

Aus dem Brustzentrum der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und
Geburtshilfe
der Ludwig-Maximilians-Universität München



***Tumor- und risikoadaptierte Individualisierung der
neoadjuvanten und post-neoadjuvanten Therapie bei
PatientInnen mit Mammakarzinom***

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Moritz Christian Dimpfl

aus

München

Jahr

2023

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Erster Gutachter: Frau Prof. Dr. med. Nadia Harbeck
Zweiter Gutachter: Frau Prof. Dr. med. Doris Mayr
Dritter Gutachter: Herr Priv. Doz. Dr. med. Oliver J. Stötzer

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Frau PD Dr. med. Rachel Würstlein
Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 17.07.2023

Affidavit



Eidesstattliche Versicherung

Dimpfl, Moritz Christian

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

„Tumor- und risikoadaptierte Individualisierung der neoadjuvanten und post-neoadjuvanten Therapie bei PatientInnen mit Mammakarzinom“

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Ulm, 29.12.2022
Ort, Datum

Moritz Dimpfl
Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand

Inhaltsverzeichnis

Affidavit	3
Inhaltsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
Publikationsliste	6
Ihr Beitrag zu den Veröffentlichungen	7
1.1 Beitrag zu Paper I	7
1.2 Beitrag zu Paper II	7
2. Einleitung	8
2.1 Hypothese.....	8
2.2 Epidemiologie und Ätiologie	8
2.3 Pathophysiologie und Prognose	9
2.4 Symptomatik und Diagnostik	10
2.5 Therapie des Mammakarzinoms und pathologische Komplettremission.....	12
2.6 Tumorheterogenität	16
2.6.1 Heterogenität der Tumorbiologie nach neoadjuvanter Chemotherapie und Prognose bei non-pCR	16
3. Zusammenfassung	19
4. Abstract	21
5. Paper I	23
6. Paper II	24
7. Literaturverzeichnis	25
Danksagung	28
Lebenslauf	Fehler! Textmarke nicht definiert.

Abkürzungsverzeichnis

NAC	neoadjuvante Chemotherapie
HR	Hormonrezeptor
ER	Östrogenrezeptor
PgR	Progesteronrezeptor
HER2	HER2neu
pCR	pathologische Komplettremission
non-pCR	keine pathologische Komplettremission
US	Ultrasound / Ultraschall
SOC	standard of care / Goldstandard
IHC	Immunhistochemie

Publikationsliste

Paper I

Hormone receptor and HER2 status switch in non-pCR breast cancer specimens after neoadjuvant therapy; Breast Care 2022;17:501–507 (1)

Moritz Dimpfl^a, Doris Mayr^b, Elisa Schmoeckel^b, Tom Degenhardt^a, Tanja K. Eggersmann^{a,c}, Nadia Harbeck^a, Rachel Wuerstlein^a

^a Breast Center and CCC Munich, Department of Obstetrics and Gynecology, LMU University Hospital, Munich, Germany

^b Institute of Pathology and CCC Munich, Ludwig-Maximilian-University, Munich, Germany

^c Department of Gynecological Endocrinology and Reproductive Medicine, University Hospital of Schleswig-Holstein, 25538 Luebeck, Germany

Paper II

The use of breast ultrasound for prediction of pathologic complete response in different subtypes of early breast cancer within the WSG- ADAPT subtrials; The Breast 59, (2021) 58-66 (2)

Monika Graeser^{a, b, c, *}, Nadia Harbeck^{a, d}, Oleg Gluz^{a, b, e}, Rachel Würstlein^{a, d}, Christine zu Eulenburg^a, Claudia Schumacher^f, Eva-Maria Grischke^g, Helmut Forstbauer^h, **Moritz Dimpfl**^d, Michael Braunⁱ, Matthias Christgen^j, Hans Heinrich Kreipe^j, Jochem Potenberg^k, Raquel von Schumann^b, Bahriye Aktas^{l, m}, Cornelia Kolberg-Liedtke^{l, n}, Sherko Kümmel^{a, n, o}, Ulrike Nitz^b

^a West German Study Group, Ludwig-Weber-Strasse 15, 41061, Moenchengladbach, Germany

^b Breast Center Niederrhein, Ev. Hospital Bethesda, Ludwig-Weber-Strasse 15, 41061, Moenchengladbach, Germany

^c Department of Gynecology, University Medical Center Hamburg, Martinistrasse 52, 20251, Hamburg, Germany

^d Breast Center, Department of Gynecology and Obstetrics and CCCLMU, LMU University Hospital, Marchioninistrasse 15, 81377, Munich, Germany

^e University Hospital Cologne, Kerpener Strasse 62, 50937, Cologne, Germany

^f Breast Center, St. Elisabeth Hospital, Werthmannstrasse 1, 50935, Cologne, Germany

^g Women's Clinic, University Clinics Tuebingen, Calwerstrasse 7, 72076, Tuebingen, Germany

^h Practice Network Troisdorf, Schlosstrasse 18, 53840, Troisdorf, Germany

ⁱ Breast Center, Rotkreuz Clinics Munich, Nymphenburger Strasse 163, 80634, Munich, Germany

^j Institute of Pathology, Medical School Hannover, Carl-Neuberg-Strasse 1, 30625, Hannover, Germany

^k Ev. Waldkrankenhaus Berlin, Stadtrandstrasse 555, 13589, Berlin, Germany

^l Women's Clinic, University Clinics Essen, Hufelandstrasse 55, 45147, Essen, Germany

^m Women's Clinic, University Clinics Leipzig, Liebigstrasse 20a, 04103, Leipzig, Germany

ⁿ University Hospital Charite, Humboldt University, Chariteplatz 1, 10117, Berlin, Germany

^o Breast Unit, Kliniken Essen-Mitte, Henricistrasse 92, 45136, Essen, Germany

Ihr Beitrag zu den Veröffentlichungen

1.1 Beitrag zu Paper I

Mein Beitrag zur Publikation unter dem Titel „Hormone receptor and HER2 status switch in non-pCR breast cancer specimens after neoadjuvant therapy“ (1), welche im Oktober 2022 im Journal „Breast Care“ publiziert wurde, erstreckt sich über einen Zeitraum von ca. 2,5 Jahren. Angefangen wurde das Projekt, welches u.a. zu dieser Publikation geführt hat, im Herbst 2019. Gemeinsam mit meinen Betreuerinnen Frau Prof. Dr. med. Harbeck, Frau PD Dr. med. Würstlein und Frau Prof. Dr. med. Mayr habe ich die Arbeitshypothese erstellt, eine Fragestellung formuliert, Ideen zur Datenakquise gesammelt und die Ziele des Projekts formuliert. Die Daten habe ich retrospektiv aus Tumorboardbeschlüssen der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des LMU Klinikums München, sowie aus Befunden des Pathologischen Instituts des LMU Klinikums München, für das definierte PatientInnenkollektiv erhoben. Die darauffolgende Interpretation und Auswertung der Daten erfolgte in enger Zusammenarbeit mit meinen Betreuerinnen. Vorläufige Daten konnten wir bei internationalen Kongressen als Poster (s.u.) vorstellen. Ich habe durch die Datenerhebung, die Auswertung und die Erstellung einen wesentlichen Beitrag zu unserem Poster geleistet, welches wir beim DHGO Jahreskongress 2020 vorstellen durften. Unser Poster wurde von der DGHO mit einem „Young Investigator Award“ ausgezeichnet. Weiterhin konnten wir beim San Antonio Breast Cancer Symposium 2020 ein Poster mit vorläufigen Daten präsentieren. Hier war ich neben der vorausgegangenen Datenerhebung und Datenauswertung für die Erstellung des Posters und dessen Präsentation zuständig. Anschließend habe ich enger Absprache mit meinen Betreuerinnen das im internationalen, multidisziplinären Journal „Breast Care“ publizierte Manuskript erstellt, die Korrekturen meiner Co-Autoren bearbeitet, die Überarbeitungen und Anforderungen der internationalen Reviewer überarbeitet und war für die Einhaltung der formellen Anforderungen verantwortlich.

1.2 Beitrag zu Paper II

Neoadjuvante Chemotherapie ist ein wesentlicher Bestandteil des Therapiekonzepts beim frühen Mammakarzinom. Das Ansprechen des Tumors auf die Therapie und das Erreichen einer pathologischen Komplettremission sind jedoch variabel, aber von großer prognostischer und potenziell therapeutischer Relevanz. Fragestellung dieser Arbeit war, ob PatientInnen mit einem erhöhten Risiko für eine non-pCR schon im Laufe der neoadjuvanten Chemotherapie sonographisch identifiziert werden können. Diese Hypothese haben wir in unserem Paper *“The use of breast ultrasound for prediction of pathologic complete response in different subtypes of early breast cancer within the WSG- ADAPT subtrials”* (2) bearbeitet. Meinen Beitrag zu dieser Publikation habe ich unter anderem durch Beteiligung an der Datenerhebung und Auswertung geleistet. Weiterhin war ich an der Erarbeitung und kritischen Überarbeitung des Manuskripts vor Einreichung im multidisziplinären, internationalen Journal „The Breast“ beteiligt.

2. Einleitung

2.1 Hypothese

Durch die Etablierung neoadjuvanter Chemotherapie beim Mammakarzinom wurde nicht nur erreicht, dass primär inoperable Befunde nach der Systemtherapie besser operativ versorgt werden können, sondern sie ermöglichte vor allem eine Bewertung des Therapieansprechens *in vivo*. Jedoch erreichen bei weitem nicht alle Tumoren nach neoadjuvanter Chemotherapie eine prognostisch günstige pathologische Komplettremission. Ziel dieser Arbeit war es, eine risikoadaptierte Differenzierung von PatientInnen unter oder nach neoadjuvanter Chemotherapie zu ermöglichen. Einerseits kann dies bereits im Laufe der neoadjuvanten Chemotherapie durch Bewertung des Therapieansprechens *in vivo* erfolgen. Zum anderen, analog zum leitliniengetreuen Vorgehen beim metastasierten Mammakarzinom, kann eine Erhebung des Biomarkerstatus am non-pCR Präparat zukünftig eine Anpassung der post-neoadjuvanten Therapie ermöglichen. Die beiden, im Rahmen dieses Projekts erfolgten Publikationen, zielen auf eine Individualisierung der Systemtherapie beim frühen Mammakarzinom ab. Für die risikoadaptierte, individualisierte Brustkrebstherapie ist es besonders vor dem Hintergrund der hohen Inzidenz des Mammakarzinoms klinisch von großer Tragweite, sowohl eine therapeutische Überbehandlung mit assoziierten Nebenwirkungen und entsprechendem Einfluss auf die Lebensqualität als auch eine therapeutische Unterversorgung zu vermeiden.

2.2 Epidemiologie und Ätiologie

Ungefähr 49,5 % der Weltbevölkerung sind weiblich, in der Altersgruppe über 60 Jahre steigt dieser Anteil weiter an. Das Mammakarzinom stellt die häufigste maligne Erkrankung der Frau dar. Die globale Inzidenz des Mammakarzinoms ist in den letzten Jahrzehnten stets gestiegen, beginnend mit 641.000 registrierten Fällen im Jahr 1980 bis zu über 1,6 Millionen registrierten Fällen im Jahr 2010 (3). Die Inzidenz des Mammakarzinoms variiert weltweit, höhere Inzidenzen sind in Ländern mit höherem Einkommen dokumentiert (92 per 100.000 Einwohner in Nordamerika vs. 27 per 100.000 Einwohner in Mittelfrika und im östlichen Asien). In Ländern mit hohem Einkommen wird Brustkrebs öfter in einem früheren Stadium diagnostiziert und ist damit mit einer vergleichsweise guten Prognose verknüpft. Die brustkrebsassoziierte Sterblichkeit ist in Ländern mit niedrigem bis mittlerem Einkommen, wie beispielsweise in sub-Sahara Afrika und in Entwicklungsländern in Asien, trotz der niedrigeren Inzidenz, höher, da die Erkrankung bei Erstdiagnose meist weiter fortgeschritten ist und der Zugang zu Therapie vergleichsweise eingeschränkt ist. Darüber hinaus haben Studien gezeigt, dass die Tumorbiologie zwischen verschiedenen Ethnizitäten variiert und damit u.a. eine Rolle bei der Mortalität spielt (3, 4). Beispielsweise haben afrikanische Frauen die höchste Rate an tripel negativen Mammakarzinomen, verglichen mit anderen ethnischen Gruppen (3). In Deutschland ist das Mammakarzinom mit zuletzt rund 70.000 Neuerkrankungen jährlich die häufigste maligne Erkrankung der Frau und macht damit etwa 30 % der malignen Neuerkrankungen der Frau aus. Allein in Deutschland sind 2018 ca. 18.500 Frauen an Brustkrebs gestorben (5). Die Sterblichkeitsrate variiert zwischen den Subgruppen des Mammakarzinoms, die höchste Sterblichkeitsrate haben PatientInnen mit HER2-positivem Mammakarzinom, gefolgt vom tripel negativen Mammakarzinom (TNBC), luminal A und luminal B Subtypen (3, 6).

Ungefähr 10 % der Brustkrebserkrankungen sind erblich bedingt und mit einer positiven Familienanamnese vergesellschaftet. Zu den bekanntesten, für das erblich bedingte Mammakarzinom verantwortlichen Mutationen gehört das BRCA1 und BRCA2 Gen. Physiologisch gehören sie zu den Tumorsuppressorgenen. Mutationen im BRCA1 Gen erhöhen das kumulative Risiko bis zum Alter von 80 Jahren an Brustkrebs zu erkranken auf 72 %, Mutationen im BRCA2 Gen auf 69 % (7). Next Generation Sequencing ermöglicht es uns heute auf weitere Genmutationen zu testen, die das erbliche Risiko für ein Mammakarzinom erhöhen; dazu gehören unter anderem ATM, CHEK2, PALB2, PTEN, STIK11 und TP53 (8).

Ein sehr wesentlicher Anteil der Ätiologie des Mammakarzinoms ist auf Lifestyle und Umweltfaktoren zurückzuführen. Es wird vermutet, dass ca. 20 % der weltweiten Neuerkrankungen auf veränderbare Risikofaktoren, dazu gehören Übergewicht, körperliche Inaktivität und Alkoholkonsum, zurückzuführen sind. Zu den übrigen relevanten Risikofaktoren gehören solche, die den hormonell aktiven Zeitraum verlängern; eine frühe Menarche, eine späte Menopause, sowie Kinderlosigkeit und keine/ kurze Stillzeit (3). Weitere Risikofaktoren für die Entwicklung eines Mammakarzinoms sind u.a. ein höheres Alter, sowie eine familiäre Krebsanamnese, Typ II Diabetes mellitus, Hyperthyreose, Thoraxbestrahlungen und ein höheres Alter bei der ersten Geburt (9).

2.3 Pathophysiologie und Prognose

Der exakte, brustkrebsverursachende Mechanismus ist nach wie vor nicht gänzlich verstanden und weiterhin Gegenstand aktueller Forschung. Auf Ebene der „cell of origin“ These zur Entstehung des Mammakarzinoms spielen sowohl das „Modell der klonalen Evolution“ als auch das „Modell der Krebsstammzelle“ eine bedeutende Rolle. Grundlage des klonalen Evolutionsmodells sind sich akkumulierende Mutationen, epigenetische Veränderung der Tumorzellen und letztendlich Überleben der „fittesten“ Zelle. Grundlage des Modells der „Krebs-Stammzelle“, ist eine Stammzelle, die für die Progression und Entstehung des Tumors verantwortlich gemacht werden kann (3, 10). Auf morphologischem Level führt ein Kontinuum von Läsionen und genetischen Modifikationen zur Entwicklung von einer physiologischen Drüsenzelle zur Krebszelle. Auf molekularer Ebene geht man heutzutage von zwei unterschiedlichen Pathways, die zu einem wesentlichen Teil für die Expression des Östrogenrezeptors, das Tumorgrading und die Tumorphiliferation verantwortlich sind, aus. Der „low-grade-like Pathway“ ist überwiegend mit der Expression von Genen, die zu einer Östrogenrezeptorexpression führen verknüpft. Der „high-grade-like Pathway“ ist durch die Expression von Genen, die der Regulation des Zellzyklus und der Zellproliferation dienen, charakterisiert (11). Mäßig differenzierte bis hochgradig entdifferenzierte Tumore, inklusive der HER2-positiven und TNBC Tumore, fallen in diese Gruppe (3, 12). Bei erblich bedingtem Mammakarzinom gehören folgende mutierte und/oder amplifizierte Gene, nachweisbar in Tumorzellen, zu den häufigsten: TP53 (41 % der Tumore), PIK3CA (30 %), MYC (20 %), PTEN (16 %), CCND1 (16 %), ERBB2 (13 %), FGFR1 (11 %) und GATA3 (10 %) (13). Diese Gene kodieren Modulatoren des Zell-Zyklus und werden entweder unterdrückt oder aktiviert und führen so zu verstärkter Proliferation und/oder verhindern Apoptose. Der überwiegende Teil dieser Mutation tritt jedoch sehr selten auf, sodass die Mehrzahl der Brustkrebserkrankungen auf sich akkumulierende, wenig penetrante Mutationen zurückzuführen ist. Auch epigenetische Veränderung spielen bei der Entstehung und Progression des Mammakarzinoms eine wesentliche Rolle. Diese Veränderungen sind jedoch prinzipiell reversibel und möglicherweise in Zukunft therapeutisch relevant (3).

Einer der wesentlichen Risikofaktoren für sporadisch entstehenden Brustkrebs ist die Hormonexposition. Östrogen gehört zu den wesentlichen Promotoren für Brustkrebs. Im Rahmen des Menstruationszyklus kommt es zu einem Missverhältnis zwischen Östrogen und Progesteron, dies fördert die Zellproliferation. Durch die repetitiven Menstruationszyklen kann es zu einer Akkumulation von DNA Schäden kommen, die zur Entwicklung von einer prä-malignen in eine maligne Zelle führen. Östrogen stimuliert das Zellwachstum und die Proliferation von Stromazellen, die die Krebsentwicklung begünstigen. Ein aktivierter Östrogenrezeptor kann die intrazelluläre Genexpression beeinflussen (3, 14) und somit auch Einfluss auf die Zellproliferation und das Zellüberleben nehmen (15). ERBB2 ist in 13-15 % der Mammakarzinome amplifiziert und führt zu einer Aktivierung des HER2 Pathways. HER2 gehört zur Familie der epidermalen Wachstumsfaktorrezeptoren, dessen Aktivierung durch Dimerisierung nach Bindung des passenden Liganden erfolgt, bisher konnte kein für HER2 spezifischer Ligand identifiziert werden. Die HER2 Signalkaskade aktiviert Zellproliferation, Zellüberleben, Metastasierung und Adhäsion über weitere Pathways (3). Der Hormonrezeptor- und HER2-Status haben einen relevanten Einfluss auf die Prognose der Erkrankung. Das Hormonrezeptor-positive Mammakarzinom ist der häufigste immunhistologische Subtyp (16). PatientInnen mit einem Luminal-A-like (HR+/HER2-) Tumor haben eine sehr gute Prognose. Nach 5 Jahren leben noch 98,1 %, nach 10 Jahren noch 91,6 % (17). HER2 positive (non-luminal) Tumoren, sowie tripel-negative Tumoren haben eine deutlich schlechtere Prognose, das relative 5-Jahres-Überleben beträgt 86,7 % bzw. 78,8 %.

2.4 Symptomatik und Diagnostik

Das frühe Mammakarzinom zeigt in der Regel keine spezifischen Symptome und kann daher meist nur durch routinemäßige bildgebende Verfahren entdeckt werden. Klinisch präsentiert sich das Mammakarzinom, besonders im fortgeschrittenen Stadium, durch strukturelle Veränderungen der Brust. Zu den möglichen Symptomen gehören tastbare, größenprogrediente Knoten, lokale Schmerzen, Einziehungen, blutige Sekretion, Größenveränderungen der Brust, Asymmetrie zur Gegenseite, sowie äußerliche Veränderungen der Haut und eine Vergrößerung der axillären oder supraklavikulären Lymphknoten. Im fortgeschrittenen Stadium ist eine durch Metastasierung bedingte Symptomatik, beispielsweise pathologische Frakturen, Leberinsuffizienzzeichen oder eine neurologische Beschwerden möglich.

Die Diagnostik des Mammakarzinoms besteht neben der (Familien-)Anamnese aus der klinischen Untersuchung, bildgebenden Verfahren und einer Probenentnahme (3). Ziel dieses „triple tests“ (18) ist es, vor jeglichem Behandlungsbeginn maligne Erkrankungen mit höchst möglicher Sicherheit von gutartigen oder physiologischen Veränderungen der weiblichen Brust zu differenzieren (3). Eine in den entwickelten Ländern etablierte Methode zur sekundären Prävention des Mammakarzinoms ist das Mammographie Screening. Die Mammographie ist die einzige Methode mit gesicherter Reduktion der Brustkrebsmortalität. Das Mammographie Screening ist in Deutschland Teil der gesetzlichen Krebsvorsorge, die Teilnahme daran soll hierzulande allen Frauen zwischen 50 und 69 Jahren empfohlen werden (19). Die Effektivität des Screenings ist altersabhängig und in der Altersgruppe von 50-69 Jahren am höchsten (3). Für die zum Mammographie Screening geladenen PatientInnen bedeutete die Teilnahme eine Reduktion des relativen Risikos für eine Brustkrebs assoziierte Mortalität von 20 %. Unter der Annahme, dass durch das Mammographiescreening maligne Läsionen frühzeitig erkannt werden, liegt der Benefit vor allem in weniger intensiven und weniger invasiven Behandlungen, beispielsweise durch niedrigere Mastektomieraten oder geringeren Bedarf an Chemotherapie. Es konnte gezeigt werden, dass

zusätzliche bildgebende Verfahren, wie beispielsweise die Sonographie, als Screening bei PatientInnen mit höherer Brustdichte die Brustkrebsdetektionsrate erhöht (20). Durch Ultraschall-screening Untersuchungen können bis zu 4,4 Tumore pro 1000 durchgeführter Untersuchungen, zusätzlich zu den durch die Mammographie entdeckten Tumorerkrankungen, erkannt werden (21). Ultraschalluntersuchung werden überwiegend als erster diagnostischer Schritt zur Abklärung lokaler Symptome eingesetzt, besonders bei jüngeren PatientInnen, aber auch zur sonographisch unterstützten Durchführung perkutaner Biopsien (3). Die histologische Abklärung von suspekten Befunden in der Brust oder in Lymphknoten soll vorzugsweise durch eine Stanz- oder Vakuumbiopsie erfolgen, die Steuerung der Biopsie soll mit Hilfe von Bildgebung erfolgen, die den Befund eindeutig darstellt. Bei vorliegendem Mikrokalk ohne begleitenden Herdbefund soll die stereotaktisch gesteuerte Vakuumbiopsie eingesetzt werden (19). PatientInnen mit einem durch z.B. nachgewiesene genetische Mutationen erhöhtem Erkrankungsrisiko als der Bevölkerungsdurchschnitt wird eine intensiviertere, risikoadaptierte Vorsorge empfohlen, die neben der Mammographie auch weitere diagnostische Möglichkeiten wie beispielsweise MRT-Untersuchungen umfassen kann (3).

Ein unverzichtbarer und in internationalen Leitlinien (9, 22, 23) entsprechend berücksichtigter Teil der Diagnostik des Mammakarzinoms ist die immunhistologische Aufarbeitung von Biopsien aus suspekten Arealen. Diese soll Informationen über den histologischen Tumortyp, entsprechend der WHO-Klassifikation, das Grading, den Hormonrezeptorstatus, den HER2 Status, sowie über die nodale Infiltration liefern. Der Ki67 dient der Bestimmung der Proliferationsrate und ermöglicht eine Einschätzung der Chemosensibilität. Ki67 ist jedoch nur für Therapieentscheidungen bei Hormonrezeptor-positiven/HER2-negativen Mammakarzinomen sinnvoll (3). Das Tumorigradung repräsentiert die Aggressivität des Tumors und ist auch bei anderen Tumorentitäten ein wichtiger prognostischer Marker. Das Tumorigradung wird anhand der Tubulusausbildung, Kernpolymorphie und der Mitoserate bestimmt. Anhand dessen werden G1 = gut differenzierte Tumore, von G2 = mäßig differenzierten Tumoren und G3 = schlecht differenzierten Tumoren unterschieden (19).

Die Bestimmung des Östrogen-, Progesteron und HER2 Rezeptor Status ist zum einen prognostisch relevant und zum anderen für die Therapieentscheidung unverzichtbar. Die Bestimmung dieser Marker soll schon an der Stanzbiopsie per Immunhistologie stattfinden. Die Bewertung als Östrogenrezeptor bzw. Progesteronrezeptor positiv erfordert mindestens 1 % positive Tumorzellkerne (3, 19) und folgt damit in Deutschland den Leitlinien der ASCO/CAP (24). Verschiedene wissenschaftliche Arbeiten (25-28) der letzten Jahre geben Hinweise darauf, dass Tumore mit niedriger Östrogenrezeptor-Positivität (1-9%) gesondert zu betrachten sind, da sie tumorbologisch und prognostisch den Östrogen-/Progesteronrezeptor negativen bzw. tripel-negativen Mammakarzinomen näherstehen (19). Der HER2-Rezeptor Status kann entsprechend der ASCO/CAP Leitlinie positiv, negativ oder indifferent sein. Dies wird überwiegend über immunhistologische Untersuchungen festgestellt, HER2-Positivität ist definiert als eine immunhistochemisch nachgewiesene Protein-Überexpression mit einem Score von 3+ oder eine vorzugsweise mittels In-situ-Hybridisierung (ISH) nachgewiesene Genamplifikation, falls die immunhistochemische Untersuchung ein indifferentes Ergebnis zeigt. Die S3 Leitlinie Mammakarzinom empfiehlt eine Wiederholung der HER2-Testung am Tumors nur in Einzelfällen, beispielsweise bei unklarem HER2-Status an der Stanzbiopsie, heterogenem HER2 Status an der Stanzbiopsie oder untypischen Konstellationen von Grading und histologischem Tumortyp (19). Diese histologischen Charakteristika des Tumors sind zu einem wesentlichen Teil therapiebestimmend (3)

Die intrinsischen Subtypen des Mammakarzinoms basieren auf Genexpressionsprofilen. Da deren Analyse im klinischen Alltag allerdings nicht realisierbar ist wird ein vereinfachter immunhistochemischer Algorithmus zur Unterscheidung der Subtypen verwendet (19). Nach der Publikation von Perou et al. (29) im Jahr 2000 werden im klinischen Alltag surrogate-Subtypen unterschieden: das tripel-negative Mammakarzinom (TNBC/basal-like), das HER2-positive Mammakarzinom (non-luminal), sowie der luminal-Subtyp, welcher weiter in Luminal-A und Luminal-B unterschieden wird (21) (3).

Aktuelle Studien konnten zeigen, dass eine weitere Differenzierung der bisher als HER2-negativ bezeichneten Tumoren in HER2-low (IHC1+ oder IHC2+ / ISH-negativ) und HER2-zero (HER2-zero/ IHC0) notwendig erscheint. Diese unterscheiden sich unter anderem in Hinblick auf die pCR-Rate und die Prognose der PatientInnen. Besonders vor dem Hintergrund neuer zielgerichteter Therapien wird diese Differenzierung zukünftig auch klinisch relevant sein (30, 31).

Tripel-negative Mammakarzinome sind Hormonrezeptor- und HER2-negativ. Sie machen ca. 10 % der Fälle bei Erstdiagnose aus und weisen höhere Rezidivraten, Fernmetastasierungsraten und ein schlechteres Gesamtüberleben als luminal-B-like Tumoren auf. Das relative 5-Jahresüberleben bei TNBC beträgt ca. 79 %. Luminal-A- und -B-Typen sind Hormonrezeptor-positiv und unterscheiden sich klinisch im Rezidiv- bzw. Metastasierungsrisiko. Luminal-A Tumoren sind ER und/oder PgR-positiv, HER2-negativ, sowie Ki67 niedrig. Luminal-B Tumoren werden in HER2-negativ und HER2-positiv unterschieden, jeweils durch ER- und/oder PgR-positiv charakterisiert. Der Ki67 ist hoch für Luminal-B/HER2-negativ, bzw. hoch oder niedrig für Luminal-B/HER2-positiv. Der non-luminale HER2-Typ zeichnet sich durch eine Überexpression von HER2-Rezeptoren und negative Östrogen- bzw. Progesteronrezeptoren aus (17, 19). Verglichen mit HER2-negativen Mammakarzinomen sind HER2-positive Mammakarzinome aggressiver und durch oft schlechtes Ansprechen auf Standard-Chemotherapie-Regime charakterisiert (32, 33). Die HER2-Überexpression führt zur Proliferation aggressiver Zellen, die ungünstige Tumorcharakteristika fördern und ohne eine HER2-zielgerichtete Therapie zu einem nachteiligen Langzeitüberleben führen (33).

Neben diesen histologischen Charakteristika ist die TNM Klassifikation, veröffentlicht durch das American Joint Committee on Cancer (AJCC) und die Union for International Cancer Control (UICC), die am weitesten verbreitete Klassifikation zur Beschreibung des Mammakarzinoms. Sie beschreibt die Größe des Primärtumors (T), die Ausbreitung in regionäre Lymphknoten (N), sowie die Fernmetastasierung (M). Durch Kombination der TNM-Klassifikation werden fünf Tumorstadien (I – IV) gebildet, die Informationen über das Ausmaß der lokalen Tumorausbreitung und eine mögliche Fernmetastasierung geben (3, 19).

2.5 Therapie des Mammakarzinoms und pathologische Komplettremission

Das Mammakarzinom im Frühstadium wird mittlerweile durch die Fortschritte in Forschung und Wissenschaft als eine prinzipiell heilbare Erkrankung betrachtet, etwa 80 % der PatientInnen haben heutzutage eine Chance auf dauerhafte Heilung (3). Die Therapie des invasiven Mammakarzinoms fußt hauptsächlich auf lokoregionärer- und Systemtherapie, welche zu einem wesentlichen Bestandteil von den histologischen und molekularen Charakteristika des Tumors, aber auch durch die Tumorlast und das Rezidivrisiko bestimmt werden. Unabhängig vom HER2-Status sollten alle PatientInnen mit einem Östrogen- oder Progesteron-positiven Mammakarzinom eine endokrine Therapie zur Blockade der Östrogenaktivität erhalten. Für PatientInnen mit Brustkrebs im

Frühstadium ist eine Operation, unabhängig von den molekularen Charakteristika, zur Entfernung des Tumors und immer mindestens des Sentinel-Lymphknotens der Goldstandard. Ziel des operativen Vorgehens ist oft die Brusterhaltung (34), nach neoadjuvanter Systemtherapie kann das Ausmaß des operativen Eingriffs auf die „neuen“ Tumorgrenzen reduziert werden (3, 35). Darüber hinaus ist die Ganzbrustbestrahlung ein elementarer Bestandteil bei jeder brusterhaltenden Therapie.

Eine Vielzahl von PatientInnen benötigt zur Vermeidung eines Rezidivs neben der operativen Therapie jedoch auch eine Form der Systemtherapie, die Applikation dieser kann vor (neoadjuvant) oder nach (adjuvant) einer Operation erfolgen (3).

Eine neoadjuvante Chemotherapie ist in folgenden Situationen indiziert: a) wenn die gleiche postoperative adjuvante Chemotherapie indiziert ist; b) um eine risikoadaptierte postoperative Therapie durchzuführen; c) beim inflammatorischen Mammakarzinom; d) bei inoperablem Mammakarzinom; e) mit dem Ziel der Brusterhaltung bei großen operablen Mammakarzinomen, die primär eine Mastektomie und adjuvante Chemotherapie erfordern (9). Die Dauer der präoperativen bzw. neoadjuvanten Therapie sollte 18-24 Wochen betragen (19). Die Überprüfung des Therapieansprechens soll mit regelmäßigen klinischen Untersuchungen, sonographischen Verlaufskontrollen, gegebenenfalls mit einer Mammographie oder MRT-Untersuchungen erfolgen (9). Gemeinsam mit der Patientin muss die Therapieverträglichkeit in regelmäßigen Abständen evaluiert werden, um therapieassoziierte Nebenwirkungen zu diagnostizieren und entsprechend zu behandeln. Die neoadjuvante Systemtherapie ermöglicht eine weitreichende Bewertung des Therapieansprechens *in vivo* und ermöglicht durch histologische Aufarbeitung der Biopsie und des OP-Präparats eine mehrfache Charakterisierung des Tumorgewebes (s. Abbildung 1).

Abbildung 1: neoadjuvante Systemtherapie

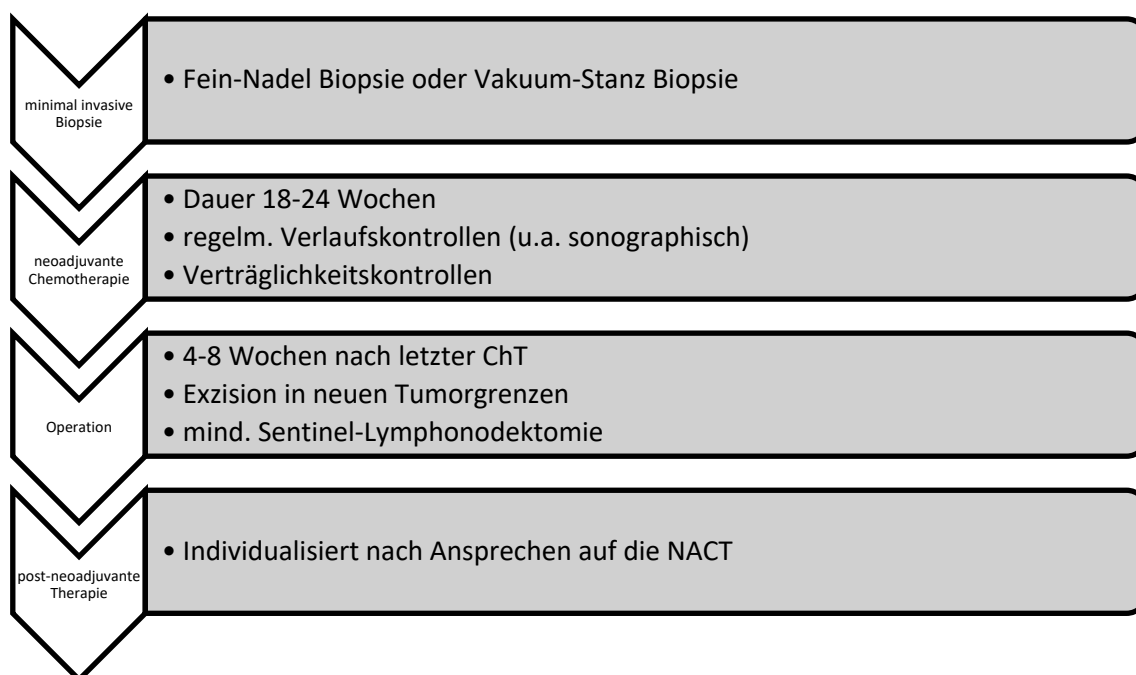
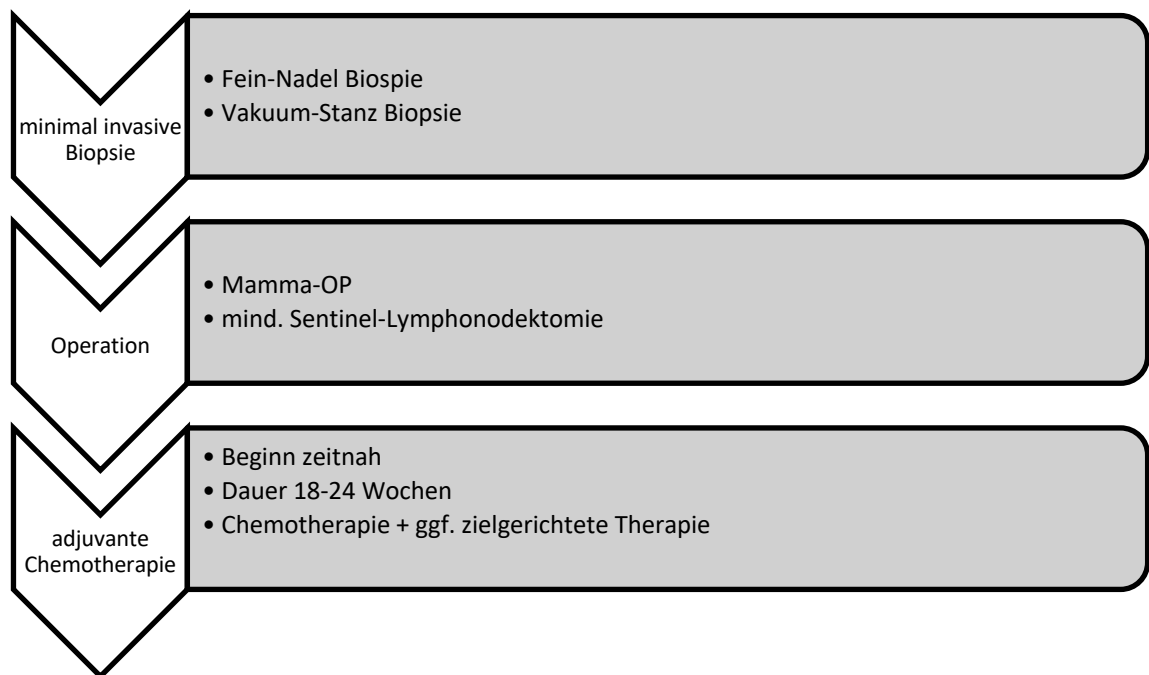


Abbildung 2: Adjuvante Systemtherapie



Rastogi et al. (36) konnten erstmals zeigen, dass die neoadjuvante Chemotherapie, verglichen mit einer adjuvanten Chemotherapie zu einem gleichwertigen Outcome führt. Die neoadjuvante Chemotherapie ist zu präferieren, wenn durch die Reduktion der Tumorgöße eine Operabilität von primär inoperablen Tumoren erreicht wird oder die Optionen für ein brusterhaltendes Verfahren verbessert werden. Zudem senkt die neoadjuvante Therapie die Rate an axillären Lymphonodektomien und ermöglicht eine Individualisierung der Therapie durch Bewertung des Therapieansprechens in vivo (3, 9). Für HER2-positive und tripel-negative Mammakarzinome ist die neoadjuvante Chemotherapie zum Goldstandard geworden (9). Standard Chemotherapieregime setzen sich aus sequenzieller Gabe eines Anthrazyklins (z. B. Epirubicin) simultan mit Cyclophosphamid, gefolgt von einem Taxan, zusammen. Optionale Schemata kombinieren Cyclophosphamid oder Carboplatin mit einem Taxan. Für HER2-positive Mammakarzinome (cT \geq 2-4 und/oder cN+) gehört neben der neoadjuvanten Chemotherapie eine neoadjuvante HER2-gerichtete Therapie bestehend aus Trastuzumab und Pertuzumab zum Goldstandard (9).

Die pathologische Komplettremission (pCR) wird durch das National Cancer Institute, eine dem amerikanischen Gesundheitsministerium zugeordnete Institution, als das Fehlen aller Hinweise auf Krebszellen in Gewebeproben aus Operationen oder Biopsien nach einer Strahlen- oder Chemotherapie definiert (37). Das Ansprechen auf die neoadjuvante Chemotherapie variiert jedoch in Abhängigkeit vom Surrogat-Subtyp. Cortazar et al. (38) konnten 2014 in einer Kohorte von mehr als 11.500 PatientInnen zeigen, dass eine pathologische Komplettremission, definiert als das Fehlen eines invasiven Tumorstests in Brust und Axilla (ypT0/is ypN0) nach neoadjuvanter Chemotherapie mit einem überlegenen Gesamtüberleben einhergeht und von der prognostischen Aussagekraft her anderen Definitionen einer pCR (ypT0/ypN0 oder ypT0/is) überlegen ist. Besonders für die aggressiveren Tumortypen, tripel-negativ und HER2-positiv, konnte ein überlegendes Outcome nach pathologischer Komplettremission nachgewiesen werden. Zu vergleichbaren Resultaten kamen auch Spring et al. im Jahr 2020 (39). Spring et al. (39) konnten über 27.000 PatientInnen in Ihre Metaanalyse einschließen, sie konnten für tripel-negative und HER2-positive Mammakarzinome die höchste pCR Rate und ein entsprechend relevant besseres event-

freies Überleben und Gesamtüberleben zeigen. Aufgrund des hohen prognostischen Stellenwerts einer pathologischen Komplettremission (40) empfiehlt u.a. die AGO Kommission Mamma eine neoadjuvante Applikation, sobald eine Chemotherapie indiziert ist (9). Weiterhin ermöglicht die neoadjuvante Systemtherapie eine auf das Ansprechen der neoadjuvanten Therapie angepasste Individualisierung der post-neoadjuvanten Therapie.

Die damit verbundene und für die klinische Versorgung von PatientInnen relevante Fragestellung ist, ob PatientInnen mit einer hohen Wahrscheinlichkeit für eine pCR schon im Laufe der neoadjuvanten Chemotherapie identifiziert werden können. Dies würde schon frühzeitig eine erste risikoadaptierte Differenzierung der PatientInnen und nachfolgend eine mögliche (De-)Eskalation der begonnenen Therapie ermöglichen.

Ziel unserer Arbeit (2)

The use of breast ultrasound for prediction of pathologic complete response in different subtypes of early breast cancer within the WSG- ADAPT subtrials

war es, zu erörtern, ob ein sonographisch festgestelltes Ansprechen auf die neoadjuvante Chemotherapie anhand der RECIST 1.1 Kriterien (41, 42) vor Therapiebeginn vs. drei Wochen nach Therapiebeginn / vs. 6 Wochen nach Therapiebeginn/ vs. Ende der neoadjuvanten Chemotherapie eine valide Vorhersage für das Erreichen einer pathologischen Komplettremission treffen kann. Diese Untersuchungen konnten zwischen Oktober 2012 und Dezember 2015 bei 845 PatientInnen an 58 Zentren in Deutschland im Rahmen der WSG-ADAPT Substudien (WSG-ADAPT HR+/HER2+: n = 372; WSG-ADAPT HR-/HER2-: n = 336; WSG-ADAPT HR-/HER2+: n = 134) durchgeführt werden. Wir konnten zeigen, dass in der Subgruppe mit einem HR-/HER2-Mammakarzinom 65 % eine pathologische Komplettremission erreichen, wenn sonographisch bereits 3 Wochen nach Therapiebeginn ein Ansprechen auf die Therapie nachgewiesen werden konnte (PPW 65 %, 95% KI 40,8% - 84,6%). Für die Subgruppe mit einem HR-/HER2+ Mammakarzinom konnten wir zeigen, dass sogar 69 % der PatientInnen eine pathologische Komplettremission erreichen, wenn drei Wochen nach Therapiebeginn ein Ansprechen auf die Therapie sonographisch festgestellt werden konnte (PPW 69 %, 95 % KI 49,2 % - 84,7 %). Dies ist besonders vor dem klinischen Hintergrund, dass für diese beiden Subgruppen eine neoadjuvante Chemotherapie als Goldstandard etabliert ist, von enormer Bedeutung. Ein wesentlicher Bestandteil einer chemotherapeutischen Behandlung ist auch das Management der durch die Toxizität der Therapeutika hervorgerufenen Nebenwirkungen. Bereits in der GeparSepto Studie konnte gezeigt werden, dass durch eine Reduktion der nab-Paclitaxel Dosierung Nebenwirkungen reduziert und die Therapiecompliance erhöht werden können, ohne dabei einen negativen Einfluss auf die pCR-Rate oder das invasive krankheitsfreie Überleben zu haben (43-45). In der Gruppe mit HR-/HER2- Mammakarzinomen konnten wir mit der sonographischen Verlaufskontrolle nach bereits drei Wochen einen negativ prädiktiven Wert für eine pCR von 75,4 % erarbeiten. Hierdurch könnte schon früh im Therapieverlauf ein PatientInnenkollektiv mit erhöhtem Risiko differenziert und eine Therapieeskalation diskutiert werden. Eine anhand des NPW noch bessere Risikostratifizierung kann für PatientInnen mit HR+/HER2+ Tumoren sechs Wochen nach Therapiebeginn getroffen werden. Hier konnten wir zeigen, dass PatientInnen, die sechs Wochen nach Beginn der NAT kein Therapieansprechen zeigten in 89 % der Fälle auch keine pathologische Komplettremission erreichen werden. Aufgrund der ohnehin niedrigeren pCR Rate in HR-positivem Tumoren (39) ist der Bedarf einer möglichst frühzeitigen Differenzierung von PatientInnen mit erhöhtem Risiko i.S. einer non-pCR umso größer.

Neben der operativen und Systemtherapie spielt bei PatientInnen mit Brustkrebs im Frühstadium die post-operative Strahlentherapie eine elementare Rolle zur Verbesserung des krankheitsfreien- und Gesamtüberleben. Die Rate lokoregionärer Rezidive kann dadurch indikations- und dosisabhängig um bis zu 75 % gesenkt werden (46).

2.6 Tumorheterogenität

Das Mammakarzinom stellt keineswegs eine homogene Erkrankung dar. Im Gegenteil, die histologischen und molekularen Charakteristika des Mammakarzinoms variieren zum einen zwischen PatientInnen (intertumor Heterogenität), dieser wird im Rahmen der klinischen Diagnostik durch histopathologische Klassifikationen Rechnung getragen. Die Bestimmung des Östrogen- und Progesteronrezeptors sowie des HER2 Status werden als für jede Patientin als individuelle, therapeutisch relevante Marker evaluiert. Darüber hinaus ist das Vorhandensein unterschiedlicher Zellpopulationen innerhalb eines Tumors (intratumor Heterogenität) unbestritten (47, 48). Aktuelle Empfehlungen zur histopathologischen Klassifikation des Mammakarzinoms ermöglichen einerseits eine maximale Adhärenz zu den verfügbaren therapeutischen Optionen, berücksichtigen dadurch die intratumor Heterogenität jedoch nur unzureichend (47). Intratumor Heterogenität kann sowohl als räumliche Variable (spatial Heterogenität), als auch als sich über einen Zeitraum verändernde Variable (temporale Heterogenität) betrachtet werden. Letztere kann, unter anderem, unter dem Selektionsdruck der Therapie hervorgerufen werden (47). Beim fortgeschrittenen Mammakarzinom fußt die Therapieempfehlung zu einem wesentlichen Teil auf den biologischen Eigenschaften der Tumormetastase/ des Rezidivs. Die Bestimmung der Tumorcharakteristika – Östrogenrezeptor, Progesteronrezeptor und HER2-Status - bei Metastasierung oder Rezidivkrankung ist zum diagnostischen Goldstandard geworden und in internationalen (22, 49) wie nationalen (9) Empfehlungen berücksichtigt. Hierdurch werden die sich ändernden Eigenschaften des Tumors im Laufe der Zeit berücksichtigt und eine riskoadaptierte, individualisierte Therapie ermöglicht.

2.6.1 Heterogenität der Tumorbiologie nach neoadjuvanter Chemotherapie und Prognose bei non-pCR

2015 haben Niikura et al. (50) an über 21.500 PatientInnen zeigen können, dass es im Rahmen einer neoadjuvanten Chemotherapie zu einem Wechsel des Hormonrezeptor und HER2-Status kommt. Über den Wechsel des Hormonrezeptor und HER2 Status nach neoadjuvanter Chemotherapie und dessen Effekt auf die Prognose der PatientInnen wurde 2019 von Li et al. (51) eine Meta-Analyse mit mehr als 2800 eingeschlossenen PatientInnen veröffentlicht. In den acht von Ihnen eingeschlossenen Arbeiten, die zwischen 2007 und 2017 veröffentlicht wurden, war das mediane oder mittlere Follow-Up mit 3,0 bis 7,2 Jahren angegeben. Die durch die neoadjuvante Chemotherapie hervorgerufene Wechselrate der gesamten Kohorte wird für den Hormonrezeptor mit 19,29 % angegeben, für den HER2 Status mit 11,76 %. Sie konnten zeigen, dass ein Wechsel des Hormonrezeptorstatus von positiv zu negativ im Vergleich zur Biopsie vor Therapiebeginn mit einem kürzeren krankheitsfreien und Gesamtüberleben assoziiert ist, verglichen mit PatientInnen, die auch im non-pCR Präparat einen Hormonrezeptor positiven Tumor hatten. PatientInnen mit Wechsel des HR-Status von negativ zu positiv erreichten ein besseres Gesamtüberleben als PatientInnen, die auch im non-pCR HR-negativ blieben. Für PatientInnen mit einem Wechsel des HER2 Status von positiv zu negativ im non-pCR Präparat konnten Li et al. (51) ein signifikant nachteiligeres krankheitsfreies Überleben, verglichen zu HER2-positiv → HER2-positiv, zeigen.

Über die prognostische Relevanz eines Biomarkerwechsels im non-pCR Präparat besteht bisher jedoch keine endgültige Einigkeit. Beispielsweise konnten Lim et al. (52) durch einen Wechsel des HER2 Status keinen Nachteil für das Gesamtüberleben oder das rezidivfreie Überleben feststellen. Jedoch konnten Wang et al. (53) zeigen, dass PatientInnen mit einem Wechsel von HER2-positiv zu HER2-negativ ein höheres Rezidivrisiko aufweisen, zu vergleichbaren Ergebnissen kommen auch Guarneri et al. (54). Die aktuellen Therapieempfehlungen für das frühe Mammakarzinom basieren auf den histologischen und molekularen Charakteristika des Primärtumors, molekulare Unterschiede zwischen disseminierten Tumorzellen und der Primärerkrankung können den Therapieerfolg und das Überleben jedoch negativ beeinflussen. Genomische Heterogenität und therapieinduzierte Veränderungen beim metastasierten Mammakarzinom zeigen, warum Biomarker, die ausschließlich vom Primärtumor bestimmt worden sind, nicht ausreichend informativ für die Prädiktion der Therapieantwort sein können. Die Durchführung multipler Biopsien unterschiedlicher Lokalisation im Therapieverlauf zur Erstellung genomischer Profile des Tumors können die Grundlage für eine individualisierte, tumoradaptierte Therapie darstellen (48).

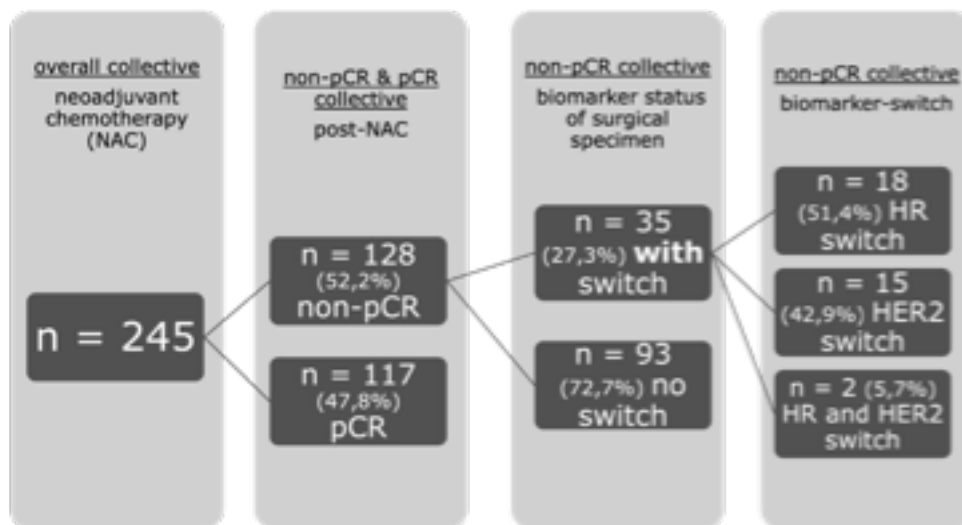
Ziel unserer Arbeit (1)

Hormone receptor and HER2 status switch in non-pCR breast cancer specimens after neoadjuvant therapy

war es, Tumoren zu identifizieren, die auch unter modernster, anthrazyklin- und taxan-haltiger, sowie zielgerichteter neoadjuvanter Chemotherapie keine pathologische Komplettremission erreichten und im non-pCR Präparat einen anderen Hormonrezeptor oder HER2 Status aufweisen als im Primärtumor. Anders als beim fortgeschrittenen Mammakarzinom gehört die Erhebung des Biomarkerstatus am non-pCR Präparat bisher nicht zum Goldstandard und ist unter anderem durch die Empfehlungen der AGO nur als „optional“ eingestuft (9).

Wir konnten zwischen Januar 2016 und Dezember 2019 insgesamt 245 PatientInnen unter neoadjuvanter Chemotherapie beim frühen Mammakarzinom in unsere Analyse einschließen. Bei 52 % der eingeschlossenen PatientInnen konnte eine non-pCR nach mindestens 18 Wochen neoadjuvanter Behandlung festgestellt werden. Die pathologische Komplettremission war definiert als kein invasiver Tumorrest in Brust und Lymphknoten (ypT0/is ypN0). Bei 27 % der PatientInnen ohne pathologische Komplettremission konnte ein im Vergleich zur Stanzbiopsie veränderter Hormonrezeptor und/oder HER2-Status festgestellt werden. Sowohl beim Wechsel des Hormonrezeptorstatus als auch beim Wechsel des HER2 Status kam es überwiegend zu einem Wechsel von positiv → negativ. Abbildung 3 gibt einen Überblick über das Studienkollektiv, die non-pCR Fälle, sowie den Wechsel des Hormonrezeptor und HER2-Status.

Abbildung 3: Übersicht über das Studienkollektiv



Darüber hinaus konnten wir bei weiteren 11,7 % der non-pCR Fällen ein Wechsel von HER2-zero bei Erstdiagnose zu HER2-low (IHC 0 → IHC1+ oder IHC2+/in-situ Hybridisierung negativ) im non-pCR Präparat feststellen. Denkert et al. (30) konnten in Ihrer Arbeit zur Identifizierung eines neuen Subtypen des Mammakarzinoms über 2000 PatientInnen einschließen, die zwischen 2012 und 2019 eine neoadjuvante Chemotherapie ohne HER2 gerichtete Therapie erhalten haben. Sie konnten zeigen, dass eine Differenzierung zwischen HER2-zero und HER2-low von großer klinischer Relevanz ist, da die beiden Subgruppen unterschiedliche Charakteristika bezüglich der pCR-Rate, der klinisch-pathologischen Eigenschaften, sowie des Gesamtüberlebens aufweisen. Durch moderne therapeutische Möglichkeiten, z.B. im Sinne von Antibody-drug conjugates, ergibt sich besonders für PatientInnen mit non-pCR eine Möglichkeit zur individuellen und risikoadaptierten Therapie-Eskalation.

Grundlage der risikoadaptierten Therapieindividualisierung bei ausbleibender pathologischer Komplettremission ist die standardisierte Erhebung des Hormonrezeptor und HER2-Status am non-pCR Präparat. Bisher ist dies optional und hat für das frühe Mammakarzinom noch keinen Einzug in die deutsche S3-Leitlinie Mammakarzinom (19) oder in die aktuellen Empfehlung der Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft gynäkologische Onkologie (9) erhalten.

3. Zusammenfassung

Die moderne Onkologie hat sich in den letzten Jahrzehnten von einem „one therapy fits all“ Ansatz zu einer maßgeschneiderten und risikoadaptierten Individualmedizin gewandelt. Beim Mammakarzinom, der häufigsten malignen Erkrankung der Frau, hat dies dazu geführt, dass das frühe Mammakarzinom als eine heilbare Erkrankung betrachtet werden kann. Ein besonderer Benefit der modernen Diagnostik und zielgerichteten Therapie ist die Differenzierung von PatientInnen mit unterschiedlichen, Mammakarzinom-spezifischen Risiken. Diese Differenzierung basiert primär auf mittlerweile nicht mehr wegzudenkenden Klassifikationen, wie beispielweise der TNM-Klassifikation, des Gradings, sowie der Zuordnung zu Surrogatsubtypen anhand des immunhistologischen Profils des Primärtumors. Der aktuelle Trend zu personalisierter und dem individuellen Risiko angepasster onkologischer Therapie wird mit der Erforschung spezifischer Therapietargets und der noch genaueren Differenzierung von PatientInnen mit erhöhtem tumorassoziiertem Risiko auch zukünftig eine herausragende Rolle spielen.

Ziel dieser Arbeit war es einerseits, durch die Bewertung des *in vivo* Therapieansprechens PatientInnen zu identifizieren, die mit einer hohen Wahrscheinlichkeit eine pathologische Komplettremission erreichen und damit eine günstigere onkologische Prognose haben. Zum anderen gilt es aber besonders, PatientInnen zu identifizieren, die trotz der weitreichenden therapeutischen Maßnahmen einem deutlich erhöhten tumorassoziierten Risiko ausgesetzt sind, beispielsweise durch sich ändernde tumorbiologische Eigenschaften oder Entwicklung therapeutischer Resistenzen, die sich klinisch u.a. mit Tumorwachstum unter Therapie manifestieren und damit einen Wechsel der Systemtherapie bzw. eine Therapieeskalation benötigen.

In unserer Arbeit

The use of breast ultrasound for prediction of pathologic complete response in different subtypes of early breast cancer within the WSG-ADAPT subtrials (2)

konnten wir zeigen, dass besonders für PatientInnen mit HR-negativem/HER2-negativem und HR-negativem/HER2-positiven frühem Mammakarzinom schon drei Wochen nach Beginn der neoadjuvanten Chemotherapie durch Brustultraschall in ca. 2/3 der Fälle (65 % bzw. 69 %) eine statistisch verlässliche Aussage zum Erreichen der prognostisch relevanten pathologischen Komplettremission getroffen werden kann. Hierdurch können potenziell PatientInnen identifiziert werden, bei denen durch Reduktion der Chemotherapie Dosis die Therapiecompliance erhöht und therapieassoziierte Nebenwirkungen reduziert werden können. Klinisch ebenso relevant ist es, PatientInnen zu identifizieren, deren Primärtumor nicht auf die neoadjuvante Chemotherapie anspricht. Wir konnten zeigen, dass bei 75,4 % der PatientInnen ohne sonographisch nachweisbares Tumoransprechen nach 3 Wochen neoadjuvanter Therapie keine pathologische Komplettremission erreicht wird. Zukünftig wäre dies auf der anderen Seite eine kostengünstige Möglichkeit um HR-negative/HER2-negative PatientInnen zu identifizieren, die durch eine Eskalation der Therapie höhere pCR Raten erreichen können. Dies wäre prognostisch von großer Bedeutung. Zukünftige Studien werden zeigen müssen, ob eine Therapie-Individualisierung auf Grundlage der sonographischen Befunde im Rahmen der neoadjuvanten Therapie realisierbar ist.

Weiterhin konnten wir in unserer Arbeit

Hormone receptor and HER2 status switch in non-pCR breast cancer specimens after neoadjuvant therapy (1)

zeigen, dass das Mammakarzinom besonders unter dem therapeutischen Druck einer neoadjuvanten Chemotherapie eine dynamische Erkrankung darstellt. Wir konnten zeigen, dass es bei über $\frac{1}{4}$ der PatientInnen, die nach neoadjuvanter Chemotherapie keine pathologische Komplettremission erreichten, zu einem Wechsel der tumorspezifischen Biomarker am OP-Präparat, verglichen mit der Biopsie bei Erstdiagnose, gekommen ist. Über den prognostischen Wert sich ändernder tumorbiologischer Charakteristika herrscht bisher keine Einigkeit. Der wesentliche Schritt zur Beantwortung dieser noch offenen Frage liegt in der flächendeckenden Diagnostik des immunhistologischen Präparats im Falle einer non-pCR nach moderner neoadjuvanter Chemotherapie. Weiterhin stellt die post-neoadjuvante Therapie eine besondere Option dar, das Therapiekonzept, und damit zu einem wesentlichen Teil die Prognose der PatientInnen, zu individualisieren und zu optimieren. Analog zu den Empfehlungen beim metastasierten Mammakarzinom liegt die Vermutung nahe, dass auch im Falle einer non-pCR die Erhebung des Biomarkerstatus am verbliebenen Tumorgewebe therapiebestimmend für die post-neoadjuvante Situation sein können. Zukünftige Studien müssen zeigen, ob die Individualisierung der Therapie anhand des Biomarkerstatus am non-pCR Präparat einem ausschließlichen Therapiekonzept auf Basis der Biomarker am Primärtumor überlegen ist.

Entsprechende therapeutische Konsequenzen im Sinne einer frühzeitigen Therapie De-Eskalation und damit verbundener Reduktion therapiebedingter Nebenwirkungen sind für die individuelle Patientin von ebenso großer Tragweite, wie eine Therapie Eskalation mangels Therapieansprechen bzw. im Rahmen der post-neoadjuvanten Therapie ein bestmögliches onkologisches Ergebnis erzielen kann. Ziel der modernen, individualisierten onkologischen Therapie muss es sein, nicht nur Übertherapie mit entsprechenden Nebenwirkungen zu vermeiden, sondern ganz besonders eine Untertherapie bei PatientInnen mit gesteigertem, krankheitsassoziiertem Risiko zu verhindern. Zukünftige wissenschaftliche Arbeiten müssen zeigen, inwiefern sich dynamische Anpassungen des Therapiekonzepts unter ständiger Kontrolle des Therapieerfolgs auf das onkologische Ergebnis projizieren, verglichen zu dem aktuell dominierendem Therapiekonzept auf Grundlage der Tumorcharakteristika des Primärtumors.

4. Abstract

During the last decade, modern oncology has switched from a “one therapy fits all” to a risk-tailored and individualized medicine. For breast cancer, the most common malignancy in women worldwide, this has led to early breast cancer nowadays being seen as a curable disease. A great benefit of modern diagnostic options and targeted therapies is the differentiation between breast cancer patients at different disease-related risk situations, e.g. regarding recurrence. This differentiation is mainly based on worldwide used classification systems, like the TNM-classification, grading, as well as surrogate-subtyping based on the immunohistological profile of the primary disease. The advancement towards personalized, risk-tailored oncologic therapy will surely continue due to the development of targeted therapies and the specific identification of patients with an increased tumor-associated risk.

The aim of this thesis was on the one hand to identify patients with a high chance for a pathologic complete response with *in vivo* evaluation of therapeutic response and therefore a high chance for a favorable prognosis. On the other hand, there is a major need to identify patients at increased oncologic risk, even though they receive state-of-the-art systemic therapy. Tumors may develop therapeutic resistance or change biological characteristics, leading to a progredient oncologic disease. These patients are therefore in need of a switch of the systemic therapy, regularly leading to therapeutic escalation.

With the publication

The use of breast ultrasound for prediction of pathologic complete response in different subtypes of early breast cancer within the WSG-ADAPT subtrials (2)

we were able to show that especially for patients with HR-negative/HER2-negative or HR-negative/HER2-positive early breast cancer, ultrasound allows the prediction of pathological complete response is statistically reliable for approximately 2/3 of patients (65 % and 69 % respectively) as early as three weeks into neoadjuvant therapy. This may enable the identification of patients, who could benefit from a dose reduction of systemic therapy to enhance therapeutic compliance and reduce therapy-associated side effects. Moreover, it is of major importance to identify patients who do not have good tumor response to therapy. We were able to demonstrate that in 75,4 % of patients who do not show sonographic response to therapy after three weeks of NACT, no pathologic complete response will be reached. This might be an easy-to-handle future possibility to identify HR-negative/HER2-negative patients, who could potentially benefit from an early therapeutic escalation to reach higher pCR rates. This would have a major impact on prognosis. Future studies need to demonstrate whether individualization of neoadjuvant therapy based on the sonographic findings is feasible.

Furthermore, our publication

Hormone receptor and HER2 status switch in non-pCR breast cancer specimens after neoadjuvant therapy (1)

showed, that breast cancer, especially if treated by neoadjuvant chemotherapy, is a very heterogeneous disease. We were able to show, that in more than ¼ of tumors not achieving a pCR, a switch of tumor specific biomarkers on the surgical specimen, compared to the status at initial diagnosis, appeared. For now, there is no consensus regarding the prognostic value of switched biomarkers after neoadjuvant chemotherapy. The basis for further knowledge regarding a switched biomarker status after neoadjuvant chemotherapy would be comprehensive immunohistological diagnostics of the non-pCR specimen. Besides diagnostics, post-neoadjuvant therapy

is a key feature to tailor risk-adapted therapeutic concepts. In analogy to the recommendations for metastatic breast cancer, it seems reasonable to assume that in case of non-pCR, the biomarker status of the residual tumor tissue may be therapy-determining for the post-neoadjuvant therapy. Future studies need to show whether individualization of therapy based on the biomarker status of the non-pCR specimen is superior to the therapy approach solely based on the biomarker status at initial diagnosis.

Therapy de-escalation and therefore reduction of therapy-associated side-effects are of major importance for the individual patient and potentially substantially increase the quality of life. Moreover, therapeutic escalation of the post-neoadjuvant phase may enable the best possible outcome. The major aim of modern, individualized oncology is not only to prevent overtreatment, associated with severe side-effects, but also, to prevent undertreatment, which, especially for patients with an increased risk, could result in an inferior long-term prognosis. Future scientific research needs to demonstrate, whether dynamic adaptation of oncologic therapy based on recurrent disease-specific examinations is superior for the overall therapeutic success, compared to the current therapeutic concept, solely based on tumor characteristics at initial diagnosis.

5. Paper I

Dimpfl M, Mayr D, Schmoeckel E, Degenhardt T, Eggersmann TK, Harbeck N, Wuerstlein R.

Hormone Receptor and HER2 Status Switch in Non-pCR Breast Cancer Specimens after Neoadjuvant Therapy. *Breast Care (Basel)*. 2022 Oct;17(5):501-507. doi: 10.1159/000524698. Epub 2022 Apr 27. PMID: 36684405; PMCID: PMC9851067.

6. Paper II

Graeser M, Harbeck N, Gluz O, Würstlein R, Zu Eulenburg C, Schumacher C, Grischke EM, Forstbauer H, Dimpfl M, Braun M, Christgen M, Kreipe HH, Potenberg J, von Schumann R, Aktas B, Kolberg-Liedtke C, Kümmel S, Nitz U

The use of breast ultrasound for prediction of pathologic complete response in different subtypes of early breast cancer within the WSG-ADAPT subtrials. *Breast*. 2021 Oct;59:58-66. doi: 10.1016/j.breast.2021.06.001. Epub 2021 Jun 14. PMID: 34166854; PMCID: PMC8239457.

7. Literaturverzeichnis

1. Dimpfl M, Mayr D, Schmoeckel E, Degenhardt T, Eggersmann TK, Harbeck N, et al. Hormone Receptor and HER2 Status Switch in Non-pCR Breast Cancer Specimens after Neoadjuvant Therapy. *Breast Care*. 2022.
2. Graeser M, Harbeck N, Gluz O, Wurstlein R, Zu Eulenburg C, Schumacher C, et al. The use of breast ultrasound for prediction of pathologic complete response in different subtypes of early breast cancer within the WSG-ADAPT subtrials. *Breast*. 2021;59:58-66.
3. Harbeck N, Penault-Llorca F, Cortes J, Gnant M, Houssami N, Poortmans P, et al. Breast cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):66.
4. Wong FY, Tham WY, Nei WL, Lim C, Miao H. Age exerts a continuous effect in the outcomes of Asian breast cancer patients treated with breast-conserving therapy. *Cancer Commun (Lond)*. 2018;38(1):39.
5. Robert Koch Institut ZfK. Krebs in Deutschland für 2017/2018, abgerufen 27.03.2022.
6. Ren JX, Gong Y, Ling H, Hu X, Shao ZM. Racial/ethnic differences in the outcomes of patients with metastatic breast cancer: contributions of demographic, socioeconomic, tumor and metastatic characteristics. *Breast Cancer Res Treat*. 2019;173(1):225-37.
7. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips KA, Mooij TM, Roos-Blom MJ, et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA*. 2017;317(23):2402-16.
8. Taylor A, Brady AF, Frayling IM, Hanson H, Tischkowitz M, Turnbull C, et al. Consensus for genes to be included on cancer panel tests offered by UK genetics services: guidelines of the UK Cancer Genetics Group. *J Med Genet*. 2018;55(6):372-7.
9. AGO Breast Committee. Diagnosis and Treatment of Patients with Primary and Metastatic Breast Cancer. Recommendations 2022. www.ago-online.de. 2022.
10. Bombonati A, Sgroi DC. The molecular pathology of breast cancer progression. *J Pathol*. 2011;223(2):307-17.
11. Ellis MJ, Ding L, Shen D, Luo J, Suman VJ, Wallis JW, et al. Whole-genome analysis informs breast cancer response to aromatase inhibition. *Nature*. 2012;486(7403):353-60.
12. Lopez-Garcia MA, Geyer FC, Lacroix-Triki M, Marchio C, Reis-Filho JS. Breast cancer precursors revisited: molecular features and progression pathways. *Histopathology*. 2010;57(2):171-92.
13. Nik-Zainal S, Davies H, Staaf J, Ramakrishna M, Glodzik D, Zou X, et al. Landscape of somatic mutations in 560 breast cancer whole-genome sequences. *Nature*. 2016;534(7605):47-54.
14. Williams C, Lin CY. Oestrogen receptors in breast cancer: basic mechanisms and clinical implications. *Ecancermedalscience*. 2013;7:370.
15. Levin ER, Pietras RJ. Estrogen receptors outside the nucleus in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;108(3):351-61.
16. Howlader N, Altekruse SF, Li CI, Chen VW, Clarke CA, Ries LA, et al. US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106(5).
17. Lüfter MUNHCTD. Colloquium Senologie 2021/2022. 2021.
18. Irwig L, Macaskill P, Houssami N. Evidence relevant to the investigation of breast symptoms: the triple test. *Breast*. 2002;11(3):215-20.
19. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.3, 2021 AWMF Registernummer: 032-045OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/> (abgerufen am: 07.12.2021). 2021.

20. Melnikow J, Fenton JJ, Whitlock EP, Miglioretti DL, Weyrich MS, Thompson JH, et al. Supplemental Screening for Breast Cancer in Women With Dense Breasts: A Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2016;164(4):268-78.
21. Loibl S, Poortmans P, Morrow M, Denkert C, Curigliano G. Breast cancer. *Lancet.* 2021;397(10286):1750-69.
22. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Breast Cancer, Version 1.2022 (archived 07.12.2021). 2021.
23. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2019;30(8):1194-220.
24. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S, et al. American Society of Clinical Oncology/College Of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(16):2784-95.
25. Sanford RA, Song J, Gutierrez-Barrera AM, Profato J, Woodson A, Litton JK, et al. High incidence of germline BRCA mutation in patients with ER low-positive/PR low-positive/HER-2 neu negative tumors. *Cancer.* 2015;121(19):3422-7.
26. Prabhu JS, Korlimarla A, Desai K, Alexander A, Raghavan R, Anupama C, et al. A Majority of Low (1-10%) ER Positive Breast Cancers Behave Like Hormone Receptor Negative Tumors. *J Cancer.* 2014;5(2):156-65.
27. Iwamoto T, Booser D, Valero V, Murray JL, Koenig K, Esteva FJ, et al. Estrogen receptor (ER) mRNA and ER-related gene expression in breast cancers that are 1% to 10% ER-positive by immunohistochemistry. *J Clin Oncol.* 2012;30(7):729-34.
28. Deyarmin B, Kane JL, Valente AL, van Laar R, Gallagher C, Shriver CD, et al. Effect of ASCO/CAP guidelines for determining ER status on molecular subtype. *Ann Surg Oncol.* 2013;20(1):87-93.
29. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 2000;406(6797):747-52.
30. Denkert C, Seither F, Schneeweiss A, Link T, Blohmer JU, Just M, et al. Clinical and molecular characteristics of HER2-low-positive breast cancer: pooled analysis of individual patient data from four prospective, neoadjuvant clinical trials. *Lancet Oncol.* 2021;22(8):1151-61.
31. Modi S, Jacot W, Yamashita T, Sohn J, Vidal M, Tokunaga E, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2022;387(1):9-20.
32. Li X, Yang C, Wan H, Zhang G, Feng J, Zhang L, et al. Discovery and development of pyrotinib: A novel irreversible EGFR/HER2 dual tyrosine kinase inhibitor with favorable safety profiles for the treatment of breast cancer. *Eur J Pharm Sci.* 2017;110:51-61.
33. Wang J, Xu B. Targeted therapeutic options and future perspectives for HER2-positive breast cancer. *Signal Transduct Target Ther.* 2019;4:34.
34. McLaughlin SA. Surgical management of the breast: breast conservation therapy and mastectomy. *Surg Clin North Am.* 2013;93(2):411-28.
35. Buchholz TA, Mittendorf EA, Hunt KK. Surgical Considerations After Neoadjuvant Chemotherapy: Breast Conservation Therapy. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2015;2015(51):11-4.
36. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, Geyer CE, Kahlenberg MS, Robidoux A, et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol.* 2008;26(5):778-85.
37. National Cancer Institute, NCI Dictionaries, Zugriff 14.09.2022.
38. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet.* 2014;384(9938):164-72.

39. Spring LM, Fell G, Arfe A, Sharma C, Greenup R, Reynolds KL, et al. Pathologic Complete Response after Neoadjuvant Chemotherapy and Impact on Breast Cancer Recurrence and Survival: A Comprehensive Meta-analysis. *Clin Cancer Res*. 2020;26(12):2838-48.
40. von Minckwitz G, Untch M, Blohmer J-U, Costa SD, Eidtmann H, Fasching PA, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(15):1796-804.
41. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228-47.
42. Semiglazov V. RECIST for Response (Clinical and Imaging) in Neoadjuvant Clinical Trials in Operable Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2015;2015(51):21-3.
43. Furlanetto J, Jackisch C, Untch M, Schneeweiss A, Schmatloch S, Aktas B, et al. Efficacy and safety of nab-paclitaxel 125 mg/m² and nab-paclitaxel 150 mg/m² compared to paclitaxel in early high-risk breast cancer. Results from the neoadjuvant randomized GeparSepto study (GBG 69). *Breast Cancer Res Treat*. 2017;163(3):495-506.
44. Untch M, Jackisch C, Schneeweiss A, Schmatloch S, Aktas B, Denkert C, et al. NAB-Paclitaxel Improves Disease-Free Survival in Early Breast Cancer: GBG 69-GeparSepto. *J Clin Oncol*. 2019;37(25):2226-34.
45. Untch M, Jackisch C, Schneeweiss A, Conrad B, Aktas B, Denkert C, et al. Nab-paclitaxel versus solvent-based paclitaxel in neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer (GeparSepto-GBG 69): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(3):345-56.
46. Bartelink H, Maingon P, Poortmans P, Weltens C, Fourquet A, Jager J, et al. Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(1):47-56.
47. Turashvili G, Brogi E. Tumor Heterogeneity in Breast Cancer. *Front Med (Lausanne)*. 2017;4:227.
48. Ellsworth RE, Blackburn HL, Shriver CD, Soon-Shiong P, Ellsworth DL. Molecular heterogeneity in breast cancer: State of the science and implications for patient care. *Semin Cell Dev Biol*. 2017;64:65-72.
49. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro MS, Andre F, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5)(dagger). *Ann Oncol*. 2020.
50. Niikura N, Tomotaki A, Miyata H. Changes in tumor expression of HER2 and hormone receptors status after neoadjuvant chemotherapy in 21 755 patients from the, Japanese breast cancer registry. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2015;27.
51. Li C, Fan H, Xiang Q, Xu L, Zhang Z, Liu Q, et al. Prognostic value of receptor status conversion following neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2019;178(3):497-504.
52. Lim SK, Lee MH, Park IH, You JY, Nam BH, Kim BN, et al. Impact of Molecular Subtype Conversion of Breast Cancers after Neoadjuvant Chemotherapy on Clinical Outcome. *Cancer Res Treat*. 2016;48(1):133-41.
53. Wang RX, Chen S, Jin X. Weekly paclitaxel plus carboplatin with or without trastuzumab as neoadjuvant chemotherapy for HER2-positive breast cancer: loss of HER2 amplification and its impact on response and prognosis. *Breast Cancer Res Treat*. 2016;161.
54. Guarneri V, Dieci MV, Barbieri E. Loss of HER2 positivity and prognosis after neoadjuvant therapy in HER2-positive breast cancer patients. *Ann Oncol*. 2013;24.

Danksagung

Vorab möchte ich mich bei Frau Prof. Dr. Nadia Harbeck und Frau Dr. Rachel Würstlein für das entgegengebrachte Vertrauen und die unablässige Unterstützung bedanken. Sie standen mir stets mit Rat und Tat zur Seite und haben mich mit Ihrem unerschöpflichen Tatendrang begeistert. Ihre Verknüpfung von klinischer und wissenschaftlicher Tätigkeit wird stets ein Vorbild für mich sein.

Ein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. Doris Mayr und dem gesamten Team des pathologischen Instituts der LMU München, die mit aufwendiger Methodik einen wesentlichen Teil dieser Arbeit ermöglicht haben.

Abschließend möchte ich mich ganz besonders bei meinen Eltern, meiner Familie und meiner Freundin bedanken, von denen ich unabhängig von meiner Doktorarbeit bedingungslosen Rückhalt erfahre, aus dem ich meine tägliche Motivation und Kraft schöpfe.