

Benedikt Schäfergen

Dr. med.

## **Diagnosis of pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer by imaging and minimal invasive biopsies**

Fach: Frauenheilkunde

Doktorvater: Prof. Dr. med. Jörg Heil

In dieser Arbeit werden verschiedenen Methoden der Remissionsbeurteilung von Brustkrebs nach neoadjuvanter Chemotherapie dargestellt und insbesondere die Möglichkeiten diskutiert, durch eine minimal invasive Biopsie eine pathologische Komplettremission zu diagnostizieren.

Neoadjuvante Chemotherapie wird bei einer wachsenden Zahl von Patienten erfolgreich angewandt und führt in vielen Fällen zu einer deutlichen Reduktion der Tumormasse, wodurch das Ausmaß der sich anschließenden chirurgischen Intervention reduziert werden kann. In vielen Fällen wird sogar eine klinische Komplettremission erreicht, es sind also weder bei der klinischen Untersuchung, noch in der Bildgebung Zeichen von Resttumorgewebe vorhanden. Aufgrund der Gefahr, dass in solchen Fällen trotzdem noch vitale Tumorzellen in der Brust vorhanden sind, werden auch Patientinnen mit einer klinischen Komplettremission bisher in der Regel einer Operation unterzogen. In den meisten Fällen bestätigt sich die vollständige Rückbildung des Tumors als pathologische Komplettremission, das heißt, dass in der pathologischen Aufarbeitung des Brustresektates aus der Operation keine Tumorzellen mehr nachweisbar sind. Bisher ist eine pathologische Komplettremission nur durch dieses Prozedere, also die Operation und Aufarbeitung des OP-Präparates, sicher festzustellen. Daher besteht auch bei all jenen Patientinnen, bei denen aufgrund der bildgebenden und klinischen Befunde davon auszugehen ist, dass eine Komplettremission vorliegt, eine Operationsindikation. Wenn durch andere, weniger invasive Maßnahmen eine pathologische Komplettremission sicher festgestellt werden könnte, könnte möglicherweise vielen Patientinnen eine Operation erspart werden. Aus dieser Motivation heraus werden in dieser Arbeit verschiedene nicht invasive und minimalinvasive Verfahren auf ihre Eignung untersucht, eine pathologische Komplettremission festzustellen.

Zu diesem Zweck wurden zwei Studien durchgeführt: Im ersten Projekt wurde untersucht, inwiefern durch minimal invasive Biopsien die pathologische Komplettremission sicher festgestellt werden kann. Es handelte sich um eine multizentrische, retrospektive Untersuchung mit 164 Brustkrebspatientinnen mit klinischer Komplettremission nach neoadjuvanter Chemotherapie. Unmittelbar vor der – wie oben geschildert bisher standardmäßig durchgeführten Operation – wurde eine minimal invasive Biopsie durchgeführt. Hierbei kamen zwei Verfahren zum Einsatz, die Stanzbiopsie und die vakuumassistierte Biopsie, die jeweils entweder durch Ultraschall oder Mammographie (stereotaktisch) gesteuert wurden. Der histopathologische Befund sowohl der Biopsie als auch des Resektates wurden miteinander verglichen, wobei letzterer als Goldstandard betrachtet

wurde. Bei der Bewertung der Genauigkeit der verschiedenen Biopsietechniken wurde dem negativ prädiktiven Wert, also der Fähigkeit der Biopsie, ein eine pathologische Komplettremission korrekt vorherzusagen, besondere Bedeutung zugemessen. Insgesamt ergab sich eine Genauigkeit für die korrekte Vorhersage der pathologischen Komplettremission von 71%. Vakuumbiopsien zeigten eine höhere Treffsicherheit als Stanzbiopsien, insbesondere, wenn das Aufsuchen des ehemaligen Tumorbettes durch einen Keramik-Clipmarker unterstützt wurde.

Aufgrund der vielversprechenden Ergebnisse wurde in einer weiteren Studie genauer evaluiert, mit welcher Treffsicherheit Keramikclipmarker mittels Ultraschall aufzufinden sind, und ob sie mittels einer Vakuumbiopsie sicher entfernt werden können: Im Tiermodell (Putenbrüste) sollten 26 Clipmarker durch sonographisch gesteuerte Vakuumbiopsie aufgesucht und entfernt werden, wobei die Untersuchungsbedingungen und der Ablauf der Biopsie genau dokumentiert wurden. Nur einer der Clipmarker wurde nicht gefunden, bei allen anderen gelang es, zumindest einen Teil der Clipmarkers mittels der Biopsie zu entfernen.

Um eine Änderung der klinischen Praxis hin zu einem Verzicht auf Operationen im Falle einer pathologischen Komplettremission zu rechtfertigen, war die Genauigkeit der minimal invasiven Biopsie insgesamt noch zu gering. Die Ergebnisse beider Studien haben jedoch gezeigt, dass die Erfolgsquote der MIB durch systematische Verbesserung der sonographischen Steuerung der Biopsie weiter erhöht werden kann. In der zweiten Studie wurde das Potential insbesondere der sonographisch gesteuerten, Clip Marker gestützten Vakuumbiopsie deutlich. Um diesem Ansatz weiter nachzugehen, wird derzeit an der Uniklinik Heidelberg eine Studie durchgeführt, in der systematisch der Einsatz von dieser Biopsietechnik an einer größeren Patientenkohorte evaluiert wird.

Es wäre unrealistisch, davon auszugehen, dass in naher Zukunft durch minimal invasive Biopsien das Vorhandensein von Resttumorgewebe nach neoadjuvanter Chemotherapie mit völliger Sicherheit ausgeschlossen werden kann. Erreichbar ist jedoch das Ziel, dass durch die MIB eine so sichere Diagnose möglich ist, dass die Patienten auf dieser Grundlage selbst entscheiden können, ob sie im Falle einer negativen Biopsie eher die Risiken einer möglicherweise überflüssigen Operation zu tragen bereit sind, oder das Restrisiko eingehen, dass Resttumorzellen im Körper verbleiben, wenn aufgrund einer falsch negative Biopsie auf die Operation verzichtet wird. Minimal invasive Biopsien sind also in der Lage, einen wichtigen Beitrag zur Remissionsbeurteilung nach neoadjuvanter Chemotherapie zu leisten.