

Hannah Sophie Eliza Richter
Dr. med.

Diagnosis of a pathological complete response of breast cancer after neoadjuvant chemotherapy by ultrasound-guided, minimal invasive, vacuum-assisted biopsy.

Fach/Einrichtung: Frauenheilkunde
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. Michael Golatta

Introduction

Today, neoadjuvant chemotherapy is becoming a more and more important therapy option in the treatment of breast cancer. As treatment improves further, rates of pathological complete remission (defined as ypT0 = the complete absence of invasive and in situ cancer cells in the breast) rise. Recent studies depict two tendencies. Firstly, the smaller tumors become due to neoadjuvant chemotherapy, the less radical is the surgical treatment needed. Secondly, patients with a pathological complete remission after neoadjuvant chemotherapy have a very good prognosis. Thus, the question arises if surgery is still a necessary treatment in patients with complete tumor remission after chemotherapy. However, it is currently not possible to reliably diagnose a pathological complete response without the histopathological evaluation of the surgical breast specimen. Therefore, a reliable diagnostic tool is needed before being able to evaluate the necessity of surgery. This study aims to evaluate the ability of minimal invasive, ultrasound guided, vacuum-assisted biopsy to accurately diagnose a pathological complete response in breast cancer patients after neoadjuvant chemotherapy and before surgery.

Material and Methods

A cohort of 50 patients was included in this prospective, monocentric, cohort trial between August 2014 and February 2015. Neoadjuvant chemotherapy had been performed according to protocol on all patients. Minimal invasive, ultrasound guided, vacuum-assisted biopsy (=index test) was performed on each patient in surgical theatre directly before surgery (=reference test). Biopsy samples and surgical specimen were evaluated histopathologically as negative (no vital tumor cells present) or positive (vital tumor cells present). Negative predictive values and false negative rates were calculated for the whole study cohort and different subgroups in order to evaluate the accuracy of the index test to diagnose a pathological complete response. As it may happen that the biopsy is taken outside of the

(former) tumor region (=sampling error), different methods of evaluation of representativeness were assessed and negative predictive values and false negative rates were calculated accordingly.

Results

The cohort of 50 patients included 15 triple negative breast cancer patients (30%), 13 HER-2-positive patients (26%), and 22 hormone receptor positive and HER-2-negative patients (44%). 23 (46%) of all patients achieved a pathological complete response (= ypT0). Calculation of the negative predictive value for the entire cohort led to 76.7% with a false negative rate of 25.9%. 38 biopsy samples (67%) were histopathologically judged to be representative of the (former) tumor region. When including only histopathologically representative cases in the calculations, the negative predictive value rose to 94.4% with a false negative rate of 4.8%. Other methods of evaluating representativeness of the sample did not achieve satisfying accuracy.

Discussion

Given a histopathologically representative biopsy sample, it is possible to reliably diagnose a pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy by minimal invasive, ultrasound guided, vacuum-assisted biopsy. Evaluation of representativeness of the biopsy sample is the crucial factor to achieve high diagnostic accuracy. Assessment of representativeness has to be performed histopathologically. As there is no standardized catalogue of evaluation criteria for biopsy specimen after neoadjuvant chemotherapy yet, such standardized assessment criteria are needed to objectify histopathological diagnosis. In addition, some technical difficulties during biopsy performance still have to be overcome. Those include technical difficulties with the vacuum-assisted biopsy device, bad visibility of former tumor lesion in ultrasound, or no clip marker placement before chemotherapy for a better localization of the (former) tumor bed. To prove reproducibility of the results, a confirmative, multicenter study with a larger patient cohort is warranted.

Einleitung

In der Brustkrebsbehandlung wird die neoadjuvante Chemotherapie heutzutage immer wichtiger und die Anzahl der Fälle mit pathologischer Komplettremission (definiert als ypT0 = vollständige Abwesenheit von invasiven und in situ Tumorzellen in der Brust) nach neoadjuvanter Behandlung steigt mit verbesserten Therapiemethoden. Dadurch sind erstens mit den unter neoadjuvanter Chemotherapie immer kleiner werdenden Tumoren auch immer weniger radikale, operative Therapiekonzepte nötig. Zweitens haben Patientinnen mit pathologischer Komplettremission eine sehr gute Prognose. Es stellt sich also die Frage, ob die Operation als therapeutisches Konzept für Patientinnen mit pathologischer Komplettremission nach neoadjuvanter Chemotherapie tatsächlich nötig ist. Da es aber nicht möglich ist, eine solche pathologische Komplettremission ohne histopathologische Beurteilung des Operationsresektats sicher zu diagnostizieren, ist die Operation derzeit aus diagnostischen Gründen noch unverzichtbar. Somit wird eine zuverlässige Diagnosemethode benötigt, um eine pathologische Komplettremission nach neoadjuvanter Chemotherapie und vor der Operation exakt zu diagnostizieren. In dieser Pilotstudie soll überprüft werden, ob sich eine minimal invasive, sonographisch-gesteuerte, vakuum-assistierte Biopsie als solche eignet.

Material und Methoden

In diese prospektive, monozentrische Kohortenstudie wurden 50 Brustkrebspatientinnen nach neoadjuvanter Chemotherapie im Zeitraum von August 2014 bis Februar 2015 eingeschlossen. Die minimal invasive, sonographisch-gesteuerte, vakuum-assistierte Biopsie (=Index-Testverfahren) wurde bei jeder Patientin im Operationssaal direkt vor der Operation (=Referenz-Testverfahren) durchgeführt. Biopsat und Operationsresektat wurden histopathologisch als positiv (lebendige Tumorzellen vorhanden) oder negativ (keine lebendigen Tumorzellen vorhanden) bewertet. Um die Genauigkeit der Diagnose einer pathologischen Komplettremission zu beurteilen, wurden der negativ prädikative Wert und die falsch negative Rate für das gesamte Patientenkollektiv und für verschiedene Subgruppen berechnet. Da die Möglichkeit besteht, dass die Biopsie außerhalb des (ehemaligen) Tumorbetts entnommen wird (=fehlerhafte Probe), wurden verschiedene Methoden der

Repräsentativitätsbeurteilung untersucht und der negativ prädikative Wert sowie die falsch negative Rate auch für diese Subgruppen berechnet.

Ergebnisse

Die Kohorte bestand aus 50 Patientinnen, darunter 15 mit tripelnegativen (30%), 13 mit HER-2-positiven (26%) und 22 mit Hormonrezeptor positiven und HER-2-negativen Karzinomen (44%). Bei 23 Patientinnen (46%) konnte eine pathologische Komplettremission diagnostiziert werden (=ypT0). Für die Gesamtkohorte lag der negativ prädikative Wert bei 76.7% und die falsch negative Rate bei 25.9%. 38 der Biopsien (67%) wurden histopathologisch als repräsentativ eingestuft. Für diese repräsentativen Fälle errechnete sich ein negativ prädikativer Wert von 94.4% und eine falsch negative Rate von 4.8%. Andere Methoden der Repräsentativitätsbeurteilung erreichten keine vergleichbare Genauigkeit.

Diskussion

Im Falle einer histopathologisch als repräsentativ eingestuften Biopsie ist es möglich, eine pathologische Komplettremission nach neoadjuvanter Chemotherapie in Brustkrebspatientinnen mit Hilfe einer minimal invasiven, ultraschall-gesteuerten, vakuum-assistierten Biopsie sicher zu diagnostizieren. Um die diagnostische Genauigkeit zu gewährleisten, ist die Beurteilung der Repräsentativität der Biopsie essentiell. Diese Repräsentativitätsbeurteilung soll histopathologisch erfolgen. Um die Objektivität dieser histopathologischen Einschätzung zu gewährleisten, muss noch ein standardisierter Bewertungskatalog für Biopsiematerial nach neoadjuvanter Chemotherapie entwickelt werden. Zudem gilt es noch einige Schwierigkeiten bei Biopsieentnahme zu überwinden; so zum Beispiel technische Probleme mit dem Biopsiegerät, das Fehlen einer Clipmarkierung oder die schlechte Sichtbarkeit des (ehemaligen) Tumorbetts im Ultraschall. Um die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse zu überprüfen, ist es nötig eine konfirmatorische, multizentrische Studie mit einem größeren Patientenkollektiv durchzuführen.