

Aus dem Lehrstuhl für
Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Prof. Dr. med. Olaf Ortmann
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**Evaluation der Lokalrezidivrate und des Gesamtüberlebens
bei Patientinnen mit triple-negativem Mammakarzinom in
Abhängigkeit vom operativen Verfahren und der
Bestrahlung**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Sophie Räßle

2022

Aus dem Lehrstuhl für
Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Prof. Dr. med. Olaf Ortmann
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**Evaluation der Lokalrezidivrate und des Gesamtüberlebens
bei Patientinnen mit triple-negativem Mammakarzinom in
Abhängigkeit vom operativen Verfahren und der
Bestrahlung**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Sophie Räßle

2022

Dekan: Prof. Dr. Dirk Hellwig

1. Berichterstatter: PD Dr. Stephan Seitz

2. Berichterstatter: PD Dr. Christoph Nießen

Tag der mündlichen Prüfung: 16.09.2022

Für meine Mutter

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	6
1.1	Epidemiologie.....	6
1.2	Definition des triple-negativen Mammakarzinoms.....	6
1.3	Diagnostik	7
1.3.1	Staging (TNM-Klassifikation und UICC)	7
1.3.2	Grading	8
1.3.3	Histologischer Typ.....	8
1.3.4	Übersicht der prognostischen und prädiktiven Faktoren	8
1.4	Therapie	9
1.4.1	Operative Therapie	9
1.4.2	Adjuvante Therapie	10
1.4.3	Neoadjuvante Therapie	12
1.5	Nachsorge	12
1.6	Lokoregionäre Rezidivrate (LRR) und Fernmetastasierung.....	13
1.7	Zielsetzung und Fragestellung	14
2	Patientinnenauswahl und Methoden.....	16
2.1	Studiendesign	16
2.2	Tumorzentrum Regensburg.....	16
2.3	Datenerhebung.....	17
2.4	Ein- und Ausschlusskriterien.....	17
2.5	Statistische Analyse und Methoden.....	18
2.6	Literaturrecherche.....	19
3	Ergebnisse	20
3.1	Beschreibung des Auswertekollektivs.....	20
3.1.1	Beschreibung des Auswertekollektivs in Abhängigkeit vom Operationsverfahren.....	22

3.1.2	Beschreibung des Auswertekollektivs nach Therapiegruppen OP und Radiatio	25
3.2	Follow-up-Zeit im Auswertekollektiv und nach Operationsverfahren	28
3.3	Gesamtüberleben im Studienkollektiv nach Operationsverfahren und Therapiegruppen mit Radiatio	28
3.3.1	Gesamtüberleben allgemein und in Abhängigkeit vom Operationsverfahren	28
3.3.2	Gesamtüberleben nach Therapiegruppen aus OP und Radiatio	30
3.4	Rezidivfreies Überleben im Studienkollektiv nach Operationsverfahren und Therapiegruppen mit Radiatio	34
3.4.1	Rezidivfreies Überleben im Auswertekollektiv und nach Operationsverfahren	34
3.4.2	Rezidivfreies Überleben nach Therapiegruppen aus OP und Radiatio	36
3.5	Lokalrezidivrate im Studienkollektiv nach Operationsverfahren und Therapiegruppen mit Radiatio	38
3.5.1	Lokalrezidivrate im Auswertekollektiv und nach Operationsverfahren	38
3.5.2	Lokalrezidivrate nach Therapiegruppen aus OP und Radiatio	40
3.6	Subgruppenanalysen	42
3.6.1	Subgruppenanalysen der Lokalrezidivrate nach Operationsverfahren und Therapiegruppen mit Radiatio	42
3.6.2	Subgruppenanalysen des Gesamtüberlebens nach Therapiegruppen Operation und Radiatio	45
3.6.3	Subgruppenanalysen des rezidivfreien Überlebens nach Therapiegruppen Operation und Radiatio	47
3.7	Zusammenfassung der Ergebnisse sowie Studienübersicht	50
4	Diskussion	55
4.1	Beantwortung der Forschungsfragen im Kontext der aktuellen Literatur	55
4.2	Limitationen und Vorteile der vorliegenden Arbeit	61
4.3	Schlussfolgerung	62

5	Zusammenfassung	63
6	Anhang	66
6.1	Abkürzungsverzeichnis	66
6.2	Abbildungsverzeichnis	68
6.3	Tabellenverzeichnis	69
7	Literaturverzeichnis.....	71

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie

Brustkrebs stellt hinsichtlich der Tumorbilogie eine sehr heterogene Gruppe maligner Erkrankungen mit ca. 69.000 Neuerkrankungen pro Jahr in Deutschland dar. Weltweit handelt es sich um das mit Abstand häufigste Malignom der Frau. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei einem Median von 64 Jahren. Etwa eine von acht Frauen erkrankt im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs, beinahe drei von zehn sind davon bei Diagnose unter 55 Jahre alt.

In den letzten Jahren ging die Sterblichkeit in Deutschland deutlich zurück und liegt aktuell bei ungefähr 18.500 Sterbefällen pro Jahr. Das relative 5-Jahres-Überleben wird bei etwa 87% angegeben, das Mammakarzinom gehört also zu den prognostisch günstigen Krebserkrankungen. (1)

1.2 Definition des triple-negativen Mammakarzinoms

Etwas anders verhält es sich mit dem Subtyp des triple-negativen Mammakarzinoms (TNBC), der mit einem Anteil von 10-15% an allen diagnostizierten Mammakarzinomen beziffert wird. Die dreifache Negativität bezieht sich auf den immunhistochemischen Nachweis von Östrogen (ER)-, Progesteron (PR)- und Human epidermal growth factor (Her2neu)- Rezeptoren in therapierelevanter Dichte. Tumore mit <1% ER- und PR-Ausprägung, sowie <10% Her2neu- Expression gelten so als triple-negativ. (2,3)

TNBC fallen durch rasantes und aggressives Wachstum auf und bieten aufgrund der fehlenden Rezeptorendichte keine Angriffsfläche für eine zielgerichtete adjuvante Therapie. Bislang bleibt die unspezifische systemische Chemotherapie bei TNBC die einzige medikamentöse Therapieoption, deren Effektivität mangels Alternativen besondere Bedeutung zukommt. Dadurch und durch eine erhöhte Rezidivrate (s. auch Kap. 1.6) ergibt sich eine insgesamt schlechtere Prognose im Vergleich zu den anderen biologischen Subtypen. (4,5)

1.3 Diagnostik

1.3.1 Staging (TNM-Klassifikation und UICC)

Die TNM-Einteilung dient der Beurteilung des Primärtumors nach Tumorgröße (T), der regionären Lymphknotenbeteiligung (N) und Fernmetastasierung (M) zum Zeitpunkt der Diagnose. Sie wird international verwendet und ist essentiell für die weitere Therapieplanung und die Prognoseeinschätzung. Auf Basis der TNM Befunde erfolgt die Einteilung in Stadien nach den Kriterien der UICC (Union Internationale Contre le Cancer). Eine Übersicht über die beiden Klassifikationen findet sich in Abbildung 1. (6)

Stadium	Primärtumor (T)	Lymphknotenstatus (N)	Fernmetastasen (M)
0	Tis	N0 (keine)	M0
I	T1mic	N0	M0
	T1a (1 – 5 mm)	N0	M0
	T1b (6 – 10 mm)	N0	M0
	T1c (11 – 20 mm)	N0	M0
IIA	T0, T1mic, T1	N1 (1-3 LK in der Axilla und/oder der ipsilateralen Mammaria-Interna-Region)	M0
	T2 (21- 50 mm)	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3 (≥51 mm)	N0	M0
IIIA	T0, T1mic, T1, T2	N2 (4-9 LK in der Axilla)	M0
	T3	N1	M0
IIIB	T4 (Infiltration der Brustwand und/oder der Haut, und/oder ipsilaterale Satellitenmetastasen und/oder inflammatorisches Mammakarzinom)	N0 – 2	M0
IIIC	alle T	N3 (≥10 LK n der Axilla und/oder Befall infra- oder supraclavikulärer LK)	M0
IV	alle T	alle N	M1 (Metastasen außerhalb der Brust und der benachbarten LK-Regionen)

Abbildung 1: Staging des Mammakarzinoms nach TNM und UICC (6)

1.3.2 Grading

Bei jedem invasiven Mammakarzinom wird histopathologisch auch das sogenannte Grading vorgenommen. Es erfolgt modifiziert nach Elston und Ellis und entspricht einer Pathogenitätsbestimmung am entnommenen Gewebe, wobei in drei verschiedene Malignitätsgrade eingeteilt wird (G1-3). Dies erfolgt anhand der Kriterien der aktuellen Morphologie, der gegebenenfalls veränderten Zellstruktur sowie sichtbarer Mitoseraten. (7) TNBC Patientinnen zeigen bei Diagnose ein durchschnittlich höheres Grading als Patientinnen mit nicht triple-negativen Formen (NTBC). (8)

1.3.3 Histologischer Typ

Neben TNM-Stadieneinteilung, Grading und Hormonrezeptorstatus wird auch der histologische Subtyp des Mammakarzinoms bestimmt. Invasive Formen werden in den duktalem Typ (nach der neuen Klassifikation als nicht-spezifischer Typ (NST) bezeichnet) mit ca. 80% Anteil und den lobulären Typ mit ca. 15-20% unterteilt. Außerdem existieren ebenso seltenere histologische Erscheinungsformen wie das tubuläre, muzinöse und medulläre Karzinom. Der medulläre Subtyp präsentiert sich meist triple-negativ, weist aber eine bessere Prognose auf als beispielsweise der duktalem Subtyp. (9)

1.3.4 Übersicht der prognostischen und prädiktiven Faktoren

Zusätzlich zu den bisher erwähnten diagnostischen Maßnahmen gelten folgende Erhebungen als konsens- oder evidenzbasiert empfohlen zur Einschätzung des Krankheitsverlaufs: Alter bei Diagnose, peritumorale Lymphsystem- oder Gefäßinvasion, postoperativer Resektionsstatus sowie die Bestimmung des kontinuierlichen Proliferationsmarkers Ki-67. (9) Nach den Leitlinien der AGO (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologie Onkologie e.V.) sind die relevantesten Prognosefaktoren des nicht metastasierten Mammakarzinoms folgende: (10)

- Tumorgöße
- Lymphknotenstatus
- Lymph-/Blutgefäßinvasion

- Alter bei Diagnose
- Histopathologischer Subtyp
- Grading
- Postoperativer Resektionsstatus
- Übergewicht
- Erreichen der histopathologischen Komplettremission (pCR)

1.4 Therapie

1.4.1 Operative Therapie

Ziel der operativen Therapie ist immer die Tumorentfernung im Gesunden, sodass der sogenannte R0-Status (kein Residualtumor) erreicht wird. Dieser ist beim Mammakarzinom durch Tumorfreiheit am Resektionsrand gegeben, in der Literatur als „no ink on tumor“ bezeichnet. Prinzipiell gibt es beim Mammakarzinom zwei Operationsverfahren.

1.4.1.1 Brustertehaltende Therapie (BET)

Brusterhaltende Operationen sind heute mit einem Anteil von etwa 70% weitestgehend die primäre Behandlungsmaßnahme des Mammakarzinoms. In einer Metaanalyse von sechs großen, randomisierten Studien zeigte sich bereits 2005, dass BET mit adjuvanter Radiotherapie und Mastektomie in Bezug auf Reduzierung der Mortalität gleichwertig zu betrachten seien. (11) Indikationen für die brusterhaltende Therapie sind heute beim invasiven Mammakarzinom eine günstige Relation von Tumorgröße zu Brustvolumen, sowie eine zusätzliche intraduktale Begleitkomponente, solange eine R0-Situation vorliegt. Eine radiologisch gesetzte Drahtmarkierung kann die Orientierung für die Operateur:innen und damit die Exzision des Tumors erleichtern. Nach einer brusterhaltenden Therapie ist eine postoperative Radiatio empfohlen. Ist eine vollständige Exzision durch Nachresektion im Rahmen einer BET oder onkoplastisch nicht erreichbar, sollte eine Mastektomie erwogen werden. (12)

1.4.1.1 Mastektomie (MXT)

Als Mastektomie oder Ablatio mammae bezeichnet man die Abnahme der gesamten Brust. Kontraindikationen der brusterhaltenden Therapie und damit Indikationen für die Mastektomie sind inflammatorische Mammakarzinome, eine inkomplette Entfernung des Tumors auch nach Nachresektion bei BET, Kontraindikationen für die postoperative Bestrahlung nach brusterhaltender Therapie bei absoluter Indikation zur Radiatio, sowie der Wunsch der aufgeklärten Patientin oder des Patienten. Auch Multizentrität stellt im Normalfall eine Indikation für die Ablatio dar, nur im Einzelfall kann eine BET erwogen werden. Als Operationsverfahren ersetzt mittlerweile die hautsparende Mastektomie (skin-sparing mastectomy (SSM)) mit oder ohne Erhalt des Mamillen-Areola-Komplexes häufig die modifizierte radikale Mastektomie. Lokalrezidivraten zeigen sich im Vergleich nicht erhöht. (13)

1.4.2 Adjuvante Therapie

1.4.2.1 Strahlentherapie

Nach brusterhaltender Therapie ist eine postoperative Bestrahlung indiziert, um insbesondere das Risiko eines intramammären Rezidivs zu senken. Nur wenn Indikationen bestehen, eine erhöhte Lokalrezidivrate in Kauf nehmen zu können, kann auf eine Radiatio verzichtet werden. Standard ist die Bestrahlung mittels Linearbeschleuniger unter Verwendung adäquater Programme, die Nebenwirkungen so gering wie möglich halten sollen. Das Zielvolumen schließt das gesamte verbleibende Brustgewebe und die angrenzende Thoraxwand mit ein. Bei Lymphknotenpositivität können auch die Lymphabflusswege bestrahlt werden. Die Applikation kann in Hypofraktionierung (Gesamtdosis ca. 40 Gy in drei bis fünf Wochen) oder konventioneller Fraktionierung (Gesamtdosis ca. 50 Gy in fünf bis sechs Wochen) erfolgen. (14)

Auch nach Mastektomie gibt es Indikationen zur Bestrahlung: bei großen (T3/T4-) Karzinomen, bei inkompletter Resektion (R1 oder R2) und mehr als drei befallenen axillären Lymphknoten. Allerdings konnte eine Metaanalyse der European Breast Cancer Trialists' Collaborative Group von 22 Studien zeigen, dass auch bereits bei ein

bis drei befallenen Lymphknoten die gesamte Rezidivrate sowie die Mortalität durch Radiatio signifikant gesenkt werden konnte. (15)

Nicht nur die lokale, sondern auch die regionäre und die distante Rezidivrate werden erwiesenermaßen durch die Strahlentherapie gesenkt. (16) In Bezug auf die lokoregionäre Rezidivrate gilt das auch für TNBC Patientinnen. (17)

1.4.2.2 Chemotherapie

Eine Indikation für eine adjuvante Chemotherapie (ACT) wird beispielsweise bei Her2neu-Positivität gestellt, bei Grading G3, Lymphknotenbefall oder auch bei TNBC. Auch ein hoher Ki-67 Proliferationsgrad, pT >2cm und ein Erkrankungsalter <35 Jahren gelten als Risikofaktoren und damit Indikationen. Die adjuvante Chemotherapie besteht aus einer Kombination von zwei bis drei Zytostatika, darunter leitlinienkonform ein Taxan und ein Anthrazyklin. Eine definitive, standardisierte Zuordnung eines bestimmten Chemotherapie-Regimes zu einer spezifischen Risikokonstellation existiert zu diesem Zeitpunkt nicht. (18) Die Applikation erfolgt sequenziell oder simultan und sollte standardmäßig 18-24 Wochen dauern. Generell werden so Rezidivwahrscheinlichkeit und Sterberisiko verringert, der Effekt zeigte sich in einer Metaanalyse mit Daten des Oxford Overviews am stärksten bei Frauen unter 50 Jahren ausgeprägt. (19)

Für TNBC gilt eine generelle Empfehlung ab einer Tumorgöße von >0,5cm oder einem positiven Nodalstatus. Die ebenfalls triple-negativen Sonderformen des typisch medullären, apokrinen und adenoidzystischen Mammakarzinoms haben allerdings eine deutlich bessere Prognose und werden mit einem geringeren Metastasierungsrisiko assoziiert, sodass hier keine generelle Empfehlung für eine Systemtherapie existiert. In einem Vergleich dreier randomisierter Studien konnten Berry et al. zeigen, dass hormonnegative Tumore im Vergleich zu hormonpositiven Tumoren ein deutlich besseres Ansprechen auf Chemotherapie zeigen, signifikant in Bezug auf rezidivfreies Überleben sowie Gesamtüberleben. (20)

1.4.3 Neoadjuvante Therapie

Bei Patientinnen mit Indikation zur Chemotherapie empfiehlt sich eine Systemtherapie bereits vor der Primärresektion des Tumors. Diese sogenannte neoadjuvante Chemotherapie (NACT) ist gleichwertig zur Adjuvanz hinsichtlich des Gesamtüberlebens, wenn die Zyklenanzahl und die eingesetzten Regimes übereinstimmen. In einigen Studien scheint das Lokalrezidivrisiko bei neoadjuvanter Therapie erhöht zu sein, dabei entsprechen jedoch die verwendeten Schemata und OP-Techniken nicht mehr dem heutigen Standard. (21)

Neoadjuvante Chemotherapie bietet neben einer verbesserten Operabilität inklusive einer erhöhten Rate an brusterhaltenden Operationen den Vorteil des Erkenntnisgewinns über die Effektivität der verabreichten Therapie anhand des Tumors. Bei Erreichen der histopathologischen Komplettremission (pCR), definiert als fehlender invasiver Tumorzellnachweis in Brust und Axilla, kann insbesondere bei triple-negativen Karzinomen von einer verbesserten Langzeitprognose ausgegangen werden. (22)

Ähnlich wie die ACT sollte die NACT ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten und 18-24 Wochen dauern. Für TNBC Patientinnen ist der zusätzliche Einsatz von Platinsalzen empfohlen, da sich beim Einsatz dieser unabhängig vom BRCA-Status die pathologische Komplettremissionsrate signifikant erhöht zeigt. Dies geht aber mit einem intensivierten Nebenwirkungsprofil einher. (23)

1.5 Nachsorge

Das Ziel der Nachsorge ist die frühzeitige Diagnose eines ipsilateralen Rezidivs, eines kontralateralen Zweitkarzinoms der Mamma sowie Untersuchungen bei Verdacht auf Fernmetastasen. Ferner beinhaltet sie die Diagnostik und Therapie von Folge- und Nebenwirkungen sowie generell eine Begleitung der Langzeittherapien. Den Beginn stellt der Abschluss der lokoregionären Primärbehandlung dar. Die Nachsorge umfasst strukturierte Untersuchungen in regelmäßigem Abstand über einen Zeitraum von zehn Jahren, die bei Verdacht auf rezidivierende oder Zweiterkrankung ausgeweitet werden können. Eine Übersicht ist in Tabelle 1 zu sehen.

Tabelle 1: Nachsorgeuntersuchungen beim Mammakarzinom (9)

Jahre nach Primärtherapie	1.-3. Jahr	4.-5. Jahr	Ab 6. Jahr
Anamnese, körperliche Untersuchung, Aufklärung	vierteljährlich	halbjährlich	jährlich
<u>Brustdiagnostik: ipsilateral</u> - BET (Mammographie, Sonographie); - Ablatio (Sonographie)	jährlich	jährlich	jährlich
<u>Kontralateral</u> Mammographie, ggf. Sonographie	jährlich	jährlich	jährlich
Laboruntersuchungen, andere bildgebende Verfahren	Nur bei klinischem Verdacht auf Rezidiv/Metastasen		

Ebenso ist es empfohlen, über zwei bis drei Stunden körperliche Aktivität pro Tag anzustreben, sowie bei erhöhtem Body-Mass-Index (BMI) eine Normalisierung des Körpergewichts, da eine Korrelation zwischen einem erhöhten BMI und Fernmetastasierungsrate sowie Tod infolge der Mammakarzinomerkrankung besteht, ebenso mit einer erhöhten Lymphknotenmetastasierungsrate. (24,25) Bei TNBC Patientinnen konnte in einer dänischen Metaanalyse ein signifikant erniedrigtes Gesamtüberleben sowie krankheitsfreies Überleben festgestellt werden, wenn Übergewicht vorlag. (26)

1.6 Lokoregionäre Rezidivrate (LRR) und Fernmetastasierung

Ein lokales Rezidiv eines Mammakarzinoms ist definiert als Wiederauftreten von Tumorzellen in der ipsilateralen Brust, an der ipsilateralen Thoraxwand mit der darüberliegenden Haut. Ein lokoregionäres Rezidiv beinhaltet zusätzlich einen Befall der regionalen Lymphknoten der Axilla, der Supra- und Infraklavikularregion oder entlang der Mammaria-interna-Gefäße. Es kann isoliert oder in Kombination mit einer Fernmetastasierung in anderen Organsystemen auftreten. Dies entscheidet über die Zielsetzung der Rezidivtherapie, da ab dem Vorliegen von Fernmetastasen palliativ therapiert werden muss, während lokale und lokoregionäre Rezidive überwiegend mit kurativer Intention behandelt werden können. Dementsprechend ist die Früherkennung lokaler bzw. lokoregionärer Rezidive auch ein zentraler Punkt der Nachsorgeuntersuchungen (vgl. Kapitel 1.5). Wichtigster Risikofaktor für ein

intramammäres Lokalrezidiv ist auch bei sehr günstigen Tumoren der Verzicht auf die Radiatio. (27)

Mammakarzinome zeigen eine LRR von 5-10% nach zehn Jahren, eine Fernmetastasierungsrate von ca. 15% und das rezidivfreie Überleben beträgt 81,9% (70-87,5%). (28)

In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass der triple-negative Subtyp die höchsten Rezidivraten und insbesondere Lokalrezidivraten im Vergleich zu anderen Brustkrebstypen aufweist. (29–31) Eine irische Forschungsgruppe errechnete aus sieben Studien mit einer Gesamtzahl von 11 219 Patientinnen eine LRR von 7,4% für TNBC. (32)

1.7 Zielsetzung und Fragestellung

Folgende Studienhypothese wurde im Rahmen dieser Registerstudie an einer Kohorte von Patientinnen mit invasivem triple-negativem Mammakarzinom angewandt:

Studienhypothese

Brusterhaltende Therapie mit anschließender Radiatio und Mastektomie ohne und mit Bestrahlung bei Patientinnen mit triple-negativem, nicht metastasierten Mammakarzinom sind vergleichbar in Bezug auf die Langzeiteffekte Gesamtüberleben, rezidivfreies Überleben und Lokalrezidivrate.

Hintergrund

Die brusterhaltende Therapie stellt eine Alternative zur konservativen Operation der Mastektomie dar. Insbesondere die Datenlage zum triple-negativen Mammakarzinom weist jedoch noch Lücken auf. Während in älteren Studien von einer Vergleichbarkeit ohne signifikante Unterschiede gesprochen wurde (33,34), zeigen neuere Ergebnisse eine Tendenz zur besseren lokalen Kontrolle nach BET mit anschließender Bestrahlung. (35,36) Es fehlen jedoch Studien zu den Langzeitergebnissen und damit der onkologischen Sicherheit. Die Datenlage zur Neoadjuvanz zeigt sich insgesamt nicht eindeutig, insbesondere ältere Arbeiten thematisieren Bedenken zur lokalen Sicherheit.

Ziel der Arbeit und Fragestellungen

In dieser Registerstudie wird das Langzeit-Outcome der Patientinnen in Form von Gesamtüberleben, des rezidivfreien Überlebens und der Rezidivraten in Abhängigkeit vom operativen Verfahren verglichen. Ebenso wird die Rolle der Radiatio beleuchtet. Im Rahmen dieser retrospektiven Kohortenstudie werden zusätzliche Parameter wie Tumorstadium, Lymphknotenstatus, Alter bei Diagnose, Systemtherapie, Begleiterkrankungen et cetera erhoben und multivariabel in die Auswertungen einbezogen. Ein besonderer Fokus liegt auf der Neoadjuvanz und der Vergleichbarkeit bzw. Sicherheit zwischen brusterhaltender Therapie und Mastektomie.

2 Patientinnenauswahl und Methoden

2.1 Studiendesign

Hierbei handelt es sich um eine retrospektive, registerbasierte Kohortenstudie, in der klinische Krebsregisterdaten zu Diagnose, Therapie und Verlauf von Patientinnen mit triple-negativem Mammakarzinom (ICD-10 C50 Bösartige Neubildung der Brustdrüse) ausgewertet wurden. Der Erfassungszeitraum der Daten wurde festgelegt auf Diagnosen von 2010-2018. Die Region umfasst dabei populationsbezogen und flächendeckend das Einzugsgebiet des Tumorzentrums Regensburg (2,3 Mio. Einwohner:innen) und somit den Regierungsbezirk Oberpfalz und Niederbayern ohne Stadt und Landkreis Landshut.

Ziel der Analysen war ein Vergleich des Gesamtüberlebens, des rezidivfreien Überlebens und der Lokalrezidivrate bei Patientinnen mit triple-negativem, nicht metastasiertem Mammakarzinom in Abhängigkeit der Operationsverfahren mittels brusterhaltender Therapie oder Ablatio mammae. Dies erfolgte zusätzlich unter Berücksichtigung einer durchgeführten Strahlentherapie, um die Therapieeffekte getrennt voneinander beurteilen zu können.

2.2 Tumorzentrum Regensburg

Seit 1991 dokumentiert das Tumorzentrum Regensburg im Institut für Qualitätssicherung und Versorgungsforschung der Universität Regensburg flächendeckend und verlaufsbegleitend Tumorerkrankungen in der Oberpfalz und Niederbayern. Seit 2017 erfolgt die Registrierung als Bestandteil des Bayerischen Krebsregisters am Bayerischen Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit.

Als Grundlage dient die Erfassung und Dokumentation der Diagnose- und Behandlungsdaten und des gesamten Krankheitsverlaufes in Form von schriftlichen Meldungen, histologischen Befunden und standardisierten Dokumentationsbögen von Kliniken und niedergelassenen Ärzt:innen. Diese Dokumente werden von Mitarbeiter:innen des Tumorzentrums in die Tumordokumentationsdatenbank (TUDOK) eingespeist. Die Aktualität des Life-Status wird durch

Todesbescheinigungen der Gesundheitsämter und Abfragen bei den Einwohnermeldeämtern gewährleistet. Diese verlaufs begleitende Erhebung, Dokumentation und Auswertung der Behandlungs- und Erkrankungsdaten der Tumorpatient:innen dient einer unabhängigen Qualitätssicherung und Versorgungsforschung.

Insbesondere die Entwicklung und kontinuierliche Verbesserung der onkologischen Versorgung von Patient:innen durch eine leitliniengerechte Therapie soll so gewährleistet werden. Das Tumorzentrum arbeitet streng nach den Vorgaben des Krebsfrüherkennungs- und registergesetzes (KFRG § 65c SGB V) und des Bayerischen Krebsregistergesetzes und garantiert sorgsamem Datenschutz.

2.3 Datenerhebung

Den statistischen Auswertungen dienen die klinischen, histopathologischen und therapeutischen Angaben zu durchgeführten Behandlungen aus der Tumordokumentationsdatenbank (TUDOK) des Tumorzentrums Regensburg als Grundlage.

Mit Erstellung eines einheitlichen Datensatzes sämtlicher relevanter Daten erfolgte die Datenerhebung in den Räumlichkeiten des Tumorzentrums, die Auswertung erfolgte in enger Zusammenarbeit mit dem Tumorzentrum.

Eine Schweigepflichterklärung wurde für die Nutzung des TUDOK-Programmes unterschrieben und abgegeben und es wurde stets auf eine strenge Einhaltung der Datenschutzbestimmungen geachtet. Der Datensatz wurde für alle Auswertungen pseudonymisiert.

2.4 Ein- und Ausschlusskriterien

Das Grundkollektiv bildeten Personen mit Wohnort innerhalb Oberpfalz und Niederbayern, die an einem triple-negativen Mammakarzinom erkrankt waren und deren Diagnosen vom Tumorzentrum Regensburg im Zeitraum vom 01.01.2010 bis 31.12.2018 erfasst wurden. Im Rahmen der Auswertung erfolgte eine Beschränkung ausschließlich auf Frauen, die mit einem nicht metastasierten hormon- und Her2neu-negativen duktalem oder lobulärem Mammakarzinom erstdiagnostiziert wurden. Die

Patientinnen unterzogen sich alle einer Operation, entweder als brusterhaltende Therapie (BET) oder als Ablatio mammae, wobei eine R0-Resektion erfolgte, um die Lokalrezidivrate beurteilen zu können. Zweitkarzinome innerhalb der vorherigen fünf Jahre sowie zum Zeitpunkt der Diagnose waren ein Grund für einen Ausschluss. Ebenso wurden Patientinnen ausgeschlossen, für die keine ausreichende Nachdokumentation vorhanden war.

Der letzte Abgleich in der Melderegisterdatenbank bezüglich des aktualisierten Lebts- oder Sterbedatums erfolgte am 31.08.2021.

2.5 Statistische Analyse und Methoden

Die Datenerfassung und statistischen Datenanalysen wurden mittels der Statistiksoftware IBM SPSS Version 25.0 (SPSS, IBM Corp, Armonk, NY) durchgeführt.

Kategoriale Variablen wurden in Kontingenztabellen mit absoluten Werten und relativen Häufigkeiten in Spalten-, Zeilen- oder Tabellenprozent dargestellt. Die graphische Darstellung erfolgte mittels Säulen- und Kreisdiagrammen.

Die Lage- und Streuungsmaße der metrischen und stetigen Variablen wurden durch Berechnung von Mittelwert, Median, Minimum, Maximum und Standardabweichung beschrieben. Der graphischen Darstellung der Häufigkeitsverteilungen dienten Histogramme und Kreisdiagramme.

Die Unabhängigkeit unverbundener, kategorialer Variablen wurde mit dem Chi-Quadrat-Test überprüft. Beispielsweise konnte so gezeigt werden, ob ein Zusammenhang zwischen Operationsverfahren und Alter bei Diagnose bestand. Bei allen durchgeführten statistischen Testverfahren wurde $p < 0.05$ als signifikant definiert.

Zur Schätzung des Gesamtüberlebens, der Lokalrezidivrate, der Fernmetastasierungsrate und der rezidivfreien Überlebenszeit wurde das Verfahren nach Kaplan-Meier gewählt. Die Ergebnisse wurden mit der kumulativen 5-Jahres-Überlebens- bzw. Rezidivrate angegeben. Der Log-Rank-Test nach Mantel Cox wurde verwendet, um signifikante Unterschiede zwischen den Kurven von einem Niveau von 5% festzustellen. Dabei wurden die rezidivfreie und die allgemeine Überlebenszeit als Differenz zwischen Diagnosedatum und erstem Ereignis – Rezidiv oder Tod – oder letztem Lebtsdatum definiert. Das einheitliche Ende der Beobachtungszeit war der

31.08.2021, sodass später aufgetretene Todes- und Rezidivfälle nicht mehr berücksichtigt wurden.

Die Hazard Ratio, also das relative Sterbe- bzw. Rezidivrisiko, mit dazugehörigem 95%-Konfidenzintervall und p -Wert wurde mit der Cox-Regressionsanalyse geschätzt. Dabei wurde in den multivariablen Analysen für folgende Einflussfaktoren adjustiert: Alter bei Diagnose, Charlson-Comorbidity-Index, Diagnosejahr, Seitenlokalisation, Lymphgefäßinvasion, Veneninvasion, Stadium, Nodalstatus, Grading, Ki67, Radiatio und primäre Chemotherapie.

Für die Analyse der Operationsverfahren wurde zudem eine Kombinationsvariable erstellt, die neben der Art der Operation das Erfolgen der Radiatio miteinschließt und so vier Therapiegruppen bildet. Als Referenz für die Cox-Regressionsanalysen wurde der aktuelle Behandlungsstandard, die brusterhaltende Therapie inklusive Bestrahlung (BET + Rad), gewählt.

2.6 Literaturrecherche

Um einen umfassenden Überblick zur Studienlage der Lokalthherapie beim triple-negativen Mammakarzinom zu geben, wurde eine systematische Literaturrecherche nach den Stichworten „triple-negative“, „breast-conserving“, „mastectomy“ und „radiation therapy“ durchgeführt. Im Anschluss wurde nach folgenden Kriterien reduziert: Studienveröffentlichung innerhalb der letzten zehn Jahre, Studienpopulation mit dezidiertem Fokus auf oder ausschließlich triple-negativer Subtyp, mindestens ein Endpunkt übereinstimmend, mindestens ein Vergleich der Operationsverfahren übereinstimmend. Die Mindestgröße der Studienpopulation wurde auf $N \geq 300$ festgelegt, um ausreichende Vergleichbarkeit und Teststärke zu gewährleisten. Ebenso wurden Studien ausgeschlossen, die sich auf eine spezifische Altersgruppe am Rand des Spektrums beschränkten, oder die eine ausschließlich asiatische oder afrikanische Population behandelten. Nach diesen Kriterien ergaben sich zwölf vergleichbare Studien, eine Übersicht dieser findet sich in Tabelle 21 im Kapitel 3.7.

3 Ergebnisse

3.1 Beschreibung des Auswertekollektivs

Abbildung 2 zeigt ein Flussdiagramm mit den Ein- und Ausschlusskriterien, die zum Auswertekollektiv führten. Das Grundkollektiv wurde wie im Kapitel 2.4 beschrieben reduziert, sodass ausschließlich operierte Patientinnen mit einem triple-negativen, invasiven Mammakarzinom ohne Hinweis auf Fernmetastasen berücksichtigt wurden. R1-resezierte Patientinnen wurden ausgeschlossen, ebenso wie histologische Subtypen, die nicht den zwei Hauptgruppen des duktales oder lobulären Mammakarzinoms angehören. Zwei Patientinnen zeigten bei Erstdiagnose ein beidseitiges triple-negatives Mammakarzinom, bei diesen wurde die prognostisch schlechtere Seite gewählt.

Abbildung 3 zeigt die Verteilung der Operationsverfahren der brusterhaltenden Therapie (BET) und der Mastektomie (MXT) im Auswertekollektiv.

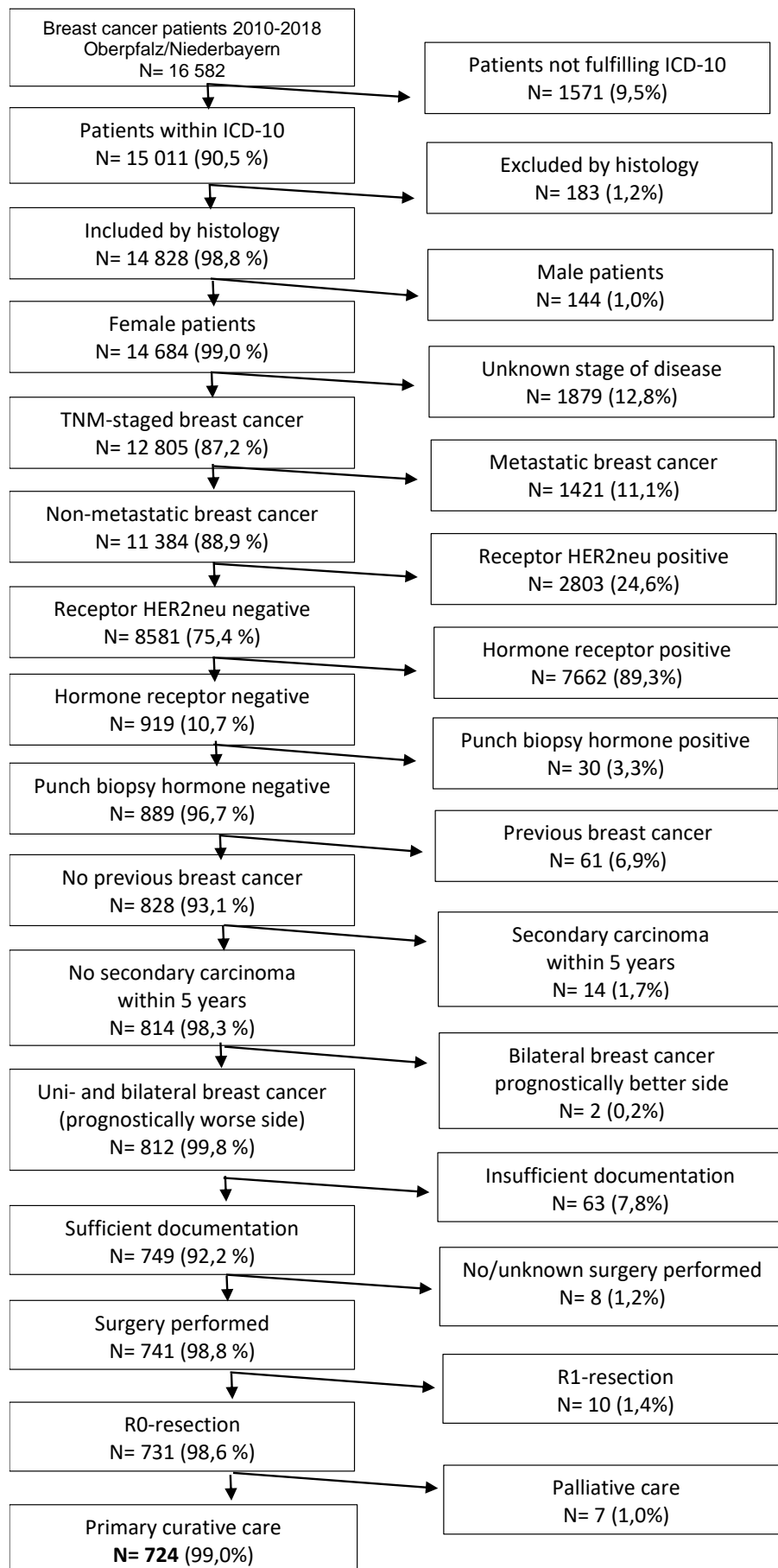


Abbildung 2: Flow-Chart mit Ein- und Ausschlusskriterien

Operation primär

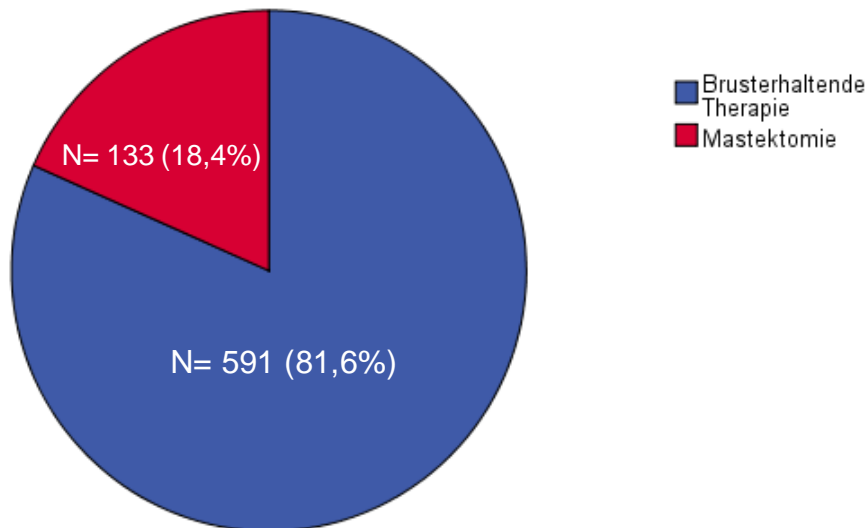


Abbildung 3: Operationsverfahren im Auswertekollektiv

3.1.1 Beschreibung des Auswertekollektivs in Abhängigkeit vom Operationsverfahren

Die Studienpopulation bestand aus 724 Patientinnen, die sich entweder einer brusterhaltenden Therapie (N = 591, 81,6%) oder einer Mastektomie (N = 133, 18,4%) unterzogen haben. Über die Diagnosejahre 2010 – 2018 hinweg gab es keine relevante Veränderung des Verhältnisses zwischen den beiden Operationsverfahren, dies ist in Abbildung 4 zu sehen.

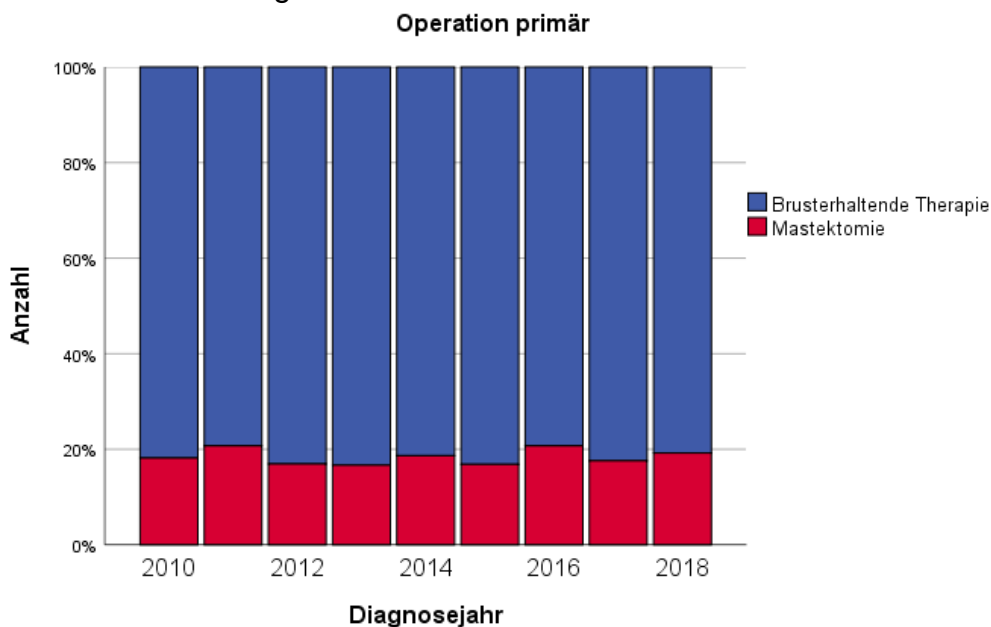


Abbildung 4: Verteilung der Operationsverfahren über die Diagnosejahre

Die Patientinnen waren bei Diagnosestellung zwischen 22 und 95 Jahre alt. Das mittlere Alter betrug dabei 57,9 Jahre mit einer Standardabweichung von 14 Jahren. Das mediane Alter lag bei 56,9 Jahren. Die Altersverteilung insgesamt und in den beiden OP-Gruppen ist in Tabelle 2 zu sehen.

Tabelle 2: Altersverteilung der Patientinnen bei Erstdiagnose

		Operation primär		
		Brusterhaltende		Gesamt
		Therapie	Mastektomie	
Alter bei Diagnose	Mittelwert	57,3	60,9	57,9
	Median	56,5	61,4	56,9
	Minimum	25,3	21,9	21,9
	Maximum	91,0	95,3	95,3
	Standardabweichung	12,7	18,6	14,0

In Abbildung 5 findet sich ein Histogramm zur Altersverteilung.

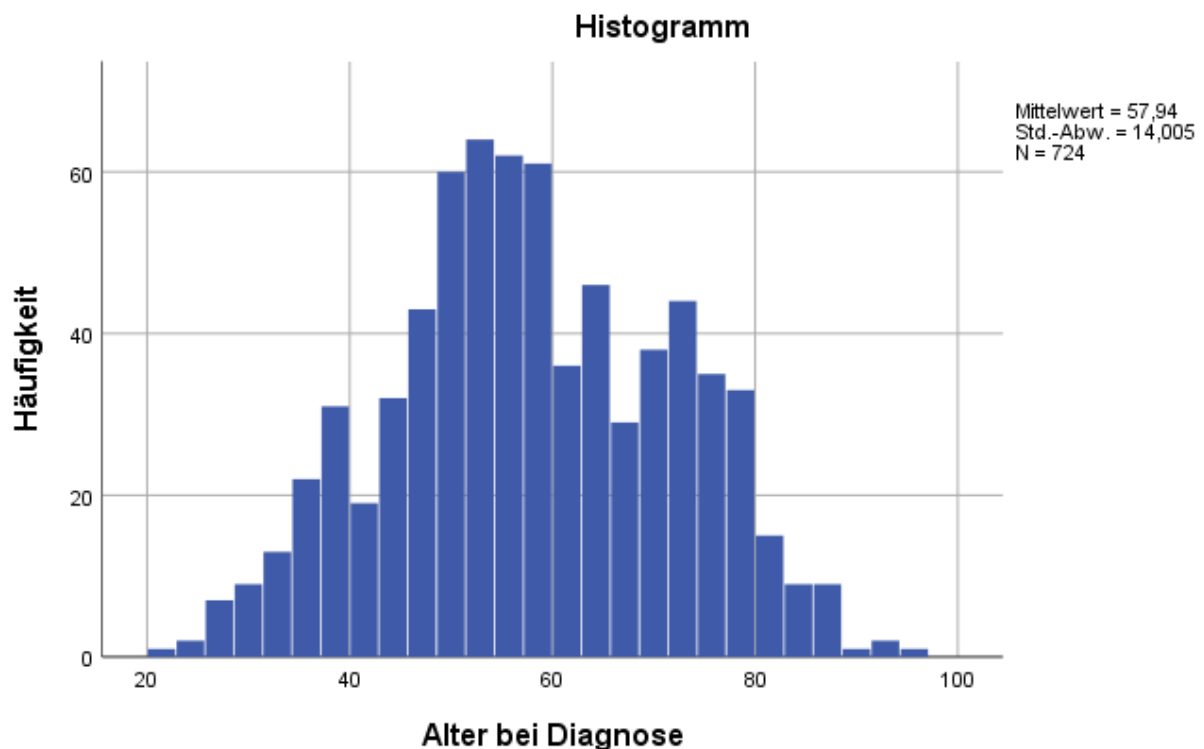


Abbildung 5: Altersverteilung des Auswertekollektivs bei Erstdiagnose

Bei Betrachtung der Verteilung verschiedener Einflussvariablen in Abhängigkeit vom Operationsverfahren (Tabelle 3) zeigten sich hochsignifikante Unterschiede zwischen

den beiden Gruppen für das Alter bei Diagnosestellung, beim Stadium, beim Nodalstatus und bei der primären Therapie in Form von Bestrahlung und Chemotherapie (Chi-Quadrat-Test jeweils: $p = <.001$). Die Patientinnen, die eine brusterhaltende Therapie erhielten, waren im Durchschnitt jünger, hatten kleinere Stadien, weniger befallene Lymphknoten und erhielten häufiger eine Radiatio und eine Chemotherapie. Ebenso hatten die Patientinnen nach BET signifikant weniger nachgewiesene Lymphgefäßeinbrüche ($p = 0.017$).

Dagegen unterschieden sie sich nicht in den Vorerkrankungen, erfasst durch den Charlson-Comorbidity-Index ($p = 0.089$), im Grading ($p = 0.446$) und den weiteren Variablen.

Die Einflussvariable der primären Chemotherapie wurde zwischen Adjuvanz (ACT) mit einem Anteil von 40,6% und Neoadjuvanz (NACT) mit einem Anteil von 43,8% untergliedert. 15,6% der Patientinnen erhielten keine Chemotherapie. Innerhalb der Neoadjuvanz wurde bei 50,7% der Patientinnen die histopathologischen Komplettremission (pCR) erreicht.

Tabelle 3: Häufigkeitsverteilungen diverser Einflussfaktoren in Abhängigkeit vom Operationsverfahren

		Operation primär						Chi- Quadrat p -Wert
		Brusterhaltende Therapie		Mastektomie		Gesamt		
		Anzahl	Spalten (%)	Anzahl	Spalten (%)	Anzahl	Spalten (%)	
Alter bei Diagnose	<40	60	10,2%	25	18,8%	85	11,7%	<.001
	40-49	108	18,3%	18	13,5%	126	17,4%	
	50-59	192	32,5%	23	17,3%	215	29,7%	
	60-69	117	19,8%	12	9,0%	129	17,8%	
	70+	114	19,3%	55	41,4%	169	23,3%	
Begleiterkrankung	nein	422	71,4%	88	66,2%	510	70,4%	.089
Charlson-Index	ja	121	20,5%	38	28,6%	159	22,0%	
	k.A.	48	8,1%	7	5,3%	55	7,6%	
Seitenlokalisation	Links	329	55,7%	69	51,9%	398	55,0%	.428
	Rechts	262	44,3%	64	48,1%	326	45,0%	
Stadium	IA/B	207	35,0%	27	20,3%	234	32,3%	<.001
	IIA	224	37,9%	34	25,6%	258	35,6%	
	IIB	96	16,2%	29	21,8%	125	17,3%	
	III	54	9,1%	42	31,6%	96	13,3%	
	X/k.A.	10	1,7%	1	0,8%	11	1,5%	

Nodalstatus	N0	407	68,9%	67	50,4%	474	65,5%	<.001
	N1	144	24,4%	44	33,1%	188	26,0%	
	N2	26	4,4%	12	9,0%	38	5,2%	
	N3	10	1,7%	9	6,8%	19	2,6%	
	NX/k.A.	4	0,7%	1	0,8%	5	0,7%	
Grading	G1/2	113	19,1%	20	15,0%	133	18,4%	.446
	G3/4	407	68,9%	96	72,2%	503	69,5%	
	GX/kA	71	12,0%	17	12,8%	88	12,2%	
Lymphgefäßinvasion	L0	416	70,4%	80	60,2%	496	68,5%	.017
	L1	123	20,8%	43	32,3%	166	22,9%	
	LX/k.A.	52	8,8%	10	7,5%	62	8,6%	
Veneninvasion	V0	504	85,3%	111	83,5%	615	84,9%	.114
	V1	28	4,7%	12	9,0%	40	5,5%	
	VX/k.A.	59	10,0%	10	7,5%	69	9,5%	
Ki67	0-25	134	22,7%	19	14,3%	153	21,1%	.101
	>25	440	74,5%	110	82,7%	550	76,0%	
	k.A.	17	2,9%	4	3,0%	21	2,9%	
Chemotherapie primär	ACT	250	42,3%	44	33,1%	294	40,6%	<.001
	NACT ohne pCR	132	22,3%	28	21,1%	160	22,1%	
	NACT mit pCR	136	23,0%	21	15,8%	157	21,7%	
	keine	73	12,4%	40	30,1%	113	15,6%	
Radiatio erhalten	ja	554	93,7%	61	45,9%	615	84,9%	<.001
	nein	37	6,3%	72	54,1%	109	15,1%	
	Gesamt	591	100,0%	133	100,0%	724	100,0%	

Da der Einfluss der Radiatio nach weiteren Analysen nicht nur dem eines Confounders entsprach, sondern einen Effektmodifikator darstellte, wurde zusätzlich eine Kombinationsvariable mit Therapiegruppen aus Operationsverfahren und Durchführung einer Bestrahlung kreiert, um den Effekt der Operation unabhängig von und in Kombination mit der Radiatio begutachten zu können. Die Verteilung im Auswertekollektiv wird im nachfolgenden Kapitel dargestellt.

3.1.2 Beschreibung des Auswertekollektivs nach Therapiegruppen OP und Radiatio

Unter den 724 Patientinnen der Studienpopulation erhielten 554 (76,5%) eine brusterhaltende Therapie sowie eine Radiatio, 37 (5,1%) eine BET ohne nachfolgende

Radiatio, 61 (8,4%) eine Mastektomie mit Radiatio und 72 (9,9%) eine Mastektomie ohne Radiatio. Eine Übersicht bietet Abbildung 6.

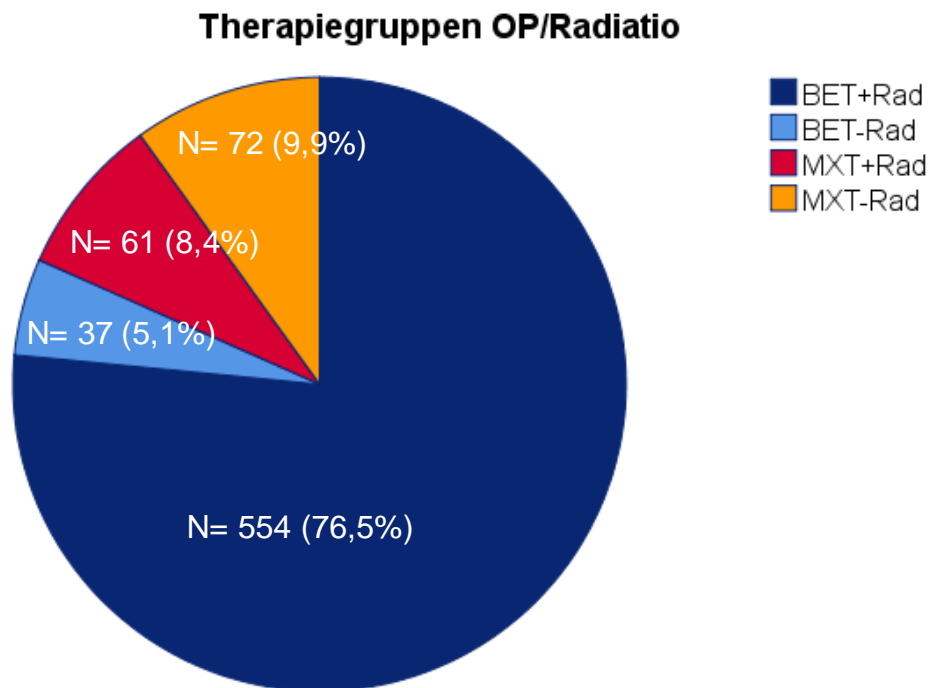


Abbildung 6: Therapiegruppen nach Operationsverfahren und Radiatio im Auswertekollektiv

Bei Betrachtung der Verteilung der Einflussvariablen in Abhängigkeit der Therapiekombinationsgruppen (Tabelle 4) zeigten sich im Chi-Quadrat-Test hochsignifikante Unterschiede im Alter bei Diagnose, im Stadium, im Nodalstatus und der durchgeführten Chemotherapie ($p = <.001$). Im Vergleich zeigte die Gruppe des Behandlungsstandards BET + Radiatio ein jüngeres Alter bei Diagnose, kleinere Stadien, weniger befallene Lymphknoten und sie erhielt nicht nur häufiger Chemotherapie allgemein, sondern erreichte nach NACT auch häufiger die histopathologische Komplettremission. Auch in Bezug auf die Lymphgefäßinvasion stellte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Therapiegruppen dar ($p = .023$). Hier zeigte die Gruppe der BET + Radiatio weniger Lymphgefäßeinbrüche. In Hinsicht auf Begleiterkrankungen, Seitenlokalisation, Grading, Veneninvasion und Ki-67-Score waren keine signifikanten Unterschiede vorhanden.

Tabelle 4: Häufigkeitsverteilungen diverser Einflussfaktoren in Abhängigkeit von den Therapiegruppen OP/Radiatio

		Therapiegruppe OP/Radiatio										Chi-Quadrat p -Wert
		BET+Rad		BET-Rad		MXT+Rad		MXT-Rad		Gesamt		
		Anzahl	Sp%	Anzahl	Sp%	Anzahl	Sp%	Anzahl	Sp%	Anzahl	Sp%	
Alter bei Diagnose	<40	57	10,3	3	8,1	13	21,3	12	16,7	85	11,7	<.001
	40-49	104	18,8	4	10,8	6	9,8	12	16,7	126	17,4	
	50-59	184	33,2	8	21,6	14	23,0	9	12,5	215	29,7	
	60-69	109	19,7	8	21,6	6	9,8	6	8,3	129	17,8	
	70+	100	18,1	14	37,8	22	36,1	33	45,8	169	23,3	
Begleit- erkrankung	nein	399	72,0	23	62,2	40	65,6	48	66,7	510	70,4	.056
	ja	108	19,5	13	35,1	16	26,2	22	30,6	159	22,0	
Charlson-Index	k.A.	47	8,5	1	2,7	5	8,2	2	2,8	55	7,6	
Seitenlokali- sation	Links	306	55,2	23	62,2	36	59,0	33	45,8	398	55,0	.305
	Rechts	248	44,8	14	37,8	25	41,0	39	54,2	326	45,0	
Stadium	IA/B	199	35,9	8	21,6	3	4,9	24	33,3	234	32,3	<.001
	IIA	207	37,4	17	45,9	8	13,1	26	36,1	258	35,6	
	IIB	90	16,2	6	16,2	19	31,1	10	13,9	125	17,3	
	III	49	8,8	5	13,5	30	49,2	12	16,7	96	13,3	
	X/k.A.	9	1,6	1	2,7	1	1,6	0	0,0	11	1,5	
Nodalstatus	N0	385	69,5	22	59,5	16	26,2	51	70,8	474	65,5	<.001
	N1	133	24,0	11	29,7	30	49,2	14	19,4	188	26,0	
	N2	24	4,3	2	5,4	9	14,8	3	4,2	38	5,2	
	N3	9	1,6	1	2,7	5	8,2	4	5,6	19	2,6	
	NX/k.A.	3	0,5	1	2,7	1	1,6	0	0,0	5	0,7	
Grading	G1/2	106	19,1	7	18,9	8	13,1	12	16,7	133	18,4	.428
	G3/4	378	68,2	29	78,4	47	77,0	49	68,1	503	69,5	
	GX/kA	70	12,6	1	2,7	6	9,8	11	15,3	88	12,2	
Lymphgefäß- invasion	L0	393	70,9	23	62,2	32	52,5	48	66,7	496	68,5	.023
	L1	112	20,2	11	29,7	25	41,0	18	25,0	166	22,9	
	LX/k.A.	49	8,8	3	8,1	4	6,6	6	8,3	62	8,6	
Veneninvasion	V0	471	85,0	33	89,2	48	78,7	63	87,5	615	84,9	.063
	V1	27	4,9	1	2,7	9	14,8	3	4,2	40	5,5	
	VX/k.A.	56	10,1	3	8,1	4	6,6	6	8,3	69	9,5	
Ki67	0-25	130	23,5	4	10,8	7	11,5	12	16,7	153	21,1	.068
	>25	410	74,0	30	81,1	52	85,2	58	80,6	550	76,0	
	k.A.	14	2,5	3	8,1	2	3,3	2	2,8	21	2,9	
Chemotherapie primär	ACT	238	43,0	12	32,4	22	36,1	22	30,6	294	40,6	<.001
	NACT - pCR	126	22,7	6	16,2	15	24,6	13	18,1	160	22,1	
	NACT + pCR	132	23,8	4	10,8	10	16,4	11	15,3	157	21,7	
	keine	58	10,5	15	40,5	14	23,0	26	36,1	113	15,6	
	Gesamt	554	100	37	100	61	100	72	100	724	100	

3.2 Follow-up-Zeit im Auswertekollektiv und nach Operationsverfahren

Die mittlere Beobachtungszeit des Auswertekollektivs betrug 4,8 Jahre, während die mediane Follow-up-Zeit 4,7 Jahre betrug, wie in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: Mittlere und mediane Follow-up-Zeit im Auswertekollektiv und nach Operationsverfahren

Mittelwerte und Mediane für die Follow-up-Zeit									
Mittelwert					Median				
Operation primär	Schätzer	Std.-Fehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Std.-Fehler	95%-Konfidenzintervall		
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze	
BET	4,818	,107	4,608	5,028	4,556	,186	4,192	4,920	
Mastektomie	4,866	,254	4,368	5,364	5,114	,360	4,408	5,821	
Gesamt	4,817	,099	4,623	5,011	4,657	,182	4,301	5,014	

Bei Betrachtung der Follow-up-Zeit nach Operationsverfahren getrennt zeigte sich bei der brusterhaltenden Therapie eine mittlere Beobachtungszeit von 4,8 Jahren, bei der Mastektomie betrug sie 4,9 Jahre. Die mediane Follow-up-Zeit betrug nach BET geschätzt 4,6 und nach Ablatio mammae 5,1 Jahre.

3.3 Gesamtüberleben im Studienkollektiv nach Operationsverfahren und Therapiegruppen mit Radiatio

3.3.1 Gesamtüberleben allgemein und in Abhängigkeit vom Operationsverfahren

Während des Beobachtungszeitraumes starben 162 von 724 Patientinnen (22,4%), wie Tabelle 6 zeigt. Die mediane Überlebenszeit betrug näherungsweise 10,7 Jahre, die 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate 80,2%.

Tabelle 6: Patientinnenzahl und Anzahl des Ereignisses „Tod“ nach Operationsverfahren

Operation primär	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
Brusterhaltende Therapie	591	111	480	81,2%
Mastektomie	133	51	82	61,7%
Gesamt	724	162	562	77,6%

51 Patientinnen aus der Gruppe der Mastektomie starben während des Beobachtungszeitraumes (38,3%), 111 aus der Gruppe der BET (28,8%).

Abbildung 7 zeigt die zwei Kaplan-Meier-Überlebenskurven der Patientinnen nach brusterhaltender Therapie und Mastektomie.

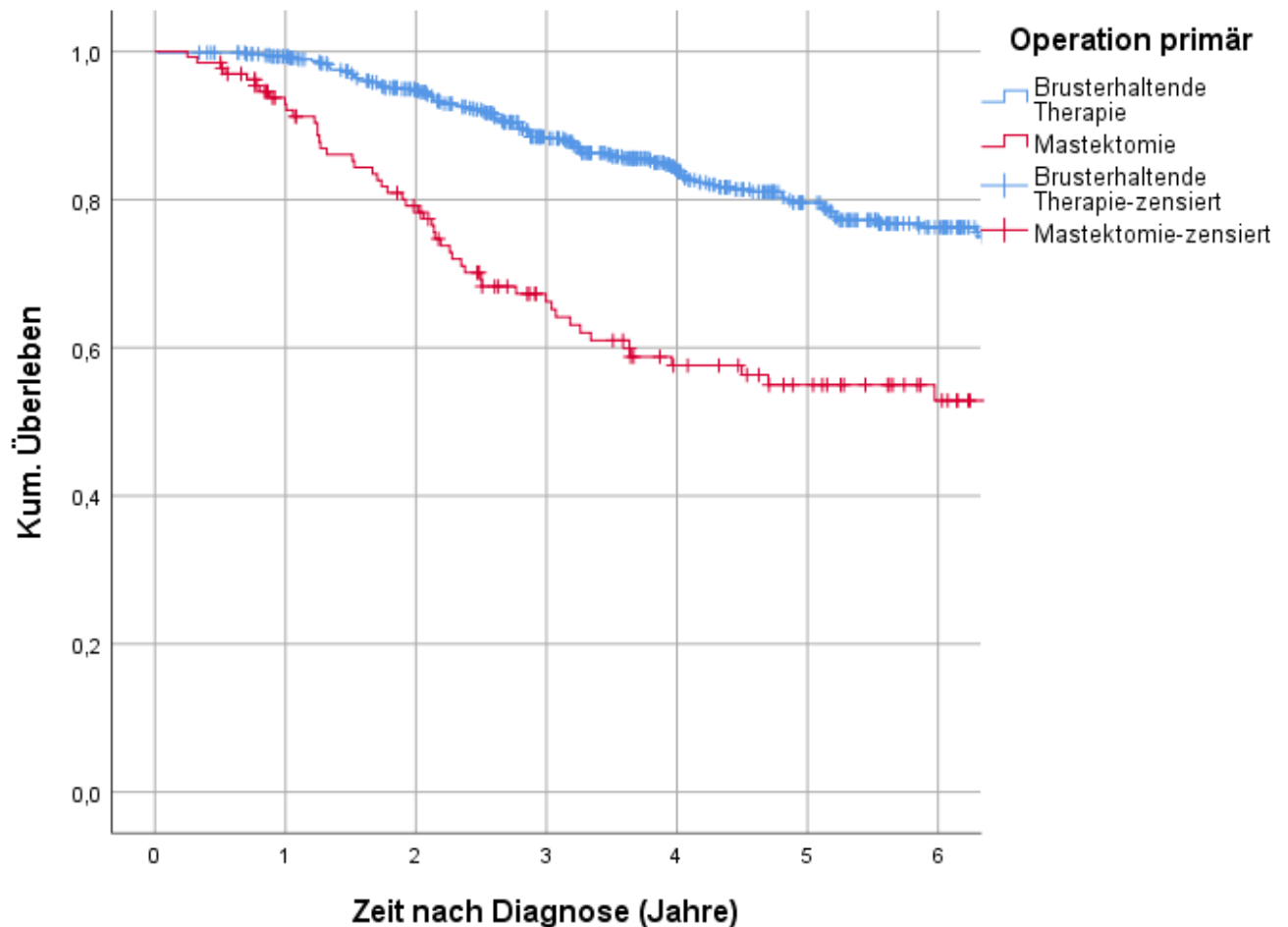


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Überlebenskurve zur Überlebenswahrscheinlichkeit der Patientinnen nach brusterhaltender Therapie oder Ablatio mammae

Der Kaplan-Meier-Schätzer für die 5-Jahres-Überlebensrate betrug bei den 133 Patientinnen nach Ablatio 55,0% und für die 591 Patientinnen mit brusterhaltender Therapie 79,6% (Abbildung 7).

Der Log-Rank-Test lieferte einen hochsignifikanten Unterschied der Kaplan-Meier-Überlebenskurve der brusterhaltend operierten Patientinnen gegenüber der der Patientinnen nach Mastektomie ($p = <.001$).

Die univariable Cox-Regressionsanalyse ergab eine hochsignifikante Hazard Ratio von 2.621 (95%-KI: 1.880 - 3.655; $p = <.001$) für das Gesamtüberleben von

Patientinnen nach Ablatio gegenüber Patientinnen mit BET. In der multivariablen Cox-Regression verlor sich die Signifikanz bei reduzierter Hazard Ratio von 1.254 (95%-KI: .830 – 1.896; $p = .283$).

3.3.2 Gesamtüberleben nach Therapiegruppen aus OP und Radiatio

Tabelle 7 zeigt die 162 Todesfälle innerhalb des Beobachtungszeitraumes nach den aus Operationsverfahren und Bestrahlung kombinierten Therapiegruppen. In der Referenzgruppe BET + Radiatio starben 94 Patientinnen (17,0%), in der Gruppe BET ohne Radiatio 17 (45,9%), in den zwei Gruppen der Mastektomie 24 (39,3%) nach erfolgter Strahlentherapie und 27 (37,2%) ohne Radiatio.

Tabelle 7: Patientinnenzahl und Anzahl der Todesfälle nach Operationsverfahren/Radiatio

Therapiegruppe OP/Radiatio	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
BET+Rad	554	94	460	83,0%
BET-Rad	37	17	20	54,1%
MXT+Rad	61	24	37	60,7%
MXT-Rad	72	27	45	62,5%
Gesamt	724	162	562	77,6%

In Abbildung 8 sind die vier Kaplan-Meier-Überlebenskurven der Therapiegruppen je nach Operationsverfahren und erfolgter oder nicht erfolgter Bestrahlung zu sehen.

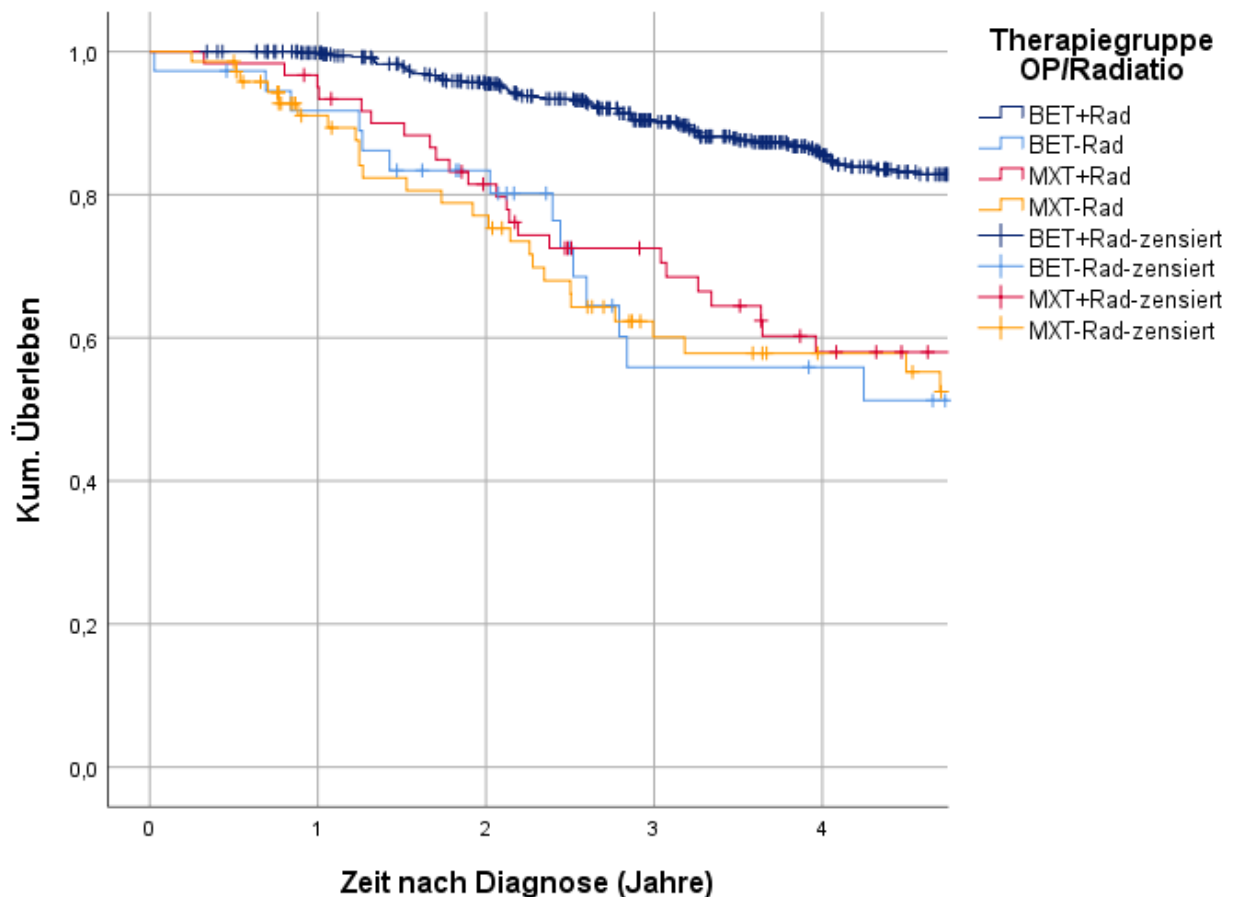


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Überlebenskurve zur Überlebenswahrscheinlichkeit der Patientinnen nach Therapiegruppen OP/Radiatio

Der Kaplan-Meier-Schätzer für die 5-Jahres-Überlebensrate betrug bei den 554 Patientinnen nach BET + Radiatio 81,3%, für die 37 Patientinnen nach BET - Radiatio 51,2%, für die 61 Patientinnen nach MXT + Radiatio 58,0% und für die 72 Patientinnen nach MXT ohne Bestrahlung 52,5% (Abbildung 8).

Im Log-Rank-Test nach Mantel-Cox unterschied sich ausschließlich die Kaplan-Meier-Überlebenskurve der BET + Radiatio hochsignifikant von den Kurven der anderen drei Kategorien (jeweils $p = <.001$).

Bei Verwendung der Kombinationsvariable mit BET + Radiatio als Referenz zeigte sich in der univariablen Cox-Regressionsanalyse gegenüber allen drei Vergleichsgruppen ein hochsignifikanter ($p = <.001$) Überlebensvorteil mit unterschiedlicher Hazard Ratio (BET – Radiatio 4.169, 95%-KI: 2.476 – 7.019; Ablatio + Radiatio 2.617, 95%-KI: 1.670 - 4.100; Ablatio – Radiatio 3.395, 95%-KI: 2.208 – 5.219). In der multivariablen Regressionsanalyse reduzierten sich die Hazard Ratio des Vergleichs mit BET – Radiatio auf 2.842 (95%-KI: 1.583 – 5.103; $p = <.001$) und mit Ablatio – Radiatio auf

2.954 (95%-KI: 1.811 – 4.817; $p = <.001$), blieben aber hochsignifikant. Beim Vergleich mit der Mastektomie + Radiatio verlor sich die Signifikanz (HR 1.425, 95%-KI: .839 – 2.421, $p = .190$). Eine Übersicht zeigt Tabelle 8.

Tabelle 8: Ergebnisse der unvariablen und multivariablen Cox-Regressionsanalysen mit dem Endpunkt Gesamtüberleben nach Kombinationsgruppen aus Operationsverfahren und Radiatio

Kombinationsvariable	N	Event	Univariable Cox-Regression				Multivariable Cox-Regression*			
			p	HR	Unteres 95%-KI	Oberes 95%-KI	p	HR	Unteres 95%-KI	Oberes 95%-KI
BET + Radiatio (Referenz)	554	94	<.001	1.000			<.001	1.000		
BET - Radiatio	37	17	<.001	4.169	2.476	7.019	<.001	2.842	1.583	5.103
Mastektomie + Radiatio	61	24	<.001	2.617	1.670	4.100	.190	1.425	.839	2.421
Mastektomie - Radiatio	72	27	<.001	3.395	2.208	5.219	<.001	2.954	1.811	4.817

* adjustiert für folgende Faktoren: Alter bei Diagnose, Begleiterkrankung (Charlson-Index), Seitenlokalisation, Stadium, Grading, Lymphgefäßinvasion, Veneninvasion, Ki-67, Nodalstatus, primäre Chemotherapie

Im Folgenden wird der Einfluss der weiteren Variablen als Confounder auf das Gesamtüberleben in der multivariablen Cox-Regressionsanalyse der Therapiegruppenvariable dargestellt (Tabelle 9). Signifikante Einflussgrößen sind die Lymphgefäßinvasion ($p = <.001$), der Ki67-Score ($p = .004$) sowie die primäre Chemotherapie ($p = .004$). Im weiteren Verlauf wird weiterhin nach diesen dargestellten Einflussgrößen adjustiert.

Tabelle 9: Multivariable Cox-Regression für die Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben im Auswertekollektiv in der Auswertung nach der Kombinationsvariable OP-Gruppen und Radiatio

		Multivariable Cox-Regression*			
		P	HR*	Unteres 95%-KI	Oberes 95%-KI
Anamnese-/ Therapiefaktoren					
Alter bei Diagnose	<40	.190	1.000		
	40-49	.169	1.609	.817	3.170
	50-59	.640	1.170	.606	2.257
	60-69	.711	1.150	.549	2.411
	70+	.068	1.907	.954	3.811
Begleiterkrankung	0		1.000		
Charlson-Index	1+	.153	1.322	.902	1.936
Seitenlokalisation	links		1.000		
	rechts	.915	1.017	.739	1.400
Stadium	IA/B	.716	1.000		
	IIA	.644	1.126	.681	1.860
	IIB	.586	1.208	.612	2.386
	III	.448	1.337	.631	2.832
	kA	.174	2.832	.632	12.694
Nodalstatus	N0	.088	.643	.387	1.068
	N1+	.166	1.000		
	NX/kA	.301	.273	.023	3.199
Grading	G1/2	.252	1.000		
	G3/4	.220	1.345	.837	2.160
	GX/kA	.746	.880	.407	1.905
Lymphgefäßinvasion	L0	<.001	1.000		
	L1	<.001	2.372	1.572	3.578
	LX/kA	.992	1.007	.246	4.126
Veneninvasion	V0	.637	1.000		
	V1	.431	1.254	.714	2.205
	VX/kA	.635	.734	.205	2.628
Ki67	0-25	.004	1.000		
	25+	.448	1.193	.756	1.884
	kA	.001	3.629	1.656	7.955
Chemotherapie primär	ACT	.004	1.000		
	NACT ohne pCR	.001	2.237	1.375	3.639
	NACT mit pCR	.026	2.007	1.086	3.708
	Keine	.012	1.967	1.159	3.340

* adjustiert für folgende Faktoren: Alter bei Diagnose, Begleiterkrankung (Charlson-Index), Seitenlokalisation, Stadium, Grading, Lymphgefäßinvasion, Veneninvasion, Ki-67, Nodalstatus, primäre Chemotherapie

3.4 Rezidivfreies Überleben im Studienkollektiv nach Operationsverfahren und Therapiegruppen mit Radiatio

3.4.1 Rezidivfreies Überleben im Auswertekollektiv und nach Operationsverfahren

Im gesamten Beobachtungszeitraum wurden 200 Ereignisse festgestellt, den Endpunkten des rezidivfreien Überlebens entsprechend entweder als Rezidiv oder als Todesfall. Das rezidivfreie 5-Jahres-Überleben des Auswertekollektivs betrug 70,0%. Die Verteilung der Ereignisse ist in Tabelle 10 zusammengefasst.

Tabelle 10: Patientinnenzahl und Anzahl der Ereignisse „Tod“ oder „Rezidiv“ nach Operationsverfahren

Operation primär	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
Brusterhaltende Therapie	591	142	449	76,0%
Mastektomie	133	58	75	56,4%
Gesamt	724	200	524	72,4%

In der Gruppe der 591 brusterhaltend operierten Patientinnen gab es während des Beobachtungszeitraums 142 Ereignisse „Tod“ oder „Rezidiv“ (24,0%). In der Gruppe der 133 Patientinnen mit Mastektomie gab es 58 (43,6%). In Abbildung 9 sind die Kaplan-Meier-Kurven zum rezidivfreien Überleben bei Patientinnen nach brusterhaltender Therapie oder nach Brustabnahme zu sehen.

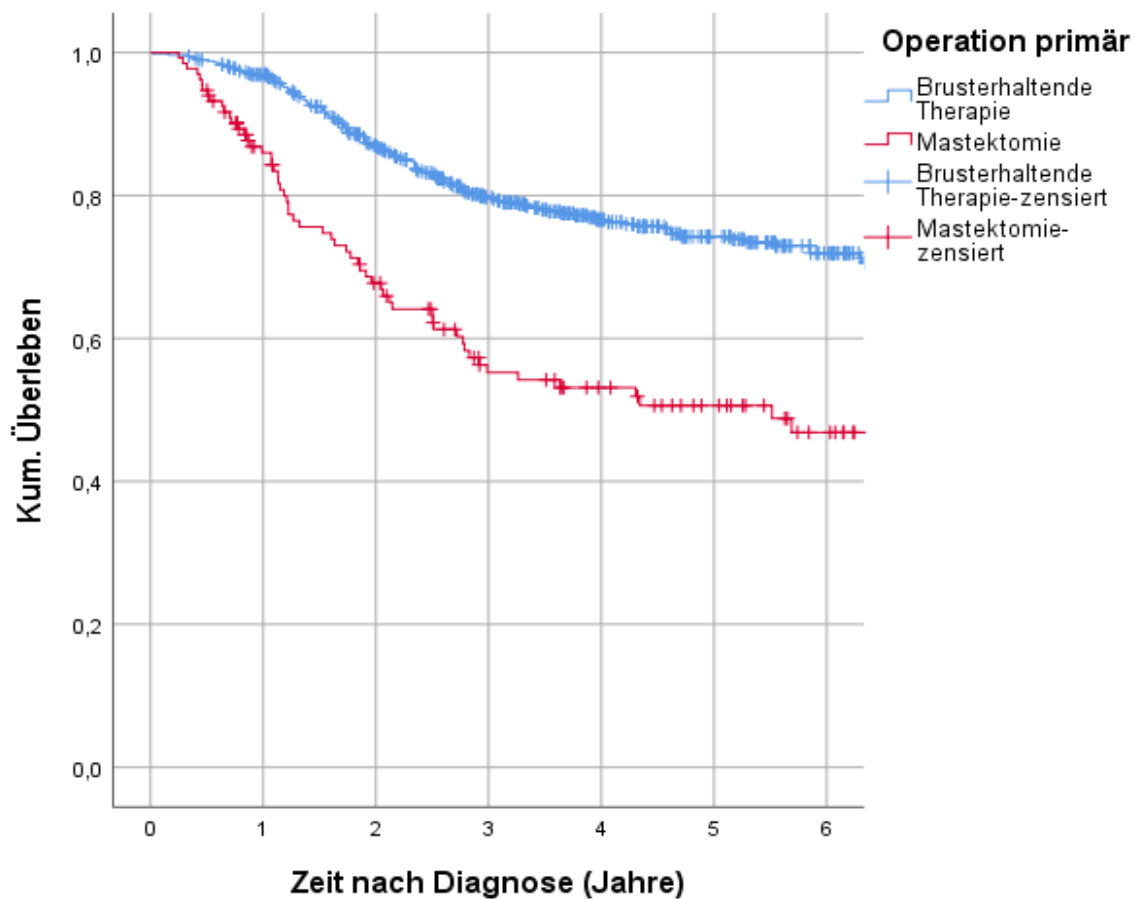


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Überlebenskurve zum rezidivfreien Überleben der Patientinnen nach brusterhaltender Therapie oder Ablatio mammae

Der Kaplan-Meier-Schätzer für das rezidivfreie 5-Jahres-Überleben betrug bei den 133 Patientinnen nach Ablatio 50,6% und für die 591 Patientinnen mit brusterhaltender Therapie 74,3% (Abbildung 9).

Im Log-Rank Test zeigte sich ein signifikanter Unterschied der Kaplan-Meier-Kurven des rezidivfreien Überlebens zwischen den brusterhaltend operierten Patientinnen gegenüber den Patientinnen mit Mastektomien ($p = <.001$).

Die univariable Cox-Regressionsanalyse ergab eine hochsignifikante Hazard Ratio von 2.369 (95%-KI: 1.744 - 3.219; $p = <.001$) für das Gesamtüberleben von Patientinnen nach Ablatio gegenüber Patientinnen mit BET.

Nach der multivariablen Cox-Regression reduzierte sich die Hazard Ratio auf nicht signifikante 1.005 (95%-KI: 0.679 – 1.488; $p = .980$).

3.4.2 Rezidivfreies Überleben nach Therapiegruppen aus OP und Radiatio

Tabelle 11 zeigt die 200 Ereignisse innerhalb des Beobachtungszeitraumes nach den Therapiegruppen aus Operationsverfahren und Bestrahlung. In der Referenzgruppe BET + Radiatio erlitten 121 Patientinnen (21,8%) ein Rezidiv oder starben, unter BET – Radiatio 21 Patientinnen (56,8%) und in den zwei Gruppen der Mastektomie jeweils 27 (44,3%) nach erfolgter Strahlentherapie und 31 (43,1%) ohne Radiatio.

Tabelle 11: Patientinnenzahl und Anzahl der Ereignisse „Tod“ oder „Rezidiv“ nach Therapiegruppen

Therapiegruppe OP/Radiatio	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
BET+Rad	554	121	433	78,2%
BET-Rad	37	21	16	43,2%
MXT+Rad	61	27	34	55,7%
MXT-Rad	72	31	41	56,9%
Gesamt	724	200	524	72,4%

Abbildung 10 zeigt die Kaplan-Meier-Kurven zum rezidivfreien Überleben der Patientinnen nach den Therapiegruppen aus Operationsverfahren und erfolgter Bestrahlung.

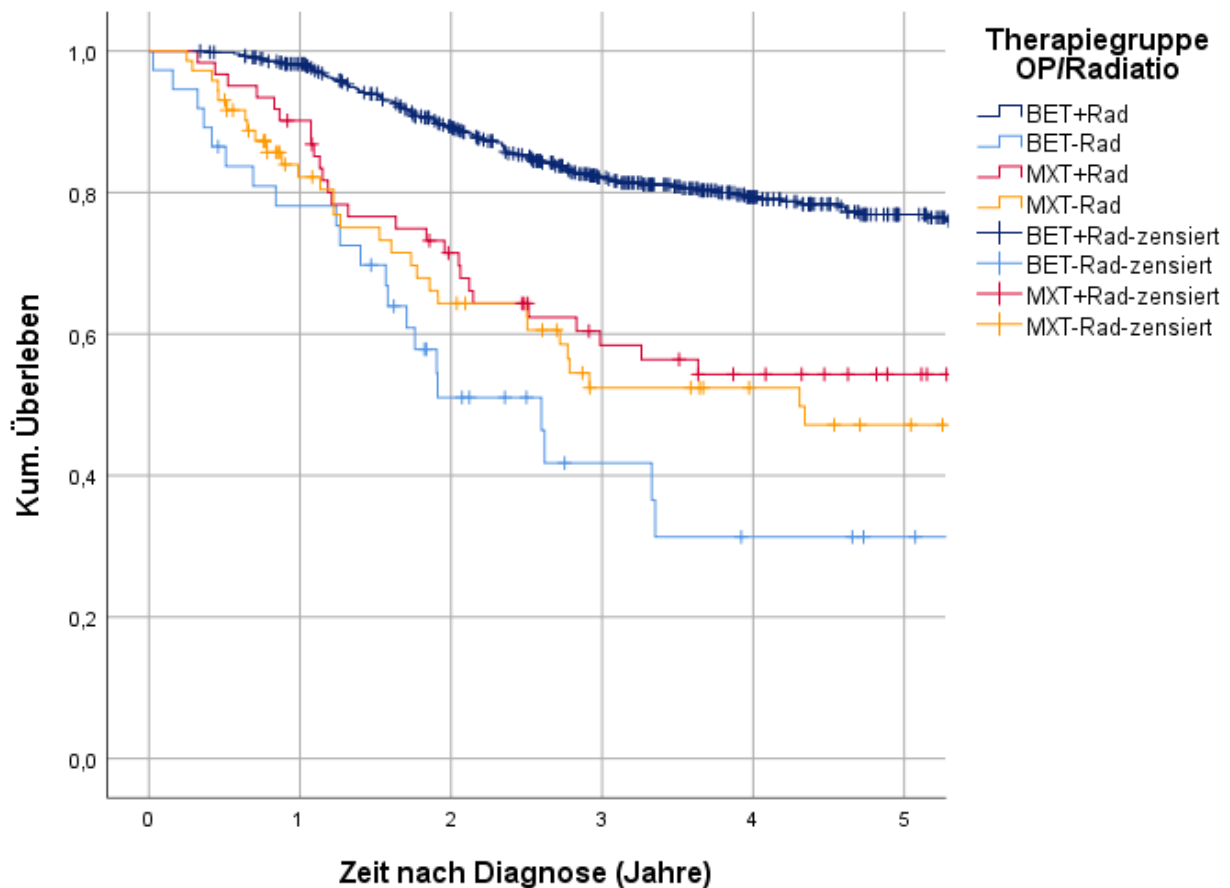


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve zum rezidivfreien Überleben der Patientinnen nach Therapiegruppen aus OP/Radiatio

Der Kaplan-Meier-Schätzer für das rezidivfreie 5-Jahres-Überleben betrug bei den 554 Patientinnen nach BET + Radiatio 76,9%, für die 37 Patientinnen nach BET - Radiatio 31,3%, für die 61 Patientinnen nach MXT + Radiatio 54,3% und für die 72 Patientinnen nach MXT ohne Bestrahlung 47,2% (Abbildung 10).

Der Log-Rank Test nach Mantel-Cox zeigte wiederum allein für die Referenzgruppe der brusterhaltenden Therapie mit erfolgter Bestrahlung einen hochsignifikanten Unterschied der Kaplan-Meier-Kurven zu den anderen drei Vergleichsgruppen an (jeweils $p = <.001$), diese zeigten untereinander keinen signifikanten Unterschied der Kurven zum rezidivfreien Überleben.

Die univariable Cox-Regressionsanalyse mit BET + Radiatio als Referenz zeigte stets einen hochsignifikanten Unterschied ($p = <.001$) dieser Gruppe im rezidivfreien Überleben gegenüber den Vergleichsgruppen (BET – Radiatio 4.711, 95%-KI: 2.949 – 7.525; Ablatio + Radiatio 2.408, 95%-KI: 1.586 – 3.658; Ablatio – Radiatio 3.009, 95%-KI: 2.025 – 4.473). In der multivariablen Analyse wies wiederum nur der Vergleich der

BET gegenüber der Mastektomie jeweils mit Bestrahlung einen Signifikanzverlust (HR 1.271, 95%-KI: 0.783 – 2.063, $p = .333$) auf. Die anderen beiden blieben hochsignifikant und zeigten demnach einen deutlichen Nachteil gegenüber der BET + Radiatio mit einer Hazard Ratio 3.350 für die BET – Radiatio (95%-KI: 1.998 – 5.618, $p = <.001$) und mit einer HR von 2.395 für die Mastektomie ohne Bestrahlung (95%-KI: 1.540 – 3.724, $p = <.001$) im rezidivfreien Überleben. Eine Übersicht zeigt Tabelle 12.

Tabelle 12: Ergebnisse der univariablen und multivariablen Cox-Regressionsanalysen mit dem Endpunkt rezidivfreies Überleben nach Kombinationsgruppen aus Operationsverfahren und Radiatio

Kombinationsvariable	N	Event	Univariable Cox-Regression				Multivariable Cox-Regression*			
			p	HR	Unteres 95%-KI	Oberes 95%-KI	p	HR	Unteres 95%-KI	Oberes 95%-KI
BET + Radiatio (Referenz)	554	121	<.001	1.000			<.001	1.000		
BET - Radiatio	37	21	<.001	4.711	2.949	7.525	<.001	3.350	1.998	5.618
Mastektomie + Radiatio	61	27	<.001	2.408	1.586	3.658	.333	1.271	.783	2.063
Mastektomie - Radiatio	72	31	<.001	3.009	2.025	4.473	<.001	2.395	1.540	3.725

* adjustiert für folgende Faktoren: Alter bei Diagnose, Begleiterkrankung (Charlson-Index), Seitenlokalisation, Stadium, Grading, Lymphgefäßinvasion, Veneninvasion, Ki-67, Nodalstatus, primäre Chemotherapie

3.5 Lokalrezidivrate im Studienkollektiv nach Operationsverfahren und Therapiegruppen mit Radiatio

3.5.1 Lokalrezidivrate im Auswertekollektiv und nach Operationsverfahren

Bei den 724 Patientinnen traten im Beobachtungszeitraum 157 Rezidive (21,7%) auf, davon 64 Lokalrezidive (8,8%). Die kumulative 5-Jahres-Rezidivrate des Auswertekollektivs lag bei 25,4%, die 5-Jahres-Lokalrezidivrate des Auswertekollektivs bei 11,0%. Eine Übersicht der diesbezüglichen Zahlen ist in Tabelle 13 dargestellt.

Tabelle 13: Patientinnenzahl und Anzahl der Lokalrezidive nach Operationsverfahren

Operation primär	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
Brusterhaltende Therapie	591	49	542	91,7%
Mastektomie	133	15	118	88,7%
Gesamt	724	64	660	91,2%

In der Gruppe der brusterhaltend operierten Frauen erlitten 49 von 591 Patientinnen ein Lokalrezidiv (9,3%), während bei den mastektomierten Patientinnen 15 von 133 an einem Lokalrezidiv erkrankten (11,3%). Die Kaplan-Meier-Kurve findet sich in Abbildung 11.

Die nach der Kaplan-Meier-Methode geschätzte 5-Jahres-Lokalrezidivrate lag für die Patientinnen nach BET bei 10,5% und nach Mastektomie bei 13,2%.

Im Log-Rank-Test zeigte sich keine Signifikanz zwischen den beiden Gruppen ($p=0.086$).

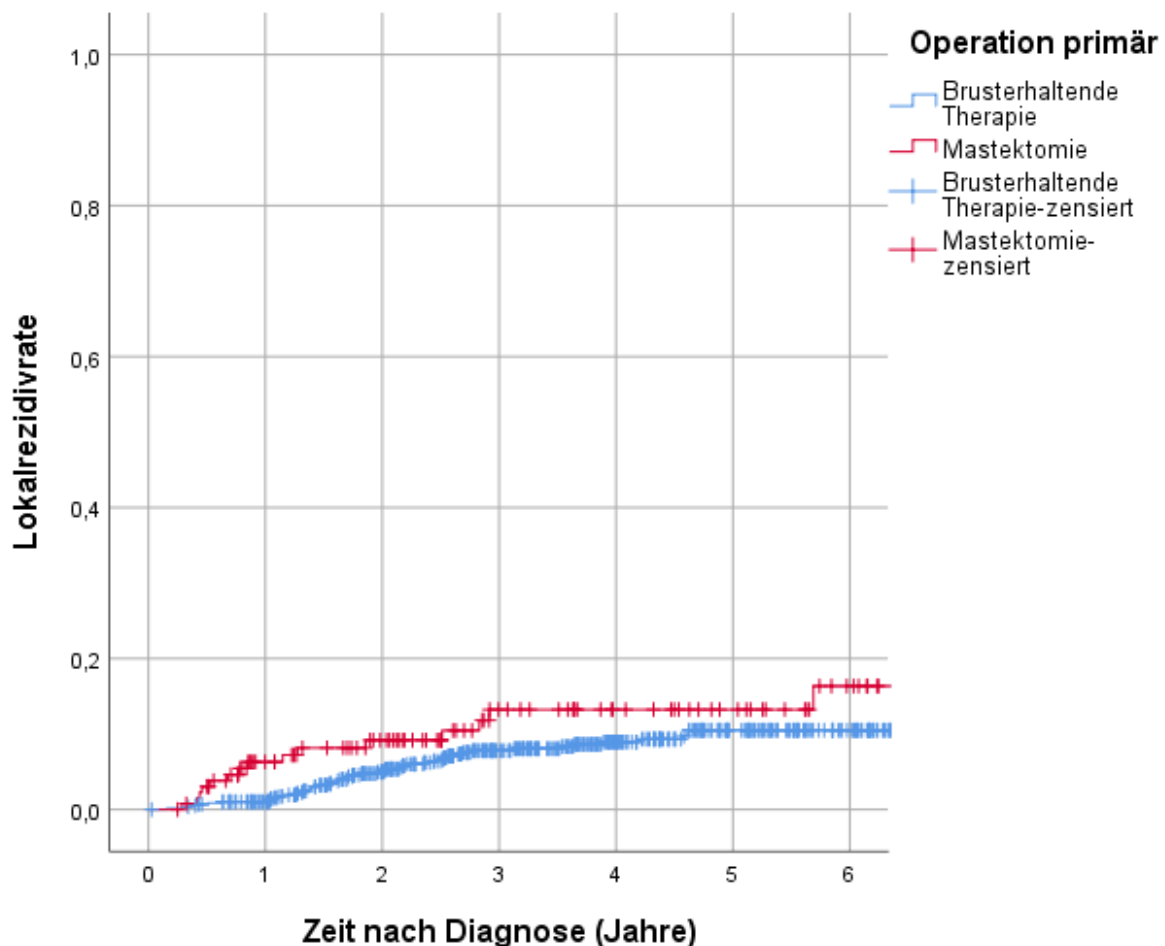


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven der Lokalrezidivrate der Patientinnen nach brusterhaltender Therapie oder Ablatio mammae

Die univariable Cox-Regressionsanalyse ergab hier eine hoch signifikante Hazard Ratio von 2.142 (95%-KI: 1.508 - 3.044; $p = <.001$) für die Lokalrezidivrate der Patientinnen nach Mastektomie verglichen mit der brusterhaltenden Therapie. Allerdings reduzierte sich die Hazard Ratio nach der multivariablen Analyse auf nicht signifikante 1.010 (95%-KI: 0.646 - 1.578; $p = .966$).

3.5.2 Lokalrezidivrate nach Therapiegruppen aus OP und Radiatio

Die Verteilung der 64 aufgetretenen Lokalrezidive innerhalb des Beobachtungszeitraumes in den Therapiekombinationsgruppen nach Operationsverfahren und erfolgter Bestrahlung zeigt Tabelle 14.

In der Referenzgruppe BET + Radiatio trat bei 40 Patientinnen (8,2%) ein Lokalrezidiv auf, unter BET – Radiatio bei 9 Patientinnen (24,3%) und in den zwei Gruppen der Mastektomie jeweils bei 7 Patientinnen (11,5%) nach erfolgter Strahlentherapie und bei 8 Patientinnen (11,1%) ohne Radiatio.

Tabelle 14: Patientinnenzahl und Anzahl der Lokalrezidive nach den Therapiegruppen OP/Radiatio

Therapiegruppe OP/Radiatio	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
BET+Rad	554	40	514	92,8%
BET-Rad	37	9	28	75,7%
MXT+Rad	61	7	54	88,5%
MXT-Rad	72	8	64	88,9%
Gesamt	724	64	660	91,2%

Die Kaplan-Meier-Kurven finden sich in Abbildung 12.

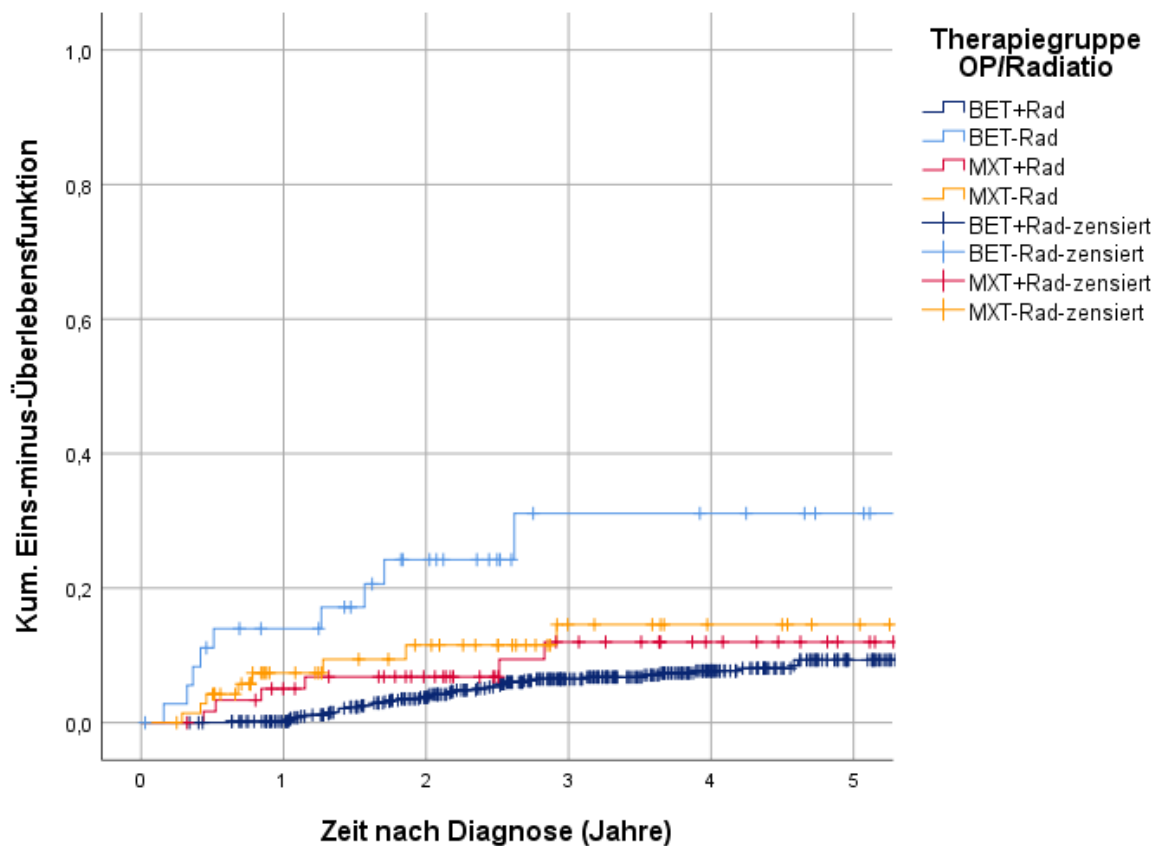


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven der Lokalrezidivrate nach Therapiegruppen aus OP/Radiatio

Die nach der Kaplan-Meier-Methode geschätzte 5-Jahres-Lokalrezidivrate lag für die Patientinnen der Referenzgruppe nach BET + Radiatio bei 9,3%, nach Mastektomie und Bestrahlung bei 12,0% und nach Mastektomie ohne Radiatio bei 14,6%. Die Gruppe der BET ohne Radiatio zeigte die höchste 5-Jahres-Lokalrezidivrate mit 31,1%.

Im Log-Rank-Test zeigte sich ein hochsignifikanter Unterschied der Kaplan-Meier-Kurven der Referenzgruppe BET + Radiatio zur BET - Radiatio ($p = <.001$) und ein signifikanter Unterschied zur Kurve der Ablatio – Radiatio ($p = .035$). Die Kaplan-Meier-Kurve der Lokalrezidivrate der BET – Radiatio unterschied sich zudem signifikant von der Mastektomie + Radiatio ($p = .030$).

In der univariablen Cox-Regression zeigte sich ausschließlich ein hochsignifikanter Unterschied der BET + Radiatio im Vergleich zur BET ohne Radiatio (HR 5.283, 95%-KI: 2.552 – 10.938; $p = <.001$) und ein knapp signifikanter Unterschied zur Mastektomie ohne Radiatio (HR 2.150, 95%-KI: 1.004 – 4.602; $p = .049$). In der multivariablen Cox-Regressionsanalyse war nur der Unterschied der Referenzgruppe zur BET ohne Bestrahlung signifikant mit einer Hazard Ratio von 3.225 (95%-KI: 1.388 - 7.495; $p =$

.007). Die Signifikanz des Vergleichs mit der Mastektomie ohne Radiatio verlor sich in der multivariablen Analyse. Eine Übersicht der Ergebnisse zeigt Tabelle 15.

Tabelle 15: Ergebnisse der univariablen und multivariablen Cox-Regressionsanalysen mit dem Endpunkt Lokalrezidivrate nach Kombinationsgruppen aus Operationsverfahren und Radiatio

Kombinationsvariable	N	Event	Univariable Cox-Regression				Multivariable Cox-Regression*			
			p	HR	Unteres	Oberes	p	HR	Unteres	Oberes
					95%-KI	95%-KI			95%-KI	95%-KI
BET + Radiatio (Referenz)	554	40	<.001	1.000			.032	1.000		
BET - Radiatio	37	9	<.001	5.283	2.552	10.938	.007	3.225	1.388	7.495
Mastektomie + Radiatio	61	7	.167	1.762	.789	3.935	.593	.780	.313	1.942
Mastektomie - Radiatio	72	8	.049	2.150	1.004	4.602	.337	1.523	.645	3.599

* adjustiert für folgende Faktoren: Alter bei Diagnose, Begleiterkrankung (Charlson-Index), Seitenlokalisation, Stadium, Grading, Lymphgefäßinvasion, Veneninvasion, Ki-67, Nodalstatus, primäre Chemotherapie

3.6 Subgruppenanalysen

3.6.1 Subgruppenanalysen der Lokalrezidivrate nach Operationsverfahren und Therapiegruppen mit Radiatio

Auch für die einzelnen Subgruppen wurde mit der uni- und multivariablen Cox-Regression die Lokalrezidivrate nach BET oder Ablatio berechnet und in Tabelle 16 zusammengefasst. Die einzigen Subgruppen, in denen ein signifikanter Vorteil auch in der multivariablen Analyse zwischen den beiden OP-Gruppen gefunden werden konnte, waren die Patientinnen über 70 Jahre, der Nodalstatus N0 und die Subgruppe, in der keine Chemotherapie erfolgte. Alle diese drei Subgruppen zeigten einen Vorteil der mastektomierten Gruppe der Patientinnen bezüglich der Lokalrezidivrate.

Tabelle 16: Uni- und multivariable Cox-Regression für die Lokalrezidivrate in den Subgruppen des Auswertekollektivs für die Mastektomie gegenüber der brusterhaltenden Therapie (Referenz)

Anamnese-/ Therapiefaktoren	N	Er- eignis	Univariable Cox-Regression				Multivariable Cox-Regression				
			p	HR*	Unteres	Oberes	p	HR*	Unteres	Oberes	
					95%-KI	95%-KI			95%-KI	95%-KI	
Alter bei	<50	211	25	.877	.919	.315	2.679	.515	.615	.143	2.654
Diagnose	50-69	344	25	.016	3.106	1.240	7.779	.471	1.590	.451	5.599
	70+	169	14	.625	1.314	.440	3.924	.026	.096	.012	.755
Begleiterkrankung	0	565	51	.184	1.573	.807	3.067	.267	.627	.275	1.429
Charlson-Index	1+	159	13	.254	2.014	.605	6.708	.621	.544	.049	6.079

Seitenlokalisation	links	398	34	.579	1.285	.530	3.114	.489	.675	.222	2.052
	rechts	326	30	.067	2.076	.950	4.535	.911	1.063	.364	3.106
Stadium	IA/B	234	8								
	IIA	258	20	.844	.864	.200	3.724	.327	.388	.059	2.569
	IIB	125	17	.871	1.097	.358	3.367	.997	1.003	.233	4.310
	III	96	18	.354	1.550	.614	3.916	.627	1.485	.301	7.372
	kA	11	1								
Nodalstatus	N0	474	25	.522	.624	.147	2.646	.039	.178	.035	.915
	N1+	245	39	.128	1.678	.861	3.207	.787	.88	.371	2.119
	NX/kA	5	0								
Grading	G1/2	133	6	.834	1.259	.417	10.791				
	G3/4	503	53	.100	1.692	.904	3.169	.296	.662	.306	1.434
	GX/kA	88	5	.817	1.296	.145	11.593				
Lymphgefäßinvasion	L0	496	35	.338	1.500	.655	3.436	.164	.470	.162	1.363
	L1	166	25	.169	1.809	.778	4.206	.307	1.858	.567	6.089
	LX/kA	62	4								
Veneninvasion	V0	615	55	.041	1.887	1.028	3.465	.326	.686	.324	1.454
	V1	40	5	.751	.701	.078	6.291				
	VX/kA	69	4								
Ki67	0-25	153	14	.759	1.264	.282	5.659	.995	1.009	.073	13.952
	25+	550	46	.045	1.931	1.015	3.674	.381	.702	.318	1.549
	kA	21	4								
Radiatio	Ja	615	47	.158	1.783	.798	3.982	.865	1.084	.428	2.749
	Nein	109	17	.074	.418	.161	1.087	.471	.528	.093	3.004
Chemotherapie	ACT	294	21	.555	.645	.150	2.770	.153	.275	.047	1.615
	NACT + pCR	157	5	.341	2.916	.322	26.438				
	NACT - pCR	160	20	.180	2.001	.726	5.514	.104	3.865	.759	19.688
	Keine	113	18	.590	1.298	.503	3.350	.005	.072	.011	.459

* keine Konvergenz des Modells

** adjustiert für folgende Faktoren: Alter bei Diagnose, Begleiterkrankung (Charlson-Index), Seitenlokalisation, Stadium, Grading, Lymphgefäßinvasion, Veneninvasion, Ki-67, Nodalstatus, Radiatio, primäre Chemotherapie

Da insbesondere die therapieassoziierten Variablen und der Nodalstatus als Indikation zur Radiatio bei Mastektomie von Interesse schienen, erfolgte eine Subgruppenanalyse der Chemotherapie und des Nodalstatus nach der Kombinationsvariable der Therapiegruppen aus Operationsverfahren und Radiatio.

In den nach Nodalstatus definierten Subgruppen konnte innerhalb der nodalnegativen Patientinnen keine signifikante Überlegenheit der Mastektomie in Bezug auf die Lokalrezidivrate nachgewiesen werden. Innerhalb der Gruppe der Patientinnen ohne Chemotherapie konnte jedoch in der multivariablen Analyse ein Vorteil der Mastektomie mit Bestrahlung im Vergleich zur Referenzgruppe BET + Radiatio beim

Endpunkt der Lokalrezidivrate bestätigt werden (HR .039, 95%-KI: 0.002 –0.779; $p = .034$). Die Mastektomie ohne Radiatio zeigte keinen signifikanten Unterschied in der Lokalrezidivrate.

Innerhalb der Patientinnen mit positivem Nodalstatus zeigte sich in der multivariablen Cox-Regressionsanalyse nur bei der BET ohne Radiatio eine signifikante Hazard Ratio von 4.226 (95%-KI: 1.220 - 14.633; $p = .023$) im Vergleich zur BET mit Radiatio. Bei Betrachtung der Subgruppe der neoadjuvant behandelten Patientinnen wies die MXT + Bestrahlung multivariabel eine signifikante Hazard Ratio von 4.958 (95%-KI: 1.392 – 17.663; $p = .014$) auf. Eine weitere Unterteilung nach Erreichen der histopathologischen Komplettremission war bei geringen Ereigniszahlen nur erschwert möglich. Eine Übersicht zeigt Tabelle 17.

Tabelle 17: Subgruppenanalysen der kumulativen Lokalrezidivrate nach Operationsverfahren/Radiatio

Variable	Sub- gruppen	Kombinations- variable	E- N	vent	Univariable Cox-Regression				Multivariable Cox-Regression**			
					p	HR	Unteres Oberes		p	HR	Unteres Oberes	
							95%-KI	95%-KI			95%-KI	95%-KI
Nodalstatus	N1+	BET + Rad	166	21	.003	1.000			.069	1.000		
		BET – Rad	14	5	.002	4.673	1.754	12.450	.023	4.226	1.220	14.633
		MXT + Rad	44	7	.400	1.444	.613	3.400	.966	1.022	.382	2.732
		MXT – Rad	21	6	.007	3.528	1.419	8.773	.108	2.619	.811	8.462
	N0	BET + Rad	385	19	.014	1.000			.528	1.000		
		BET – Rad	22	4	.001	6.123	2.056	18.239	.197	2.726	.595	12.495
		MXT + Rad	16	0	.982				.987	-*		
		MXT – Rad	51	2	.888	1.111	.258	4.789	.792	.798	.149	4.265
Chemo- therapie primär	ACT	BET + Rad	238	16	.055	1.000			.515	1.000		
		BET – Rad	12	3	.006	5.674	1.638	19.649	.194	2.917	.580	14.666
		MXT + Rad	21	0	.978				.978	-*		
		MXT – Rad	22	2	.485	1.691	.387	7.398	.392	2.091	.386	11.323
	NACT	BET + Rad	258	19	.022	1.000			.100	1.000		
		BET – Rad	10	0	.985				.972	-*		
		MXT + Rad	25	6	.002	4.287	1.708	10.756	.014	4.958	1.392	17.663
		MXT – Rad	24	0	.980				.987	-*		
	NACT + pCR	BET + Rad	132	4	.407	1.000				1.000		
		BET – Rad	4	0	.995					-*		
		MXT + Rad	10	1	.089	6.853	.748	62.790		-*		
		MXT – Rad	11	0	.992					-*		
	NACT - pCR	BET + Rad	126	15	.178	1.000			.815	1.000		
		BET – Rad	6	0	.989				.975	-*		

	MXT + Rad	15	5	.027	3.147	1.143	8.666	.333	2.115	.464	9.638
	MXT – Rad	13	0	.986				.947	-*		
keine	BET + Rad	58	5	.003	1.000			.002	1.000		
	BET – Rad	15	6	.001	9.245	2.638	32.395	.012	21.26	1.937	>100
	MXT + Rad	15	1	.867	.832	.097	7.127	.034	.039	.002	.779
	MXT – Rad	26	6	.036	3.561	1.084	11.696	.646	1.534	.247	9.547

* keine Konvergenz des Modells

** adjustiert für folgende Faktoren: Alter bei Diagnose, Begleiterkrankung (Charlson-Index), Seitenlokalisierung, Stadium, Grading, Lymphgefäßinvasion, Veneninvasion, Ki-67, Nodalstatus, primäre Chemotherapie

3.6.2 Subgruppenanalysen des Gesamtüberlebens nach Therapiegruppen Operation und Radiatio

Auch für den Endpunkt des Gesamtüberlebens wurde gezielt eine Subgruppenanalyse des Nodalstatus und der primären Chemotherapie durchgeführt. Hier zeigten sich bereits univariabel hochsignifikante Vorteile in der nodalnegativen Subgruppe für die BET mit Radiatio sowohl im Vergleich zu Mastektomie ohne Radiatio (HR 3.485, 95%-KI: 1.975 – 6.150; $p = <.001$), als auch zur BET ohne Bestrahlung (HR 5.032, 95%-KI: 2.361 – 10.726; $p = <.001$). Auch multivariabel persistierten diese beiden Unterschiede im Gesamtüberleben in Subgruppen, im Vergleich mit der Mastektomie ohne Radiatio reduzierte sich die Hazard Ratio auf 2.599 (95%-KI: 1.341 – 5.037; $p = .005$) und im Vergleich mit der BET ohne Bestrahlung auf 3.686 (95%-KI: 1.431 – 9.497; $p = .007$).

In der nodalpositiven Subgruppe zeigten sich univariabel ebenso hochsignifikante Hazard Ratios zugunsten der BET mit Radiatio in allen drei Vergleichsgruppen. In der multivariablen Cox-Regressionsanalyse persistierten diese Effekte mit einer Hazard Ratio von 3.748 (95%-KI: 1.507 – 9.322; $p = .004$) für die BET ohne Bestrahlung, einer Hazard Ratio von 2.278 (95%-KI: 1.225 – 4.237; $p = .009$) für die Mastektomie mit Bestrahlung und einer hochsignifikanten Hazard Ratio von 4.939 (95%-KI: 2.157 – 11.310; $p = <.001$) für die Mastektomie mit Radiatio jeweils im Vergleich mit der Referenzgruppe der BET + Radiatio. Eine Übersicht der Ergebnisse zeigt Tabelle 18.

Tabelle 18: Subgruppenanalysen des Gesamtüberlebens nach Operationsverfahren/Radiatio

				Univariable Cox-Regression				Multivariable Cox-Regression*				
Variable	Sub- gruppen	Kombina- tionsvariable	E- N	vent	Unteres Oberes				Unteres Oberes			
					p	HR	95%-KI	95%-KI	p	HR	95%-KI	95%-KI
Nodalstatus	N1+	BET + Rad	166	44	<.001	1.000			<.001	1.000		
		BET – Rad	14	9	.001	3.492	1.694	7.197	.004	3.748	1.507	9.322
		MXT + Rad	44	23	<.001	2.535	1.526	4.210	.009	2.278	1.225	4.237
		MXT – Rad	21	11	<.001	3.764	1.932	7.332	<.001	4.939	2.157	11.310
NO		BET + Rad	385	49	<.001	1.000			.001	1.000		
		BET – Rad	22	8	<.001	5.032	2.361	10.726	.007	3.686	1.431	9.497
		MXT + Rad	16	1	.378	.410	.057	2.971	.159	.210	.024	1.844
		MXT – Rad	51	16	<.001	3.485	1.975	6.150	.005	2.599	1.341	5.037
Chemo- therapie primär	ACT	BET + Rad	238	37	.002	1.000			.018	1.000		
		BET - Rad	12	6	<.001	5.592	2.332	13.409	.002	5.493	1.848	16.326
		MXT + Rad	21	5	.283	1.670	.655	4.259	.843	1.110	.396	3.111
		MXT – Rad	22	4	.401	1.558	.554	4.383	.337	1.833	.531	6.325
NACT		BET + Rad	258	40	<.001	1.000			.004	1.000		
		BET – Rad	10	3	.108	2.624	.810	8.502	.414	1.865	.418	8.312
		MXT + Rad	25	12	<.001	3.535	1.842	6.787	.001	4.199	1.857	9.496
		MXT – Rad	24	6	.020	2.768	1.171	6.540	.090	2.627	.859	8.028
NACT + pCR		BET + Rad	132	13	.001	1.000			1.000			
		BET – Rad	4	0	.986	8.964	3.175	25.309		-**		
		MXT + Rad	10	6	<.001	2.944	.657	13.195		-**		
		MXT – Rad	11	2	.158	8.964	3.175	25.309		-**		
NACT - pCR		BET + Rad	126	27	.040	1.000			.073	1.000		
		BET – Rad	6	3	.157	2.389	.714	7.987	.151	3.224	.652	15.943
		MXT + Rad	15	7	.044	2.378	1.023	5.527	.329	1.833	.544	6.180
		MXT – Rad	13	4	.034	3.178	1.091	9.250	.027	4.198	1.176	14.991
keine		BET + Rad	58	17	.005	1.000			.003	1.000		
		BET – Rad	15	8	.027	2.651	1.117	6.290	.128	2.360	.782	7.121
		MXT + Rad	15	7	.214	1.766	.720	4.334	.042	.229	.055	.951
		MXT – Rad	26	17	.001	3.418	1.702	6.865	.105	2.052	.861	4.888

* adjustiert für folgende Faktoren: Alter bei Diagnose, Begleiterkrankung (Charlson-Index), Seitenlokalisierung, Stadium, Grading, Lymphgefäßinvasion, Veneninvasion, Ki-67, Nodalstatus, primäre Chemotherapie

** keine Konvergenz des Modells

In den Subgruppen zur Chemotherapie zeigte sich in der Gruppe der Adjuvanz ein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben der brusterhaltenden Therapie ohne Bestrahlung im Vergleich zur BET mit Bestrahlung sowohl univariabel (HR 5.592, 95%-KI: 2.332 – 13.409; $p = <.001$), als auch multivariabel (HR 5.493, 95%-KI: 1.848 – 16.326; $p = .002$).

Die Subgruppe der neoadjuvanten Chemotherapie wies univariabel eine hochsignifikante Hazard Ratio von 3.535 (95%-KI: 1.842 – 6.787; $p = <.001$) der Mastektomie mit Bestrahlung auf. Diese Tendenz persistierte weiterhin stark signifikant auch in der multivariablen Cox-Regressionsanalyse (HR 4.199, 95%-KI: 1.857 – 9.496; $p = .001$). Bei Unterteilung der NACT nach Erreichen der histopathologischen Komplettremission wies die Subgruppe der NACT mit Erreichen der pCR univariabel ein sehr ähnliches Bild wie die Analyse der gesamten NACT nach Gesamtüberleben auf. In der Subgruppe der NACT ohne Erreichen der pCR konnte auch eine multivariable Analyse durchgeführt werden. Diese zeigte allerdings nur ein signifikantes Ergebnis bei der MXT – Radiatio mit einer HR von 4.198 (95%-KI: 1.176 - 14.911; $p = .027$) im Vergleich zur Referenzgruppe.

In der Subgruppe ohne Chemotherapie zeigte sich in der multivariablen Analyse knapp signifikant ein Vorteil der Mastektomie mit Bestrahlung gegenüber der BET mit Bestrahlung (HR .229, 95%-KI: .055 - .951; $p = .042$).

3.6.3 Subgruppenanalysen des rezidivfreien Überlebens nach Therapiegruppen Operation und Radiatio

Zuletzt wurde das rezidivfreie Überleben in den definierten Subgruppen nach Kombinationsvariable betrachtet. Bei den nodalnegativen Patientinnen zeigte sich ähnlich den Analysen zum Gesamtüberleben ein signifikanter Unterschied der BET + Radiatio im Vergleich zur BET ohne Bestrahlung und zur Mastektomie ohne Bestrahlung. Hier präsentierte die univariable Cox-Regressionsanalyse der BET - Radiatio eine Hazard Ratio von 5.918 (95%-KI: 3.086 – 11.347; $p = <.001$), in der multivariablen Analyse blieb das Ergebnis hochsignifikant mit einer HR von 4.593 (95%-KI: 2.064 – 10.223; $p = <.001$). Auch bei der Mastektomie ohne Bestrahlung zeigte sich hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens bei den nodalnegativen Patientinnen im Vergleich zur BET + Radiatio sowohl univariabel (HR 3.263, 95%-KI: 1.947 – 5.469; $p = <.001$), als auch multivariabel (HR 2.331, 95%-KI: 1.297 – 4.190; $p = .005$) ein Nachteil. Die Mastektomie mit Bestrahlung wies bei den nodalnegativen Patientinnen keinen signifikanten Unterschied zur brusterhaltenden Therapie mit Bestrahlung auf.

In der Subgruppe der nodalpositiven Patientinnen zeigte sich ein ähnliches Bild wie bei den analogen Analysen zum Gesamtüberleben: bereits in der univariablen Cox-

Regressionsanalyse zeigten sich Nachteile in Form von hochsignifikanten Hazard Ratios für die BET und Mastektomie ohne Bestrahlung, sowie für die Mastektomie mit Bestrahlung. Diese Tendenzen blieben auch in der multivariablen Analyse erhalten. Die Gruppe der BET ohne Bestrahlung zeigte eine weiter stark signifikante Hazard Ratio von 3.690 (95%-KI: 1.650 – 8.251; $p = .001$), die Mastektomie ohne Bestrahlung blieb knapp signifikant mit einer HR von 1.780 (95%-KI: 1.025 – 3090; $p = .041$). Auch die Gruppe der Mastektomie ohne Radiatio zeigte hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens einen signifikanten Nachteil (HR 2.428, 95%-KI: 1.140 – 5.170; $p = .021$) gegenüber der brusterhaltenden Therapie mit Bestrahlung. Tabelle 19 bietet eine Übersicht der Subgruppenanalyse zum rezidivfreien Überleben.

Tabelle 19: Subgruppenanalysen des rezidivfreien Überlebens nach Operationsverfahren/Radiatio

Variable	Sub- gruppen	Kombina- tionsvariable	N	E- vent	Univariable Cox-Regression				Multivariable Cox-Regression*			
					p	HR	Unteres 95%-KI	Oberes 95%-KI	p	HR	Unteres 95%-KI	Oberes 95%-KI
Nodalstatus	N1+	BET + Rad	166	57	<.001	1.000			.003	1.000		
		BET – Rad	14	10	<.001	4.092	2.073	8.076	.001	3.690	1.650	8.251
		MXT + Rad	44	26	.001	2.215	1.387	3.535	.041	1.780	1.025	3.090
		MXT – Rad	21	12	<.001	3.212	1.715	6.015	.021	2.428	1.140	5.170
NO		BET + Rad	385	63	<.001	1.000			<.001	1.000		
		BET – Rad	22	11	<.001	5.918	3.086	11.347	<.001	4.593	2.064	10.223
		MXT + Rad	16	1	.252	.315	.044	2.276	.090	.162	.020	1.324
		MXT – Rad	51	19	<.001	3.263	1.947	5.469	.005	2.331	1.297	4.190
Chemo- therapie primär	ACT	BET + Rad	238	46	.005	1.000			.099	1.000		
		BET – Rad	12	6	<.001	4.851	2.054	11.453	.014	3.770	1.306	10.883
		MXT + Rad	21	5	.610	1.272	.505	3.205	.763	.855	.309	2.369
		MXT – Rad	22	4	.744	1.186	.426	3.301	.828	1.141	.349	3.734
NACT		BET + Rad	258	54	<.001	1.000			.006	1.000		
		BET – Rad	10	3	.310	1.826	.570	5.847	.490	1.593	.424	5.982
		MXT + Rad	25	15	<.001	3.819	2.148	6.789	.001	3.394	1.673	6.883
		MXT – Rad	24	7	.027	2.434	1.105	5.361	.112	2.167	.836	5.619
NACT + pCR		BET + Rad	132	15	<.001	1.000			.060	1.000		
		BET – Rad	4	0	.982				.939			
		MXT + Rad	10	8	<.001	16.696	6.810	40.932	.013	5.729	1.442	22.757
		MXT – Rad	11	2	.136	3.114	.700	13.845	.168	4.202	.545	32.384
NACT - pCR		BET + Rad	126	39	.122	1.000			.170	1.000		
		BET – Rad	6	3	.300	1.864	.574	6.047	.184	2.580	.638	10.426
		MXT + Rad	15	8	.059	2.084	.972	4.468	.202	1.923	.704	5.249
		MXT – Rad	13	5	.118	2.109	.827	5.379	.121	2.385	.794	7.161

keine	BET + Rad	58	21	<.001	1.000			<.001	1.000		
	BET – Rad	15	12	<.001	4.909	2.318	10.394	<.001	7.396	2.614	20.929
	MXT + Rad	15	7	.288	1.600	.672	3.808	.018	.198	.052	.756
	MXT – Rad	26	20	<.001	3.607	1.919	6.777	.056	2.440	.978	6.088

* adjustiert für folgende Faktoren: Alter bei Diagnose, Begleiterkrankung (Charlson-Index), Seitenlokalisierung, Stadium, Grading, Lymphgefäßinvasion, Veneninvasion, Ki-67, Nodalstatus, primäre Chemotherapie

In den Subgruppen der primären Chemotherapie wies innerhalb der adjuvant behandelten Patientinnen die Therapiegruppe der brusterhaltenden Therapie ohne Bestrahlung univariabel eine Hazard Ratio von 4.581 (95%-KI: 2.054 – 11.453; $p = <.001$) auf. In der multivariablen Analyse reduzierte sich diese Hazard Ratio auf noch signifikante 3.770 (95%-KI: 1.306 – 10.883; $p = .014$). Innerhalb der Neoadjuvanz zeigte sich ein signifikanter Unterschied im rezidivfreien Überleben in der Therapiegruppe der Mastektomie mit Bestrahlung im Vergleich zur BET mit Bestrahlung mit einer Hazard Ratio von 3.819 (95%-KI: 2.148 – 6.789; $p = <.001$) in der univariablen Analyse. Multivariabel reduzierte sich die Hazard Ratio auf 3.394 (95%-KI: 1.673 - 6.883; $p = 0.001$). Bei Unterteilung der NACT nach Erreichen der pCR spiegelte die Subgruppe der NACT + pCR sowohl univariabel, als auch multivariabel die Ergebnisse der gesamten Neoadjuvanz wider. Die Therapiegruppen der Subgruppe NACT – pCR wiesen im rezidivfreien Überleben keine signifikanten Unterschiede auf. Innerhalb der Subgruppe der Patientinnen, die keine Chemotherapie erhielten, zeigten sich in der univariablen Analyse hochsignifikante Ergebnisse bei der BET und der Mastektomie jeweils ohne Bestrahlung. In der multivariablen Analyse verlor sich die Signifikanz in der Therapiegruppe der Mastektomie ohne Radiatio, die BET ohne Radiatio zeigte eine unverändert hoch signifikante Hazard Ratio von 7.396 (95%-KI: 2.614 - 20.929; $p = <.001$). Die Mastektomie mit Bestrahlung zeigte einen signifikanten Vorteil gegenüber der BET mit Bestrahlung (HR .198, 95%-KI: .052 – .756; $p = .018$) im rezidivfreien Überleben bei den Patientinnen ohne Chemotherapie.

3.7 Zusammenfassung der Ergebnisse sowie Studienübersicht

In Tabelle 20 findet sich eine Übersicht über die Ergebnisse der uni- und multivariablen Cox-Regressionsanalysen der 724 Patientinnen für Gesamtüberleben, rezidivfreies Überleben und Lokalrezidivrate jeweils nach Operationsverfahren BET oder Mastektomie und nach Therapiekombinationsgruppen aus Operationsverfahren und Radiatio. Ebenso aufgeführt sind Anzahl der jeweiligen Ereignisse, Gruppengröße, sowie die Schätzer der 5-Jahres-Raten nach Kaplan-Meier.

Tabelle 20: Zusammenfassung der Ergebnisse der Kaplan-Meier-Analysen sowie der uni- und multivariablen Cox-Regressionen nach Operationsverfahren allein und Therapiekombinationsgruppen mit Operationsverfahren/Radiatio

					Univariable Cox-Regression				Multivariable Cox-Regression			
		N	Ereignis	5-Jahr- %	p	Unteres		Oberes	p	Unteres		Oberes
Variable						95%-KI	95%-KI	95%-KI		95%-KI	95%-KI	95%-KI
Gesamtüberleben												
BET oder Mastektomie	BET	591	111	79,6%	1.000				1.000			
	MXT	133	51	55,0%	<.001	2.621	1.880	3.655	.283	1.254	.830	1.896
Therapiegruppen OP/Rad	BET + Rad	554	94	81,3%	<.001	1.000			<.001	1.000		
	BET - Rad	37	17	51,2%	<.001	4.169	2.476	7.019	<.001	2.842	1.583	5.103
	MXT + Rad	61	24	58,0%	<.001	2.617	1.670	4.100	.190	1.425	.839	2.421
	MXT - Rad	72	27	52,5%	<.001	3.395	2.208	5.219	<.001	2.954	1.811	4.817
Rezidivfreies Überleben												
BET oder Mastektomie	BET	591	142	74,3%	1.000				1.000			
	MXT	133	58	50,6%	<.001	2.369	1.744	3.219	.980	1.005	.679	1.488
Therapiegruppen OP/Rad	BET + Rad	554	121	76,9%	<.001	1.000			<.001	1.000		
	BET - Rad	37	21	31,3%	<.001	4.711	2.949	7.525	<.001	3.350	1.998	5.618
	MXT + Rad	61	27	54,3%	<.001	2.408	1.586	3.658	.333	1.271	.783	2.063
	MXT - Rad	72	31	47,2%	<.001	3.009	2.025	4.473	<.001	2.395	1.540	3.724
Lokalrezidivrate												
BET oder Mastektomie	BET	591	49	10,5%	1.000				1.000			
	MXT	133	15	13,2%	<.001	2.142	1.508	3.044	.966	1.010	.646	1.578
Therapiegruppen OP/Rad	BET + Rad	554	40	9,3%	<.001	1.000			.032	1.000		
	BET - Rad	37	9	31,1%	<.001	5.283	2.552	10.938	.007	3.225	1.388	7.495
	MXT + Rad	61	7	12,0%	.167	1.762	.789	3.935	.593	.780	.313	1.942
	MXT - Rad	72	8	14,6%	.049	2.150	1.004	4.602	.337	1.523	.645	3.599

*adjustiert für folgende Faktoren: Alter bei Diagnose, Begleiterkrankung (Charlson-Index), Seitenlokalisation, Stadium, Grading, Lymphgefäßinvasion, Veneninvasion, Ki-67, Nodalstatus, primäre Chemotherapie

Im Vergleich der Operationsverfahren allein war die Tendenz der Unterlegenheit der Mastektomie gegenüber der BET aus den univariablen Analysen in allen drei Endpunkten multivariabel nicht mehr nachzuweisen. Bei Betrachtung der Therapiekombinationsgruppen aus Operationsverfahren und Radiatio zeigten sich jedoch bei den Endpunkten des Gesamtüberlebens und des rezidivfreien Überlebens multivariabel hochsignifikante Unterlegenheiten beider Operationsverfahren jeweils ohne Radiatio. Zwischen der BET mit Radiatio und Mastektomie mit Radiatio bestand kein signifikanter Unterschied. Die Lokalrezidivrate wies kein derartiges Muster auf, ausschließlich die Gruppe der BET ohne Radiatio zeigte in der multivariablen Cox-Regressionsanalyse einen Nachteil gegenüber der Referenzgruppe BET + Radiatio. Zu den Subgruppenanalysen des Nodalstatus (s. Tabellen 17, 18, 19) als Indikation zur Radiatio bei Mastektomie lässt sich zusammenfassend sagen, dass bei den Endpunkten Gesamtüberleben und rezidivfreies Überleben alle Hazard Ratios aus den multivariablen Analysen zugunsten der Referenzgruppe BET + Radiatio ausfielen. Nur bei den nodalnegativen Patientinnen, die eine Mastektomie sowie Bestrahlung erhielten, zeigte sich bei den beiden Endpunkten kein signifikantes Ergebnis, die Tendenz lag jedoch zugunsten der MXT + Radiatio.

Zur therapieassoziierten Variable der primären Chemotherapie in den Subgruppenanalysen (s. Tabellen 17, 18, 19) kann Folgendes zusammenfassend gesagt werden: In der Subgruppe der Adjuvanz wies ausschließlich die BET - Radiatio im Vergleich ein signifikant schlechteres Ergebnis im Gesamtüberleben und rezidivfreien Überleben auf. Die neoadjuvant behandelten Patientinnen zeigten multivariabel bei allen drei Endpunkten signifikant schlechtere Ergebnisse für die MXT + Radiatio im Vergleich zur BET + Radiatio. Diese Tendenz war auch bei der MXT – Radiatio beim Gesamtüberleben zu sehen, zeigte aber keine Signifikanz. Die Subgruppe, die keine Chemotherapie erhalten hatte, wies konstant bei allen Endpunkten multivariabel einen signifikanten Vorteil der Mastektomie mit Radiatio auf. Bei der Lokalrezidivrate und dem rezidivfreien Überleben war parallel ein signifikanter Nachteil der BET ohne Bestrahlung im Vergleich zur BET mit Bestrahlung multivariabel zu sehen.

Tabelle 21 zeigt eine Studienübersicht der Lokalthérapien beim triple-negativen Mammakarzinom nach den in den Methoden erläuterten Kriterien zur systematischen Literatursuche. Die einzelnen Studien werden im nachfolgenden Kapitel besprochen.

Tabelle 21: Aktuelle Studien zur lokalen Therapie des triple-negativen Mammakarzinoms

Studie und Studiendesign	Patientinnenanzahl	Kollektiv TNBC	Lokale Therapie	Lokalrezidivrate/ LRR*	Gesamtüberleben*	Rezidivfreies Überleben*
<u>Abdulkarim 2011 (37)</u> Retrospektive Studie Single-center	768	T1-3, N0-3	BET + Rad vs. MXT – Rad BET + Rad vs. MXT + Rad	<u>LRR</u> : HR: 3.44 (95% KI: 2.04-5.80; $p = <.001$) <u>LRR</u> : HR: 0.72 (95% KI: 0.36-1.43; $p = .341$)	HR: 1.31 (95% KI: 0.81-1.92; $p = .3267$) HR: 0.87 (95% KI: 0.55-1.40; $p = .5744$)	k.A.
<u>Chen 2017 (35)</u> Retrospektive Studie SEER	11 514	T1-3, N0-3	MXT vs. BET + Rad (MXT 30% + Rad)	k.A.	HR 0.579 (95% KI 0.488-0.687; $p = <.001$)	k.A.
<u>Guo 2021 (38)</u> Retrospektive Studie SEER	13 262	T1-4, N0-3	BET + Rad vs. MXT – Rad BET + Rad vs. MXT + Rad	k.A.	HR 1.57 (95%KI: 1.40–1.77; $p = <.001$) HR 1.28 (95%KI: 1.12–1.46; $p = <.001$)	k.A.
<u>Kim 2018 (39)</u> Retrospektive Studie KROG	320	T1-2, N1	BET + Rad vs. MXT - Rad	5-J-%: 2,9% vs. 4,7%; $p = 0.404$	5-J-%: 95.0% vs. 87.8%, $p=0.010$	5-J-%: 89.5% vs. 80.4% $p = 0.018$
<u>Kindts 2017 (40)</u> Retrospektive Studie Single-center	439	T1-4, N0-3	MXT – Rad vs. BET + Rad MXT – Rad vs. MXT + Rad	HR 1.35 (95%KI: 0.56-3.25; $p = .499$) HR 4.45 (95%KI: 1.26-15.69; $p = 0.020$)	k.A.	k.A.
<u>Li 2019 (36)</u> Retrospektive Studie SEER	14 910	T1-2, N0	MXT – Rad vs. BET + Rad MXT – Rad vs. MXT + Rad	k.A.	HR 0.717 (95% KI 0.639-0.803; $p = <.001$) HR 1.391 (95% KI 1.093-1.771; $p=.007$)	k.A.
<u>O'Rorke 2016 (17)</u> Metaanalyse 12 Studien	5507	T1-4, N0-3	MXT – Rad vs. BET + Rad MXT – Rad vs. MXT + Rad	<u>LRR</u> : HR 0.61 (95%KI 0.41–0.90) <u>LRR</u> : HR 0.62 (95%KI 0.44–0.86)	HR 0.56 (95%KI 0.36–0.88) HR 1.12 (95%KI 0.75–1.69)	k.A.
<u>Saifi 2022 (41)</u> Retrospektive Studie SEER	12 761	T1-2, N0	BET + Rad vs. MXT - Rad	k.A.	PSW**: HR 1.5 (95%KI 1.33–1.73; $p = <.001$)	k.A.
<u>Wang 2019 (42)</u> Retrospektive Studie SEER	5588	T1-2, N0-1	BET + Rad vs. MXT – Rad BET + Rad vs. MXT + Rad	k.A.	PSW**: HR 1.719 (95%KI 1.489–1.985; $p = <.001$) PSW**: HR 1.356 (95%KI 1.165–1.578; $p = <.001$)	k.A.

<u>Wang 2013 (43)</u> Metaanalyse 22 Studien	4364 (15 312 gesamt)	k.A.	MXT vs. BET (MXT ca. 21% + Rad) (BET ca. 97% + Rad)	RR 0.75 , 95%KI: 0.65-0.87; $p = < 0.0001$),	k.A.	k.A.
<u>Wang 2011 (44)</u> Prospektive Studie Randomisiert- kontrolliert, multizentrisch	681	T1-2, N0-2	MXT – Rad vs. MXT + Rad	k.A.	HR 0.79 (95%KI: 0.74- 0.97; $p = 0.03$)	HR 0.77 (95%KI 0.72, 0.98; $p = 0.02$)
<u>Zumsteg 2013 (34)</u> Retrospektive Studie Single-center	646	T1-2, N0	MXT – Rad vs. BET + Rad	<u>LRR</u> : HR 1.44 (95%KI 0.71– 2.92; $p = 0.31$)	HR 1.09 (95%KI 0.63– 1.87; $p = 0.76$)	HR 1.25 (95%KI 0.8–1.93; $p = 0.33$)
Vorliegende Arbeit Retrospektive Studie Multizentrisch Populationsbasiert	724	T1-4, N0-3	BET + Rad vs. MXT – Rad BET + Rad vs. MXT + Rad	HR 1.523 (95%KI .645- 3.599; $p = .337$) HR .780 (95%KI .313-1.942; $p = .593$)	HR 2.954 (95%KI 1.811- 4.817; $p = < .001$) HR 1.425 (95%KI .839- 2.421; $p = .190$)	HR 2.395 (95%KI 1.540- 3.724; $p = < .001$) HR 1.271 (95%KI .783- 2.063; $p = .333$)

* Ergebnis einer, wenn möglich, multivariablen Cox-Regressionsanalyse oder 5-Jahres-Prozent des jeweiligen Endpunkts

** PSW= Propensity Score Weighting

4 Diskussion

4.1 Beantwortung der Forschungsfragen im Kontext der aktuellen Literatur

Die lokalen und systemischen Therapiemaßnahmen beim Mammakarzinom sind seit Jahrzehnten Fokus zahlreicher Studien, die der Weiterentwicklung und Kontrolle dieser Behandlungen dienen. Die Datenlage zum Subtyp des triple-negativen Mammakarzinoms stellt sich jedoch auch in der heutigen Zeit spärlich dar, insbesondere fehlen Ergebnisse zur Langzeitsicherheit der gegenwärtigen Therapien, welche immer häufiger neoadjuvante Chemotherapie (NACT) beinhalten.

Einen aktuellen Stand der Forschung zu den Lokaltherapien bestehend aus den Operationsverfahren brusterhaltende Therapie (BET) und Mastektomie (MXT) sowie der Radiatio (Rad) bei Patientinnen mit triple-negativem Mammakarzinom (TNBC) zeigt Tabelle 21. Wie hier erkennbar, handelt es sich in vielen Fällen um registerbasierte Studien. Das Design war bis auf eine Ausnahme durchgehend retrospektiv. Die bisher existenten Studien weisen widersprüchliche Ergebnisse auf und nur wenige Arbeitsgruppen inkludierten die Lokal- oder lokoregionäre Rezidivrate als Endpunkt.

In der vorliegenden retrospektiven Kohortenstudie wurde der Einfluss des Operationsverfahrens mit und ohne Radiatio auf die Lokalrezidivrate, das Gesamtüberleben und das rezidivfreie Überleben untersucht. Die Studie umfasste 724 Patientinnen, die zwischen 2010 und 2018 mit einem invasiven triple-negativen Mammakarzinom diagnostiziert wurden. Es ergab sich ein hochsignifikanter Vorteil der BET + Radiatio gegenüber beiden Operationsverfahren ohne Bestrahlung für das Gesamtüberleben und das rezidivfreie Überleben sowohl in univariablen ($p = <0.001$; $p = <0.001$) als auch in multivariablen Analysen ($p = <0.001$; $p = <0.001$).

Im Gegensatz dazu gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Operationsverfahren bezüglich der Lokalrezidivrate, lediglich die BET - Radiatio zeigte einen Nachteil gegenüber der BET + Radiatio im Vergleich der Therapiegruppen (univariabel $p = <0.001$, multivariabel $p = 0.007$). In der Subgruppe der Neoadjuvanz zeigte sich eine signifikante Überlegenheit der BET + Radiatio gegenüber der MXT + Radiatio in allen drei Endpunkten.

Die kanadische single-center Studie von Abdulkarim et al. (2011) konnte bei TNBC die MXT ohne Radiatio im Vergleich zur BET mit Radiatio in der multivariablen Cox-Regressionsanalyse als unabhängigen Prädiktor für eine erhöhte lokoregionäre Rezidivrate (LRR) identifizieren. Signifikante Ergebnisse zeigten sich jedoch nur in der Subgruppe T1-2N0 (N=468). Die MXT mit Bestrahlung erwies sich als gleichwertig zur BET in Bezug auf die LRR, die Autor:innen postulierten prospektive Studien zur Evaluation der adjuvanten Radiatio nach MXT. Das Gesamtüberleben als Endpunkt wies keine signifikanten Unterschiede auf. Allerdings fehlten Angaben zum postoperativen Resektionsstatus und insbesondere in der Gruppe der T1-2N0 erhielten nur 35% der Patientinnen überhaupt eine Chemotherapie, sodass eine Erhöhung der LRR in der Studienpopulation als Folge in Erwägung gezogen werden muss. (37)

Ein ähnliches Bild zur LRR ergab sich in der Metaanalyse von O'Rorke et al. (2016), die sich auf den Effekt der adjuvanten Radiotherapie nach Lokalthherapiegruppen bei TNBC Patientinnen fokussierte. Sie inkludierte zwölf Studien, darunter Abdulkarim et al., Wang, Shi et al. und Zumsteg et al. Die gepoolte Hazard Ratio der lokoregionären Rezidivrate zeigte einen signifikanten Vorteil der BET + Radiatio gegenüber beiden Mastektomiegruppen. Im Gesamtüberleben erwies sich die BET + Radiatio als besser als die MXT ohne Bestrahlung. Zur MXT + Radiatio konnte kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben gefunden werden. Hier stimmen die Autor:innen mit der Interpretation überein, dass kein Unterschied zwischen den Operationsmethoden besteht, solange eine adjuvante Bestrahlung stattfindet, wie auch in der vorliegenden Arbeit vermutet. Anders als in der vorliegenden Arbeit zeigte sich dieser Unterschied zwischen den Therapiegruppen jedoch auch bei der LRR, nicht nur im Gesamtüberleben und im rezidivfreien Überleben. Dies könnte darin begründet sein, dass die sechs Studien, die sich laut O'Rorke et al. für den Vergleich zwischen BET und MXT + Rad anhand der LRR eigneten, sowohl zum Teil sehr geringe TNBC Kollektivgrößen aufwiesen, als auch Behandlungen aus den Jahren 1999-2010 auswerteten. Dass sich seitdem relevante Fortschritte in der Technik und damit Sicherheit und Präzision der Operationsmethoden ergeben haben, darf nicht außer Acht gelassen werden. (17)

Eine weitere Metaanalyse aus 22 Studien von Wang, Xie et al. (2013) hatte zum Ziel, die onkologische Sicherheit der BET auch für TNBC Patientinnen nach Rezidivraten zu bewerten. Auch wenn das Ergebnis der lokoregionären und distanten Rezidivraten

deutlich zum Vorteil der BET gegenüber der Mastektomie gereichte, wurde innerhalb beider Gruppen nicht nach Erfolgen einer Bestrahlung unterteilt. Zusätzlich war die Information, ob eine Bestrahlung stattgefunden hatte, nicht in jeder eingeschlossenen Studie verfügbar. Die Autor:innen postulierten weitere prospektive Studien zur Evaluation der Rolle der adjuvanten Radiatio bei TNBC. (43)

Drei weitere Studien zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen BET und MXT beim Endpunkt LRR. Eine belgische single-center Studie von Kindts et al. (2017) zeigte eine signifikant höhere lokoregionäre Rezidivrate bei der Gruppe der Mastektomie ohne Radiatio im Vergleich zur MXT + Radiatio, jedoch keinen Unterschied zur BET. Im Brustkrebs-spezifischen Überleben erwiesen sich BET + Rad und MXT + Rad ebenso als überlegen. Die Autor:innen schlossen jedoch andere histologische Subtypen nur in einer Subgruppenanalyse aus und konnten so kein pathologisch homogenes Bild für ihr Auswertekollektiv kreieren. Ebenso wurden R1-resezierte Patientinnen und in situ Karzinome nicht ausgeschlossen, anders als in der vorliegenden Arbeit. (40)

Kim et al. (2018) untersuchten lokalrezidivfreies Überleben, rezidivfreies Überleben und Gesamtüberleben zwischen BET+ Rad und MXT – Rad in einem T1-2N1 TNBC Kollektiv, bestehend aus zwei retrospektiven multizentrischen Studien. Aufgrund der Überlegenheit der brusterhaltenden Therapie mit Radiatio im Gesamt- und rezidivfreien Überleben forderten die Autor:innen eine Erwägung von Radiotherapie bei den post-Mastektomie Patientinnen auch in frühen Stadien. Allerdings muss die geringe Kollektivgröße mit Auswirkungen auf die Teststärke bedacht werden. (39)

Zumsteg et al. (2013) untersuchten in einer single-center Studie die lokoregionäre Rezidivrate, die Metastasierungsrate, die kumulative Rezidivrate und das Gesamtüberleben bei T1-2N0 TNBC Patientinnen, die entweder eine BET mit Bestrahlung oder eine Mastektomie ohne Bestrahlung erhalten hatten. Wie in der vorliegenden Arbeit zeigten sich keine Unterschiede der Lokalthherapiegruppen in Bezug auf die LRR. Allerdings konnte auch keinerlei Signifikanz bei den anderen Endpunkten, wie zum Beispiel dem Gesamtüberleben, festgestellt werden. Diese Studie ist eine der wenigen, die den BRCA-Status ihrer Patientinnen inkludierten. Indes kann aufgrund des single-center Studiendesigns die externe Validität nicht garantiert werden. (34)

Die sogenannte SEER-Datenbank (Surveillance, Epidemiology and End Results) des Nationalen Krebsinstituts der USA dient fünf der im Folgenden aufgeführten Studien als Grundlage zur Untersuchung der Lokalthherapie bei triple-negativen Mammakarzinomen. Information über das Auftreten von Rezidiven steht in dieser Datenbank nicht zur Verfügung, sodass dieser relevanter Endpunkt zur Evaluation der onkologischen Sicherheit der Operationsmethoden und der Bestrahlung entfällt. Die so verbleibenden Überlebensanalysen zeigten in allen fünf Studien einen signifikanten Vorteil der brusterhaltenden Therapie (BET) gegenüber der Mastektomie (MXT).

Chen et al. (2017) unterteilten allerdings in ihrer Arbeit die Gruppe der Mastektomie nicht weiter nach Erfolgen einer Radiatio, sodass nach eigener Schlussfolgerung der Einfluss der Radiatio mit einem geringen Anteil von knapp 30% innerhalb der mastektomierten Gruppe für den Erfolg der BET verantwortlich sein könnte. (35)

Bei den 13 262 TNBC Patientinnen der SEER-Studie von Guo et al. (2021) zeigte sich die BET + Rad den beiden Gruppen der Mastektomie im Gesamtüberleben und Brustkrebs-spezifischen Überleben überlegen. Die MXT + Rad wies gegenüber der MXT – Rad einen Vorteil auf. Wenn die Risikokonstellation Alter <55, T4 oder N2-3 auftrat, gab es keinen Unterschied zwischen den beiden Operationsmethoden, solange eine Radiatio erfolgte. (38)

Die weiteren drei registerbasierten Studien untersuchten alle ausschließlich frühe Stadien von TNBC. Die Studie von Li et al. (2019) beinhaltete nur Patientinnen ohne Lymphknotenbefall und zeigte wiederum einen hochsignifikanten Vorteil der BET + Radiatio gegenüber der MXT – Radiatio. (36)

Eine weitere Analyse der SEER Datenbank von Wang, Di Sun et al. (2019), die nur frühe Stadien einfasste, ergab eine Überlegenheit der BET + Rad sowohl in Cox-Regressionsanalysen, als auch nach Propensity Score Gewichtung (PSW) der Mastektomie mit und ohne Radiatio gegenüber im Gesamtüberleben und Brustkrebs-spezifischen Überleben. Demnach sei auch die onkologische Sicherheit der brusterhaltenden Therapie für frühe Stadien von TNBC gegeben und adjuvante Radiotherapie habe einen positiven Effekt auf die Prognose. (42)

Die aktuellste Studie der SEER-Datenbank von Saifi et al. (2022) untersuchte 12 761 TNBC Patientinnen in frühen Stadien und analysierte Unterschiede zwischen brusterhaltender Therapie mit und Mastektomie ausschließlich ohne Bestrahlung. Um Selektionsverzerrungen zu reduzieren, wandten Saifi et al. ebenfalls Propensity Score Matching an. Ihre Analysen ergaben für die BET + Rad einen Vorteil im Gesamt- und

im Brustkrebs-spezifischen Überleben, auch nach Elimination der Patientinnen, die keine Chemo erhalten hatten. Der Effekt der Operationsmethode konnte jedoch durch die zu vergleichenden Gruppen nicht von dem der Radiotherapie getrennt werden. (41)

Auch wenn die Datenlage nicht gleichförmig in eine Richtung weist, scheint in aktuellen Studien die onkologische Sicherheit der brusterhaltenden Therapie immer wieder bestätigt. Auch in der vorliegenden Arbeit zeigten sich die Operationsmethoden gleichwertig in Bezug auf die drei Endpunkte, solange eine Bestrahlung erfolgte.

Vielmehr sollte nach den vorliegenden Ergebnissen die Indikation zur Strahlentherapie bei TNBC in den Fokus genommen werden.

Die prospektive randomisiert-kontrollierte Studie von Wang, Shi et al. (2011) zielte darauf ab, den Effekt der adjuvanten Radiatio bei mastektomierten TNBC Patientinnen in frühen Stadien mit adjuvanter Chemotherapie anhand von rezidivfreiem Überleben und Gesamtüberleben zu bewerten. Dies wurde ausschließlich durch Kaplan-Meier-Überlebenskurven und Log-rank-Tests gewährleistet. Die Gruppe, die Bestrahlung erhielt, zeigte erhöhtes rezidivfreies Überleben und Gesamtüberleben. Auch wenn die Studie schon älteren Datums ist und keinen Vergleich mit brusterhaltender Therapie beinhaltet, zeigt sich hier wiederum ein Hinweis auf den positiven Effekt von Strahlentherapie nach Mastektomie, sogar in frühen Stadien von TNBC. (44)

In der vorliegenden Arbeit konnte in den Therapiegruppen aus Operationsmethode und Bestrahlung für die Endpunkte Gesamtüberleben und rezidivfreies Überleben ein hochsignifikanter Vorteil der BET + Bestrahlung gegenüber BET und MXT ohne Bestrahlung festgestellt werden. Dies impliziert, dass das Erfolgen der Bestrahlung bei triple-negativen Mammakarzinomen einen relevanten Überlebensvorteil sowie einen positiven Einfluss auf die kumulative Rezidivrate birgt. Um dies zu bestätigen, sollten große, prospektive Studien durchgeführt werden, die den Wert der adjuvanten Radiatio in TNBC Kollektiven untersuchen, insbesondere nach Mastektomie. Dies wird auch in vielen der genannten Studien gefordert. (17,37,43) Da in der Gruppe der triple-negativen Mammakarzinome vermehrt jüngere Patientinnen mit BRCA-Mutation betroffen sind und diese genetische Konstellation zu erhöhter Radiosensitivität führen könnte, sollte idealerweise der BRCA-Status der Patientinnen registriert werden, um diesen Effekt unabhängig vom Rezeptorstatus beurteilen zu können. (45,46)

Die vorliegende Arbeit ist eine von bisher wenigen, die die Auswirkungen der Lokalthherapie nach neoadjuvanter Chemotherapie auf TNBC untersucht. In der Subgruppenanalyse zeigte sich in allen drei Endpunkten Gesamtüberleben, rezidivfreies Überleben und Lokalrezidivrate ein signifikant besseres Ergebnis für die BET + Rad als für die MXT + Rad. Die Mastektomie ohne Bestrahlung erscheint gleichwertig. Dies steht im Gegensatz zu einer Metaanalyse mehrerer randomisierter Studien zu frühem Brustkrebs aus den Jahren 1983-2002, bei der nach NACT ein höheres Lokalrezidivrisiko feststellbar war als nach Adjuvanz. Der eigenen Interpretation der Autor:innen nach könnte die erschwerte Operabilität nach NACT insbesondere bei BET zu schlechteren lokalen Ergebnissen führen. Unterschiede im Überleben oder in der Metastasierungsrate zeigten sich nicht. Da es sich um Therapien handelte, die vor 2005 erfolgten, kamen die Autor:innen selbst zu dem Schluss, dass seitdem substantielle Verbesserungen in OP-Technik, histopathologischer Beurteilung und Strahlentherapie, sowie Effektivität der NACT Regime erfolgten, die die Aktualität der Daten mindern. (47) Zudem inkludierte die Forschungsgruppe zwei Studien, in denen die Patientinnen nach Ansprechen auf die NACT auf die Operation gänzlich verzichten konnten. Des Weiteren erlauben diese Daten keine Differenzierung des Rezeptorstatus, sodass keine eindeutige Aussage zu TNBC getroffen werden kann.

Dass auch TNBC Patientinnen nach NACT vermehrt brusterhaltend therapiert werden können, ist nur einer von vielen Gründen, warum das neoadjuvante Schema immer mehr an Relevanz gewinnt. (48) Auch Evaluation der Effektivität der Chemotherapie anhand des noch darstellbaren Tumors bietet einen großen Vorteil.

TNBC Patientinnen, die nach Neoadjuvanz pCR erreichen, haben eine signifikant bessere Prognose. (49,50) In der vorliegenden Arbeit konnte bestätigt werden, dass im Therapiegruppenvergleich nach Subgruppen der Chemotherapie insbesondere die Gruppe der NACT + pCR profitierte. Dass eine hohe Effektivität der Systemtherapie mit einem Ermöglichen einer brusterhaltenden Operation in einem Verschieben des Operationsverhältnisses zugunsten der BET resultiert und diese Gruppe dann im Vergleich zur Mastektomie eine günstigere Prognose zeigt, sollte bei der Bewertung dieses Ergebnisses bedacht werden.

Die Resultate dieser Subgruppenanalysen nach Chemotherapie sollten zudem nur mit Vorsicht betrachtet werden, da innerhalb des Diagnosezeitraums des vorliegenden Kollektivs die Indikationsstellung zur und Gewichtung der NACT variierte. Dem wurde

durch Adjustierung nach Diagnosezeiträumen versucht entgegenzuwirken. Hier sind weitere, idealerweise prospektive Studien vonnöten, um die Auswirkungen der Lokaltherapie nach Neoadjuvanz bei TNBC genauer zu untersuchen.

4.2 Limitationen und Vorteile der vorliegenden Arbeit

Einen Nachteil dieser Studie stellt die beim retrospektiven Design mögliche Verzerrung insbesondere bei der Untersuchung der therapieabhängigen Ergebnisse zum Überleben und Rezidivrisiko durch nicht ausgeglichene Vergleichsgruppen dar. Diesem Bias wurde durch Einsatz von multivariablen Regressionsmethoden bestmöglich entgegengewirkt. In dieser Studie konnte hierbei für die folgenden potenziellen Confounder Alter bei Diagnose, Begleiterkrankung (Charlson-Index), Seitenlokalisation, Stadium, Grading, Lymphgefäßinvasion, Veneninvasion, Ki-67, Nodalstatus, primäre Chemotherapie adjustiert werden. Die Berücksichtigung weiterer typischer Confounder wie Diagnosestellung durch Screening-Untersuchung oder BRCA-Status ist in zukünftigen Studien zu postulieren.

Zu den Stärken dieser Studie zählt besonders die große Anzahl von 724 Patientinnen mit triple-negativem Mammakarzinom in multizentrischer Behandlung mit Populationsbezug. Aufgrund des niedrigen Anteils dieser Mammakarzinome existieren nur wenige Studien, die kein single-center-Studiendesign aufweisen, sodass die vorliegende Arbeit einen relevanten Beitrag zu diesem Thema darstellt. Zudem konnte die Lokalrezidivrate als wichtiger Endpunkt für die Bewertung von Operationsverfahren und Radiatio als Lokaltherapie bewertet werden, anders als beispielsweise in den TNBC Studien der SEER-Datenbank.

Ein weiterer Vorteil ist die Möglichkeit der Beurteilung einer routinemäßig durchgeführten neoadjuvanten Chemotherapie, die auch bei TNBC immer mehr an Bedeutung gewinnt.

Die Untersuchung kann außerdem als versorgungsnahe Bevölkerungsstudie dienen, da die Rekrutierung der Studienkohorte aus der Region Niederbayern und Oberpfalz erfolgte und somit ein direkter Bezug zur Versorgung der Karzinompatientinnen in der realen Welt hergestellt wird.

4.3 Schlussfolgerung

Die Daten der vorliegenden Arbeit zeigen bei Bestrahlung eine gleichwertige onkologische Sicherheit der Operationsverfahren der brusterhaltenden Therapie und der Mastektomie. Demnach unterstreichen sie die Relevanz der Einbeziehung der Radiatio in die Lokaltherapie beim triple-negativen Mammakarzinom. Ob diese Tumorbilologie sogar eine Indikationsstellung für eine Strahlentherapie darstellen sollte, ist weiterhin zu untersuchen. Die brusterhaltende Therapie kann insbesondere auch nach neoadjuvanter Systemtherapie sicher angewandt werden.

5 Zusammenfassung

Ziel: Die primäre operative Therapie für triple-negative Mammakarzinome umfasst die brusterhaltende Therapie (BET) und die Mastektomie (MXT). Während die Datenlage zu den anderen immunhistochemischen Typen des Mammakarzinoms ausführlicher ausfällt, gibt es nur spärlich Studien zum triple-negativen Subtyp, die die Langzeitergebnisse und damit die onkologische Sicherheit der Therapie belegen, insbesondere nach einer neoadjuvanten Chemotherapie. In dieser retrospektiven Kohortenstudie wurde der Einfluss des Operationsverfahrens mit und ohne Radiatio auf die Lokalrezidivrate, das Gesamtüberleben und das rezidivfreie Überleben untersucht.

Methoden: Die Studie umfasste 724 Patientinnen, die zwischen 2010 und 2018 mit einem triple-negativen Mammakarzinom diagnostiziert wurden und von denen 591 eine brusterhaltende Therapie und 133 eine Mastektomie erhielten. In der Gruppe der MXT erfolgte bei 61 Patientinnen eine Radiatio, 72 erhielten keine Bestrahlung. Die statistischen Analysen wurden mit IBM SPSS Statistics (Version 25) durchgeführt. Die angewandten Testverfahren bestanden aus Chi-Quadrat-Unabhängigkeits-Tests und Kaplan-Meier-Analysen mit Log-Rank-Tests sowie uni- und multivariablen Cox-Regressionsanalysen.

Ergebnisse: Es ergab sich ein hochsignifikanter Vorteil der BET + Radiatio gegenüber beiden Operationsverfahren ohne Bestrahlung für das Gesamtüberleben und das rezidivfreie Überleben sowohl in univariablen ($p = <0.001$; $p = <0.001$) als auch in multivariablen Analysen ($p = <0.001$; $p = <0.001$).

Im Gegensatz dazu gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Operationsverfahren bezüglich der Lokalrezidivrate, lediglich die BET - Radiatio zeigte einen Nachteil gegenüber der BET + Radiatio im Vergleich der Therapiegruppen (univariabel $p = <0.001$, multivariabel $p = 0.007$). In der Subgruppe der Neoadjuvanz zeigte sich eine signifikante Überlegenheit der BET + Radiatio gegenüber der MXT + Radiatio in allen drei Endpunkten.

Schlussfolgerung: Diese Arbeit weist darauf hin, dass Mastektomie und brusterhaltende Therapie beim triple-negativen Mammakarzinom eine mindestens gleichwertige onkologische Sicherheit bieten, sobald eine Radiatio erfolgt.

Nach einer neoadjuvanten Chemotherapie und einer Radiatio scheint die BET nicht nur gleichwertig, sondern der Mastektomie überlegen.

Summary

Objective: The primary operative therapy for triple-negative breast cancer includes breast-conserving therapy (BCT) and mastectomy (MXT). While data for other immunohistochemical types of breast cancer is often available, there is a lack of studies concerning the triple-negative subtype that prove the long-term results and thus the oncological safety of the treatment, especially after neoadjuvant chemotherapy. This retrospective cohort study examined the influence of surgical intervention with or without radiation treatment on local recurrence, overall survival and recurrence-free survival.

Methods: The study included 724 patients diagnosed with triple-negative breast cancer between 2010 and 2018, of whom 591 received breast-conserving therapy and 133 mastectomy. Within the group of MXT 61 women received radiation treatment and 72 did not. Statistical analyses were performed using IBM SPSS Statistics (version 25). The test procedures used were Chi-square independence test, Kaplan-Meier analysis including log-rank test and uni- and multivariable Cox-regression analysis.

Results: There was a highly significant advantage of BCT + Rad over both types of surgery without radiation treatment for overall survival and recurrence-free survival in both univariable ($p = <0.001$; $p = <0.001$) and multivariable analyses ($p = <0.001$; $p = <0.001$). In contrast no statistically significant difference between the types of surgery was found for the end point of local recurrence, merely the small group of BCT – Rad showed a disadvantage compared to MXT + Rad (univariable $p = <0.001$, multivariable $p = 0.007$). The subgroup analysis of neoadjuvant chemotherapy presented an advantage of BCT + Rad over MXT + Rad in all three end points.

Conclusion: This work provides evidence that when receiving radiation therapy both breast-conserving therapy and mastectomy offer at least equivalent oncological safety in triple-negative breast cancer.

After undergoing neoadjuvant chemotherapy and radiation BCT seems not only equivalent but superior to mastectomy.

6 Anhang

6.1 Abkürzungsverzeichnis

ACT	Adjuvante Chemotherapie
BET	Brusterhaltende Therapie
BMI	Body-Mass-Index
BRCA	BReast CAncer, Gene hereditärer Prädisposition
Ca.	Circa
ER	Estrogenrezeptor/ Östrogenrezeptor
Gy	Gray (Maßeinheit der Dosis ionisierender Strahlung)
Her2neu	Human epidermal growth factor receptor 2
HR	Hazard Ratio
ICD 10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10. Version
k.A.	keine Angabe
KI	Konfidenzintervall
Ki67 oder Ki-67	Proliferationsmarker
LRR	Lokoregionäre Rezidivrate
M	Fernmetastasierungsstatus
MXT	Mastektomie
N	Grundgesamtheit
N	Lymphknotenstatus
NACT	Neoadjuvante Chemotherapie
NTBC	non-triple-negative breast cancer = nicht triple-negativer Brustkrebs
p	Signifikanz
pCR	histopathologische Komplettremission
PR	Progesteronrezeptor
PSW	Propensity Score Weighting/Matching
pT	histopathologisch beurteilter Primärtumor
R	Resektionsstatus
Rad	Radiatio
SEER	Surveillance, Epidemiology and End Results Program (USA)

T

Tumorgröße

TNBC

triple-negative breast cancer = triple-negativer Brustkrebs

vs.

versus

6.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Staging des Mammakarzinoms nach TNM und UICC (6).....	7
Abbildung 2: Flow-Chart mit Ein- und Ausschlusskriterien.....	21
Abbildung 3: Operationsverfahren im Auswertekollektiv	22
Abbildung 4: Verteilung der Operationsverfahren über die Diagnosejahre	22
Abbildung 5: Altersverteilung des Auswertekollektivs bei Erstdiagnose	23
Abbildung 6: Therapiegruppen nach Operationsverfahren und Radiatio im Auswertekollektiv	26
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Überlebenskurve zur Überlebenswahrscheinlichkeit der Patientinnen nach brusterhaltender Therapie oder Ablatio mammae	29
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Überlebenskurve zur Überlebenswahrscheinlichkeit der Patientinnen nach Therapiegruppen OP/Radiatio	31
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Überlebenskurve zum rezidivfreien Überleben der Patientinnen nach brusterhaltender Therapie oder Ablatio mammae	35
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve zum rezidivfreien Überleben der Patientinnen nach Therapiegruppen aus OP/Radiatio	37
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven der Lokalrezidivrate der Patientinnen nach brusterhaltender Therapie oder Ablatio mammae	39
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven der Lokalrezidivrate nach Therapiegruppen aus OP/Radiatio	41

6.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Nachsorgeuntersuchungen beim Mammakarzinom (9).....	13
Tabelle 2: Altersverteilung der Patientinnen bei Erstdiagnose	23
Tabelle 3: Häufigkeitsverteilungen diverser Einflussfaktoren in Abhängigkeit vom Operationsverfahren.....	24
Tabelle 4: Häufigkeitsverteilungen diverser Einflussfaktoren in Abhängigkeit von den Therapiegruppen OP/Radiatio.....	27
Tabelle 5: Mittlere und mediane Follow-up-Zeit im Auswertekollektiv und nach Operationsverfahren.....	28
Tabelle 6: Patientinnenzahl und Anzahl des Ereignisses „Tod“ nach Operationsverfahren.....	28
Tabelle 7: Patientinnenzahl und Anzahl der Todesfälle nach Operationsverfahren/Radiatio	30
Tabelle 8: Ergebnisse der univariablen und multivariablen Cox-Regressionsanalysen mit dem Endpunkt Gesamtüberleben nach Kombinationsgruppen aus Operationsverfahren und Radiatio	32
Tabelle 9: Multivariable Cox-Regression für die Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben im Auswertekollektiv in der Auswertung nach der Kombinationsvariable OP-Gruppen und Radiatio.....	33
Tabelle 10: Patientinnenzahl und Anzahl der Ereignisse „Tod“ oder „Rezidiv“ nach Operationsverfahren.....	34
Tabelle 11: Patientinnenzahl und Anzahl der Ereignisse „Tod“ oder „Rezidiv“ nach Therapiegruppen.....	36
Tabelle 12: Ergebnisse der univariablen und multivariablen Cox-Regressionsanalysen mit dem Endpunkt rezidivfreies Überleben nach Kombinationsgruppen aus Operationsverfahren und Radiatio	38
Tabelle 13: Patientinnenzahl und Anzahl der Lokalrezidive nach Operationsverfahren	38
Tabelle 14: Patientinnenzahl und Anzahl der Lokalrezidive nach den Therapiegruppen OP/Radiatio	40
Tabelle 15: Ergebnisse der univariablen und multivariablen Cox-Regressionsanalysen mit dem Endpunkt Lokalrezidivrate nach Kombinationsgruppen aus Operationsverfahren und Radiatio	42

Tabelle 16: Uni- und multivariable Cox-Regression für die Lokalrezidivrate in den Subgruppen des Auswertekollektivs für die Mastektomie gegenüber der brusterhaltenden Therapie (Referenz)	42
Tabelle 17: Subgruppenanalysen der Lokalrezidivrate nach Operationsverfahren/Radiatio	44
Tabelle 18: Subgruppenanalysen des Gesamtüberlebens nach Operationsverfahren/Radiatio	46
Tabelle 19: Subgruppenanalysen des rezidivfreien Überlebens nach Operationsverfahren/Radiatio	48
Tabelle 20: Zusammenfassung der Ergebnisse der Kaplan-Meier-Analysen sowie der uni- und multivariablen Cox-Regressionen nach Operationsverfahren allein und Therapiekombinationsgruppen mit Operationsverfahren/Radiatio	48
Tabelle 21: Aktuelle Studien zur lokalen Therapie des triple-negativen Mammakarzinoms	50

7 Literaturverzeichnis

1. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Krebs in Deutschland 2015/2016; 2019. de.
2. Boyle P. Triple-negative breast cancer: epidemiological considerations and recommendations. *Ann Oncol.* 2012;23 Suppl 6vi7-12. doi:10.1093/annonc/mds187 Cited in: PubMed; PMID 23012306.
3. Nofech-Mozes S, Vella ET, Dhesy-Thind S, Hagerty KL, Mangu PB, Temin S, Hanna WM. Systematic review on hormone receptor testing in breast cancer. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2012;20(3):214–63. doi:10.1097/PAI.0b013e318234aa12 Cited in: PubMed; PMID 22505008.
4. Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. Triple-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2010;363(20):1938–48. doi:10.1056/NEJMra1001389 Cited in: PubMed; PMID 21067385.
5. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, Hanna WM, Kahn HK, Sawka CA, Lickley LA, Rawlinson E, Sun P, Narod SA. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res.* 2007;13(15 Pt 1):4429–34. doi:10.1158/1078-0432.CCR-06-3045 Cited in: PubMed; PMID 17671126.
6. Wittekind C, editor. TNM-Klassifikation maligner Tumoren. Weinheim, Germany, Geneva: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; UICC global cancer control; 2017. XXI, 313 Seiten. ger.
7. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology.* 1991;19(5):403–10. doi:10.1111/j.1365-2559.1991.tb00229.x Cited in: PubMed; PMID 1757079.
8. Li X, Yang J, Peng L, Sahin AA, Huo L, Ward KC, O'Regan R, Torres MA, Meisel JL. Triple-negative breast cancer has worse overall survival and cause-specific survival than non-triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2017;161(2):279–87. doi:10.1007/s10549-016-4059-6 Cited in: PubMed; PMID 27888421.
9. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (Leitlinienprogramm Onkologie). S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. 032nd ed.; 2021 (Version 4.4) [cited 2021 Nov 17].

Available from: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/>

10. Thill M, Jackisch C, Janni W, Müller V, Albert U-S, Bauerfeind I, Blohmer J, Budach W, Dall P, Diel I, Fasching PA, Fehm T, Friedrich M, Gerber B, Hanf V, Harbeck N, Huober J, Kolberg-Liedtke C, Kreipe H-H, Krug D, Kühn T, Kümmel S, Loibl S, Lüftner D, Lux MP, Maass N, Möbus V, Müller-Schimpfle M, Mundhenke C, Nitz U, Rhiem K, Rody A, Schmidt M, Schneeweiss A, Schütz F, Sinn H-P, Solbach C, Solomayer E-F, Stickeler E, Thomssen C, Untch M, Wenz F, Witzel I, Wöckel A, Ditsch N. AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Locally Advanced and Metastatic Breast Cancer: Update 2019. *Breast Care (Basel)*. 2019;14(4):247–55. doi:10.1159/000500999 Cited in: PubMed; PMID 31558898.
11. Jatoi I, Proschan MA. Randomized trials of breast-conserving therapy versus mastectomy for primary breast cancer: a pooled analysis of updated results. *Am J Clin Oncol*. 2005;28(3):289–94. doi:10.1097/01.coc.0000156922.58631.d7 Cited in: PubMed; PMID 15923803.
12. Fansa H, Heitmann C. *Brustchirurgie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2018.
13. Piper M, Peled AW, Foster RD, Moore DH, Esserman LJ. Total skin-sparing mastectomy: a systematic review of oncologic outcomes and postoperative complications. *Ann Plast Surg*. 2013;70(4):435–7. doi:10.1097/SAP.0b013e31827e5333 Cited in: PubMed; PMID 23486127.
14. Haviland JS, Owen JR, Dewar JA, Agrawal RK, Barrett J, Barrett-Lee PJ, Dobbs HJ, Hopwood P, Lawton PA, Magee BJ, Mills J, Simmons S, Sydenham MA, Venables K, Bliss JM, Yarnold JR. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. *The Lancet Oncology*. 2013;14(11):1086–94. doi:10.1016/S1470-2045(13)70386-3
15. EBCTCG. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *The Lancet*. 2014;383(9935):2127–35. doi:10.1016/S0140-6736(14)60488-8

16. Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, Clarke M, Cutter D, Davies C, Ewertz M, Godwin J, Gray R, Pierce L, Whelan T, Wang Y, Peto R. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet*. 2011;378(9804):1707–16. doi:10.1016/S0140-6736(11)61629-2 Cited in: PubMed; PMID 22019144.
17. O'Rorke MA, Murray LJ, Brand JS, Bhoo-Pathy N. The value of adjuvant radiotherapy on survival and recurrence in triple-negative breast cancer: A systematic review and meta-analysis of 5507 patients. *Cancer Treat Rev*. 2016;47:12–21. doi:10.1016/j.ctrv.2016.05.001 Cited in: PubMed; PMID 27214603.
18. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, Senn H-J. Tailoring therapies--improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol*. 2015;26(8):1533–46. doi:10.1093/annonc/mdv221 Cited in: PubMed; PMID 25939896.
19. Peto R, Davies C, Godwin J, Gray R, Pan HC, Clarke M, Cutter D, Darby S, McGale P, Taylor C, Wang YC, Bergh J, Di Leo A, Albain K, Swain S, Piccart M, Pritchard K. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet*. 2012;379(9814):432–44. doi:10.1016/S0140-6736(11)61625-5 Cited in: PubMed; PMID 22152853.
20. Berry DA, Cirincione C, Henderson IC, Citron ML, Budman DR, Goldstein LJ, Martino S, Perez EA, Muss HB, Norton L, Hudis C, Winer EP. Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer. *JAMA*. 2006;295(14):1658–67. doi:10.1001/jama.295.14.1658 Cited in: PubMed; PMID 16609087.
21. Mieog JSD, van der Hage JA, van de Velde CJH. Preoperative chemotherapy for women with operable breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(2):CD005002. doi:10.1002/14651858.CD005002.pub2 Cited in: PubMed; PMID 17443564.
22. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, Bonnefoi H, Cameron D, Gianni L, Valagussa P, Swain SM, Prowell T, Loibl S,

- Wickerham DL, Bogaerts J, Baselga J, Perou C, Blumenthal G, Blohmer J, Mamounas EP, Bergh J, Semiglazov V, Justice R, Eidtmann H, Paik S, Piccart M, Sridhara R, Fasching PA, Slaets L, Tang S, Gerber B, Geyer CE, Pazdur R, Ditsch N, Rastogi P, Eiermann W, Minckwitz G v. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*. 2014;384(9938):164–72. doi:10.1016/S0140-6736(13)62422-8 Cited in: PubMed; PMID 24529560.
23. Pandy JGP, Balolong-Garcia JC, Cruz-Ordinario MVB, Que FVF. Triple negative breast cancer and platinum-based systemic treatment: a meta-analysis and systematic review. *BMC Cancer*. 2019;19(1):1065. doi:10.1186/s12885-019-6253-5 Cited in: PubMed; PMID 31703646.
 24. Ewertz M, Jensen M-B, Gunnarsdóttir KÁ, Højris I, Jakobsen EH, Nielsen D, Stenbygaard LE, Tange UB, Cold S. Effect of obesity on prognosis after early-stage breast cancer. *JCO*. 2011;29(1):25–31. doi:10.1200/JCO.2010.29.7614 Cited in: PubMed; PMID 21115856.
 25. Wang J, Cai Y, Yu F, Ping Z, Liu L. Body mass index increases the lymph node metastasis risk of breast cancer: a dose-response meta-analysis with 52904 subjects from 20 cohort studies. *BMC Cancer*. 2020;20(1):601. doi:10.1186/s12885-020-07064-0 Cited in: PubMed; PMID 32600328.
 26. Harborg S, Zachariae R, Olsen J, Johannsen M, Cronin-Fenton D, Bøggild H, Borgquist S. Overweight and prognosis in triple-negative breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *NPJ Breast Cancer*. 2021;7(1):119. doi:10.1038/s41523-021-00325-6 Cited in: PubMed; PMID 34508075.
 27. Kunkler IH, Williams LJ, Jack WJL, Cameron DA, Dixon JM. Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(3):266–73. doi:10.1016/S1470-2045(14)71221-5 Cited in: PubMed; PMID 25637340.
 28. van Maaren MC, Munck L de, Strobbe LJA, Sonke GS, Westenend PJ, Smidt ML, Poortmans PMP, Siesling S. Ten-year recurrence rates for breast cancer subtypes in the Netherlands: A large population-based study. *Int J Cancer*. 2019;144(2):263–72. doi:10.1002/ijc.31914 Cited in: PubMed; PMID 30368776.

29. Lee Y, Kang E, Lee AS, Baek H, Kim E-K, Park SY, Kim JH, Kim YJ, Kim SH, Kim IA, Eom K-Y, Kim S-W. Outcomes and recurrence patterns according to breast cancer subtypes in Korean women. *Breast Cancer Res Treat*. 2015;151(1):183–90. doi:10.1007/s10549-015-3390-7 Cited in: PubMed; PMID 25893592.
30. Shim HJ, Kim SH, Kang BJ, Choi BG, Kim HS, Cha ES, Song BJ. Breast cancer recurrence according to molecular subtype. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(14):5539–44. doi:10.7314/apjcp.2014.15.14.5539 Cited in: PubMed; PMID 25081661.
31. Yu F, Zhang X, Zhang S, Liu J, Liu Y, Zhang J. Patterns and risk factors of recurrence in triple-negative breast cancer. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2014;94(28):2180–3. chi. Cited in: PubMed; PMID 25331467.
32. McGuire A, Lowery AJ, Kell MR, Kerin MJ, Sweeney KJ. Locoregional Recurrence Following Breast Cancer Surgery in the Trastuzumab Era: A Systematic Review by Subtype. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(11):3124–32. doi:10.1245/s10434-017-6021-1 Cited in: PubMed; PMID 28755141.
33. Bhoo-Pathy N, Verkooijen HM, Wong F-Y, Pignol J-P, Kwong A, Tan E-Y, Aishah Taib N, Nei W-L, Ho G-F, Tan B, Chan P, Lee S-C, Hartman M, Yip C-H, Dent R. Prognostic role of adjuvant radiotherapy in triple-negative breast cancer: A historical cohort study. *Int J Cancer*. 2015;137(10):2504–12. doi:10.1002/ijc.29617 Cited in: PubMed; PMID 26018878.
34. Zumsteg ZS, Morrow M, Arnold B, Zheng J, Zhang Z, Robson M, Traina T, McCormick B, Powell S, Ho AY. Breast-conserving therapy achieves locoregional outcomes comparable to mastectomy in women with T1-2N0 triple-negative breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(11):3469–76. doi:10.1245/s10434-013-3011-9 Cited in: PubMed; PMID 23686101.
35. Chen Q-X, Wang X-X, Lin P-Y, Zhang J, Li J-J, Song C-G, Shao Z-M. The different outcomes between breast-conserving surgery and mastectomy in triple-negative breast cancer: a population-based study from the SEER 18 database. *Oncotarget*. 2017;8(3):4773–80. doi:10.18632/oncotarget.13976 Cited in: PubMed; PMID 27999201.
36. Li H, Chen Y, Wang X, Tang L, Guan X. T1-2N0M0 Triple-Negative Breast Cancer Treated With Breast-Conserving Therapy Has Better Survival

Compared to Mastectomy: A SEER Population-Based Retrospective Analysis. *Clin Breast Cancer*. 2019;19(6):e669-e682. doi:10.1016/j.clbc.2019.05.011
Cited in: PubMed; PMID 31375327.

37. Abdulkarim BS, Cuartero J, Hanson J, Deschênes J, Lesniak D, Sabri S. Increased risk of locoregional recurrence for women with T1-2N0 triple-negative breast cancer treated with modified radical mastectomy without adjuvant radiation therapy compared with breast-conserving therapy. *J Clin Oncol*. 2011;29(21):2852–8. doi:10.1200/JCO.2010.33.4714 Cited in: PubMed; PMID 21670451.
38. Guo L, Xie G, Wang R, Yang L, Sun L, Xu M, Yang W, Chung MC. Local treatment for triple-negative breast cancer patients undergoing chemotherapy: breast-conserving surgery or total mastectomy? *BMC Cancer*. 2021;21(1):717. doi:10.1186/s12885-021-08429-9 Cited in: PubMed; PMID 34147061.
39. Kim K, Park HJ, Shin KH, Kim JH, Choi DH, Park W, Ahn SD, Kim SS, Kim DY, Kim TH, Kim JH, Kim J. Breast Conservation Therapy Versus Mastectomy in Patients with T1-2N1 Triple-Negative Breast Cancer: Pooled Analysis of KROG 14-18 and 14-23. *Cancer Res Treat*. 2018;50(4):1316–23. doi:10.4143/crt.2017.575 Cited in: PubMed; PMID 29334604.
40. Kindts I, Buelens P, Laenen A, van Limbergen E, Janssen H, Wildiers H, Weltens C. Omitting radiation therapy in women with triple-negative breast cancer leads to worse breast cancer-specific survival. *Breast*. 2017;32:18–25. doi:10.1016/j.breast.2016.12.007 Cited in: PubMed; PMID 28012411.
41. Saifi O, Chahrour MA, Li Z, Hoballah J, Panoff J, Vallow LA, Zeidan YH. Is breast conservation superior to mastectomy in early stage triple negative breast cancer? *Breast*. 2022;62:144–51. doi:10.1016/j.breast.2022.02.006 Cited in: PubMed; PMID 35182994.
42. Wang SE, Di Sun Y, Zhao SJ, Wei F, Yang G. Breast conserving surgery (BCS) with adjuvant radiation therapy showed improved prognosis compared with mastectomy for early staged triple negative breast cancer patients Running title: BCS had better prognosis than mastectomy for early TNBC patients. *Math Biosci Eng*. 2019;17(1):92–104. doi:10.3934/mbe.2020005 Cited in: PubMed; PMID 31731341.

43. Wang J, Xie X, Wang X, Tang J, Pan Q, Zhang Y, Di M. Locoregional and distant recurrences after breast conserving therapy in patients with triple-negative breast cancer: a meta-analysis. *Surg Oncol.* 2013;22(4):247–55. doi:10.1016/j.suronc.2013.10.001 Cited in: PubMed; PMID 24144808.
44. Wang J, Shi M, Ling R, Xia Y, Luo S, Fu X, Xiao F, Li J, Long X, Wang J, Hou Z, Chen Y, Zhou B, Xu M. Adjuvant chemotherapy and radiotherapy in triple-negative breast carcinoma: a prospective randomized controlled multi-center trial. *Radiother Oncol.* 2011;100(2):200–4. doi:10.1016/j.radonc.2011.07.007 Cited in: PubMed; PMID 21852010.
45. Powell SN, Kachnic LA. Roles of BRCA1 and BRCA2 in homologous recombination, DNA replication fidelity and the cellular response to ionizing radiation. *Oncogene.* 2003;22(37):5784–91. doi:10.1038/sj.onc.1206678 Cited in: PubMed; PMID 12947386.
46. Chen H, Wu J, Zhang Z, Tang Y, Li X, Liu S, Cao S, Li X. Association Between BRCA Status and Triple-Negative Breast Cancer: A Meta-Analysis. *Front Pharmacol.* 2018;9909. doi:10.3389/fphar.2018.00909 Cited in: PubMed; PMID 30186165.
47. Asselain B, Barlow W, Bartlett J, Bergh J, Bergsten-Nordström E, Bliss J, Boccardo F, Boddington C, Bogaerts J, Bonadonna G, Bradley R, Brain E, Braybrooke J, Broet P, Bryant J, Burrett J, Cameron D, Clarke M, Coates A, Coleman R, Coombes RC, Correa C, Costantino J, Cuzick J, Danforth D, Davidson N, Davies C, Davies L, Di Leo A, Dodwell D, Dowsett M, Duane F, Evans V, Ewertz M, Fisher B, Forbes J, Ford L, Gazet J-C, Gelber R, Gettins L, Gianni L, Gnant M, Godwin J, Goldhirsch A, Goodwin P, Gray R, Hayes D, Hill C, Ingle J, Jagsi R, Jakesz R, James S, Janni W, Liu H, Liu Z, Lohrisch C, Loibl S, MacKinnon L, Makris A, Mamounas E, Mannu G, Martín M, Mathoulin S, Mauriac L, McGale P, McHugh T, Morris P, Mukai H, Norton L, Ohashi Y, Olivotto I, Paik S, Pan H, Peto R, Piccart M, Pierce L, Poortmans P, Powles T, Pritchard K, Ragaz J, Raina V, Ravdin P, Read S, Regan M, Robertson J, Rutgers E, Scholl S, Slamon D, Sölkner L, Sparano J, Steinberg S, Sutcliffe R, Swain S, Taylor C, Tutt A, Valagussa P, van de Velde C, van der Hage J, Viale G, Minckwitz G v., Wang Y, Wang Z, Wang X, Whelan T, Wilcken N, Winer E, Wolmark N, Wood W, Zambetti M, Zujewski JA. Long-term outcomes for

- neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. *The Lancet Oncology*. 2018;19(1):27–39. doi:10.1016/S1470-2045(17)30777-5
48. Golshan M, Loibl S, Wong SM, Houber JB, O'Shaughnessy J, Rugo HS, Wolmark N, McKee MD, Maag D, Sullivan DM, Metzger-Filho O, Minckwitz G v., Geyer CE, Sikov WM, Untch M. Breast Conservation After Neoadjuvant Chemotherapy for Triple-Negative Breast Cancer: Surgical Results From the BrighTNess Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg*. 2020;155(3):e195410. doi:10.1001/jamasurg.2019.5410 Cited in: PubMed; PMID 31913413.
 49. Mittendorf EA, Zhang H, Barrios CH, Saji S, Jung KH, Hegg R, Koehler A, Sohn J, Iwata H, Telli ML, Ferrario C, Punie K, Penault-Llorca F, Patel S, Duc AN, Liste-Hermoso M, Maiya V, Molinero L, Chui SY, Harbeck N. Neoadjuvant atezolizumab in combination with sequential nab-paclitaxel and anthracycline-based chemotherapy versus placebo and chemotherapy in patients with early-stage triple-negative breast cancer (IMpassion031): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2020;396(10257):1090–100. doi:10.1016/S0140-6736(20)31953-X Cited in: PubMed; PMID 32966830.
 50. Chen VE, Gillespie EF, Zakeri K, Murphy JD, Yashar CM, Lu S, Einck JP. Pathologic response after neoadjuvant chemotherapy predicts locoregional control in patients with triple negative breast cancer. *Adv Radiat Oncol*. 2017;2(2):105–9. doi:10.1016/j.adro.2017.01.012 Cited in: PubMed; PMID 28740920.