

Aus der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde der Universität Rostock

Direktor: Prof. Dr. med. habil. Bernd Gerber

**Therapiemonitoring der neoadjuvanten Chemotherapie beim  
Mammakarzinom mittels multimodalen Ultraschalls**

Inaugurationsdissertation  
zur  
Erlangung des akademischen Grades  
Doktor der Medizin  
der medizinischen Fakultät  
der Universität Rostock

vorgelegt von  
Andreas Strauß

Rostock, Dezember 2018

Dekan: Prof. Dr. med. Emil Christian Reisinger

Gutachter 1	PD Dr. med. habil. Angrit Stachs	Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde der Universitätsmedizin Rostock
Gutachter 2	Prof. Dr. med. Marc-Andre Weber, M.sc.	Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie der Universitätsmedizin Rostock
Gutachter 3	Prof. Dr. med. habil. Jörg Heil	Universitätsfrauenklinik der Universität Heidelberg
Jahr der Einreichung		2018
Jahr der Verteidigung		2019

Für Johann und Henry

# Inhalt

1	Einführung .....	6
1.1	Hintergrund und Ziel dieser Arbeit .....	6
1.2	Epidemiologie des Mammakarzinoms .....	7
1.3	Diagnostik des Mammakarzinoms .....	7
1.4	Histopathologie, Stadien-Einteilung und prädiktive/prognostische Faktoren (Tumorbiologie).....	8
1.5	Therapie des Mammakarzinoms.....	9
1.6	Die neoadjuvante Chemotherapie des Mammakarzinoms .....	11
1.7	Monitoring der NACT bei bestehendem Mammakarzinom.....	11
2	Patienten und Methoden.....	13
2.1	Patientenkollektiv .....	13
2.2	Untersuchungsablauf .....	16
2.3	Sonografische Untersuchung und Befunderhebung.....	17
2.3.1	Ermittlung des größten Durchmessers (Längsausdehnung) im B- Mode.....	17
2.3.2	Erzeugung von Elastografie-Sequenzen .....	18
2.3.3	Aufnahme eines 3D-Volumendatensatzes .....	19
2.3.4	Befundung sonografisch gewonnener Daten.....	19
2.4	Aufbau der Statistischen Analyse .....	23
3	Ergebnisse .....	24
3.1	Charakterisierung des Patientenkollektivs.....	24
3.2	Statistische Analyse der Merkmale.....	25
3.2.1	Das Merkmal Strain Ratio.....	26
3.2.2	Das Merkmal Tumordurchmesser.....	34
3.2.3	Das Merkmal Volumen.....	36
3.2.4	Zusammenschau der Merkmalsanalyse .....	40
3.3	Analyse der signifikanten Merkmale.....	41

3.3.1	Die relative Reduktion der Merkmale.....	41
3.3.2	Vergleich der Patientinnen mit und ohne pathologische Komplettremission .....	54
3.3.3	Zusammenschau der Untersuchung der signifikanten Merkmale .....	56
4	Diskussion.....	57
4.1	Resultate der deskriptiven und analytischen Statistik .....	57
4.2	Eigenschaften der Tumoren und des Patientenkollektivs.....	60
4.3	Die pathologische Komplettremission als Endpunkt.....	61
4.4	Monitoring der neoadjuvanten Chemotherapie.....	62
4.5	Die Bewertung des Ansprechens vor dem Hintergrund des Therapieregimes.....	65
4.6	Methodenkritik .....	67
5	Zusammenfassung.....	71
6	Thesen.....	73
7	Literatur .....	74

## Abkürzungsverzeichnis

ACR	American College of Radiology
ADC	Apparent diffusion coefficient
AUC	Area Under the Curve
BET	Brusterhaltende Therapie
BIRADS	Breast imaging Reporting and Data Systems
CISH	Chromogene In Situ Hybridisation
CLIS	Carcinoma Lobulare in Situ
CT	Computertomografie
DCE-MRI	Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging
DCIS	Duktales Carcinoma in Situ
HER2	Human epidermal growth factor receptor 2
KM	Kontrastmittel
LABC	Locally advanced breast cancer
MRM	Modifizierte radikale Mastektomie
MRT	Magnetresonanztomografie
NACT	Neoadjuvante Chemotherapie
PET	Positronenemissionstomografie
PCR	Pathologische Komplettremission
NON-PCR	Keine pathologische Komplettremission
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
ROC	Receiver Operating Characterization
SLN	Sentinellymphknoten
SLNB	Sentinel Lymph Node Biopsie
TNM	Tumor Nodes Metastasis
UICC	Union internationale contre le cancer

# 1 Einführung

## 1.1 Hintergrund und Ziel dieser Arbeit

Die heutige Therapie des Mammakarzinoms ist vielschichtig. Neben der lokalen Therapie, bei der sich die brusterhaltende chirurgische Intervention (BET) und die Mastektomie gegenüberstehen, existiert die Strahlen- sowie die systemische Therapie in Form einer Chemo- oder antihormonellen Therapie. Wenn aufgrund tumorbiologischer Eigenschaften und/ oder fortgeschrittenen Tumorstadiums eine Chemotherapie indiziert ist, kann diese neoadjuvant erfolgen.

Insbesondere die neoadjuvante systemische Therapie erfordert eine aufmerksame Begleitung in Form eines Therapiemonitorings. Dazu gehört die etablierte Palpation mit anschließendem MRT (Magnetresonanztomografie) und/ oder B-Bild Sonografie [1]. Alle Methoden ermöglichen die Beurteilung, ob eine Tumorprogression oder eine Tumorregression vorliegt. Für die B-Bild Sonografie gilt der größte messbare Durchmesser als Parameter der Wahl zur Evaluierung eines Ansprechens einer NACT (neoadjuvante Chemotherapie) und für das MRT wird ein Ansprechen mittels der RECIST-Kriterien beurteilt [2].

Für andere Verfahren, wie die Bestimmung des 3D-Volumens oder die durch die Elastografie ermittelbare Strain-Ratio fehlen bisher Standards für die Prädiktion des Ansprechens. Im Fokus dieser Arbeit steht die Ultraschall-Untersuchung. Mit ihr lassen sich die bereits erwähnten Parameter Tumordurchmesser, Tumolvolumen und die Strain-Ratio ermitteln. Letzteres wird über die Strain-Elastografie errechnet. Darunter versteht man das Verhalten von Geweben unter Anwendung von Druck und dessen Reaktion darauf. Der daraus errechenbare dimensionslose Parameter Strain-Ratio gibt das Verhältnis der Kompression von Fettgewebe und Tumor in der Brust wieder und ist Mittelpunkt dieser Arbeit.

Daraus lassen sich die folgenden drei Hauptfragen, die im Rahmen dieser Promotionsarbeit beantwortet werden sollen, ableiten.

- I. Ist durch sonoelastografische Untersuchungen des Primärtumors im Verlauf der neoadjuvanten Chemotherapie ein Monitoring des Therapieerfolges möglich?

- II. Ist mittels Sonoelastografie die (frühe) Prädiktion einer pathologischen Komplettremission möglich? Welches Zeitintervall ist ideal zur Einschätzung des Therapieansprechens?
- III. 3D-Volumen-Messung zum Therapiemonitoring: Vergleich mit 2D-Ultraschall und Elastografie.

## 1.2 Epidemiologie des Mammakarzinoms

Die Inzidenz des Mammakarzinoms betrug für das Jahr 2014 in Deutschland 69.220 Frauen und 650 Männer. Dem entspricht eine standardisierte Erkrankungsrate von 112 Frauen je 100.000 Einwohner. Die Zahl der Sterbefälle in diesem Jahr belief sich auf 23 je 100.000 Einwohner, bei einer 5-Jahres-Überlebensrate von 87,5%. Die Mortalitätsrate konnte innerhalb der letzten 10 Jahre auf dem Gebiet der Bundesrepublik Deutschland gesenkt werden [3]. Somit ist Brustkrebs die mit Abstand häufigste Krebserkrankung bei Frauen in Deutschland. Das Mammakarzinom tritt deutlich früher auf als die meisten anderen Krebsarten. Fast 30 % der betroffenen Frauen sind bei Diagnosestellung jünger als 55 Jahre [4].

## 1.3 Diagnostik des Mammakarzinoms

Anamnese und klinische Untersuchung (Inspektion und Palpation) stehen am Beginn jeder Untersuchung der Brust. Der Untersucher legt dabei seine Aufmerksamkeit auf Unregelmäßigkeiten wie Vorwölbungen oder Einziehungen der Haut (Plateauphänomen). Ferner können fortgeschrittene Tumoren durch die *Peau d'Orange*, eine Mamillenretraktion oder blutige Sekretion in Erscheinung treten. Häufig tasten die Patientinnen selbst Knoten. Suspekte Befunde werden in einem zweiten Schritt bildgebend untersucht. Zentrales Element der bildgebenden Untersuchung ist die Mammografie. Ihre wichtigste Aufgabe ist die Darstellung gruppierten Mikrokalks, als pathognomonisches Zeichen für einen Tumor in der Brust sowie die Darstellung von Herdbefunden [5,6]. Das Verfahren erreicht dabei in Abhängigkeit von der Dichte des Gewebes eine Sensitivität von 85-90% [7]. Relativ gering hingegen ist die Spezifität. Darüber hinaus dient das Verfahren in Kombination mit einem Ultraschall zur präoperativen Größenbestimmung [8]. Zur Detektion von Läsionen bei asymptomatischen Frauen ist das Mammografie-



Screening alle zwei Jahre für Frauen zwischen dem 50. – und 69. Lebensjahr ein wichtiges Verfahren [9].

Die wichtigste bildgebende additive Untersuchung ist die Sonografie. Obligat ist ihre Durchführung bei mammografisch erhobenen BI-RADS 4 oder BI-RADS 5-Befunden, die den Befund als Verdächtig mit Empfehlung zur konsekutiven Biopsie bzw. als hochverdächtig auf Malignität einstufen [10]. Der Verdacht eines Malignoms kann mit dieser Untersuchung mit einer Sensitivität von 90-98% bestätigt oder entkräftet werden [11]. Das dritte bildgebende Verfahren ist die MRT mit Kontrastmittel (KM). Diese findet nur in solchen Fällen Anwendung, in denen sie eine therapeutische Konsequenz hat, bspw. einer MRT-gestützten Feinnadelbiopsie. Eine routinemäßige Anwendung in der prätherapeutischen Diagnostik ist nicht empfohlen [10].

Sollten die zuvor beschriebenen Untersuchungen einen unklaren, suspekten oder malignomverdächtigen Herdbefund erhärten, wird standardmäßig eine sonografisch geführte Stanzbiopsie der Läsion gewonnen [12]. Alternativ kann bei Vorliegen von Mikrokalk ohne begleitenden Herdbefund die stereotaktisch gesteuerte Vakuumbiopsie eingesetzt werden [9].

#### 1.4 Histopathologie, Stadien-Einteilung und prädiktive/prognostische Faktoren (Tumorbiologie)

Histologisch sind fast alle Mammakarzinome Adenokarzinome, die sich vom Epithel der terminalen duktulolobulären Einheit ableiten. In Abhängigkeit von ihrer Wachstumstiefe werden die Adenokarzinome in invasive und nichtinvasive Karzinome eingeteilt. Je nach histologischer Differenzierung und Wachstumsmuster unterscheidet man darüber hinaus zwischen duktalem und lobulärem Karzinom. So können invasiv-duktales und invasiv-lobuläres Karzinom bzw. deren nicht invasive Formen (duktales carcinoma in situ = DCIS/ carcinoma lobulare in situ = CLIS) voneinander unterschieden werden. Daneben gibt es weitere morphologische Varianten des Mammakarzinoms, die klinisch jedoch eine untergeordnete Rolle spielen (medullär, muzinös, papillär, apokrin, sekretorisch, tubulär) [12]. Eine Klassifikation, die Invasionstiefe, den Befall regionärer Lymphknoten und eine Metastasierung berücksichtigt, wurde von der UICC (Union internationale contre le cancer) als TNM-Klassifikation (Tumor, Nodes, Metastasis) implementiert [13]. Darüber hinaus kann das Mammakarzinom anhand biologischer Kriterien eingeteilt werden, aus denen sich eine Therapieempfehlung ableiten lässt [14].

**Tabelle 1-1** Einteilung des Mammakarzinoms nach biologischen Kriterien  
(St. Gallen Konferenz 2001)

Subtypen	ER u./o. PR	HER2/neu	Ki-67
<b>Luminal A (HER2-negativ)</b>	positiv	Negativ	Niedrig (<14%)
<b>Luminal B (HER2-negativ)</b>	Positiv	negativ	Hoch (≥14%)
<b>Luminal B (HER2-positiv)</b>	Positiv	Positiv	Hoch o. niedrig
<b>HER2-positiv (non-luminal)</b>	negativ	Positiv	Jeder Wert
<b>Basal-like (Triple-negativ)</b>	negativ	Negativ	Jeder Wert

Die Prognose hängt sowohl vom Rezeptorstatus als auch vom Befall der Lymphknoten bzw. der Metastasierung ab. Als günstig haben sich ein positiver Hormonrezeptorstatus und ein negativer Lymphknotenstatus erwiesen [15].

## 1.5 Therapie des Mammakarzinoms

Die Therapie des primären Mammakarzinoms basiert auf den folgenden drei Säulen: operative Versorgung, adjuvante Strahlentherapie und Chemotherapie bzw. antihormonelle Therapie. Unter den operativen Methoden ist die BET mit konsekutiver Strahlentherapie das Mittel der Wahl und der modifizierten radikalen Mastektomie in Hinblick auf das Gesamtüberleben gleichwertig [9,16,17].

Der BET gilt der Vorzug, wenn die zu operierende Brust nicht zu klein, der Sitz des Tumors und das Verhältnis der Tumorgroße zum Volumen der Brust günstig ist und der Tumor weder Haut noch Brust infiltriert. Das alternative operative Verfahren, die modifizierte radikale Mastektomie (MRM), findet in den Fällen Anwendung in denen es sich um eine diffus ausgedehnte Kalzifikation malignen Typs, eine multizentrische Läsion, eine inkomplette Tumoresektion (inkl. Revision) vorliegt, es sich um ein inflammatorisches Mammakarzinom handelt, Kontraindikationen zur Nachbestrahlung nach BET vorliegen, ein nicht zufriedenstellendes kosmetisches Ergebnis zu erwarten ist oder es der Wunsch der aufgeklärten Patientin ist [10]. Da dieses Verfahren mit einer radikalen systemischen Lymphadenektomie einhergeht, steht der MRM die Mastektomie mit Entfernung der Sentinellymphknoten (SLN) gegenüber, denn wie sich zeigte, ist die Morbidität nach SLN im Vergleich zur Axilladisektion signifikant reduziert [18].

Eine weitere Säule in der Therapie des Mammakarzinoms stellt die anti-hormonelle Therapie bzw. die Chemotherapie dar. Diese kann neoadjuvant oder adjuvant erfolgen. Grundlage für jede Therapieentscheidung ist die Biologie des Tumors.

**Tabelle 1-2** Biologische Subtypen des Mammakarzinoms und deren Therapieempfehlung (St.Gallen Konferenz 2001)

Subtypen	Therapie-empfehlung
<b>Luminal A</b>	Endokrine Therapie alleine
<b>Luminal B (HER2-negativ)</b>	Endokrine Therapie mit oder ohne Chemotherapie
<b>Luminal B (HER2-positiv)</b>	Chemotherapie + Trastuzumab +Endokrine Therapie
<b>HER2-positiv (non-luminal)</b>	Chemotherapie + Trastuzumab
<b>Basal-like (Triple-negativ)</b>	Chemotherapie

Für die Wahl der endokrinen Therapie (ET) ist das Alter der Patientin bzw. der Post-Menopause-Status von Bedeutung. Das Mittel der Wahl, insbesondere bei prämenopausalen Patientinnen, ist Tamoxifen. Bei einem hohen Rezidivrisiko postmenopausaler Patientinnen wird anstelle des Tamoxifen ein Aromataseinhibitor empfohlen. Die adjuvante Chemotherapie, bestehend aus einem Taxan und einem Anthrazyklin, findet Anwendung bei allen Patientinnen mit hormonrezeptornegativen Tumoren (pN0 und pN+) sowie HER2 positiven Tumoren ab Stadium IB. Ein positiver Effekt auf die pathologic complete response (pcr) wird der zusätzlichen Therapie mit Carboplatin zugeschrieben [19].

Die dritte Säule der Therapie des Mammakarzinoms ist die Strahlentherapie. Eine primäre Bestrahlung gilt bei operablen Tumoren als obsolet und ist bei inoperablen Tumoren lediglich als Palliativmaßnahme indiziert. Die adjuvante postoperative Bestrahlung erfolgt im Anschluss an eine BET und an eine Mastektomie mit dem Ziel der Senkung des Risikos eines lokoregionären Rezidivs. Während an die Radiatio nach BET keine Anforderungen gestellt werden, gilt als Indikation für eine Bestrahlung nach Mastektomie das Vorliegen eines Stadiums T3 oder T4, ein R1-/R2-Resektions-Zustand oder positiver Lymphknotenstatus (>3 Lymphknoten) [9]. Eine Bestrahlung der Axilla ist indes umstritten, wird jedoch immer als indiziert angesehen bei einem Resttumor oder klinisch eindeutigem Axillabefall bei nicht komplett erfolgter Axilladisektion.

## 1.6 Die neoadjuvante Chemotherapie des Mammakarzinoms

Die neoadjuvante Chemotherapie ist sowohl in der Anwendung als auch mit Blick auf deren Indikation vielschichtig. So stellen das inflammatorische und das inoperable Mammakarzinom [20] sowie große operable Mammakarzinome, die primär eine Mastektomie mit anschließender adjuvanter Chemotherapie erfordern, eine Indikation dar. Ebenso gilt, dass bei bestehender Indikation zur adjuvanten Chemotherapie (s. Kapitel 1.5) unbedingt die Möglichkeit der neoadjuvanten Chemotherapie in Erwägung gezogen werden sollte [10]. Damit werden vor allem zwei Ziele verfolgt: (1) ein Downstaging des Tumors und (2) die Eröffnung chirurgischer Interventionsmöglichkeiten, wie BET oder Mastektomie [21].

Der Vorteil einer NACT liegt in der Möglichkeit des Therapiemonitorings und bietet somit Potential zur Anpassung der Chemotherapie [20]. Therapeutisch kommen in Abhängigkeit vom Rezeptorstatus verschiedene Medikamente zum Einsatz. Liegt ein HER2/neu-positiver Tumor vor ist die Therapie mit einem monoklonalen Antikörper wie Trastuzumab in Verbindung mit einer Chemotherapie, bestehend aus einem Anthrazyklin und einem Taxan die Therapie der Wahl. Erwiesen ist in diesem Zusammenhang, dass eine pathologische Komplettremission in Subgruppen mit einer besseren Prognose assoziiert ist [22–27]. Indes ist eine pathologische Komplettremission unter modernen NACT-Regimen heutzutage keine Seltenheit mehr, so dass nach dem operativen Vorgehen nach der NACT histologisch lediglich Narbengewebe erkennbar ist [28].

## 1.7 Monitoring der NACT bei bestehendem Mammakarzinom

Kernziel des Monitorings einer neoadjuvanten Chemotherapie ist es ein Therapieansprechen möglichst zeitnah und zuverlässig beobachten zu können. Zur Erreichung dieses Kernziels werden Verfahren wie Palpation, die Mammasonografie inkl. der Elastografie, das MRT, die Mammografie und eher seltener das PET-CT angewendet.

Die Bedeutung der Mammografie in diesem Kontext ist umstritten. So ist ihre Fähigkeit zur Vorhersage eines Ansprechens auf eine NACT beschränkt auf Tumoren, deren Ränder zu wenigstens 50% im Baseline-Mammogramm bestimmt werden konnten [29]. Insgesamt stellt sich die Mammografie gegenüber anderen Verfahren, insbesondere der MRT, als zumindest nicht überlegen dar [30]. Aufgrund der Strahlenbelastung ist die Mammografie als Monitoringverfahren eher nachrangig. Das MRT bietet ebenfalls mehrere Möglichkeiten das Monitoring

einer NACT durchzuführen. Es hat sich jedoch gezeigt, dass das MRT anderen Verfahren wie dem Ultraschall nicht uneingeschränkt überlegen ist [31]. Ob ein Monitoring mittels MRT möglich ist oder nicht hängt auch davon ab, welche Parameter des MRT betrachtet werden, z.B. die Kontrastmittelaufnahme, Kontrastmittelaustausch oder die Diffusion von Wassermolekülen. So gilt für residuale Tumoren, dass das Kernziel des Monitoring durch die dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging (DCE-MRI) erfüllt wird [32].

Erwiesen ist ebenfalls, dass eine Reduktion des Tumolvolumens, eine reduzierte Kontrastmittelaufnahme sowie Kontrastmittelaustausch-Rate signifikant mit einer pathologischen Komplettremission (pCR) korrelieren [33]. Die ADC (apparent diffusion coefficient), abgeleitet aus der DWI-MRI (diffusion-weighted magnetic resonance imaging), kann hingegen ein Ansprechen des Tumors auf die neoadjuvante Chemotherapie nicht vorhersagen [34].

Ein vergleichsweise junges Verfahren zum Monitoring der NACT ist die Ultraschall-Elastographie. Diese basiert auf der unterschiedlichen Verformbarkeit von Brusttumoren gegenüber dem umgebenden Gewebe. Es können zwei Techniken grundsätzlich voneinander unterschieden werden. Das sind zum einen die Scherwellenelastographie und zum anderen die Strain-Elastographie.

Bei der *shear-wave-elastography* (SWE) wird das zu untersuchende Gewebe mithilfe eines akustischen Impulses so erregt, dass es Scherwellen erzeugt, deren Ausbreitungsgeschwindigkeit der Steifigkeit des Gewebes proportional ist, das heißt je schneller sich die Scherwellen ausbreiten, desto steifer ist das Gewebe [35]. Die Diskrimination zwischen malignen und benignen Läsionen ist mit dieser Technik möglich [36,37]. Ferner kann mit der SWE das Monitoring einer NACT durchgeführt und eine verhältnismäßig gute Beurteilung über das Vorhandensein residueller Läsionen nach erfolgter NACT vorgenommen werden [38,39].

Im Gegensatz dazu wird bei der Strain-Elastographie ausgenutzt, dass zwischen Gewebekompression („strain“) und Gewebesteifigkeit eine Korrelation nach der Gleichung:  $\text{Young-Modul} = \text{Stress} / \text{Strain}$  besteht, wobei Stress die von außen angewendete Kompression und Strain die Reaktion des Gewebes ist. Stress wird in kontinuierlichen Zyklen leichter Kompression und Dekompression der Haut im Bereich der Brust appliziert [35]. Eine Abschätzung der Dignität der Läsion ist damit ebenso möglich wie die Aussage über das Vorhandensein axillärer Lymphknotenmetastasen [40,41].

Die Nutzung der Elastographie zum Monitoring der NACT erfolgt unter folgender Hypothese: Mittels B-Mode-Sonographie wird meistens der größte Tumordurchmesser als Parameter für das Ansprechen genommen. Da Tumoren unter NACT häufig diskontinuierlich schrumpfen, kann die Messung des Tumordurchmessers zu einer falschen Einschätzung derart kommen, dass stattfindendes Ansprechen unentdeckt bleibt. Da die Elastografie aber die Elastizität bzw. die Steifigkeit des Gewebes misst, wird durch sie eine diskontinuierliche Tumorverkleinerung des Gewebes messbar. Dies ermöglicht ggf. eine frühzeitige Prädiktion des Ansprechens.

Eine weitere Möglichkeit zur Beurteilung von Tumoren bietet der dreidimensionale Ultraschall. Dabei wird die dritte Dimension errechnet und bildet die koronare Eben ab. Aufgrund dieser zusätzlichen dritten Ebene kann das Wachstumsmuster des Tumors beurteilt werden und somit ist der Tumor einer Malignitätsbeurteilung zugänglich. Gutartige Tumoren zeigen eher Kompressionsmuster während bösartige Tumoren eher dazu neigen, Retraktions- oder Sternmuster auszubilden [42–44]. Darüber hinaus bietet dieses Verfahren die Möglichkeit das Volumen einer Läsion zu bestimmen insbesondere im Rahmen eines Monitorings einer neoadjuvanten Chemotherapie [45]. Die 3D-Sonografie gewährleistet also eine bessere topografische Darstellung des Tumors als es mit dem konventionellen B-Bild der Fall sein kann, so dass eine Reduzierung der falsch-negativen Ergebnissen erzielt werden kann [46].

## 2 Patienten und Methoden

### 2.1 Patientenkollektiv

Der Einschluss von Patienten wurde über einen Zeitraum von 1,5 Jahren beginnend im Januar 2016 bis Juli 2017 vorgenommen. Dabei konnten 32 Patientinnen für die Untersuchungen gewonnen werden. Eine Einverständniserklärung zur anonymisierten Verwendung der Daten im Rahmen dieser Promotionsschrift liegt für alle Patientinnen vor.

Nach folgenden Kriterien wurden Patienten eingeschlossen.

- Erstdiagnose invasives Mammakarzinom (c/iT1-3, uni- oder bilateral) an der Universitätsfrauenklinik Rostock
- Informed Consent
- Indikation zur adjuvanten Chemotherapie
- Sonografische Untersuchung zu mindestens zwei Messzeitpunkten

Nach folgenden Kriterien wurden Patienten ausgeschlossen.

- Männliche Patienten
- T4 – Tumoren
- Fernmetastasierung (cM1)
- Nichtvorliegen des Informed Consent

Verschiedene Parameter wurden in Zusammenhang mit den Patientinnen erhoben, um eine Einteilung in Untergruppen zu ermöglichen. Dafür wurden die Folgenden ausgewählt.

a. Tumorbiologische Faktoren

Ein zumindest schwach positiver Östrogenrezeptorstatus lag gemäß dem Scoring-System nach Remmele und Stenger vor, wenn das Produkt der Einzelscores (Färbeintensität und Anteil positiver Kernfärbungen) größer 2 war [47]. Der HER2-Rezeptorstatus wurde als positiv bewertet, wenn der Score +3 (mäßig bis stark positiv) oder +2 (schwach positiv) war und nach einem CISH-Test (Chromogene In Situ Hybridisation) eine Amplifikation des HER2-Gens nachgewiesen werden konnte [47]. Der Proliferationsindex Ki-67 lag vor, wenn das Antigen in mehr als 14% der Zellen einer Zellpopulation zu finden war.

b. Differenzierungsgrad (Grading)

Ein Grading des Tumors wurde den Vorgaben der WHO entsprechend nach Elston et Ellis[48,49] vorgenommen.

**Tabelle 2-1** Tumorgrading nach Elston et Ellis.

Kategorie	Beschreibung
<b>GX</b>	Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden
<b>G1</b>	Gut differenziert
<b>G2</b>	Mäßig differenziert
<b>G3</b>	Schlecht differenziert
<b>G4</b>	undifferenziert

- c. Stadien entsprechend der TNM - Klassifikation gemäß der derzeit gültigen S3-Leitlinie zum Mammakarzinom

**Tabelle 2-2** T-Klassifikation des Mammakarzinoms gemäß der Interdisziplinären S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms [9]

<b>T-Klassifikation</b>		
<b>TX</b>	Primärtumor kann nicht beurteilt werden	
<b>T0</b>	Kein Anhalt für Primärtumor	
<b>Tis</b>	Tis (DCIS)	Duktales Carcinoma in situ
	Tis (LCIS)	Lobuläres Carcinom in situ
	Tis (Paget)	M. Paget der Mamille ohne nachweisbaren Tumor (M. Paget kombiniert mit nachweisbarem Karzinom wird entsprechend der Größe und Charakteristika der Erkrankung im Brustdrüsenparenchym klassifiziert)
<b>T1</b>	Tumor maximal 2 cm im größten Durchmesser	
	T1mic	Mikroinvasion 0,1 cm oder weniger*
	T1a	größer 0,1 cm bis maximal 0,5 cm*
	T1b	größer 0,5 cm bis maximal 1 cm*
	T1c	größer 1 cm bis maximal 2 cm*
<b>T2</b>	Tumor größer als 2 cm bis maximal 5 cm im größten Durchmesser	
<b>T3</b>	Tumor größer als 5 cm im größten Durchmesser	
<b>T4</b>	Tumor jeder Größe mit Befall der Thoraxwand oder der Haut, wie beschrieben T4a–T4d	
	T4a	Befall der Thoraxwand (Rippen, Interkostalmuskulatur, vorderer Serratusmuskel, jedoch nicht die Pektoralismuskulatur)
	T4b	Ödem (einschließlich „peau d’orange“), Ulzeration der Haut oder Satellitenknoten der Haut der gleichen Brust
	T4c	Vorliegen von T4a und T4b
	T4d	Inflammatorisches Karzinom

Der Nodalstatus wurde als positiv bewertet, wenn wenigstens ein Lymphknoten durch den Tumor befallen war.



d. Brustdichte

Die Einteilung der Patientinnen anhand ihrer Brustdichte wurde nach den Kriterien der ACR vorgenommen.

**Tabelle 2-3** Einteilung der Brust anhand der Parenchymdichte gemäß ACR [50]

Kategorie	Beschreibung
1	Die Brüste bestehen nahezu gänzlich aus Fett.
2	Es gibt eingestreute Areale mit fibroglandulärer Dichte.
3	Die Brüste sind inhomogen dicht, was kleine Herdläsion überlagern kann.
4	Die Brüste sind extrem dicht, was die Sensitivität der Mammografie mindert.

## 2.2 Untersuchungsablauf

Eine erstmalige Befunderhebung (Baseline-Assessment) erfolgte im Vorfeld der erforderlichen Stanzbiopsie. In Abhängigkeit von der Patientin wurde in einer präoperativen Fallkonferenz die Frage nach der Indikation für eine primäre Chemotherapie (sonografisch vor stanzbiopsisch) bei außerhalb der Universitätsfrauenklinik Rostock gesichertem Mammakarzinom beantwortet. Ferner wurden die Patientinnen während des Baseline-Assessment zur Teilnahme an dieser Studie aufgeklärt und deren schriftliches Einverständnis eingeholt.

Im Anschluss erfolgte die leitliniengerechte Chemotherapie mit 4 Zyklen Epirubicin (2 wöchentlich) und anschließend 2 x 6 Zyklen (wöchentlich) Paclitaxel. Vor jedem Zyklus wurden die Patientinnen sonografisch untersucht. Die insgesamt sieben Messungen wurden zu folgenden Zeitpunkten vorgenommen:

- Baseline → vor Beginn der NACT
- T1 → nach dem ersten Zyklus NACT
- T2 → nach dem zweiten Zyklus NACT
- T3 → nach dem dritten Zyklus NACT
- T4 → nach dem vierten Zyklus NACT
- T5 → nach dem fünften Zyklus NACT
- T6 → nach dem sechsten Zyklus NACT

Jede dieser Untersuchungen erfolgte mit dem Ultraschallgerät *Philips iU-22* (Bothell, WA, USA) mit serienmäßiger Elastografie - Funktion. Die Bedienung des Gerätes erfolgte gemäß Schulung und Bedienungsanleitung 453561308854. Rev A.

Verwendet wurde eine lineare 12,5 MHz Sonde. Die Auswertung der Ultraschallbilder bzw. der Ultraschallsequenzen erfolgte prospektiv, das heißt ohne Kenntnis des postoperativen histologischen Befundes. Bestandteil jeder sonografischen Messung war die Ermittlung des größten Tumordurchmessers, die Erzeugung einer Elastografiesequenz, die Aufnahme eines 3D-Volumendatensatzes.

Die Durchführung aller Untersuchungen erforderte die Beteiligung von fünf qualifizierten Fachärzten. Daraus ergab sich das Problem einer Interobserver – Variabilität. Zur Lösung dieses Problems wurde in der vorliegenden Arbeit eine SOP (Standard Operating Procedure) im Vorfeld als Grundlage für die sonografische Untersuchung implementiert. Diese sah vor, dass der Untersucher nach üblicher Vorbereitung die Ultraschallsonde auf die Haut aufsetzte und die entsprechende Läsion im B-Bild darstellte. Dabei sollte stets nur der Druck angewendet werden, der erforderlich war, um durchgehenden Hautkontakt herzustellen. Es erfolgte die Messung des Tumordurchmessers. Darauffolgend wurde, möglichst ohne Kontaktverlust die zweite Ebene der Läsion dargestellt und wiederum deren längste sichtbare Ausdehnung gemessen. Daraufhin erfolgte die Aktivierung des Elastografie-Modus. Der Untersucher erhob zwischen 70 und 75 Einzelbilder (ca. 60s), die durch das Programm zu einer Sequenz verbunden wurden. Eine Schulung aller teilnehmenden Untersucher wurde vor der ersten Untersuchung durchgeführt.

Ähnlich der Bilderhebung wurde bei der Bildauswertung verfahren, denn auch hier bietet sich ein weites Feld insbesondere bei der Berechnung der Strain Ratio. Nach der Auswahl einer geeigneten Sequenz von 25 Bildern erfolgte die Mittel- und Maximalwertberechnung einer Strain Ratio aus drei verschieden gesetzten ROI (region of interest). Einer eventuellen Intraobserver-Verzerrung auf diese Weise vorgebeugt werden.

## 2.3 Sonografische Untersuchung und Befunderhebung

### 2.3.1 Ermittlung des größten Durchmessers (Längsausdehnung) im B-Mode

Im B-Mode wird eine Helligkeitsverteilung entlang des Schallbündels auf dem Monitor dargestellt. Jedem Amplitudenwert wird ein Helligkeitswert (Grauwert) zugeordnet. Die Grauwerte sind das Resultat vom Gewebe reflektierter Schallwellen unterschiedlicher Intensität. Aus der Laufzeit des Pulses wird für jedes

Echo unter Annahme einer konstanten Schallgeschwindigkeit die Ursprungstiefe berechnet. An der entsprechenden Position auf dem Bildschirm erscheint der zugehörige Grauwert [51–53]. Mittels B-Mode können solide Herdbefunde anhand verschiedener Kriterien auf ihre Malignität hin beurteilt werden. Eine weitere etablierte Möglichkeit zur Beurteilung des B-Bildes ist die Klassifizierung nach den BI-RADS-Kriterien der ACR für die Mammasonografie.

**Tabelle 2-4** Klassifizierung ACR-BI-RADS (2016) modifiziert [50]

Kategorie	Bewertung
0	Inkomplett-weitere Bildgebung zur Abklärung nötig
1	Negativ
2	Benigne
3	Wahrscheinlich benigne
4	Suspekt → Gewebediagnose
	a Geringer Malignitätsverdacht
	b Mäßiger Malignitätsverdacht
	c Hoher Malignitätsverdacht
5	Starker Malignitätsverdacht
6	Bioptisch bewiesene Malignität

### 2.3.2 Erzeugung von Elastografie-Sequenzen

Die Erzeugung verwertbarer sonoelastografischer Sequenzen bedingt ein standardisiertes Vorgehen. Dieses umfasst zunächst die Positionierung der Patienten in Rückenlage. Der Untersucher setzt die Ultraschallsonde senkrecht zur Brustwand auf der Brust auf und fährt diese langsam und sorgfältig nach kranial und kaudal ab, auf der Suche nach der Läsion. Dabei soll stets nur der Druck angewendet werden, der einen leichten Kontakt mit der Haut sicherstellt. Der erzeugte Druck kann dabei Schwankungen unterliegen, die jedoch die Qualität und Aussagekraft der Elastografie-Bilder nicht beeinträchtigen. Gleichzeitig ist der Druck auszuüben, der es dem Untersucher erlaubt die Untersuchung freihändig durchzuführen [41].

Die Ergebnisse werden als farbkodierte Bilder zurückgegeben, bei denen blau für hartes Gewebe und rot für weiches Gewebe stehen. Um eine semiquantitative Aussage über die abgebildete Läsion treffen zu können, wurde eine 60s – Schleife erstellt [54].

### 2.3.3 Aufnahme eines 3D-Volumendatensatzes

Der 3D – Volumendatensatz wurde mit dem Volumenschallkopf (13-5) plus Subset 3D Brust im Ultraschallgerät aufgenommen. Im Bild wurde ein ROI (Region of interest) derart erstellt, dass der Tumor von zentral abgebildet ist und von genügend gesundem Gewebe umgeben ist. Erst dann konnte die Aufnahme gestartet und der erhobene Datensatz abgespeichert werden.

### 2.3.4 Befundung sonografisch gewonnener Daten

#### 2.3.4.1 Berechnung der Strain Ratio

Die Strain Ratio ist ein semiquantitativer Wert zur Einschätzung der Steifigkeit von Geweben. Sie ist der Quotient der Strain (Belastung) des umliegenden Fettgewebes und der Strain des Tumorgewebes [54]. Weiches Gewebe hat ein hohes, hartes Gewebe einen niedrigen Strain-Wert; hohe Strain-Ratios bezeichnen somit harte Tumoren [35].

Zur Ermittlung der jeweiligen Strain Ratio wurde aus der 60s-Elastografie-Schleife eine kürzere Sequenz von 20 Bildern ausgewählt. Darüber wurde mit der an einem externen Gerät eingesetzten Software *QLab*, die jeweilige Strain Ratio ermittelt.

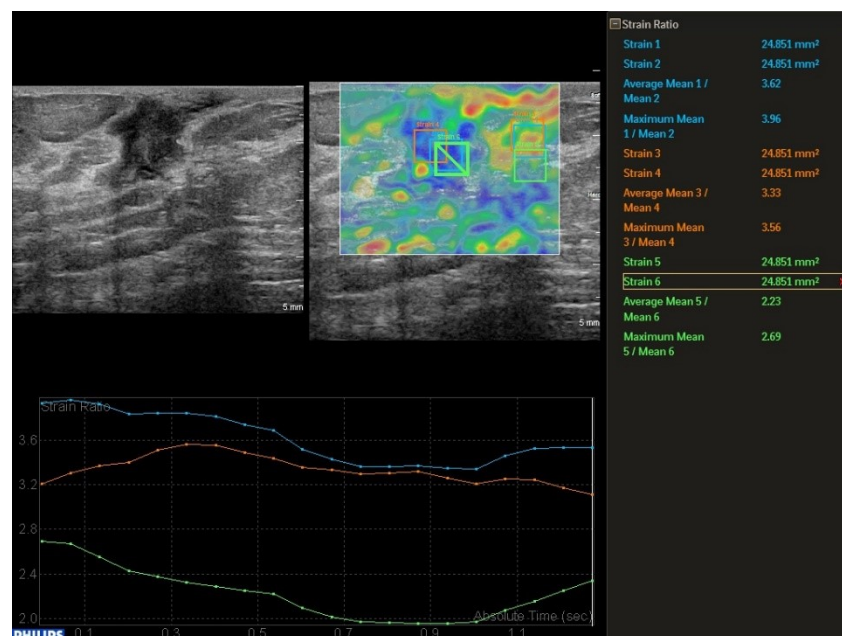


Abbildung 2-1 Darstellung der Benutzeroberfläche zur Berechnung der Strain Ratio mit drei verschiedenen statischen ROI; das untere Diagramm zeigt die Strain Ratio für jedes einzelne Bild

Für die Auswahl der Bilder war entscheidend, dass der angewendete Druck während der Aufzeichnung möglichst konstant war, der absolute Druck war nachrangig. Ein Referenzbalken für den angewendeten Druck im Benutzerfenster des Ultraschallgerätes gewährleistete die notwendige Kontrolle. Zur Ermittlung der Strain Ratio wurden zwei verschiedene ROIs eingesetzt.

Zum einen wurde ein 5x5mm Quadrat eingesetzt und zum anderen ein frei definierbares Polygon. Auf diese Weise konnte sichergestellt werden, dass sowohl ein kontinuierlicher als auch ein diskontinuierlicher Zerfall des Tumors detektiert werden kann. Jedes ROI wurde dreimal in der ausgewählten Sequenz angesetzt, wobei gleichartige ROI (5xmm bzw. Polygon) nicht identisch positioniert wurden.

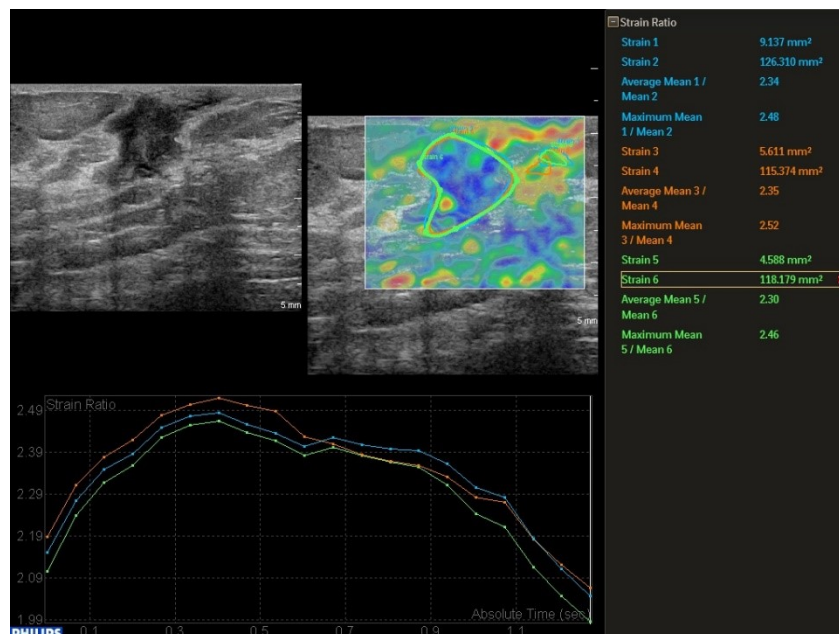


Abbildung 2-2 Darstellung der Benutzeroberfläche zur Berechnung der Strain Ratio mit drei verschiedenen polygonen ROI; das untere Diagramm zeigt die Strain Ratio für jedes einzelne Bild

Für eine Berechnung wurde das erste ROI im Fettgewebe auf Höhe der Läsion und das zweite ROI in der Läsion positioniert. Die Software ermittelte für jedes ROI einen Mittelwert ( $SR_{mean}$ ) über die 20 Einzelbilder und einen Maximalwert ( $SR_{max}$ ). Für beide wurde aus den drei Messungen jeweils wieder ein Mittelwert berechnet, welcher schließlich der statistischen Auswertung zugeführt wurde.

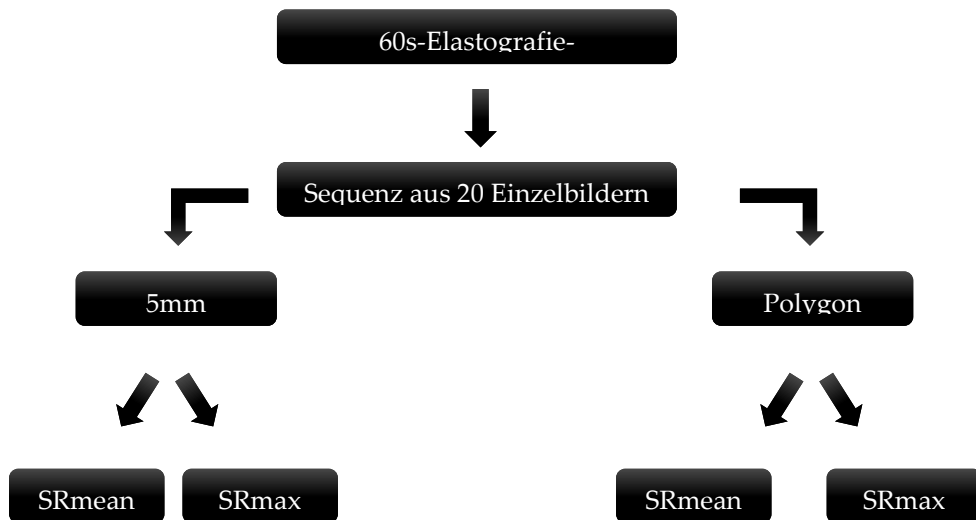


Abbildung 2-3 Algorithmus zur Bestimmung der Strain Ratio

#### 2.3.4.2 Ermittlung des Tumervolumens

Die Ermittlung des Tumervolumens erfolgte ebenfalls auf einem externen PC mit der Software QLab der Firma Philips. Hierzu wurden zwei Verfahren verwendet. Das erste Verfahren wird als *Stacked Contours* bezeichnet.

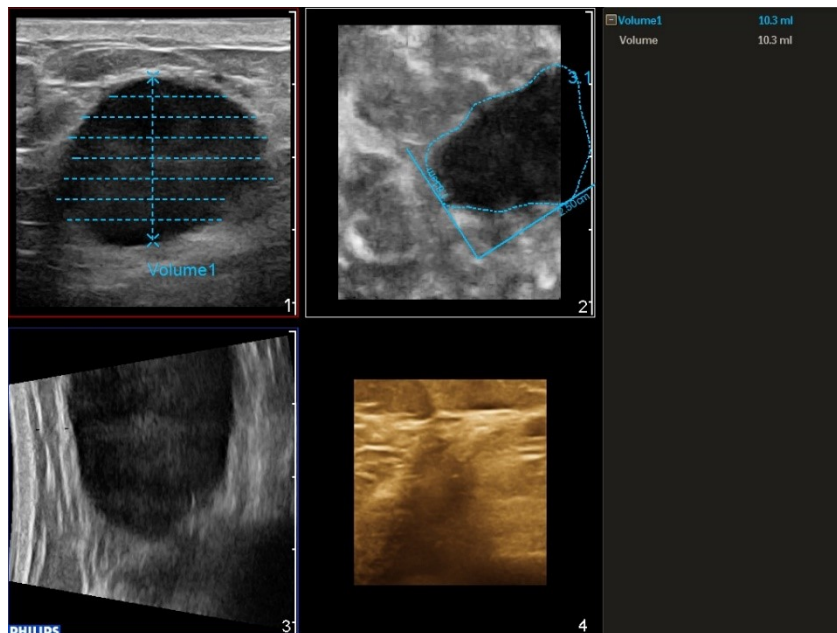


Abbildung 2-4 Darstellung der Benutzeroberfläche zur Berechnung des Tumervolumens mittels Stacked – Contours - Methode

Aus dem 3D-Volumendatensatz wird das Bild ausgewählt, welches die Läsion am deutlichsten erkennen lässt. Daraufhin wird in die Läsion die Strecke größter Ausdehnung gelegt. In einem zweiten Bild wird dann die Läsion in 7 Ebenen umrandet, so dass die Ausdehnung in der zweiten Dimension festgelegt wird. Die dritte Dimension wird durch das Programm errechnet. Das zweite Verfahren zur Ermittlung des Tumorzvolumens wird als *Auto Volume* bezeichnet.

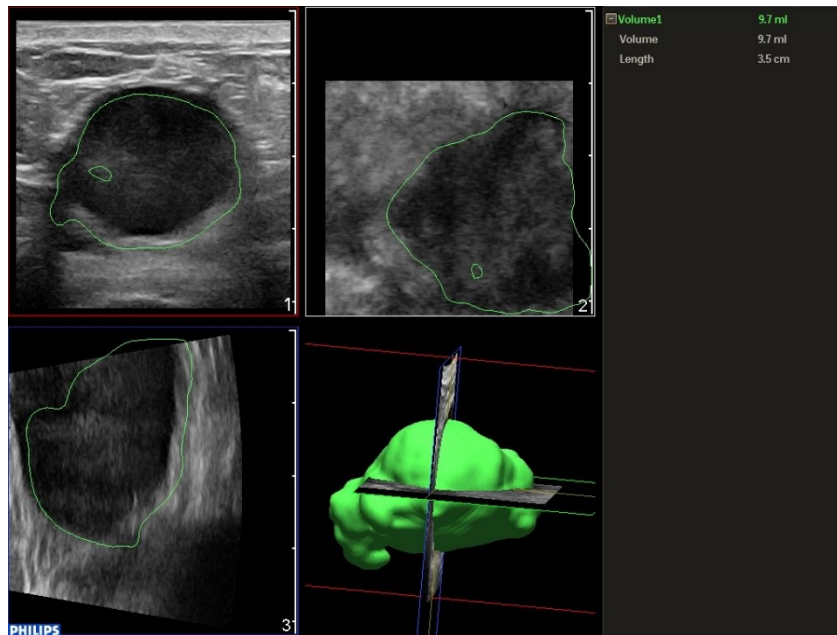


Abbildung 2-5 Darstellung der Benutzeroberfläche zur Berechnung des Tumorzvolumens mittels Autovolume - Methode

Hierbei wird wiederum das Bild aus dem 3D-Volumendatensatz ausgewählt, welches die Läsion am deutlichsten erkennen lässt. Um die Läsion wird dann ein Rahmen in Form eines Kreises oder einer Ellipse gezogen. Das Programm berechnet daraufhin das Volumen.



Abbildung 2-6 Algorithmus zur Bestimmung des Tumorzvolumens

## 2.4 Aufbau der Statistischen Analyse

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS von IBM in der Version 22.0.0.0. Die Messwerte aller Merkmale wurden hinsichtlich ihres Mittelwertes, ihrer Standardabweichung sowie dem Verlauf ihrer Verteilungskurve und ihrer vorhandenen oder abwesenden Normalverteilung untersucht. Darüber hinaus wurden diese Werte gruppiert erhoben. Eine Einteilung der Stichprobe wurde anhand des Remissionsstatus vorgenommen. In der Folge entstehen zwei Gruppen, zum einen die Gruppe der Patientinnen mit einer pathologischen Komplettremission (N=18) und zum anderen die Gruppe der Patientinnen ohne pathologische Komplettremission (N=14).

Die starke Heterogenität der Messwerte über alle Merkmale hinweg zog die anschließende Testung hinsichtlich der Signifikanz der untersuchten Messergebnisse mit dem nichtparametrischen Friedman-Test nach sich. Die Nullhypothese für diese Untersuchung lautet: Es gibt keine Veränderung der Messwerte über den Messzeitraum von der Baseline bis zur präoperativen Messung.

Aufgrund des Stichprobenumfangs wurde die Testung auf Normalverteilung mit dem Shapiro-Wilk-Test durchgeführt.

In der anschließenden Analyse wurden zum Zwecke der Vergleichbarkeit der Merkmale aufgrund ihrer unterschiedlichen Maßeinheiten (*SR-related* = dimensionslos, *Tumordurchmesser* = mm, *Volumen-related* = ml) nicht die absolute sondern die relative Reduktion ihres Wertes zwischen den Messzeitpunkten berechnet und beurteilt. Die Berechnung erfolgte nach der Formel:

$$\Delta R(t_x) = 100\% \times (E_x - E_{x-1}) / E_{x-1} .$$

$\Delta R(t_x)$  ... relative Reduktion zum Zeitpunkt  $x$ ;  $E_a$  ... Messwert zum Zeitpunkt  $x$

Der Häufigkeitsanalyse der relativen Reduktionen für jedes Merkmal folgte eine ROC-Analyse (Receiver Operating Characterization) zur Abschätzung der Prognosefähigkeit dieser Merkmale.

Für die Zeiträume Baseline bis T2, -T4 und -T6 wurde zur Feststellung eines signifikanten Unterschieds zwischen der pcr-Gruppe und der non-pcr-Gruppe der U-Test nach Mann und Whitney durchgeführt.



### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Charakterisierung des Patientenkollektivs

Zusätzlich zu den gemessenen Merkmalen wurden weitere tumorassoziierte und patientenbezogene Merkmale erhoben. Das Durchschnittsalter des Patientenkollektivs liegt bei 51 Jahren. Von den Patientinnen hatten 69% einen gering differenzierten Tumor während 31% der Tumore gut bis mäßig differenziert waren. Die Brustdicke entsprach bei 44% der Patientinnen dem ACR-Grad 2 während 47% dem Grad 3 und lediglich 9 % dem Grad 1 entsprachen. Hinsichtlich des Rezeptorstatus des Tumors lässt sich feststellen, dass ca. 41% der Patientinnen ein Triple-negatives Karzinom entwickelt haben. Alle Patientinnen hatten einen prognostisch ungünstigen Tumor in Bezug auf den Ki-67- Proliferationsindex. Eine pathologische Komplettremission konnte von 56% der Patientinnen erreicht werden. Einen Überblick über deren Häufigkeitsverteilung gibt Tabelle 3.1.

**Tabelle 3-1** Merkmalsverteilung der Patientinnen; SD = Standardabweichung; X...Mittelwert

Alter (Jahre)	Grading	Rezeptorstatus	ACR	Ki-67	pcr
X = 51	G1 = 1	ER/PR-/HER2- : 13	Grad 1 = 0	<14 % = 0	Ja = 18
Max. = 73	G2 = 9	ER/PR-/HER2+ : 8	Grad 2 = 14	≥14 % = 32	Nein = 14
Min. = 27	G3 = 22	ER/PR+/HER2- : 5	Grad 3 = 15		
SD = 10,5		ER/PR+/HER2+ : 4	Grad 4 = 3		
		ER+/PR-/HER2-: 1			

Keine der Patientinnen hatte im Vorfeld und auch während der neoadjuvanten Chemotherapie Metastasen entwickelt. 56% hatten vor Beginn der Therapie einen positiven Nodalstatus. Dieser Anteil betrug postoperativ nur noch 18,8%. Der Anteil der Patientinnen mit einer Tumorgroße zwischen 0,1 cm und 5 cm, entsprechend T1 und T2, betrug vor Beginn der NACT noch 93,75%, nach der NACT mit anschließender operativer Therapie nur noch 37,5%. 56% erreichten eine pathologische Komplettremission. Der Anteil der Patientinnen mit einem Tumor größer als 5cm oder mit Befall der Thoraxwand blieb idem bei 6,35%. Die Verteilung von Tumorgroße, Nodalstatus sowie Fernmetastasen gemäß TNM-Klassifikation wird in Tabelle 3.2 dargestellt.

**Tabelle 3-2** Häufigkeitsverteilung nach TNM-Klassifikation

TNM - Verteilung			
		prä - NACT	post – OP
<b>T</b>	0		17
	Tis		1
	1	13	9
	2	17	3
	3	1	1
	4	1	1
<b>N</b>	0	14	26
	1	13	3
	2	2	1
	3	3	2
<b>M</b>	0	32	32

Die Durchführung aller Messungen bzw. eine Datenerhebung bei allen der insgesamt 32 eingeschlossenen Patientinnen zu jedem Messzeitpunkt war nicht möglich und dennoch konnten bei ca. 94% der Patientinnen fünf und mehr Messungen durchgeführt werden. So konnten für zehn Patientinnen sieben vollständige Messungen, sechs vollständige Messungen für acht Patientinnen und fünf vollständige Messungen für sieben Patientinnen durchgeführt werden. Es ergibt sich ein Mindestbeobachtungszeitraum der Tumorregression (-progression) von mindestens 10 Wochen ab.

### 3.2 Statistische Analyse der Merkmale

Die statistische Analyse erfolgte für die Messwerte der Merkmale

- Strain Ratio(Mittelwert einer Videosequenz; ROI = definiertes Quadrat mit 5mm Seitenlänge) =  $SR_{mean5}$
- Strain Ratio(Maximalwert einer Videosequenz; ROI = definiertes Quadrat mit 5mm Seitenlänge) =  $SR_{max5}$
- Strain Ratio(Mittelwert einer Videosequenz; ROI = in Größe und Form frei definierbares Polygon) =  $SR_{meanFF}$
- Strain Ratio(Maximalwert einer Videosequenz; ROI = in Größe und Form frei definierbares Polygon) =  $SR_{maxFF}$
- Tumordurchmesser (aus dem B-Bild ermittelt) =  $DM$

- Volumen (aus dem 3D-Bild mittels Stacked Contours – Technik) = *Volumen\_SC*
- Volumen (aus dem 3D-Bild mittels Auto Volume – Technik) = *Volumen\_AV*.

### 3.2.1 Das Merkmal Strain Ratio

#### 3.2.1.1 *SRmean5*

Zunächst wurde das Merkmal *SRmean5* betrachtet und ausgewertet. Einen Überblick der Ergebnisse der deskriptiven statistischen Untersuchung gibt die Tabelle 3-3. Für das erhobene Merkmal gilt, dass über den gesamten Messzeitraum (B – T6) N = 32 war.

**Tabelle 3-3** Lagemaße und Werte der Verteilungskurve der Strain Ratio 5mm-Quadrat (Mittelwert) zu den Messzeitpunkten B bis T6; SD...Standardabweichung

	<b>B</b>	<b>T1</b>	<b>T2</b>	<b>T3</b>	<b>T4</b>	<b>T5</b>	<b>T6</b>
<b>Mittelwert</b>	2,14	2,19	2,14	1,97	1,83	1,74	1,66
<b>Median</b>	2,18	2,03	1,88	1,81	1,73	1,72	1,67
<b>SD</b>	0,69	0,66	0,75	0,73	0,64	0,69	0,70
<b>Schiefte</b>	0,15	0,5	1,42	0,64	1,38	0,96	1,27
<b>Exzess</b>	0,18	-0,53	2,35	-0,77	1,95	1,30	2,61

Für das Merkmal *SRmean5* lässt sich feststellen, dass der Mittelwert im Verlauf des Messzeitraums kleiner geworden ist (2,14 → 1,66) während die Standardabweichung keinen eindeutigen Trend zeigt und zwischen 0,64 und 0,75 pendelt. Für die Verteilungskurve (Abb. 3-1) lässt sich sagen, dass diese zu späteren Messzeitpunkten rechtssteiler und dezent gestreckt ist.

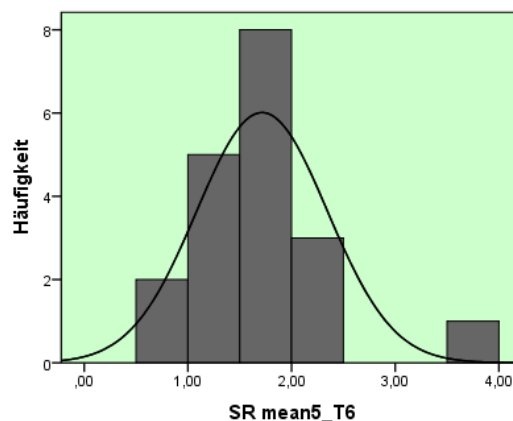


Abbildung 3-1 Verteilungskurve für die Werte von *SRmean5* zum Zeitpunkt T6

Eine Normalverteilung für die Messwerte *SRmean5* liegt zu den Zeitpunkten T2, T3, T4 und T6 nicht vor, wohl aber für die Zeitpunkte B, T1 und T5.

Die mittels Friedman-Test errechnete Wahrscheinlichkeit *p* beträgt **0,001**. Auf einem Signifikanzniveau von 0,05 kann die Nullhypothese **nicht beibehalten** werden. Das heißt, die beobachtete Abnahme der Werte zwischen der Baseline-Messung und der präoperativen Messung ist bei gültiger Nullhypothese mit hinreichender Wahrscheinlichkeit nicht zufällig.

*SRmean5* ist somit zur Feststellung eines Ansprechens einer NACT geeignet, da es sich mit der Zeit statistisch signifikant ändert.

Der Vergleich der Gruppen (pcr/non-pcr) zeigt, dass die Ausprägungen des Merkmals *SRmean5* sowohl für den Mittelwert als auch für den Median in der Gruppe non-pcr größer sind als in der pcr-Gruppe (vgl. Abb. 3-2). Mittelwert und Median stagnieren für beide Gruppen und fallen erst bei T2. Zu Beginn und Ende des Messzeitraums (B und T6) liegen Mittelwert und Median der pcr-Gruppe sehr dicht beieinander. Zu den dazwischenliegenden Messzeitpunkten ist der Median stets kleiner. Die Standardabweichung liegt für beide Gruppen relativ hoch. Die Konfidenzintervalle beider Gruppen sind vergleichbar.

**Tabelle 3-4** Deskriptive Statistik für die Gruppen pcr und non pcr; X= Mittelwert; Me = Median; SD = Standardabweichung; KI-95 = Konfidenzintervall

	pcr				non-pcr			
N=32	X	Me	SD	KI-95	X	Me	SD	KI-95
B	2,08	2,06	0,80	1,7-2,5	2,21	2,18	0,56	1,9-2,5
T1	2,09	1,98	0,57	1,8-2,4	2,31	2,18	0,76	1,8-2,8
T2	2,04	1,8	0,81	1,6-2,5	2,28	2,32	0,70	1,9-2,6
T3	1,80	1,77	0,71	1,4-2,2	2,08	2,01	0,79	1,6-2,6
T4	1,76	1,73	0,70	1,4-2,1	1,90	1,80	0,57	1,6-2,2
T5	1,70	1,64	0,6	1,3-2,0	1,79	1,75	0,75	1,4-2,2
T6	1,58	1,56	0,67	1,2-1,9	1,78	1,74	0,76	1,3-2,2

In der non-pcr-Gruppe lässt sich eine signifikante Änderung der *Strain-Ratio-SRmean5* über die Zeit nicht zeigen (*p* = 0,54). Für die Vergleichsgruppe ergab sich ein Wert von **0,012**. Die Reduktion von *SRmean5* beruht also auf einer Reduktion innerhalb der pcr-Gruppe. Ein Ansprechen in dieser Gruppe, festgestellt mittels *SRmean5*, kann also einen Hinweis auf eine pathologische Komplettremission geben.

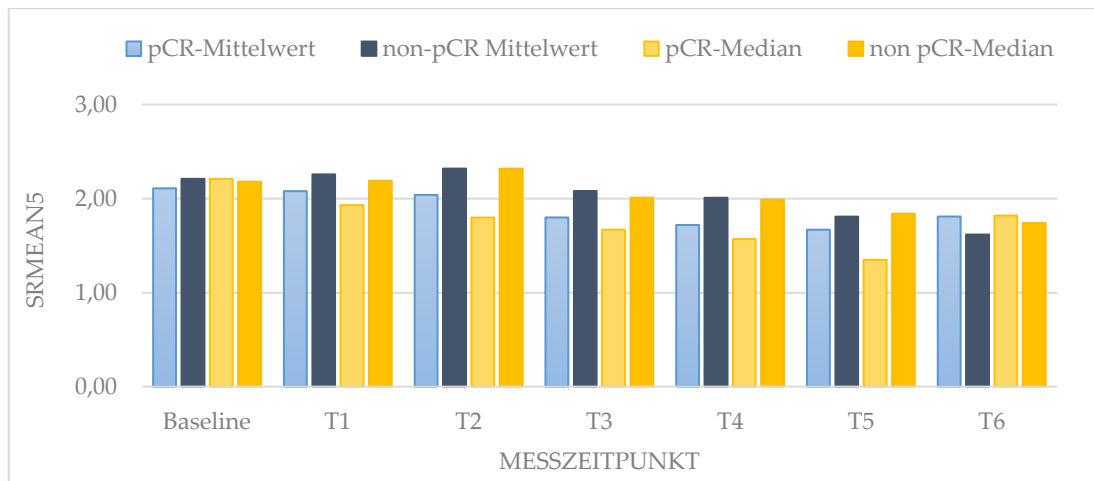


Abbildung 3-2 Verlauf des Mittelwertes und des Medians für die Gruppen pcr und non-pcr über die Zeit

### 3.2.1.2 $SR_{max5}$

Die nächste deskriptiv statistische Untersuchung erfolgte für das Merkmal  $SR_{max5}$ . Die entsprechenden Ergebnisse sind in der Tabelle 3-5 dargestellt. Für das erhobene Merkmal gilt, dass über den gesamten Messzeitraum (B – T6)  $N = 32$  war.

**Tabelle 3-5** Lagemaße und Werte der Verteilungskurve der Strain Ratio 5mm-Quadrat (Maximalwert) zu den Messzeitpunkten B bis T6; SD...Standardabweichung

	B	T1	T2	T3	T4	T5	T6
<b>Mittelwert</b>	2,41	2,46	2,43	2,20	2,05	2,01	1,91
<b>Median</b>	2,43	2,26	2,13	1,98	1,94	1,92	1,92
<b>SD</b>	0,78	0,76	0,86	0,83	0,73	0,77	0,80
<b>Schiefte</b>	0,02	0,66	1,11	0,68	1,51	1,04	1,17
<b>Exzess</b>	-0,11	-0,07	1,04	-0,84	2,34	1,10	1,59

Für das Merkmal  $SR_{max5}$  lässt sich feststellen, dass der Mittelwert im Verlauf des Messzeitraums kleiner geworden ist ( $2,41 \rightarrow 1,91$ ) und die Standardabweichung sich volatil darstellt und zwischen 0,73 und 0,86 pendelt. Zum Zeitpunkt T4 hat sie ihren geringsten Wert. Für die Verteilungskurve lässt sich sagen, dass diese dezent linkssteil und in T4, T5 und T6 gestreckt, ansonsten aber eher normal ist. Eine Normalverteilung liegt für die Messwerte zu den Zeitpunkten B, T1, T5 und T6 vor. Keine Normalverteilung liegt für die Werte zu den Messzeitpunkten T2, T3 und T4 dar.

Die mittels Friedman-Test errechnete Wahrscheinlichkeit  $p$  beträgt **0,001**. Auf einem Signifikanzniveau von 0,05 kann die Nullhypothese **nicht beibehalten** werden. Das heißt die beobachtete Abnahme der Werte zwischen der Baseline-Messung und der präoperativen Messung sind mit hinreichender Wahrscheinlichkeit nicht zufällig. *SRmax5* ist somit zur Feststellung eines Ansprechens einer NACT geeignet.

**Tabelle 3-6** Deskriptive Statistik für die Gruppen pcr und non pcr; X= Mittelwert; Me = Median; SD = Standardabweichung; KI-95 = Konfidenzintervall

	pcr (N=18)				non-pcr (N=14)			
	X	Me	SD	KI-95	X	Me	SD	KI-95
<b>B</b>	2,33	2,34	0,87	1,9-2,8	2,51	2,56	0,67	2,1-2,9
<b>T1</b>	2,36	2,26	0,66	2,0-2,7	2,60	2,44	0,88	2,1-3,2
<b>T2</b>	2,29	2,02	0,88	1,9-2,7	2,61	2,65	0,84	2,1-3,1
<b>T3</b>	2,01	1,96	0,82	1,7-2,5	2,33	2,20	0,85	1,8-2,8
<b>T4</b>	1,98	1,94	0,77	1,6-2,4	2,14	2,02	0,69	1,7-2,5
<b>T5</b>	1,91	1,78	0,68	1,6-2,3	2,12	2,01	0,90	1,6-2,6
<b>T6</b>	1,77	1,71	0,68	1,4-2,1	2,08	1,94	0,92	1,6-2,6

Der Vergleich der Gruppen zeigt, dass die Ausprägungen des Merkmals *SRmax5* sowohl für den Mittelwert als auch für den Median in der non-pcr-Gruppe größer sind als in der pcr-Gruppe. Der Zuwachs in der non-pcr-Gruppe zwischen der Baseline und T2 mit anschließender Reduktion, kann auch mittels *SRmax5* detektiert werden. Zum Zeitpunkt T6 liegt die non-pcr-Gruppe ebenfalls oberhalb des Wertes der pcr-Gruppe. Die Standardabweichung liegt für beide Gruppen auch hier relativ hoch.

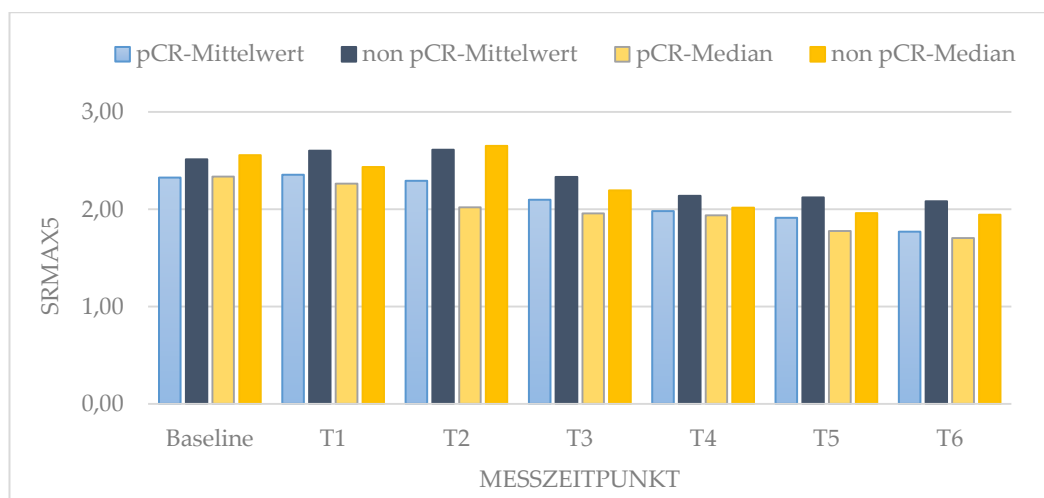


Abbildung 3-3 Verlauf des Mittelwertes und des Medians für die Gruppen pcr und non-pcr über die Zeit

Das Konfidenzintervall reduziert sich diskontinuierlich für die pcr-Gruppe im Verlauf, in der Vergleichsgruppe wird es größer. Eine Ursache dafür könnte die stärkere Streuung der Werte zu späteren Messzeitpunkten und die damit verbunden größere Standardabweichung sein.

In der Abbildung 3-3 fällt eine relativ große Differenz zwischen den beiden Gruppen für Median und Mittelwert auf, die zum Zeitpunkt T2 ihr Maximum erreicht und zum Zeitpunkt T3 bzw. T4 deutlich kleiner ausfällt. Dabei könnte es sich um einen Hinweis darauf handeln, das bei Reduktion des Tumors bei Patienten mit späterer pathologischer Komplettremission der Maximalwert der Strain Ratio eher und deutlicher abnimmt als bei Patientinnen ohne pcr.

Das Ergebnis des Friedman-Tests ergab für beide Gruppen auf einem Signifikanzniveau von 0,05 mit hinreichender Wahrscheinlichkeit eine nicht zufällige Abnahme der Werte im Verlauf. Für die pcr-Gruppe lag die Wahrscheinlichkeit  $p$  bei 0,008 und für die non-pcr-Gruppe bei 0,036. Ein Ansprechen, festgestellt mit  $SR_{max5}$ , kann somit zunächst keinen Hinweis auf die Zugehörigkeit zur pcr- oder non-pcr-Gruppe geben.

### 3.2.1.3 $SR_{meanFF}$

Die Ergebnisse der Verteilungsanalyse für das Merkmal  $SR_{meanFF}$  gibt die Tabelle 3-7 wieder. Für das erhobene Merkmal gilt, dass über den gesamten Messzeitraum (B – T6)  $N = 32$  war.

**Tabelle 3-7** Lagemaße und Werte der Verteilungskurve Strain Ratio Freeform (Mittelwert) für die Zeitpunkte B bis T6

	<b>B</b>	<b>T1</b>	<b>T2</b>	<b>T3</b>	<b>T4</b>	<b>T5</b>	<b>T6</b>
<b>Mittelwert</b>	1,63	1,67	1,64	1,56	1,52	1,76	1,65
<b>Median</b>	1,63	1,47	1,48	1,51	1,39	1,63	1,52
<b>SD</b>	0,31	0,47	0,53	0,38	0,47	0,54	0,52
<b>Schiefte</b>	-1,38	0,88	0,94	1,32	1,21	0,89	0,91
<b>Exzess</b>	0,79	-0,42	-0,08	-3,80	1,40	-0,03	1,04

Für das Merkmal *SRmeanFF* lässt sich feststellen, dass der Mittelwert im Verlauf des Messzeitraums ansteigt, abfällt und schließlich wieder ansteigt und zum letzten Messzeitpunkt geringfügig größer war als der Ausgangswert (1,63 → 1,65) während die Standardabweichung relativ gering ist und um den Wert 0,5 schwankt. Für *SRmeanFF* liegt eine annähernde Normalverteilungskurve vor. Ausnahmen davon stellen die Werte zum Zeitpunkt T3 dar. Sie ist eher linkssteil und gestaucht. Eine Normalverteilung liegt für die Messwerte zum Zeitpunkt B vor. Keine Normalverteilung liegt zu den Messzeitpunkten T1, T2, T3, T4, T5 und T6 vor.

Die mittels Friedman-Test errechnete Wahrscheinlichkeit p beträgt **0,042**. Auf einem Signifikanzniveau von 0,05 kann die Nullhypothese **nicht beibehalten** werden. Das heißt die beobachtete Abnahme der Werte zwischen der Baseline-Messung und der präoperativen Messung sind mit hinreichender Wahrscheinlichkeit nicht zufällig. *SRmeanFF* ist somit zur Feststellung eines Ansprechens einer NACT geeignet.

**Tabelle 3-8** Deskriptive Statistik für die Gruppen pcr und non-pcr; X= Mittelwert;  
Me = Median; SD = Standardabweichung; KI-95 = Konfidenzintervall

	pcr (N=18)				non-pcr (N=14)			
	X	Me	SD	KI-95	X	Me	SD	KI-95
<b>B</b>	1,65	1,62	0,35	1,5-1,8	1,60	1,67	0,27	1,5-1,8
<b>T1</b>	1,61	1,47	0,47	1,4-1,9	1,71	1,47	0,50	1,4-2,0
<b>T2</b>	1,60	1,41	0,53	1,3-1,9	1,69	1,55	0,54	1,4-2,0
<b>T3</b>	1,58	1,51	0,41	1,4-1,8	1,53	1,55	0,36	1,3-1,7
<b>T4</b>	1,44	1,38	0,44	1,2-1,6	1,62	1,42	0,49	1,3-1,9
<b>T5</b>	1,71	1,70	0,47	1,5-1,9	1,83	1,62	0,62	1,5-2,2
<b>T6</b>	1,53	1,56	0,43	1,3-1,7	1,81	1,52	0,60	1,5-2,2

Der Median der beiden Gruppen beschreibt über den Messzeitraum eine Wellenform. In der pcr-Gruppe fällt der Median zunächst ab und steigt erneut an zum Zeitpunkt T3. Dieses Muster wiederholt sich für T4 bis T6 (vgl. Abb. 3-4). Der Verlauf des Medians für die non-pcr-Gruppe ist ebenfalls heterogen und folgt keinem Trend. Ein Trend ist in beiden Gruppen auch nicht für den Mittelwert erkennbar. Die Standardabweichung der pcr-Gruppe schwankt zwischen 0,35 und 0,53, für die Vergleichsgruppe zwischen 0,27 und 0,62. Beide sind relativ gering im Vergleich zu *SRmax5*. Somit ist der Mittelwert für die non-pcr-Gruppe ein weniger guter Schätzwert. Für beide Gruppen ist das Konfidenzintervall eng, wodurch eine gute Schätzung des wahren Mittelwertes möglich ist.



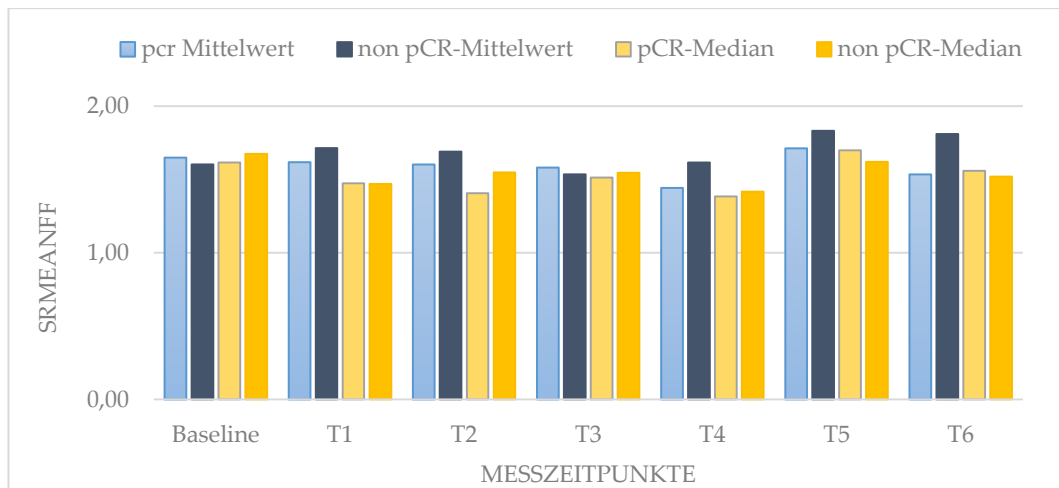


Abbildung 3-4 Verlauf des Mittelwertes für die Gruppen pcr und non-pcr über die Zeit

Der Test auf Konstanz des  $SR_{meanFF}$  in der Zeit für beide Gruppen ergab den Schluss zur Beibehaltung der Nullhypothese. Somit kann für keine der beiden Gruppen im Speziellen und für die NACT im Allgemeinen  $SR_{meanFF}$  nicht für das Therapiemonitoring verwendet werden.

### 3.2.1.4 $SR_{maxFF}$

Die Ergebnisse der Verteilungsanalyse für das Merkmal  $SR_{maxFF}$  gibt die Tabelle 3-9 wieder. Für das erhobene Merkmal gilt, dass über den gesamten Messzeitraum (B – T6)  $N = 32$  war.

**Tabelle 3-9** Lagemaße und Werte der Verteilungskurve Strain Ratio Freeform (Maximalwert) für die Messzeitpunkte B bis T6; SD...Standartabweichung

	B	T1	T2	T3	T4	T5	T6
<b>Mittelwert</b>	1,83	1,85	1,84	1,72	1,70	1,82	1,79
<b>Median</b>	1,82	1,61	1,65	1,67	1,57	1,66	1,66
<b>SD</b>	0,37	0,57	0,60	0,42	0,55	0,54	0,51
<b>Schiefe</b>	-0,30	1,06	0,93	1,36	1,30	1,01	0,59
<b>Exzess</b>	0,46	0,63	-0,14	4,62	1,50	0,73	0,60

Für das Merkmal  $SR_{maxFF}$  lässt sich feststellen, dass der Mittelwert im Verlauf des Messzeitraums, mit einer Ausnahme bei T5, kleiner geworden ist ( $1,83 \rightarrow 1,79$ ) während sich die Standardabweichung volatil darstellt und zwischen 0,33 und 0,61 pendelt. Für  $SR_{maxFF}$  liegt eine annähernde Normalverteilungskurve vor. Lediglich die Verteilungskurve zum Messzeitpunkt T3 ist stark gestreckt.

Eine Normalverteilung liegt für die Messwerte zum Zeitpunkt B und T6 vor, im Gegensatz zu den Zeitpunkten T1, T2, T3, T4 und T5. Die mittels Friedman-Test errechnete Wahrscheinlichkeit  $p$  beträgt **0,192**. Auf einem Signifikanzniveau von 0,05 kann die Nullhypothese **nicht verworfen** werden. Die festgestellte Abnahme der Zeit ist also eher als zufällig zu betrachten.

**Tabelle 3-10** Deskriptive Statistik für die Gruppen pcr und non pcr für das Merkmal SRmaxFF; X = Mittelwert; Me = Median; SD = Standardabweichung; KI-95 = Konfidenzintervall

	pcr (N=18)				non-pcr (N=14)			
	X	Me	SD	KI-95	X	Me	SD	KI-95
<b>B</b>	1,86	1,80	0,40	1,7-2,1	1,80	1,84	0,34	1,6-1,9
<b>T1</b>	1,82	1,68	0,54	1,6-2,2	1,90	1,68	0,54	1,6-2,2
<b>T2</b>	1,81	1,63	0,60	1,5-2,1	1,87	1,65	0,62	1,5-2,2
<b>T3</b>	1,76	1,67	0,45	1,5-1,9	1,67	1,68	0,38	1,5-1,9
<b>T4</b>	1,60	1,57	0,48	1,4-1,8	1,82	1,60	0,62	1,5-2,2
<b>T5</b>	1,79	1,73	0,49	1,5-2,0	1,86	1,62	0,61	1,5-2,2
<b>T6</b>	1,69	1,63	0,47	1,4-1,9	1,92	1,70	0,54	1,6-2,2

Der Median der non-pcr-Gruppe liegt außer zum Zeitpunkt T5 mit wechselnder Differenz oberhalb des Medians der pcr-Gruppe. Die Mittelwerte der pcr-Gruppe liegen mal über- und mal unterhalb der Mittelwerte der Vergleichsgruppe. Es zeigt sich auch für den Maximalwert des Polygon-ROI keine klare Tendenz. Die Standardabweichung schwankt auf mittlerem Niveau für beide Gruppen. Das Konfidenzintervall ist relativ eng.

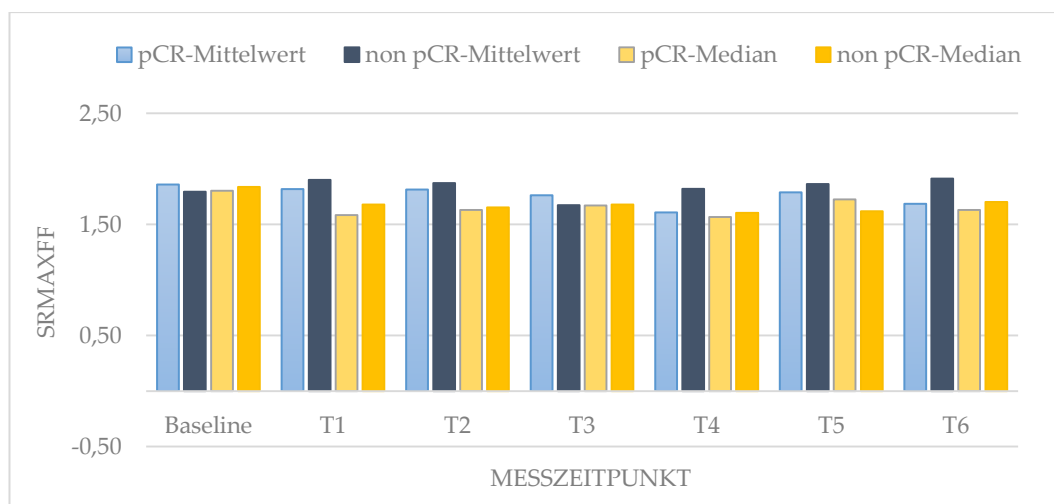


Abbildung 3-5 Verlauf des Mittelwertes und Medians für die Gruppen pcr und non-pcr über den Messzeitraum

Die Wahrscheinlichkeit  $p$  für die non-pcr-Gruppe betrug 0,637 und für die pcr-Gruppe 0,194. Eine signifikante Abnahme bzw. Änderung der Messwerte im Verlauf der Therapie lag für keine der Gruppen vor. Somit ist auch der Maximalwert dieses von der Strain Ratio abgeleiteten Wertes nicht geeignet ein Therapieansprechen der NACT zu detektieren.

### 3.2.2 Das Merkmal Tumordurchmesser

Die Ergebnisse der Verteilungsanalyse für das Merkmal *DM* gibt die Tabelle 3-11 wieder. Das Merkmal wurde in der Einheit Millimeter gemessen. Für das erhobene Merkmal gilt, dass über den gesamten Messzeitraum (B – T6)  $N = 32$  war.

**Tabelle 3-11** Lagemaße und Werte der Verteilungskurve für die Messzeitpunkte B bis T6; SD...Standartabweichung; \*in mm

	<b>B</b>	<b>T1</b>	<b>T2</b>	<b>T3</b>	<b>T4</b>	<b>T5</b>	<b>T6</b>
<b>Mittelwert*</b>	24,15	21,00	19,10	16,49	13,48	11,00	9,30
<b>Median*</b>	21,20	18,90	16,30	16,25	11,65	11,00	7,76
<b>SD</b>	10,68	9,62	9,65	9,12	7,13	7,09	5,28
<b>Schiefte</b>	0,53	0,74	1,04	1,13	1,09	1,79	0,74
<b>Exzess</b>	-0,71	-0,12	1,28	2,08	1,66	5,32	-0,18

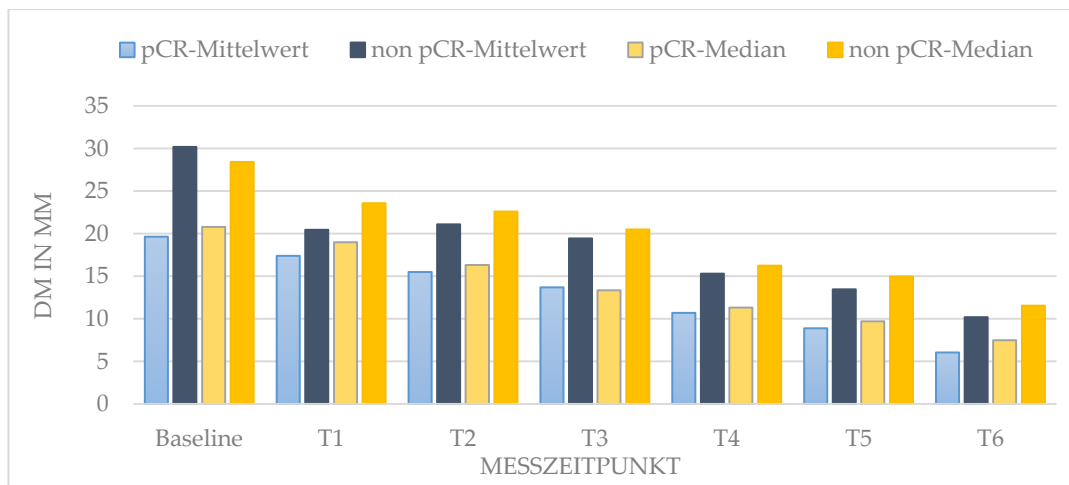
Für das Merkmal Tumordurchmesser lässt sich feststellen, dass der Mittelwert im Verlauf des Messzeitraums, kleiner geworden ist (24,15 mm → 9,30 mm) und auch die Standardabweichung zeigt einen klaren Reduktionstrend (10,68 → 5,28). Der Median fiel von 21,2 mm auf 7,76 mm. Median und Mittelwerte nähern sich zu späteren Messzeitpunkten an. Die Verteilungskurve für den Tumordurchmesser zeigt sich eher linkssteil und eher gestaucht mit Ausnahme zum Messzeitpunkt T5. Hier ist sie deutlich gestreckt. Die Messwerte sind zu allen Zeitpunkten nicht normalverteilt.

Die mittels Friedman-Test errechnete Wahrscheinlichkeit  $p$  beträgt **0,001**. Auf einem Signifikanzniveau von 0,05 muss die Nullhypothese, also die identische Verteilung der Messwerte über den gesamten Messzeitraum von der Baseline bis zur letzten Messung vor der operativen Versorgung, **verworfen** werden. Das Merkmal zeigt somit die Eignung zur Detektion eines Therapieansprechens der NACT.

**Tabelle 3-12** Deskriptive Statistik für die Gruppen pcr und non pcr; X= Mittelwert; Me = Median; SD = Standardabweichung; KI-95 = Konfidenzintervall; alle Angaben in mm

	pcr (N=18)				non-pcr (N=14)			
	X	Me	SD	KI-95	X	Me	SD	KI-95
<b>B</b>	20,82	19,65	9,34	16,2-25,5	28,44	30,20	11,1	22,1-34,8
<b>T1</b>	18,99	17,40	8,52	14,8-23,2	23,59	20,45	10,63	17,5-29,7
<b>T2</b>	16,34	15,50	7,27	12,7-20,0	22,62	21,10	11,36	16,1-29,2
<b>T3</b>	13,37	13,70	6,14	10,3-16,4	20,50	19,45	10,86	14,2-26,7
<b>T4</b>	11,33	10,70	5,59	8,6-14,1	16,24	15,30	8,13	11,1-20,9
<b>T5</b>	9,69	8,89	4,74	7,3-12,1	14,96	13,45	8,58	10,2-19,9
<b>T6</b>	7,50	6,05	4,48	5,27-9,73	11,55	10,20	5,51	8,4-14,73

Der Mittelwert und der Median der pcr-Gruppe liegen über den gesamten Messzeitraum unterhalb derer der non-pcr-Gruppe. Alle Werte fallen über die Zeit ab, mit Ausnahme des Medians in der non-pcr-Gruppe zum Zeitpunkt T5. Die Standardabweichung ist in der non-pcr-Gruppe geringer, weshalb auch das Konfidenzintervall in der pcr-Gruppe insgesamt enger ist.



*Tabelle 3-13 Verlauf des Mittelwertes und Medians für die Gruppen pcr und non pcr über den Messzeitraum*

Der Friedman-Test für beide Gruppen ergab den Schluss, dass für die pcr-Gruppe die Nullhypothese auf einem Signifikanzniveau von **0,05 verworfen** werden muss. Gleiches gilt für die non-pcr-Gruppe. In beiden Gruppen nehmen die Messwerte also über den gesamten Messzeitraum hinweg signifikant ab. Ein Ansprechen, festgestellt mittels *Tumordurchmesser*, kann somit zunächst keinen Hinweis auf die Zugehörigkeit zur pcr- oder non-pcr-Gruppe geben.

### 3.2.3 Das Merkmal Volumen

#### 3.2.3.1 *Volumen\_SC*

Die Ergebnisse der Verteilungsanalyse für das Merkmal *Volumen\_SC* gibt die Tabelle 3-14 wieder. Das Merkmal wurde in der Einheit Milliliter gemessen. Für das erhobene Merkmal gilt, dass über den gesamten Messzeitraum (B – T6) N = 32 war.

**Tabelle 3-14** Lagemaße und Werte der Verteilungskurve für die Messzeitpunkte B bis T6; SD...Standartabweichung zu den Messzeitpunkten B bis T6; SD...Standardabweichung; X...Mittelwert; \*in ml

	<b>B</b>	<b>T1</b>	<b>T2</b>	<b>T3</b>	<b>T4</b>	<b>T5</b>	<b>T6</b>
<b>Mittelwert*</b>	6,52	5,61	4,33	2,95	2,54	1,40	1,04
<b>Median*</b>	3,60	2,95	2,16	1,86	1,80	1,09	0,61
<b>SD*</b>	6,42	5,74	5,21	3,34	3,14	1,46	1,30
<b>Schiefe</b>	1,41	1,51	2,01	1,66	2,05	1,46	2,37
<b>Exzess</b>	1,35	1,69	4,65	1,81	4,04	2,28	6,73

Für das Merkmal *Volumen\_SC* lässt sich feststellen, dass der Mittelwert im Verlauf des Messzeitraums, kleiner geworden ist (6,52 ml → 1,04 ml) und auch die Standardabweichung einen klaren Reduktionstrend aufzeigt (6,42 → 1,3). Diese ist allerdings zum Ende des Messzeitraums im Verhältnis zu Mittelwert und Median erheblich hoch.

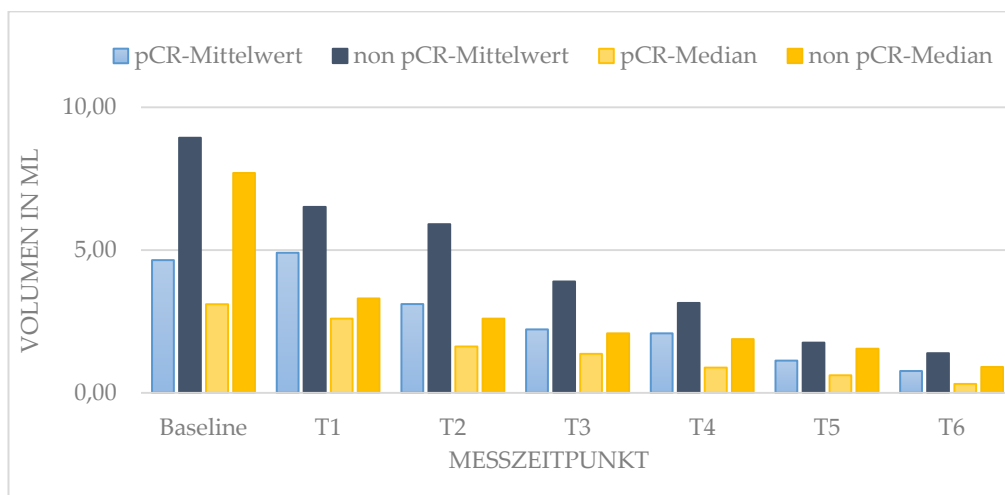
Es fällt auf, dass Mittelwert und Median sich erheblich voneinander unterscheiden, der Unterschied zum Zeitpunkt T6 jedoch deutlich geringer ist. Die Verteilungskurve für den Tumordurchmesser zeigt sich eher linkssteil und eher gestreckt. Die Streckung ist am deutlichsten für die Messwerte bei T6. Die Messwerte zu den Zeitpunkten B bis T6 sind nicht normalverteilt.

Die mittels Friedman-Test errechnete Wahrscheinlichkeit p beträgt **0,001**. Auf einem Signifikanzniveau von 0,05 kann die Nullhypothese **verworfen** werden. Daraus resultiert die Eignung des Merkmals *Volumen\_SC* zur Feststellung des Therapieansprechens der NACT.

**Tabelle 3-15** Deskriptive Statistik für die Gruppen pcr und non pcr; X = Mittelwert; Me = Median; SD = Standardabweichung; KI-95 = Konfidenzintervall; alle Angaben in ml

	pcr				non pcr			
	X	Me	SD	KI-95	X	Me	SD	KI-95
<b>B</b>	4,65	3,10	4,70	2,3-6,9	8,94	7,70	7,64	4,5-13,3
<b>T1</b>	4,90	2,60	5,02	2,4-7,4	6,51	3,30	6,63	2,7-10,3
<b>T2</b>	3,12	1,63	3,08	1,6-4,6	5,90	2,59	6,91	1,9-9,9
<b>T3</b>	2,20	1,36	2,60	0,9-3,5	3,89	2,08	4,01	1,6-6,2
<b>T4</b>	2,08	0,88	3,07	0,5-3,6	4,07	1,88	3,24	1,3-5,0
<b>T5</b>	1,13	0,61	1,26	0,5-1,8	1,75	1,54	1,67	0,7-2,7
<b>T6</b>	0,76	0,31	0,93	0,3-1,2	1,39	0,90	1,64	0,4-2,3

Der Mittelwert der non-pcr-Gruppe liegt über den gesamten Messzeitraum hinweg über dem Mittelwert der pcr-Gruppe. Der Mittelwert der pcr-Gruppe steigt von der Baseline zu T1 hin an und fällt danach kontinuierlich ab. Ein vergleichbarer Verlauf nimmt auch der Median der non-pcr-Gruppe bei T3 zu T4. Beide zeigen zusätzlich noch einen leichten Anstieg zum Zeitpunkt T3. Die Standardabweichung nimmt im Verlauf deutlich ab, was eine präzisere Schätzung des wahren Mittelwertes zu späteren Messzeitpunkten möglich macht.



*Tabelle 3-16 Verlauf des Mittelwertes und Medians für die Gruppen pcr und non pcr über die Messzeit*

Der Test auf Signifikanz für beide Gruppen ergab den Schluss, dass für die pcr-Gruppe und für die non-pcr-Gruppe die Nullhypothese auf einem Signifikanzniveau von **0,05 verworfen** werden muss. In beiden Gruppen nehmen *Volumen\_SC* über den gesamten Messzeitraum hinweg signifikant ab. Ein

Ansprechen, festgestellt mittels *Volumen\_SC*, kann somit zunächst keinen Hinweis auf die Zugehörigkeit zur pcr- oder non-pcr-Gruppe geben.

### 3.2.3.2 *Volumen\_AV*

Die Ergebnisse der Verteilungsanalyse für das Merkmal *Volumen\_AV* gibt die Tabelle 3-17 wieder. Das Merkmal wurde in der Einheit Milliliter gemessen. Für das erhobene Merkmal gilt, dass über den gesamten Messzeitraum (B – T6) N = 32 war.

**Tabelle 3-17** Lagemaße und Werte der Verteilungskurve für die Messzeitpunkte B bis T6; SD...Standartabweichung zu den Messzeitpunkten B bis T6; SD...Standardabweichung; \*in ml

	B	T1	T2	T3	T4	T5	T6
<b>Mittelwert*</b>	6,30	5,44	4,38	2,82	2,86	1,53	1,32
<b>Median*</b>	3,80	2,80	2,04	1,89	1,77	1,49	0,56
<b>SD</b>	6,09	5,33	5,15	3,88	3,77	1,64	1,74
<b>Schiefe</b>	1,52	1,35	1,79	3,12	2,95	2,97	1,74
<b>Exzess</b>	1,92	1,05	2,88	10,75	10,62	12,76	11,46

Für das Merkmal *Volumen\_AV* lässt sich feststellen, dass der Mittelwert im Verlauf des Messzeitraums kleiner geworden ist (6,30 ml → 1,32 ml) und auch die Standardabweichung einen klaren Reduktionstrend aufzeigt (5,95 ml → 1,22 ml). Auch hier unterscheiden sich Mittelwert und Median erheblich voneinander.

Die Verteilungskurve für den Tumordurchmesser zeigt sich extrem linkssteil und dezent gestreckt. Der Test auf Normalverteilung bestätigt den Eindruck der Verteilungskurve, dass die Messwerte aller Messzeitpunkte nicht normalverteilt sind.

**Tabelle 3-18** Deskriptive Statistik für die Gruppen pcr und non pcr; X= Mittelwert; Me = Median; SD = Standardabweichung; KI-95 = Konfidenzintervall; alle Angaben in ml

	pcr (N=18)				non pcr (N=14)			
	X	Me	SD	KI-95	X	Me	SD	KI-95
<b>B</b>	4,33	3,2	3,70	2,4-6,2	8,84	6,20	7,60	4,4-13,2
<b>T1</b>	4,76	3,1	4,24	2,7-6,8	6,30	2,80	6,54	2,5-10,1
<b>T2</b>	3,30	1,49	3,29	1,6-4,9	5,77	2,13	6,72	1,9-9,7
<b>T3</b>	1,59	1,16	1,51	0,8-2,3	4,41	2,20	5,29	1,3-7,5
<b>T4</b>	2,20	1,67	2,56	0,9-3,4	3,72	1,87	4,87	0,9-6,5
<b>T5</b>	1,23	0,85	1,09	0,6-1,7	1,91	1,72	2,15	0,6-3,2
<b>T6</b>	0,92	0,44	0,94	0,4-1,3	1,83	1,21	2,35	0,4-3,1

Die mittels Friedman-Test errechnete Wahrscheinlichkeit  $p$  beträgt **0,001**. Auf einem Signifikanzniveau von 0,05 kann die Nullhypothese **verworfen** werden. Daraus resultiert die Eignung des Merkmals *Volumen\_AV* zur Feststellung des Therapieansprechens der NACT.

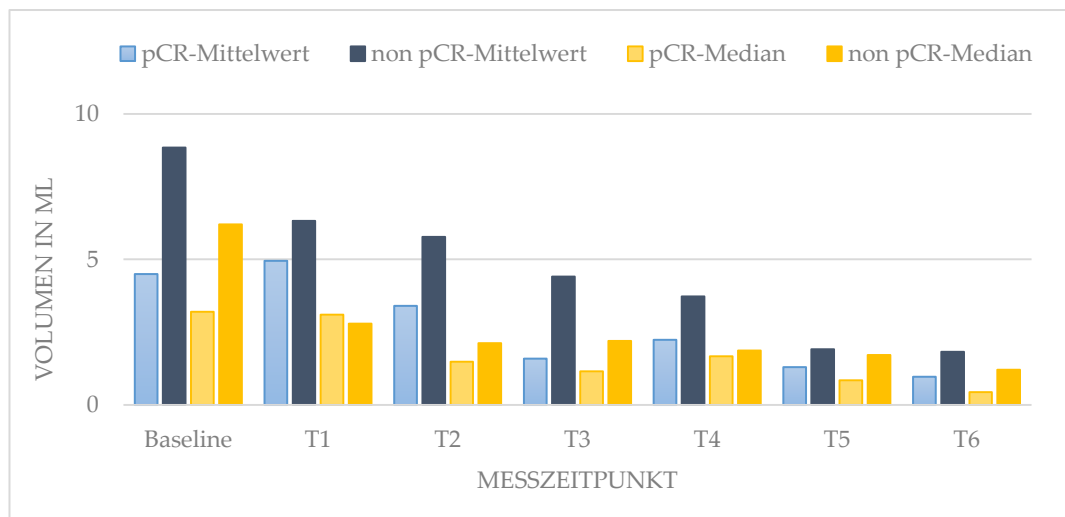


Abbildung 3-6 Verlauf des Mittelwertes für die Gruppen pcr und non pcr über die Zeit

Der Mittelwert der non-pcr-Gruppe liegt zur Baseline und bis zum Ende der Messreihe deutlich über dem der pcr-Gruppe. Der Mittelwert der pcr-Gruppe steigt von der Baseline zu T1 hin an und fällt danach kontinuierlich ab. Der Median der pcr-Gruppe liegt stets unterhalb des Niveaus der Vergleichsgruppe. Ein leichter Anstieg für diesen Wert zeigt sich von T3 zu T4 mit einem Abfall in den folgenden Messzeitpunkten. Die Standardabweichung bleibt im Verlauf auf einem hohen Niveau. Die beobachteten Veränderungen der Werte beider Gruppen während des Messzeitraumes sind mit einer berechneten Wahrscheinlichkeit  $p$  von **0,001** hochsignifikant. Ein Ansprechen, festgestellt mittels *Volumen\_AV*, kann somit zunächst keinen Hinweis auf die Zugehörigkeit zur pcr- oder non-pcr-Gruppe geben.



### 3.2.4 Zusammenschau der Merkmalsanalyse

Die Untersuchung der unter 3.2.1 genannten Merkmale hat folgende Ergebnisse hervorgebracht:

1. Alle Merkmale mit Ausnahme des Merkmals *SRmaxFF* zeigen eine signifikante Abnahme ihrer Werte während des Messzeitraums.
2. Alle Merkmale mit Ausnahme des Merkmals *SRmaxFF* sind geeignet das Ansprechen einer neoadjuvanten Chemotherapie festzustellen.
3. Für das Merkmal *SRmean5* zeigt die pcr-Gruppe eine signifikante Reduktion der Werte während des Messzeitraums. Für die non-pcr-Gruppe dieses Merkmals war dies nicht festzustellen.
4. Eine Reduktion der Strain Ratio, gemessen mit *SRmean5*, kann einen Hinweis auf die Zugehörigkeit zur pcr-Gruppe sein.
5. Für die Merkmale *SRmax5*, *DM*, *Volumen\_SC* und *Volumen\_AV* zeigen sowohl die pcr-Gruppe als auch die non-pcr-Gruppe eine signifikante Reduktion der Werte während des Messzeitraums.
6. Eine Reduktion der Werte der Merkmale *SRmax5*, *DM*, *Volumen\_SC* und *Volumen\_AV* kann keinen Hinweis auf die Zugehörigkeit zur pcr- oder non-pcr-Gruppe geben.
7. Für das Merkmal *SRmeanFF* liegt für die gesamte Stichprobe eine signifikante Abnahme der Werte während des Messzeitraums vor. Für die pcr-Gruppe und für die non-pcr-Gruppe hingegen nicht.

### 3.3 Analyse der signifikanten Merkmale

#### 3.3.1 Die relative Reduktion der Merkmale

Unter 3.2 wurde gezeigt, dass die Merkmale *SRmean5*, *SRmax5*, *Tumordurchmesser*, *Volumen\_SC* und *Volumen\_AV* im Verlauf signifikant abnehmen.

Die Abbildung 3-6 illustriert die Berechnung der relativen Reduktion für alle fünf Merkmale. Die relative Reduktion wurde berechnet für jeden Zeitraum von der Baseline zum jeweiligen Messzeitpunkt. Für jedes Merkmal konnten so sechs relative Reduktionen berechnet werden.

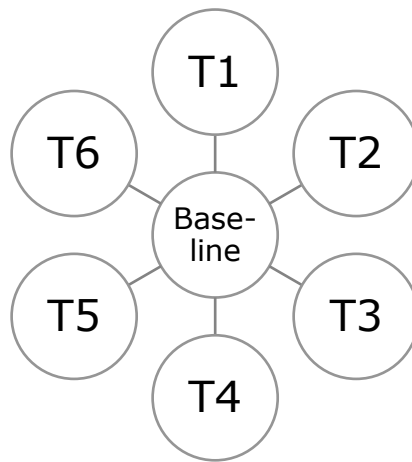


Abbildung 3-7 Matrix zur Ermittlung der relativen Reduktion der signifikanten Merkmale

In den unter 3.3.1 ff. aufgeführten Tabellen können die dargestellten Mittel- und Perzentilwerte ein negatives Vorzeichen haben. Dieses beschreibt keine Reduktion des betreffenden Merkmals, sondern eine Zunahme und mithin eine Größenprogression des Tumors.

### 3.3.1.1 Die relative Reduktion von $SR_{mean5}$

Die Häufigkeitsverteilung der relativen Reduktion für das Merkmal  $SR_{mean5}$  ist in der Tabelle 3-19 dargestellt. Eine grafische Auswertung zeigen die Abbildungen 3-8 bis 3-10.

**Tabelle 3-19** Lagemaße und Verteilung für das Merkmal  $rR_{SR_{mean5}}$

		B-T1	B-T2	B-T3	B-T4	B-T5	B-T6
<b>Mittelwert</b>		-8%	-8%	0%	6%	10%	15%
<b>Median</b>		0%	1%	10%	18%	23%	20%
<b>SD</b>		31%	46%	46%	45%	50%	45%
<b>Schiefe</b>		-1,10	-2,54	-1,89	-2,49	-2,06	-2,56
<b>Exzess</b>		2,26	9,71	5,68	8,07	5,60	9,57
<b>Per zen tile</b>	<b>25</b>	-13%	-23%	-23%	-5%	-7%	1%
	<b>50</b>	0%	1%	10%	18%	28%	20%
	<b>75</b>	6%	19%	29%	31%	44%	47%

Der Mittelwert erweckt den Anschein, dass der Tumor zunächst bis einschließlich T2 anwächst, jedenfalls aber nicht kleiner wird. Diesen Eindruck kann der Median nicht stützen. Er zeigt eine verzögerte Reduktion des Tumors. Die deutlichste Tumorverkleinerung tritt zwischen T3 und T4 auf. Unerwartet ist der Median zum Zeitpunkt T6 (20% Reduktion), da er unterhalb des Vorgängerwertes T5 (23%) liegt. Dies legt den Schluss nahe, dass der Tumor am Ende der NACT gewachsen ist. Die Standardabweichung ist relativ hoch. Die Verteilungskurve stellt sich mäßig linkssteil und deutlich gestreckt dar.

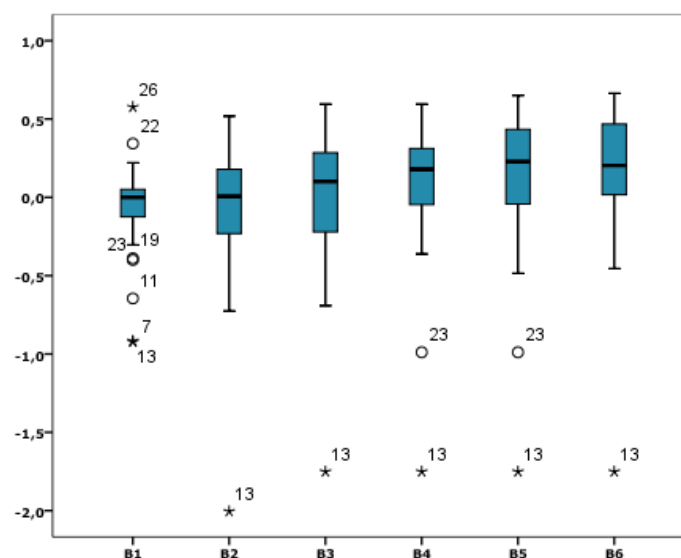


Abbildung 3-8 Boxplot für die relative Reduktion von  $rR_{SR_{mean5}}$

Auch der Blick auf das Boxplot in Abbildung 3-8 zeigt die starke Streuung der Werte. Insbesondere die Werte von Patientin Nr. 13 sind immer Extremwerte. Beim Vergleich der von Patientinnen mit ähnlichen Eigenschaften, bleibt Patientin Nr. 13 die Einzige mit derartigen Extremwerten. Andere Parameter die bei dieser Patientin erhoben wurden wie der Tumordurchmesser oder das Tumolvolumen zeigen nicht dieses Verhalten. Grundsätzlich kommt noch ein Messfehler in Betracht, der hier aber ebenfalls nicht einschlägig ist. Letztlich kann die Ursache für die Extremwerte bei dieser Patientin für die relative Reduktion von *SRmean5* nicht abschließend benannt werden.

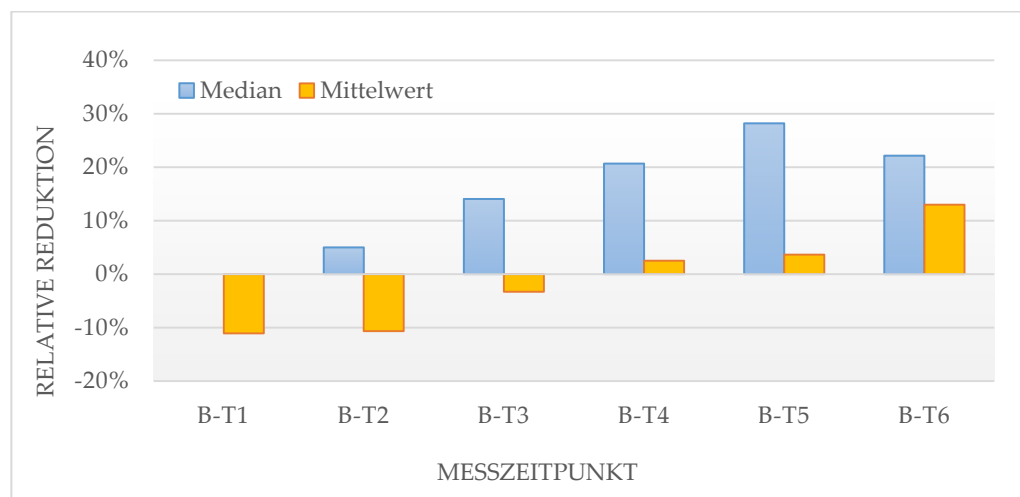


Abbildung 3-9 Median und Mittelwert der relativen Reduktion im Verlauf für *rR\_SRmean5*

Das Ergebnis der ROC-Analyse für alle Messzeitpunkte für das Merkmal *SRmean5* ist in der Abbildung 3-10 dargestellt. Deutlich erkennbar verlaufen die Kurven für die einzelnen relativen Reduktionen zwischen den Messzeitpunkten (B→T1 bis B→T6) in ausgeprägter Nähe zur Bezugslinie. Es ist somit grafisch bereits ersichtlich, dass keine der untersuchten relativen Reduktionen für dieses Merkmal eine hohe Sensitivität sowie Spezifität aufweist und mithin nicht für eine Vorhersage für eine pathologische Komplettremission geeignet zu sein scheint. Zu den für die neoadjuvante Chemotherapie relevantesten Zeitpunkten T2, T4 und T6 beträgt die AUC (Area Under the Curve) 0,52, 0,54 und 0,46. Keiner der Werte zeigt jedoch einen signifikanten Unterschied zur Fläche 0,5. Mithin ist eine zuverlässige Prognose mit diesem Merkmal für das Ansprechen einer NACT nicht möglich.

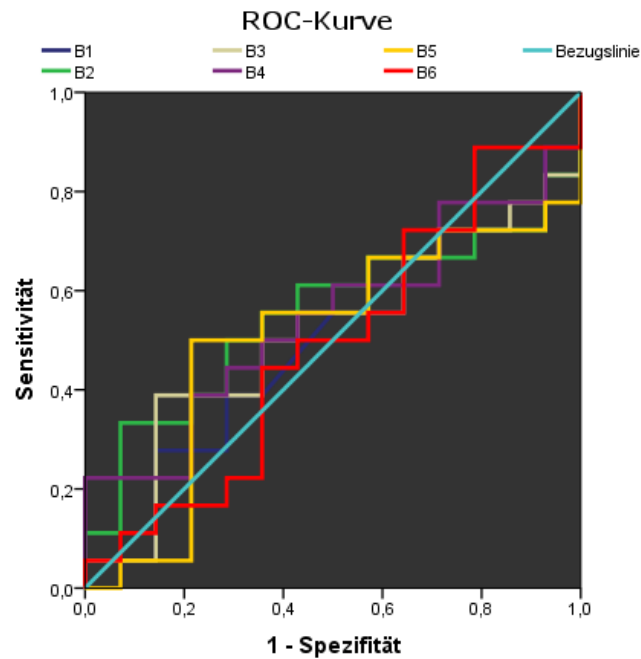


Abbildung 3-10 ROC-Kurve für die relative Reduktion des Merkmals  $SR_{mean5}$  mit dem Endpunkt pathologische Komplettremission

### 3.3.1.2 Die relative Reduktion von $SR_{max5}$

Die Häufigkeitsverteilung der relativen Reduktion für das Merkmal  $SR_{max5}$  ist in der Tabelle 3-20 dargestellt. Eine grafische Auswertung zeigen die Abbildungen 3-11 bis 3-13.

Tabelle 3-20 Lagemaße und Verteilung für das Merkmal  $rR_{SR_{max5}}$

		<b>B-T1</b>	<b>B-T2</b>	<b>B-T3</b>	<b>B-T4</b>	<b>B-T5</b>	<b>B-T6</b>
<b>Mittelwert</b>		-10%	-14%	-4%	3%	4%	12%
<b>Median</b>		0%	1%	1%	15%	26%	26%
<b>SD</b>		40%	59%	57%	56%	59%	56%
<b>Schiefe</b>		-1,10	-2,13	-1,90	-2,39	-2,10	-2,74
<b>Exzess</b>		1,64	6,09	5,11	7,31	5,54	9,06
<b>Per zen tile</b>	<b>25</b>	-24%	-34%	-26%	-14%	-23%	3%
	<b>50</b>	0%	1%	1%	15%	26%	26%
	<b>75</b>	10%	21%	43%	37%	42%	42%

Bei der Betrachtung des Mittelwertes des Merkmals  $SR_{max5}$  fällt zunächst auf, dass nach den ersten beiden Zyklen der NACT, also zum Zeitpunkt T2, ein Wachstum des Tumors anzunehmen ist. Erst nach dem vierten Zyklus(T4) kann der Beginn einer Regression des Tumors unterstellt werden. Eine Regression hält bis zum Ende der NACT an. Mittelwert und Median behalten über den gesamten Messzeitraum einen deutlichen Abstand bei.

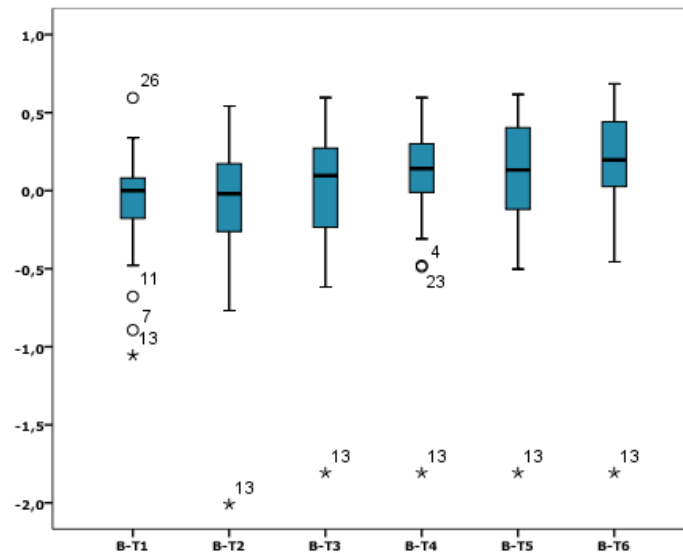


Abbildung 3-11 Boxplot für die relative Reduktion von  $rR_{SRmax5}$

Die Verteilungskurve zeigt sich zu späteren Messzeitpunkten zunehmend gestreckt und rechtssteil. Das Boxplot (Abb. 3-11) zeigt das Vorhandensein eines konstanten Extremwerts (Patient 13) und ab T1 keinen bis zwei Ausreißer.

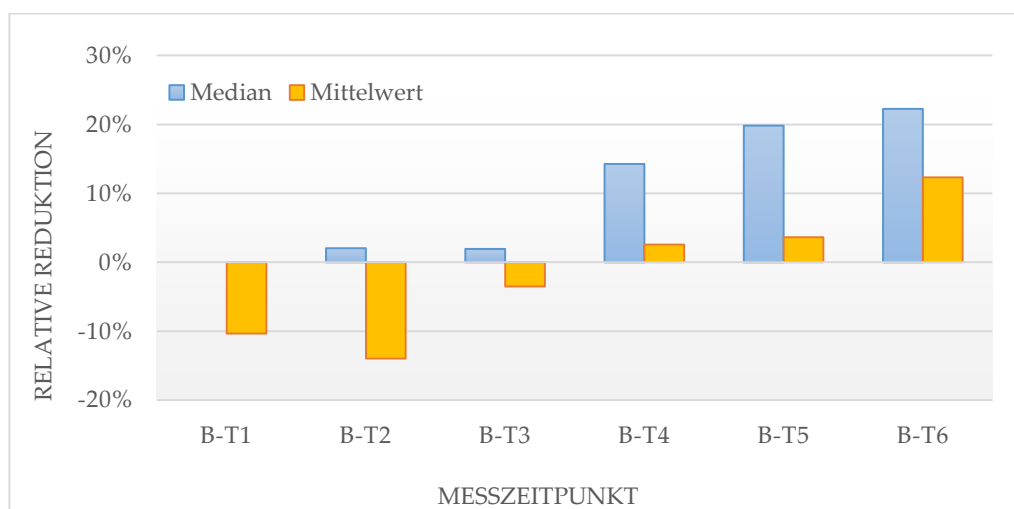


Abbildung 3-12 Median und Mittelwert der relativen Reduktion im Verlauf für  $rR_{SRmax5}$

Bei einer konstanten und hohen Standardabweichung von ca. 0,4 - 0,6 weichen der Median und der Mittelwert erheblich voneinander ab. Die Abbildung 3-12 stellt dieses Verhältnis dar. Ein konstant hoher Ausreißer verzerrt den Mittelwert, so dass der Median der geeignetere Schätzwert an dieser Stelle ist. Der Mittelwert zeigt die erste bis dritte Messung eine Progression des Tumors an. Die größte Zunahme des Medians findet zwischen dem dritten und dem vierten Zyklus (T3 – T4) statt und beträgt ca. 14 Prozentpunkte.

Das Ergebnis der ROC-Analyse für alle Messzeitpunkte für das Merkmal *SR<sub>max5</sub>* ist in der Abbildung 3-12 dargestellt.

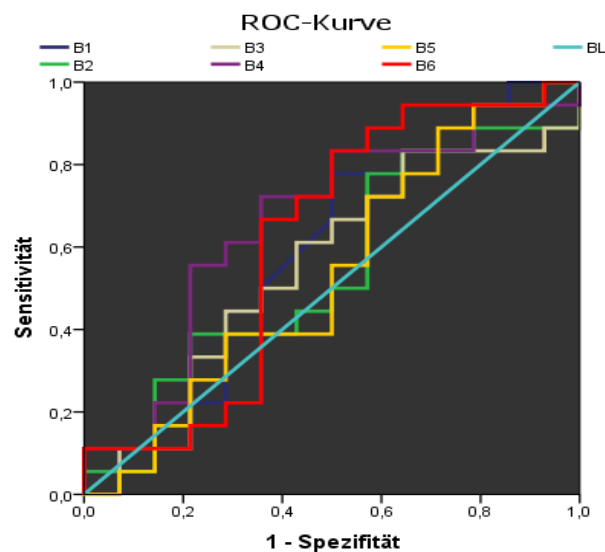


Abbildung 3-13 ROC-Kurve für die relative Reduktion des Merkmals *SR<sub>max5</sub>* mit dem Endpunkt pathologische Komplettremission

Deutlich erkennbar verlaufen die Kurven für die einzelnen relativen Reduktionen zwischen den Messzeitpunkten (B→T1 bis B→T6) in ausgeprägter Nähe zur Bezugslinie. Es ist somit grafisch bereits ersichtlich, dass keine der untersuchten relativen Reduktionen für dieses Merkmal eine hohe Sensitivität sowie Spezifität aufweist und mithin nicht für eine Vorhersage für eine pathologische Komplettremission geeignet zu sein scheint. Zu den für die neoadjuvante Chemotherapie relevantesten Zeitpunkten T2, T4 und T6 beträgt die AUC (Area Under the Curve) 0,54, 0,66 und 0,62. Keiner der Werte zeigt jedoch ein signifikantes Ergebnis. Die Nullhypothese kann daher nicht verworfen werden. Mithin ist eine zuverlässige Prognose mit diesem Merkmal für das Ansprechen einer NACT nicht möglich.

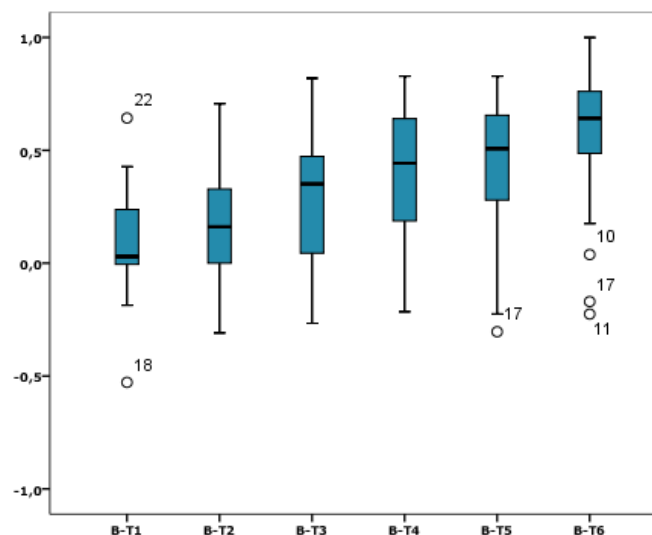
### 3.3.1.3 Die relative Reduktion von DM

Die Häufigkeitsverteilung der relativen Reduktion für das Merkmal *DM* ist in der Tabelle 3-21 dargestellt. Eine grafische Auswertung zeigen die Abbildungen 3-14 bis 3-16. Der Mittelwert sowie der Median der relativen Reduktion haben für das Merkmal *DM* allzeit ein positives Vorzeichen. Eine entsprechende Tumorregression kann daher unterstellt werden.

**Tabelle 3-21** Lagemaße und Streuung der relativen Reduktion für DM

		<b>B-T1</b>	<b>B-T2</b>	<b>B-T3</b>	<b>B-T4</b>	<b>B-T5</b>	<b>B-T6</b>
<b>Mittelwert</b>		9%	18%	28%	38%	45%	57%
<b>Median</b>		3%	16%	35%	44%	50%	64%
<b>SD</b>		23%	26%	30%	31%	29%	29%
<b>Schiefe</b>		-0,03	0,07	-0,33	-0,50	-0,98	-1,35
<b>Exzess</b>		1,12	-2,30	-0,82	-0,75	0,65	1,67
<b>Per zen tile</b>	<b>25</b>	-1%	0%	3%	18%	27%	48%
	<b>50</b>	3%	16%	35%	44%	50%	64%
	<b>75</b>	24%	33%	47%	65%	67%	76%

Nach dem vierten Zyklus NACT ist der Tumor mit Blick auf den Median bereits um ca. 44% geschrumpft. Die deutlichste Verkleinerung liegt zwischen dem zweiten und dem dritten Zyklus (T2-T3), gefolgt von der Verkleinerung zwischen dem fünften und sechsten Zyklus (T5, T6).



*Abbildung 3-14* Boxplot für die relative Reduktion von DM

Für die relativen Reduktionen zwischen den Zyklen zwei bis vier (T2 – T4) fehlen Ausreißerwerte. Nach dem sechsten Zyklus (T6) treten drei Ausreißerwerte auf. Die Standardabweichung liegt zwischen ca. 23% und 31% und ist somit deutlich



geringer als die Standardabweichung für das Merkmal  $SR_{max5}$ . Es fällt zudem auf, dass die Werte für die Zeiträume zwischen dem zweiten und dem fünften Zyklus sehr hoch und sehr niedrig sein können, ohne dabei als Ausreißer in Betracht zu kommen. Die Verteilung ist insgesamt sehr heterogen. Dies zeigt auch der Blick auf die Werte für die Verteilungskurve. Diese zeigt sich, mit Ausnahme  $B \rightarrow T_2$ , durchweg linkssteil und für  $B \rightarrow T_2$  bis  $B \rightarrow T_4$  gestaucht, ansonsten gestreckt.

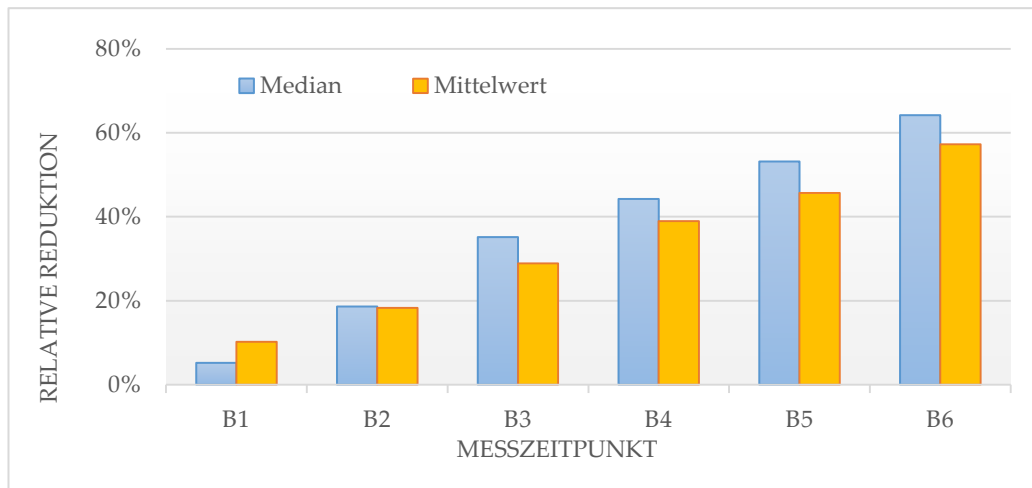


Abbildung 3-15 Median und Mittelwert der relativen Reduktion im Verlauf für DM

Die Ergebnisse der ROC-Analyse für alle Messzeitpunkte für das Merkmal DM sind in der Abbildung 3-16 dargestellt.

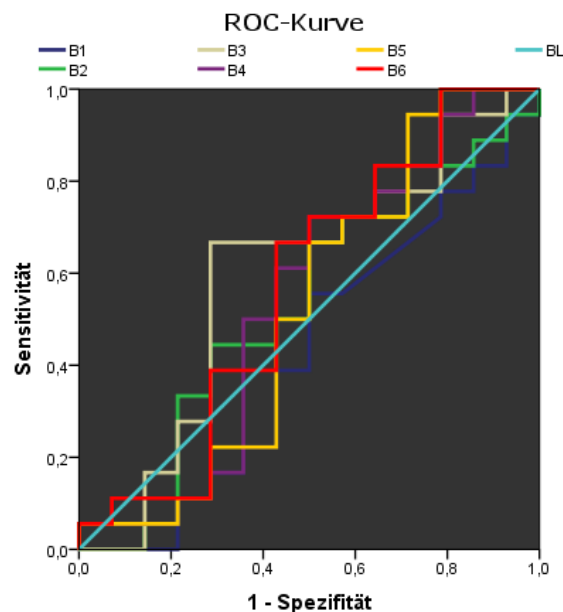


Abbildung 3-16 ROC-Kurve für die relative Reduktion des Merkmals DM mit dem Endpunkt pathologische Komplettremission

Auch die Kurven ROC-Analyse für das Merkmal *DM* laufen für die einzelnen relativen Reduktionen zwischen den Messzeitpunkten (B→T1 bis B→T6) in ausgeprägter Nähe zur Bezugslinie.

Zu den Zeitpunkten T2, T4 und T6 beträgt die AUC 0,53, 0,54 und 0,57. Keiner der Werte zeigt jedoch ein signifikantes Ergebnis. Der Wert mit der geringsten Fehlerwahrscheinlichkeit ist B→T6. Die Bestimmung eines Cut-off-Wertes wurde trotz fehlender Signifikanz vorgenommen. Somit wäre nach dem sechsten Zyklus (T6) bei einer relativen Reduktion von ca. 59% die Vorhersage einer pathologischen Komplettremission unter NACT mit einer Sensitivität von ca. 70% und einer Spezifität von ca. 60% möglich.

#### 3.3.1.4 Die relative Reduktion von *Volumen\_SC*

Die Häufigkeitsverteilung der relativen Reduktion für das Merkmal *Volumen\_SC* ist in der Tabelle 3-22 dargestellt. Eine grafische Auswertung zeigen die Abbildungen 3-17 bis 3-19.

**Tabelle 3-22** Lagemaße und Streuung der relativen Reduktion für das Merkmal *Volumen\_SC*

		<b>B-T1</b>	<b>B-T2</b>	<b>B-T3</b>	<b>B-T4</b>	<b>B-T5</b>	<b>B-T6</b>
<b>Mittelwert</b>		0%	31%	44%	53%	67%	78%
<b>Median</b>		0%	31%	62%	69%	83%	90%
<b>SD</b>		60%	50%	49%	45%	42%	32%
<b>Schiefe</b>		-1,64	-0,42	-0,86	-1,25	-1,96	-3,48
<b>Exzess</b>		4,5	-0,59	-0,09	1,32	3,23	14,04
<b>Per zen tile</b>	<b>25</b>	-9%	-2%	0%	31%	61%	74%
	<b>50</b>	0%	29%	62%	69%	83%	90%
	<b>75</b>	30%	75%	84%	89%	94%	94%

Die zentralen Lagemaße gleichen sich für die ersten beiden Messzeiträume, unterscheiden sich für dieses Merkmal von T3 bis T6 jedoch deutlich. Mit Blick auf den Median zeigt sich der größte Zuwachs der relativen Reduktion mit ca. 31 Prozentpunkten zwischen dem zweiten und dem dritten Zyklus (T2 – T3). Der Mittelwert steigt verhalten kontinuierlich an. Die Standardabweichung schwankt leicht um ca. 50%, ist damit sehr hoch, fällt aber im letzten Messzeitraum auf 0,32 ab. Die Verteilungskurve stellt sich variabel rechtssteil und insbesondere nach dem ersten und sechsten Zyklus stark gestaucht dar. Über alle Messzeiträume hinweg liegt eine sehr heterogene Verteilung der Messwerte vor. Dies unterstreicht das in der Abbildung 3-17 dargestellte Boxplot. B→T2 und B→T3 sind die einzigen

Messzeiträume in denen keine Ausreißer vorkommen. B→T1, B→T5 und B→T6 zeigen sogar mindestens einen Extremwert.

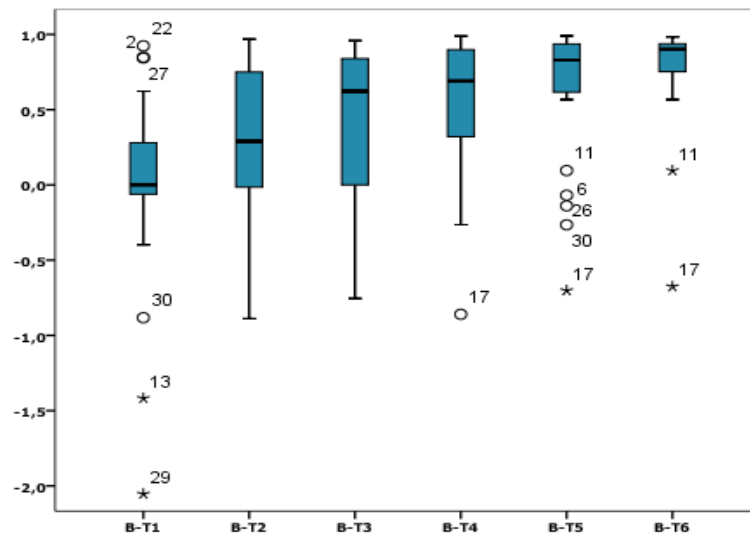


Abbildung 3-17 Boxplot für die relative Reduktion von Volumen\_SC

Das Boxplot zeigt eine Vielzahl von Ausreißer- und Extremwerten. Die Werte des Patienten 17 zeigen dieses Verhalten für die Messungen T4 bis T6. Eine deutliche Verschmälerung der Box über den Messzeitraum ist ebenfalls klar erkennbar. Zum Zeitpunkt T6 liegt die 75. Perzentile sehr dicht am Median.

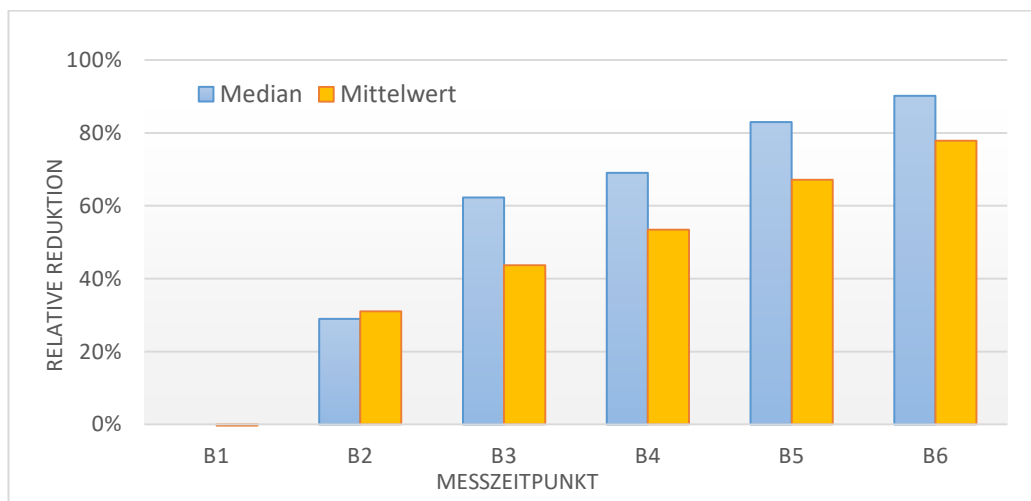


Abbildung 3-18 Median und Mittelwert der relativen Reduktion im Verlauf für Volumen\_SC

Die Ergebnisse der ROC-Analyse für alle Messzeitpunkte für das Merkmal Volumen\_SC sind in der Abbildung 3-19 dargestellt. Die Kurven zeigen auch hier

eine ausgeprägte Nähe zur Bezugslinie. Ausnahmen davon ( $B \rightarrow T1$  und  $B \rightarrow T5$ ) liegen unterhalb der Bezugslinie.

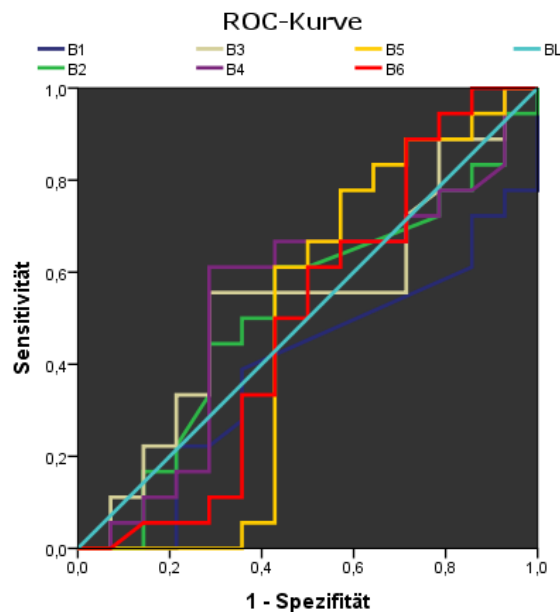


Abbildung 3-19 ROC-Kurve für die relative Reduktion des Merkmals *Volumen\_SC* mit Endpunkt pathologische Komplettremission

Zu den Zeitpunkten T2, T4 und T6 beträgt die AUC 0,52, 0,54 und 0,49. Keiner der Werte zeigt jedoch ein signifikantes Ergebnis. Die Nullhypothese kann daher nicht verworfen werden. Mithin ist eine zuverlässige Prognose mit diesem Merkmal für das Ansprechen einer NACT nicht möglich.

#### 3.3.1.5 Die relative Reduktion von *Volumen\_AV*

Die Häufigkeitsverteilung der relativen Reduktion für das Merkmal *Volumen\_AV* ist in der Tabelle 3-22 dargestellt. Eine grafische Auswertung zeigen die Abbildungen 3-16 bis 3-18. Die zentralen Lagemaße gleichen sich für den ersten Messzeitraum, unterscheiden sich für dieses Merkmal von T2 bis T6 jedoch deutlich. Der Median zeigt den größten Zuwachs der relativen Reduktion mit ca. 39 Prozentpunkten zwischen dem zweiten und dem dritten Zyklus (T2 – T3). Anschließend gibt es einen deutlichen Einbruch der relativen Reduktion von T3 zu T4 von 62% auf 54%.

**Tabelle 3-23** Lagemaße und Streuung der relativen Reduktion für das Merkmal Volumen\_AV

		<b>B-T1</b>	<b>B-T2</b>	<b>B-T3</b>	<b>B-T4</b>	<b>B-T5</b>	<b>B-T6</b>
<b>Mittelwert</b>		-1%	28%	51%	45%	68%	74%
<b>Median</b>		0%	21%	62%	54%	77%	78%
<b>SD</b>		53%	46%	36%	55%	31%	28%
<b>Schiefe</b>		-1,37	-0,2	-0,57	-2,59	-1,81	-2,80
<b>Exzess</b>		3,33	-0,84	-0,87	10,04	3,7	7,75
<b>Per zen tile</b>	<b>25</b>	0%	0%	18%	23%	61%	67%
	<b>50</b>	0%	21%	62%	54%	68%	74%
	<b>75</b>	15%	69%	83%	85%	91%	93%

Dieser Einbruch ist auch am Mittelwert erkennbar. Dieser zeigt keine vergleichbaren Sprünge und bleibt in konstantem Abstand zum Median. Die Standardabweichung schwankt stark um 50% ist, fällt aber im letzten Messzeitraum auf 32% ab. Die Verteilungskurve stellt sich variabel rechtssteil und insbesondere zum Zeitpunkt T4 stark gestaucht dar. Über alle Messzeiträume hinweg liegt eine sehr heterogene Verteilung der Messwerte vor.

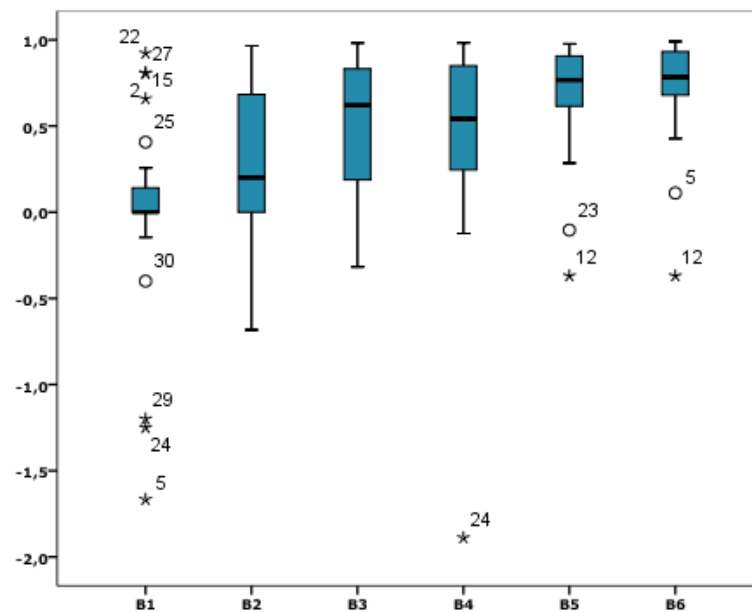


Abbildung 3-20 Boxplot für die relative Reduktion von Volumen\_AV

Das Boxplot-Diagramm in Abb. 3-12 zeigt, dass insbesondere für den ersten Messzeitraum B bis T1 sehr viele Ausreißer (N = 9) existieren. In den beiden folgenden Messzeiträumen sind hingegen keine Ausreißer aufgetreten und auch danach gibt es nur wenige Ausreißer.

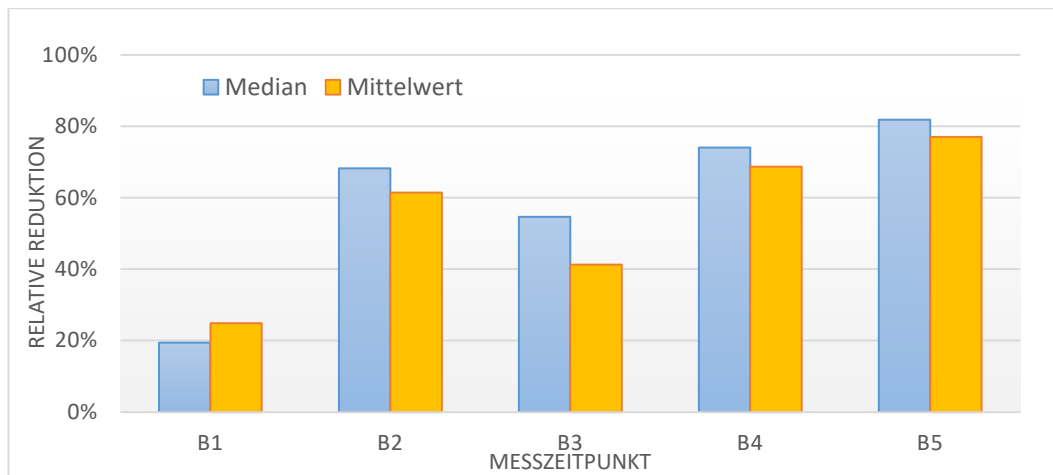


Abbildung 3-21 Median und Mittelwert der relativen Reduktion im Verlauf für Volumen\_AV

Die Ergebnisse der ROC-Analyse für alle Messzeitpunkte für das Merkmal *Volumen\_AV* sind in der Abbildung 3-22 dargestellt. Die Kurven zeigen auch hier eine ausgeprägte Nähe zur Bezugslinie. Ausnahmen davon sind B→T3, welches sich am deutlichsten positiv von der Bezugslinie entfernt und B→T4 und B→T5. Diese liegen unterhalb der Bezugslinie. Zu den Zeitpunkten T2, T4 und T6 beträgt die AUC 0,46, 0,49 und 0,52. Keiner der Werte zeigt jedoch ein signifikantes Ergebnis. Die Nullhypothese kann daher nicht verworfen werden. Mithin ist eine zuverlässige Prognose mit diesem Merkmal für das Ansprechen einer NACT nicht möglich.

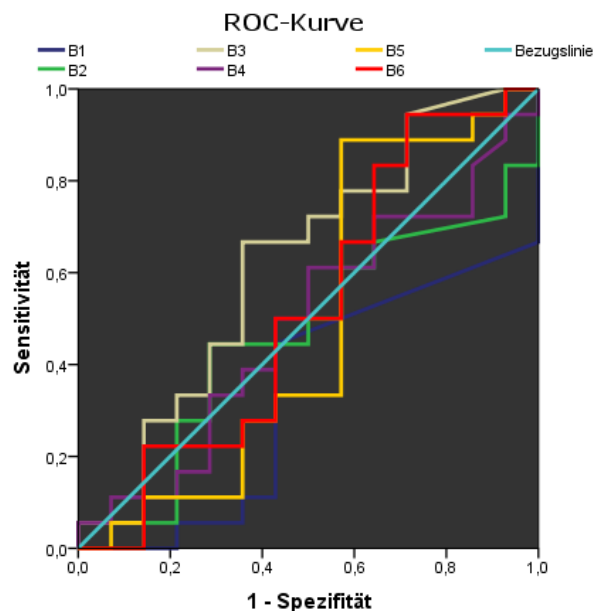


Abbildung 3-22 ROC-Kurve für die relative Reduktion des Merkmals *Volumen\_AV* mit Endpunkt pathologische Komplettremission

### 3.3.2 Vergleich der Patientinnen mit und ohne pathologische Komplettremission

Die Patientinnen wurden nach dem Erreichen oder Ausbleiben einer pathologischen Komplettremission gruppiert. Für die Merkmale *SRmean5*, *SRmax5*, *DM*, *Volumen\_SC* und *Volumen\_AV* lag in der pcr-Gruppe eine signifikante Veränderung derart vor, dass die relative Reduktion mit größerem zeitlichem Abstand zwischen Baseline und Messzeitpunkt zunahm. Für die non-pcr-Gruppe lagen signifikante Veränderungen nur für *DM*, *Volumen\_SC* und *Volumen\_AV* vor. Im Folgenden wird untersucht, ob die relative Reduktion dieser Merkmale zu den aus klinischer Sicht relevanten Zeitpunkten T2, T4 und T6 einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen besitzt. Die Abbildung 3-23 zeigt den Verlauf der Mediane der beiden Gruppen.

Ein grafisch deutlicher Unterschied ist zwischen den Gruppen für die Merkmale *DM*, *Volumen\_SC* und *Volumen\_AV* erkennbar. So hat das Tumolvolumen bereits nach drei Zyklen zwischen 70% und 80% abgenommen. Die von der Strain Ratio abgeleiteten Merkmale *SRmean5* und *SRmax5* verlaufen in beiden Gruppen ähnlich. Zum Zeitpunkt T2 haben jedoch beide Merkmale in der non-pcr-Gruppe negative Werte angenommen, im Gegensatz zur pcr-Gruppe.

Außerdem haben diese eine ähnliche relative Reduktion zum Zeitpunkt T6 für beide Gruppen. Für die beiden volumenassoziierten Merkmale besteht ebenfalls ein ähnlicher Endpunkt zwischen beiden Gruppen. Nur das Merkmal *DM* zeigt zum Zeitpunkt T6 einen erkennbaren Unterschied zwischen den Gruppen. Weiterhin fällt eine Verminderung der relativen Reduktion zwischen T3 und T4 auf. Ursachen dafür könnte ein Anpassungsverhalten des Tumors im Verlauf der Chemotherapie sein. Dieses Phänomen ist in beiden Gruppen und allen Merkmalen zu erkennen. Ungenauigkeiten in Messung bleiben daher außen vor.

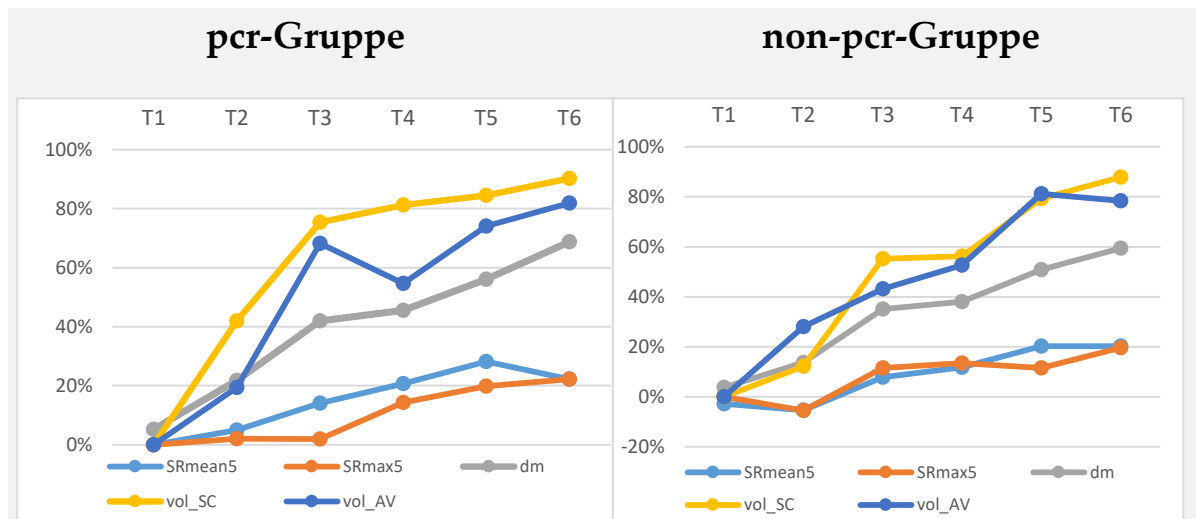


Abbildung 3-23 Verlauf der Mediane für SRmean5, SRmax5, DM, Volumen\_SC, Volumen\_AV für den gesamten Messzeitraum

Die Ergebnisse des U-Tests sind in der Tabelle 3-24 dargestellt. Das Signifikanzniveau dieses Tests liegt bei 0,05. Die berechneten Wahrscheinlichkeiten  $p$  liegen oberhalb dieses Wertes mit Ausnahme des  $p$ -Wertes für das Merkmal DM zum Zeitpunkt B6 (0,02). Das bedeutet, dass zu diesem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied der relativen Reduktion für DM zwischen der pcr-Gruppe und der non-pcr-Gruppe besteht. Für alle anderen kann diese Aussage nicht getroffen werden.

**Tabelle 3-24** Ergebnisse ( $p$ -Werte) des U-Tests nach Mann & Whitney für SRmean5, SRmax5, DM und Volumen\_SC und Volumen\_AV; rR = relative Reduktion;

<sup>1</sup> bei B-T3  $p = 0,05$ , bei B-T5  $p = 0,03$ ; <sup>2</sup> bei B-T3  $p = 0,04$

rR des Merkmals	B-T2	B-T4	B-T6
SRmean5	0,24	0,24	0,38
SRmax5	0,28	0,27	0,39
DM	0,08	0,08 <sup>1</sup>	<b>0,02</b>
Volumen_SC	0,19	0,27	0,16
Volumen_AV	0,25	0,32 <sup>2</sup>	0,22

Außerhalb des Untersuchungsfokus mit den Zeitspannen B-T2, B-T4 und B-T6 konnten noch andere signifikante Ergebnisse erreicht werden. So zeigte das Merkmal DM für zwei weitere Zeitspannen  $p$ -Werte kleiner als 0,05, nämlich bei B-T3  $p = 0,05$  und bei B-T5  $p = 0,03$ . Für das Merkmal Volumen\_AV zeigte sich ein signifikanter Wert bei B-T3 mit  $p = 0,04$ .



### 3.3.3 Zusammenschau der Untersuchung der signifikanten Merkmale

1. Die relative Reduktion für das Merkmal *Volumen\_SC* zeigt eine Reduktion des Tumors im Verlauf der NACT. Die größte Reduktion erfolgt dabei nach dem dritten Zyklus (T3).
2. Die relative Reduktion für das Merkmal *DM* zeigt eine Reduktion des Tumors im Verlauf der NACT. Die größte Reduktion erfolgt dabei nach dem dritten Zyklus (T3).
3. Die relative Reduktion der Merkmale *SRmean5*, *SRmax5*, *DM*, *Volumen\_SC* und *Volumen\_AV* zeigen keine Tendenz zur Vorhersage einer pathologischen Komplettremission.

**Tabelle 3-25** AUC-Werte und p-Werte in () von *SRmean5*, *SRmax5*, *DM*, *Volumen\_AV* und *Volumen\_SC* für die Messzeitpunkte T2, T4 und T6

	<b>B2</b>	<b>B4</b>	<b>B6</b>
<b>SRmean5</b>	0,52 (0,62)	0,54 (0,68)	0,46 (0,91)
<b>SRmax5</b>	0,54 (0,73)	0,66 (0,94)	0,62 (0,97)
<b>DM</b>	0,62 (0,79)	0,53 (0,70)	0,54 (0,52)
<b>Volumen_SC</b>	0,57 (0,88)	0,52 (0,72)	0,54 (0,92)
<b>Volumen_AV</b>	0,46 (0,68)	0,49 (0,25)	0,52 (0,85)

4. Eine Vorhersage für eine pathologische Komplettremission könnte mittels des Merkmals *DM* nach dem sechsten Zyklus NACT (T6) gemacht werden. Der entsprechende Cut-off-Wert liegt bei ca. 59% relative Reduktion. Die Sensitivität beträgt 70%, die Spezifität 60%.
5. Die relative Reduktion für das Merkmal *Volumen\_SC* beträgt in der pcr-Gruppe bereits nach dem zweiten Zyklus mehr als 50%.
6. Die relative Reduktion für das Merkmal *Volumen\_SC* liegt zum Zeitpunkt T6 für beide Gruppen auf dem gleichen Niveau.
7. Die relative Reduktion für das Merkmal *DM* ist in der pcr-Gruppe zu jedem Messzeitpunkt größer als in der non-pcr-Gruppe.
8. Für die relative Reduktion des Merkmals *DM* liegt zu den Zeitpunkten T3, T5 und T6 ein signifikanter Unterschied zwischen der pcr-Gruppe und der non-pcr-Gruppe vor.

## 4 Diskussion

### 4.1 Resultate der deskriptiven und analytischen Statistik

Im Fokus der Untersuchung standen die Merkmale *SRmean5*, *SRmax5*, *SRmeanFF*, *SRmaxFF*, *DM*, *Volumen\_SC* und *Volumen\_AV* auf ihre Fähigkeit eine NACT zu monitoren und eine Vorhersage einer pathologischen Komplettremission zu einem bestimmten Zeitpunkt während der NACT zu treffen. Das Ergebnis dieser Prüfung wurde unter 3.2 ausführlich dargestellt. 7 Messzeitpunkte wurden dafür definiert und 32 Patientinnen untersucht.

Die Werte für die Strain Ratio zeigten sich dabei als heterogen und dennoch über den gesamten Messzeitraum abnehmend. Alle von der Strain Ratio abgeleiteten Merkmale zeigten auf einem Signifikanzniveau von 0,05 eine Abnahme der Werte. Die einzige Ausnahme davon stellte *SRmaxFF* dar. Somit zeigten drei der vier Parameter der Strain-Elastographie die Kapazität, eine Tumorreduktion verlässlich festzustellen. Dies lässt sich einerseits sagen, da diese ihre Signifikanz nachgewiesen haben, andererseits da zwei der drei signifikanten Merkmale der Restriktion eines ROI, welches aus einem unveränderlichen 5x5mm-Quadrat besteht und stets im Kern der Läsion im B-Bild positioniert wurde, unterliegen. Mithin also der Ort, dem das geringste Reduktionspotential unterstellt wird. Beim weiteren Vergleich von *SRmean5*, *SRmax5* und *SRmeanFF* stellt sich *SRmax5* als verlässlicher heraus, da er als Maximalwert unbeeinflusst von Schwankungen anderer Werte innerhalb einer erhobenen Videosequenz bleibt. Im Gegensatz dazu verhalten sich die *mean-Werte* (Mittelwerte), gleich ob es sich dabei um das 5x5mm Quadrat oder das Polygon handelt, schwankender.

Die ermittelte relative Reduktion für *SRmax5* war zu den Zeitpunkten T1 bis T3 unterhalb von 5% und somit eher verhalten. Eine wahrnehmbare Reduktion des Tumors zeigte sich zum Messzeitpunkt T4. Diese betrug ca. 15%. Zum letzten Messzeitpunkt stieg sie auf ca. 23% an. In der anschließenden ROC-Analyse war dieses Merkmal zu keinem der drei untersuchten Messzeitpunkte (T2, T4, T6) in der Lage eine pathologische Komplettremission vorherzusagen. Der höchste AUC-Wert betrug 0,62 zum Zeitpunkt T6 (p-Wert: 0,985). Auch wenn die Vorhersage einer pathologischen Komplettremission zu diesem Zeitpunkt keinen Einfluss auf die Chemotherapie entfalten kann, so liegt ihre Bedeutung in der möglichen Abwendung eines operativen Eingriffs, denn die zuverlässige Identifikation einer *pcr* könnte zu weniger radikalen Eingriffen führen und eine brusterhaltende

Therapie (BET) ermöglichen. Gleichwohl auch diese durch eine zuverlässige Vorhersage vermieden werden könnte. So gab es bereits Studien in deren Fokus die Bestätigung einer radiologisch festgestellten *pcr* durch Biopsien (Vakuumbiopsie, Feinnadelbiopsie und Stanzbiopsie) lag [55]. Weiterhin ist bei *pcr* der Lymphknoten bei initial positivem Nodalstatus unter Berücksichtigung einer etwas erhöhten Falsch negativ-Rate eine SNLB (Sentinel Lymph Node Biopsy) anstelle der systematischen Lymphonodektomie möglich [56].

Vor diesem Hintergrund stellen andere Untersuchungen diesen Zeitpunkt (T6) in den Fokus ihrer Arbeit [39]. Es bleibt jedoch nur eine Annäherung an den optimalen Zeitpunkt zur Vorhersage einer pathologischen Komplettremission. Das vorliegende Ergebnis kann ein Zwischenschritt in Richtung eines früheren Zeitpunktes in der neoadjuvanten Chemotherapie sein. Ein anderer Zwischenschritt wurde in einer Untersuchung unternommen, bei der mit minimal-invasiven Biopsiemethoden versucht wurde eine *pcr* bei Frauen zu diagnostizieren, die im Vorfeld bereits eine klinische Komplettremission hatten [57–59]. Eine Tendenz ließe sich für die relative Reduktion von *SRmean5* und *SRmax5* zwischen der Baseline und der Messung nach dem vierten Zyklus feststellen.

Bisher wurden keine Studienergebnisse publiziert, deren Fokus auf der Strain-Elastographie lag. Vergleichswerte können daher nicht herangezogen werden. Insofern stellen diese Ergebnisse eine ausbaufähige Grundlage dar, die Strain-Elastographie zum Monitoring einer NACT zu verwenden und zur Vorhersage einer pathologischen Komplettremission einzubinden. Eine Möglichkeit des Ausbaus könnte die Ermittlung eines Cut-Off-Wertes der Strain Ratio sein, analog zur Shear-Wave-Elastographie [60]. Ein solcher Wert könnte der Wert  $x = 2$  sein, der bereits bei der Unterscheidung zwischen malignen und benignen Tumoren Anwendung findet [36,54].

Der Tumordurchmesser reduzierte sich im Mittel von 24,15 mm auf 9,30 mm. Diese Verringerung über die Zeit wurde mittels Friedman-Test als hoch signifikant ( $p=0,001$ ) beurteilt. Er erreicht somit ein höheres Signifikanzniveau als *SRmax5*. Der Tumordurchmesser ist somit für die Evaluation der Wirksamkeit einer neoadjuvanten Chemotherapie grundsätzlich geeignet. Da sich dieses Merkmal auf die Längsausdehnung in einem B-Bild bezieht, birgt es die Gefahr, dass ein Ansprechen verspätet erkannt wird und somit dazu verleiten kann, die begonnene Therapie abzubrechen. Nicht jede Läsion verkleinert sich zentripetal [61]. Dieser Unsicherheit am Merkmal Tumordurchmesser ließe sich durch eine Kombination mit einem von der Strain-Ratio abgeleiteten Merkmal ausräumen, welches

Veränderungen auch im Kern des Tumors erkennt. Die relative Reduktion des Tumordurchmessers zeigt eine kontinuierliche Zunahme über die Zeit, mit einem erwartungsgemäßen Höchststand zum Zeitpunkt T6 von ca. 64%. Trotz dieser Werte kann die Prognose, ob eine pathologische Komplettremission am Ende der NACT eintreten wird, nicht mit hinreichender Sicherheit vorgenommen werden und steht somit im Einklang anderer Untersuchungen [62]. Zu den insbesondere für die klinische Praxis relevanten Terminen nach dem zweiten, vierten und sechsten Zyklus konnte kein signifikantes Ergebnis erzielt werden. Da sich zum Zeitpunkt T6 der beste Zusammenhang zwischen der AUC der ROC-Analyse und der berechneten Signifikanz ergeben hat, wurde zur Orientierung ein Cut-Off-Wert für die relative Reduktion berechnet. Dieser beträgt ca. 59%. Für diesen Wert ergeben sich eine Sensitivität von ca. 70% und eine Spezifität von ca. 60%. Dadurch konnte die Tendenz, dass der Tumordurchmesser die Kapazität zur Prädiktion besitzt, für dieses Merkmal untermauert werden. Diese kann in Verbindung mit der Ultraschall-Elastographie zusätzlich an Gewicht gewinnen [63].

Die Volumenmessung, durchgeführt mit der *stacked-contours*-Methode (*Volumen\_SC*) und der *auto-volume*-Messmethode (*Volumen\_AV*) zeigten im Friedman-Test hochsignifikante Veränderungen ( $p=0,001$ ) über die Zeit. Damit sind, neben dem Tumordurchmesser, *SRmean5* und *SRmax5* zwei weitere Merkmale geeignet, die Regression eines invasiven Mammakarzinoms im Verlauf einer NACT festzustellen. Die dreidimensionale Darstellung der Tumore kann dazu verleiten, sie als besonders geeignet oder suffizient zu betrachten. Es muss dabei stets bedacht werden, dass es sich um ein Rechenmodell handelt. Im Vergleich zum Tumordurchmesser gibt das Volumen jedoch eher die tatsächliche Ausdehnung des Tumors wider. Ein Zerfall des Tumors aus dessen Zentrum heraus bleibt unentdeckt.

Die relative Reduktion von *Volumen\_SC* hatte den größten Anstieg nach dem dritten Zyklus von ca. 31% auf ca. 62% (Median). Eine Prognose, das hat die ROC-Analyse gezeigt, ist mit diesem Merkmal nicht möglich. Für die relativen Reduktionen zu den Zeitpunkten T2, T4 und T6 ergab sich eine AUC von 0,52, 0,54 und 0,49. Es bleibt auch die Feststellung einer Tendenz, deren Verifizierung offen bleibt. Die relative Reduktion von *Volumen\_AV* hatte den größten Anstieg nach dem dritten Zyklus von ca. 21% auf ca. 62% (Median). Eine Prognose, das hat die ROC-Analyse gezeigt, ist mit diesem Merkmal nicht möglich. Für die relativen Reduktionen zu den Zeitpunkten T2, T4 und T6 ergab sich eine AUC von 0,45, 0,49 und 0,52. Es bleibt auch die Feststellung einer Tendenz, deren Verifizierung offen bleibt.

Der Vergleich zwischen den Gruppen mit und ohne pathologische Komplettremission wurde mittels U-Test nach Mann & Whitney durchgeführt. Untersucht wurde die relative Reduktion der Merkmale *SRmean5*, *SRmax5*, *Tumordurchmesser Volumen\_SC* und *Volumen\_AV* zwischen der Baseline und den Zeitpunkten T2, T4 und T6. Im Ergebnis bestand zwischen den Gruppen zum Zeitpunkt T6 ein signifikanter Unterschied. Darüber hinaus lag ein signifikanter Unterschied auch zu den nicht im Fokus stehenden Zeitpunkten T3 und T5 vor. *SRmeanFF* und *SRmaxFF* zeigten im zuvor durchgeführten Friedman-Test für keine signifikante ( $p = 0,05$ ) Abnahme im Verlauf und wurden daher vom U-Test nach Mann & Whitney ausgeschlossen.

Schlussfolgernd aus den vorangegangenen Betrachtungen könnte eine Kombination aller drei Merkmale als suffizientester Parameter zur Evaluation des Ansprechens einer NACT herangezogen werden. Dabei wären diese drei nicht nur die Summe ihrer Teile. Vielmehr wären damit entscheidende Eigenschaften des Tumors in seinem Verhalten berücksichtigt nämlich seine dreidimensionale Form, seine Konsistenz sowie seine maximale Ausdehnung in mindestens einer Ebene.

#### 4.2 Eigenschaften der Tumoren und des Patientenkollektivs

In die vorliegende Studie wurden insgesamt 32 Patienten eingeschlossen. Alle waren weiblich und das Durchschnittsalter lag bei 51 Jahren.

Die deutliche Mehrheit, ca. 2/3, der Patientinnen hatte ein gering differenziertes Mammakarzinom (N=22), neun hatten einen mäßig differenzierten Tumor. Darunter befanden sich 13 (41%) Patientinnen mit einem triple-negativen Mammakarzinom (Basal like), sechs (18%) waren als Luminal B einzustufen und zwölf (38%) als HER2-positiv. Die Verteilung der tumorbiologischen Eigenschaften ist mit der in der Literatur angegebenen vergleichbar[63]. Hinsichtlich der Tumorgroße unterscheidet sich das hier untersuchte Patientenkollektiv ebenfalls nicht von anderen in der Literatur [64]. Vor der neoadjuvanten Chemotherapie waren nach UICC TNM-Klassifikation 13 Tumoren als T1, 17 als T2 und je einer als T3 bzw. T4 eingestuft. Nach Abschluss der Therapie waren 17 Tumoren als T0 einzustufen, 9 als T1, 3 als T2 und je einer als T3 und T4 eingestuft. Ein negativer Nodalstatus war vor NACT bei 14 Patientinnen vorzufinden und bei 26 post-NACT. Davon erreichten 56% der Patientinnen eine pathologische Komplettremission und 44% hatten residuale Läsionen. Damit liegt die pcr-Rate über dem Durchschnitt der in der Literatur angegebenen pcr-Rate.[1,65].

### 4.3 Die pathologische Komplettremission als Endpunkt

Das Mammakarzinom kann durch prognostische und prädiktive Faktoren näher beschrieben werden. Diese erlauben die bessere Charakterisierung des vorliegenden Tumors, eine Schätzung des möglichen Ansprechens auf Therapieversuche sowie dessen Vorhersagbarkeit hinsichtlich eines Rezidivs, des krankheitsfreien Überlebens oder des Gesamtüberlebens. In diesem Sinne ist ein prognostischer Faktor ein Parameter, der zu einem interessierenden Zeitpunkt, sofern keine weitere Therapie erfolgt, mit dem krankheitsfreien oder Gesamtüberleben, das heißt mit dem natürlichen Krankheitsverlauf korreliert. Ein prädiktiver Faktor in diesem Sinne ist ein Parameter, der das Ansprechen auf eine bestimmte Therapie definiert [10]. Mit dem höchsten Evidenzgrad versehen gehören dazu die Tumorgröße, der Lymphknotenstatus sowie das Vorliegen von Fernmetastasen. Ebenso zählt dazu eine pathologische Komplettremission im Anschluss an eine neoadjuvante Chemotherapie, sofern der Tumor eines der folgenden drei Kriterien erfüllt: 1) Hormonrezeptor positiv/ Grad 3, 2) HER2 positiv 3) Triple-negativ. So konnte unlängst festgestellt werden, dass unabhängig von der Therapie des HER2 positiven Karzinoms die *pcr* ein exzellenter Prädiktor für das rezidivfreie Überleben und das Gesamtüberleben ist [66]. Darüber hinaus gilt die pathologische Remissionsrate als Parameter zur postoperativen individualisierten Therapieeskalation. Diese Eskalation kann durch die Therapie mit Bisphosphonaten erfolgen. In der NATAN-Studie (The Neoadjuvant Trial Add-on-study) wurde deren Wirkung bei Frauen untersucht, bei denen im Anschluss an eine NACT keine pathologische Komplettremission festgestellt wurde. Dabei kam heraus, dass das Outcome dieser Patientinnen sich durch die Therapie nicht verbessert hat [21]. Eine Meta-Analyse der EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Group) hat dieses Untersuchungsergebnis jedoch dahingehend eingeschränkt, dass postmenopausale Frauen von einer Therapie mit Bisphosphonaten profitieren [67,68]. Daraus lässt sich das Bestreben ableiten, möglichst früh während der neoadjuvanten Chemotherapie eine pathologische Komplettremission vorherzusagen. Im Konsens ist die pathologische Komplettremission definiert als die Abwesenheit von invasiven oder in situ befindlichen Residuen in der Brust oder in den Lymphknoten ( $ypT0\ ypN0$ ;  $ypTis\ ypN0$ ). Diese Definition einer *pcr* hat sich gegen die Auffassung von Befunden wie  $ypT0/is\ ypN0/+$  und  $ypT \leq 1mic\ ypN0/+$ , also fokal-invasive Residuen ( $< 5mm$ ) und befallene Lymphknoten, durchgesetzt [24,25,27]. Die Wahl der *pcr* als ausschlaggebendes Kriterium für das Ansprechen einer neoadjuvanten Chemotherapie stellt somit den höchsten Anspruch an alle zur Diagnostik bzw.

zum Monitoring eingesetzten Mittel dar. Dies bringt im Falle eindeutiger Ergebnisse eine große Sicherheit in den Alltag behandelnder Ärzte. Bleiben eindeutige Ergebnisse jedoch aus, wie in der vorliegenden Arbeit, ist die letzte Verknüpfung in der Kette *Aussage über das krankheitsfreie- bzw. Gesamtüberleben* aufgrund einer *pathologischen Komplettremission* mittels Feststellung eines *Ansprechens einer NACT* nicht möglich. Hier ist ein Zwischenschritt erforderlich. Ein solcher Schritt könnte darin bestehen ein Ansprechen anders zu definieren, bspw. mit einer relativen Angabe über die Reduktion des Tumors am Ende eines Messzeitraums gegenüber dem Ausgangswert [69]. Es bleibt jedoch zu bedenken, dass es sich dabei nicht um das tatsächliche Ansprechen des Tumors auf dem Weg zu nahezu vollständiger Regredienz handeln kann. Wie auch in der vorliegenden Arbeit gezeigt werden konnte, zeigen Tumoren ein durchaus erhebliches Ansprechen ohne jedoch in eine pathologische Komplettremission überzugehen.

#### 4.4 Monitoring der neoadjuvanten Chemotherapie

Für das Monitoring einer neoadjuvanten Chemotherapie stehen mehrere bildgebende Verfahren zur Verfügung. Diese bieten eine aussagekräftige Schätzung während einer NACT für das Therapieansprechen [70]. Allein der Ultraschall gewährt für das Monitoring die vier Optionen Tumordurchmesser im B-Bild, die Strain-Elastographie und die *shear-wave-elastographie* (SWE) sowie die Bestimmung des Tumolvolumens. Dem Kliniker ist dadurch die Erfassung unterschiedlicher Merkmale des Tumors, wie die größte Längsausdehnung, die Elastizität sowie die tatsächliche Ausdehnung des Tumors in allen drei Dimensionen bzw. dessen Volumen möglich. Im Ergebnisteil dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass die Strain Ratio in Form von  $SR_{mean5}$  und  $SR_{max5}$  für das Monitoring Verwendung finden kann. Dabei ist die Anwendung eines statischen ROI (Region of Interest) in Form eines 5x5mm Quadrates der Anwendung eines dynamischen ROI überlegen [69]. In der vorliegenden Arbeit hat sich sowohl der Maximalwert als auch der Mittelwert auf der Basis eines statischen ROI (5x5mm) der Strain Ratio als geeignet gezeigt. Die Berücksichtigung beider Parameter und die Erkenntnis über deren Potential sind in jüngeren Arbeiten deutlich geworden [63,65,71]. In anderen Studien findet das Verfahren der SWE Anwendung. Die Fähigkeit zum Monitoring einer NACT konnte für diese ebenfalls bewiesen werden [63]. Darüber hinaus erlaubt dieses Verfahren die Aussage, dass bei Abwesenheit einer Reduktion der Tumorsteifheit nicht unter 50kPa, eine pathologische Komplettremission eher unwahrscheinlich ist [63]. Die beiden Verfahren unterscheiden sich nicht nur in der

technischen Umsetzung zur Bestimmung der Tumorelastizität. Beide Verfahren bedürfen eines erfahrenen Untersuchers. Dies gilt jedoch umso mehr für die Strain-Elastographie, denn bei ihr hängt das Ergebnis in entscheidendem Maße von der Applikation eines adäquat leichten Drucks während der Untersuchung ab [72]. Dieser ist i.d.R. durch Hautkontakt und die Atemexkursion der Patientin gewährleistet. Darüber hinaus hat der Untersucher die Kontrolle über den angewendeten Druck mittels eines Referenzbalkens im Userinterface des Ultraschallgerätes. Die SWE gilt als weniger abhängig vom Untersucher. Sie zeigt häufiger falsch-negative Ergebnisse in weichen Läsionen, wie muzinösen Karzinomen an. Umgekehrt kommt es bei diesem Verfahren zusätzlich gehäuft zu falsch-positiven Ergebnissen bei Vorliegen kaum verformbarer benignen Läsionen, e.g. fibröse Adenome [72]. Dennoch zeigte dieses Verfahren in anderen Studien, dass sich eine Resistenz gegenüber einer NACT bereits nach zwei Zyklen vorhersagen lässt mit der Schlussfolgerung, dass entweder das Therapie-Regime angepasst wird oder eine operative Versorgung vorgezogen wird [70,71]. In diesem Kontext muss jedoch bedacht werden, dass andere Arbeiten ein Ansprechen einer NACT erst nach dem dritten bzw. nach dem vierten Zyklus feststellen konnten oder erst nach Beendigung der NACT [69,73].

Das bislang am häufigsten unter den Ultraschallmethoden benutzte Verfahren zum Monitoring einer NACT ist die Beurteilung des Tumordurchmessers im B-Bild. Das erzeugte B-Bild wird mittels der RECIST-Kriterien (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) beurteilt und ein Tumoransprechen eruiert. Dabei gilt folgendes [74]:

- Complete Response           → kein messbarer Tumor
- Partial Response             → Abnahme des Durchmessers um > 30%
- Progressive Disease         → Zunahme des Durchmessers um 20%
- Stable Disease                → kein anderes Kriterium ist einschlägig.

Im Rahmen verschiedener Studien konnte für den Tumordurchmesser wiederholt nachgewiesen werden, dass dieser zum Monitoring geeignet ist. Die Eignung zur Vorhersage einer pathologischen Komplettremission ist in der Literatur derzeit jedoch umstritten. Während in einigen Arbeiten eine Vorhersagefähigkeit klar formuliert wird den Tumordurchmesser jedoch gegenüber der SWE als unterlegen betrachtet wird [63,75,76], sehen andere Arbeitsgruppen den prädiktiven Wert des Tumordurchmessers für eine pcr als unzureichend an [64]. Die Monitoring-Fähigkeit des Tumordurchmessers wurde auch in der vorliegenden Arbeit gezeigt.



Der Beweis der Vorhersage-Fähigkeit blieb jedoch aus, gleichwohl eine Tendenz zu erkennen war.

Das dritte Verfahren, das hinsichtlich seiner Monitoring-Fähigkeit im Rahmen dieser Arbeit untersucht wurde, ist die Berechnung des Tumolvolumens auf der Basis eines Ultraschall B-Bildes. Das Merkmal *Volumen\_SC* hat sich dabei als geeignet gezeigt ein Ansprechen im Sinne einer Reduktion des Tumolvolumens über die Zeit festzustellen. Dass es sich bei der Bestimmung des Ultraschall-3D-Volumens grundsätzlich um eine suffiziente und praktikable Alternative handelt, zeigte eine andere Studie [33]. Es gilt jedoch zu berücksichtigen, dass sich das Zustandekommen der ermittelten Volumina in beiden Arbeiten unterscheidet. Während sich die *stacked-contours* Methode streng an den tatsächlich im B-Bild sichtbaren Tumorgrenzen ausrichtet, wird bei der von Athansiou et al. verwendeten Methode eine ellipsoide bzw. eiförmige Konfiguration des Tumors unterstellt und zur Berechnung dessen größte Ausdehnung in allen drei Ebenen herangezogen. Mit der Bestimmung des 3D-Volumens besteht also die Möglichkeit den Tumor suffizient während der NACT in seiner tatsächlichen dreidimensionalen Ausdehnung zu beurteilen. Da dieses Verfahren semi-automatisiert ist und lediglich einen geringen zusätzlichen Aufwand im Vergleich zum Anfertigen eines konventionellen Ultraschall B-Bildes darstellt, bietet es sich an, routinemäßig dieses Merkmal zu erheben. Noch effizienter könnte die *Auto-Volume-Methode* sein [77]. In dieser wird durch den Untersucher die Tumorregion grob umrissen, wodurch eine automatische Volumenberechnung möglich wird. Zuvor sollten jedoch Kriterien analog zu den RECIST-Kriterien etabliert werden, die eine standardisierte und somit vergleichbare Beurteilung des Untersuchungsbefundes erlauben.

Neben den Ultraschall-Methoden gilt die MRT als etabliertes Verfahren in der Diagnostik und zum Monitoring einer neoadjuvanten Chemotherapie und hat sich in einigen Studien dem Ultraschall überlegen gezeigt [78]. Als Standard gilt das *Dynamic Contrast Enhanced Breast MRI*-Protokoll. Es basiert darauf, dass maligne Läsionen der Brust angiogene Faktoren wie den VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) freisetzen. Die Kontrastmittelaufnahme wird in der T1-Wichtung beurteilt [26,79]. Durch die Bildung von Clustern in den Tumoren verbunden mit einem raschen washout kann eine pcr infolge einer NACT vorhergesagt werden [80]. Kein anderes Verfahren ist in der Lage Tumorgrenzen derart klar zu bestimmen und kein anderes Verfahren reagiert derart sensibel auf Veränderungen in der Tumorgröße. Im Vordergrund steht dennoch eine unidimensionale Analyse der Bilder. Dabei gibt es vielversprechende alternative, volumetrische oder

funktionelle Parameter, die insbesondere in Subgruppen ein Therapieansprechen feststellen können [81,82]. Trotz der vielen Vorteile ist die MRT nicht als Standard-Diagnose-Methode oder als Standard-Monitoring-Verfahren weit verbreitet. Die Gründe dafür liegen auf der Hand. Ein MRT steht nicht allorts zur Verfügung, die Untersuchung dauert deutlich länger verglichen mit anderen zur Verfügung stehenden Diagnoseverfahren und ein MRT ist vergleichsweise mit sehr hohen Kosten verbunden. Daneben bestehen noch patientenassoziierte Kontraindikationen wie Kontrastmittelallergie, Platzangst oder Vorhandensein von Metallimplantaten. Die Eignung zur Vorhersagekraft eines MRT für eine pathologische Komplettremission wurde von Schaeffgen et al. [70] untersucht. Die Studie kam zu dem Ergebnis, dass das MRT nicht in der Lage ist eine Vorhersage derart zu treffen, dass sie eine pathologische Bestimmung nach operativer Entfernung des Tumors ersetzen kann. Zu einem ähnlichen Schluss kommt die Untersuchung von Nilsen et al. Die darin verwendete ADC (apparent diffusion coefficient) kann für Patientinnen mit LABC (Locally Advanced Breast Cancer) ebenfalls nicht zur Vorhersage einer pcr herangezogen werden [34]. Bezieht sich der Vorhersagewunsch auf Tumoren, die nicht hormonrezeptornegativ sind, ist die Verlässlichkeit dieser Aussage wenig belastbar [83].

#### 4.5 Die Bewertung des Ansprechens vor dem Hintergrund des Therapieregimes

Die neoadjuvante Chemotherapie wurde implementiert mit dem Ziel die Tumoren derjenigen Patientinnen zu verkleinern, die für eine primäre chirurgische Versorgung ungeeignet waren [84]. Darüber hinaus beeinflusst die mit den Tumoren in Zusammenhang stehende Neovaskularisation die Wirkung der Chemotherapeutika. Solange die Gefäßversorgung der Tumoren intakt bleibt, steigert dies die Erreichbarkeit des Tumors durch die Chemotherapeutika und kann so zu einem größeren Erfolg der Therapie führen. Aufgrund dieser potentiellen Vorteile ist die neoadjuvante Chemotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen Mammakarzinoms eine weit verbreitete und akzeptierte Behandlungsoption in den vergangenen Jahren geworden [85]. Indes hat sich diese Option weiter ausdifferenziert. Empfohlen ist die Anwendung eines Regimes, welches ein Anthrazyklin (e.g. Epirubicin) und ein Taxan (e.g. Paclitaxel) enthält [10]. Häufig findet sich das Schema Epirubicin/Cyclophosphamid 4x q3w gefolgt von 12 Zyklen Paclitaxel wöchentlich.

Bei triplenegativen Karzinomen werden ggf. zusätzlich platinhaltige Zytostatika eingesetzt. Die Überexpression des HER2 – Rezeptors stellt eine Indikation für die Anwendung eines HER2-Antikörpers (e.g. Trastuzumab) oder ggf. eine Kombination dessen mit Pertuzumab, im Sinne einer dualen Anti-HER2-Therapie dar [86].

Daraus ergibt sich eine Vielzahl an Kombinationsmöglichkeiten mit der Folge, dass das Studienkollektiv in Hinblick auf die Therapie heterogener wird und dadurch einem Vergleich weniger zugänglich. Ein Vergleich verschiedener Studienkollektive ist dadurch ebenfalls erschwert. Die konkreten Auswirkungen auf den Tumor, das heißt sein konkretes diagnostizierbares Verhalten im Falle einer Regression, aber auch im Falle einer Progression, sind nicht eindeutig vorhersagbar und somit variabel auch in den Methoden des Monitorings darstellbar.

Es stellt sich also die Frage, ob nicht eine Methode, bspw. die Strain-Elastografie, die beste Eignung zum Monitoring im Rahmen eines bestimmten Therapie-Regimes besitzt. Derzeit bleibt diese Frage sowohl von dieser Arbeit als auch von der derzeit zur Verfügung stehenden Literatur unbeantwortet. Eine Brücke für die klinische Anwendung könnte auch hier darin bestehen, dass die beschriebenen drei Merkmale (Strain Ratio derived, Tumordurchmesser, Tumolvolumen) in Kombination zur tatsächlichen Beurteilung eines Ansprechens Verwendung finden.

Bleibt ein frühes Ansprechen auf eine neoadjuvante Chemotherapie aus, wird unterschieden zwischen dem Vorliegen keiner Änderung und einer Tumorprogression. Bei keiner Änderung kann entweder die neoadjuvante systemische Therapie fortgesetzt werden mit einem anschließenden operativen Eingriff oder die neoadjuvante systemische Therapie wird mit einem nicht-kreuzresistenten Regime fortgesetzt, e.g. AC oder EC x 4 → D x 4 oder Pw 12x bzw. DAC x 12 → NX x 4. Bei Vorliegen einer Tumorprogression besteht die Möglichkeit die NACT abubrechen und mit einer Operation oder Strahlentherapie fortzufahren oder zusätzlich eine adjuvante Chemotherapie mit nicht-kreuzresistenten Regimen zu beginnen [87].

## 4.6 Methodenkritik

Im Rahmen dieser Arbeit sollte festgestellt werden, ob ein mittels Ultraschall abgeleitetes Merkmal in der Lage ist, das Monitoring einer neoadjuvanten Chemotherapie zu leisten und ob eines dieser Merkmale zuverlässig eine pathologische Komplettremission vorhersagen kann. Es handelt sich hierbei um eine monozentrische prospektive Studie. Die Stärke liegt in der breit aufgestellten Messung von sieben verschiedenen Merkmalen über die Therapiezeit an sieben verschiedenen Zeitpunkten. Die anschließende Analyse hinterließ belastbare Werte für fünf dieser Merkmale, nämlich *SRmean5*, *SRmax5*, *DM*, *Volumen\_SC* und *Volumen\_AV*.

Ein Nachteil liegt in der relativ kleinen Fallzahl. Diese ist dadurch begründet, dass das Mammakarzinom infolge des Mammographiescreenings und guter Aufklärung häufig in frühen Stadien diagnostiziert wird, so dass eine neoadjuvante Chemotherapie nicht indiziert ist. Nicht alle am Brustzentrum der UFK Rostock diagnostizierten Patientinnen erhielten hier auch die Chemotherapie, da eine wohnortnahe Behandlung favorisiert wird. Um in einem überschaubaren Zeitraum Ergebnisse zu erzielen, wurde der Zeitraum der Rekrutierung auf 12 Monate begrenzt.

Die Analyse erfolgte zunächst rein deskriptiv. Dabei zeigte sich die erste Unwägbarkeit, nämlich ein sehr heterogener Werteraum nebst nichtnormalverteilten Werten. Diese Heterogenität ließ insbesondere in der Frage nach einer signifikanten Abnahme der Merkmalsausprägungen im Verlauf einen eher unscharfen Test, den Friedman-Test, zu. Dieser zählt zu den nicht-parametrischen Tests, welche eine geringere Power gegenüber parametrischen Tests, besitzen. Zum Zwecke der Vergleichbarkeit der untersuchten Merkmale, wurde der Friedman-Test auch dann angewendet, wenn der Test auf Normalverteilung positiv ausfiel.

Die Beurteilung der Vorhersagefähigkeit eines der untersuchten Merkmale wurde mit Hilfe der ROC-Analyse vorgenommen. Sie dient dazu eine binäre Testentscheidung zu treffen. Dazu wird ein Trennwert, der sogenannte Schwellenwert ermittelt, der den pathologischen vom physiologischen Bereich trennt oder wie im vorliegenden Fall eine hinreichende relative Reduktion definiert [88]. Diesem Schwellenwert werden sodann eindeutige Werte für Sensitivität und Spezifität zugeordnet. Eine allgemeine Festlegung darüber, was ein optimaler Schwellenwert ist, besteht nicht [88,89]. Die Güte des untersuchten Merkmals wird

durch die AUC (area under the curve) beschrieben. Ein idealer Test hat eine AUC von 1. Eine AUC von 0,5 besagt dagegen, dass das untersuchte Merkmal nicht besser als die zufällige Zuweisung „Ansprechen“ oder „Nicht Ansprechen“ ist. Die Werte der als signifikant getesteten Merkmale sind in der Tabelle 3-25 dargestellt. Die Werte liegen allesamt näher zu 0,5 als zu 1. Damit kann nicht zuverlässig gesagt werden, ob die vorliegende relative Reduktion zum jeweiligen Zeitpunkt ein Ansprechen auf die NACT mit der Folge einer pathologischen Komplettremission ist. Berücksichtigt werden muss an dieser Stelle, dass keines der Ergebnisse als signifikant einzustufen ist, so dass eine grundsätzliche Ablehnung zur Vorhersage ebenfalls nicht vorgenommen werden kann.

Eine Herausforderung bei der Durchführung dieser Studie bestand in der Behandlung des Inter- bzw. Intraobserver-Problems, wobei hier klar unterschieden werden muss, zwischen der Befunderhebung und der tatsächlichen Befundung, also der Ermittlung der Strain-Ratio, des Tumordurchmessers und des Tumolvolumens. Während die Befunderhebung von verschiedenen Ärzten erfolgte, wurde die Befundung vom Autor vorgenommen. Über einen Zeitraum von ca. 1,5 Jahren besteht nicht immer die Möglichkeit den gleichen Untersucher für alle Studienteilnehmerinnen zur Verfügung zu stellen. Es gesellt sich also zu der möglichen Verzerrung durch einen Untersucher an verschiedenen Zeitpunkten bei verschiedenen Patienten die Verzerrung durch verschiedene Untersucher zu verschiedenen Zeitpunkten bei unterschiedlichen Patienten. Unter 2.2 wurde bereits die Implementierung einer SOP beschrieben, die das Problem der Inter- und Intraobservervariabilität behandelt. Ein wesentliches und entscheidendes Element der Befundung war die Platzierung des ROI, denn das Ergebnis der Berechnung hängt von der Auswahl bzw. der Platzierung der ROI im Elastografiebild ab. Nicht zuletzt ist die Platzierung des ROI ein entscheidender Faktor in der Beantwortung der übergeordneten Fragestellung. Es obliegt grundsätzlich dem Untersucher, in welchem Bereich des Elastografiebildes das ROI gesetzt wird. Dabei bieten sich von sehr weichen bis sehr harten Geweben alle Möglichkeiten. Wird das zweite ROI im Zentrum der Läsion, also dunkelblau (bei der hier verwendeten Farbkodierung) bzw. sehr steifes Gewebe und das korrespondierende ROI in rotes, also sehr weiches Gewebe im Vergleich zur Läsion platziert, dann ergibt sich daraus eine relativ hohe Strain Ratio. Wird das korrespondierende ROI jedoch im Farbspektrum näher an das blaue, steife Zentrum der Läsion gerückt, wird sich die Strain Ratio verkleinern. Damit gehen Auswirkungen auf den Verlauf einher. Die Strain-Ratio im zweiten der genannten Beispiele würde zu Beginn und am Ende des

Untersuchungszeitraumes gering ausfallen. Sie würde vor allem zu Beginn geringer ausfallen als die Strain Ratio des ersten Beispiels. Doch damit nicht genug. Für die erste Variante wäre auch ein deutlicherer Abfall zu verzeichnen, der sich nicht wie in der zweiten Varianten im zweiten bis dritten Nachkommastellenbereich abspielt.

Über die Platzierung des ROI ließe sich eine deutlichere, eventuell signifikante Abnahme der Strain-Ratio erzeugen. Dabei würde suggeriert, dass der Tumor ein deutliches Ansprechen zeigt. Das korrespondierende ROI ist grundsätzlich derart zu setzen, dass es im Fettgewebe in Höhe der Läsion liegt. Zur Platzierung des ROI muss an dieser Stelle noch ein weiterer Aspekt betrachtet werden. Für eine Auswahl zur Platzierung des ROI ist es unabdingbar, dass das Elastografie-Bild auch ein entsprechendes Spektrum abbildet. Das ist insbesondere bei sehr großen Tumoren mit Schwierigkeiten verbunden. Der jeweilige Untersucher ist aufgefordert im Untersuchungsgang und bei der Erstellung der Elastografie-Sequenz ausreichend abgrenzbares peritumorales Gewebe einzubeziehen. Doch nicht nur die Platzierung des ROI kann das Untersuchungsergebnis beeinflussen, sondern auch dessen Größe. Studien mit Betrachtung der SWE geben darauf einen Hinweis [90].

Zwei der sieben untersuchten Methoden hatten das Volumen des Tumors im Fokus. Dafür standen zwei Optionen zur Verfügung. Beide haben sich als Monitoring geeignet erwiesen. Eine *Stacked-Contours*-Methode fordert den Benutzer auf in zwei von drei Ebenen die Umrisse bzw. die Breite in sieben verschiedenen Ebenen zu bestimmen, um dann die dritte Ebene zu berechnen und das Produkt als Volumen des Tumors in ml zurückzugeben. Der Nachteil besteht in dem erhöhten Zeitaufwand, insbesondere im Vergleich zur *Auto-Volume*-Methode. Hier genügt es, wenn der Benutzer um die fragliche Läsion einen kreis- oder ellipsoiden Rahmen zieht. Die weitere Berechnung wird von dem Programm übernommen. Für sehr kleine Läsionen kann diese Methode ungeeignet sein, da das Programm keine Läsion in den drei Ebenen finden kann.

Bei neun Patientinnen konnten sieben vollständige Messungen durchgeführt werden. Eine Messung war als vollständig anzusehen, wenn zum Messzeitpunkt alle Daten zu den sieben Merkmalen erhoben werden konnten. Weitere neun Personen konnten sechs vollständige Messungen absolvieren. Fehlende Messwerte wurden bei der Beurteilung zur signifikanten Abnahme des jeweiligen Merkmals, also Strain-Ratio-derived, Tumordurchmesser und Tumolvolumen, berücksichtigt. Bei der Berechnung der relativen Reduktion und der folgenden Beurteilung der Vorhersagefähigkeit wurden fehlende Werte durch Nachfolger- bzw.

Vorgängerwerte ergänzt. Unvollständige Messungen, im Sinne von weniger als sieben Messungen, ergaben sich in Fällen, in denen zum einen Patientinnen unter der neoadjuvanten Chemotherapie eine rapide Tumorprogression erreicht, so dass ein operatives Vorgehen vor dem planmäßigen Abschluss der Chemotherapie angestrebt wurde. Ein anderer Grund für den vorzeitigen Abbruch der Chemotherapie war das Vorhandensein schwerwiegender Nebenwirkungen, verursacht durch die Chemotherapeutika. Im Falle eines Abbruchs aufgrund Progression oder Überwiegen der Nebenwirkungen wurde ebenfalls der letzte erhobene Wert übernommen.

In den günstigen Fällen einer zügigen Tumorregression mit im Verlauf nicht mehr messbarem Tumorrestes wurde für ausstehende Messungen der letzte erhobene Wert eingesetzt.

## 5 Zusammenfassung

Für Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom bietet die neoadjuvante Chemotherapie eine Verbesserung sowohl ihres krankheitsfreien Überlebens als auch ihres Gesamtüberlebens. Prognostisch relevant dafür ist das Vorliegen einer pathologischen Komplettremission. Diese ist insbesondere im Rahmen einer neoadjuvanten Chemotherapie von erheblicher Bedeutung, da sie einerseits über das Fortführen oder Abbrechen des verwendeten Therapieregimes entscheiden kann und zum anderen die Entscheidung über ein operatives Vorgehen mit beeinflusst. Die vorliegende prospektiv durchgeführte Arbeit untersuchte die Möglichkeit mittels Ultraschall erhobener Merkmale bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom das Monitoring einer neoadjuvanten Chemotherapie durchzuführen und eine pathologische Komplettremission vorherzusagen.

Im Zeitraum von September 2016 bis September 2017 wurden 32 Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Mammakarzinom mittels Sonoelastografie untersucht. Die von der Strain-Ratio abgeleiteten Merkmale *SRmax5*, *SRmean5*, *SRmaxFF*, *SRmeanFF* sowie der *Tumordurchmesser* und die volumenfokussierten Merkmale *Volumen\_SC* und *Volumen\_AV* wurden vor Beginn der neoadjuvanten Chemotherapie, unmittelbar vor jedem Zyklus und nach Abschluss der NACT erhoben. Dabei wurden zum einen Veränderungen der Parameter im Verlauf der NACT untersucht und zum anderen die relative Reduktion dieser Parameter zwischen der Baseline und den einzelnen Zyklustagen ermittelt. Als pathologische Komplettremission wurden alle Befunde betrachtet die ein ypT0 oder ypTis aufwiesen. Der nichtparametrische Friedman-Test fand Anwendung zur Feststellung der Monitoring-Fähigkeit also der Veränderung im Verlauf. Eine ROC-Analyse wurde zur Evaluation einer Vorhersagefähigkeit durchgeführt.

18 Patientinnen (56,3%) wiesen nach der NACT eine pathologische Komplettremission auf. Ein Ansprechen der Patientinnen auf die NACT konnte durch die Merkmale *SRmax5*, *SRmean5*, *SRmaxFF*, *SRmeanFF*, *Tumordurchmesser*, *Volumen\_SC* und *Volumen\_AV* festgestellt werden (je  $p = 0,001$ ).

Die ROC-Analyse erfolgte für die Zeitpunkte T2, T4 und T6. Die AUC von *SRmean5* betrug zu diesen Zeitpunkten 0,52, 0,54 bzw. 0,46 und von *SRmax5* 0,54, 0,66 und 0,62. Für den *Tumordurchmesser* betrug die AUC 0,62, 0,53 und 0,54 und für *Volumen\_SC* und *Volumen\_AV* waren dies 0,57, 0,52 und 0,54 bzw. 0,46, 0,49 und 0,52. Diese Ergebnisse erwiesen sich als nicht signifikant.



Die Bestimmung eines Cut-off-Wertes erfolgte für T6. Bei einer relativen Reduktion von ca. 59% ist die Vorhersage einer pcr unter NACT mit einer Sensitivität von ca. 70% und einer Spezifität von ca. 60% möglich. Der Friedman-Test angewendet auf die Gruppen mit (*pcr*) bzw. ohne (*non-pcr*) pathologische Komplettremission ergab in beiden Gruppen für die Merkmale *SRmax5*, *SRmean5*, *Tumordurchmesser*, *Volumen\_SC* und *Volumen\_AV* eine signifikante Abnahme der Werte im Verlauf der NACT ( $p = 0,001$ ). Im U-Test nach Mann & Whitney wurde die relative Reduktion der Merkmale dieser beiden Gruppen zu bestimmten Zeitpunkten miteinander verglichen und auf Signifikanz getestet. Dabei zeigte sich für das Merkmal *Tumordurchmesser* zu den Zeitpunkten T3, T5 und T6 ein signifikanter Unterschied zwischen der pcr-Gruppe und der non-pcr-Gruppe. Gleiches gilt für das Merkmal *Volumen\_AV* zum Zeitpunkt T3.

Sowohl Strain-Ratio abgeleitete Merkmale als auch der Tumordurchmesser und das Tumolvolumen sind geeignet ein Ansprechen einer neoadjuvanten Chemotherapie festzustellen. Für die untersuchten Merkmale konnte keine signifikante Vorhersagekraft in Hinblick auf eine pathologische Komplettremission nachgewiesen werden.

## 6 Thesen

- ❖ Die neoadjuvante Chemotherapie verbessert das krankheitsfreie Überleben und das Gesamtüberleben.
- ❖ Die pathologische Komplettremission ist ein wertvoller Marker für die Betrachtung des krankheitsfreien Überlebens, des rezidivfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens.
- ❖ Die Vorhersage einer pathologischen Komplettremission kann die Entscheidung über eine operative Versorgung im Anschluss an eine neoadjuvante Chemotherapie beeinflussen.
- ❖ Die, von der Strain-Ratio, abgeleiteten Merkmale *SRmean5* und *SRmax5* sind für das Monitoring einer neoadjuvanten Chemotherapie geeignet.
- ❖ Die Verwendung eines statischen ROI von 5x5 mm ist der Polygon-Form eines ROI vorzuziehen.
- ❖ Die Volumenmessung mit der *Stacked-Contours*-Methode ist der *Auto-Volume*-Methode gleichwertig. Beide sind für das Monitoring einer neoadjuvanten Chemotherapie geeignet.
- ❖ Die Messung des Tumordurchmessers ist für das Monitoring einer neoadjuvanten Chemotherapie geeignet.
- ❖ Für das Merkmal Tumordurchmesser konnte ein nicht signifikanter Cut-Off-Wert von 59% errechnet werden. Dessen Sensitivität beträgt ca. 70% und seine Spezifität ca. 60%.
- ❖ Die Kombination von Tumordurchmesser, Strain-Ratio-abgeleiteten Merkmalen (*SRmean*, *SRmax*) und Volumenmessung könnte die größte Kapazität zur Feststellung eines Ansprechens auf eine neoadjuvante Chemotherapie besitzen.
- ❖ Die Merkmale Tumordurchmesser und Volumen\_SC zeigen für die pcr-Gruppe eine signifikante Abnahme im Verlauf der NACT, nicht aber für die non-pcr-Gruppe.
- ❖ Ein Ansprechen auf die NACT gemessen anhand der Reduktion des Tumordurchmessers kann für das Vorliegen einer pcr sprechen.
- ❖ Mittels Tumordurchmesser, Volumenmessung und Strain-Ratio-abgeleiteten Merkmalen kann keine Vorhersage einer pathologischen Komplettremission vorgenommen werden.

## 7 Literatur

- [1] Marinovich, M. L., Macaskill, P., Irwig, L., Sardanelli, F., Mamounas, E., Minckwitz, G. von, Guarneri, V., Partridge, S. C., Wright, F. C., Choi, J. H., Bhattacharyya, M., Martincich, L., Yeh, E., Londero, V., Houssami, N. (2015). Agreement between MRI and pathologic breast tumor size after neoadjuvant chemotherapy, and comparison with alternative tests. Individual patient data meta-analysis. *BMC cancer* 15, 662.
- [2] Therasse, P., Arbuck, S. G., Eisenhauer, E. A., Wanders, J., Kaplan, R. S., Rubinstein, L., Verweij, J., van Glabbeke, M., van Oosterom, A. T., Christian, M. C., Gwyther, S. G. (2000). New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *Journal of the National Cancer Institute* 92/3, 205–216.
- [3] Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (2107). Krebsatlas der GEKID. <http://www.gekid.de/Atlas/CurrentVersion/atlas.html> (letzter Zugriff am 20.8.2018).
- [4] Robert-Koch-Institut (2017). Krebs - Startseite Zentrum für Krebsregisterdaten - Brustkrebs (Mammakarzinom). <http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Brustkrebs/brustkrebs.html> (letzter Zugriff am 20.8.2018).
- [5] Diedrich, K., Holzgreve, W., Jonat, W., Schneider, K.-T. M., Schultze-Mosgau, A., Weiss, J. M. (Hrsg.) (2007). *Gynäkologie und Geburtshilfe*, 2. Aufl. Springer Medizin Verlag Heidelberg, Berlin, Heidelberg.
- [6] Kaufmann, M., Costa, S. D., Scharl, A. (2013). *Die Gynäkologie*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg.
- [7] Hofvind, S., Geller, B. M., Skelly, J., Vacek, P. M. (2012). Sensitivity and specificity of mammographic screening as practised in Vermont and Norway. *The British journal of radiology* 85/1020, e1226-32.
- [8] Stein, R. G., Wollschlager, D., Kreienberg, R., Janni, W., Wischnewsky, M., Diessner, J., Stuber, T., Bartmann, C., Krockenberger, M., Wischhusen, J., Wockel, A., Blettner, M., Schwentner, L. (2016). The impact of breast cancer biological subtyping on tumor size assessment by ultrasound and mammography - a retrospective multicenter cohort study of 6543 primary breast cancer patients. *BMC cancer* 16, 459.
- [9] Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. Leitlinie Mammakarziom der Frau; Diagnostik, Therapie und Nachsorge.
- [10] AGO Breast Committee (2017). *Diagnosis and Treatment of Patients with Primary and Metastatic Breast Cancer. Recommendations.*
- [11] Albert U.S. (2008). *Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland*. 2008. Planungskommission und Arbeitsgruppenleiter der Konzierten, München.

- [12] Krams, M., Frahm, S. O., Kellner, U., Mawrin, C., Schüller, S. (2013). Kurzlehrbuch Pathologie, 2. Aufl. Thieme, Stuttgart.
- [13] Wittekind, C. (Hrsg.) (2017). TNM - Klassifikation maligner Tumoren. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim.
- [14] Böcker, W., Rüschoff, J. (2013). Östrogen- und Progesteronrezeptoren sowie Her2. In: Pathologie: Mamma, Weibliches Genitale, Schwangerschaft und Kindererkrankungen. Klöppel, G., Kreipe, H., Remmele, W., Dietel, M. (Hrsg.). Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 167–181.
- [15] Zhang, Y., Schnabel, C. A., Schroeder, B. E., Jerevall, P.-L., Jankowitz, R. C., Fornander, T., Stål, O., Brufsky, A. M., Sgroi, D., Erlander, M. G. (2013). Breast cancer index identifies early-stage estrogen receptor-positive breast cancer patients at risk for early- and late-distant recurrence. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 19/15, 4196–4205.
- [16] Fisher, B., Land, S., Mamounas, E., Dignam, J., Fisher, E. R., Wolmark, N. (2001). Prevention of invasive breast cancer in women with ductal carcinoma in situ. An update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project experience. *Seminars in oncology* 28/4, 400–418.
- [17] Veronesi, U., Cascinelli, N., Mariani, L., Greco, M., Saccozzi, R., Luini, A., Aguilar, M., Marubini, E. (2002). Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *The New England journal of medicine* 347/16, 1227–1232.
- [18] Fleissig, A., Fallowfield, L. J., Langridge, C. I., Johnson, L., Newcombe, R. G., Dixon, J. M., Kissin, M., Mansel, R. E. (2006). Post-operative arm morbidity and quality of life. Results of the ALMANAC randomised trial comparing sentinel node biopsy with standard axillary treatment in the management of patients with early breast cancer. *Breast cancer research and treatment* 95/3, 279–293.
- [19] Denkert, C., Minckwitz, G. von, Brase, J. C., Sinn, B. V., Gade, S., Kronenwett, R., Pfitzner, B. M., Salat, C., Loi, S., Schmitt, W. D., Schem, C., Fisch, K., Darb-Esfahani, S., Mehta, K., Sotiriou, C., Wienert, S., Klare, P., Andre, F., Klauschen, F., Blohmer, J.-U., Krappmann, K., Schmidt, M., Tesch, H., Kummel, S., Sinn, P., Jackisch, C., Dietel, M., Reimer, T., Untch, M., Loibl, S. (2015). Tumor-infiltrating lymphocytes and response to neoadjuvant chemotherapy with or without carboplatin in human epidermal growth factor receptor 2-positive and triple-negative primary breast cancers. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 33/9, 983–991.
- [20] Kaufmann, M., Minckwitz, G. von, Mamounas, E. P., Cameron, D., Carey, L. A., Cristofanilli, M., Denkert, C., Eiermann, W., Gnant, M., Harris, J. R., Karn, T., Liedtke, C., Mauri, D., Rouzier, R., Ruckhaeberle, E., Semiglazov, V., Symmans, W. F., Tutt, A., Pusztai, L. (2012). Recommendations from an international consensus conference on

the current status and future of neoadjuvant systemic therapy in primary breast cancer. *Annals of surgical oncology* 19/5, 1508–1516.

- [21] Minckwitz, G. von, Rezai, M., Tesch, H., Huober, J., Gerber, B., Zahm, D. M., Hilfrich, J., Costa, S. D., Dubsky, P., Blohmer, J. U., Denkert, C., Hanusch, C., Jackisch, C., Kummel, S., Fasching, P. A., Schneeweiss, A., Paepke, S., Untch, M., Burchardi, N., Mehta, K., Loibl, S. (2016). Zoledronate for patients with invasive residual disease after anthracyclines-taxane-based chemotherapy for early breast cancer - The Phase III NeoAdjuvant Trial Add-oN (NaTaN) study (GBG 36/ABCSG 29). *European journal of cancer* (Oxford, England : 1990) 64, 12–21.
- [22] Gianni, L., Baselga, J., Eiermann, W., Porta, V. G., Semiglazov, V., Lluch, A., Zambetti, M., Sabadell, D., Raab, G., Cussac, A. L., Bozhok, A., Martinez-Agulló, A., Greco, M., Byakhov, M., Lopez, J. J. L., Mansutti, M., Valagussa, P., Bonadonna, G. (2009). Phase III trial evaluating the addition of paclitaxel to doxorubicin followed by cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil, as adjuvant or primary systemic therapy. European Cooperative Trial in Operable Breast Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 27/15, 2474–2481.
- [23] Untch, M., Fasching, P. A., Konecny, G. E., Hasmmüller, S., Lebeau, A., Kreienberg, R., Camara, O., Müller, V., Du Bois, A., Kühn, T., Stickeler, E., Harbeck, N., Höss, C., Kahlert, S., Beck, T., Fett, W., Mehta, K. M., Minckwitz, G. von, Loibl, S. (2011). Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab predicts favorable survival in human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer. Results from the TECHNO trial of the AGO and GBG study groups. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 29/25, 3351–3357.
- [24] Minckwitz, G. von, Untch, M., Blohmer, J.-U., Costa, S. D., Eidtmann, H., Fasching, P. A., Gerber, B., Eiermann, W., Hilfrich, J., Huober, J., Jackisch, C., Kaufmann, M., Konecny, G. E., Denkert, C., Nekljudova, V., Mehta, K., Loibl, S. (2012). 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* 30/15, 1796–1804.
- [25] Cortazar, P., Zhang, L., Untch, M., Mehta, K., Costantino, J. P., Wolmark, N., Bonnefoi, H., Cameron, D., Gianni, L., Valagussa, P., Swain, S. M., Prowell, T., Loibl, S., Wickerham, D. L., Bogaerts, J., Baselga, J., Perou, C., Blumenthal, G., Blohmer, J., Mamounas, E. P., Bergh, J., Semiglazov, V., Justice, R., Eidtmann, H., Paik, S., Piccart, M., Sridhara, R., Fasching, P. A., Slaets, L., Tang, S., Gerber, B., Geyer, C. E., Pazdur, R., Ditsch, N., Rastogi, P., Eiermann, W., Minckwitz, G. von (2014). Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer. The CTNeoBC pooled analysis. *The Lancet* 384/9938, 164–172.

- [26] Berruti, A., Amoroso, V., Gallo, F., Bertaglia, V., Simoncini, E., Pedersini, R., Ferrari, L., Bottini, A., Bruzzi, P., Sormani, M. P. (2014). Pathologic complete response as a potential surrogate for the clinical outcome in patients with breast cancer after neoadjuvant therapy. A meta-regression of 29 randomized prospective studies. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 32/34, 3883–3891.
- [27] Loibl, S., Volz, C., Mau, C., Blohmer, J.-U., Costa, S. D., Eidtmann, H., Fasching, P. A., Gerber, B., Hanusch, C., Jackisch, C., Kümmel, S., Huober, J., Denkert, C., Hilfrich, J., Konecny, G. E., Fett, W., Stickeler, E., Harbeck, N., Mehta, K. M., Nekljudova, V., Minckwitz, G. von, Untch, M. (2014). Response and prognosis after neoadjuvant chemotherapy in 1,051 patients with infiltrating lobular breast carcinoma. *Breast cancer research and treatment* 144/1, 153–162.
- [28] Paluch-Shimon, S., Friedman, E., Berger, R., Papa, M., Dadiani, M., Friedman, N., Shabtai, M., Zippel, D., Gutman, M., Golan, T., Yosepovich, A., Catane, R., Modiano, T., Kaufman, B. (2016). Neo-adjuvant doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel in triple-negative breast cancer among BRCA1 mutation carriers and non-carriers. *Breast cancer research and treatment* 157/1, 157–165.
- [29] Keune, J. D., Jeffe, D. B., Schootman, M., Hoffman, A., Gillanders, W. E., Aft, R. L. (2010). Accuracy of ultrasonography and mammography in predicting pathologic response after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *American journal of surgery* 199/4, 477–484.
- [30] Schlossbauer, T., Reiser, M., Hellerhoff, K. (2010). Wertigkeit von Mammographie, Sonographie und MRT zur Verlaufsbeurteilung der neoadjuvanten Chemotherapie bei lokal fortgeschrittenem Mammakarzinom. *Der Radiologe* 50/11, 1008–1013.
- [31] Vriens, B. E. P. J., Vries, B. de, Lobbes, M. B. I., van Gastel, S. M., van den Berkmoortel, F. W. P. J., Smilde, T. J., van Warmerdam, L. J. C., Boer, M. de, van Spronsen, D. J., Smidt, M. L., Peer, P. G. M., Aarts, M. J., Tjan-Heijnen, V. C. G. (2016). Ultrasound is at least as good as magnetic resonance imaging in predicting tumour size post-neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 52, 67–76.
- [32] Fangberget, A., Nilsen, L. B., Hole, K. H., Holmen, M. M., Engebraaten, O., Naume, B., Smith, H.-J., Olsen, D. R., Seierstad, T. (2011). Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer-response evaluation and prediction of response to treatment using dynamic contrast-enhanced and diffusion-weighted MR imaging. *European radiology* 21/6, 1188–1199.
- [33] Athanasiou, A., Latorre-Ossa, H., Criton, A., Tardivon, A., Gennisson, J. L., Tanter, M. (2015). Feasibility of Imaging and Treatment Monitoring of Breast Lesions with Three-Dimensional Shear Wave Elastography. *Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany : 1980)*.

- [34] Nilsen, L., Fangberget, A., Geier, O., Olsen, D. R., Seierstad, T. (2010). Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for pretreatment prediction and monitoring of treatment response of patients with locally advanced breast cancer undergoing neoadjuvant chemotherapy. *Acta oncologica* (Stockholm, Sweden) 49/3, 354–360.
- [35] Carlsen, J., Ewertsen, C., Sletting, S., Vejborg, I., Schafer, F. K. W., Cosgrove, D., Bachmann Nielsen, M. (2015). Ultrasound Elastography in Breast Cancer Diagnosis. *Ultraschall in der Medizin* (Stuttgart, Germany : 1980) 36/6, 550-62; quiz 563-5.
- [36] Evans, A., Whelehan, P., Thomson, K., Brauer, K., Jordan, L., Purdie, C., McLean, D., Baker, L., Vinnicombe, S., Thompson, A. (2012). Differentiating benign from malignant solid breast masses. Value of shear wave elastography according to lesion stiffness combined with greyscale ultrasound according to BI-RADS classification. *British journal of cancer* 107/2, 224–229.
- [37] Berg WA, Cosgrove DO, Dore CJ, et al. Shear-wave elastography improves the specificity of breast US. the BE1 multinational study of 939 masses. *Radiology* 2012/262, 435–449.
- [38] Jing, H., Cheng, W., Li, Z.-Y., Ying, L., Wang, Q.-C., Wu, T., Tian, J.-W. (2016). Early Evaluation of Relative Changes in Tumor Stiffness by Shear Wave Elastography Predicts the Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With Breast Cancer. *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine* 35/8, 1619–1627.
- [39] Lee, S. H., Chang, J. M., Han, W., Moon, H.-G., Koo, H. R., Gweon, H. M., Kim, W. H., Noh, D.-Y., Moon, W. K. (2015). Shear-Wave Elastography for the Detection of Residual Breast Cancer After Neoadjuvant Chemotherapy. *Annals of surgical oncology* 22 Suppl 3, S376-84.
- [40] Kim, J. Y., Shin, J. K., Lee, S. H. (2015). The Breast Tumor Strain Ratio Is a Predictive Parameter for Axillary Lymph Node Metastasis in Patients With Invasive Breast Cancer. *AJR. American journal of roentgenology* 205/6, W630-8.
- [41] Itoh, A., Ueno, E., Tohno, E., Kamma, H., Takahashi, H., Shiina, T., Yamakawa, M., Matsumura, T. (2006). Breast disease: clinical application of US elastography for diagnosis. *Radiology* 239/2, 341–350.
- [42] Weismann, C. F., Datz, L. (2007). Diagnostic algorithm. How to make use of new 2D, 3D and 4D ultrasound technologies in breast imaging. *European journal of radiology* 64/2, 250–257.
- [43] Fischer, T., Filimonow, S., Hamm, B., Slowinski, T., Thomas, A. (2006). Dignitätsbeurteilung mammasonographischer Herde mittels dreidimensionaler Darstellung. *RoFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen und der Nuklearmedizin* 178/12, 1224–1234.
- [44] Kotsianos, D., Wirth, S., Fischer, T., Hiltawsky, K., Sittek, H., Reiser, M. (2005). 3D-Ultraschall (3D-US) in der Diagnostik von Mammaherdbefunden. *Der Radiologe* 45/3, 237–244.

- [45] Hashimoto, B. E. (2011). New sonographic breast technologies. *Seminars in roentgenology* 46/4, 292–301.
- [46] Schueller, G., Schueller-Weidekamm, C., Helbich, T. H. (2008). Accuracy of ultrasound-guided, large-core needle breast biopsy. *European radiology* 18/9, 1761–1773.
- [47] Klöppel, G., Kreipe, H., Remmele, W., Dietel, M. (Hrsg.) (2013). *Pathologie: Mamma, Weibliches Genitale, Schwangerschaft und Kindererkrankungen*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg.
- [48] BLOOM, H. J., RICHARDSON, W. W. (1957). Histological grading and prognosis in breast cancer; a study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years. *British journal of cancer* 11/3, 359–377.
- [49] Elston, C. W., Ellis, I. O. (1991). Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer. Experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 19/5, 403–410.
- [50] ACR BI-RADS®-Atlas der Mammadiagnostik. Richtlinien zu Befundung, Managementempfehlungen und Monitoring (2016). Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, s.l.
- [51] Delorme, S., Debus, J., Jenderka, K.-V. (2012). *Sonografie*. 105 Tabellen, 3. Aufl. Thieme, Stuttgart.
- [52] Hofmann, R., Hegele, A., Honacker, A. (Hrsg.) (2012). *Ultraschall in der Urologie*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg.
- [53] Heynemann, H., Jenderka, K.-V. (2012). Von der Ultraschallwelle zum Ultraschallbild. In: *Ultraschall in der Urologie*. Hofmann, R., Hegele, A., Honacker, A. (Hrsg.). Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 5–16.
- [54] Stachs, A., Hartmann, S., Stubert, J., Dieterich, M., Martin, A., Kundt, G., Reimer, T., Gerber, B. (2013). Differentiating between malignant and benign breast masses: factors limiting sonoelastographic strain ratio. *Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany : 1980)* 34/2, 131–136.
- [55] Richter, H., Hennigs, A., Schaefgen, B., Hahn, M., Blohmer, J., Kümmel, S., Kühn, T., Thill, M., Friedrichs, K., Sohn, C., Golatta, M., Heil, J. (2018). Ist eine Operation der Brust bei Komplettremission nach neoadjuvanter Chemotherapie des Mammakarzinoms notwendig? *Senologie - Zeitschrift für Mammadiagnostik und -therapie* 15/03, 166–171.
- [56] Patten, D. K., Zacharioudakis, K. E., Chauhan, H., Cleator, S. J., Hadjiminis, D. J. (2015). Sentinel lymph node biopsy after neo-adjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. Are the current false negative rates acceptable? *Breast (Edinburgh, Scotland)* 24/4, 318–320.
- [57] Heil, J., Kümmel, S., Schaefgen, B., Paepke, S., Thomssen, C., Rauch, G., Ataseven, B., Große, R., Dreesmann, V., Kühn, T., Loibl, S., Blohmer, J.-U., Minckwitz, G. von (2015). Diagnosis of pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in



- breast cancer by minimal invasive biopsy techniques. *British journal of cancer* 113/11, 1565–1570.
- [58] van Parra, R. F. D., Kuerer, H. M. (2016). Selective elimination of breast cancer surgery in exceptional responders. Historical perspective and current trials. *Breast cancer research : BCR* 18/1, 28.
- [59] Heil, J., Sinn, P., Richter, H., Pfob, A., Schaefgen, B., Hennigs, A., Riedel, F., Thomas, B., Thill, M., Hahn, M., Blohmer, J.-U., Kuemmel, S., Karsten, M. M., Reinisch, M., Hackmann, J., Reimer, T., Rauch, G., Golatta, M. (2018). RESPONDER - diagnosis of pathological complete response by vacuum-assisted biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast Cancer - a multicenter, confirmative, one-armed, intra-individually-controlled, open, diagnostic trial. *BMC cancer* 18/1, 851.
- [60] Evans, A., Whelehan, P., Thomson, K., McLean, D., Brauer, K., Purdie, C., Jordan, L., Baker, L., Thompson, A. (2010). Quantitative shear wave ultrasound elastography. Initial experience in solid breast masses. *Breast cancer research : BCR* 12/6, R104.
- [61] Fukada, I., Araki, K., Kobayashi, K., Shibayama, T., Takahashi, S., Gomi, N., Kokubu, Y., Oikado, K., Horii, R., Akiyama, F., Iwase, T., Ohno, S., Hatake, K., Sata, N., Ito, Y. (2018). Pattern of Tumor Shrinkage during Neoadjuvant Chemotherapy Is Associated with Prognosis in Low-Grade Luminal Early Breast Cancer. *Radiology* 286/1, 49–57.
- [62] Gounaris, I., Provenzano, E., Vallier, A. L., Hiller, L., Iddawela, M., Hilborne, S., Taylor, K., Britton, P., Earl, H. M., Sinnatamby, R. (2011). Accuracy of unidimensional and volumetric ultrasound measurements in predicting good pathological response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Breast cancer research and treatment* 127/2, 459–469.
- [63] Evans, A., Whelehan, P., Thompson, A., Purdie, C., Jordan, L., Macaskill, J., Waugh, S., Fuller-Pace, F., Brauer, K., Vinnicombe, S. (2017). Prädiktion der pathologischen Komplettremission nach neoadjuvanter Chemotherapie bei primärem Mammakarzinom mittels Interim Ultraschall, Shearwave-Elastografie und MRT. *Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany : 1980)*.
- [64] Baumgartner, A., Tausch, C., Hosch, S., Papassotiropoulos, B., Varga, Z., Rageth, C., Baege, A. (2018). Ultrasound-based prediction of pathologic response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Breast (Edinburgh, Scotland)* 39, 19–23.
- [65] Evans, A., Whelehan, P., Thompson, A., Purdie, C., Jordan, L., Macaskill, J., Henderson, S., Vinnicombe, S. (2018). Identification of pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. Comparison of greyscale ultrasound, shear wave elastography, and MRI. *Clinical radiology*.
- [66] Lux, M. P., Janni, W., Hartkopf, A. D., Nabieva, N., Taran, F.-A., Overkamp, F., Kolberg, H.-C., Hadji, P., Tesch, H., Ettl, J., Huober, J. B., Lüftner, D., Wallwiener, M., Müller, V., Beckmann, M. W., Belleville, E., Fehm, T. N., Wallwiener, D., Brucker, S. Y., Schneeweiss, A., Fasching, P. A. (2017). Update Breast Cancer 2017 -

- Implementation of Novel Therapies. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 77/12, 1281–1290.
- [67] Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer. Meta-analyses of individual patient data from randomised trials (2015). *The Lancet* 386/10001, 1353–1361.
- [68] Fick, E.-M., Anzeneder, T., Katalinic, A., Waldmann, A. (2013). Bisphosphonates and their Role in Therapy for Breast Cancer - Results from the PATH Biobank. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 73/5, 412–421.
- [69] Falou, O., Sadeghi-Naini, A., Prematilake, S., Sofroni, E., Papanicolau, N., Iradj, S., Jahedmotlagh, Z., Lemon-Wong, S., Pignol, J.-P., Rakovitch, E., Zubovits, J., Spayne, J., Dent, R., Trudeau, M., Boileau, J. F., Wright, F. C., Yaffe, M. J., Czarnota, G. J. (2013). Evaluation of Neoadjuvant Chemotherapy Response in Women with Locally Advanced Breast Cancer Using Ultrasound Elastography. *Translational Oncology* 6/1, 17–24.
- [70] Schaefgen, B., Mati, M., Sinn, H. P., Golatta, M., Stieber, A., Rauch, G., Hennigs, A., Richter, H., Domschke, C., Schuetz, F., Sohn, C., Schneeweiss, A., Heil, J. (2016). Can Routine Imaging After Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer Predict Pathologic Complete Response? *Annals of surgical oncology* 23/3, 789–795.
- [71] Ma, Y., Zhang, S., Li, J., Li, J., Kang, Y., Ren, W. (2017). Comparison of strain and shear-wave ultrasonic elastography in predicting the pathological response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancers. *European radiology* 27/6, 2282–2291.
- [72] Balleyguier, C., Ciolovan, L., Ammari, S., Canale, S., Sethom, S., Al Rouhbane, R., Vielh, P., Dromain, C. (2013). Breast elastography. The technical process and its applications. *Diagnostic and interventional imaging* 94/5, 503–513.
- [73] Shin, H. J., Kim, H. H., Ahn, J. H., Kim, S.-B., Jung, K. H., Gong, G., Son, B. H., Ahn, S. H. (2011). Comparison of mammography, sonography, MRI and clinical examination in patients with locally advanced or inflammatory breast cancer who underwent neoadjuvant chemotherapy. *The British journal of radiology* 84/1003, 612–620.
- [74] Eisenhauer, E. A., Therasse, P., Bogaerts, J., Schwartz, L. H., Sargent, D., Ford, R., Dancey, J., Arbuck, S., Gwyther, S., Mooney, M., Rubinstein, L., Shankar, L., Dodd, L., Kaplan, R., Lacombe, D., Verweij, J. (2009). New response evaluation criteria in solid tumours. Revised RECIST guideline (version 1.1). *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 45/2, 228–247.
- [75] Iwasa, H., Kubota, K., Hamada, N., Nogami, M., Nishioka, A. (2014). Early prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer using diffusion-weighted imaging and gray-scale ultrasonography. *Oncology reports* 31/4, 1555–1560.
- [76] Kaise, H., Shimizu, F., Akazawa, K., Hasegawa, Y., Horiguchi, J., Miura, D., Kohno, N., Ishikawa, T. (2018). Prediction of pathological response to neoadjuvant

- chemotherapy in breast cancer patients by imaging. *The Journal of surgical research* 225, 175–180.
- [77] van Egdom, L. S. E., Lagendijk, M., Heijkoop, E. H. M., Koning, A. H. J., van Deurzen, C. H. M., Jager, A., van Lankeren, W., Koppert, L. B. (2018). Three-dimensional ultrasonography of the breast; An adequate replacement for MRI in neoadjuvant chemotherapy tumour response evaluation? - RESPONDER trial. *European journal of radiology* 104, 94–100.
- [78] Bufi, E., Belli, P., Di Matteo, M., Terribile, D., Franceschini, G., Nardone, L., Petrone, G., Bonomo, L. (2014). Effect of breast cancer phenotype on diagnostic performance of MRI in the prediction to response to neoadjuvant treatment. *European journal of radiology* 83/9, 1631–1638.
- [79] Morris, E. A., Liberman, L. (2005). *Breast MRI. Diagnosis and Intervention*, 1. Aufl. Springer-Verlag, s.l.
- [80] Wu, J., Gong, G., Cui, Y., Li, R. (2016). Intratumor partitioning and texture analysis of dynamic contrast-enhanced (DCE)-MRI identifies relevant tumor subregions to predict pathological response of breast cancer to neoadjuvant chemotherapy. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI* 44/5, 1107–1115.
- [81] Hylton, N. M., Blume, J. D., Bernreuter, W. K., Pisano, E. D., Rosen, M. A., Morris, E. A., Weatherall, P. T., Lehman, C. D., Newstead, G. M., Polin, S., Marques, H. S., Esserman, L. J., Schnall, M. D. (2012). Locally advanced breast cancer. MR imaging for prediction of response to neoadjuvant chemotherapy--results from ACRIN 6657/I-SPY TRIAL. *Radiology* 263/3, 663–672.
- [82] Li, W., Arasu, V., Newitt, D. C., Jones, E. F., Wilmes, L., Gibbs, J., Kornak, J., Joe, B. N., Esserman, L. J., Hylton, N. M. (2016). Effect of MR Imaging Contrast Thresholds on Prediction of Neoadjuvant Chemotherapy Response in Breast Cancer Subtypes. A Subgroup Analysis of the ACRIN 6657/I-SPY 1 TRIAL. *Tomography (Ann Arbor, Mich.)* 2/4, 378–387.
- [83] Charehbili, A., Wasser, M. N., Smit, V. T. H. B. M., Putter, H., van Leeuwen-Stok, A. E., Meershoek-Klein Kranenbarg, W. M., Liefers, G. J., van de Velde, C. J. H., Nortier, J. W. R., Kroep, J. R. (2014). Accuracy of MRI for treatment response assessment after taxane- and anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy in HER2-negative breast cancer. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* 40/10, 1216–1221.
- [84] Demartini, W. B., Lehman, C. D., Peacock, S., Russell, M. T. (2005). Computer-aided detection applied to breast MRI. Assessment of CAD-generated enhancement and tumor sizes in breast cancers before and after neoadjuvant chemotherapy. *Academic radiology* 12/7, 806–814.
- [85] Aapro, M. S. (2001). Neoadjuvant therapy in breast cancer. Can we define its role? *The oncologist* 6 Suppl 3, 36–39.

- [86] Azambuja, E. de, Holmes, A. P., Piccart-Gebhart, M., Holmes, E., Di Cosimo, S., Swaby, R. F., Untch, M., Jackisch, C., Lang, I., Smith, I., Boyle, F., Xu, B., Barrios, C. H., Perez, E. A., Azim, H. A., Kim, S.-B., Kuemmel, S., Huang, C.-S., Vuylsteke, P., Hsieh, R.-K., Gorbunova, V., Eniu, A., Dreosti, L., Tavarakiladze, N., Gelber, R. D., Eidtmann, H., Baselga, J. (2014). Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO). Survival outcomes of a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial and their association with pathological complete response. *The Lancet Oncology* 15/10, 1137–1146.
- [87] AGO Breast Committee (2018). *Diagnosis and Treatment of Patients with Primary and Metastatic Breast Cancer. Recommendations.*
- [88] Weiß, C. (Hrsg.) (2013). *Basiswissen Medizinische Statistik.* Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg.
- [89] Weiß, C. (2013). Studien zu Diagnostik und Prävention. In: *Basiswissen Medizinische Statistik.* Weiß, C. (Hrsg.). Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 259–273.
- [90] Skerl, K., Vinnicombe, S., Giannotti, E., Thomson, K., Evans, A. (2015). Influence of region of interest size and ultrasound lesion size on the performance of 2D shear wave elastography (SWE) in solid breast masses. *Clinical radiology* 70/12, 1421–1427.