

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

Evaluation des Effekts des zeitlichen Intervalls von Diagnosestellung bis Beginn der Systemtherapie auf das Outcome der Patienten mit Triple Negativem Mammakarzinom

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Miriam Celina Pigerl

2022

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

Evaluation des Effekts des zeitlichen Intervalls von Diagnosestellung bis Beginn der Systemtherapie auf das Outcome der Patienten mit Triple Negativem Mammakarzinom

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Miriam Celina Pigerl

2022

Dekan: Prof. Dr. Dirk Hellwig

1. Berichterstatter: PD Dr. Stephan Seitz

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Johannes Seitz

Tag der mündlichen Prüfung: 10.01.2023

Für meine Eltern.

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG	5
1.1 EPIDEMIOLOGIE	6
1.2 RISIKOFAKTOREN	7
1.3 SYMPTOMATIK	7
1.4 DIAGNOSTIK	8
1.4.1 HISTOPATHOLOGIE.....	8
1.4.2 GRADING.....	8
1.4.3 STAGING (TNM- UND UICC-KLASSIFIKATION).....	9
1.4.4 PROGNOTISCHE UND PRÄDIKTIVE FAKTOREN.....	10
1.5 THERAPIE	10
1.5.1 OPERATIVE THERAPIE.....	10
1.5.2 ADJUVANTE THERAPIE.....	12
1.5.3 NEOADJUVANTE THERAPIE.....	13
1.5.4 NACHSORGE.....	14
1.6 SUBTYPUS TRIPLE NEGATIVES MAMMAKARZINOM	14
1.6.1 DEFINITION.....	14
1.6.2 RISIKOFAKTOREN FÜR TNBC.....	15
1.6.3 AKTUELLE THERAPIE DES TNBC.....	15
1.7 FRAGESTELLUNG UND ZIELSETZUNG DER STUDIE	19
2. PATIENTEN UND METHODEN	20
2.1 STUDIENDESIGN	20
2.2 DATENGRUNDLAGE UND DATENERHEBUNG	20
2.3 TUMORZENTRUM REGENSBURG	21
2.4 EINSCHLUSS- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN	22
2.5 STATISTISCHE METHODEN UND ANALYSEN	24
3. ERGEBNISSE	26
3.1 DESKRIPTIVE DARSTELLUNG DES KOLLEKTIVS	26
3.1.1 DIAGNOSEALTER UND DIAGNOSEJAHR.....	26
3.1.2 MENOPAUSENSTATUS UND BEGLEITERKRANKUNGEN.....	28
3.1.3 BESCHREIBUNG DER TUMOR- UND SEITENLOKALISATION.....	28
3.1.4 BESCHREIBUNG DER HISTOLOGIE UND PATHOLOGIE.....	30
3.1.5 VERGLEICH DER OPERATIVEN VERSORGUNGSOPTIONEN.....	32

3.1.6	ADJUVANTE VERSUS NEOADJUVANTE THERAPIE.....	33
3.1.7	TODESFÄLLE IM GESAMTKOLLEKTIV.	33
3.2	TAGESDIFFERENZ - STANZBIOPSIE BIS BEGINN NEOADJUVANTE CHEMOTHERAPIE	34
3.2.1	DIFFERENZIERTE FALLVERARBEITUNG MITTELS WÖCHENTLICHER GRUPPIERUNG.....	34
3.2.2	FALLVERARBEITUNG MITTELS ZWEI-KATEGORIALER GRUPPIERUNG.....	42
3.3	TAGESDIFFERENZ - LETZTE OP BIS BEGINN ADJUVANTE CHEMOTHERAPIE	46
3.3.1	DIFFERENZIERTE ANALYSE MIT WÖCHENTLICHER INTERVALLDAUER.....	46
3.3.2	FALLVERARBEITUNG MITTELS ZWEI-KATEGORIALER GRUPPIERUNG.....	54
4.	DISKUSSION	60
4.1	DISKUSSION DER STUDIENERGEBNISSE MIT BLICK AUF ANDERE STUDIEN.....	60
4.2	KRITISCHE BEURTEILUNG DER DISSERTATION HINSICHTLICH METHODISCHER UND INHALTLICHER ASPEKTE SOWIE LIMITATIONEN DER ARBEIT	65
4.3	SCHLUSSFOLGERUNG	69
5.	ZUSAMMENFASSUNG.....	70
6.	ANHANG.....	74
6.1	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	74
6.2	TABELLENVERZEICHNIS	76
6.3	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	78
7.	LITERATURVERZEICHNIS	79
8.	DANKSAGUNG	84

1. EINLEITUNG

Brustkrebs beschreibt eine bösartige Tumorerkrankung mit steigender Inzidenzrate weltweit. Die Klassifizierung von Brustkrebs erfolgt dabei anhand des Rezeptorstatus von Östrogenrezeptor (ER), Progesteronrezeptor (PR) und dem humanen epidermalen Wachstumsfaktor Rezeptor 2 (HER-2) Status. Im Jahr 2016 sind in Deutschland rund 233.600 erstmalige Krebserkrankungen bei Frauen diagnostiziert worden, dabei betrafen 68.950 Erstdiagnosen die Brustdrüse, mit steigender prognostischer Neuerkrankungsrate (69.700) für das Jahr 2020. Brustkrebs stellt dabei das mit Abstand häufigste Malignom der Frau in Deutschland und weltweit dar. Basierend auf den aktuellen Inzidenzraten erkrankt etwa eine von 8 Frauen im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs, das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt dabei bei 64 Jahren. Knapp drei von zehn betroffenen Frauen sind dabei bei Diagnosestellung jünger als 55 Jahre. In den letzten Jahren ging die Sterblichkeit in Deutschland deutlich zurück und liegt aktuell bei 18.570 Sterbefällen im Jahr 2016. Das relative 5-Jahres-Überleben wird bei etwa 87% angegeben, das Mammakarzinom zählt dabei also zu den prognostisch günstigen Krebserkrankungen (1). Dreifach negativer Brustkrebs oder Triple Negative Breast Carcinoma (TNBC) gilt dabei als ein spezialisierter Subtypus der Brustkrebserkrankung und wird durch eine fehlende Expression der ER, PR und HER-2 Genamplifikation verstanden. TNBC tritt gehäuft bei jüngeren Patientinnen in Form von großen Tumoren, hochgradiger Lymphmetastasierungsrate und hoher klinischer Stadieneinteilung auf. Die Rezidivrate im 5-Jahres Intervall ist hoch, ebenso wie das gehäufte Auftreten von Leber- und Lungenmetastasierung. Im Vergleich zu anderen Subtypen von Brustkrebs, zeichnet sich TNBC durch ein sehr schnelles Tumorwachstum, einem frühen Wiederauftreten in Form von Rezidiven, sowie einer früh auftretenden Metastasierung aus (2).

Primärziel der aktuellen gynäkologischen Onkologie ist die Suche und Etablierung neuer Therapieoptionen für das invasive Mammakarzinom. Ein vorrangiges Ziel dabei ist es, Therapiewege zu verbessern und individualisierte, sowie risikoarme optimierte Therapie zu gewährleisten. Im Mittelpunkt der gynäkologisch-onkologischen Forschung steht dabei auch unter anderem die Betrachtung zeitlicher Einflussfaktoren auf das prognostische Outcome und die Überlebensrate der Patientinnen. Verschiedene Metaanalysen betonen dabei vor allem die signifikant negative Assoziation einer verspätet beginnenden Chemotherapie mit dem Therapieerfolg bei TNBC Patientinnen und deren Überlebensraten (3–5).

Aus diesem Grund wurden in der vorliegenden Studie verschieden definierte Zeitintervalle bis zum Therapiebeginn sowie potenzielle zeitverzögernde Faktoren untersucht, die das „time to treatment onset“ (TTTO) beeinflussen. In Bezug auf die adjuvante Therapie liegen bereits wenige Daten vor, in Bezug speziell auf das TNBC in Verbindung mit neoadjuvanter Therapie ist die Datenlage allerdings sehr beschränkt. Das Alter der Patientinnen, Tumorgröße/-typus, Grading, Lymphknotenstatus, Hormonrezeptorenstatus und weitere Prognosefaktoren stellen zusätzliche Indikatoren für den Erfolg einer Chemotherapie dar. Das Wissen bezüglich kritischer Zeitintervalle in Bezug auf den Therapiebeginn nach Diagnosestellung erscheint zunehmend essenziell für den Therapieerfolg, denn Primärziel ist stets, die Patienten dahingehend realistisch zu beraten und gleichzeitig eine optimale Versorgung zu garantieren. Die vorliegende retrospektive Kohortenstudie wurde verfasst, um das aktuelle Wissen über die Beziehung zwischen einzelnen TTTOs zwischen Diagnosestellung und Beginn der Systemtherapie beim TNBC sowie deren Relevanz zu diskutieren.

1.1 EPIDEMIOLOGIE

Eine Veränderung der Risikofaktoren sowie die positive Einflussnahme der fundierten Etablierung des Mammographie-Screenings im Jahr 2005 haben über die letzten Jahre zu drastischen Veränderungen in der Brustkrebs-assoziierten Krankheitslast in Deutschland geführt. Nichtsdestotrotz bleibt Brustkrebs die häufigste Krebsart bei Frauen in Deutschland und weltweit (6). Mit zuletzt knapp 69.000 Neuerkrankungen jährlich ist Brustkrebs die häufigste Krebserkrankung der Frau, zusätzlich wird bei mehr als 6.000 Frauen jährlich ein in situ-Tumor diagnostiziert. Durch Therapiefortschritte wurde im Verlauf die Überlebenschance der betroffenen Frauen deutlich verbessert, was zu einem deutlichen Rückgang der Sterberate geführt hat. Inwieweit die Einführung des Mammographie-Screenings dahingehend eine zusätzliche Verringerung erzielen kann, wird in einigen Jahren beurteilbar sein. Bereits jetzt ist allerdings der Trend erkennbar, wonach in der betreffenden Altersgruppe inzwischen weniger Frauen an fortgeschrittenen Tumoren erkranken als vor Einführung des Screenings (1).

1.2 RISIKOFAKTOREN

Die Entwicklung eines Mammakarzinoms stellt ein multifaktorielles Geschehen dar. Dabei spielen sowohl genetische als auch nicht genetische Risikofaktoren eine tragende Rolle. So lässt sich bei etwa 5-10% eine genetische Prädisposition nachweisen (7). Genetische Einflussfaktoren umfassen dabei pathogene Mutationen (z.B. Mutationen betreffend APEX1, BRCA1, BRCA2, XRCC2, XRCC3, ATM, CHEK2, PALB2, RAD51, XPD) (8). Zu den nicht genetischen Risikofaktoren zählen unter anderem primär das zunehmende Alter, vorangegangene Brustpathologien (wie etwa atypische Hyperplasie, lobuläres Karzinom in situ), eine hohe Mammographie-Dichte (MD), therapeutische Brustbestrahlung (z. B. zur Behandlung der Hodgkin-Krankheit), erhöhtes Körpergewicht, exogene Hormontherapien (wie etwa Hormontherapie in den Wechseljahren und hormonelle Kontrazeptiva), Alkohol, unzureichende körperliche Aktivität und reproduktive Faktoren, wie frühe Menarche, niedrige Parität, kürzere Stillzeiten und späte Wechseljahre (9). Die Einnahme von oralen Kontrazeptiva wird dabei weiterhin kontrovers diskutiert. Einige Studien belegen, dass postmenopausale Frauen, welche einer Hormonersatztherapie erhielten, ein höheres Risiko für die Entwicklung eines Mammakarzinoms haben als Frauen, die keine Hormontherapie erhielten (10). Andere Publikationen wiederum untersuchten in der Vergangenheit auch Daten hinsichtlich einer möglichen, jedoch aktuell überholten Idee einer Vorteilsgewinnung durch eine postmenopausale Hormonersatztherapie (11).

1.3 SYMPTOMATIK

Die meisten von Brustkrebs betroffenen Patientinnen sind in den frühen Stadien asymptomatisch und werden meist per Zufall im Rahmen eines Mammographie-Screenings entdeckt. Leitsymptom des Mammakarzinoms stellt primär der Befund eines tastbaren Knotens in der Brust dar, allerdings erst ab einer gewissen Tumorgroße. Weitere Symptome umfassen unter anderem auch Wölbungen der Brust, Retraktionen oder Sekretionen der Mamilla, Ulzerationen sowie vergrößerte axilläre Lymphknoten. Schmerzen stellen ein seltenes Symptom dar, welches nur in etwa 5% der Fälle eintritt. Lokal fortgeschrittene Krankheitsstadien zeichnen sich durch eine Verfärbung der Haut (sog. Peau d'Orange) oder eine Fixierung des Geschwürs an der Brustwand aus (12).

1.4 DIAGNOSTIK

1.4.1 HISTOPATHOLOGIE

Der pathomorphologische Status des Mammakarzinoms wird unter anderem durch den histologischen Typ, Grading, pTNM Status, Immunhistologie (Östrogenrezeptor (ER)- und Progesteronrezeptor (PR)-Status, Human Epidermal Growth Factor Receptor (HER)2- und Ki-67-Status, sowie Gefäßinvasion, Resektionsrand (R0/R1) und Multifokalität/Multizentrität bestimmt. Histologisch unterscheidet man anhand des Ursprungsgewebes dabei duktale und lobuläre Neoplasien. Invasive Karzinome ohne speziellen Typ (Invasive carcinoma of no special type, NST) mit etwa 75% aller Mammakarzinome, zeichnen sich dabei speziell durch strangartig, kohäsiv wachsende Tumorzellverbände mit variabler glandulärer Differenzierung und häufig zellarmen Tumorzentrum bei zellreicher Infiltrationszone aus. Invasive Karzinome mit speziellem Typ umfassen 25% aller Mammakarzinome. Dazu gehören unter anderem invasiv-lobuläre Karzinome (15%) mit nicht-kohäsiv wachsenden, kettenförmig angeordneten runden Tumorzellen bei multizentrischer oder bilateraler Lokalisation, sowie das tubuläre Karzinom, das kribriforme Karzinom, das muzinöse Karzinom und das inflammatorische Karzinom (13).

1.4.2 GRADING

Grading beschreibt die Einteilung des histopathologischen Differenzierungsgrades eines potenziell malignen Gewebes. Anhand der Abweichung zum Normalbefund lassen sich dabei Rückschlüsse auf die Malignität und eine damit in Verbindung stehende Prognose ziehen. Das in der Leitlinie für das invasive Mammakarzinom beschriebene gültige Grading System nach Elston und Ellis modifizierte Bloom-Richardson-Grading unterteilt in drei Grade anhand verschiedener Dignitätskriterien und den zugehörigen Scorings (14). G1 (Score 3–5): beschreibt dabei gut differenzierte Karzinome mit geringem Malignitätsgrad, G2 (Score 6–7) mäßig differenzierte Karzinome mit mäßigem Malignitätsgrad und G3 (Score 8–9) schlecht differenzierte Karzinome mit hohem Malignitätsgrad (15).

1.4.3 STAGING (TNM- UND UICC-KLASSIFIKATION)

Die international gebräuchliche TNM-Klassifizierung dient der Kategorisierung der Größe des Primärtumors (T), einer möglichen lokoregionären Lymphknotenbeteiligung (N) sowie der Fernmetastasierung (M) zum Zeitpunkt der Erstdiagnose. Die Kriterien ermöglichen es, die anatomische Ausbreitung eines Tumors einheitlich zu klassifizieren und verschiedenen Stadien zuzuordnen, um die Auswahl geeigneter Therapiemöglichkeiten zu erleichtern. Auf Basis der TNM Klassifikation erfolgt dann eine Einteilung in Stadien nach den Kriterien der UICC (Union Internationale Contre le Cancer). Eine Übersicht beider Klassifikationen zeigt Abbildung 1 (16).

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 supraklavikulärer 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 (16)

1.4.4 PROGNOTISCHE UND PRÄDIKTIVE FAKTOREN

Prognostische und insbesondere prädiktive Faktoren stehen zunehmend im Fokus des individualisierten Therapieansatzes des Mammakarzinoms. Prognostische Faktoren sind dabei Indikatoren für den erwarteten individuellen Krankheitsverlauf. Prädiktive Faktoren andererseits beziehen sich auf die Eignung für einzelne therapeutische Maßnahmen (17). Etablierte Prognosefaktoren sind histopathologische Merkmale wie etwa die Tumorgröße, der Lymphknotenbefall, eine Fernmetastasierung, der Resektionsrandstatus, eine mögliche peritumorale Lymphgefäßinvasion, der histologische Subtypus sowie das histologische Grading diskutiert werden. Ebenso ist auch das Alter bei Erstdiagnose ein wichtiger prognostischer Faktor, da ein jüngeres Alter (unter 50 Jahren) mit einem besseren Ansprechen auf die chemotherapeutische Behandlung korreliert, ein zu junges Alter (unter 35 Jahren) allerdings häufig mit einem höheren Grading und damit einem schlechteren Gesamtüberleben assoziiert ist (18).

1.5 THERAPIE

1.5.1 OPERATIVE THERAPIE

Das primäre Ziel der operativen Therapie stellt die chirurgische Entfernung des Tumorgewebes dar, um den nach der R-Klassifikation für maligne Tumoren geltenden R0 Status (Kein Residualtumor, Patient vollständig tumorfrei) zu erreichen (19).

Brusterhaltende Therapie (BET)

Randomisierte klinische Untersuchungen haben in der Vergangenheit gezeigt, dass unter Berücksichtigung bestimmter klinischer und histologischer Parameter die brusterhaltende Therapie identische Überlebensraten wie die radikale Mastektomie erzielt (19). Patientinnen mit lokal begrenzten nichtinvasiven Karzinomen der Brust (DCIS), sowie mit invasiven Karzinomen mit günstiger Relation von Tumorgröße zu Brustvolumen oder mit invasiven Karzinomen mit intraduktaler Begleitkomponente, solange die Resektionsränder im Gesunden verlaufen, sind für eine BET geeignet (19).

Die entsprechende Läsion wird insbesondere bei schlechter Tastbarkeit durch eine bildgebungsgesteuerte Drahtmarkierung lokalisiert und entsprechend dieser Markierung exziiert. Im Anschluss erfolgt eine erneute bildgebende Kontrolle zur Prüfung auf Vollständigkeit der Resektion. Auch eine ergänzende postoperative mammographische bzw. sonographische Kontrolle kann die Vollständigkeit des Befundes bestätigen. Das entnommene Brustgewebe wird dann markiert und pathologisch untersucht. Nach der BET wird eine postoperative Radiatio empfohlen. Falls eine vollständige Exzision, selbst durch Nachresektion, nicht erreicht wurde, muss eine Mastektomie durchgeführt werden (19).

Mastektomie (MXT)

Eine radikale Mastektomie muss bei inkompletter Entfernung des Tumors, auch nach Nachresektion, bei multizentrischen und inflammatorischen Mammakarzinomen, bei schlechtem Brustgrößen-Tumorgrößen Verhältnis, bei Kontraindikationen zur Nachbestrahlung nach BET trotz absoluter Indikation zur Bestrahlung und auch bei ausdrücklichem Wunsch der aufgeklärten Patientin in Betracht gezogen werden. Die Schnittführung sollte, wenn möglich dabei spätere Rekonstruktionsmöglichkeiten berücksichtigen, wobei rekonstruktive Möglichkeiten vorab mit den betroffenen Patientinnen in einem offenen Dialog erörtert werden sollten. Das gesamte Brustdrüsengewebe, die Haut und der Mamillen-Areola-Komplex sowie die Pektoralisfaszie werden entfernt. Die Pektoralismuskulatur bleibt erhalten (19). Die hautsparenden MTX (skin-sparing mastectomy, SSM) mit oder ohne Erhalt des Mamillen-Areola-Komplexes gewinnt in den letzten Jahren mehr und mehr Zuspruch gegenüber der radikalen MTX. Die Lokalrezidivraten von SSM im Vergleich zu radikaler MTX zeigen sich dabei nicht erhöht (19).

1.5.2 ADJUVANTE THERAPIE

Strahlentherapie

Nach der brusterhaltenden Operation soll eine Bestrahlung der betroffenen Brust durchgeführt werden. Die postoperative Bestrahlung ist daher die wichtigste und effektivste Maßnahme, um das Risiko für ein intramammäres Rezidiv zu senken (19).

Die Radiotherapie sollte leitlinienkonform in Hypofraktionierung (Gesamtdosis ca. 40 Gy in ca. 15-16 Fraktionen in ca. 3 bis 5 Wochen) oder in konventioneller Fraktionierung (Gesamtdosis ca. 50 Gy in ca. 25-28 Fraktionen in ca. 5-6 Wochen) erfolgen (19). Eine lokale Dosisaufsättigung (Boost-Bestrahlung) des Tumorbettes senkt die lokale Rezidivrate und sollte daher bei allen Patientinnen ≤ 50 Jahre und bei Patientinnen > 51 Jahre bei erhöhtem lokalem Rückfallrisiko erfolgen (G3, HER2-positiv, tripelnegativ, $> T1$). Auch eine alleinige Teilbrustbestrahlung (als Alternative zur Nachbestrahlung der ganzen Brust) kann bei Patientinnen mit niedrigem Rezidivrisiko durchgeführt werden (19). Auch bei Patientinnen nach MTX ist die adjuvante Strahlentherapie indiziert, falls der Tumor die Charakteristika eines pT4, pT3 + pN0 + R0 Tumors bei Vorliegen von Risikofaktoren (Lymphgefäßinvasion, Grading G3, prämenopausal, Alter < 50 Jahre) oder einen R1-/R2-Resektionsstatus und fehlender Möglichkeit der sanierenden Nachresektion erfüllt (19). Evidenzbasiert besteht die Empfehlung, die postoperative Chemotherapie und Radiotherapie sequenziell erfolgen zu lassen. Die Überlegenheit einer speziellen Reihenfolge (erst Chemotherapie bzw. erst Radiotherapie) ist dabei nicht belegt. Im klinischen Alltag hat sich die Priorisierung von zunächst Chemotherapie mit nachfolgender Radiotherapie etabliert. Bei alleiniger RT sollte diese innerhalb einer 8-wöchigen Frist postoperativ begonnen werden (19).

Chemotherapie

Eine Indikation für eine adjuvante Chemotherapie besteht bei HER2-positiven Tumoren (ab pT1b, N0; pT1a, N0 wenn weiteres Risiko: G3, ER/PR neg., Ki-67 hoch), Triple-negativen Tumoren (ER- und PgR-negativ, HER2-negativ) sowie bei Luminal-B-Tumoren mit hohem Rezidivrisiko (Ki-67 hoch, G 3, high risk multigen assay, junges Erkrankungsalter, Lymphknotenbefall). Die adjuvante Chemotherapie sollte dabei aus einer Kombination aus zwei bis drei Zytostatika bestehen, leitlinienkonform aus einem Taxan und einem Anthrazyklin und 18–24 Wochen dauern (19).

Mit einer adjuvanten Chemotherapie sollte innerhalb der ersten sechs Wochen nach der OP begonnen und eine Verzögerung über 12 Wochen hinaus vermieden werden. Eine konkrete Zuordnung von Kombinations-Regimen an Chemotherapien zu Subtypen der Malignität oder einzelnen Risikokonstellationen bestehen aktuell nicht (19). Die positiven Effekte der adjuvanten Chemotherapie begründen sich laut Daten des Oxford Overviews (EBCTCG) insbesondere auf einem niedrigeren Rezidiv- und Sterberisiko, hier insbesondere bei Frauen unter 50 Jahren (20).

1.5.3 NEOADJUVANTE THERAPIE

Eine neoadjuvante (primäre, präoperative) systemische Therapie wird als Standardbehandlung bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenen, primär inoperablen oder inflammatorischen Mammakarzinomen eingesetzt (19). Hinsichtlich der Entscheidungsfindung bezüglich neoadjuvanter oder adjuvante Chemotherapie besteht die Empfehlung, dass bei bestehender Indikation für eine Chemotherapie, diese sowohl vor der Operation (neoadjuvant) oder danach (adjuvant) durchgeführt werden kann. Beide Verfahren sind hinsichtlich des Gesamtüberlebens gleichwertig bei identischer Zyklenzahl und Zytostatika-Regime. Generell besteht die neoadjuvante Chemotherapie ebenfalls aus einem Anthrazyklin und einem Taxan, sollte präoperativ 18–24 Wochen betragen und innerhalb von 6 Monaten nach Diagnosestellung beginnen (19). Bei HER2-positiven Tumoren und Indikation zur neoadjuvanten Chemotherapie sollte eine Therapie mit Trastuzumab erfolgen. Bei HER2-Positivität und High-risk Situation (N+, Tumorgöße > 2cm) sollte die Therapie zudem um Pertuzumab ergänzt werden. Zudem erhöhen Platinsalze beim TNBC bei jedoch erhöhter Toxizität unabhängig vom BRCA-Status die Komplettremissions-Rate (pCR-Rate). Der endgültige Vorteil auf das progressionsfreie Überleben (PFS) und das Gesamtüberleben ist bis jetzt allerdings nicht abschließend geklärt (19).

1.5.4 NACHSORGE

Die Nachsorge bei Patientinnen mit Mammakarzinom beginnt in direktem Anschluss an die abgeschlossene Primärbehandlung mit dem Ziel der frühzeitigen Erkennung eines lokal- und lokoregionären Rezidivs oder eines kontralateralen Mammakarzinoms (19). Sie besteht unter anderem aus Anamnese, körperlicher Untersuchung, ärztlicher Beratung, Betreuung und Begleitung sowie bildgebender Diagnostik. Je nach individuellem Bedarf setzt sich das Nachsorgekonzept aus einem interdisziplinären Team bestehend aus Gynäkologen, Onkologen, Psychoonkologen, Physiotherapeuten, Lymphologen und vielen mehr zusammen. Die Nachuntersuchungen sollten in den ersten 3 Jahren vierteljährlich, im 4. und 5. Jahr halbjährlich und ab dem 6. Jahr jährlich erfolgen. Die ergänzende Brustdiagnostik sollte ipsilateral in den ersten 3 Jahren bei Zustand nach BET mindestens einmal jährlich mittels Mammographie bzw. Mammasonographie, bei Zustand nach MTX mittels Sonographie erfolgen. Am dem 4. Jahr sollten jährliche Diagnostikzyklen folgen. Die kontralaterale Brust sollte ebenfalls in 1-jährlichem Zyklus sonographisch untersucht werden (19).

1.6 SUBTYPUS TRIPLE NEGATIVES MAMMAKARZINOM

1.6.1 DEFINITION

Triple-negativer Brustkrebs (TNBC) definiert sich als eine Art von Brustkrebs mit negativer Expression von Östrogen (ER), Progesteron (PR) und humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2/neu) (21). Laut epidemiologischer Daten tritt TNBC insbesondere bei prämenopausalen jungen Frauen unter 40 Jahren auf (22). Im Direktvergleich zu anderen Subtypen des Mammakarzinoms ist die Überlebenszeit von TNBC-Patientinnen kürzer und die Mortalitätsrate hierbei liegt bei 40 % innerhalb der ersten 5 Jahre nach Diagnosestellung (23). Charakteristisch für das TNBC ist zudem seine hohe Invasivität. Dabei haben etwa 46 % der Patientinnen Fernmetastasen, wobei die mediane Überlebenszeit nach Metastasierung knapp 13,3 Monate beträgt, die Rezidivrate nach einer Operation sogar 25 % (24). Aufgrund seines speziellen molekularen Phänotyps ist das TNBC nicht empfindlich gegenüber endokriner Therapie oder molekularer zielgerichteter Therapie, sodass die Chemotherapie eine der wichtigsten Systemtherapien darstellt (25).

1.6.2 RISIKOFAKTOREN FÜR TNBC

Insbesondere prämenopausale, junge Frauen erkranken im Vergleich statistisch betrachtet häufiger an einem TNBC als postmenopausale Patientinnen (26). Auch Mehrfachschwangerschaften sowie Nichtstillen stehen unabhängig voneinander mit der TNBC-Entstehung in Verbindung. Jedes Stillen wird unabhängig von der Dauer mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit assoziiert, an einem TNBC zu erkranken (27). Zudem gelten Patientinnen, die unter einem metabolischen Syndrom leiden, erhöhtes Körpergewicht haben, hohe Blutzuckerspiegel oder Triglyzeride aufweisen, sowie ein geringes High-Density-Lipoprotein (HDL) aufweisen und dazu unter 50 Jahre alt sind, als deutlich höher prädisponiert (28).

1.6.3 AKTUELLE THERAPIE DES TNBC

Die im Folgenden aufgezeigten Therapieansätze beziehen sich auf die leitliniengerechte Therapie im Zeitraum der Diagnosestellung mit dem Cut-Off Wert 08/2021. Je nach Tumormasse und Tumorbiologie haben Brustkrebspatientinnen sehr unterschiedliche Prognosen. Das TNBC (TNBC: ER-, PR-, HER2-) weist in der Regel eine aggressive Tumorbiologie auf, die mit einem hohen Rezidiv- und Metastasierungsrisiko einhergeht. Die meisten TNBCs metastasieren nicht nur früh im Krankheitsverlauf, sondern neigen auch dazu, prognostisch ungünstige viszerale und ZNS-Metastasen zu entwickeln und die therapeutischen Möglichkeiten für Patienten mit TNBC sind begrenzt (29). Die primäre Behandlungsvorgabe für Brustkrebspatientinnen in Deutschland folgt der S3-Leitlinie (19) sowie den jährlich aktualisierten Therapieempfehlungen der AGO-Kommission Mamma (30). Danach ist die Standard-Chemotherapie beim frühen TNBC ohne Fernmetastasen derzeit Anthrazyklin-/Taxan-basiert und wird vorzugsweise neoadjuvant verabreicht (19) (siehe Abb. 2). Gründe für den Einsatz der neoadjuvanten Chemotherapie (NACT) sind unter anderem neben der Verbesserung der Operabilität bzw. der Erhöhung der Rate brusterhaltender Operationen, der Erkenntnisgewinn über die Wirksamkeit der Therapie und die Möglichkeit, im Rahmen der post neoadjuvanten Studien schneller individuelle Therapieansätze zu entwickeln. Der mit Abstand wichtigste prädiktive Marker für das Ansprechen eines Taxan-anthrazyklinhaltigen Regimes ist der Hormonrezeptorstatus.

Bei Patientinnen mit negativem Hormonrezeptorstatus kann eine pCR Rate von bis zu 70-80 % erzielt werden. Prädiktoren für das Ansprechen sind: Jüngerer Erkrankungsalter, Patientinnen mit cT1- oder cT2-Karzinomen, Nodalnegativität, G3, negativer Hormonrezeptorstatus (29). Nach Abschluss der NACT sollte die Patientin eine operative Therapie erhalten. Nach Möglichkeit sollte die Patientin nach der NACT brusterhaltend operiert und einer Sentinel-Lymphknoten Dissektion unterzogen werden. Der Exzisionsumfang sollte dabei den erzielten Effekt der neoadjuvanten Therapie ausnutzen. Die Indikationen zur postoperativen Radiotherapie orientieren sich am prätherapeutischen Ausgangsbefund (19).

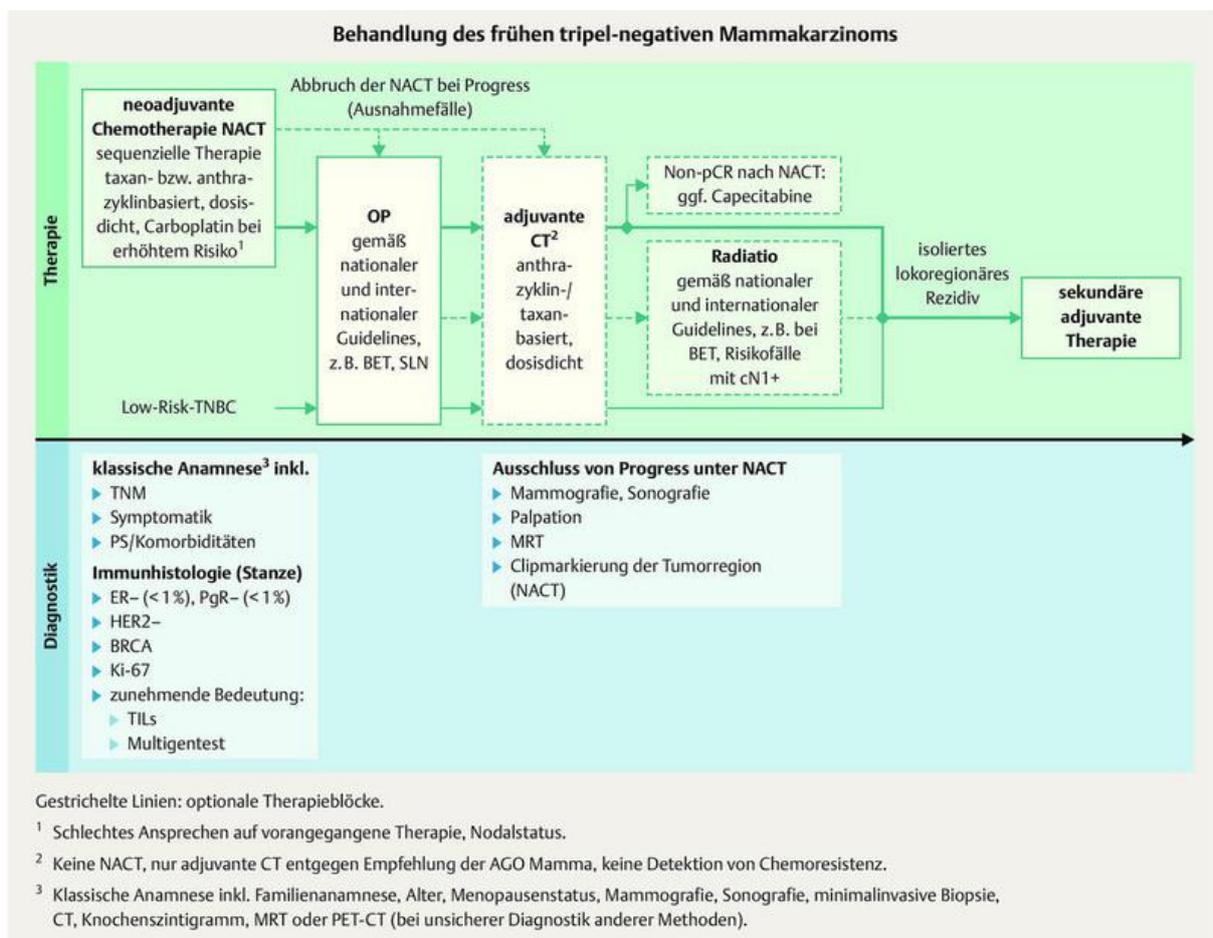


Abbildung 2: Mögliches Behandlungsschema zur Behandlung des frühen TNBC (29)

Der Standard bei metastasierten TNBC ist die zytostatische Monotherapie (siehe Abb. 3). Eine Kombinationstherapie mit beispielweise Bevacizumab oder einem zweiten Zytostatikum ist vor allem dann indiziert, wenn eine rasche Remission dringend erforderlich ist oder die Patientinnen ein nur kurzes krankheitsfreies Intervall (disease free interval DFI <12 Monate) nach neoadjuvanter Vortherapie hatten. Zur etablierten Monotherapien gehören gemäß der AGO-Empfehlung Anthrazykline und Taxane. Voraussetzung ist, dass der Patient im Rahmen einer Vortherapie noch keine Anthrazykline und/oder Taxane erhalten hat oder bei akzeptabler Verträglichkeit mindestens ein Jahr ohne Therapie war.

Zudem kann im Rahmen einer Polychemotherapie nab-Paclitaxel mit Bevacizumab und/oder Carboplatin kombiniert werden. Zudem kann Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel zur Behandlung des nicht resezierbaren lokal fortgeschrittenen oder metastasierten TNBC angewendet, deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 1\%$ aufweisen und die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben (29). Bei Progression unter Erstlinientherapie können dann nach der S3-Leitlinie und der AGO-Mamma-Komitee weitere Zytostatika-Monotherapien erwogen werden. Für Patienten mit BRCA -mutiertem metastasiertem TNBC stellen die PARP-Inhibitoren wie Olaparib eine neue Substanzklasse dar, die zusätzlich zur Verfügung steht. Bei erneuter Progression stehen weitere Therapieoptionen zur Verfügung, wie beispielsweise Eribulin (29).

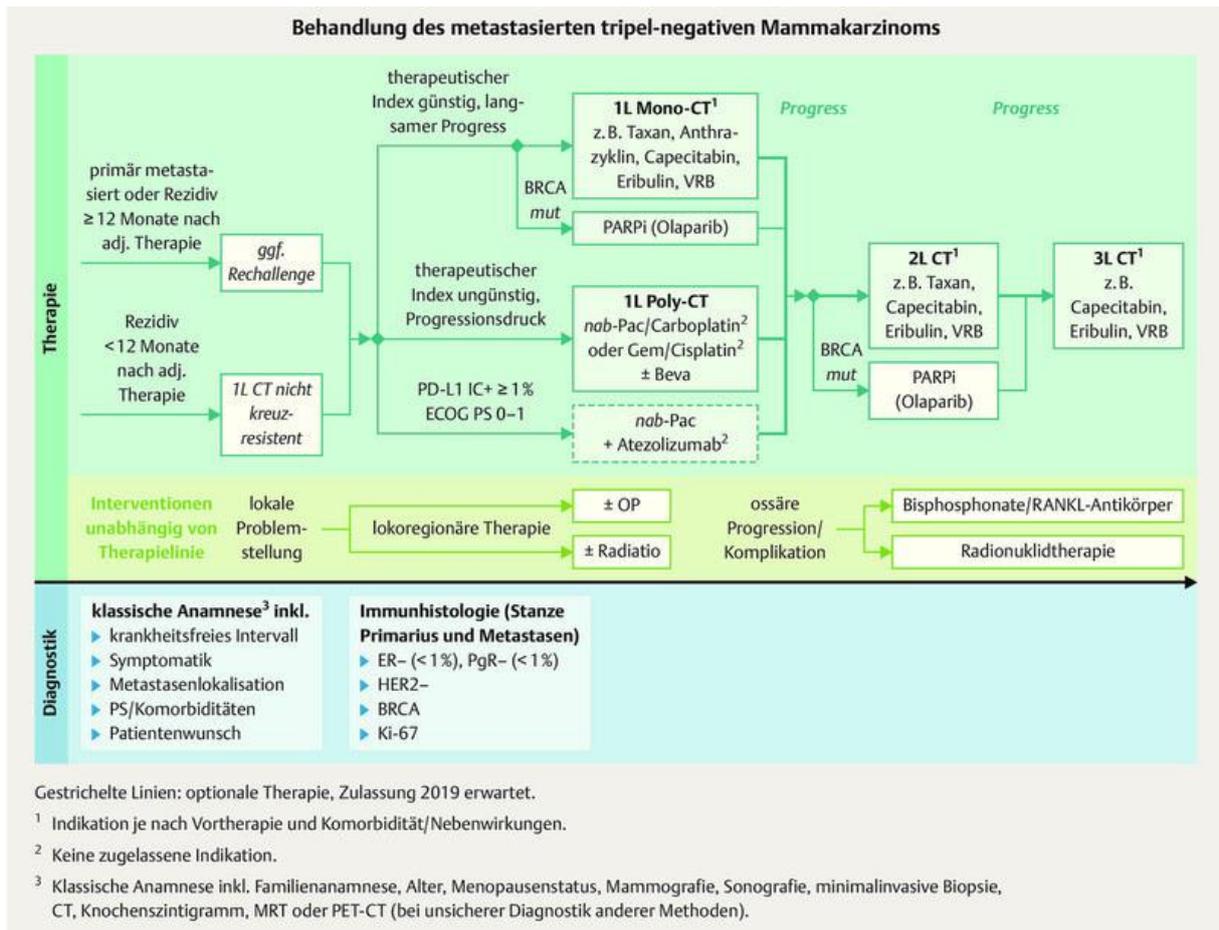


Abbildung 3: Mögliches Behandlungsschema zur Behandlung des metastasierten TNBC (29)

1.7 FRAGESTELLUNG UND ZIELSETZUNG DER STUDIE

Zielsetzung der Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, zu prüfen, wie sich die Dauer des Zeitintervalls zwischen Diagnosestellung und Beginn der neoadjuvanten oder adjuvanten Chemotherapie bei Patientinnen mit primärem nicht metastasiertem TNBC auf das rezidivfreie Überleben, die kumulativen Rezidivraten, sowie das Gesamtüberleben retrospektiv unter Berücksichtigung verschiedener Einflusskriterien auswirkt. Zusätzlich werden die Effekte der verschieden definierten Zeitabstände in Subgruppenanalysen verglichen.

Studienhypothesen

These 1: Es existieren beim primären nicht metastasierten TNBC kritische Zeitintervalle, jeweils einerseits vom Datum der Stanzbiopsie bis zum Beginn der neoadjuvanten Chemotherapie sowie vom Datum der letzten Operation bis zum Beginn der adjuvanten Chemotherapie, deren Überschreitung zu einer Prognoseverschlechterung für die betroffenen Patientinnen führen.

These 2: Patientinnen mit TNBC profitieren demnach von einer leitlinienkonformen Behandlung unter Berücksichtigung der empfohlenen Zeitintervalle.

These 3: Neben der Therapie gibt es wichtige Prognosefaktoren wie Alter, Histologie und Stadium, die das Überleben und Rezidivrisiko beeinflussen. Die leitliniengerechte Umsetzung der sowohl neoadjuvanten als auch adjuvanten Therapie führt zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens, der Rezidivrate und des rezidivfreien Überlebens.

2. PATIENTEN UND METHODEN

2.1 STUDIENDESIGN

In dieser retrospektiven Kohortenstudie wurden klinische Krebsregisterdaten von Patienten mit TNBC mit Fokus auf Diagnose, Therapie und Verlauf zur Auswertung herangezogen. Der Erfassungszeitraum der Daten wurde festgelegt auf Diagnosestellungen von 2010-2018. Die Region umfasst dabei das Einzugsgebiet des Tumorzentrums Regensburg und somit den Regierungsbezirk Oberpfalz und Niederbayern ohne Stadt und Landkreis Landshut. Ziel der Analysen war ein Vergleich der Überlebenszeit bei Patientinnen mit triple-negativem, nicht metastasiertem Mammakarzinom aufgeschlüsselt nach einerseits verschiedenen Zeitintervallen von Diagnosesicherung mittels Stanzbiopsie bis zum Beginn der neoadjuvanten Systemtherapie sowie andererseits vom Datum des letzten operativen Eingriffs bis zum Beginn der adjuvanten Chemotherapie. Als Endpunkte der Analysen wurden das Überleben, die Rezidivraten und das rezidivfreie Überleben festgelegt.

2.2 DATENGRUNDLAGE UND DATENERHEBUNG

Als Datengrundlage für alle Auswertungen dienten die klinischen, histopathologischen und therapeutischen Angaben in der Tumordokumentationsdatenbank (TUDOK) des Tumorzentrums Regensburg. Dokumentationsgrundlage hierfür bilden die übermittelten Arztbriefe, histologischen Befunde und standardisierten Dokumentationsbögen von Kliniken, niedergelassenen Ärzten und Pathologen im Rahmen eines Sammelwerkes für jede einzelne Patientin. Ziel war zunächst die Erstellung eines einheitlichen Datensatzes mit sämtlichen studienrelevanten Daten. Die Datenerhebung selbst erfolgte in den Räumlichkeiten des Tumorzentrums, die Auswertungen im Anschluss in enger Zusammenarbeit mit dem Tumorzentrum. Der aktuelle Life-Status wurde durch Todesbescheinigungen der Gesundheitsämter und Abfragen bei den Einwohnermeldeämtern ermittelt. Aufgrund der sensiblen Patientendaten wurde auf eine strenge Einhaltung der Datenschutzbestimmungen geachtet. Der Datensatz für die weiteren Auswertungen wurde pseudonymisiert und nur die Patientenidentifikationsnummer für eventuelle Rückfragen verwendet. Außerdem wurde für die Nutzung des TUDOK-Programms eine Schweigepflichterklärung abgegeben.

2.3 TUMORZENTRUM REGENSBURG

Das Tumorzentrum Regensburg dokumentiert seit 1991 flächendeckend und verlaufs-
begleitend Tumorerkrankungen in der Oberpfalz und Niederbayern und ist dabei ein-
gebunden als Institut für Qualitätssicherung und Versorgungsforschung der Universität
Regensburg. Als Grundlage der Daten dient dabei die Erfassung und Rückmeldung
der Diagnose- und Behandlungsdaten sowie des gesamten Krankheitsverlaufes in
Form von schriftlichen Meldungen, histologischen Befunden und standardisierten Do-
kumentationsbögen von Kliniken und niedergelassenen Ärzt: innen, welche dann in
die Tumordokumentationsdatenbank (TUDOK) eingespeist werden.

Die Aktualität des Life-Status wird durch Todesbescheinigungen der Gesundheitsäm-
ter und Abfragen bei den Einwohnermeldeämtern gewährleistet. Die strukturierte Er-
hebung, Dokumentation und Auswertung der Behandlungs- und Erkrankungsdaten
der Tumorpatienten ist ein wesentliches Instrument, um eine unabhängige Qualitäts-
sicherung und Versorgungsforschung zu gewährleisten. Eines der vorrangigen Ziele
ist es dabei, das Überleben der onkologischen Patienten zu verbessern, insbesondere
mit Hinblick auf die Entwicklung und kontinuierliche Verbesserung der onkologischen
Versorgung von Patient: innen durch eine leitliniengerechte Therapie. Das Tumorzent-
rum arbeitet streng nach den Vorgaben des Krebsfrüherkennungs- und registergeset-
zes mit besonderem Augenmerk auf den Datenschutz (31).

2.4 EINSCHLUSS- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN

Das Kollektiv bildeten Frauen und Männer mit Wohnort innerhalb von der Oberpfalz und Niederbayern, die an einem TNBC erkrankt waren und deren Diagnosen vom Tumorzentrum Regensburg im Zeitraum vom 01.01.2010 bis 31.12.2018 erfasst wurden. Der letzte Abgleich in der Melderegisterdatenbank bezüglich des aktualisierten Lebens- oder Sterbedatums erfolgte am 31.08.2021.

Das Grundkollektiv umfasste 37 382 Patienten (siehe Abb. 4) mit bösartigen Neubildungen der Brustdrüse (Mamma) ICD-10 C50. Davon wurden im ersten Schritt 6254 Patienten aufgrund der räumlichen Eingrenzung auf Niederbayern und die Oberpfalz, im nächsten Schritt weitere 14 546 Patienten aufgrund des Diagnosezeitpunktes und weitere 1571 Patienten bei nicht Erfüllen aller ICD-10 Kriterien ausgeschlossen. Daraus ergaben sich zunächst 15 011 Fälle für den weiteren Einschluss.

Zudem erfolgte im Verlauf eine Beschränkung auf ausschließlich weibliche Patientinnen, die mit einem nicht metastasierten, hormon- und Her2neu-negativen Mammakarzinom erstdiagnostiziert wurden, sodass sich das Ausgangskollektiv auf 828 Patientinnen reduzierte. Danach wurden weitere Patientinnen mit einer positiven Stanzbiopsie, einer vorherigen Brustkrebserkrankung, einem Sekundärkarzinom innerhalb der folgenden 5 Jahre, sowie nicht R0 resezierte und die bei bilateral Erkrankten prognostisch günstigere Seite ausgeschlossen. Auch unvollständige oder gänzlich fehlende Dokumentation führte zum Ausschluss. Schließlich ergab sich ein Kollektiv von 732 Patientinnen (siehe Abbildung 4)

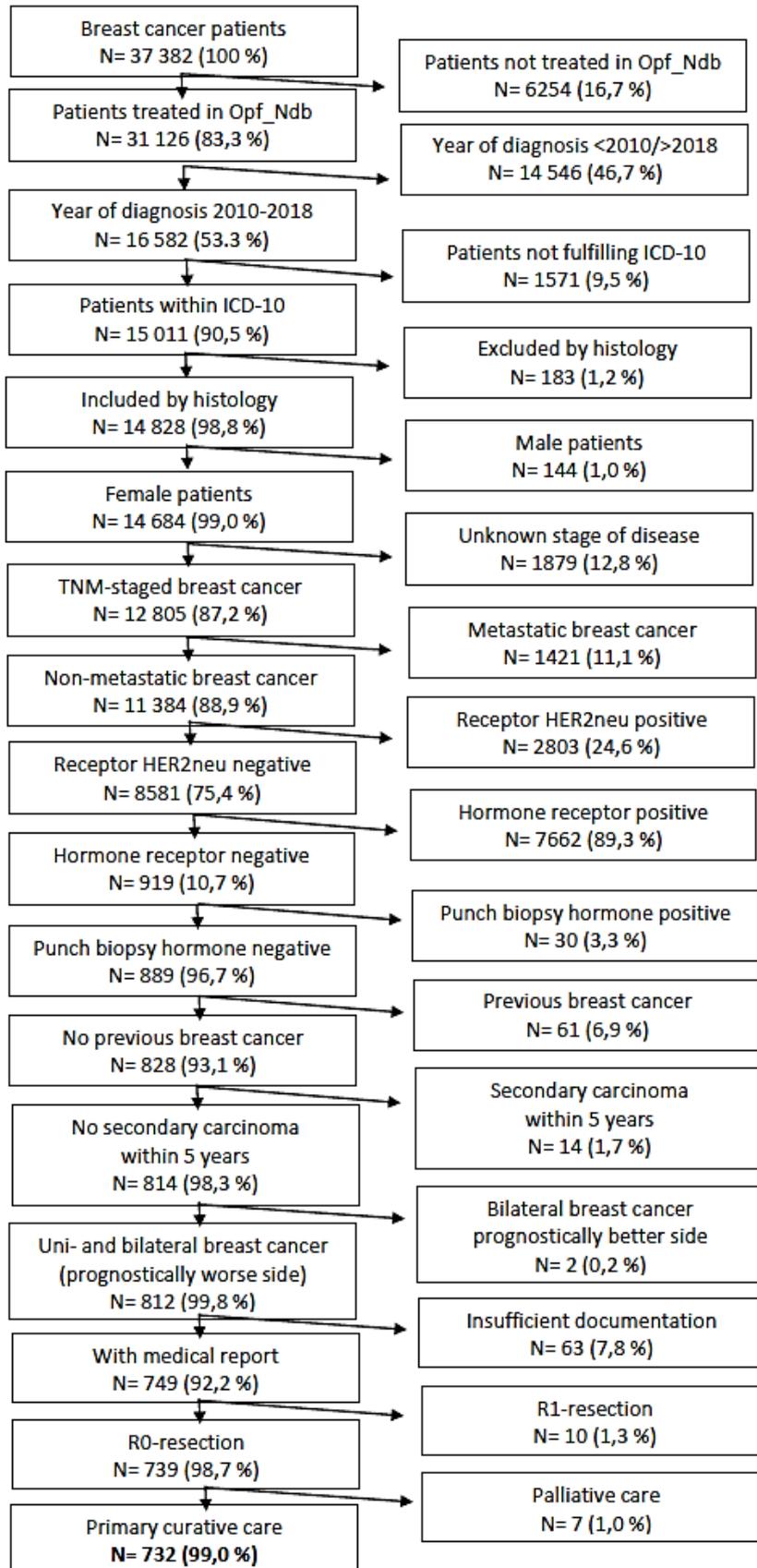


Abbildung 4: Flow Chart mit Ein- und Ausschlüssen

2.5 STATISTISCHE METHODEN UND ANALYSEN

Mithilfe der Statistiksoftware IBM SPSS Version 25.0 erfolgte zunächst die Datenerfassung und statistische Analyse. Für initial kategoriale Variablen wurden bei den deskriptiven Analysen Häufigkeitstabellen und Kontingenztabellen mit absoluten Werten und relativen Häufigkeiten in Spalten-, Zeilen- oder Tabellenprozent erstellt. Die metrischen und stetigen Variablen, wie beispielsweise das Diagnosealter, wurden mit Lage- und Streuungsmaßen (Mittelwert, Median, Minimum, Maximum und Standardabweichung) sowie Histogrammen beschrieben. Weitere Darstellungen erfolgten mittels Balken- oder Kreisdiagrammen.

Um die Abhängigkeit unverbundener Variablen zu prüfen, wurde bei den Kontingenztabellen zusätzlich der Chi-Quadrat-Test auf Unabhängigkeit durchgeführt. Als Cut-Off-Datum für Rezidiv- und Sterbeereignisse sowie das letzte Datum einer Lebendmeldung wurde der 31.08.2021 gesetzt. Danach aufgetretene Rezidiv- und Todesfälle wurden in den Auswertungen nicht berücksichtigt. Bezüglich der pathologischen Stadieneinteilung wurde bei neoadjuvant therapierten Patientinnen das klinische Stadium gewählt, bei nicht neoadjuvant Behandelten das pathologische Stadium.

Die Überlebenszeit wurde aus dem Diagnosedatum des Primärtumors und je nach vorhandener Angabe aus dem letzten Lebdatum (letztem Follow-Up-Datum), dem Sterbedatum oder dem Cut-Off-Datum ermittelt. Ebenso wurde das rezidivfreie Überleben aus dem Diagnosedatum des Primärtumors, sowie der Differenz zum letzten Lebdatum, Rezidivdatum, Sterbedatum oder dem Cut-Off-Datum bestimmt. Bei den kumulativen Rezidivraten wurde mit dem Diagnosedatum und dem jeweiligen Rezidivdatum (lokal, lokoregionär oder Fernmetastase) gerechnet, zensiert wurde hierbei mit dem letzten Lebdatum, Cut-off-Datum oder Sterbedatum. Bezüglich der Überlebenszeiten wurde die mittlere Überlebenszeit sowie eine 5-Jahres Überlebenszeit gewählt, da bei gutem Überleben keine mediane Überlebenszeit zu berichten war. Die Analysen des kumulativen Gesamtüberlebens, der kumulativen Rezidivraten und des rezidivfreien Überlebens wurden mittels Kaplan-Meier Berechnungen umgesetzt. P-Werte $\leq 0,05$ wurden als signifikant und p-Werte $< 0,001$ als hochsignifikant bewertet.

Zusätzlich wurden univariable und multivariable Cox-Regressionsanalysen durchgeführt. In den multivariablen Analysen wurden sowohl biologische als auch therapeutische Einflussfaktoren gleichzeitig auf ihre Auswirkung auf die Überlebenswahrscheinlichkeit oder die Rezidivrate untersucht. Dabei wurde in den multivariablen Analysen für folgende Einflussfaktoren adjustiert: Alter bei Diagnose, Charlson-Comorbidity-Index, Diagnosejahr, Seitenlokalisation, Lymphgefäßinvasion, Veneninvasion, Stadium, Grading, Ki67, und primäre Operation sowie Chemotherapie.

Als Maßzahl dieser Analysen wird die Hazard Ratio (HR) zum Vergleich der Überlebenszeiten und als Schätzer der durch die Einflussgröße bedingten Sterberisiken angegeben. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt mit 95%-Konfidenzintervall und p-Wert.

3. ERGEBNISSE

3.1 DESKRIPTIVE DARSTELLUNG DES KOLLEKTIVS

Das initiale Grundkollektiv von 37 382 wurde, wie im Kapitel 2.4 beschrieben (siehe Abbildung 4), anhand verschiedener Ein- und Ausschlusskriterien schrittweise auf ein Kollektiv von 732 Patientinnen mit einem triple-negativen, invasiven Mammakarzinom ohne Hinweis auf Fernmetastasen mit R0 Resektion reduziert. Auch histologische Subtypen, die nicht den zwei Hauptgruppen des duktales oder lobulären Mammakarzinoms angehören, wurde ausgeschlossen. Bei zwei Patientinnen, die bei Erstdiagnose ein beidseitiges triple-negatives Mammakarzinom hatten, wurde die prognostisch schlechtere Seite gewählt.

3.1.1 DIAGNOSEALTER UND DIAGNOSEJAHR

Die Studienpopulation bestand aus insgesamt 732 Patientinnen, im Zeitraum vom 01.01.2010 bis 31.12.2018 an einem TNBC erkrankt waren und deren Diagnosen dabei vom Tumorzentrum Regensburg erfasst wurden. Die Patientinnen waren bei Diagnosestellung zwischen 22 und 95 Jahre alt. Das mittlere Alter betrug dabei 58 Jahre (Median = 57) mit einer Standardabweichung von 14 Jahren. Die Altersverteilung ist in Tabelle 1 dargestellt. In Abbildung 5 findet sich ein Histogramm zur Altersverteilung.

Tabelle 1: Altersverteilung des Kollektivs

	Anzahl	Minimum	Maximum	Prozent
< 40	86	21,9	39,8	11,7 %
40- 49	128	40,1	50,0	17,5 %
50-59	217	50,5	60,0	29,6 %
60-70	130	60,1	69,9	17,8 %
>70	171	70,0	95,3	23,4 %
Gesamt	732	21,9	95,3	100 %
Mittelwert	57,946			
Median	56,840			
Std.-Abweichung	14,0357			

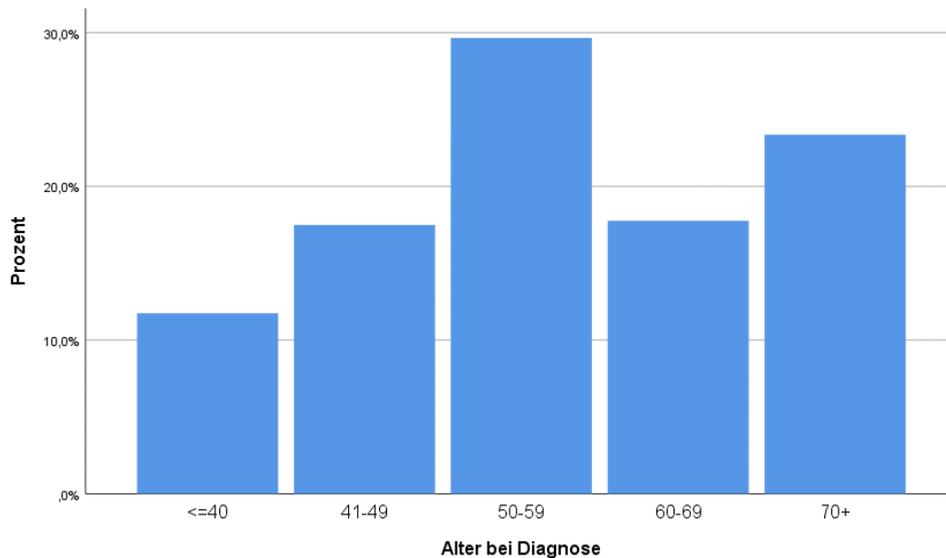


Abbildung 5: Altersverteilung des Kollektivs bei Erstdiagnose

Nach Einteilung des Alters bei Diagnose in fünf Klassen zeigte sich, dass die meisten Patientinnen in den Gruppen 50 - 59 Jahren mit 217 Fällen (29,6%) und in der Klasse über 70 Jahre mit 171 (23,4%) Fällen vertreten waren (siehe Tab. 1). Bei den unter 40-jährigen waren es insgesamt nur 84 (11,7%) Patientinnen. Während des neun-jährigen Beobachtungszeitraum erhielten 364 Patientinnen (49,7%) die Diagnose vor dem Jahr 2015, 368 Patientinnen (50,3%) nach 2015 (siehe Tab. 2).

Tabelle 2: Verteilung des Diagnosejahres innerhalb des Kollektivs

Jahr der Diagnose	Anzahl	Prozent
< 2015	364	49,7 %
2015+	368	50,3 %
Gesamt	732	100,0 %

3.1.2 MENOPAUSENSTATUS UND BEGLEITERKRANKUNGEN

Postmenopausale Frauen hatten mit 490 (66,9%) den weitaus größten Anteil in Bezug auf die Verteilung des Menopausenstatus bei Diagnosestellung. Nur knapp ein Drittel (33,1%) der Patientinnen waren prämenopausal (siehe Tab. 3). Der Charlson-Komorbiditätsindex (CCI) wurde zudem als Scoring-System zur Mitbeurteilung der Mortalität genutzt (siehe Tab. 3). Der CCI beinhaltet dabei 19 Grunderkrankungen mit unterschiedlicher Gewichtung und wird insbesondere in der klinischen Onkologie zur Beurteilung von Therapieentscheidungen verwendet (23,32).

Tabelle 3: Menopausenstatus und Komorbiditätsindex nach Charlson

		Anzahl	Prozent
Menopausenstatus	prämenopausal	242	33,1 %
	postmenopausal	490	66,9 %
Begleiterkrankungen nach Charlson Index	Ja	160	21,9 %
	Nein	572	78,1 %
	Gesamt	732	100,0 %

3.1.3 BESCHREIBUNG DER TUMOR- UND SEITENLOKALISATION

Die Lokalisation wurde anhand der ICD-10 Kriterien in zehn Subgruppen aufgeteilt (siehe Tab. 4). Hierbei war die Lokalität des oberen äußeren Quadranten mit 297 Fällen (40,6%) mit Abstand am häufigsten vertreten. In Summe ergaben sich zudem 218 Fälle (29,8%) im Bereich der Brustdrüse, weitere 83 Fälle (11,3%) im oberen inneren Quadranten, 57 Fälle (7,8%) im unteren inneren Quadranten und 51 Fälle (7%) im unteren äußeren Quadranten. Der zentrale Drüsenkörper war mit nur 19 Fällen (2,6%), ebenso wie die Brustwarze und der Warzenvorhof mit 5 (0,7%) und der Recessus axillaris mit 2 Fällen (0,3%) am seltensten vertreten (siehe Abb. 6 und Tab. 4).

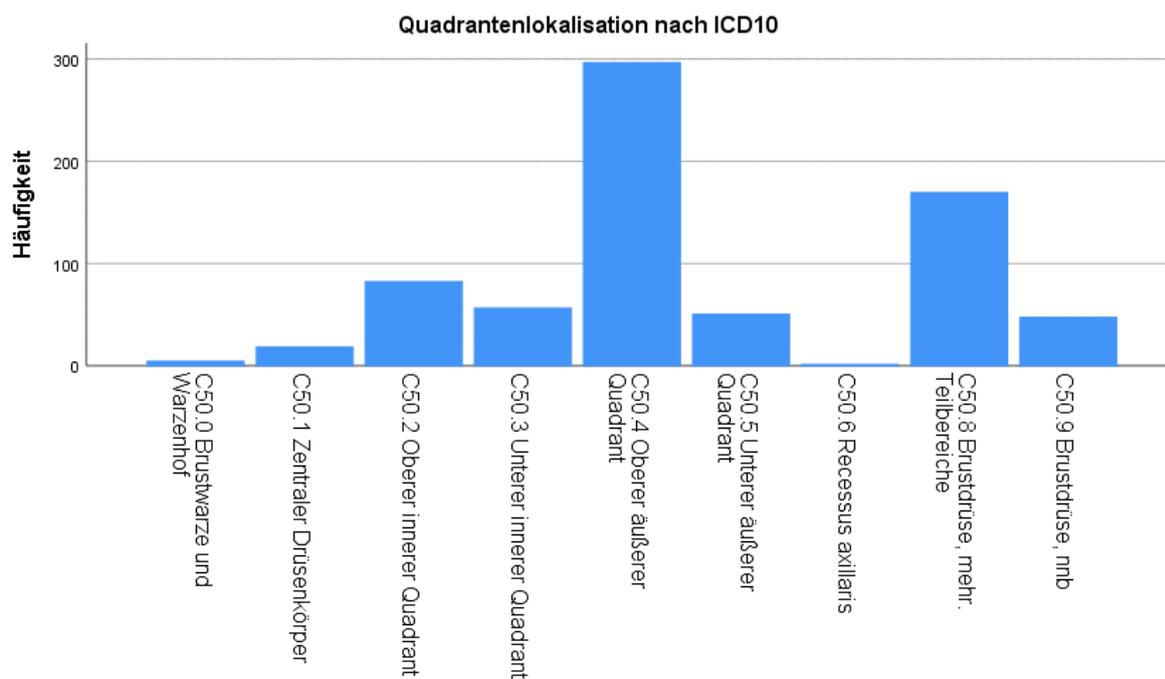


Abbildung 6: Aufteilung der Quadrantenlokalisierung nach ICD-10

Mit 403 Patientinnen (55,1%) war die linke Brust tendenziell häufiger betroffen als die Rechte. Im Vergleich waren 329 (44,9%) der Karzinome in der rechten Brust lokalisiert (siehe Tab. 4).

Tabelle 4: Verteilung von Quadranten- und Seitenlokalisierung

		Anzahl	Prozent
Quadrantenlokalisierung nach ICD10	C50.0 Brustwarze und Warzenhof	5	0,7%
	C50.1 Zentraler Drüsenkörper	19	2,6%
	C50.2 Oberer innerer Quadrant	83	11,3%
	C50.3 Unterer innerer Quadrant	57	7,8%
	C50.4 Oberer äußerer Quadrant	297	40,6%
	C50.5 Unterer äußerer Quadrant	51	7,0%
	C50.6 Recessus axillaris	2	0,3%
	C50.8 Brustdrüse, mehre Teilbereiche überlappend	170	23,2%
	C50.9 Brustdrüse, mnb	48	6,6%
Seitenlokalisierung	Links	403	55,1%
	Rechts	329	44,9%
Gesamt		732	100,0%

3.1.4 BESCHREIBUNG DER HISTOLOGIE UND PATHOLOGIE

Zur weiteren Auswertung wurden die Patientinnen dann in die einzelnen Stadien hinsichtlich der TNM -Gruppierung eingeteilt. Stadium IA und IB wurden dabei zusammengefasst und beinhalteten 235 Patientinnen (32,1). Weitere 264 Patientinnen (35,9%) wurde in Stadium IIA und 126 Patientinnen (17,2%) in Stadium IIB eingruppiert. Die geringste Anzahl mit 97 Fällen (13,3%) fand sich in Stadium III. für weitere 11 Patientinnen (1,5%) fehlten die Angaben (siehe Tab. 5). Eine weitere Einteilung erfolgte hinsichtlich des Grades der Differenzierung. Grad 1 und 2 beinhalten dabei bei gut und mäßig differenzierten Karzinomen insgesamt 133 Fälle (18,2%), wohingegen die Gruppe der schlecht und undifferenzierten Grad 3 über zwei Drittel aller Fälle mit 509 Patientinnen (69,5%) beinhalten. Bei 90 weiteren Fällen (12,3%) fehlten die Angaben (siehe Tab. 5).

Tabelle 5: Übersicht zur Stadieneinteilung und Grading

		Anzahl	Prozent
Stadium	IA/B	235	32,1%
	IIA	263	35,9%
	IIB	126	17,2%
	III	97	13,3%
	X/k.A.	11	1,5%
Grading	G1/2	133	18,2%
	G3	509	69,5%
	GX/kA	90	12,3%
	Gesamt	732	100,0%

Hinsichtlich der klassischen TNM-Klassifizierung erfolgte die weitere Eingruppierung des Grundkollektivs in vier Gruppen bezüglich der Tumorgröße. Die größte Gruppe war hierbei T2 mit 348 Fällen (47,5%), gefolgt von T1 mit 296 Fällen (40,4%). In den Gruppen T3 und T4 fanden sich jeweils nur 57 Fälle (7,8%) und 22 Fälle (3,0%). Für weitere 9 Fälle (1,2%) fehlen die Angaben zur Tumorgröße (siehe Tab. 6). Über die Hälfte des Gesamtkollektivs (65,3%) zeigte keine Involvierung der Lymphknoten. Weitere 191 Fälle (26,1%) wurden als N1, 39 Fälle (5,3%) als N2 und 19 Fälle (2,6%) als N3 klassifiziert. Bei 5 Fällen fehlten die Angaben (siehe Tab. 6).

Tabelle 6: Übersichtstabelle zu Tumorgröße, Nodalstatus, Fernmetastasen

		Anzahl	Prozent
Tumorgröße	T1	296	40,4%
	T2	348	47,5%
	T3	57	7,8%
	T4	22	3,0%
	TX/k.A.	9	1,2%
Nodalstatus	N0	478	65,3%
	N1	191	26,1%
	N2	39	5,3%
	N3	19	2,6%
	NX/k.A.	5	0,7%
Fernmetastasen	M0	723	98,8%
	MX/k.A.	9	1,2%
	Gesamt	732	100,0%

Eine Invasion der Lymphgefäße L1 war bei 166 (22,7%) vorzufinden, wogegen 499 (68,2%) keine Lymphgefäßeinbrüche L0 zeigten und bei 67 (9,2%) LX/keine Angabe vorlag. Die Veneninvasion war bei 618 (84,4%) Patientinnen mit V0, bei 40 (5,5%) mit V1 und bei 74 (10,1%) mit VX/keine Angabe angegeben (siehe Tab. 7).

Die Proliferationsrate Ki-67 als Marker der Wachstumsgeschwindigkeit, der unabhängig von anderen Faktoren eine Aussage über die Prognose erlaubt, wurde mit einem Cut-off Wert von \geq / $<$ 25% in zwei Kategorien unterteilt, nachdem sich eine bessere Prognose ableiten lässt, wenn sich weniger als 25% der Zellen in der Wachstumsphase befinden (33). Einen niedrigen Proliferationswert mit unter 25% hatten jedoch nur 153 Patientinnen (20,9%), im Vergleich zu 558 Patientinnen (76,2%) mit einem Wert über 25%. Zu weiteren 21 Fällen (2,9%) gab es keine Angabe (siehe Tab. 7).

Tabelle 7: Übersichtstabelle zu Lymphgefäßinvasion, Veneninvasion und Ki67 Wert

		Anzahl	Prozent
Lymphgefäßinvasion	L0	499	68,2%
	L1	166	22,7%
	LX/k.A.	67	9,2%
Veneninvasion	V0	618	84,4%
	V1	40	5,5%
	VX/k.A.	74	10,1%
Ki67 Wert	0-25	153	20,9%
	>25	558	76,2%
	KA	21	2,9%
Gesamt		732	100,0%

3.1.5 VERGLEICH DER OPERATIVEN VERSORGUNGSOPTIONEN

Von den insgesamt 732 Patientinnen erhielten 591 (80,7%) eine brusterhaltende Therapie. Bei lediglich 133 Patientinnen (18,2%) wurde eine Mastektomie durchgeführt. Bei 8 Weiteren (1,1%) fehlten die Informationen bezüglich des gewählten OP-Verfahrens, bzw. es erfolgte keine chirurgische Therapie des Mammakarzinoms (siehe Abb. 7).

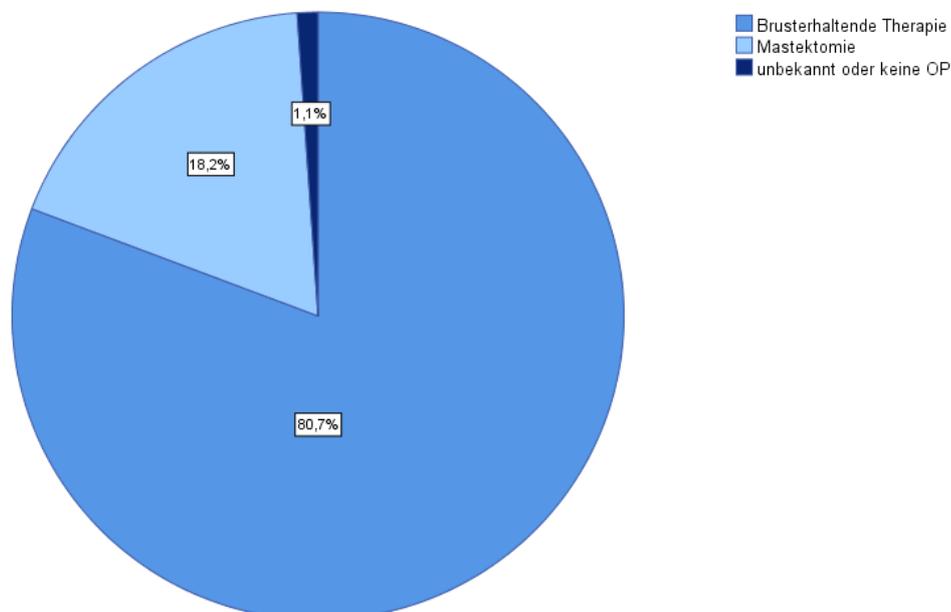


Abbildung 7: Vergleich der operativen Verfahren

3.1.6 ADJUVANTE VERSUS NEOADJUVANTE THERAPIE

Insgesamt wurden mit 631 Patientinnen (86,2%) die deutliche Mehrheit der 732 Patientinnen in einem medizinischen Zentrum behandelt. Bei 101 Patientinnen gab es diesbezüglich keine Angabe oder aber sie wurden außerhalb eines Zentrums behandelt (13,8%). 319 Patientinnen (43,6%) innerhalb des Gesamtkollektivs erhielten eine neoadjuvante, 295 Weitere (40,3%) eine adjuvante Chemotherapie. Bei 118 Patientinnen (16,1%) wurde keine Chemotherapie durchgeführt (siehe Tab. 8). Es lehnten 63 Patientinnen jegliche Art der Chemotherapie ab (8,6%) und bei 49 (6,7%) der Patientinnen war keine Chemotherapie indiziert.

Tabelle 8: Verteilung der Chemotherapie-Regimes adjuvant versus neoadjuvant

	Häufigkeit	Prozent
Adjuvante Chemotherapie	295	40,3
Neoadjuvante Chemotherapie	319	43,6
Keine Chemotherapie	118	16,1
Gesamt	732	100,0

3.1.7 TODESFÄLLE IM GESAMTKOLLEKTIV

Nachdem der aktuelle Life-Status durch Todesbescheinigungen der Gesundheitsämter und Abfragen bei den Einwohnermeldeämtern ermittelt und zuletzt am 31.08.2021 mit der Melderegisterdatenbank bezüglich des aktualisierten Leb- oder Sterbedatums abgeglichen wurde, ergaben sich folgende Überlebensdaten: Insgesamt verstarben während des Auswertzeitraums 157 Patientinnen (21,4%), 575 (78,6%) überlebten (siehe Tab. 9).

Tabelle 9: Anzahl verstorbener in Relation zu lebenden Patientinnen

	Häufigkeit	Prozent
Gültig lebt	575	78,6
verstorben	157	21,4
Gesamt	732	100,0

3.2 TAGESDIFFERENZ - STANZBIOPSIE BIS BEGINN NEOADJUVANTE CHEMOTHERAPIE

3.2.1 DIFFERENZIERTE FALLVERARBEITUNG MITTELS WÖCHENTLICHER GRUPPIERUNG

Im Rahmen der ersten Überlebensanalyse mittels der Kaplan-Meier Methode erfolgte die Gruppierung des Patientenkollektivs hinsichtlich der Tagesdifferenz vom Datum der Stanzbiopsie bis zum Beginn der neoadjuvanten Chemotherapie (siehe Abb. 8). Aufgrund der geringen Fallzahl wurde die erste Referenzgruppe auf ≤ 14 Tage festgesetzt und die weitere Gruppierung im ein-wöchigem Intervall fortgeführt. Hieraus ergab sich bei einer Fallzahl von N=270 Patientinnen die Einteilung in 8 Gruppen. Die Anzahl der Ereignisse beschreibt dabei die Todesfälle innerhalb der jeweiligen Gruppe (siehe Tab. 11). Hierbei waren die meisten Todesfälle in der Gruppe der Chemotherapie nach 15-21 Tagen nach Stanzbiopsie zu finden (18 Ereignisse).

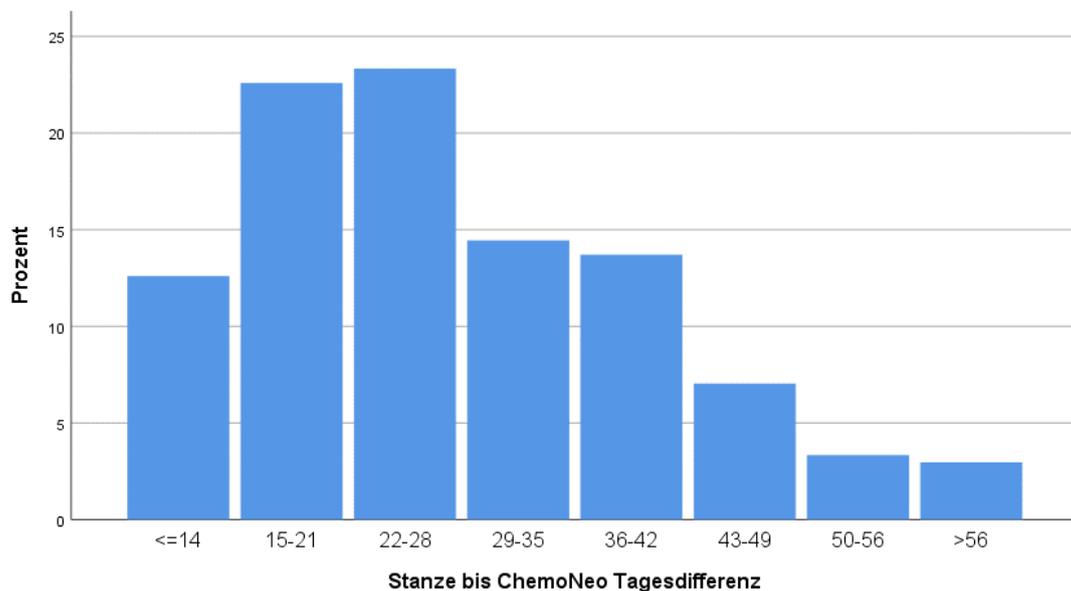


Abbildung 8: Aufteilung des Kollektivs in wöchentliche Zeitintervalle nach Stanzbiopsie bis neoadjuvante Systemtherapie

Table 10: Häufigkeitsverteilungen diverser Einflussfaktoren in Abhängigkeit vom Diagnosedatum mittels Stanzbiopsie bis Beginn der neoadjuvanten Systemtherapie anhand wöchentlicher Einteilung

		Tagesdifferenzen von Diagnosesicherung mittels Stanzbiopsie bis Beginn der neoadjuvanten Systemtherapie																	
		<=14		15-21		22-28		29-35		36-42		43-49		50-56		>56		Gesamt	
		N	Spal-ten (%)	N	Spal-ten (%)	N	Spal-ten (%)	N	Spal-ten (%)	N	Spal-ten (%)	N	Spal-ten (%)	N	Spal-ten (%)	N	Spal-ten (%)	N	Spal-ten (%)
Alter bei Diagnose	<40	8	23,5%	12	19,7%	6	9,5%	4	10,3%	5	13,5%	4	21,1%	1	11,1%	1	12,5%	41	15,2%
	<50	13	38,2%	18	29,5%	14	22,2%	10	25,6%	8	21,6%	1	5,3%	2	22,2%	1	12,5%	67	24,8%
	50-59	9	26,5%	21	34,4%	21	33,3%	13	33,3%	16	43,2%	3	15,8%	4	44,4%	3	37,5%	90	33,3%
	60-69	2	5,9%	9	14,8%	14	22,2%	6	15,4%	5	13,5%	9	47,4%	2	22,2%	2	25,0%	49	18,1%
	70+	2	5,9%	1	1,6%	8	12,7%	6	15,4%	3	8,1%	2	10,5%	0	0,0%	1	12,5%	23	8,5%
Menopausenstatus	prämenopausal	22	64,7%	32	52,5%	26	41,3%	16	41,0%	15	40,5%	6	31,6%	5	55,6%	2	25,0%	124	45,9%
	postmenopausal	12	35,3%	29	47,5%	37	58,7%	23	59,0%	22	59,5%	13	68,4%	4	44,4%	6	75,0%	146	54,1%
Begleiterkrankung	nein	28	82,4%	51	83,6%	52	82,5%	31	79,5%	26	70,3%	11	57,9%	4	44,4%	3	37,5%	206	76,3%
	ja	4	11,8%	7	11,5%	6	9,5%	4	10,3%	8	21,6%	6	31,6%	3	33,3%	5	62,5%	43	15,9%
	kA	2	5,9%	3	4,9%	5	7,9%	4	10,3%	3	8,1%	2	10,5%	2	22,2%	0	0,0%	21	7,8%
Quadrantenlokalisation nach ICD10	C50.0 Brustwarze und Warzenhof	0	0,0%	0	0,0%	1	1,6%	0	0,0%	2	5,4%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	3	1,1%
	C50.1 Zentraler Drüsenkörper	1	2,9%	4	6,6%	3	4,8%	0	0,0%	1	2,7%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	9	3,3%
	C50.2 Oberer innerer Quadrant	2	5,9%	8	13,1%	7	11,1%	4	10,3%	4	10,8%	4	21,1%	2	22,2%	1	12,5%	32	11,9%
	C50.3 Unterer innerer Quadrant	0	0,0%	6	9,8%	2	3,2%	3	7,7%	4	10,8%	2	10,5%	2	22,2%	1	12,5%	20	7,4%
	C50.4 Oberer äußerer Quadrant	19	55,9%	25	41,0%	30	47,6%	13	33,3%	12	32,4%	5	26,3%	5	55,6%	3	37,5%	112	41,5%
	C50.5 Unterer äußerer Quadrant	2	5,9%	3	4,9%	5	7,9%	1	2,6%	5	13,5%	2	10,5%	0	0,0%	0	0,0%	18	6,7%
	C50.8 mehr. Teilbereiche	6	17,6%	12	19,7%	11	17,5%	15	38,5%	8	21,6%	5	26,3%	0	0,0%	2	25,0%	59	21,9%
C50.9 Brustdrüse, nnb	4	11,8%	3	4,9%	4	6,3%	3	7,7%	1	2,7%	1	5,3%	0	0,0%	1	12,5%	17	6,3%	
Seitenlokalisation	Links	21	61,8%	33	54,1%	42	66,7%	21	53,8%	17	45,9%	8	42,1%	7	77,8%	4	50,0%	153	56,7%
	Rechts	13	38,2%	28	45,9%	21	33,3%	18	46,2%	20	54,1%	11	57,9%	2	22,2%	4	50,0%	117	43,3%
Stadium	IA/B	3	8,8%	13	21,3%	17	27,0%	8	20,5%	7	18,9%	6	31,6%	5	55,6%	2	25,0%	61	22,6%
	IIA	14	41,2%	21	34,4%	24	38,1%	19	48,7%	21	56,8%	7	36,8%	3	33,3%	2	25,0%	111	41,1%
	IIB	11	32,4%	18	29,5%	12	19,0%	9	23,1%	8	21,6%	3	15,8%	0	0,0%	3	37,5%	64	23,7%
	III	5	14,7%	9	14,8%	9	14,3%	3	7,7%	1	2,7%	3	15,8%	1	11,1%	1	12,5%	32	11,9%
	k.A.	1	2,9%	0	0,0%	1	1,6%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	2	0,7%
T Tumorgöße	T1	7	20,6%	18	29,5%	18	28,6%	10	25,6%	11	29,7%	8	42,1%	7	77,8%	2	25,0%	81	30,0%
	T2	22	64,7%	33	54,1%	34	54,0%	27	69,2%	26	70,3%	7	36,8%	1	11,1%	4	50,0%	154	57,0%
	T3	3	8,8%	9	14,8%	6	9,5%	1	2,6%	0	0,0%	2	10,5%	1	11,1%	2	25,0%	24	8,9%
	T4	1	2,9%	1	1,6%	4	6,3%	1	2,6%	0	0,0%	2	10,5%	0	0,0%	0	0,0%	9	3,3%
	k.A.	1	2,9%	0	0,0%	1	1,6%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	2	0,7%
Nodalstatus	N0	16	47,1%	32	52,5%	45	71,4%	25	64,1%	25	67,6%	13	68,4%	6	66,7%	5	62,5%	167	61,9%
	N1	16	47,1%	24	39,3%	15	23,8%	13	33,3%	11	29,7%	6	31,6%	3	33,3%	3	37,5%	91	33,7%
	N2	1	2,9%	4	6,6%	1	1,6%	0	0,0%	1	2,7%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	7	2,6%
	N3	1	2,9%	1	1,6%	2	3,2%	1	2,6%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	5	1,9%

Metastasierung	M0	33	97,1%	61	100,0%	63	100,0%	39	100,0%	37	100,0%	19	100,0%	9	100,0%	8	100,0%	269	99,6%
	k.A.	1	2,9%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	0,4%
Grading	G1/2	3	8,8%	7	11,5%	7	11,1%	5	12,8%	6	16,2%	1	5,3%	0	0,0%	0	0,0%	29	10,7%
	G3/4	24	70,6%	43	70,5%	45	71,4%	21	53,8%	15	40,5%	9	47,4%	7	77,8%	4	50,0%	168	62,2%
	kA	7	20,6%	11	18,0%	11	17,5%	13	33,3%	16	43,2%	9	47,4%	2	22,2%	4	50,0%	73	27,0%
Lymphgefäßinvasion	L0	21	61,8%	44	72,1%	52	82,5%	31	79,5%	33	89,2%	14	73,7%	8	88,9%	7	87,5%	210	77,8%
	L1	5	14,7%	10	16,4%	6	9,5%	2	5,1%	1	2,7%	4	21,1%	0	0,0%	1	12,5%	29	10,7%
	k.A.	8	23,5%	7	11,5%	5	7,9%	6	15,4%	3	8,1%	1	5,3%	1	11,1%	0	0,0%	31	11,5%
Veneninvasion	V0	23	67,6%	51	83,6%	57	90,5%	31	79,5%	34	91,9%	16	84,2%	8	88,9%	8	100,0%	228	84,4%
	V1	2	5,9%	2	3,3%	1	1,6%	2	5,1%	0	0,0%	1	5,3%	0	0,0%	0	0,0%	8	3,0%
	k.A.	9	26,5%	8	13,1%	5	7,9%	6	15,4%	3	8,1%	2	10,5%	1	11,1%	0	0,0%	34	12,6%
Ki67	0-25	6	17,6%	13	21,3%	16	25,4%	7	17,9%	11	29,7%	4	21,1%	1	11,1%	1	12,5%	59	21,9%
	>25	28	82,4%	47	77,0%	47	74,6%	30	76,9%	25	67,6%	15	78,9%	8	88,9%	7	87,5%	207	76,7%
	KA	0	0,0%	1	1,6%	0	0,0%	2	5,1%	1	2,7%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	4	1,5%
Operation primär	BET	26	76,5%	56	91,8%	56	88,9%	34	87,2%	34	91,9%	11	57,9%	7	77,8%	5	62,5%	229	84,8%
	MTX	7	20,6%	5	8,2%	7	11,1%	5	12,8%	3	8,1%	8	42,1%	1	11,1%	3	37,5%	39	14,4%
	Unbekannt/ keine	1	2,9%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	11,1%	0	0,0%	2	0,7%
	Gesamt	34	100,0%	61	100,0%	63	100,0%	39	100,0%	37	100,0%	19	100,0%	9	100,0%	8	100,0%	270	100,0%

3.2.1.1 Kaplan Meier Überlebensanalyse

Bei neoadjuvanten Chemotherapie - Kombination sollte, wie in Kapitel 1.6.3 beschrieben, ein Anthrazyklin und ein Taxan zum Einsatz kommen. Die Dauer der präoperativen Therapie sollte 18–24 Wochen betragen. Tabelle 11 zeigt die Einteilung der Patientinnen in die 8 zeitlichen Kategorien von Diagnosesicherung mittels Stanzbiopsie bis Beginn der neoadjuvanten Chemotherapie. Die meisten der Patientinnen wurden dabei innerhalb von 3-4 Wochen nach bioptischer Sicherung systemtherapiert (N=63, 23,3%). Von den 270 Patientinnen überlebten insgesamt 48 (82,2%) während des Untersuchungszeitraums. Der erkennbare Trend hierbei zeigt ein besseres Überleben bei früher beginnender Systemtherapie.

Tabelle 11: Fallverarbeitung der wöchentlichen Zeiteinteilung von Stanzbiopsie bis Beginn der neoadjuvanten Chemotherapie

Tagesdifferenz	Gesamtzahl	Todesfälle	Zensiert	
			N	Prozent
<=14	34	6	28	82,4%
15-21	61	18	43	70,5%
22-28	63	8	55	87,3%
29-35	39	6	33	84,6%
36-42	37	4	33	89,2%
43-49	19	2	17	89,5%
50-56	9	2	7	77,8%
>56	8	2	6	75,0%
Gesamt	270	48	222	82,2%

Mittlere Überlebenszeit

Die nachfolgende Tabelle zeigt die mittleren Überlebenszeiten, das 95% Konfidenzintervall mit oberer und unterer Grenze sowie das 5-Jahres Überleben innerhalb der 8 Zeitgruppierungen von Stanzbiopsie bis zum Beginn der Systemtherapie. Insgesamt überlebten die Patientinnen geschätzt 7,6 Jahre nach der Diagnosestellung.

Jedoch ist sehr eindrücklich, dass diejenigen, welche früh systemtherapiert werden, die höchste geschätzte Überlebenszeit von 8,4 Jahren aufweisen. Im Direktvergleich überleben Patientinnen, welche erst nach mehr als 56 Tagen systemtherapiert werden, geschätzt nur 3,3 Jahre. Ab dem zeitlichen Cut off Wert von 42 Tagen, also nach mehr als 6 Wochen nach Diagnosesicherung bricht die Überlebenszeit deutlich ein, mit nur 4,7 Jahren nach 7 Wochen, 4,1 Jahren nach 8 Wochen und 3,3 Jahren nach 9 Wochen oder mehr (siehe Tab. 12). Das beste 5-Jahres Überleben weisen die Patientinnen auf, welche innerhalb von 42 Tagen systemtherapiert wurden. Bei Systemtherapiebeginn nach 56 oder mehr Tagen beträgt das 5-Jahres Überlebensrate nur 66,7% (siehe Tab.12).

Tabelle 12: Überlebenszeiten nach Tagesdifferenz von Stanzbiopsie bis neoadjuvanter Chemotherapie

Tagesdifferenz	Schätzer	Std.- Fehler	Mittelwert		5-Jahres-Über- lebensrate
			95%-Konfidenzintervall		
			Untere Grenze	Obere Grenze	
<=14	8,370	,820	6,763	9,978	77,4%
15-21	6,237	,479	5,298	7,176	66,9%
22-28	6,675	,424	5,844	7,506	82,3%
29-35	5,515	,312	4,904	6,126	80,6%
36-42	7,029	,391	6,262	7,796	88,3%
43-49	4,723	,452	3,838	5,608	58,3%
50-56	4,096	,498	3,120	5,072	71,1%
>56	3,296	,464	2,387	4,205	66,7%
Gesamt	7,562	,425	6,729	8,394	

Am längsten überlebten demnach die Patientinnen, die innerhalb der ersten zwei Wochen sowie sechs bis sieben Wochen nach Diagnosesicherung mittels Stanzbiopsie eine Systemtherapie im Rahmen einer neoadjuvanter Chemotherapie erhielten. Letztere hatten auch das beste 5-Jahres Überleben. Abbildung 9 zeigt die Kaplan-Meier Überlebenskurve hinsichtlich des Überlebens innerhalb der acht-fach gruppierten Zeitintervalle zwischen Diagnosesicherung durch Stanzbiopsie bis zum Beginn der neoadjuvanter Chemotherapie. Hierbei zeigt sich deutlich ein deutlicher Abfall der Kurve der nach mehr als 56 Tagen systemtherapierten Patientinnen (siehe Abb. 9).

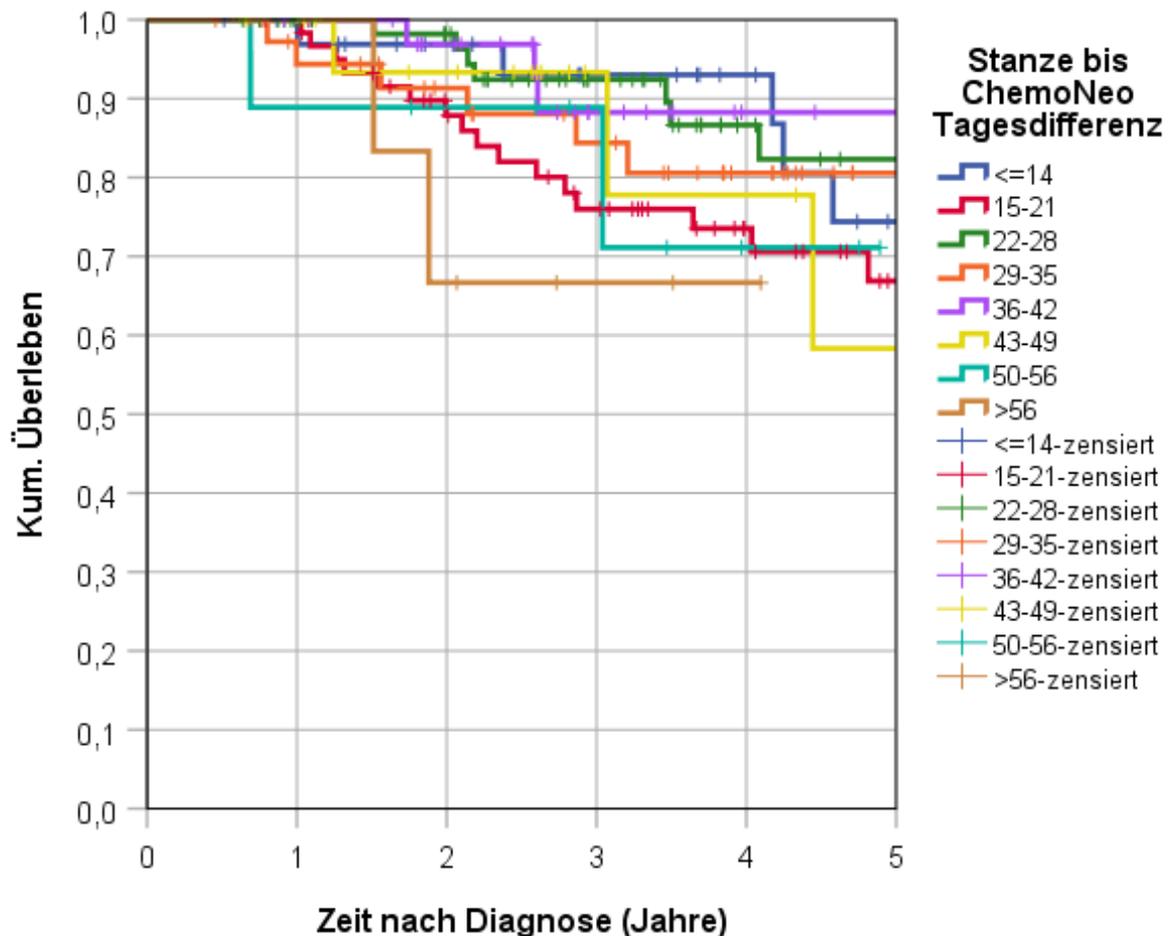


Abbildung 9: Kaplan-Meier 5-Jahres Überlebenskurve zum Überleben nach 8-kategorialen Zeitintervallen zwischen Stanzbiopsie und Beginn der neoadjuvanten Systemtherapie

Paarweise Vergleiche der Überlebenswahrscheinlichkeit nach Zeitintervallen

Innerhalb der paarweisen Vergleiche der zeitlichen Gruppierungen untereinander mittels Log Rank Test (Mantel-Cox) zeigte sich, dass Patientinnen, welche bereits innerhalb der ersten zwei Wochen nach der stanzbiopsischen Diagnosesicherung eine systemische neoadjuvante Chemotherapie erhalten, ein besseres Überleben haben als die Patientinnen, welche er nach mehr als 56 Tagen eine Systemtherapie erhalten ($p=0,054$). Patientinnen, welche innerhalb von 3 Wochen systemtherapiert wurden, hatten gegenüber den erst nach 4 Wochen therapierten Patientinnen besser ($P=0,095$) und auch gegenüber den erst nach 6 Wochen therapierten Patientinnen ($p=0,090$). Auch in der Gruppe der nach 4 Wochen systemtherapierten Patientinnen zeigte sich ein besseres Überleben gegenüber den nach mehr als 56 Tagen therapierten Patientinnen ($p=0,069$).

Zwar zeigte sich keines der Ergebnisse innerhalb des Signifikanzniveaus, jedoch lässt sich der Trend erkennen, dass speziell die Patientinnen, welche erst nach neun Wochen oder mehr ein tendenziell schlechteres Überleben zeigten als im Vergleich früh systemtherapierte Patientinnen (siehe Tab. 13).

Tabelle 13: Paarweise Direktvergleiche der einzelnen Zeitintervalle von Stanzbiopsie bis zum Beginn der neoadjuvanten Chemotherapie innerhalb wöchentlicher Zeiteinteilung

	<=14	15-21	22-28	29-35	36-42	43-49	50-56	>56
	<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>
<=14		,158	,684	,735	,934	,503	,426	,054
15-21	,158		,095	,330	,090	,692	,927	,491
22-28	,684	,095		,494	,891	,321	,310	,069
29-35	,735	,330	,494		,388	,725	,634	,306
36-42	,934	,090	,891	,388		,275	,323	,085
43-49	,503	,692	,321	,725	,275		,903	,322
50-56	,426	,927	,310	,634	,323	,903		,681
>56	,054	,491	,069	,306	,085	,322	,681	

3.2.1.2 Multivariable Cox-Regressions-Analyse

Die multivariable Cox-Regression mit Endpunkt Gesamtüberleben ergab für die Patientinnen mit einem Zeitabstand von über 56 Tagen gegenüber den Patientinnen mit unter 14 Tagen eine nicht signifikante Hazard ratio von 4,273 (95%-KI 0,714 – 25,578; $p = 0,112$). Als signifikante und nachteilige Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben erwiesen sich ein höheres Diagnosealter, eine Lymphgefäßinvasion, sowie eine Mastektomie im Vergleich zur BET (siehe Tab14).

Tabelle 14: Ergebnisse der multivariablen Cox-Regression zum Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Zeitintervall zwischen Stanzbiopsie bis neoadjuvanter Chemotherapie (Tage) und weiteren Einflussfaktoren (wöchentliche/bzw. 8-kategoriale Zeiteinteilung)

		<i>p</i>	HR	95%-KI unten	95%-KI oben
Stanzbiopsie bis neoadjuvanter Chemotherapie (Tage)	<=14	,291	1,000		
	15-21	,205	1,912	,701	5,215
	22-28	,635	,753	,234	2,426
	29-35	,305	1,937	,548	6,846
	36-42	,554	1,540	,369	6,430
	43-49	,657	,666	,111	3,987
	50-56	,379	2,231	,374	13,320
	>56	,112	4,273	,714	25,578
Alter bei Diagnose	<40	,238	1,000		
	<50	,087	2,777	,861	8,955
	50-59	,082	2,718	,881	8,389
	60-69	,356	2,049	,446	9,404
	70+	,028	4,565	1,178	17,688
Begleiterkrankung	nein		1,000		
	ja	,850	1,101	,406	2,984
Seitenlokalisation	Links		1,000		
	Rechts	,133	,590	,297	1,173
Stadium	IA/B	,935	1,000		
	IIA	,504	,684	,225	2,081
	IIB	,923	,947	,312	2,875
	III	,882	,908	,256	3,228
	X/kA	-	-	-	-
Grading	G1/2	,083	1,000		
	G3/4	,638	1,290	,446	3,732
	GX/kA	,138	,383	,108	1,359
Lymphgefäß- invasion	L0	<,001	1,000		
	L1	<,001	6,754	2,822	16,160
	LX/k.A.	,988	,983	,110	8,769
Veneninvasion	V0	,895	1,000		
	V1	,792	1,171	,362	3,787
	VX/k.A.	,707	,690	,100	4,765
Ki67	0-25	,253	1,000		
	>25	,684	1,195	,507	2,813
	KA	,099	4,130	,766	22,253
Operation primär	BET	,001	1,000		
	MTX	<,001	5,179	2,227	12,041
	un- bekannt/kA	-	-	-	-

Anmerkung. Adjustiert für Zeitintervall von Stanzbiopsie bis neoadjuvanter Chemotherapie (Tage), Alter bei Diagnose, Begleiterkrankung, Seitenlokalisation, Stadium, Grading, Lymphgefäßinvasion, Veneninvasion, Ki67, Operation primär.

3.2.2 FALLVERARBEITUNG MITTELS ZWEI-KATEGORIALER GRUPPIERUNG

Nachdem sich innerhalb der vorangegangenen wöchentlichen 8-kategorialen Gruppierung eine klare Tendenz bezüglich des zeitlichen Einflusses von mehr als neun Wochen von Diagnosesicherung mittels Stanzbiopsie bis zum Beginn der neoadjuvanten Chemotherapie feststellen ließ, wurde in einem weiteren Schritt gezielt eine Analyse mit einem Cut-off Wert von 56 Tagen vorgenommen. Hierbei waren 262 Patientinnen innerhalb der neun Wochen therapiert worden, lediglich acht Patientinnen erfüllten dieses Zeitkriterium nicht (siehe Tab. 15). In der Gruppe über dem Schwellenwert von mehr als 56 Tagen überlebten 75% der Patientinnen innerhalb des Beobachtungszeitraums. In der Gruppe der innerhalb von 56 Tage Systemtherapierten überlebten im Vergleich 81,3%. Das Gesamtüberleben betrug 81,1%.

Tabelle 15: Anzahl der Patienten und Todesfälle nach Zeitdifferenz von Stanzbiopsie bis Beginn der neoadjuvanten Chemotherapie in Tagen

Tagesdifferenz	Gesamtzahl	Todesfälle	Zensiert	
			N	Prozent
<=56	262	49	213	81,3%
>56	8	2	6	75,0%
Gesamt	270	51	219	81,1%

3.2.2.1 Kaplan Meier-Test Überlebenskurve.

Das geschätzte Überleben bei den 262 innerhalb von 56 Tagen nach Diagnosesicherung systemtherapierten Patientinnen betrug 7,6 Jahre. Das 5-Jahres Überleben betrug 75,7%. Die 8 Patientinnen, welche erst nach mehr als 56 Tagen eine neoadjuvante Chemotherapie erhielten, betrug das mittlere Überleben 3,3 Jahre. Die 5-Jahres Überlebensrate lag bei jedoch sehr kleiner Fallzahl von nur 8 Patientinnen bei 66,7% (siehe Tab. 16). Im Direktvergleich mittels Log Rank Test ergab sich kein signifikantes Ergebnis (siehe Tab. 17).

Tabelle 16: Überlebenszeiten bzgl. 2-kategorialer Intervalldauer von Stanzbiopsie bis neoadjuvanter Chemotherapie

Tagesdifferenz	Mittelwert ^a				5-Jahres-Überlebensrate
	Schätzer	Std.-Fehler	95%-Konfidenzintervall		
			Untere Grenze	Obere Grenze	
<=56	7,595	,427	6,758	8,431	75,7%
>56	3,296	,464	2,387	4,205	66,7%
Gesamt	7,562	,425	6,729	8,394	

Tabelle 17: Log Rank (Mantel-Cox) Vergleichstabelle bezüglich zwei-kategorialer Fallverarbeitung

	Tagesdifferenz	<=56		>56	
		Chi-Quadrat	<i>p</i>	Chi-Quadrat	<i>p</i>
Log Rank	<=56			2,155	,142
	>56	2,155	,142		

Die nachfolgende Abbildung zeigt die Überlebenskurven nach Kaplan Meier in zwei-kategorialer Fallverarbeitung (siehe Abb. 10). Der eindrückliche Kurvenverlauf innerhalb des 5-Jahres Überlebens der erst nach 56 Tagen systemtherapierten Patientinnen ist bei kleiner Fallzahl (N= 8) unter Vorbehalt zu interpretieren.

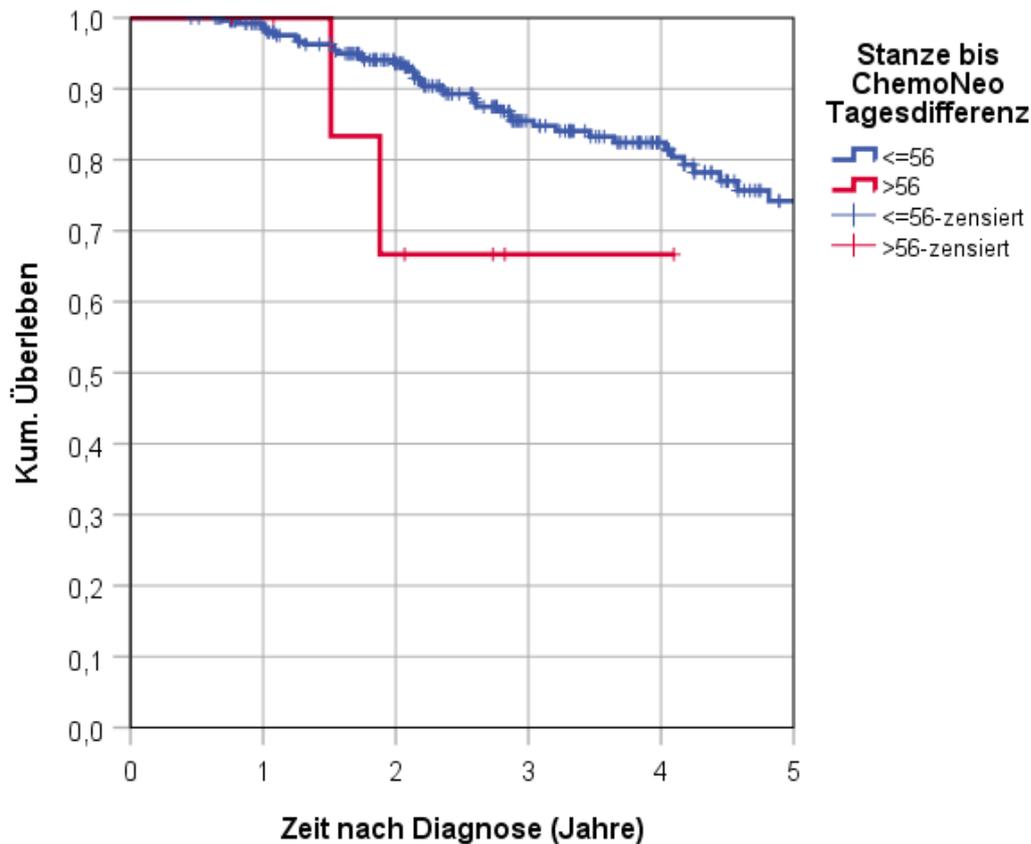


Abbildung 10: Kaplan-Meier 5-Jahres Überlebenskurve zum Überleben nach 2-kategorialen Zeitintervallen zwischen Stanzbiopsie und Beginn der neoadjuvanten Systemtherapie

3.2.2.2 Multivariable Cox-Regressions-Analyse.

Die multivariable Cox-Regression ergab innerhalb der 2-kategorialen Analyse und dem Cut Off Wert von 56 Tagen für die Patientinnen mit einem Zeitabstand von über 56 Tagen gegenüber den Patientinnen mit oder unter 56 Tagen eine nicht signifikante Hazard ratio von 3,742 (95%-KI 0,796 – 17,586; $p = 0,095$). Bei einer größeren Fallzahl, insbesondere innerhalb der >56 Tage Gruppe wäre eine mögliche Signifikanz denkbar. Als signifikante und nachteilige Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben erwiesen sich eine Lymphgefäßinvasion, sowie eine Mastektomie im Vergleich zur BET und Grading (siehe Tab. 18).

In einer ergänzenden backward stepwise selection zeigte sich für die Patientinnen mit einem Zeitabstand von über 56 Tagen gegenüber den Patientinnen mit unter 14 Tagen eine signifikante Hazard ratio von 4,675 (95%-KI 1,050 – 20,815; $p = 0,043$). Hier erwiesen sich als signifikante Einflussvariablen Grading, Lymphgefäßinvasion Operation.

Tabelle 18: Ergebnisse der multivariablen Cox-Regression zum Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Zeitintervall zwischen Stanzbiopsie bis neoadjuvanter Chemotherapie (Tage) und weiteren Einflussfaktoren (2-kategoriale Zeiteinteilung)

		<i>p</i>	HR	95%-KI unten	95%-KI oben
Stanzbiopsie bis neoadjuvanter Chemotherapie (Tage)	<=56		1,000		
	>56	,095	3,742	,796	17,586
Alter bei Diagnose	<40	,283	1,000		
	<50	,085	2,751	,868	8,719
	50-59	,093	2,494	,857	7,255
	60-69	,578	1,504	,358	6,326
	70+	,065	3,185	,931	10,902
Begleiterkrankungen	Nein		1,000		
	Ja	,748	1,175	,440	3,139
Seitenlokalisation	Links		1,000		
	Rechts	,333	,726	,380	1,388
Stadium	IA/B	,937	1,000		
	IIA	,608	,763	,271	2,149
	IIB	,991	1,006	,343	2,953
	III	,867	1,108	,334	3,676
	X/kA	,984	,000	,000	.
Grading	G1/2	,026	1,000		
	G3/4	,572	1,347	,478	3,795
	GX/kA	,106	,362	,106	1,240
Lymphgefäßinvasion	L0	<0,001	1,000		
	L1	<0,001	5,373	2,404	12,006
	LX/k.A.	,902	,867	,089	8,417
Veneninvasion	V0	,863	1,000		
	V1	,707	1,250	,391	3,991
	VX/k.A.	,711	,685	,093	5,048
Ki67	0-25	,103	1,000		
	>25	,906	1,050	,468	2,352
	KA	,041	5,360	1,074	26,758
Operation primär	BET	,001	1,000		
	MTX	<,001	4,154	1,922	8,979
	un-	,987	,000	,000	.
	bekannt/kA				

Anmerkung. Adjustiert für Zeitintervall von Stanzbiopsie bis neoadjuvanter Chemotherapie (Tage), Alter bei Diagnose, Begleiterkrankung, Seitenlokalisation, Stadium, Grading, Lymphgefäßinvasion, Veneninvasion, Ki67, Operation primär.

3.3 TAGESDIFFERENZ - LETZTE OP BIS BEGINN ADJUVANTE CHEMOTHERAPIE

3.3.1 DIFFERENZIERTE ANALYSE MIT WÖCHENTLICHER INTERVALLDAUER

Ein weiterer Fokus der statistischen Auswertung lag auf der Beschreibung des zeitlichen Intervalls beginnend vom Datum der letzten OP bis zum Beginn der systemischen adjuvanten Chemotherapie mit gezielten Überlebensanalysen. Eingeschlossen wurden hierbei alle Patientinnen, bei denen hierzu genaue Zeitangaben hinterlegt waren. Insgesamt stand ein Kollektiv von N= 245 Patientinnen zur Verfügung. Zur besseren Evaluierung wurde das Kollektiv in sechs Kategorien eingeteilt, abhängig vom jeweiligen Zeitintervall vom letzten OP-Datum bis zum Beginn der Systemtherapie. Hieraus ergaben sich 34 Patientinnen (13,9%), die innerhalb der ersten zwei Wochen eine adjuvante Chemotherapie erhielten und weitere 47 (19,2%) innerhalb von 15-21 Tagen, 49 (20,0%) innerhalb 22-28 Tagen. Die meisten Patientinnen (22,4%) erhielten eine Systemtherapie innerhalb von vier bis fünf Wochen (29-35 Tage) nach der letzten OP. Weitere 28 Patientinnen (11,4%) waren in der Gruppe von fünf bis sechs Wochen vertreten und 32 weitere (13,1%) erhielten erst nach über sechs Wochen die adjuvante Therapie. Die Verteilung ist in Tabelle 19 dargestellt. In Abbildung 11 findet sich ein ergänzendes Histogramm zur Kollektiveinteilung.

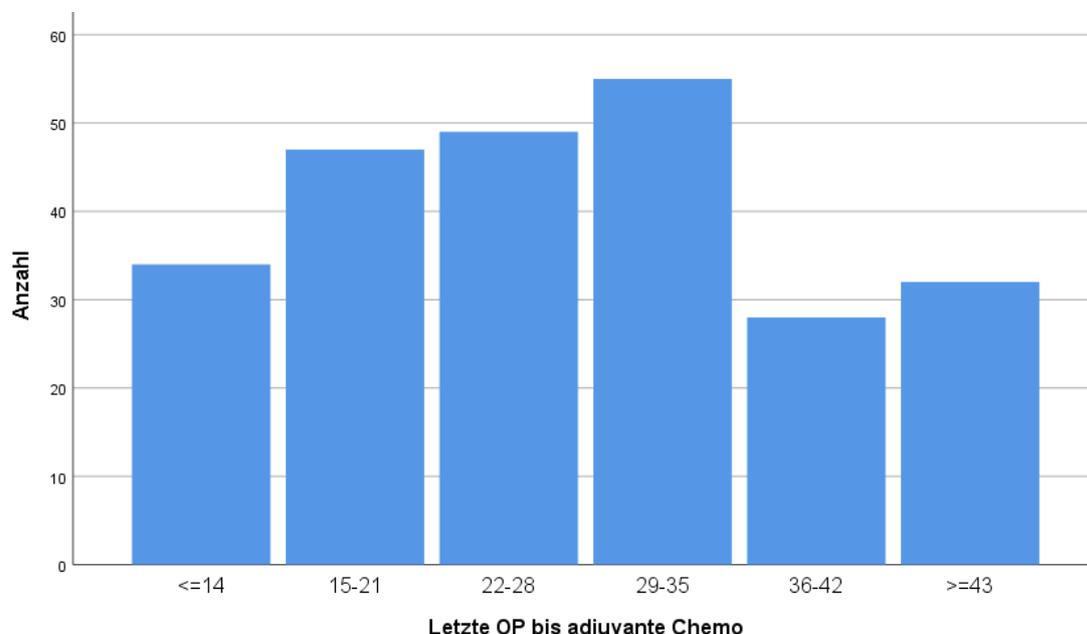


Abbildung 11: Kollektiveinteilung in sechs Kategorien anhand Tagesdifferenz von letzter OP bis Beginn der Systemtherapie

Tabelle 19: Sechs-kategoriale Verteilung des Patientenkollektivs von letzter OP bis Beginn der Systemtherapie

		Anzahl	Prozent	Minimum	Maximum
Letzte OP bis adjuvante Chemotherapie	<=14	34	13,9%	4	14
	15-21	47	19,2%	15	21
	22-28	49	20,0%	22	28
	29-35	55	22,4%	29	35
	36-42	28	11,4%	36	42
	>=43	32	13,1%	43	95
Gesamt		245	100%	4	95

Die folgende Übersichtstabelle beschreibt verschiedene Häufigkeitsverteilungen diverser Einflussfaktoren in Abhängigkeit vom Zeitintervall von letzter Operation bis Beginn der adjuvanten Chemotherapie anhand der 6-kategorialer Einteilung des Patientinnenkollektivs (siehe Tab. 20).

Tabelle 20: Häufigkeitsverteilungen diverser Einflussfaktoren in Abhängigkeit vom Zeitintervall von letzter Operation bis Beginn der adjuvanten Chemotherapie (6-kategoriale Einteilung)

		Tagesdifferenzen von letzter OP bis Beginn der adjuvanten Chemotherapie													
		<=14		15-21		22-28		29-35		36-42		>=43		Gesamt	
		Spalten		Spalten		Spalten		Spalten		Spalten		Spalten		Spalten	
		N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Alter bei Diagnose	<40	5	14,7%	3	6,4%	5	10,2%	7	12,7%	3	10,7%	2	6,3%	25	10,2%
	<50	4	11,8%	13	27,7%	9	18,4%	10	18,2%	4	14,3%	2	6,3%	42	17,1%
	50-59	17	50,0%	12	25,5%	22	44,9%	13	23,6%	10	35,7%	14	43,8%	88	35,9%
	60-69	5	14,7%	9	19,1%	7	14,3%	11	20,0%	6	21,4%	7	21,9%	45	18,4%
	70+	3	8,8%	10	21,3%	6	12,2%	14	25,5%	5	17,9%	7	21,9%	45	18,4%
Menopausenstatus	prämenopausal	11	32,4%	17	36,2%	17	34,7%	17	30,9%	7	25,0%	4	12,5%	73	29,8%
	postmenopausal	23	67,6%	30	63,8%	32	65,3%	38	69,1%	21	75,0%	28	87,5%	172	70,2%
Begleiterkrankung	nein	26	76,5%	32	68,1%	39	79,6%	40	72,7%	22	78,6%	23	71,9%	182	74,3%
	ja	5	14,7%	10	21,3%	7	14,3%	11	20,0%	5	17,9%	9	28,1%	47	19,2%
	kA	3	8,8%	5	10,6%	3	6,1%	4	7,3%	1	3,6%	0	0,0%	16	6,5%
Quadrantenlokalisierung nach ICD10	C50.0 Brustwarze und Warzenhof	0	0,0%	2	4,3%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	2	0,8%
	C50.1 Zentraler Drüsenkörper	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	2	3,6%	0	0,0%	2	6,3%	4	1,6%
	C50.2 Oberer innerer Quadrant	6	17,6%	2	4,3%	10	20,4%	6	10,9%	6	21,4%	4	12,5%	34	13,9%
	C50.3 Unterer innerer Quadrant	3	8,8%	5	10,6%	5	10,2%	4	7,3%	4	14,3%	1	3,1%	22	9,0%
	C50.4 Oberer äußerer Quadrant	16	47,1%	24	51,1%	23	46,9%	23	41,8%	8	28,6%	10	31,3%	104	42,4%
	C50.5 Unterer äußerer Quadrant	3	8,8%	1	2,1%	5	10,2%	2	3,6%	3	10,7%	3	9,4%	17	6,9%
	C50.6 Recessus axillaris	0	0,0%	1	2,1%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	0,4%
	C50.8 mehr. Teilbereiche	2	5,9%	12	25,5%	4	8,2%	16	29,1%	7	25,0%	9	28,1%	50	20,4%
	C50.9 Brustdrüse, nnb	4	11,8%	0	0,0%	2	4,1%	2	3,6%	0	0,0%	3	9,4%	11	4,5%
Seitenlokalisierung	Links	20	58,8%	27	57,4%	24	49,0%	33	60,0%	16	57,1%	17	53,1%	137	55,9%
	Rechts	14	41,2%	20	42,6%	25	51,0%	22	40,0%	12	42,9%	15	46,9%	108	44,1%

Stadium	IA/B	17	50,0%	18	38,3%	21	42,9%	21	38,2%	15	53,6%	10	31,3%	102	41,6%
	IIA	10	29,4%	19	40,4%	17	34,7%	16	29,1%	9	32,1%	10	31,3%	81	33,1%
	IIB	6	17,6%	5	10,6%	5	10,2%	9	16,4%	1	3,6%	6	18,8%	32	13,1%
	III	1	2,9%	5	10,6%	6	12,2%	9	16,4%	3	10,7%	6	18,8%	30	12,2%
Tumorgröße	T1	19	55,9%	23	48,9%	29	59,2%	26	47,3%	19	67,9%	12	37,5%	128	52,2%
	T2	14	41,2%	20	42,6%	17	34,7%	24	43,6%	7	25,0%	17	53,1%	99	40,4%
	T3	1	2,9%	4	8,5%	3	6,1%	4	7,3%	2	7,1%	2	6,3%	16	6,5%
	T4	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	1,8%	0	0,0%	1	3,1%	2	0,8%
Nodalstatus	N0	27	79,4%	35	74,5%	33	67,3%	36	65,5%	21	75,0%	18	56,3%	170	69,4%
	N1	6	17,6%	8	17,0%	10	20,4%	13	23,6%	6	21,4%	9	28,1%	52	21,2%
	N2	1	2,9%	2	4,3%	5	10,2%	3	5,5%	1	3,6%	4	12,5%	16	6,5%
	N3	0	0,0%	2	4,3%	1	2,0%	3	5,5%	0	0,0%	1	3,1%	7	2,9%
Metastasierung	M0	34	100,0%	47	100,0%	49	100,0%	55	100,0%	28	100,0%	32	100,0%	245	100,0%
	G1/2	3	8,8%	5	10,6%	15	30,6%	13	23,6%	7	25,0%	6	18,8%	49	20,0%
	G3/4	31	91,2%	42	89,4%	34	69,4%	42	76,4%	21	75,0%	26	81,3%	196	80,0%
Lymphgefäß- invasion	L0	14	41,2%	26	55,3%	26	53,1%	41	74,5%	23	82,1%	24	75,0%	154	62,9%
	L1	12	35,3%	18	38,3%	21	42,9%	13	23,6%	5	17,9%	8	25,0%	77	31,4%
	LX/k.A.	8	23,5%	3	6,4%	2	4,1%	1	1,8%	0	0,0%	0	0,0%	14	5,7%
Veneninvasion	V0	25	73,5%	41	87,2%	38	77,6%	49	89,1%	28	100,0%	32	100,0%	213	86,9%
	V1	0	0,0%	4	8,5%	7	14,3%	5	9,1%	0	0,0%	0	0,0%	16	6,5%
	VX/k.A.	9	26,5%	2	4,3%	4	8,2%	1	1,8%	0	0,0%	0	0,0%	16	6,5%
Ki67	0-25	3	8,8%	5	10,6%	15	30,6%	10	18,2%	8	28,6%	7	21,9%	48	19,6%
	>25	28	82,4%	41	87,2%	34	69,4%	43	78,2%	19	67,9%	24	75,0%	189	77,1%
	KA	3	8,8%	1	2,1%	0	0,0%	2	3,6%	1	3,6%	1	3,1%	8	3,3%
Operation primär	BET	31	91,2%	40	85,1%	43	87,8%	44	80,0%	21	75,0%	28	87,5%	207	84,5%
	MTX	3	8,8%	7	14,9%	6	12,2%	11	20,0%	7	25,0%	4	12,5%	38	15,5%
	Gesamt	34	100,0%	47	100,0%	49	100,0%	55	100,0%	28	100,0%	32	100,0%	245	100,0%

3.3.1.1 Kaplan-Meier Überlebensanalyse.

Zur genauen Überlebensanalyse erfolgte eine Berechnung mittels der Kaplan-Meier Methode. Die Anzahl der Ereignisse beschreibt dabei die Todesfälle innerhalb der jeweiligen Gruppe (siehe Tab. 22). insgesamt verstarben 41 Patientinnen. Während der Beobachtungszeit starben 41 von 245 Patientinnen (16,7%, siehe Tab. 21).

Tabelle 21: Kollektiv innerhalb 6-kategorialer Fallverarbeitung

Tagesdifferenz	Anzahl der		Zensiert	
	Gesamtzahl	Ereignisse	N	Prozent
<=14	34	3	31	91,2%
15-21	47	10	37	78,7%
22-28	49	4	45	91,8%
29-35	55	13	42	76,4%
36-42	28	3	25	89,3%
>=43	32	8	24	75,0%
Gesamt	245	41	204	83,3%

Für das mittlere Überleben wurden folgende Werte geschätzt: Die systemtherapierte Gruppe innerhalb von 22 bis 28 Tagen wies mit 10,2 Jahren das günstigste Ergebnis auf. Die Gruppe, die innerhalb der ersten zwei Wochen systemtherapiert wurde, lag bei 9,9 Jahren. Für die Gruppen 29-35 Tage, 36-42 Tage und mehr als 6 Wochen zeigte sich eine deutliche Abnahme des mittleren Überlebens (8,3 Jahre, 7,8 Jahre, 6,9 Jahre). Patientinnen im Zeitraum von 15-21 Tagen hatten ebenfalls eine schlechtere Überlebenszeit (8,3 Jahre). Eine Übersicht zu mittlerer Überlebenszeit und 5-Jahres Überleben ist in Tabelle 22 zu sehen. Der Kaplan-Meier-Schätzer für die 5-Jahres-Überlebensrate betrug bei den 34 innerhalb von weniger als 2 Wochen systemtherapierten Patientinnen 87,6%, für die innerhalb von 15-21 Tagen 75,6%, für die nach 22-28 Tagen 90,8%, was die beste Überlebenszeit war. Die Patientinnen, welche innerhalb von 29-35 eine Systemtherapie erhielten, wiesen ein geschätztes 5-Jahresüberleben von 79,8 auf, die nach 36-42 Tagen 85,7% und die letzte Gruppe mit einem Therapiebeginn nach mehr als 43 Tagen von 69,2%. Es zeigte sich hierbei, dass die Patientinnen, welche erst nach mehr als 43 Tagen systemtherapiert wurden, sowohl

die schlechteste geschätzte mittlere Überlebenszeit als auch das schlechteste 5-Jahres Überleben hatten (siehe Tab. 22).

Tabelle 22: Überlebenszeiten bzgl. 6-kategorialer Intervalldauer von letzter OP bis Beginn der adjuvanten Chemotherapie

Letzte OP bis adjuvante Chemo	Mittelwert 95%-Konfidenzintervall				5-Jahres-Überlebensrate
	Schätzer	Std.-Fehler	Untere Grenze	Obere Grenze	
<=14	9,881	,454	8,991	10,771	87,6%
15-21	8,251	,519	7,235	9,268	75,6%
22-28	10,207	,388	9,446	10,969	90,8%
29-35	8,253	,492	7,289	9,218	79,8%
36-42	7,762	,362	7,053	8,471	85,7%
>=43	6,860	,535	5,811	7,909	69,2%
Gesamt	9,321	,241	8,848	9,794	

Im Log Rank Test nach Mantel Cox zeigte sich, dass die Gruppe mit Systemtherapie innerhalb von zwei Wochen knapp nicht signifikant besser überleben als systemtherapierte Patientinnen nach sechs Wochen ($p=0,053$). Die Gruppe 22-28 Tage zeigte ein signifikant besseres Überleben im Vergleich zu 29-35 Tagen ($p=0,043$). Auch in der Gruppe der nach 22-28 Tagen systemtherapierten Patientinnen zeigte sich ein signifikant besseres Überleben ($p=0,033$) gegenüber den erst nach mehr als 43 Tagen therapierten Patientinnen (siehe Tab. 23).

Tabelle 23: Log-Rank-Test zu den paarweisen Vergleichen innerhalb des Überlebens in der sechskategorialen Fallverarbeitung

Letzte OP bis adjuvante Chemotherapie	<=14	15-21	22-28	29-35	36-42	>=43
	p	p	p	p	p	p
<=14		,067	,928	,084	,746	,053
15-21	,067		,053	,961	,249	,599
22-28	,928	,053		,043	,732	,033
29-35	,084	,961	,043		,202	,650
36-42	,746	,249	,732	,202		,120
>=43	,053	,599	,033	,650	,120	

Zur Visualisierung der Überlebensanalyse wurde eine Kaplan-Meier-Kurve erstellt (siehe Abb. 12). Der Verlauf der Überlebenskurven entspricht der sechs gruppierten Zeitintervalle vom Datum der letzten OP bis hin zum Beginn der systemischen adjuvanten Chemotherapie.

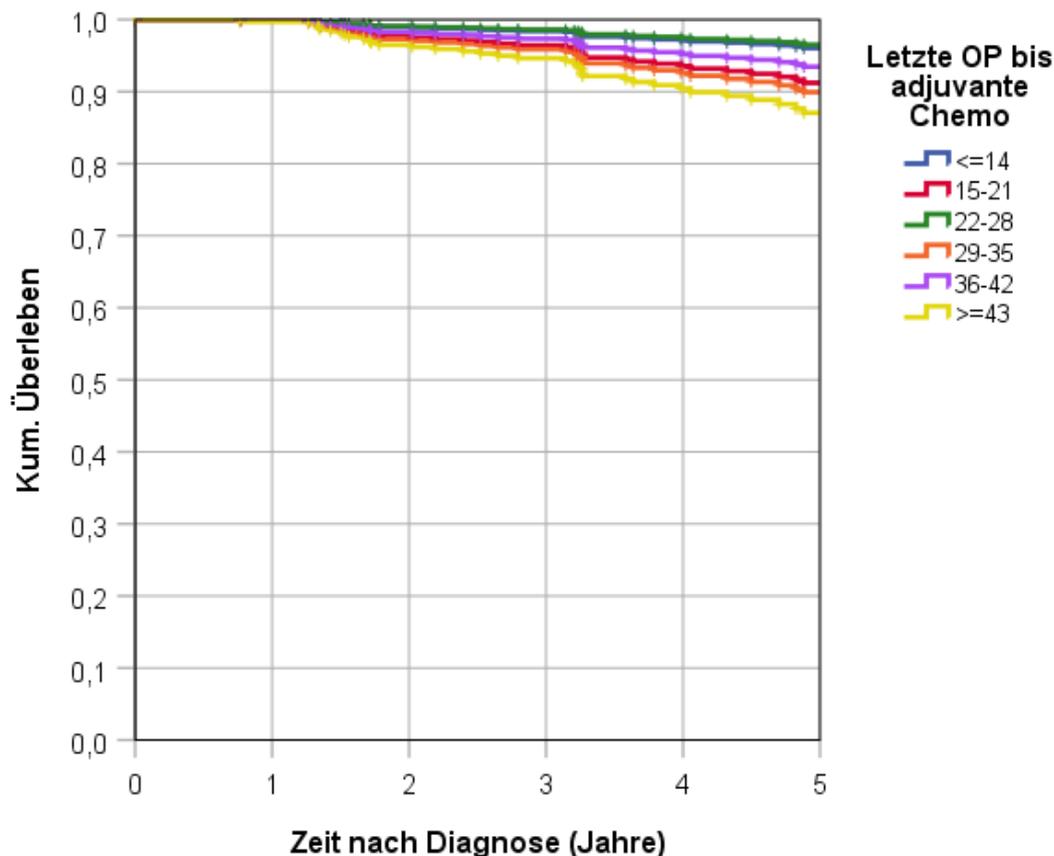


Abbildung 12: Kaplan-Meier 5-Jahres Überlebenskurve zum Überleben nach 6-kategorialen Zeitintervallen zwischen letzter Operation und Beginn der adjuvanten Systemtherapie

3.3.1.2 Multivariable Cox-Regressionsanalyse

In einer ergänzenden multivariablen Cox-Regression zeigte sich für die Patientinnen mit einem Zeitabstand von über 42 Tagen gegenüber den Patientinnen mit unter 14 Tagen zunächst keine signifikante Hazard ratio von 3,191 (95%-KI ,687 – 14,823; $p = 0,139$). Hier erwiesen sich als signifikante Einflussvariablen Stadium und Lymphgefäßinvasion. Nach backward stepwise selection zeigte sich für die Patientinnen mit einem Zeitabstand von über 42 Tagen gegenüber den Patientinnen mit unter 14 Tagen eine knapp nicht signifikante Hazard ratio von 3,434 (95%-KI ,844 – 13,977; $p = 0,085$).

Tabelle 24: Ergebnisse der multivariablen Cox-Regression zum Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Zeitintervall zwischen letztem OP-Datum bis Beginn der adjuvanten Chemotherapie (Tage) und weiteren Einflussfaktoren (6-kategoriale Zeiteinteilung)

		<i>p</i>	HR	95%-KI un- ten	95%-KI oben
Letzte OP bis ad- juvante Chemo- therapie (Tage)	<=14	,369	1,000		
	15-21	,342	2,071	,461	9,296
	22-28	,927	,926	,182	4,718
	29-35	,169	2,781	,647	11,964
	36-42	,618	1,574	,264	9,376
	>42	,139	3,191	,687	14,823
Alter bei Diagnose	<40	,292	1,000		
	<50	,878	1,104	,311	3,918
	50-59	,320	,533	,154	1,842
	60-69	,232	,406	,093	1,778
	70+	,927	1,060	,302	3,729
Begleiterkrankung	nein		1,000		
	ja	,177	1,683	,790	3,586
Seitenlokalisation	Links		1,000		
	Rechts	,287	1,454	,730	2,892
Stadium	IA/B	,021	1,000		
	IIA	,345	1,672	,575	4,863
	IIB	,004	4,614	1,616	13,171
	III	,090	3,006	,843	10,718
Grading	G1/2		1,000		
	G3/4	,410	1,531	,556	4,214
Lymphgefäß- invasion	L0	,063	1,000		
	L1	,019	2,833	1,189	6,750
	LX/k.A.	,987	,000	,000	.
Veneninvasion	V0	,969	1,000		
	V1	,802	,855	,252	2,897
	VX/k.A.	,984	,000	,000	.
Ki67	0-25	,479	1,000		
	>25	,305	,567	,191	1,677
	KA	,999	1,001	,165	6,078
Operation primär	BET		1,000		
	MTX	,574	1,312	,509	3,378

Anmerkung. Adjustiert für letzte OP bis adjuvante Chemotherapie (Tage), Alter bei Diagnose, Begleiterkrankung, Seitenlokalisation, Stadium, Grading, Lymphgefäßinvasion, Veneninvasion, Ki67, Operation primär.

3.3.2 FALLVERARBEITUNG MITTELS ZWEI-KATEGORIALER GRUPPIERUNG

Da bereits in der vorangegangenen Auswertung zu erkennen war, dass ein Therapiebeginn mit adjuvanter Chemotherapie nach mehr als sechs Wochen mit einem schlechteren Outcome für die Patientinnen verbunden ist, wurde im Folgenden eine gezielte Gruppierung mit dem Cut-off Wert von sechs Wochen gewählt. Insgesamt beinhaltete das Kollektiv 245 Patientinnen, von denen 213 (86,9%) innerhalb von sechs Wochen eine Systemtherapie erhielten. Weitere 32 Patientinnen (13,1%) wurde erst nach mehr als sechs Wochen systemtherapiert. Innerhalb des Beobachtungszeitraums gab es insgesamt 41 Todesfälle. Einen Überblick zur zwei kategorialen Fallverarbeitung des Kollektivs zeigt Tabelle 25 sowie Abbildung 13.

Tabelle 25: Fallverarbeitung innerhalb zwei-kategorialem Kollektiv

Tagesdifferenz	N	Anzahl der		Zensiert	
		Ereignisse	N	Prozent	
<=42	213	33	180	84,5%	
>42	32	8	24	75,0%	
Gesamt	245	41	204	83,3%	

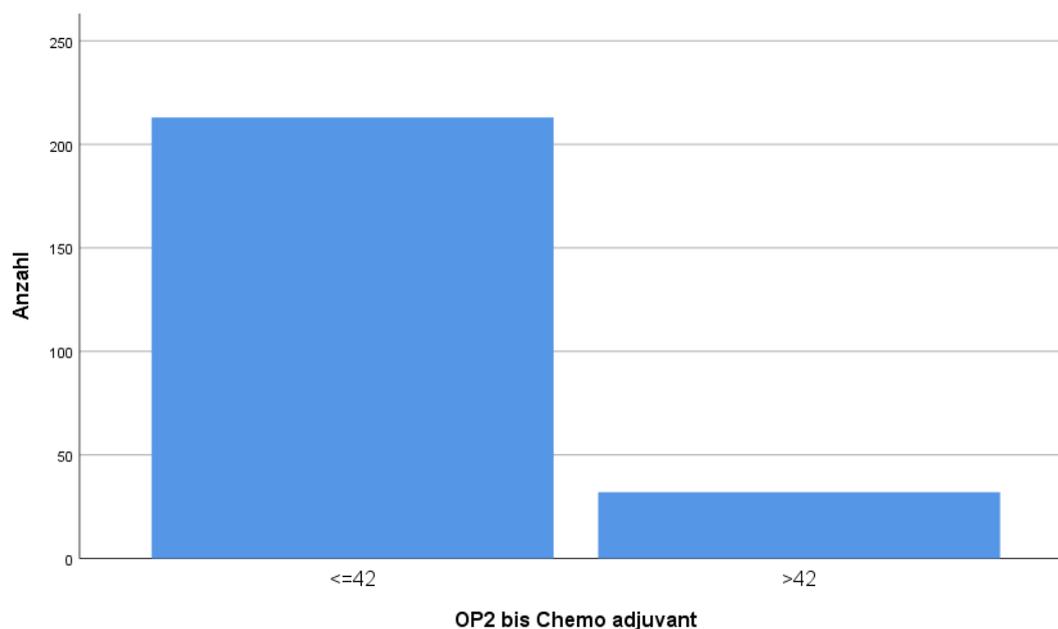


Abbildung 13: Gruppierung des Patientenkollektivs anhand zwei-kategorialer Fallverarbeitung

Die nachfolgende Tabelle zeigt eine Übersicht über die Patienten- und Tumoreigenschaften des Kollektivs (siehe Tab. 26). Die meisten der Patientinnen innerhalb des Gesamtkollektivs waren zwischen 50 bis 59 Jahre alt (N= 74, 34,7% innerhalb von sechs Wochen vs. N= 14, 43,8% nach sechs Wochen systemtherapiert). Ebenso waren 144 Patientinnen (67,6%) innerhalb der sechs Wochen Einteilung postmenopausal, im Vergleich hierzu 28 Patientinnen (87,5%) in der Gruppe nach sechs Wochen. Wenn man die Verteilung verschiedener Einflussvariablen in Abhängigkeit vom Behandlungsstart der adjuvanten Systemtherapie innerhalb, bzw. nach sechs Wochen betrachtet, fand sich bis auf den Einflussfaktor Menopausenstatus ($p= 0,022$) keine signifikante Einflussgröße innerhalb der zwei-kategorialen Zeitgruppierung.

Tabelle 26: Häufigkeitsverteilungen diverser Patienten- und Tumoreigenschaften in Abhängigkeit vom Zeitintervall von letzter OP bis adjuvanter Chemotherapie in zwei-kategorialer Fallverarbeitung

		Tagesdifferenz von OP2 bis Chemo adjuvant				Chi- Quadrat p	Gesamt	
		<=42		>42			Anzahl	Prozent
		Anzahl I	Prozent	Anzahl	Prozent			
Alter bei Diagnose	<40	23	10,8%	2	6,3%	,375	25	10,2%
	<50	40	18,8%	2	6,3%		42	17,1%
	50-59	74	34,7%	14	43,8%		88	35,9%
	60-69	38	17,8%	7	21,9%		45	18,4%
	70+	38	17,8%	7	21,9%		45	18,4%
Menopausen- status	prä	69	32,4%	4	12,5%	,022	73	29,8%
	post	144	67,6%	28	87,5%		172	70,2%
Begleit- erkrankung	nein	159	74,6%	23	71,9%	,138	182	74,3%
	ja	38	17,8%	9	28,1%		47	19,2%
	kA	16	7,5%	0	0,0%		16	6,5%
Quadranten- lokalisation nach ICD10	C50.0	2	0,9%	0	0,0%	,194	2	0,8%
	C50.1	2	0,9%	2	6,3%		4	1,6%
	C50.2	30	14,1%	4	12,5%		34	13,9%
	C50.3	21	9,9%	1	3,1%		22	9,0%
	C50.4	94	44,1%	10	31,3%		104	42,4%
	C50.5	14	6,6%	3	9,4%		17	6,9%
	C50.6	1	0,5%	0	0,0%		1	0,4%
	C50.8	41	19,2%	9	28,1%		50	20,4%
	C50.9	8	3,8%	3	9,4%		11	4,5%
Seitenloka- lisation	Links	120	56,3%	17	53,1%	,733	137	55,9%
	Rechts	93	43,7%	15	46,9%		108	44,1%
Stadium	IA/B	92	43,2%	10	31,3%	,366	102	41,6%
	IIA	71	33,3%	10	31,3%		81	33,1%
	IIB	26	12,2%	6	18,8%		32	13,1%
	III	24	11,3%	6	18,8%		30	12,2%
Tumorgröße	T1	116	54,5%	12	37,5%	,144	128	52,2%
	T2	82	38,5%	17	53,1%		99	40,4%
	T3	14	6,6%	2	6,3%		16	6,5%
	T4	1	0,5%	1	3,1%		2	0,8%

Nodalstatus	N0	152	71,4%	18	56,3%	,289	170	69,4%
	N1	43	20,2%	9	28,1%		52	21,2%
	N2	12	5,6%	4	12,5%		16	6,5%
	N3	6	2,8%	1	3,1%		7	2,9%
Metastasierung	M0	213	100,0%	32	100,0%	.	245	100,0%
Grading	G1/2	43	20,2%	6	18,8%	,850	49	20,0%
	G3/4	170	79,8%	26	81,3%		196	80,0%
Lymphgefäßinvasion	L0	130	61,0%	24	75,0%	,178	154	62,9%
	L1	69	32,4%	8	25,0%		77	31,4%
	LX/k.A.	14	6,6%	0	0,0%		14	5,7%
Veneninvasion	V0	181	85,0%	32	100,0%	,063	213	86,9%
	V1	16	7,5%	0	0,0%		16	6,5%
	VX/k.A.	16	7,5%	0	0,0%		16	6,5%
Ki67	0-25	41	19,2%	7	21,9%	,941	48	19,6%
	>25	165	77,5%	24	75,0%		189	77,1%
	KA	7	3,3%	1	3,1%		8	3,3%
Operation primär	BET	179	84,0%	28	87,5%	,614	207	84,5%
	MTX	34	16,0%	4	12,5%		38	15,5%
	Gesamt	213	100,0%	32	100,0%			245

Tendenziell wurden ältere Patientinnen im Mittel später systemtherapiert als junge Patientinnen (siehe Tab. 27). Patientinnen unter 40 Jahren (10,2%) erhielten im Schnitt nach 27 Tagen (Median = 27) ihre adjuvante Chemotherapie, wohingegen Patientinnen, die älter als 70 Jahre waren, erst nach 30 Tagen (Median = 30) adjuvant behandelt wurden. Das kürzeste Zeitintervall zwischen letzter OP und Beginn der Systemtherapie betrug 4 Tage, das längste 95 Tage. Im Gesamtmittelwert wurden die Patientinnen nach 29 Tagen (Median = 28 Tage) mit einer Standardabweichung von 14 Tagen systemtherapiert (siehe Tab. 27).

Tabelle 27: Therapiebeginn von letzter OP bis zur adjuvanten Chemotherapie in Tagen in Abhängigkeit vom Alter bei Diagnose

	Anzahl	Prozent	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum	Standardabweichung
<40 J	25	10,2%	27	27	5	53	13
<50 J	42	17,1%	26	27	7	49	10
50-59 J	88	35,9%	29	28	4	83	16
60-69 J	45	18,4%	31	31	4	95	17
70+ J	45	18,4%	30	30	8	67	12
Gesamt	245	100,0%	29	28	4	95	14

3.3.2.1 Kaplan Meier Überlebensanalyse.

In Bezug auf die Patientenzahl zur Auswertung des rezidivfreien Überlebens in der zwei-kategorialen Gruppierung mit dem Cut-off Wert von 42 Tagen ist anzumerken, dass die Mehrheit der 245 Patienten innerhalb der 42 Tage systemtherapiert wurde (n = 213). Nur 32 Patientinnen erhielten erst nach den 42 Tagen die adjuvante Chemotherapie. Patientinnen, die innerhalb der 6 Wochen systemtherapiert wurden (86,9%) überlebten geschätzt 9,5 Jahre, wohingegen die erst nach sechs Wochen systemtherapierten Patientinnen nur 6,9 Jahre überlebten (siehe Tab. 28). Das 5-Jahres Überleben betrug bei den innerhalb des Cut Off Wertes von 42 Tagen therapierten Patientinnen 83,7%, bei den nach mehr als 42 Tagen nur 69,2%.

Tabelle 28: Überlebenszeiten innerhalb der zwei kategorialer Intervalldauer von letzter OP bis Beginn der adjuvanten Chemotherapie

Zeitintervall von letzter OP bis Chemo adjuvant	Mittelwert				
	Schätzer	Std.-Fehler	95%-Konfidenzintervall		
			Untere Grenze	Obere Grenze	5-Jahres- Überleben
<=42	9,453	,249	8,965	9,941	83,7%
>42	6,860	,535	5,811	7,909	69,2%
Gesamt	9,321	,241	8,848	9,794	

Abbildung 14 zeigt die zwei Überlebenskurven nach Kaplan Meier mit einem deutlich abfallendem Kurvenverlauf der nach mehr als 42 Tagen therapierten Patientinnen.

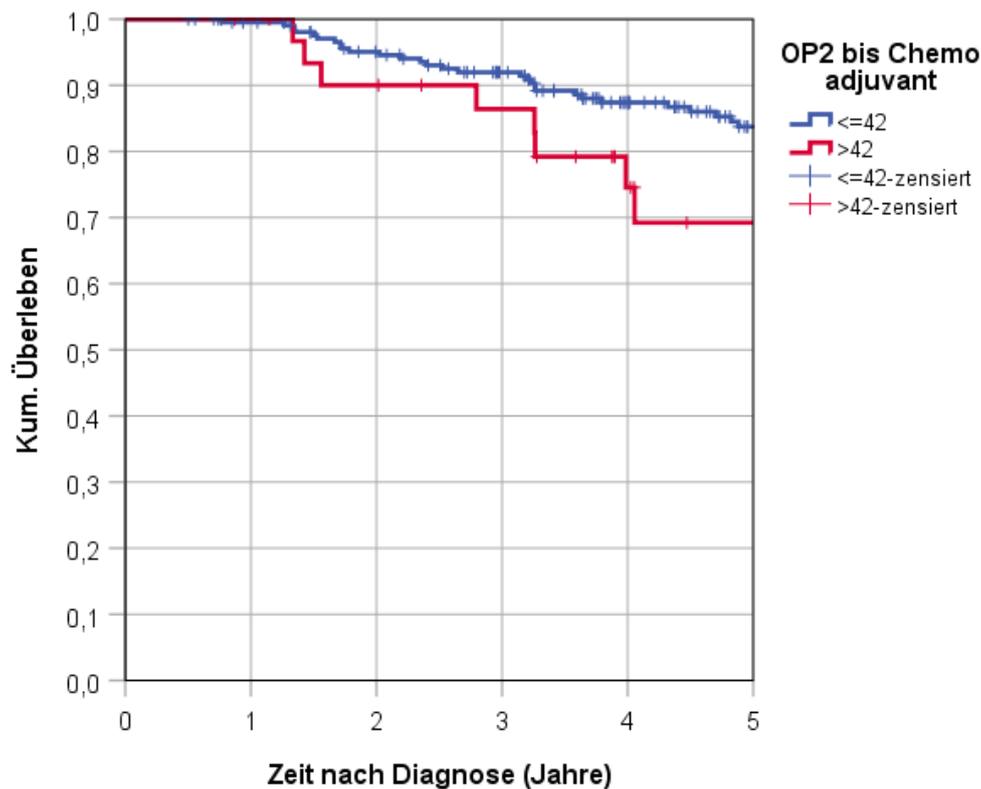


Abbildung 14: Kaplan-Meier 5-Jahres Überlebenskurve zum Überleben nach 2-kategorialen Zeitintervallen zwischen letzter Operation und Beginn der adjuvanten Systemtherapie

Im Log-Rank-Test ergab sich ein kein signifikant besseres rezidivfreies Überleben ($p=0,099$) bezüglich des Cut-off Werts von 42 Tagen vom Zeitpunkt der letzten OP bis zum Beginn der adjuvanten Chemotherapie (siehe Tab. 29). Jedoch wäre bei größerer Fallzahl eine mögliche Signifikanz denkbar.

Tabelle 29: Log-Rank-Test zum Überleben innerhalb der zwei-kategorialen Fallverarbeitung

	<=42	>42
OP2 bis Chemo adjuvant	p	p
<=42		,099
>42	,099	

3.3.2.2 Multivariable Cox-Regressions-Analyse.

In einer ergänzenden multivariablen Cox-Regression zeigte sich für die Patientinnen mit einem Zeitabstand von über 42 Tagen gegenüber den Patientinnen mit unter 14 Tagen keine signifikante Hazard ratio von 1,695 (95%-KI ,717 – 4,006; $p = 0,229$). Hier erwies sich das Stadium als signifikante Einflussvariable (siehe Tab. 30).

Table 30: Ergebnisse der multivariablen Cox-Regression zum Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Zeitintervall zwischen letztem OP-Datum bis Beginn der adjuvanten Chemotherapie (Tage) und weiteren Einflussfaktoren innerhalb 2-kategorialer Zeiteinteilung

		p	HR	95%-KI unten	95%-KI oben
Letzte OP bis adjuvante Chemotherapie (Tage)	<=42		1,000		
	>42	,229	1,695	,717	4,006
Alter bei Diagnose	<40	,244	1,000		
	<50	,683	1,295	,374	4,483
	50-59	,387	,583	,172	1,978
	60-69	,548	,658	,169	2,570
	70+	,525	1,479	,443	4,944
Begleiterkrankung	nein		1,000		
	ja	,258	1,540	,729	3,255
Seitenlokalisation	Links		1,000		
	Rechts	,416	1,308	,685	2,497
Stadium	IA/B	,013	1,000		
	IIA	,363	1,596	,583	4,365
	IIB	,003	4,517	1,654	12,337
	III	,032	3,573	1,115	11,447
Grading	G1/2		1,000		
	G3/4	,287	1,715	,635	4,629
Lymphgefäßinvasion	L0	,198	1,000		
	L1	,072	2,023	,939	4,356
	LX/k.A.	,987	,000	,000	.
Veneninvasion	V0	,998	1,000		
	V1	,948	1,039	,323	3,342
	VX/k.A.	,984	,000	,000	.
Ki67	0-25	,559	1,000		
	>25	,370	,633	,232	1,722
	KA	,943	1,064	,190	5,950
Operation primär	BET		1,000		
	MTX	,535	1,330	,540	3,277

Anmerkung. Adjustiert für letzte OP bis adjuvante Chemotherapie (Tage), Alter bei Diagnose, Begleiterkrankung, Seitenlokalisation, Stadium, Grading, Lymphgefäßinvasion, Veneninvasion, Ki67, Operation primär.

4. DISKUSSION

4.1 DISKUSSION DER STUDIENERGEBNISSE MIT BLICK AUF ANDERE STUDIEN

Im Anschluss an den zusammenfassenden Überblick der Ergebnisse dieser Arbeit, sollen die erhobenen Studienergebnisse – insbesondere der Einfluss von Zeitvariablen (einerseits vom Stanzbiopsiedatum bis zum Beginn der neoadjuvanten Systemtherapie in differenziert wöchentlicher Analyse sowie mit dem Cut Off Wert von 56 Tagen und zum anderen vom Datum der letzten OP bis zum Beginn der adjuvanten Systemtherapie, ebenfalls in differenziert wöchentlicher Analyse sowie mit dem Cut Off Wert von 42 Tagen) und dem Outcome nach neoadjuvanter und adjuvanter Systemtherapie des TNBC auf das Überleben betroffener Frauen mit anderen Studien verglichen und diskutiert werden.

Zusammenfassender Überblick der Ergebnisse

Einfluss der Zeitdifferenz von Stanzbiopsie bis Beginn der neoadjuvanten Chemotherapie auf Gesamtüberleben

Bei der Betrachtung der Zeitdifferenz von Stanzbiopsie bis Beginn der neoadjuvanten Chemotherapie wiesen diejenigen Patientinnen das beste 5-Jahres Überleben auf, welche innerhalb von 42 Tagen systemtherapiert wurden. Bei Systemtherapiebeginn nach 56 oder mehr Tagen beträgt das 5-Jahres Überleben nur 66,7% im Vergleich zu 71,1% innerhalb der 56 Tage (siehe Tab. 12). Die multivariable Cox-Regression mit Endpunkt Gesamtüberleben ergab für die Patientinnen mit einem Zeitabstand von über 56 Tagen gegenüber den Patientinnen mit unter 14 Tagen eine nicht signifikante Hazard ratio von 4,273 (95%-KI 0,714 – 25,578; $p = 0,112$). Die geschätzte mittlere Überlebenszeit bei den 262 innerhalb von 56 Tagen nach Diagnosesicherung systemtherapierten Patientinnen betrug 7,6 Jahre, die 5-Jahres Überlebensrate betrug 75,7%.

Die 8 Patientinnen, welche erst nach mehr als 56 Tagen eine neoadjuvante Chemotherapie erhielten, hatten eine geschätzte mittlere Überlebenszeit von 3,3 Jahre mit 5-Jahres Überlebensrate bei jedoch sehr kleiner Fallzahl (N=8) von 66,7% (siehe Tab. 16). Im Direktvergleich mittels Log Rank Test ergab sich kein signifikantes Ergebnis (siehe Tab. 17).

Die Analyse mit zwei-kategorialer Fallverarbeitung und dem Cut Off Wert von 56 Tagen ergab eine nicht signifikante Hazard ratio von 3,742 (95%-KI 0,796 – 17,586; $p = 0,095$). In einer ergänzenden backward stepwise selection zeigte sich für die Patientinnen mit einem Zeitabstand von über 56 Tagen gegenüber den Patientinnen mit unter 14 Tagen eine signifikante Hazard ratio von 4,675 (95%-KI 1,050 – 20,815; $p = 0,043$). Hier erwiesen sich als signifikante Einflussvariablen Grading, Lymphgefäßinvasion Operation.

Zusammenfassend konnten wir zwar keine signifikante Prognoseverschlechterung feststellen, wenn die neoadjuvante Therapie innerhalb von 6 Wochen nach Stanzbiopsie begonnen wurde, allerdings zeigte sich bereits ein Trend hin zu einer Prognoseverschlechterung, wenn das Zeitintervall bis zum Beginn der Therapie größer als 6 Wochen war. Speziell im Versorgungsqualität im Einzugsgebiet des Tumorzentrums Regensburg ist festzustellen, dass 86,9% der Patientinnen innerhalb dieses Zeitraums behandelt wurden. Im Hinblick auf zeitkritische Einflussfaktoren ist zu bedenken, dass nach histologischer Sicherung ein Vorstellungstermin in einer Behandlungseinrichtung vereinbart und ein konkreter Therapieplan aufgestellt werden muss. Zusätzlich muss eine adäquate Beratung, Durchführung von weiterführenden Staginguntersuchungen, Beratung bzgl. familiären Brustkrebs mit ggf. Veranlassung einer humangenetischen Beratung und molekulargenetischen Testung im Verlauf erfolgen oder ggf. fertilitätsprotektive Maßnahmen getroffen werden. All dies erscheint bei entsprechenden Strukturen innerhalb des Zeitraums von 6 Wochen durchführbar. Aufgrund der hohen Komplexität der Beratung, Therapieplanung und Durchführung ist es dringend angeraten, die Behandlung in einem zertifizierten Brustzentrum durchzuführen mit entsprechenden Strukturen, um eine zügige Versorgung anzustreben.

Zeiteinteilung von letzter OP bis Beginn der adjuvanten Chemotherapie

Im Direktvergleich mittels Log Rank Test nach Mantel Cox zeigte sich, dass die Gruppe mit Systemtherapie innerhalb von zwei Wochen knapp nicht signifikant besser überleben als systemtherapierte Patientinnen nach sechs Wochen ($p = 0,053$). Auch in der Gruppe der nach 22-28 Tagen systemtherapierten Patientinnen zeigte sich ein signifikant besseres Überleben ($p = 0,033$) gegenüber den erst nach mehr als 43 Tagen therapierten Patientinnen (siehe Tab. 23). Die ergänzende multivariable Cox-Regression ergab für die Patientinnen mit einem Zeitabstand von über 42 Tagen gegenüber den Patientinnen mit unter 14 Tagen keine signifikante Hazard ratio von 3,191 (95%-KI ,687 – 14,823; $p = 0,139$). Auch nach backward stepwise selection zeigte sich für die Patientinnen mit einem Zeitabstand von über 42 Tagen gegenüber den Patientinnen mit unter 14 Tagen eine knapp nicht signifikante Hazard ratio von 3,434 (95%-KI ,844 – 13,977; $p = 0,085$).

Die ergänzende zwei-kategoriale Analyse mit dem Cut Off Wert von 42 Tagen ergab im Log-Rank-Test kein signifikant besseres rezidivfreies Überleben ($p = 0,099$, siehe Tab. 29), jedoch wäre bei größerer Fallzahl eine mögliche Signifikanz denkbar. Auch in der ergänzenden multivariablen Cox-Regression zeigte sich für die Patientinnen mit einem Zeitabstand von über 42 Tagen gegenüber den Patientinnen mit unter 14 Tagen keine signifikante Hazard ratio von 1,695 (95%-KI ,717 – 4,006; $p = 0,229$).

Zusammenfassend zeigte sich in der adjuvanten Situation ein ähnliches Bild bezüglich des Beginns der Chemotherapie wie bereits in der neoadjuvanten Situation. Auch hier war ersichtlich, dass eine Therapieverzögerung von mehr als 6 Wochen nach der Operation potenziell zu einer Prognoseverschlechterung führen kann. Im Einzugsgebiet des Tumorzentrums Regensburg konnte dieses Zeitintervall von 6 Wochen allerdings in 84,5% der Fälle eingehalten werden.

Blick auf andere Studien

Verzögerungen beim Therapiebeginn bei Patientinnen mit Brustkrebs im Frühstadium können die Behandlungsergebnisse negativ beeinflussen. De Melo et al. untersuchten in ihrer groß angelegten Studie 2020 die Auswirkungen einer verzögerten neoadjuvanten systemischen Chemotherapie auf das Gesamtüberleben bei Patientinnen mit Brustkrebs. Hierzu untersuchten sie Patienten, bei denen zwischen Januar 1995 und Dezember 2015 ein invasiver primärer Brustkrebs (Stadium I–III) diagnostiziert wurde und die am MD Anderson Cancer Center in Houston Texas eine neoadjuvante Chemotherapie erhielten. Die Patienten wurden gemäß ihrer Zeit von der Erstdiagnose bis zum Beginn der neoadjuvanten Systemtherapie (in Tagen) in drei Untergruppen eingeteilt: 0–30, 31–60 und ≥ 61 Tage mit dem primären Endpunkt Gesamtüberleben. Insgesamt konnten 5.137 Patienten eingeschlossen werden. Die 5-Jahres-Überleben Schätzwerte nach 3-kategorialer Zeiteinteilung betragen 87 % (0–30 Tage), 85 % (31–60 Tage) und 83 % (≥ 61 Tage, $p = 0,006$). Eine Verzögerung der neoadjuvanten Chemotherapie von mehr als 61 Tagen nach der Diagnosestellung war hiernach mit einem signifikant erhöhten Sterberisiko verbunden (34).

Im Hinblick auf die adjuvante Systemtherapie ist die Datenlage deutlich ergiebiger. Morante et al. untersuchten hierzu 2021 die Auswirkungen der verzögerten Einleitung einer adjuvanten Chemotherapie auf das Ergebnis von TNBC. Sie untersuchten hierzu retrospektiv 15 Jahre Daten von Patienten mit TNBC, die am Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (Lima, Peru) eine adjuvante Chemotherapie erhielten. Es erfolgte dann eine Einteilung in 4 Gruppen anhand der Zeit von OP bis zum Beginn der adjuvanten Chemotherapie: ≤ 30 , 31 bis 60, 61 bis 90 und ≥ 91 Tage. Insgesamt konnten 687 Patienten eingeschlossen werden. Die mediane Zeit bis zur adjuvanten Systemtherapie betrug 48,1 Tage. In der multivariaten Analyse war der Therapiebeginn zwischen 31 und 60 Tagen (HR 1,78; 95 % KI 1,17–2,72), 61 und 90 Tagen (HR, 2,38; 95 % KI, 1,43–3,97) und ≥ 91 Tage (HR, 2,45; 95 % KI, 1,32–4,55) im Gegensatz zu einem Therapiebeginn < 30 Tage mit einer erhöhten Mortalität assoziiert. Sie postulierten daher, dass eine Verzögerung adjuvanten Systemtherapie nach ≥ 30 Tage mit schlechterem Überleben verbunden sind (35).

Kupstas et al. untersuchten 2019 die Auswirkung der Art der Operation auf die Zeit bis zur adjuvanten Chemotherapie und Auswirkung der Verzögerung auf das Überleben. Ziel war es dabei, den Einfluss der Art der chirurgischen Behandlung auf die Zeit bis zur adjuvanten Chemotherapie sowie den Einfluss der Behandlungsverzögerung auf das Überleben zu bewerten. Eingeschlossen wurden dazu Patientinnen mit Brustkrebs im Stadium I–III, die von 2010 bis 2014 sowohl mit einer Operation als auch mit einer adjuvanten Chemotherapie behandelt wurden und in der National Cancer Database (NCDB) registriert waren. Eine Behandlungsverzögerung wurde vorab definiert als > 120 Tage von der Diagnose bis zur Chemotherapie. Es wurde eine multivariable Analyse durchgeführt, um Faktoren zu bewerten, die mit einer Verzögerung der Behandlung und der Auswirkung einer Verzögerung der Behandlung auf das Gesamtüberleben verbunden sind. Von insgesamt 172.043 Patienten begannen 89,5 % innerhalb von 120 Tagen nach der Diagnose mit einer Chemotherapie. Die mediane Zeit von der Diagnose bis zur Operation war bei Patientinnen mit Brusterhaltung (25 Tage) kürzer als bei Patientinnen mit Mastektomie (29 Tage, $p < 0,001$) und bei Patientinnen mit Mastektomie war sie bei Mastektomie ohne Rekonstruktion kürzer (26 versus 35 Tage, $p < 0,001$). Die Zeit von der Diagnose bis zur Operation zeigte größere Unterschiede zwischen den Operationsgruppen als die Zeit von der Operation bis zur Chemotherapie.

Bei der multivariablen Analyse von Mastektomie-Patientinnen blieb die Rekonstruktion signifikant mit einer Verzögerung der Chemotherapie assoziiert (OR 1,7, $p < 0,001$). Bei allen Patienten, unabhängig von der Art des chirurgischen Eingriffs, war nach Berücksichtigung von Patienten-, Klinik- und Behandlungsfaktoren eine Verzögerung von > 120 Tagen von der Diagnose bis zur Chemotherapie mit einem schlechteren Gesamtüberleben verbunden (HR 1,29, $p < 0,001$) verbunden. Als Schlussfolgerungen konnten postuliert werden, dass der Beginn einer adjuvanten Chemotherapie mehr als 120 Tage nach der Diagnose mit einem schlechteren Gesamtüberleben verbunden war und zudem das Zeitintervall von der Diagnosestellung bis zur Operation den größten Einfluss auf die Zeit von der Diagnose bis zur Chemotherapie ausübte, wobei das OP-Verfahren der Brustrekonstruktion zur größten Verzögerung führte (36).

4.2 KRITISCHE BEURTEILUNG DER DISSERTATION HINSICHTLICH METHODISCHER UND INHALTLICHER ASPEKTE SOWIE LIMITATIONEN DER ARBEIT

Bei der Analyse von retrospektiv erhobenen Daten müssen entscheidende methodische Vor- und Nachteile bedacht werden. Natürlich ergeben sich bei retrospektiven Studien auch erkenntnistheoretische Nachteile. Retrospektive Ergebnisse dienen lediglich zur Erstellung von Hypothesen, sie gelten nicht als anerkannte Beweise. So sind retrospektive Untersuchungen verglichen mit prospektiven Studien fehleranfällig, weil die erhobenen Daten aus bereits niedergeschriebenen Dokumenten (Arztbriefe, OP-Berichte, Pathologen-Berichte etc.), welche fehlerhaft und/oder unvollständig sein können, stammen.

Es fanden sich innerhalb des Ergebnisteils dieser Arbeit nach Bildung spezieller Therapiegruppen teilweise dennoch Gruppen mit äußerst geringer Fallzahl (teilweise $N < 10$). Dies war zum Beispiel der Fall bei der Fallverarbeitung innerhalb der 8-kategorialen Zeiteinteilung von Stanzbiopsie bis Beginn der neoadjuvanten Chemotherapie. In der Gruppe der innerhalb von 50-56 Tagen systemtherapierten Patientinnen waren nur 9 Fälle vertreten und in der Gruppe nach 56 Tagen nur 8 Fälle. Das beste 5-Jahres Überleben weisen die Patientinnen auf, welche innerhalb von 42 Tagen systemtherapiert wurden.

Bei Systemtherapiebeginn nach 56 oder mehr Tagen beträgt das 5-Jahres Überleben nur 66,7% und auch die 5-Jahres Überlebenskurve nach Kaplan Meier zeigte einen deutliche abfallenden Kurvenverlauf der nach mehr als 56 Tagen systemtherapierten Patientinnen (siehe Abb. 8). Zwar zeigte sich keines der Ergebnisse als signifikant, jedoch wäre bei einer größeren Fallzahl gegebenenfalls ein signifikantes Ergebnis denkbar gewesen. Dies kann daher aber ein Ansatz für eine zukünftige und größer angelegte Studie mit größerem Patientenkollektiv sein.

Auch in der zwei-kategorialen Zeiteinteilung von Stanzbiopsie bis Beginn der neoadjuvanten Chemotherapie waren in der Gruppe, der nach dem von uns gesetzten Cut off Wert von 56 Tagen systemtherapierten Patientinnen nur 8 Patientinnen vertreten. Im Direktvergleich mittels Log Rank Test ergab sich kein signifikantes Ergebnis.

Es zeigte sich jedoch ebenfalls ein deutlicher Unterschied im Hinblick auf das 5-Jahres Überleben der zwei Gruppierungen und ein eindrücklich abfallender Verlauf der Überlebenskurve nach Kaplan Meier bei den erst nach 56 Tagen systemtherapierten Patientinnen. Die multivariable Cox-Regression ergab innerhalb der 2-kategorialen Analyse und dem Cut Off Wert von 56 Tagen für die Patientinnen mit einem Zeitabstand von über 56 Tagen gegenüber den Patientinnen mit oder unter 56 Tagen zunächst eine nicht signifikante Hazard ratio von 3,742 (95%-KI 0,796 – 17,586; $p = 0,095$). Bei einer größeren Fallzahl, insbesondere innerhalb der >56 Tage Gruppe wäre eine mögliche Signifikanz aber denkbar. Als signifikante und nachteilige Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben erwiesen sich eine Lymphgefäßinvasion, sowie eine Mastektomie im Vergleich zur BET und Grading (siehe Tab. 18). Die durchgeführte ergänzende backward stepwise selection zeigte sich für die Patientinnen mit einem Zeitabstand von über 56 Tagen gegenüber den Patientinnen mit unter 14 Tagen eine signifikante Hazard ratio von 4,675 (95%-KI 1,050 – 20,815; $p = 0,043$). Hier erwiesen sich als signifikante Einflussvariablen Grading, Lymphgefäßinvasion Operation. Eine Reproduktion mit einer größeren Fallzahl wäre daher in einer späteren Studie denkbar und würde möglicherweise eine direkte Signifikanz erbringen können.

Innerhalb der Kollektiveinteilung in sechs Kategorien anhand Tagesdifferenz von letzter OP bis Beginn der Systemtherapie wurde zunächst versucht die Patientinnen möglichst gleichmäßig aufzuteilen. Im Log Rank Test nach Mantel Cox zeigte sich dann, dass die Gruppe mit Systemtherapie innerhalb von zwei Wochen knapp nicht signifikant besser überleben als systemtherapierte Patientinnen nach sechs Wochen ($p = 0,053$, siehe Tab. 23). In einer ergänzenden multivariablen Cox-Regression zeigte sich für die Patientinnen mit einem Zeitabstand von über 42 Tagen gegenüber den Patientinnen mit unter 14 Tagen zunächst keine signifikante Hazard ratio von 3,191 (95%-KI ,687 – 14,823; $p = 0,139$). Auch nach backward stepwise selection zeigte sich für die Patientinnen mit einem Zeitabstand von über 42 Tagen gegenüber den Patientinnen mit unter 14 Tagen eine knapp nicht signifikante Hazard ratio von 3,434 (95%-KI ,844 – 13,977; $p = 0,085$), sodass dies in einem weiteren Schritt mit gezielter statistischer Analyse in zwei-kategorialer Aufteilung und dem Cut off Wert von 42 Tagen untersucht wurde.

Hier waren lediglich 32 Patientinnen erst nach 42 Tagen systemtherapiert worden. Patientinnen, die innerhalb der 6 Wochen systemtherapiert wurden (86,9%) überlebten geschätzt 9,5 Jahre, wohingegen die erst nach sechs Wochen systemtherapierten Patientinnen nur 6,9 Jahre überlebten (siehe Tab. 28). Das 5-Jahres Überleben betrug bei den innerhalb des Cut Off Wertes von 42 Tagen therapierten Patientinnen 83,7%, bei den nach mehr als 42 Tagen nur 69,2%. Auch der deutlich abflachende Verlauf der Kaplan Meier Überlebenskurve für den Cut off Wert 42 Tagen war eindrücklich. Im Direktvergleich mittels Log-Rank-Test ($p = 0,099$) sowie der multivariablen Cox-Regression (Hazard ratio von 1,695, 95%-KI ,717 – 4,006; $p = 0,229$) ergab sich jedoch kein signifikant besseres rezidivfreies Überleben bezüglich des Cut-off Werts von 42 Tagen vom Zeitpunkt der letzten OP bis zum Beginn der adjuvanten Chemotherapie. Jedoch wäre auch hier bei größerer Fallzahl eine mögliche Signifikanz denkbar und als Konzept für weitere Studien denkbar.

Ein weiterer methodischer Nachteil bei dem retrospektiven Studiendesign dieser Arbeit bezieht sich auf eine potenzielle Verzerrung der Ergebnisse hinsichtlich der therapieabhängigen Ergebnisdaten und Überlebensdaten durch nicht ausgeglichenen Vergleichsgruppen sowie die fehlende Möglichkeit, alle Einflussfaktoren auf das Überleben zu detektieren. Mithilfe von multivariablen Regressionsberechnungen wurde versucht möglichen Bias Fehlern entgegenzuwirken, indem eine Adjustierung für potenzielle Confounder erfolgte (Alter bei Diagnose, Begleiterkrankung, Seitenlokalisation, Stadium, Grading, Lymphgefäßinvasion, Veneninvasion, Ki-67, Nodalstatus, primäre Chemotherapie), jedoch kann nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden, dass weitere Confounder existieren.

Zudem muss sicherlich auch die teilweise mangelnde Datenquantität hinsichtlich genauer Zeitangaben mit Datum und nicht nur monatlichem Beginn der Therapien angesprochen werden. Alle Informationslücken wurden durch Nachrecherche bestmöglich aufgearbeitet, jedoch findet sich für einzelne Variablen relativ oft die Zuordnung „KA“, keine Angabe.

Von Vorteil ist die kostengünstige Durchführung der Studie, sowie die Möglichkeit, ein großes Studienkollektiv durch die Wahl des Betrachtungszeitraums und -orts zu generieren. Einer der Vorteile der vorliegenden Arbeit ist sicherlich die große Anzahl von insgesamt 732 Patientinnen mit TNBC, sowie, dass alle Patientinnen im Einzugsgebiet des Tumorzentrums Regensburg über mehrere Jahre hinweg bevölkerungsbezogen, flächendeckend und verlaufsbegleitend dokumentiert wurden. Dadurch kann die vorliegende Studie verlässlich die reelle onkologische Versorgung und Ergebnisqualität in der Oberpfalz widerspiegeln.

Zusätzlich wurde in dieser Arbeit ein Vergleich der tatsächlich praktizierten Versorgung mit den Empfehlungen der aktuell gültigen Leitlinie „S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren“ (Hrsg.: Leitlinienprogramm Onkologie 2018) herausgearbeitet. Die Ergebnisse dieser Arbeit könnten daher vielleicht als Hilfestellung, oder gar Idee einer Guideline-orientierten Therapie dienen, sodass dies in einer Verbesserung der onkologischen Versorgung resultieren kann. Die Untersuchung kann außerdem als versorgungsnahe Bevölkerungsstudie gesehen werden, da die Studienkohorte aus der Region Niederbayern und Oberpfalz erfolgte und somit ein direkter Bezug zur Versorgung der Karzinompatientinnen in der Region hergestellt werden kann.

4.3 SCHLUSSFOLGERUNG

Die Ergebnisse dieser Arbeit bestätigen, dass Frauen mit TNBC von einer leitliniengerechten Therapie profitieren. Aufgrund der hohen Komplexität des Therapieumfangs mit Beratung, Therapieplanung und Durchführung ist es dringend angeraten, die Behandlung in einem zertifizierten Brustzentrum durchzuführen mit entsprechenden Strukturen, um eine zügige Versorgung anzustreben. Eine Verzögerung der Therapie ist mit einem schlechteren Gesamtüberleben der Patientinnen verbunden. Wichtig für zukünftige Studien wird die noch genauere Definition von kritischen Zeitintervallen von einerseits Diagnosestellung bis Beginn der neoadjuvanten Systemtherapie, aber auch die Beurteilung kritischer Zeitintervalle von OP bis Beginn der adjuvanten Systemtherapie im Hinblick auf eine negative Beeinflussung des finalen Outcomes der Patientinnen sein. Gerade das Time to treatment onset (TTO) muss noch genauer definiert werden, da es beschriebene und auch in anderen Studien belegte kritische Zeitintervalle gibt. Daher müssen sich die Bemühungen auf die frühzeitige Einleitung der Therapie konzentrieren, die Priorität haben sollte. Multidisziplinäre Teams müssen die Koordination der Versorgung und die patientenzentrierte, zeitnahe Behandlungsplanung und -durchführung verbessern.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Ziel: Die vorliegende Arbeit soll einen Beitrag zur Qualitätssicherung der leitlinienkonformen Behandlung von Patientinnen mit TNBC liefern sowie einen Beitrag zur kritischen Beurteilung von zeitlichen Intervallen von einerseits Diagnosestellung bis zum Beginn der neoadjuvanten Systemtherapie und andererseits vom Datum der letzten OP bis zum Beginn der anschließenden adjuvanten Chemotherapie leisten. Ziel war, bei Patientinnen mit primärem nicht metastasierten TNBC den Einfluss unterschiedlicher Zeitintervalle, auch im Hinblick auf die geltenden Leitlinientherapie, bis zum Beginn der neoadjuvanten oder adjuvanten Chemotherapie auf das Gesamtüberleben retrospektiv unter Berücksichtigung verschiedener Einflusskriterien zu beurteilen, um zu evaluieren, ob die Überschreitung kritischer Zeitintervalle in beiden Fällen zu einer Prognoseverschlechterung für die betroffenen Patientinnen führen. Zudem galt es zu untermauern, dass die leitliniengerechte Umsetzung der sowohl neoadjuvanten als auch adjuvanten Therapie führt zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens, der Rezidivrate und des rezidivfreien Überlebens führt.

Methoden: Die retrospektiven Kohortenstudie beinhaltete klinische Krebsregisterdaten von Patienten mit TNBC mit Fokus auf Diagnose, Therapie und Verlauf. Das Kollektiv umfasste 732 Patientinnen mit Wohnort innerhalb von der Oberpfalz und Niederbayern, die an einem TNBC erkrankt waren und deren Diagnosen vom Tumorzentrum Regensburg im Zeitraum vom 01.01.2010 bis 31.12.2018 registriert wurden. Als Endpunkte der Analysen wurden das Überleben, die Rezidivraten und das rezidivfreie Überleben festgelegt. 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: Innerhalb der Analyse kritischer Zeitintervalle von Stanzbiopsie bis zum Beginn der neoadjuvanten Chemotherapie ergab sich bei der 8-kategorialen Fallverarbeitung mittels Log Rank Mantel-Cox, dass Patientinnen, welche bereits innerhalb der ersten zwei Wochen eine systemische neoadjuvante Chemotherapie erhalten, ein besseres Überleben haben als die Patientinnen, welche erst nach mehr als 56 Tagen eine Systemtherapie erhalten ($p= 0,054$).

Die ergänzende Cox Regression zeigte ein nicht signifikant besseres Überleben der innerhalb 14 Tagen systemtherapierten Patientinnen gegenüber den erst nach 56 Tagen und mehr systemtherapierten Patientinnen (HR 4,273, 95%-KI 0,714 – 25,578; $p = 0,112$). Auch innerhalb der ergänzenden zwei-kategorialen Fallverarbeitung und dem Cut Off Wert von 56 Tagen ergab ein nicht signifikant besseres Überleben (HR 3,742, 95%-KI 0,796 – 17,586; $p = 0,095$). Die backward stepwise selection zeigte sich jedoch für die Patientinnen mit einem Zeitabstand von über 56 Tagen gegenüber den Patientinnen mit unter 14 Tagen eine Signifikanz (HR 4,675, 95%-KI 1,050 – 20,815; $p = 0,043$).

Die Analyse der Zeiteinteilung von letzter OP bis zum Beginn der adjuvanten Chemotherapie in sechs-kategorialer Fallverarbeitung mittels Log Rank Mantel-Cox ergab ein knapp nicht signifikant besseres Überleben bei Systemtherapie innerhalb von zwei Wochen gegenüber sechs Wochen ($p = 0,053$). Die multivariable Cox-Regression ergab kein signifikant besseres Überleben (HR 3,191, 95%-KI ,687 – 14,823; $p = 0,139$). Die ergänzende zwei-kategoriale Analyse mit dem Cut Off Wert von 42 Tagen ergab im Log-Rank-Test ergab kein signifikant besseres Überleben ($p = 0,099$). Auch in der multivariablen Cox-Regression zeigte sich für die Patientinnen mit einem Zeitabstand von über 42 Tagen gegenüber den Patientinnen mit unter 14 Tagen keine Signifikanz (HR 1,695, 95%-KI ,717 – 4,006; $p = 0,229$).

Schlussfolgerung: Die Ergebnisse dieser Arbeit bestätigen, dass Frauen mit TNBC von einer leitliniengerechten Therapie profitieren. Patientinnen mit einem verzögertem Therapiebeginn weisen ein schlechteres Gesamtüberleben auf. Aufgrund der hohen Komplexität des Therapieumfangs mit Beratung, Therapieplanung und Durchführung ist es dringend angeraten, die Behandlung in einem zertifizierten Brustzentrum durchzuführen mit entsprechenden Strukturen, um eine zügige Versorgung anzustreben.

Summary

Aim: The present work is intended to contribute to the quality assurance of guideline-compliant treatment of patients with TNBC and to a contribution to the critical assessment of time intervals from the diagnosis to the start of neoadjuvant systemic therapy on the one hand and from the date of the last surgery to the start of the subsequent adjuvant chemotherapy on the other hand. The aim was to retrospectively assess the influence of different time intervals, regarding the guidelines, until the start of neoadjuvant or adjuvant chemotherapy on the overall survival in patients with primary non-metastatic TNBC, considering various influencing criteria, in order to evaluate whether the exceeding of critical time intervals in both cases lead to a worsening of the prognosis for the affected patients. In addition, it had to be substantiated that the implementation of both neoadjuvant and adjuvant therapy in accordance with the guidelines leads to an improvement in overall survival, the recurrence rate and recurrence-free survival.

Methods: The retrospective cohort study included clinical cancer registry data from patients with TNBC with a focus on diagnosis, therapy and course. The evaluation collective comprised 732 patients living in Oberpfalz and Niederbayern who had triple-negative breast cancer and whose diagnoses were registered by the Regensburg Tumor Center in the period from January 1st 2010 to December 31st, 2018. Survival, recurrence rates and recurrence-free survival were defined as the endpoints of the analyses. Statistical analyses were performed using IBM SPSS Statistics (version 25). The testing procedures used consisted of chi-squared independence tests and Kaplan-Meier analyses with log-rank tests and univariable and multivariable Cox regression analyses.

Results: Within the analysis of critical time intervals from punch biopsy to the start of neoadjuvant chemotherapy, 8-category case processing using Log Rank Mantel-Cox showed that patients who received systemic neoadjuvant chemotherapy within the first two weeks had better survival than those Patients who receive systemic therapy after more than 56 days ($p= 0.054$).

The supplementary Cox regression showed a non-significantly better survival of the patients treated with systemic therapy within 14 days compared to the patients treated with systemic therapy after 56 days and more (HR 4,273, 95%-KI 0,714 – 25,578; $p = 0,112$). Within the additional two-category case processing and the cut-off value of 56 days, there was a non-significantly better survival (HR 3,742, 95%-KI 0,796 – 17,586; $p = 0,095$). However, the backward stepwise selection was significant for the patients with a time interval of more than 56 days compared to the patients with less than 14 days (HR 4,675, 95%-KI 1,050 – 20,815; $p = 0,043$).

The analysis of the time distribution from the last surgery to the start of adjuvant chemotherapy in six-categorical case processing using Log Rank Mantel-Cox showed a slightly non-significantly better survival with systemic therapy within two weeks compared to six weeks ($p = 0.053$). Multivariable Cox regression did not result in significantly better survival (HR 3,191, 95%-KI ,687 – 14,823; $p = 0,139$). The additional two-categorical analysis with the cut-off value of 42 days did not result in a significantly better survival in the log-rank test ($p = 0.099$). The multivariable Cox regression also showed no significance for the patients with a time interval of more than 42 days compared to the patients with less than 14 days (HR 1,695, 95%-KI ,717 – 4,006; $p = 0,229$).

Conclusion: The results of this work confirm that women with triple-negative breast cancer benefit from guideline-based therapy. Patients with delay regarding the beginning of systemic therapy have worse overall survival rates. Due to the high complexity of the therapy complex with consultations, therapy planning and implementation, it is highly advisable to carry out the treatment in a certified breast centre with the appropriate structures in order to strive for rapid care initiation.

6. ANHANG

6.1 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abb.	Abbildung
APEX1 gene	apurinic-aprimidinic endonuclease-1 gene
ATM gene	Ataxia Telangiectasia Mutated gene
BET	Brusterhaltende Therapie
BRCA	BReast CAncer, Gen hereditärer Prädisposition
CHEK2	Checkpoint Kinase 2 gene
Gy	Gray
DCIS	lokal begrenztes nichtinvasives Karzinom der Brust
DFI	disease free interval
EBCTCG	Oxford Overviews: Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group
ER	Estrogenrezeptor/ Östrogenrezeptor
G	Grading
HER-2 neu	Human epidermal growth factor receptor 2
HDL	High-Density-Lipoprotein
HR	Hazard Ratio
ICD-10	International Classification of Diseases and Related Health Problems Version 10
k.A.	keine Angabe
KI	Konfidenzintervall
Ki-67	Proliferationsaktivität
M	Fernmetastasen
MD	Mammographie-Dichte
MTX	Mastektomie
NACT	neoadjuvante Chemotherapie
N	Lokoregionäre Lymphknotenbeteiligung
N	Anzahl
NCDB	National Cancer Database
NST	no special type

Östrogenrezeptor	ER
OP	Operation
OR	Odds Ratio
p	Signifikanz
PALB2 gene	Partner And Localizer Of BRCA2 gene
pCR-Rate	histopathologische Komplettremissions-Rate
PD-L1	programmed death-ligand 1
PFS	progressionsfreies Überleben
PR	Progesteron
RAD51	Recombinase gene
R0/R1	Resektionsrand
SSM	Skin sparing mastectomy
T	Primärtumorgröße
Tab.	Tabelle
TNBC	Triple negative breast carcinoma
TTTO	Time to treatment onset
TUDOK	Tumordokumentationdatenbank
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
V	Veneninvasion
XPD gene	Xeroderma pigmentosum group D gene
XRCC gene	X-ray repair cross complementing gene

6.2 TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Altersverteilung des Kollektivs.....	26
Tabelle 2: Verteilung des Diagnosejahres innerhalb des Kollektivs	27
Tabelle 3: Menopausenstatus und Komorbiditätsindex nach Charlson	28
Tabelle 4: Verteilung von Quadranten- und Seitenlokalisierung	29
Tabelle 5: Übersicht zur Stadieneinteilung und Grading	30
Tabelle 6: Übersichtstabelle zu Tumorgröße, Nodalstatus, Fernmetastasen	31
Tabelle 7: Übersichtstabelle zu Lymphgefäßinvasion, Veneninvasion und Ki67 Wert	32
Tabelle 8: Verteilung der Chemotherapie-Regimes adjuvant versus neoadjuvant....	33
Tabelle 9: Anzahl verstorbener in Relation zu lebenden Patientinnen.....	33
Tabelle 10: Häufigkeitsverteilungen diverser Einflussfaktoren in Abhängigkeit vom Diagnosedatum mittels Stanzbiopsie bis Beginn der neoadjuvanten Systemtherapie anhand wöchentlicher Einteilung.....	35
Tabelle 11: Fallverarbeitung der wöchentlichen Zeiteinteilung von Stanzbiopsie bis Beginn der neoadjuvanten Chemotherapie	37
Tabelle 12: Überlebenszeiten nach Tagesdifferenz von Stanzbiopsie bis neoadjuvanter Chemotherapie	38
Tabelle 13: Paarweise Direktvergleiche der einzelnen Zeitintervalle von Stanzbiopsie bis zum Beginn der neoadjuvanten Chemotherapie innerhalb wöchentlicher Zeiteinteilung.....	40
Tabelle 14: Ergebnisse der multivariablen Cox-Regression zum Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Zeitintervall zwischen Stanzbiopsie bis neoadjuvanter Chemotherapie (Tage) und weiteren Einflussfaktoren (wöchentliche/bzw. 8-kategoriale Zeiteinteilung)	41
Tabelle 15: Anzahl der Patienten und Todesfälle nach Zeitdifferenz von Stanzbiopsie bis Beginn der neoadjuvanten Chemotherapie in Tagen	42
Tabelle 16: Überlebenszeiten bzgl. 2-kategorialer Intervalldauer von Stanzbiopsie bis neoadjuvanter Chemotherapie	43
Tabelle 17: Log Rank (Mantel-Cox) Vergleichstabelle bezüglich zwei-kategorialer Fallverarbeitung	43

Tabelle 18: Ergebnisse der multivariablen Cox-Regression zum Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Zeitintervall zwischen Stanzbiopsie bis neoadjuvanter Chemotherapie (Tage) und weiteren Einflussfaktoren (2-kategoriale Zeiteinteilung)	45
Tabelle 19: Sechs-kategoriale Verteilung des Patientenkollektivs von letzter OP bis Beginn der Systemtherapie	47
Tabelle 20: Häufigkeitsverteilungen diverser Einflussfaktoren in Abhängigkeit vom Zeitintervall von letzter Operation bis Beginn der adjuvanten Chemotherapie (6-kategoriale Einteilung).....	48
Tabelle 21: Kollektiv innerhalb 6-kategorialer Fallverarbeitung	50
Tabelle 22: Überlebenszeiten bzgl. 6-kategorialer Intervalldauer von letzter OP bis Beginn der adjuvanten Chemotherapie	51
Tabelle 23: Log-Rank-Test zu den paarweisen Vergleichen innerhalb des Überlebens in der sechs-kategorialen Fallverarbeitung	51
Tabelle 24: Ergebnisse der multivariablen Cox-Regression zum Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Zeitintervall zwischen letztem OP-Datum bis Beginn der adjuvanten Chemotherapie (Tage) und weiteren Einflussfaktoren (6-kategoriale Zeiteinteilung)	53
Tabelle 25: Fallverarbeitung innerhalb zwei-kategorialem Kollektiv	54
Tabelle 26: Häufigkeitsverteilungen diverser Patienten- und Tumoreigenschaften in Abhängigkeit vom Zeitintervall von letzter OP bis adjuvanter Chemotherapie in zwei-kategorialer Fallverarbeitung	55
Tabelle 27: Therapiebeginn von letzter OP bis zur adjuvanten Chemotherapie in Tagen in Abhängigkeit vom Alter bei Diagnose	56
Tabelle 28: Überlebenszeiten innerhalb der zwei kategorialer Intervalldauer von letzter OP bis Beginn der adjuvanten Chemotherapie.....	57
Tabelle 29: Log-Rank-Test zum Überleben innerhalb der zwei-kategorialen Fallverarbeitung	58
Tabelle 30: Ergebnisse der multivariablen Cox-Regression zum Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Zeitintervall zwischen letztem OP-Datum bis Beginn der adjuvanten Chemotherapie (Tage) und weiteren Einflussfaktoren innerhalb 2-kategorialer Zeiteinteilung.....	59

6.3 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Staging des Mammakarzinoms nach TNM und UICC (16)	9
Abbildung 2: Mögliches Behandlungsschema zur Behandlung des frühen TNBC (29)	16
Abbildung 3: Mögliches Behandlungsschema zur Behandlung des metastasierten TNBC (29)	18
Abbildung 4: Flow Chart mit Ein- und Ausschlüssen	23
Abbildung 5: Altersverteilung des Kollektivs bei Erstdiagnose	27
Abbildung 6: Aufteilung der Quadrantenlokalisation nach ICD-10 innerhalb des Kollektivs	29
Abbildung 7: Vergleich der operativen Verfahren	32
Abbildung 8: Aufteilung des Kollektivs in wöchentliche Zeitintervalle nach Stanzbiopsie bis neoadjuvante Systemtherapie	34
Abbildung 9: Kaplan-Meier 5-Jahres Überlebenskurve zum Überleben nach 8- kategorialen Zeitintervallen zwischen Stanzbiopsie und Beginn der neoadjuvanten Systemtherapie	39
Abbildung 10: Kaplan-Meier 5-Jahres Überlebenskurve zum Überleben nach 2- kategorialen Zeitintervallen zwischen Stanzbiopsie und Beginn der neoadjuvanten Systemtherapie	44
Abbildung 11: Kollektiveinteilung in sechs Kategorien anhand Tagesdifferenz von letzter OP bis Beginn der Systemtherapie	46
Abbildung 12: Kaplan-Meier 5-Jahres Überlebenskurve zum Überleben nach 6- kategorialen Zeitintervallen zwischen letzter Operation und Beginn der adjuvanten Systemtherapie	52
Abbildung 13: Gruppierung des Patientenkollektivs anhand zwei-kategorialer Fallverarbeitung	54
Abbildung 14: Kaplan-Meier 5-Jahres Überlebenskurve zum Überleben nach 2- kategorialen Zeitintervallen zwischen letzter Operation und Beginn der adjuvanten Systemtherapie	58

7. LITERATURVERZEICHNIS

1. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Krebs in Deutschland 2015/2016, 2019. de. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Krebs in Deutschland 2015/2016; 2019. de.
2. Prat A, Adamo B, Cheang MCU, Anders CK, Carey LA, Perou CM. Molecular characterization of basal-like and non-basal-like triple-negative breast cancer. *Oncologist*. 2013;18(2):123–33. doi:10.1634/theoncologist.2012-0397 Cited in: PubMed; PMID 23404817.
3. Zhan Q-H, Fu J-Q, Fu F-M, Zhang J, Wang C. Survival and time to initiation of adjuvant chemotherapy among breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;9(2):2739–51. doi:10.18632/oncotarget.23086 Cited in: PubMed; PMID 29416807.
4. Li S, Ma D, Shi H-H, Yu K-D, Zhang Q. The effect of delayed adjuvant chemotherapy on relapse of triple-negative breast cancer. *J Thorac Dis*. 2018;10(5):2837–41. doi:10.21037/jtd.2018.04.94 Cited in: PubMed; PMID 29997947.
5. Pomponio MK, Keele LJ, Fox KR, Clark AS, Matro JM, Shulman LN, Tchou JC. Does time to adjuvant chemotherapy (TTC) affect outcomes in patients with triple-negative breast cancer? *Breast Cancer Res Treat*. 2019;177(1):137–43. doi:10.1007/s10549-019-05282-0 Cited in: PubMed; PMID 31119565.
6. Hübner J, Katalinic A, Waldmann A, Kraywinkel K. Long-term Incidence and Mortality Trends for Breast Cancer in Germany. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2020;80(6):611–8. doi:10.1055/a-1160-5569 Cited in: PubMed; PMID 32565551.
7. Bradbury AR, Olopade OI. Genetic susceptibility to breast cancer. *Rev Endocr Metab Disord*. 2007;8(3):255–67. doi:10.1007/s11154-007-9038-0 Cited in: PubMed; PMID 17508290.
8. Coughlin SS. Epidemiology of Breast Cancer in Women. *Adv Exp Med Biol*. 2019;11529–29. doi:10.1007/978-3-030-20301-6_2 Cited in: PubMed; PMID 31456177.

9. Britt KL, Cuzick J, Phillips K-A. Key steps for effective breast cancer prevention. *Nat Rev Cancer*. 2020;20(8):417–36. doi:10.1038/s41568-020-0266-x Cited in: PubMed; PMID 32528185.
10. Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, Cheang M, Karaca G, Hu Z, Hernandez-Bousard T, Livasy C, Cowan D, Dressler L, Akslen LA, Ragaz J, Gown AM, Gilks CB, van de Rijn M, Perou CM. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2004;10(16):5367–74. doi:10.1158/1078-0432.CCR-04-0220 Cited in: PubMed; PMID 15328174.
11. Schuetz F, Diel IJ, Puschel M, Holst T v., Solomayer EF, Lange S, Sinn P, Bastert G, Sohn C. Reduced incidence of distant metastases and lower mortality in 1072 patients with breast cancer with a history of hormone replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;196(4):342.e1-9. doi:10.1016/j.ajog.2006.10.901 Cited in: PubMed; PMID 17403414.
12. Fadi M. Alkabban, Troy Ferguson. Breast Cancer. In: Alkabban FM, Ferguson T, editors. *StatPearls* [Internet]: StatPearls Publishing; 2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482286/>
13. Sinn H-P, Kreipe H. A Brief Overview of the WHO Classification of Breast Tumors, 4th Edition, Focusing on Issues and Updates from the 3rd Edition. *Breast Care (Basel)*. 2013;8(2):149–54. doi:10.1159/000350774 Cited in: PubMed; PMID 24415964.
14. Howell LP, Gandour-Edwards R, O'Sullivan D. Application of the Scarff-Bloom-Richardson tumor grading system to fine-needle aspirates of the breast. *Am J Clin Pathol*. 1994;101(3):262–5. doi:10.1093/ajcp/101.3.262 Cited in: PubMed; PMID 8135179.
15. Stauber M, Weyerstahl T. *Gynäkologie und Geburtshilfe: 213 Tabellen ; [mit Video-CD-ROM: Filme zu Spontangeburt und Sectio*. 2nd ed. Stuttgart: Thieme; 2005. 785 p. (Das duale Lehrbuch). ger.
16. Wittekind C, editor. *TNM: Klassifikation maligner Tumoren*. 8th ed. Weinheim: Wiley-VCH; 2017. 313 p. (ProQuest eBook Central). ger.
17. Schmidt M, Kölbl H. Neue prognostische und prädiktive Faktoren beim Mammakarzinom. *Frauenheilkunde up2date*. 2011;5(05):277–97. doi:10.1055/s-0031-1283735

18. Bundred NJ. Prognostic and predictive factors in breast cancer. *Cancer Treat Rev.* 2001;27(3):137–42. doi:10.1053/ctrv.2000.0207 Cited in: PubMed; PMID 11417963.
19. Leitlinienprogramm Onkologie L, editor. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms: Langversion 4.1, September 2018. 4th ed. Germering: Zuckschwerdt; 2018. 504 p. ger.
20. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials. *The Lancet.* 2012;379(9814):432–44. doi:10.1016/S0140-6736(11)61625-5
21. Wolff AC, Hammond MEH, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, Allred DC, Bartlett JMS, Bilous M, Fitzgibbons P, Hanna W, Jenkins RB, Mangu PB, Paik S, Perez EA, Press MF, Spears PA, Vance GH, Viale G, Hayes DF. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2013;31(31):3997–4013. doi:10.1200/JCO.2013.50.9984 Cited in: PubMed; PMID 24101045.
22. Morris GJ, Naidu S, Topham AK, Guiles F, Xu Y, McCue P, Schwartz GF, Park PK, Rosenberg AL, Brill K, Mitchell EP. Differences in breast carcinoma characteristics in newly diagnosed African-American and Caucasian patients: a single-institution compilation compared with the National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Cancer.* 2007;110(4):876–84. doi:10.1002/cncr.22836 Cited in: PubMed; PMID 17620276.
23. 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.
24. Lin NU, Claus E, Sohl J, Razzak AR, Arnaout A, Winer EP. Sites of distant recurrence and clinical outcomes in patients with metastatic triple-negative breast cancer: high incidence of central nervous system metastases. *Cancer.* 2008;113(10):2638–45. doi:10.1002/cncr.23930 Cited in: PubMed; PMID 18833576.

25. Chaudhary LN, Wilkinson KH, Kong A. Triple-Negative Breast Cancer: Who Should Receive Neoadjuvant Chemotherapy? *Surg Oncol Clin N Am*. 2018;27(1):141–53. doi:10.1016/j.soc.2017.08.004 Cited in: PubMed; PMID 29132557.
26. Metelková A, Skálová A, Fínek J. Karcinom prsu u mladých žen - korelace klinických, histomorfologických a molekulárně-genetických nálezů karcinomu prsu u žen mladších 35 let [Breast Cancer in Young Women - Correlation of Clinical Histomorphological, and Molecular-genetic Features of Breast Carcinoma in Women Younger than 35 Years of Age]. *Klin Onkol*. 2017;30(3):202–9. cze. doi:10.14735/amko2017202 Cited in: PubMed; PMID 28612617.
27. Fortner RT, Sisti J, Chai B, Collins LC, Rosner B, Hankinson SE, Tamimi RM, Eliassen AH. Parity, breastfeeding, and breast cancer risk by hormone receptor status and molecular phenotype: results from the Nurses' Health Studies. *Breast Cancer Res*. 2019;21(1):40. doi:10.1186/s13058-019-1119-y Cited in: PubMed; PMID 30867002.
28. Dibaba DT, Braithwaite D, Akinyemiju T. Metabolic Syndrome and the Risk of Breast Cancer and Subtypes by Race, Menopause and BMI. *Cancers (Basel)*. 2018;10(9). doi:10.3390/cancers10090299 Cited in: PubMed; PMID 30200454.
29. Schneeweiss A, Denkert C, Fasching PA, Fremd C, Gluz O, Kolberg-Liedtke C, Loibl S, Lück H-J. Diagnosis and Therapy of Triple-Negative Breast Cancer (TNBC) - Recommendations for Daily Routine Practice. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2019;79(6):605–17. doi:10.1055/a-0887-0285 Cited in: PubMed; PMID 31217629.
30. Diagnose und Behandlung von Patienten mit primärem und metastasiertem Mammakarzinom. Version 2019 v1. München: W. Zuckschwerdt; 2019.
31. Tumorzentrum Regensburg [Internet] [cited 2022 Apr 20]. Available from: Available from: URL: <http://www.tumorzentrum-regensburg.de/>.
32. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie C. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373–83. doi:10.1016/0021-9681(87)90171-8 Cited in: PubMed; PMID 3558716.

33. Kommission Mamma [Internet]. 2021.000Z [updated 2021 Apr 18.000Z; cited 2021 Apr 18.654Z]. Available from: <https://www.ago-online.de/leitlinien-empfehlungen/leitlinien-empfehlungen/kommission-mamma>
34. Melo Gagliato D de, Lei X, Giordano SH, Valero V, Barcenas CH, Hortobagyi GN, Chavez-MacGregor M. Impact of Delayed Neoadjuvant Systemic Chemotherapy on Overall Survival Among Patients with Breast Cancer. *Oncologist*. 2020;25(9):749–57. doi:10.1634/theoncologist.2019-0744 Cited in: PubMed; PMID 32431013.
35. Morante Z, Ruiz R, Araujo JM, Pinto JA, La Cruz-Ku Gd, Urrunaga-Pastor D, Namuche F, Flores C, Mantilla R, Luján MG, Fuentes H, Schwarz L, Aguilar A, Neciosup S, Gómez HL. Impact of the Delayed Initiation of Adjuvant Chemotherapy in the Outcome of Triple Negative Breast Cancer. *Clin Breast Cancer*. 2021;21(3):239-246.e4. doi:10.1016/j.clbc.2020.09.008 Cited in: PubMed; PMID 33221201.
36. Kupstas AR, Hoskin TL, Day CN, Habermann EB, Boughey JC. Effect of Surgery Type on Time to Adjuvant Chemotherapy and Impact of Delay on Breast Cancer Survival: A National Cancer Database Analysis. *Ann Surg Oncol*. 2019;26(10):3240–9. doi:10.1245/s10434-019-07566-7 Cited in: PubMed; PMID 31332635.

8. DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen herzlich bedanken, die durch ihre Unterstützung diese Arbeit ermöglicht haben. Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Olaf Ortmann für die Möglichkeit zur Durchführung der Dissertation, sowie Herrn PD Dr. med. Stephan Seitz für die freundliche Überlassung des interessanten Themas, seinem entgegengebrachten Vertrauen, den konstruktiven Anmerkungen, der sehr guten Erreichbarkeit und vor allem für seine Geduld.

Außerdem ein großes Dankeschön an meinen Betreuer am Tumorzentrum Regensburg, Herrn Dr. med. Michael Gerken, der mir stets bei online Meetings die Tiefen der Statistik nahelegte und für seine perfekte Unterstützung im Bereich des Auswertens, aber auch bei jeglichen anderweitigen Fragen zur Arbeit.

Herzlichen Dank auch an meine Eltern für ihre unermüdliche Motivation und Unterstützung, sowie an meine Schwester Sofia für die Hilfe bei Textformatierungen und den ein oder anderen zusätzlichen Motivationsschub.