. Die damit gewonnenen Gewebestanzungen in Formaldehyd-Lösung

fixiert. Noch am Entnahmetag wurden die Proben in das Institut für Pathologie Bonn-Duisdorf zur histologischen Aufarbeitung transportiert.

Am folgenden Arbeitstag erfolgte die Übersendung des histologischen Befundes per Fax. Der endgültige Befund, einschließlich Hormonrezeptorbestimmung erfolgte in der Regel nach noch weiteren 2 bis 3 Arbeitstagen.

### 8.3 Planen und Durchführen der PST

Nach der histologischen Sicherung der Diagnose Mammakarzinom erfolgten Staginguntersuchungen, um das Stadium der Erkrankung praetherapeutisch zu erfassen.

Diese Untersuchungen beinhalteten Mammographie und Mammasonographie beidseits, Abdomensonographie, Röntgen-Thorax-Aufnahme, Bestimmung vom Tumor-Marker CA 15-3 im Blut, Knochenszintigraphie und Echokardiographie.

Die Mammasonographie wurde mit einem Gerät der Firma GE, Modell Logiq 500, Herstellungsjahr 2000 mit dem 9MHz -Schallkopf durchgeführt.

Anschließend wurden die Patientinnen nach Aufklärung einer standardisierten (in der Regel ambulanten) Chemotherapie nach der jeweils aktuellen Empfehlung der AGO-Organkommission „Mamma“ unterzogen.

Die Chemotherapie wurde alle 3 Wochen nach folgenden, für den entsprechenden Zeitpunkt empfohlenen Schemata verabreicht:

4 x **Epirubicin** 90 mg/m<sup>2</sup> + **Cyclophosphamid** 600mg/m<sup>2</sup>

oder

6 x 5- **Fluoruracil** 600 mg/m<sup>2</sup>+ **Epirubicin** 100 mg/m<sup>2</sup> + **Cyclophosphamid** 600 mg/m<sup>2</sup>

oder

4 x **Novantron** (Mitoxantron) 12 mg/m<sup>2</sup> + **Cyclophosphamid** 600 mg/m<sup>2</sup>

oder

6 x **Epirubicin** 100 mg/m<sup>2</sup> + **Taxotere** (Docetaxel) 100 mg/m<sup>2</sup>

oder

6 x 5-**Fluoruracil** 600 mg/m<sup>2</sup> + **Novantron** (Mitoxantron) 12 mg/m<sup>2</sup> +  
**Cyclophosphamid** 600 mg/m<sup>2</sup>

oder

4 x **Novantron** (Mitoxantron) 12 mg/m<sup>2</sup> + **Cyclophosphamid** 600 mg/m<sup>2</sup>

oder

3 x **5- Fluoruracil** 600 mg/m<sup>2</sup> + **Epirubicin** 100 mg/m<sup>2</sup> + **Cyclophosphamid** 600 mg/m<sup>2</sup>  
gefolgt von

3 x **Taxotere** (Docetaxel) 100 mg/m<sup>2</sup>

Anzumerken ist, dass die Substanz Epirubicin eine nicht zu vernachlässigende Kardiotoxizität als Nebenwirkung aufweist, die mit einem beim Myokard relativ gering ausgeprägten Schutzmechanismus zur Bekämpfung von freien Radikalen zu erklären ist (Hortobagyi, 1997). Aus diesem Grund wurde in zehn Fällen, in denen die Patientinnen schwerwiegende kardiale Vorerkrankungen oder Multimorbidität aufwiesen, Epirubicin durch das deutlich weniger kardiotoxische Mitoxantron ersetzt, um das Risiko für die Patientinnen zu minimieren.

Als Begleitmedikation wurden Dexamethason, Mesna, Ondansetron, Dolasetron und Aprepitant verabreicht.

#### **8.4 Präoperatives Staging**

Nach Komplettieren der Chemotherapie wurden die Patientinnen einer erneuten Staginguntersuchung unterzogen, in der die aktuelle Tumorgroße mittels klinischer Untersuchung, Sonographie und Mammographie erfasst wurde. Zusätzlich wurde eine erneute Tumor-Marker-Bestimmung durchgeführt.

#### **8.5 Operative Therapie**

Die operative Therapie wurde in erster Linie nach onkologischen und in zweiter Linie nach kosmetischen Gesichtspunkten durchgeführt. Der Tumor wurde, mit Ausnahme von 6 Fällen mit Haut- bzw. Thoraxwandbeteiligung, im Gesunden entfernt. Eine standardisierte Axilladissektion der betroffenen Seite fand ebenfalls statt.

#### **8.6 Histologische Untersuchung am Tumorresektat**

Intraoperativ wurde der Tumor per Schnellschnittuntersuchung im Institut für Pathologie Bonn-Duisdorf erstmalig beurteilt, der Befund wurde telefonisch in den

Operationssaal weitergegeben, so dass erforderlichenfalls eine Nachresektion stattfinden konnte. Das übrige Untersuchungsmaterial (Axillafett, Lymphknoten und ggf. Nachresektat) wurde in Formaldehydlösung fixiert und zur histologischen Untersuchung abgegeben. Anhand des gesamten Untersuchungsmaterials wurde ein Tumorstadium nach der TNM-Klassifikation erstellt.

Im Falle einer R1-Resektion, die erst nach Beenden des operativen Eingriffs (nicht mehr unter Schnellschnitt-Bedingungen) festgestellt wurde, folgte eine Nachresektion (außer bei Z.n. Mastektomie).

## **8.7 Bestimmung der Regression**

Retrospektiv wurde im Frühjahr 2006 im Patientinnenkollektiv eine Bestimmung der Tumorregression im Tumorresektat durchgeführt. Hierzu wurde jeweils das Regressionsgrading nach Sinn (Sinn et al., 1994) und das nach Miller/Payne (Ogston et al., 2003) angewandt. Ein Facharzt für Pathologie (Dr. H. Griefingholt, Institut für Pathologie Bonn-Duisdorf) bestimmte beide Regressiongradings und zusätzlich die Tumorzellreduktion in %-Anteil an den vorliegenden Schnittpräparaten. Die Tumorzellen von der Stanzbiopsie wurden mit den Zellen im Resektat nach PST verglichen. Alle Untersuchungen am Stanzmaterial und an den Resektaten zum Zwecke dieser Arbeit wurden von Dr. H. Griefingholt allein durchgeführt, um die Interobserver-Ungenauigkeit durch Vorbefunde von mehreren Pathologen auszuschließen.

## **8.8 Statistik**

### **8.8.1 Deskriptive Statistik**

Bei den vorliegenden Daten handelt es sich um nominal-, ordinal- und intervallskalierte Daten. Die Parameter „Menopause“, „Östrogen- und /oder Progesteronrezeptor“ z. B. stellen eine Nominalskala dar. Zu den Daten, welche einer Ordinalskala genügen, gehören z. B. die Einteilungen der histologischen Klassifikationen, TNM-Klassifikation, das Grading, die Stadieneinteilung nach UICC und die Regressionsgradings nach Miller/Payne und nach Sinn. Die Daten des

Alters, der verschiedenen Tumorgrößen, der Zellreduktion und der Höhe des Tumormarkers CA 15-3 genügen einer Intervall- bzw. Absolutskala.

Anhand der Maßzahlen, welche einer Intervall- bzw. Absolutskala angehören, werden die jeweiligen arithmetischen Mittelwerte mit dem Standardfehler des Mittelwertes (S.E.M.) und die Standardabweichung der Stichprobe ermittelt. Der Standardfehler des Mittelwertes dient als Maß für die Unsicherheit der Schätzung des arithmetischen Mittelwertes. Mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov-Testes wird für die intervallskalierten Daten getestet, ob sie einer Normalverteilung genügen. Er berechnet die maximale Distanz zwischen den Daten und der idealen kumulierten Häufigkeit. Der p-Wert als Signifikanz dieser Abweichung entspricht der Wahrscheinlichkeit des Auftretens dieses Wertes unter der Annahme, dass es sich bei den Daten um eine normalverteilte Grundgesamtheit handelt. Ein hoher p-Wert spricht also für eine Normalverteilung. Die intervallskalierten Daten Tumormarker CA 15-3 prae- und postoperativ, die Tumorgröße im Ultraschall vor und nach Chemotherapie, die Tumorreduktion im Ultraschall durch die Chemotherapie und die Tumorgröße in der Mammographie vor der Chemotherapie zeigen Normalverteilung, das Alter, die Tumorgröße in der Mammographie nach der Chemotherapie, die Tumorreduktion in der Mammographie durch die Chemotherapie, der prozentuale Anteil der Tumorreduktion im Ultraschall durch die Chemotherapie, die Größe des Operationsresektates und die Daten für die Zellreduktion sind nicht normalverteilt. Bei den nominal- und ordinalskalierten Daten werden die Häufigkeiten für das Vorkommen eines bestimmten Ereignisses in Absolutzahlen oder als relative Häufigkeiten in Prozent angegeben (Braeunig et al., 1994, Ramm, 1987).

### **8.8.2 Statistische Methoden**

Je nach Art der Daten erfolgen die Anwendung der verschiedenen statistischen Methoden und die statistische Auswertung. Die Signifikanz wird mit dem sogenannten p-Wert angegeben, wobei ein p-Wert  $<0,05$  als schwach signifikant definiert wird,  $p < 0,01$  als signifikant und  $p < 0,001$  als hochsignifikant.

In Abhängigkeit von der Anzahl der zu vergleichenden Variablen und dem Vorliegen der für einige Tests erforderlichen Normalverteilung der Stichprobengruppen werden



bei den intervallskalierten Daten verschiedene statistische Verfahren angewandt. Liegen zwei intervallskalierte, normalverteilte unabhängige Stichprobengruppen vor, so werden die Ergebnisse mit dem t-Test für unabhängige Stichproben miteinander verglichen, z. B. der Vergleich der Tumorgröße im Ultraschall nach Chemotherapie für die beiden Gruppen „ypT0“ und „ypT1-ypT4“. Sind die Varianzen der beiden Stichproben gleich (F-Test), so wird der homogene t-Test angewandt; bei Vorliegen heterogener Varianzen (Varianzen-Unterschiede der Stichproben sind im F-Test mit  $p < 0,05$  signifikant) werden die Prüfgröße  $t$  sowie die Zahl der Freiheitsgrade abweichend definiert und führen zu einem veränderten  $p$ -Wert, welcher für den heterogenen Fall Gültigkeit hat. Der t-Test ermittelt, ob zwischen den Mittelwerten zweier Messreihen ein signifikanter Unterschied besteht. Liegen zwei intervallskalierte, normalverteilte abhängige Stichprobengruppen vor, so wird der t-Test für abhängige Stichproben verwendet wie beim Vergleich der Tumorgröße im Ultraschall vor und nach der Chemotherapie. Liegen zwei nicht normalverteilte, abhängige Stichproben vor, wird der Wilcoxon-Test verwendet, z. B. beim Vergleich der Tumorgröße in der Mammographie vor und nach Chemotherapie.

Sind beim Vergleich zweier unabhängiger Stichproben nicht alle Voraussetzungen für den t-Test erfüllt, liegt z. B. keine Normalverteilung vor, dann wird der Vergleich mit dem U-Test (Mann-Whitney-Test) durchgeführt. Der U-Test arbeitet nicht wie der effektivere t-Test direkt mit den Messwerten, sondern mit Rangzahlen, d. h. die Messwerte werden in einer gemeinsamen aufsteigenden Reihe angeordnet und mit der entsprechenden Rangzahl versehen. Mit Hilfe der jeweiligen Summe der Rangzahlen beider Reihen werden die Prüfgrößen  $U_1$  und  $U_2$  ermittelt. Ist die kleinere der beiden Prüfgrößen kleiner oder gleich dem kritischen Tabellenwert  $U_0$ , so liegt mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit  $\alpha$  ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Stichproben vor. Es wird jedoch direkt eine Transformation auf Wahrscheinlichkeiten durchgeführt, indem der U-Wert in den Wert einer entsprechenden Normalverteilung umgerechnet wird. Bei der Auswertung wird jeweils die Signifikanz  $p$  für die zweiseitige Fragestellung zur Klärung der Frage, ob ein signifikanter Unterschied besteht, herangezogen. Nur in Ausnahmefällen wird der  $p_1$ -Wert für die einseitige Fragestellung bewertet (Braeunig et al., 1994, Harms, 1988, Ramm, 1987).

Um mehr als zwei Stichproben einer Messreihe, z. B. die Höhe des Tumormarkers CA 15-3 der jeweiligen Stadien nach UICC, miteinander zu vergleichen bzw. um vorab zu testen, ob zwischen den einzelnen Stichproben der Messreihe überhaupt Unterschiede zu erwarten sind, wird eine Varianzanalyse durchgeführt. Die Voraussetzungen zur Durchführung einer Varianzanalyse sind mit denen des t-Tests identisch, also Intervallskalierung, Normalverteilung und homogene Grundgesamtheit (Varianzgleichheit). Die Varianzgleichheit wird mittels des Barlett-Tests geprüft, welcher mit einem P-Wert unter 0,05 homogene Varianzen anzeigt. Die Varianzanalyse untersucht, ob die Mittelwerte der verschiedenen Stichproben sich unterscheiden. Liegen signifikante Unterschiede zwischen Stichproben vor, so werden Untergruppen gebildet, deren Stichproben homogen sind, d. h. deren Mittelwerte keine signifikanten Unterschiede aufweisen. Signifikante Unterschiede bestehen jedoch zwischen den gebildeten Untergruppen. Sind die Voraussetzungen für die Varianzanalyse nicht erfüllt, wird die gleiche Fragestellung mit Hilfe des Kruskal-Wallis-Tests untersucht. Dabei handelt es sich um ein parameterfreies Prüfverfahren für mehrere Stichproben, so dass die Daten nur ordinalskaliert sein müssen. Das Testverfahren gibt Auskunft darüber, ob zwischen den Stichproben Signifikanzen zu erwarten sind. Eine Einteilung in Untergruppen wie bei der Varianzanalyse erfolgt nicht. Der Kruskal-Wallis-Test wurde z. B. angewandt, um die Tumorgroße in der Mammographie nach der Chemotherapie (nicht normalverteilt) zu untersuchen.

Die nominalskalierten Daten wurden mit Hilfe von Kreuztabellen erfasst und miteinander verglichen. Kreuztabellen sind bivariate Häufigkeitsverteilungen und ermöglichen die Erkennung von Abhängigkeiten zwischen den untersuchten Variablen bzw. eine Aussage darüber, ob zwischen den Variablen signifikante Unterschiede bestehen. Ob zwischen den untersuchten Gruppen von Variablen Abhängigkeit oder signifikant Unabhängigkeit besteht, wird mit dem Chi-Quadrat-Test berechnet, welcher ein Maß für die Abweichung zwischen gemessenen und erwarteten Häufigkeitsverteilungen ist. Voraussetzung für die Anwendung des Chi-Quadrat-Tests ist, dass es sich um unabhängige Stichproben handelt. Dies ist bei den nominalskalierten Daten der Studie in allen Fällen gegeben. Ist der berechnete  $\chi^2$ -Wert gleich oder größer dem festgelegten Tabellenwert  $\chi_0^2$  (3,841), so liegt Unabhängigkeit der verglichenen Variablen vor. Hat die Prüfgröße  $\chi^2$  einen Wert

$\geq 3,841$ , so liegt mit  $p < 0,05$  ein signifikanter Unterschied zwischen den Variablen vor. Je höher der  $\chi^2$ -Wert, desto kleiner ist der p-Wert und desto höher ist entsprechend die Signifikanz. Außerdem wird der Kontingenzkoeffizient und Cramer's V ermittelt als Maß für den Grad der Abhängigkeit der untersuchten Variablen, wobei der Wert 0 völlige Unabhängigkeit und der Wert 1 strenge Abhängigkeit bedeutet. Besteht die Kreuztabelle nur aus 2 x 2 Variablen (Vierfeldertafel) wird zusätzlich der Fisher's Exact-Test durchgeführt, welcher genauer als der Chi-Quadrat-Test ist. Für  $p < 0,05$  gilt im Fisher's Exact-Test Unabhängigkeit bzw. signifikanter Unterschied zwischen den beiden verglichenen Variablen.

## **9. Ergebnisteil**

### **9.1 Status vor PST**

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden 118 Patientinnen mit einem histologisch gesicherten (Stanzbiopsie) Mammakarzinom untersucht. Die Patientinnen waren zwischen 29 und 79 Jahre alt und hatten ein mittleres Alter von 52,60 ( $\pm 1,00$ ) Jahren. 50 Patientinnen (42,37 %) befanden sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung vor der Menopause, die restlichen 68 Patientinnen (57,63 %) waren bereits postmenopausal. In 54 Fällen (45,8 %) fand sich rechtsseitig ein maligner Mammabefund, in 64 Fällen (54,7 %) wurde der Befund im Bereich der linken Brust lokalisiert. Bezogen auf die vier Quadranten fanden sich folgende Häufigkeiten: 57 x oben außen, 15 x oben innen und unten außen, 7 x unten innen, 4 x oben außen und oben innen, 2 x oben außen und unten außen, jeweils 1 x oben außen / unten innen und unten außen / unten innen. In 5 Fällen (4,42 %) wurde ein zentrales Mammakarzinom lokalisiert, in 11 Fällen (9,32 %) waren mehrere Bereiche betroffen. In 15 (12,7 %) Fällen lag Multizentrität vor. Multifokalität wurde nicht berücksichtigt.

### **Rezeptorstatus**

Bei 83 (70,34 %) Patientinnen fand sich ein östrogenrezeptor-positiver Befund. Entsprechend war der Östrogenrezeptor in 35 Fällen (29,66 %) negativ. Bei 60

(50,85 %) Patientinnen war der Progesteronrezeptor positiv und bei 58 (49,15%) Patientinnen negativ. Bei 58 Patientinnen (49,2 %) war das untersuchte maligne Gewebe östrogenrezeptor- und progesteronrezeptor-positiv. In 25 Fällen (21,2 %) war das Gewebe östrogenrezeptor-positiv und progesteronrezeptor-negativ, in 2 Fällen (1,7 %) fand sich nur ein positiver Befund bezüglich des Progesteronrezeptors und in 33 Fällen (28,0 %) waren die Befunde bezüglich der beiden untersuchten Rezeptoren negativ.

### **Histopathologischer Befund der Stanzbiopsie**

In 79 Fällen (66,95 %) fand sich ein invasiv duktales Karzinom. 18 Karzinome (15,25 %) waren invasiv lobulär. 1 (0,85 %) Karzinom war invasiv medullär. In 3 Fällen (2,54 %) lag ein muzinöses und in einem Fall ein mikropapilläres Karzinom vor. In 16 Fällen (13,56 %) fanden sich Mischtypen ( 8x duktulo-lobulär, 2x duktulo-medullär, 3x duktulo-tubulär, 2x tubulo-lobulär und 1x tubulo-duktulo-lobulär).

### **TNM-Klassifikation**

Es fanden sich folgende Häufigkeiten vor PST.

	<b>Häufigkeiten</b>	
	<b>Anzahl</b>	<b>Prozent</b>
cT1	34	28,81
cT2	66	55,93
cT3	10	8,48
cT4	8	6,78
cN0	74	62,71
cN1	43	36,44
cN2	1	0,85
cM0	115	97,46
cM1	3	2,54
cT1N0M0	26	22,03
cT1N1M0	7	5,93
cT2N0M0	43	36,44

cT2N1M0	22	18,64
cT2N2M0	1	0,85
cT3N0M0	3	2,54
cT3N1M0	6	5,09
cT4N0M0	1	0,85
cT4N1M0	6	5,09
cT1N0M1	1	0,85
cT3N1M1	1	0,85
cT4N1M1	1	0,85
Stadium I	26	22,03
Stadium IIA	50	42,37
Stadium IIB	25	21,19
Stadium IIIA	7	5,93
Stadium IIIB	7	5,93
Stadium IIIC	0	0,0
Stadium IV	3	2,54

*Tab.7: Häufigkeiten der TNM-Klassifikation und der Stadieneinteilung nach UICC vor Chemotherapie*

## Grading

Von den insgesamt 118 untersuchten Karzinomen waren 5 (4,24 %) gut differenziert (G1), 77 (65,25 %) mittelgradig (G2) und 36 (30,51 %) entdifferenziert (G3).

## CA 15-3

Der Tumormarker CA 15-3 lag vor PST im Mittel bei 26,89 ( $\pm$  3,20) mit einer Spanne zwischen 5,00 und 251,60. Bezogen auf die Stadien der Mammakarzinome vor der Chemotherapie fanden sich folgende Mittelwerte und Standardabweichungen:

Stadien vor Chemotherapie	Anzahl	CA 15-3 vor PST	
		Mittelwert	$\pm$ S.E.M.
Stadium I	26	21,31	3,36
Stadium IIA	50	19,77	1,76
Stadium IIB	25	31,65	9,05

Stadium IIIA	7	16,57	1,97
Stadium IIIB	7	75,27	32,17
Stadium IIIC	0		
Stadium IV	3	65,43	36,54

Tab.8: Mittelwerte des Tumormarkers CA 15-3 ( $\pm$  S.E.M.) bezogen auf die Stadieneinteilung nach UICC

Der Tumormarker CA 15-3 ist bei den Patientinnen der Stadien IIIB und IV höher als bei den Stadien I bis IIIA. Der beschriebene Unterschied ist jedoch nicht signifikant ( $p = 0,06402$ ).

## Chemotherapie

Die im vorangegangenen Kapitel „Patienten und Methoden“ aufgeführten verschiedenen Chemotherapieschemata wurden mit den folgenden Häufigkeiten angewandt.

Chemotherapie-Schemata	Häufigkeiten	
	Anzahl	Prozent
4 x NC	8	6,78
4 x EC	56	47,46
6 x ET	5	4,24
6 x FEC	39	33,05
3 x FEC, 3 x TAX	8	6,78
6 x FNC	2	1,70

Tab.9: Häufigkeiten der Chemotherapien

## 9.2 Status nach PST

### Operationsverfahren

Die im Vorfeld beschriebenen verschiedenen Operationsverfahren wurden bei den 118 untersuchten Patientinnen mit folgenden Häufigkeiten angewandt:

Operationsverfahren	Häufigkeiten	
	Anzahl	Prozent
BET + LAT (Latissimus-dorsi-Plastik)	53	44,91
BET	12	10,17
BET + Reduktionsplastik	23	19,49
BET + LAT + Reduktionsplastik	1	0,85
BET + anschl. Mastektomie	4	3,39
BET + anschl. Mastektomie + Reduktionsplastik	1	0,85
Mastektomie	17	14,41
Mastektomie + Reduktionsplastik	1	0,85
Teilmastektomie + LAT	2	1,70
subkutane Mastektomie + LAT	3	2,54
Subkutane Mastektomie + LAT+ Reduktionsplastik	1	0,85

Tab.10:Häufigkeiten der Operationsverfahren

## R0-Resektion

In 112 Fällen (94,9 %) wurde eine R0-Resektion durchgeführt und in 6 Fällen (5,1 %) eine R1-Resektion.

## Tumorgröße des Operationsresektates

Die Größe des Tumors im Operationsresektat lag im Mittel bei 17,85 mm ( $\pm$  1,43 mm). Für die Einteilung nach der ypT-Klassifikation ergeben sich die in Tabelle 11 angegebenen Mittelwerte. Es finden sich hochsignifikante Unterschiede ( $p = 0,0000000000000116$ ) bezüglich der Tumorgröße der Operationsresektate der 5 ypT-Einteilungen. So ist die mittlere Tumorgröße des Operationsresektates für die ypT0-Tumoren mit 7,89 mm ( $\pm$  3,74 mm) deutlich geringer als bei den ypT1 – ypT4-Tumoren.

	Anzahl	Tumorgroße Operationsresektat (mm)	
		Mittelwert	± S.E.M.
ypT0	18	7,89	3,74
ypT1	66	12,33	0,55
ypT2	24	26,96	1,61
ypT3	4	65,00	6,46
ypT4	6	45,00	9,75

*Tab.11: Mittelwerte der Tumorgroße des Operationsresektates  
bezogen auf die ypT-Klassifikation*

### TNM-Klassifikation nach PST

Nach erfolgter PST und nach Aufarbeitung der Operationsresektate fanden sich für die TNM-Klassifikation die in Tabelle 12 aufgeführten Häufigkeiten:

	Häufigkeiten	
	Anzahl	Prozent
ypT0	18	15,25
ypT1	66	55,93
ypT2	24	20,34
ypT3	4	3,39
ypT4	6	5,09
ypN0	81	68,64
ypN1	24	20,34
ypN2	7	5,93
ypN3	6	5,08
ypM0	115	97,46
ypM1	3	2,54
ypT0N0M0	14	11,86
ypT0N1M0	4	3,39
ypT1N0M0	49	41,53
ypT1N1M0	11	9,32
ypT1N2M0	4	3,39



ypT2N0M0	16	13,56
ypT2N1M0	3	2,54
ypT2N2M0	2	1,70
ypT2N3M0	3	2,54
ypT3N0M0	1	0,85
ypT3N1M0	2	1,70
ypT3N2M0	1	0,85
ypT4N1M0	2	1,70
ypT4N3M0	3	2,54
ypT1N0M1	1	0,85
ypT1N1M1	1	0,85
ypT4N1M1	1	0,85
Stadium 0	14	11,86
Stadium I	49	41,53
Stadium IIA	31	26,27
Stadium IIB	4	3,39
Stadium IIIA	9	7,63
Stadium IIIB	2	1,70
Stadium IIIC	6	5,08
Stadium IV	3	2,54

Tab.12: Häufigkeiten der TNM-Klassifikation und der Stadieneinteilung nach UICC nach PST

### Grading nach PST

4 Karzinome (3,70 %) waren gut differenziert (G1), 69 (63,89 %) mittelgradig (G2) und 35 (32,41 %) entdifferenziert (G3) bei einer Gesamtzahl von 108 Patientinnen. Bei 10 Patientinnen konnte nach PST kein Grading ermittelt werden.

### CA 15-3 postoperativ

Der Tumormarker CA 15-3 lag nach PST und nach operativer Versorgung im Mittel bei 26,68 ( $\pm$  1,50) mit einer Spanne zwischen 7,90 und 119,20. Bezogen auf die Stadien der Mammakarzinome nach PST fanden sich folgende Mittelwerte und Standardabweichungen:

Stadien nach PST	Anzahl	CA 15-3 postoperativ	
		Mittelwert	± S.E.M.
Stadium 0	14	19,58	2,09
Stadium I	49	26,24	2,18
Stadium IIA	31	26,11	2,24
Stadium IIB	4	29,15	4,45
Stadium IIIA	9	28,19	7,04
Stadium IIIB	2	33,35	12,05
Stadium IIIC	6	29,42	5,21
Stadium IV	3	55,50	31,85

Tab. 13: Mittelwerte des Tumormarkers CA 15-3 (± S.E.M.) bezogen auf die Stadieneinteilung nach UICC

Die in Tabelle 13 aufgeführten Mittelwerte des postoperativ ermittelten Tumormarkers CA 15-3 weisen keine signifikanten Unterschiede ( $p = 0,43646$ ) für die einzelnen Stadien auf.

### 9.3 Vergleich vor und nach PST

#### Tumorgröße

Inwieweit sich die Tumorgröße durch die PST verändert hat, zeigt die folgende Tabelle 14. Als Kriterium wird dazu die Einteilung in die T-Klassifikation herangezogen.

	cT1	cT2	cT3	cT4	Gesamt
ypT0	6	9	2	1	18
ypT1	22	40	4	0	66
ypT2	6	15	3	0	24
ypT3	0	2	0	2	4
ypT4	0	0	1	5	6
<b>Gesamt</b>	34	66	10	8	118

Tab. 14: Anzahl der T-Klassifikation vor und nach PST

In 18 Fällen (15,25 %) fand eine Regression zu ypT0 statt. Insgesamt wurde der Zustand durch die PST in 67 Fällen (56,78 %) verbessert, in 42 Fällen (35,59 %) wurde ein unveränderter Zustand (Stagnation) bezüglich der Tumorgröße bzw. der Einteilung in die T-Klassifikation beobachtet und in 9 Fällen (7,63 %) kam es zu einer Verschlechterung (Progression) bezogen auf die T-Klassifikation.

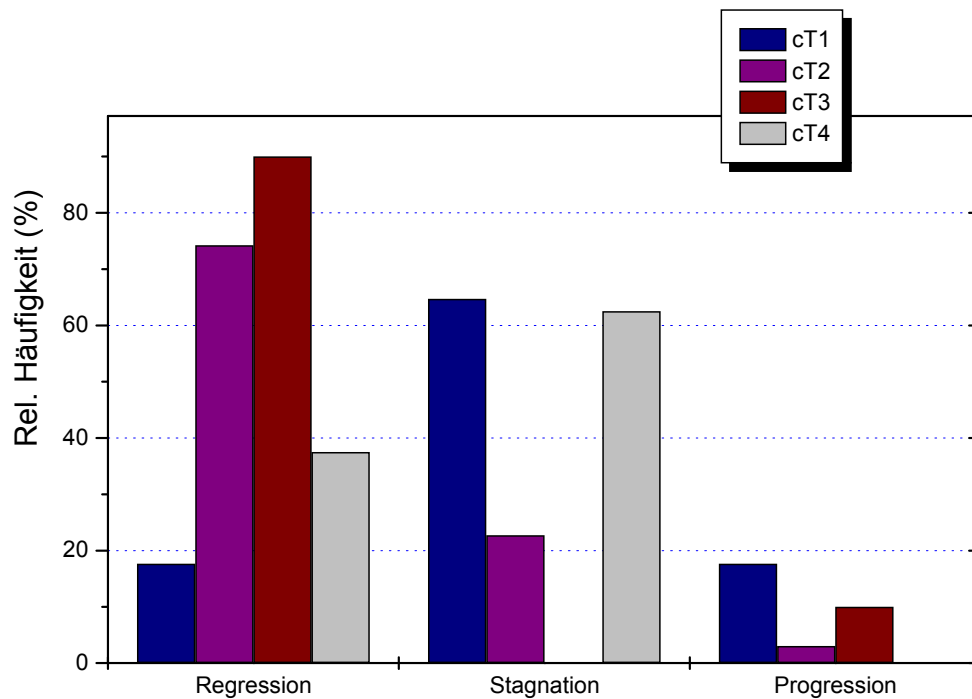


Abb.5: Rel. Häufigkeiten (%) der T-Klassifikation vor PST bezogen auf den Verlauf

## Lymphknotenstatus

Bezüglich des Lymphknotenstatus fanden sich die in Tabelle 15 aufgeführten Häufigkeiten. In 17 Fällen (14,41 %) konnte nach PST eine Regression verzeichnet werden. In 20 Fällen (16,95 %) fand sich nach PST und operativer Therapie ein schlechterer Lymphknotenstatus, in 81 Fällen (68,64 %) ist der Status des Lymphknotenbefalls vor und nach PST identisch.

	cN0	cN1	cN2	Gesamt
ypN0	64	16	1	81
ypN1	7	17	0	24

<b>ypN2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>0</b>	7
<b>ypN3</b>	<b>0</b>	<b>6</b>	<b>0</b>	6
<b>Gesamt</b>	74	43	1	118

Tab. 15: Anzahl der N-Klassifikation vor und nach PST

## Metastasierung

Vor und nach der PST fanden sich bei den 3 (2,54 %) Patientinnen Metastasen. Bei den restlichen 115 Patientinnen lagen zu keinem Zeitpunkt Anhaltspunkte für eine Metastasierung des Mammakarzinoms vor.

## Stadien nach UICC

Die Einteilung in die Stadien nach UICC bietet die Möglichkeit der gemeinsamen Betrachtung der Tumorgröße, des Lymphknotenbefalls und der Metastasierung. Die vor und nach PST gefundenen Häufigkeiten im Vergleich zeigt die folgende Tabelle 16.

Stadium nach PST	Stadium vor PST							Gesamt
	I	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IV	
<b>0</b>	<b>3</b>	<b>7</b>	<b>3</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	14
<b>I</b>	<b>17</b>	<b>25</b>	<b>7</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	49
<b>IIA</b>	5	<b>12</b>	<b>10</b>	<b>4</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	31
<b>IIB</b>	0	2	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	4
<b>IIIA</b>	1	4	0	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	9
<b>IIIB</b>	0	0	0	1	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	2
<b>IIIC</b>	0	0	3	0	3	<b>0</b>	<b>0</b>	6
<b>IV</b>	0	0	0	0	0	0	<b>3</b>	3
<b>Gesamt</b>	26	50	25	7	7	0	3	118

Tab. 16: Anzahl der Stadien nach UICC vor und nach PST

In 62 Fällen (52,54 %) konnte somit durch die PST eine Verbesserung des Tumorstadiums erreicht werden, in 14 Fällen (11,86 %) lag sogar das Stadium 0

nach Durchführung der PST vor. Bei 37 Patientinnen (31,36 %) konnte keine Veränderung des Tumorstadiums verzeichnet werden und in 19 Fällen (16,10 %) lag letztlich ein prognostisch schlechteres Tumorstadium vor, insbesondere verursacht durch die Entdeckung befallener Lymphknoten.

## Grading

Auch im Bereich des Differenzierungsgrades fanden sich in einigen Fällen Unterschiede vor und nach der PST. In den meisten Fällen (92 Fälle, 85,19 %) zeigte sich das Grading unverändert. In 9 Fällen (8,33 %) fand sich nach der PST ein höherer Differenzierungsgrad und in 7 Fällen (6,48 %) eine niedriger Differenzierungsgrad (G2 und G3).

Grading nach PST	Grading vor PST				
	G1	G2	G3	Gesamt	Prozent
G1	2	2	0	4	3,70
G2	3	61	5	65	63,89
G3	0	6	29	33	32,41
Gesamt	5	69	34	108	100

Tab.17: Anzahl der Differenzierungsgrade (Grading) vor und nach PST

## Chemotherapie

Im Folgenden wird aufgeführt, bei welchen Chemotherapie-Schemata Regression, Stagnation bzw. Progression des Mammakarzinoms zu verzeichnen waren.

### ***T-Klassifikation***

Als erstes werden die Veränderungen bezüglich der Tumorgröße bzw. die Veränderungen im Bereich der T-Klassifikation untersucht. Tabelle 18 zeigt die hierzu gefundenen Häufigkeiten.

Chemotherapie	T-Klassifikation			
	Regression	Stagnation	Progression	Gesamt
<b>4 x NC</b>	4	3	1	8
<b>4 x EC</b>	30	23	3	56
<b>6 x ET</b>	2	2	1	5
<b>6 x FEC</b>	25	11	3	39
<b>3 x FEC, 3 x TAX</b>	5	2	1	8
<b>6 x FNC</b>	1	1	0	2
<b>Gesamt</b>	67	42	9	118

*Tab. 18: Anzahl der Chemotherapieschemata in Bezug auf die Tumorveränderungen (T-Klassifikation)*

Somit finden sich folgende Regressionsraten der Chemotherapien bezüglich der T-Klassifikation:

<b>4 x NC</b>	50,00 %
<b>4 x EC</b>	53,57 %
<b>6 x ET</b>	40,00 %
<b>6 x FEC</b>	64,10 %
<b>3 x FEC, 3 x TAX</b>	62,50 %
<b>6 x FNC</b>	50,00 %

*Tab. 19.: Regressionsraten der Chemotherapien bezüglich T-Klassifikation*

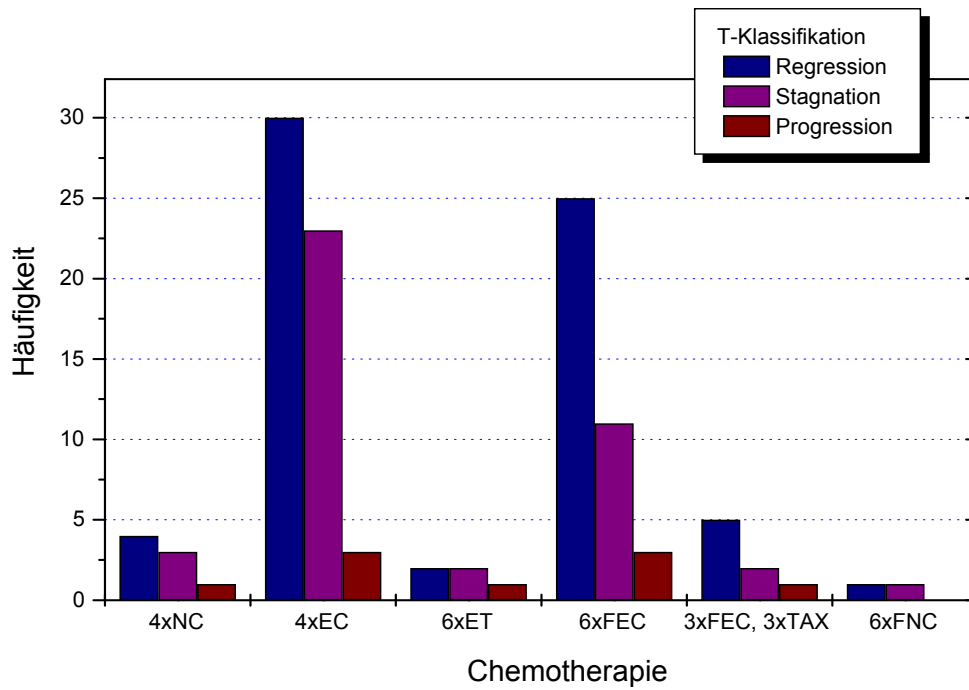


Abb.6: Häufigkeiten der Tumorveränderungen (T-Klassifikation) bezogen auf die verschiedenen Chemotherapie-Schemata

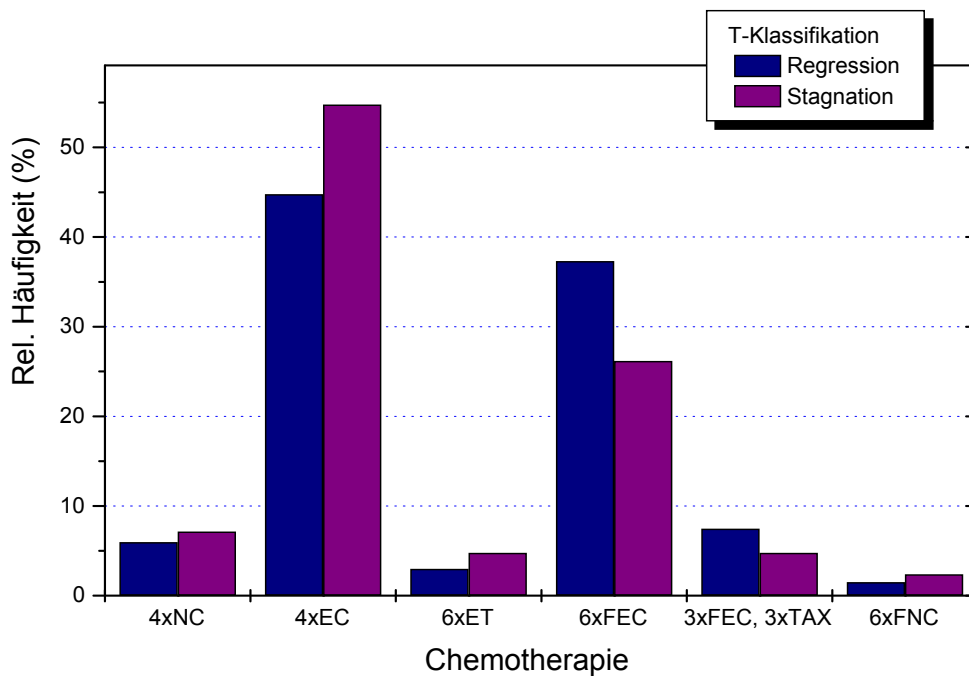


Abb.7: Rel. Häufigkeiten (%) der Tumorveränderungen (T-Klassifikation) bezogen auf die verschiedenen Chemotherapie-Schemata

Es finden sich beim Vergleich der verwendeten Chemotherapien keine signifikanten Unterschiede ( $p = 0,93006$ ) hinsichtlich der Regressions-, Stagnations- oder Progressionsraten (T-Klassifikation).

### **Stadien nach UICC**

Für die Stadien nach UICC finden sich folgende auf die Chemotherapien bezogene Häufigkeiten an Regression, Stagnation und Progression (Tabelle 20).

Chemotherapie	Stadien nach UICC			
	Regression	Stagnation	Progression	Gesamt
<b>4 x NC</b>	3	5	0	8
<b>4 x EC</b>	31	15	10	56
<b>6 x ET</b>	1	3	1	5
<b>6 x FEC</b>	23	10	6	39
<b>3 x FEC, 3 x TAX</b>	4	3	1	8
<b>6 x FNC</b>	0	1	1	2
<b>Gesamt</b>	62	37	19	118

*Tab.20: Anzahl der Chemotherapieschemata in Bezug auf die Stadien nach UICC*

Somit finden sich folgende Regressionsraten der Chemotherapien bezüglich der Stadien nach UICC:

<b>4 x NC</b>	37,50 %
<b>4 x EC</b>	55,36 %
<b>6 x ET</b>	20,00 %
<b>6 x FEC</b>	58,97 %
<b>3 x FEC, 3 x TAX</b>	50,00 %
<b>6 x FNC</b>	0,00 %

*Tab.21: Regressionsraten der Chemotherapien bezüglich der UICC- Stadien*

Auch beim Vergleich der Chemotherapie-Schemata hinsichtlich der Regressions-, Stagnations- oder Progressionsraten der Stadien nach UICC finden sich insbesondere aufgrund der Vielzahl der Schemata keine signifikanten Unterschiede ( $p = 0,38693$ ). Tendenziell zeigen „4 x EC“ und „6 x FEC“ die höchsten Regressionsraten.



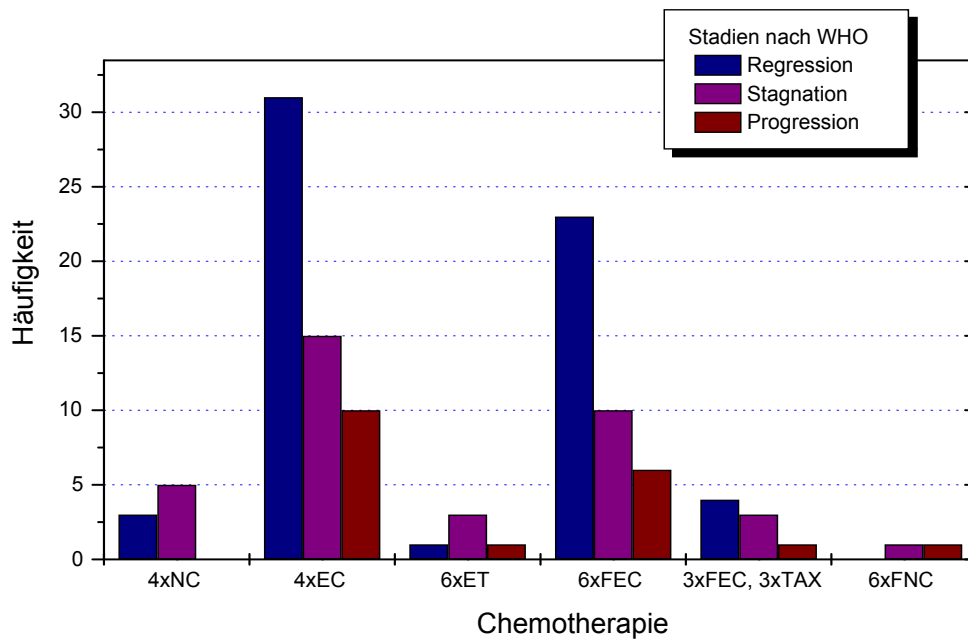


Abb.8: Häufigkeiten der Stadienveränderungen bezogen auf die verschiedenen Chemotherapie-Schemata

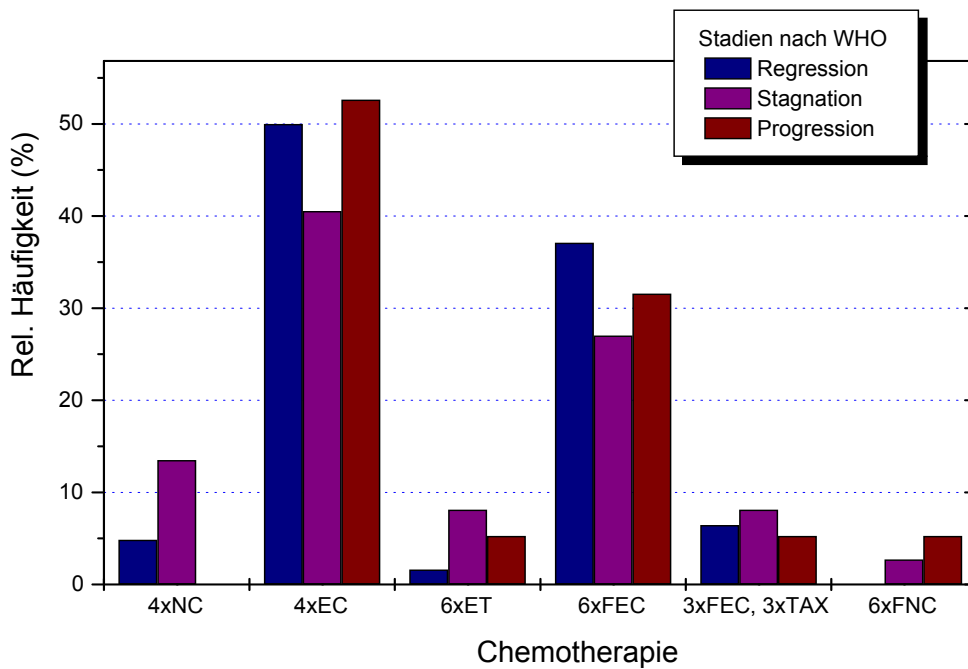


Abb.9: Rel. Häufigkeiten (%) der Stadienveränderungen bezogen auf die verschiedenen Chemotherapie-Schemata

## Menopause

50 Patientinnen befanden sich zu Beginn der Studie vor der Menopause und 68 Patientinnen nach der Menopause. Bei den prämenopausalen Frauen findet sich bei 31 Frauen (62 %) eine Regression bezüglich der T-Klassifikation, bei 16 (32 %) eine Stagnation und bei 3 Patientinnen (6 %) eine Progression des Tumors. Postmenopausal finden sich bei 36 Frauen (52,94 %) eine Regression, bei 26 Frauen (38,24 %) eine Stagnation und bei 6 Frauen (8,82 %) eine Progression hinsichtlich der Tumorgöße.

Betrachtet man die Veränderungen hinsichtlich der Stadien nach UICC, so finden sich bei den prämenopausalen Frauen in 28 Fällen (56 %) Regression, in 17 Fällen (34 %) Stagnation und in 5 Fällen (10 %) Progression. Bei den postmenopausalen Patientinnen finden sich ähnliche Verhältnisse: in 34 Fällen (50 %) Regression, in 20 Fällen (29,41 %) Stagnation und in 14 Fällen (20,59 %) Progression.

Die beschriebenen Unterschiede zwischen den beiden Gruppen „prae- und postmenopausal“ hinsichtlich der Veränderungen der T-Klassifikation und der Stadien nach UICC durch die PST sind nicht signifikant ( $p = 0,60$  und  $p = 0,30$ ).

## Östrogen- und Progesteronrezeptor

In den beiden folgenden Tabellen 22 und 23 wird zunächst aufgeführt, mit welchen Häufigkeiten im Rahmen der vorliegenden Studie Veränderungen durch die PST bei rezeptorpositiven bzw. rezeptornegativen Karzinomen bezogen auf die Tumorgöße (T-Klassifikation) und auf die Stadien nach UICC beobachtet werden konnten.

Rezeptoren	T-Klassifikation			
	Regression	Stagnation	Progression	Gesamt
ER+	40 (48,19 %)	34 (40,96 %)	9 (10,84 %)	83
ER-	27 (77,14 %)	8 (22,86 %)	0	35
PR+	26 (43,33 %)	28 (46,67 %)	6 (10,00 %)	60
PR-	41 (70,69 %)	14 (24,14 %)	3 (5,17 %)	58
ER+ / PR+	24 (41,38 %)	28 (48,28 %)	6 (10,35 %)	58
ER+ / PR-	16 (64,00 %)	6 (24,00 %)	3 (5,17 %)	25
ER- / PR+	2 (100,00%)	0	0	2
ER- / PR-	25 (75,76 %)	8 (24,24 %)	0	33

Tab.22: Anzahl der rezeptorpositiven und -negativen Fälle bezogen auf die Veränderungen der im Bereich der T-Klassifikation durch die PST

Rezeptoren	Stadien nach UICC			
	Regression	Stagnation	Progression	Gesamt
<b>ER+</b>	35 (42,17 %)	32 (38,55 %)	16 (19,28 %)	83
<b>ER-</b>	27 (77,14 %)	5 (14,29 %)	3 (8,57 %)	35
<b>PR+</b>	25 (41,67 %)	22 (36,67 %)	13 (21,67 %)	60
<b>PR-</b>	37 (63,79 %)	15 (25,86 %)	6 (10,35 %)	58
<b>ER+ / PR+</b>	23 (39,66 %)	22 (37,93 %)	13 (22,41 %)	58
<b>ER+ / PR-</b>	12 (48,00 %)	10 (40,00 %)	3 (12,00 %)	25
<b>ER- / PR+</b>	2 (100,00 %)	0	0	2
<b>ER- / PR-</b>	25 (75,76 %)	5 (15,15 %)	3 (9,09 %)	33

*Tab.23: Anzahl der rezeptorpositiven und -negativen Fälle bezogen auf die Veränderungen der im Bereich der Stadien nach UICC durch die PST*

Zwischen den östrogenpositiven und –negativen Fällen besteht bezüglich der Regression auf Ebene der T-Klassifikation ein signifikanter Unterschied ( $p = 0,00784$ ). Bei den östrogennegativen Fällen erfolgte in 77,14 % der Fälle eine Regression, während bei den östrogenpositiven Befunden in nur 48,19 % der Fälle eine Regression erfolgt ist, so dass bei ER- mit einer signifikant ( $p = 0,00784$ ) höheren Regressionsrate zu rechnen ist. Außerdem sind alle 9 Patientinnen, bei welchen eine Progression bezüglich der T-Klassifikation erfolgt ist, östrogenpositiv. Bei den östrogennegativen Patientinnen hingegen finden sich nur Regression oder Stagnation bezüglich der Tumorausbreitung (T-Klassifikation).

Beim Progesteronrezeptor findet sich bezüglich der T-Klassifikation ein schwachsignifikanter Unterschied ( $p = 0,01114$ ) zwischen den Regressionsraten bei positivem und negativem Befund. Progesteronnegative Patientinnen zeigen mit einer T-Regressionrate von 70,69 % eine signifikant bessere Ansprechbarkeit auf die Chemotherapie als die progesteronpositiven Frauen.

Die Rezeptorkombination „ER+ / PR+“ weist bezüglich der T-Klassifikation mit 41,38 % eine niedrigere Regressionsrate auf als die drei anderen Rezeptorkombinationen. Die Unterschiede bei den Rezeptorkombinationen sind schwachsignifikant ( $p = 0,02243$ ).

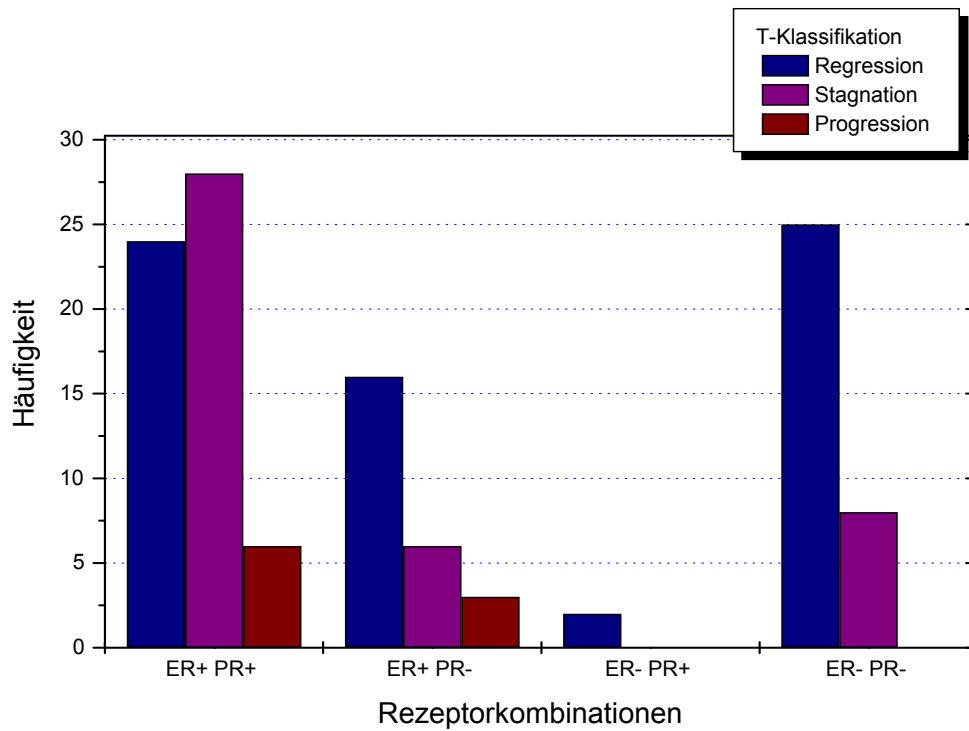


Abb.10: Häufigkeiten der Tumorveränderungen (T-Klassifikation) bezogen auf die vier untersuchten Rezeptorkombinationen

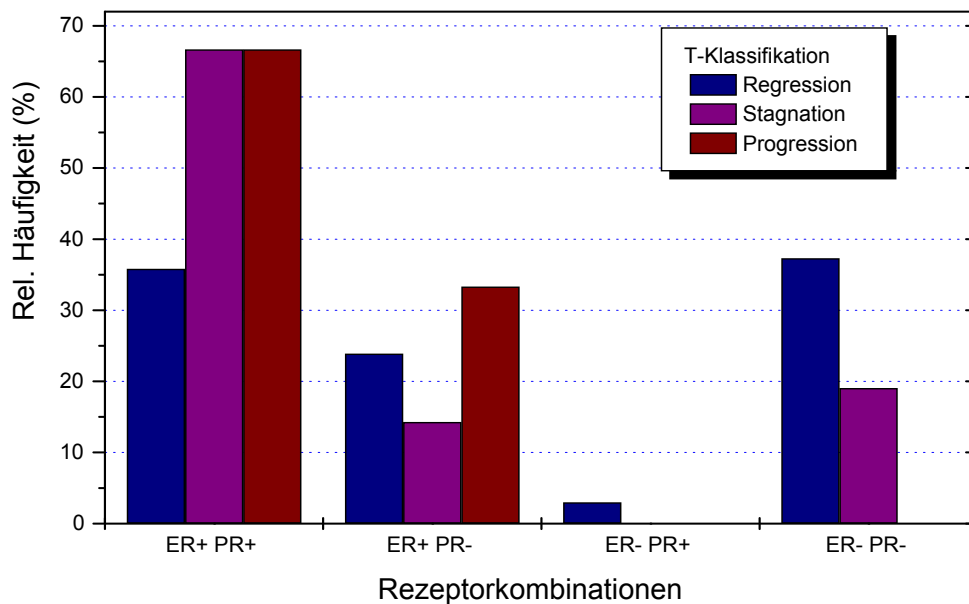


Abb.11: Rel. Häufigkeiten (%) der Tumorveränderungen (T-Klassifikation) bezogen auf die vier untersuchten Rezeptorkombinationen

Werden die Rezeptorbefunde bezüglich ihrer Regressionsraten auf Ebene der Stadien nach UICC betrachtet, so finden sich ebenfalls signifikante Unterschiede. So

liegt hier die Regressionsrate der östrogennegativen Fälle mit 77,14 % signifikant ( $p = 0,00234$ ) höher als die der östrogenpositiven Befunde. Bezüglich der Progesteronrezeptoren findet sich ein schwachsignifikanter Unterschied ( $p = 0,04519$ ) mit 63,79 % Regression bei progesteronnegativem Befund und nur 41,67 % Regression bei den PR-positiven Fällen. Bei den Rezeptorkombinationen weisen die Kombinationen „ER- / PR+“ und „ER- / PR-“, höhere Regressionsraten bezüglich der Stadien nach UICC auf im Vergleich zu den Kombinationen „ER+ / PR+“ und „ER+ / PR-“. Dieser Unterschied ist schwachsignifikant ( $p = 0,02979$ ).

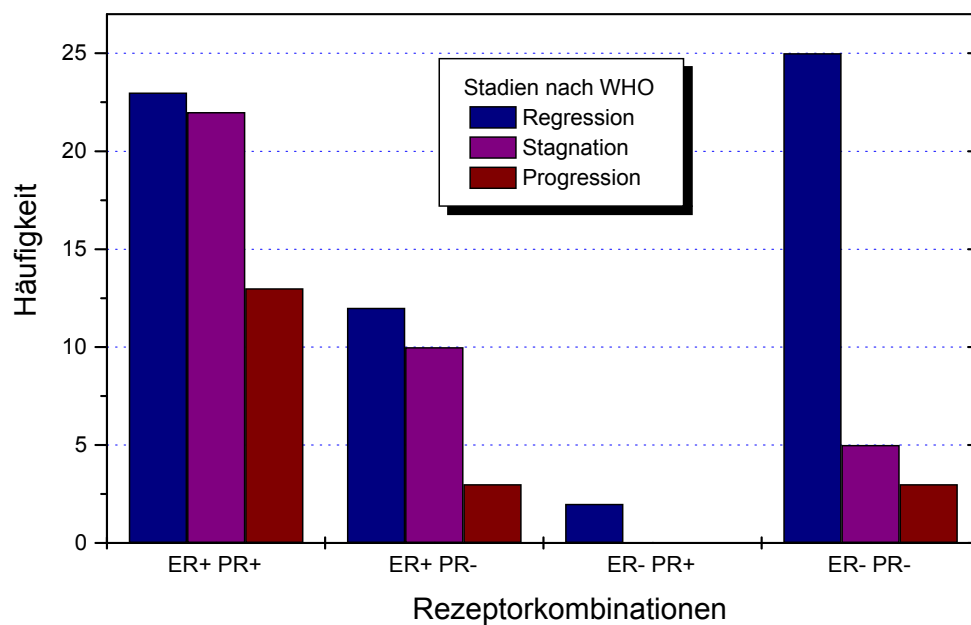


Abb.12: Häufigkeiten der Stadienveränderungen bezogen auf die vier untersuchten Rezeptorkombinationen

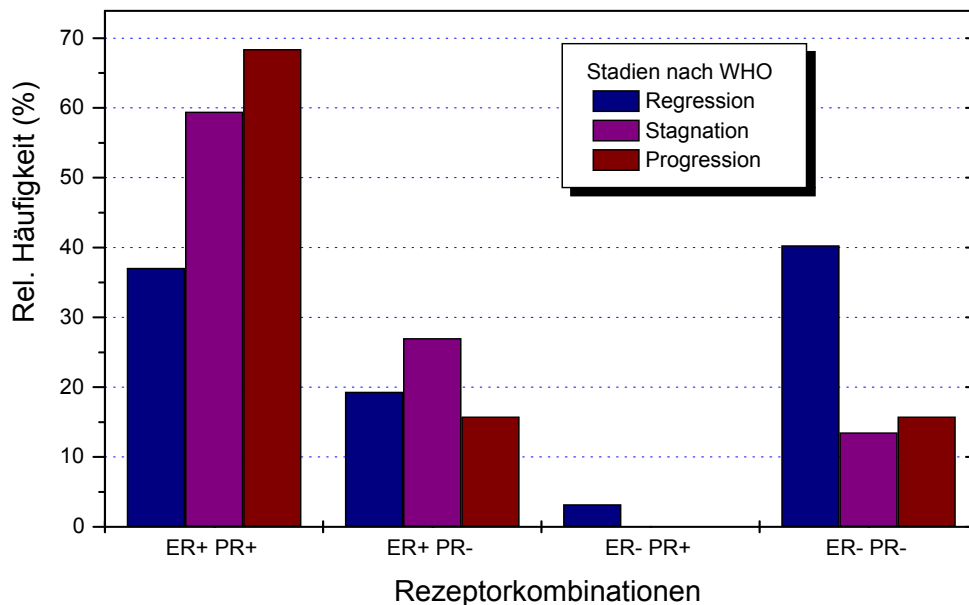


Abb.13: Rel. Häufigkeiten (%) der Stadienveränderungen bezogen auf die vier untersuchten Rezeptorkombinationen

### Zellreduktion (%)

Für die Zellreduktion durch die PST ergibt sich für die gesamte Gruppe ein Mittelwert von 60,00 % ( $\pm 3,12$  %). Unterteilt man die Ergebnisse der Zellreduktion in 10 Klassen mit einer Klassenbreite von 10 %, so ergeben sich folgende Häufigkeiten:

Zellreduktion Klassen (%)	Häufigkeit	Prozent
0 - 9	10	8,48
10 - 19	7	5,93
20 - 29	10	8,48
30 - 39	2	1,70
40 - 49	10	8,48
50 - 59	15	12,71
60 - 69	6	5,09
70- 79	10	8,48
80- 89	10	8,48
90-100	38(18x100%, 19x95%, 1x90%)	32,20

Tab.24: Häufigkeiten der Zellreduktionsklassen (Klassenbreite 10 %)

Die folgende Tabelle 25 zeigt die Mittelwerte der Zellreduktion bezogen auf die verschiedenen untersuchten Parameter:

	Anzahl	Zellreduktion		
		Mittelwert	± S.E.M.	Signifikanz (Kruskal-Wallis-Test)
<b>vor PST</b>				
cT1	34	57,79	5,90	Keine (p = 0,34622)
cT2	66	57,88	4,24	
cT3	10	78,50	9,61	
cT4	8	63,75	10,47	
cN0	74	60,20	4,07	Keine (p = 0,98337)
cN1	43	5,65	5,00	
cN2	1	60,00		
cM0	115	59,65	3,18	Keine (p = 0,64851)
cM1	3	73,33	16,91	
cT1N0M0	26	56,15	6,80	Keine (p = 0,62921)
cT1N1M0	7	66,43	13,83	
cT2N0M0	43	60,47	5,47	
cT2N1M0	22	52,73	6,93	
cT2N2M0	1	60,00		
cT3N0M0	3	85,00	12,58	
cT3N1M0	6	74,17	15,35	
cT4N0M0	1	100,00		
cT4N1M0	6	52,50	10,15	
cT1N0M1	1	40,00,		
cT1N1M1	1	85,00		
cT4N1M1	1	95,00		
Stadium I	26	56,15	6,80	Keine (p = 0,89582)
Stadium IIA	50	61,30	5,04	
Stadium IIB	25	56,60	6,57	
Stadium IIIA	7	72,14	13,13	
Stadium IIIB	7	59,29	10,93	

Stadium IIIC	0			
Stadium IV	3	73,33	16,92	
G1	5	44,00	16,99	Keine (p = 0,45598)
G2	77	59,87	3,82	
G3	36	62,50	5,76	
<b>nach PST</b>				
ypT0	18	100,00	0,00	hochsignifikant (p = 0,000000001558)
ypT1	66	54,77	4,02	
ypT2	24	46,88	6,27	
ypT3	4	60,00	7,07	
ypT4	6	50,00	15,86	
ypN0	81	60,99	3,82	Keine (p = 0,22692)
ypN1	24	58,75	7,60	
ypN2	7	74,29	5,61	
ypN3	6	35,00	6,71	
ypM0	115	59,65	3,18	Keine (p = 0,64851)
ypM1	3	73,33	16,92	
ypT0N0M0	14	100,00	0,00	hochsignifikant (p = 0,000005508)
ypT0N1M0	4	100,00	0,00	
ypT1N0M0	49	52,96	4,62	
ypT1N1M0	11	50,91	11,36	
ypT1N2M0	4	83,75	3,75	
ypT2N0M0	16	48,75	8,36	
ypT2N1M0	3	40,00	20,82	
ypT2N2M0	2	62,50	12,50	
ypT2N3M0	3	33,33	12,02	
ypT3N0M0	1	80,00		
ypT3N1M0	2	50,00	0,00	
ypT3N2M0	1	60,00		
ypT4N1M0	2	47,50	47,50	
ypT4N3M0	3	36,67	8,82	
ypT1N0M1	1	85,00		
ypT1N1M1	1	40,00		



ypT4N1M1	1	95,00		
Stadium 0	14	100,00	0,00	Hochsignifikant (p = 0,000002217)
Stadium I	49	52,96	4,62	
Stadium IIA	31	56,13	6,54	
Stadium IIB	4	50,00	17,80	
Stadium IIIA	9	68,89	5,58	
Stadium IIIB	2	47,50	47,50	
Stadium IIIC	6	35,00	6,71	
Stadium IV	3	73,33	16,92	
G1	4	31,25	18,75	
G2	69	55,65	4,07	
G3	35	64,57	5,55	
4 x NC	8	40,63	12,62	Keine (p = 0,21749)
4 x EC	56	59,11	4,54	
6 x ET	5	85,00	9,08	
6 x FEC	39	59,62	5,28	
3 x FEC, 3 x TAX	8	72,50	14,02	
6 x FNC	2	57,50	17,50	
Praemenopausal	50	66,40	5,00	Schwachsignifikant (p = 0,04207)
Postmenopausal	68	55,29	3,92	
ER+	83	54,28	3,73	Signifikant (p = 0,00101)
ER-	35	73,57	5,07	
PR+	60	48,92	4,14	Hochsignifikant (p = 0,0000833)
PR-	58	71,47	4,23	
ER+ / PR+	58	48,36	4,26	Hochsignifikant (p = 0,000717909)
ER+ / PR-	25	68,00	6,85	
ER- / PR+	2	65,00	5,00	
ER- / PR-	33	74,09	5,36	
T-Regression	67	70,52	3,94	Hochsignifikant (p = 0,000122368)
T-Stagnation	42	45,00	4,88	
T-Progression	9	51,67	10,21	
Stadien-Regression	62	68,79	4,12	

Stadien-Stagnation	37	46,22	5,70	Signifikant (p = 0,00279)
Stadien-Progression	19	58,16	6,67	

Tab.25: Mittelwerte ( $\pm$  S.E.M.) der Zellreduktion bezogen auf die verschiedenen untersuchten Parameter

## Regressionsgrading nach Miller/Payne und nach Sinn

Im Kapitel „Patienten und Methoden“ wurden die beiden Regressionsgradings nach Miller/Payne und nach Sinn erläutert. Es wird nun u. a. analysiert, inwieweit die Regressionsgradings mit der ermittelten Zellreduktion (%) korrelieren, wobei Grad 5 bei Miller/Payne und Grad 4 bei Sinn einer Zellreduktion von 100 % entsprechen, Grad 1 bei Miller/Payne und Grad 0 bei Sinn einer Zellreduktion von 0 %.

Regressions- grading	Zellreduktion (%)		
	Anzahl	Mittelwert	$\pm$ S.E.M.
<b>nach Miller/Payne</b>			
<b>Grad 1</b>	10	0,00	0,00
<b>Grad 2</b>	17	16,47	1,27
<b>Grad 3</b>	54	59,17	2,20
<b>Grad 4</b>	19	95,00	0,00
<b>Grad 5</b>	18	100,00	0,00
<b>nach Sinn</b>			
<b>Grad 0</b>	8	0,00	0,00
<b>Grad 1</b>	65	43,31	2,75
<b>Grad 2</b>	27	91,30	1,18
<b>Grad 3</b>	3	100,00	0,00
<b>Grad 4</b>	15	100,00	0,00

Tab.26: Mittelwerte ( $\pm$  S.E.M.) der Zellreduktion bezogen auf die beiden Regressionsgradings nach Miller /Payne und Sinn

Bezogen auf die 10 Zellreduktionsklassen ergeben sich folgende Häufigkeiten:

Zellreduktion (%)	Regressionsgrading nach Miller/Payne				
	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Grad 5
0 - 9	10	0	0	0	0
10 - 19	0	7	0	0	0
20 - 29	0	10	0	0	0
30 - 39	0	0	2	0	0
40 - 49	0	0	10	0	0
50 - 59	0	0	15	0	0
60 - 69	0	0	6	0	0
70- 79	0	0	10	0	0
80- 89	0	0	10	0	0
90-100	0	0	1	19	18
	Regressionsgrading nach Sinn				
	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
0 - 9	8	2	0	0	0
10 - 19	0	7	0	0	0
20 - 29	0	10	0	0	0
30 - 39	0	2	0	0	0
40 - 49	0	10	0	0	0
50 - 59	0	15	0	0	0
60 - 69	0	6	0	0	0
70- 79	0	10	0	0	0
80- 89	0	3	7	0	0
90-100	0	0	20	3	15

Tab.27: Häufigkeiten der Zellreduktion (Klassen) bezogen auf die beiden Regressionsgradings nach Miller /Payne und Sinn

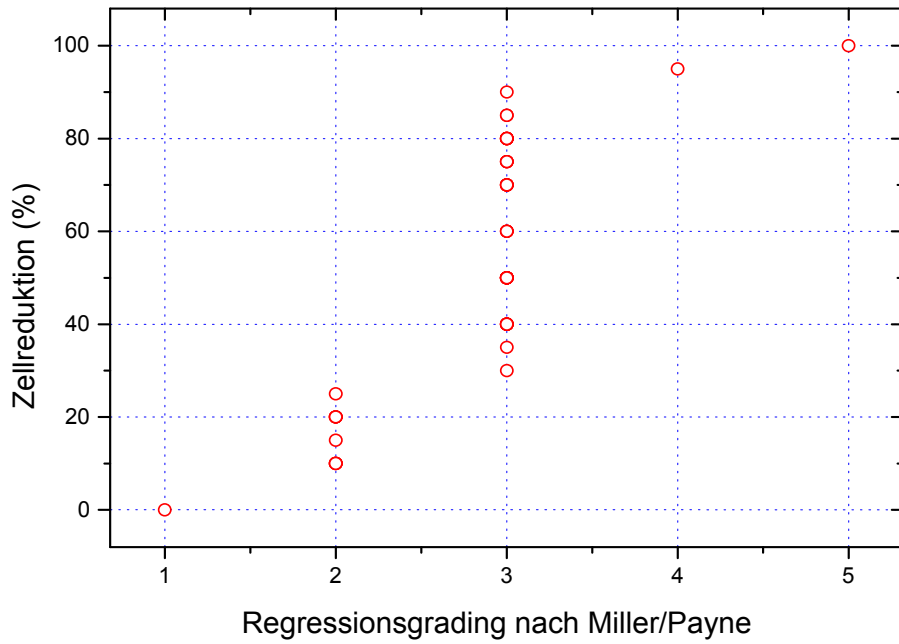


Abb. 14a: gefundene Zellreduktionen (%) bezogen auf das Regressionsgrading nach Miller/Payne

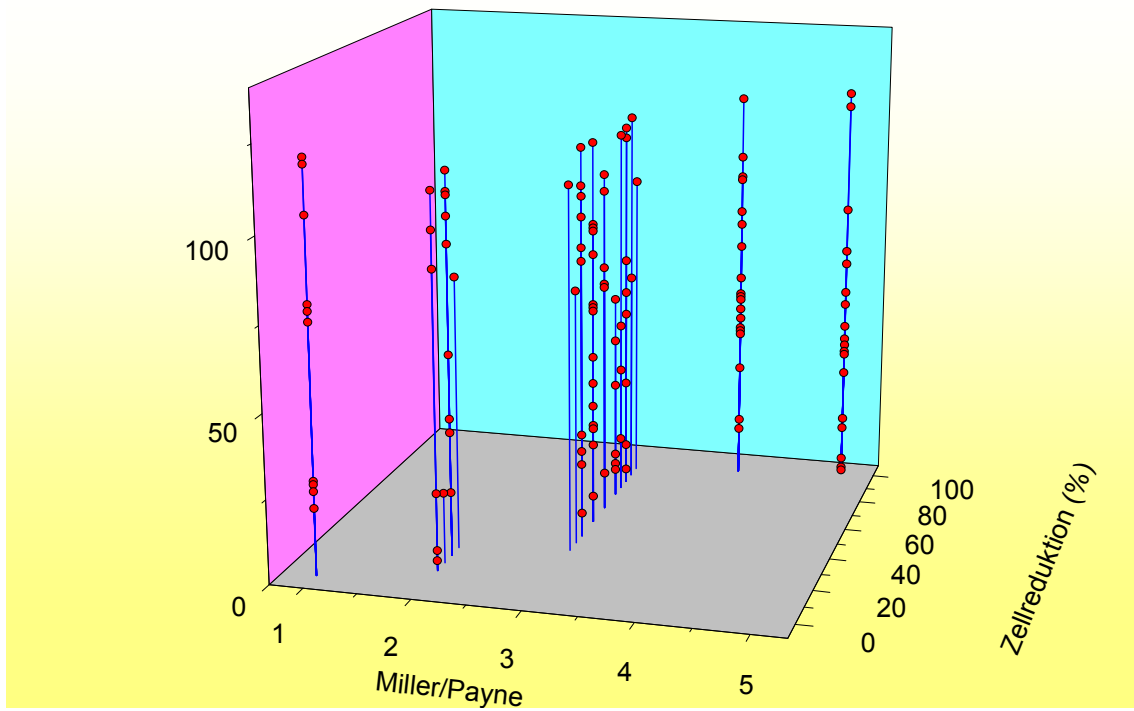


Abb. 14b: gefundene Zellreduktionen (%) bezogen auf das Regressionsgrading nach Miller/Payne; Z-Achse Patienten sortiert nach laufender Nummer

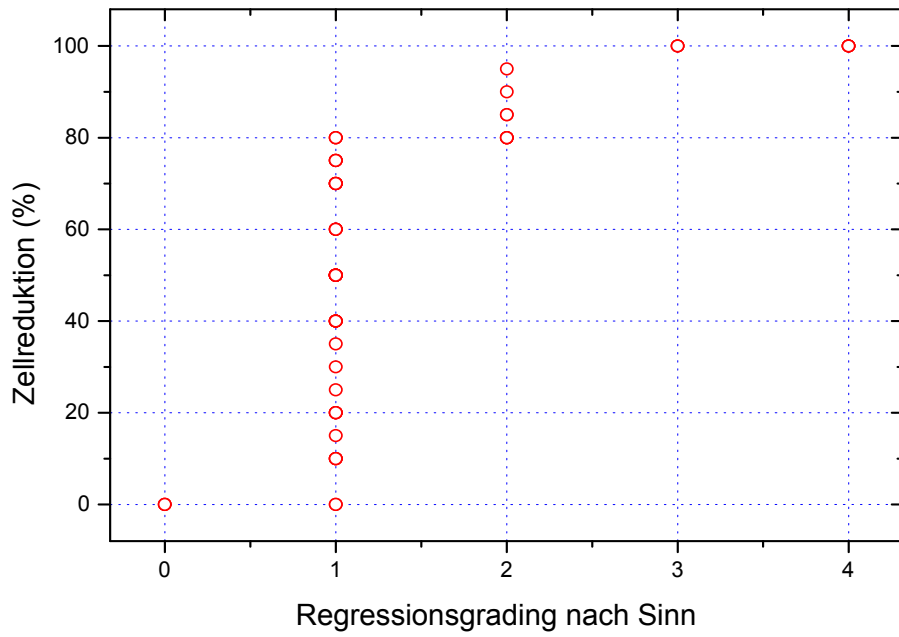


Abb. 15a: gefundene Zellreduktionen (%) bezogen auf das Regressionsgrading nach Sinn

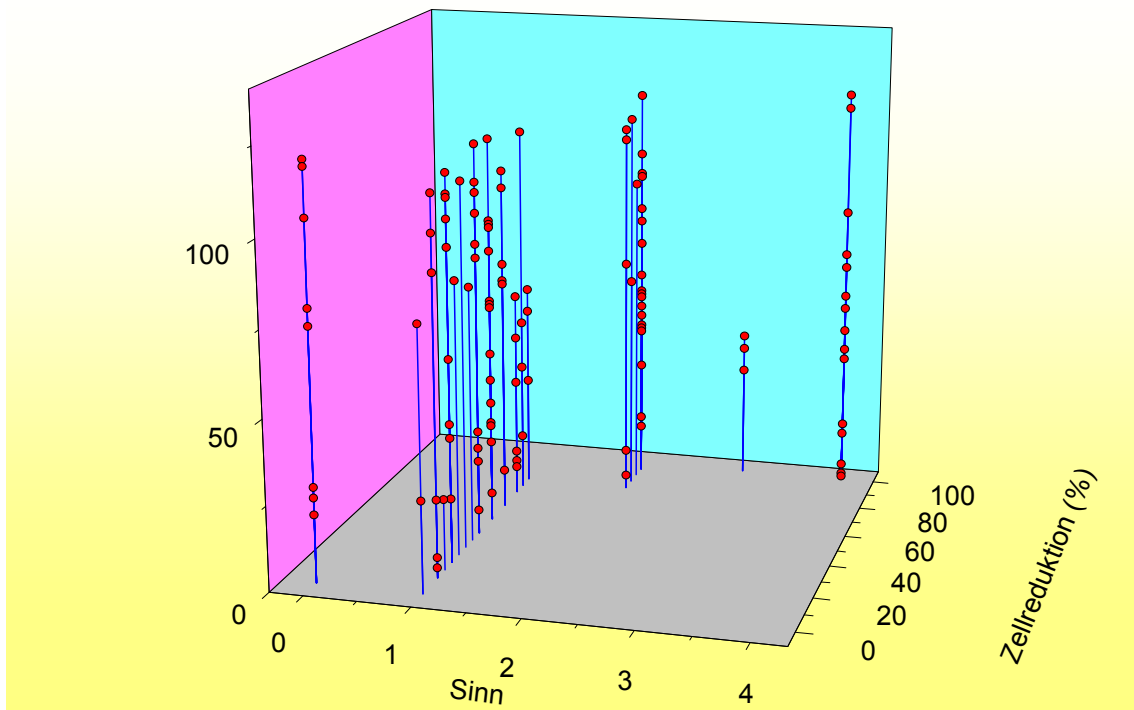


Abb. 15b: gefundene Zellreduktionen (%) bezogen auf das Regressionsgrading nach Sinn;  
Z-Achse Patienten sortiert nach laufender Nummer

Werden die Regressionsgradings auf die Tumorgröße nach PST (T-Klassifikation) bezogen, zeigen sich die in Tabelle 28 aufgeführten Häufigkeiten.

T- Klassifikation	Regressionsgrading nach Miller/Payne				
	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Grad 5
ypT0	0	0	0	0	18
ypT1	6	12	33	15	0
ypT2	3	4	15	2	0
ypT3	0	0	4	0	0
ypT4	1	1	2	2	0
	Regressionsgrading nach Sinn				
	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
ypT0	0	0	0	3	15
ypT1	5	40	21	0	0
ypT2	2	19	3	0	0
ypT3	0	3	1	0	0
ypT4	1	3	2	0	0

Tab.28: Häufigkeiten der Regressionsgrade bezogen auf die Tumorgröße (T-Klassifikation) nach Chemotherapie

### Tumorgröße in der Mammographie vor und nach PST

Die Tumorgröße in der Mammographie wurde vor und nach PST ermittelt, wobei der längste Durchmesser zugrunde gelegt wurde. Vor PST wurde bei 68 Patientinnen ein mittlerer Tumordurchmesser von 23,28 mm ( $\pm$  1,63 mm) in der Mammographie gemessen, nach PST lag der mittlere Tumordurchmesser bei den 53 erfassten Mammographien bei 16,51 mm ( $\pm$  2,31 mm). Der Tumor ist in der Mammographie nach PST hochsignifikant ( $p = 0,0003316$ ) niedriger als vor der PST.

Von den 53 nach PST erfassten Mammographien konnte in 16 Fällen (30,19 %) kein Tumor mehr nachgewiesen werden. Von diesen 16 Patientinnen hatten 7 Patientinnen einen ypT0-Tumor.

Bezogen auf die verschiedenen Parameter ergeben sich für die Tumorgröße in der Mammographie folgende Mittelwerte:

	<b>Tumorgröße Mammographie (mm)</b>		
	<b>Anzahl</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>± S.E.M.</b>
<b>vor PST</b>			
cT1	23	16,26	1,38
cT2	40	26,33	2,12
cT3	4	21,50	5,68
cT4	1	70,00	
ypT0	9	22,44	6,11
ypT1	44	21,71	1,83
ypT2	12	28,33	3,43
ypT3	2	40,00	10,00
ypT4	1	6,00	
Stadium I	17	15,18	1,15
Stadium IIA	29	25,79	2,57
Stadium IIB	15	25,07	3,31
Stadium IIIA	5	23,20	4,72
Stadium IIIB	1	70,00	
Stadium IIIC	0		
Stadium IV	1	40,00	
T-Regression	37	24,89	2,41
T-Stagnation	26	20,04	1,97
T-Progression	5	28,20	8,02
Stadien-Regression	35	25,00	2,53
Stadien-Stagnation	24	20,38	2,03
Stadien-Progression	9	24,33	5,04
<b>nach PST</b>			
cT1	18	7,33	1,98
cT2	30	17,93	2,77
cT3	3	31,67	14,24
cT4	2	55,00	15,00
ypT0	7	5,71	5,71
ypT1	34	15,24	2,61

ypT2	11	22,46	3,83
ypT3	1	70,00	
ypT4	0		
Stadium 0	6	6,67	6,67
Stadium I	25	15,72	2,78
Stadium IIA	14	13,00	3,61
Stadium IIB	2	30,00	0,00
Stadium IIIA	4	27,50	15,07
Stadium IIIB	0		
Stadium IIIC	1	30,00	
Stadium IV	1	60,00	
T-Regression	30	17,87	3,58
T-Stagnation	21	14,95	2,74
T-Progression	2	12,50	12,50
Stadien-Regression	30	17,67	3,25
Stadien-Stagnation	16	17,19	4,16
Stadien-Progression	7	10,00	5,00

*Tab.29: Mittelwerte ( $\pm$  S.E.M.) der TumorgroÙe(mm) in der Mammographie vor und nach PST*

Die Tumoren, welche eine Regression erfahren haben (T-Klassifikation und Stadien), weisen nach PST eine signifikant ( $p = 0,00631$  und  $p = 0,00451$ ) niedrigere TumorgroÙe (mm) in der Mammographie auf als vor PST. Betrachtet man die Differenz zwischen der TumorgroÙe in der Mammographie vor und nach PST, so ergibt sich im Mittel eine Tumorreduktion um 8,76 mm ( $\pm 2,27$  mm). Die 18 mammographisch erfassten Tumoren, welche im Bereich der T-Klassifikation eine Regression aufweisen, zeigen nach PST eine Verringerung der TumorgroÙe in der Mammographie von im Mittel 12,11 mm ( $\pm 3,42$  mm), wdhrend die 14 Tumoren, welche stagnierten, im Mittel nur um 4,00 mm ( $\pm 2,66$  mm) kleiner geworden sind. Von den Tumoren, deren Verlauf progredient war, wurde nur einer mammographisch vor und nach PST erfasst. Dieser war nach PST in der Mammographie 15,00 mm kleiner. Die beschriebenen Unterschiede hinsichtlich der Differenz der TumorgroÙe in



der Mammographie vor und nach PST sind nicht signifikant (Signifikanzniveau  $p < 0,05$ ).

Die erfassten Tumoren, welche eine Regression bezüglich des Stadiums erfahren haben (20 Fälle), sind im Mittel 11,30 mm ( $\pm 3,14$  mm) kleiner geworden, bei Stagnation des Stadiums (10 Fälle) lag die Verkleinerung im Mittel bei 3,70 mm ( $\pm 3,73$  mm) und bei Progression des Stadiums (3 Fälle) bei 8,67 mm ( $\pm 3,28$  mm). Auch hier liegen keine signifikanten Unterschiede (Signifikanzniveau  $p < 0,05$ ) vor.

### **Tumorgröße im Ultraschall vor und nach PST**

Ebenfalls wurde die Tumorgröße im Ultraschall vor und nach PST ermittelt, indem aus den beiden größten gemessenen Durchmessern die Fläche des Tumors berechnet ( $A = \pi/4 \times D \times d$ ) wurde. Die mittlere Tumorgröße der 103 per Ultraschall ermittelten Befunde lag vor PST bei 366,27 ( $\pm 50,59$ ) mm<sup>2</sup>. Nach PST fand sich eine mittlere Tumorgröße von 171,36 ( $\pm 17,17$ ) mm<sup>2</sup>. Hierzu wurden 77 Ultraschallbefunde in die Berechnung einbezogen. Die mittlere Tumorgröße ist nach PST hochsignifikant ( $p = 0,0000000123610$ ) niedriger als vor PST. Bei 2 von insgesamt 77 Patientinnen (2,60 %) fand sich nach PST im Ultraschall kein Tumornachweis mehr. Diese 2 Patientinnen hatten nach PST einen ypT0N0M0- und einen ypT1N0M0-Tumor.

Bezogen auf die verschiedenen Parameter ergeben sich für die Tumorgröße im Ultraschall folgende Mittelwerte:

	<b>Tumorgröße Ultraschall (mm<sup>2</sup>)</b>		
	<b>Anzahl</b>	<b>Mittelwert</b>	<b><math>\pm</math> S.E.M.</b>
<b>vor PST</b>			
cT1	32	132,76	15,87
cT2	61	343,50	30,70
cT3	8	1340,09	486,40
cT4	2	901,64	53,41
ypT0	15	274,47	49,93
ypT1	62	254,52	27,39

ypT2	22	620,57	202,92
ypT3	2	897,03	64,01
ypT4	2	1196,95	348,72
Stadium I	25	134,90	18,74
Stadium IIA	47	298,10	34,74
Stadium IIB	22	469,24	87,92
Stadium IIIA	6	1325,36	648,09
Stadium IIIB	2	901,64	53,41
Stadium IIIC	0		
Stadium IV	1	263,89	
T-Regression	60	418,25	78,60
T-Stagnation	35	266,05	45,88
T-Progression	8	414,89	188,22
Stadien-Regression	55	452,12	85,99
Stadien-Stagnation	3	206,96	36,15
Stadien-Progression	15	401,97	104,35
<b>nach PST</b>			
cT1	23	96,57	9,72
cT2	44	165,49	22,27
cT3	8	341,75	67,14
cT4	2	479,09	149,23
ypT0	6	66,37	23,46
ypT1	48	140,64	16,10
ypT2	18	222,36	42,62
ypT3	4	351,47	119,77
ypT4	1	637,74	
Stadium 0	5	69,27	28,52
Stadium I	36	132,38	17,56
Stadium IIA	20	159,83	28,79
Stadium IIB	3	536,69	78,90
Stadium IIIA	8	213,14	67,15
Stadium IIIB	1	637,74	

Stadium IIIC	2	190,07	76,97
Stadium IV	2	276,46	156,
T-Regression	41	172,98	24,24
T-Stagnation	29	154,24	26,23
T-Progression	7	232,81	81,28
Stadien-Regression	38	166,15	25,20
Stadien-Stagnation	27	170,78	29,12
Stadien-Progression	12	189,15	50,85

Tab.30: Mittelwerte ( $\pm$  S.E.M.) der Tumorgröße(mm) im Ultraschall vor und nach PST

Die Tumoren, welche eine Regression zeigten (T-Klassifikation und Stadien), weisen nach PST eine hochsignifikant ( $p = 0,000000200434$ ;  $p = 0,000000404631$ ) niedrigere Tumorgröße ( $\text{mm}^2$ ) im Ultraschall auf als vor PST.

Betrachtet man die Differenz zwischen der Tumorgröße im Ultraschall vor und nach PST (individuelle im Ultraschall festgestellte Reduktion der Tumorgröße), so ergibt sich im Mittel eine Tumorreduktion um  $242,59 \text{ mm}^2$  ( $\pm 66,08 \text{ mm}^2$ ). Diesbezüglich ergeben sich folgende Mittelwerte:

	Reduktion der Tumorgröße Ultraschall ( $\text{mm}^2$ )		
	Anzahl	Mittelwert	$\pm$ S.E.M.
ypT0	6	316,65	90,16
ypT1	46	120,83	26,06
ypT2	18	462,29	249,77
ypT3	2	525,82	99,35
ypT4	1	907,92	
T-Regression	39	344,45	114,09
T-Stagnation	28	109,65	50,93
T-Progression	6	200,93	162,49
Stadien-Regression	36	394,03	123,62
Stadien-Stagnation	26	60,84	41,70

Stadien-Progression	11	176,57	87,05
4 x NC	8	74,71	86,36
4 x EC	30	324,97	146,01
6 x ET	0		
6 x FEC	28	181,76	60,90
3 x FEC, 3 x TAX	7	327,06	119,41
6 x FNC	0		

Tab.31: Mittelwerte ( $\pm$  S.E.M.) der Reduktion der TumorgroÙe(mm<sup>2</sup>) im Ultraschall durch die PST

Es finden sich schwachsignifikante Unterschiede ( $p = 0,03054$ ) zwischen der Tumorreduktion in mm<sup>2</sup> bezogen auf die 5 ypT-Gruppen. Ebenso liegt bei den Patientinnen, welche eine Regression, Stagnation oder Progression (jeweils 3 Gruppen) der T-Klassifikation bzw. des Stadiums haben, ein schwachsignifikanter ( $p = 0,01454$ ) bzw. ein hochsignifikanter ( $p = 0,0006688$ ) Unterschied bezüglich der Tumorreduktion in mm<sup>2</sup> im Ultraschall vor. Hinsichtlich der verwandten Chemotherapien finden sich keine signifikanten Unterschiede ( $p = 0,09689$ ).

Aussagekräftiger ist der prozentuale Anteil, um welchen der Tumor sich im Ultraschall durch die PST verringert hat. Deshalb wurde dieser Anteil individuell für die 73 Fälle berechnet, in welchen Angaben zur Ultraschallgröße des Tumors vor und nach PST vorlagen. Die mittlere Tumorreduktion für diese Fälle lag bei 28,63 ( $\pm 7,58$ ) %.

	Prozentualer Anteil der Reduktion der TumorgroÙe Ultraschall durch die PST (%)		
	Anzahl	Mittelwert	$\pm$ S.E.M.
ypT0	6	84,45	4,15
ypT1	46	27,37	7,69
ypT2	18	8,26	22,16
ypT3	2	58,51	6,95
ypT4	1	58,74	
T-Regression	39	52,15	5,88

T-Stagnation	28	10,35	11,99
T-Progression	6	-38,92	52,84
Stadien-Regression	36	55,35	6,29
Stadien-Stagnation	26	-3,61	13,88
Stadien-Progression	11	17,40	25,76
4 x NC	8	-18,34	26,77
4 x EC	30	33,42	11,71
6 x ET	0		
6 x FEC	28	28,25	12,15
3 x FEC, 3 x TAX	7	63,31	10,15
6 x FNC	0		

Tab.32: Mittelwerte ( $\pm$  S.E.M.) des prozentualen Anteils der Reduktion der TumorgroÙe im Ultraschall durch die PST(%)

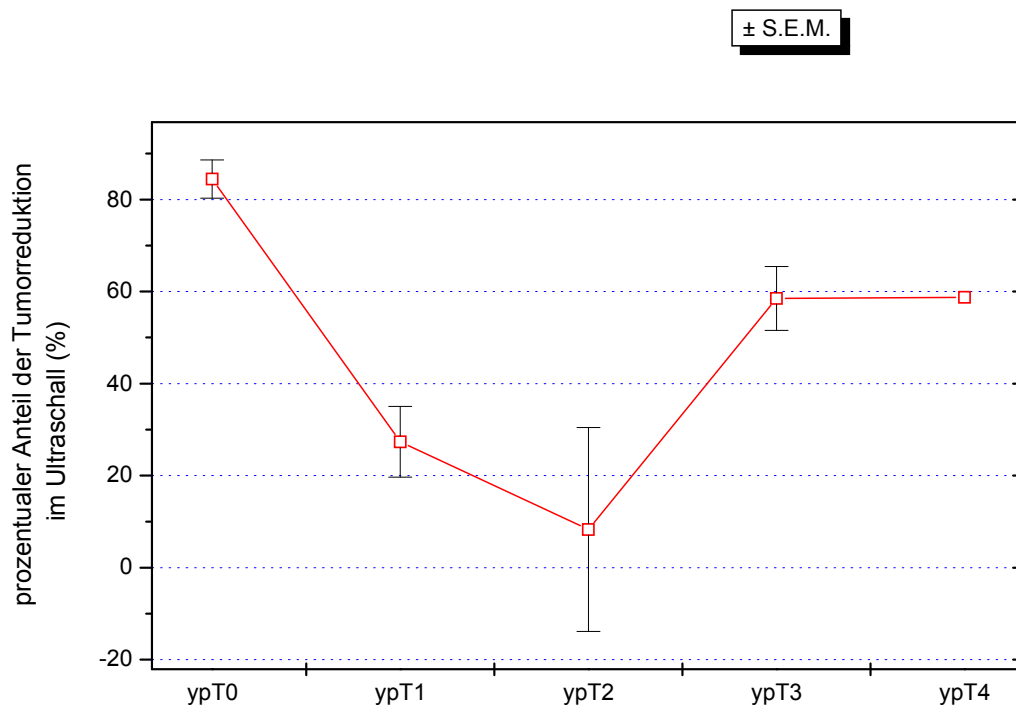


Abb. 12: Mittelwerte ( $\pm$  S.E.M.) des prozentualen Anteils der Reduktion der TumorgroÙe im Ultraschall durch die PST (%)

Der prozentuale Anteil der Tumorverringerng im Ultraschall durch die PST zeigt schwachsignifikante Unterschiede (Signifikanzniveau  $p < 0,05$ ) zwischen den 5 ypT-Gruppen. So ist der prozentuale Anteil der Tumorverringerng im Ultraschall durch

die PST bei den ypT0-Tumoren schwachsignifikant höher als bei den Tumoren ypT1-ypT4.

Bei den Tumoren, welche eine T-Regression bzw. eine Stadium-Regression zeigten, findet sich ein hochsignifikant (Signifikanzniveau  $p < 0,001$ ) höherer prozentualer Anteil der Tumorverringerng im Ultraschall durch die PST als bei den Tumoren mit T-Stagnation und T-Progression bzw. Stadium- Stagnation und Stadium-Progression.

Hinsichtlich der verschiedenen Chemotherapie-Schemata bezogen auf den prozentualen Anteil der Tumorverringerng im Ultraschall finden sich schwachsignifikante Unterschiede (Signifikanzniveau  $p < 0,05$ ), wobei mit dem Therapieschema „ 3 x FEC, 3 x TAX“ die höchste Reduktion des Tumors im Ultraschall erreicht wurde.

#### **9.4 Tumoren ypT0**

Insgesamt 18 Patientinnen hatten nach der PST eine Vollremission ihres Tumors. Sie hatten ein mittleres Alter von 43,44 Jahren ( $\pm 2,37$  Jahren). Von diesen 18 Patientinnen waren 12 (66,67 %) praemenopausal und 6 (33,33 %) postmenopausal. Die Tumoren befanden sich in 11 Fällen (61,11 %) im oberen äußeren Quadranten, in 5 Fällen (27,78 %) im unteren äußeren Quadranten und in 1 Fall (5,56 %) im unteren inneren Quadranten. Bei einem Fall lag hierzu keine Angabe vor. In einem Fall waren mehrere Bereiche befallen. 8 Tumoren waren rechts und 10 links lokalisiert. In drei Fällen (17,65 %) fand sich nach PST ein ypTis. In allen 18 Fällen wurde eine R0-Resektion durchgeführt.

Histologisch handelte es sich in 14 Fällen (77,78 %) um ein invasiv duktales Karzinom, in jeweils 2 Fällen (11,11 %) um ein invasiv lobuläres bzw. duktulo-lobuläres Karzinom. In allen Fällen lag definitionsgemäß ein Regressionsgrad 5 nach Miller/Payne vor. Für das Regressionsgrading nach Sinn ergab sich 15 Mal (83,33 %) ein Grad 4 und 3 Mal (16,67 %) ein Grad 3. Der Tumormarker CA 15-3 zeigte postoperativ ( $18,67 \pm 1,82$ ) keine wesentliche Änderung zum mittleren praeoperativen Wert ( $19,52 \pm 3,23$ ).

Die mittlere Tumorgröße in der Mammographie lag vor PST bei 22,44 mm ( $\pm$  6,11 mm) und nach PST bei 5,71 mm ( $\pm$  5,71 mm). Der beschriebene Unterschied ist schwachsignifikant ( $p = 0,03394$ ). Nach PST war zudem in der Mammographie (7 Fälle erfasst) nur noch in einem Fall (cT4N0M0 / ypT0N0M0) ein Tumor nachweisbar mit einer Größe von 40 mm bei vorher 70 mm. In den anderen 6 Fällen war mammographisch kein Tumor mehr nachweisbar.

Die mittlere Tumorgröße im Ultraschall lag vor PST (15 Fälle) bei 274,47 ( $\pm$  49,93) mm<sup>2</sup> und nach PST (6 Fälle) bei 66,37 ( $\pm$  23,46) mm<sup>2</sup>. Die Tumorgröße im Ultraschall ist nach PST schwachsignifikant ( $p = 0,01385$ ) niedriger als vor PST. Nach PST fand sich bei einer der 6 erfassten Patientinnen kein Tumornachweis mehr im Ultraschall.

Für die anderen untersuchten Parameter fanden sich folgende Häufigkeiten.

	Häufigkeiten	
	Anzahl	Prozent
<b>vor PST</b>		
cT1	6	33,33
cT2	9	50,00
cT3	2	11,11
cT4	1	5,56
cN0	12	66,67
cN1	6	33,33
cN2	0	0
cM0	18	100,00
cM1	0	0
cT1N0M0	4	22,22
cT1N1M0	2	11,11
cT2N0M0	6	33,33
cT2N1M0	3	16,67
cT2N2M0	0	0,00
cT3N0M0	1	5,56
cT3N1M0	1	5,56
cT4N0M0	1	5,56

Stadium I	4	22,22
Stadium IIA	8	44,44
Stadium IIB	4	22,22
Stadium IIIA	1	5,56
Stadium IIIB	1	5,56
Stadium IIIC	0	0,00
Stadium IV	0	0,00
G1	0	0,00
G2	11	61,11
G3	7	38,89
ER+	5	27,78
ER-	13	72,22
PR+	2	11,11
PR-	16	88,89
ER+ PR+	2	11,11
ER+ PR-	3	16,67
ER- PR+	0	0,00
ER- PR-	13	72,22
4 x NC	0	0,00
4 x EC	9	50,00
6 x ET	1	5,56
6 x FEC	5	27,78
3 x FEC, 3 x TAX	3	16,67
6 x FNC	0	0,00
<b>nach PST</b>		
ypN0	14	77,78
ypN1	4	22,22
ypM0	18	100,00
ypTONOM0	14	77,78
ypTON1M0	4	22,22
Stadium 0	14	77,78
Stadium IIA	4	22,22
G1	0	0



G2	5	41,67
G3	7	58,33

Tab.33: Häufigkeiten der untersuchten Parameter für die ypT0-Tumoren

Die 18 ypT0-Patientinnen waren mit im Mittel 43,44 ( $\pm$  2,37) Jahren hochsignifikant ( $p = 0,0000683$ ) jünger als die restlichen 100 Patientinnen, welche ein mittleres Alter von 54,25 ( $\pm$  1,02) Jahren hatten. Die ypT0-Patientinnen waren schwachsignifikant ( $p = 0,02346$ ) häufiger prämenopausal (66,67 %) als die ypT1-ypT4-Patientinnen (38,00 %).

Der Tumormarker CA 15-3 war praeoperativ bei den 18 ypT0-Patientinnen mit 19,51 ( $\pm$  3,23) nicht signifikant ( $p = 0,18253$ ) niedriger als bei den restlichen 100 Patientinnen (28,22  $\pm$  3,72). Postoperativ findet sich jedoch bei den 18 ypT0-Patientinnen ein signifikant ( $p = 0,00268$ ) niedrigerer mittlerer Tumormarker CA 15-3 (18,67  $\pm$  1,82) als bei den 100 Patientinnen ypT1-ypT4. Hier lag der mittlere Tumormarker CA 15-3 postoperativ bei 28,13 ( $\pm$  1,70).

Bezüglich des Östrogenrezeptors sind die ypT0-Patientinnen hochsignifikant ( $p = 0,00001752$ ) häufiger negativ (72,22 %) als die ypT1-ypT4-Patientinnen (22,00 %). Auch bezüglich des Progesteronrezeptors sind die ypT0-Patientinnen hochsignifikant ( $p = 0,0001491$ ) häufiger negativ (88,89 %) als die ypT1-ypT4-Patientinnen (42,00 %). 72,22 % der ypT0-Patientinnen waren östrogen- und progesteronrezeptornegativ und 20,00 % ypT1-ypT4-Patientinnen. Bezüglich der vier Befundkombinationen findet sich ebenfalls ein hochsignifikanter ( $p = 0,0000755383$ ) Unterschied.

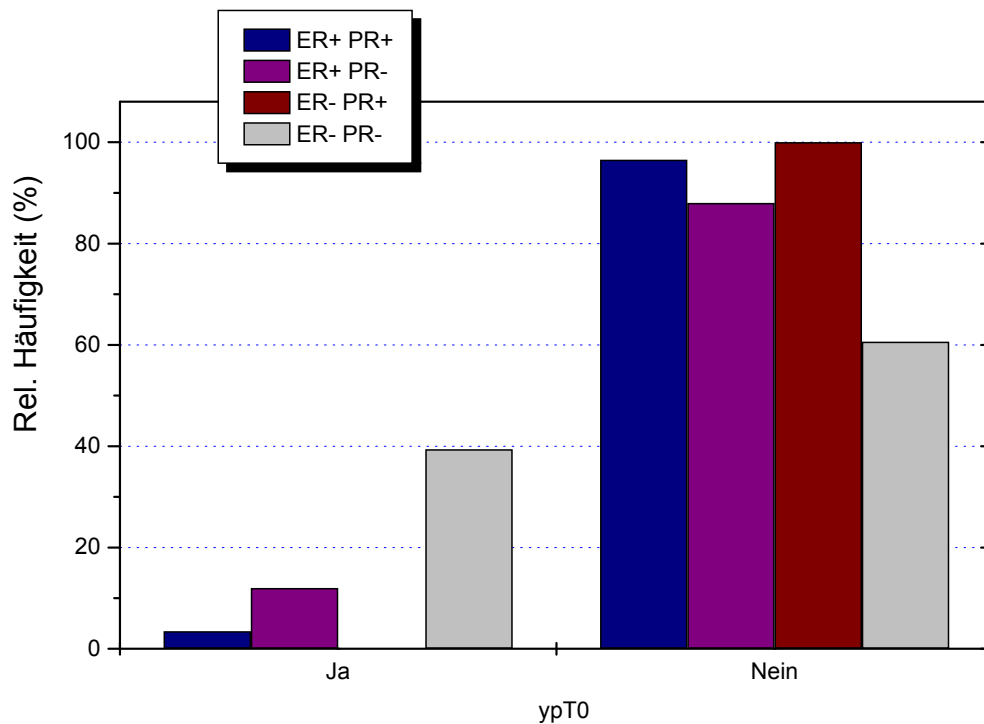


Abb.17: Rel. Häufigkeit (%) der Rezeptorkombinationen bezogen auf die Patientinnen mit ypT0 und ypT1-ypT4

Die histologischen Typen weisen keine signifikante ( $p = 0,41333$ ) Häufigkeit in der Gruppe ypT0 auf, so dass nicht von einer höheren Ansprechbarkeit eines bestimmten histologischen Typs auszugehen ist.

Die 15 ypT0-Patientinnen, bei welchen die Tumorgöße per Ultraschall ermittelt wurde, zeigten mit  $274,47 (\pm 49,93) \text{ mm}^2$  eine (nicht signifikant;  $p = 0,41303$ ) niedrigere Tumorgöße vor PST als die 88 ypT1-4-Patientinnen, welche eine mittlere Tumorgöße von  $381,92 (\pm 58,52) \text{ mm}^2$  vor PST im Ultraschall aufwiesen. Nach PST lag die Tumorgöße im Ultraschall bei den (6) ypT0-Patientinnen mit  $66,37 (\pm 23,46) \text{ mm}^2$  schwachsignifikant ( $p = 0,01128$ ) niedriger als bei den ypT1-T4 Patientinnen (71). Hier lag die mittlere Tumorgöße im Ultraschall bei  $180,23 (\pm 18,74) \text{ mm}^2$ . Die Differenz zwischen der Tumorgöße vor und nach PST lag im Mittel bei den ypT0-Patientinnen (6) bei  $316,65 (\pm 90,16) \text{ mm}^2$  und bei den ypT1-T4 -Patientinnen (67) bei  $235,96 (\pm 71,61) \text{ mm}^2$ . Dieser beschriebene Unterschied hinsichtlich der individuellen Tumorrückbildung ist signifikant ( $p = 0,02229$ ). Der prozentuale Anteil der Tumorrückbildung im Ultraschall durch die PST ist bei den ypT0-Patientinnen

(6) mit 84,45 ( $\pm$  4,15) % hochsignifikant ( $p = 0,00000000986926$ ) höher als bei den ypT1-T4 -Patientinnen (67). Hier liegt dieser nur bei 23,63 8 ( $\pm$  7,97) %.

## 9.5 Stadium 0

Die 14 Patientinnen, welche nach PST ein Stadium 0 (ypT0N0M0) aufwiesen, hatten ein mittleres Alter von 44,07 ( $\pm$  2,77) Jahren. Die Tumoren befanden sich in 7 Fällen (50,00 %) im oberen äußeren Quadranten, in 5 Fällen (35,71 %) im unteren äußeren Quadranten und in 1 Fall (7,14 %) im unteren inneren Quadranten. Bei einem Fall lag hierzu keine Angabe vor. 6 Tumoren waren rechts und 8 links lokalisiert. In 2 Fällen (14,29 %) fand sich nach PST zusätzlich ein ypTis. In allen 14 Fällen wurde eine R0-Resektion durchgeführt. Für das Regressionsgrading nach Sinn ergab sich 12 Mal (85,71 %) ein Grad 4 und 2 Mal (14,29 %) ein Grad 3. Die mittlere Tumorgöße in der Mammographie lag vor PST bei 23,63 mm ( $\pm$  6,80 mm) und nach PST bei 6,67 mm ( $\pm$  6,67 mm). Der beschriebene Unterschied ist schwachsignifikant ( $p = 0,03394$ ). Bei insgesamt 6 erfassten postoperativen Mammographien war in 5 Fällen kein Tumor mehr nachweisbar, in dem anderen Fall lag eine Tumorgöße von 40 mm vor (s. a. Kapitel „Tumoren ypT0“). Histologisch handelte es sich in 13 Fällen (92,86 %) um ein duktal-invasives Karzinom und in einem Fall (7,14 %) um ein lobulär-invasives Karzinom.

Des Weiteren fanden sich die folgenden Häufigkeiten (Tabelle 34).

	Häufigkeiten	
	Anzahl	Prozent
<b>vor PST</b>		
praemenopausal	9	64,29
postmenopausal	5	35,71
cT1	4	28,57
cT2	8	57,14
cT3	1	7,14
cT4	1	7,14
cN0	11	78,57
cN1	3	21,43

cN2	0	0,00
cM0	14	100,00
cM1	0	0,00
cT1N0M0	3	21,43
cT1N1M0	1	7,14
cT2N0M0	6	42,86
cT2N1M0	2	14,29
cT2N2M0	0	0,00
cT3N0M0	1	7,14
cT3N1M0	0	0,00
cT4N0M0	1	7,14
Stadium I	3	21,43
Stadium IIA	7	50,00
Stadium IIB	3	21,43
Stadium IIIA	0	0,00
Stadium IIIB	1	7,14
Stadium IIIC	0	0,00
Stadium IV	0	0,00
G1	0	0,00
G2	8	57,14
G3	6	42,86
ER+	2	14,29
ER-	12	85,71
PR+	1	7,14
PR-	13	92,86
ER+ PR+	1	7,14
ER+ PR-	1	7,14
ER- PR+	0	0,00
ER- PR-	12	85,71
4 x NC	0	0,00
4 x EC	8	57,14
6 x ET	0	0,00
6 x FEC	3	21,43

3 x FEC, 3 x TAX	3	21,43
6 x FNC	0	0,00

Tab.34: Häufigkeiten der untersuchten Parameter für das Stadium 0

Hinsichtlich der Signifikanzen finden sich für die Stadium-0-Fälle die gleichen Unterschiede wie für die ypT0-Tumoren.

## 10. Diskussion

Die radikale Mastektomie nach W.S. Halsted war über 50 Jahre im vorigen Jahrhundert die Methode der Wahl zur operativen Behandlung des Mammakarzinoms. Das Mammakarzinom wurde als lokoregionale Erkrankung betrachtet.

Die Radikalität in der operativen Therapie des Mammakarzinoms nahm im Laufe der Zeit ab.

In den 70-er Jahren begann in Mailand U. Veronesi die BET des Mammakarzinoms. Anhand einer Studie mit über 700 Fällen hat er nachgewiesen, dass die BET für Tumore <2 cm aus onkologischer Sicht keine Nachteile bringt (Veronesi et al., 1990).

Der Beginn der systemischen Behandlung des Mammakarzinoms in den 70-er Jahren Ia, dass die Erkrankung auch als systemische Grunderkrankung erfasst wurde. Die erste PST fand im Sinne einer palliativen Behandlung des inoperablen, lokal fortgeschrittenen Mammakarzinoms statt.

Die Indikation der PST erweiterte sich. Die klinische Regression des Tumors ermöglichte eine Zunahme der BET. Eine Studie von Veronesi über die PST konnte nachweisen, dass die BET-Rate für Tumore >3cm gesteigert werden kann (Veronesi et al., 1995).

Einen Meilenstein setzte die NSABP-B-18-Studie, die beweisen konnte, dass die Patientinnen in beiden (adjuvanten und neoadjuvanten) Armen ein nahezu identisches Gesamtüberleben auch nach 9 Jahren hatten und dass die BET-Rate gesteigert werden konnte (Fisher et al., 1998). Davon profitieren die Patientinnen, die zum Diagnosezeitpunkt eine Indikation zur Mastektomie haben, nach Abschluss der

PST aber doch einer BET erfolgreich unterzogen werden (Mauriac et al., 1999, van der Hage et al., 2001).

Die PST ist von großem Vorteil für Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom in Bezug auf ihre Überlebensrate. Falls eine Mastektomie nach der Chemotherapie notwendig bleibt, ist das Risiko eines Rezidivs oder eines Zweitkarzinoms erhöht, trotzdem ist die 5-Jahre-Überlebensrate dieser Patientinnen größer als 50%. Aus diesem Grunde sollte die PST für Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom Standard sein (Cance et al., 2002).

Ein wesentlicher Vorteil der PST ist die Tatsache, dass die in-vivo-Reaktion des Tumorgewebes im Rahmen klinischer und apparativer Untersuchungen kontrolliert werden kann. Einen Vorzug hat die klinische, auch für die Patientin wahrnehmbare, Regression des Tumors. Die Folge ist eine enorme Steigerung der Compliance gegenüber dieser potentiell nebenwirkungsreichen Therapie. Bei einer Progression unter der PST wird die unwirksame Behandlung unterbrochen, die Patientin wird nicht unnötig der Toxizität ausgesetzt, die Operation wird (wenn möglich) durchgeführt, eine Behandlung mit nicht kreuzresistenten Chemotheapeutika wird eingeleitet.

Die PST bietet die Gelegenheit, die Tumorbilogie weiter zu erforschen, um Faktoren auszumachen, die eine zuverlässige Aussage über den zu erwartenden Therapieerfolg und Prognose erlauben. Die Forschungsarbeiten auf dem Gebiet des Genexpressionprofilings mittels Microarray-Analysen seien in diesem Zusammenhang erwähnt. Mit dieser Methode sollten bereits vor der Applikation der PST mit Hilfe einer Genanalyse die Tumore gefunden werden, die auf die geplante Therapie sensibel reagieren und eine große Chance auf eine PCR haben. Erste vielversprechende Ergebnisse wurden publiziert (Iwao-Koizumi et al., 2005, Thuerigen et al., 2006).

Nach AGO-Leitlinien von 2007 ist eine neoadjuvante Chemotherapie heutzutage wie folgt indiziert:

- inoperables Mammakarzinom
- inflammatorisches Mammakarzinom

- ein Mammakarzinom mit gesicherter Indikation für eine adjuvante Chemotherapie

Die PST sollte 3-4 Kurse einer anthrazyklinhaltigen Substanz enthalten (Cleator et al., 2002). Mit der sequentiellen Gabe von Anthrazyklinen und Taxanen kann eine höhere Ansprechrate im Tumorgewebe, speziell in den Lymphknotenmetastasen (Kaufmann et al., 2005), erreicht werden.

Die retrospektive Datenaufarbeitung bei 118 Mammakarzinom-Patientinnen, die im Zeitraum von 2000 bis 2005 im MHE diagnostiziert wurden und eine PST mit nachfolgender operativen Behandlung erhielten, wurde in dieser Arbeit analysiert.

Um eine Übersicht zu gewährleisten, werden einzelne Punkte aus dem Kapitel „Ergebnisse“ getrennt voneinander in die Diskussion einbezogen.

## **Operationsverfahren**

In 25 Fällen war eine erweiterte Mastektomie nötig. In 4 Fällen konnte eine subkutane Mastektomie durchgeführt werden. Zur Wiederherstellung einer natürlichen Brustform nach Entfernung des Tumors wurde 59 Mal eine Latissimusdorsi-Plastik und 25 Mal eine Reduktionsplastik durchgeführt.

In dem untersuchten Kollektiv wurde eine BET-Rate von 75,4% (89 Eingriffe) erreicht. In der GEPAR-DUO-Studie zeigte sich die nahezu gleiche BET-Rate von 75,8% (Jackisch et al., 2002). Die NSABP-B-18-Studie konnte eine BET-Rate von 67% aufweisen (Fisher et al., 1998).

## **R1-Resektion und M1-Status**

Bei den 118 Patientinnen lag in 6 Fällen eine R1-Resektion vor. In 4 Fällen war trotz einer Mastektomie keine R0-Resektion möglich, in 2 Fällen ergab die histologische Untersuchung ein ausgeprägtes multifokales Geschehen mit jeweils einem randbildenden Herd. Entsprechende Nachfolgetherapien wurden postoperativ durchgeführt.

In 3 Fällen lag bereits vor der Behandlung eine Fernmetastasierung vor. In 2 Fällen handelt es sich um eine Solitärmetastase, in einem Fall um Lymphangiosis carcinomatosa der Lunge und multiple Knochenmetastasen bei einem lokal fortgeschrittenen, primär inoperablen Mammakarzinom.

## **Tumorgröße**

Die Tumorgröße nahm unter der Chemotherapie bei 56,78% der Patientinnen ab. Vergleichbare Zahlen (57%) sind in der Literatur zu finden (Wang et al., 2002). Auffallend ist, dass dies in 58 von 67 Fällen (86,57%) die klinischen Stadien T2 und T3 betraf, die eine Regression erfahren. Den höchsten prozentualen Anteil an der Regression hatten die cT2-Tumore mit 73,1%, gefolgt von den cT3-Tumoren mit 13,4%, den cT1-Tumoren mit 9% und den cT4-Tumoren mit 4,5%.

Bei der Mehrzahl der Frauen mit einem cT3- oder cT4-Tumor wird die Indikation zur PST allein aufgrund der Größe und der lokalen Ausbreitung des Tumors gestellt, um die Operabilität zu verbessern bzw. zu ermöglichen und nicht, weil für diese Stadien eine besonders ausgeprägte Regression zu erwarten ist. Jedes Ausmaß an Regression ist in solchen Situationen willkommen.

Eine Stagnation haben am häufigsten die cT1-Tumore mit 64,7% und die cT4-Tumore mit 62,5%. Hinsichtlich der cT4-Tumore sei die kleine Fallzahl von n=8 erwähnt. Eine statistisch relevante Aussage lässt sich nicht tätigen.

Eine Progression wurde in 9 Fällen beobachtet. In einem Fall wurde das Stadium cT3 auf ypT4 aufgrund einer praeoperativ nicht diagnostizierten Hautbeteiligung erhöht. In den restlichen Fällen wurde die Tumorgröße klinisch unterschätzt, postoperativ wurde das Tumorstadium höher eingestuft. Es lag klinisch keine nachvollziehbare Tumorvergrößerung während der Chemotherapie vor.

In der Literatur finden sich keine detaillierten Angaben bezüglich der Regression der einzelnen Tumorstadien. In einer Arbeit wird eine umgekehrt proportionale Beziehung zwischen Tumorgröße und Reaktion auf die Chemotherapie festgestellt (Gajdos et al., 2002). Der prädiktive Wert des cT-Stadiums ist aber insgesamt umstritten (Amat et al., 2002, Chollet et al., 2002).

## **Pathologische Komplettremission (pCR)**

In 18 Tumoren (15,25%) lag eine pCR vor. Das Ergebnis ist mit den in diesem Zusammenhang publizierten Daten (13-16%) aus mehreren großen Studien konform (Chollet et al., 2002, Ferriere et al., 1998, Guarneri et al., 2006, Kuerer et al., 1999, Rouzier et al., 2002).



In der Gruppe mit ypT0-Tumoren waren die Hälfte (n=9) zu Beginn cT2-, ein Drittel (n=6) cT1- und 2 bzw. 1 cT3- bzw. cT4-Tumore. Ihre mittlere Größe in der Mammographie vor PST betrug 2,2 cm, danach 0,57 cm. Ebenfalls wurde eine hochsignifikante Verringerung der Tumorgöße im Ultraschall gemessen. Ein klarer Hinweis dafür, dass mit dieser Methode eine erfolgreiche Evaluation der klinischen Regression durchgeführt wurde. Auf diesen Zahlen basierend zeigt sich, dass die pCR in den kleinen Tumoren erfolgt ist. Bestätigung findet diese Aussage in einer prospektiven Arbeit von Rouzier mit 152 Frauen, die neoadjuvant behandelt wurden. Es konnte in dieser Arbeit eine signifikante Korrelation zwischen der initialen Tumorgöße und der der pCR-Rate festgestellt werden. Es waren die Tumore < 3cm, die in über 50% der Fälle eine pCR erreicht haben (Rouzier et al., 2002). In der oben bereits erwähnten Studie von Gajdos et al., in der 144 Patientinnen behandelt wurden, konnte ein signifikantes Verhältnis im Sinne einer Zunahme der pCR mit abnehmender Tumorgöße nachgewiesen werden (Gajdos et al., 2002). Dieses Verhalten lässt sich mit der Tatsache erklären, dass größere Tumore mit einer höheren Tumorzellanzahl korrelieren und nach der Wirkung der Chemotherapeutika mehr Restmasse aufweisen.

Die in der Mammographie und Sonographie nach der PST gemessene Resttumor-Größe ist in dem Kollektiv schwachsignifikant erniedrigt. In 6 von 7 Mammographien nach PST und in 1 von 6 Sonographien ließ sich kein Tumor mehr nachweisen. In den restlichen Fällen imponierte Narbengewebe als Resttumor.

Interessante Besonderheit der ypT0-Daten ist das hochsignifikant niedrigere Alter der Patientinnen im Vergleich zu den restlichen Betroffenen.

Es ist bekannt, dass im jüngeren Alter die Frauen häufiger aggressivere Tumore aufweisen. Genau diese Befunde sprechen besser auf eine Chemotherapie an.

Unter den 18 Patientinnen war keine mit einem G1-Tumor vertreten, sondern 11 mit G2- und 7 mit G3-Tumoren. In einer Arbeit von Wang et al., in der 82 Patientinnen mit einem mittlerem Alter von 46 Jahren neoadjuvant behandelt wurden, lag das Grading in der Gruppe, die pCR erfuhr (pCR-Rate von 12%) ausschliesslich bei G3. Der Autor konnte eine signifikante Korrelation zwischen diesen Parametern feststellen (Wang et al., 2002). In einer anderen Studie von 2001 wurden in der Gruppe mit pCR ebenfalls nur G3-Tumore gefunden (Amat et al., 2002). Auch in der Arbeit von Kuerer et al. mit 72 Patientinnen waren diejenigen mit Tumoren

niedrigeren Differenzierungsgrads eher die mit einer pathologischen Komplettremission am Ende der Behandlung (Kuerer et al., 1999).

Der Tumormarker CA 15-3 war bei den ypT0-Patientinnen praetherapeutisch vergleichbar mit den Werten der übrigen Patientinnen, aber signifikant erniedrigt nach Erreichen der pCR. Der Wert blieb jedoch stets im Normbereich.

Der CA 15-3-Wert nach PST hat eine allenfalls eingeschränkte Aussagekraft in Bezug auf die Ansprechbarkeit des Mammakarzinoms. In einer Arbeit von Bottini et al. konnten nach Chemotherapie die Tumormarker-Werte ebenfalls keinen nennenswerten Abfall aufweisen (Bottini et al., 1997).

Ein hoher Stellenwert in der PST nimmt der Hormonrezeptorstatus ein. In der Gruppe der Patientinnen mit ypT0-Tumoren sind die 18 Frauen hochsignifikant häufiger negativ bezüglich des ER, aber auch bezüglich des PR und der Kombination von beiden. Es ist davon auszugehen, dass rezeptornegative Tumore mit einer höheren Zellproliferation einhergehen und damit den Effekt der Zytostase verstärken. Die Korrelation zwischen Rezeptorstatus und pCR ist mit einigen Studien belegt worden (Chang et al., 1999, Colleoni et al., 2000, Cristofanilli et al., 2005, Kuerer et al., 1999).

Über die Tumorveränderungen während der Therapie kann man zusammenfassend sagen, dass jüngere Patientinnen mit einem G2- oder G3- Tumor einer Größe <3cm praeoperativ und rezeptornegativ am ehesten eine pCR aufwiesen, die auch zuverlässig in Mammo- und Sonographie nachvollzogen werden konnte.

### **Tumorgröße in der Mammographie**

Bei den Tumoren vor und nach PST wurde eine hochsignifikante Reduktion der Größe festgestellt. In den Fällen, in denen Tumor und Stadium eine Regression erfahren haben, stellt man ebenfalls eine signifikante Reduktion der Größe fest.

Die Differenz der Tumorgröße vor und nach der Behandlung zeigt eine Verringerung um 12 mm bei der Regression und 4 mm bei der Stagnation. Eine Tumorgrößenreduktion von 15 mm ist bei den Tumoren festzustellen, die definitionsgemäß in die Progression eingestuft werden mussten.

Diese Daten bestätigen die Aussagekraft der Mammographie als Kontrollmethode der PST, wie schon in anderen Studien erwiesen (Junkermann et al., 1997).

## **Tumorgröße in der Sonographie**

Anders als bei der Befundung der Mammographie, ist die Sonographie der Mamma zwar durch eine hohe Beobachtersvariabilität gekennzeichnet, hat aber auch deutliche Vorteile bei besonders dichtem Drüsenparenchym (Junkermann et al., 1997). Ihre Rolle in der Mammadiagnostik ist etabliert.

Die durchschnittliche Tumorgröße im Ultraschall ist hochsignifikant niedriger nach abgeschlossener PST.

Isoliert beobachtet werden die Tumore in Regression hochsignifikant kleiner gemessen. Daraus folgt die Verlässlichkeit der Methode.

Interessante Informationen liefert der prozentuelle Anteil der Reduktion der Tumorgröße. Diese ist für die ypT0-Tumore im Vergleich mit den andern T-Stadien schwachsignifikant höher. Obwohl in diesem Fall kein invasiver Tumor mehr pathologisch nachweisbar ist, sind nicht selten noch Strukturen im Ultraschall darstellbar, die als Narbengewebe nach abgeschlossener PST angesehen werden müssen. Trotzdem lässt sich aus den Daten ersehen, dass die pCR sich statistisch zwar schwach, aber immer noch signifikant in den Ultraschallmessungen widerspiegelt. Hinzu kommt, dass die prozentuale Tumorreduktion der Tumore und Stadien in Regression hochsignifikant erhöht ist. Also wurden tatsächlich kleiner werdende Befunde auch als solche mittels Sonographie gut erkannt.

Bei der Betrachtung der Tumorgrößenreduktion bezogen auf die einzelnen Chemotherapie-Schemata stellt man fest, dass beim Therapieschema „3 x FEC, 3 x TAX“, obwohl die sehr kleinen Fallzahlen (n=8) keine tiefer gehende Schlussfolgerung zulassen, die höchste Tumorreduktion festgestellt wurde. Aus der Datenaufarbeitung der NSABP-B-27-Studie weiß man, dass die zusätzliche Gabe von Taxanen eine erhöhte Rate an pathologischer Komplettremission bewirkt (Bear et al., 2003).

## **L-Status**

Der axilläre Lymphknotenstatus ist ein wichtiger Prognosefaktor für Patientinnen mit invasivem Mammakarzinom. In dem Gesamtkollektiv zeigte sich eine Regression ohne Nachweis vitaler Karzinomzellen des klinisch praetherapeutisch als positiv diagnostizierten Lymphknotenstatus in knapp 15 % der Fälle. Der überwiegende

Anteil (68,6%) zeigte keine Veränderung unter der Chemotherapie. Bei etwa 17% beobachtete man eine Progression des Lymphknotenstatus.

Die Zahl der stattgefundenen Regression innerhalb der befallenen Lymphknoten wird in der Literatur mit 25-30% (Fisher et al., 1997, McCready et al., 1989, Schwartz et al., 1994) angegeben. Es gilt als erwiesen, dass PST in der Lage ist eine pCR in histologisch nachgewiesenen Lymphknotenmetastasen zu bewirken (Kuerer et al., 1999, Machiavelli et al., 1998, Rouzier et al., 2002).

Mit 14,4% ist die Regressionsrate in dem Kollektiv vergleichbar niedrig ausgefallen. Einige Faktoren könnten dieses Ergebnis erklären. Die 118 Patientinnen wurden mit insgesamt 6 verschiedenen Chemotherapieschemata behandelt. In Anbetracht des praetherapeutischen Stadiums der Erkrankung, des Alters und des Allgemeinzustands wurde der Patientin die Chemotherapie verabreicht, die zum aktuellen Zeitpunkt leitliniengerecht war und maximales Ergebnis mit tolerablen Nebenwirkungen erwarten ließ. In der Arbeit ist fast allen Schemata die Anwesenheit von Anthrazyklinen gemeinsam. Die Ausnahme macht die FNC-Therapie, die bei 2 kardial schwer vorbelasteten und die NC-Therapie, die bei 8 multimorbiden Patientinnen angewandt wurden. Inzwischen wissen wir, dass die Zugabe von Taxanen die Rate an pCR in den befallenen Lymphknoten erhöht (Bear et al., 2003). Taxane wurden nur in 13 Fällen verabreicht. Somit sind die Ergebnisse nur bedingt mit denjenigen prospektiver Studien zu vergleichen, die festgelegte Schemata über Jahre angewandt haben.

Die Erhebung des Lymphknotenstatus gilt als sehr ungenau (Recht et al., 1995). Dies fand mittels klinischer Untersuchung (Palpation) und Sonographie der Axilla statt. In einigen Fällen ist mit diesen zwei Methoden kein Lymphknotenbefall festzustellen, obwohl bei der Axilladisektion nach abgeschlossener Chemotherapie ein oder mehrere karzinomatös infiltrierte Lymphknoten beschrieben wurden. Es ist davon auszugehen, dass der Befall bereits bei Diagnosestellung bestand, aber nicht diagnostiziert werden konnte, da keine Indikation für eine Biopsie der Axilla bestand. Diese Tatsache kann eine scheinbare Progression des Lymphknotenstatus unter der Chemotherapie zur Folge haben, auf die hingewiesen werden sollte.

Der vor PST klinisch unauffällige Lymphknotenstatus beeinflusst in gleicher Weise die Entwicklung des Tumorstadiums nach UICC. Über die Hälfte der Patientinnen weist eine Regression des Tumorstadiums nach UICC auf, ein Drittel eine

Stagnation und bei 16,1% muss eine Progression dokumentiert werden, weil befallene Lymphknoten erst bei der Operation entdeckt werden.

In dieser Arbeit wurden unter den 18 Patientinnen mit pCR des Primärtumors nur 4 Patientinnen (22%) mit residualem Lymphknotenbefall diagnostiziert. Dieses Ergebnis ist mit den Daten von einer Arbeit mit 170 Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Mammakarzinom und 4 Kursen FEC neoadjuvant vergleichbar. Dort wurden bei 11 von 30 Patientinnen (37%) mit pCR des Tumors, Lymphknotenmetastasen im Operationsresektat gefunden. In dieser Studie hat sich die pCR als prädiktiv für freie Lymphknoten erwiesen (Kuerer et al., 1998).

Bei den 14 Patientinnen dieses Kollektivs mit einem Stadium 0 der Erkrankung nach abgeschlossener PST waren in 4 Fällen klinisch positive Lymphknoten praetherapeutisch beschrieben worden. Die Tatsache, dass in diesen 4 Fällen eine echte Regression der Lymphknotenmetastasen anzunehmen ist, bedeutet für die betroffenen Frauen einen durch die Chemotherapie dazu gewonnenen Überlebensvorteil, der in mehreren großen Studien belegt worden ist (Ferriere et al., 1998, Fisher et al., 1997, Ogston et al., 2003, Sataloff et al., 1995). In diesen Arbeiten konnte auch ein Downstaging der axillären Lymphknoten nach PST gezeigt werden und nach jahrelanger Beobachtung ein signifikant erhöhtes krankheitsfreies Überleben und Gesamtüberleben nachgewiesen werden (Fisher et al., 2002).

Die weiteren statistischen Ergebnisse der Gruppe von 14 Patientinnen, die das Stadium 0 aufweisen konnten, und die daraus folgenden Schlüsse, unterscheiden sich nicht von den Daten der ypT0-Fälle.

## **Grading**

Der Vergleich des Gradings im Tumorgewebe vor und nach PST ergab bei über 86% keine Änderung. In den wenigen restlichen Fällen beobachtete man 9 x Up- und 7 x Down-Grading. Diese Tatsache entspricht den bis jetzt publizierten Daten (Langer et al., 2004, Moll et al., 1997). Eine Änderung des histopathologischen Gradings unter der Chemotherapie ist nicht zu erwarten, und falls es eintritt, ohne therapeutische Konsequenz.

Bezüglich der Fälle mit pCR sind nur G2- und G3-Tumore mit 10% bzw. 15% der Mammakarzinome, die behandelt wurden, beteiligt. Dies entspricht den Angaben in der Literatur bezüglich des höheren Gradings als prädiktiver Faktor für eine pCR

(Amat et al., 2002, Moll et al., 1997, Wang et al., 2002). Es gilt als erwiesen, dass eine schlechte Differenzierung des Mammakarzinoms ein gutes Ansprechen auf eine Chemotherapie viel wahrscheinlicher macht.

## **Rezeptorstatus**

Die Betrachtung der Hormonrezeptoreigenschaften für beide Rezeptoren isoliert und als Kombination, ergab signifikante Beziehungen zu dem Tumorverhalten unter der PST. Die Auswirkungen auf die Tumorgroße und auf das Gesamtstadium entsprechen einander und werden deswegen hier auch nicht getrennt voneinander behandelt.

Im Falle der Regression sind die Rezeptoreigenschaften für ER und PR von signifikanter Bedeutung. Die Negativität begünstigt eindeutig die Regression. Im Gegensatz dazu ist bei positiven Rezeptoren am ehesten eine Stagnation zu beobachten.

Was die Rezeptorkombinationen angeht, ist interessanterweise das Vorliegen eines negativen Rezeptors (ER oder PR) schon ausreichend, um einen schwachsignifikanten Unterschied zugunsten der Regression auszumachen. In vielen publizierten Arbeiten wird über eine signifikante Korrelation zwischen einem negativen Hormonrezeptor-Status und der erhöhten Chemosensitivität des Mammakarzinoms berichtet. In der Studie von MacGrogan et al. besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem negativen ER-Status (definiert wie in dieser Arbeit: <10% der Zellen exprimieren den Rezeptor) und der Chemosensitivität. Allerdings konnte er keinen Einfluss des Progesteronrezeptors feststellen (MacGrogan et al., 1996).

Konform sind die analysierten Daten mit den Ergebnissen von Colleoni et al., die ebenfalls einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Abwesenheit von ER und PR und der Ansprechbarkeit des Tumorgewebes einschließlich der pCR ermittelt haben, allerdings bei einer anderen Definition der Rezeptornegativität. In ihrer Studie wurden  $\geq 1\%$  der rezeptorexprimierenden Zellen als positiv definiert (Colleoni et al., 2000).

Andererseits ist die Wahrscheinlichkeit, eine pCR zu erreichen bei rezeptorpositiven Tumoren signifikant erniedrigt (Bear et al., 2003, von Minckwitz et al., 2005).

Eine Erklärung dieser Phänomene wurde u.a. von in-vitro Studien geliefert, die eine erhöhte Sensitivität von ER-negativen Zellreihen insbesondere gegenüber Doxorubicin, einem Anthrazyclin, gezeigt haben (Kaufman et al., 1980).

Bezüglich des Effekts von Taxanen scheint der Hormonrezeptorstatus ohne Einfluss zu sein (Estevez et al., 2003).

Es treten keine signifikanten Veränderungen im Hormonrezeptorstatus unter der PST des Mammakarzinoms auf (Arens et al., 2005, Morris et al., 1991).

## **Chemotherapie**

Die Aussagekraft dieser Daten ist leider aufgrund der kleinen Fallzahl der meisten Schemata eingeschränkt. Insbesondere gilt das für 4 x NC und 3 x FEC+3 x TAX (je 8 mal), 6 x ET(5 Mal) und 6 x FNC (2 Mal).

Am häufigsten verabreicht wurden 4 x EC (56 Mal) und 6 x FEC (39 Mal).

Es wurden mit 64,1% die höchsten Raten an Tumor-Regression mit dem FEC-Schema erreicht, gefolgt von FEC/TAX mit 62,5% und das EC-Schema mit 53,57%.

Bezüglich der Stadien führt ebenfalls das FEC-Schema mit 58,97%, gefolgt von EC mit 55,36% und FEC/TAX mit 50%. Diese Daten erreichen kein Signifikanzniveau, bestätigen aber tendenziell ihre schon seit Jahren bewährte Wirkung. In der Gruppe der Patientinnen, die das Stadium 0 aufweisen konnten, sind es genau diese drei Schemata, die bei der Behandlung angewandt wurden.

Die aktuelle Empfehlung für die Chemotherapie laut AGO enthält folgende Punkte:

- 3 bis 4 anthrazyklinhaltige Kurse
- ggf. sequentielle Gabe einer anthrazyklinhaltigen Therapie gefolgt von einem Taxan.

Große randomisierte Studien wie die NSABP-B-27-Studie zeigen, dass die Regressionsrate und die pCR-Rate mit der Zugabe von einem Taxan gesteigert werden (Bear et al., 2003).

## **Zellreduktion (%)**

Ein Facharzt für Pathologie hat anhand einer retrospektiven mikroskopischen Begutachtung in den Operationsresektaten aller 118 Patientinnen, die Reduktion der Tumorzellen in Prozent als Effekt der Chemotherapie und Ausdruck der Regression

bestimmt. Dabei entspricht eine Zellreduktion von 100% der pCR oder einem Tumor ypT0. Die Ergebnisse wurden in 10 Gruppen in 10%-Schritten aufgeteilt, damit die Häufigkeit der einzelnen Reduktionsstufen anschaulich gemacht werden kann. Es fällt auf, dass sich in der Gruppe von 90-100%- Reduktion knapp  $\frac{1}{3}$  der Patientinnen befindet. 38 Frauen (32,2%) hatten demzufolge eine Tumorzellreduktion von mindestens 90% erfahren, was ein bemerkenswertes Ergebnis ist und für die offensichtliche Wirkung der zytostatischen Behandlung spricht. Man beobachtete einen zwar statistisch nicht signifikanten, aber tendenziell erhöhten Wert für die Zellreduktion des ursprünglichen cT3- und teilweise cT4-Stadiums. Das sind definitionsgemäß die größten bzw. lokal fortgeschrittenen Tumore, die auf die PST mit einer überdurchschnittlichen Zellreduktion von 78% bzw. 63% reagiert haben, bei einer für das Gesamtkollektiv mittleren Reduktion von 60%.

Bei der prozentualen Zellreduktionsbestimmung ist das Kollektiv gleichmäßig (max. 15 Fälle in einer 10%-Stufe) verteilt.

Erwartungsgemäß ist die Zellreduktion bei den G3-Tumoren am höchsten. Die Korrelation ist nicht signifikant aber gut nachvollziehbar, wenn man bedenkt, dass entdifferenzierte Zellen eine hohe proliferative Aktivität aufweisen und dadurch überdurchschnittlich sensibel auf Chemotherapeutika reagieren.

Obwohl er nur eine Tendenz darstellt, ist der Fakt, dass die taxanhaltigen Schemata (bei kleinen Fallzahlen) die höchsten Zellreduktionsraten von 85% (ET) und 72,5% (FEC/TAX) aufweisen, bemerkenswert. Die erhöhte Zellreduktion unterstreicht den zunehmenden Einsatz der Taxane in der PST.

Die ER-negativen Fälle weisen eine signifikant, die PR-negativen Fälle sogar eine hochsignifikant höhere Zellreduktion als die rezeptorpositiven Fälle auf. Die ER- und PR-negativen Tumore haben eine schwachsignifikant höhere Zellreduktion. Diese Ergebnisse sprechen für die Zuverlässigkeit der prozentualen Zellreduktionsbestimmung, da sie die bereits erwiesene hohe Chemosensitivität der rezeptornegativen Mammakarzinome wiedergibt.

Signifikante Beziehungen bestehen zwischen Zellreduktion und Prae-Menopausenstatus, ER- und PR-Negativität isoliert und in Kombination betrachtet. Diese Daten sind mit den Auswertungen von den ypT0-Fällen nahezu identisch.

Die höchste Zellreduktion findet man bei den rezeptornegativen großen G3-Mammakarzinomen in der Praemenopause, die mit einem anthrazyklin- und taxanhaltigen Schema behandelt wurden.



## Regressionsgrading nach Miller/Payne und nach Sinn

Im Rahmen einer Übersicht über die PST des Mammakarzinoms hat eine Experten-Gruppe auch die Empfehlung ausgesprochen, dass der abschließende pathologische Befund des Operationsresektats ein international anerkanntes Regressionsgrading enthalten sollte (Kaufmann et al., 2003). Die Bestimmung des Ausmaßes der Regression des Mammakarzinoms erlaubt es, die Prognose der einzelnen Patientin besser einzuschätzen und die weitere Therapie optimal anzupassen. Es ist erwiesen, dass eine pCR das krankheitsfreie Überleben und das Gesamtüberleben signifikant verbessert und dass die zusätzliche Gabe von Taxanen die pCR-Rate erhöht. Vor diesem Hintergrund und der Kenntnis des Ausmaßes der Regression nach PST, kann eine adjuvante Chemotherapie entweder sinnvoll oder aber auch unnötig sein. Hier wurden die Ergebnisse der Anwendung zweier gängiger Systeme, nach Miller/Payne (Ogston et al., 2003) und nach Sinn (Sinn et al., 1994), mit Hilfe der prozentualen Zellreduktionsbestimmung miteinander verglichen.

Die Zellreduktionsstufe von jedem Präparat wurde dem entsprechenden Grad beider Methoden zugeordnet.

Wenn man die Grade außer Acht stellt, die keine (0%) oder komplette (100%) Regression widerspiegeln, sieht man beim Grading nach Miller/Payne eine gleichmäßigere Verteilung.

Die unterschiedliche Definition der histopathologischen Veränderungen, die beiden Methoden zugrunde liegt, ermöglicht diese unterschiedliche Häufigkeitsverteilung.

Beim Grading nach Sinn verteilte sich die überwiegende Mehrheit des oben genannten Kollektivs (78% der Fälle) auf nur zwei Grade: 55% in Grad 1 und 22,9% in Grad 2.

Bei Miller/Payne sind es 8,5% in Grad 1, 14,4% in Grad 2 und 45,8% in Grad 3.

Diese gleichmäßigere Verteilung ist beim Grading nach Miller/Payne von statistischem Vorteil. Inwieweit dies auch einen Vorteil bezüglich der prognostischen Einteilung bietet, ist unklar und wurde in der vorliegenden Arbeit nicht untersucht.

Hierzu ist eine weitere Datenerhebung mit Betrachtung der Krankheitsentwicklung des Kollektivs über längere Zeiträume nötig.

## 11. Zusammenfassung

Das Mammakarzinom ist die häufigste Krebsart der Frau, Inzidenz steigend. Die Erkenntnis, dass Brustkrebs eine systemische Erkrankung ist, führte zwangsläufig zur Abnahme der Radikalität in der operativen Behandlung. Gleichzeitig spielte die systemische Therapie, zuerst adjuvant und später neoadjuvant eine zunehmende Rolle. In der heutigen Zeit ist die primäre systemische Therapie eine anerkannte Therapieoption im Behandlungskonzept des Mammakarzinoms. Ziel der PST ist eine maximale Tumorregression zu erreichen, sodass im Idealfall keine vitalen Tumorzellen im Operationsresektat nachgewiesen werden können. Dieser Zustand wird mit dem Begriff der pathologischen Komplettremission beschrieben und ist signifikant für ein erhöhtes krankheitsfreies Überleben und ein verlängertes Gesamtüberleben der Patientinnen. Die NSABP-B-18-Studie hat als erste diesen Zusammenhang gezeigt.

Im Zeitraum von Januar 2000 bis August 2005 wurde im Marienhospital Euskirchen bei 118 Patientinnen ein Mammakarzinom mittels Jetbiopsie diagnostiziert. Anschließend wurden sie nach Staginguntersuchungen einer PST und einer operativen Sanierung unterzogen. Die Tumorgröße wurde vor und nach PST mittels Mammo- und Sonographie erfasst. Ein Facharzt für Pathologie ermittelte retrospektiv in allen Fällen zwei anerkannte Regressionsgradings, nach Miller/Payne und nach Sinn. Zusätzlich hat er die prozentuale Tumorzellreduktion im Operationsresektat ermittelt. Mit ihrer Hilfe wurden die Regressionsscores beider Methoden direkt miteinander verglichen.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den Behandlungserfolg im Kollektiv zu erfassen. Die Zusammenhänge zwischen Ausmaß der Regression, Tumorcharakteristika und Therapieeigenschaften wurden retrospektiv analysiert und mit weltweit publizierten Daten verglichen. Die gleichzeitige Bestimmung von zwei anerkannten Regressionsgradings in allen Tumorsektaten von einem Facharzt für Pathologie schließt die Interobserver-Ungenauigkeit aus und erlaubt Schlussfolgerungen bezüglich der Vorteile einer Methode.

Es wurde eine BET-Rate von 75,4% ermittelt. In 18 Fällen (15,25%), nur G2- oder G3-Karzinome, konnte nach der PST histologisch kein Tumor mehr nachgewiesen werden (pCR). Hochsignifikant häufiger waren diese Tumore Östrogen- und Progesteronrezeptor negativ. Der Tumormarker CA 15-3 zeigte in dieser Gruppe zwar signifikant niedrigeren Werten nach PST, die allerdings stets im Normbereich waren. Hiermit bestätigt sich die eingeschränkte Aussagekraft dieses Parameters. Die späteren ypT0-Tumore maßen im Schnitt vor PST mammographisch im Durchmesser 2,2 cm.

Nach der PST wurde die Tumorgröße in der Bildgebung generell hochsignifikant kleiner gemessen. Die höchsten Regressionsraten wurden mit den Schemata erreicht, die das Anthrazyclin Epirubicin enthielten. Die Regressionsrate bei den Lymphknoten lag bei 14,4%.

Die Tumorzellreduktion war am höchsten bei den G3-Tumoren, bei den taxanhaltigen Chemotherapien und bei den rezeptornegativen Tumoren. In 32,2% der Fälle konnte eine Tumorzellreduktion von mindestens 90% festgestellt werden.

Das Regressionsgrading nach Miller/Payne spiegelt tendenziell die Regression im Tumorgewebe genauer wieder.

Diese Daten stehen im Einklang mit den Ergebnissen von großen randomisierten Studien und zeugen für einen guten Therapieerfolg der PST.

## 12. Literaturverzeichnis

Amat, S., Penault-Llorca, F., Cure, H., Le Bouedec, G., Achard, J. L. et al.: Scarff-Bloom-Richardson (SBR) grading: a pleiotropic marker of chemosensitivity in invasive ductal breast carcinomas treated by neoadjuvant chemotherapy. *Int J Oncol.*20(4):791-796 (2002)

Arens, N., Bleyl, U., Hildenbrand, R.: HER2/neu, p53, Ki67, and hormone receptors do not change during neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Virchows Arch.*446(5):489-496 (2005)

Bear, H. D., Anderson, S., Brown, A., Smith, R., Mamounas, E. P. et al.: The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol.*21(22):4165-4174 (2003)

Bohmert, H., Anatomische Grundlagen für den Praktiker, In: Plastische und rekonstruktive Chirurgie der Brust: Farbatlas der Operationstechniken / Heinz Bohmert: Stuttgart, New York : Thieme, 1995; 3-5 (1995).

Bostwick, J., In: Plastic and Reconstructive Breast Surgery. St.Louis, Missouri: Quality Medical Publishing, Inc.; 1990).

Bottini, A., Berruti, A., Tampellini, M., Morrica, B., Brunelli, A. et al.: Influence of neoadjuvant chemotherapy on serum tumor markers CA 15-3, MCA, CEA, TPS and TPA in breast cancer patients with operable disease. *Tumour Biol.*18(5):301-310 (1997)

Braeunig, M., Fitch, R., In: WinSTAT® - Benutzerhandbuch. Cambridge(USA): Greulich Software; 1994).

Cance, W. G., Carey, L. A., Calvo, B. F., Sartor, C., Sawyer, L. et al.: Long-term outcome of neoadjuvant therapy for locally advanced breast carcinoma: effective clinical downstaging allows breast preservation and predicts outstanding local control and survival. *Ann Surg.*236(3):295-302; discussion 302-293 (2002)

Chang, J., Powles, T. J., Allred, D. C., Ashley, S. E., Clark, G. M. et al.: Biologic markers as predictors of clinical outcome from systemic therapy for primary operable breast cancer. *J Clin Oncol.*17(10):3058-3063 (1999)

Chollet, P., Amat, S., Cure, H., De Latour, M., Le Bouedec, G. et al.: Prognostic significance of a complete pathological response after induction chemotherapy in operable breast cancer. *Br J Cancer.*86(7):1041-1046 (2002)

Cleator, S., Parton, M., Dowsett, M.: The biology of neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Endocr Relat Cancer.*9(3):183-195 (2002)

Colleoni, M., Minchella, I., Mazzarol, G., Nole, F., Peruzzotti, G. et al.: Response to primary chemotherapy in breast cancer patients with tumors not expressing estrogen and progesterone receptors. *Ann Oncol.*11(8):1057-1059 (2000)

Cristofanilli, M., Gonzalez-Angulo, A., Sneige, N., Kau, S. W., Broglio, K. et al.: Invasive lobular carcinoma classic type: response to primary chemotherapy and survival outcomes. *J Clin Oncol.*23(1):41-48 (2005)

Diallo, R., Jackisch, Ch., Rody, A., Ductales Carcinoma in situ, In: *Medikamentöse Therapie des Mammakarzinoms*. 1. ed: UNI-MED Verlag AG; 83 (2003).

Duda, V.F., Schulz-Wendtland, R., In: *Mammadiagnostik*: Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York; 45-143 (2004).

Elling, D., Epidemiologische Besonderheiten des Mammakarzinoms, In: *Medikamentöse Therapie des Mammakarzinoms*. 1. ed: UNI-MED Verlag AG; 12-13 (2003).

Estevez, L. G., Cuevas, J. M., Anton, A., Florian, J., Lopez-Vega, J. M. et al.: Weekly docetaxel as neoadjuvant chemotherapy for stage II and III breast cancer: efficacy and correlation with biological markers in a phase II, multicenter study. *Clin Cancer Res.*9(2):686-692 (2003)

Ferriere, J. P., Assier, I., Cure, H., Charrier, S., Kwiatkowski, F. et al.: Primary chemotherapy in breast cancer: correlation between tumor response and patient outcome. *Am J Clin Oncol.*21(2):117-120 (1998)

Fisher, B., Brown, A., Mamounas, E., Wieand, S., Robidoux, A. et al.: Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol.*15(7):2483-2493 (1997)

Fisher, B., Bryant, J., Wolmark, N., Mamounas, E., Brown, A. et al.: Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol.*16(8):2672-2685 (1998)

Fisher, E. R., Wang, J., Bryant, J., Fisher, B., Mamounas, E. et al.: Pathobiology of preoperative chemotherapy: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel (NSABP) protocol B-18. *Cancer.*95(4):681-695 (2002)

Gajdos, C., Tartter, P. I., Estabrook, A., Gistrak, M. A., Jaffer, S. et al.: Relationship of clinical and pathologic response to neoadjuvant chemotherapy and outcome of locally advanced breast cancer. *J Surg Oncol.*80(1):4-11 (2002)

Guarneri, V., Broglio, K., Kau, S. W., Cristofanilli, M., Buzdar, A. U. et al.: Prognostic value of pathologic complete response after primary chemotherapy in relation to hormone receptor status and other factors. *J Clin Oncol.*24(7):1037-1044 (2006)

Harms, V., In: *Biomathematik, Statistik und Dokumentation*. Kiel: Hrams; 1988).

Hortobagyi, G. N.: Anthracyclines in the treatment of cancer. An overview. *Drugs*.54 Suppl 4:1-7 (1997)

Iwao-Koizumi, K., Matoba, R., Ueno, N., Kim, S. J., Ando, A. et al.: Prediction of docetaxel response in human breast cancer by gene expression profiling. *J Clin Oncol*.23(3):422-431 (2005)

Jackisch, C., Von Minckwitz, G., Eidtmann, H., Costa, S. D., Raab, G. et al.: Dose-dense biweekly doxorubicin/docetaxel versus sequential neoadjuvant chemotherapy with doxorubicin/cyclophosphamide/docetaxel in operable breast cancer: second interim analysis. *Clin Breast Cancer*.3(4):276-280 (2002)

Jänicke, F., Diedrich, K., Jonat, W., Gerber, B., Lisboa, B. et al.: St. Gallen 2005: Konsens und klinische Praxis. *Frauenarzt*.46(3):182-189 (2005)

Junkermann, H., Von Fournier, D.: [Imaging methods for evaluating the response of breast carcinoma to preoperative chemotherapy]. *Radiologe*.37(9):726-732 (1997)

Kaufman, M., Klinga, K., Runnembaum, M.: In vitro adriamycin sensitivity test and hormonal receptors in primary breast cancer. *Cancer*.(47):2797-3000 (1980)

Kaufmann, M., Von Minckwitz, G., Smith, R., Valero, V., Gianni, L. et al.: International expert panel on the use of primary (preoperative) systemic treatment of operable breast cancer: review and recommendations. *J Clin Oncol*.21(13):2600-2608 (2003)

Kaufmann, M., Jonat, W., Eiermann, W., Costa, S. D., Hifrich, J. et al.: Systemische Therapie operabler Mamma-Karzinome - 9. Internationale Konferenz St.Gallen 2005. *Zentralbl Gynäkol*.127(4):207-212 (2005)

Kuerer, H. M., Newman, L. A., Buzdar, A. U., Dhingra, K., Hunt, K. K. et al.: Pathologic tumor response in the breast following neoadjuvant chemotherapy predicts axillary lymph node status. *Cancer J Sci Am*.4(4):230-236 (1998)

Kuerer, H. M., Newman, L. A., Smith, T. L., Ames, F. C., Hunt, K. K. et al.: Clinical course of breast cancer patients with complete pathologic primary tumor and axillary lymph node response to doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol*.17(2):460-469 (1999)

Kuerer, H. M., Sahin, A. A., Hunt, K. K., Newman, L. A., Breslin, T. M. et al.: Incidence and impact of documented eradication of breast cancer axillary lymph node metastases before surgery in patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg*.230(1):72-78 (1999)

Langer, F., Luck, H. J., Kreipe, H. H.: Morphological response to therapy of breast carcinoma. *Pathologe*.25(6):455-460 (2004)

Macgrogan, G., Mauriac, L., Durand, M., Bonichon, F., Trojani, M. et al.: Primary chemotherapy in breast invasive carcinoma: predictive value of the immunohistochemical detection of hormonal receptors, p53, c-erbB-2, MiB1, pS2 and GST pi. *Br J Cancer*.74(9):1458-1465 (1996)

- Machiavelli, M. R., Romero, A. O., Perez, J. E., Lacava, J. A., Dominguez, M. E. et al.: Prognostic significance of pathological response of primary tumor and metastatic axillary lymph nodes after neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast carcinoma. *Cancer J Sci Am.*4(2):125-131 (1998)
- Mauriac, L., Macgrogan, G., Avril, A., Durand, M., Floquet, A. et al.: Neoadjuvant chemotherapy for operable breast carcinoma larger than 3 cm: a unicentre randomized trial with a 124-month median follow-up. Institut Bergonie Bordeaux Groupe Sein (IBBGS). *Ann Oncol.*10(1):47-52 (1999)
- Mccready, D. R., Hortobagyi, G. N., Kau, S. W., Smith, T. L., Buzdar, A. U. et al.: The prognostic significance of lymph node metastases after preoperative chemotherapy for locally advanced breast cancer. *Arch Surg.*124(1):21-25 (1989)
- Moll, U. M., Chumas, J.: Morphologic effects of neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer. *Pathol Res Pract.*193(3):187-196 (1997)
- Morris, D. M., Edwards, J., Gelder, F.: Hormonal receptors in locally advanced breast cancer: change with response to neoadjuvant chemotherapy? *J Surg Oncol.*46(3):156-158 (1991)
- Ogston, K. N., Miller, I. D., Payne, S., Hutcheon, A. W., Sarkar, T. K. et al.: A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: prognostic significance and survival. *Breast.*12(5):320-327 (2003)
- Pfleiderer, A., Tumorartige Veränderungen und gutartige Tumoren der Mamma, In: Pfleiderer, A., Breckwoldt, M., Martius, G.: *Gynäkologie und Geburtshilfe.* 3. ed: Stuttgart, New York: Thieme; 182-184 (2000).
- Pfleiderer, A., Maligne Tumoren der Mamma, In: Pfleiderer, A., Breckwoldt, M., Martius, G.: *Gynäkologie und Geburtshilfe.* 3. ed: Stuttgart, New York: Thieme; 217-227 (2000).
- Prechtel, K.: Allgemeine Erläuterungen zur Histomorphologie von Brustdrüsenerkrankungen. *Fortschritte der Medizin.*92(9):374-380 (1974)
- Ramm, B., Hofmann, G., In: *Biomathematik.* Stuttgart: Enke; 1987).
- Recht, A., Houlihan, M. J.: Axillary lymph nodes and breast cancer: a review. *Cancer.*76(9):1491-1512 (1995)
- Rouzier, R., Extra, J. M., Klijanienko, J., Falcou, M. C., Asselain, B. et al.: Incidence and prognostic significance of complete axillary downstaging after primary chemotherapy in breast cancer patients with T1 to T3 tumors and cytologically proven axillary metastatic lymph nodes. *J Clin Oncol.*20(5):1304-1310 (2002)
- Sataloff, D. M., Mason, B. A., Prestipino, A. J., Seinige, U. L., Lieber, C. P. et al.: Pathologic response to induction chemotherapy in locally advanced carcinoma of the breast: a determinant of outcome. *J Am Coll Surg.*180(3):297-306 (1995)

Schmutzler, R., Meindl, A. Das hereditäre Mammakarzinom: Genetik und Prävention. In: Minckwitz, G. AGO: Aktuelle Empfehlungen zur Therapie primärer und fortgeschrittener Mammakarzinome. München, Wien, New York: W. Zuckerschwerdt Verlag. 1-15.(2005)

Schwartz, G. F., Birchansky, C. A., Komarnicky, L. T., Mansfield, C. M., Cantor, R. I. et al.: Induction chemotherapy followed by breast conservation for locally advanced carcinoma of the breast. *Cancer*.73(2):362-369 (1994)

Sinn, H. P., Schmid, H., Junkermann, H., Huober, J., Leppien, G. et al.: Histologic regression of breast cancer after primary (neoadjuvant) chemotherapy. *Geburtshilfe Frauenheilkd*.54(10):552-558 (1994)

Thuerigen, O., Schneeweiss, A., Toedt, G., Warnat, P., Hahn, M. et al.: Gene expression signature predicting pathologic complete response with gemcitabine, epirubicin, and docetaxel in primary breast cancer. *J Clin Oncol*.24(12):1839-1845 (2006)

Van Der Hage, J. A., Van De Velde, C. J., Julien, J. P., Tubiana-Hulin, M., Vandervelden, C. et al.: Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902. *J Clin Oncol*.19(22):4224-4237 (2001)

Veronesi, U., Bonadonna, G., Zurrada, S., Galimberti, V., Greco, M. et al.: Conservation surgery after primary chemotherapy in large carcinomas of the breast. *Ann Surg*.222(5):612-618 (1995)

Veronesi, U., Banfi, A., Salvadori, B., Luini, A., Saccozzi, R. et al.: Breast conservation is the treatment of choice in small breast cancer: long-term results of a randomized trial. *Eur J Cancer*.26(6):668-670 (1990)

Von Minckwitz, G., Blohmer, J. U., Raab, G., Lohr, A., Gerber, B. et al.: In vivo chemosensitivity-adapted preoperative chemotherapy in patients with early-stage breast cancer: the GEPARTRIO pilot study. *Ann Oncol*.16(1):56-63 (2005)

Wang, J., Buchholz, T. A., Middleton, L. P., Allred, D. C., Tucker, S. L. et al.: Assessment of histologic features and expression of biomarkers in predicting pathologic response to anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy in patients with breast carcinoma. *Cancer*.94(12):3107-3114 (2002)

Wittekind, Ch., Meyer, Hj., Bootz, F., In: *TNM Klassifikation maligner Tumoren*. 6. ed: Springer-Verlag; 2003).



### **13. Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Hans Schwering, außerplanmäßiger Professor für Chirurgie an der Westfälischen Wilhelms-Universität zu Münster und Chefarzt der Chirurgischen Abteilung des Akademischen Lehrkrankenhauses in Euskirchen für die Überlassung des Themas und für die immer freundliche und hilfreiche Unterstützung bei der Verwirklichung dieser Arbeit.

Herrn Dr. med. Harald Griefingholt, Facharzt für Pathologie am Institut für Pathologie Bonn-Duisdorf unter der Leitung von Prof. Dr. med. Reinhard Bollmann, möchte ich sehr herzlich danken für den wertvollen Beitrag und die konstruktive Hilfestellung.

Fr. Dr. med. Claudia Gnettner danke ich für ihre tatkräftige Hilfe bei der Erstellung der mathematischen Analysen.

Dr. med. Norbert Golz, Chefarzt der Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe im Marienhospital Euskirchen, hat die Entstehung und Vollendung dieser Arbeit durch seine stets motivierende und kompetente Unterstützung möglich gemacht.

Ohne den Rückhalt, den mir meine gesamte Familie gibt, wäre diese Arbeit nicht entstanden.

Insbesondere danke ich meinem Ehemann, Michael Laisiepen, der immer mit Rat und Tat an meiner Seite war und mit seiner wertvollen Hilfe bei der technischen Erstellung dazu beigetragen hat, dass die Arbeit fertig gestellt werden konnte.

