

Annika Funk

Dr. med.

**Der Stellenwert der Präparateradiographie als intraoperative
Randbeurteilungsmethode im Rahmen der brusterhaltenden Therapie des
Mammakarzinoms**

Frauenheilkunde

Doktorvater: Prof. Dr. med. Michael Golatta, MHBA

Im Rahmen der brusterhaltenden Operation maligner Mammakarzinome stellt die Präparateradiographie als intraoperative Randbeurteilungsmethode das etablierte Standardverfahren dar. Nichtsdestotrotz ist die Studienlage aufgrund differierender Studiendesigns und uneinheitlichen Definitionen von Schlüsselparametern unzureichend. Diese Dissertation sollte durch die Erhebung vergleichbarer Parameter untersuchen, ob die Präparateradiographie wie durchgeführt an der Frauenklinik des Universitätsklinikums Heidelberg zuverlässig in der Lage ist, infiltrierte Resektionsränder zu identifizieren und durch die Empfehlung gezielter Nachresektionen die Rate an Fällen mit positivem Randstatus und folglich die Rate an Reoperationen zu reduzieren. Zudem sollte analysiert werden, welche Auswirkung die Gabe einer neoadjuvanten Chemotherapie auf die Wertigkeit der PR ausübt und ob die Diagnose einer klinischen Komplettremission bzw. das Vorhandensein von tumorassoziiertem Kalk in dieser Subgruppe die Effizienz beeinflussen. Um dies zu ermitteln, wurden in der dieser Dissertation zugrundeliegenden retrospektiven, monozentrischen Studie 645 konsekutive Fälle, bei denen in den Jahren 2014 und 2015 eine brusterhaltende Operation mit Präparateradiographie aufgrund eines primär diagnostizierten Mammakarzinoms durchgeführt wurde, analysiert. Unter Einschluss aller Tumorhistologien und –biologien und ungeachtet einer ggf. präoperativ verabreichten medikamentösen Therapie ergaben sich innerhalb der Gesamtpopulation für die Präparateradiographie auf Randebene eine Sensitivität und Spezifität von 34,5% bzw. 87,4%, sowie ein positiver und negativer prädiktiver Wert von 21,8% und 92,9%. Durch die Durchführung gezielter Nachresektionen auf Basis eines positiven radiologischen Befundes und/oder des klinischen Eindruckes des Operateurs konnte die Rate an Fällen mit histopathologisch positivem Randstatus von 29,8% auf 20,2% reduziert werden (ARR=9,6%). Letztendlich benötigten 18,3% der Fälle eine Reoperation aufgrund eines final histopathologisch positiven Randstatus. Ohne intraoperative Randbeurteilung und Durchführung gezielter Nachresektionen hätte die Zweitoperationsrate 28,7% betragen (ARR=10,4%). Bei Fällen mit Z.n. neoadjuvanter Chemotherapie (n=174) ergab sich für die

Präparateradiographie eine verminderte diagnostische Wertigkeit mit einer Sensitivität und Spezifität von 19,2% und 89,2%, sowie einem positiven und negativen prädiktiven Wert von 7,7% und 95,9%. Im Vergleich zu Fällen ohne neoadjuvante Therapie, welche eine Sensitivität und Spezifität von 36,8% und 86,7%, sowie einen positiven und negativen prädiktiven Wert von 25,4% und 91,8% vorwiesen, wird deutlich, dass die Effizienz der Präparateradiographie nach neoadjuvanter Therapie deutlich eingeschränkt ist. Dies verstärkt sich bei Betrachtung der 85 Fälle nach neoadjuvanter Therapie, bei denen präoperativ eine klinische Komplettremission diagnostiziert wurde (48,9% der Fälle mit Z.n. neoadjuvanter Chemotherapie). Sensitivität und positiver prädiktiver Wert sind in dieser Gruppe mit 10,0% und 1,9% als besonders niedrig zu bewerten. Spezifität und negativer prädiktiver Wert betragen 89,8% und 98,0%. Auf Fallebene empfahl die PR bei insgesamt 7 (8,2%) Fällen mit initial positivem Randstatus in 36 (42,4%) Operationen eine NR durchzuführen. In 49 (57,6%) Fällen wurde tatsächlich nachreseziert. Die Rate an Fällen mit positivem Randstatus und die Zweitoperationsrate konnten dabei lediglich um je einen Fall reduziert werden (ARR=1,1%). Das Vorhandensein von tumorassoziiertem Kalk bei Fällen nach neoadjuvanter Chemotherapie hatte einen negativen Einfluss auf die Wertigkeit der Präparateradiographie. Es kam demzufolge im Vergleich zu Fällen nach neoadjuvanter Chemotherapie ohne Kalk zu verminderter Sensitivität (16,0% vs. 22,7%), Spezifität (87,2% vs. 90,9%), sowie positivem (6,3% vs. 9,3%) und negativem (95,0% vs. 96,6%) prädiktiven Wert. Dies deutet darauf hin, dass eher die Abwesenheit tumorassoziierten Kalkes einen Faktor darstellen könnte, der einen positiven Einfluss auf die Wertigkeit der Präparateradiographie ausübt. Dies, sowie die Identifikation weiterer die Wertigkeit verbessernder Faktoren, sollten Gegenstand zukünftiger Studien sein. In Anbetracht einer steigenden Patientinnenzahl, die einer neoadjuvanter Therapie zugeführt werden, sowie einer höheren Effizienz der Chemotherapie-Schemata, welche sich in einer steigenden Anzahl erreichter Komplettremissionen widerspiegelt, ist es von bedeutender Wichtigkeit Fälle mit pathologischer Komplettremission präoperativ zu identifizieren, um so Übertherapie im Sinne von unnötigen Nachresektionen bzw. Operationen zu vermeiden und die Effizienz der Präparateradiographie so zu verbessern.

Abschließend lässt sich schlussfolgern, dass die Präparateradiographie bei Fällen ohne neoadjuvante Chemotherapie durch das Identifizieren infiltrierter Ränder und die Empfehlung gezielter Nachresektionen ein hilfreiches Tool darstellt, um Zweitoperationen zu vermeiden. Um inkorrekte Beurteilungen mit hohen Raten falsch positiver Befunde zu reduzieren, sollten Fehlerquellen wie inadäquate Präparateorientierung und fehlerhafter Umgang mit dem Resektionspräparat minimiert werden. Für Patientinnen nach neoadjuvanter Therapie und

insbesondere jene mit klinischer Komplettremission kann die Entnahme intraoperativer Nachresektate auf Basis der PR bzw. des klinischen Eindrucks bei einer ARR der Zweitoperationsrate von 4% bzw. 1,1% und einer Rate falsch positiver Nachresektionen von 45,7% bzw. 52,9% auf Basis dieser Daten nicht empfohlen werden.