

Anna Marie Maier

Dr. med.

Die Beurteilung und Prädiktion des Therapieansprechens im Verlauf einer Neoadjuvanten Chemotherapie beim Mammakarzinom: Welche Bedeutung hat die Elastographie?

Fach: Frauenheilkunde

Doktorvater: Prof. Dr. med. Michael Golatta

Die Neoadjuvante Chemotherapie (NACT) wurde in den letzten Jahrzehnten zunehmend bedeutender in der Therapie des Mammakarzinoms und die Indikationen hierzu weiter gefasst. Hierdurch entstand die Chance einer pathologischen Komplettremission (pCR), definiert als die völlige Abwesenheit von Tumorzellen im OP-Präparat. Die pCR-Raten nach NACT beim Mammakarzinom stiegen in den vergangenen Jahren stark an - in der vorliegenden Arbeit erreichten 32,8% aller Patientinnen eine pCR.

Eine aktuelle Kontroverse in der Therapie des Mammakarzinoms ist daher: Wie kann eine pCR präoperativ diagnostiziert werden, um das operative Management von Brust und Axilla zu reduzieren? Einige Autoren hinterfragen die Notwendigkeit einer OP für pCR-Patientinnen sogar gänzlich. Ebenso wird diskutiert das Chemotherapieregime je nach frühem Therapieansprechen zu ändern.

Verfahren zur Beurteilung des Therapieansprechens sind jedoch bis heute begrenzt und nicht perfekt. Die Scherwellenelastographie (SWE) ist ein schnell verfügbares, nichtinvasives und kostengünstiges Ultraschallverfahren, das die Steifigkeit von Gewebe misst. Maligne Befunde zeigen eine höhere Steifigkeit als benigne Befunde, was die Elastographie diagnostisch ausnutzt. In nationalen und internationalen Leitlinien ist sie daher seit Kurzem zur Abklärung suspekter Brustläsionen empfohlen. Auch wird erhöhte Gewebsteifigkeit mit Tumorprogression, Metastasierung und Resistenz gegenüber Chemotherapien assoziiert. Da die SWE so relevante biomechanische Veränderungen des Gewebes zur Beurteilung des Therapieansprechens darstellt, eröffnet sie neue Möglichkeiten für die Diagnostik während einer NACT.

Ziel der vorliegenden Dissertation war den diagnostischen Wert der SWE für die pCR-Prädiktion bei Mammakarzinompatientinnen zu ermitteln und diesen den verfügbaren bildgebenden Standardverfahren (B-mode Ultraschall, US, sowie Mammographie, MG) gegenüberzustellen.

Hierzu wurde eine prospektive, konsekutive Studie unter klinischen Routinebedingungen durchgeführt. Eingeschlossen wurden n= 235 Patientinnen, ausgewertet n= 134 Fälle. Die SWE diente als Indextest, das pathologische Ergebnis des OP-Präparats als Referenzstandard. Primärer Endpunkt ist die pCR (ypT0). Das Patientinnenkollektiv wurde in eine pCR- (32,8%) und Non-pCR-Gruppe (67,2%) dichotomisiert. Veränderungen der Steifigkeit wurden als verbundene Stichproben im Verlauf der NACT, sowie für die pCR- und Non-pCR-Gruppe verglichen. Zur Bestimmung des diagnostischen Werts der Scherwellengeschwindigkeit (V_s), wurden ROC-Analysen durchgeführt und für die Messzeitpunkte t_1 (nach zwei Zyklen NACT) und t_{END} (nach Abschluss der NACT) mit den

bildgebenden Standardverfahren verglichen. Eine Subgruppenanalyse untersuchte zusätzlich die diagnostische Genauigkeit der SWE für die unterschiedlichen molekularen Tumortypen.

Zunächst zeigte sich in der Analyse eine deutliche und signifikante Reduktion der karzinomassoziierten Steifigkeit - gemessen als V_s in der SWE - im Verlauf der NACT für die pCR- und Non-pCR-Gruppe (pCR: $\Delta V_s(\text{abs}) = -3,90$ m/s, $p < 0,001$; Non-pCR: $\Delta V_s(\text{abs}) = -3,10$ m/s, $p < 0,001$). Weiter konnte die SWE bereits nach zwei Zyklen NACT (t_1) signifikante Unterschiede hinsichtlich der V_s in der pCR- und Non-pCR-Gruppe darstellen. So zeigten pCR-Fälle ab t_1 stets signifikant niedrigere V_s als Non-pCR-Fälle ($t_{1,2,\text{END}}$: $p < 0,001$).

Die ROC-Analysen für die Hauptfragestellung zur diagnostischen Genauigkeit der SWE für eine pCR-Prädiktion ergaben moderate AUCs (t_0 : 0,61, t_1 : 0,75, t_2 : 0,69, t_{END} : 0,72). Für die Messzeitpunkte t_1 und t_{END} zeigten $V_s(t_1)$ und $V_s(t_{\text{END}})$ eine ähnliche diagnostische Genauigkeit wie die bildgebenden Standardverfahren (US, MG). Im Vergleich zu den klinischen Standardmethoden, war die SWE mit $V_s(t_{\text{END}})$ (Cut-off: $\leq 3,35$ m/s) überlegen in Sensitivität (79,6% vs. 54,5%), negativem prädiktiven Wert (NPV) (86,4% vs. 77,5%), Falsch-Negativ-Rate (FNR) (20,4% vs. 45,5%), jedoch unterlegen hinsichtlich der Spezifität (58,6% vs. 77,5%), dem positiven prädiktiven Wert (PPV) (46,3% vs. 54,5%) und der Falsch-positiv-Rate (41,4% vs. 22,5%). Außerdem ergab die Subgruppenanalyse eine bessere diagnostische Genauigkeit der SWE für HER2-negative Fälle, was bisher veröffentlichten Daten hierzu widerspricht.

Im Gegensatz zu anderen Studien mit geringeren Fallzahlen konnten alleinige SWE-Parameter in der vorliegenden Arbeit die allgemeine diagnostische Genauigkeit zur pCR-Prädiktion somit nicht verbessern. Gleichzeitig bestätigte sich erneut, dass die angewandten klinischen Standardverfahren ebenfalls unzureichend sind.

Zusammenfassend könnte die SWE als funktionelle Bildgebung eine sinnvolle Ergänzung zu den bildgebenden Standardverfahren für die Beurteilung des Therapieansprechens bzw. zu pCR-Prädiktion unter NACT sein. Denn sie misst eine signifikante Reduktion der Tumorsteifigkeit und Unterschiede dieser zwischen pCR- und Non-pCR-Fällen. Sie zeigt eine verbesserte Sensitivität, einen hohen NPV und eine niedrige FNR verglichen mit klinischen Standardmethoden, jedoch mangelt es bisher an Spezifität für eine pCR-Prädiktion unter klinischen Routinebedingungen. Zur Identifikation von Non-pCR-Fällen zeigte die SWE hingegen einen klaren Vorteil.

Die vorliegende Arbeit hat aufgrund ihrer breiten Datenbasis, der gewählten Methodik und des Studiendesigns in der klinischen Routine zu neuen Erkenntnissen geführt, die zur Bewertung der Elastographie in der Neoadjuvanz relevant sein werden. Obwohl, oder gerade weil, die vorliegenden Ergebnisse erstmal eine nüchternere Einschätzung der SWE für die Beurteilung des Therapieansprechens erlauben. Zudem unterstrich diese Arbeit wie wichtig und klinisch relevant es ist ausreichend genaue diagnostische Methoden für die NACT zu ermitteln, um eine Chemotherapieresistenz frühzeitig zu erkennen bzw. langfristig das operative Management von Brust und Axilla zu reduzieren.