

Aus dem Lehrstuhl für
Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Prof. Dr. med. Olaf Ortmann
der Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

Evaluation der Versorgungsstruktur der Patientinnen des Zentrums für Familiären Brust-
und Eierstockkrebs Regensburg – Einsatz von Chemotherapien in der Therapie von
Brustkrebserkrankungen bei Patientinnen des Zentrums

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Lisa Witterauf

2025

Aus dem Lehrstuhl für
Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Prof. Dr. med. Olaf Ortmann
der Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

Evaluation der Versorgungsstruktur der Patientinnen des Zentrums für Familiären Brust- und
Eierstockkrebs Regensburg – Einsatz von Chemotherapien in der Therapie von
Brustkrebserkrankungen bei Patientinnen des Zentrums

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von

Lisa Witterauf

2025

Dekan: Prof. Dr. Dirk Hellwig

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Stephan Seitz

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Alexandra Anker

Tag der mündlichen Prüfung: 16.10.2025

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	6
<i>1.1 Epidemiologie Brustkrebs</i>	<i>6</i>
1.1.1 Epidemiologie Brustkrebs global	6
1.1.2 Epidemiologie Brustkrebs deutschlandweit	6
<i>1.2 Risikofaktoren für Brustkrebs und dessen Früherkennung</i>	<i>7</i>
1.2.1 Beschreibung wichtiger Risikofaktoren	7
1.2.2 Brustkrebs-Früherkennung.....	8
1.2.3 Zentrum für Familiären Brust- und Eierstockkrebs (FBREK) Regensburg.....	10
<i>1.3 Risikomutationen und ihre Bedeutung</i>	<i>11</i>
1.3.1 Gene mit hohem Risiko.....	12
1.3.2 Gene mit moderatem Risiko.....	13
<i>1.4 Bedeutung der Tumorbiologie.....</i>	<i>14</i>
1.4.1 Einteilung nach histologischem Subtyp	14
1.4.2 Einteilung nach molekularem Subtyp	14
<i>1.5 Therapieoptionen des Mammakarzinoms.....</i>	<i>15</i>
1.5.1 Systemtherapie nach molekularem Subtyp	15
1.5.1.1 Triple-negative Karzinome (TNBC)	15
1.5.1.2 Hormonsensitive Karzinome (HR+, HER2-)	16
1.5.1.3 HER2-positive Karzinome (HER2+)	16
1.5.2 Einfluss von Genmutationen auf den Therapieansatz	17
<i>1.6 Bedeutung der pathologischen Komplettremission (pCR)</i>	<i>17</i>
2. Material und Methoden	19
<i>2.1 Datenerhebung</i>	<i>19</i>
<i>2.2 Beschreibung des Patientenkollektivs</i>	<i>20</i>
<i>2.3 Auswertung.....</i>	<i>21</i>
<i>2.4 strukturierte Literaturrecherche</i>	<i>23</i>

3. Ergebnisse	24
3.1 Mutationsverteilung des Gesamtkollektivs.....	24
3.2 Tumorbiologie	27
3.2.1 Verhältnis der Subtypen im Gesamtkollektiv	27
3.2.2 Verhältnis der biologischen Subtypen in den Kohorten „BRCA1 positiv“, „BRCA2 positiv“ und „unauffällig“	28
3.3 Chemotherapie	30
3.3.1 Chemotherapien im Gesamtkollektiv	30
3.3.2 Chemotherapien in den Gruppen „BRCA1 positiv“, „BRCA2 positiv“ und „unauffällig“	32
3.4 Chemotherapie in Abhängigkeit von Tumorbiologie und Genmutation	35
3.4.1 Chemotherapie im Gesamtkollektiv nach Tumorbiologie	36
3.4.2 Chemotherapie der Gruppen „BRCA1/2 positiv“ und „unauffällig“ nach Tumorbiologie	39
3.5 Einsatz platinbasierter Chemotherapie.....	42
3.5.1 Platinnutzung innerhalb des Gesamtkollektivs	42
3.5.2 Platinnutzung in den Kollektiven „BRCA1“, „BRCA2“ und „unauffällig“	43
3.6 Platinnutzung in Abhängigkeit von Tumorbiologie und vorliegender genetischen Testung	44
3.6.1 Platinnutzung in der Chemotherapie des Gesamtkollektivs entsprechend der Tumorbiologie	45
3.6.2 Nutzung platinbasierter Chemotherapie in den Kollektiven mit High-Risk-Mutation „BRCA1“ oder „BRCA2“ sowie der Kohorte „unauffällig“ untergliedert nach Tumorsubtyp	46
3.7 pCR-Rate	49
3.7.1 pCR-Rate des Gesamtkollektivs.....	49
3.7.2 pCR-Rate der Gruppen „BRCA1“, „BRCA2“ und „unauffällig“	50
4. Diskussion	52
4.1 Vergleich der Ergebnisse der Arbeit mit Erkenntnissen aus der aktuellen Literatur	52
4.1.1 Mutationsaufkommen.....	52
4.1.2 Häufigkeiten der verschiedenen Karzinomsubtypen.....	53

4.1.3 Art und Durchführung der chemotherapeutischen Behandlung.....	54
4.1.4 Einsatz von Platinderivaten in Chemotherapien	54
4.1.5 pCR-Raten.....	55
4.2 <i>Kritische Beurteilung der Dissertation hinsichtlich methodischer und inhaltlicher Aspekte .</i>	57
6. Anhang	59
6.1 <i>Abkürzungsverzeichnis</i>	59
6.2 <i>Abbildungsverzeichnis.....</i>	61
7. Literaturverzeichnis.....	64
8. Danksagung	

1. Einleitung

1.1 Epidemiologie Brustkrebs

1.1.1 Epidemiologie Brustkrebs global

Brustkrebs ist die häufigste Krebsdiagnose bei Frauen weltweit. Mit 2,3 Millionen Neuerkrankungsfällen im Jahr 2020 liegt die Inzidenz von Brustkrebs noch vor Darm- und Lungenkrebs. Die global altersstandardisierte Inzidenz wird mit ca. 48 pro 100 000 Frauen angegeben. Mit rund 685 000 brustkrebsbedingten Todesfällen im selben Jahr stellt Brustkrebs nicht nur die häufigste Krebserkrankung, sondern auch die führende Ursache krebsbedingter Mortalität bei Frauen dar. Insbesondere in gut entwickelten Ländern Neuseelands/Australiens, Westeuropas oder Nordamerikas werden vermehrt Brustkrebsfälle diagnostiziert. (1–3) Auch bei Männern kann Brustkrebs auftreten. Circa ein Prozent aller Neuerkrankungen betrifft das männliche Geschlecht. Bei Männern liegt das Langzeitrisiko an Brustkrebs zu erkranken bei 0,1 %. Allerdings können nur < 0,2 % aller krebsbedingten Todesfälle auf Brustkrebs zurückgeführt werden. (4)

1.1.2 Epidemiologie Brustkrebs deutschlandweit

Im Jahr 2020 wurden 231 400 bösartige Tumorerkrankungen bei Frauen in Deutschland registriert. Davon betrafen mit 70 550 Fällen fast ein Drittel die Brustdrüse. Das Lebenszeitrisiko liegt für Frauen in Deutschland bei 13,2 %. Somit erkrankt statistisch gesehen eine von acht Frauen im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs. Mit Einführung des Mammographie-Screenings in Deutschland ist die Zahl der neudiagnostizierten Brustkrebsfälle zwischen 2005 und 2009 deutlich angestiegen. 18 425 brustkrebsbedingte Sterbefälle wurden im Jahr 2020 in Deutschland verzeichnet. Die relative Fünfjahresüberlebensrate beträgt 88 %. Das Lebenszeitrisiko für Männer zu erkranken, liegt wie im globalen Vergleich bei 0,1 %, das Risiko daran zu versterben bei < 0,1 %. (5,6)

1.2 Risikofaktoren für Brustkrebs und dessen Früherkennung

Der Entstehungsmechanismus eines Mammakarzinoms unterliegt multifaktoriellen Einflüssen. Das Wissen über diese Faktoren ist entscheidend für die Entwicklung effektiver Früherkennungsstrategien. Dieser Abschnitt beleuchtet die wichtigsten Risikofaktoren und erläutert das in Deutschland genutzte Früherkennungsprogramm mit Fokus auf dem Hochrisiko-Kollektiv.

1.2.1 Beschreibung wichtiger Risikofaktoren

Brustkrebs wird gehäuft in höherem Alter diagnostiziert, kann jedoch in jeder Altersklasse auftreten. Es wurden mehrere Risikogene identifiziert, die das Erkrankungsrisiko signifikant erhöhen, wobei insbesondere BRCA1- und BRCA2-Mutationen eine bedeutende Rolle einnehmen. Eine positive Familienanamnese stellt insgesamt ein ungünstiges Kriterium dar. Als Hauprisikofaktor zählt das weibliche Geschlecht. (5,7,8) Des Weiteren erhöhen folgende Faktoren das Risiko zu erkranken:

- Vorerkrankungen, z. B. Adipositas (7,9,10), Diabetes mellitus Typ II (11), Hyperthyreose (12)
- Lifestylefaktoren, z. B. Bewegungsmangel, fettreiche und ungesunde Ernährung, Konsum schädlicher Genussmittel wie Alkohol und Nikotin (5,7,8,13–16)
- Bestimmte Gewebestrukturen der Brust, z. B. eine hohe Brustdichte (5,7,17)
- Reproduktive und hormonelle Faktoren, z. B. eine geringe Geburtenzahl, eine späte erste Geburt, keine oder nur eine kurze Stillperiode, sowie eine hohe Anzahl an Menstruationszyklen durch eine frühe Menarche und späte Menopause, eine langjährige Hormonersatztherapie (5,7,8,18–20)
- Ionisierende Strahlung, z. B. bei Radiatio des Brustkorbs im Kindes- oder Jugendalters (5,7,21)
- Toxische Umweltfaktoren, z. B. Kontakt zu verschiedenen Schadstoffen in Haarfärbemitteln oder Insektiziden (21,22)

1.2.2 Brustkrebs-Früherkennung

Frauen mit hoher erblicher Vorbelastung, z. B. durch vermehrte Brustkrebsfälle in der Familie, die damit einhergehend ein gesteigertes Risiko haben, selbst an Brustkrebs zu erkranken, sind berechtigt an einem intensivierten Früherkennungsprogramm (IFN) teilzunehmen. So sollen Mammakarzinome in einem möglichst frühen Stadium entdeckt und eine kurative Therapie ermöglicht werden. Die Einschlusskriterien für eine erhöhte familiäre Belastung wurden durch das Deutsche Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs festgelegt. Berechtigte Patientinnen können sich im Zuge dessen einer molekulargenetischen Testung unterziehen, um festzustellen, ob sie Trägerinnen pathogener Genvarianten sind. Entsprechend des Ergebnisses kann anschließend ein individuelles Vorsorgeprogramm geplant werden. Zu einer genetischen Untersuchung zugelassen sind unter anderem Patienten aus Familien mit (je aus einer Familienseite) mindestens

- drei an Brustkrebs erkrankten Frauen unabhängig vom Alter
- zwei an Brustkrebs erkrankten Frauen, von denen eine noch vor ihrem 51. Geburtstag erkrankt ist
- einer an Brust- und [zusätzlich] einer an Eierstockkrebs erkrankten Frau
- einer an Brust- und Eierstockkrebs erkrankten Frau
- zwei an Eierstockkrebs erkrankten Frauen
- einer an beidseitigem Brustkrebs erkrankten Frau, davon eine vor dem 51. Geburtstag
- einer an Brustkrebs erkrankten Frau vor dem 36. Geburtstag
- einem an Brustkrebs erkrankten Mann

Zudem wird bei folgenden Kriterien zu einer genetischen Testung geraten:

- eigene Erkrankung mit triple-negativem Brustkrebs (TNBC) mit Erkrankungsalter vor dem 60. Geburtstag
- eigene Erkrankung mit Eierstockkrebs vor dem 80. Geburtstag
- bei therapeutischer Relevanz (z. B. Verwendung von Poly(ADP-ribose)-Polymerase-Inhibitoren (PARPi) bei z. B. BRCA1 und BRCA2-Mutationen; ggf. Mutationen des PALB2-Gens (23–25)

Im Rahmen dieses Programms haben Risikopatientinnen das Recht auf individuell angepasste Zusatzuntersuchungen. Diese können je nach Risikoprofil folgende Vorsorgemaßnahmen beinhalten:

- Bei BRCA1-, BRCA2-, PALB2- und TP53-Mutationsträgerinnen:
 - Ab dem 25. Lebensjahr halbjährlich eine Tastuntersuchung der Brust
 - Ab dem 25. Lebensjahr halbjährlich eine Mamma-Sonographie
 - Ab dem 25. Lebensjahr jährlich eine Kernspintomographie (MRT) der Brust
 - Ab dem 40. Lebensjahr alle ein bis zwei Jahre eine Mammographie
 - Bei CHEK2-, RAD51C-, RAD51D-, BARD1-, ATM-Mutationsträgerinnen und Hochrisikopatientinnen ohne nachgewiesene pathogene Mutation:
 - Ab dem 30. Lebensjahr jährlich eine Tastuntersuchung der Brust
 - Ab dem 30. Lebensjahr jährlich eine Mamma-Sonographie
 - Ab dem 30. Lebensjahr jährlich eine Kernspintomographie (MRT) der Brust
 - Ab dem 40. Lebensjahr alle ein bis zwei Jahre eine Mammographie
- (26–28)

1.2.3 Zentrum für Familiären Brust- und Eierstockkrebs (FBREK) Regensburg

Das Zentrum für Familiären Brust- und Eierstockkrebs Regensburg (FBREK) ist Teil des Deutschen Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs und betreut seit 2012 Patientinnen und Patienten, sowie Angehörige mit familiärer Belastung für Brust- und Eierstockkrebs. Neben dem Standort Regensburg gibt es derzeit deutschlandweit weitere 22 Zentren, die durch eine interdisziplinäre Betreuung eine optimale Versorgung sicherstellen sollen. Betroffenen wird ärztliche Beratung sowie molekulargenetische Diagnostik, die Teilnahmemöglichkeit an einem strukturierten, intensivierten Früherkennungs- und Nachsorgeprogramm (IFN) und Beratung im Hinblick auf risikoreduzierende Operationen angeboten. Des Weiteren werden Beratung und Durchführung von risikoreduzierenden operativen Maßnahmen und tumorspezifischen Systemtherapien angeboten. Im FBREK-Zentrum Regensburg werden aktuell mehr als 700 Patientinnen und Ratsuchende betreut. Im Jahr 2020 wurde das FBREK-Zentrum Regensburg als eines der ersten Konsortialzentren nach den Maßgaben der Deutschen Krebsgesellschaft durch die OnkoZert®-GmbH zertifiziert. OnkoZert® ist ein unabhängiges Institut, das im Auftrag der Deutschen Krebsgesellschaft das Zertifizierungssystem zur Überprüfung von Organkrebszentren und onkologischen Zentren gemäß den entsprechenden fachlichen Anforderungen betreut. (23,29,30)

1.3 Risikomutationen und ihre Bedeutung

Während etwa 70 % aller Brustkrebskrankungen sporadisch auftreten, liegt bei rund 30 % der Patientinnen eine familiäre Häufung vor. Es lassen sich jedoch bisweilen nur etwa ein Drittel der hereditären Brustkrebskrankungen auf bekannte Risikogene zurückführen. Zu diesen zählen u. a. die Hochrisikogene BRCA1, BRCA2, PALB2 und TP53, sowie die Gene mit moderatem Risiko CHEK2, BARD1 und ATM. Seit den 1990er Jahren werden regelhaft Patientinnen und Angehörige von Risikofamilien, die nach den Kriterien des Deutschen Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs festgelegt wurden, auf Brustkrebs-assoziierte Varianten in diesen Genen getestet. (23,24)

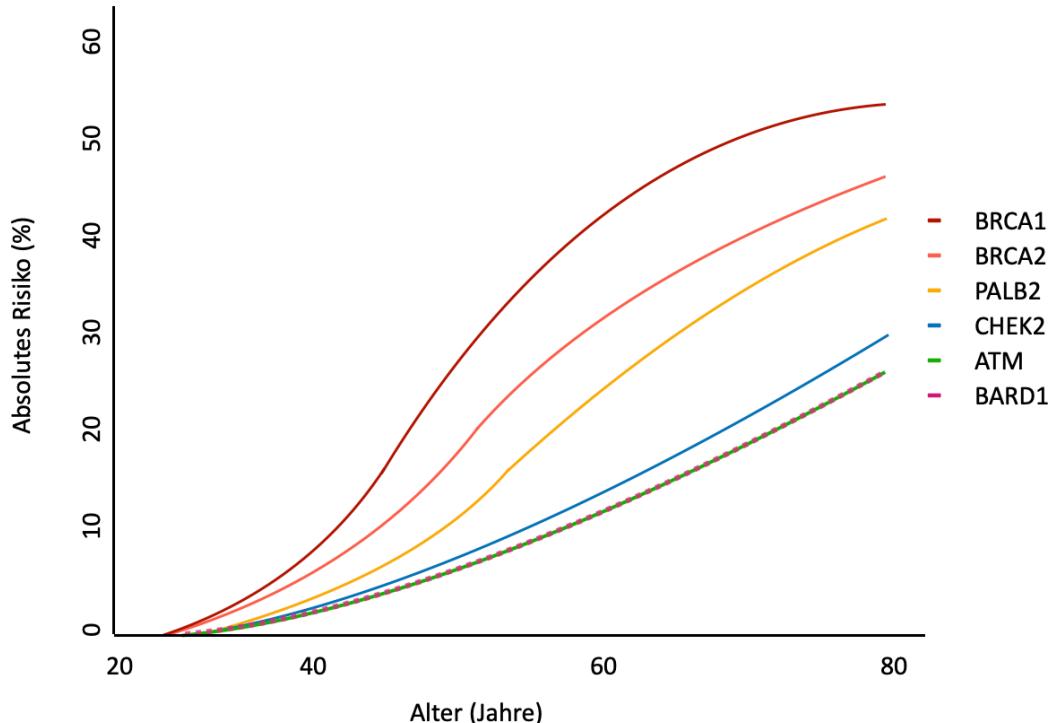


Abbildung 1: Diagramm des Absoluten Risikos für Brustkrebs in Korrelation zum Alter entsprechend verschiedener Risikogene (31)

1.3.1 Gene mit hohem Risiko

Zu den Hochrisikovarianten für eine Brustkrebskrankung zählen unter anderem bestimmte Mutationen auf den BRCA1- und BRCA2-Genen. Diese können bei Brustkrebspatientinnen ohne familiäre Vorbelastung mit einer Prävalenz von etwa 5 % nachgewiesen werden. Bei Patientinnen mit familiärer Vorbelastung wird diese Mutation in etwa 25 % der Fälle diagnostiziert. (32) Die Hochrisikovariante des auf Chromosom 17 liegenden BRCA1-Gen prädisponiert dabei v. a. für das Auftreten eines triple-negativen Karzinoms, wohingegen bei den auf Chromosom 13 liegenden BRCA2-Hochrisikovarianten vermehrt Tumore entsprechend einer sporadischen Verteilung ohne spezifischen Phänotyp diagnostiziert werden. Trägerinnen dieser Genvarianten haben ein erhöhtes Lebenszeitrisiko von bis zu 87 % an Brustkrebs zu erkranken. Auch bei Männern wird das Lebenszeitrisiko zu erkranken durch das Vorliegen dieser genetischen Variante negativ beeinflusst. So steigt das Lebenszeitrisiko für Brustkrebs auf bis zu 10 %. Bei beiden Geschlechtern erhöht sich zudem das Erkrankungsrisiko für weitere Tumorentitäten. So steigt u. a. das Erkrankungsrisiko für geschlechtsspezifische Karzinome, wie beispielsweise Ovarialtumore bei Frauen und Prostatakarzinome bei Männern. Auch das Risiko für das Auftreten nicht geschlechtsspezifischer maligner Tumore, wie z. B. Pankreaskarzinome, wird erhöht. (33–35)

Eine weitere Mutation, die mit einem hohen Erkrankungsrisiko einher geht, ist eine pathogene Veränderung in dem PALB2-Gen. Die Inzidenz liegt bei ca. 1-2 %. Das relative Risiko an Brustkrebs zu erkranken, liegt bei 2.3. Bei jüngeren Frauen unter 50 Jahren erhöht sich das relative Risiko auf 3.0. Zudem ist eine pathogene Veränderung des PALB2-Gens häufig auch mit einer pathogenen Variante des BRCA2-Gens verbunden. (33)

Neben den oben genannten Genen wird auch eine Mutation des TP53 mit einem stark erhöhtem Erkrankungsrisiko verbunden. Insbesondere bei Patientinnen mit early-onset Brustkrebskrankungen sollte ein Screening auf die TP53-Mutation durchgeführt werden, da diese für ein frühes Erkrankungsalter prädisponiert. So erkrankt rund ein Viertel aller pathogenen TP53-Mutationsträgerinnen bis zu einem Alter von 74 Jahren an Brustkrebs. (33,35)

1.3.2 Gene mit moderatem Risiko

Im Gegensatz zu den Hochrisikogenen erhöhen Risikovarianten von Genen mit moderatem Erkrankungsrisiko die Wahrscheinlichkeit, ein Mammakarzinom zu entwickeln, nur leicht. Da dennoch ein gehäuftes Auftreten von Brustkrebskrankungen zu vermerken ist, ist die Testung sinnvoll. Zu Genen mit moderatem Risiko zählt beispielsweise eine pathogene Mutation der Checkpoint Kinase 2 (CHEK2). Bei familiär vorbelasteten Personen liegt die Prävalenz dieser Mutation bei 5 %. Durch eine pathogene Veränderung des Gens erhöht sich das Risiko zu erkranken bei Frauen um das Zweifache, während bei Männern das Risiko sogar um ein Zehnfaches ansteigt. (33,35)

Eine pathogene Veränderung des BARD1-Gens tritt wesentlich seltener auf. Nichtsdestotrotz weisen Patienten mit familiärer Vorbelastung mit solcher Mutation ein relatives Risiko von 2.27 auf, an einem Mammakarzinom zu erkranken. (36)

Mutationen im Ataxie-Telangioktiasie-Mutated (ATM) Gen, erhöhen das Lebenszeitrisiko an Brustkrebs zu erkranken auf 12,9 %. Das relative Risiko ein Mammakarzinom zu entwickeln, liegt bei Trägerinnen einer solchen pathogenen Risikovariante bei 2.37, während das Risiko bei Frauen mit dieser Mutation unter 50 Jahren noch höher eingeschätzt wird. (33,35)

In der Humangenetik des Universitätsklinikum Regensburg werden berechtigte Personen auf folgende Gene untersucht:

- Bis 2015: BRCA1 und BRCA2
- Von 2015 bis Ende 2017: BRCA1, BRCA2, CHEK2, ATM, PALB2, RAD51C, RAD51D, CDH1, NBN und TP53
- Seit Januar 2018: keine NBN-Testung; sonst identisch zu den Jahren 2015-2017 mit dem Zusatz der BRIP1-Testung
- Seit 2019: zusätzliche Untersuchung von BARD1, sonst identisch zum Vorjahr

Da Mutationen nicht nur maternal vererbt werden, ist es wichtig, auch männliche Verwandte zu testen. Männliche Träger mutierter Gene können diese an ihre Nachkommen weitergeben und weisen zudem selbst ein erhöhtes Risiko für verschiedene Krebsarten, wie z. B. Pankreas- oder Prostatakarzinome, auf. (37–39)

1.4 Bedeutung der Tumoriologie

Die Tumoriologie von Brustkrebs ist komplex, so können Mammakarzinome zum einen nach ihrem histomorphologischen Status differenziert werden, zum anderen spielt die Expression von Hormonrezeptoren eine große Rolle.

1.4.1 Einteilung nach histologischem Subtyp

Histologisch kann mittels des Ursprungsgewebes zwischen duktalen, lobulären und nicht spezifischen Karzinomen (Invasive carcinoma of no special type, NST) unterschieden werden. Das duktale, sowie das lobuläre Carcinoma in situ (DCIS und LCIS) stellen nicht invasive Vorstufen eines Mammakarzinoms dar. Diese Vorstufen gelten primär als nicht maligne, können jedoch unbehandelt in ein invasives Karzinom übergehen. Mit 75-80 % bilden NSTs den größten Anteil an invasiven Brustkarzinomen. (40–42)

1.4.2 Einteilung nach molekularem Subtyp

Der molekulare Subtyp der Mammakarzinome gibt genaueren Aufschluss über die biologischen Eigenschaften, das klinische Verhalten, sowie das Ansprechen auf unterschiedliche Therapien. Die Klassifikation basiert hauptsächlich auf dem Expressionsstatus von Hormonrezeptoren (Östrogenrezeptor [ER] und Progesteronrezeptor [PR]) und dem humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2).

Mittels dieser Werte können maligne Brusttumore u. a. in folgende Gruppen klassifiziert werden:

- Triple-negatives Karzinom (TNBC): keine Östrogen- und Progesteronrezeptorexpression, sowie keine Ausbildung des HER2-Rezeptors
- Hormonsensitive Karzinome ohne Ausbildung des HER2-Rezeptors (HR+, HER2-)
- Karzinome mit Überexpression des HER2-Rezeptors (HER2+)

Durch diese Subtypisierung kann eine individuelle und zielgerichtete Therapie je nach Tumorklasse gewährleistet werden. (41,43)

1.5 Therapieoptionen des Mammakarzinoms

Um eine optimale Brustkrebsbehandlung gewährleisten zu können, erfordert es eine individualisierte Herangehensweise, die insbesondere auf den molekularen Eigenschaften des Karzinoms basiert. Neben systemisch wirkender Chemotherapie, endokriner Therapie und HER2 gerichteten Antikörpertherapien wird Brustkrebs operativ und durch Bestrahlung behandelt. Oft ist eine Kombination verschiedener Therapiemethoden indiziert. (44) Da in dieser Arbeit ausschließlich die systemische Chemotherapie analysiert wurde, wird im Folgenden auch nur auf diese näher eingegangen.

Die systemische Therapie kann sowohl präoperativ (neoadjuvant) als auch postoperativ (adjuvant) durchgeführt werden. Mittels neoadjuvanter Therapie soll eine vollständige Eradikation der Tumorzellen erzielt und auch die Zahl an möglichen brusterhaltenden Therapien (BET) gesteigert werden.

Welche Chemotherapeutika zum Einsatz kommen, hängt stark vom molekularen Subtyp ab, aber auch genetische Veränderungen nehmen auf die Therapieplanung Einfluss.

1.5.1 Systemtherapie nach molekularem Subtyp

Je nach Tumobiologie variieren die Therapiestrategien erheblich. (45) Im Folgenden werden die spezifischen Therapieansätze für die unterschiedlichen Subtypen detailliert beschrieben.

1.5.1.1 Triple-negative Karzinome (TNBC)

Die Behandlung von TNBC beruht überwiegend auf der systemischen Chemotherapie. Aufgrund der fehlenden Expression von Östrogen-, Progesteron- und HER2-Rezeptoren sind diese Tumore unzugänglich für Therapien, die sich gezielt gegen diese Hormon- oder Wachstumsfaktor-Rezeptoren auf den Oberflächen der Tumorzellen richten. Häufig verwendete Regime in der Chemotherapie sind Anthrazykline, Taxane und platinhaltige Verbindungen. Diese Chemotherapeutika wirken an der Tumor-DNA und sollen so die weitere Teilung maligner Zellen verhindern. Zudem wurden in neueren Studien gute Ergebnisse bei der Brustkrebstherapie mit Checkpoint-Inhibitoren erzielt. Diese Medikamente triggern die intrinsische Immunabwehr, um das Wachstum von Tumorzellen zu verhindern. (25,45,46)

1.5.1.2 Hormonsensitive Karzinome (HR+, HER2-)

Hormonsensitive Karzinome exprimieren Östrogen- und/oder Progesteronrezeptoren und sprechen daher auf endokrine Therapien an. Mittels verschiedener Medikamente wird versucht, die Hormonproduktion zu hemmen oder die Hormonproduktion zu blockieren, um den Hauptstimulus des Tumorwachstums zu minimieren. Als gängiges Präparat in der endokrinen Therapie gilt Tamoxifen, welches selektiv die Bindung von Östrogen an seinem Rezeptor blockt. Zudem werden Aromatasehemmer genutzt, um die Umwandlung von Androgenen zu Östrogen zu hemmen und somit den Östrogenspiegel im Körper zu senken. Bei Patientinnen mit hohem Rezidivrisiko kann die endokrine Therapie mit einer Chemotherapie kombiniert werden. So sollen sowohl hormonsensitive als auch hormonunabhängige Tumorzellen eliminiert werden. (25,44,47)

1.5.1.3 HER2-positive Karzinome (HER2+)

HER2-positive Karzinome zeichnen sich durch die Überexpression des HER2-Proteins aus, was aggressives Tumorwachstum und Metastasierung fördert. Durch Entwicklung spezifischer Therapien, deren Wirkprinzip die Blockierung der Signalkaskade des HER2-Rezeptors mittels zielgerichteter Antikörper darstellt, wurde die Behandlung dieses Subtyps deutlich verbessert. Antikörper wie Trastuzumab und Pertuzumab werden häufig in der Therapie genutzt. Zudem wird die Wirksamkeit von dualen HER2-Blockaden (z. B. Kombination von Trastuzumab und Tyrosinkinaseinhibitoren) erforscht, um die Überlebensrate und Krankheitskontrolle weiter zu erhöhen. (25,48)

1.5.2 Einfluss von Genmutationen auf den Therapieansatz

Die Berücksichtigung des Mutationsstatus bei der Behandlung von Brustkrebs ermöglicht eine präzisere und effektivere Therapie. V. a. bei Patientinnen mit einer BRCA1- oder BRCA2-Mutation stehen mehrere spezifische Therapieansätze zur Verfügung. Da BRCA1- und BRCA2-mutierte Tumore charakteristisch durch Defekte in der DNA-Reparatur gekennzeichnet sind, stellen DNA-Reparaturmechanismen der Tumorzelle geeignete Angriffspunkte für Chemotherapeutika dar. Daher werden häufig Platin-basierte Mittel, die DNA-Schäden in Tumorzellen induzieren, oder auch Substanzen wie die Poly(ADP-ribose)-Polymerase-Inhibitoren (PARP-Inhibitoren), die durch Blockierung der Poly(ADP-ribose)-Polymerase (PARP) die schnelle Erkennung und Reparatur von DNA-Schäden verhindern, in der Therapie verwendet. Diese genutzten Medikamente haben durch ihren Einfluss auf die DNA-Reparatur ein hohes Ansprechen im Risikokollektiv der BRCA1- und BRCA2-Mutationsträgerinnen. (25,49,50)

1.6 Bedeutung der pathologischen Komplettremission (pCR)

Um das Ansprechen auf eine durchgeführte neoadjuvante Chemotherapie zu beurteilen, wird nach der Behandlung eine histopathologische Untersuchung einer Gewebeprobe durchgeführt. Ein optimaler Behandlungserfolg zeigt sich in einer pathologischen Komplettremission (pCR). Diese wird durch die vollständige Abwesenheit invasiver Tumorzellen definiert, unabhängig vom Vorhandensein von DCIS oder LCIS. Das Erreichen einer pCR gilt als wichtiger prognostischer Marker, insbesondere bei der Behandlung von aggressiven Brustkrebssubtypen wie TNBC oder HER2-positiven Karzinomen. Das Erzielen einer pCR ist signifikant mit einer verbesserten Prognose verbunden, einschließlich eines geringeren Rezidivrisikos und einer höheren Überlebensrate. Zudem kann die pCR als Indikator für die Wirksamkeit der gewählten Therapie dienen und helfen Therapien zu optimieren. (25,51,52)

1.7 Fragestellung

Ziel dieser medizinischen Doktorarbeit ist die Erfassung und Evaluation der Versorgungsstruktur (mit Fokus auf der humangenetischen Testung sowie der systemischen Chemotherapie) des Hochrisikokollektivs, welches am FBREK-Zentrum Regensburg betreut wird. Die Arbeit soll nicht nur die aktuelle Situation beschreiben, sondern auch das Ableiten konkreter Handlungsmaßnahmen für die klinische Versorgung und Versorgungsforschung ermöglichen. Dabei fokussiert sich diese Arbeit auf folgende Fragestellungen:

- Wie stellt sich das Verhältnis der verschiedenen Tumorbiologien dar? Gibt es Unterschiede der Verteilung bei Patientinnen mit Hochrisikogenen und Patientinnen ohne pathogene Mutation?
- Wie wandelt sich die Systemtherapie in Bezug auf Platin Nutzung im Laufe der Zeit?
- Wie stellt sich das Therapieansprechen gemessen an der pathologischen Komplettremissionsrate (pCR-Rate) dar? Gibt es Unterschiede zwischen Patientinnen mit Hochrisikomutationen und Patientinnen ohne pathogene Mutation? Spielt die Tumorbiologie eine Rolle und sind die Ergebnisse entsprechend den zu erwartenden pCR-Raten laut aktueller Literatur?

2. Material und Methoden

2.1 Datenerhebung

Diese Kohortenstudie ist eine retrospektive Analyse von Patientendaten aus den Krankenhaus- und Patienten-Dokumentationssystemen. Der vorliegende Datensatz setzt sich aus Daten des Medical Control Center (MCC) der Meierhofer AG, am Caritas-Krankenhaus, St. Josef, Regensburg, des Dokumentationssystems der Registerstudie, BRCA - 2006, des Deutschen Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs und des Patientendokumentationssystem, „Medical Office“, von INDAMED zusammen. Zudem wurden Daten von physikalischen Patientenakten des Instituts für Humangenetik des Universitätsklinikum Regensburg angefügt. Der Datensatz wurde mit Hilfe entsprechender Variablen zur vorliegenden Fragestellung ausgewertet. Fokus der Auswertung lag auf Mutationstestung, Tumorbiologie und entsprechender Therapie der Patientinnen mit Mammakarzinom im Hochrisikokollektiv. Die Einschlusskriterien für eine erhöhte familiäre Belastung wurden durch das Deutsche Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs erarbeitet und für diese Arbeit übernommen. (53)

Es wurde ein Arbeitsplatz am Caritas Krankenhaus, St. Josef, Regensburg mit Zugriff auf die Kliniksoftware, MCC, eingerichtet. Der Datensatz mit den Namen der Patientinnen verbleibt auf dem klinikinternen Server.

Die Arbeit wurde im Rahmen des Projektes „Evaluation der Versorgungsstruktur der Patientinnen des Zentrums für Familiären Brust- und Eierstockkrebs Regensburg“ erstellt und wurde konform der Deklaration von Helsinki und nach GCP/ICH durchgeführt (Ethikkommission bei der Universität Regensburg – 21-2297-104).

Zudem erfolgte eine strukturierte Literaturrecherche.

2.2 Beschreibung des Patientenkollektivs

Der Datensatz umfasst ausschließlich weibliche Patientinnen, die zwischen dem 01.01.2012 bis 30.12.2020 in Behandlung oder Beratung waren und Kriterien für eine erhöhte familiäre Belastung für Brust- und Eierstockkrebs nachwiesen. Insgesamt wurden Daten von 467 Patientinnen aufgeführt. Davon wurden die Datensätze von 73 Patientinnen ausgeschlossen, da diese ausschließlich eine Ovarialkarzinomdiagnose hatten oder das IFN unauffällig ausfiel. Zudem wurden zwei Patientinnen nicht in die Auswertung einbezogen, da sie nur einen benignen Tumor aufwiesen. Die Daten weiterer sieben Patientinnen flossen nicht in die Ergebnisse ein, da nur eine Karzinomvorstufe, ein Ductales carcinoma in situ (DCIS), diagnostiziert wurde.

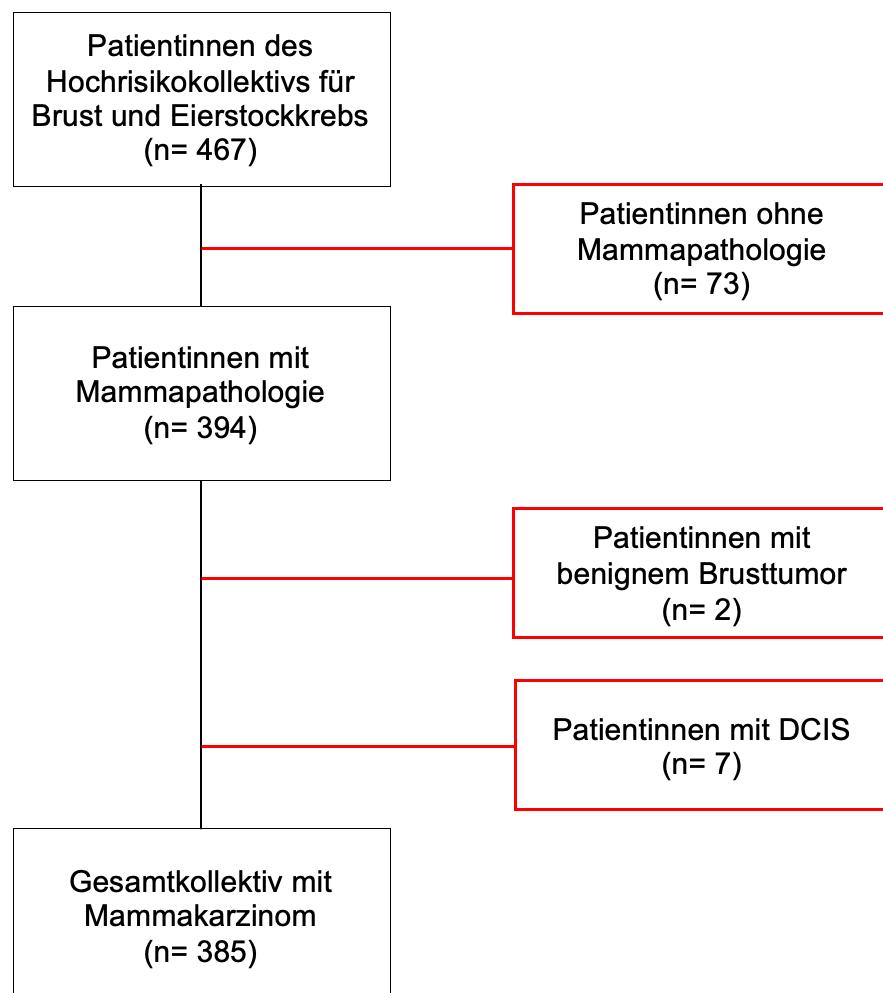


Abbildung 2: schematische Darstellung der Erstellung des Gesamtdatensatzes

2.3 Auswertung

Für die Auswertung wurden die Daten anonymisiert und aggregiert. Der Datensatz wurde in Excel 2013 erfasst.

Die verbleibende Kohorte umfasst 385 Patientinnen mit Mammakarzinom. Diese wurde nach den entsprechenden Genmutationen der Patientinnen und vorliegenden Tumorbiologien unterteilt.

Anhand des Ergebnisses einer genetischen Untersuchung wurde das Kollektiv in drei Gruppen untergliedert und in folgenden separaten Excel-Tabellen erfasst.

- Patientinnen mit einer positiv getesteten pathogenen BRCA1- oder BRCA2-Mutation („BRCA1/2 positiv“)
- Patientinnen ohne nachgewiesene pathogene Mutation („unauffällig“)
- Patientinnen mit anderen positiv getesteten pathogenen Mutationen („andere“)

Im weiteren Verlauf wurde innerhalb der Gruppe „BRCA1/2 positiv“ eine Unterscheidung zwischen BRCA1- und BRCA2-positiven Patientinnen vorgenommen, um gezieltere Aussagen aus den Ergebnissen ableiten zu können. Dafür wurden zwei neue Register „BRCA1 positiv“ und „BRCA2 positiv“ erstellt. Da zwei Patientinnen sowohl eine BRCA1- als auch eine BRCA2-Mutation aufwiesen, wurden die Patientinnen in beiden Registern aufgeführt.

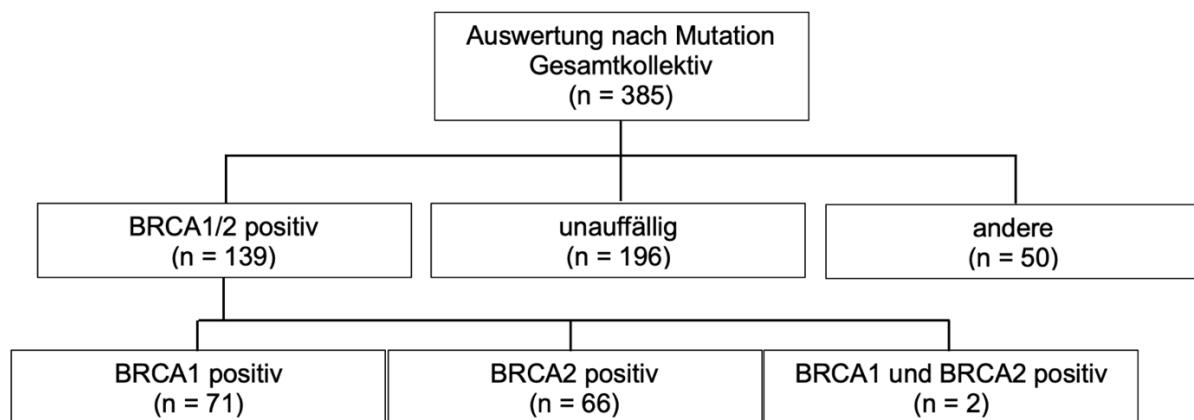


Abbildung 3: Schematische Darstellung der Auswertung des Gesamtdatensatzes entsprechend dem vorliegenden Ergebnis des Gentests

Diese Register wurden nach vorliegender Tumorbiologie weiter untergliedert, so dass sich für jede der oben genannten Gruppen vier neue Tabellen ergaben.

- Patientinnen mit einem triple-negativem Karzinom, also ohne Hormonrezeptorsensitivität und ohne Nachweis des HER2-Rezeptors („TNBC“)
- Patientinnen mit einem Karzinom mit Hormonrezeptorsensitivität und ohne Nachweis des HER2-Rezeptors („HR+, HER2-“)
- Patientinnen mit einem Karzinom mit Nachweis des HER2-Rezeptors („HER2+“)
- Patientinnen, bei denen aufgrund fehlender histopathologischer Befunde keine eindeutige Tumorbiologie beschrieben werden konnte („nicht kategorisierbar“)

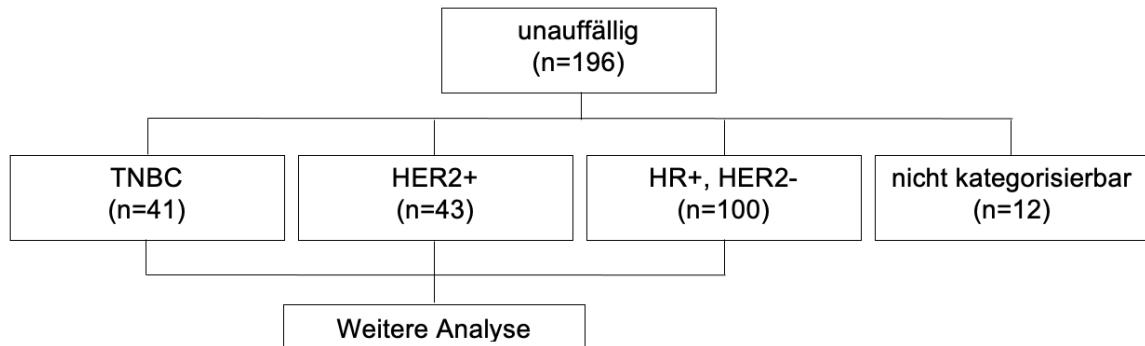


Abbildung 4: Schematische Darstellung der Aufteilung des Datensatzes der einzelnen Mutationsgruppen nach Karzinom-Subtyp am Beispiel der Patientinnen mit unauffälligem genetischen Test

Zudem wurde der Gesamtdatensatz in ein separates Dokument dupliziert, um in diesem die Karzinome der Patientinnen vorerst nach Subtyp und nachfolgend entsprechend vorliegender Mutationen aufzugliedern.

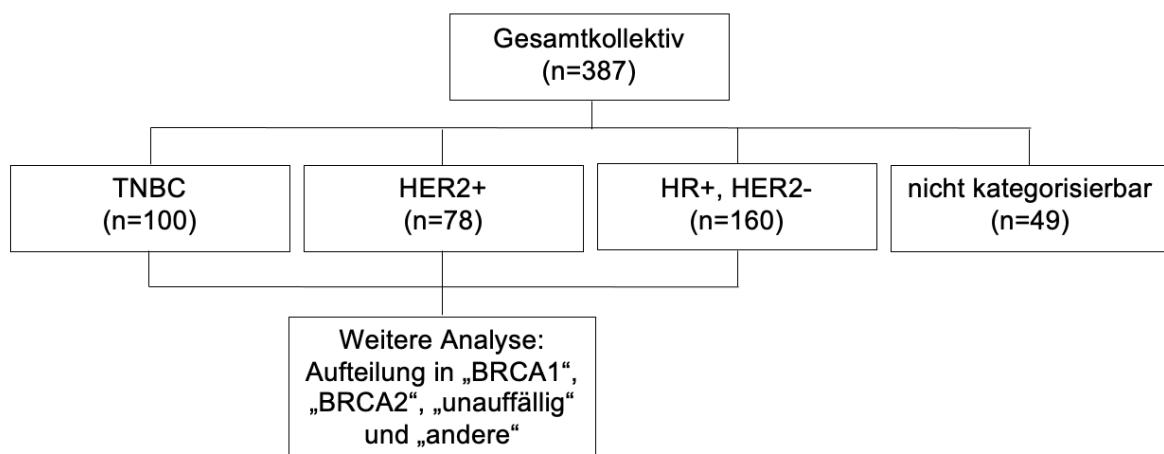


Abbildung 5: Schematische Darstellung der Aufteilung des Gesamtkollektivs entsprechend den Karzinom-Subtypen zur weiteren Analyse

Alle Excel-Tabellen wurden identisch aufgebaut. Es folgt eine Auflistung der relevanten Variablen:

- Ergebnis des genetischen Tests
- Datum der Erstdiagnose
- Histopathologisches Ergebnis der Stanzbiopsie
 - Expression des Progesteronrezeptors
 - Expression des Östrogenrezeptors
 - Nachweis des HER2-Rezeptors
- Histopathologisches Ergebnis der postoperativen Biopsie
 - Expression des Progesteronrezeptors
 - Expression des Östrogenrezeptors
 - Nachweis des HER2-Rezeptors
- Tumor- und Lymphknotenstatus nach TNM-Klassifikation
- Durchführung und Art der Chemotherapie
 - Art der Durchführung: neoadjuvant
 - Art der Durchführung: adjuvant
 - Platin Nutzung: ja, nein oder unbekannt

2.4 strukturierte Literaturrecherche

Um die Ergebnisse dieser Arbeit zu vergleichen, einzuordnen und zu interpretieren, wurde eine strukturierte Literaturrecherche durchgeführt. Die PubMed® Suche umfasst und folgende Suchbegriffe:

- breast cancer AND chemotherapy AND tumor subtype
- breast cancer AND chemotherapy AND (BRCA mutation OR TNBC)
- breast cancer AND chemotherapy AND BRCA mutation AND (platin OR PARP-Inhibitor)
- breast cancer AND chemotherapy AND pCR

Es wurde nach Publikationen im Zeitraum von Beginn des Jahres 2008 bis Ende des Jahres 2024 gesucht.

3. Ergebnisse

3.1 Mutationsverteilung des Gesamtkollektivs

Im Folgenden wird das Patientenkollektiv, bestehend aus insgesamt 385 Patientinnen, basierend auf den vorliegenden Gentergebnissen analysiert.

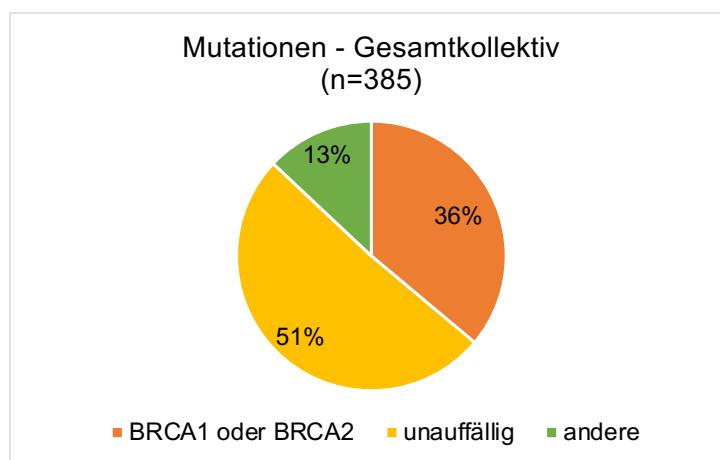


Abbildung 6: Darstellung der Mutationen aller Patientinnen des Gesamtdatensatzes

Das Kreisdiagramm gliedert den Gesamtdatensatz nach den ermittelten Mutationen und unterteilt ihn in drei Gruppen, die jeweils mit Prozentangaben versehen sind. Bei 36 % (139/385) der Patientinnen wurde eine pathogene BRCA1- und/oder BRCA2-Mutation nachgewiesen. Eine andere pathogene Mutation wurde bei 13 % (50/385) der Patientinnen identifiziert. Etwa die Hälfte der getesteten Patientinnen (196/385) wies ein unauffälliges genetisches Testergebnis auf.

Aus dem Diagramm geht hervor, dass bei dem Großteil der Patientinnen keine relevante Mutation in der humangenetischen Testung gefunden wurde. Jedoch weist über ein Drittel des Patientenkollektivs eine High-Risk-Mutation im BRCA1- oder BRCA2-Gen auf.

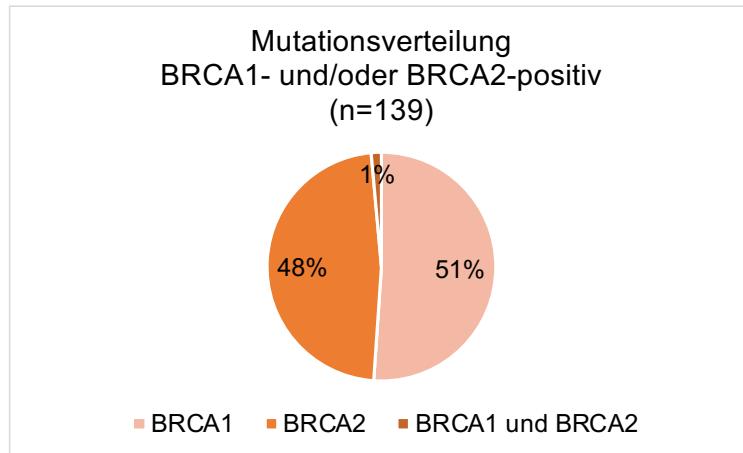


Abbildung 7: Darstellung des Verhältnisses von BRCA1- zu BRCA2-Mutationen aller darauf positiv getesteter Patientinnen

Das Verteilungsmuster der Patientinnen mit pathogener BRCA1- und/oder BRCA2-Mutation wird ebenfalls in Prozent dargestellt. Es zeigt sich, dass geringfügig mehr Patientinnen eine pathogene BRCA1-Mutation (51 %, 71/139) im Vergleich zu einer pathogenen BRCA2-Mutation (47 %, 66/139) aufweisen.

Bei 1 % der Patientinnen (2/139) wurde auf beide Mutationen positiv getestet.

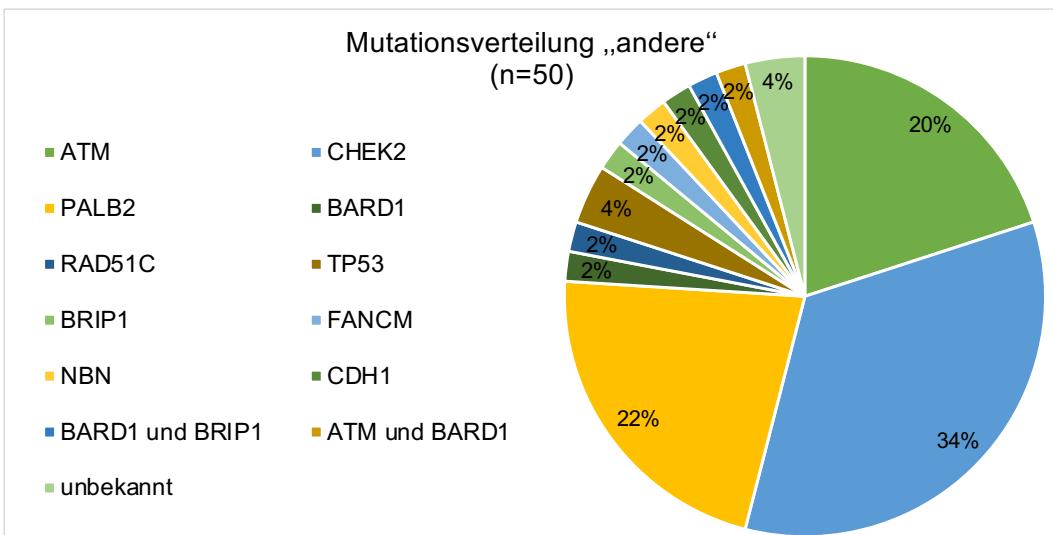


Abbildung 8: Darstellung der Genmutationen der Gruppe „andere“

In Abbildung (Abb.) 8 wird die Gruppe der seltener vertretenen Mutationen, kategorisiert als „andere“, umfassend aufgeschlüsselt. Insgesamt wurden bei 50 Patientinnen andere pathogene Mutationen diagnostiziert. Die häufigsten Mutationen traten in den Genen CHEK2 mit 34 % (17/50), PALB2 mit 22 % (11/50) und ATM mit 20 % (10/50) auf. Zwei Patientinnen wiesen eine TP53 Mutation auf, während bei weiteren zwei Patientinnen kein Testergebnis im vorliegenden Datensatz nachvollzogen werden konnte. Einzelfälle von Mutationen wurden in den Genen RAD51C, BARD1, BRIP1, FANCM, NBN und CDH1 festgestellt. Darüber hinaus wurden bei zwei Patientinnen Doppelmutationen nachgewiesen.

Zusammenfassend lässt sich ersehen, dass unter den Mutationen, die nicht das BRCA-Gen betreffen, drei Viertel auf Genmutationen in CHEK2, ATM und PALB2 entfallen. Die übrigen 25 % verteilen sich auf die anderen identifizierten Mutationen. Diese Verteilung zeigt, dass CHEK2, ATM und PALB2 die dominierenden Mutationen unter den selteneren pathogenen Genveränderungen sind, während die übrigen Mutationen überwiegend als Einzelfälle im Patientenkollektiv auftraten.

3.2 Tumorbiologie

In den nachfolgenden Abschnitten wurden die Karzinome der Patientinnen anhand ihrer molekularen und histopathologischen Eigenschaften in die drei Subtypen „TNBC“, „HR+, HER2-“ und „HER2+“ sortiert. Karzinome, die nicht eindeutig einem Subtyp zugeordnet werden konnten, wurden in der separaten Gruppe „nicht kategorisierbar“ gelistet und wurden in der folgenden Auswertung nicht berücksichtigt. Dies betraf insgesamt die Daten von 49 Patientinnen. Im weiteren Verlauf wurde die Mutationsverteilung der verschiedenen Subtypen der BRCA1-Positiven, BRCA2-Positiven und Patientinnen ohne pathologische Mutation ins Verhältnis gesetzt.

3.2.1 Verhältnis der Subtypen im Gesamtkollektiv

Die Kohorte wurde hinsichtlich der Tumorbiologie in drei Untergruppen gegliedert. Bei zwei Patientinnen wurden multiple Karzinomherde in der Brust diagnostiziert, die aufgrund der unterschiedlichen Tumorbiologie in verschiedenen Untergruppen gelistet wurden. Insgesamt wurde ein Kollektiv von 338 Karzinomen betrachtet. Alle Werte wurden in Prozent angegeben.

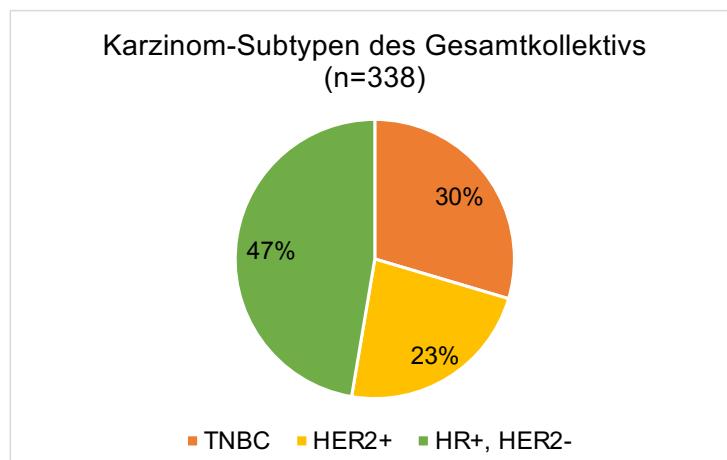


Abbildung 9: Darstellung der Subtypen der Karzinome des Gesamtkollektivs

Das Kreisdiagramm unterteilt das Gesamtkollektiv nach den Subtypen entsprechend der vorliegenden Tumorbiologie. Mit 47 % (160/338) haben Patientinnen mit einem hormonsensitiven Karzinom ohne HER2-Rezeptor-Expression den größten Teil gebildet. Ein Anteil von 30 % des Gesamtkollektivs (100/338) hat ein triple-negatives Karzinom aufgewiesen. Bei 23 % (78/338) der Patientinnen wurde ein Karzinom mit HER2-Rezeptor-Expression diagnostiziert.

3.2.2 Verhältnis der biologischen Subtypen in den Kohorten „BRCA1 positiv“, „BRCA2 positiv“ und „unauffällig“

Im Folgenden wurden Patientinnen mit pathogener BRCA1- („BRCA1 positiv“) und pathogener BRCA2-Mutation („BRCA2 positiv“), sowie Patientinnen mit einer unauffälligen humangenetischen Testung („unauffällig“) entsprechend ihrer Tumorbiologie aufgeschlüsselt und verglichen. Alle Werte wurden in Prozent angegeben.

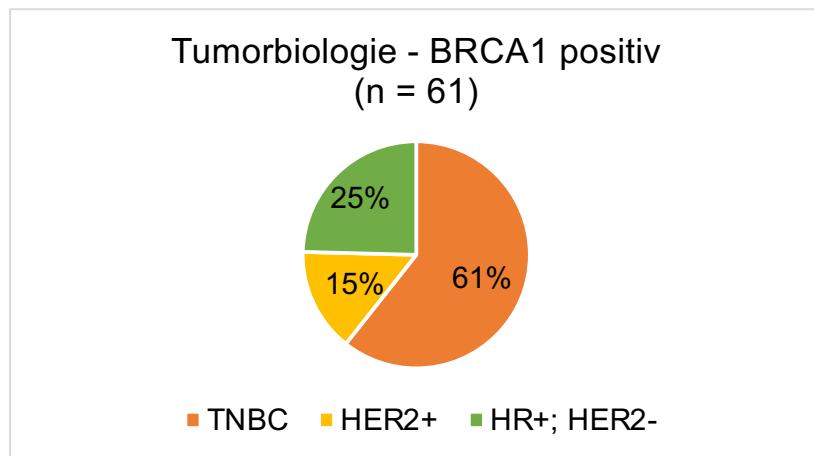


Abbildung 10: Darstellung der Subtypen der Karzinome aller BRCA1-positiven Patientinnen

In diesem Kreisdiagramm wird deutlich, dass bei der Mehrheit der Tumore der 61 BRCA1-positiven Patientinnen ein triple-negatives Karzinom vorlag (61%, 37/61). Bei 15 % (9/61) der Patientinnen wurden HER2-positive Karzinome und bei 25 % (15/61) hormonrezeptor-positive, HER2-negative Karzinome (HR+; HER2-) nachgewiesen.

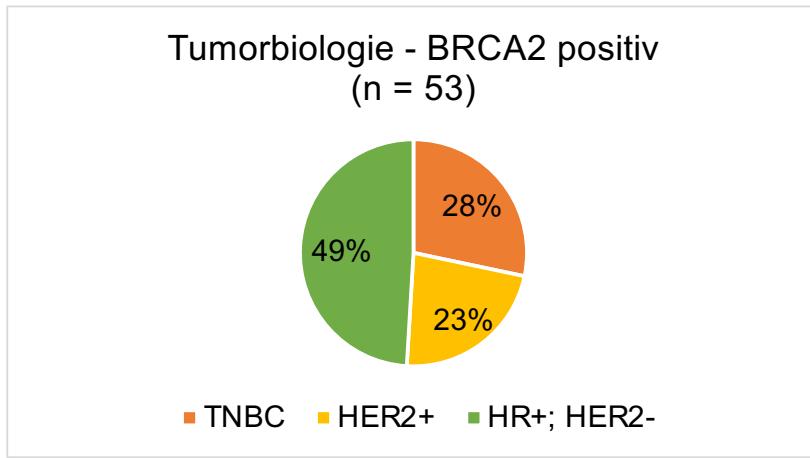


Abbildung 11: Darstellung der Subtypen der Karzinome aller BRCA2-positiven Patientinnen

Das Diagramm visualisiert die Häufigkeit der verschiedenen Subtypen bei BRCA2-positiven Patientinnen (n=53). Nahezu die Hälfte (26/53) der Patientinnen hat einen hormonsensitiven, HER2-negativen Tumor aufgewiesen. Zu jeweils etwa einem Viertel traten TNBC (15/53) und HER2-positive Karzinome (12/53) auf.

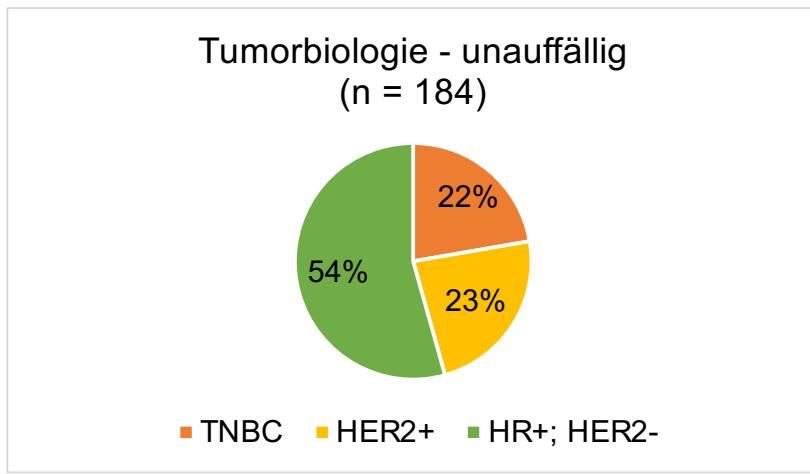


Abbildung 12: Darstellung der Subtypen aller Patientinnen mit unauffälligem genetischen Test

In der Kohorte der genetisch unauffällig getesteten Patientinnen trat am häufigsten ein hormonsensitiver, HER2-negativer Tumor auf, der in insgesamt 54 % (100/184) der Fälle nachgewiesen wurde. Zu 22 % (41/184) der untersuchten Tumoren wurden TNBC sowie zu 23 % (43/183) HER2-positive Karzinome diagnostiziert.

Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass in der Kohorte der BRCA1-positiven Patientinnen häufiger TNBC diagnostiziert wurde als in den anderen untersuchten Kollektiven. BRCA2-positive Patientinnen wiesen vermehrt Hormonrezeptor-positive, HER2-negative Tumore auf. Die Verteilung der Tumorsubtypen der BRCA2-positiven Patientinnen entspricht in etwa dem Bild der Patientinnen mit unauffälligem genetischen Test.

3.3 Chemotherapie

In den folgenden Abschnitten wurden die Chemotherapien, die bei der Behandlung der Mammakarzinom-Patientinnen eingesetzt wurden, detailliert analysiert. Zunächst wurde anhand des Gesamtkollektivs untersucht, wie häufig eine Chemotherapie durchgeführt wurde. Anschließend erfolgte eine Differenzierung des Kollektivs in Patientinnen mit pathogenen High-Risk-Mutationen (BRCA1- und BRCA2-positiv), sowie solchen mit unauffälligem genetischen Testergebnis, gefolgt von einem Vergleich der beiden Gruppen. Dabei wurden die 49 Patientinnen der Kohorte „nicht kategorisierbar“ nicht in die Auswertung eingeschlossen.

3.3.1 Chemotherapien im Gesamtkollektiv

Zunächst wurde die Kohorte in drei Gruppen unterteilt, je nachdem ob eine Chemotherapie durchgeführt wurde („ja“ oder „nein“), sowie eine Gruppe mit Patientinnen, bei denen dieser Status nicht erhoben werden konnte („unbekannt“). Anschließend wurden alle Patientinnen, die eine Chemotherapie erhalten haben, weiter untergliedert anhand neoadjuvanter oder adjuvanter Therapieplanung.

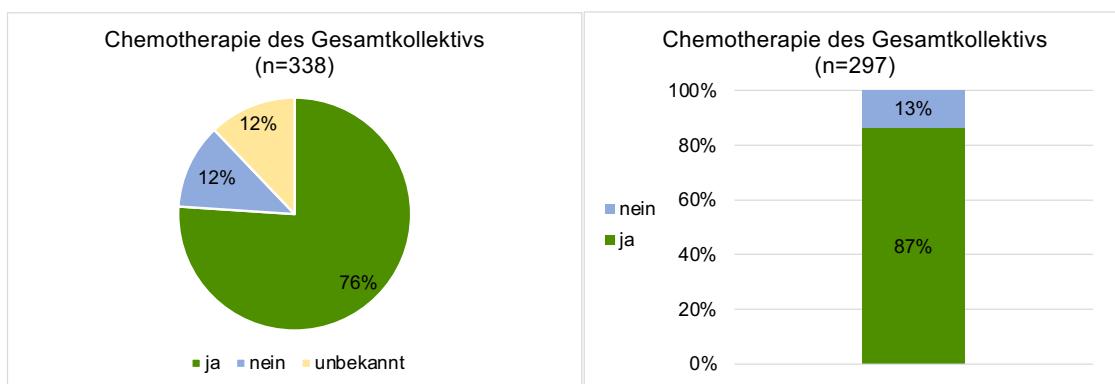


Abbildung 13: Darstellung der Anwendungshäufigkeit einer Chemotherapie im Gesamtkollektiv

Das Kreisdiagramm zeigt die Aufteilung der Patientinnen in drei Gruppen. Der Großteil der Patientinnen (76 %, 257/338) wurde mit einer systemischen Chemotherapie behandelt. Bei 12 % (40/338) wurde keine Chemotherapie durchgeführt. Aufgrund mangelnder Datenlage konnte bei 12 % (41/338) der Patientinnen nicht festgestellt werden, ob diese eine Chemotherapie erhalten haben.

Um das Verhältnis der Patientinnen mit Indikation für eine Chemotherapie gegenüber den Patientinnen ohne Therapieempfehlung zu verdeutlichen, wurden im Säulendiagramm nur Patientinnen mit klaren Angaben ausgewertet. So ergibt sich, dass bei 87 % (257/297) der Patientinnen eine Empfehlung für Chemotherapie ausgesprochen wurde, während in 13 % (40/297) der Fälle ausschließlich anderweitig behandelt wurde.

Bei weiterer Aufschlüsselung der 257 mit Chemotherapie behandelten Patientinnen nach neoadjuvanter und adjuvanter Therapieplanung ergab sich folgendes Bild:

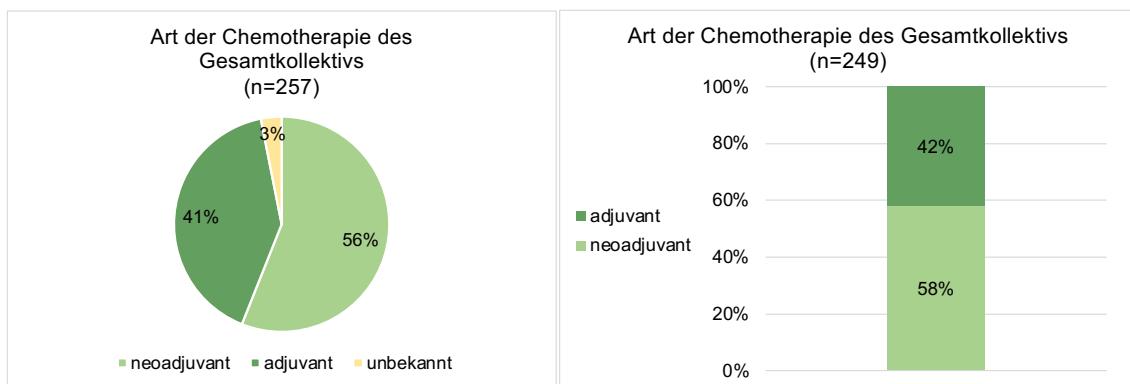


Abbildung 14: Darstellung des Therapiekonzepts im Gesamtkollektiv differenziert nach neoadjuvantem, adjuvantem und unbekanntem Vorgehen (links), sowie ohne die Variable „unbekannt“ (rechts)

Es wurde gezeigt, dass über die Hälfte der Patientinnen des Gesamtkollektivs (56 %, 144/257) neoadjuvant behandelt wurden, während 41 % (105/257) der Patientinnen eine adjuvante Therapie erhielten. Im Kreisdiagramm wurden zudem Patientinnen aufgeführt, bei denen die Art der Chemotherapie nicht eindeutig bestimmt werden konnte. Dies war bei insgesamt 3 % (8/257) aller Frauen mit systemischer Therapie zutreffend.

Das Säulendiagramm verdeutlicht das Verhältnis der neoadjuvant zu adjuvant behandelten Patientinnen. Um die Anteile klar darstellen zu können, wurden Patientinnen mit unvollständigem Datensatz nicht berücksichtigt. Es wurde verdeutlicht, dass die Mehrheit (58 %, 144/249) der Patientinnen in diesem Kollektiv eine neoadjuvante Chemotherapie durchlaufen hat.

3.3.2 Chemotherapien in den Gruppen „BRCA1 positiv“, „BRCA2 positiv“ und „unauffällig“

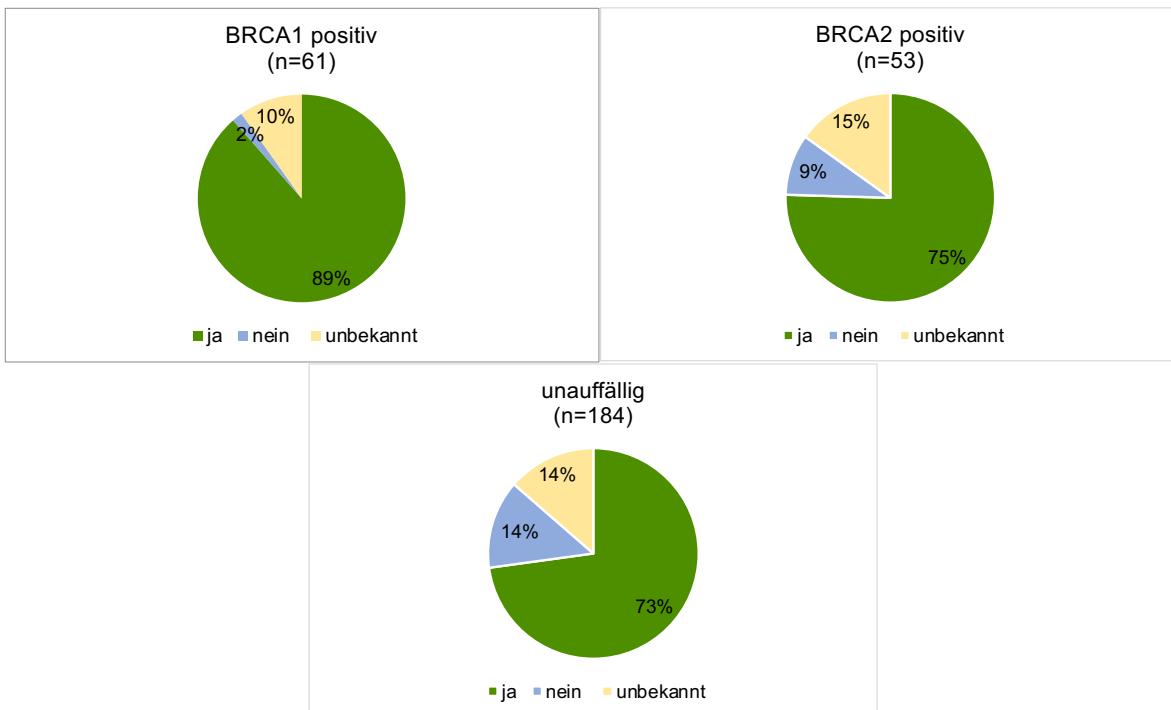


Abbildung 15: Darstellung der Anwendungshäufigkeit einer Chemotherapie in den Kollektiven „BRCA1 positiv“ (oben links), „BRCA2 positiv“ (oben rechts) bzw. „unauffällig“ (unten)

Die oberen Kreisdiagramme zeigen die Ergebnisse der Patientinnen mit pathogener BRCA1- oder BRCA2-Genmutation, während darunter die Resultate aller Patientinnen mit unauffälligem genetischen Test dargestellt sind.

Bei Patientinnen mit BRCA1-Mutation wurde in 89 % (54/61) eine Chemotherapie durchgeführt. Lediglich in 2 % (1/61) der Fälle war keine Chemotherapie indiziert. Bei 10 % (6/61) der Patientinnen lag ein unvollständiger Datensatz vor, so dass keine weitere Auswertung stattfinden konnte.

Betrachtet man die Ergebnisse der BRCA2-positiven Patientinnen, wird deutlich, dass der Großteil mit 75 % (40/53) eine Chemotherapie erhalten hat. 9 % (5/53) der Patientinnen wurde keine chemotherapeutische Behandlung durchgeführt. In 15 % (8/53) der Fälle konnte keine Aussage über die Durchführung einer Chemotherapie aus den Informationen des Datensatz abgeleitet werden.

Brustkrebspatientinnen mit unauffälligem genetischen Test wurden überwiegend (73 %, 134/184) chemotherapeutisch behandelt. Bei 14 % (25/184) dieses Kollektivs wurde keine systemische Chemotherapie durchgeführt. Zu gleich großem Anteil (14 %, 25/184) konnte keine genaue Analyse der Therapie aufgrund mangelnder Daten erfolgen.

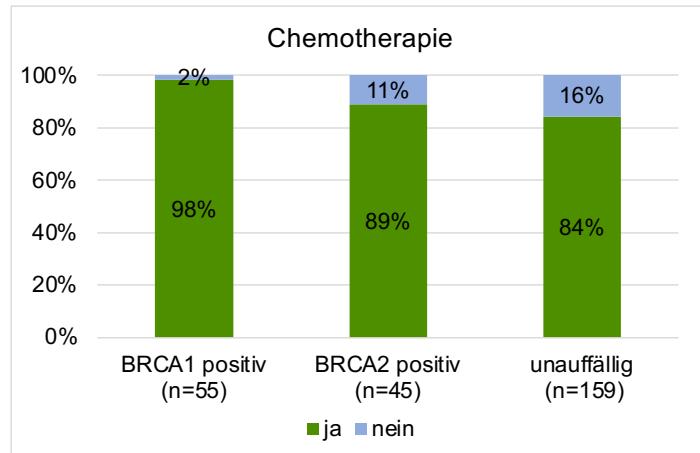


Abbildung 16: Darstellung der Anwendungshäufigkeit einer Chemotherapie im Vergleich der Kollektive „BRCA1 positiv“, „BRCA2 positiv“ und „unauffällig“ ohne die Variable „unbekannt“

Vergleicht man nur die Werte der Patientinnen der oben genannten Kollektive, bei denen bekannt war, ob eine Chemotherapie durchgeführt wurde, lässt sich erkennen, dass der Anteil der Patientinnen bei BRCA1-positiven Patientinnen mit 98 % (54/55) am höchsten ist. Sowohl bei BRCA2-positiven Patientinnen als auch die Patientinnen der Gruppe „unauffällig“ wurden über 84 % mit Chemotherapie behandelt.

Insgesamt wird deutlich, dass in allen drei aufgeführten Kollektiven die Mehrheit der Patientinnen eine Chemotherapie erhalten hat. Bei 13 % (39/298) der analysierten Patientinnen lagen unzureichende Daten vor, so dass keine Auswertung zu der Fragestellung möglich war.

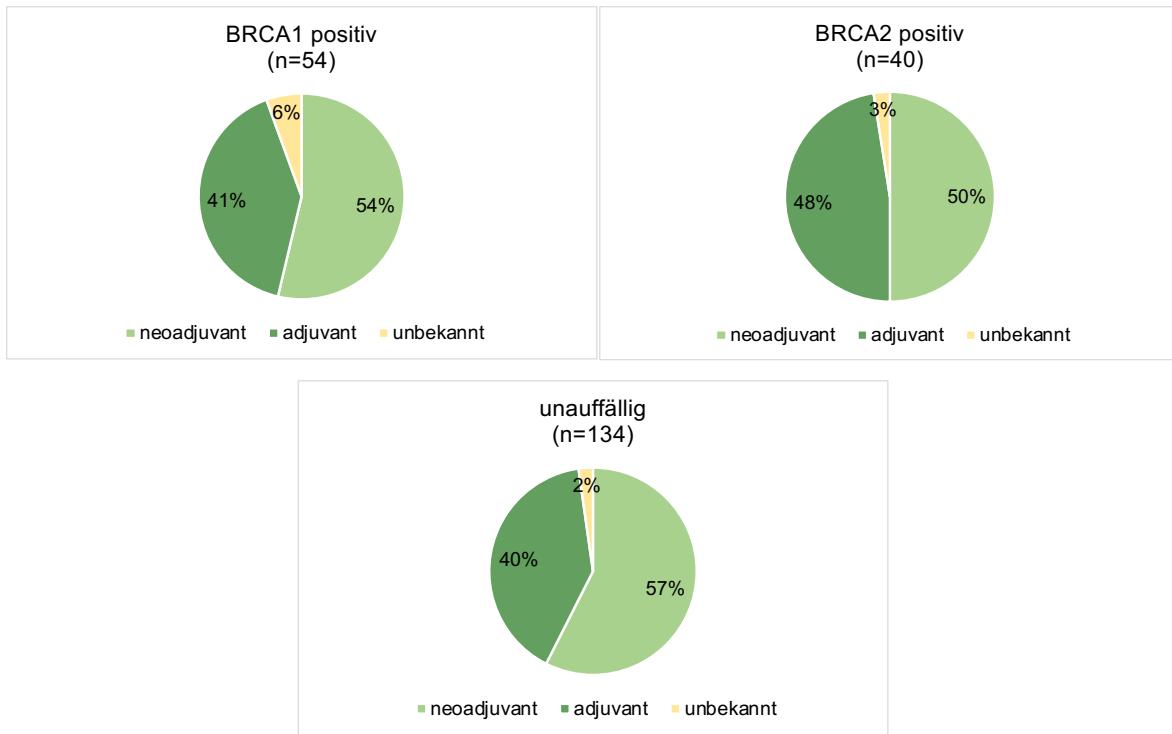


Abbildung 17: Darstellung der Patientinnen mit Chemotherapie in den Kollektiven „BRCA1 positiv“ (oben links), „BRCA2 positiv“ (oben rechts), „unauffällig“ (unten) differenziert nach neoadjuvantem, adjuvantem und unbekanntem Vorgehen

Die oben gezeigten Diagramme verdeutlichen die Verteilung zwischen neoadjuvanter und adjuvanter Therapie bei BRCA1- oder BRCA2-positiven Patientinnen, das untere Diagramm die Aufteilung bei Patientinnen mit unauffälligem genetischen Test.

Bei Patientinnen mit BRCA1-Mutation wurden mit 54 % (29/54) etwas mehr Patientinnen mit neoadjuvanter Therapie behandelt als mit einem adjuvanten Behandlungsplan (41 %, (22/54)). In diesem Kollektiv konnten bei 6 % (3/54) der Patientinnen keine näheren Informationen zur Chemotherapie erhoben werden.

In der Gruppe der BRCA2-positiven Patientinnen überwog die neoadjuvante Therapie mit 50 % (20/40) etwas die adjuvante Therapieform, die in 48 % (19/40) der Fälle angewandt wurde. Keine Datenerfassung war bei 3 % (1/40) der Patientinnen in dieser Kohorte möglich. Patientinnen ohne pathogene Mutation haben zu 57 % (77/134) eine neoadjuvante Behandlung erhalten, während bei 40 % (54/134) der Patientinnen eine adjuvante Therapie bevorzugt wurde. Bei 2 % (3/134) der Fälle fehlten Daten zu dieser Fragestellung.

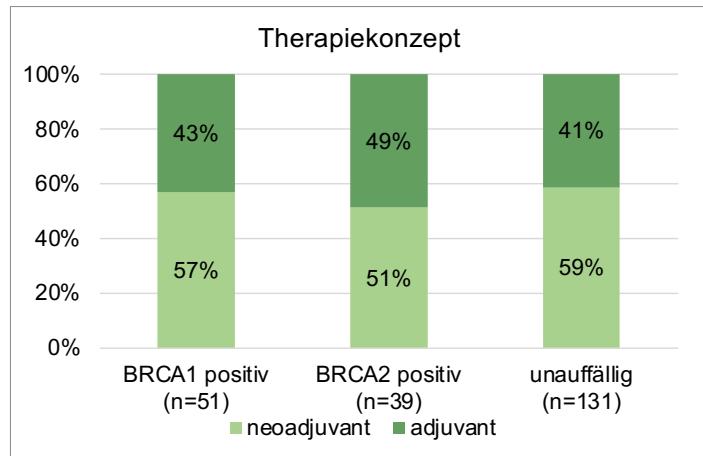


Abbildung 18: Darstellung des Therapiekonzepts im Vergleich der Kollektive „BRCA1 positiv“, „BRCA2 positiv“ und „unauffällig“ ohne die Variable „unbekannt“

Die Ergebnisse wurden ohne Betrachtung der Patientinnen mit unvollständigem Datensatz dargestellt, um eine bessere Übersichtlichkeit zu gewährleisten. Es zeigt sich, dass allen Gruppen die neoadjuvante Chemotherapie überwiegt. Im Kollektiv „unauffällig“ wurde der größte Anteil der Patientinnen mit 59 % (77/131) neoadjuvant behandelt. Bei den BRCA1-Positiven haben 57 % (29/51) und bei den BRCA2-positiven Patientinnen 51 % (20/39) diese Form der Behandlung erhalten.

3.4 Chemotherapie in Abhängigkeit von Tumorbiologie und Genmutation

Im folgenden Teil wurde das Gesamtkollektiv basierend auf der Tumorbiologie in die drei Gruppen „TNBC“, „HER2+“ und „HR+, HER2-“ untergliedert. Patientinnen, die keinem Subtyp zugeordnet werden konnten, wurden von dieser Auswertung ausgeschlossen. Dies betraf insgesamt 49 Patientinnen. Anschließend werden die Kohorten auf die Planung einer Chemotherapie untersucht. Im nächsten Schritt wurde ermittelt, ob die Chemotherapie neoadjuvant oder adjuvant durchgeführt wurde. Abschließend wurden die Ergebnisse der BRCA1- und BRCA2-positiven Patientinnen, mit denen der Patientinnen verglichen, die einen unauffälligen Gentest aufweisen. Alle Werte wurden in Prozent angegeben.

3.4.1 Chemotherapie im Gesamtkollektiv nach Tumoriobiologie

Die folgend abgebildeten Kreisdiagramme veranschaulichen die Auswertung der Indikationshäufigkeiten von Chemotherapien innerhalb des Gesamtkollektivs untergliedert in die drei Subtypen „TNBC“, „HER2+“ und „HR+, HER2-“.

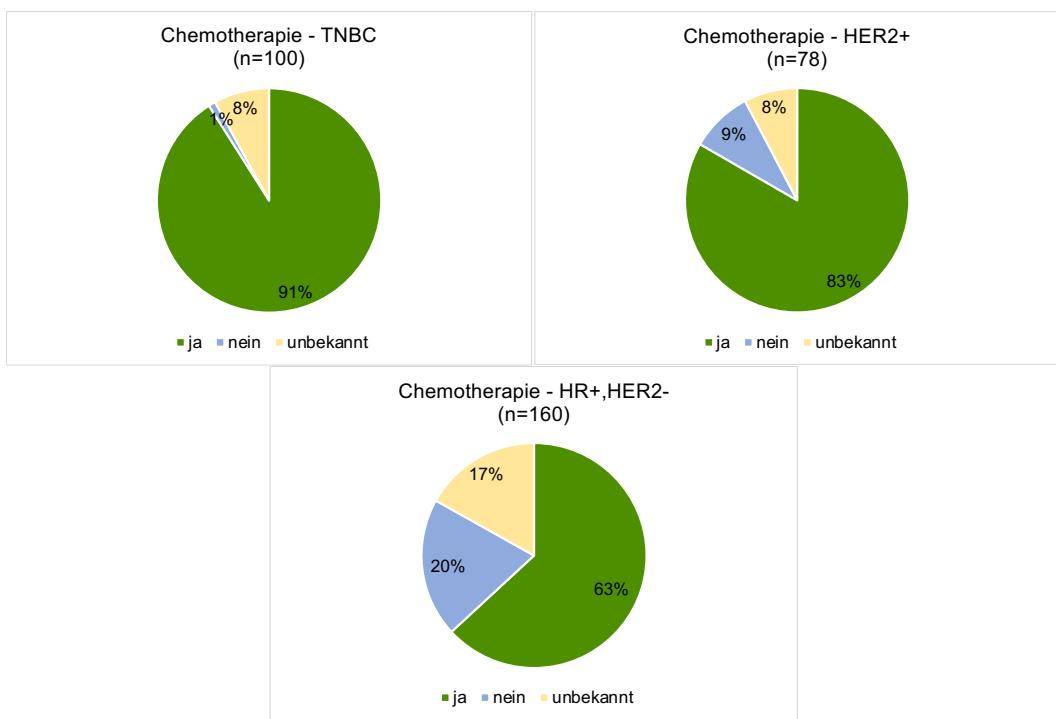


Abbildung 19: Darstellung der Anwendungshäufigkeit einer Chemotherapie in den Kollektiven „TNBC“ (oben links), „HER2+“(oben rechts) und „HR+, HER2-“ (unten)

Am häufigsten wurde die Behandlung mit Chemotherapie bei Patientinnen mit TNBC mit 91 % (91/100) gewählt. Lediglich in 1 % (1/100) der Patientinnen dieses Kollektivs hat keine Chemotherapie erhalten. Bei 8 % (8/100) konnten keine Informationen erhoben werden.

Bei HER2-positiven Patientinnen wurde in über 80 % (65/78) der Fälle eine Chemotherapie geplant. Bei 9 % (7/78) der Patientinnen wurde nicht mit Chemotherapie behandelt. In 8 % (6/78) lagen keine Informationen vor.

Im Kollektiv der hormonsensitiven, HER2-negativen Karzinompatientinnen wurden in 63 % (101/160) Chemotherapien genutzt. Bei einem Fünftel (32/160) wurde keine Chemotherapie durchgeführt. Mangelnde Daten zu dieser Fragestellung lagen bei 17 % (27/160) der Patientinnen in dieser Gruppe vor.

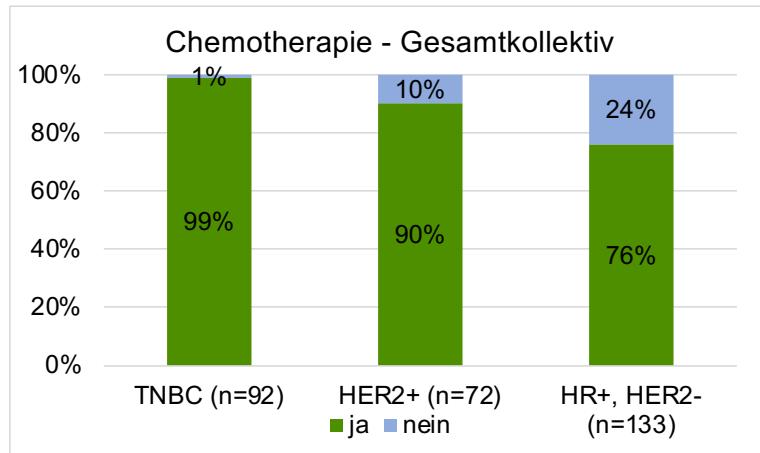


Abbildung 20: Darstellung der Anwendungshäufigkeit einer Chemotherapie im Vergleich der Kollektive „TNBC“, „HER2+“ und „HR+, HER2-“ ohne die Variable „unbekannt“

Zur besseren Übersicht wurden in diesem Diagramm ausschließlich Patientinnen mit vollständigem Datensatz betrachtet. Es wird ersichtlich, dass in allen drei Kohorten überwiegend zu einer Chemotherapie geraten wurde. Im Kollektiv der Patientinnen mit TNBC wurden nahezu alle Patientinnen (99 %, (91/92)) mit Chemotherapie behandelt. 90 % (65/72) der Patientinnen mit HER2-positiven Karzinomen haben eine Chemotherapie erhalten. Auch bei der Mehrheit der Patientinnen in der Gruppe „HR+, HER2-“ wurde zu 76 % (101/133) diese Form der Therapie genutzt.

Zur weiteren Spezifizierung der Therapie wurden alle Patientinnen, die eine Chemotherapie erhalten haben, im weiteren Verlauf darauf untersucht, ob die Behandlung neoadjuvant oder adjuvant durchgeführt wurde.

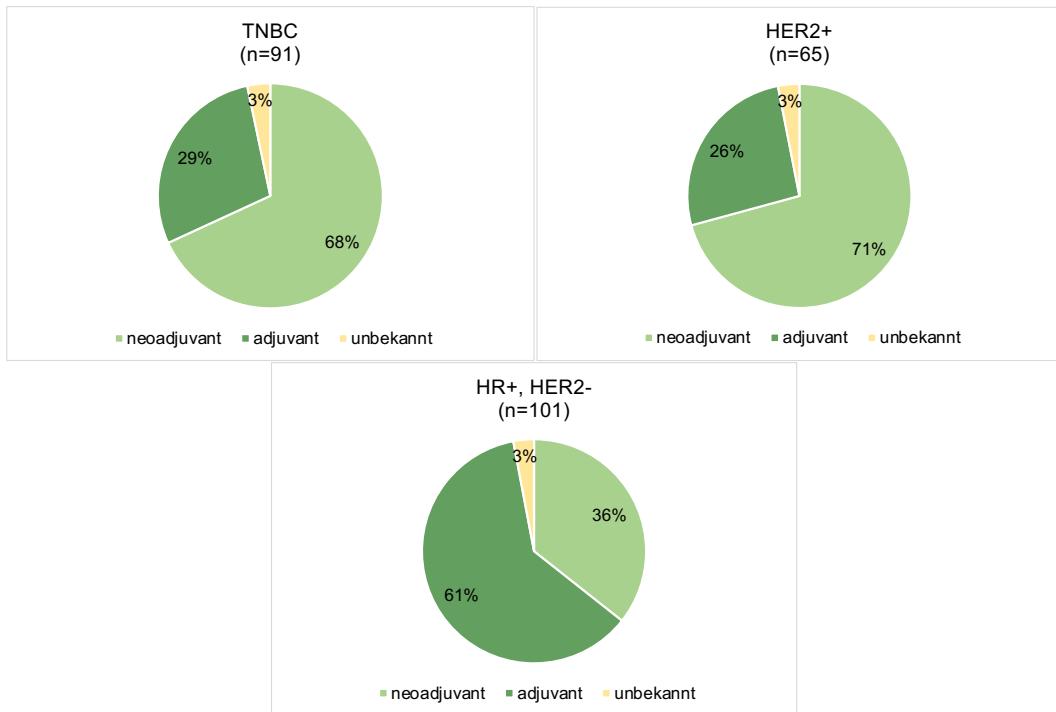


Abbildung 21: Darstellung des Therapiekonzepts der Kollektive „TNBC“ (oben links), „HER2+“ (oben rechts) und „HR+, HER2-“ (unten) differenziert nach neoadjuvantem, adjuvantem und unbekanntem Vorgehen

In der Kohorte der Patientinnen mit triple-negativem Karzinom wurden 68 % (62/91) mit neoadjuvanter Therapie behandelt. Ein adjuvanter Therapieansatz wurde bei 29 % (26/91) genutzt.

Die Patientinnen des Kollektivs „HER2+“ wurden ebenfalls überwiegend neoadjuvant therapiert (71 %, (46/65)). Etwa ein Viertel (26 %, 17/65) der Patientinnen erhielt eine adjuvante Chemotherapie.

Im Gegensatz zu Patientinnen mit TNBC oder HER2-positivem Tumor wurde bei hormonsensitiven, HER2-negativen Karzinomen überwiegend – zu etwa zwei Dritteln (61 %, 62/101) – eine adjuvante Chemotherapie verabreicht. Lediglich 36 % (36/101) der Patientinnen mit hormonsensitiven, HER2-negativem Karzinom erhielten die Behandlung neoadjuvant.

Bei 3 % (8/257) aller Patientinnen konnten keine Daten erhoben werden.

Um einen deutlicheren Vergleich der Ergebnisse zu gewährleisten, wurden im Folgenden die Daten zur Planung der Chemotherapie (neoadjuvant oder adjuvant) ohne Einfluss der Patientinnen mit unzureichenden Angaben im Säulendiagramm visualisiert.

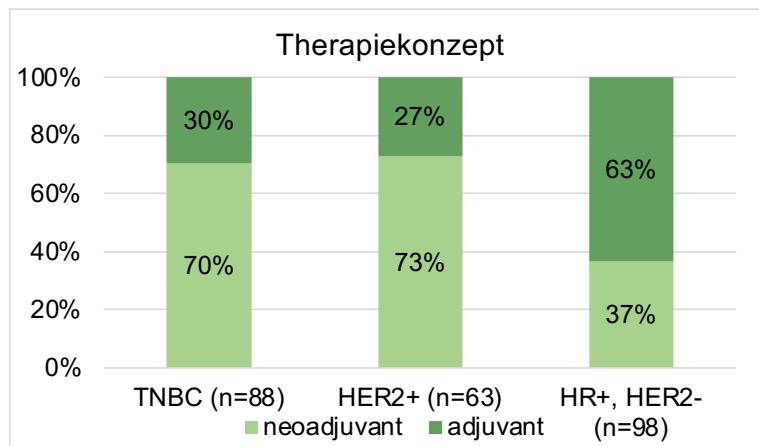


Abbildung 22: Darstellung des Therapiekonzepts im Vergleich der Kollektive „TNBC“, „HER2+“ und „HR+, HER2-“ ohne die Variable „unbekannt“

Deutlich wird, dass in den Kohorten „TNBC“ und „HER2+“ die neoadjuvante Therapie mit mind. 70 % (70 % (62/88) in der Kohorte „TNBC“, 73 % (46/63) in der Kohorte „HER2+“) deutlich überwogen hat. Ausschließlich im Kollektiv „HR+, HER2-“ wurde die Mehrheit der Patientinnen (63 %, (62/98)) adjuvant behandelt.

3.4.2 Chemotherapie der Gruppen „BRCA1/2 positiv“ und „unauffällig“ nach Tumorbiologie

Im Folgenden wurden alle Patientinnen, die eine pathogene BRCA1- oder BRCA2-Mutation aufweisen, sowie alle Patientinnen ohne pathogenen Mutationsnachweis, jeweils nach Tumorbiologie unterteilt und nach Empfehlung einer Chemotherapie sortiert. Des Weiteren wurden alle Patientinnen mit Chemotherapie nach neoadjuvanter oder adjuvanter Durchführung gruppiert. Alle Werte wurden prozentual angegeben. Zudem wurden Patientinnen, bei denen keine klare Aussage zur Therapie getroffen werden konnte, von der folgenden Auswertung herausgenommen. Dies betraf bei den BRCA1-positiven Patientinnen sechs, bei BRCA2-positiven Patientinnen acht und in der Kohorte „unauffällig“ 25 Frauen.

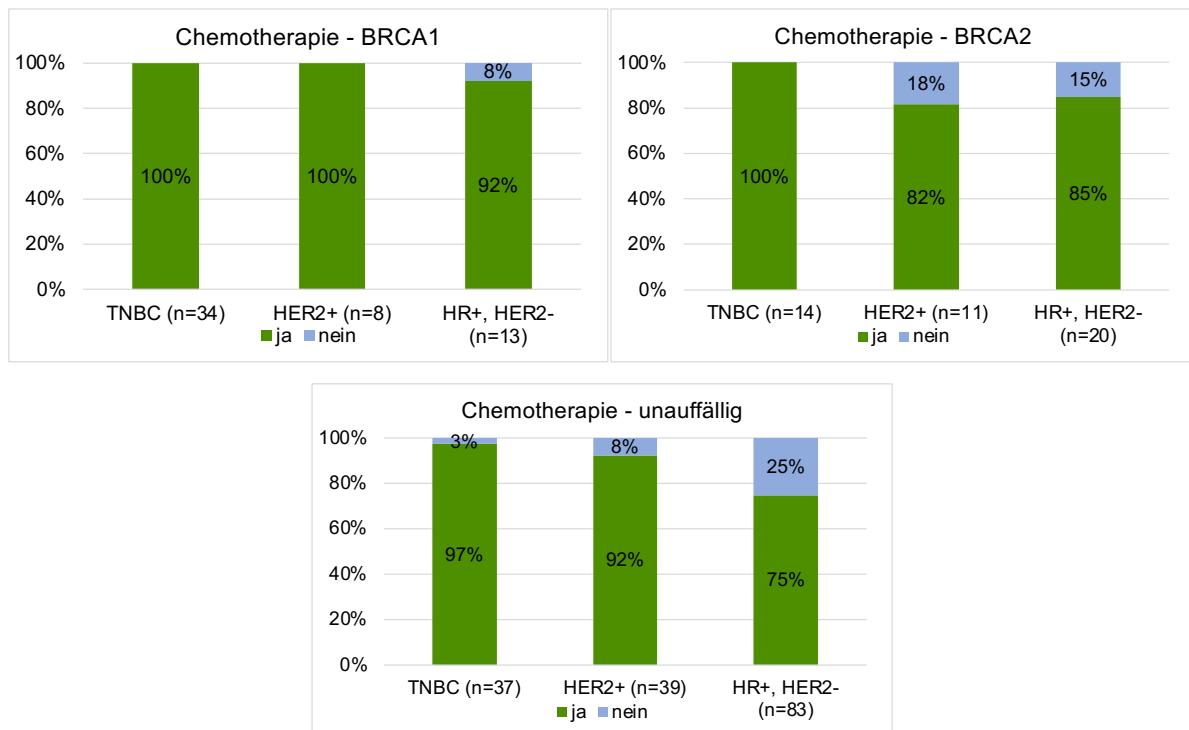


Abbildung 23: Darstellung der Anwendungshäufigkeit einer Chemotherapie in den Kollektiven „BRCA1“ (oben links), „BRCA2“ (oben rechts) und „unauffällig“ (unten) differenziert nach den Karzinom-Subtypen „TNBC“, „HER2+“ und „HR+, HER2-“ ohne die Variable „unbekannt“

Bei den BRCA1-positiven Patientinnen haben in den Kollektiven „TNBC“ und „HER2+“ alle Patientinnen eine Chemotherapie erhalten. Auch bei den Patientinnen mit hormonsensitivem, HER2-negativen Karzinom wurde bei insgesamt 92 % (12/13) überwiegend mit Chemotherapie behandelt.

In der Kohorte der BRCA2-positiven Patientinnen ist eine Chemotherapie bei allen Patientinnen mit TNBC zum Einsatz gekommen. Bei Patientinnen mit „HER2+“- oder „HR+, HER2-“-Karzinomen wurde in etwa einem Sechstel nicht zur Chemotherapie geraten.

Auch bei Patientinnen mit unauffälliger genetischer Testung wurde v. a. in den Kollektiven „TNBC“ zu 97 % (36/37) und „HER2+“ zu 92 % (36/39) Chemotherapie verabreicht. Nur bei drei Viertel (62/83) der Patientinnen mit hormonsensitiven, HER2-negativen Karzinomen lag eine Indikation zur Chemotherapie vor.

In den folgenden Balkendiagrammen wurden alle Patientinnen, die eine Chemotherapie erhalten haben, nochmals anhand der Therapieplanung (neoadjuvant und adjuvant) aufgegliedert. Patientinnen, zu denen keine Informationen diesbezüglich vorlagen, wurden von dieser Auswertung ausgeschlossen. Dies betraf drei Patientinnen mit BRCA1-, eine Patientin mit BRCA2-Mutation und drei Patientinnen mit unauffälligem genetischen Test.

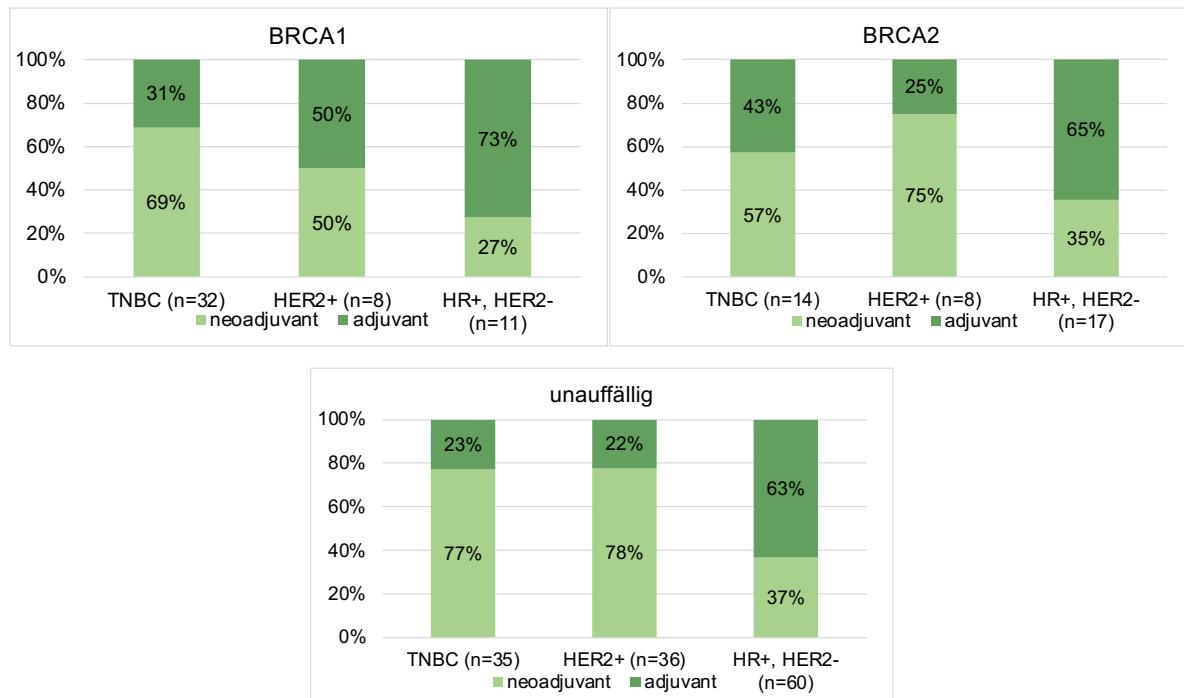


Abbildung 24: Darstellung des Therapiekonzepts der Kollektive „BRCA1“ (oben links), „BRCA2“ (oben rechts) und „unauffällig“ (unten) differenziert nach den Karzinom- Subtypen „TNBC“, „HER2+“ und „HR+, HER2-“ entsprechend neoadjuvantem bzw. adjuvantem Vorgehen ohne die Variable „unbekannt“

Im Kollektiv der BRCA1-positiven Patientinnen wurde die Chemotherapie bei Patientinnen mit TNBC zu 69 % (22/32) neoadjuvant geplant. Bei HER2-positiven Karzinomen stellte sich das Verhältnis von neoadjuvanter zu adjuvanter Therapie ausgeglichen dar. Die adjuvante Therapie überwog mit 73 % (8/11) in der Kohorte der „HR+, HER2-“ Karzinome.

Bei BRCA2-positiven Patientinnen überwog die neoadjuvante Therapie sowohl bei Patientinnen mit TNBC mit 57 % (8/14) als auch bei HER2-positiven Karzinomen mit 75 % (6/8). Bei hormonsensitiven, HER2-negativen Karzinomen kam vermehrt eine adjuvante Therapie zum Einsatz (65 %, (11/17)).

Die Kohorte der genetisch unauffällig getesteten Patientinnen wurde ebenfalls überwiegend zu über 77 % in den Kollektiven „TNBC“ (77 %, (27/35)) und „HER2+“ (78 %, (28/36)) neoadjuvant behandelt, während bei hormonsensitiven Karzinomen ohne HER2-Expression die adjuvante Therapie mit 63 % (38/60) bevorzugt wurde.

3.5 Einsatz platinbasierter Chemotherapie

Im Folgenden wurden alle Patientinnen, die eine Chemotherapie erhalten haben, hinsichtlich des Einsatzes von Platinsalzen untersucht. Daraufhin wurde geprüft, ob es Unterschiede in der Anwendung von Platinsalzen zwischen den Patientengruppen mit pathogener BRCA1-Mutation, pathogener BRCA2-Mutation oder dem Kollektiv mit unauffälligem genetischen Testergebnis gibt. Patientinnen, die nicht klar einem Subtyp zugeordnet werden konnten, wurden von dieser Analyse ausgeschlossen.

3.5.1 Platinnutzung innerhalb des Gesamtkollektivs

In diesem Absatz wurden alle 257 Patientinnen, die eine Chemotherapie erhalten haben, hinsichtlich des Einsatzes von Platinsalzen in der Systemtherapie differenziert.

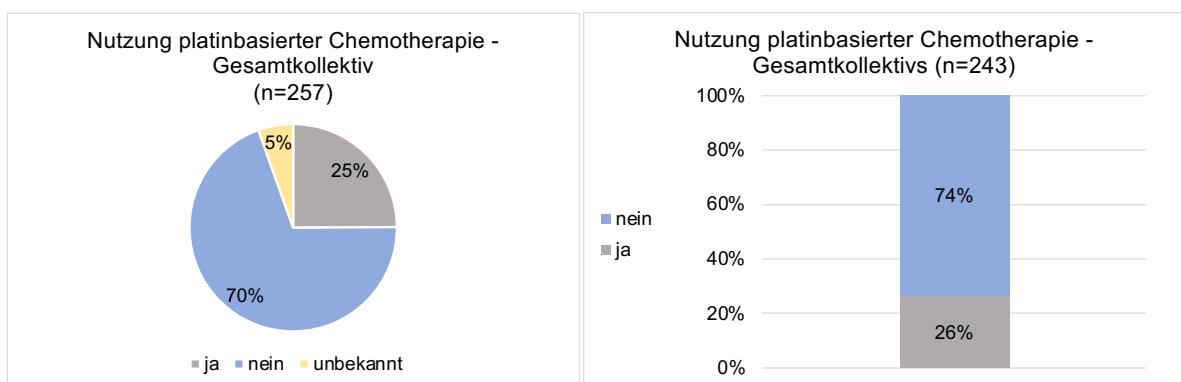


Abbildung 25: Darstellung des Gesamtkollektivs entsprechend der Anwendungshäufigkeit platinbasierter Chemotherapie

Das Kreisdiagramm zeigt deutlich, dass bei über 2/3 (179/257) aller mit Chemotherapie behandelten Patientinnen keine Platinsalze genutzt wurden. Lediglich bei 25 % (64/257) der Patientinnen sind diese Stoffe zum Einsatz gekommen. In 5 % (14/257) der Fälle konnte nicht aufgeschlüsselt werden, welche Medikamente bei der Therapie Verwendung fanden.

Um das Verhältnis zu verdeutlichen, wurden beim Säulendiagramm Patientinnen mit unvollständigen Daten von der Auswertung ausgeschlossen. Etwa ein Viertel (64/243) der mit Chemotherapie behandelten Patientinnen hat eine platinbasierte Behandlung erhalten.

3.5.2 Platin Nutzung in den Kollektiven „BRCA1“, „BRCA2“ und „unauffällig“

In den folgenden Kreisdiagrammen wurden alle Patientinnen des Gesamtkollektivs, die eine Chemotherapie erhalten haben, nach Mutationsstatus in die Gruppen „BRCA1“, „BRCA2“ und „unauffällig“ unterteilt und auf die Häufigkeit der Anwendung platinbasierter Chemotherapie untersucht. Patientinnen, die eine andere pathogene Mutation aufweisen, wurden nicht in diese Auswertung einbezogen.

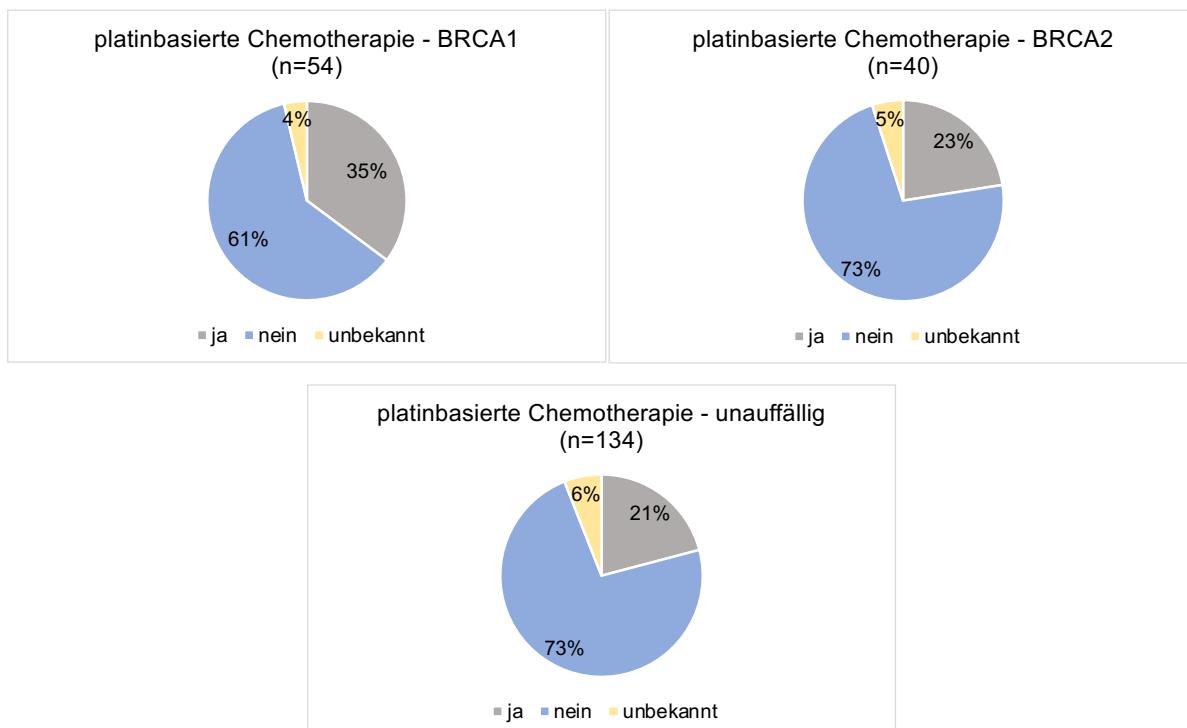


Abbildung 26: Darstellung der Kollektive „BRCA1“ (oben links), „BRCA2“ (oben rechts) und „unauffällig“ (unten) entsprechend der Anwendungshäufigkeit platinbasierter Chemotherapie

Die obenstehenden Kreisdiagramme visualisieren die Ergebnisse der Patientinnen mit pathogener BRCA1- (links) oder BRCA2-Mutation (rechts). Die Kohorte der Patientinnen mit unauffälliger genetischer Testung wurde im unteren Diagramm graphisch dargestellt.

Bei den auf BRCA1-positiv getesteten Patientinnen wurde die Mehrheit mit 61 % (33/54) nicht mit Platinsalzen therapiert. Lediglich 35 % (19/54) der Patientinnen hat diese Substanzen zur Therapie erhalten.

Im Kollektiv der BRCA2-positiven Patientinnen wurde der Großteil mit 73 % (29/40) ebenfalls nicht mit platinhaltigen Mitteln behandelt. Ausschließlich 23 % (9/40) der Patientinnen wurden Platinsalze verabreicht.

In der Kohorte „unauffällig“ wurden 73 % (98/134) der Patientinnen ohne den Einsatz von Platinsalzen therapiert. Etwa bei einem Fünftel (28/134) der Patientinnen wurden platinhaltige Mittel als Teil ihrer Behandlung genutzt.

Insgesamt konnten bei 5 % (12/228) aller in diesen Diagrammen aufgeführten Patientinnen keine genauen Informationen bezüglich der Nutzung platinhaltiger Substanzen erhoben werden.

3.6 Platinnutzung in Abhängigkeit von Tumorbiologie und vorliegender genetischen Testung

An dieser Stelle wurden alle Patientinnen, die einer Chemotherapie unterzogen wurden, basierend auf ihrer Tumorbiologie in Gruppen unterteilt. Die drei entstandenen Kollektive wurden im Hinblick auf die Anwendung von Platinsalzen detailliert analysiert. Patientinnen mit unklarem Subtyp wurden von der Auswertung ausgeschlossen. Anschließend wurden die Kohorten der BRCA1- und BRCA2-Mutationsträgerinnen, sowie der Patientinnen mit unauffälligem genetischen Test differenziert untersucht, um etwaige Unterschiede herauszuarbeiten. Patientinnen mit unvollständigem Datensatz wurden ebenfalls von der nachfolgenden Auswertung ausgeschlossen.

3.6.1 Platin Nutzung in der Chemotherapie des Gesamtkollektivs entsprechend der Tumoriologie

Im folgenden Abschnitt wurde das Gesamtkollektiv unterteilt in die drei Gruppen „TNBC“, „HER2+“ und „HR+, HER2-“ betrachtet. Jede Kohorte wurde auf die Nutzung von Platinsalzen in der Chemotherapie untersucht.

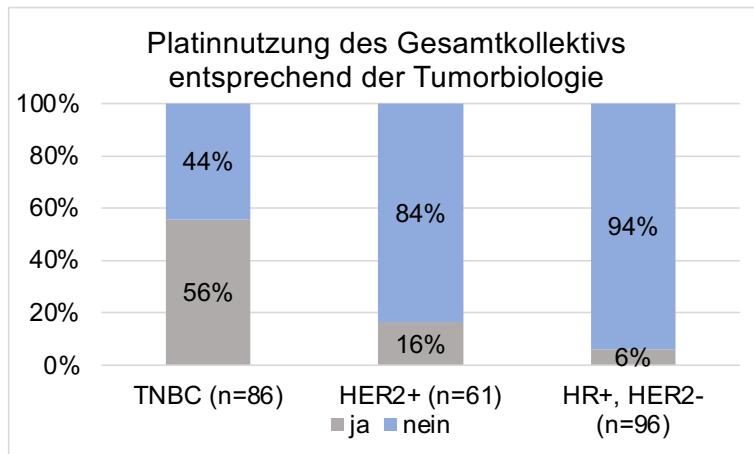


Abbildung 27: Darstellung der Anwendungshäufigkeit platinbasierter Chemotherapie in den Kollektiven „TNBC“, „HER2+“ und „HR+, HER2-“ ohne die Variable „unbekannt“

Betrachtet man die einzelnen Gruppen wird deutlich, dass Platinsalze mit 56 % (48/86) der Fälle am häufigsten in der TNBC-Kohorte verwendet wurden. In den anderen Gruppen „HER2+“ und „HR+, HER2-“ wurden Chemotherapieregime ohne Platinsalze in 84 % (51/61) bei „HER2+“-Karzinomen, beziehungsweise 94 % (90/96) bei hormonsensitiven, HER2-negativen Karzinomen bevorzugt.

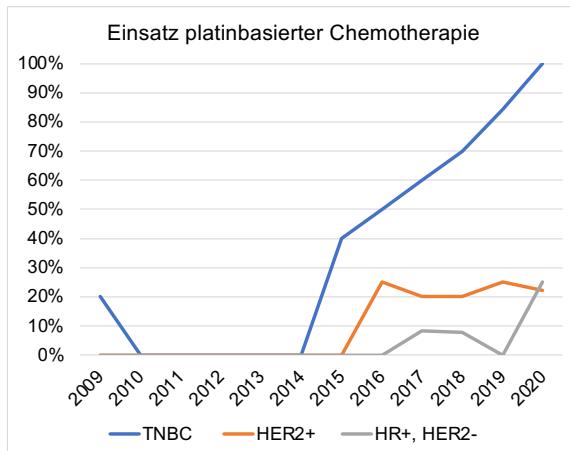


Abbildung 28: Darstellung der Anwendungshäufigkeit platinbasierter Chemotherapie in den Kollektiven „TNBC“, „HER2+“ und „HR+, HER2-“ im zeitlichen Verlauf

In diesem Liniendiagramm wurde die Nutzung platinbasierter Chemotherapie im zeitlichen Verlauf über die Jahre von 2009 bis 2020 veranschaulicht. Wieder wurden die oben definierten Gruppen getrennt analysiert.

Deutlich wird, dass ab dem Jahr 2014 vermehrt Platinsalze in der Chemotherapie genutzt wurden. In der Gruppe der TNBC-Patientinnen ist der Einsatz platinhaltiger Regime bis ins Jahr 2020 kontinuierlich angestiegen und hat im Jahr 2020 die 100 % (14/14) erreicht. Bereits im Jahr 2009 wurden 20 % (1/5) der TNBC-Patientinnen mit Platinsalzen therapiert.

Auch in den Kohorten „HER2+“ und „HR+, HER2-“ wurden seit dem Jahr 2015 bzw. 2016 Platinsalze in der Chemotherapie verwendet. Der Anteil mit platinbasierter Chemotherapie behandelter Patientinnen übersteigt jedoch nie 30 %.

3.6.2 Nutzung platinbasierter Chemotherapie in den Kollektiven mit High-Risk-Mutation „BRCA1“ oder „BRCA2“ sowie der Kohorte „unauffällig“ untergliedert nach Tumorsubtyp

Im anschließenden Teil wurden die Ergebnisse zur Nutzung von Platinsalzen in der Chemotherapie der Patientinnen mit pathogener BRCA1- oder BRCA2-Mutation den Daten der Patientinnen mit einem unauffälligen genetischen Test gegenübergestellt. Beide Kohorten wurden dabei wieder entsprechend der Tumorbiologien der Karzinome untergliedert.

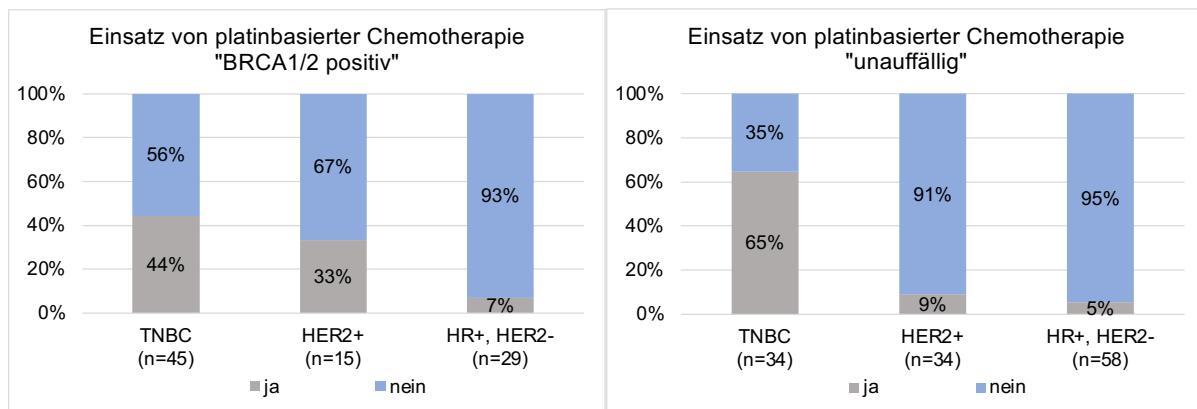


Abbildung 29: Darstellung der Anwendungshäufigkeit platinbasierter Chemotherapie in den Kollektiven „BRCA1/2 positiv“ (links) und „unauffällig“ (rechts) differenziert nach den Karzinom-Subtypen „TNBC“, „HER2+“ und „HR+, HER2-“ ohne die Variable „unbekannt“

Die links abgebildeten Säulendiagramme veranschaulichen die Auswertung der Patientinnen mit pathogener BRCA1- oder BRCA2-Mutation. Das rechte Diagramm repräsentiert die Daten der Patientinnen mit unauffälliger genetischer Testung.

Betrachtet man die Patientinnen mit pathogener Mutation, fällt auf, dass der Großteil, unabhängig von der Tumorbiologie, keine Platinsalze erhalten hat. In der Kohorte der hormonsensitiven, HER2-negativen Karzinome wurden nur 7 % (2/29) der Patientinnen mit platinhaltiger Chemotherapie behandelt. In der „TNBC“-Kohorte wurden Platinsalze mit 44 % (20/45) am häufigsten genutzt. Auch bei „HER2+“-Patientinnen fanden Platinsalze bei der Systemtherapie Verwendung. Insgesamt wurden 33 % (5/15) der hier gelisteten Patientinnen platinbasiert therapiert.

Patientinnen, die keine auffällige Genetik aufwiesen, haben in der „TNBC“-Kohorte zu 65 % (22/34) eine platinbasierte Chemotherapie erhalten. Im „HER2+“-Kollektiv wurde knapp ein Zehntel (3/34) mit Platinsalzen behandelt. Bei hormonsensitiven, HER2-negativen Karzinompatientinnen beschränkte sich der Anteil der Patientinnen mit dieser Form der Therapie auf 5 % (3/56).

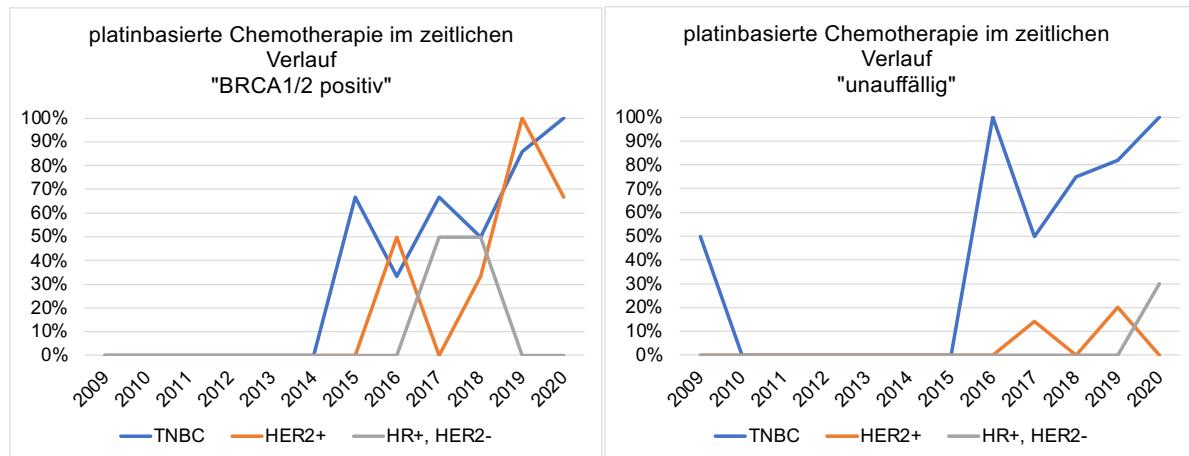


Abbildung 30: Darstellung der Anwendungshäufigkeit platinbasierter Chemotherapie in den Kollektiven „BRCA1/2 positiv“ (links) und „unauffällig“ (rechts) differenziert nach den Karzinom-Subtypen „TNBC“, „HER2+“ und „HR+, HER2-“ im zeitlichen Verlauf

Die hier gezeigten Liniendiagramme veranschaulichen den prozentualen Anteil von platinhaltiger Chemotherapie im zeitlichen Verlauf von dem Jahr 2009 bis zum Jahr 2020. Links wurde die Kohorte der BRCA1- und/oder BRCA2- positiven Patientinnen, rechts wurden die Daten der Patientinnen mit unauffälliger genetischer Testung dargestellt.

Bei den Patientinnen mit pathogener Mutation fällt auf, dass seit dem Jahr 2015 platinhaltige Chemotherapeutika zum Einsatz gekommen sind. Insbesondere „TNBC“-Patientinnen erhielten diese Form der Therapie, so dass im Jahr 2020 bei allen Patientinnen in diesem Kollektiv bei der Chemotherapie platinhaltige Substanzen genutzt wurden. Ebenso wurde in der Kohorte der „HER2+“-Patientinnen ab dem Jahr 2016 platinbasierte Chemotherapie genutzt. Im Jahr 2019 erreichte der Anteil, der mit Platinsalzen therapierten Patientinnen in dieser Gruppe, ebenfalls 100 %. Patientinnen mit einem „HR+, HER2-“-Karzinom wurden ausschließlich in den Jahren 2017 und 2018 zu 50 % mit platinhaltiger Chemotherapie versorgt. Vom Liniendiagramm der Kohorte „unauffällig“ auf der rechten Seite kann man ableiten, dass vor allem in der Kohorte der „TNBC“ Platinsalze in der Chemotherapie genutzt wurden. Deutlich tritt hervor, dass besonders in dieser Kohorte seit dem Jahr 2016 der Anteil an platinbasierter Chemotherapie enorm zugenommen hat. Zuvor wurde nur im Jahr 2009 platinhaltige Chemotherapie in dieser Gruppe genutzt. Ab dem Jahr 2017 stieg der Anteil von 50 % auf 100 % im Jahr 2020 kontinuierlich an. Bei „HER2+“-Patientinnen wurden vereinzelt in den Jahren 2017 und 2019 platinhaltige Chemotherapeutika genutzt. In der Gruppe der Patientinnen mit hormonsensitivem, HER2-negativen Karzinom fanden ausschließlich im Jahr 2020 Platinsalze Verwendung.

Insgesamt zeigt sich, dass platinhaltige Chemotherapie überwiegend bei TNBC genutzt wurde. Im Fall hormonsensitiver, HER2-negativer Karzinome spielte diese Therapieform nur eine untergeordnete Rolle. In der Gruppe der „HER2+“-Karzinompatientinnen mit pathogener Mutation wurde ein deutlich höherer Anteil an Patientinnen mit Platinsalzen therapiert als in der Kohorte der Patientinnen ohne pathogene Mutation. Im zeitlichen Verlauf wird ersichtlich, dass Platinsalze seit dem Jahr 2015 vermehrt eingesetzt wurden.

3.7 pCR-Rate

Von allen Patientinnen, die eine neoadjuvante Chemotherapie erhalten haben und die klar einem Subtyp zugeordnet werden konnten, wurden im Folgenden die Daten zur pathologischen Komplettremission ausgewertet.

3.7.1 pCR-Rate des Gesamtkollektivs

Vorerst wurden alle 144 Patientinnen, die eine neoadjuvante Chemotherapie erhalten haben, im Gesamten auf das Ergebnis einer pCR analysiert.

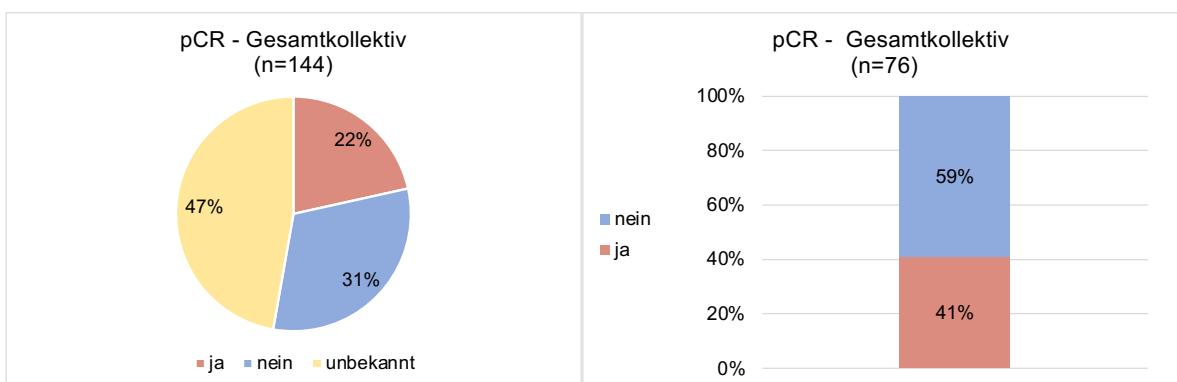


Abbildung 31: Darstellung der pCR-Raten des Gesamtkollektivs aller neoadjuvant behandelten Patientinnen

Bei allen Patientinnen mit neoadjuvanter Therapie haben 22 % (31/144) eine pathologische Komplettremission erreicht. In 31 % (45/144) der Fälle wurden noch entartete Zellen im histologischen Präparat gefunden. Bei etwa der Hälfte der Patientinnen (68/144) konnte aufgrund mangelnder Daten nicht erhoben werden, ob dieser Status erreicht wurde.

Betrachtet man die Zahlen ohne die nicht beurteilbaren Patientinnen, lässt sich ersehen, dass 41 % (31/76) nach neoadjuvanter Therapie eine pCR erreicht haben.

3.7.2 pCR-Rate der Gruppen „BRCA1“, „BRCA2“ und „unauffällig“

Die folgenden Diagramme veranschaulichen die pCR-Ergebnisse in den Kollektiven „BRCA1“, „BRCA2“ und „unauffällig“. Auf der linken Seite wurde die Auswertung der Kohorten als Gesamtes mittels Kreisdiagrammen visualisiert. Rechts wurden die Kollektive anhand der Karzinom-Subtypen gruppiert, so dass die Untergruppen „TNBC“, „HER2+“ und „HR+, HER2-“ unterschieden werden können. Die Ergebnisse wurden in Säulendiagrammen abgebildet. Um eine bessere Übersichtlichkeit zu gewährleisten, wurden für diese Diagramme ausschließlich Patientinnen mit vollständigem Datensatz ausgewertet.

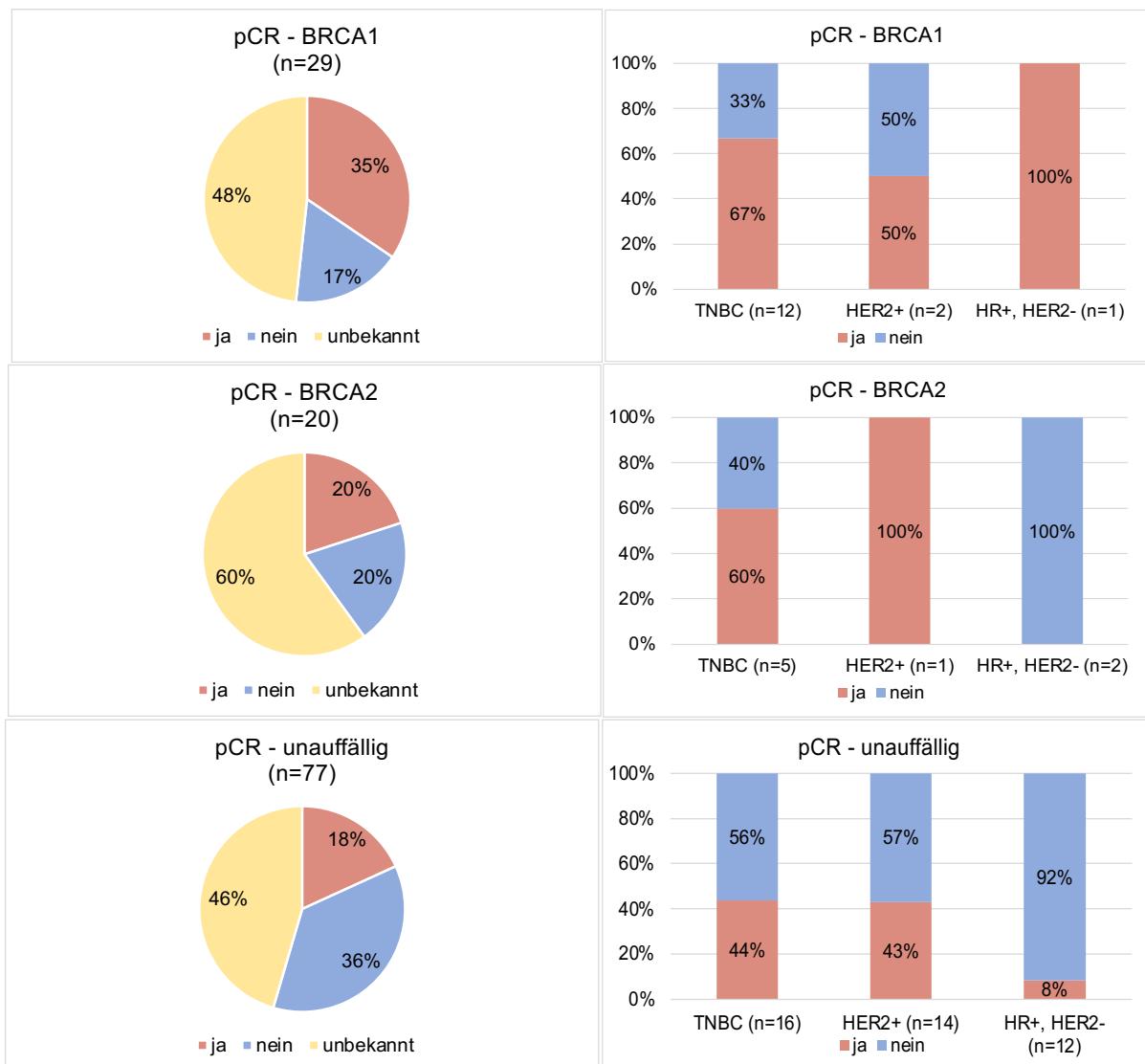


Abbildung 32: Darstellung der pCR-Raten in den Kollektiven „BRCA1“ (oben), „BRCA2“ (mittig) und „unauffällig“ (unten) als Gesamtes (links), sowie differenziert nach den Karzinom-Subtypen „TNBC“, „HER2+“ und „HR+, HER2-“ ohne die Variable „unbekannt“ (rechts)

Die oberen Diagramme zeigen die Ergebnisse der pCR-Raten der BRCA1-positiv getesteten Patientinnen. Deutlich wird, dass nahezu die Hälfte der Patientinnen (14/29) einen unvollständigen Datensatz aufwies. 35 % (10/29) der BRCA1-positiven Patientinnen erreichten eine pCR. Betrachtet man die Auswertung auf der rechten Seite wird ersichtlich, dass in jedem Subtyp mindestens zu 50 % eine pCR erreicht wurde. In der größten Gruppe „TNBC“ erzielten zwei Drittel (8/12) eine pCR.

Im Kollektiv der BRCA2-positiven Patientinnen, mittig abgebildet, wurde zu 20 % (4/20) eine pCR erreicht. Jedoch konnte hier bei 60 % (12/20) kein Status erhoben. Nach Subtypen untergliedert wurde in der größten Gruppe „TNBC“ zu 60 % (3/5) eine pCR gemessen.

Bei der Kohorte „unauffällig“ konnte in 46 % (35/77) der Fälle keine histopathologische Bewertung nachvollzogen werden. Es zeigte sich, dass lediglich 18 % (14/77) der Patientinnen mit unauffälliger genetischer Testung eine pCR erreichen konnten. Betrachtet man die Subtypen dieses Kollektivs einzeln, fällt auf, dass in allen Untergruppen in weniger als 50 % der Fälle eine pCR erzielt wurde. In der Kohorte der hormonsensitiven Karzinome ohne HER2-Expression wird dieser Status lediglich in 8 % (1/12) der Fälle erreicht.

4. Diskussion

4.1 Vergleich der Ergebnisse der Arbeit mit Erkenntnissen aus der aktuellen Literatur

4.1.1 Mutationsaufkommen

In Abb. 6 wurde gezeigt, dass im untersuchten Kollektiv bei nahezu der Hälfte der Patientinnen eine pathogene Mutation nachgewiesen werden konnte. In der internationalen Literatur findet sich eine große Streubreite an Daten zum Auftreten von Mutationen bei Brustkrebspatientinnen. (54–56) Mögliche Ursachen hierfür könnten zum einen unterschiedliche Standards bei humangenetischen Testungen, zum anderen aber auch populationsbedingte Besonderheiten der untersuchten Patientenkollektive sein. Im Folgenden fokussiert sich diese Studie deshalb ausschließlich auf spezifische, Brustkrebs-assoziierte Mutationen mit besonderem Augenmerk auf den High-Risk-Mutationen in den BRCA1- und 2-Genen.

Bei insgesamt 36 % der analysierten Patientinnen wurde eine pathogene BRCA1- und/oder BRCA2-Mutation diagnostiziert. Dies übersteigt den in internationalen Studien beschriebenen Anteil an BRCA-Mutationen unter Brustkrebspatientinnen, der mit 5 – 10 % angegeben wird. (57–60) Da im untersuchten Kollektiv ausschließlich Hochrisikopatientinnen aufgeführt sind, könnte dies einen Einfluss auf die erhöhte Zahl an Mutationen darstellen. In vergleichbaren internationalen Studien, in denen gezielt Patientinnen mit familiärer Belastung analysiert wurden, wurde eine große Variabilität der BRCA-Mutationshäufigkeit von 12 – 41,3 % dokumentiert. (61–65). Festzuhalten jedoch ist, dass der Anteil an BRCA-Mutationen in Hochrisikogruppen von Brustkrebspatientinnen deutlich höher ist als in unselektierten Patientenkollektiven. Die Ergebnisse dieser Studie stehen somit im Einklang mit den in der wissenschaftlichen Literatur beschriebenen Daten.

Zudem wurde in vergleichbaren Studien eine relativ ausgeglichene Verteilung zwischen BRCA1- und BRCA2-Mutationen festgestellt, wobei der Anteil an BRCA1-Mutationen etwas höher liegt. (66,67) Dieses Verhältnis spiegelt die in der vorliegenden Untersuchung beobachteten Relationen, wie in Abb. 7 dargestellt, weitgehend wider und bestätigt deren Konsistenz mit der bestehenden wissenschaftlichen Literatur.

Bei der humangenetischen Untersuchung wurde bei 13 % der Patientinnen eine pathogene Mutation in einem mit Brustkrebs assoziierten Gen festgestellt, die nicht die Gene BRCA1 oder BRCA2 umfasst. Als häufigste nicht BRCA1- oder BRCA2-Mutationen wurden, wie in Abbildung 8 dargestellt, Veränderungen in den Genen CHEK2, PALB2 und ATM bei den Patientinnen des untersuchten Kollektivs identifiziert. Diese Ergebnisse spiegeln die in vergleichbaren Studien beschriebenen Häufigkeiten wider und bestätigen damit die erwartete Verteilung dieser Mutationen im untersuchten Kollektiv. (60,68,69)

Bei 51 % der Patientinnen mit unauffälligem Ergebnis des genetischen Tests ist darauf hinzuweisen, dass potenziell pathogene Mutationen in bislang nicht untersuchten Genen nicht ausgeschlossen werden sollten. Das TruRisk®-Genpanel des Deutschen Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs definiert die spezifischen Gene, die in der Testung berücksichtigt werden. Eine jährliche Überprüfung und Anpassung dieses Panels gewährleistet, dass die Teststrategie kontinuierlich an den neuesten Stand der wissenschaftlichen Forschung angepasst wird. (70)

4.1.2 Häufigkeiten der verschiedenen Karzinomsubtypen

Die in Abbildung 9 dargestellten Ergebnisse der histologischen Analyse der Mammakarzinome zeigt, dass – wie in der Literatur beschrieben – hormonsensitive Tumore am häufigsten diagnostiziert wurden, während Karzinome mit Expression des HER2-Rezeptors den geringsten Anteil aufwiesen. Bemerkenswert ist jedoch der deutlich höhere Anteil von TNBC von 30 % im untersuchten Kollektiv im Vergleich zu den Werten, die in anderen westlichen Studien berichtet wurden. (71,72) Eine mögliche Erklärung für diese Beobachtung könnte in der erhöhten Rate an BRCA1-Mutationen im untersuchten Kollektiv liegen. Eine detaillierte Analyse der Tumorsubtypen bei Patientinnen mit BRCA1-Mutationen, wie in Abbildung 10 visualisiert, zeigt, dass in dieser selektiven Gruppe der Anteil an TNBC mit 61 % deutlich höher ausfielen ist als in den Vergleichsgruppen „BRCA2-positiv“ (Abb. 11) und „unauffällig“ (Abb. 12). Diese Ergebnisse decken sich mit den in der Literatur beschriebenen Befunden, die eine Korrelation zwischen BRCA1-Mutationen und einer erhöhten Prävalenz von TNBC zeigen. (73,74)

Während bei Patientinnen mit BRCA1-Mutationen ein auffällig hoher Anteil an triple-negativen Mammakarzinomen auftrat, entsprach die histologische Verteilung der Tumorsubtypen bei BRCA2-positiven Patientinnen weitgehend dem Muster sporadischer

Karzinome. In diesen Gruppen fanden sich mehrheitlich hormonsensitive Karzinome. Triple-negative- und HER2-positive Karzinome wurden bei etwa der Hälfte der Patientinnen zu ähnlichem Anteil diagnostiziert. Die Verteilung der BRCA2-assoziierten und sporadischen Mammakarzinome wird ebenso in der Literatur beschrieben. (75)

4.1.3 Art und Durchführung der chemotherapeutischen Behandlung

Bei insgesamt 85 % der Brustkrebspatientinnen, zu denen entsprechende Daten vorlagen, wurde eine Chemotherapie durchgeführt. Eine solche Beobachtung ist naheliegend, da bei einer leitliniengerechten Behandlung meist u. a. zu einer Chemotherapie geraten wird. (25)

Betrachtet man Abbildung 20 wird der Einfluss des Subtyps auf die Therapieentscheidungen deutlich. Während bei TNBC und HER2-positiven Karzinom-Patientinnen über 90 % eine Chemotherapie erhalten haben, liegt dieser Anteil bei Patientinnen mit hormonsensitivem Karzinom ohne HER2-Überexpression bei 76 %. Häufig kann bei diesen Tumoren auf eine Chemotherapie verzichtet werden. Bei aggressiveren Karzinomen, mit z. B. schnellerem Tumorwachstum sowie einem höheren Tumorstadium (hohes Ki-67 oder G3 Tumore), kann eine Chemotherapie trotzdem indiziert sein. Die Entscheidung über die Anwendung einer Chemotherapie wird jedoch individuell getroffen und berücksichtigt die spezifischen gesundheitlichen Voraussetzungen und Präferenzen der Patientin. (25)

In Abbildung 13 wird ersichtlich, dass bei 12 % aller Patientinnen keine Informationen zur Durchführung einer Chemotherapie im analysierten Datensatz vorlagen. Diese unvollständige Dokumentation sollte künftig verbessert werden, um fundiertere und aussagekräftigere Rückschlüsse auf die Therapie und das Outcome der Patientinnen zu ermöglichen.

4.1.4 Einsatz von Platinderivaten in Chemotherapien

Die Abbildungen 25 bis 30 veranschaulichen die Anwendungshäufigkeit von Platinsalzen in der Chemotherapie von Mammakarzinomen. Insgesamt wurde etwa ein Viertel des Gesamtkollektivs mit Platinderivaten behandelt. Es fällt auf, dass besonders häufig Patientinnen mit TNBC mit Platin therapiert wurden. Dieses Ergebnis lässt sich durch die überlegene Wirksamkeit platinbasierter Chemotherapien bei Karzinomen des triple-negativen Subtyps erklären, ein Phänomen, welches bereits mehrfach in der Literatur beschrieben wurde. (76–78)

Eine differenzierte Betrachtung nach den genetischen Mutationen BRCA1, BRCA2 sowie bei Patientinnen ohne pathogene Mutation zeigte, dass hinsichtlich der Häufigkeit der Verabreichung von Platinsalzen im Rahmen der Chemotherapie keine eindeutigen Unterschiede festgestellt werden konnten. Erst durch eine weitergehende Differenzierung nach Subtypen wurde erkennbar, dass bei Patientinnen mit triple-negativem Mammakarzinom der Einsatz von Platinsalzen bei Patientinnen ohne pathogene Mutation häufiger erfolgt ist als bei Mutationsträgerinnen. Dies steht im Widerspruch zu Studienergebnissen, die belegen, dass Patientinnen mit TNBC und einer BRCA-Mutation einen größeren Nutzen von einer platinbasierten Therapie haben als Patientinnen ohne Mutation. (77–79) Vor diesem Hintergrund wäre anzunehmen gewesen, dass der Anteil der mit Platin therapierten Patientinnen in der Gruppe der Mutationsträgerinnen höher liegt. Eine mögliche Erklärung könnte im Zeitraum der Therapieimplementation liegen. Wie in Abbildung 30 ersichtlich, stieg der Einsatz von Platinsalzen ab dem Jahr 2015 deutlich an. Es ist denkbar, dass vor 2015 – also vor der vermehrten Anwendung von Platinsalzen – anteilig mehr Patientinnen mit BRCA-Mutation behandelt wurden, was zu einem jahresübergreifend geringeren Anteil in dieser Gruppe geführt haben könnte. Gleichzeitig zeigt sich ein deutlicher Anstieg des Anteils an Platintherapien bei Patientinnen mit triple-negativem Mammakarzinom im zeitlichen Verlauf. Schließlich erhielten im Jahr 2020 alle Patientinnen mit TNBC im Rahmen der Chemotherapie Platinderivate. Dies deutet darauf hin, dass sich die Platintherapie als etablierter Standard durchgesetzt hat. Auch in der Interdisziplinären S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie, Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) und Geburtshilfe (DGHH) wird seit dem Jahr 2008 auf eine möglicherweise besseres Ansprechen von BRCA-assoziierten Tumoren auf Platinderivate in der Chemotherapie verwiesen. (25)

4.1.5 pCR-Raten

Zur Evaluation der Wirksamkeit einer neoadjuvanten Therapie kann die pCR-Rate als aussagekräftiger Indikator herangezogen werden. Wie in Abbildung 14 dargestellt, erfolgte die chemotherapeutische Behandlung bei 58 % der Patientinnen und somit in mehr als der Hälfte der Fälle im neoadjuvanten Setting. Auch die Interdisziplinäre S3-Leitlinie weist ausdrücklich auf die bevorzugte Anwendung der neoadjuvanten Therapie hin. (25)

Insgesamt erreichten, wie in Abbildung 31 veranschaulicht, 41 % der neoadjuvant behandelten Patientinnen, zu denen entsprechende Daten zur Auswertung vorlagen, den Status einer pCR. Im Folgenden werden die prozentualen Anteile ausschließlich unter Ausschluss der Patientinnen in der Kategorie „unbekannt“ angegeben. Im Vergleich zu ähnlichen Studien aus der aktuellen Literatur liegt der Wert in dieser Arbeit über den in anderen Untersuchungen berichteten pCR-Raten von lediglich 25,9 % bzw. 27,9 %. Die Analyse der pCR-Raten in Abhängigkeit von pathogenen BRCA-Mutationen zeigte, dass Patientinnen mit BRCA1- oder BRCA2-Mutation mit einer Rate von 61 % (14/23) häufiger eine pCR erzielten als die Vergleichskohorte ohne diagnostizierte Mutation. Bei Patientinnen mit unauffälligen Ergebnissen der genetischen Testung konnte etwa bei einem Drittel eine pCR erreicht werden. Dieses Ergebnis stimmt mit der Literatur überein, die ebenfalls darauf hinweist, dass Mutationsträgerinnen häufiger eine pCR erzielen. Eine differenzierte Betrachtung der Mutationsträgerinnen zeigt, dass Patientinnen mit BRCA1-Mutation im untersuchten Kollektiv zu 67 % der Fälle und somit mit dem größten Anteil eine pCR erreichten. Auch in anderen Studien wird deutlich, dass BRCA1-Trägerinnen vermehrt eine pCR erreichen, während bei BRCA2-Mutierten ein weniger einheitliches Bild vorliegt und die Streuung der pCR-Raten ausgeprägter ist. In vergleichbaren Studien wurde berichtet, dass Patientinnen ohne BRCA-Mutationen in etwas mehr als einem Fünftel der Fälle eine pCR erzielen. Im vorliegenden Datensatz hingegen erreichte rund ein Drittel dieser Patientinnen eine pCR. Insgesamt zeigte sich, dass die in dieser Studie dokumentierten Ergebnisse in allen untersuchten Untergruppen die Werte der Vergleichsstudien übertreffen, ohne dass eine einzelne Gruppe dabei besonders hervortritt. (80,81)

Die hohen pCR-Raten sprechen für eine gute Versorgung der Patientinnen. Mögliche Gründe für die positiven Ergebnisse im internationalen Vergleich könnten in einer frühen Erkennung von Brustkrebs durch strukturierte Früherkennungs- und Screeningprogramme, sowie in der zeitnahen Umsetzung therapeutischer Maßnahmen liegen. Um diese Hypothese weiter zu untermauern, könnten nachfolgende Studien insbesondere das Grading und Staging der Karzinome und dessen Einfluss auf die Behandlungsergebnisse genauer untersuchen.

Die weitere Differenzierung der Patientinnen nach Karzinomsubtypen führte zu so kleinen Kohorten, aus denen keine aussagekräftigen Schlussfolgerungen gezogen werden konnten.

Es ist zudem anzumerken, dass bei fast der Hälfte der Patientinnen, die eine neoadjuvante Chemotherapie erhielten, keine verwertbaren Informationen zum Erreichen oder Nicht-Erreichen einer pCR vorlagen.

4.2 Kritische Beurteilung der Dissertation hinsichtlich methodischer und inhaltlicher Aspekte

Die vorliegende Studie basiert ausschließlich auf retrospektiv erhobenen Daten. Dabei ist zu berücksichtigen, dass retrospektive Analysen im Vergleich zu prospektiven Studien eine höhere Fehleranfälligkeit aufweisen. Dies liegt daran, dass die erforderlichen Informationen aus bestehenden Dokumenten, wie beispielsweise Arztbriefen und/oder OP-Berichten gewonnen werden müssen. Diese Quellen können sowohl fehlerhafte als auch unvollständige Angaben enthalten.

So ist darauf hinzuweisen, dass bei 50 % (76/153) der Patientinnen, bei denen das Erreichen einer pCR untersucht wurde (Abb. 31), aufgrund fehlender Daten keine Aussage getroffen werden konnte. Infolgedessen sind auch die Fallzahlen einiger der darauffolgenden Kohorten zu gering, um aussagekräftige Vergleiche anzustellen und fundierte Schlussfolgerungen zu ziehen.

Zudem wurden im Ergebnisteil Kohorten ermittelt, bei denen die Unterteilung in spezifische Subgruppen zu sehr kleinen Fallzahlen führte. Dies betraf insbesondere die Analyse der Durchführung neoadjuvanter bzw. adjuvanter Chemotherapien (Abb. 24) sowie die Untersuchung der pCR in den Gruppen der Patientinnen mit BRCA1- oder BRCA2-Mutation (Abb. 32). Zur Qualitätssicherung, Optimierung der Nachvollziehbarkeit und besseren Überwachung sollten derartige Daten künftig detailliert in Datenbanken erfasst werden.

Ein weiterer Kritikpunkt betrifft das Fehlen von Informationen zur ethnischen Herkunft der Patientinnen innerhalb des Datensatzes. Diese Angaben sind von erheblicher Relevanz, da sowohl die Häufigkeit genetischer Mutationen als auch der Krankheitsverlauf und der Behandlungserfolg durch die ethnische Herkunft der Patientinnen maßgeblich beeinflusst werden können. Auf etwaige Zusammenhänge wurde bereits in mehreren internationalen Studien hingewiesen. (82–85)

Obwohl in diesem Studienkollektiv vermutlich überwiegend Patientinnen mitteleuropäischen Ursprungs vertreten sind, sollte künftig verstärkt darauf geachtet werden, entsprechende Daten systematisch zu erfassen. Angesichts zunehmender Migration und ethnischer Durchmischung ist mit einer steigenden Diversität in den Patientenkollektiven zu rechnen. Eine solche Informationserfassung ist essenziell, um der wachsenden Heterogenität gerecht zu werden und eine optimale Versorgung aller Patientinnen sicherzustellen. Dabei ist es von zentraler Bedeutung, dass alle Patientinnen und Patienten unabhängig von ihrer ethnischen Herkunft

gleiche Chancen auf hochwertige medizinische Versorgung und Behandlung erhalten. Dies gewährleistet nicht nur Chancengleichheit, sondern auch eine gerechte und individuelle Betreuung, die den Bedürfnissen aller Patientinnen und Patienten gerecht wird.

Ein bedeutender Vorteil dieser retrospektiven Studie liegt in ihrer kosteneffizienten Durchführung. Darüber hinaus erlaubt die flexible Wahl des Betrachtungszeitraums und -orts die Erfassung eines umfangreichen und heterogenen Studienkollektivs. Dies ermöglichte die Analyse einer großen Kohorte von Brustkrebspatientinnen, um einen umfassenden Überblick über das Mutationsaufkommen sowie die Verteilung der Tumorsubtypen und deren Therapie zu erhalten. Zudem konnten Unterschiede zwischen BRCA1- und/oder BRCA2-Mutationsträgerinnen und Patientinnen ohne Mutationen detailliert untersucht und miteinander verglichen werden.

5. Zusammenfassung

Diese Arbeit zeigt, dass die im vorliegenden Hochrisikokollektiv analysierten Brustkrebspatientinnen ein höheres Mutationsaufkommen aufweisen, als in der Allgemeinbevölkerung zu erwarten wäre. Dies unterstreicht die Bedeutung weiterführender genetischer Forschung, um neue, mit Brustkrebs assoziierte Mutationen zu identifizieren und deren Relevanz für die Therapie gezielt zu nutzen. Der Großteil der Patientinnen wurde einer chemotherapeutischen Behandlung unterzogen, die im Laufe der Jahre entsprechend den aktualisierten Empfehlungen der Interdisziplinären S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie, Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) und Geburtshilfe (DGGG) angepasst wurde. Insbesondere die Einführung der Nutzung von Platinderivaten in der Chemotherapie unterstreicht die fortlaufende Optimierung der Therapieansätze gemäß den neuesten wissenschaftlichen Erkenntnissen. Die hohen pCR-Raten unterstreichen zudem die Qualität der Versorgung und die individuelle Betreuung der Patientinnen in diesem Kollektiv.

6. Anhang

6.1 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ATM	Ataxie-Telangiaktasie-Mutated
BARD1	BRCA1 associated RING domain 1
BET	Brusterhaltende Therapie
BRCA1	Breast Cancer Gene 1
BRCA2	Breast Cancer Gene 2
BRIP1	BRCA1 interacting DNA helicase 1
CDH1	Cadherin 1
CHEK2	Checkpoint Kinase 2
DCIS	Ductales Carcinoma in situ
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
DKG	Deutschen Krebsgesellschaft
DNA	Desoxyribonukleinsäure
ER	Östrogenrezeptor
FANCM	FA complementation group M
FBREK	Zentrum für Familiären Brust- und Eierstockkrebs
HER2	Human epidermal growth factor receptor 2
HR	Hormonrezeptor
IFN	intensivierte Früherkennungs- und Nachsorgeprogramm
LCIS	Lobuläres Carcinoma in situ
MCC	Medical Control Center
MRT	Magnetresonanztomographie
NBN	Nijmegen breakage syndrome 1 (nibrin)
NST	no special type
PALB2	Partner and localizer of BRCA2
pCR	pathologische Komplettremission
PR	Progesteronrezeptor
RAD51C	Recombinase gene homolog C
RAD51D	Recombinase gene homolog D
Tab.	Tabelle

TNBC Triple-negativer Brustkrebs

TNM Classification of Malignant Tumors

TP53 Tumor protein p53

6.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Diagramm des Absoluten Risikos für Brustkrebs in Korrelation zum Alter entsprechend verschiedener Risikogene (31)	11
Abbildung 2: schematische Darstellung der Erstellung des Gesamtdatensatzes	20
Abbildung 3: Schematische Darstellung der Auswertung des Gesamtdatensatzes entsprechend dem vorliegenden Ergebnis des Gentests.....	21
Abbildung 4: Schematische Darstellung der Aufteilung des Datensatzes der einzelnen Mutationsgruppen nach Karzinom-Subtyp am Beispiel der Patientinnen mit unauffälligem genetischen Test	22
Abbildung 5: Schematische Darstellung der Aufteilung des Gesamtkollektivs entsprechend den Karzinom-Subtypen zur weiteren Analyse	22
Abbildung 6: Darstellung der Mutationen aller Patientinnen des Gesamtdatensatzes.....	24
Abbildung 7: Darstellung des Verhältnisses von BRCA1- zu BRCA2-Mutationen aller darauf positiv getesteter Patientinnen.....	25
Abbildung 8: Darstellung der Genmutationen der Gruppe „andere“	26
Abbildung 9: Darstellung der Subtypen der Karzinome des Gesamtkollektivs.....	27
Abbildung 10: Darstellung der Subtypen der Karzinome aller BRCA1-positiven Patientinnen	28
Abbildung 11: Darstellung der Subtypen der Karzinome aller BRCA2-positiven Patientinnen	29
Abbildung 12: Darstellung der Subtypen aller Patientinnen mit unauffälligem genetischen Test	29
Abbildung 13: Darstellung der Anwendungshäufigkeit einer Chemotherapie im Gesamtkollektiv	30
Abbildung 14: Darstellung des Therapiekonzepts im Gesamtkollektiv differenziert nach neoadjuvantem, adjuvantem und unbekanntem Vorgehen (links), sowie ohne die Variable „unbekannt“ (rechts)	31
Abbildung 15: Darstellung der Anwendungshäufigkeit einer Chemotherapie in den Kollektiven „BRCA1 positiv“ (oben links), „BRCA2 positiv“ (oben rechts) bzw. „unauffällig“ (unten)..	32
Abbildung 16: Darstellung der Anwendungshäufigkeit einer Chemotherapie im Vergleich der Kollektive „BRCA1 positiv“, „BRCA2 positiv“ und „unauffällig“ ohne die Variable „unbekannt“	33

Abbildung 17: Darstellung der Patientinnen mit Chemotherapie in den Kollektiven „BRCA1 positiv“ (oben links), „BRCA2 positiv“ (oben rechts) bzw. „unauffällig“ (unten) differenziert nach neoadjuvantem, adjuvantem und unbekanntem Vorgehen.....	34
Abbildung 18: Darstellung des Therapiekonzepts im Vergleich der Kollektive „BRCA1 positiv“, „BRCA2 positiv“ und „unauffällig“ ohne die Variable „unbekannt“.....	35
Abbildung 19: Darstellung der Anwendungshäufigkeit einer Chemotherapie in den Kollektiven „TNBC“ (oben links), „HER2+“(oben rechts) und „HR+, HER2-“ (unten).....	36
Abbildung 20: Darstellung der Anwendungshäufigkeit einer Chemotherapie im Vergleich der Kollektive „TNBC“, „HER2+“ und „HR+, HER2-“ ohne die Variable "unbekannt"	37
Abbildung 21: Darstellung des Therapiekonzepts der Kollektive „TNBC“ (oben links), „HER2+“ (oben rechts) und „HR+, HER2-“ (unten) differenziert nach neoadjuvantem, adjuvantem und unbekanntem Vorgehen.....	38
Abbildung 22: Darstellung des Therapiekonzepts im Vergleich der Kollektive „TNBC“, „HER2+“ und „HR+, HER2-“ ohne die Variable „unbekannt“	39
Abbildung 23: Darstellung der Anwendungshäufigkeit einer Chemotherapie in den Kollektiven „BRCA1“(oben links), „BRCA2“ (oben rechts) und „unauffällig“ (unten) differenziert nach den Karzinom- Subtypen „TNBC“, „HER2+“ und „HR+, HER2-“ ohne die Variable „unbekannt“	40
Abbildung 24: Darstellung des Therapiekonzepts der Kollektive „BRCA1“ (oben links), „BRCA2“ (oben rechts) und „unauffällig“ (unten) differenziert nach den Karzinom- Subtypen „TNBC“, „HER2+“ und „HR+, HER2-“ entsprechend neoadjuvantem bzw. adjuvantem Vorgehen ohne die Variable „unbekannt“	41
Abbildung 25: Darstellung des Gesamtkollektivs entsprechend der Anwendungshäufigkeit platinbasirter Chemotherapie.....	42
Abbildung 26:Darstellung der Kollektive „BRCA1“ (oben links), „BRCA2“ (oben rechts) und „unauffällig“ (unten) entsprechend der Anwendungshäufigkeit platinbasirter Chemotherapie	43
Abbildung 27: Darstellung der Anwendungshäufigkeit platinbasirter Chemotherapie in den Kollektiven „TNBC“, „HER2+“ und „HR+, HER2-“ ohne die Variable „unbekannt“.....	45
Abbildung 28: Darstellung der Anwendungshäufigkeit platinbasirter Chemotherapie in den Kollektiven „TNBC“, „HER2+“ und „HR+, HER2-“ im zeitlichen Verlauf	46
Abbildung 29: Darstellung der Anwendungshäufigkeit platinbasirter Chemotherapie in den Kollektiven „BRCA1/2 positiv“ (links) und „unauffällig“(rechts) differenziert nach den	

Karzinom- Subtypen „TNBC“, „HER2+“ und „HR+, HER2-“ ohne die Variable „unbekannt“	47
Abbildung 30: Darstellung der Anwendungshäufigkeit platinbasierter Chemotherapie in den Kollektiven „BRCA1/2 positiv“ (links) und „unauffällig“(rechts) differenziert nach den Karzinom- Subtypen „TNBC“, „HER2+“ und „HR+, HER2-“ im zeitlichen Verlauf.....	48
Abbildung 31: Darstellung der pCR-Raten des Gesamtkollektivs aller neoadjuvant behandelten Patientinnen.....	49
Abbildung 32: Darstellung der pCR-Raten in den Kollektiven „BRCA1“ (oben), „BRCA2“ (mittig) und „unauffällig“ (unten) als Gesamtes (links), sowie differenziert nach den Karzinom- Subtypen „TNBC“, „HER2+“ und „HR+, HER2-“ ohne die Variable „unbekannt“ (rechts) .	50

7. Literaturverzeichnis

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, u. a. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–49.
2. Wilkinson L, Gathani T. Understanding breast cancer as a global health concern. *Br J Radiol.* 1. Februar 2022;95(1130):20211033.
3. Breast cancer [Internet]. [zitiert 21. Januar 2025]. Verfügbar unter: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>
4. Gucalp A, Traina TA, Eisner JR, Parker JS, Selitsky SR, Park BH, u. a. Male breast cancer: a disease distinct from female breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* Januar 2019;173(1):37–48.
5. krebs_in_deutschland_2023.pdf [Internet]. [zitiert 21. Januar 2025]. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2023.pdf?__blob=publicationFile
6. Krebs - Kurzbeiträge - Oktober 2017: Was sagen Krebsregisterdaten über das Mammographie-Screening in Deutschland? [Internet]. [zitiert 28. Januar 2025]. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Kurzbeitraege/Archiv2017/2017_10_Thema_des_Monats_inhalt.html#
7. Rojas K, Stuckey A. Breast Cancer Epidemiology and Risk Factors. *Clin Obstet Gynecol.* Dezember 2016;59(4):651–72.
8. Sun YS, Zhao Z, Yang ZN, Xu F, Lu HJ, Zhu ZY, u. a. Risk Factors and Preventions of Breast Cancer. *Int J Biol Sci.* 1. November 2017;13(11):1387–97.
9. Lee K, Kruper L, Dieli-Conwright CM, Mortimer JE. The Impact of Obesity on Breast Cancer Diagnosis and Treatment. *Curr Oncol Rep.* 2019;21(5):41.
10. Picon-Ruiz M, Morata-Tarifa C, Valle-Goffin JJ, Friedman ER, Slingerland JM. Obesity and adverse breast cancer risk and outcome: Mechanistic insights and strategies for intervention. *Ca.* 2017;67(5):378–97.
11. Lu Y, Hajjar A, Cryns VL, Trentham-Dietz A, Gangnon RE, Heckman-Stoddard BM, u. a. Breast cancer risk for women with diabetes and the impact of metformin: A meta-analysis. *Cancer Med.* Mai 2023;12(10):11703–18.
12. Søgaard M, Farkas DK, Ehrenstein V, Jørgensen JOL, Dekkers OM, Sørensen HT.

- Hypothyroidism and hyperthyroidism and breast cancer risk: a nationwide cohort study. Eur J Endocrinol. April 2016;174(4):409–14.
13. AGO_Brustkrebs_2024.indb.
 14. Starek-Świechowicz B, Budziszewska B, Starek A. Alcohol and breast cancer. Pharmacol Rep. 30. Oktober 2022;75(1):69.
 15. Freudenberg JL. Alcohol's Effects on Breast Cancer in Women. Alcohol Res Curr Rev. 18. Juni 2020;40(2):11.
 16. Jones ME, Schoemaker MJ, Wright LB, Ashworth A, Swerdlow AJ. Smoking and risk of breast cancer in the Generations Study cohort. Breast Cancer Res BCR. 22. November 2017;19(1):118.
 17. Bodewes FTH, van Asselt AA, Dorrius MD, Greuter MJW, de Bock GH. Mammographic breast density and the risk of breast cancer: A systematic review and meta-analysis. Breast Off J Eur Soc Mastology. 26. September 2022;66:62–8.
 18. Slepicka PF, Cyrill SL, Santos CO dos. Pregnancy and Breast Cancer: Pathways to Understand Risk and Prevention. Trends Mol Med. 1. Oktober 2019;25(10):866–81.
 19. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. Lancet Oncol. November 2012;13(11):1141–51.
 20. Chowdhury R, Sinha B, Sankar MJ, Taneja S, Bhandari N, Rollins N, u. a. Breastfeeding and maternal health outcomes: a systematic review and meta-analysis. Acta Paediatr Oslo Nor 1992. Dezember 2015;104(Suppl 467):96–113.
 21. Gray JM, Rasanayagam S, Engel C, Rizzo J. State of the evidence 2017: an update on the connection between breast cancer and the environment. Environ Health. 2. September 2017;16:94.
 22. Heikkinen S, Pitkäniemi J, Sarkeala T, Malila N, Koskenvuo M. Does Hair Dye Use Increase the Risk of Breast Cancer? A Population-Based Case-Control Study of Finnish Women. PloS One. 2015;10(8):e0135190.
 23. Deutsches Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs [Internet]. [zitiert 28. Januar 2025]. Verfügbar unter: <https://www.konsortium-familiaerer-brustkrebs.de/>
 24. Kommission Mamma | Leitlinien & Empfehlungen | Leitlinien & Stellungnahmen | AGO - Die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie [Internet]. [zitiert 28. Januar 2025]. Verfügbar unter: <https://www.ago-online.de/leitlinien-empfehlungen/leitlinien-empfehlungen/kommission-mamma>
 25. S3-Leitlinie Mammakarzinom. 2021;

26. Intensivierte Früherkennung [Internet]. [zitiert 28. Januar 2025]. Verfügbar unter: <https://www.konsortium-familiaerer-brustkrebs.de/betreuungskonzept/praevention/intensivierte-frueherkennung/>
27. Intensiviertes Früherkennungsprogramm und Nachsorgeprogramm [Internet]. [zitiert 28. Januar 2025]. Verfügbar unter: <https://www.brca-regensburg.de/intensiviertes-frueherkennungs-nachsorgeprogramm.html>
28. Brustkrebs - Früherkennung | DKG [Internet]. [zitiert 28. Januar 2025]. Verfügbar unter: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/brustkrebs/frueherkennung.html>
29. Onkozert [Internet]. [zitiert 28. Januar 2025]. FBREK - Zentrum für familiären Brust- und Eierstockkrebs. Verfügbar unter: <https://www.onkozert.de/system/fbrek/>
30. Zentrum für familiären Brustkrebs und Eierstockkrebs [Internet]. [zitiert 28. Januar 2025]. Verfügbar unter: <https://www.brca-regensburg.de/familiaerer-brust-und-eierstockkrebs.html>
31. Breast Cancer Risk Genes — Association Analysis in More than 113,000 Women. N Engl J Med. 4. Februar 2021;384(5):428–39.
32. Meindl A, Ditsch N, Kast K, Rhiem K, Schmutzler RK. Hereditary breast and ovarian cancer: new genes, new treatments, new concepts. Dtsch Arzteblatt Int. Mai 2011;108(19):323–30.
33. Shiovitz S, Korde LA. Genetics of breast cancer: a topic in evolution. Ann Oncol. Juli 2015;26(7):1291–9.
34. Narod SA, Salmena L. BRCA1 and BRCA2 mutations and breast cancer. Discov Med. November 2011;12(66):445–53.
35. Filippini SE, Vega A. Breast cancer genes: beyond BRCA1 and BRCA2. Front Biosci-Landmark. 1. Juni 2013;18(4):1358–72.
36. Alenezi WM, Fierheller CT, Recio N, Tonin PN. Literature Review of BARD1 as a Cancer Predisposing Gene with a Focus on Breast and Ovarian Cancers. Genes. 27. Juli 2020;11(8):856.
37. Rhiem K, Auber B, Briest S, Dikow N, Ditsch N, Dragicevic N, u. a. Consensus Recommendations of the German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer. Breast Care. April 2022;17(2):199–207.
38. TruRisk® Genpanel-Analyse | Konsortium FBEK | Uniklinik Köln [Internet]. [zitiert 2. Februar 2025]. Verfügbar unter: <https://www.konsortium-familiaerer-brustkrebs.de/betreuungskonzept/molekulare-diagnostik/truriskr-genpanel-analyse/>

39. Brustkrebs [Internet]. [zitiert 18. Oktober 2023]. Verfügbar unter: <https://www.krebshilfe.de/informieren/ueber-krebs/krebsarten/brustkrebs/>
40. Badve S, Gökmen-Polar Y. Ductal carcinoma in situ of breast: update 2019. *Pathology (Phila)*. Oktober 2019;51(6):563–9.
41. Lebeau A, Kriegsmann M, Burandt E, Sinn HP. [Invasive breast cancer: the current WHO classification]. *Pathol. Februar* 2014;35(1):7–17.
42. Akram M, Iqbal M, Daniyal M, Khan AU. Awareness and current knowledge of breast cancer. *Biol Res. 2. Oktober* 2017;50:33.
43. Lebeau A, Denkert C. [Updated WHO classification of tumors of the breast: the most important changes]. *Pathol. Mai* 2021;42(3):270–80.
44. Moo TA, Sanford R, Dang C, Morrow M. Overview of Breast Cancer Therapy. *PET Clin. Juli* 2018;13(3):339–54.
45. Jacobs AT, Martinez Castaneda-Cruz D, Rose MM, Connelly L. Targeted therapy for breast cancer: An overview of drug classes and outcomes. *Biochem Pharmacol. Oktober* 2022;204:115209.
46. Li Y, Zhang H, Merkher Y, Chen L, Liu N, Leonov S, u. a. Recent advances in therapeutic strategies for triple-negative breast cancer. *J Hematol Oncol/J Hematol Oncol. 29. August* 2022;15(1):121.
47. Reinbolt RE, Mangini N, Hill JL, Levine LB, Dempsey JL, Singaravelu J, u. a. Endocrine therapy in breast cancer: the neoadjuvant, adjuvant, and metastatic approach. *Semin Oncol Nurs. Mai* 2015;31(2):146–55.
48. Loibl S, Gianni L. HER2-positive breast cancer. *Lancet Lond Engl. 17. Juni* 2017;389(10087):2415–29.
49. Tung NM, Boughey JC, Pierce LJ, Robson ME, Bedrosian I, Dietz JR, u. a. Management of Hereditary Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology Guideline. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 20. Juni* 2020;38(18):2080–106.
50. Cortesi L, Rustin HS, Jackisch C. An Overview of PARP Inhibitors for the Treatment of Breast Cancer. *Target Oncol. 2021;16(3):255–82.*
51. von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, Costa SD, Eidtmann H, Fasching PA, u. a. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 20. Mai* 2012;30(15):1796–804.
52. Vargo JA, Beriwal S, Ahrendt GM, Soran A, Johnson RR, McGuire K, u. a. Molecular

- class as a predictor of locoregional and distant recurrence in the neoadjuvant setting for breast cancer. *Oncology*. 2011;80(5–6):341–9.
53. Zertifizierung der Deutschen Krebsgesellschaft: Dokumente | DKG [Internet]. [zitiert 16. Oktober 2023]. Verfügbar unter: <https://www.krebsgesellschaft.de/zertdokumente.html>
54. Adedokun B, Zheng Y, Ndom P, Gakwaya A, Makumbi T, Zhou AY, u. a. Prevalence of Inherited Mutations in Breast Cancer Predisposition Genes among Women in Uganda and Cameroon. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. Februar 2020;29(2):359–67.
55. Sukpan P, Kanokwiroon K, Sriplung H, Laochareonsuk W, Choochuen P, Auseng N, u. a. Prevalence of Pathogenic Germline Mutations in 13 Hereditary Cancer-Related Genes in Breast Cancer Patients in Narathiwat Province, Thailand. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP*. 1. Februar 2023;24(2):525–30.
56. Singh J, Thota N, Singh S, Padhi S, Mohan P, Deshwal S, u. a. Screening of over 1000 Indian patients with breast and/or ovarian cancer with a multi-gene panel: prevalence of BRCA1/2 and non-BRCA mutations. *Breast Cancer Res Treat*. Juli 2018;170(1):189–96.
57. Guindalini RSC, Viana DV, Kitajima JPFW, Rocha VM, López RVM, Zheng Y, u. a. Detection of germline variants in Brazilian breast cancer patients using multigene panel testing. *Sci Rep*. 9. März 2022;12(1):4190.
58. Litton JK, Burstein HJ, Turner NC. Molecular Testing in Breast Cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book Am Soc Clin Oncol Annu Meet*. Januar 2019;39:e1–7.
59. Sun J, Meng H, Yao L, Lv M, Bai J, Zhang J, u. a. Germline Mutations in Cancer Susceptibility Genes in a Large Series of Unselected Breast Cancer Patients. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 15. Oktober 2017;23(20):6113–9.
60. Tung N, Battelli C, Allen B, Kaldate R, Bhatnagar S, Bowles K, u. a. Frequency of mutations in individuals with breast cancer referred for BRCA1 and BRCA2 testing using next-generation sequencing with a 25-gene panel. *Cancer*. 1. Januar 2015;121(1):25–33.
61. Dong L, Zhang H, Zhang H, Ye Y, Cheng Y, Li L, u. a. The mutation landscape of multiple cancer predisposition genes in Chinese familial/hereditary breast cancer families. *Cancer Biol Med*. 28. September 2021;19(6):850–70.
62. Han SA, Kim SW, Kang E, Park SK, Ahn SH, Lee MH, u. a. The prevalence of BRCA mutations among familial breast cancer patients in Korea: results of the Korean Hereditary Breast Cancer study. *Fam Cancer*. März 2013;12(1):75–81.
63. Li JY, Jing R, Wei H, Wang M, Xiaowei Q, Liu H, u. a. Germline mutations in 40 cancer susceptibility genes among Chinese patients with high hereditary risk breast cancer. *Int J*

Cancer. 15. Januar 2019;144(2):281–9.

64. Stoppa-Lyonnet D. The biological effects and clinical implications of BRCA mutations: where do we go from here? *Eur J Hum Genet EJHG*. September 2016;24 Suppl 1(Suppl 1):S3-9.
65. Cybulski C, Klužniak W, Huzarski T, Wokołorczyk D, Kashyap A, Rusak B, u. a. The spectrum of mutations predisposing to familial breast cancer in Poland. *Int J Cancer*. 15. Dezember 2019;145(12):3311–20.
66. Torres-Mejía G, Royer R, Llacuachaqui M, Akbari MR, Giuliano AR, Martínez-Matsushita L, u. a. Recurrent BRCA1 and BRCA2 mutations in Mexican women with breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. März 2015;24(3):498–505.
67. Tung N, Lin NU, Kidd J, Allen BA, Singh N, Wenstrup RJ, u. a. Frequency of Germline Mutations in 25 Cancer Susceptibility Genes in a Sequential Series of Patients With Breast Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1. Mai 2016;34(13):1460–8.
68. Desmond A, Kurian AW, Gabree M, Mills MA, Anderson MJ, Kobayashi Y, u. a. Clinical Actionability of Multigene Panel Testing for Hereditary Breast and Ovarian Cancer Risk Assessment. *JAMA Oncol*. Oktober 2015;1(7):943–51.
69. Lerner-Ellis J, Khalouei S, Sopik V, Narod SA. Genetic risk assessment and prevention: the role of genetic testing panels in breast cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2015;15(11):1315–26.
70. Konsortium familiaerer Brust- und Eierstockkrebs| Deutsches Konsortium familiaerer Brust- und Eierstockkrebs [Internet]. [zitiert 16. Oktober 2023]. Verfügbar unter: <https://www.konsortium-familiaerer-brustkrebs.de/>
71. Howlader N, Altekruse SF, Li CI, Chen VW, Clarke CA, Ries LAG, u. a. US Incidence of Breast Cancer Subtypes Defined by Joint Hormone Receptor and HER2 Status. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 28. April 2014;106(5):dju055.
72. Waks AG, Winer EP. Breast Cancer Treatment: A Review. *JAMA*. 22. Januar 2019;321(3):288–300.
73. Mavaddat N, Barrowdale D, Andrulis IL, Domchek SM, Eccles D, Nevanlinna H, u. a. Pathology of breast and ovarian cancers among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2 (CIMBA). *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. Januar 2012;21(1):134–47.
74. Sønderstrup IMH, Jensen MBR, Ejlertsen B, Eriksen JO, Gerdes AM, Kruse TA, u. a.

- Subtypes in BRCA-mutated breast cancer. *Hum Pathol*. Februar 2019;84:192–201.
75. Silva LD, Lakhani SR. Pathology of hereditary breast cancer. *Mod Pathol*. 1. Mai 2010;23:S46–51.
76. Minckwitz G von, Schneeweiss A, Loibl S, Salat C, Denkert C, Rezai M, u. a. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 1. Juni 2014;15(7):747–56.
77. Prat A, Pineda E, Adamo B, Galván P, Fernández A, Gaba L, u. a. Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer. *Breast Edinb Scotl*. November 2015;24 Suppl 2:S26-35.
78. Zhang J, Yao L, Liu Y, Ouyang T, Li J, Wang T, u. a. Impact of the addition of carboplatin to anthracycline-taxane-based neoadjuvant chemotherapy on survival in BRCA1/2-mutated triple-negative breast cancer. *Int J Cancer*. 15. Februar 2021;148(4):941–9.
79. Tutt A, Tovey H, Cheang MCU, Kernaghan S, Kilburn L, Gazinska P, u. a. Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: the TNT Trial. *Nat Med*. Mai 2018;24(5):628–37.
80. Arun B, Bayraktar S, Liu DD, Gutierrez Barrera AM, Atchley D, Pusztai L, u. a. Response to neoadjuvant systemic therapy for breast cancer in BRCA mutation carriers and noncarriers: a single-institution experience. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1. Oktober 2011;29(28):3739–46.
81. Wunderle M, Gass P, Häberle L, Flesch VM, Rauh C, Bani MR, u. a. BRCA mutations and their influence on pathological complete response and prognosis in a clinical cohort of neoadjuvantly treated breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. August 2018;171(1):85–94.
82. Chapman-Davis E, Zhou ZN, Fields JC, Frey MK, Jordan B, Sapra KJ, u. a. Racial and Ethnic Disparities in Genetic Testing at a Hereditary Breast and Ovarian Cancer Center. *J Gen Intern Med*. Januar 2021;36(1):35–42.
83. Giaquinto AN, Sung H, Miller KD, Kramer JL, Newman LA, Minihan A, u. a. Breast Cancer Statistics, 2022. *CA Cancer J Clin*. November 2022;72(6):524–41.
84. Kong X, Liu Z, Cheng R, Sun L, Huang S, Fang Y, u. a. Variation in Breast Cancer Subtype Incidence and Distribution by Race/Ethnicity in the United States From 2010 to 2015. *JAMA Netw Open*. 1. Oktober 2020;3(10):e2020303.
85. Sung H, Wiese D, Jatoi I, Jemal A. State Variation in Racial and Ethnic Disparities in Incidence of Triple-Negative Breast Cancer Among US Women. *JAMA Oncol*. 1. Mai 2023;9(5):700–4.

8. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen herzlich bedanken, die durch ihre Unterstützung die Umsetzung dieser Arbeit ermöglicht haben. Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Olaf Ortmann für die Chance, diese Dissertation durchführen zu können. Ebenso danke ich meinem Betreuer und Doktorvater Herrn Prof. Stephan Seitz für seine fachkundige Betreuung, seine wertvollen Anregungen, seine stets sehr gute Erreichbarkeit und seine kontinuierliche Unterstützung während meiner gesamten Promotionszeit.

Zudem möchte ich meinen Eltern, meiner Schwester und meinem Opa danken, die mich während meines Studiums immer unterstützt haben.