Aus dem Anneliese Pohl Krebszentrum -

Comprehensive Cancer Center Marburg

Direktor: Prof. Dr. med. Thomas Wündisch

in Zusammenarbeit mit der

Klinik für Gynäkologie, gynäkologische Endokrinologie und Onkologie

Direktor: Prof. Dr. med. Uwe Wagner

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

Titel der Dissertation:

Retrospektive Analyse (2004 bis 2020) klinischer und histologischer Daten von Patientinnen mit Erstdiagnose und/oder Erstbehandlung eines triple-negativen Mammakarzinoms an der Klinik für Gynäkologie, gynäkologische Endokrinologie und Onkologie

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Humanmedizin

dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Nils Schlottog aus Aschaffenburg

Marburg, 2025

Angenommen vom Fachbereich Medizin

der Philipps-Universität Marburg am: 27.08.2025

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin

Dekan: Herr Prof. Dr. M. Hertl

Referent: Herr Prof. Dr. T. Wündisch

1. Korreferent: Herr Prof. Dr. C. Denkert

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

I. Abkürzungsverzeichnis V

II. Abbildungsverzeichnis VII

III. Tabellenverzeichnis IX

1 Einleitung 1

1.1 Mammakarzinom 1

1.1.1 Epidemiologie 1

1.1.2 Einteilung nach Rezeptorstatus 1

1.1.3 Intrinsische Subtypen 2

1.2 Triple-negatives Mammakarzinom 3

1.2.1 Epidemiologie und Risikofaktoren 3

1.2.2 Histopathologie 4

1.2.3 Prognose 5

1.2.4 Therapie 5

2 Fragestellung 8

3 Material und Methoden 9

3.1 Patientenkollektiv 9

3.2 Datenerhebung 10

3.3 Klinisch-pathologische Variablen 10

3.4 Statistische Analyse 11

4 Ergebnisse 13

4.1 Analyse des Gesamtkollektivs 13

4.1.1 Charakteristika des Gesamtkollektivs 13

4.1.2 Korrelationsanalysen zwischen klinisch-pathologischen Variablen im Gesamtkollektiv 17

4.1.2.1 Diagnosealter in Korrelation mit klinisch-pathologischen Variablen 17

4.1.2.2 Korrelationen zwischen klinisch-pathologischen Variablen.. 18
4.1.3 Überlebenszeitanalyse des Gesamtkollektivs 19
4.1.4 Assoziation zwischen klinisch-pathologischen Variablen und Überlebenszeit 21
4.1.4.1 Assoziation zwischen Diagnosealter und Überlebenszeit.... 21
4.1.4.2 Assoziation zwischen klinisch-pathologischen Variablen und Überlebenszeit..... 23
4.1.4.3 Multivariate Analyse des Gesamtüberlebens..... 28
4.2 Veränderung klinisch-pathologischer Variablen über die Zeit..... 29
4.2.1 Charakteristika der Kohorten nach Zeitintervallen..... 29
4.2.1.1 Vergleich Diagnosealter zwischen den Kohorten..... 31
4.2.1.2 Vergleich klinisch-pathologischer Variablen zwischen den Kohorten 32
4.2.1.3 Vergleich empfohlener CTx zwischen den Kohorten 36
4.2.1.4 Vergleich Überlebenszeit zwischen den Kohorten..... 38
4.2.1.5 Multivariate Analyse des Gesamtüberlebens im Kontext des Diagnosedatums..... 40
4.3 Vergleich zwischen neoadjuvanter CTx und adjuvanter CTx..... 41
4.3.1 Charakteristika der neoadjuvanten und adjuvanten CTx Kohorte . 41
4.3.1.1 Vergleich Diagnosealter zwischen den Kohorten..... 42
4.3.1.2 Vergleich klinisch-pathologischer Variablen zwischen den Kohorten 44
4.3.1.3 Vergleich Überlebenszeit zwischen den Kohorten..... 46
4.3.1.4 Multivariate Analyse des Gesamtüberlebens im Kontext der Chemotherapieform 47
4.3.2 Analyse der pCR in der neoadjuvanten CTx Kohorte..... 49
4.4 Vergleich zwischen Behandlungskohorte und Nicht-Behandlungskohorte im Kontext von CTx..... 50

4.4.1 Charakteristika der Behandlungskohorte und der Nicht-Behandlungskohorte ... 50
4.4.1.1 Vergleich Diagnosealter zwischen den Kohorten ... 51
4.4.1.2 Vergleich klinisch-pathologischer Variablen zwischen den Kohorten ... 53
4.4.1.3 Vergleich Überlebenszeit zwischen den Kohorten ... 56
4.4.1.4 Multivariate Analyse des Gesamtüberlebens im Kontext des Behandlungsstatus ... 58
4.5 Vergleich zwischen prämenopausalen und postmenopausalen Patientinnen ... 58
4.5.1 Charakteristika der prämenopausalen und postmenopausalen Kohorte ... 59
4.5.1.1 Diagnosealter in den Kohorten ... 61
4.5.1.2 Vergleich klinisch-pathologischer Variablen zwischen den Kohorten ... 62
4.5.1.3 Vergleich empfohlener CTx zwischen den Kohorten ... 65
4.5.1.4 Vergleich Überlebenszeit zwischen den Kohorten ... 66
4.5.1.5 Multivariate Analyse des Gesamtüberlebens im Kontext des Menopausenstatus ... 68
5 Diskussion ... 70
5.1 Betrachtung des Gesamtkollektivs ... 70
5.2 Entwicklung klinisch-pathologischer Variablen über die Zeit ... 72
5.3 Therapieergebnisse neoadjuvanter und adjuvanter Chemotherapie ... 73
5.4 Einfluss von Chemotherapie auf die Prognose von TNBC-Patientinnen ... 75
5.5 Der Menopausenstatus als Prädikator für die Tumorbiologie und das Gesamtüberleben ... 76
5.6 Limitationen der Analyse ... 78
5.7 Fazit ... 79
6 Zusammenfassung ... 81

7 Summary 83

8 Literaturverzeichnis 85

9 Anhang 96

9.1 Lebenslauf 96

9.2 Verzeichnis der akademischen Lehrer/-innen 98

9.3 Danksagung 99

9.4 Ehrenwörtliche Erklärung 100

I. Abkürzungsverzeichnis

3-JÜL	3-Jahres-Überleben
5-JÜL	5-Jahres-Überleben
95%-KI	95%-Konfidenzintervall
adj.	adjuvant
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V.
CCC	Comprehensive Cancer Center Marburg
CTx	Chemotherapie
DCIS	Ductales Carcinoma in situ
ER	Östrogenrezeptor
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.
HER2	humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2
HR	Hormonrezeptor, Hazard Ratio
IHC	Immunhistochemie
IRS	immunreaktiver Score
KIS	Krankenhaus-Informationssystem
neoadj.	neoadjuvant
nTNBC	nicht-triple-negatives Mammakarzinom
OC	orale Kontrazeptiva
OS	Gesamtüberleben
PARP	Poly (ADP-Ribose) Polymerase
pCR	pathologische Komplettremission
PD-1	programmed cell death protein 1
PD-L1	programmed death-ligand 1

PFS	progressionsfreies Überleben
PR	Progesteronrezeptor
SOC	Standardtherapie
TNBC	triple-negatives Mammakarzinom
TUKO	Tumorkonferenz
ZNS	zentrales Nervensystem

II. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Absolute Häufigkeiten der Altersklassen im Gesamtkollektiv 15

Abbildung 2: Absolute Häufigkeiten der UICC-Stadien im Gesamtkollektiv 16

Abbildung 3: Anteile der Ki67-Kategorien im Gesamtkollektiv..... 17

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve des OS im Gesamtkollektiv..... 20

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven des OS in den Altersklassen..... 22

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven des OS in den UICC-Stadien..... 24

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven des OS in den Differenzierungsgraden..... 26

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven des OS in den Ki67-Kategorien 28

Abbildung 9: Verteilungen des Diagnosealters in den Kohorten nach Zeitintervallen 31

Abbildung 10: Relative Häufigkeiten der Altersklassen in den Kohorten nach Zeitintervallen 32

Abbildung 11: Anteile der UICC-Stadien in den Kohorten nach Zeitintervallen 33

Abbildung 12: Anteile der Differenzierungsgrade in den Kohorten nach Zeitintervallen 34

Abbildung 13: Verteilung des Ki67-Scores in den Kohorten nach Zeitintervallen 35

Abbildung 14: Anteile der Ki67-Kategorien in den Kohorten nach Zeitintervallen 36

Abbildung 15: Empfehlung für neoadj. CTx in den Kohorten nach Zeitintervallen 37

Abbildung 16: Empfehlung für adj. CTx in den Kohorten nach Zeitintervallen.. 38

Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven des OS in den Kohorten nach Zeitintervallen 40

Abbildung 18: Verteilungen des Diagnosealters in der neoadj.- und adj.-CTx Kohorte 43

Abbildung 19: Anteile der neoadj.- und adj.-therapierten Patientinnen in den Altersklassen 44

Abbildung 20: Anteile der UICC-Stadien in der neoadj.- und adj.-CTx Kohorte 45

Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven des OS in der neoadj.- und adj.-CTx Kohorte 47

Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven des OS in der neoadj.- und adj.-CTx Kohorte nach multivariater Analyse 48

Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven des OS in den Gruppen basierend auf dem pCR-Status 50

Abbildung 24: Verteilungen des Diagnosealters in der Behandlungs- und Nicht-Behandlungskohorte 52

Abbildung 25: Anteile der behandelten und nicht-behandelten Patientinnen in den Altersklassen 53

Abbildung 26: Anteile der UICC-Stadien in der Behandlungs- und Nicht-Behandlungskohorte 54

Abbildung 27: Anteile der Differenzierungsgrade in der Behandlungs- und Nicht-Behandlungskohorte 55

Abbildung 28: Anteile der Ki67-Kategorien in der Behandlungs- und Nicht-Behandlungskohorte 56

Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurven des OS in der Behandlungs- und Nicht-Behandlungskohorte 57

Abbildung 30: Verteilungen des Diagnosealters in der prämenopausalen und postmenopausalen Kohorte 61

Abbildung 31: Anteile der UICC-Stadien in der prämenopausalen und postmenopausalen Kohorte 63

Abbildung 32: Anteile der Differenzierungsgrade in der prämenopausalen und postmenopausalen Kohorte 64

Abbildung 33: Anteile der Ki67-Kategorien in der prämenopausalen und postmenopausalen Kohorte 65

Abbildung 34: Empfehlung für neoadj. CTx in der prämenopausalen und postmenopausalen Kohorte 66

Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurven des OS in der prämenopausalen und postmenopausalen Kohorte 68

III. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klinisch-pathologische Eigenschaften des Gesamtkollektivs 14

Tabelle 2: Korrelationen zwischen Diagnosealter und klinisch-pathologischen Variablen 18

Tabelle 3: Korrelationen zwischen klinisch-pathologischen Variablen 19

Tabelle 4: Zusammenfassung der Fallverarbeitung im Gesamtkollektiv 20

Tabelle 5: Mediane Überlebenszeit sowie 3-JÜL und 5-JÜL des Gesamtkollektivs 20

Tabelle 6: Zusammenfassung der Fallverarbeitung in den Altersklassen 21

Tabelle 7: Mediane Überlebenszeit und 5-JÜL in den Altersklassen 22

Tabelle 8: HRs des OS zwischen den Altersklassen 22

Tabelle 9: Zusammenfassung der Fallverarbeitung in den UICC-Stadien 23

Tabelle 10: Mediane Überlebenszeit und 5-JÜL in den UICC-Stadien 24

Tabelle 11: HRs des OS zwischen den UICC-Stadien 24

Tabelle 12: Zusammenfassung der Fallverarbeitung in den Differenzierungsgraden 25

Tabelle 13: Mediane Überlebenszeit und 5-JÜL in den Differenzierungsgraden 25

Tabelle 14: Zusammenfassung der Fallverarbeitung in den Ki67-Kategorien .. 27

Tabelle 15: Mediane Überlebenszeit und 5-JÜL in den Ki67-Kategorien 27

Tabelle 16: HRs des OS zwischen den Ki67-Kategorien 27

Tabelle 17: Klinisch-pathologische Eigenschaften der Kohorten nach Zeitintervallen 30

Tabelle 18: Zusammenfassung der Fallverarbeitung in den Kohorten nach Zeitintervallen 39

Tabelle 19: Mediane Überlebenszeit sowie 3-JÜL und 5-JÜL in den Kohorten nach Zeitintervallen 39

Tabelle 20: HRs des OS zwischen den Kohorten nach Zeitintervallen 39

Tabelle 21: Klinisch-pathologische Eigenschaften der neoadj. CTx Kohorte und adj. CTx Kohorte 42

Tabelle 22: Zusammenfassung der Fallverarbeitung in der neoadj. CTx Kohorte und adj. CTx Kohorte 46

Tabelle 23: Mediane Überlebenszeit und 5-JÜL in der neoadj. CTx Kohorte und adj. CTx Kohorte 47

Tabelle 24: Zusammenfassung der Fallverarbeitung in den Gruppen basierend auf dem pCR-Status 49

Tabelle 25: Mediane Überlebenszeit und 5-JÜL in den Gruppen basierend auf dem pCR-Status 49

Tabelle 26: Klinisch-pathologische Eigenschaften der Behandlungskohorte und der Nicht-Behandlungskohorte 51

Tabelle 27: Zusammenfassung der Fallverarbeitung in der Behandlungs- und Nicht-Behandlungskohorte 57

Tabelle 28: Mediane Überlebenszeit und 5-JÜL in der Behandlungs- und Nicht-Behandlungskohorte 57

Tabelle 29: Klinisch-pathologische Eigenschaften der prämenopausalen und postmenopausalen Kohorte 60

Tabelle 30: Zusammenfassung der Fallverarbeitung in der prämenopausalen und postmenopausalen Kohorte 67

Tabelle 31: Mediane Überlebenszeit und 5-JÜL in der prämenopausalen und postmenopausalen Kohorte 67

1 Einleitung

1.1 Mammakarzinom

1.1.1 Epidemiologie

Das Mammakarzinom (ICD-10 C50) ist die häufigste Krebserkrankung der Frau. Im Jahr 2018 traten weltweit 2,1 Millionen Neuerkrankungen auf. Damit stellt Brustkrebs ein Viertel aller Krebserkrankungen weltweit dar und ist in mehr als 100 Ländern die Hauptursache für krebsbedingte Todesfälle (Bray et al., 2018). Die Inzidenz lag in Deutschland im Jahr 2020 bei 70.550 Fällen. Aus den Zahlen lässt sich ableiten, dass jede achte Frau in ihrem Leben an Brustkrebs erkranken wird (Robert Koch-Institut & Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., 2023).

1.1.2 Einteilung nach Rezeptorstatus

Die Bestimmung der Hormonrezeptoren und Proliferationsmarker ist ein wesentlicher Teil der Diagnostik durch die Pathologie. Sie lassen zusammen mit dem Alter, TNM-Stadium, Differenzierungsgrad (Grading nach Elston und Ellis) und dem histologischen Typ (gemäß WHO-Klassifikation) Aussagen über die Prognose zu. Der Rezeptorstatus wird in der klinischen Routine zur Einteilung des Mammakarzinoms genutzt, zumal er ein prädiktiver Faktor bei der Wahl der passenden systemischen Therapie ist (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021).

Die Typisierung erfolgt nach Expression der Hormonrezeptoren (HR) für Östrogen und Progesteron sowie vorhandener Amplifikation des humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors 2 (HER2). HR-positive Karzinome weisen eine Positivität des Östrogenrezeptors (ER) und Progesteronrezeptors (PR) auf. Ungefähr 70% aller Mammakarzinome sind ausschließlich HR-positiv (Howlader et al., 2014). Sie besitzen eine gute Prognose mit guten Ansprechraten auf endo-

krine Therapeutika (Mueller et al., 2018). HER2-positive Mammakarzinome zeichnen sich durch eine Überexpression des HER2-Gens aus. Diesem Subtyp können etwa 15-20% aller Mammakarzinome zugeordnet werden (Wolff et al., 2013). Obwohl dieser Subtyp meist einen positiven Lymphknotenstatus, ein hohes Grading und hohe Mitoseraten aufweist, konnte die Prognose in dieser Gruppe durch die Entwicklung zielgerichteter anti-HER2-Therapien in den letzten Jahren deutlich verbessert werden. (Garrett & Arteaga, 2011; Szymiczek et al., 2020).

Triple-negative Mammakarzinome (TNBC) weisen eine Negativität aller drei Rezeptoren auf (ER-, PR-, HER2-negativ). Das TNBC besitzt aufgrund der definitorischen Negativität der Rezeptoren und dem damit verbundenen Mangel an zielgerichteten Therapien die ungünstigste Prognose aller Subtypen (Badve et al., 2011).

Zuletzt ist noch die Gruppe der HR-, HER2-positiven Tumoren zu nennen, die ungefähr 10% aller Mammakarzinome ausmachen (Howlader et al., 2014). Die Therapie setzt sich aus endokriner Therapie, systemischer Chemotherapie (CTx) sowie anti-HER2-Therapie zusammen (Mueller et al., 2018; Szymiczek et al., 2020).

1.1.3 Intrinsische Subtypen

Auch wenn die Klassifikation nach Rezeptorstatus bei der Therapieempfehlung eine wesentliche Rolle spielt, kann sie die Heterogenität der Erkrankung nicht komplett abbilden. Beispielsweise sprechen nicht alle ER-positiven oder HER2-positiven Karzinome auf eine endokrine bzw. anti-HER2-Therapie an (Ng et al., 2015). Durch Genexpressionsanalysen konnten intrinsische Subtypen des Mammakarzinoms detektiert werden, die Unterschiede im klinischen Erscheinungsbild, Krankheitsverlauf und Therapieansprechen zeigen (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021).

Die molekularen Subtypen (nach Perou und Sørlie) lauten: Luminal A, Luminal B, HER2-positiv und Basal-like (Perou et al., 2000; Sørlie et al., 2001). In der

Routinediagnostik sind solche Genexpressionsanalysen aktuell allerdings noch nicht Standard. Im Rahmen der St. Gallen International Breast Cancer Conference (2011) wurde durch das Expertengremium eine auf Grundlage der immunhistochemisch bestimmbaren Marker ER, PR, HER2 und Ki67, vereinfachte Klassifikation eingeführt (Goldhirsch et al., 2013; Norum et al., 2014). Ki67 ist ein Proliferationsmarker, der als Prognosefaktor fungiert. Hohe Werte korrelieren mit einem schlechteren Outcome (Fragomeni et al., 2018; Plavetić et al., 2014). Es muss berücksichtigt werden, dass die daraus resultierenden immunhistochemischen Kategorien zwar weitgehend den von Perou und Sørlie definierten molekularen Subtypen entsprechen, aber nicht vollständig deckungsgleich sind. Untersuchungen ergaben, dass 79% der TNBC auch Basal-like Tumoren sind. Umgekehrt sind 31% der Basal-like Tumoren keine TNBC (Prat et al., 2013).

1.2 Triple-negatives Mammakarzinom

1.2.1 Epidemiologie und Risikofaktoren

Etwa 10-15% aller diagnostizierten Mammakarzinome sind triple-negativ. Es bestehen Inzidenzunterschiede abhängig von Alter, Ethnie und der geografischen Lage (Badve et al., 2011; Howlader et al., 2014; O'Reilly et al., 2015; Plasilova et al., 2016; Reis-Filho & Tutt, 2007). So liegt die Inzidenz unter afroamerikanischen Frauen bei 20-27% und ist damit überdurchschnittlich hoch (Badve et al., 2011; Bauer et al., 2007; Carey et al., 2006; Huo et al., 2009; Liedtke et al., 2008; Morris et al., 2007). Für das TNBC ist ein niedriges Durchschnittsalter bei Erstdiagnose charakteristisch. Im Vergleich zu nicht-triple-negativen Mammakarzinomen (nTNBC) erkranken überwiegend prämenopausale Frauen an einem TNBC (Badve et al., 2011; Bauer et al., 2007; Carey et al., 2006; Dent et al., 2007; Liedtke et al., 2008; Phipps et al., 2011; Vona-Davis et al., 2008).

Ein junges Alter bei der ersten Geburt, eine hohe Anzahl an Geburten und die Kombination aus hoher Geburtenzahl mit wenig Stillzeit korrelieren positiv mit dem Risiko, an einem TNBC zu erkranken. Stillen wird hingegen als protektiver

Faktor genannt (Anderson et al., 2014; Kwan et al., 2009; Millikan et al., 2007; Phipps et al., 2011). Weitere Risikofaktoren sind Adipositas, ein niedriger sozioökonomischer Status und die Einnahme von oralen Kontrazeptiva (OC) (Bauer et al., 2007; Kwan et al., 2009; Millikan et al., 2007; Vona-Davis et al., 2008). Laut Dolle et al. (2009) führt die über ein Jahr hinausgehende Einnahme von OC zu einem 2,7-fachen Anstieg des TNBC-Risikos. Hereditäre und genetische Dispositionen, wie das familiäre Auftreten von Mamma- oder Ovarialkarzinomen sowie Mutationen in dem Tumorsuppressorgen BRCA1, gehen mit erhöhten Raten von TNBC einher (Badve et al., 2011; Millikan et al., 2007; Phipps et al., 2011). Bis zu 20% der TNBC-Patientinnen weisen eine Mutation im BRCA1-Gen auf (X. Li et al., 2016).

1.2.2 Histopathologie

Das TNBC weist im Vergleich zu anderen Formen des Mammakarzinoms einen aggressiveren klinischen Verlauf auf (Badve et al., 2011; Dent et al., 2007; Rakha & Ellis, 2009; Sørlie et al., 2001). Dies lässt sich mit den charakteristischen histopathologischen Eigenschaften des TNBC erklären. Auffällig sind hohe Mitoseraten, ein niedriger Differenzierungsgrad sowie zentrale fibrotische und nekrotisierende Zonen. Typisch ist auch ein früher hämatogener Metastasierungsweg, welcher zu Metastasen im zentralen Nervensystem (ZNS), Leber und Lunge führt (Badve et al., 2011; Rakha et al., 2006; Reis-Filho & Tutt, 2007; Rhee et al., 2008). Andere Karzinom-Subtypen metastasieren hingegen häufiger in die axillären Lymphknoten und ossär. Das TNBC fällt mit höheren Raten an Fernmetastasen und positiven Lymphknotenbefunden auf (Badve et al., 2011; Dent et al., 2007; Liedtke et al., 2008; Rakha et al., 2006; Reis-Filho & Tutt, 2007; Vona-Davis et al., 2008). Allerdings konnte beim TNBC keine Korrelation zwischen der Tumorgröße und dem Lymphknotenstatus nachgewiesen werden (Dent et al., 2007). Die Hälfte der TNBC wird nach der TNM-Klassifikation einem T2-Stadium zugeordnet und 66-85% werden im Grading mit G3 eingestuft (Dent et al., 2007; Liedtke et al., 2008; Phipps et al., 2011; Rakha et al., 2006; Reis-Filho & Tutt, 2007; Vona-Davis et al., 2008).

1.2.3 Prognose

Das TNBC weist eine schlechte Prognose auf, verbunden mit einem hohen Risiko für Lokalrezidive und Fernmetastasen (Lin et al., 2008; Mersin et al., 2008; Nofech-Mozes et al., 2009). Dies resultiert, verglichen mit dem nTNBC, in einem kürzeren Gesamtüberleben (OS) (X. Li et al., 2016). Das 5-Jahres-Überleben (5-JÜL) liegt bei 77% gegenüber 93% beim nTNBC (Bauer et al., 2007).

Das progressionsfreie Überleben (PFS) ist bei TNBC-Patientinnen signifikant kürzer als bei Patientinnen mit nTNBC (Rhee et al., 2008). Bei 46% der Betroffenen treten im Verlauf Fernmetastasen auf und die Lokalrezidivrate nach Operation beträgt 25% (Lin et al., 2008). Das Rezidiv- und Progressionsrisiko erreichen nach 1 bis 3 Jahren ihren Höhepunkt und fallen dann wieder ab, wohingegen das Risiko beim nTNBC konstant bleibt (Dent et al., 2007; Lin et al., 2008; Nofech-Mozes et al., 2009). Über viele Studien hinweg ist zu beobachten, dass sich die schlechtere Prognose des TNBC auf die ersten 5 Jahre nach Diagnose beschränkt (Fulford et al., 2007). Sowohl das Risiko, infolge des TNBC zu versterben, als auch das Risiko, ein Rezidiv zu erleiden, ist in diesem Zeitraum erhöht. Danach gleichen sich die Prognosen des TNBC und nTNBC an (Nofech-Mozes et al., 2009).

1.2.4 Therapie

Durch den charakteristischen Rezeptorstatus des TNBC (ER-, PR-, HER2-) wirken Hormon- oder anti-HER2-Therapien bei diesem Subtyp nicht. Allerdings weist das TNBC aufgrund der oft hohen Proliferationsrate primär eine gute Chemosensitivität auf (Won & Spruck, 2020). Neben der Operation und Radiotherapie in der kurativen Situation stellt die systemische Anthrazyklin- und/oder Taxan-basierte CTx sowohl für die neoadjuvante (neoadj.) und adjuvante (adj.) Behandlung als auch in der metastasierten Situation die Standardtherapie (SOC) dar (Curigliano et al., 2017; O'Reilly et al., 2015; Schneeweiss et al., 2019). Unter diesem Therapieregime konnten erhöhte pathologische Komplettremissionsraten (pCR) beim TNBC im Vergleich zum nTNBC festgestellt werden (Carey et al.,

2007). Liedtke et al. (2008) konnten eine pCR von 22% beim TNBC im Gegensatz zu 11% beim nTNBC nachweisen. Laut der aktuellen S3-Leitlinie sollte die neoadj. Anwendung nach Möglichkeit bevorzugt werden (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021). Auch die Ergänzung von Carboplatin zur Anthrazyklin-/Taxan-basierten neoadj. Therapie stellt eine Option beim TNBC dar (Schneeweiss et al., 2019). Die GeparSixto-Studie konnte hier sowohl eine höhere pCR-Rate als auch ein signifikant höheres PFS feststellen (Von Minckwitz et al., 2014).

Der hohen Heterogenität des TNBC werden diese primär chemotherapie-basierten Therapieverfahren jedoch nicht gerecht. Lange gab es keine spezifisch zielgerichtete Therapie für das TNBC. Mit dem Erkenntniszuwachs bzgl. der Pathogenese und Tumorbiologie konnten neue Angriffspunkte für zielgerichtete Therapien ausgemacht werden (Schneeweiss et al., 2019). Besonders durch die Verabreichung von Immuntherapie wurden Fortschritte erzielt, die zur Optimierung der Systemtherapie sowohl beim primären als auch metastasierten TNBC geführt haben.

Teilweise liegt beim TNBC eine erhöhte Expression des programmed death-ligand 1 (PD-L1) vor, dessen Rezeptor (programmed cell death protein 1 (PD-1)) auf der Oberfläche von Lymphozyten lokalisiert ist (Won & Spruck, 2020). Dieser PD-1-Rezeptor/PD-L1-Signalweg hält die Immunsuppression in der Tumorumgebung des TNBC aufrecht (Schmid et al., 2018). Atezolizumab (Anti-PD-L1-Antikörper) in Kombination mit dem Albumin-gebundenen nab-Paclitaxel wurde in Deutschland 2019 als Erstlinientherapie für das PD-L1-positive, inoperable, lokal fortgeschrittene und/oder metastasierte TNBC zugelassen (Won & Spruck, 2020). Pembrolizumab (anti-PD-1-Antikörper) erhielt 2021 in Deutschland die Zulassung. Diverse Studien untersuchten den Nutzen von Pembrolizumab bzw. Atezolizumab mit signifikant höheren Ergebnissen des PFS im Vergleich zur Kontrollgruppe (Cortes et al., 2022; Schmid et al., 2018, 2020, 2022).

Bei Pat. mit BRCA-Mutation können Poly-ADP-Ribose-Polymerase-Inhibitoren (PARP-Inhibitoren) wie Talazoparib und Olaparib eingesetzt werden (Bryant et al., 2005; Farmer et al., 2005; Won & Spruck, 2020). Olaparib findet Verwendung beim TNBC im Frühstadium, bei hohem Rezidivrisiko und bereits vorangegangener Operation sowie Chemotherapie (Tutt et al., 2021). Patienten mit metastasiertem und lokal fortgeschrittenem TNBC, HER2-negativem Status und

abgeschlossener Anthrazyklin-/Taxan-basierter CTx können mit Talazoparib therapiert werden (Litton et al., 2018).

Allerdings spricht aufgrund der molekularen Heterogenität nur eine kleine Subgruppe der TNBC-Patientinnen auf Immun-Checkpoint- oder PARP-Inhibitoren an. Somit besteht weiterhin ein großer Forschungsbedarf bzgl. der Tumorbiologie des TNBC und den damit verbundenen möglichen therapeutischen Ansätzen (Won & Spruck, 2020).

2 Fragestellung

Aufgrund des klinisch aggressiven Verlaufs, der teils infausten Prognose und der limitierten Therapieoptionen besteht großes Forschungsinteresse am TNBC. Insbesondere in den letzten Jahren konnten wichtige Erkenntnisse auf molekularer Ebene gewonnen werden. In Anbetracht jener Entwicklung sollen im Rahmen dieser Arbeit die histopathologischen und klinischen Daten von erstdiagnostizierten TNBC-Fällen an der Klinik für Gynäkologie, gynäkologische Endokrinologie und Onkologie (Marburg) in der Zeit von 2004 bis 2020 untersucht werden. Hierbei sollen folgende Fragestellungen beantwortet werden:

a) Gibt es Veränderungen bzgl. des Diagnosealters, der Tumorbiologie oder des Gesamtüberlebens über den Betrachtungszeitraum hinweg?
b) Weisen neoadjuvant und adjuvant chemotherapierte Patientinnen signifikante Unterschiede im Gesamtüberleben auf?
c) Hat die Anwendung von Chemotherapie einen Einfluss auf das Gesamtüberleben?
d) Zeigen prämenopausale und postmenopausale Patientinnen Unterschiede in der Tumorbiologie oder dem Gesamtüberleben?

Publiziert sind vor allem multizentrische Analysen mit dem Fokus auf den Vergleich zwischen TNBC und nTNBC. Das Ziel dieser monozentrischen retrospektiven Untersuchung ist es, Veränderungen der histopathologischen Daten von TNBC-Patientinnen im zeitlichen Verlauf sowie Unterschiede im Outcome an einem großen Brustzentrum zu analysieren.

3 Material und Methoden

Für diese Arbeit liegt ein positives Ethikvotum der Philipps-Universität Marburg vor [RS21/71: Retrospektive Analyse der klinischen und histologischen Daten von Patientinnen, bei denen in der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe ein Mammakarzinom erstdiagnostiziert wurde (2002 - 2021)].

3.1 Patientenkollektiv

Im Rahmen dieser retrospektiven Untersuchung wurden die Daten von Patientinnen, die in der Klinik für Gynäkologie, gynäkologische Endokrinologie und Onkologie am Universitätsklinikum Marburg von Januar 2004 bis Dezember 2020 die Erstdiagnose „invasives Mammakarzinom“ (ICD-10 C50) erhielten, analysiert.

Der Betrachtungszeitraum wurde in vier 2-Jahres-Intervalle unterteilt. Ein Intervall beginnt am 1. Januar und endet am 31. Dezember des Folgejahres. Für die jeweiligen Intervalle konnten die nachfolgenden Patientenzahlen ermittelt werden: Jahr 2004/2005 n=667; Jahr 2009/2010 n=604; Jahr 2014/2015 n=743; Jahr 2019/2020 n=837. Das untersuchte Patientenkollektiv beläuft sich somit auf N=2851. Hieraus konnten 247 Patientinnen (8,7%) mit TNBC identifiziert werden. Ein Fall wurde dann als TNBC gewertet, wenn der immunreaktive Score (IRS) von ER und PR jeweils bei ≤ 3 lag und HER2 durch die Immunhistochemie (IHC) mit einem Wert von 0 oder 1+ bewertet wurde. Rezidive und/oder ductale Carcinoma in situ (DCIS) sowie nicht-invasive Karzinome bei Erstdiagnose wurden ausgeschlossen. Ein TNBC, das neoadj. therapiert wurde und im OP-Präparat kein invasives Karzinom mehr zeigte, blieb in der Kohorte bestehen. Männliche Patienten wurden ausgeschlossen. Die Follow-up Zeit endete am 03.04.2023.

3.2 Datenerhebung

Die verwendeten Daten stammen aus dem Krankenhaus-Informationssystem (KIS) Orbis (Dedalus HealthCare) der Klinik für Gynäkologie, gynäkologische Endokrinologie und Onkologie des Universitätsklinikums Marburg und wurden in dem zentralen Tumordokumentationssystem Onkostar (IT-Choice Software AG) des Brustzentrums Regio im Comprehensive Cancer Center Marburg (CCC) dokumentiert. Über Onkostar erfolgt die Auswertung der Patientendaten für die Zertifizierung der Klinik als Brustzentrum sowie die gesetzlich vorgeschriebene Meldung an das Hessische Landeskrebsregister. In Onkostar ist der aktualisierte, dem onkologischen Basisdatensatz der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. (ADT) und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) entsprechende Datenkatalog enthalten. Weitere im Rahmen der Zertifizierung als Brustzentrum geforderten Datenfelder sind ebenfalls in Onkostar hinterlegt. Onkostar ist ein frei konfigurierbares Dokumentationssystem, in dem zusätzliche Items dargestellt werden können. Die Vervollständigung der bereits automatisch migrierten Daten von Orbis nach Onkostar in Ergänzung mit Daten aus dem Institut für Pathologie der Philipps-Universität Marburg erfolgte im Rahmen dieser Arbeit. Hierbei standen vor allem die histopathologischen und klinischen Daten im Vordergrund. Die Überlebensdaten der Patientinnen wurden über das KIS, das Hessische Krebsregister sowie die zuständigen Meldeämter eingeholt. Die Analyse der Daten erfolgte nach komplett anonymisiertem Export.

3.3 Klinisch-pathologische Variablen

Die Kohorten wurden auf folgende Merkmale hin untersucht: Alter bei Diagnose, TNM-Stadium, UICC-Stadium, Differenzierungsgrad, Ki67-Score, Hormonrezeptorstatus, HER2-Status, neoadj. oder adj. CTx, RTx und BET. Das angegebene Diagnosealter entspricht dem Alter der Patientinnen bei histologischer Erstdiagnose des TNBC. Das TNM-Stadium bezieht sich auf den Primärtumor und entspricht der TNM-Klassifikation nach Wittekind (Wittekind, 2019). Das UICC-

Stadium wurde aus dem TNM-Stadium bestimmt. Aufgrund der unterschiedlichen Therapiekonzepte (z.B. neoadj. oder adj. CTx) der Patientinnen im Gesamtkollektiv wurde das prätherapeutische TNM-Stadium verwendet. Folglich wurde bei neoadj. therapierten Patientinnen das klinische TNM-Stadium (cTNM) und bei adj. therapierten Patientinnen das pathologische TNM-Stadium (pTNM) angewendet. Bei der Einteilung des Ki67-Scores in gering, intermediär und hoch proliferativ wurde sich an der Empfehlung der aktuellen S3-Leitlinie orientiert (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021). Alle Patientinnen wurden hinsichtlich des Hormonrezeptor- und HER2-Status analysiert. Da beim TNBC per Definition beide Merkmale negativ sind, dienten sie ausschließlich zur Bestätigung der Kohortenzugehörigkeit. Die angegebenen Daten zur neoadj. und adj. CTx Behandlung beziehen sich auf die Primärtherapie. Erhielt eine Patientin nach neoadj. Therapie im Verlauf eine weitere adj. CTx, wurde sie dennoch den neoadj. therapierten Patientinnen gemäß der Primärtherapie zugeordnet. Alle Daten zur Therapie basieren aufgrund mangelnden Follow-ups der Patientinnen auf der in der interdisziplinären Tumorkonferenz (TUKO) empfohlenen Therapie.

3.4 Statistische Analyse

Die deskriptive Auswertung der Daten erfolgte für das Gesamtkollektiv und die Kohorten nach Zeitintervallen, neoadj. vs. adj. CTx, CTx vs. keine CTx sowie prämenopausale vs. postmenopausale Patientinnen. Die Unterschiede zwischen den untersuchten Kohorten wurden mit Varianzanalysen, dem t-Test bei kontinuierlichen Variablen (Diagnosealter und Ki67-Score) und mit dem Chi-Quadrat-Test bei kategorischen Variablen (UICC-Stadium, Differenzierungsgrad und CTx) ermittelt. Korrelationsanalysen zwischen zwei metrischen Variablen (Diagnosealter und Ki67-Score) oder einer metrischen und einer dichotomen Variablen (CTx) wurden mit dem Pearson-Korrelationskoeffizienten durchgeführt. Bei nichtparametrischen Korrelationen, die ordinal skalierte Variablen (UICC-Stadium und Differenzierungsgrad) beinhalteten, fand der Spearman-Rangkorrelationskoeffizient Anwendung. Der Zusammenhang zwischen Differenzierungsgrad und

CTx wurde mittels Kreuztabelle mit dem Zusammenhangsmaß Phi und Krames V dargestellt.

Die OS-Zeiten von Patientinnen mit verschiedenen Ausprägungen der erhobenen Variablen wurden anhand von Kaplan-Meier-Überlebenskurven zusammengefasst und mit Hilfe des Log-Rank-Tests bzw. Tarone-Ware-Tests verglichen. Das OS wurde definiert als der Zeitraum zwischen Diagnose und letztem Kontakt oder bis zum Tod. Patientinnen mit fehlenden Variablen oder negativen Überlebenszeiten wurden aus der jeweiligen Analyse ausgeschlossen. Fehlende mediane Überlebenszeiten oder 95%-Konfidenzintervalle (95%-KI) traten in Gruppen auf, in denen über den Beobachtungszeitraum weniger als 50% der Patientinnen verstarben oder die Anzahl an Patientinnen für die Schätzung des Standardfehlers zu gering war. Ein univariates Cox-Proportional-Hazard-Modell wurde separat für Diagnosejahr, Diagnosealter, UICC-Stadium, Differenzierungsgrad, Ki67-Score, CTx, pCR und Menopausenstatus angewandt. Anschließend wurde mit den Variablen Diagnosealter, T-Stadium, N-Stadium, Differenzierungsgrad und Ki67-Score eine multivariate Cox-Regressionsanalyse vorgenommen, wobei die Variable CTx in einer gesonderten Analyse zusätzlich miteinbezogen wurde. Die Hazard Ratios (HR) und die zugehörigen 95%-KIs wurden aus der Cox-Regressionsanalyse gewonnen. Die Schätzungen wurden bei zweiseitigen P-Werten von $p \leq 0{,}05$ als statistisch signifikant angesehen. Alle Analysen wurden mit der Statistik-Software SPSS (IBM SPSS Statistics 29 (13. September 2022)) durchgeführt. Eine zusätzliche Beratung zur statistischen Auswertung wurde bei Frau Dr. Monika Heinzel-Gutenbrunner (externe Statistikerin) durchgeführt.

4 Ergebnisse

In diesem Kapitel werden die Ergebnisse der statistischen Analyse nach der in Kapitel 3.4 beschriebenen Methodik vorgestellt. Die Auswertung erfolgte in fünf Abschnitten. Zunächst wurde das Gesamtkollektiv untersucht und in Kohorten unterteilt. Die in Kapitel 3.1 beschriebenen vier Kohorten nach Zeitintervallen wurden analysiert, um Entwicklungen der Variablen über den Zeitverlauf festzustellen. Anschließend wurden zwei Therapiekohorten, eine mit neoadj. und eine mit adj. chemotherapierten Patientinnen gebildet und miteinander verglichen. Diese beiden Kohorten wurden im nächsten Schritt in einer Behandlungskohorte zusammengefasst und mit einer Nicht-Behandlungskohorte auf Gemeinsamkeiten und Unterschiede geprüft. Zuletzt wurde das Gesamtkollektiv in eine prämenopausale und eine postmenopausale Kohorte aufgeteilt und analysiert.

4.1 Analyse des Gesamtkollektivs

Insgesamt konnten 247 Patientinnen in den vier betrachteten Zeitintervallen (s. Kapitel 3.1) von 2004 bis 2020 mit der Diagnose TNBC identifiziert werden. Alle Patientinnen wurden in die Analyse eingeschlossen.

4.1.1 Charakteristika des Gesamtkollektivs

Die deskriptiven Ergebnisse der Untersuchung des Gesamtkollektivs hinsichtlich der klinisch-pathologischen Variablen sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Klinisch-pathologische Eigenschaften des Gesamtkollektivs

Variable	**TNBC (N=247), n (%)**
Mittleres Diagnosealter (min-max) – a	57,42 (23-89)
≤30	8 (3,2)
31-40	25 (10,1)
41-50	47 (19,0)
51-60	59 (23,9)
61-70	58 (23,5)
71-80	36 (14,6)
>80	14 (5,7)
Lymphknotenstatus	
positiv	76 (31,3)
negativ	167 (68,7)
nicht bekannt	4
Tumorgröße (cm)	
T_1 (<2)	97 (39,9)
T_2 (≥2 bis ≤5)	125 (51,4)
T_3 (>5)	9 (3,7)
T_4	12 (4,9)
nicht bekannt	4
Fernmetastasen bei Erstdiagnose	
positiv	12 (4,9)
negativ	231 (95,1)
nicht bekannt	4
UICC-Stadium	
I	75 (30,9)
II	134 (55,1)
III	23 (9,5)
IV	11 (4,5)
nicht bekannt	4
Differenzierungsgrad	
G1/G2	86 (35,0)
G3	160 (65,0)
nicht bekannt	1
Ki67 (%)	
≤10	13 (7,2)
>10-<25	26 (14,4)
≥25	141 (78,3)
nicht bekannt	67
neoadj. CTx	
ja	59 (23,9)
nein	188 (76,1)
nicht bekannt	
adj. CTx	
ja	143 (57,9)
nein	104 (42,1)
nicht bekannt	

Aufgrund von Rundungen ergeben die angegebenen Prozentzahlen möglicherweise nicht die Summe von 100.

Das mittlere Diagnosealter der Patientinnen im Gesamtkollektiv betrug 57,42 Jahre, wobei die jüngste Patientin 23 Jahre und die älteste Patientin 89 Jahre alt war. Der Medianwert lag bei 58 Jahren und die Altersgruppe von 51 bis 60 Jahren

war mit einer absoluten Anzahl von 59 Patientinnen (23,9%) am stärksten vertreten. Die Verteilung des Diagnosealters der Patientinnen im Gesamtkollektiv über die Altersgruppen hinweg ist grafisch in Abbildung 1 dargestellt.

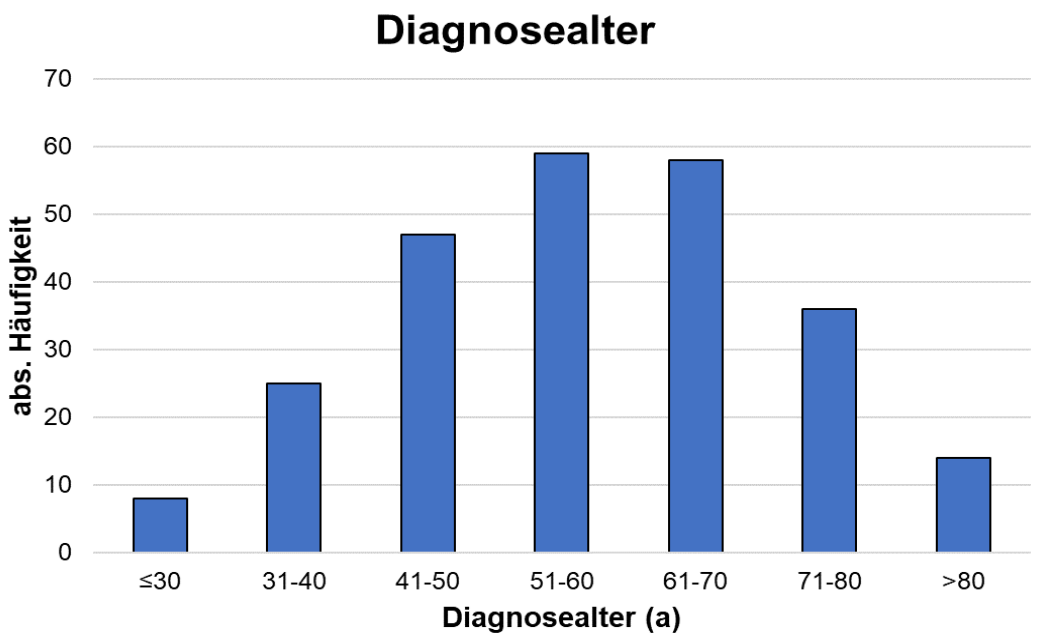


Abbildung 1: Absolute Häufigkeiten der Altersklassen im Gesamtkollektiv

Informationen zum prätherapeutischen TNM-Stadium des Primärtumors lagen bei 243 von 247 Patientinnen vor. Bei vier Patientinnen wurde kein TNM-Stadium erhoben oder dokumentiert. In diesen Fällen lagen jedoch keine Hinweise auf Fernmetastasen vor. Ein T_1-Stadium wurde bei 97 Patientinnen (39,9%) ermittelt, was einer Tumorgröße von <2 cm entspricht. Mit 125 Patientinnen (51,4%) erhielt die Mehrzahl der Patientinnen ein T_2-Stadium. Die Tumorgröße betrug in dieser Gruppe 2-5 cm. Neun Patientinnen (3,7%) wurden dem T_3-Stadium (>5 cm) und 12 Patientinnen (4,9%) dem T_4-Stadium (Infiltration der umgebenden Strukturen) zugeordnet. Der Lymphknotenstatus (N-Stadium) war bei 76 Patientinnen (31,3%) positiv und bei 167 Patientinnen (68,7%) negativ. Zwölf Patientinnen (4,9%) wiesen einen positiven, 231 Patientinnen (95,1%) einen negativen Fernmetastasenstatus (M-Stadium) auf. Aus den Ergebnissen resultierte die Zuteilung der Patientinnen zum jeweiligen UICC-Stadium, wobei die Mehrzahl

der Patientinnen (55,1%) dem UICC-Stadium II zugeordnet wurden (s. Abbildung 2).

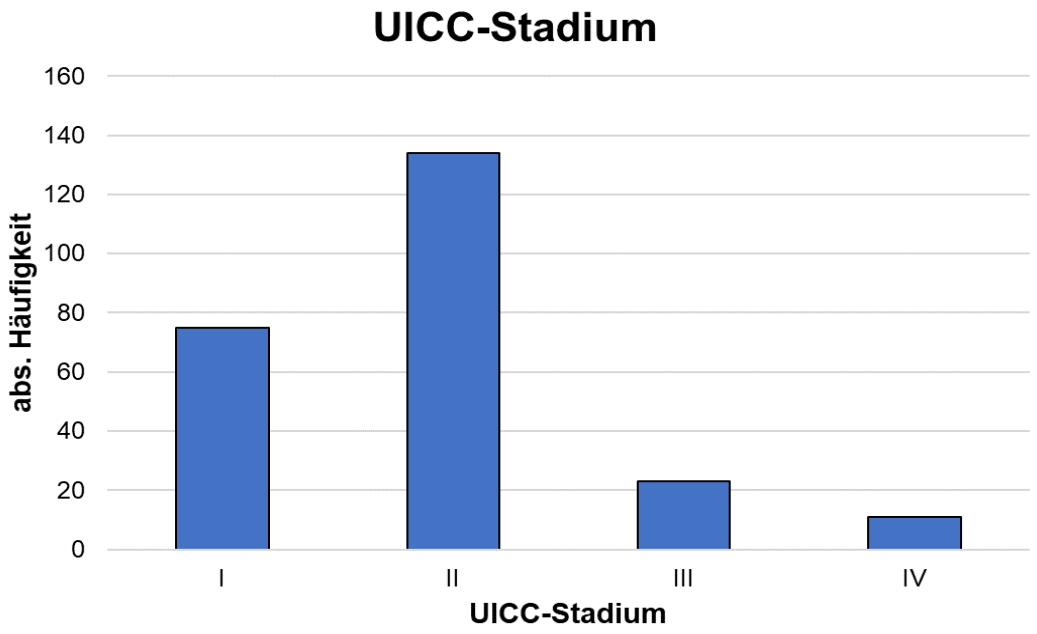


Abbildung 2: Absolute Häufigkeiten der UICC-Stadien im Gesamtkollektiv

Der Differenzierungsgrad lag bei 246 Patientinnen vor. Im Rahmen des Gradings erhielten 86 Patientinnen (35,0%) Grad G1/G2 und 160 Patientinnen (65,0%) Grad G3. Damit wies die Mehrzahl der Patientinnen den Tumorgrad G3 auf.

Der Ki67-Score wurde bei 67 Patientinnen nicht erhoben. Bei 13 Patientinnen (7,2%) wurde ein Ki67-Score von ≤10% ermittelt, was einem geringen Proliferationsindex entspricht. Einen intermediären Proliferationsindex (Ki67-Score >10-<25%) zeigten 26 Patientinnen (14,4%). Die restlichen 141 Primärtumoren (78,3%) wurden mit einem Ki67-Score von ≥25% bewertet und zeigten damit eine hohe Proliferationsrate (s. Abbildung 3).

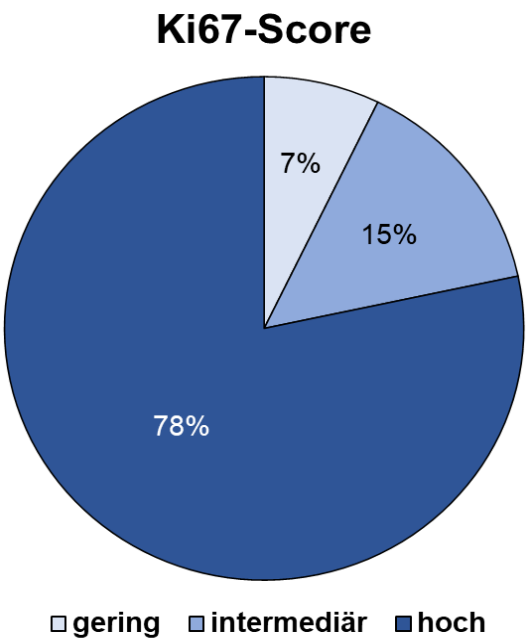


Abbildung 3: Anteile der Ki67-Kategorien im Gesamtkollektiv

Eine neoadj. CTx erhielten 59 Patientinnen (23,9%), 143 Patientinnen (57,9%) wurden adj. chemotherapiert. Im Anschluss an die BET, welcher sich 245 Patientinnen (99,2%) unterzogen, wurden 186 Patientinnen (75,3%) mittels RTx bestrahlt.

4.1.2 Korrelationsanalysen zwischen klinisch-pathologischen Variablen im Gesamtkollektiv

Um Zusammenhänge zwischen den klinisch-pathologischen Variablen festzustellen, wurden bivariate Analysen der Variablen vorgenommen. Die Ergebnisse der Korrelationsanalysen zeigten zum Teil signifikante Unterschiede.

4.1.2.1 Diagnosealter in Korrelation mit klinisch-pathologischen Variablen

Die Korrelationsanalyse der pathologischen Variablen beschränkte sich auf das UICC-Stadium, was sich aus den Variablen Lymphknotenstatus, Tumorgröße

und Fernmetastasenstatus zusammensetzt und in der klinischen Praxis Anwendung findet. Dabei konnte keine signifikante Korrelation zwischen dem Diagnosealter der Patientinnen und dem UICC-Stadium festgestellt werden (r=0,049, *p*=0,447). Hingegen korrelierte das Diagnosealter mit dem Differenzierungsgrad signifikant negativ (r=-0,191, *p*=0,003), was darauf hindeutet, dass jüngere Patientinnen eher den Tumorgrad G3 aufwiesen. Eine negative Korrelation wurde außerdem zwischen Diagnosealter und dem Ki67-Score beobachtet. Diese war statistisch signifikant (r=-0,192, *p*=0,010). Dadurch kann vermutet werden, dass jüngere Patientinnen höhere Ki67-Werte zeigten, respektive ältere Patientinnen tendenziell geringer proliferierte Tumoren ausbildeten. Zusätzlich zeigte sich eine starke negative Korrelation zwischen dem Diagnosealter und der Empfehlung für eine CTx durch die TUKO (r=-0,449, *p*<0,001). Damit erhielten im Gesamtkollektiv eher jüngere Patientinnen die Empfehlung für eine CTx.

Tabelle 2: Korrelationen zwischen Diagnosealter und klinisch-pathologischen Variablen

Diagnosealter	**UICC-Stadium**	**Differenzierungsgrad**	**Ki67-Score**	**CTx**
	r = 0,049 *p* = 0,447	r = -0,191 *p* = 0,003	r = -0,192 *p* = 0,010	r = -0,499 *p* < 0,001

4.1.2.2 Korrelationen zwischen klinisch-pathologischen Variablen

Zwischen den klinisch-pathologischen Variablen konnten positive Korrelationen beobachtet werden. Der Ki67-Score und das UICC-Stadium korrelierten positiv, wenn auch nicht signifikant (r=0,085, *p*=0,262). Signifikant war jedoch der Zusammenhang zwischen dem Proliferationsmarker Ki67 und dem Differenzierungsgrad (r=0,477, *p*<0,001). Dieses Ergebnis legt nahe, dass Tumoren mit hohem Ki67-Score einen niedrigen Differenzierungsgrad aufwiesen (G3). Außerdem zeigte eine starke positive Korrelation zwischen dem Ki67-Score und der Empfehlung für eine CTx (r=0,249, *p*<0,001) die Relevanz des Proliferationsmarkers im klinischen Kontext. Patientinnen mit hohem Ki67-Score erhielten ent-

sprechend eher die Empfehlung für eine CTx. Das UICC-Stadium korrelierte positiv mit dem Differenzierungsgrad des Tumors, sodass Tumoren mit einem hohen UICC-Stadium meist einem schlechten Differenzierungsgrad zugeordnet wurden. Diese Korrelation war allerdings statistisch nicht signifikant (r=0,112, *p*=0,083). Sehr schwach erschien der Zusammenhang zwischen dem UICC-Stadium und der Empfehlung für eine CTx durch die TUKO (r=0,043, *p*=0,583). Statistisch signifikant war dafür die Korrelation zwischen der Empfehlung für eine CTx und dem Differenzierungsgrad (r=0,271, *p*<0,001). Dies lässt darauf schließen, dass Patientinnen mit einem niedrigen Differenzierungsgrad tendenziell häufiger die Empfehlung zur CTx erhielten.

Tabelle 3: Korrelationen zwischen klinisch-pathologischen Variablen

	UICC-Stadium	**Differenzierungsgrad**	**CTx**
Ki67-Score	r = 0,085 *p* = 0,262	r = 0,477 *p* < 0,001	r = 0,249 *p* < 0,001
UICC-Stadium	- -	r = 0,112 *p* = 0,083	r = 0,043 *p* = 0,583
Differenzierungsgrad	- -	- -	r = 0,271 *p* < 0,001

Insgesamt deuten diese Ergebnisse darauf hin, dass das Diagnosealter der Patientinnen in Zusammenhang mit den klinisch-pathologischen Variablen UICC-Stadium, Differenzierungsgrad, Ki67-Score und der Empfehlung für eine CTx stand. Des Weiteren schienen die klinisch-pathologischen Variablen untereinander positiv zu korrelieren.

4.1.3 Überlebenszeitanalyse des Gesamtkollektivs

In der Überlebenszeitanalyse des Gesamtkollektivs zeigte sich eine mediane Überlebenszeit von 151,0 Monaten (95%-KI 110,2-191,8). In dieser Zeit verstarb die Hälfte der Patientinnen. Das geschätzte 3-Jahres-Überleben (3-JÜL) betrug

79,1%. Die geschätzte Überlebensrate nach 5 Jahren lag bei 70,3% (s. Tabelle 5).

Tabelle 4: Zusammenfassung der Fallverarbeitung im Gesamtkollektiv

Gesamtzahl	Anzahl von Ereignissen*	Zensiert	
		N	Prozent
243	81	162	66,7%

**Ereignis = Todesfall*

Tabelle 5: Mediane Überlebenszeit sowie 3-JÜL und 5-JÜL des Gesamtkollektivs

Median	95%-Konfidenzintervall		3-JÜL	5-JÜL
	Untergrenze	Obergrenze		
151,0	110,2	191,8	79,1%	70,3%

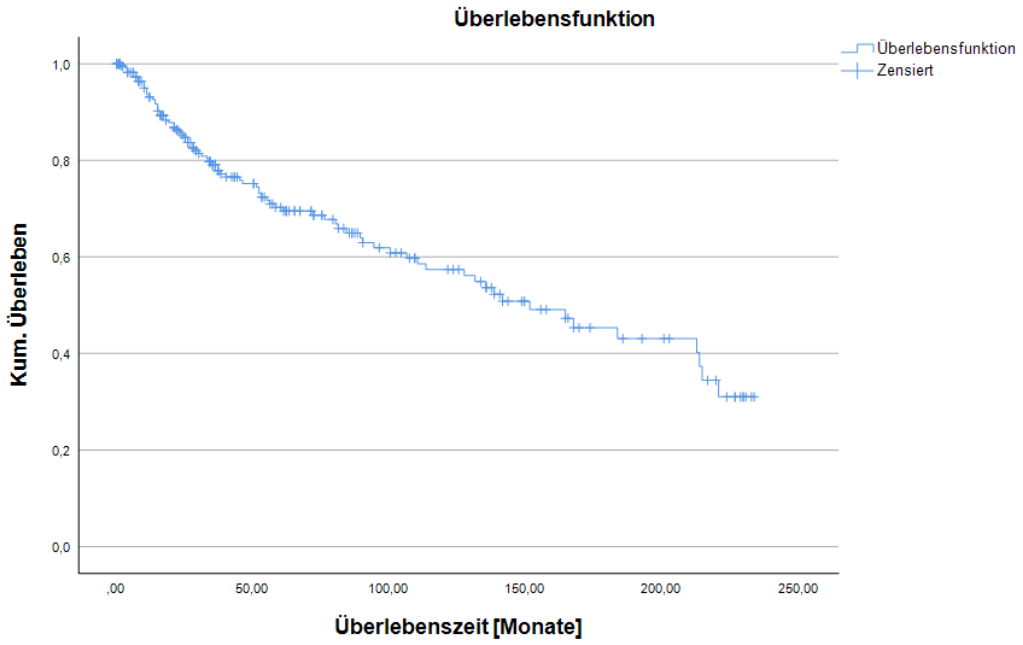


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve des OS im Gesamtkollektiv

4.1.4 Assoziation zwischen klinisch-pathologischen Variablen und Überlebenszeit

4.1.4.1 Assoziation zwischen Diagnosealter und Überlebenszeit

Die Überlebenszeitanalyse zeigte signifikante Unterschiede zwischen den verschiedenen Altersklassen (*p*=0,025). Die Überlebensraten variierten also zwischen Patientinnen unterschiedlichen Alters. Mit steigendem Diagnosealter sank die Überlebenszeit der Patientinnen. In der Gruppe der 31- bis 40-Jährigen lag das 5-JÜL bei 72,7%, wohingegen es bei Patientinnen, die älter als 60 Jahre alt waren, bei 57,6% lag. Der Medianwert des OS betrug in der Gruppe der 31- bis 40-Jährigen 135,0 Monate (95%-KI 78,4-191,6), bei den über 60-Jährigen 90,0 Monate (95%-KI 26,0-154,0) (s. Tabelle 7). Patientinnen jünger als 31 Jahre wiesen eine HR von 0,23 (95%-KI 0,03-1,66) und Patientinnen zwischen 31 und 40 Jahren eine HR von 0,62 (95%-KI 0,29-1,31) im Vergleich zur ältesten Altersgruppe auf, was ebenfalls auf ein höheres Risiko eines Ereignisses im höheren Alter hindeutet (s. Tabelle 8). Es muss allerdings beachtet werden, dass die Gruppen mit steigendem Alter mehr Patientinnen umfassten. Die unter 30-Jährigen waren nur mit acht Patientinnen vertreten, wodurch es möglicherweise zu einer statistischen Verzerrung kam (s. Tabelle 6). Dennoch kann eine Verschlechterung der Prognose mit steigendem Diagnosealter der Patientinnen angenommen werden.

Tabelle 6: Zusammenfassung der Fallverarbeitung in den Altersklassen

Diagnosealter	**Gesamtzahl**	**Anzahl von Ereignissen***	**Zensiert**	
			N	Prozent
≤30	8	1	7	87,5%
31-40	25	8	17	68,0%
41-50	44	10	34	77,3%
51-60	59	16	43	72,9%
≥61	107	46	61	57,0%
Gesamt	243	81	162	66,7%

**Ereignis = Todesfall*

Tabelle 7: Mediane Überlebenszeit und 5-JÜL in den Altersklassen

Diagnosealter	Median	95%-Konfidenzintervall		5-JÜL
		Untergrenze	Obergrenze	
≤30*	80,0	-	-	100%
31-40	135,0	78,4	191,6	72,7%
41-50**	-	-	-	81,7%
51-60	220,0	140,5	299,5	79,4%
≥61	90,0	26,0	154,0	57,6%
Gesamt	151,0	110,2	191,8	-

**Das 95%-Konfidenzintervall fehlt bei geringer Stichprobengröße.*
***Kein Median, da mehr als 50 % der Patienten zum Analysezeitpunkt noch am Leben waren; daher kein 95%-Konfidenzintervall.*

Tabelle 8: HRs des OS zwischen den Altersklassen

Diagnosealter	HR	95%-Konfidenzintervall		*P*
		Untergrenze	Obergrenze	
≤30 vs. ≥61	0,23	0,03	1,66	0,145
31-40 vs. ≥61	0,62	0,29	1,31	0,205
41-50 vs. ≥61	0,43	0,22	0,86	0,017
51-60 vs. ≥61	0,46	0,26	0,82	0,008

Referenzgruppe: Diagnosealter ≥61 Jahre

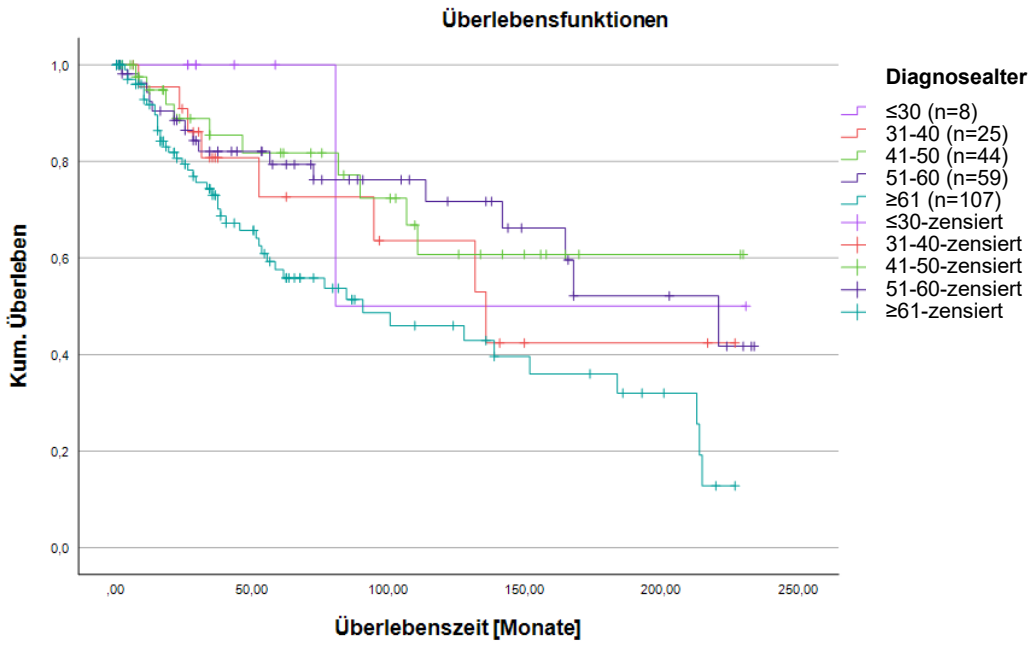


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven des OS in den Altersklassen

4.1.4.2 Assoziation zwischen klinisch-pathologischen Variablen und Überlebenszeit

Patientinnen mit verschiedenen UICC-Stadien zeigten signifikante Unterschiede hinsichtlich ihrer Überlebensraten (p<0,001). Die Prognose der Patientinnen wurde mit steigendem UICC-Stadium signifikant schlechter. Wies die Patientengruppe mit UICC-Stadium II noch einen Medianwert des OS von 141,0 Monaten (95%-KI 103,6-178,4) auf, waren es bei Patientinnen mit dem UICC-Stadium III nur noch 25,0 Monate (95%-KI 13,4-36,6). Im Stadium IV waren nach 8,0 Monaten (95%-KI 6,5-9,5) 50% der Patientinnen verstorben. Dieser Zusammenhang spiegelte sich auch im 5-JÜL wider. Patientinnen mit dem UICC-Stadium I überlebten mit einer Wahrscheinlichkeit von 91,7% die ersten 5 Jahre nach Diagnose, Patientinnen mit dem UICC-Stadium III hingegen nur zu 26,1% (s. Tabelle 10). Für die Kohorte mit UICC-Stadium IV konnte kein 5-JÜL berechnet werden, da eine Patientin vor Erreichen von 5 Jahren lost to Follow-up war. Alle anderen Patientinnen in dieser Gruppe verstarben früher oder wurden zensiert. Die HR für das OS von UICC-Stadium II im Vergleich zu UICC-Stadium I betrug 2,61 (95%-KI 1,31-5,19). Patientinnen mit einem Tumor des UICC-Stadium IV hatten ein 30,07-faches Risiko für ein Ereignis im Vergleich zu Patientinnen mit UICC-Stadium I (HR=30,07; 95%-KI 11,36-79,60) (s. Tabelle 11). Die Prognose der Patientinnen unterschied sich abhängig vom UICC-Stadium des TNBC signifikant, zugunsten der Tumoren mit niedrigem UICC-Stadium.

Tabelle 9: Zusammenfassung der Fallverarbeitung in den UICC-Stadien

UICC-Stadium	Gesamtzahl	Anzahl von Ereignissen*	Zensiert	
			N	Prozent
I	72	10	62	86,1%
II	134	44	90	67,2%
III	23	16	7	30,4%
IV	11	8	3	27,3%
Gesamt	240	78	162	67,5%

**Ereignis = Todesfall*

Tabelle 10: Mediane Überlebenszeit und 5-JÜL in den UICC-Stadien

UICC-Stadium	Median	95%-Konfidenzintervall		5-JÜL
		Untergrenze	Obergrenze	
I*	-	-	-	91,7%
II	141,0	103,6	178,4	74,4%
III	25,0	13,4	36,6	26,1%
IV**	8,0	6,5	9,5	-
Gesamt	151,0	109,4	192,6	-

**Kein Median, da mehr als 50 % der Patienten zum Analysezeitpunkt noch am Leben waren; daher kein 95%-Konfidenzintervall.*
***Die Berechnung des 5-JÜL war aufgrund von fehlendem Follow-up nicht möglich.*

Tabelle 11: HRs des OS zwischen den UICC-Stadien

UICC-Stadium	HR	95%-Konfidenzintervall		*P*
		Untergrenze	Obergrenze	
UICC II vs. UICC I	2,61	1,31	5,19	0,006
UICC III vs. UICC I	11,83	5,24	26,06	<0,001
UICC IV vs. UICC I	30,07	11,36	79,60	<0,001

Referenzgruppe: UICC-Stadium I

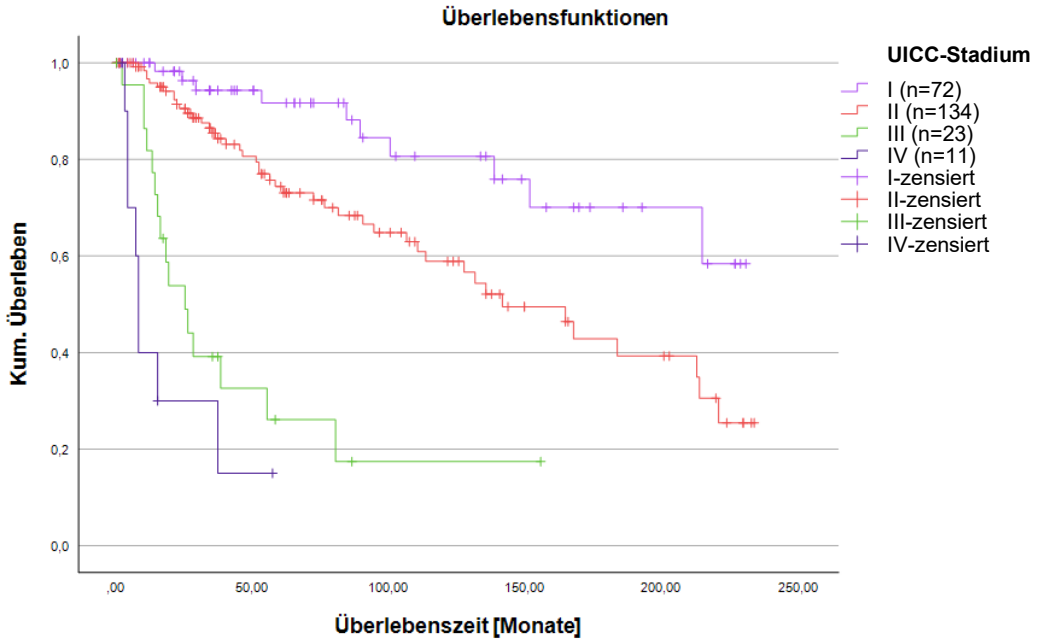


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven des OS in den UICC-Stadien

Die Kaplan-Meier-Analyse ergab keinen signifikanten Unterschied des OS zwischen den Differenzierungsgraden G1/G2 und G3 (*p*=0,295). Die Hälfte der Patientinnen, die im Grading einen Tumorgrad von G1/G2 aufwiesen, verstarben innerhalb von 212,0 Monaten (95%-KI 147,6-276,4). Der Medianwert des OS in der Gruppe der Patientinnen mit dem Tumorgrad G3 lag hingegen bei 131,0 Monaten (95%-KI 81,9-180,1). Das 5-JÜL der beiden Kohorten lag bei 73,7% (G1/G2) und 68,5% (G3) (s. Tabelle 13). Patientinnen mit dem Tumorgrad G3 besaßen somit tendenziell eine schlechtere Prognose. Diese Patientinnen hatten ein 1,31-faches Risiko, ein Ereignis zu erfahren, im Vergleich zu Patientinnen mit einem Tumorgrad G1/G2 (HR=1,31; 95%-KI 0,83-2,08; *p*=0,247).

Tabelle 12: Zusammenfassung der Fallverarbeitung in den Differenzierungsgraden

Differenzierungsgrad	**Gesamtzahl**	**Anzahl von Ereignissen***	**Zensiert**	
			N	Prozent
G1/G2	84	33	51	60,7%
G3	158	47	111	70,3%
Gesamt	242	80	162	66,9%

**Ereignis = Todesfall*

Tabelle 13: Mediane Überlebenszeit und 5-JÜL in den Differenzierungsgraden

Differenzierungsgrad	**Median**	**95%-Konfidenzintervall**		**5-JÜL**
		Untergrenze	Obergrenze	
G1/G2	212,0	147,6	276,4	73,7%
G3	131,0	81,9	180,1	68,5%
Gesamt	151,0	109,2	192,8	-

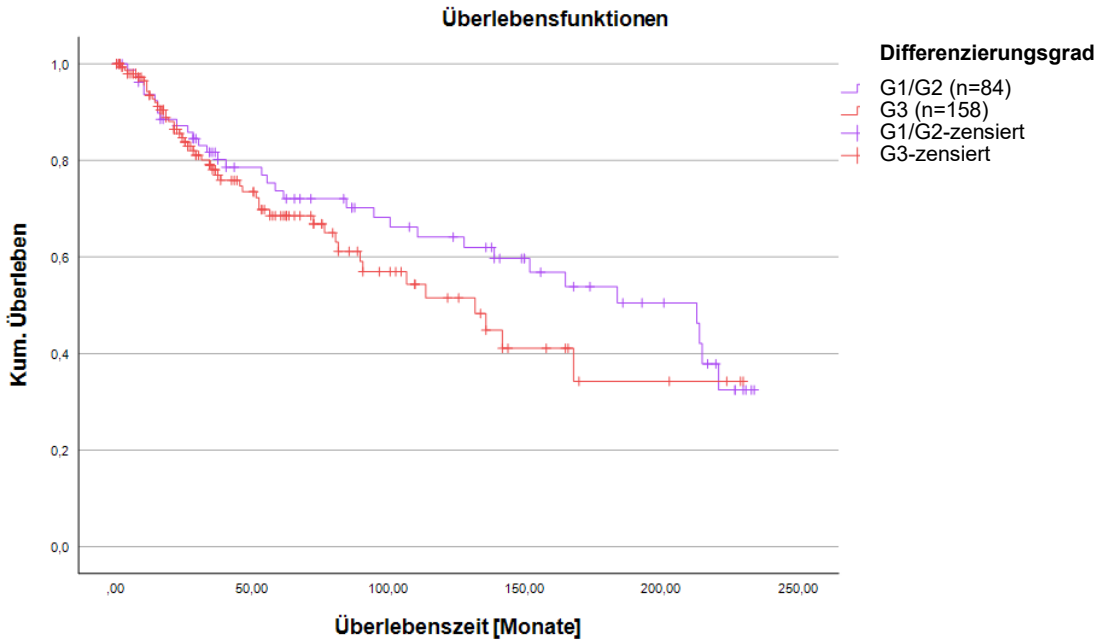


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven des OS in den Differenzierungsgraden

Die Auswertung des OS in den drei Ki67-Kategorien „gering-, intermediär- und hochproliferativ“ ergab keine signifikanten Differenzen zwischen den Gruppen (*p*=0,415). Interessanterweise lag das 5-JÜL der Patientinnen mit gering proliferativem TNBC unter dem der Patientinnen mit hoch proliferativem TNBC (53,3% und 68,7%). Dieses Ergebnis spiegelten auch die Medianwerte des OS mit 100,0 Monaten in der Patientengruppe mit einem Ki67-Score ≤10% (gering proliferativ) und 131,0 Monaten (95%-KI 80,2-181,8) in der Gruppe mit einem Ki67-Score ≥25% (hoch proliferativ) wider (s. Tabelle 15). Auch wenn die Analyse keinen signifikanten Unterschied zwischen den Kategorien hinsichtlich des OS ergab, konnte eine Tendenz hin zu einer besseren Prognose bei höheren Ki67-Werten beobachtet werden. Die HR für das OS von Patientinnen mit intermediär proliferativen Tumoren im Vergleich zu gering proliferativen Tumoren betrug 0,35 (95%-KI 0,09-1,41), bei hoch proliferativen Tumoren zu gering proliferativen Tumoren 0,56 (95%-KI 0,20-1,59) (s. Tabelle 16). Dies spricht für eine erhöhte Gefahr eines Ereignisses, je geringer der Tumor proliferierte.

Tabelle 14: Zusammenfassung der Fallverarbeitung in den Ki67-Kategorien

Ki67-Score	Gesamtzahl	Anzahl von Ereignissen*	Zensiert	
			N	Prozent
gering (≤10%)	12	4	8	66,7%
intermediär (>10-<25%)	26	4	22	84,6%
hoch (≥25%)	140	38	102	72,9%
Gesamt	178	46	132	74,2%

**Ereignis = Todesfall*

Tabelle 15: Mediane Überlebenszeit und 5-JÜL in den Ki67-Kategorien

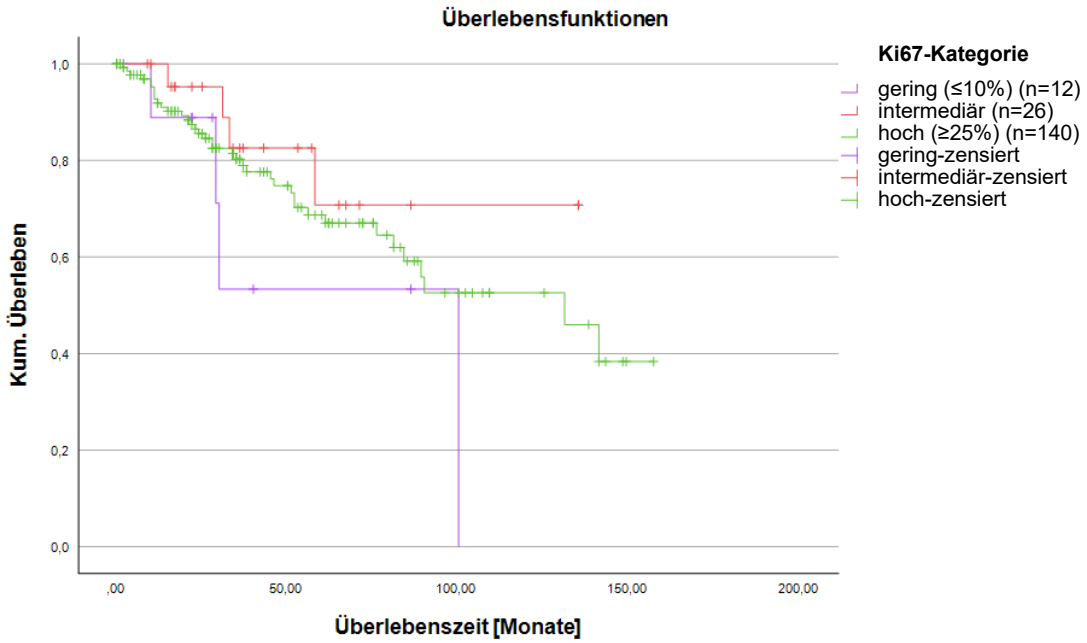
Ki67-Score	Median	95%-Konfidenzintervall		5-JÜL
		Untergrenze	Obergrenze	
gering* (≤10%)	100,0	-	-	53,3%
intermediär** (>10-<25%)	-	-	-	70,7%
hoch (≥25%)	131,0	80,2	181,8	68,7%
Gesamt	131,0	89,0	173,0	-

**Das 95%-Konfidenzintervall fehlt bei geringer Stichprobengröße.*
***Kein Median, da mehr als 50 % der Patienten zum Analysezeitpunkt noch am Leben waren; daher kein 95%-Konfidenzintervall.*

Tabelle 16: HRs des OS zwischen den Ki67-Kategorien

Ki67-Score	HR	95%-Konfidenzintervall		*P*
		Untergrenze	Obergrenze	
intermediär (>10-<25%) vs. gering (≤10%)	0,35	0,09	1,41	0,139
hoch (≥25%) vs. gering (≤10%)	0,56	0,20	1,59	0,278

Referenzgruppe: geringer Ki67-Score (≤10%)



In der grafischen Darstellung erreichen Überlebenskurven den Wert null, wenn das letzte Follow-up ein Sterbedatum ist und keine weiteren Zensierungen erfolgen.

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven des OS in den Ki67-Kategorien

4.1.4.3 Multivariate Analyse des Gesamtüberlebens

Um die multivariate Analyse des OS an einem möglichst homogenen Gesamtkollektiv durchzuführen, wurden neben Patientinnen mit fehlenden Angaben bei den untersuchten Variablen auch solche mit initial bei Erstdiagnose positivem Fernmetastasenstatus (M1) von der Analyse ausgeschlossen. Dies betraf 76 bzw. 12 Patientinnen, sodass insgesamt 155 Patientinnen für die Untersuchung zur Verfügung standen. Die multivariate Analyse des OS beinhaltete die Variablen Diagnosealter, T-Stadium, N-Stadium, Differenzierungsgrad und Ki67-Score. Das UICC-Stadium, welches in der univariaten Analyse einen signifikanten Einfluss auf das OS zeigte, wurde durch das T- und N-Stadium ersetzt, um einen detaillierteren Zusammenhang zwischen den pathologischen Variablen und dem OS zu erkennen. Sowohl das T-Stadium (p=0,044) als auch das N-Stadium (p=0,023) waren signifikant und korrigiert für die anderen potenziellen Einflussfaktoren mit der Prognose der Patientinnen assoziiert. Das Diagnosealter (p=0,694), der Differenzierungsgrad (p=0,200) und der Ki67-Score (p=0,461) wiesen keinen signifikanten Zusammenhang mit dem OS in der

multivariaten Analyse auf. Die Ergebnisse der multivariaten Analyse bestätigten einerseits die Befunde der univariaten Analyse bezüglich des UICC-Stadiums (p<0,001), welches das T- und N-Stadium zusammenfasst. Andererseits widersprachen sie den signifikanten Ergebnissen des Diagnosealters in Bezug auf das OS aus der univariaten Analyse. Während in der univariaten Analyse eine Signifikanz von p=0,025 vorlag, verschwand diese Signifikanz in der multivariaten Analyse (p=0,694).

4.2 Veränderung klinisch-pathologischer Variablen über die Zeit

Um Veränderungen der untersuchten Variablen über die Zeit festzustellen, wurden vier Kohorten nach unterschiedlichen Zeitabschnitten im Beobachtungszeitraum erstellt. Die Unterteilung des Gesamtkollektivs in Kohorten nach Zeitintervallen entspricht den in Kapitel 3.1 beschriebenen Kohorten, die zur Dokumentation der Patientendaten benutzt wurden. Die Anzahl an Patientinnen in den einzelnen Kohorten verteilte sich wie folgt: Kohorte 2004/2005 n=45, Kohorte 2009/2010 n=44, Kohorte 2014/2015 n=77 und Kohorte 2019/2020 n=81.

4.2.1 Charakteristika der Kohorten nach Zeitintervallen

Die deskriptiven Ergebnisse der Untersuchung hinsichtlich der klinisch-pathologischen Variablen in den einzelnen Kohorten nach Zeitintervallen sind in Tabelle 17 zusammengefasst.

Tabelle 17: Klinisch-pathologische Eigenschaften der Kohorten nach Zeitintervallen

Variable	**2004-2005 (n=45), n (%)**	**2009-2010 (n=44), n (%)**	**2014-2015 (n=77), n (%)**	**2019-2020 (n=81), n (%)**	***P****
Mittleres Diagnosealter (min-max) – a	56,53 (26-80)	54,82 (31-87)	58,51 (25-89)	58,30 (23-87)	0,511
≤30	2 (4,4)	0 (0)	2 (2,6)	4 (4,9)	
31-40	3 (6,7)	6 (13,6)	8 (10,4)	8 (9,9)	
41-50	9 (20,0)	11 (25,0)	15 (19,5)	12 (14,8)	
51-60	10 (22,2)	13 (29,6)	19 (24,7)	17 (21,0)	
61-70	16 (35,6)	5 (11,4)	15 (19,5)	22 (27,2)	
71-80	5 (11,1)	7 (15,9)	9 (11,7)	15 (18,5)	
>80	0 (0)	2 (4,6)	9 (11,7)	3 (3,7)	
Lymphknotenstatus					
positiv	16 (37,2)	13 (30,2)	27 (35,1)	20 (25,0)	
negativ	27 (62,8)	30 (69,8)	50 (64,9)	60 (75,0)	0,461
nicht bekannt	2	1		1	
Tumorgröße (cm)					
T_1 (<2)	17 (39,5)	20 (46,5)	25 (32,5)	35 (43,8)	
T_2 (≥2 bis ≤5)	20 (46,5)	22 (51,2)	42 (54,6)	41 (51,3)	
T_3 (>5)	2 (4,7)	1 (2,3)	5 (6,5)	1 (1,3)	
T_4	4 (9,3)	0 (0)	5 (6,5)	3 (3,8)	0,347
nicht bekannt	2	1		1	
Fernmetastasen bei Erstdiagnose					
positiv	2 (4,7)	2 (4,7)	4 (5,2)	4 (5,0)	
negativ	41 (95,4)	41 (95,4)	73 (94,8)	76 (95,0)	1,000
nicht bekannt	2	1		1	
UICC-Stadium					
I	12 (27,9)	14 (32,6)	22 (28,6)	27 (33,8)	
II	23 (53,5)	24 (55,8)	41 (53,3)	46 (57,5)	
III	6 (14,0)	3 (7,0)	11 (14,3)	3 (3,8)	
IV	2 (4,7)	2 (4,7)	3 (3,9)	4 (5,0)	0,628
nicht bekannt	2	1		1	
Differenzierungsgrad					
G1/G2	31 (70,5)	20 (45,5)	12 (15,6)	23 (28,4)	
G3	13 (29,6)	24 (54,6)	65 (84,4)	58 (71,6)	<0,001
nicht bekannt	1				
Ki67 (%)					
≤10	0 (0)	2 (8,3)	1 (1,3)	10 (12,4)	
>10-<25	0 (0)	6 (25,0)	6 (8,0)	14 (17,3)	
≥25	0 (0)	16 (66,7)	68 (90,7)	57 (70,4)	<0,001
nicht bekannt	45	20	2		
neoadj. CTx					
ja	12 (26,7)	6 (13,6)	13 (16,9)	28 (34,6)	
nein	33 (73,3)	38 (86,4)	64 (83,1)	53 (65,4)	0,017
nicht bekannt					
adj. CTx					
ja	27 (60,0)	32 (72,7)	46 (59,7)	38 (46,9)	
nein	18 (40,0)	12 (27,3)	31 (40,3)	43 (53,1)	0,017
nicht bekannt					

Aufgrund von Rundungen ergeben die angegebenen Prozentzahlen möglicherweise nicht die Summe von 100.
**P-Werte wurden mit dem t-Test bei kontinuierlichen Variablen und mit dem Chi-Quadrat-Test bei kategorischen Variablen ermittelt.*

4.2.1.1 Vergleich Diagnosealter zwischen den Kohorten

Das mittlere Diagnosealter der Patientinnen betrug 56,53 Jahre in Kohorte 2004/2005, während es in Kohorte 2009/2010 bei 54,82 Jahren lag. Die Kohorte 2014/2015 wies ein durchschnittliches Diagnosealter von 58,51 Jahren auf und in Kohorte 2019/2020 betrug dieses 58,30 Jahre. Die Kohorten zeigten untereinander keine signifikanten Unterschiede bzgl. des Diagnosealters (p=0,511). Die Mittelwerte sowie Altersspannen in den jeweiligen Kohorten sind in Abbildung 9 dargestellt. In den Kohorten 2004/2005 und 2019/2020 war die Altersgruppe von 61-70 Jahren am häufigsten vertreten (35,6% und 27,2%). In den Kohorten 2009/2010 und 2014/2015 war es hingegen die Altersgruppe der 51- bis 60-Jährigen (29,6% und 24,7%). Die relativen Häufigkeiten der Altersgruppen in den Kohorten sind in Abbildung 10 gezeigt.

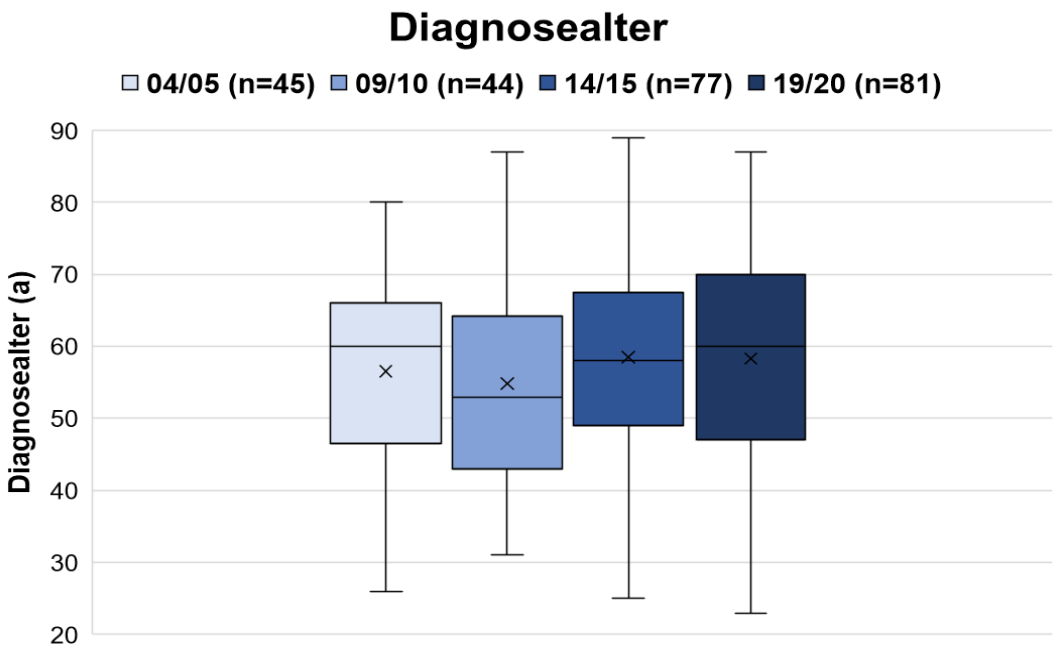


Abbildung 9: Verteilungen des Diagnosealters in den Kohorten nach Zeitintervallen

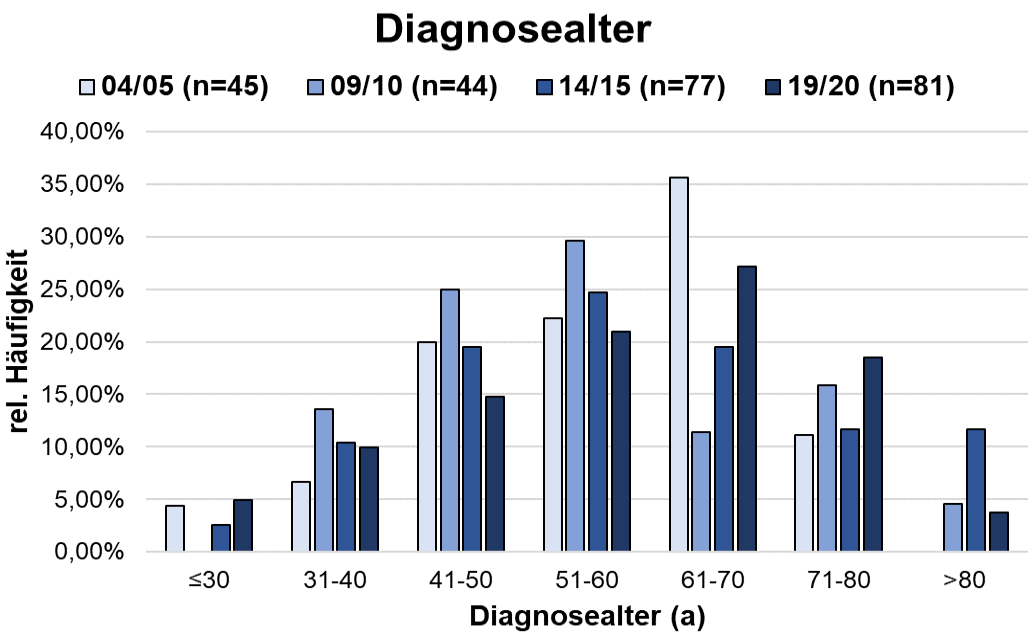


Abbildung 10: Relative Häufigkeiten der Altersklassen in den Kohorten nach Zeitintervallen

4.2.1.2 Vergleich klinisch-pathologischer Variablen zwischen den Kohorten

Informationen zum prätherapeutischen TNM-Stadium des Primärtumors lagen bei insgesamt 243 von 247 Patientinnen vor. Bei vier Patientinnen wurde kein TNM-Stadium erhoben oder dokumentiert. In diesen Fällen lagen jedoch keine Hinweise auf Fernmetastasen vor. In allen vier Kohorten trat das T_2-Stadium (2-5 cm) am häufigsten auf. Diesem konnten in Kohorte 2004/2005 20 Patientinnen (46,5%), in Kohorte 2009/2010 22 Patientinnen (51,2%), in Kohorte 2014/2015 42 Patientinnen (54,6%) und in Kohorte 2019/2020 41 Patientinnen (51,3%) zugeordnet werden (p=0,347). Der Lymphknotenstatus (N-Stadium) war in allen Kohorten in über der Hälfte der Fälle negativ. Folgende Zahlen an positiven Lymphknotenbefunden wurden in den jeweiligen Kohorten erhoben: Kohorte 2004/2005: n=16 (37,2%), Kohorte 2009/2010: n=13 (30,2%), Kohorte 2014/2015: n=27 (35,1%) und Kohorte 2019/2020: n=20 (25,0%). Auch die Verteilung des N-Stadiums wies keine signifikante Veränderung über die Zeit auf (p=0,461). Sowohl in Kohorte 2004/2005 als auch Kohorte 2009/2010 besaßen

zwei Patientinnen (4,7%) einen positiven Fernmetastasenstatus (M-Stadium). In Kohorte 2014/2015 und Kohorte 2019/2020 hatten vier Patientinnen (5,2% und 5,0%) einen positiven Fernmetastasenbefund (*p*=1,000). Die Verteilung des UICC-Stadiums ähnelte sich in den Kohorten stark (*p*=0,628). In allen Kohorten wurde die Mehrzahl der Patientinnen dem UICC-Stadium II zugeordnet (s. Abbildung 11). Die absoluten Zahlen der TNM-Stadien sowie UICC-Stadien in den jeweiligen Kohorten sind Tabelle 17 zu entnehmen.

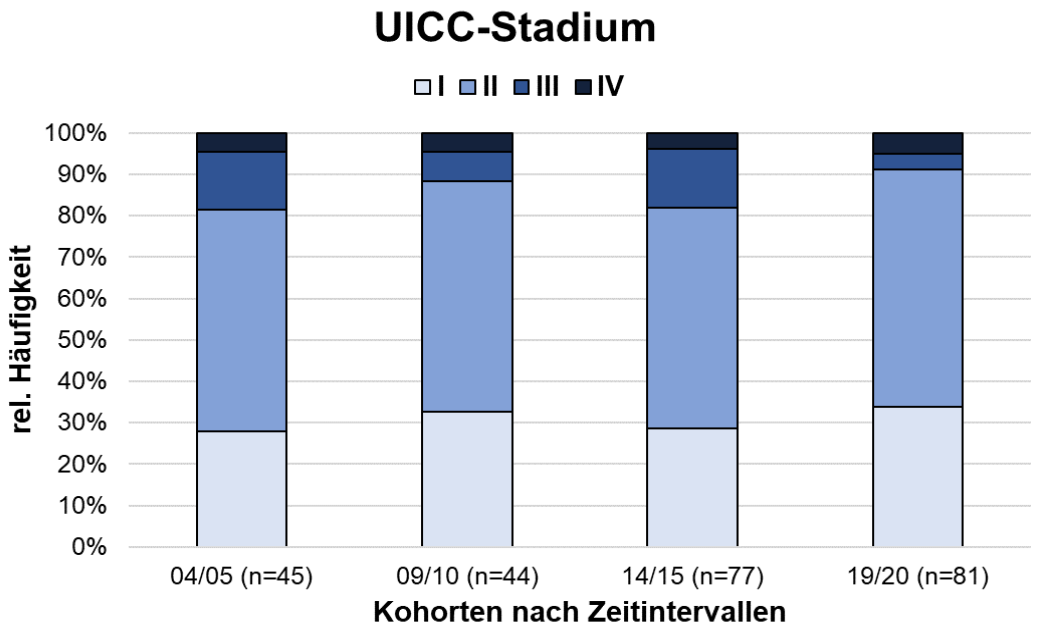


Abbildung 11: Anteile der UICC-Stadien in den Kohorten nach Zeitintervallen

Der Differenzierungsgrad lag bei 246 Patientinnen vor. In Kohorte 2004/2005 zeigten 31 Patientinnen (70,5%) ein TNBC mit einem Grading von G1/G2. Zwanzig Patientinnen (45,5%) wiesen diesen Tumorgrad in Kohorte 2009/2010 auf. In Kohorte 2014/2015 erhielten 12 Patientinnen (15,6%), in Kohorte 2019/2020 23 Patientinnen (28,4%) im Rahmen des Gradings den Grad G1/G2. Als schlecht differenziert wurden die Tumoren von 13 Patientinnen (29,6%) in Kohorte 2004/2005 eingestuft. In Kohorte 2009/2010 traf dies auf 24 Patientinnen (54,6%), in Kohorte 2014/2015 auf 65 Patientinnen (84,4%) und in Kohorte

2019/2020 auf 58 Patientinnen (71,6%) zu. Diese Tumoren wurden entsprechend dem Tumorgrad G3 zugeordnet. Damit wies in allen Kohorten, ausgenommen Kohorte 2004/2005, die Mehrzahl der Patientinnen den Tumorgrad G3 auf. Vergleicht man die Kohorten, fällt auf, dass der Anteil an Tumoren mit dem Tumorgrad G2 abnahm und der Anteil an Tumoren mit G3 im Grading in Richtung Kohorte 2019/2020 zunahm. Diese Entwicklung war signifikant (p<0,001). Abbildung 12 verdeutlicht diese Entwicklung.

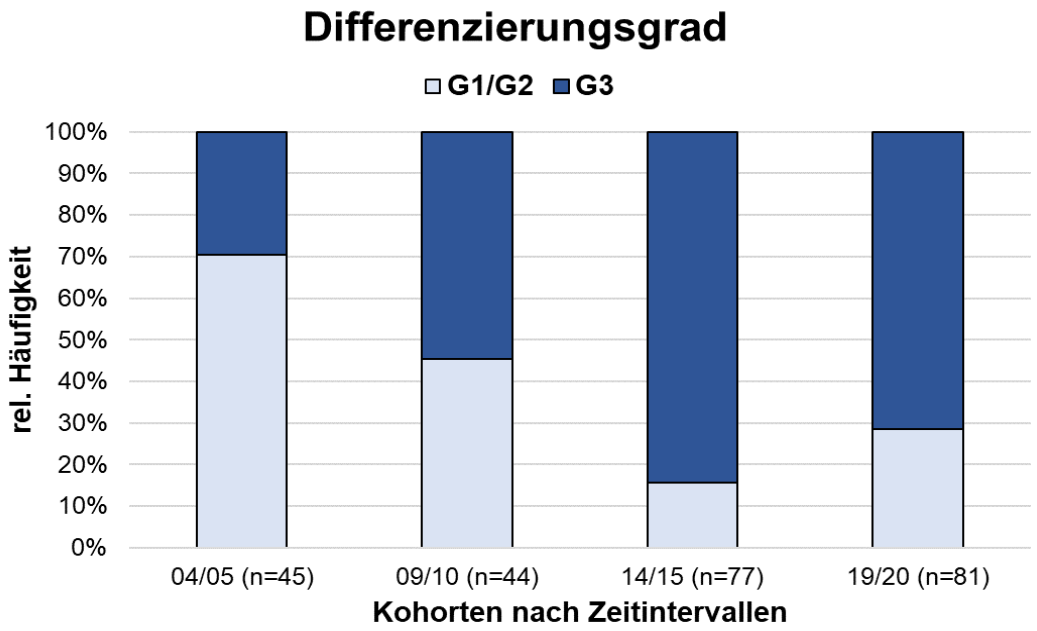


Abbildung 12: Anteile der Differenzierungsgrade in den Kohorten nach Zeitintervallen

Der Ki67-Score wurde in Kohorte 2004/2005 nicht erhoben bzw. im histologischen Befund dokumentiert. In Kohorte 2009/2010 wurde bei 54,6% der Patientinnen der Ki67-Score bestimmt. Dieser positive Trend setzte sich fort, sodass in Kohorte 2014/2015 zu 97,4% und in Kohorte 2019/2020 bei allen Patientinnen der Proliferationsmarker angewendet wurde. In den drei Kohorten mit vorhandenem Ki67-Score zeigte die Mehrzahl der Patientinnen einen Score von ≥25% (hoch proliferativ). In absoluten Zahlen waren das 16 Patientinnen (66,7%) in Kohorte 2009/2010, 68 Patientinnen (90,7%) in Kohorte 2014/2015 und 57 Patien-

tinnen (70,4%) in Kohorte 2019/2020. Eine signifikante Veränderung der Verteilung des Ki67-Scores in den Kohorten und damit über den Betrachtungszeitraum hinweg konnte beobachtet werden (p<0,001). Abbildung 13 zeigt jedoch, dass kein linearer Trend vorlag. Die relativen Häufigkeiten der Ki67-Kategorien in den Kohorten sind in Abbildung 14 dargestellt.

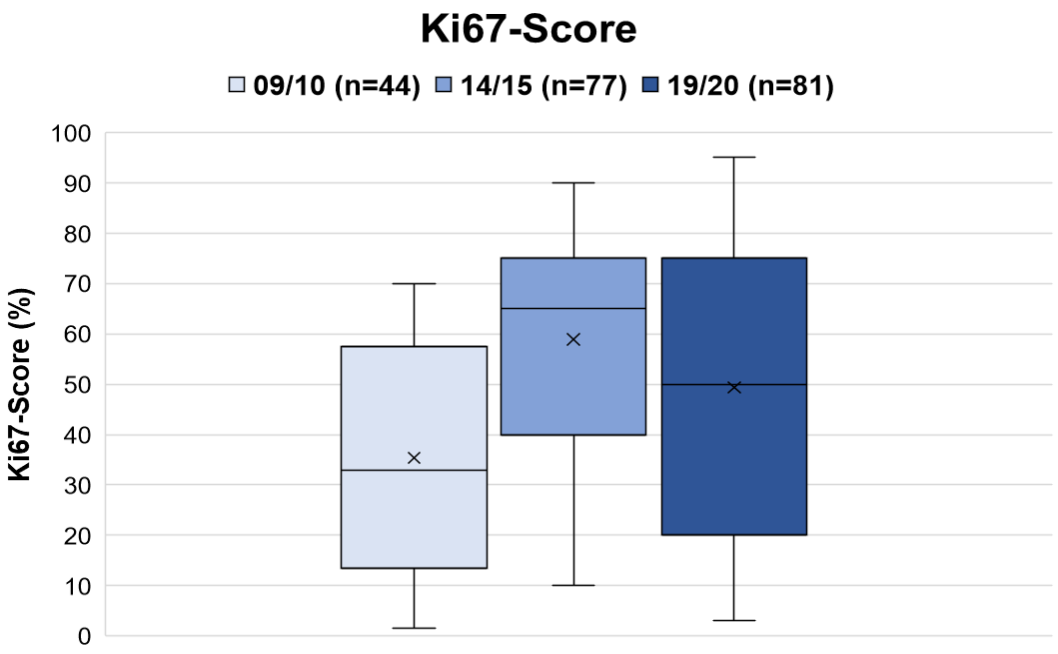


Abbildung 13: Verteilung des Ki67-Scores in den Kohorten nach Zeitintervallen

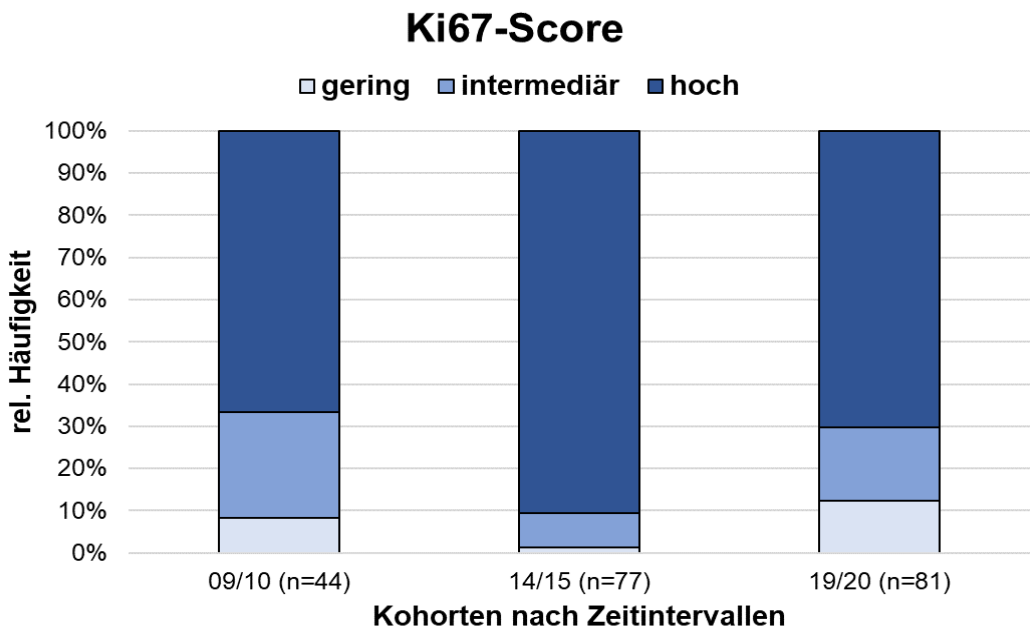


Abbildung 14: Anteile der Ki67-Kategorien in den Kohorten nach Zeitintervallen

4.2.1.3 Vergleich empfohlener CTx zwischen den Kohorten

Die Empfehlungsrate für eine CTx bei Patientinnen mit TNBC zeigte über den gesamten Betrachtungszeitraum hinweg keine signifikante Veränderung (*p*=0,437). In der Kohorte 2004/2005 wurde für 39 Patientinnen (86,7%) eine CTx empfohlen, in den Jahren 2009/2010 für 38 Patientinnen (86,4%), 2014/2015 für 59 Patientinnen (76,6%) und 2019/2020 für 66 Patientinnen (81,5%). Obwohl die allgemeine Empfehlungsrate stabil blieb, konnte eine Entwicklung in Bezug auf die bevorzugte CTx-Form beobachtet werden.

So nahm die Empfehlung für eine neoadj. CTx durch die TUKO über die Kohorten hinweg zu. Erhielten in Kohorte 2004/2005 12 Patientinnen (26,7%) und in Kohorte 2009/2010 sechs Patientinnen (13,6%) eine Empfehlung zur neoadj. CTx, waren es in Kohorte 2014/2015 bereits 13 Patientinnen (16,9%) und in Kohorte 2019/2020 schließlich 28 Patientinnen (34,6%). Diese Entwicklung zeigte eine Signifikanz von *p*=0,017. Abbildung 15 veranschaulicht diese Entwicklung.

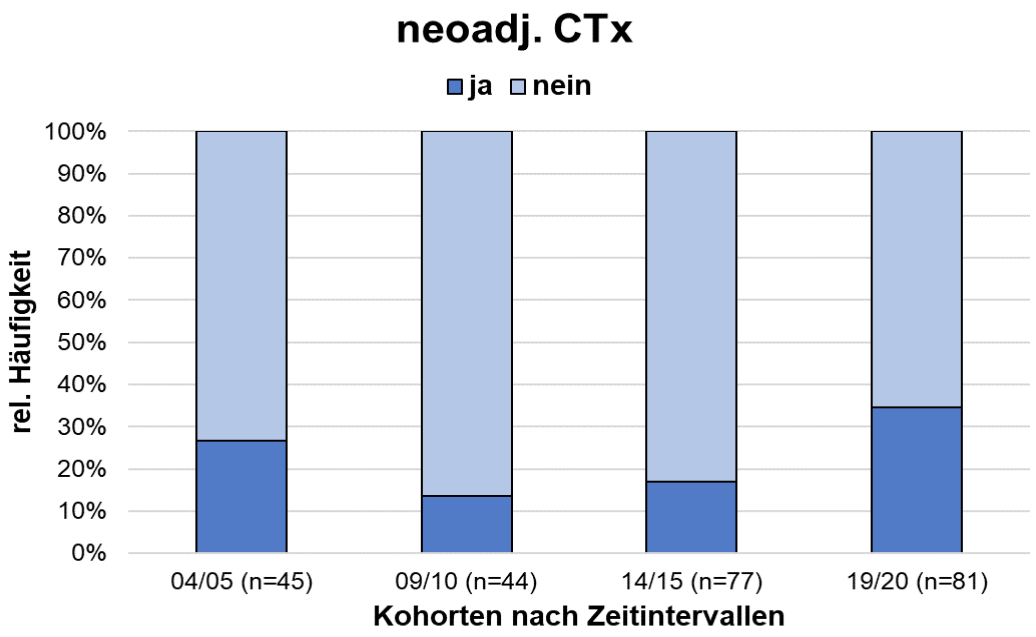


Abbildung 15: Empfehlung für neoadj. CTx in den Kohorten nach Zeitintervallen

Dementsprechend nahm die Empfehlung für eine adj. CTx durch die TUKO über die Kohorten und damit den Betrachtungszeitraum hinweg ab. In Kohorte 2004/2005 wurde für 27 Patientinnen (60,0%) die Empfehlung zur adj. CTx ausgesprochen. In den Jahren 2009/2010 waren es 32 Patientinnen (72,7%) und in den Jahren 2014/2015 46 Patientinnen (59,7%) mit einer Empfehlung zur adj. CTx. Die niedrigste Quote an adj. CTx konnte in Kohorte 2019/2020 mit 38 Patientinnen (46,9%) verzeichnet werden. Die beobachtete Abnahme der adj. CTx war mit p=0,017 signifikant (s. Abbildung 16).

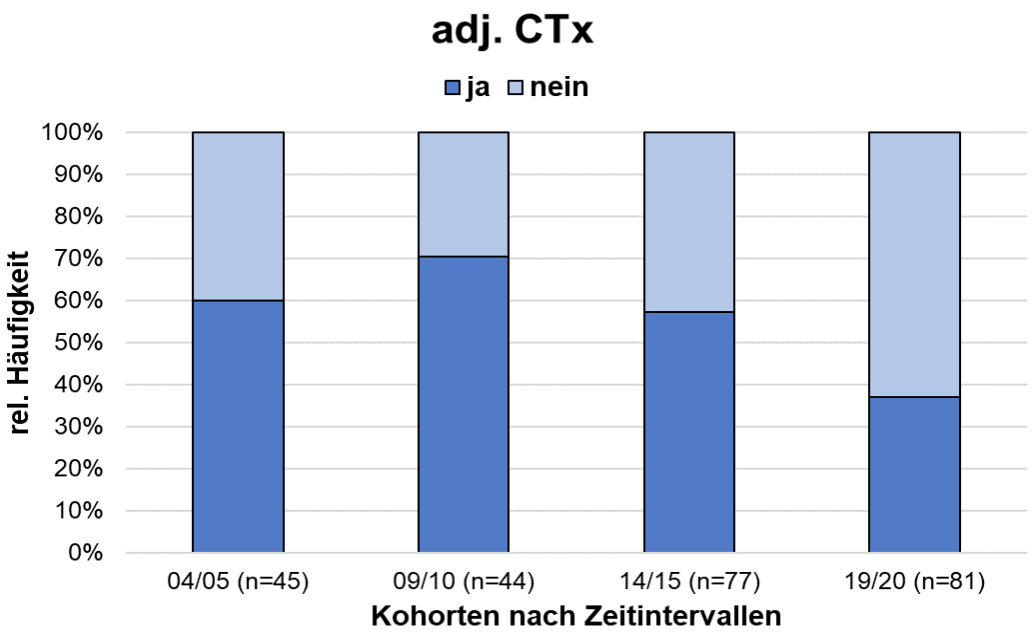


Abbildung 16: Empfehlung für adj. CTx in den Kohorten nach Zeitintervallen

4.2.1.4 Vergleich Überlebenszeit zwischen den Kohorten

Die Überlebenszeitanalyse ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Kohorten nach Zeitintervallen (*p*=0,949). Die mediane Überlebenszeit betrug in Kohorte 2004/2005 183,0 Monate (95%-KI 117,1-248,9), in Kohorte 2009/2010 141,0 Monate und in Kohorte 2019/2020 51,0 Monate. Da der Betrachtungszeitraum in Kohorte 2019/2020 kürzer als 5 Jahre lang war, wurde zusätzlich das 3-JÜL für eine bessere Vergleichbarkeit ermittelt. Dabei wies Kohorte 2004/2005 ein 3-JÜL von 79,5% und Kohorte 2019/2020 ein 3-JÜL von 75,7% auf (s. Tabelle 19). Die HRs des OS zwischen den Kohorten sind Tabelle 20 zu entnehmen. Die Analyse verdeutlicht, dass sich die Prognose der Patientinnen über den Betrachtungszeitraum von 2004 bis 2020 nicht verändert hat.

Tabelle 18: Zusammenfassung der Fallverarbeitung in den Kohorten nach Zeitintervallen

Zeitintervall	Gesamtzahl	Anzahl von Ereignissen*	Zensiert	
			N	Prozent
2004-2005	44	26	18	40,9%
2009-2010	42	20	22	52,4%
2014-2015	76	23	53	69,7%
2019-2020	81	12	69	85,2%
Gesamt	243	81	162	66,7%

**Ereignis = Todesfall*

Tabelle 19: Mediane Überlebenszeit sowie 3-JÜL und 5-JÜL in den Kohorten nach Zeitintervallen

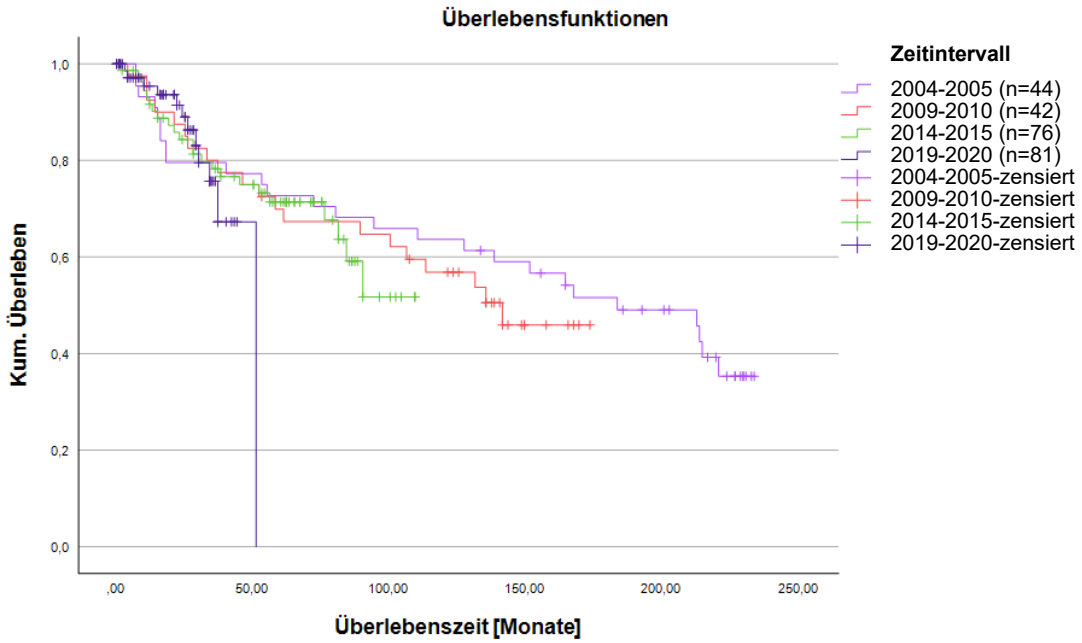
Zeitintervall	Median	95%-Konfidenzintervall		3-JÜL	5-JÜL
		Untergrenze	Obergrenze		
2004-2005	183,0	117,1	248,9	79,5%	72,7%
2009-2010*	141,0	-	-	80,0%	69,9%
2014-2015**	-	-	-	78,2%	71,4%
2019-2020*	51,0	-	-	75,7%	0%
Gesamt	151,0	110,2	191,8	-	-

**Das 95%-Konfidenzintervall fehlt bei geringer Stichprobengröße.*
***Kein Median, da mehr als 50 % der Patienten zum Analysezeitpunkt noch am Leben waren; daher kein 95%-Konfidenzintervall.*

Tabelle 20: HRs des OS zwischen den Kohorten nach Zeitintervallen

Zeitintervall	HR	95%-Konfidenzintervall		*P*
		Untergrenze	Obergrenze	
09/10 vs. 04/05	1,25	0,67	2,33	0,488
14/15 vs. 04/05	1,33	0,69	2,53	0,395
19/20 vs. 04/05	1,42	0,64	3,15	0,389

Referenzgruppe: Zeitintervall 2004/2005



In der grafischen Darstellung erreichen Überlebenskurven den Wert null, wenn das letzte Follow-up ein Sterbedatum ist und keine weiteren Zensierungen erfolgen.

Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven des OS in den Kohorten nach Zeitintervallen

4.2.1.5 Multivariate Analyse des Gesamtüberlebens im Kontext des Diagnosedatums

Obwohl der Vergleich der Überlebenszeit zwischen den Kohorten nach Zeitintervallen nicht signifikant ausfiel, wurde zusätzlich der Einfluss des Diagnosedatums auf das OS im Kontext der weiteren Variablen Diagnosealter, T-Stadium, N-Stadium, Differenzierungsgrad und Ki67-Score mittels multivariater Analyse untersucht. Um ein möglichst homogenes Kollektiv zu erhalten und den erheblichen prognostischen Effekt des M1-Stadiums auszuschließen, wurden Patientinnen mit positivem Fernmetastasenstatus (12 Patientinnen mit M1-Stadium) sowie Patientinnen mit fehlenden Angaben zu den untersuchten Variablen aus der Analyse ausgeschlossen. Das untersuchte Kollektiv umfasste somit 155 Patientinnen. Dabei konnte der nicht signifikante Einfluss des Diagnosedatums auf das OS bestätigt werden (p=0,338). Jedoch erwiesen sich sowohl das T-Stadium (p=0,038) als auch das N-Stadium (p=0,009) als signifikante unabhängige Faktoren, die das OS zusätzlich beeinflussten. Die

Variablen Diagnosealter (*p*=0,627), Differenzierungsgrad (*p*=0,181) und Ki67-Score (*p*=0,567) zeigten keinen signifikanten Einfluss auf die Prognose der Patientinnen. Somit wurde sowohl der nicht signifikante Einfluss des Diagnosedatums auf das OS aus der univariaten Analyse bestätigt als auch das T-Stadium und das N-Stadium als weitere Einflussgrößen auf das OS identifiziert.

4.3 Vergleich zwischen neoadjuvanter CTx und adjuvanter CTx

Um Unterschiede im Outcome der Patientinnen in Bezug auf die angewendete Therapieform festzustellen, wurden die Patientinnen mit Empfehlung für eine CTx zwei Kohorten zugeteilt. Dabei wurde eine Kohorte mit neoadj. therapierten Patientinnen und eine Kohorte mit adj. behandelten Patientinnen gebildet. Die neoadj. CTx Kohorte enthielt 57 Patientinnen, die adj. CTx Kohorte 143 Patientinnen. Von den restlichen 47 Patientinnen aus dem Gesamtkollektiv erhielten 45 Patientinnen von der TUKO keine Empfehlung für eine CTx und konnten dementsprechend keiner der beiden Kohorten zugeordnet werden. Bei zwei weiteren Patientinnen lag zwar eine Empfehlung zur CTx vor, jedoch war aufgrund unzureichender Dokumentation in den Krankenakten keine eindeutige Zuordnung zur neoadj. oder adj. Kohorte möglich.

4.3.1 Charakteristika der neoadjuvanten und adjuvanten CTx Kohorte

Die deskriptiven Ergebnisse der Untersuchung hinsichtlich der klinisch-pathologischen Variablen in der neoadj. CTx Kohorte (prätherapeutisch, klinisches Stadium) und der adj. CTx Kohorte (prätherapeutisch, pathologisches Stadium) sind in Tabelle 21 zusammengefasst.

Tabelle 21: Klinisch-pathologische Eigenschaften der neoadj. CTx Kohorte und adj. CTx Kohorte

Variable	**Neoadj. CTx (n=57), n (%)**	**Adj. CTx (n=143), n (%)**	***P****
Mittleres Diagnosealter (min-max) – a	46,14 (23-67)	56,94 (28-80)	<0,001
≤30	7 (12,3)	1 (0,7)	
31-40	12 (21,1)	12 (8,4)	
41-50	18 (31,6)	29 (20,3)	
51-60	14 (24,6)	41 (28,7)	
61-70	6 (10,5)	39 (27,3)	
71-80	0 (0)	21 (14,7)	
>80	0 (0)	0 (0)	
Lymphknotenstatus			
positiv	20 (37,0)	45 (31,7)	
negativ	34 (63,0)	97 (68,3)	0,046
nicht bekannt	3	1	
Tumorgröße (cm)			
T_1 (<2)	9 (16,7)	71 (50,0)	
T_2 (≥2 bis ≤5)	40 (74,1)	61 (43,0)	
T_3 (>5)	2 (3,7)	4 (2,8)	
T_4	3 (5,6)	6 (4,2)	<0,001
nicht bekannt	3	1	
UICC-Stadium			
I	6 (11,1)	52 (36,6)	
II	44 (81,5)	69 (48,6)	
III	4 (7,4)	14 (9,9)	
IV	0 (0)	7 (4,9)	<0,001
nicht bekannt	3	1	
Differenzierungsgrad			
G1/G2	14 (24,6)	44 (31,0)	
G3	43 (75,4)	98 (69,0)	0,571
nicht bekannt		1	
Ki67 (%)			
≤10	3 (7,3)	3 (2,9)	
>10-<25	5 (12,2)	12 (11,8)	
≥25	33 (80,5)	87 (85,3)	0,292
nicht bekannt	16	41	

Aufgrund von Rundungen ergeben die angegebenen Prozentzahlen möglicherweise nicht die Summe von 100.
**P-Werte wurden mit dem t-Test bei kontinuierlichen Variablen und mit dem Chi-Quadrat-Test bei kategorischen Variablen ermittelt.*

4.3.1.1 Vergleich Diagnosealter zwischen den Kohorten

Das mittlere Diagnosealter der Patientinnen betrug in der neoadj. CTx Kohorte 46,14 Jahre, während in der adj. CTx Kohorte dieses bei 56,94 Jahren lag. In der neoadj. CTx Kohorte war keine Patientin älter als 70 Jahre. Der Anteil an Patientinnen, die jünger als 30 Jahre alt waren, lag in der neoadj. CTx Kohorte

bei 12,3%, in der adj. CTx Kohorte bei 0,7%. Die Mittelwerte sowie Altersspannen in den beiden Kohorten sind in Abbildung 18 dargestellt. In der neoadj. CTx Kohorte war die Altersgruppe von 41-50 Jahren mit 18 Patientinnen (31,6%) am häufigsten vertreten. In der adj. CTx Kohorte war es hingegen die Altersgruppe der 51- bis 60-Jährigen mit 41 Patientinnen (28,7%). Die beiden Kohorten wiesen eine signifikante Differenz des Diagnosealters auf (p<0,001, Cohen's d=-0,889). Die Anteile der neoadj.- und adj. therapierten Patientinnen in den Altersklassen sind in Abbildung 19 gezeigt.

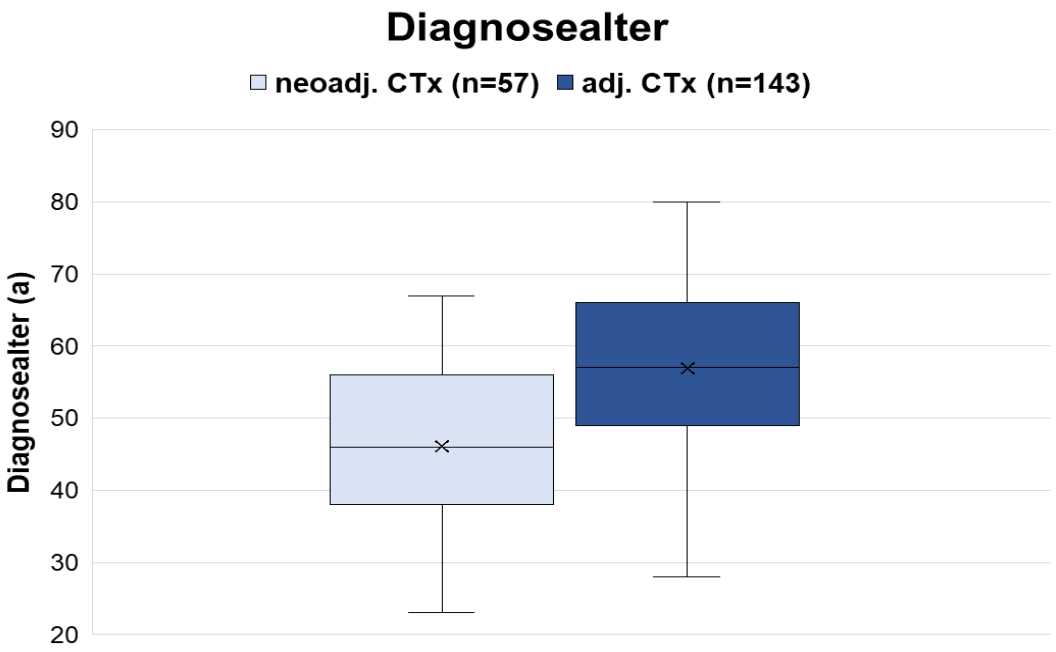


Abbildung 18: Verteilungen des Diagnosealters in der neoadj.- und adj.-CTx Kohorte

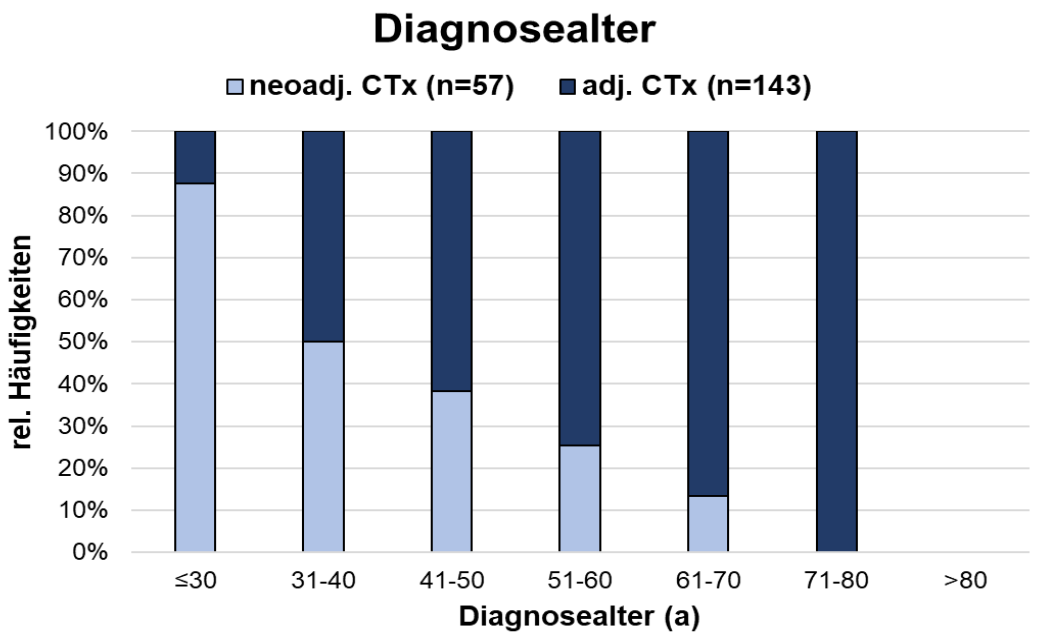


Abbildung 19: Anteile der neoadj.- und adj.-therapierten Patientinnen in den Altersklassen

4.3.1.2 Vergleich klinisch-pathologischer Variablen zwischen den Kohorten

Informationen zum prätherapeutischen TNM-Stadium des Primärtumors lagen bei insgesamt 196 von 200 Patientinnen vor. Bei vier Patientinnen wurde kein TNM-Stadium erhoben oder dokumentiert. In diesen Fällen lagen jedoch keine Hinweise auf Fernmetastasen vor. Die Mehrzahl der neoadj. therapierten Patientinnen, nämlich 40 Patientinnen (74,1%), wiesen ein T_2-Stadium (2-5 cm) des Primärtumors auf. In der adj. CTx Kohorte dominierte dagegen das T_1-Stadium (<2 cm) mit 71 Patientinnen (50,0%) (p<0,001). Der Lymphknotenstatus (N-Stadium) war in beiden Kohorten in über der Hälfte der Fälle negativ. Zwanzig Patientinnen (37,0%) wiesen in der neoadj. Gruppe einen positiven Lymphknotenstatus auf, während dieser bei 45 Patientinnen (31,7%) in der adj. Gruppe auftrat (p=0,046). Das UICC-Stadium IV entspricht einer palliativen Situation, in der definitionsgemäß keine neoadj. Therapie erfolgt. Entsprechend wies keine neoadj. behandelte Patientin Fernmetastasen (UICC-Stadium IV) auf. Sieben in den Krankenakten als adj. therapiert dokumentierte Patientinnen (4,9%) wiesen

ein Stadium IV auf. Bei diesen Patientinnen handelt es sich formal um palliativ therapierte Patientinnen. In beiden Kohorten wurde die Mehrzahl der Patientinnen dem UICC-Stadium II zugeordnet, nämlich 81,5% der neoadj. therapierten Patientinnen und 48,6% der adj. therapierten Patientinnen. Adj. behandelte Patientinnen wurden häufiger (36,6%) dem UICC-Stadium I zugeordnet als neoadj. behandelte Patientinnen (11,1%) (s. Abbildung 20). Die Unterschiede waren mit $p<0{,}001$ signifikant. Die absoluten Zahlen zu den TNM-Stadien und UICC-Stadien in den beiden Kohorten sind Tabelle 21 zu entnehmen.

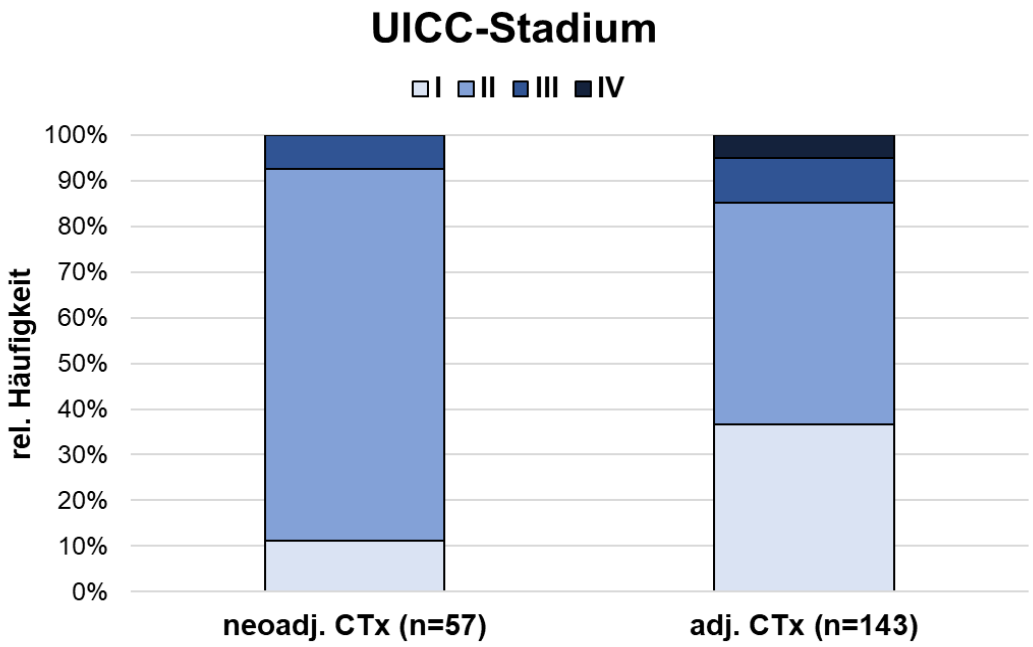


Abbildung 20: Anteile der UICC-Stadien in der neoadj.- und adj.-CTx Kohorte

Der Differenzierungsgrad lag insgesamt bei 199 Patientinnen vor. In der neoadj. CTx Kohorte wurde das TNBC von 14 Patientinnen (24,6%) mit G1/G2 bewertet. In der adj. CTx Kohorte erhielten die Tumoren von 44 Patientinnen (31,0%) den Tumorgrad G1/G2. Als schlecht differenziert wurden die Tumoren von 43 Patientinnen (75,4%) in der neoadj. CTx Kohorte eingestuft. In der adj. CTx Kohorte traf dies auf 98 Patientinnen (69,0%) zu. Diese Tumoren wurden entsprechend des Gradings dem Grad G3 zugeordnet. Damit wies die Mehrzahl

der Patientinnen in beiden Kohorten den Tumorgrad G3 auf. Dabei unterschieden sich die Kohorten bzgl. des Differenzierungsgrades nicht signifikant (*p*=0,571).

Der Ki67-Score wurde in der neoadj. CTx Kohorte bei 16 Patientinnen und in der adj. CTx Kohorte bei 41 Patientinnen nicht erhoben oder dokumentiert. In beiden Kohorten zeigte die Mehrzahl der Patientinnen einen Score von ≥25% (hoch proliferativ). In absoluten Zahlen waren das 33 Patientinnen (80,5%) in der neoadj. CTx Kohorte und 87 Patientinnen (85,3%) in der adj. CTx Kohorte. Ein signifikanter Unterschied der Verteilung des Ki67-Scores zwischen den Kohorten konnte nicht festgestellt werden (*p*=0,292).

4.3.1.3 Vergleich Überlebenszeit zwischen den Kohorten

Die Überlebensraten unterschieden sich zwischen der neoadj. CTx Kohorte und der adj. CTx Kohorte signifikant (*p*=0,024). Der Medianwert des OS in der neoadj. CTx Kohorte betrug 81,0 Monate (95%-KI 52,6-109,4), wohingegen dieser in der adj. CTx Kohorte bei 214,0 Monaten (95%-KI 165,7-262,3) lag. Das 5-JÜL der neoadj. therapierten Patientinnen betrug 59,8% im Gegensatz zu 77,5% bei adj. therapierten Patientinnen (s. Tabelle 23). Patientinnen, die adj. behandelt wurden, hatten im Vergleich zu neoadj. therapierten Patientinnen ein 0,53-faches Risiko ein Ereignis zu erleiden (HR=0,53; 95%-KI 0,31-0,90; *p*=0,018). Die Ergebnisse lassen die Schlussfolgerung zu, dass die Patientinnen der neoadj. CTx Kohorte eine schlechtere Prognose bzgl. des OS als Patientinnen der adj. CTx Kohorte aufwiesen.

Tabelle 22: Zusammenfassung der Fallverarbeitung in der neoadj. CTx Kohorte und adj. CTx Kohorte

Zeitpunkt der CTx	**Gesamtzahl**	**Anzahl von Ereignissen***	**Zensiert**	
			N	Prozent
neoadj.	57	22	35	61,4%
adj.	140	38	102	72,9%
Gesamt	197	60	138	69,7%

**Ereignis = Todesfall*

Tabelle 23: Mediane Überlebenszeit und 5-JÜL in der neoadj. CTx Kohorte und adj. CTx Kohorte

Zeitpunkt der CTx	Median	95%-Konfidenzintervall		5-JÜL
		Untergrenze	Obergrenze	
neoadj.	81,0	52,6	109,4	59,8%
adj.	214,0	165,7	262,3	77,5%
Gesamt	167,0	106,0	228,0	-

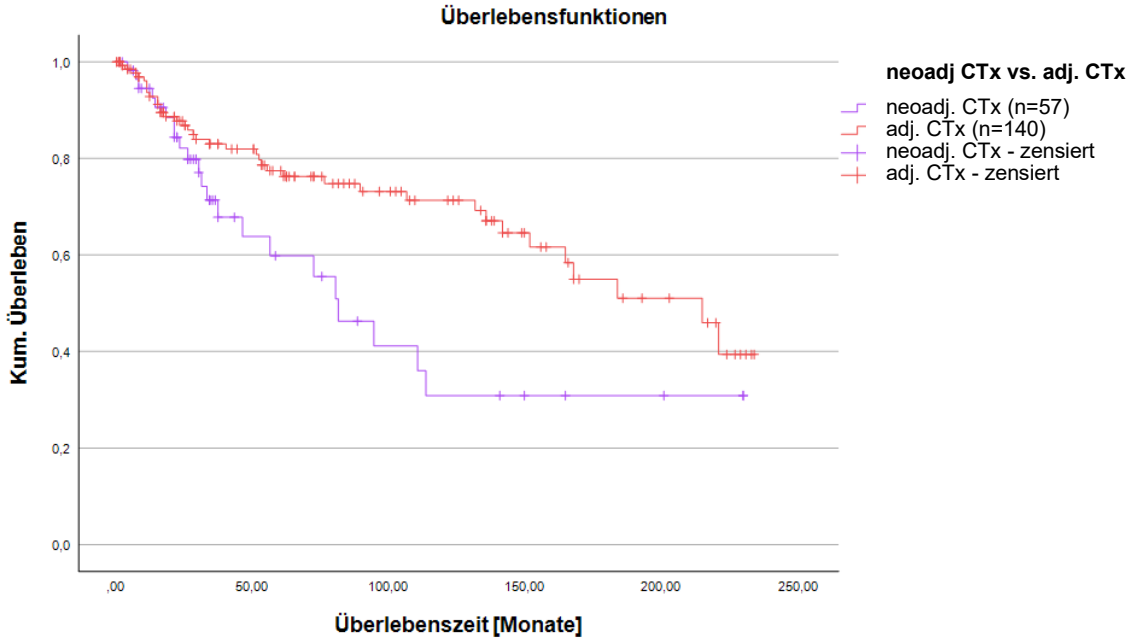


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven des OS in der neoadj.- und adj.-CTx Kohorte

4.3.1.4 Multivariate Analyse des Gesamtüberlebens im Kontext der Chemotherapieform

Da der Vergleich der Überlebenszeit zwischen der neoadj. CTx Kohorte und der adj. CTx Kohorte signifikant ausfiel, wurde zusätzlich der Einfluss der Chemotherapieform auf das OS im Kontext der weiteren Variablen Diagnosealter, T-Stadium, N-Stadium, Differenzierungsgrad und Ki67-Score mittels multivariater Analyse untersucht. Um ein möglichst homogenes Kollektiv vorliegen zu haben

und den erheblichen prognostischen Effekt des M1-Stadiums auszuschließen, wurden Patientinnen mit positivem Fernmetastasenstatus (7 Patientinnen mit M1-Stadium) sowie Patientinnen mit fehlenden Angaben zu den untersuchten Variablen aus der Analyse ausgeschlossen. Das untersuchte Kollektiv umfasste somit 127 Patientinnen. Dabei konnte der signifikante Einfluss der Chemotherapieform (neoadj. oder adj.) auf das OS bestätigt werden (*p*=0,027). Jedoch erwies sich das N-Stadium als signifikanter unabhängiger Faktor, der das OS zusätzlich beeinflusste (*p*=0,038). Die Variablen Diagnosealter (*p*=0,587), T-Stadium (*p*=0,639), Differenzierungsgrad (*p*=0,172) und Ki67-Score (*p*=0,491) zeigten keinen signifikanten Einfluss auf die Prognose der Patientinnen. Damit wurde der signifikante Einfluss der Chemotherapieform auf das OS aus der univariaten Analyse zwar bestätigt, allerdings auch das N-Stadium als weitere Einflussgröße auf das OS identifiziert.

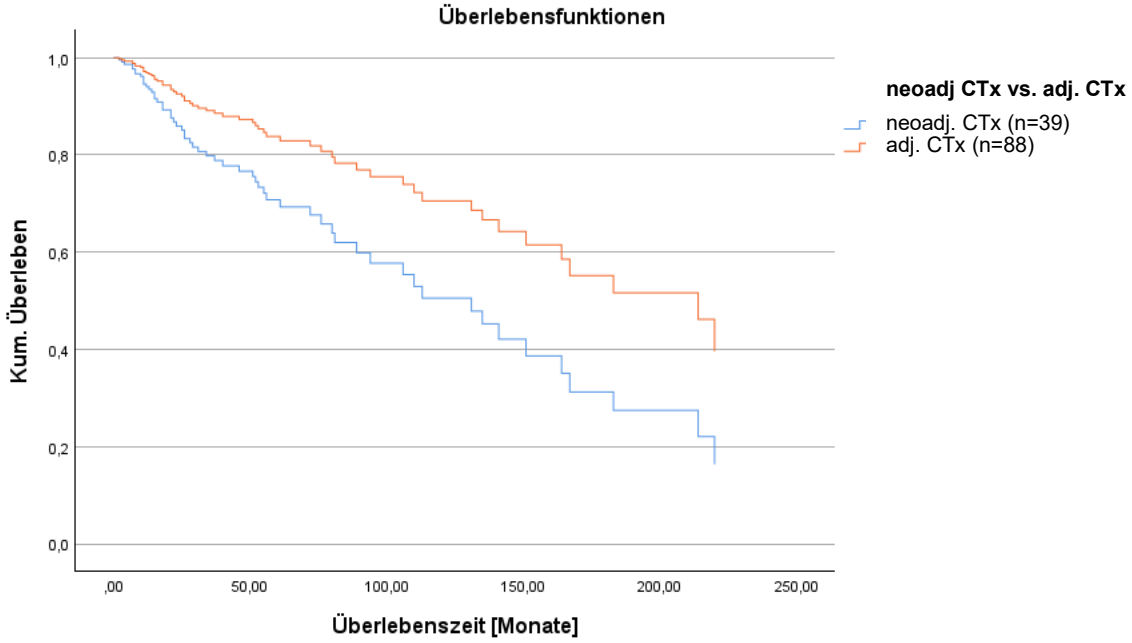


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven des OS in der neoadj.- und adj.-CTx Kohorte nach multivariater Analyse

4.3.2 Analyse der pCR in der neoadjuvanten CTx Kohorte

Von den 57 neoadj. chemotherapierten Patientinnen erreichten 24 Patientinnen (42,1%) im Beobachtungszeitraum eine pCR (postoperatives TNM-Stadium: ypT0ypN0ypM0). Im Überlebenszeitvergleich zwischen Patientinnen, die eine pCR erreichten und Patientinnen, die keine Remission erreichten, divergierten die Überlebenskurven im Verlauf deutlich, was auf einen Unterschied der Überlebensraten zwischen den Gruppen hindeutet (s. Abbildung 23). Jedoch war der Unterschied nicht signifikant (*p*=0,07). Nach 5 Jahren betrug die geschätzte Überlebensrate der Patientinnen mit pCR 84,0% im Vergleich zu 49,7% bei Patientinnen ohne pCR (HR=0,69; 95%-KI 0,28-1,72; *p*=0,427) (s. Tabelle 25). Insgesamt kann trotz des verpassten Signifikanzniveaus ein Zusammenhang zwischen pCR und OS vermutet werden.

Tabelle 24: Zusammenfassung der Fallverarbeitung in den Gruppen basierend auf dem pCR-Status

pCR	Gesamtzahl	Anzahl von Ereignissen*	Zensiert	
			N	Prozent
erreicht	24	5	19	79,2%
nicht erreicht	32	15	17	53,1%
Gesamt	56	20	36	64,3%

**Ereignis = Todesfall*

Tabelle 25: Mediane Überlebenszeit und 5-JÜL in den Gruppen basierend auf dem pCR-Status

pCR	Median	95%-Konfidenzintervall		5-JÜL
		Untergrenze	Obergrenze	
erreicht*	-	-	-	84,0%
nicht erreicht	56,0	3,9	108,1	49,7%
Gesamt	81,0	53,3	108,7	-

**Kein Median, da mehr als 50 % der Patienten zum Analysezeitpunkt noch am Leben waren; daher kein 95%-Konfidenzintervall.*

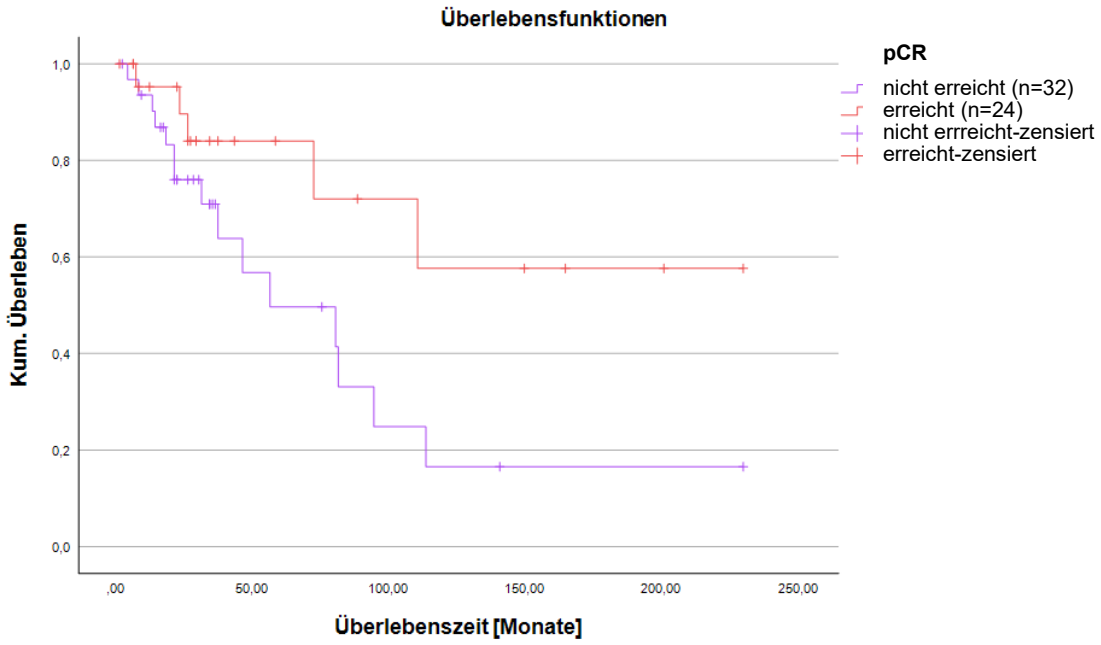


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven des OS in den Gruppen basierend auf dem pCR-Status

4.4 Vergleich zwischen Behandlungskohorte und Nicht-Behandlungskohorte im Kontext von CTx

Um Unterschiede im Outcome zwischen chemotherapierten Patientinnen (neoadj. oder adj. CTx) und Patientinnen ohne erhaltener CTx festzustellen, wurde das Gesamtkollektiv in eine Behandlungskohorte und eine Nicht-Behandlungskohorte aufgeteilt. Die Behandlungskohorte enthielt 202 Patientinnen, die Nicht-Behandlungskohorte bestand aus 45 Patientinnen.

4.4.1 Charakteristika der Behandlungskohorte und der Nicht-Behandlungskohorte

Die deskriptiven Ergebnisse der Untersuchung hinsichtlich der klinisch-pathologischen Variablen in der Behandlungskohorte und der Nicht-Behandlungskohorte sind in Tabelle 26 zusammengefasst.

Tabelle 26: Klinisch-pathologische Eigenschaften der Behandlungskohorte und der Nicht-Behandlungskohorte

Variable	**CTx (n=202), n (%)**	**Keine CTx (n=45), n (%)**	***P****
Mittleres Diagnosealter (min-max) – a	53,84 (23-80)	73,51 (53-89)	<0,001
≤30	8 (4,0)	0 (0)	
31-40	25 (12,4)	0 (0)	
41-50	47 (23,3)	0 (0)	
51-60	55 (27,2)	4 (8,9)	
61-70	46 (22,8)	12 (26,7)	
71-80	21 (10,4)	15 (33,3)	
>80	0 (0)	14 (31,1)	
Lymphknotenstatus			
positiv	67 (33,8)	9 (20,0)	
negativ	131 (66,2)	36 (80,0)	0,127
nicht bekannt	4		
Tumorgröße (cm)			
T_1 (<2)	80 (40,4)	17 (37,8)	
T_2 (≥2 bis ≤5)	102 (51,5)	23 (51,1)	
T_3 (>5)	6 (3,0)	3 (6,7)	
T_4	10 (5,1)	2 (4,4)	0,680
nicht bekannt	4		
Fernmetastasen bei Erstdiagnose			
positiv	9 (4,6)	3 (6,7)	
negativ	189 (95,5)	42 (93,3)	0,469
nicht bekannt	4		
UICC-Stadium			
I	58 (29,3)	17 (37,8)	
II	113 (57,1)	21 (46,7)	
III	18 (9,1)	5 (11,1)	
IV	9 (4,6)	2 (4,4)	0,477
nicht bekannt	4		
Differenzierungsgrad			
G1/G2	58 (28,9)	28 (62,2)	
G3	143 (71,1)	17 (37,8)	<0,001
nicht bekannt	1		
Ki67 (%)			
≤10	6 (4,1)	7 (20,0)	
>10-<25	17 (11,7)	9 (25,7)	
≥25	122 (84,1)	19 (54,3)	0,002
nicht bekannt	57	10	

Aufgrund von Rundungen ergeben die angegebenen Prozentzahlen möglicherweise nicht die Summe von 100.
**P-Werte wurden mit dem t-Test bei kontinuierlichen Variablen und mit dem Chi-Quadrat-Test bei kategorischen Variablen ermittelt.*

4.4.1.1 Vergleich Diagnosealter zwischen den Kohorten

Das mittlere Diagnosealter der Patientinnen betrug in der Behandlungskohorte 53,84 Jahre, während dieses in der Nicht-Behandlungskohorte bei 73,51 Jahren

lag (p<0,001; Cohen's d=-1,595). In der Nicht-Behandlungskohorte war keine Patientin jünger als 51 Jahre. Die Mittelwerte sowie Altersspannen in den beiden Kohorten sind in Abbildung 24 dargestellt. In der Behandlungskohorte war die Altersgruppe von 51-60 Jahren mit 55 Patientinnen (27,2%) am häufigsten vertreten. In der Nicht-Behandlungskohorte war es hingegen die Altersgruppe der 71- bis 80-Jährigen mit 15 Patientinnen (33,3%). Die Anteile therapierter und nicht-therapierter Patientinnen in den verschiedenen Altersklassen sind in Abbildung 25 gezeigt.

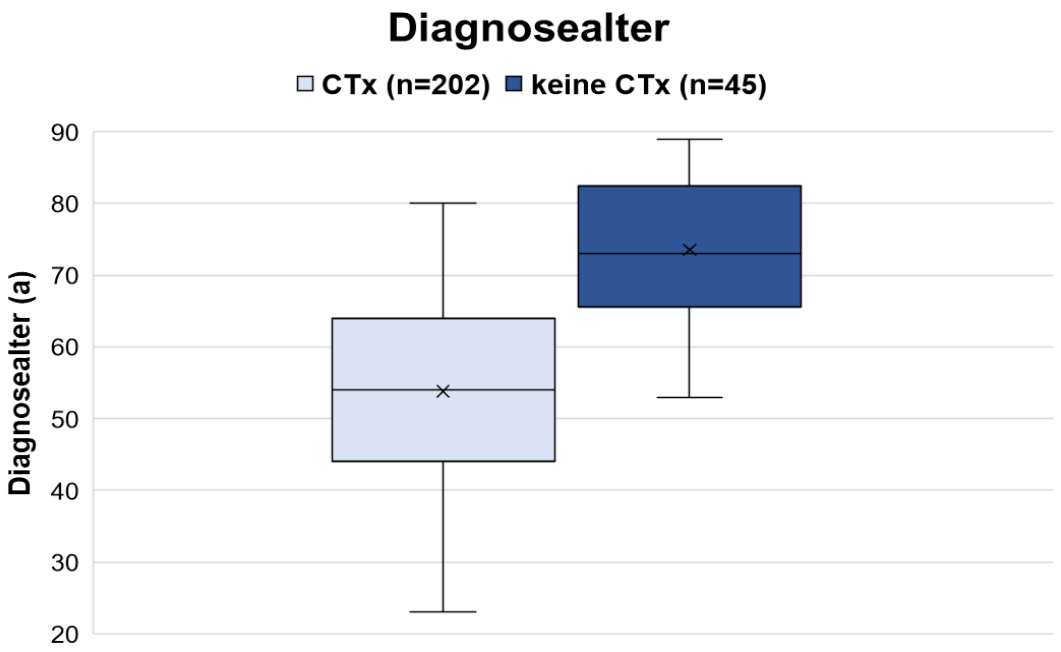


Abbildung 24: Verteilungen des Diagnosealters in der Behandlungs- und Nicht-Behandlungskohorte

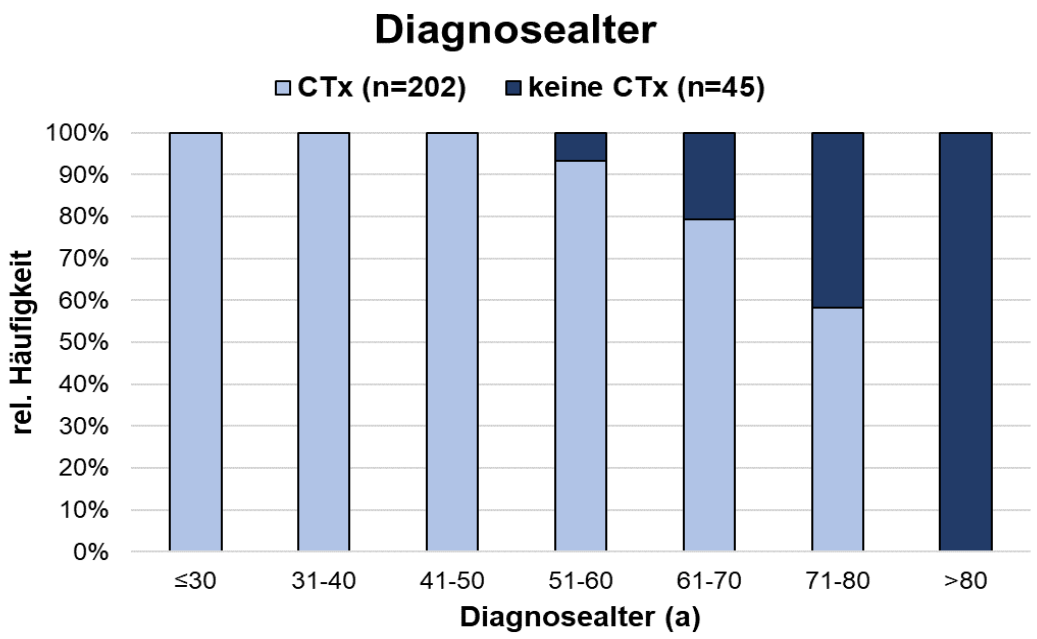


Abbildung 25: Anteile der behandelten und nicht-behandelten Patientinnen in den Altersklassen

4.4.1.2 Vergleich klinisch-pathologischer Variablen zwischen den Kohorten

Informationen zum prätherapeutischen TNM-Stadium des Primärtumors lagen bei insgesamt 243 von 247 Patientinnen vor. Bei vier Patientinnen wurde kein TNM-Stadium erhoben oder dokumentiert. In diesen Fällen lagen jedoch keine Hinweise auf Fernmetastasen vor. Die Mehrzahl der TNBC sowohl in der Behandlungskohorte als auch in der Nicht-Behandlungskohorte wurden dem T_2-Stadium zugeordnet. In der Behandlungskohorte wiesen dieses Tumorstadium 102 Patientinnen (51,5%) und in der Nicht-Behandlungskohorte 23 Patientinnen (51,1%) auf (p=0,680). Der Lymphknotenstatus (N-Stadium) war in beiden Kohorten in über der Hälfte der Fälle negativ. Siebenundsechzig Patientinnen (33,8%) hatten in der Behandlungsgruppe einen positiven Lymphknotenstatus, während neun Patientinnen (20,0%) diesen in der Nicht-Behandlungsgruppe zeigten (p=0,127). Fernmetastasen fielen bei neun chemotherapierten Patientinnen (4,6%) und bei drei nicht-chemotherapierten Patientinnen (6,7%) auf (p=0,469). Die Verteilung der UICC-Stadien in den beiden Kohorten wies keine

signifikante Differenz auf (p=0,477). Sowohl in der Behandlungskohorte als auch der Nicht-Behandlungskohorte dominierte das UICC-Stadium II (57,1% und 46,7%) (s. Abbildung 26). Die absoluten Zahlen der TNM-Stadien und UICC-Stadien der Patientinnen in den beiden Kohorten sind Tabelle 26 zu entnehmen.

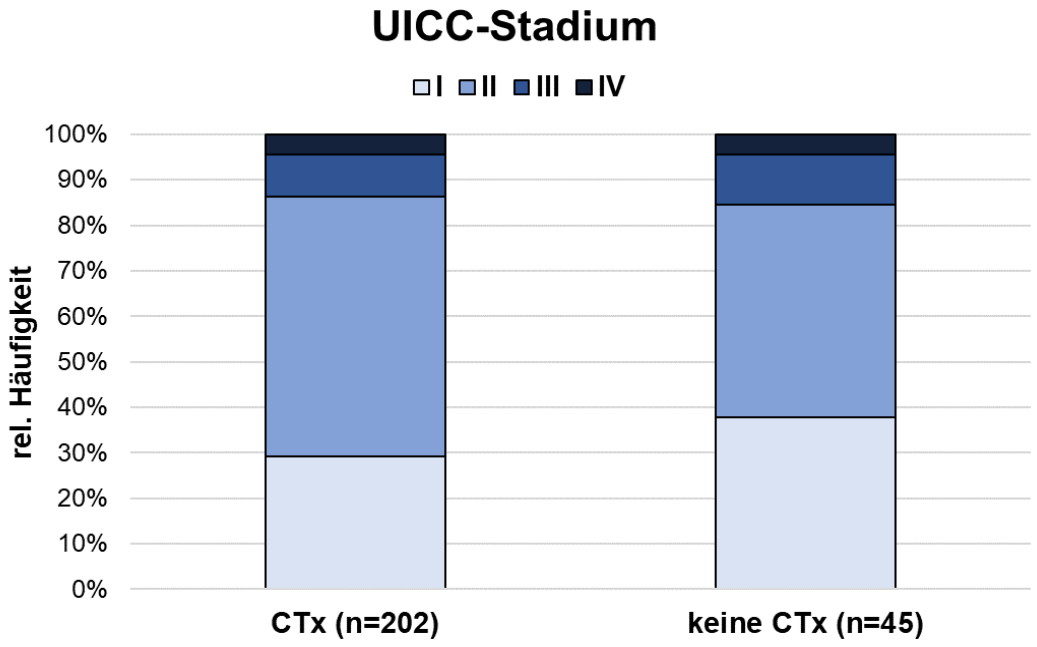


Abbildung 26: Anteile der UICC-Stadien in der Behandlungs- und Nicht-Behandlungskohorte

Der Differenzierungsgrad lag insgesamt bei 246 Patientinnen vor. In der Behandlungskohorte zeigten 58 Patientinnen (28,9%) ein TNBC mit einem Grading von G1/G2. In der Nicht-Behandlungskohorte erhielten 28 Patientinnen (62,2%) den Tumorgrad G1/G2. Bei 143 Patientinnen (71,1%) der Behandlungskohorte wurden die Tumoren als schlecht differenziert (G3) eingestuft. In der Nicht-Behandlungskohorte traf dies auf 17 Patientinnen (37,8%) zu. Diese Tumoren wurden entsprechend dem Tumorgrad G3 zugeordnet. Damit wies die Mehrzahl der chemotherapierten Patientinnen den Tumorgrad G3 auf, wohingegen die Mehrzahl der nicht-chemotherapierten Patientinnen den Tumorgrad G1/G2 zeigten (s. Abbildung 27). Der beobachtete Unterschied in der Verteilung des Differenzierungsgrades in den beiden Kohorten war mit p<0,001 signifikant.

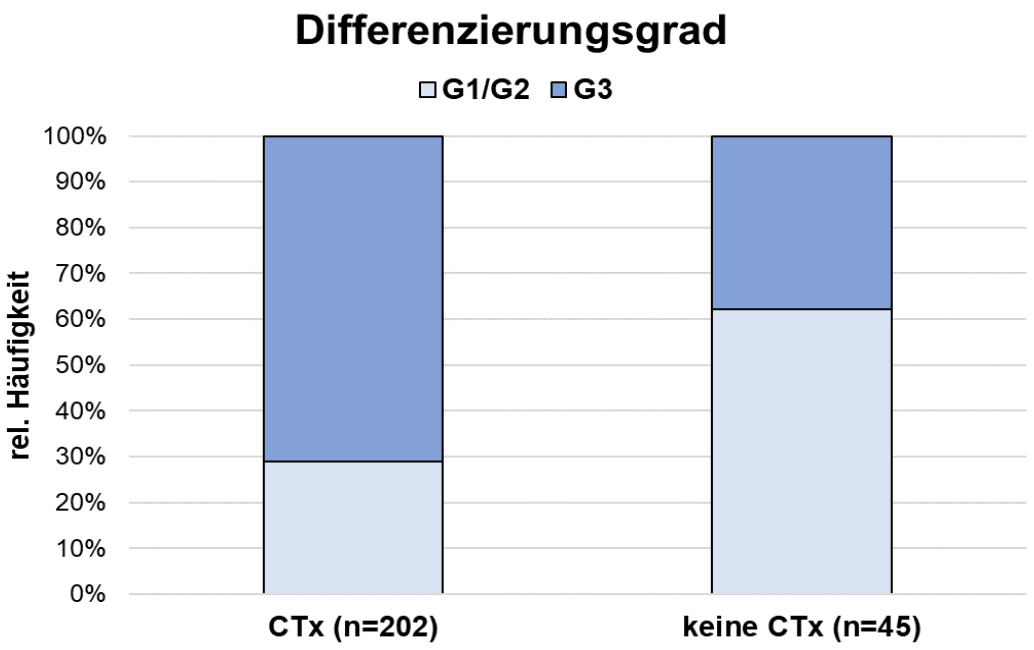


Abbildung 27: Anteile der Differenzierungsgrade in der Behandlungs- und Nicht-Behandlungskohorte

Der Proliferationsmarker Ki67 wurde in der Behandlungskohorte bei 57 Patientinnen und in der Nicht-Behandlungskohorte bei 10 Patientinnen nicht ermittelt oder dokumentiert. Es konnte bezogen auf den Ki67-Score ein signifikanter Unterschied zwischen den Kohorten festgestellt werden (p=0,002; Cohen's d=0,645). In beiden Kohorten zeigte die Mehrzahl der Patientinnen einen Score von ≥25%. In absoluten Zahlen waren das 122 Patientinnen (84,1%) in der Behandlungskohorte und 19 Patientinnen (54,3%) in der Nicht-Behandlungskohorte. Die relativen Häufigkeiten der Ki67-Kategorien in den Kohorten sind in Abbildung 28 dargestellt.

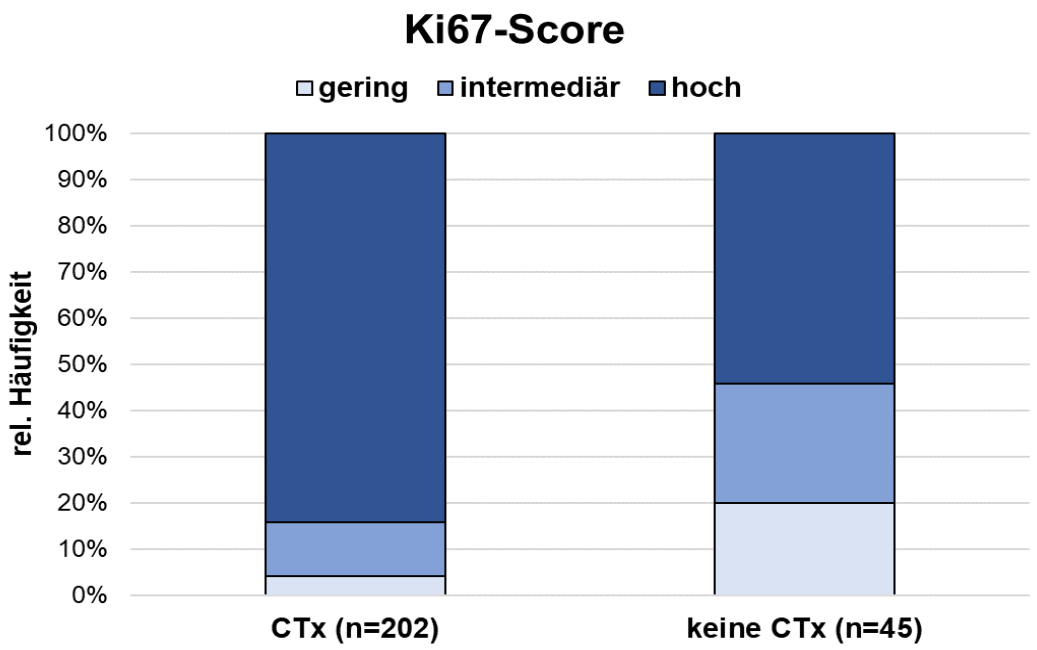


Abbildung 28: Anteile der Ki67-Kategorien in der Behandlungs- und Nicht-Behandlungskohorte

4.4.1.3 Vergleich Überlebenszeit zwischen den Kohorten

Die Kaplan-Meier-Analyse der beiden Kohorten ergab keinen signifikanten Unterschied (*p*=0,089). Patientinnen, die der Behandlungskohorte zugehörig waren, zeigten eine mediane Überlebenszeit von 167,0 Monaten (95%-KI 106,0-228,0), unbehandelte Patientinnen hingegen eine mediane Überlebenszeit von 90,0 Monaten (95%-KI 41,1-138,7). Die 5-JÜL-Rate betrug bei chemotherapierten Patientinnen 73,0% und bei nicht-chemotherapierten Patientinnen 58,9% (s. Tabelle 28). Die HR für das OS von chemotherapierten Patientinnen im Vergleich zu nicht behandelten Patientinnen betrug 0,58 (95%-KI 0,35-0,95; *p*=0,030). Die visuellen Unterschiede der Kaplan-Meier-Kurven lassen die Vermutung zu, dass nicht-chemotherapierte Patientinnen zu einer schlechteren Prognose als chemotherapierte Patientinnen tendieren (s. Abbildung 29).

Tabelle 27: Zusammenfassung der Fallverarbeitung in der Behandlungs- und Nicht-Behandlungskohorte

Chemotherapie	Gesamtzahl	Anzahl von Ereignissen*	Zensiert	
			N	Prozent
CTx	198	60	138	69,7%
keine CTx	45	21	24	53,3%
Gesamt	243	81	162	66,7%

**Ereignis = Todesfall*

Tabelle 28: Mediane Überlebenszeit und 5-JÜL in der Behandlungs- und Nicht-Behandlungskohorte

Chemotherapie	Median	95%-Konfidenzintervall		5-JÜL
		Untergrenze	Obergrenze	
CTx	167,0	106,0	228,0	73,0%
keine CTx	90,0	41,1	138,7	58,9%
Gesamt	151,0	110,2	191,8	-

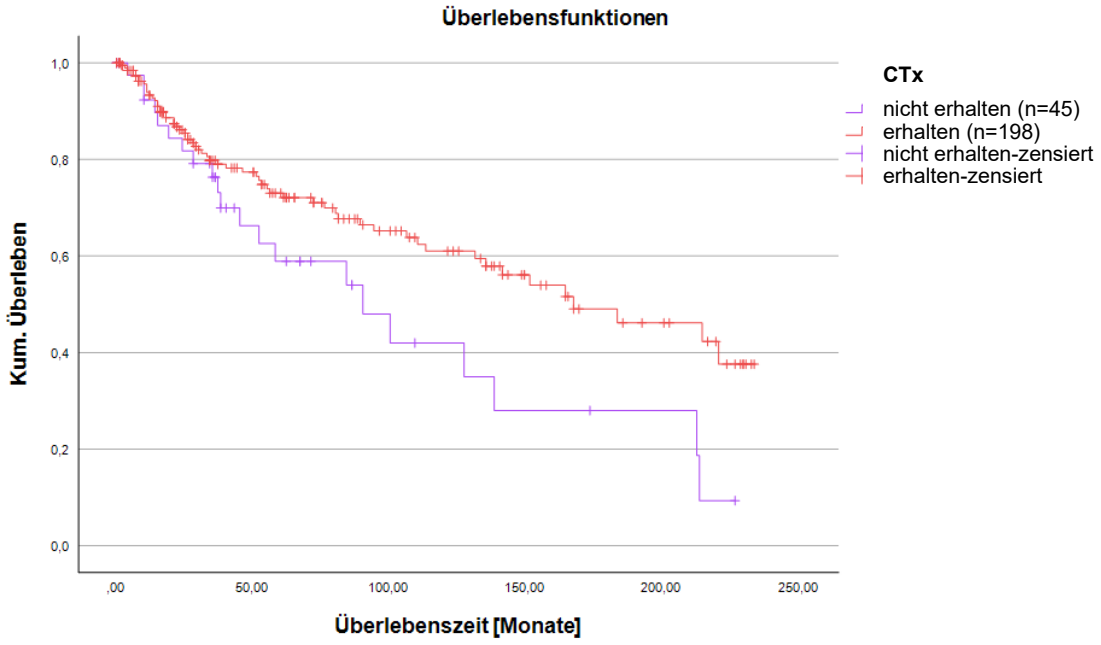


Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurven des OS in der Behandlungs- und Nicht-Behandlungskohorte

4.4.1.4 Multivariate Analyse des Gesamtüberlebens im Kontext des Behandlungsstatus

Zwar fiel der Vergleich der Überlebenszeit zwischen der Behandlungskohorte und der Nicht-Behandlungskohorte nicht signifikant aus, dennoch wurde zusätzlich der Einfluss des Behandlungsstatus auf das OS im Kontext der weiteren Variablen Diagnosealter, T-Stadium, N-Stadium, Differenzierungsgrad und Ki67-Score mittels multivariater Analyse untersucht. Erneut wurden Patientinnen mit positivem Fernmetastasenstatus (12 Patientinnen mit M1-Stadium) sowie Patientinnen mit fehlenden Angaben zu den untersuchten Variablen aus der Analyse ausgeschlossen, um ein möglichst homogenes Kollektiv zu gewährleisten. Das untersuchte Kollektiv umfasste somit 155 Patientinnen. Dabei konnte der nicht signifikante Einfluss des Diagnosedatums auf das OS bestätigt werden (p=0,883). Jedoch erwiesen sich sowohl das T-Stadium (p=0,050) als auch das N-Stadium (p=0,024) als signifikante unabhängige Faktoren, die das OS zusätzlich beeinflussten. Die Variablen Diagnosealter (p=0,790), Differenzierungsgrad (p=0,208) und Ki67-Score (p=0,494) zeigten keinen signifikanten Einfluss auf die Prognose der Patientinnen. Damit wurde der nicht signifikante Einfluss des Behandlungsstatus auf das OS aus der univariaten Analyse bestätigt sowie das T-Stadium und das N-Stadium als weitere Einflussgrößen auf das OS identifiziert.

4.5 Vergleich zwischen prämenopausalen und postmenopausalen Patientinnen

Um Unterschiede der Tumorbiologie zwischen Tumoren von prämenopausalen Patientinnen und postmenopausalen Patientinnen festzustellen, wurde das Gesamtkollektiv in zwei Kohorten unterteilt. Hierbei wurde angenommen, dass Patientinnen aus dem Gesamtkollektiv, die ≤50 Jahre alt waren, prä- oder perimenopausal waren. Patientinnen, die älter als 50 Jahre alt waren, wurden der postmenopausalen Kohorte zugeteilt. Somit bestand die prämenopausale Kohorte aus 80 Patientinnen und die postmenopausale Kohorte aus 167 Patientinnen.

4.5.1 Charakteristika der prämenopausalen und postmenopausalen Kohorte

Die deskriptiven Ergebnisse der Untersuchung hinsichtlich der klinisch-pathologischen Variablen in der prämenopausalen und postmenopausalen Kohorte sind in Tabelle 29 zusammengefasst.

Tabelle 29: Klinisch-pathologische Eigenschaften der prämenopausalen und postmenopausalen Kohorte

Variable	**Prämenopause (n=80), n (%)**	**Postmenopause (n=167), n (%)**	***P****
Mittleres Diagnosealter (min-max) – a	40,94 (23-50)	65,32 (51-89)	k.A.
≤30	8 (10,0)	0 (0)	
31-40	25 (31,3)	0 (0)	
41-50	47 (58,8)	0 (0)	
51-60	0 (0)	59 (35,3)	
61-70	0 (0)	58 (34,7)	
71-80	0 (0)	36 (21,6)	
>80	0 (0)	14 (8,4)	
Lymphknotenstatus			
positiv	27 (34,2)	49 (29,9)	
negativ	52 (65,8)	115 (70,1)	0,029
nicht bekannt	1	3	
Tumorgröße (cm)			
T_1 (<2)	29 (36,7)	68 (41,5)	
T_2 (≥2 bis ≤5)	46 (58,2)	79 (48,2)	
T_3 (>5)	2 (2,5)	7 (4,3)	
T_4	2 (2,5)	10 (6,1)	0,410
nicht bekannt	1	3	
Fernmetastasen bei Erstdiagnose			
positiv	1 (1,3)	11 (6,7)	
negativ	78 (98,7)	153 (93,3)	0,110
nicht bekannt	1	3	
UICC-Stadium			
I	22 (27,9)	53 (32,3)	
II	52 (65,8)	82 (50,0)	
III	4 (5,1)	19 (11,6)	
IV	1 (1,3)	10 (6,1)	0,558
nicht bekannt	1	3	
Differenzierungsgrad			
G1/G2	17 (21,3)	69 (41,6)	
G3	63 (78,8)	97 (58,4)	0,003
nicht bekannt		1	
Ki67 (%)			
≤10	2 (3,5)	11 (9,0)	
>10-<25	3 (5,2)	23 (18,9)	
≥25	53 (91,4)	88 (72,1)	<0,001
nicht bekannt	22	45	
neoadj. CTx			
ja	38 (47,5)	21 (12,6)	
nein	42 (52,5)	146 (87,4)	<0,001
nicht bekannt			
adj. CTx			
ja	42 (52,5)	101 (60,5)	
nein	38 (47,5)	66 (39,5)	<0,001
nicht bekannt			

Aufgrund von Rundungen ergeben die angegebenen Prozentzahlen möglicherweise nicht die Summe von 100.

**P-Werte wurden mit dem t-Test bei kontinuierlichen Variablen und mit dem Chi-Quadrat-Test bei kategorischen Variablen ermittelt.*

4.5.1.1 Diagnosealter in den Kohorten

Das mittlere Diagnosealter der Patientinnen betrug in der prämenopausalen Kohorte 40,94 Jahre, während in der postmenopausalen Kohorte dieses bei 65,32 Jahren lag. Diese Differenz ist durch die in Kapitel 4.5 erläuterte Aufteilung in die beiden Kohorten zu erklären. Die Mittelwerte sowie Altersspannen in den beiden Kohorten sind in Abbildung 30 dargestellt. In der prämenopausalen Kohorte war die Altersgruppe von 41-50 Jahren mit 47 Patientinnen (58,8%) am häufigsten vertreten. In der postmenopausalen Kohorte war es hingegen die Altersgruppe der 51- bis 60-Jährigen mit 59 Patientinnen (35,3%).

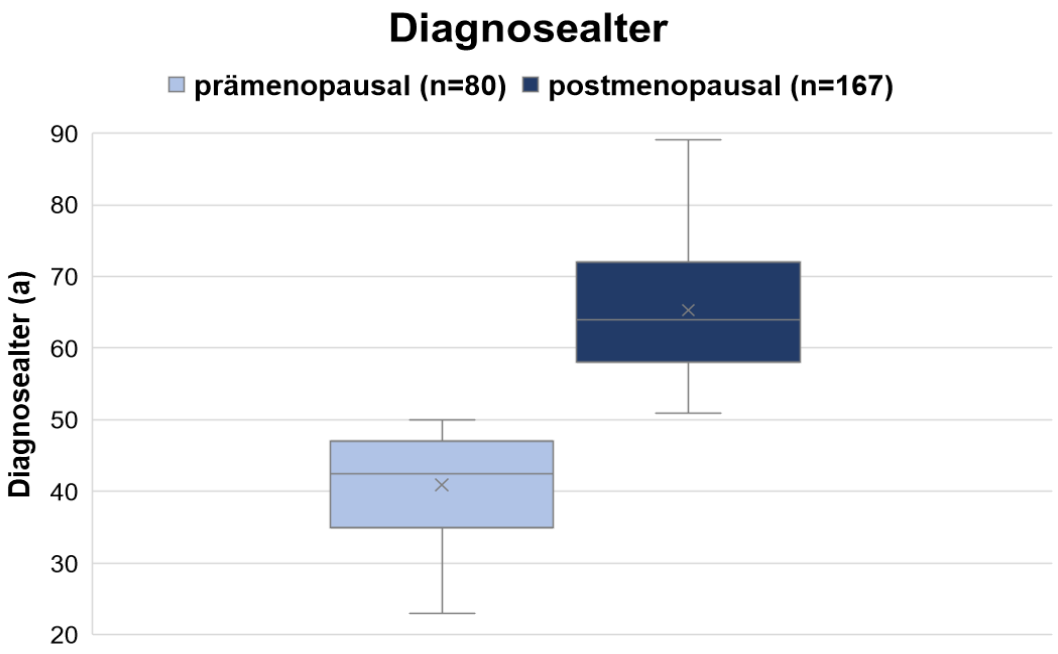


Abbildung 30: Verteilungen des Diagnosealters in der prämenopausalen und postmenopausalen Kohorte

4.5.1.2 Vergleich klinisch-pathologischer Variablen zwischen den Kohorten

Informationen zum prätherapeutischen TNM-Stadium des Primärtumors lagen bei insgesamt 243 von 247 Patientinnen vor. Bei vier Patientinnen wurde kein TNM-Stadium erhoben oder dokumentiert. In diesen Fällen lagen jedoch keine Hinweise auf Fernmetastasen vor. Die Mehrzahl der Primärtumoren sowohl in der prämenopausalen Kohorte als auch in der postmenopausalen Kohorte wurden dem T_2-Stadium zugeordnet. In der prämenopausalen Kohorte wiesen dieses Tumorstadium 46 Patientinnen (58,2%) und in der postmenopausalen Kohorte 79 Patientinnen (48,2%) auf (p=0,410). Der Lymphknotenstatus (N-Stadium) war in beiden Kohorten in über der Hälfte der Fälle negativ. Siebenundzwanzig Patientinnen (34,2%) hatten in der prämenopausalen Gruppe einen positiven Lymphknotenstatus, während 49 Patientinnen (29,9%) einen solchen in der postmenopausalen Gruppe zeigten (p=0,029). Fernmetastasen fielen bei einer prämenopausalen Patientin (1,3%) und bei 11 postmenopausalen Patientinnen (6,7%) auf (p=0,110). Sowohl in der prämenopausalen Kohorte als auch der postmenopausalen Kohorte dominierte das UICC-Stadium II (65,8% und 50,0%). Allerdings kam das UICC-Stadium III bei postmenopausalen Patientinnen mit 11,6% mehr als doppelt so oft vor als bei prämenopausalen Patientinnen (5,1%) (s. Abbildung 31). Die Verteilung der UICC-Stadien in den beiden Kohorten unterschied sich dennoch nicht signifikant (p=0,558). Die absoluten Zahlen der TNM-Stadien sowie UICC-Stadien der Patientinnen in den beiden Kohorten sind Tabelle 29 zu entnehmen.

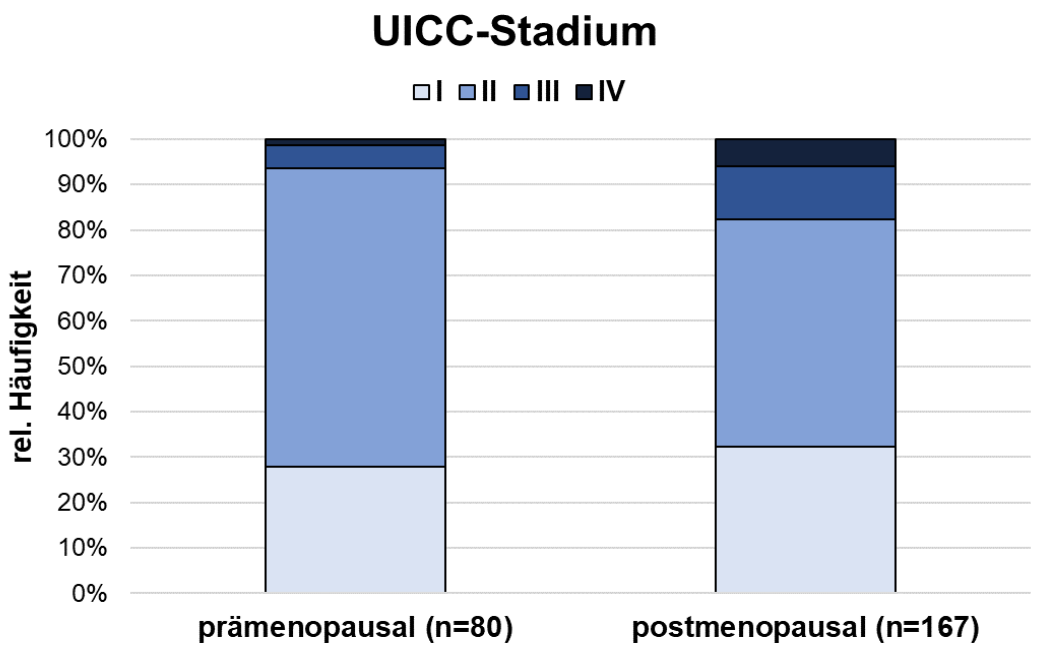


Abbildung 31: Anteile der UICC-Stadien in der prämenopausalen und postmenopausalen Kohorte

Der Differenzierungsgrad lag insgesamt bei 246 Patientinnen vor. In der prämenopausalen Kohorte zeigten 17 Patientinnen (21,3%) ein TNBC mit einem Tumorgrad G1/G2. In der postmenopausalen Kohorte erhielten 69 Patientinnen (41,6%) ein G1/G2 im Grading. Als schlecht differenziert wurden die Tumoren von 63 Patientinnen (78,8%) in der prämenopausalen Kohorte eingestuft. In der postmenopausalen Kohorte traf dies auf 97 Patientinnen (58,4%) zu (s. Abbildung 32). Diese Tumoren wurden dementsprechend dem Tumorgrad G3 zugeordnet. Obwohl die Mehrzahl der Patientinnen in beiden Kohorten den Tumorgrad G3 aufwies, konnten signifikante Unterschiede bzgl. des Differenzierungsgrades zwischen den Kohorten erkannt werden (p=0,003).

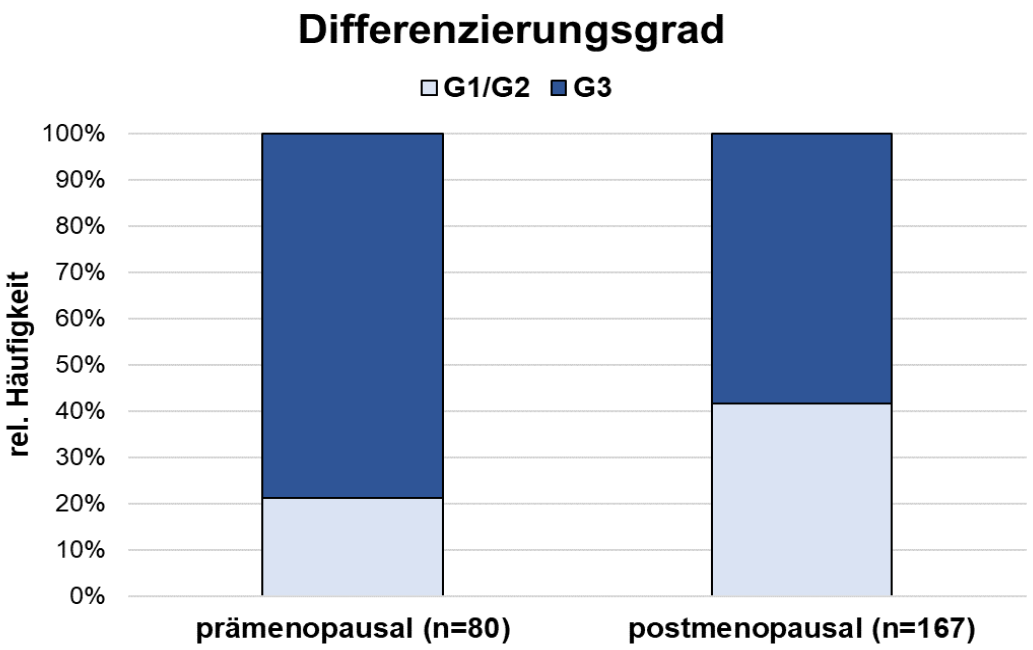


Abbildung 32: Anteile der Differenzierungsgrade in der prämenopausalen und postmenopausalen Kohorte

Der Ki67-Score wurde in der prämenopausalen Kohorte bei 22 Patientinnen und in der postmenopausalen Kohorte bei 45 Patientinnen nicht erhoben oder dokumentiert. Die Kohorten zeigten einen signifikanten Unterschied in Bezug auf die Verteilung des Ki67-Scores (p<0,001; Cohen‘s d=0,569). In beiden Kohorten zeigte die Mehrzahl der Patientinnen einen Score von ≥25% (hoch proliferativ). In absoluten Zahlen waren das 53 Patientinnen (91,4%) in der prämenopausalen Kohorte und 88 Patientinnen (72,1%) in der postmenopausalen Kohorte. Die Anteile der Ki67-Kategorein in den Kohorten sind in Abbildung 33 dargestellt.

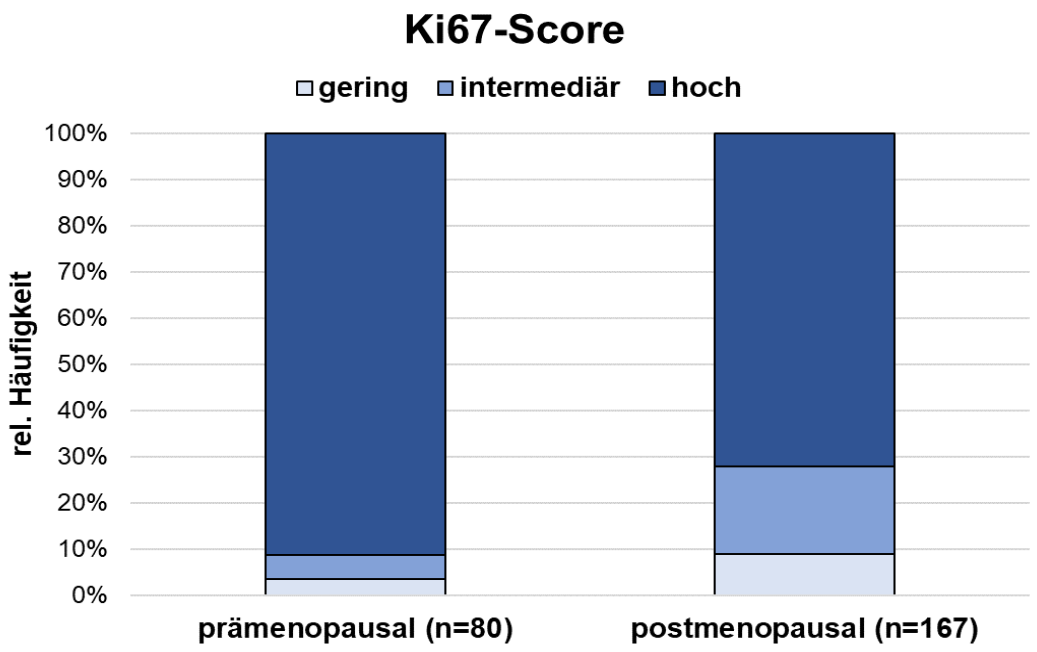


Abbildung 33: Anteile der Ki67-Kategorien in der prämenopausalen und postmenopausalen Kohorte

4.5.1.3 Vergleich empfohlener CTx zwischen den Kohorten

Die Korrelationsanalyse zwischen dem Diagnosealter der Patientinnen und der Empfehlung für eine CTx ergab bereits eine signifikante negative Korrelation zwischen den beiden Variablen (s. Kapitel 4.1.2.1). Dieses Ergebnis konnte durch einen Vergleich zwischen der prämenopausalen (≤50 Jahre alt) und der postmenopausalen Kohorte (>50 Jahre alt) hinsichtlich der Empfehlungen für eine CTx bestätigt werden (p<0,001). Während alle 80 prämenopausalen Patientinnen eine CTx erhielten, waren es in der postmenopausalen Kohorte 122 Patientinnen (73,1%). Die Empfehlung für eine neoadj. CTx durch die TUKO zeigte signifikante Unterschiede zwischen den Kohorten (p<0,001). Erhielten in der prämenopausalen Kohorte 38 Patientinnen (47,5%) eine Empfehlung zur neoadj. CTx, waren es in der postmenopausalen Kohorte lediglich 21 Patientinnen (12,6%). Abbildung 34 veranschaulicht diesen deutlichen Unterschied zwischen den beiden Kohorten.

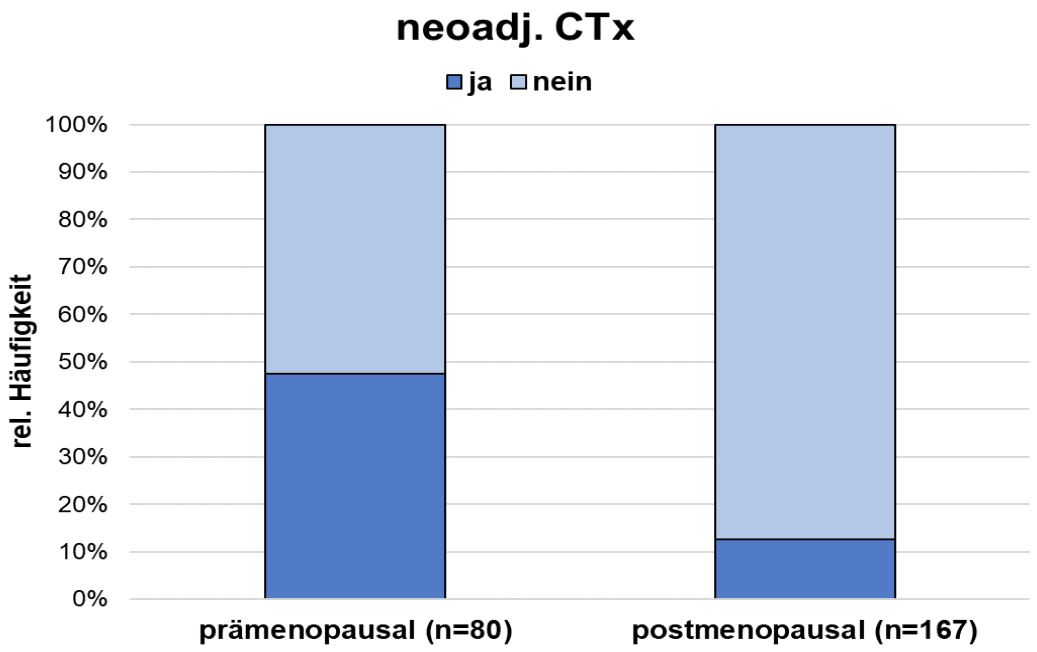


Abbildung 34: Empfehlung für neoadj. CTx in der prämenopausalen und postmenopausalen Kohorte

Die Empfehlungsquote für eine adj. CTx durch die TUKO in der prämenopausalen Kohorte lag bei 52,5% (42 Patientinnen). In der postmenopausalen Kohorte wurde für 101 Patientinnen (60,5%) die Empfehlung zur adj. CTx ausgesprochen. Der Vergleich der adj. CTx zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Kohorten (p<0,001).

4.5.1.4 Vergleich Überlebenszeit zwischen den Kohorten

Die Überlebensraten der prämenopausalen und postmenopausalen Patientinnen wiesen keine signifikante Differenz auf (p=0,06). Es konnte ein 5-JÜL von 80,6% bei prämenopausalen und 65,7% bei postmenopausalen Patientinnen festgestellt werden (s. Tabelle 31). Die HR für das OS von postmenopausalen Patientinnen im Vergleich zu prämenopausalen Patientinnen betrug 1,63 (95%-KI 0,98-2,73; p=0,062), was für ein höheres Risiko eines Ereignisses bei postmenopausalen Patientinnen spricht. In Abbildung 35 kann eine steilere Überlebenskurve mit länger anhaltendem negativem Verlauf der postmenopausalen Kohorte erkannt

werden. Die Annahme, dass postmenopausale Patientinnen eine schlechtere Prognose aufwiesen, geht auch aus dem Ergebnis der Überlebenszeitanalyse bzgl. des Diagnosealters (s. Kapitel 4.1.4.1) hervor. Hier zeigten Patientinnen mit steigendem Alter ein signifikant schlechteres Gesamtüberleben.

Tabelle 30: Zusammenfassung der Fallverarbeitung in der prämenopausalen und postmenopausalen Kohorte

Menopausenstatus	**Gesamtzahl**	**Anzahl von Ereignissen***	**Zensiert**	
			N	Prozent
prämenopausal	77	19	58	75,3%
postmenopausal	166	62	104	62,7%
Gesamt	243	81	162	66,7%

**Ereignis = Todesfall*

Tabelle 31: Mediane Überlebenszeit und 5-JÜL in der prämenopausalen und postmenopausalen Kohorte

Menopausenstatus	**Median**	**95%-Konfidenzintervall**		**5-JÜL**
		Untergrenze	Obergrenze	
prämenopausal*	-	-	-	80,6%
postmenopausal	141,0	89,1	192,9	65,7%
Gesamt	151,0	110,2	191,8	-

**Kein Median, da mehr als 50 % der Patienten zum Analysezeitpunkt noch am Leben waren; daher kein 95%-Konfidenzintervall.*

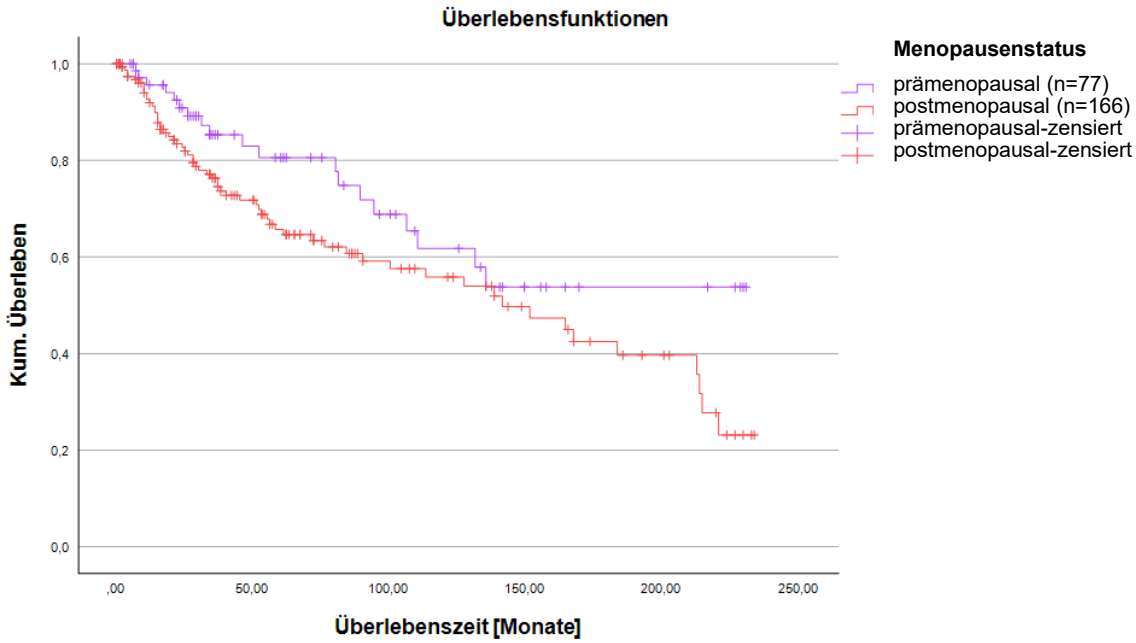


Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurven des OS in der prämenopausalen und postmenopausalen Kohorte

4.5.1.5 Multivariate Analyse des Gesamtüberlebens im Kontext des Menopausenstatus

Obwohl der Vergleich der Überlebenszeit zwischen der prämenopausalen Kohorte und der postmenopausalen Kohorte nicht signifikant ausfiel, wurde zusätzlich der Einfluss des Menopausenstatus auf das OS im Kontext der weiteren Variablen Diagnosealter, T-Stadium, N-Stadium, Differenzierungsgrad und Ki67-Score mittels multivariater Analyse untersucht. Es wurden erneut Patientinnen mit positivem Fernmetastasenstatus (12 Patientinnen mit M1-Stadium) sowie Patientinnen mit fehlenden Angaben zu den untersuchten Variablen aus der Analyse ausgeschlossen. Das untersuchte Kollektiv umfasste somit 155 Patientinnen. Dabei konnte der nicht signifikante Einfluss des Diagnosedatums auf das OS bestätigt werden (p=0,908). Jedoch erwiesen sich sowohl das T-Stadium (p=0,044) als auch das N-Stadium (p=0,023) als signifikante unabhängige Faktoren, die das OS zusätzlich beeinflussten. Die Variablen Diagnosealter (p=0,737), Differenzierungsgrad (p=0,200) und Ki67-Score (p=0,461) zeigten keinen signifikanten Einfluss auf die Prognose der

Patientinnen. Damit wurde der nicht signifikante Einfluss des Menopausenstatus auf das OS aus der univariaten Analyse bestätigt. Zudem wurden das T-Stadium und das N-Stadium als weitere Einflussgrößen auf das OS identifiziert.

5 Diskussion

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, Entwicklungen und Differenzen der Eigenschaften des triple-negativen Mammakarzinoms (TNBC) zwischen Patientinnen mit unterschiedlichen Merkmalsausprägungen zu identifizieren. Dafür wurden die histopathologischen und klinischen Daten aller erstdiagnostizierten TNBC-Fälle an der Klinik für Gynäkologie, gynäkologische Endokrinologie und Onkologie (Marburg) in der Zeit von 2004 bis 2020 untersucht.

5.1 Betrachtung des Gesamtkollektivs

Der Anteil an Patientinnen mit TNBC im eingesehen Patientengut liegt mit 8,7% etwas unter den Werten vergleichbarer Studien (11-16%) (Bauer et al., 2007; Dent et al., 2007; Kaplan & Malmgren, 2008; Plasilova et al., 2016; Rakha et al., 2006). Die deskriptiven Daten der klinisch-pathologischen Variablen entsprechen den Ergebnissen bereits bestehender Studien, was für eine hohe Repräsentativität des Kollektivs spricht.

Patientinnen mit TNBC zeigen relativ große Tumoren (2-5 cm) mit niedrigem Differenzierungsgrad (G3) und werden in der Mehrzahl der Fälle dem UICC-Stadium II zugeordnet (Bauer et al., 2007; Dent et al., 2007; Kaplan & Malmgren, 2008; X. Li et al., 2016; Liedtke et al., 2008; Lin et al., 2008; Mersin et al., 2008; Plasilova et al., 2016; Rakha et al., 2006). Die in der Literatur beschriebenen typischen Charakteristika des TNBC werden in dieser Arbeit bestätigt. Allerdings liegt das Marburger-Patientenkollektiv mit einem Durchschnittsalter von 57 Jahren über dem anderer untersuchter TNBC-Kollektive (46-54 Jahre) (Bauer et al., 2007; Dent et al., 2007; Liedtke et al., 2008; Lin et al., 2008; Mersin et al., 2008; Rakha et al., 2006). Die beobachteten signifikanten Zusammenhänge zwischen dem Diagnosealter der Patientinnen und dem Differenzierungsgrad (p=0,003), Ki67-Score (p=0,010) sowie der empfohlenen CTx (p<0,001) entsprechen denen publizierter Studien (Liedtke et al., 2013; Nofech-Mozes et al., 2009). Erhobene Korrelationen zwischen den klinisch-pathologischen

Variablen folgen bereits bekannten tumorbiologischen Zusammenhängen. Beispielsweise korrelieren hohe Ki67-Werte mit einem schlechteren Differenzierungsgrad des Tumors (p<0,001) (Nofech-Mozes et al., 2009). In unserer Untersuchung zeigt das Kollektiv an TNBC-Patientinnen einen erheblichen Anteil an Ki67-Werten ≥25% (78,3%). Dieser Befund unterstützt die Erkenntnisse aus Studien, die TNBC mit nTNBC verglichen und eine Assoziation des TNBC mit hohen Ki67-Werten feststellten. Die dort ermittelten Ki67-Werte entsprechen den Resultaten dieser Analysen (Nofech-Mozes et al., 2009; Rakha et al., 2006). Die erhöhte Empfehlungsrate für eine CTx bei jungen Patientinnen in Marburg unterstreicht die Bedeutung des Proliferationsmarkers Ki67 und des Gradings als prognostische Faktoren für die Wahl der Behandlungsstrategie im klinischen Kontext (Kumar & Aggarwal, 2015; Mueller et al., 2018).

Die Ergebnisse der Überlebenszeitanalysen sind konsistent und entsprechen den erwarteten Mustern, die sich aus bereits bekannten Einflussfaktoren auf die Prognose von Patientinnen mit TNBC ergeben. Rakha et al. (2006) konnten in ihrer Studie zeigen, dass der Lymphknotenstatus und die Tumorgröße die einzigen Variablen mit unabhängiger prognostischer Bedeutung in Bezug auf das OS von TNBC-Patientinnen sind. Die in dieser Arbeit durchgeführten univariaten Analysen der Variablen hinsichtlich des OS zeigen neben dem UICC-Stadium (p<0,001) auch für das Diagnosealter (p=0,025) ein signifikantes Ergebnis. Die Signifikanz in den univariaten Analysen ist vermutlich auf die Korrelation des jeweiligen potenziellen Einflussfaktors mit anderen wichtigen pathologischen Merkmalen zurückzuführen. Aus diesem Grund wurde eine multivariate Analyse, die Alter, Lymphknotenstatus, Tumorgröße, Grading und Ki67-Score einbezog, den univariaten Auswertungen angeschlossen. Dabei verliert die Variable Diagnosealter ihre Bedeutung als Einflussfaktor auf das OS (p=0,694). Das T- und N-Stadium bleiben signifikante prognostische Faktoren (p=0,044; p=0,023), was die Ergebnisse von Rakha et al. (2006) bestätigt. TNBC-Patientinnen weisen in dieser Studie ein 5-JÜL von 70,3% auf, welches unter den Ergebnissen von Bauer et al. (2007) (5-JÜL von 77%) sowie Kaplan und Malmgren (2008) (5-JÜL von 81%) liegt. Insgesamt sind die Ergebnisse der Analyse des Gesamtkollektivs in sich schlüssig und gehen mit Ergebnissen bereits bestehender Studien sowie allgemein bekannten tumorbiologischen Zusammenhängen einher, was für eine hohe Qualität der erhobenen Daten spricht.

5.2 Entwicklung klinisch-pathologischer Variablen über die Zeit

Das Diagnosealter und TNM-Stadium respektive UICC-Stadium hat sich über den Betrachtungszeitraum nicht signifikant verändert. Hingegen kann eine Zunahme an schlecht differenzierten Tumoren mit hohen Ki67-Werten festgestellt werden ($p<0{,}001$). Bei der Betrachtung von bereits beschriebenen Studienkollektiven zwischen 1985 und 2012 fällt eine erhebliche Varianz der Anteile an G3-Tumoren auf (60-91%) (Bauer et al., 2007; Dent et al., 2007; Kaplan & Malmgren, 2008; X. Li et al., 2016; Liedtke et al., 2008; Lin et al., 2008; Mersin et al., 2008; Plasilova et al., 2016; Rakha et al., 2006). Diese Divergenz zeigt, dass der Tumorgrad deutlich variieren kann und die beobachtete Entwicklung möglicherweise zufällig entstanden ist. Es ist zu betonen, dass sowohl die Bewertung des Tumorgrades als auch die Bestimmung des Ki67-Scores subjektive Verfahren darstellen. Damit besteht die Möglichkeit der inkonsistenten Bewertung über die Zeit, besonders aufgrund von Personal- oder Verfahrenswechsel.

Am Standort Marburg zeichnet sich über die Jahre ein positiver Trend der Anwendung von neoadj. CTx ab ($p=0{,}017$). Diese Entwicklung spiegelt die allgemeine klinische Therapiepraxis wider, in der vermehrt neoadj. Ansätze Anwendung finden (Kaufmann et al., 2006; Kennedy et al., 2020). Die aktuelle S3-Leitlinie zum Mammakarzinom empfiehlt, bei simultaner Indikation die neoadj. CTx der gleichen postoperativen adj. CTx vorzuziehen. Dies könne zu höheren Raten an BET führen (Kaufmann et al., 2006; Leitlinienprogramm Onkologie, 2021).

Die Prognose von Patientinnen mit TNBC hat sich über die letzten 20 Jahre nicht signifikant verändert. Insgesamt muss vermutet werden, dass der Betrachtungszeitraum (Jahr 2004-2020) zu kurz gewählt ist, um relevante Veränderungen der Tumorbiologie, Patientenmerkmale und Prognose von TNBC-Patientinnen beobachten zu können. Auch das Studiendesign, vier 2-Jahresintervalle in dem beschriebenen Zeitraum zu untersuchen, ist kritisch zu betrachten. Hier könnten zukünftige Analysen eine Vervollständigung der Daten im Betrachtungszeitraum sowie dessen Ausweitung anstreben, was zu relevanten Ergebnissen führen könnte.

5.3 Therapieergebnisse neoadjuvanter und adjuvanter Chemotherapie

Junges Alter und Tumoren einer Größe von 2-5 cm mit häufig positivem Lymphknotenstatus charakterisieren Patientinnen, die eine neoadj. CTx erhalten. Hingegen zeigen Patientinnen der adj. Therapiegruppe ein höheres Diagnosealter, einen meist negativen Lymphknotenstatus und eine Tumorgröße von ≤2 cm. In einer prospektiven Kohortenstudie von Liedtke et al. (2008) wurden 255 TNBC-Patienten im neoadj. Setting untersucht, deren Durchschnittsalter (47,6 Jahre) mit dem unseres analysierten Kollektivs (46,1 Jahre) kohärent ist. Die Auswertung der pathologischen Daten in der genannten Studie zeigten einen hohen Anteil an Tumoren des T_2-Stadiums, positive Lymphknotenbefunde sowie schlecht differenzierte (G3) Tumoren bei neoadj. behandelten Patientinnen. Diese Befunde bestätigen die vorgelegten Ergebnisse. Die neoadj. CTx wird durch die Leitlinie als Standardtherapie bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Mammakarzinom empfohlen (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021). Die Ergebnisse hinsichtlich des Lymphknotenstatus und der Tumorgröße bei Patientinnen mit Empfehlung für eine neoadj. CTx durch die TUKO zeigen, dass die Therapieentscheidungen am Standort Marburg leitliniengerecht getroffen werden.

Der Vergleich des OS zwischen neoadj. und adj. behandelten Patientinnen ergibt einen signifikanten Unterschied (p=0,024), wobei neoadj. behandelte Patientinnen vor allem ungünstigere Prognosefaktoren aufweisen, die mit einer schlechteren Prognose einhergehen. Zwar erreichen neoadj. chemotherapierte Patientinnen gute pCR-Raten, insgesamt ist die Prognose bzgl. des OS dieser Patientinnen jedoch nicht gut (Rakha & Ellis, 2009). Das 5-JÜL der neoadj. Kohorte liegt mit 60% unter dem 5-JÜL des TNBC-Kollektivs von Liedtke et al. (2008) (64%). Mehrere Studien sagen aus, dass die Wahl zwischen neoadj. und adj. CTx beim Mammakarzinom im Allgemeinen keine Auswirkung auf das OS der Patientinnen hat (Cortazar et al., 2014; Kaufmann et al., 2006). In der hier durchgeführten multivariaten Analyse mit den Variablen Diagnosealter, T- und N-Stadium, Differenzierungsgrad, Ki67-Score und neoadj. vs. adj. CTx bestätigt sich hingegen der Einfluss der Therapieform auf das OS (p=0,027). Allerdings

zeigt sich zusätzlich auch das N-Stadium als unabhängiger prognostischer Faktor in dieser Untersuchung (*p*=0,038). Wie bereits beschrieben, werden lokal fortgeschrittene TNBC mit hohem Tumorstadium primär neoadj. therapiert (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021). Die Vermutung, dass nicht ausschließlich die Therapieform an sich, sondern auch die Tumorbiologie dieser Patientinnen Einfluss auf das OS hat, bestätigt die multivariate Analyse. Damit kann aufgrund der deutlich unterschiedlichen Charakteristika der Patientengruppen keine eindeutige Schlussfolgerung über den Erfolg der einen oder anderen Therapieform gezogen werden, zumal aufgrund des mangelnden Follow-ups lediglich die Therapieempfehlung der TUKO für jede Patientin ausgewertet wurde. Informationen über die letztendliche Durchführung der Therapie, ob und inwieweit die empfohlene Therapie umgesetzt wurde, lagen nicht vor. Dadurch muss die hier vorgestellte Überlebenszeitanalyse von neoadj. und adj. therapierten Patientinnen kritisch gesehen werden. Der identifizierte Unterschied im Gesamtüberleben zwischen neoadj. und adj. therapierten Patientinnen sollte in zukünftigen prospektiven Studien mit einer detaillierten Analyse des progressionsfreien, krebsspezifischen Überlebens untersucht werden.

Patientinnen, die neoadj. behandelt werden, zeigen eine pCR-Rate von 42,1%, was im oberen Referenzbereich (15-45%) einzuordnen ist (Anders & Carey, 2009; Kennedy et al., 2020; Liedtke et al., 2008). Der Vergleich des OS zwischen Patientinnen mit erreichter pCR und verfehlter pCR ergibt einen, wenn auch nicht statistisch signifikanten Unterschied (*p*=0,070). Dabei weisen Patientinnen mit erreichter pCR (5-JÜL 84,0%) langfristig eine bessere Prognose als solche ohne erreichter pCR (5-JÜL 49,7%) auf. Dies entspricht der beschriebenen Beobachtung von Rakha und Ellis (2009), dass die Patientinnen, bei denen eine pCR erzielt wurde, eine gute Prognose haben, während die übrigen Patientinnen die schlechteste Prognose aller TNBC-Patientinnen besitzen. Neoadj. therapierte Patientinnen, die im Verlauf keine pCR erreichen, besitzen auch in dieser Analyse die schlechteste Prognose aller TNBC-Patientinnen (5-JÜL 49,7%). Die hohe Quote an pCR in der neoadj. Gruppe, verbunden mit einem tendenziell besseren OS der Patientinnen mit erreichter pCR, spricht insgesamt aber für einen vorteilhaften Effekt der neoadj. CTx bei TNBC-Patientinnen.

5.4 Einfluss von Chemotherapie auf die Prognose von TNBC-Patientinnen

Von Interesse ist auch der Vergleich des Behandlungserfolgs zwischen Patientinnen, die eine CTx erhalten haben, und jenen, die keine CTx erhalten haben. Patientinnen der Nicht-Behandlungsgruppe sind älter (p<0,001), zeigen einen niedrigeren Tumorgrad (p<0,001) und geringe Ki67-Werte (p=0,002). Diese Ergebnisse gehen mit der Empfehlung der aktuellen S3-Leitlinie einher, in der besonders bei jungen Patientinnen mit schlecht differenzierten (G3) Tumoren und hohem Staging eine CTx empfohlen wird (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021). Die klinische Praxis bestätigt, dass jüngere Patientinnen, aufgrund des höheren Rezidivrisikos im Vergleich zu älteren Patientinnen eher eine adj. und/oder neoadj. Chemotherapie erhalten (Liedtke et al., 2013). Außerdem wird in der klinischen Praxis häufig bei älteren Patientinnen eine strengere Indikation für eine CTx gestellt. Dies resultiert aus dem möglichen Bestehen von Komorbiditäten und dem fortgeschrittenen Alter dieser Patientengruppe. Ziel ist es, etwaige Nebenwirkungen einer CTx mit ihren Folgen bei diesem Patientenkollektiv zu vermeiden.

Somit ist auch eine sehr kritische Betrachtung der Überlebenszeitanalyse der beiden Kohorten geboten. Die Gruppe der nicht-chemotherapierten Patientinnen weist aufgrund ihres fortgeschrittenen Alters ein erhöhtes Mortalitätsrisiko auf. Da hier das OS analysiert wurde und nicht das tumorspezifische Überleben, flossen auch Tode, die nicht im Zusammenhang mit der Krebserkrankung stehen, in die Auswertung mit ein. Des Weiteren muss nochmals betont werden, dass die Daten bzgl. der CTx den Therapieempfehlungen durch die TUKO entsprechen. Eine Verfolgung des Therapieverlaufs kann diese Analyse nicht leisten und somit auch nicht die Umsetzung der empfohlenen Therapie garantieren. Obwohl kein statistisch signifikanter Unterschied (p=0,089) des OS festgestellt werden kann, deuten die Kaplan-Meier-Kurven dennoch auf eine tendenziell günstigere Prognose der chemotherapierten Patientinnen hin. Das Ergebnis erscheint im klinischen Kontext plausibel und wird durch die derzeitige Studienlage gestützt (Z. Li et al., 2022).

5.5 Der Menopausenstatus als Prädikator für die Tumorbiologie und das Gesamtüberleben

Die Zuteilung der Patientinnen zum jeweiligen Menopausenstatus beruhte im Vorfeld der Analyse auf der Annahme, dass alle Patientinnen, die ≤50 Jahre alt waren, einem prämenopausalen und alle Patientinnen, die älter als 50 Jahre alt waren, einem postmenopausalen Status zuzuordnen sind. Eine klinische Bestimmung des Menopausenstatus erfolgte nicht. Dies lässt keine Verbindung der Ergebnisse mit dem Hormonstatus der Frauen zu. Die Schlussfolgerungen beziehen sich somit auf das Diagnosealter der Patientinnen.

Prämenopausale Patientinnen präsentieren öfter schlecht differenzierte (p=0,003), hoch proliferative Tumoren (p<0,001) mit positivem Lymphknotenstatus (p=0,029) als postmenopausale Patientinnen. Damit weisen prämenopausale Patientinnen eine aggressivere Tumorbiologie im Gegensatz zu postmenopausalen Patientinnen auf. Diese Beobachtung wird auch durch die zu Beginn durchgeführte Korrelationsanalyse gestützt, bei der ein jüngeres Diagnosealter mit einem niedrigeren Differenzierungsgrad und hohen Ki67-Werten korreliert. Liedtke et al. (2013) untersuchten in einer Single-Center-Studie den Einfluss des Diagnosealters auf die Prognose von 1732 TNBC-Patientinnen, die im Zeitraum zwischen 1982 und 2008 am M.D. Anderson Cancer Center (Houston, Texas) diagnostiziert oder behandelt wurden. Sie beobachteten eine Häufung von G3-Tumoren mit positivem Lymphknotenstatus bei jüngeren Patientinnen, was für eine aggressive Tumorbiologie dieses Patientenkollektivs spricht. Ebenso zeigen die Ergebnisse dieser Arbeit, dass jüngere Patientinnen aufgrund der meist aggressiven Charakteristik des Tumors eher eine neoadj. CTx erhalten (s. Kapitel 5.3). Dieser Zusammenhang wird auch im Vergleich der prämenopausalen und postmenopausalen Kohorte deutlich, bei dem prämenopausale Patientinnen signifikant öfter eine neoadj. CTx erhalten als postmenopausale Patientinnen (p<0,001). Auch diese Beobachtung wird durch Liedtke et al. (2013) bestätigt.

Das Alter der Patientinnen zum Zeitpunkt der Diagnose ist ein erheblicher Faktor, der die Prognose von Patientinnen mit Brustkrebs im Allgemeinen beeinflusst

(Beadle et al., 2011). Die Betrachtung des OS zwischen Patientinnen mit unterschiedlichem Menopausenstatus zeigt eine, wenn auch nicht statistisch signifikante, bessere Prognose der prämenopausalen Patientinnen (p=0,060). Dieses Ergebnis ist kohärent mit der durchgeführten univariaten Überlebenszeitanalyse der Altersgruppen, in der ältere Patientinnen eine schlechtere Prognose aufweisen. Die vorliegende Analyse sagt aus, dass die Prognose älterer Patientinnen mit TNBC (>50 Jahre) schlechter ist als die von jüngeren TNBC-Patientinnen (≤50 Jahre). Liedtke et al. (2013) beobachteten hingegen in ihrer bereits oben beschriebenen Studie eine schlechtere Prognose bei Patientinnen, die jünger als 40 Jahre alt waren, obwohl diese häufiger mit aggressiven Chemotherapieregimen behandelt wurden. Auch hier muss nochmals betont werden, dass wir in unserer Analyse das OS und nicht das tumorspezifische Überleben untersuchten. Ein Tod, der nicht im Zusammenhang mit der Krebserkrankung stand, wurde ebenfalls in die Analyse mit aufgenommen. Für diesen haben postmenopausale Patientinnen aufgrund ihres Alters natürlicherweise ein erhöhtes Risiko. Um eine deutlichere Aussage bzgl. der Prognose von TNBC-Patientinnen unterschiedlichen Menopausenstatus treffen zu können, müsste das Follow-up der Patientinnen verbessert, das tumorspezifische Überleben untersucht und der Menopausenstatus anamnestisch bzw. laborchemisch erhoben werden. Ungeachtet dessen lässt sich festhalten, dass prämenopausale Patientinnen zwar eine aggressivere Tumorbiologie als postmenopausale Patientinnen aufweisen aber dennoch eine bessere Prognose in dieser Analyse zeigen. Dieses Ergebnis steht im Widerspruch zur aktuellen Studienlage, die auf eine schlechtere Prognose von jüngeren TNBC-Patientinnen hindeutet und kann mit den erhobenen Daten nicht ausreichend erklärt werden. Eine Möglichkeit wäre eine überdurchschnittliche Therapieadhärenz in dieser Gruppe. Hier sollten künftige Untersuchungen ansetzen und den Widerspruch der Ergebnisse mit der allgemeinen Studienlage erforschen, was für die Entwicklung von Therapieansätzen von Bedeutung sein könnte.

5.6 Limitationen der Analyse

Retrospektive Analysen wie die vorliegende, weisen Limitationen auf, die bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden müssen. Die Daten, auf denen diese Arbeit beruht, beinhalten Patientinnen, die in der Klinik für Gynäkologie, gynäkologische Endokrinologie und Onkologie am Universitätsklinikum Marburg die Erstdiagnose TNBC zwischen 2004 und 2020 erhielten. Damit konzentrierte sich die Untersuchung auf einen örtlich limitierten Kreis an Patientinnen, sodass eine Anwendung auf andere Patientenkollektive in Deutschland oder gar in anderen Ländern mit unterschiedlichen ethnischen Hintergründen erschwert sein könnte. Da es sich um eine retrospektive Single-Center-Studie handelt und die Studienkohorte somit aus einer einzigen Einrichtung stammt, werden möglicherweise nicht die Versorgungsmuster anderer Einrichtungen repräsentiert. Es kann somit keine Verallgemeinerung der Ergebnisse erfolgen.

Des Weiteren muss betont werden, dass es sich bei der Diagnose und Behandlung von TNBC um einen komplexen Prozess handelt. Faktoren wie Genomstatus, Familienhistorie und Fruchtbarkeit müssen mit einbezogen werden. Dies konnte die vorliegende Arbeit nicht leisten. Es wurden Patientinnen mit TNBC eingeschlossen, die mittels Immunhistochemie der Biomarker ER, PR und HER2 diagnostiziert wurden. Die Einführung von Genexpressionsprofilen durch Perou et al. (2000) führte zu einer Klassifizierung des Mammakarzinoms in fünf intrinsische Subtypen, von denen sich der basalähnliche Brustkrebs am ehesten mit dem TNBC überschneidet. Etwa 80% der durch Immunhistochemie identifizierten TNBC sind durch Genexpressionsprofilierung basal-ähnliche Brustkrebse (Prat et al., 2013). Diese Kategorien sind jedoch nicht synonym und die Genexpressionsprofilierung ist nach wie vor der Goldstandard für die Identifizierung dieser klinischen Entität. Daher können Unterschiede in den intrinsischen TNBC-Subtypen die beobachteten Ergebnisse dieser Analyse beeinflussen.

Die in der multivariaten Analyse verwendeten Variablen waren möglicherweise unvollständig und das Fehlen von Variablen, die Genmutationen oder Genexpressionssignaturen abbilden, könnte die Ergebnisse beeinflussen. Außerdem kann es durch das Studiendesign zu Informationsverzerrungen aufgrund von

lückenhafter oder fehlerhafter Dokumentation der Patientendaten kommen. Die schwerwiegendste Limitation dieser Analyse waren die mangelhaften Follow-up-Daten. Die Nachverfolgung der Patientinnen erstreckte sich ausschließlich bis zu dem Zeitpunkt, an dem ihr Gesundheitsverlauf erneut im KIS dokumentiert wurde. Alle weiteren Patientinnen, die beispielsweise ambulant ihre Therapie oder Nachsorge erhielten, wurden nicht verfolgt. Dies führte zu einem deutlichen Verlust von Follow-up-Daten. Das retrospektive Studiendesign birgt außerdem die allgemeinen Gefahren des Selektionsbias, erhöhter Anfälligkeit für Confounding-Variablen und Schwierigkeiten bei der Feststellung von Ursache-Wirkungs-Zusammenhängen.

5.7 Fazit

Die vorliegenden Ergebnisse verdeutlichen wichtige Zusammenhänge zwischen Tumorcharakteristika, Therapieansätzen und der Prognose bei Patientinnen mit TNBC. Über den Studienzeitraum hinweg zeigt die Analyse des Patientenkollektivs keine signifikanten Veränderungen im Diagnosealter oder Tumorstadium. Jedoch nimmt der Anteil schlecht differenzierter Tumoren mit hohen Ki67-Werten zu, was auf eine Verschärfung der Tumorbiologie hinweist. Das OS der Patientinnen bleibt über den Beobachtungszeitraum konstant, was vermuten lässt, dass der gewählte Studienzeitraum möglicherweise zu kurz ist, um langfristige Veränderungen zu erfassen.

Chemotherapie im Allgemeinen zeigt in den Analysen einen positiven Einfluss auf das OS, auch wenn dieser Effekt nicht statistisch signifikant ist. Patientinnen, die eine Chemotherapie erhalten, weisen somit tendenziell bessere Überlebensraten auf als jene ohne Chemotherapie. Der fehlende Nachweis statistischer Signifikanz könnte auf begrenzte Fallzahlen oder selektive Ausschlusskriterien zurückzuführen sein. Hinsichtlich der Therapieform weisen neoadj. chemotherapierte Patientinnen ein schlechteres Gesamtüberleben als adj. behandelte Patientinnen auf, was mit aggressiveren Tumorcharakteristika in der neoadj. Gruppe erklärt werden könnte. Gleichzeitig weist die neoadj. Kohorte eine hohe Rate an pCR auf, die mit besseren Langzeitprognosen assoziiert ist. Dies betont

letztendlich den Nutzen der neoadj. Chemotherapie, insbesondere bei Erreichen einer pCR.

Prämenopausale Patientinnen präsentieren häufiger Tumoren mit aggressiveren Eigenschaften, einschließlich schlechter Differenzierung und hoher Proliferation. Dennoch zeigen sie in der vorliegenden Analyse eine bessere Prognose als postmenopausale Patientinnen. Dieses Ergebnis widerspricht bisherigen Studien, die eine schlechtere Prognose für jüngere TNBC-Patientinnen nahelegen und kann anhand der vorliegenden Daten nicht abschließend erklärt werden.

Zusammenfassend verdeutlichen die Ergebnisse die zentrale Bedeutung der Tumorbiologie und des Therapieansprechens für die Prognose von TNBC-Patientinnen. Während die neoadj. Chemotherapie insbesondere bei Erreichen einer pCR vielversprechend ist, bleibt bei unzureichendem Therapieansprechen die Tumorcharakteristik ein entscheidender Einflussfaktor für den Krankheitsverlauf. Diese Erkenntnis wird auch in der aktuellen Therapieentwicklung des TNBC berücksichtigt, bei der mithilfe molekularer Biomarker personalisierte Therapieansätze, wie Immuntherapien und deren Kombination mit Chemotherapie, zunehmend etabliert werden. Diese Entwicklung betont die Notwendigkeit weiterer Untersuchungen, um die Behandlung und Prognose von TNBC-Patientinnen gezielt zu verbessern.

6 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der tumorbiologischen Charakteristik, Therapie sowie Prognose des triple-negativen Mammakarzinoms, ein Subtyp des Brustkrebses. Aufgrund seines klinisch aggressiven Verlaufs und der vergleichsweise schlechten Prognose besteht ein großes Forschungsinteresse an dieser Tumorentität. Das Ziel dieser monozentrischen Studie ist es, Veränderungen der histopathologischen Daten von betroffenen Patientinnen im zeitlichen Verlauf sowie Unterschiede der Tumorbiologie und des Outcomes innerhalb des Kollektivs zu analysieren. Dazu wurden die Daten aller Patientinnen, die in der Klinik für Gynäkologie, gynäkologische Endokrinologie und Onkologie am Universitätsklinikum Marburg von Januar 2004 bis Dezember 2020 die Erstdiagnose „invasives Mammakarzinom“ erhielten, eingesehen. Es wurden 247 (8,7%) Patientinnen mit triple-negativem Mammakarzinom identifiziert und im Anschluss auf die Variablen Diagnosealter, TNM-Stadium, UICC-Stadium, Differenzierungsgrad, Ki67-Score, Chemotherapieform und dem Gesamtüberleben analysiert.

Triple-negative Mammakarzinome zeichnen sich durch hohe TNM-/UICC-Stadien, einem niedrigen Differenzierungsgrad und erhöhten Werten des Proliferationsmarkers Ki67 aus, was insgesamt für eine aggressive Tumorbiologie dieses Tumortyps spricht. Daraus resultiert die oft ernste Prognose für Patientinnen mit triple-negativem Mammakarzinom. Über den Betrachtungszeitraum hat sich das Gesamtüberleben der Patientinnen nicht verändert und liegt insgesamt bei 70,3% nach 5 Jahren. Allerdings muss die Unvollständigkeit der Follow-up-Daten sowie die Länge des Betrachtungszeitraums kritisch bewertet werden. Mit der Zeit konnten vermehrt schlecht differenzierte und hoch proliferative Tumoren beobachtet werden, was auf eine zunehmende Aggressivität des TNBC hindeutet. Es ist allerdings zu beachten, dass die Bestimmung dieser pathologischen Daten subjektiven Verfahren unterliegt und daher über die Zeit Schwankungen auftreten können. Die beobachtete Zunahme der neoadjuvanten Therapie am Standort Marburg entspricht dem allgemein positiven Trend zur verstärkten Anwendung dieser Therapieform.

Junge Patientinnen mit ungünstiger Tumorbiologie erhalten am Standort Marburg in der Regel eine leitliniengerechte neoadjuvante Chemotherapie. Der Lymphknotenstatus und die Therapieform konnten in der multivariaten Analyse als prognostische Faktoren identifiziert werden. Neoadjuvant behandelte Patientinnen zeigen eine schlechtere Prognose im Vergleich zu adjuvant chemotherapierten Patientinnen, wobei das initiale Vorhandensein ungünstigerer Prognosefaktoren bei Erstgenannten berücksichtigt werden muss. Besonders ungünstig ist die Prognose für neoadjuvant therapierte Patientinnen ohne erreichter pathologischer Komplettremission, was die Ergebnisse anderer Studien bestätigen. Die Anwendung einer Chemotherapie im Allgemeinen spiegelt sich in einer verbesserten Prognose im Gesamtüberleben der Patientinnen wider. In Marburg erhalten insbesondere junge Patientinnen mit niedrigem Differenzierungsgrad und hohen Ki67-Werten eine Chemotherapie. Die bessere Prognose der chemotherapierten Patientinnen könnte jedoch auch auf den Altersunterschied zwischen den Gruppen zurückzuführen sein, da ältere Patientinnen eher keine Chemotherapie erhalten aber ein höheres Mortalitätsrisiko aufweisen. Dies bestätigt auch die verbesserte Prognose bei prämenopausalen Patientinnen trotz der aggressiveren Tumorbiologie im Vergleich zu postmenopausalen Patientinnen. Die bessere Prognose junger Patientinnen widerspricht der allgemeinen Studienlage, die eine schlechtere Prognose dieser Patientengruppe feststellt. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass am Standort Marburg junge Patientinnen mit aggressiver Tumorbiologie im Vergleich zu publizierten Daten erfolgreicher behandelt werden.

Die vorliegende retrospektive Studie hat Unterschiede in der Tumorbiologie und Prognose von TNBC-Patientinnen mit verschiedenen Merkmalsausprägungen identifiziert. Die Ergebnisse bieten eine Grundlage für die Weiterentwicklung von Therapieansätzen und deren Anpassung in der klinischen Praxis. Sie können dazu beitragen, die Behandlung von TNBC-Patientinnen evidenzbasiert zu optimieren und langfristig zu verbesserten Therapieergebnissen führen.

7 Summary

This study deals with the tumour biology, therapy and prognosis of triple-negative breast carcinoma, a subtype of breast cancer. Due to its clinically aggressive course and comparatively poor prognosis, there is great research interest in this tumour entity. The aim of this single-centre study is to analyse changes in the histopathological data of affected patients over time as well as differences in tumour biology and outcome within the collective. For this purpose, the data of all patients who received the initial diagnosis of 'invasive breast cancer' at the Department of Gynaecology, Gynaecological Endocrinology and Oncology at Marburg University Hospital from January 2004 to December 2020 were reviewed. 247 (8.7%) patients with triple-negative breast cancer were identified and subsequently analysed for the variables age at diagnosis, TNM stage, UICC stage, degree of differentiation, Ki67 score, type of chemotherapy and overall survival.

Triple-negative breast carcinomas are characterised by high TNM/UICC-stages, a low degree of differentiation and increased values of the pro-life marker Ki67, which overall indicates an aggressive tumour biology of this tumour type. This results in the often serious prognosis for patients with triple-negative breast cancer. Over the observation period, the overall survival of patients has not changed and is 70.3% after 5 years. However, the incompleteness of the follow-up data and the length of the observation period must be critically assessed. Over time, more poorly differentiated and highly proliferative tumours were observed, which indicates an increasing aggressiveness of TNBC. However, it should be noted that the determination of these pathological data is subject to subjective procedures and therefore fluctuations can occur over time. The observed increase in neo-adjuvant therapy at the Marburg site corresponds to the generally positive trend towards increased use of this form of therapy.

Young patients with unfavourable tumour biology generally receive neoadjuvant chemotherapy in line with the guidelines at the Marburg site. The lymph node status and the form of therapy were identified as prognostic factors in the multivariate analysis. Patients treated with neoadjuvant chemotherapy have a

poorer prognosis compared to patients treated with adjuvant chemotherapy, although the initial presence of less favourable prognostic factors in the former must be taken into account. The prognosis is particularly unfavourable for neoadjuvant-treated patients who have not achieved complete pathological remission, which is confirmed by the results of other studies. The use of chemotherapy in general is reflected in an improved prognosis in the overall survival of patients. In Marburg, young patients with a low degree of differentiation and high Ki67 values in particular receive chemotherapy. However, the better prognosis of chemotherapy-treated patients could also be due to the age difference between the groups, as older patients tend not to receive chemotherapy but have a higher mortality risk. This also confirms the improved prognosis in premenopausal patients despite the more aggressive tumour biology compared to postmenopausal patients. The better prognosis of young patients contradicts the general study situation, which shows a poorer prognosis for this patient group. The results indicate that young patients with aggressive tumour biology are treated more successfully at the Marburg site compared to published data.

This retrospective study has identified differences in the tumour biology and prognosis of TNBC patients with different characteristics. The results provide a basis for the further development of therapeutic approaches and their adaptation in clinical practice. They can contribute to the evidence-based optimisation of the treatment of TNBC patients and lead to improved therapy results in the long term.

8 Literaturverzeichnis

Anders, C. K. & Carey, L. A. (2009). Biology, Metastatic Patterns, and Treatment of Patients with Triple-Negative Breast Cancer. *Clinical Breast Cancer*, *9*, S73–S81. https://doi.org/10.3816/cbc.2009.s.008

Anderson, K. N., Schwab, R. B. & Martinez, M. E. (2014). Reproductive risk factors and breast cancer subtypes: a review of the literature. *Breast Cancer Research And Treatment*, *144*(1), 1–10. https://doi.org/10.1007/s10549-014-2852-7

Badve, S., Dabbs, D. J., Schnitt, S. J., Baehner, F. L., Decker, T., Eusebi, V., Fox, S. B., Ichihara, S., Jacquemier, J., Lakhani, S. R., Palacios, J., Rakha, E. A., Richardson, A. L., Schmitt, F. C., Tan, P., Tse, G. M., Weigelt, B., Ellis, I. O. & Reis-Filho, J. S. (2011). Basal-like and triple-negative breast cancers: a critical review with an emphasis on the implications for pathologists and oncologists. *Modern Pathology*, *24*(2), 157–167. https://doi.org/10.1038/modpathol.2010.200

Bauer, K. R., Brown, M., Cress, R. D., Parise, C. A. & Caggiano, V. (2007). Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype. *Cancer*, *109*(9), 1721–1728. https://doi.org/10.1002/cncr.22618

Beadle, B. M., Woodward, W. A. & Buchholz, T. A. (2011). The Impact of Age on Outcome in Early-Stage Breast Cancer. *Seminars in Radiation Oncology*, *21*(1), 26–34. https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2010.09.001

Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A. & Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA A Cancer Journal For Clinicians*, *68*(6), 394–424. https://doi.org/10.3322/caac.21492

Bryant, H. E., Schultz, N., Thomas, H. D., Parker, K. M., Flower, D., Lopez, E., Kyle, S., Meuth, M., Curtin, N. J. & Helleday, T. (2005). Specific killing of BRCA2-deficient tumours with inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase. *Nature*, *434*(7035), 913–917. https://doi.org/10.1038/nature03443

Carey, L. A., Dees, E. C., Sawyer, L., Gatti, L., Moore, D. T., Collichio, F., Ollila, D. W., Sartor, C. I., Graham, M. L. & Perou, C. M. (2007). The Triple Negative Paradox: Primary Tumor Chemosensitivity of Breast Cancer Subtypes. *Clinical Cancer Research*, *13*(8), 2329–2334. https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-06-1109

Carey, L. A., Perou, C. M., Livasy, C. A., Dressler, L. G., Cowan, D., Conway, K., Karaca, G., Troester, M. A., Tse, C. K., Edmiston, S., Deming, S. L., Geradts, J., Cheang, M. C. U., Nielsen, T. O., Moorman, P. G., Earp, H. S. & Millikan, R. C. (2006). Race, Breast Cancer Subtypes, and Survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA*, *295*(21), 2492. https://doi.org/10.1001/jama.295.21.2492

Cortazar, P., Zhang, L., Untch, M., Mehta, K., Costantino, J. P., Wolmark, N., Bonnefoi, H., Cameron, D., Gianni, L., Valagussa, P., Swain, S. M., Prowell, T., Loibl, S., Wickerham, D. L., Bogaerts, J., Baselga, J., Perou, C., Blumenthal, G., Blohmer, J., . . . Von Minckwitz, G. (2014). Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *The Lancet*, *384*(9938), 164–172. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)62422-8

Cortes, J., Rugo, H. S., Cescon, D. W., Im, S., Yusof, M. M., Gallardo, C., Lipatov, O., Barrios, C. H., Perez-Garcia, J., Iwata, H., Masuda, N., Otero, M. T., Gokmen, E., Loi, S., Guo, Z., Zhou, X., Karantza, V., Pan, W. & Schmid, P. (2022). Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *New England Journal Of Medicine*, *387*(3), 217–226. https://doi.org/10.1056/nejmoa2202809

Curigliano, G., Burstein, H., Winer, E., Gnant, M., Dubsky, P., Loibl, S., Colleoni, M., Regan, M., Piccart-Gebhart, M., Senn, H., Thürlimann, B., André, F., Baselga, J., Bergh, J., Bonnefoi, H., Brucker, S., Cardoso, F., Carey, L., Ciruelos, E., . . . Xu, B. (2017). De-escalating and escalating treatments

for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Annals Of Oncology*, *28*(8), 1700–1712. https://doi.org/10.1093/annonc/mdx308

Dent, R., Trudeau, M., Pritchard, K. I., Hanna, W. M., Kahn, H. K., Sawka, C. A., Lickley, L. A., Rawlinson, E., Sun, P. & Narod, S. A. (2007). Triple-Negative Breast Cancer: Clinical Features and Patterns of Recurrence. *Clinical Cancer Research*, *13*(15), 4429–4434. https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-06-3045

Dolle, J. M., Daling, J. R., White, E., Brinton, L. A., Doody, D. R., Porter, P. L. & Malone, K. E. (2009). Risk Factors for Triple-Negative Breast Cancer in Women Under the Age of 45 Years. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, *18*(4), 1157–1166. https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-08-1005

Farmer, H., McCabe, N., Lord, C. J., Tutt, A. N. J., Johnson, D. A., Richardson, T. B., Santarosa, M., Dillon, K. J., Hickson, I., Knights, C., Martin, N. M. B., Jackson, S. P., Smith, G. C. M. & Ashworth, A. (2005). Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. *Nature*, *434*(7035), 917–921. https://doi.org/10.1038/nature03445

Fragomeni, S. M., Sciallis, A. & Jeruss, J. S. (2018). Molecular Subtypes and Local-Regional Control of Breast Cancer. *Surgical Oncology Clinics Of North America*, *27*(1), 95–120. https://doi.org/10.1016/j.soc.2017.08.005

Fulford, L. G., Reis-Filho, J. S., Ryder, K., Jones, C., Gillett, C. E., Hanby, A. M., Easton, D. & Lakhani, S. R. (2007). Basal-like grade III invasive ductal carcinoma of the breast: patterns of metastasis and long-term survival. *Breast Cancer Research*, *9*(1). https://doi.org/10.1186/bcr1636

Garrett, J. T. & Arteaga, C. L. (2011). Resistance to HER2-directed antibodies and tyrosine kinase inhibitors. *Cancer Biology & Therapy*, *11*(9), 793–800. https://doi.org/10.4161/cbt.11.9.15045

Goldhirsch, A., Winer, E., Coates, A., Gelber, R., Piccart-Gebhart, M., Thürlimann, B., Senn, H., Albain, K. S., André, F., Bergh, J., Bonnefoi, H.,

Bretel-Morales, D., Burstein, H., Cardoso, F., Castiglione-Gertsch, M., Coates, A. S., Colleoni, M., Costa, A., Curigliano, G., . . . Wood, W. C. (2013). Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Annals Of Oncology*, *24*(9), 2206–2223. https://doi.org/10.1093/annonc/mdt303

Howlader, N., Altekruse, S. F., Li, C. I., Chen, V. W., Clarke, C. A., Ries, L. A. G. & Cronin, K. A. (2014). US Incidence of Breast Cancer Subtypes Defined by Joint Hormone Receptor and HER2 Status. *JNCI Journal Of The National Cancer Institute*, *106*(5). https://doi.org/10.1093/jnci/dju055

Huo, D., Ikpatt, F., Khramtsov, A., Dangou, J., Nanda, R., Dignam, J., Zhang, B., Grushko, T., Zhang, C., Oluwasola, O., Malaka, D., Malami, S., Odetunde, A., Adeoye, A. O., Iyare, F., Falusi, A., Perou, C. M. & Olopade, O. I. (2009). Population Differences in Breast Cancer: Survey in Indigenous African Women Reveals Over-Representation of Triple-Negative Breast Cancer. *Journal Of Clinical Oncology*, *27*(27), 4515–4521. https://doi.org/10.1200/jco.2008.19.6873

Kaplan, H. G. & Malmgren, J. A. (2008). Impact of Triple Negative Phenotype on Breast Cancer Prognosis. *The Breast Journal*, *14*(5), 456–463. https://doi.org/10.1111/j.1524-4741.2008.00622.x

Kaufmann, M., Hortobagyi, G. N., Goldhirsch, A., Scholl, S., Makris, A., Valagussa, P., Blohmer, J., Eiermann, W., Jackesz, R., Jonat, W., Lebeau, A., Loibl, S., Miller, W., Seeber, S., Semiglazov, V., Smith, R., Souchon, R., Stearns, V., Untch, M. & Von Minckwitz, G. (2006). Recommendations From an International Expert Panel on the Use of Neoadjuvant (Primary) Systemic Treatment of Operable Breast Cancer: An Update. *Journal Of Clinical Oncology*, *24*(12), 1940–1949. https://doi.org/10.1200/jco.2005.02.6187

Kennedy, W. R., Tricarico, C., Gabani, P., Weiner, A. A., Altman, M. B., Ochoa, L. L., Thomas, M. A., Margenthaler, J. A., Sanati, S., Peterson, L. L., X, C., MA, Ademuyiwa, F. O. & Zoberi, I. (2020). Predictors of Distant Metastases in Triple-Negative Breast Cancer Without Pathologic

Complete Response After Neoadjuvant Chemotherapy. *Journal Of The National Comprehensive Cancer Network*, *18*(3), 288–296. https://doi.org/10.6004/jnccn.2019.7366

Kumar, P. & Aggarwal, R. (2015). An overview of triple-negative breast cancer. *Archives Of Gynecology And Obstetrics*, *293*(2), 247–269. https://doi.org/10.1007/s00404-015-3859-y

Kwan, M. L., Kushi, L. H., Weltzien, E., Maring, B., Kutner, S. E., Fulton, R. S., Lee, M. M., Ambrosone, C. B. & Caan, B. J. (2009). Epidemiology of breast cancer subtypes in two prospective cohort studies of breast cancer survivors. *Breast Cancer Research*, *11*(3). https://doi.org/10.1186/bcr2261

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). (2021). S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.4, 2021. AWMF Registernummer: 032-045OL. Abgerufen am 22. November 2024, von http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/

Li, X., Yang, J., Peng, L., Sahin, A. A., Huo, L., Ward, K. C., O'Regan, R., Torres, M. A. & Meisel, J. L. (2016). Triple-negative breast cancer has worse overall survival and cause-specific survival than non-triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Research And Treatment*, *161*(2), 279–287. https://doi.org/10.1007/s10549-016-4059-6

Li, Z., Shi, Y., Wu, L., Zhang, H., Xue, J., Li, W., Wang, X., Zhang, L., Wang, Q., Duo, L., Wang, M. & Wang, G. (2022). Establishment and verification of a nomogram to predict tumor-specific mortality risk in triple-negative breast cancer: a competing risk model based on the SEER cohort study. *Gland Surgery*, *11*(12), 1961–1975. https://doi.org/10.21037/gs-22-650

Liedtke, C., Hess, K. R., Karn, T., Rody, A., Kiesel, L., Hortobagyi, G. N., Pusztai, L. & Gonzalez-Angulo, A. M. (2013). The prognostic impact of age in patients with triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Research And Treatment*, *138*(2), 591–599. https://doi.org/10.1007/s10549-013-2461-x

Liedtke, C., Mazouni, C., Hess, K. R., André, F., Tordai, A., Mejia, J. A., Symmans, W. F., Gonzalez-Angulo, A. M., Hennessy, B., Green, M., Cristofanilli, M., Hortobagyi, G. N. & Pusztai, L. (2008). Response to Neoadjuvant Therapy and Long-Term Survival in Patients With Triple-Negative Breast Cancer. *Journal Of Clinical Oncology*, *26*(8), 1275–1281. https://doi.org/10.1200/jco.2007.14.4147

Lin, N. U., Claus, E., Sohl, J., Razzak, A. R., Arnaout, A. & Winer, E. P. (2008). Sites of distant recurrence and clinical outcomes in patients with metastatic triple-negative breast cancer. *Cancer*, *113*(10), 2638–2645. https://doi.org/10.1002/cncr.23930

Litton, J. K., Rugo, H. S., Ettl, J., Hurvitz, S. A., Gonçalves, A., Lee, K., Fehrenbacher, L., Yerushalmi, R., Mina, L. A., Martin, M., Roché, H., Im, Y., Quek, R. G., Markova, D., Tudor, I. C., Hannah, A. L., Eiermann, W. & Blum, J. L. (2018). Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. *New England Journal Of Medicine*, *379*(8), 753–763. https://doi.org/10.1056/nejmoa1802905

Mersin, H., Yildirim, E., Berberoglu, U. & Gülben, K. (2008). The prognostic importance of triple negative breast carcinoma. *The Breast*, *17*(4), 341–346. https://doi.org/10.1016/j.breast.2007.11.031

Millikan, R. C., Newman, B., Tse, C., Moorman, P. G., Conway, K., Dressler, L. G., Smith, L. V., Labbok, M. H., Geradts, J., Bensen, J. T., Jackson, S., Nyante, S., Livasy, C., Carey, L., Earp, H. S. & Perou, C. M. (2007). Epidemiology of basal-like breast cancer. *Breast Cancer Research And Treatment*, *109*(1), 123–139. https://doi.org/10.1007/s10549-007-9632-6

Morris, G. J., Naidu, S., Topham, A. K., Guiles, F., Xu, Y., McCue, P., Schwartz, G. F., Park, P. K., Rosenberg, A. L., Brill, K. & Mitchell, E. P. (2007). Differences in breast carcinoma characteristics in newly diagnosed African–American and Caucasian patients. *Cancer*, *110*(4), 876–884. https://doi.org/10.1002/cncr.22836

Mueller, C., Haymond, A., Davis, J. B., Williams, A. & Espina, V. (2018). Protein biomarkers for subtyping breast cancer and implications for future

research. *Expert Review Of Proteomics*, *15*(2), 131–152. https://doi.org/10.1080/14789450.2018.1421071

Ng, C. K. Y., Schultheis, A. M., Bidard, F., Weigelt, B. & Reis-Filho, J. S. (2015). Breast Cancer Genomics From Microarrays to Massively Parallel Sequencing: Paradigms and New Insights. *JNCI Journal Of The National Cancer Institute*, *107*(5). https://doi.org/10.1093/jnci/djv015

Nofech-Mozes, S., Trudeau, M., Kahn, H. K., Dent, R., Rawlinson, E., Sun, P., Narod, S. A. & Hanna, W. M. (2009). Patterns of recurrence in the basal and non-basal subtypes of triple-negative breast cancers. *Breast Cancer Research And Treatment*, *118*(1), 131–137. https://doi.org/10.1007/s10549-008-0295-8

Norum, J. H., Andersen, K. & Sørlie, T. (2014). Lessons learned from the intrinsic subtypes of breast cancer in the quest for precision therapy. *British Journal Of Surgery*, *101*(8), 925–938. https://doi.org/10.1002/bjs.9562

O'Reilly, E. A., Gubbins, L., Sharma, S., Tully, R., Guang, M. H. Z., Weiner-Gorzel, K., McCaffrey, J., Harrison, M., Furlong, F., Kell, M. & McCann, A. (2015). The fate of chemoresistance in triple negative breast cancer (TNBC). *BBA Clinical*, *3*, 257–275. https://doi.org/10.1016/j.bbacli.2015.03.003

Perou, C. M., Sørlie, T., Eisen, M. B., Van De Rijn, M., Jeffrey, S. S., Rees, C. A., Pollack, J. R., Ross, D. T., Johnsen, H., Akslen, L. A., Fluge, Ø., Pergamenschikov, A., Williams, C., Zhu, S. X., Lønning, P. E., Børresen-Dale, A., Brown, P. O. & Botstein, D. (2000). Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*, *406*(6797), 747–752. https://doi.org/10.1038/35021093

Phipps, A. I., Chlebowski, R. T., Prentice, R., McTiernan, A., Wactawski-Wende, J., Kuller, L. H., Adams-Campbell, L. L., Lane, D., Stefanick, M. L., Vitolins, M., Kabat, G. C., Rohan, T. E. & Li, C. I. (2011). Reproductive History and Oral Contraceptive Use in Relation to Risk of Triple-Negative Breast Cancer. *JNCI Journal Of The National Cancer Institute*, *103*(6), 470–477. https://doi.org/10.1093/jnci/djr030

Plasilova, M. L., Hayse, B., Killelea, B. K., Horowitz, N. R., Chagpar, A. B. & Lannin, D. R. (2016). Features of triple-negative breast cancer. *Medicine*, *95*(35), e4614. https://doi.org/10.1097/md.0000000000004614

Plavetić, N. D., Jakić-Razumović, J., Kulić, A., Sirotković-Skerlev, M., Barić, M. & Vrbanec, D. (2014). Prognostic Value of Ki-67 in Breast Carcinoma: Tissue Microarray Method Versus Whole Section Analysis- Potentials and Pitfalls. *Pathology & Oncology Research*, *21*(2), 315–324. https://doi.org/10.1007/s12253-014-9823-5

Prat, A., Adamo, B., Cheang, M. C., Anders, C. K., Carey, L. A. & Perou, C. M. (2013). Molecular Characterization of Basal-Like and Non-Basal-Like Triple-Negative Breast Cancer. *The Oncologist*, *18*(2), 123–133. https://doi.org/10.1634/theoncologist.2012-0397

Rakha, E. A. & Ellis, I. O. (2009). Triple-negative/basal-like breast cancer: review. *Pathology*, *41*(1), 40–47. https://doi.org/10.1080/00313020802563510

Rakha, E. A., El-Sayed, M. E., Green, A. R., Lee, A. H. S., Robertson, J. F. & Ellis, I. O. (2006). Prognostic markers in triple-negative breast cancer. *Cancer*, *109*(1), 25–32. https://doi.org/10.1002/cncr.22381

Reis-Filho, J. S. & Tutt, A. N. J. (2007). Triple negative tumours: a critical review. *Histopathology*, *52*(1), 108–118. https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2007.02889.x

Rhee, J., Han, S., Oh, D., Kim, J. H., Im, S., Han, W., Park, I. A., Noh, D., Bang, Y. & Kim, T. (2008). The clinicopathologic characteristics and prognostic significance of triple-negativity in node-negative breast cancer. *BMC Cancer*, *8*(1). https://doi.org/10.1186/1471-2407-8-307

Robert Koch-Institut (Hrsg.), & Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (2023). *Krebs in Deutschland für 2019/2020: 14. Ausgabe.* Berlin: Robert Koch-Institut. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2023.pdf?__blob=publicationFile

Schmid, P., Adams, S., Rugo, H. S., Schneeweiss, A., Barrios, C. H., Iwata, H., Diéras, V., Hegg, R., Im, S., Wright, G. S., Henschel, V., Molinero, L., Chui, S. Y., Funke, R., Husain, A., Winer, E. P., Loi, S. & Emens, L. A. (2018). Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *New England Journal Of Medicine*, *379*(22), 2108–2121. https://doi.org/10.1056/nejmoa1809615

Schmid, P., Cortes, J., Dent, R., Pusztai, L., McArthur, H., Kümmel, S., Bergh, J., Denkert, C., Park, Y. H., Hui, R., Harbeck, N., Takahashi, M., Untch, M., Fasching, P. A., Cardoso, F., Andersen, J., Patt, D., Danso, M., Ferreira, M., . . . O'Shaughnessy, J. (2022). Event-free Survival with Pembrolizumab in Early Triple-Negative Breast Cancer. *New England Journal Of Medicine*, *386*(6), 556–567. https://doi.org/10.1056/nejmoa2112651

Schmid, P., Cortes, J., Pusztai, L., McArthur, H., Kümmel, S., Bergh, J., Denkert, C., Park, Y. H., Hui, R., Harbeck, N., Takahashi, M., Foukakis, T., Fasching, P. A., Cardoso, F., Untch, M., Jia, L., Karantza, V., Zhao, J., Aktan, G., . . . O'Shaughnessy, J. (2020). Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *New England Journal Of Medicine*, *382*(9), 810–821. https://doi.org/10.1056/nejmoa1910549

Schneeweiss, A., Denkert, C., Fasching, P. A., Fremd, C., Gluz, O., Kolberg-Liedtke, C., Loibl, S. & Lück, H. (2019). Diagnosis and Therapy of Triple-Negative Breast Cancer (TNBC) – Recommendations for Daily Routine Practice. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, *79*(06), 605–617. https://doi.org/10.1055/a-0887-0285

Sørlie, T., Perou, C. M., Tibshirani, R., Aas, T., Geisler, S., Johnsen, H., Hastie, T., Eisen, M. B., Van De Rijn, M., Jeffrey, S. S., Thorsen, T., Quist, H., Matese, J. C., Brown, P. O., Botstein, D., Lønning, P. E. & Børresen-Dale, A. (2001). Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proceedings Of The National Academy Of Sciences*, *98*(19), 10869–10874. https://doi.org/10.1073/pnas.191367098

Szymiczek, A., Lone, A. & Akbari, M. R. (2020). Molecular intrinsic versus clinical subtyping in breast cancer: A comprehensive review. *Clinical Genetics*, *99*(5), 613–637. https://doi.org/10.1111/cge.13900

Tutt, A. N., Garber, J. E., Kaufman, B., Viale, G., Fumagalli, D., Rastogi, P., Gelber, R. D., De Azambuja, E., Fielding, A., Balmaña, J., Domchek, S. M., Gelmon, K. A., Hollingsworth, S. J., Korde, L. A., Linderholm, B., Bandos, H., Senkus, E., Suga, J. M., Shao, Z., . . . Geyer, C. E. (2021). Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. *New England Journal Of Medicine*, *384*(25), 2394–2405. https://doi.org/10.1056/nejmoa2105215

Von Minckwitz, G., Schneeweiss, A., Loibl, S., Salat, C., Denkert, C., Rezai, M., Blohmer, J. U., Jackisch, C., Paepke, S., Gerber, B., Zahm, D. M., Kümmel, S., Eidtmann, H., Klare, P., Huober, J., Costa, S., Tesch, H., Hanusch, C., Hilfrich, J., . . . Untch, M. (2014). Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. *The Lancet Oncology*, *15*(7), 747–756. https://doi.org/10.1016/s1470-2045(14)70160-3

Vona-Davis, L., Rose, D. P., Hazard, H., Howard-McNatt, M., Adkins, F., Partin, J. & Hobbs, G. (2008). Triple-Negative Breast Cancer and Obesity in a Rural Appalachian Population. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, *17*(12), 3319–3324. https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-08-0544

Wittekind, C. (2019). *TNM Klassifikation maligner Tumoren: Korrigierter Nachdruck 2020 mit allen Ergänzungen der UICC aus den Jahren 2017 bis 2019*. John Wiley & Sons.

Wolff, A. C., Hammond, M. E. H., Hicks, D. G., Dowsett, M., McShane, L. M., Allison, K. H., Allred, D. C., Bartlett, J. M., Bilous, M., Fitzgibbons, P., Hanna, W., Jenkins, R. B., Mangu, P. B., Paik, S., Perez, E. A., Press, M. F., Spears, P. A., Vance, G. H., Viale, G. & Hayes, D. F. (2013). Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Update. *Journal Of*

Clinical Oncology, *31*(31), 3997–4013. https://doi.org/10.1200/jco.2013.50.9984

Won, K. & Spruck, C. (2020). Triple-negative breast cancer therapy: Current and future perspectives (Review). *International Journal Of Oncology*, *57*(6), 1245–1261. https://doi.org/10.3892/ijo.2020.5135

9 Anhang

9.1 Lebenslauf

9.2 Verzeichnis der akademischen Lehrer/-innen

Meine akademischen Lehrer in Marburg waren die Damen und Herren Professoren, Dozenten und Doktoren:

Adamkiewicz, Bartsch, Bauer, Becker A., Becker K., Bender, Bertoune, Bette, Bien, Bösner, Bonaterra, Braun, Brehm, Bücking, Burchert, Cetin, Czubayko, Daut, Decher, Del Rey, Denkert, Dettmeyer, Dietz, Donner-Banzhoff, Duda, Eberhart, Fendrich, Feuser, Frink, Fuchs-Winkelmann, Geks, Geraedts, Göbert, Görg, Gress, Günther, Hegele, Hertl, Hildebrand, Hoch, Höffken, Hoyer, Hundt, Jansen, Jerrentrup, Kalder, Kampmann, Kann, Kanngießer, Kim-Berger, Kinscherf, Kircher, Kirschbaum, Kluge, Köhler U., Köhler S., König, Kolb-Niemann, Koolmann, Krieg, Kruse, Kühnert, Leonhardt, Lill, Lohoff, Luster, Mahnken, Maier, Maisner, Milani, Mirow, Moll, Moosdorf, Mueller, Mutters, Neff, Neubauer, Neumüller, Nikolaizik, Nimsky, Oberkircher, Oberwinkler, Oertel, Oliver, Opitz, Pagenstecher, Pankuweit, Pedrosa, Peter, Pfützner, Plant, Preisig-Müller, Printz, Quint, Rastan, Renz, Rost, Rothmund, Ruchholtz, Rust, Sahmland, Schäfer, Schieffer, Schu, Schütz, Schwarz, Seipelt, Seitz, Sekundo, Sevinc, Sommer, Stahl, Steininger, Stuck, Thieme, Timmermann, Timmesfeld, Vogelmeier, Wagner, Weber, Weihe, Westermann, Wilhelm, Worzfeld, Wrocklage, Wündisch, Wulf

9.3 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen Personen, die mich bei der Erstellung meiner Dissertation unterstützt haben, meinen herzlichen Dank aussprechen.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. T. Wündisch für die Möglichkeit der Promotion und die hervorragende Betreuung während der gesamten Arbeit. Ebenso danke ich Herrn Dr. M. Middeke, dessen Engagement maßgeblich zum Fortschritt dieser Arbeit beitrug.

Herrn Prof. Dr. C. Denkert danke ich für seine stets konstruktive Kritik und seine wertvollen Lösungsvorschläge, die wesentlich zur Formung dieser Arbeit beigetragen haben.

Außerdem möchte ich mich bei Frau B. Henke bedanken, die als Dokumentarin der Abteilung stets ein offenes Ohr für meine Fragen hatte und mich im Prozess der Datenerhebung unterstützte.

Meinen tiefen und besonderen Dank richte ich an meine Eltern und meinen Bruder, die mich während des gesamten Studiums uneingeschränkt unterstützt haben und mir die Freiheit gegeben haben, mich ganz auf meine Ziele zu konzentrieren. Ohne ihre Liebe und Unterstützung wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen. Vielen Dank dafür - ich bin euch unendlich dankbar.

9.4 Ehrenwörtliche Erklärung