

Antonia Gläser  
Dr. med.

## **Klinische und pathologische Evaluation axillärer Lymphknoten beim primären Mammakarzinom**

Fach/Einrichtung: Frauenheilkunde  
Doktorvater: Prof. Dr. med. Jörg Heil

Der vermehrte Einsatz der neoadjuvanten Chemotherapie hat das Management des primären Mammakarzinoms in den letzten Jahren stark verändert. Die Auswirkungen dieser Veränderung auf das axilläre Staging werden jedoch noch kontrovers diskutiert. Angesichts der relevanten Morbidität der Axillären Lymphonodektomie bei gleichzeitig hohen pathologischen Komplettremissionsraten und unklarer prognostischer Relevanz von minimalen pathologischen Tumorresiduen nach neoadjuvanter Chemotherapie, wird aktuell versucht, die Invasivität der postneoadjuvanten Axillachirurgie zu verringern.

Die postneoadjuvante Sentinellymphonodektomie weist bei initial nodal-positiven Patientinnen eine hohe Falsch-negativ-Rate auf. Daher wurden in den letzten Jahren verschiedene operative Stagingverfahren, wie die "Targeted Axillary Dissection", "Marking the Axilla with Iodine Seeds" und das "Axilläre Lymphknotensampling", als weniger invasive Alternativen zur Axillären Lymphonodektomie entwickelt. Allerdings beruhen all diese neuen operativen Techniken auf der Annahme, dass das Ansprechen der ausgewählten Lymphknoten auf die neoadjuvante Chemotherapie repräsentativ für die gesamte Axilla ist.

In der vorliegenden Arbeit wurde diese Annahme kritisch überprüft. Hierfür wurden Lymphknotenpräparate aus der postneoadjuvanten Axillären Lymphonodektomie von 72 initial nodal-positiven Patientinnen auf Tumorzellen und Tumorregressionszeichen untersucht. Dadurch konnte gezeigt werden, dass ein heterogenes Ansprechen der Lymphknoten einer Axilla (mit verschiedenen Kombinationen von komplett konvertierten und partiell oder gar nicht ansprechenden Lymphknoten) bei beinahe der Hälfte aller Patientinnen auftrat. Diese "Partial Responses" wurden darüber hinaus signifikant häufiger bei HR+/HER2- als bei TN und HER2+ Tumoren beobachtet. Dies lässt den Schluss zu, dass ein chirurgisch entfernter negativer Lymphknoten in der Subgruppe der HR+/HER2- Tumoren weniger repräsentativ für das Ansprechen der gesamten Axilla sein könnte als bei HER2+ und TN Tumoren. Folglich könnten HR+/HER2- Tumoren gegebenenfalls schlechter für die Anwendung eines wenig invasiven postneoadjuvanten Axillastagings geeignet sein. Des Weiteren zeigte sich, dass die nicht-hierarchische Analyse einer begrenzten Anzahl von konvertierten axillären Lymphknoten nicht verlässlich mit einem negativen Nodalstatus der gesamten Axilla nach NACT korreliert. Diese Ergebnisse unterstreichen die Notwendigkeit von zielgerichteten Verfahren, wie der "Targeted Axillary Dissection" und der "Marking the Axilla with Iodine Seeds" für eine verlässliche postneoadjuvante Evaluation des axillären Lymphknotenstatus.

Um die Ergebnisse dieser Studie zu bestätigen, sind weiteren Analysen an einem größeren Kollektiv erforderlich. Besonders interessant wäre es, in einer der aktuell laufenden prospektiven Studien zu neuen postneoadjuvanten Stagingverfahren bei größerer Fallzahl eine verlässliche Subgruppenanalyse der Falsch-negativ-Raten nach Tumorsubtypen durchzuführen. Falls sich hier, wie anhand der vorliegenden Studie zu erwarten ist, bei HR+/HER2- Tumoren eine höhere Falsch-negativ-Rate zeigen sollte, so könnte diese Information eine individuelle Abwägung der benötigten Invasivität des axillären Stagings anhand des Tumorsubtyps ermöglichen.

Ungeachtet der aktuellen Entwicklungen ist das prätherapeutische axilläre Staging in der klinischen Praxis weiterhin auf den Ultraschall angewiesen. Dieser ermöglicht im Rahmen der neuen Stagingverfahren eine prätherapeutische Clip- oder radioaktive Markierung von auffälligen Lymphknoten und könnte darüber hinaus bei der Abschätzung der axillären Tumorlast und damit der Z0011-Eignung an Bedeutung gewinnen. Allerdings zeigt der axilläre Ultraschall in der Literatur eine höchstens moderate diagnostische Güte.

Daher wurde im ersten Studienteil die Wertigkeit dieses diagnostischen Verfahrens bei der prätherapeutischen Detektion von axillären Lymphknotenmetastasen untersucht. Diese Routinediagnostik wurde anschließend mit der Leistungsfähigkeit von standardisierten sonographischen Malignitätskriterien verglichen. Hierfür wurden Bilder der jeweils auffälligsten axillären Lymphknoten von 611 Patientinnen mit primärem Mammakarzinom durch zwei Untersucher auf das Vorliegen der standardisierten Kriterien untersucht. An den Ergebnissen der Analyse wird deutlich, dass der axilläre Ultraschall auch an einem großen Brustzentrum mit durchweg erfahrenen Untersuchern in der Routinediagnostik aktuell keine zufriedenstellende diagnostische Güte erreicht. Die untersuchten sonographischen Malignitätskriterien waren zwar einfach und schnell anwendbar, konnten aber die diagnostische Güte des axillären Ultraschalls nicht verbessern.

Zusammenfassend zeigt dieser Studienteil, dass der axilläre Ultraschall in der prätherapeutischen Axilladiagnostik aktuell an einem Scheideweg steht: Falls seine diagnostische Güte nicht verbessert wird, könnte sein routinemäßiger Einsatz eine Übertherapie der Patientinnen bewirken und seine Rolle im axillären Staging somit fraglich werden. Eine Standardisierung der Ultraschallbefundung in der Axilladiagnostik scheint zwar möglich zu sein, setzt aber einen Konsens über die Rolle und Zielsetzung des Ultraschalls bei der klinischen Evaluation der der axillären Lymphknoten voraus.