

Lisa Braun
Dr. med.

Prognostische Relevanz von Östrogenrezeptorkofaktoren in Mammakarzinomen postmenopausaler Patientinnen

Fach/Einrichtung: Pathologie
Doktorvater: PD Dr. med. Sebastian Aulmann

Nachdem man spätestens seit Perous Entdeckung der intrinsischen Subtypen des Mammakarzinoms im Jahr 2000 nicht mehr von dem einen Brustkrebs sprechen kann, geht der Trend in der Therapie von Mammakarzinomen immer mehr in Richtung individuelle und risikoadaptierte Therapie. Die vier molekularen Subtypen Luminal A, Luminal B, ERBB2 und basal-like zeigen statistisch signifikante Unterschiede bezüglich der zugrundeliegenden genetischen Veränderungen, des biologischen Verhaltens und der Prognose. Eine in der klinischen Routine prospektiv einsetzbare immunhistologische Surrogatdefinition der vier Gruppen spiegelt bei den TNBC und HER2 Tumoren schon gut den intrinsischen Typ wieder, die Abgrenzung der zwei luminalen Tumorgruppen (Luminal A und Luminal B) ist jedoch bislang nicht in allen Fällen sicher möglich.

Um mögliche Unterschiede bei der Expression der Kofaktoren des Östrogenrezeptorsignalweges in den intrinsischen Subtypen zu entdecken, untersuchten wir am Gewebe von 443 postmenopausaler Patientinnen, die im Zeitraum von 2002 bis 2005 im Rhein-Neckar-Gebiet operiert wurden, immunhistochemisch die Kofaktorenexpression. Nach Auswertung aller Daten wendeten wir eine Clusteranalyse an, um Gruppen mit ähnlichen Eigenschaften zu identifizieren und erhielten vier Untergruppen, welche sich statistisch signifikant im progressionsfreien Überleben unterschieden und die neben einer HER2 - assoziierten Gruppe und einer triple negativen Gruppe wie die von Perou beschriebenen intrinsischen Subtypen aus zwei luminalen Tumorgruppen (Luminal A/B) bestanden.

Der Hauptstratifikator der zwei luminalen Gruppen war dabei nicht die Proliferationsrate oder die Expression von ER-Kofaktoren oder Resistenz-assoziierte Genen, sondern die Expression des Progesteronrezeptors. Er erwies sich als statistisch hoch signifikant prädiktiv für einen günstigen Krankheitsverlauf, nicht nur im Gesamtkollektiv sondern insbesondere in der Gruppe der luminalen Tumoren, sowohl in univariater als auch in multivariater Testung. Der optimale Cut-off Wert lag dabei bei einem IRS 2 bzw. 10% positiver Zellkernfärbung, den wir anhand ROC-Kurven ermittelten.

In Kombination mit Ki67, dessen optimaler Cut-off Wert (20%) ebenfalls mittels ROC-Kurven ermittelt wurde, ließ sich so eine sehr gute und robuste Risikostratifikation der luminalen Mammakarzinome zeigen, die am hier untersuchten Kollektiv deutlich besser zwischen Tumoren mit niedrigem und hohem Progressionsrisiko unterschied, als der ebenfalls auf IHC basierende IHC4+Score von Cuzick et al. .

Mit der Studie bestätigen wir die schon vor über 30 Jahren aufgestellte Hypothese von Horwitz et al., dass der Progesteronrezeptor mehr ist als nur ein zweiter Hormonrezeptor und belegen dessen Wichtigkeit bei der routinemäßigen Bestimmung.