Universitätsklinikum Ulm
Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Ärztlicher Direktor Prof. Dr. Wolfgang Janni

Der Progesteronrezeptor und andere Prognosefaktoren beim Mammakarzinom

–

Eine multizentrische Kohortenstudie

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

Jessica Christine Salmen
Bochum
2014

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Jens Huober

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Lars Bullinger

Tag der Promotion: 18.12.2014

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis III

1 Einleitung 1

1.1 Epidemiologie des Mammakarzinoms 1

1.2 Risikofaktoren 1

1.3 Prognostische und prädiktive Faktoren 2

1.3.1 Klassische Prognosefaktoren 3
1.3.2 Prädiktive Faktoren 4
1.3.3 Innovative Biomarker 7

1.4 Therapie des Mammakarzinoms 8

1.4.1 Operative Therapie 9
1.4.2 Radiotherapie 9
1.4.3 Neoadjuvante und adjuvante Chemotherapie 10
1.4.4 Endokrine Therapie 12
1.4.5 Antikörpertherapie 13

1.5 Fragestellung der Arbeit 13

2 Material und Methoden 15

2.1 Design der retrospektiven Analyse 15

2.2 Patientinnenkollektiv 15

2.3 Bestimmung der Hormonrezeptoren 15

2.4 Statistische Auswertung 16

3 Ergebnisse 18

3.1 Univariate Analysen des Patientenkollektivs: Unterschiede zwischen Patientinnen mit Progesteronrezeptor (PR)-positivem und PR-negativen Status 18

3.1.1 Progesteronrezeptorstatus im Gesamtkollektiv 18
3.1.2 Alter bei Diagnosestellung 18
3.1.3 Tumorcharakteristika: Tumorgröße, Nodalstatus, Histologie und Grading 18
3.1.4 Östrogenrezeptorstatus (ER-Status) 21
3.1.5 Therapeutische Behandlung 21
3.1.6 Menopausenstatus 23

3.2 Univariate 5- und 10-Jahresüberlebensraten für die verschiedenen prognostischen Faktoren 23

3.2.1 Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) 23
3.2.2 Gesamtüberleben für den PR 24

3.2.3 Fernmetastasenfreies Überleben (Distant Disease Free Survival, DDFS) ... 25
3.2.4 Fernmetastasenfreies Überleben für den PR ... 26
3.2.5 Lokalrezidivfreies Überleben (Local Recurrence Free Survival, LRFS) ... 26
3.2.6 Lokalrezidivfreies Überleben für den PR ... 27
3.3 Multivariate Analysen mit allen Faktoren eingeschlossen ... 27
3.3.1 Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) ... 27
3.3.2 Fernmetastasenfreies Überleben (Distant Disease Free Survival, DDFS) ... 28
3.3.3 Lokalrezidivfreies Überleben (Local Recurrence Free Survival, LRFS) ... 29
3.4 Subgruppenanalysen mit Interaktionsanalyse mit dem PR ... 31
3.4.1 Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) ... 31
3.4.2 Gesamtüberleben für alle ER/PR-Kombinationsmöglichkeiten ... 32
3.4.3 Fernmetastasenfreies Überleben (Distant Disease Free Survival, DDFS) ... 32
3.4.4 Fernmetastasenfreies Überleben für alle ER / PR-Kombinationsmöglichkeiten ... 33
3.4.5 Lokalrezidivfreies Überleben (Local Recurrence Free Survival, LRFS) ... 34
3.4.6 Lokalrezidivfreies Überleben für alle ER / PR- Kombinationsmöglichkeiten ... 35

4 Diskussion ... 36

5 Zusammenfassung ... 48

6 Literaturverzeichnis ... 50

Tabellenverzeichnis ... 62

Danksagung ... 63

Lebenslauf ... 64

Abkürzungsverzeichnis

AGO .....Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie

AI..... Aromataseinhibitor

BET..... brusterhaltende Therapie

CI ..... confidence interval

CTC .....zirkulierende Tumorzellen

CTX .....Chemotherapie

DCIS ..... duktales Carcinoma in situ

DDFS.....distant disease free survival

ER ..... Östrogenrezeptor

fmol.....Femtomol

G .....Grading

GnRH.....Gonadotropin Releasing Hormon

HER1/neu .....human epidermal growth factor receptor 1

HER2/neu .....human epidermal growth factor receptor 2

HR..... hazard ratio

IGF.....insulin like growth factor

IORT .....intraoperative Radiotherapie

LRFS..... local recurrence free survival

M.....Fernmetastasierung

mg .....Milligramm

MIB1.....monoklonaler Antikörper gegen Ki67

MKI 67 ..... marker of proliferation Ki67

mm .....Millimeter

N .....Anzahl

OR..... odds ratio

OS ..... overall survival

PAI1 ..... Plasminogen Activator Inhibitor Typ 1

pCR ..... pathological complete response

PH ..... proportional hazard

pN ..... pathologischer Nodalstatus

PR ..... Progesteronrezeptor

pT ..... pathologische Tumorgröße

RANKL ..... receptor activator of nuclear factor k B ligand

SD ..... Standardabweichung

TDM ..... Trastuzumab-Emtansin

uPA ..... Urokinase Plasminogen Activator

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie des Mammakarzinoms

Das Mammakarzinom stellt die häufigste bösartige Erkrankung der Frau dar. Im Jahr 2010 hatte es einen Anteil von 31,3 % an den Krebserkrankungen der Frau (86). Die Zahl der dokumentierten Neuerkrankungen ist in Deutschland in den letzten Jahren leicht gesunken. Im Jahr 2008 erkrankten 72477 Frauen (entspricht 125,3/100.000 Einwohnerinnen) an einem Mammakarzinom, im Jahr 2011 wurde bei 67482 Frauen (114,1/100.000 Einwohnerinnen) Brustkrebs diagnostiziert (40). Der Altersgipfel für das Auftreten der Erkrankung lag in den Jahren 2009 - 2010 zwischen dem 65. und 69. Lebensjahr (86).

Trotz Therapieverbesserungen in den letzten Jahren, die eine immer mehr auf die individuelle Patientin zugeschnittene Therapie ermöglichen, ist die Mortalitätsrate in den letzten Jahren konstant geblieben. Jährlich sterben immer noch etwa 17000 Patientinnen an einem Mammakarzinom (40).

1.2 Risikofaktoren

Es sind verschiedene Risikofaktoren für die Entstehung eines Mammakarzinoms bekannt. Eine der größten Rollen spielt die mammographische Dichte. Frauen mit einer hohen mammographischen Dichte haben ein signifikant erhöhtes Risiko, an einem Mammakarzinom zu erkranken (16, 46). Daneben gehen das weibliche Geschlecht, das Alter (höchste Rate an Neuerkrankungen zwischen 65 und 69 Jahren) sowie eine familiäre Belastung mit einem erhöhten Risiko einher, an Brustkrebs zu erkranken (22, 86). Bei den Patientinnen mit familiär gehäuft auftretendem Brustkrebs lässt sich in einem Teil der Fälle eine genetische Veränderung nachweisen: BRCA1-, BRCA2-, RAD51C- und RAD 51D-Mutationen gehen mit einem erhöhten Risiko für Mamma- und Ovarialkarzinome einher (2, 68, 72). Weitere Risikofaktoren sind eine frühe Menarche, eine späte Menopause, hohes Alter bei Erstparität, Nulliparität, eine frühere Radiatio im Bereich des Thorax sowie eine fehlende Laktation (15, 19, 23, 52, 56). Auch exogen zugeführte Hormone können das Risiko, an einem Mammakarzinom zu erkranken, erhöhen: Eine postmenopausale Hormonersatztherapie erhöht das Risiko für die Entstehung eines Mammakarzinoms, insbesondere die Anwendung einer Kombinationstherapie aus Östrogenen und Gestagenen (56, 87).

Daneben rücken zunehmend modifizierbare Lebensstilfaktoren sowie ihr Einfluss auf das Mammakarzinom in den Vordergrund: Übergewicht, insbesondere postmenopausal (56),

unzureichende körperliche Aktivität (12, 95) und ein regelmäßiger Alkoholkonsum (48, 91) gehen mit einem gehäuften Auftreten von Brustkrebs einher. Alkoholgenuss scheint mit einem erhöhten Risiko für Östrogenrezeptor (ER) - positive Mammakarzinome assoziiert zu sein, vor allem bei Frauen, die eine Hormonersatztherapie einnehmen (91).

1.3 Prognostische und prädiktive Faktoren

Prognostische Faktoren dienen beim primären Mammakarzinom dazu, möglichst exakt zwischen Patientinnen mit einem langen krankheitsfreien- und Gesamtüberleben und solchen, mit einem hohen Risiko für einen Rückfall oder das Auftreten von Fernmetastasen zu unterscheiden, wenn keine weitere Therapie erfolgt (9, 67). Prädiktive Faktoren sollen Hinweise geben, welche Patientin auf eine bestimmte Therapie anspricht. Zugleich sollen sie Frauen identifizieren, bei denen zwar die Nebenwirkungen der Behandlung auftreten, die aber keinen Benefit durch die Gabe der Medikation haben. Die daraus resultierenden individualisierten Therapieindikationen sollen helfen, Über- und Untertherapien zu vermeiden (9, 67). Es existieren die klassischen, bereits etablierten, prädiktiven und prognostischen Faktoren. Daneben stellt die Evaluation neuer prognostischer und vor allem prädiktiver Faktoren einen wesentlichen Bestandteil derzeitiger Forschungsarbeiten auf dem Gebiet der Brustkrebserkrankungen dar. In den letzten Jahren wurden Erkenntnisse über Tumorwachstum, Tumorüberleben und über Moleküle, die bei Signaltransduktionen bösartiger Zellen eine Rolle spielen, gewonnen. Dies hat dazu geführt, dass neben der Chemotherapie die zielgerichteten Therapien in den Vordergrund gerückt sind. Sie greifen gezielt bestimmte Tumoreigenschaften an und hemmen damit Ausbreitung und Überleben der Tumorzellen (41). In Zukunft wird die Frage, welche Therapie welcher Patientin nützt, immer mehr in den Vordergrund rücken.

1.3.1 Klassische Prognosefaktoren

Zu den klassischen Prognosefaktoren zählen:

- Tumorgröße,
- Nodalstatus,
- Grading,
- Alter,
- peritumorale Lymphgefäßinvasion,
- peritumorale Blutgefäßinvasion,
- histologischer Subtyp.

Der Befall der axillären Lymphknoten ist der bedeutendste Prognosefaktor. Patientinnen mit einem negativen Nodalstatus haben eine bessere Prognose als solche mit Lymphknotenmetastasen (26).

Die Anzahl der betroffenen Lymphknoten korreliert direkt mit dem Risiko für Lokalrezidiv, Fernmetastasen und Tod (11, 90). Je mehr Lymphknoten befallen sind, umso schlechter ist die Prognose der Patientin (90).

Gleichzeitig zeigt sich eine Korrelation zwischen der Tumorgröße und dem Nodalstatus: Je größer der Tumor ist, umso häufiger zeigt sich ein Befall der axillären Lymphknoten und umso schlechter ist die Prognose der Patientin (31, 90).

Das Grading ist ein weiterer Prognosefaktor. Tumore mit einem hohen Grading gehen ebenfalls mit einem schlechteren krankheitsfreien- und Gesamtüberleben einher (90).

Frauen, die bei der Diagnosestellung jünger als 35 Jahre sind, haben sowohl ein schlechteres krankheitsfreies Überleben als auch ein schlechteres Gesamtüberleben als Patientinnen, die erst im höheren Lebensalter erkranken (1). Zudem weist dieses Kollektiv ungünstigere Tumoreigenschaften auf: Es finden sich häufiger Östrogenrezeptor (ER) - und Progesteronrezeptor (PR) - negative Tumore, ein erhöhter Proliferationsmarker MKI 67 (= marker of proliferation Ki67 = Ki67) (Ki67 $\geq$ 20 %), eine Blut- und / oder Lymphgefäßinvasion und G 3 Tumore (24). In Langzeitanalysen mit einem Follow-Up von mehr als 25 Jahren zeigt sich, dass das Alter bei der Diagnosestellung der einzige prognostische Faktor ist, der auch nach einem Zeitraum von 10-15 Jahren nach der Erstdiagnose für das Gesamtüberleben von Bedeutung ist (11).

Eine peritumorale Lymphgefäßinvasion ist ein weiterer prognostischer Marker. Bei nodalnegativen Patientinnen geht eine Lymphgefäßinvasion mit größeren Tumoren, höherem Grading und jüngerem Alter einher. Diese Patientinnengruppe weist ein schlechteres Gesamtüberleben auf als die Gruppe der Frauen mit Tumor ohne Lymphgefäßinvasion (61). Eine peritumorale Blutgefäßinvasion ist mit einem schlechteren krankheitsfreien und einem schlechteren Gesamtüberleben assoziiert (50).

Auch der histologische Subtyp beeinflusst die Prognose: Frauen mit einem kribriformen, tubulären, tubulo-lobulären oder muzinösen Mammakarzinom haben eine exzellente Prognose (90). Tubuläre und muzinöse Karzinome treten häufiger bei älteren Patientinnen auf, zeigen weniger häufig einen Befall der Lymphknoten, sind öfters ER- und PR-positiv und HER2/neu (human epidermal growth factor receptor2) negativ (31). Zudem sind tubuläre Karzinome häufig kleiner, sind besser im Mammographiescreening zu detektieren und zeigen seltener eine lymphovaskuläre Invasion (84).

1.3.2 Prädiktive Faktoren

Zu den prädiktiven Faktoren gehören:

- der Östrogenrezeptorstatus,
- der Progesteronrezeptorstatus,
- die HER2/neu Überexpression,
- Ki67,
- Grading.

Der Östrogen (ER)- und der Progesteronrezeptor (PR) sind sowohl prognostische, als auch prädiktive Faktoren. Als Prädiktor sagen sie bei Positivität das Ansprechen auf eine endokrine Therapie voraus.

Den ER gibt es in zwei Unterformen: ER alpha und ER beta, die durch zwei verschiedene Gene codiert werden (28). Der ER, insbesondere der ER alpha, reguliert verschiedene Gene. Viele dieser Gene spielen bei der Entstehung und Ausbreitung von Brustkrebs eine wichtige Rolle: Sie sind wichtig für Proliferation, Hemmung der Apoptose, Stimulation der Invasion und Metastasierung sowie die Förderung der Angiogenese (77). Aus diesem Grund gehören die Blockade des Östrogenrezeptors und die Senkung der Östrogenspiegel im Plasma und Gewebe mittels endokriner Therapie zu den Therapieansätzen beim hormonrezeptorpositiven Mammakarzinom (89). Einige Studien zeigen, dass vor allem die

Level an ER beta prädiktiv für das Ansprechen auf eine endokrine Therapie mit Tamoxifen sein können. In diesen Analysen haben Patientinnen mit einer niedrigen ER beta Expression ein schlechteres krankheitsfreies Überleben und ein schlechteres Gesamtüberleben, verglichen mit Frauen mit einer hohen Expression (47, 70).

Progesteron spielt eine wichtige Rolle bei der Proliferation und Morphogenese von Epithelzellen der Brust. Es gibt zwei verschiedene Wege, über die Progesteron zur Proliferation der Epithelzellen im gesunden Mammagewebe führt:

Deutlich seltener stimuliert Progesteron die Proliferation PR-positiver Zellen, dieser Vorgang wird durch Cyclin D1 vermittelt.

Wesentlich häufiger kommt es zur parakrin vermittelten Proliferation PR-negativer Zellen. Die Vermittlung erfolgt durch Mitglieder der Tumornekrosefaktor (TNF) - Familie. Besonders RANKL (receptor activator of nuclear factor k̲ B ligand) spielt eine Schlüsselrolle (14). Die Daten deuten darauf hin, dass es im gesunden Mammagewebe nur zu einem geringen Anteil die PR-positiven Zellen sind, die proliferieren, sondern primär die PR-negativen Zellen.

Im Gegensatz zur Stimulation des gesunden Brustgewebes spielt Progesteron, in Interaktion mit dem PR, bei der Entstehung vom Mammakarzinom eine wichtige Rolle: Das Hormon zählt zu den proliferativen Hormonen und kann die Entstehung von Brustkrebs triggern (73).

Der PR existiert in zwei Isoformen, PR-A und PR-B, die in einem Gen codiert sind (57). Die Ausprägung des PR ist an Östrogen und den ER gebunden: PR wird durch Tumorzellen synthetisiert, die durch Östrogen in Interaktion mit dem ER stimuliert werden (3, 28).

Wenige Tumore nur zeigen einen negativen ER, aber positiven PR. Dies kann verschiedene Ursachen haben: Die Bestimmung des ER kann aus methodischen Gründen falsch negativ sein oder er ist so niedrig, dass er nicht positiv bewertet wird (13). Daneben ist möglich, dass der ER zwar keine Antikörper bindet, aber trotzdem funktional ist und den PR stimuliert (39).

Es gibt verschiedene Erklärungsansätze für einen primär fehlenden PR oder den Verlust des PR im Laufe der Erkrankung:

- nicht-funktionaler ER, sodass die Ausbildung des PR nicht stimuliert wird (13, 28),
- der Verlust von PR in ER-positiven Tumoren kann Zeichen einer gestörten Aktivität von Wachstumsfaktoren sein; diese kann z. B. gekennzeichnet sein durch die Expression von HER1/neu oder die Überexpression von HER2/neu (10),
- niedrige ER-Level, die nicht ausreichen, um die Expression des PR zu stimulieren; der ER-Signalweg ist jedoch intakt (28).

In der Literatur wird die prädiktive Bedeutung des ER und des PR für das Ansprechen auf eine endokrine Therapie als einzelne Faktoren kontrovers diskutiert: In einigen Studien hat sich gezeigt, dass Patientinnen mit positivem ER und positivem PR das beste Ansprechen auf eine endokrine Therapie aufweisen und dass ER-positive / PR-negative Karzinome schlechter auf eine endokrine Therapie ansprechen und ein vermindertes krankheitsfreies- und Gesamtüberleben aufweisen (13, 83). Die Höhe der Level der Hormonrezeptoren scheint hierbei eine Rolle zu spielen: Bei Frauen mit ER-positivem Mammakarzinom unter Tamoxifen gehen hohe PR-Level (> 60 fmol/mg Protein) mit einem besseren krankheitsfreien- und Gesamtüberleben einher (59).

Etwa 20 % aller Tumore weisen eine Überexpression des HER2/neu auf (88). Diese ist prädiktiv für das Ansprechen auf eine Anti-HER2/neu-Therapie, wie zum Beispiel mit Trastuzumab (9, 63). Gleichzeitig kommt der HER2/neu Überexpression eine prognostische Bedeutung zu: Hohe Level an HER2/neu sind assoziiert mit negativem Hormonrezeptorstatus sowie hohen Leveln an Urokinase Plasminogen Activator (uPA) und p53. Diese Patientinnensubgruppen weisen ein schlechteres lokalrezidivfreies-, fernmetastasenfreies- sowie schlechteres Gesamtüberleben auf (21, 37). Lokalrezidivfreies- und Gesamtüberleben der HER2/neu positiven Patientinnen können durch eine anthrazyklinhaltige Chemotherapie verbessert werden. Im Vergleich dazu scheint bei HER2/neu negativen Patientinnen der Einsatz eines Anthrazyklins nicht zu einer Verbesserung der Prognose zu führen (81).

Prädiktoren für das Ansprechen auf eine neoadjuvante Chemotherapie sind das Grading und das Ki67. Bei ER-positiven und HER2/neu-negativen Tumoren ist ein hohes Grading bester Prädiktor für eine pathologische Komplettremission (pCR) und das krankheitsfreie Überleben (64). Ein hohes Ki67 kann ebenfalls Patientinnen identifizieren, die von einer neoadjuvanten Chemotherapie profitieren. Ein hohes Ki67, definiert als Ki67 von ≥ 10 % bzw. > 13 %, geht gegenüber einem niedrigen Ki67 mit einer signifikant höheren Rate an

pCR einher und ist Prädiktor für das Gesamtüberleben und das fernmetastasenfreie Überleben (36, 74). HER2/neu-überexprimierende Tumore und triple negative Karzinome, definiert als Karzinome mit negativem ER- und PR-Status sowie keinem Vorliegen einer HER2/neu-Überexpression, sprechen, im Vergleich zu luminal A-Karzinomen (Karzinome mit positivem ER und PR, keiner HER/2 neu-Überexpression und niedrigem Ki67) besser auf eine neoadjuvante Chemotherapie an. Dies äußert sich in einer höheren Rate an pathologischen Komplettremissionen (62).

1.3.3 Innovative Biomarker

Innovative Biomarker werden bei den Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie zu prognostischen und prädiktiven Faktoren beachtet (9). Auch in der aktuellen S3-Leitlinie gewinnen sie zunehmend an Bedeutung (63). Zu den innovativen prognostischen Faktoren zählen:

- uPA,
- Plasminogen Activator Inhibitor Typ-1 (PAI-1),
- Ki67,
- Bestimmung der molekularen Subtypen,
- Genexpressionsanalysen / Gensignaturtests,
- disseminierte Tumorzellen,
- zirkulierende Tumorzellen.

Hohe Protein-Level an uPA und PAI-1 im Tumor sind Prädiktor für ein schlechteres rezidivfreies Überleben und ein schlechteres Gesamtüberleben. Dies gilt sowohl für nodalpositive- als auch nodalnegative Patieninnen (66). Insbesondere bei nodalnegativen Patientinnen können die beiden Marker dazu dienen, die Subgruppe zu identifizieren, die von einer adjuvanten Chemotherapie profitiert (45).

Ki67, ein nukleäres Antigen, ist Proliferationsmarker beim Mammakarzinom. Der Nachweis erfolgt mittels Antikörper im Gewebe, als Standardantikörper sollte MIB1 verwendet werden (32, 58). Aktuell existieren keine einheitlichen Cut-Off-Werte zur Definition einer Ki67-Positivität. Trotz des Fehlens einheitlicher Grenzwerte konnte in verschiedenen Studien gezeigt werden, dass ein erhöhtes Ki67 Patientinnen mit einem größeren Risiko für einen Rückfall und einem schlechteren Gesamtüberleben identifizieren kann (30). Der Ki67-Wert wird zur Einteilung der Mammakarzinome in die molekularen Subtypen einbe-

zogen. Anhand der Eingruppierung in die molekularen Subtypen kann eine Therapieempfehlung ausgesprochen werden (41).

Aktuell werden vier Gensignaturtests, Mammaprint®, OncotypeDX®, Prosigna® und EndoPredict®, verwendet, um die Prognose der Patientin besser einschätzen zu können. Im Rahmen der Tests werden die Patientinnen identifiziert, die ein niedriges Risiko für das Auftreten eines Lokalrezidivs oder von Fernmetastasen haben und bei denen eine endokrine Therapie durchgeführt wird, aber auf eine Chemotherapie verzichtet werden kann (38, 54, 69, 79). Der OncotypeDX® wird an Paraffinmaterial durchgeführt. Es werden 16 Krebsgene und 5 Kontrollgene untersucht (79). Im Rahmen des MammaPrint® wird Frischgewebe untersucht, insgesamt wird anhand von 70 Testgenen das individuelle Risiko für das Auftreten einer Metastasierung bestimmt (54). Für den EndoPredict® wird Paraffingewebe verwendet, das Augenmerk liegt auf 8 krebsbezogenen Genen und auf 3 Referenzgenen (38).

Die Bestimmung disseminierter Tumorzellen im Knochenmark sowie zirkulierender Tumorzellen (CTC) im peripheren Blut ist kein Bestandteil der klinischen Routine. Die prognostische Relevanz konnte jedoch im Rahmen verschiedener Studien nachgewiesen werden (17, 27, 49, 78, 93, 94).

Der Nachweis disseminierter Tumorzellen im Knochenmark zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des Mammakarzinoms ist assoziiert mit einem schlechteren Gesamtüberleben und einem schlechteren brustkrebsspezifischen-, krankheitsfreien- und fernmetastasen-freien Überleben (17).

Die Detektion zirkulierender Tumorzellen im peripheren Blut von Patientinnen mit einem frühen Mammakarzinom, vor Beginn der adjuvanten Chemotherapie sowie am Therapieende, scheint mit einem schlechteren krankheitsfreien- und schlechteren Gesamtüberleben assoziiert zu sein. Die Anzahl der CTC korreliert mit der Prognose (82).

1.4 Therapie des Mammakarzinoms

Grundsätzlich unterscheidet man bei der Behandlung des primären Brustkrebses die lokale und die systemische Therapie. Zur lokalen Therapie gehören das operative Vorgehen sowie die Radiatio. Zur systemischen Therapie zählen die Chemotherapie, die endokrine Therapie und die Antikörpertherapie.

1.4.1 Operative Therapie

Als operative Therapie stehen die brusterhaltende Therapie (BET) und die Mastektomie zur Verfügung. Die Gesamtüberlebensraten sind nach BET mit anschließender Radiatio und Mastektomie äquivalent (34, 92).

Zu den Indikationen zur BET gehören:

- lokal begrenzte, nicht invasive, Karzinome der Brust (duktale Carcinoma in situ = DCIS),
- invasive Karzinome mit günstiger Relation von Tumorgröße und Brustvolumen,
- invasive Karzinome mit intraduktaler Begleitkomponente, solange die Resektionsränder im Gesunden verlaufen (63).

Indikationen für eine Mastektomie sind:

- multizentrisches Karzinom,
- inflammatorisches Karzinom (vor der Mastektomie ist eine neoadjuvante systemische Therapie erforderlich),
- ungünstiges Tumor-Brust-Größenverhältnis,
- histologisch befallene Resektionsränder trotz Nachresektion,
- technische Unmöglichkeit einer Nachbestrahlung,
- Ablehnung der folgenden Radiatio durch die Patientin (63).

Zu jeder operativen Therapie des Mammakarzinoms gehört zudem die Entfernung der Sentinel-Lymphknoten, wenn es klinisch keinen Anhalt für einen Befall der Lymphknoten gibt, sofern sich diese präoperativ darstellen lassen. Die Indikation zur axillären Lymphonodektomie bei befallenen Sentinellymphknoten sollte sich nach den Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie (AGO), des St. Gallen Konsensus 2013 und den S3-Leitlinien richten (7, 41, 63).

1.4.2 Radiotherapie

Nach einer brusterhaltenden Therapie ist immer die adjuvante Bestrahlung indiziert. Eine intraoperative Radiotherapie (IORT) kann den Boost ersetzen, sie dient bisher nicht als alleinige Strahlentherapie. Unter dem Boost versteht man, dass das Tumorbett zusätzlich mit einer höheren Dosis bestrahlt wird.

Eine Radiotherapie der Axilla soll durchgeführt werden bei Resttumor in der Axilla oder bei eindeutig klinischem Befall und nicht erfolgter axillärer Lymphknotendissektion.

Bei > 3 befallenen Lymphknoten in der Axilla, Befall des Levels 3 der Achselhöhle oder Resttumor in der Axilla ist die Bestrahlung der supra- und infraclaviculären Lymphknoten angezeigt.

Nach Mastektomie ist eine Bestrahlung der Thoraxwand bei > 3 positiven Lymphknoten, T3 / T4-Tumoren und nicht erreichter R0-Resektion indiziert. Zu beachten ist, dass die Radiatio bei pT3 pN0 R0 Tumoren nur bei Vorliegen weiterer Risikofaktoren (Lymphgefäßinvasion, G3, „close resection margin“, prämenopausal, Alter < 50 Jahre) indiziert ist (63). Bei 1-3 befallenen Lymphknoten sollte eine Strahlentherapie der Thoraxwand nach einer Mastektomie, abhängig vom Alter der Patientin und anderen Risikofaktoren, durchgeführt werden (5).

1.4.3 Neoadjuvante und adjuvante Chemotherapie

Durch eine systemische Chemotherapie, insbesondere eine Polychemotherapie, können Rezidivrate und Mortalität reduziert werden (63).

Zur Indikationsstellung für eine Chemotherapie kann die Einteilung der molekularen Subtypen des Mammakarzinoms herangezogen werden (41). Man unterscheidet 4 molekulare Subtypen (41), welche immunhistochemisch anhand der Marker ER, PR, HER2/neu und Ki67 eingeteilt werden (41). Tabelle 1 zeigt die Einteilung der molekularen Subtypen des Mammakarzinoms, wie sie im Rahmen der Konsensuskonferenz in St. Gallen im Jahr 2013 durch das Expertengremium festgelegt wurde (41).

Tabelle 1: Molekulare Subtypen des Mammakarzinoms (41) (ER = Östrogenrezeptor, PR = Progesteronrezeptor, Ki67= marker of proliferation Ki67 = MKI 67, HER2/neu = human epidermal growth factor receptor 2)

Luminal A-like	ER- und PR-positiv HER2/neu negativ Ki67 niedrig
Luminal B-like (HER2/neu negativ)	ER-positiv HER2/neu negativ und mindestens einer der folgenden Punkte: Ki67 hoch PR negativ oder niedrig (< 20 %) hohes Rückfallrisiko, basierend auf den Ergebnissen der Gensignaturtests
Luminal B-like (HER2/neu positiv)	ER-positiv HER2/neu-Überexpression oder Amplifikation jegliches Ki67 jeglicher PR
HER2/neu Überexpression, nicht luminal	ER- und PR-negativ HER2/neu-Überexpression oder Amplifikation
Basal-like	ER- und PR-negativ HER2/neu negativ

Uneinigkeit gibt es bei dem Expertengremium in St. Gallen, wie ein niedriges und ein hohes Ki67 definiert werden sollen. Die Mehrheit des Gremiums hat abgestimmt, dass ein Ki67-Status ≥ 20 % als hoch gewertet werden sollte (41).

Luminal A-like-Tumore haben ein niedrigeres Rezidivrisiko und zeigen ein weniger gutes Ansprechen auf eine Chemotherapie. Aus diesem Grunde sollte eine zytostatische Therapie nur bei Vorliegen von anderen Risikofaktoren indiziert werden. Liegen Risikofaktoren vor wie ein hohes Rückfallrisiko in einem der Gensignaturtests, ein G3-Karzinom oder der Befall von ≥ 4 Lymphknoten, sollte eine zytostatische Therapie verabreicht werden. Es wird kein spezifisches Therapieschema für diese Situation empfohlen, Es sollte ein Therapieregime der 1. oder 2. Generation verabreicht werden (41). Bei Luminal B-Tumoren sowie bei HER2/neu-positiven Tumoren sieht die Mehrheit des Expertengremiums in St. Gallen die Indikation zur Chemotherapie. Diese sollte ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten (41). Bei basal-like-Tumoren besteht ebenfalls die Notwendigkeit zur Gabe einer zytostatischen Therapie, welche ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten sollte (41).

Bei Patientinnen mit einem frühen Mammakarzinom können in Einzelfällen die Gensignaturtests oder gegebenenfalls das Nutzen des Programmes ADJUVANT! Online dazu dienen, die Subgruppe zu identifizieren, die von einer Chemotherapie profitieren könnte (54, 69, 75, 79).

Von einer neoadjuvanten Chemotherapie profitieren Patientinnen mit einem inflammatorischen Mammakarzinom oder einem primär inoperablen Karzinom, da durch die Therapie in vielen Fällen eine Operabilität erreicht werden kann (51, 63).

1.4.4 Endokrine Therapie

Man geht von einer endokrinen Sensitivität des Tumors aus, wenn immunhistochemisch der Östrogenrezeptor (ER) und/oder Progesteronrezeptor (PR) in ≥ 1 % der Tumorzellen nachweisbar sind (4, 44). Ist der Hormonrezeptorstatus unbekannt, gilt der Tumor als endokrin sensitiv. Bei einer Ausprägung auf 0 % der Zellen gilt der Tumor als nicht endokrin sensitiv (4). Aktuell sind die klassischen endokrinen Therapeutika in der adjuvanten Situation das Tamoxifen sowie die Aromataseinhibitoren (AI) der 3. Generation. Diese unterteilen sich in die nichtsteroidalen AI Letrozol und Anastrozol sowie den steroidalen AI Exemestan (18). Tamoxifen hemmt die Wirkung von Östrogen, indem es kompetitiv an den ER bindet und diesen blockiert. Aromataseinhibitoren verhindern die Konversion von Androgenen zu Östrogen. Sie senken somit den Östrogenspiegel in Plasma und Gewebe (89). Prämenopausale Patientinnen sollten über einen Zeitraum von 5 Jahren Tamoxifen erhalten (63). Bei prämenopausalen Frauen mit Kontraindikationen gegen Tamoxifen ist die alleinige Ovarialsuppression mittels Gonadotropin-Releasing Hormon (GnRH) – Analoga (4, 41) oder die Ovarialsuppression mittels GnRH - Analoga in Kombination mit der Gabe von Aromataseinhibitoren akzeptiert (41).

Die endokrine Therapie postmenopausaler Patientinnen kann mit Aromatasehemmern und Tamoxifen durchgeführt werden (4). Es kann die sequentielle Gabe über 5 Jahre durchgeführt werden, d.h. 2-3 Jahre Tamoxifen gefolgt von 2-3 Jahren AI oder umgekehrt. Bei nodalpositiven Patientinnen sollte bei dieser Therapieform mit dem AI begonnen werden (4). Alternativ kann sofort mit dem AI begonnen werden und dieser wird, ohne einen Wechsel auf Tamoxifen, für insgesamt 5 Jahre verabreicht. Diese Empfehlung gilt vor allem für invasiv-lobuläre Karzinome. Eine weitere Therapieoption ist die Gabe von Tamoxifen über einen Zeitraum von 5 Jahren (4, 63). Bei bestimmten Subgruppen kann eine erweiterte endokrine Therapie durchgeführt werden. Bei dieser folgt nach 5 Jahren

Tamoxifen ein AI für weitere 3-5 Jahre. Alternativ kann die Verabreichung von Tamoxifen für bis zu 10 Jahre fortgesetzt werden (4). Der Benefit durch eine erweiterte endokrine Therapie konnte in der MA.17-Studie gezeigt werden: Die erweiterte endokrine Therapie (5 Jahre Tamoxifen gefolgt von 5 Jahren Letrozol) konnte zu einer Verbesserung des krankheitsfreien- und des fernmetastasenfreien Überlebens führen. Bei nodalpositiven Patientinnen schien sie zudem zu einer signifikanten Verbesserung des Gesamtüberlebens zu führen (42). Ist gleichzeitig die Indikation zur Chemotherapie gegeben, sollte mit der endokrinen Therapie, sowohl bei prä- als auch bei postmenopausalen Patientinnen, erst nach Abschluss der Chemotherapie begonnen werden (63).

1.4.5 Antikörpertherapie

Die Gabe von Trastuzumab, einem monoklonalen Antikörper gegen HER2/neu, ist bei Patientinnen mit einer HER2-Überexpression indiziert (6, 63). Trastuzumab ist nur in Kombination mit einer Chemotherapie zugelassen. Nodalpositive Patientinnen sollten immer eine Therapie mit Trastuzumab erhalten. Frauen mit negativem Nodalstatus sollten den Antikörper bekommen, wenn die Indikation zur Chemotherapie besteht. Bei Tumoren mit einer Größe von ≤ 5 mm sollte der individuelle Nutzen durch eine Trastuzumabtherapie geprüft werden (6). Es wird über insgesamt ein Jahr verabreicht. Der Beginn der Verabreichung sollte primär simultan zur taxanhaltigen Phase der zytostatischen Therapie erfolgen (6, 63). Die aktuellen Daten deuten darauf hin, dass die simultane Gabe der sequentiellen Gabe bezüglich des krankheitsfreien Überlebens überlegen ist (80). Als weitere HER2-zielgerichtete Therapien sind für metastasierte Patientinnen Pertuzumab, Lapatinib und TDM (Trastuzumab-Emtansin)-1 zugelassen. Alle diese Substanzen spielen zum aktuellen Zeitpunkt außerhalb von Studien keine Rolle in der adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms (6).

1.5 Fragestellung der Arbeit

In den letzten Jahren spielen bei der Behandlung des Mammakarzinoms, der Einschätzung der Prognose und der Prädiktion des Therapieansprechens, molekulare Marker zunehmend eine Rolle. Etablierte molekulare Marker sind der Östrogenrezeptor (ER) und der epidermale Wachstumsfaktor HER2/neu.

Daneben wird bei allen Mammakarzinomen der Progesteronrezeptor (PR) bestimmt (8, 41, 63). Gewöhnlich wird der PR gemeinsam mit dem ER genutzt, um das Ansprechen auf eine endokrine Therapie vorherzusagen (9). Aus verschiedenen Untersuchungen ist insbe-

sondere die Bedeutung der ER-Positivität für einen günstigeren Krankheitsverlauf bekannt, wohingegen Kenntnisse speziell über die prognostische und prädiktive Bedeutung des PR rar sind und teilweise kontrovers diskutiert werden (35, 76, 83). In einigen Studien konnte jedoch gezeigt werden, dass der PR ein unabhängiger prognostischer und prädiktiver Faktor sein kann (13, 25, 43).

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, den prognostischen Einfluss des PR in Hinblick auf Gesamtüberleben, fernmetastasenfreies und lokalrezidivfreies Überleben zu untersuchen. Es soll insbesondere die Frage beantwortet werden, ob die alleinige Bestimmung des ER ausreichend ist, um die Subgruppe mit der besten Prognose zu identifizieren, oder ob die zusätzliche Bestimmung des PR eine bessere Vorhersage des Krankheitsverlaufes ermöglicht.

2 Material und Methoden

2.1 Design der retrospektiven Analyse

Im Rahmen einer Kollaboration zwischen der Frauenklinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, der Universitätsfrauenklinik Heidelberg, der Universitätsfrauenklinik Tübingen, der Frauenklinik des Universitätsklinikums Erlangen, der Frauenklinik Maistraße der Ludwig-Maximilians-Universität München und der Universitätsfrauenklinik Ulm wurden Datensätze von Mammakarzinompatientinnen mit einer Erstdiagnose zwischen 1995 und 2008 zusammengeführt.

Ziel der retrospektiven Analyse war es, die prognostischen Effekte des Progesteronrezeptorstatus zu untersuchen.

2.2 Patientinnenkollektiv

Es wurden die Datensätze von insgesamt 6413 Patientinnen mit einem primären, histologisch gesicherten, Mammakarzinom ausgewertet. Alle in die Analyse eingeschlossenen Patientinnen mussten eine operative Therapie erhalten haben. Dies konnte sowohl eine brusterhaltende Therapie (BET), als auch eine Mastektomie sein.

Folgende Patientinnen wurden aus der Analyse ausgeschlossen:

- 318 Patientinnen mit M1 (Fernmetastasierung) zum Zeitpunkt der Erstdiagnose,
- 178 Patientinnen, die nie operiert wurden,
- 773 Patientinnen, bei denen kein Progesteronrezeptorstatus bestimmt war.

Daraus resultierte eine Gesamtzahl von 5144 Patientinnen, welche in die Analyse einbezogen wurden.

2.3 Bestimmung der Hormonrezeptoren

Die Bestimmung des Hormonrezeptorstatus erfolgte an den Abteilungen für Pathologie an den teilnehmenden Studienzentren und wurde entweder biochemisch oder immunhistochemisch durchgeführt. Zur biochemischen Bestimmung wurde Tumorfrischgewebe aufbereitet und die Hormonrezeptoren wurden mittels direktem Radioliganden-Assay bestimmt. Der immunhistochemische Nachweis des Rezeptorproteins mittels monoklonaler Antikörper erfolgte an Gefrier- oder Paraffinschnitten.

Es wurde keine zusätzliche Bestimmung des Hormonrezeptorstatus in einem Referenzlabor durchgeführt.

2.4 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung aller Daten erfolgte mit der SPSS-Software der Version 18. p-Werte < 0,05 galten als statistisch signifikant.

Wenn nicht anders angegeben, wurden alle Daten als Häufigkeit (N = Anzahl), als prozentualer Anteil, als Mittelwert oder als Standardabweichung (SD) angegeben.

Die Häufigkeit der Charakteristika von Patientinnen mit Mammakarzinom mit positiven und negativen Progesteronrezeptorstatus wurde in Kreuztabellen einander gegenüber gestellt.

Die Kreuztabellen in Verbindung mit einem Chi-Quadrat-Test dienten dazu, mögliche Abhängigkeiten zwischen kategorialen Variablen aufzuzeigen. Der Vergleich erfolgte nicht nur in der vorhandenen Stichprobe, sondern auch in der Grundgesamtheit.

Mit Hilfe des t-Testes wurde untersucht, ob sich der Mittelwert signifikant zu einer vorherigen Messung unterschied (Ein-Stichproben-t-Test) oder ob sich der Mittelwert in 2 Gruppen signifikant unterschied (Zwei-Stichproben-t-Test).

Überlebensraten wurden mit Hilfe der Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.

Zum Vergleich der Überlebensraten der Stichproben diente der Logrank-Test.

Zur Prüfung von Abhängigkeiten von ordinalskalierten Variablen wurde der Wilcoxon-Rank-Test angewendet.

Die multivariaten Analysen wurden mit der Methode von Cox durchgeführt.

Die Cox Proportional Hazard (PH) Modelle wurden genutzt, um Hazard Ratios (HR) für PR-positive im Vergleich zu PR-negativen Patientinnen zu erhalten.

Primäre Endpunkte der Untersuchungen waren das Gesamtüberleben (OS = Overall Survival), das fernmetastasenfreie Überleben (DDFS = Distant Disease Free Survival) und das lokalrezidivfreie Überleben (LRFS = Local Recurrence Free Survival), jeweils nach einem 5- und einem 10-Jahres-Follow-Up.

Das Gesamtüberleben wurde definiert als die Zeitspanne zwischen der Erstdiagnosestellung des Mammakarzinoms und dem Tod der Patientin, unabhängig von der Todesursache. Das fernmetastasenfreie Überleben war die Zeitspanne zwischen der Erstdiagnose und dem Auftreten von visceralen- oder Knochenmetastasen. Als lokalrezidivfreies Überleben wurde die Zeit zwischen der Diagnosestellung des Mammakarzinoms und der Diagnosestellung eines Lokalrezidivs bei brusterhaltender Therapie oder eines Thoraxwandrezidiv bei Mastektomie bezeichnet.

3 Ergebnisse

3.1 Univariate Analysen des Patientenkollektivs: Unterschiede zwischen Patientinnen mit Progesteronrezeptor (PR)-positivem und PR-negativen Status

3.1.1 Progesteronrezeptorstatus im Gesamtkollektiv

Bei dem Gesamtkollektiv von 5144 Patientinnen erfolgte die immunhistochemische oder biochemische Bestimmung des Progesteronrezeptorstatus. 1788 (34,8 %) Frauen des Kollektivs zeigten einen negativen Progesteronrezeptorstatus. Demgegenüber standen 3356 (65,2 %) progesteronrezeptorpositive Patientinnen.

3.1.2 Alter bei Diagnosestellung

PR-negative Patientinnen wiesen ein durchschnittliches Alter von 57,09 Jahren auf (SD: 13,20), PR-positive Patientinnen hatten ein durchschnittliches Alter von 57,86 Jahren (SD: 12,41).

3.1.3 Tumorcharakteristika: Tumorgröße, Nodalstatus, Histologie und Grading

Im Folgenden sowie in der Tabelle 2 sind die Tumoreigenschaften der PR-positiven und der PR-negativen Patientinnen dargestellt.

Von allen 5144 Patientinnen des Kollektivs war die Tumorgröße bekannt.

150 Patientinnen (2,92 % des Gesamtkollektivs) hatten einen pT0 oder pTis - Tumor (nach neoadjuvanter Chemotherapie), 3137 (60,98 %) einen pT1-, 1556 (30,25 %) einen pT2-, 165 (3,21 %) einen pT3- und 136 (2,64 %) einen pT4-Tumor.

Bezüglich der Verteilung der Tumorgröße gab es einen signifikanten Unterschied zwischen PR-positiven und PR-negativen Patientinnen ($p < 0,001$). In den in der Tabelle 2 dargestellten Ergebnissen des Chi-Quadrat-Tests wurde jedoch nicht überprüft, bei welchen Tumorgrößen sich die Kollektive der PR-positiven und PR-negativen Frauen unterschieden. Deshalb wurden ergänzend Fisher-Tests als Post-Hoc-Test durchgeführt. Dabei zeigte sich ein signifikant häufigeres Auftreten der Tumorgrößen pT0 / pTis (OR = 9,540; 95 % CI 6,183-15,241; $p < 0,001$) und pT4 (OR = 1,498; 95 % CI 1,044-2,142; $p = 0,022$) sowie ein signifikant selteneres Auftreten der Tumorgröße pT1 (OR = 0,665; 95 % CI 0,590-

0,748; p < 0,001) bei den PR-negativen Patientinnen. Bezüglich der Häufigkeiten der Tumorgrößen pT2 und pT3 konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen PR-positiven und PR-negativen Patientinnen festgestellt werden. Nach Bonferroni-Adjustierung blieben die Unterschiede in der Verteilung von pT0 / pTis und pT1 signifikant.

Ein negativer Nodalstatus fand sich bei 3222 (62,6 %) der Patientinnen. Von diesen waren 1064 (33,0 %) PR-negativ, 2158 (67,0%) waren PR-positiv. Es bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer PR-Positivität und keinem Befall der Lymphknoten (OR = 0,816; 95% CI 0,724-0,920; p < 0,001).

Angaben zum histologischen Tumortyp fanden sich bei 5085 Patientinnen.

3534 (69,50 %) der Tumore waren invasiv-duktal, 916 (18,01 %) invasiv-lobulär und 635 (12,49 %) zeigten einen anderen histologischen Tumortyp. In der Tabelle 2 ist ersichtlich, dass es bei der Verteilung der histologischen Tumortypen signifikante Unterschiede zwischen den PR-positiven und PR-negativen Patientinnen gab (p < 0,001). In dem durchgeführten Chi2-Test wurde nicht überprüft, bei welchen Subgruppen der histologischen Tumortypen sich die Gruppen unterschieden. Wendete man zusätzlich den Post-Hoc-Test an, so zeigte sich ein signifikanter Unterschied bei der Verteilung der invasiv-duktalen und der invasiv-lobulären Tumore bei den PR-positiven und PR-negativen Patientinnen (OR duktal = 1,281; OR lobulär 0,581; 95 % CI duktal 1,126-1,459; 95 % CI lobulär 0,492-0,648; p jeweils < 0,001). Bei der Verteilung der anderen Tumortypen zeigte sich ohne Adjustierung ein signifikanter Unterschied zwischen PR-positiv und PR-negativ (OR = 1,234; 95 % CI 1,035-1,469; p = 0,018), mit Adjustierung war die Verteilung der anderen Tumortypen nicht signifikant unterschiedlich.

Die Datenbank lieferte Angaben zum Grading von 4741 Tumoren.

Es zeigte sich folgende Verteilung: 604 (12,74 %) waren G1-, 2880 (60,75 %) G2- und 1257 (26,51 %) G3–Tumore.

Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Grading und einer PR-Positivität (p < 0,001). Führte man zusätzlich den Post-Hoc-Test durch, zeigte sich, dass ein niedrigeres Grading (G1 und G2) signifikant häufiger mit Tumoren assoziiert war, die eine PR-Positivität aufwiesen, wohingegen G3-Tumore signifikant häufiger PR-negativ waren (OR G1 = 0,381; OR G2 = 0,443; OR G3 = 4,184; 95 % CI G1 0,305-0,474; 95 % CI G2 0,391-0,502; 95 % CI G3 3,646-4,805; p jeweils < 0,001).

Tabelle 2: Tumoreigenschaften (Tumorgröße (pT), Nodalstatus (pN), Histologie, Grading) der Progesteronrezeptor (PR)-positiven und der Progesteronrezeptor (PR)-negativen Tumore (N = Anzahl)

Variable		N (PR-negativ)	% (PR-negativ)	N (PR-positiv)	% (PR-positiv)	N (Total)	% (Total)	P-Wert
pT	pT0 oder pTis (nach neoadj. CTX)	124	6,9	26	0,8	150	2,9	<0,001
	pT1	976	54,6	2161	64,4	3137	61,0	
	pT2	562	31,4	994	29,6	1556	30,2	
	pT3	66	3,7	99	2,9	165	3,2	
	pT4	60	3,4	76	2,3	136	2,6	
	Total	1788	100,0	3356	100,0	5144	100,0	
pN	pN0	1064	59,5	2158	64,3	3222	62,6	0,001
	pN1	724	40,5	1198	35,7	1922	37,4	
	Total	1788	100,0	3356	100,0	5144	100,0	
Histologie	duktal	1289	72,9	2245	67,7	3534	69,5	<0,001
	lobulär	232	13,1	684	20,6	916	18,0	
	andere	248	14,0	387	11,7	635	12,5	
	Total	1769	100.0	3316	100.0	5085	100.0	
Grading	1	111	6,7	493	15.,	604	12,7	<0,001
	2	790	48,0	2090	67.6	2880	60,7	
	3	746	45,3	511	16,5	1257	26,5	
	Total	1647	100,0	3094	100,0	4741	100,0	

3.1.4 Östrogenrezeptorstatus (ER-Status)

3064 (91,6 %) der Patientinnen waren ER- und PR-positiv, 691 (38,8 %) ER-positiv und PR-negativ. 1092 (61,2 %) der Frauen mit negativem ER waren PR-negativ, 282 (8,4 %) der Patientinnen mit negativem ER zeigten eine PR-Positivität. Die Daten der folgenden Tabelle 3 zeigen, dass es einen positiven Zusammenhang zwischen der Ausprägung des ER und des PR gab: Es zeigte sich signifikant häufiger die Positivität oder Negativität beider Rezeptoren als die nur eines Rezeptors ($p < 0,001$).

Tabelle 3: Zusammenhang der Ausprägung des Östrogenrezeptors (ER) und des Progesteronrezeptors (PR)

Variable		N (PR-negativ)	% (PR-negativ)	N (PR-positiv)	% (PR-positiv)	N (Total)	% (Total)	P-Wert
ER-Status	ER-negativ	1092	61,2	282	8,4	1374	26,8	<0,001
	ER-positiv	691	38,8	3064	91,6	3755	73,2	
	Total	1783	100,0	3346	100,0	5129	100,0	

3.1.5 Therapeutische Behandlung

Tabelle 4 spiegelt die Behandlung mittels Chemotherapie, endokriner Therapie und Radiatio im Kollektiv der PR-positiven und der PR-negativen Patientinnen wider.

Bei 4220 Patientinnen fanden sich Angaben zur Durchführung einer neoadjuvanten oder adjuvanten Chemotherapie. 1700 (40,28 %) erhielten eine zytostatische Therapie, 2520 (59,72 %) bekamen keine. Bei 4043 Patientinnen wurden Angaben zur Verordnung einer endokrinen Therapie gemacht: 1977 (48,90 %) Mammakarzinompatientinnen wurde eine endokrine Therapie rezeptiert. 2066 (51,10 %) erhielten keine endokrine Medikation. PR-negative Patientinnen erhielten signifikant häufiger eine Chemotherapie und keine endokrine Therapie (p jeweils < 0,001).

Bei 3935 Frauen lagen Informationen zu einer adjuvanten Radiatio vor: Bei 2752 (69,94 %) wurde eine adjuvante Radiotherapie durchgeführt, bei 1183 (30,06 %) wurde auf eine Strahlentherapie verzichtet. Die Durchführung einer Radiatio hing nicht signifikant mit dem PR zusammen ($p = 0,373$).

Tabelle 4: Angaben zur Häufigkeit der Chemotherapie, der endokrinen Therapie und der Radiatio bei Progesteronrezeptor (PR)-positiven und der Progesteronrezeptor (PR)-negativen Karzinome (N = Anzahl)

Variable		N (PR-negativ)	% (PR-negativ)	N (PR-positiv)	% (PR-positiv)	N (Total)	% (Total)	P-Wert
Chemo-therapie	keine Che-motherapie	700	46,7	1820	66,9	2520	59,7	<0,001
	Chemo-therapie (adj oder neoadj)	800	53,3	900	33,1	1700	40,3	
	Total	1500	100,0	2720	100,0	4220	100,0	
endokrine Therapie	keine endo-krine Thearpie	1012	69,9	1054	40,6	2066	51,1	<0,001
	adjuvante endokrine Therapie	435	30,1	1542	59,4	1977	48,9	
	Total	1447	100,0	2596	100,0	4043	100,0	
Radiatio	keine Radi-otherapie	411	292	772	30,6	1183	30,1	0,373
	adjuvante Radio-therapie	997	70,8	1755	69,4	2752	69,9	
	Total	1408	100,0	2527	100,0	3935	100,0	

3.1.6 Menopausenstatus

Von 4921 Frauen war der Menopausenstatus bekannt. Von ihnen waren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose 1511 (30,71 %) prämenopausal und 3410 (69,3 %) postmenopausal. Das Verhältnis von PR-negativen und PR-positiven Frauen im prä- und postmenopaualen Kollektiv war jedoch nicht signifikant unterschiedlich (p = 0,091) (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: Menopausenstatus der Progesteronrezeptor (PR)-positiven und der Progesteronrezeptor (PR)-negativen Patientinnen (N = Anzahl)

Variable		N (PR-negativ)	% (PR-negativ)	N (PR-positiv)	% (PR-positiv)	N (Total)	% (Total)	P-Wert
Meno-pausenstatus	prämeno-pausal	503	29,2	1008	31,5	1511	30,7	0,091
	postmeno-pausal	1219	70,8	2191	68,5	3410	69,3	
	Total	1722	100,0	3199	100,0	4921	100,0	

3.2 Univariate 5- und 10-Jahresüberlebensraten für die verschiedenen prognostischen Faktoren

In den folgenden Tabellen sind das 5- und 10-Jahres-Gesamtüberleben, fernmetastasenfreie Überleben sowie lokalrezidivfreie Überleben, abhängig von Tumorstadium, Nodalstatus, Grading, histologischem Tumortyp, ER- und PR-Status, dargestellt.

3.2.1 Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)

Es zeigte sich, dass alle genannten Faktoren eine prognostische Bedeutung hatten. Das 5- und 10-Jahres-Gesamtüberleben war umso günstiger, je kleiner der Tumor war, bei negativem Nodalstatus und niedrigerem Grading (p für das 10-Jahresüberleben jeweils < 0,001). Histologisch hatten andere Tumortypen als invasiv-duktale und invasiv-lobuläre Karzinome die beste Prognose (p für das 10-Jahresüberleben = 0,002). Patientinnen mit positivem Rezeptorstatus hatten höhere 5- und 10-Jahresüberlebensraten als Patientinnen mit negativem ER und / oder PR (p für das 10-Jahresüberleben < 0,001). Grundsätzlich war das 10-Jahresüberleben bei allen Faktoren niedriger als das 5-Jahresüberleben. Die einzige Ausnahme bildeten pT0 oder pTis-Tumore nach neoadjuvanter Chemotherapie, bei denen 5- und 10-Jahresüberleben identisch waren (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6: **5-und10-Jahres-Gesamtüberleben für die prognostischen Faktoren Tumorgröße (T), Nodalstatus (N), Grading, Histologie, Östrogenrezeptor (ER)-Status und Progesteronrezeptor (PR)-Status; der p-Wert bezieht sich auf das 10-Jahres Überleben (N = Anzahl, CTX = Chemotherapie)**

Characteristics	Value	N	5-Jahres Überleben	10-Jahres Überleben	p-Wert
pT	pT0 oder pTis (nach neoadj. CTX)	139	89,2	89,2	<0,001
	pT1	3047	92,0	80,8	
	pT2	1511	81,5	63,0	
	pT3	158	72,2	62,5	
	pT4	135	50,4	36,8	
pN	pN0	3123	92,5	81,3	<0,001
	pN1	1867	78,1	61,5	
Grading	1	583	92,9	81,9	<0,001
	2	2809	88,3	73,7	
	3	1207	79,8	67,7	
Histologie	duktal	3417	86,0	72,7	0,002
	lobulär	895	87,6	72,3	
	andere	619	90,8	78,9	
ER Status	ER-negativ	1310	79,6	68,0	<0,001
	ER-positiv	3667	89,7	75,4	
PR Status	PR-negativ	1727	80,0	65,4	<0,001
	PR-positiv	3263	90,7	77,7	

3.2.2 Gesamtüberleben für den PR

Betrachtet man die Überlebensraten für den PR, sieht man, dass die 1727 PR-negativen Patientinnen eine 5-Jahresüberlebensrate von 80 % und eine 10-Jahresüberlebensrate von 65,4 % hatten. Dem gegenüber standen 3263 Frauen mit PR-Positivität, die eine 5-Jahresüberlebensrate von 90,7 % und eine 10-Jahresüberlebensrate von 77,7 % aufwiesen. Nach 10 Jahren zeigte sich in dem PR-positiven Kollektiv ein signifikant besseres Überleben ($p < 0,001$).

3.2.3 Fernmetastasenfreies Überleben (Distant Disease Free Survival, DDFS)

In der eingefügten Tabelle 7 lässt sich erkennen, dass die Tumorgröße (pT), der Nodalstatus (pN), das Grading, der histologische Tumortyp sowie ER und PR als prognostische Faktoren das fernmetastasenfreie Überleben beeinflussten. Ein kleinerer Tumor, kein Befall der Lymphknoten, ein anderer Tumortyp als invasiv-duktale und invasiv-lobuläre Karzinome sowie ein positiver Rezeptorstatus gingen mit einem höheren fernmetastasenfreien Überleben nach 5 und 10 Jahren einher (p für das 10-Jahresüberleben jeweils < 0,001). Mit Ausnahme von pT0 / pTis-Tumoren, bei denen 5- und 10-Jahresüberleben identisch waren, war bei allen anderen Faktoren das 10-Jahresüberleben schlechter als das 5-Jahresüberleben.

Tabelle 7: **5-und10-Jahres-fernmetastasenfreies Überleben für die prognostischen Faktoren Tumorgröße (T), Nodalstatus (N), Grading, Histologie, Östrogenrezeptor (ER)-Status und Progesteronrezeptor (PR)-Status; der p-Wert bezieht sich auf das 10-Jahres Überleben (N = Anzahl, CTX = Chemotherapie)**

Characteristics	Value	N	5-Jahres Überleben	10-Jahres Überleben	p-Wert
pT	pT0 oder pTis (nach neoadj. CTX)	139	91,5	91,5	<0,001
	pT1	3057	93,7	89,2	
	pT2	1521	81,7	72,5	
	pT3	159	71,4	64,0	
	pT4	135	62,0	53,5	
pN	pN0	3136	94,2	90,4	<0,001
	pN1	1875	79,2	69,6	
Grading	1,00	589	97,3	93,3	<0,001
	2,00	2818	90,0	83,3	
	3,00	1213	80,4	73,8	
Histologie	duktal	3433	87,2	81,0	<0,001
	lobulär	898	89,4	80,5	
	andere	621	92,9	90,0	
ER-Status	ER-negativ	1320	82,1	78,4	<0,001
	ER-positiv	3677	90,8	83,6	
PR-Status	PR-negativ	1737	82,2	76,8	<0,001

3.2.4 Fernmetastasenfreies Überleben für den PR

Die 1737 Patientinnen mit einem negativen PR hatten ein 5-Jahres-fernmetastasenfreies Überleben von 82,2 % und ein 10-Jahres-fernmetastasenfreies Überleben von 76,8 %. Von den 3274 PR-positiven Frauen waren nach 5 Jahren 91,8 % und nach 10 Jahren 85,2 % ohne Fernmetastasen. Eine PR-Positivität ging mit einem signifikant seltenerem Auftreten von Fernmetastasen nach 10 Jahren einher im Vergleich mit einer PR-Negativität ($p < 0,001$).

3.2.5 Lokalrezidivfreies Überleben (Local Recurrence Free Survival, LRFS)

Ein kleinerer Tumor, negativer Nodalstatus, niedrigeres Grading und positiver ER und / oder PR gingen mit einem besseren 5- und 10-Jahres-lokalrezidivfreien Überleben einher (p für das 10-Jahresüberleben jeweils < 0,001 bis auf PR, hier p = 0,001). Der einzige prognostische Faktor, der das Auftreten von Lokalrezidiven nach 5 und 10 Jahren nicht beeinflusste, war der histologische Tumortyp (p = 0,288) (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8: **5-und10-Jahres-lokalrezidivfreies Überleben für die prognostischen Faktoren Tumorgröße (T), Nodalstatus (N), Grading, Histologie, Östrogenrezeptor (ER)-Status und Progesteronrezeptor (PR)-Status; der p-Wert bezieht sich auf das 10-Jahres Überleben (N = Anzahl, CTX = Chemotherapie)**

Charactgeristics	Value	N	5-Jahres Überleben	10-Jahres Überleben	p-Wert
pT	pT0 oder pTis (nach neoadj. CTX)	139	891	89,1	<0,001
	pT1	3058	93,9	87,1	
	pT2	1521	88,9	83,8	
	pT3	158	88,8	84,3	
	pT4	135	84,0	75,3	
pN	pN0	3137	93,7	87,3	<0,001
	pN1	1874	88,8	83,0	
Grading	1	589	94,7	86,8	<0,001
	2	2818	93,2	87,2	
	3	1212	88,2	82,6	
Histologie	duktal	3431	91,5	85,4	<0,288
	lobulär	900	92,4	86,7	
	andere	621	93,8	86,4	
ER-Status	ER-negativ	1319	87,6	81,8	<0,001
	ER-positiv	3678	93,5	87,1	

3.2.6 Lokalrezidivfreies Überleben für den PR

Die 1733 PR-negativen Patientinnen hatten ein 5-Jahres-lokalrezidivfreies Überleben von 89,6 % und ein 10-Jahres-lokalrezidivfreies Überleben von 83,6 %. Demgegenüber hatten 93,1 % der 3278 PR-positiven Frauen nach 5 Jahren und 86,7 % nach 10 Jahren keinen Anhalt für ein Lokalrezidiv. Ein positiver PR ging mit einem signifikant besseren 10-Jahres-lokalrezidivfreiem Überleben einher ($p = 0,001$).

3.3 Multivariate Analysen mit allen Faktoren eingeschlossen

3.3.1 Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)

In die in der folgenden Tabelle 9 dargestellte multivariate Analyse für das Gesamtüberleben wurden die Faktoren Tumorgröße, Nodalstatus, Grading, Histologie sowie Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus einbezogen.

Es zeigte sich, dass ein kleinerer Tumor, negativer Nodalstatus, positiver ER und positiver PR sowie ein anderer Tumortyp als invasiv-duktal oder invasiv-lobulär mit einem signifikant besseren Gesamtüberleben einhergingen (p jeweils = 0.000, bis auf Histologie, hier $p = 0,040$). Einzig das Grading hatte, unter Berücksichtigung der anderen Faktoren, keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben in der multivariaten Analyse ($p = 0,356$) (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9: **Multivariate Analyse des Gesamtüberlebens mit den Faktoren Tumorgröße (T), Nodalstatus (N), Grading, Histologie, Östrogenrezeptor (ER)-Status und Progesteronrezeptor (PR)-Status (HR = hazard ratio, CI = confidence interval, CTX = Chemotherapie)**

Variablen	Wert	HR	unteres 95% CI	oberes 95% CI	p-Wert
Alter (pro Kategorie)	20-50 (ref) //50 bis 70 // >70	1,96	1,76	2,18	0,000
pT	1 und 0 nach neoadjuvanter CTX	1			0,000
	2	1,72	1,46	2,01	
	3	2,50	1,78	3,51	
	4	3,64	2,72	4,87	
pN	0	1			0.000
	1	1,90	1,63	2,21	
Grading	1	1			0,356
	2	1,07	0,81	1,43	
	3	1,19	0,88	1,62	
Histologie	duktal	1			0,040
	lobulär	0,90	0,73	1,09	
	andere	0,75	0,59	0,95	
ER-Status	negativ	1			0,000
	positiv	0,71	0,59	0,85	
PR-Status	negativ	1			0,000
	positiv	0,66	0,56	0,79	

3.3.2 Fernmetastasenfreies Überleben (Distant Disease Free Survival, DDFS)

In die in der Tabelle 10 abgebildete multivariate Analyse wurden die Variablen Tumorgröße, Nodalstatus, Grading, histologischer Tumortyp, ER und PR einbezogen. Es zeigte sich, dass das fernmetastasenfreie Überleben abhängig war von Tumorgröße, PR und Nodalstatus (p = 0,000) sowie von Grading und Histologie (p = 0,001). Patientinnen mit kleinerem Tumor, ohne einen Befall der Lymphknoten, niedrigerem Grading und positivem PR wiesen ein günstigeres fernmetastasenfreies Überleben auf. Lediglich für den ER zeigte sich in der multivariaten Analyse keine Beeinflussung des fernmetastasenfreien Überlebens (ER-positiv HR 0,93; 95 % CI 0,74 - 1,16; p = 0,519).

Tabelle 10: Multivariate Analyse des fernmetastasenfreien Überlebens mit den Faktoren Tumorgröße (T), Nodalstatus (N), Grading, Histologie, Östrogenrezeptor (ER)-Status und Progesteronrezeptor (PR)-Status (HR = hazard ratio, CI = confidence interval, CTX = Chemotherapie)

Variablen	Wert	HR	unteres 95% CI	oberes 95% CI	p-Wert
Alter (pro Kategorie)	20-50 (ref) //50 bis 70 // >70	0,92	0,81	1,05	0,219
pT	1 und 0 nach neoadjuvanter CTX	1			0,000
	2	2,07	1,70	2,52	
	3	2,68	1,86	3,85	
	4	4,45	3,14	6,33	
pN	0	1			0,000
	1	2,48	2,04	3,02	
Grading	1	1			0,001
	2	1,65	1,03	2,64	
	3	2,16	1,33	3,52	
Histologie	duktal	1			0,001
	lobulär	0,86	0,67	1,10	
	andere	0,54	0,39	0,75	
ER-Status	negativ	1			0,519
	positiv	0,93	0,74	1,16	
PR-Status	negativ	1			0,000
	positiv	0,60	0,49	0,74	

3.3.3 Lokalrezidivfreies Überleben (Local Recurrence Free Survival, LRFS)

Auch in diese multivariate Analyse wurden die Faktoren Tumorgröße, Nodalstatus, Grading, histologischer Tumortyp, ER und PR einbezogen.

Einen signifikanten Einfluss auf das lokalrezidivfreie Überleben hatten die Tumorgröße ($p = 0,000$) und der ER ($p = 0,039$). Nodalstatus ($p = 0,157$), Grading ($p = 0,201$), histologischer Tumortyp ($p = 0,140$) und PR ($p = 0,352$) hatten keinen signifikanten Einfluss auf das lokalrezidivfreie Überleben (siehe Tabelle 11).

Tabelle 11: Multivariate Analyse des lokalrezidivfreien Überlebens mit den Faktoren Tumorgröße (T), Nodalstatus (N), Grading, Histologie, Östrogenrezeptor (ER)-Status und Progesteronrezeptor (PR)-Status (HR = hazard ratio, CI = confidence interval, CTX = Chemotherapie)

Variablen	Wert	HR	unteres 95%-CI	oberes 95%-CI	p-Wert
Alter (pro Kategorie)	20-50 (ref) //50 bis 70 // >70	0,77	0,66	0,90	0,001
pT	1 und 0 nach neoadjuvanter CTX	1			0,000
	2	1,44	1,14	1,80	
	3	1,58	0,92	2,72	
	4	2,84	1,69	4,77	
pN	0	1			0,157
	1	1,17	0,94	1,46	
Grading	1	1			0,201
	2	0,82	0,57	1,18	
	3	1,00	0,67	1,48	
Histologie	duktal	1			0,140
	lobulär	0,89	0,66	1,20	
	andere	0,73	0,52	1,01	
ER Status	negativ	1			0,039
	positiv	0,76	0,58	0,99	
PR Status	negativ	1			0,352
	positiv	0,89	0,69	1,14	

3.4 Subgruppenanalysen mit Interaktionsanalyse mit dem PR

3.4.1 Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)

In der folgenden Tabelle 12 ist die Subgruppenanalyse für das Gesamtüberleben dargestellt sowie die Interaktionsanalyse mit dem Progesteronrezeptor.

Patientinnen mit einem pT1- oder pT2-Tumor, mit positivem oder negativen Nodalstatus, mit invasiv-duktalem Karzinom, mit einem G2- oder G3-Tumor und sowohl positivem als auch negativen ER hatten ein signifikant besseres Gesamtüberleben, wenn der PR positiv war. Bei keiner der genannten Variablen konnte jedoch eine Interaktion zwischen der einzelnen Variable und dem PR nachgewiesen werden (p interaction für Tumorgröße 0,813, Nodalstatus 0,121, histologischer Tumortyp 0,852, Grading 0,368, ER 0,090) (siehe Tabelle 12).

Tabelle 12: Interaktion des Progesteronrezeptors (PR) mit den anderen prognostischen Faktoren Tumorgröße (T), Nodalstatus (N), Histologie, Grading (G) und Östrogenrezeptorstatus (ER-Status) in Bezug auf das Gesamtüberleben (HR = hazard ratio, CI = confidence interval)

	PR-negativ	PR-positiv	HR	unteres 95%-CI	oberes 95%-CI	p-Wert	p (interaction)
pT1	849	1904	0,64	0,50	0,83	0,00	0,813
pT2	504	891	0,68	0,52	0,88	0,00	
pT3	63	92	0,50	0,23	1,09	0,08	
pT4	52	71	1,01	0,52	1,99	0,97	
pN0	930	1916	0,76	0,58	1,00	0,05	0,121
pN1	647	1063	0,61	0,49	0,76	0,00	
duktal	1195	2109	0,67	0,55	0,82	0,00	0,852
lobulär	172	533	0,68	0,46	1,01	0,06	
andere	210	337	0,59	0,34	1,03	0,06	
G1	107	471	0,81	0,43	1,55	0,53	0,368
G2	763	2023	0,64	0,52	0,79	0,00	
G3	707	485	0,67	0,48	0,92	0,02	
ER-negativ	962	236	0,48	0,34	0,68	0,00	0,090
ER-positiv	615	2743	0,74	0,60	0,90	0,00	

3.4.2 Gesamtüberleben für alle ER/PR-Kombinationsmöglichkeiten

In dem untersuchten Kollektiv waren 962 Patientinnen ER-negativ / PR-negativ, 236 ER-negativ / PR-positiv, 615 ER-positiv / PR-negativ und 2743 ER-positiv / PR-positiv. Die ER-negativen Patientinnen hatten ein signifikant besseres Gesamtüberleben wenn sie PR-positiv waren (HR 0,477; 95 % CI 0,336 - 0,679; p = 0,000). Auch die ER-positiven Frauen hatten bei gleichzeitiger PR-Positivität ein signifikant besseres Gesamtüberleben (HR 0,736; 95 % CI 0,601 - 0,902; p = 0,003). Das schlechteste Gesamtüberleben hatten Patientinnen, die eine Negativität beider Rezeptoren aufwiesen. Es zeigte sich jedoch keine Interaktion zwischen dem ER und dem PR bezüglich des Gesamtüberleben (p interaction = 0,090).

3.4.3 Fernmetastasenfreies Überleben (Distant Disease Free Survival, DDFS)

In der Subgruppenanalyse zeigte sich, dass pT1- oder pT2-Tumore, ein positiver Nodalstatus, invasiv-duktale Karzinome oder G2- oder G3-Tumore bei einem positiven PR mit einem signifikant besseren fernmetastasenfreiem Überleben einhergingen. Es zeigte sich jedoch keine Interaktion zwischen den einzelnen Variablen und dem PR (interaction p: Tumorgröße 0,411, Nodalstatus 0,212, histologischer Tumortyp 0,767, Grading 0,7).

Sowohl innerhalb der Gruppe der ER-negativen Patientinnen als auch im Kollektiv der ER-positiven Frauen ging eine PR-Positivität mit einem Überlebensvorteil bezüglich des fernmetastasenfreien Überlebens einher (ER-negativ: HR = 0,40; 95 % CI 0,25 - 0,63; p = 0,000; ER-positiv: HR = 0,68; 95 % CI 0,53 - 0,87; p = 0,000).

Bei dem fernmetastasenfreien Überleben zeigte sich eine Interaktion zwischen dem ER und dem PR: Die 238 Patientinnen mit ER-negativ / PR-positiv hatten die signifikant beste Prognose in Bezug auf das fernmetastasenfreie Überleben (p interaction = 0,028) (siehe Tabelle 13).

Tabelle 13: Interaktion des Progesteronrezeptors (PR) mit den anderen prognostischen Faktoren Tumorgröße (T), Nodalstatus (N), Histologie, Grading (G) und Östrogenrezeptorstatus (ER-Status) in Bezug auf das fernmetastasenfreie Überleben (HR = hazard ratio, CI = confidence interval)

	PR-negativ	PR-positiv	HR	unteres 95%-CI	oberes 95%-CI	p-Wert	p (interaction)
pT1	853	1908	0,70	0,49	0,99	0,04	0,411
pT2	506	897	0,56	0,42	0,76	0,00	
pT3	63	92	0,57	0,25	1,28	0,18	
pT4	52	71	0,66	0,30	1,42	0,28	
pN0	933	1922	0,75	0,51	1,10	0,14	0,212
pN1	650	1067	0,55	0,43	0,70	0,00	
duktal	1200	2117	0,59	0,47	0,76	0,00	0,767
lobulär	172	535	0,65	0,40	1,07	0,09	
andere	211	337	0,56	0,24	1,32	0,18	
G1	108	475	0,89	0,29	2,72	0,83	0,7
G2	765	2028	0,60	0,46	0,79	0,00	
G3	710	486	0,57	0,39	0,81	0,00	
ER-negativ	968	238	0,40	0,25	0,63	0,00	0,028
ER-positiv	615	2751	0,68	0,53	0,87	0,00	

3.4.4 Fernmetastasenfreies Überleben für alle ER / PR-Kombinationsmöglichkeiten

Die Patientinnen der Subgruppe ließen sich folgendermaßen einteilen:

- 968 ER-negativ / PR-negativ
- 238 ER-negativ / PR-positiv
- 615 ER-positiv / PR-negativ
- 2751 ER-positiv / PR-positiv.

Die Patientinnen, die ER-negativ waren, hatten ein signifikant besseres fernmetastasenfreies Überleben wenn sie PR-positiv waren (HR 0,396; 95 % CI 0,247 - 0,633; p = 0,000). Auch Patientinnen mit ER-Positivität zeigten ein signifikant besseres fernmetastasenfreie Überleben wenn auch der PR positiv war (HR 0,677; 95 % CI 0,525 - 0,873; p = 0,003). Zudem zeigte sich eine Interaktion zwischen dem ER und dem PR (p interaction 0,028): Die 238 Patientinnen, die ER-negativ / PR-positiv waren, hatten die signifikant beste Prognose in Bezug auf das fernmetastasenfreie Überleben.

3.4.5 Lokalrezidivfreies Überleben (Local Recurrence Free Survival, LRFS)

Weder in der Gruppe der nodalnegativen noch in der Gruppe der nodalpositiven Patientinnen zeigte sich ein signifikanter Vorteil bezüglich des lokalrezidivfreien Überlebens bei Patientinnen mit einem positiven PR (pN0: HR 1,12; 95 % CI 0,78 - 1,61; p = 0,528; pN1: HR 0,70; 95 % CI 0,48 - 1,00; p = 0,052).

Es zeigte sich jedoch eine Interaktion zwischen dem PR und dem Nodalstatus: Die 1069 nodalpositiven Frauen mit einem positiven PR wiesen das signifikant beste lokalrezidivfreie Überleben auf (p interaction 0,044).

Innerhalb der Gruppe der nodalpositiven Patientinnen zeigte sich jedoch kein signifikanter Überlebensvorteil derjenigen mit positive PR (p = 0,052) (siehe Tabelle 14).

Tabelle 14: Interaktion des Progesteronrezeptors (PR) mit den anderen prognostischen Faktoren Tumorgröße (T), Nodalstatus (N), Histologie, Grading (G) und Östrogenrezeptorstatus (ER-Status) in Bezug auf das lokalrezidivfreie Überleben (HR = hazard ratio, CI = confidence interval)

	PR-negativ	PR-positiv	HR	unteres 95%-CI	oberes 95%-CI	p-Wert	p (interaction)
pT1	852	1911	1,00	0,70	1,43	1,00	0,125
pT2	506	898	0,78	0,51	1,18	0,23	
pT3	63	92	7,06	0,51	98,27	0,15	
pT4	52	71	0,58	0,18	1,93	0,38	
pN0	933	1924	1,12	0,78	1,61	0,53	0,044
pN1	649	1069	0,70	0,48	1,0	0,05	
duktal	1199	2118	0,87	0,64	1,17	0,35	0,808
lobulär	172	537	1,09	0,55	2,17	0,80	
andere	211	338	0,73	0,34	1,60	0,44	
G1	107	476	0,59	0,26	1,30	0,19	0,105
G2	765	2030	0,85	0,61	1,18	0,33	
G3	710	487	1,09	0,68	1,72	0,73	
ER-negativ	967	240	0,91	0,60	1,38	0,65	0,844
ER-positiv	615	2753	0,87	0,63	1,22	0,42	

3.4.6 Lokalrezidivfreies Überleben für alle ER / PR- Kombinations-möglichkeiten

967 Patientinnen waren ER-negativ / PR-negativ, 240 ER-negativ / PR-positiv, 615 ER-positiv / PR-negativ und 2.753 ER-positiv und PR-positiv.

Es konnte zwar ein Überlebensvorteil bezüglich des lokalrezidivfreien Überlebens der PR-positiven Patientinnen dargestellt werden, dieser war aber statistisch nicht signifikant (ER-negativ / PR-positiv: HR 0,907; 95 % CI 0,595 - 1,380; p = 0,648; ER-positiv / PR-positiv: HR 0,872; 95 % CI 0,625 - 1,216; p = 0,420). Es zeigte sich keine Interaktion zwischen dem ER und PR (p interaction = 0,844).

4 Diskussion

Die Bestimmung der Hormonrezeptoren beim Mammakarzinom ist fest etablierter Bestandteil der Diagnostik und trägt entscheidend zur Therapiefindung bei. Es werden routinemäßig bei allen Mammakarzinomen der Östrogenrezeptor (ER) und der Progesteronrezeptor (PR) bestimmt. Die Bedeutung des PR wird aber kontrovers diskutiert. Die Diskussionen beginnen mit der Frage, ob nicht eine alleinige Bestimmung des ER ausreichend ist, um festzulegen, welche Patientinnen von einer endokrinen Therapie profitieren und erstrecken sich über die Frage, welche prognostische Aussagekraft dem PR sowohl bei endokrin-naiven als auch bei endokrin-therapierten Patientinnen zukommt.

In der vorliegenden Arbeit wurde die prognostische Bedeutung des PR näher untersucht. Der Schwerpunkt lag hierbei auf dem Vergleich des PR mit anderen Prognosefaktoren.

Unsere Untersuchung zeigte folgende Ergebnisse:

1. Die ER-negativen / PR-positiven Tumore machten die kleinste Subgruppe aus.
2. PR-positive Tumore hatten signifikant günstigere prognostische Tumoreigenschaften als PR-negative Tumore: Es waren häufiger pT1-, nodalnegative- und G1- oder G2-Tumore.
3. Verglich man PR-positive und PR-negative Tumore in univariaten Analysen, hatten die Patientinnen, welche eine PR-Positivität aufwiesen, ein signifikant besseres Gesamtüberleben, fernmetastasenfreies- und lokalrezidivfreies Überleben nach 10 Jahren.
4. Ein positiver PR ging in multivariaten Analysen mit einem signifikant besseren Gesamt- und fernmetastasenfreien Überleben einher.
5. Das signifikant schlechteste Gesamtüberleben wiesen Frauen mit einer Negativität beider Hormonrezeptoren auf.
6. Die einzige Interaktion des PR mit anderen Prognosefaktoren zeigte sich zwischen dem ER und dem PR in Bezug auf das fernmetastasenfreie Überleben: Die Gruppe der Patientinnen mit einem negativen ER und positiven PR hatte die signifikant beste Prognose in Bezug auf das fernmetastasenfreie Überleben.

Bei 5129 Patientinnen unseres Kollektivs erfolgte die standardisierte Bestimmung des ER und des PR. Die Rezeptorbestimmung erfolgte in den Pathologien der einzelnen Kliniken. Es erfolgte keine Bestätigung des Rezeptorstatus in einem zentralen Referenzlabor. Die Methode der Rezeptorbestimmung hat sich in den letzten Jahren geändert: Nachdem zunächst die Hormonrezeptoren biochemisch bestimmt wurden, erfolgen aktuell die Untersuchungen fast ausschließlich immunhistochemisch. Unsere Daten spiegeln diesen Wandel wider, da sie über einen recht langen Zeitraum, von 1995 bis 2008, gesammelt wurden und retrospektiv ausgewertet wurden. Ein Teil der Östrogen- und Progesteronrezeptoren wurde biochemisch, ein anderer immunhistochemisch bestimmt. Es wurden die zum jeweiligen Zeitpunkt üblichen Antikörper in den einzelnen Pathologien verwendet. Die Bewertung, ob der biochemisch bestimmte Rezeptorstatus als positiv oder negativ zu werten ist, erfolgte nach den spezifischen Verfahrensanweisungen in den jeweiligen Abteilungen. Bei den immunhistochemisch bestimmten Rezeptoren wurde eine Anfärbung in ≥ 10 % der Zellen als positiv gewertet.

In dem von uns untersuchten Kollektiv zeigte sich folgende Verteilung der Hormonrezeptoren:

3064 Tumore (59,7 %) wiesen eine doppelte Rezeptorpositivität auf, d.h. einen positiven ER und einen positiven PR. Gefolgt wurde diese Gruppe von den Tumoren mit einer Negativität beider Hormonrezeptoren: 1092 Karzinome (21,3 %) zeigten einen negativen ER und PR. 691 Tumore (13,5 %) hatten eine ER-Positivität und PR-Negativität. Die kleinste Subgruppe stellten die 282 Karzinome (5,5 %) mit einem negativen ER, aber positiven PR dar.

Es stellt sich die Frage, ob die Verteilung des Hormonrezeptorstatus und insbesondere die geringe Zahl der Tumore mit einer singulären PR-Positivität durch die heterogene Bestimmung der Rezeptoren in unserem Kollektiv zu erklären ist oder der allgemeinen Verteilung des Hormonrezeptorstatus entspricht. Bei den bisher publizierten Daten zeigen sich folgende Verteilungsmuster:

Grann et al. untersuchten ein Kollektiv von 155890 Mammakarzinompatientinnen. Von diesen hatten 63,5 % einen ER-positiven / PR-positiven Tumor, 20 % einen ER-negativen / PR-negativen Tumor, 12,8 % einen ER-positiven / PR-negativen Tumor und 3,3 % ein ER-negatives / PR-positives Karzinom (43). Bei Colomer et al. waren 46 % der 1153 Tumore mit bekanntem Rezeptorstatus ER-positiv / PR-positiv, 28 %

ER-negativ / PR-negativ, 19 % ER-positiv / PR-negativ und 7 % ER-negativ / PR-positiv (25). In den 1944 von Rakha et al. untersuchten Fällen wiesen 55,3 % der Tumore einen positiven ER und PR auf, 25,7 % einen negativen ER und PR, 15,6 % eine ER-Positivität und PR-Negativität und 3,4 % einen negativen ER und positiven PR (83). Liu et al. untersuchten die prognostische Bedeutung des PR in einem Kollektiv von 4046 Patientinnen. Die Tumore dieser wiesen folgendes Verteilungsmuster der Hormonrezeptoren auf: 47,1 % waren ER-positiv / PR-positiv, 23,3 % ER-positiv / PR-negativ, 4,1 % ER-negativ / PR-positiv und 25,5 % ER-negativ / PR-negativ (65).

Die von uns gefundene Verteilung konnte durch die Resultate der Literaturrecherche bestätigt werden. Die ER-negativen, PR-positiven Tumore stellen die kleinste Subgruppe, nicht nur in unserem eigenen Kollektiv, dar.

Daraus ergibt sich die Frage nach möglichen Ursachen für das Phänomen, dass am häufigsten eine Positivität beider Rezeptoren gefunden wird, gefolgt von der doppelten Rezeptornegativität. Aber auch nach der Ursache für das Auftreten von Tumoren mit singulärer Rezeptorpositivität, insbesondere für das geringe Auftreten von ER-negativen, PR-positiven Tumoren. Grundlage für die Beantwortung der Fragestellung sind der Aufbau und das Zusammenspiel der Hormonrezeptoren.

Der ER existiert in 2 Isoformen, in ER alpha und ER beta, die auf zwei verschiedenen Genen codiert werden (85). Der PR liegt in den beiden Isoformen PR-A und PR-B vor, die auf einem Gen codiert sind (71). Ein positiver PR wird als Indikator für einen funktionalen ER beschrieben, da der PR durch Östrogen in Interaktion mit dem ER synthetisiert wird (28, 53). Dies führt dazu, dass bei den meisten Tumoren sowohl ER als auch PR positiv sind oder beide Rezeptoren negativ sind. Die Gruppen mit einer singulären Rezeptorpositivität machen die kleineren Subgruppen aus. Wie bereits in der Einleitung der Arbeit erwähnt, gibt es verschiedene Erklärungsansätze, weshalb es Tumore mit nur einem positiven Hormonrezeptor gibt. Im Folgenden soll nochmals eine Übersicht über mögliche Ursachen gegeben werden.

Für das Auftreten von ER-positiven / PR-negativen Tumoren werden folgende Ursachen diskutiert:

- Der ER ist nicht funktional und kann somit auch nicht die Synthese des PR stimulieren (28, 53).
- Insbesondere bei postmenopausalen Patientinnen zirkulieren nur noch geringe Mengen an Östrogenen im Blut. Diese schaffen es nicht, den ER so zu stimulieren, dass er an der Synthese des PR mitwirken kann (28).
- Methylierungen des PR-Promotors können zum Verlust des PR führen (60).
- Es kann zu einer Wachstumsfaktor- vermittelten Downregulation des PR kommen. Dies kann dazu führen, dass sich nur niedrige Level des PR nachweisen lassen oder der PR nicht nachweisbar ist. Wachstumsfaktoren, die zu einer Downregulation des PR führen, sind z.B. IGF (insulin like growth factor), HER1 (human epidermal growth factor 1) und HER2 (human epidermal growth factor 2) (28, 29, 55). Im Vergleich zu ER-positiven / PR-positiven Tumoren weisen ER-positive / PR-negative Tumore signifikant häufiger eine Expression von HER1 und eine Überexpression von HER2 auf, zudem findet man höhere Level der beiden Wachstumsfaktoren (10).

Es fällt auf, dass die Entstehung ER-positiver / PR-negativer Tumore multifaktoriell verursacht sein kann, so dass es wahrscheinlich zu einem Zusammenspiel der einzelnen Punkte kommt. In dem von uns untersuchten Kollektiv war etwa ein Drittel aller Patientinnen (1511 = 30,71 %) prämenopausal. Auch in dieser Subgruppe fanden sich ER-positive / PR-negative Tumore, so dass nicht niedrige Östrogenlevel im Kollektiv der postmenopausalen Patientinnen als einzige Ursache angesehen werden können. Es könnte sein, dass auch bei prämenopausalen Patientinnen aufgrund hormoneller Störungen niedrige Östrogenspiegel nachweisbar sind, welche die Entstehung von ER-positiven / PR-negativen Tumoren begünstigen können. Um diese These zu bestätigen, wäre die Kenntnis der Östrogenspiegel der prä- und postmenopausalen Patientinnen erforderlich. Anhand dieser könnte eine Korrelation zwischen niedrigen Leveln an Östrogen und dem Auftreten von ER-positiven / PR-negativen Tumoren bestätigt oder wiederlegt werden. In unserem Kollektiv wurden im Rahmen der Datensammlung keine Hormonspiegel bestimmt. Es ist nicht möglich, diese nachträglich zu bestimmen, da nicht von allen Patientinnen Serum konserviert wurde. Bei zukünftigen Untersuchungen zum Hormonrezeptorstatus bei Mammakarzinomen könnte jedoch diese Fragestellung bearbeitet werden.

Die von verschiedenen Studiengruppen publizierten Daten lassen vermuten, dass Wachstumsfaktoren, wie z.B. HER2, zu einer Herunterregulation des PR führen können. In den bisher publizierten Daten erscheint diese Theorie sehr plausibel, lässt sich jedoch leider an unserem eigenen Kollektiv nicht bestätigen oder widerlegen. Zu Beginn unserer Datensammlung war eine standardmäßige Bestimmung nicht üblich, so dass in dem untersuchten Gesamtkollektiv zu geringe Angaben über eine HER2-Überexpression vorliegen und somit aufgrund der zu geringen Fallzahl an Patientinnen mit bekanntem HER2-Status keine vernünftige Korrelation möglich ist. Aus diesem Grunde wurde auf die Einbeziehung des HER2-Status in unserer Analyse verzichtet. Auch hier sollte bei zukünftigen Untersuchungen die Ausprägung der Wachstumsfaktoren einbezogen werden.

Ein ER-negativer / PR-positives Mammakarzinom kann aufgrund folgender Ursachen vorliegen:

- Es kann ein methodisches Problem bei der Bestimmung des ER vorliegen, d.h. der ER stellt sich im Assay falsch negativ dar (13).
- Ein positiver ER ist zwar vorhanden, jedoch in so niedrigen Levels, dass er im Assay nicht entdeckt wird (13).
- Bestimmte Varianten des ER sind nicht in der Lage, Hormone zu binden und erscheinen somit im Assay nicht positiv. Sie sind aber noch funktional, so dass der ER-abhängige PR weiterhin stimuliert und synthetisiert wird und somit positiv ist (39).

Aufgrund der geringen Anzahl an ER-negativen / PR-positiven Tumore, sowohl in unserem Kollektiv als auch in der Literatur, lässt sich die Hypothese aufstellen, dass diese Art von Karzinomen wahrscheinlich nicht wirklich vorliegt. Am wahrscheinlichsten ist, dass ein methodisches Problem bei der Analyse vorliegt, welches dazu führt, dass im Assay ein falsch negativer ER erscheint (13). In der von uns untersuchten Gruppe wäre ein methodisches Problem bei der Bestimmung durchaus vorstellbar, da die Hormonrezeptoren in den lokalen Pathologien bestimmt wurden, ohne Bestätigung in einem Referenzlabor. Zur Qualitätsverbesserung unserer eigenen Daten sollte bei zukünftigen Analysen auf die Bestätigung des Hormonrezeptorstatus in einem zentralen Referenzlabor geachtet werden. Da jedoch in der Literatur eine ähnliche Häufigkeit der ER-negativen / PR-positiven Tumore wie in unserem Datensatz beschrieben wird, ist davon auszugehen, dass nicht nur die heterogene Bestimmung in unserem Kollektiv ursächlich ist. Wahrscheinlich liegt ein generelles methodisches Problem vor, dass eine Verbesserung der Sensitivität der Assays erforder-

lich macht. Die Optimierung sollte dazu führen, dass sowohl niedrige ER-Level im Assay detektiert werden als auch Varianten des ER, die nicht in der Lage sind, Hormone zu binden, aber trotzdem zur Stimulation und Synthese des PR führen.

In den univariaten Analysen hatten die PR-negativen Patientinnen ein signifikant schlechteres Gesamt-, fernmetastasenfreies- und lokalrezidivfreies Überleben gegenüber den Frauen mit einem PR-positiven Tumor (p jeweils < 0,001). Auch in den multivariaten Analysen bestätigt sich der Einfluss des PR auf die Prognose: Patientinnen mit kleinerem Tumor, negativem Nodalstatus, positivem ER und positivem PR sowie anderem histologischen Tumortyp als invasiv-duktal oder invasiv-lobulär wiesen ein signifikant besseres Gesamtüberleben auf (p jeweils 0,000 bis auf histologischer Tumortyp, hier p = 0,040). Das fernmetastasenfreie Überleben zeigte sich in den multivariaten Analysen abhängig von Tumorgröße, PR und Nodalstatus (p = 0,000) sowie von Grading und Histologie (p = 0,001). Patientinnen mit einem kleineren Tumor ohne Befall der Lymphknoten, mit niedrigem Grading und positivem PR wiesen ein günstigeres fernmetastasenfreies Überleben nach einem Zeitraum von 10 Jahren auf.

Unsere Daten zeigten, dass der PR ein prognostischer Faktor für das Gesamt-, lokalrezidivfreie- und fernmetastasenfreie Überleben war. Patientinnen mit einem PR-positiven Tumor wiesen eine signifikant bessere Prognose auf als Frauen mit einer PR-Negativität.

Die von uns gefundene prognostische Aussagekraft des PR kann anhand der publizierten Daten bestätigt werden. Liu et al. analysierten die prognostische Bedeutung des PR bei 4046 Patientinnen mit einem frühen Mammakarzinom. Die Gruppe konnte zeigen, dass der PR ein unabhängiger prognostischer Faktor in Bezug auf das brustkrebsspezifische Überleben war. Mit Tamoxifen therapierte Frauen mit einem PR-positiven Tumor hatten ein um 24 % besseres brustkrebsspezifisches Überleben im Vergleich zum Kollektiv der Patientinnen mit einem PR-negativen Tumor. Auch bei dem nicht endokrin behandelten Kollektiv zeigte sich ein besseres brustkrebsspezifisches Überleben bei den PR-positiven Patientinnen (65). Die Studiengruppe um Bardou analysierte die Daten von 15871 Patientinnen mit einem frühen Mammakarzinom. Von diesen erhielten 3739 keine adjuvante systemische Therapie, d.h. weder eine Chemotherapie noch eine endokrine Therapie. 12132 wurden rein endokrin therapiert. Bei den systemisch unbehandelten Patientinnen zeigte sich zwar eine prognostische Bedeutung des PR, diese war aber mäßig. Im Kollektiv der endokrin therapierten Patientinnen war der PR in den multivariaten Analysen unabhängig assoziiert mit einem besseren krankheitsfreien- und Gesamtüberleben (13). Rakha et al. konn-

ten in ihrer Auswertung der Daten von 1944 Patientinnen mit einem invasiven Mammakarzinom ebenfalls zeigen, dass die Abwesenheit des PR bei ER-positiven Tumoren mit einem erhöhten Risiko für einen Rückfall und einem kürzeren Gesamtüberleben einherging (83). Cancello et al. haben die prognostische Bedeutung des PR im Kollektiv der Patientinnen mit einem Luminal B-Mammakarzinom untersucht. Ein Luminal B-Mammakarzinom war definiert als ein Tumor mit positivem ER und / oder positivem PR, positivem HER2/neu und / oder einem Ki67 ≥ 14 %. Die beste Prognose hatte die Gruppe der Patientinnen mit einem ER-positiven / PR-positiven / HER2/neu-negativen Tumor mit einem 5-Jahres- brustkrebsspezifischen Überleben von 97% und einem 5-Jahres-Gesamtüberleben von 95 %. In multivariaten Analysen konnte gezeigt werden, dass Patientinnen mit einem ER-positiven / PR-negativen / HER2/neu-positiven Tumor das schlechteste brustkrebsspezifische Überleben und Gesamtüberleben hatten.

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter prognostischer Unterschied bei den ER-positiven / PR-positiven / HER2/neu-positiven und bei den ER-positiven / PR-positiven und HER2/neu-negativen Tumoren (20). Die Daten unterstreichen die prognostische Bedeutung des PR.

Es stellt sich die Frage nach den Gründen für die prognostische Bedeutung des PR.

Bei der Betrachtung unseres eigenen Kollektivs fällt auf, dass der PR ein unabhängiger prognostischer Faktor war und die PR-positiven Tumoren mit deutlich günstigeren Tumoreigenschaften einhergingen als die PR-negativen Tumore. Bei den PR-positiven Tumoren in unseren Analysen fanden sich signifikant häufiger pT1 Tumore ($p < 0{,}001$) und signifikant seltener ein Befall der Lymphknoten ($p = 0{,}001$). Zudem waren die PR-positiven Tumore signifikant häufiger G1 oder G2 ($p < 0{,}001$). Es ist bekannt, dass Patientinnen mit negativem Nodalstatus, kleineren Tumoren und gut bis mäßig differenzierten Tumoren eine bessere Prognose haben (26, 31, 90). Es scheint, dass PR-positive Tumore in unserem Kollektiv mit weniger aggressiven Tumoreigenschaft assoziiert waren, was zu der besseren Prognose in Bezug auf das Gesamt-, lokalrezidivfreie- und fernmetastasenfreie Überleben führen kann.

Es stellt sich die Frage, ob die prognostische Bedeutung des PR noch durch zusätzliche Faktoren erklärt werden kann.

Bei der Betrachtung unserer Daten fällt ein unterschiedliches Therapiekonzept bei den PR-positiven und den PR-negativen Patientinnen auf:

Die PR-negativen Patientinnen unseres Kollektivs erhielten signifikant häufiger eine Chemotherapie als die Frauen mit einem positiven PR (PR-negativ 800 Patientinnen (53,3 %), PR-positiv 900 Patientinnen (33,1 %), $p < 0,001$). Zudem wurden signifikant mehr PR-negative Patientinnen nicht endokrin therapiert im Vergleich zu PR-positiven Frauen (PR-negativ 1012 (69,9 %) keine endokrine Therapie, PR-positiv 1054 (40,6 %) keine endokrine Therapie).

Auffallend war, dass signifikant mehr PR-positive Patientinnen endokrin therapiert wurden und dass es das Kollektiv der PR-positiven Frauen war, welches eine bessere Prognose aufwies. Es stellt sich die Frage, ob eine Positivität des PR tatsächlich besserer Prädiktor für das Ansprechen auf eine endokrine Therapie als ein positiver ER oder ob nicht eine alleinige Bestimmung des ER ausreichend ist, um den Benefit einer antihormonellen Behandlung einzuschätzen.

In den publizierten Daten wird die Bedeutung des PR für das Ansprechen auf eine endokrine Therapie kontrovers diskutiert.

Die Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG) konnte anhand der Daten von 21457 Patientinnen mit positivem ER zeigen, dass eine endokrine Therapie mit Tamoxifen zu einer Reduktion des Rückfallrisikos um 39 % führte und die Brustkrebsmortalität innerhalb der ersten 15 Jahre nach Diagnosestellung um ein Drittel gesenkt werden konnte. Die Risikoreduktion stellte sich nahezu unabhängig vom PR-Status oder PR-Level, Alter, Nodalstatus oder der Applikation einer Chemotherapie dar. Alleine die ER-Positivität war Prädiktor für das Ansprechen auf eine endokrine Therapie und prognostischer Marker (35). Im Gegensatz zu den Daten der EBCTCG konnten Bardou et al. zeigen, dass der PR ein unabhängiger Prädiktor für das Ansprechen auf eine endokrine Therapie war: Im Vergleich zu den Patientinnen mit ER-negativen / PR-negativen Tumoren hatten Frauen mit einem ER-positiven / PR-positivem Karzinom eine signifikant größere Reduktion des Rückfallrisikos und des Mortalitätsrisikos als das Kollektiv mit den ER-positiven / PR-negativen Tumoren (13). Lamy et al. sahen zusätzlich die Höhe der PR-Level als bedeutsam für das Ansprechen auf eine endokrine Therapie mit Tamoxifen bei postmenopausalen Patientinnen mit einem positiven ER: Je höher der PR-Level, umso größer der Benefit einer antihormonellen Therapie und umso besser das krankheitsfreie- und das Gesamtüberleben (59).

Es ist schwierig, unsere Daten mit dem in der Literatur beschriebenen Ansprechen der PR-positiven und der PR-negativen Patientinnen auf eine endokrine Therapie zu korrelieren. In dem von uns untersuchten Kollektiv hatten 40,6 % der Patientinnen mit einer PR Positivität keine endokrine Therapie erhalten. Dies ist dadurch zu erklären, dass die Daten zwischen 1995 und 2008 gesammelt wurden und zu Beginn der Dokumentation noch nicht alle Patientinnen standardmäßig endokrin therapiert wurden. Daneben finden sich in unserer Datenbank nicht einheitlich Angaben, welche Art der antihormonellen Therapie verabreicht wurde. Beide Punkte führen dazu, dass nicht ausreichende Fallzahlen für die Subgruppenanalyse bezüglich des Ansprechens der PR-positiven und der PR-negativen Patientinnen auf welche Art der endokrinen Therapie zur Verfügung stehen, so dass diese Analyse nicht durchgeführt wurde. Daneben hat sich in den letzten Jahren der Cut-Off der Hormonrezeptorpositivität für die Verordnung einer endokrinen Therapie geändert: Nachdem zunächst der Cut-Off bei ≥ 10 % der Zellen lag, wird aktuell eine Anfärbbarkeit in ≥ 1 % der Zellen als endokrin sensitiv bezeichnet (4, 44). Bei zukünftig gesammelten Daten ist davon auszugehen, dass der aktuell in den Leitlinien empfohlene Cut-Off für die Gabe einer endokrinen Therapie einheitlich beachtet werden sollte. Bei der Dokumentation der Daten sollte darauf geachtet werden, dass Angaben zu Art und Dauer der antihormonellen Therapie gemacht werden.

Das schlechteste Gesamtüberleben wiesen in dem untersuchten Kollektiv die Patientinnen mit einer Negativität beider Rezeptoren auf.

Dies stimmt mit den Angaben in der Literatur überein. Dort war wiederholt beschrieben, dass Frauen mit einem ER-negativen / PR-negativen Mammakarzinom eine deutlich höhere Mortalitätsrate hatten als Patientinnen, bei denen beide Hormonrezeptoren positiv waren oder zumindest einer der Hormonrezeptoren positiv war.

Dunnwald et al. hatten in einer Analyse der Daten von 155175 Patientinnen mit einem invasiven Mammakarzinom zeigen können, dass im Vergleich zu ER-positiven / PR-positiven Tumoren die höchste Mortalität bei Frauen mit einem ER-negativen / PR-negativen Mammakarzinom vorlag, welche einen kleinen Tumor (< 2 cm) oder einem Karzinom mit niedrigem Grading (G1 oder G2) hatten. Eine mögliche Erklärung dafür ist, dass dem Kollektiv der Patientinnen mit einem hormonrezeptorpositiven Tumor in der Regel generell eine endokrine Therapie empfohlen wird, unabhängig von Tumorgröße oder Grading. Im Gegensatz dazu gibt es keine routinemäßige Indikation zu einer adjuvanten zytostatischen Therapie mit Frauen mit einem hormonrezeptornegativen Tumor, bei denen

dieser günstige Eigenschaften wie eine kleine Tumorgröße oder ein niedriges Grading aufweist. In dieser Gruppe wird häufig auf die Chemotherapie verzichtet (33). Dieser Erklärungsansatz kann auch auf das hier untersuchte Kollektiv übertragen werden: Frauen mit einem negativen Hormonrezeptorstatus waren nicht endokrin therapiert worden. Gleichzeitig hatte nur ein geringer Anteil der Gesamtpatientinnen (40,28 %) eine zytostatische Therapie erhalten. In den 40,28 % waren auch Frauen mit positivem Rezeptor enthalten, die aus anderen Gründen, zum Beispiel bei großem Tumor oder Befall der Lymphknoten, eine Chemotherapie bekommen hatten. Die schlechte Prognose der Patientinnen mit doppelter Rezeptornegativität verdeutlicht, dass grade bei dieser Subgruppe die Indikation zu einer Chemotherapie immer diskutiert werden sollte.

Bei unseren Analysen ging in der Regel eine Positivität beider Hormonrezeptoren mit der besten Prognose einher. Eine Ausnahme stellte das fernmetastasenfreie Überleben dar, bei dem eine Interaktion zwischen dem ER und dem PR gezeigt werden konnte. Es waren die 239 Patientinnen mit einem negativen ER aber positiven PR, die das beste fernmetastasenfreie Überleben aufwiesen

Es gibt verschiedene Erklärungsmöglichkeiten für dieses Phänomen:

In den Subgruppenanalysen konnte gezeigt werden, dass pT1, pT2, nodalpositive Karzinome, invasiv-duktale Karzinome, G2 und G3 Tumore ein signifikant besseres fernmetastasenfreies Überleben aufwiesen, wenn sie PR positiv waren, auch wenn sich keine Interaktion nachweisen ließ. Es ist möglich, dass in der Gruppe der ER-negativen / PR-positiven Tumore besonders häufig günstigere Tumoreigenschaften, wie pT1 oder G2 Tumore auftraten, die die beste Prognose in Bezug auf das fernmetatsasenfreie Überleben erklären.

Des Weiteren wies die kleinste Subgruppe an Patientinnen ER-negative / PR-positive Tumore auf. Es stellt sich die Frage, ob dieser Phänotyp tatsächlich existiert oder ob der ER zwar positiv ist und sich nur im Assay zur Bestimmung der Hormonrezeptoren falsch negativ darstellt. In diesem Falle könnte man von einem eigentlich ER-positiven / PR-positiven Phänotyp ausgehen, der mit der besten Prognose einhergeht, was sich auch in verschiedenen anderen Studien bestätigt hat (83).

Eine weitere Erklärungsmöglichkeit wäre die Tatsache, dass Frauen in dieser Subgruppe zum Beispiel aufgrund des negativen ER besonders häufig mit einer Chemotherapie be-

handelt wurden, die zur Elimination okkulter Metastasen geführt hat und somit das Risiko für eine Fernmetastasierung deutlich reduziert hat.

Stärken und Schwächen der vorliegenden Arbeit

Eine Stärke der Arbeit ist das große Patientinnenkollektiv, welches in die Analysen einbezogen wurde: Insgesamt wurden die Daten von 5144 Frauen ausgewertet. Eine weitere Stärke ist der multizentrische Charakter der Studie, welcher aber zugleich auch einige Schwächen mit sich bringt.

Die Auswertung der Daten erfolgte retrospektiv. Dies führt dazu, dass die in den einzelnen Zentren zu einem früheren Zeitpunkt heterogen erhobenen Datensätze zugrunde gelegt wurden. Dies hat insbesondere Bedeutung in Bezug auf die Bestimmung der Hormonrezeptoren: Diese erfolgte zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des Mammakarzinoms gemäß den damals üblichen Methoden in den einzelnen Pathologien. Das bedeutet, dass ein Teil der Rezeptoren biochemisch, ein anderer immunhistochemisch bestimmt wurde. Auch der Cut-Off für eine Positivität der Hormonrezeptoren wurde analog der zum Zeitpunkt der Bestimmung gültigen Guidelines festgelegt. In der Regel lag der Cut-Off bei ≥ 10 %. Es erfolgte keine Bestätigung des Hormonrezeptorstatus in einem Referenzlabor.

In den aktuellen Leitlinien zum Mammakarzinom hat sich der Cut-Off zur Klassifizierung des Hormonrezeptorstatus als positiv auf ≥ 1 % geändert. Diese Änderung schränkt die Aussagekraft der vorliegenden Untersuchung etwas ein.

Zudem werden aktuell zur Bestimmung des molekularen Subtyps eines Mammakarzinoms der Proliferationsmarker Ki67 und der epidermale Wachstumsfaktor HER2/neu (human epidermal growth factor receptor 2) herangezogen. Zum Zeitpunkt der Erhebung der in der Arbeit analysierten Daten waren diese Bestimmungen nicht immer Standard, so dass sie nicht berücksichtigt wurden. In der vorliegenden Arbeit wurden jedoch hochgradige Tumore (G3) als mehr proliferativ und niedriggradige Tumore (G1) als weniger proliferativ betrachtet.

Eine weitere Schwäche ist die heterogene Behandlung der Patientinnen:

Insgesamt wurden in dem untersuchten Kollektiv recht wenige Chemotherapie verabreicht. Aufgrund der heterogenen Daten wurde ebenfalls auf eine Analyse der prognostischen Bedeutung des PR für das Ansprechen auf eine endokrine Therapie verzichtet, auch wenn

davon auszugehen ist, dass der größte Teil der Patientinnen zum irgendeinem Zeitpunkt eine endokrine Therapie erhalten hat.

5 Zusammenfassung

Bei jeder Diagnosestellung eines Mammakarzinoms werden am Tumorgewebe der Östrogenrezeptor (ER) und der Progesteronrezeptor (PR) bestimmt. Beide werden genutzt, um zu definieren, ob ein Tumor als endokrin sensitiv gilt und dementsprechend auf eine endokrine Therapie anspricht. Es ist bekannt, dass der ER eine prognostische Bedeutung hat. Die Rolle des PR in Bezug auf Prognose und Prädiktion ist weniger klar und wird kontrovers diskutiert. Ziel der vorliegenden Studie war es, die prognostische Bedeutung des PR in Bezug auf das Gesamt-, fernmetastasenfreie- und lokalrezidivfreie Überleben zu untersuchen. Es sollte die Frage beantwortet werden, ob die alleinige Bestimmung des ER ausreichend ist, um die Subgruppe an Patientinnen mit der besten Prognose zu definieren oder ob die Bestimmung des PR zusätzliche Informationen liefert.

Für diese retrospektive Analyse wurden die Daten von insgesamt 6413 Patientinnen mit der Erstdiagnose eines primären, histologisch gesicherten, Mammakarzinoms zusammen geführt. Patientinnen ohne Bestimmung des PR, mit einer primären Fernmetastasierung oder ohne operative Therapie wurden aus der Studie ausgeschlossen, so dass die Daten von 5144 Patientinnen in die Analyse eingingen. Es wurde die prognostische Aussagekraft des PR zusätzlich zu den Faktoren Tumorgröße, Nodalstatus, histologischer Tumortyp, Grading und ER-Status untersucht.

Das signifikant schlechteste Gesamtüberleben wiesen Patientinnen mit einer doppelten Hormonrezeptornegativität auf. Ein positiver PR-Status war in den univariaten Analysen mit einem signifikant besseren Gesamt-, fernmetastasenfreien- und lokalrezidivfreien Überleben verbunden. In den multivariaten Analysen ging ein positiver PR mit einem besseren Gesamt- und fernmetastasenfreien Überleben einher. Die ER-negativen und PR-positiven Tumore machten die kleinste Subgruppe aus. In diesem Kollektiv zeigte sich die einzige Interaktion zwischen dem PR und anderen Prognosefaktoren: Die Gruppe der Patientinnen mit einem negativen ER und positiven PR hatte die signifikant beste Prognose in Bezug auf das fernmetastasenfreie Überleben.

Eine mögliche Erklärung für die prognostische Bedeutung des PR in den univariaten Analysen ist das Vorliegen günstigerer Tumoreigenschaften in diesem Kollektiv. Bei den PR-positiven Patientinnen fanden sich signifikant häufiger pT1-Tumore, ein negativer Nodalstatus und ein niedrigeres Grading. Daneben wurden Frauen mit positivem PR signifikant häufiger einer endokrinen Therapie zugeführt, welche zu einer Verbesserung der Prognose

führen kann. Die ER-negativen, PR-positiven Tumore stellten die kleinste Subgruppe dar und genau dieses Kollektiv hat in der Interaktionsanalyse die beste Prognose in Bezug auf das fernmetastasenfreie Überleben. Dieses Ergebnis ist mit Vorsicht zu interpretieren, da sich die Frage stellt, ob der Phänotyp ER-negativ / PR-positiv überhaupt existiert. Es ist möglich, dass der ER falsch negativ erscheint, aber trotzdem eine prognostische Bedeutung hat.

Die Bestimmung des PR ist prognostisch bedeutsam: Patientinnen mit einer PR-Positivität hatten ein signifikant besseres Gesamt-, fernmetastasenfreies- und lokalrezidivfreies Überleben im Vergleich zu PR-negativen Frauen. Auch wenn die ER-negativen / PR-positiven Tumore die kleinste Subgruppe ausmachten ist ihre Erfassung von Bedeutung: Nur durch die Bestimmung des PR neben dem ER können Patientinnen identifiziert werden, die eventuell einen Benefit von einer endokrinen Therapie haben und die ohne Bestimmung des PR sonst keiner endokrinen Therapie zugeführt würden.

6 Literaturverzeichnis

(1) Aebi S, Gelber S, Castiglione-Gertsch M, Gelber RD, Collins J, Thürlimann B, Rudenstam CM, Lindtner J, Crivellari D, Cortes-Funes H, Simoncini E, Werner ID, Coates AS, Goldhirsch A: Is chemotherapy alone adequate for young women with oestrogen-receptor-positive breast cancer? Lancet 355: 1869-74 (2000)

(2) Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, Loman N, Olsson H, Johannsson O, Borg A, Pasini B, Radice P, Manoukian S, Eccles DM, Tang N, Olah E, Anton-Culver H, Warner E, Lubinski J, Gronwald J, Gorski B, Tulinius H, Thorlacius S, Eerola H, Nevanlinna H, Syrjäkoski K, Kallioniemi OP, Thompson D, Evans C, Peto J, Lalloo F, Evans DG, Easton DF: Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combned analysis of 22 studies. Am J Hum Genet 72: 1117-30 (2003)

(3) Arafah BM, Finegan HM, Roe J, Manni A, Pearson OH: Hormone dependency in N-nitrosomethylurea-induced rat mammary tumors. Endocrinology 111: 584-8 (1982)

(4) Arbeitsgemeinschaft gynäkologische Onkologie e.V. (AGO): Empfehlungen, Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome – Adjuvante endokrine Therapie bei prä- und postmenopausalen Patientinnen. http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/maerz2014/de/2014D_10_Adjuvante_endokrine_Therapie_prae_und_postmenopausaler_Patientinnen.pdf (12.07.2014)

(5) Arbeitsgemeinschaft gynäkologische Onkologie e.V. (AGO): Empfehlungen, Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome – Adjuvante Strahlentherapie. http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/maerz2014/de/2014D_13_Adjuvante_Strahlentherapie.pdf (12.07.2014)

(6) Arbeitsgemeinschaft gynäkologische Onkologie e.V. (AGO): Empfehlungen, Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome – Adjuvante zytostatische und zielgerichtete Therapien. http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/maerz2014/de/2014D_11_Adjuvante_zytostatische_und_zielgerichtete_Therapien.pdf (12.07.2014)

(7) Arbeitsgemeinschaft gynäkologische Onkologie e.V. (AGO): Empfehlungen, Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome – Operative Therapie des Mammakarzinoms unter onkologischen Aspekten. http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/maerz2014/de/2014D_08_Operative_Therapie_des_Mammakarzinoms_unter_onkologischen_Aspekten.pdf (12.07.2014)

(8) Arbeitsgemeinschaft gynäkologische Onkologie e.V. (AGO): Empfehlungen, Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome – Pathologie. http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/maerz2014/de/2014D_04_Pathologie.pdf (12.07.2014)

(9) Arbeitsgemeinschaft gynäkologische Onkologie e.V. (AGO): Empfehlungen, Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome – Prognostische und prädiktive Faktoren. http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/maerz2014/de/2014D_05_Prognostische_und_praediktive_Faktoren.pdf (12.07.2014)

(10) Arpino G, Weiss H, Lee AV, Schiff R, De Placido S, Osborne CK, Elledge RM: Estrogen receptor-positive, progesterone receptor-negative breast cancer: association with growth factor receptor expression and tamoxifen resistance. J Natl Cancer Inst 97: 1254-61 (2005)

(11) Arriagada R, Le MG, Dunant A, Tubiana M, Contesso G: Twenty-five years of follow-up in patients with operable breast carcinoma: correlation between clinicopathologic factors and the risk of death in each 5-year period. Cancer 106: 743-50 (2006)

(12) Bardia A, Hartmann LC, Vachon CM, Vierkant RA, Wang AH, Ölson JE, Sellers TA, Cerhan JR: Recreational physical activity and risk of postmenopausal breast cancer based on hormone receptor status. Arch Intern Med 166: 2478-83 (2006)

(13) Bardou VJ, Arpino G, Elledge RM, Osborne CK, Clark GM: Progesterone receptor status significantly improves outcome prediction over estrogen receptor status alone for adjuvant endocrine therapy in two large breast cancer databases. J Clin Oncol 21: 1973-9 (2003)

(14) Beleut M, Rajaram RD, Caikovski M, Ayyanan A, Germano D, Choi Y, Schneider P, Brisken C: Two distinct mechanisms underlie progesterone-induced proliferation in the mammary gland. Proc Natl Acad Sci USA 107: 2989-94 (2010)

(15) Bhatia S, Robison LL, Oberlin O, Greenberg M, Bunin G, Fossati-Bellani F, Meadows AT: Breast cancer and other second neoplasms after childhood Hodgkin's disease. N Engl J Med 334: 745-51 (1996)

(16) Boyd NF, Guo H, Martin LJ, Sun L, Stone J, Fishell E, Jong RA, Hislop G, Chiarelli A, Minkin S, Yaffe MJ: Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. N Engl J Med 356: 227-36 (2007)

(17) Braun S, Vogl FD, Naume B, Janni W, Osborne MP, Coombes RC, Schlimok G, Diel IJ, Gerber B, Gebauer G, Pierga JY, Marth C, Oruzio D, Wiedswang G, Solomayer EF, Kundt G, Strobl B, Fehm T, Wong GY, Bliss J, Vincent-Salomon A, Pantel K: A pooled analysis of bone marrow micrometastasis in breast cancer. N Engl J Med 353: 793-802 (2005)

(18) Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group, Thürlimann B, Keshaviah A, Coates AS, Mouridsen H, Mauriac L, Forbes JF, Paridaens R, Castiglione-Gertsch M, Gelber RD, Rabaglio M, Smith I, Wardley A, Price KN, Goldhirsch A: A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. N Engl J Med 353: 2747-57 (2005)

(19) Britt K: Menarche, menopause, and breast cancer risk. Lancet Oncol 13: 1071-2 (2012)

(20) Cancello G, Maisonneuve P, Rotmensz N, Viale G, Mastropasqua MG, Pruneri G, Montagna E, Iorfida M, Mazza M, Balduzzi A, Veronesi P, Luini A, Intra M, Goldhirsch A, Colleoni M: Progesterone receptor loss identifies Luminal B breast cancer subgroups at higher risk of relapse. Ann Oncol 24: 661-8 (2013)

(21) Chia S, Norris B, Speers C, Cheang M, Gilks B, Gown AM, Huntsman D, Olivotto IA, Nielsen TO, Gelmon K: Human epidermal growth factor receptor 2 overexpression as a prognostic factor in a large tissue microarray series of node-negative breast cancers. J Clin Oncol 26: 5697-704 (2008)

(22) Colditz GA, Kaphingst KA, Hankinson SE, Rosner B.: Family history and risk of breast cancer: nurses' health study. Breast Cancer Res Treat 133: 1097-104 (2012)

(23) Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer: Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. Lancet 360: 187-95 (2002)

(24) Colleoni M, Rotmensz N, Robertson C, Orlando L, Viale G, Renne G, Luini A, Veronesi P, Intra M, Orecchia R, Catalano G, Galimberti V, Nolé F, Martinelli G, Goldhirsch A: Very young women (< 35 years) with operable breast cancer: features of disease at presentation. Ann Oncol 13: 273-9 (2002)

(25) Colomer R, Beltran M, Dorcas J, Cortes-Funes H, Hornedo J, Valentin V, Vargas C, Mendiola C, Ciruelos E: It is not time to stop progesterone receptor testing in breast cancer. J Clin Oncol 23: 3868-9 (2005)

(26) Colzani E, Liljegren A, Johansson AL, Adolfsson J, Hellborg H, Hall PF, Czene K: Prognosis of patients with breast cancer: causes of death and effects of time since diagnosis, age, and tumor characteristics. J Clin Oncol 29: 4014-21 (2011)

(27) Cristofanilli M, Budd GT, Ellis MJ, Stopeck A, Matera J, Miller MC, Reuben JM, Doyle GV, Allard WJ, Terstappen LW, Hayes DF: Circulating tumor cells, disease progression, and survival in metastatic breast cancer. N Engl J Med 351: 781-91 (2004).

(28) Cui X, Schiff R, Arpino G, Osborne CK, Lee AV: Biology of progesterone receptor loss in breast cancer and its implications for endocrine therapy. J Clin Oncol 23: 7721-35 (2005)

(29) Cui X, Zhang P, Deng W, Oesterreich S, Lu Y, Mills GB, Lee AV: Insulin-like growth factor-I inhibits progesterone receptor expression in breast cancer cells via the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt/mammalian target of rapamycin pathway: progesterone receptor as a potential indicator of growth factor activity in breast cancer. Mol Endocrinol 17: 575-88 (2003)

(30) De Azambuja E, Cardoso F, De Castro Jr G, Colozza M, Mano MS, Durbecq V, Sotiriou C, Larsimont D, Piccart-Gebhart MJ, Paesmans M: Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer working group. Br J Cancer 96: 1504-13 (2007)

(31) Diab SG, Clark GM, Osborne CK, Libby A, Allred DC, Elledge RM: Tumor characteristics and clinical outcome of tubular and mucinous breast carcinomas. J Clin Oncol 17: 1442-8 (1999)

(32) Dowsett M, Nielsen TO, A'Hern R, Bartlett J, Coombes RC, Cuzick J, Ellis M, Henry NL, Hugh JC, Lively T, McShane L, Paik S, Penault-Llorca F, Prudkin L, Regan M, Salter J, Sotiriou C, Smith IE, Viale G, Zujewski JA, Hayes DF; International Ki-67 in Breast Cancer Working Group: Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer working group. J Natl Cancer Inst 103: 1656-64 (2011)

(33) Dunnwald LK, Rossing MA, Li CI: Hormone receptor status, tumor characteristics, and prognosis: a prospective cohort of breast cancer patients. Breast Cancer Res 9: p. R6 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1851385/pdf/bcr1639.pdf (11.07.2014)

(34) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (no authors listed): Effects of Radiotherapy and Surgery in Early Breast Cancer — An Overview of the Randomized Trials. N Engl J Med 333: 1444-55 (1995)

(35) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Davies C, Godwin J, Gray R, Clarke M, Cutter D, Darby S, McGale P, Pan HC, Taylor C, Wang YC, Dowsett M, Ingle J, Peto R: Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. Lancet 378: 771-84 (2011)

(36) Fasching PA, Heusinger K, Haeberle L, Niklos M, Hein A, Bayer CM, Rauh C, Schulz-Wendtland R, Bani MR, Schrauder M, Kahmann L, Lux MP, Strehl JD, Hartmann A, Dimmler A, Beckmann MW, Wachter DL: Ki67, chemotherapy response, and prognosis in breast cancer patients receiving neoadjuvant treatment. BMC Cancer 11: 486 (2011)

(37) Ferrero-Poüs M, Hacène K, Bouchet C, Le Doussal V, Tubiana-Hulin M, Spyratos F: Relationship between c-erbB-2 and other tumor characteristics in breast cancer prognosis. Clin Cancer Res 6: 4745-54 (2000)

(38) Filipits M, Rudas M, Jakesz R, Dubsky P, Fitzal F, Singer CF, Dietze O, Greil R, Jelen A, Sevelda P, Freibauer C, Müller V, Jänicke F, Schmidt M, Kölbl H, Rody A, Kaufmann M, Schroth W, Brauch H, Schwab M, Fritz P, Weber KE, Feder IS, Hennig G, Kronenwett R, Gehrmann M, Gnant M; EP Investigators: A new molecular predictor of distant recurrence in ER-positive, HER2-negative breast cancer adds independent information to conventional clinical risk factors. Clin Cancer Res 17: 6012-20 (2011)

(39) Fuqua SA, Fitzgerald SD, Chamness GC, Tandon AK, McDonnell DP, Nawaz Z, O'Malley BW, McGuire WL: Variant human breast tumor estrogen receptor with constitutive transcriptional activity. Cancer Res 51: 105-9 (1991)

(40) Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (GEKID): GEKID-Atlas: Tabellenabfrage http://www.gekid.de/Atlas/Tabellen/Tabellen_D.php (14.07.2014)

(41) Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, Senn HJ; Panel members: Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. Ann Oncol 24:2206-23 (2013)

(42) Goss PE: Letrozole in the extended adjuvant setting: MA.17. Breast Cancer Res Treat 105: 45-53 (2007)

(43) Grann VR, Troxel AB, Zojwalla NJ, Jacobson JS, Hershman D, Neugut AI: Hormone receptor status and survival in a population-based cohort of patients with breast carcinoma. Cancer 103: 2241-51 (2005)

(44) Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S, Fitzgibbons PL, Francis G, Goldstein NS, Hayes M, Hicks DG, Lester S, Love R, Mangu PB, McShane L, Miller K, Osborne CK, Paik S, Perlmutter J, Rhodes A, Sasano H, Schwartz JN, Sweep FC, Taube S, Torlakovic EE, Valenstein P, Viale G, Visscher D, Wheeler T, Williams RB, Wittliff JL, Wolff AC: American Society of Clinical Oncology/College Of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. J Clin Oncol 28: 2784-95 (2010)

(45) Harbeck N, Schmitt M, Meisner C, Friedel C, Untch M, Schmidt M, Sweep CG, Lisboa BW, Lux MP, Beck T, Hasmüller S, Kiechle M, Jänicke F, Thomssen C; Chemo-N 0 Study Group: Ten-year analysis of the prospective multicentre Chemo-N0 trial validates American Society of Clinical Oncology (ASCO)-recommended biomarkers uPA and PAI-1 for therapy decision making in node-negative breast cancer patients. Eur J Cancer 49: 1825-35 (2013)

(46) Heusinger K, Loehberg CR, Haeberle L, Jud SM, Klingsiek P, Hein A, Bayer CM, Rauh C, Uder M, Cavallaro A, May MS, Adamietz B, Schulz-Wendtland R, Wittenburg T, Wagner F, Beckmann MW, Fasching PA: Mammographic density as risk factor for breast cancer in a German case-control-study. Eur J Cancer Prev 20: 1-8 (2011)

(47) Hopp TA, Weiss HL, Parra IS, Cui Y, Osborne CK, Fuqua SA: Low levels of estrogen receptor beta protein predict resistance to tamoxifen therapy in breast cancer. Clin Cancer Res 10: 7490-9 (2004)

(48) Horn-Ross PL, Hoggatt KJ, West DW, Krone MR, Stewart SL, Anton H, Bernstei CL, Deapen D, Peel D, Pinder R, Reynolds P, Ross RK, Wright W, Ziogas A: Recent diet and breast cancer risk: the California Teachers Study (USA). Cancer Causes Control 13: 407-15 (2002)

(49) Janni W, Vogl FD, Wiedswang G, Synnestvedt M, Fehm T, Jückstock J, Borgen E, Rack B, Braun S, Sommer H, Solomayer E, Pantel K, Nesland J, Friese K, Naume B: Persistence of disseminated tumor cells in the bone marrow of breast cancer patients predicts increased risk for relapse--a European pooled analysis. Clin Cancer Res 17: 2967-76 (2011)

(50) Kato T, Kameoka S, Kimura T, Nishikawa T, Kobayashi M: Blood vessel invasion as a predictor of long-term survival for Japanese patients with breast cancer. Breast Cancer Res Treat 73: 1-12 (2002)

(51) Kaufmann M, Hortobagyi GN, Goldhirsch A, Scholl S, Makris A, Valagussa P, Blohmer JU, Eiermann W, Jackesz R, Jonat W, Lebeau A, Loibl S, Miller W, Seeber S, Semiglazov V, Smith R, Souchon R, Stearns V, Untch M, von Minckwitz G: Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update. J Clin Oncol 24: 1940-9 (2006)

(52) Kelsey JL, Gammon MD, John EM: Reproductive factors and breast cancer. Epidemiol Rev 15: 36-47 (1993)

(53) Kim HJ, Cui X, Hilsenbeck SG, Lee AV: Progesterone receptor loss correlates with human epidermal growth factor receptor 2 overexpression in estrogen receptor-positive breast cancer. Clin Cancer Res 12: 1013s-1018s (2006)

(54) Knauer M, Mook S, Rutgers EJ, Bender RA, Hauptmann M, van de Vijver MJ, Koornstra RH, Bueno-de-Mesquita JM, Linn SC, van 't Veer LJ: The predictive value of the 70-gene signature for adjuvant chemotherapy in early breast cancer. Breast Cancer Res Treat 120: 655-61 (2010)

(55) Konecny G, Pauletti G, Pegram M, Untch M, Dandekar S, Aguilar Z, Wilson C, Rong HM, Bauerfeind I, Felber M, Wang HJ, Beryt M, Seshadri R, Hepp H, Slamon DJ: Quantitative association between HER-2/neu and steroid hormone receptors in hormone receptor-positive primary breast cancer. J Natl Cancer Inst 95: 142-53 (2003)

(56) Kotsopoulos J, Chen WY, Gates MA, Tworoger SS, Hankinson SE, Rosner BA: Risk factors for ductal and lobular breast cancer: results from the nurses' health study. Breast Cancer Res 12: R106 (2010)

(57) Kraus WL, Montano MM, Katzenellenbogen BS: Cloning of the rat progesterone receptor gene 5'-region and identification of two functionally distinct promoters. Mol Endocrinol 7: 1603-16 (1993)

(58) Kreipe HH: Translational research and diagnostics for breast cancer. Pathologe 33: 282-90 (2012)

(59) Lamy PJ, Pujol P, Thezenas S, Kramar A, Rouanet P, Guilleux F, Grenier J: Progesterone receptor quantification as a strong prognostic determinant in postmenopausal breast cancer women under tamoxifen therapy. Breast Cancer Res Treat 76: 65-71 (2002)

(60) Lapidus RG, Ferguson AT, Ottaviano YL, Parl FF, Smith HS, Weitzman SA, Baylin SB, Issa JP, Davidson NE: Methylation of estrogen and progesterone receptor gene 5' CpG islands correlates with lack of estrogen and progesterone receptor gene expression in breast tumors. Clin Cancer Res 2: 805-10 (1996)

(61) Lee AH, Pinder SE, Macmillan RD, Mitchell M, Ellis IO, Elston CW, Blamey RW: Prognostic value of lymphovascular invasion in women with lymph node negative invasive breast carcinoma. Eur J Cancer 42: 357-62 (2006)

(62) Lee HC, Ko H, Seol H, Noh DY, Han W, Kim TY, Im SA, Park IA: Expression of Immunohistochemical Markers before and after Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Carcinoma, and Their Use as Predictors of Response. J Breast Cancer 16: 395-403 (2013)

(63) Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V.: Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. http://www.krebsgesellschaft.de/download/S3_Brustkrebs_Update_2012_OL_Langversion.pdf (10.07.2014)

(64) Lips EH, Mulder L, de Ronde JJ, Mandjes IA, Koolen BB, Wessels LF, Rodenhuis S, Wesseling J: Breast cancer subtyping by immunohistochemistry and histological grade outperforms breast cancer intrinsic subtypes in predicting neoadjuvant chemotherapy response. Breast Cancer Res Treat 140: 63-71 (2013)

(65) Liu S, Chia SK, Mehl E, Leung S, Rajput A, Cheang MC, Nielsen TO: Progesterone receptor is a significant factor associated with clinical outcomes and effect of adjuvant tamoxifen therapy in breast cancer patients. Breast Cancer Res Treat 119: 53-61 (2010)

(66) Look MP, van Putten WL, Duffy MJ, Harbeck N, Christensen IJ, Thomssen C, Kates R, Spyratos F, Fernö M, Eppenberger-Castori S, Sweep CG, Ulm K, Peyrat JP, Martin PM, Magdelenat H, Brünner N, Duggan C, Lisboa BW, Bendahl PO, Quillien V, Daver A, Ricolleau G, Meijer-van Gelder ME, Manders P, Fiets WE, Blankenstein MA, Broët P, Romain S, Daxenbichler G, Windbichler G, Cufer T, Borstnar S, Kueng W, Beex LV, Klijn JG, O'Higgins N, Eppenberger U, Jänicke F, Schmitt M, Foekens JA: Pooled analysis of prognostic impact of urokinase-type plasminogen activator and its inhibitor PAI-1 in 8377 breast cancer patients. J Natl Cancer Inst 94: 116-28 (2002)

(67) Lonning PE: Breast cancer prognostication and prediction: are we making progress? Ann Oncol 18: viii3-7 (2007)

(68) Loveday C, Turnbull C, Ramsay E, Hughes D, Ruark E, Frankum JR, Bowden G, Kalmyrzaev B, Warren-Perry M, Snape K, Adlard JW, Barwell J, Berg J, Brady AF, Brewer C, Brice G, Chapman C, Cook J, Davidson R, Donaldson A, Douglas F, Greenhalgh L, Henderson A, Izatt L, Kumar A, Lalloo F, Miedzybrodzka Z, Morrison PJ, Paterson J, Parteous M, Rogers MT, Shanley S, Walker L; Breast Cancer Susceptiblity Collaboration (UK), Eccles D, Evans DG, Renwick A, Seal S, Lord LJ, Asworth A, Reis-Filho JS, Antoniou AC, Rahmann N: Germline mutations in RAD51D confer susceptibility to ovarian cancer. Nat Genet 43: 879-82 (2011)

(69) Mamounas EP, Tang G, Fisher B, Paik S, Shak S, Costantino JP, Watson D, Geyer CE Jr, Wickerham DL, Wolmark N: Association between the 21-gene recurrence score assay and risk of locoregional recurrence in node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer: results from NSABP B-14 and NSABP B-20. J Clin Oncol 28: 1677-83 (2010)

(70) Mann S, Laucirica R, Carlson N, Younes PS, Ali N, Younes A, Li Y, Younes M: Estrogen receptor beta expression in invasive breast cancer. Hum Pathol 32: 113-8 (2001)

(71) McDonnell DP, Goldman ME: RU486 exerts antiestrogenic activities through a novel progesterone receptor A form-mediated mechanism. J Biol Chem 269: 11945-9 (1994)

(72) Meindl A, Hellebrand H, Wiek C, Erven V, Wappenschmidt B, Niederacher D, Freund M, Lichtner P, Hartmann L, Schaal H, Ramser J, Honisch E, Kubisch C, Wichmann HE, Kast K, Deissler H, Engel C, Müller-Myhsok B, Neveling K, Kiechle M, Mathew CG, Schindler D, Schmutzler RK, Hanenberg H: Germline mutations in breast and ovarian cancer pedigrees establish RAD51C as a human cancer susceptiblity gene. Nat Genet 42: 410-4 (2010)

(73) Obr AE, Edwards DP: The biology of progesterone receptor in the normal mammary gland and in breast cancer. Mol Cell Endocrinol 357: 4-17 (2012)

(74) Ohno S, Chow LW, Sato N, Masuda N, Sasano H, Takahashi F, Bando H, Iwata H, Morimoto T, Kamigaki S, Nakayama T, Nakamura S, Kuroi K, Aogi K, Kashiwaba M, Yamashita H, Hisamatsu K, Ito Y, Yamamoto Y, Ueno T, Fakhrejahani E, Yoshida N, Toi M: Randomized trial of preoperative docetaxel with or without capecitabine after 4 cycles of 5-fluorouracil– epirubicin–cyclophosphamide (FEC) in early-stage breast cancer: exploratory analyses identify Ki67 as a predictive biomarker for response to neoadjuvant chemotherapy. Breast Cancer Res Treat 142: 69-80 (2013)

(75) Olivotto IA, Bajdik CD, Ravdin PM, Speers CH, Coldman AJ, Norris BD, Davis GJ, Chia SK, Gelmon KA: Population-based validation of the prognostic model ADJUVANT! for early breast cancer. J Clin Oncol 23: 2716-25 (2005)

(76) Olivotto IA, Truong PT, Speers CH, Bernstein V, Allan SJ, Kelly SJ, Lesperance ML: Time to stop progesterone receptor testing in breast cancer management. J Clin Oncol 22: 1769-70 (2004)

(77) Osborne CK, Schiff R: Estrogen-receptor biology: continuing progress and therapeutic implications. J Clin Oncol 23: 1616-22 (2005)

(78) Pachmann K, Camara O, Kavallaris A, Krauspe S, Malarski N, Gajda M, Kroll T, Jörke C, Hammer U, Altendorf-Hofmann A, Rabenstein C, Pachmann U, Runnebaum I, Höffken K: Monitoring the response of circulating epithelial tumor cells to adjuvant chemotherapy in breast cancer allows detection of patients at risk of early relapse. J Clin Oncol 26: 1208-15 (2008)

(79) Paik S, Tang G, Shak S, Kim C, Baker J, Kim W, Cronin M, Baehner FL, Watson D, Bryant J, Costantino JP, Geyer CE Jr, Wickerham DL, Wolmark N: Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. J Clin Oncol 24: 3726-34 (2006)

(80) Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, Gralow JR, Kaufman PA, Visscher DW, Chen B, Ingle JN, Dakhil SR, Zujewski J, Moreno-Aspitia A, Pisansky TM, Jenkins RB: Sequential versus concurrent trastuzumab in adjuvant chemotherapy for breast cancer. J Clin Oncol 29: 4491-7 (2011)

(81) Pritchard KI, Shepherd LE, O'Malley FP, Andrulis IL, Tu D, Bramwell VH, Levine MN; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group: HER2 and responsiveness of breast cancer to adjuvant chemotherapy. N Engl J Med 354: 2103-11 (2006)

(82) Rack B, Schindlbeck C, Jückstock J, Andergassen U, Hepp P, Zwingers T, Friedl TW, Lorenz R, Tesch H, Fasching PA, Fehm T, Schneeweiss A, Lichtenegger W, Beckmann MW, Friese K, Pantel K, Janni W; SUCCESS Study Group: Circulating tumor cells predict survival in early average-to-high risk breast cancer patients. J Natl Cancer Inst 106: http://jnci.oxfordjournals.org/content/106/5/dju066.full.pdf (11.07.2014)

(83) Rakha EA, El-Sayed ME, Green AR, Paish EC, Powe DG, Gee J, Nicholson RI, Lee AH, Robertson JF, Ellis IO: Biologic and clinical characteristics of breast cancer with single hormone receptor positive phenotype. J Clin Oncol 25: 4772-8 (2007)

(84) Rakha EA, Lee AH, Evans AJ, Menon S, Assad NY, Hodi Z, Macmillan D, Blamey RW, Ellis IO: Tubular carcinoma of the breast: further evidence to support its excellent prognosis. J Clin Oncol 28: 99-104 (2010)

(85) Rastelli F, Crispino S: Factors predictive of response to hormone therapy in breast cancer. Tumori 94: 370-83 (2008)

(86) Robert Koch-Institut (Hrsg) und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID): Krebs in Deutschland 2009/2010. 9. Ausgabe. Berlin 2013. http://www.gekid.de/Doc/krebs_in_deutschland_2009_2010.pdf (14.07.2014)

(87) Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators: Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women’s Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 288: 321-33 (2002)

(88) Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, Holt JA, Wong SG, Keith DE, Levin WJ, Stuart SG, Udove J, Ullrich A: Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. Science 244: 707-12 (1989)

(89) Smith IE, Dowsett M: Aromatase inhibitors in breast cancer. N Engl J Med 348: 2431-42 (2003)

(90) Soerjomataram L, Louwman MW, Ribot JG, Roukema JA, Coebergh JW: An overview of prognostic factors for long-term survivors of breast cancer. Breast Cancer Res Treat 107: 309-30 (2008)

(91) Suzuki R, Ye W, Rylander-Rudqvist T, Saji S, Colditz GA, Wolk A: Alcohol and postmenopausal breast cancer risk defined by estrogen and progesterone receptor status: a prospective cohort study. J Natl Cancer Inst 97: 1601-8 (2005)

(92) Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, Aguilar M, Marubini E: Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. N Engl J Med 347: 1227-32 (2002)

(93) Wallwiener M, Hartkopf AD, Baccelli I, Riethdorf S, Schott S, Pantel K, Marmé F, Sohn C, Trumpp A, Rack B, Aktas B, Solomayer EF, Müller V, Janni W, Schneeweiss A, Fehm TN: The prognostic impact of circulating tumor cells in subtypes of metastatic breast cancer. Breast Cancer Res Treat 137: 503-10 (2013)

(94) Wiedswang G, Borgen E, Kåresen R, Qvist H, Janbu J, Kvalheim G, Nesland JM, Naume B: Isolated tumor cells in bone marrow three years after diagnosis in disease-free breast cancer patients predict unfavorable clinical outcome. Clin Cancer Res 10: 5342-8 (2004)

(95) Wu Y, Zhang D, Kang S: Physical activity and risk of breast cancer: a meta-analysis of prospective studies. Breast Cancer Res Treat 137: 869-82 (2013)

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Molekulare Subtypen des Mammakarzinoms 11

Tabelle 2: Tumoreigenschaften (Tumorgröße (pT), Nodalstatus (pN), Histologie, Grading) der Progesteronrezeptor (PR)-positiven und der Progesteronrezeptor (PR)-negativen Tumore 20

Tabelle 3: Zusammenhang der Ausprägung des Östrogenrezeptors (ER) und des Progesteronrezeptors (PR) 21

Tabelle 4: Angaben zur Häufigkeit der Chemotherapie, der endokrinen Therapie und der Radiatio bei Progesteronrezeptor (PR)-positiven und der Progesteronrezeptor (PR)-negativen Karzinome 22

Tabelle 5: Menopausenstatus der Progesteronrezeptor (PR)-positiven und der Progesteronrezeptor (PR)-negativen Patientinnen 23

Tabelle 6: 5-und10-Jahres-Gesamtüberleben für die prognostischen Faktoren Tumorgröße (T), Nodalstatus (N), Grading, Histologie, Östrogenrezeptor (ER)-Status und Progesteronrezeptor (PR)-Status 24

Tabelle 7: 5-und10-Jahres-fernmetastasenfreies Überleben für die prognostischen Faktoren Tumorgröße (T), Nodalstatus (N), Grading, Histologie, Östrogenrezeptor (ER)-Status und Progesteronrezeptor (PR)-Status 25

Tabelle 8: 5-und10-Jahres-lokalrezidivfreies Überleben für die prognostischen Faktoren Tumorgröße (T), Nodalstatus (N), Grading, Histologie, Östrogenrezeptor (ER)-Status und Progesteronrezeptor (PR)-Status 26

Tabelle 9: Multivariate Analyse des Gesamtüberlebens mit den Faktoren Tumorgröße (T), Nodalstatus (N), Grading, Histologie, Östrogenrezeptor (ER)-Status und Progesteronrezeptor (PR)-Status 28

Tabelle 10: Multivariate Analyse des fernmetastasenfreien Überlebens mit den Faktoren Tumorgröße (T), Nodalstatus (N), Grading, Histologie, Östrogenrezeptor (ER)-Status und Progesteronrezeptor (PR)-Status 29

Tabelle 11: Multivariate Analyse des lokalrezidivfreien Überlebens mit den Faktoren Tumorgröße (T), Nodalstatus (N), Grading, Histologie, Östrogenrezeptor (ER)-Status und Progesteronrezeptor (PR)-Status 30

Tabelle 12: Interaktion des Progesteronrezeptors (PR) mit den anderen prognostischen Faktoren Tumorgröße (T), Nodalstatus (N), Histologie, Grading und Östrogenrezeptorstatus (ER-Status) in Bezug auf das Gesamtüberleben 31

Tabelle 13: Interaktion des Progesteronrezeptors (PR) mit den anderen prognostischen Faktoren Tumorgröße (T), Nodalstatus (N), Histologie, Grading und Östrogenrezeptorstatus (ER-Status) in Bezug auf das fernmetastasenfreie Überleben 33

Tabelle 14: Interaktion des Progesteronrezeptors (PR) mit den anderen prognostischen Faktoren Tumorgröße (T), Nodalstatus (N), Histologie, Grading und Östrogenrezeptorstatus (ER-Status) in Bezug auf das lokalrezidivfreie Überleben 34

Danksagung

Bei Herrn Prof. Dr. Wolfgang Janni, Herrn Prof. Dr. Peter Fasching und Frau PD Dr.Brigitte Rack möchte ich mich herzlich für die Überlassung des Themas bedanken.

Frau Dr. Svjetlana Mohrmann war stets verfügbar. Sie hat mich geduldig unterstützt und immer wieder motiviert, nicht aufzugeben.

Ein besonderer Dank geht an Herrn Prof. Dr. Peter Fasching, der mich vor allem in der Endphase der Arbeit unterstützt hat und durch seine große Erfahrung nochmals wichtigen Input gegeben hat. Er hat mich nochmals auf wichtige Literatur aufmerksam gemacht und geholfen, die Arbeit am Ende zu dem zu machen, was sie jetzt ist.

Herr Prof. Dr. Huober gebührt ein großes Dankeschön für seine Funkion als Doktorvater. Auf seine Unterstützung konnte ich zu jedem Zeitpunkt zählen.

Bei meinen Eltern möchte ich mich herzlich bedanken. Sie haben mich sowohl während des Studiums als auch in der Zeit danach unterstützt und immer hinter mir gestanden.

Lebenslauf

Persönliche Angaben

Name	Jessica Christine Salmen
Geburtsdatum	18.09.1978
Geburtsort	Bochum

Ausbildung

1985 – 1989	Grundschule Neulingschule in Bochum
1989 – 1998	Gymnasium Hildegardisschule in Bochum
1998	Abschluss des Gymnasiums mit Erwerb des deutschen Abiturs und des französischen baccalauréat
1998 – 1999	Praktikum in der Vestischen Kinderklinik Datteln und in der Herzchirurgie des Bergmannsheil in Bochum
1999 – 2001	Ausbildung zur Medizinisch Technischen Assistentin (Bereich Labor) Bergmannsheil Bochum, Abbruch der Ausbildung bei Erhalt des Studienplatzes
2001 – 2007	Studium der Humanmedizin an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
2007	Examen

Berufstätigkeit

07/2007 – 02/2009	Assistenzärztin in der Gynäkologie und Geburtshilfe des Spitalzentrum Oberwallis, Visp, Schweiz
03/2009 – 09/2012	Assistenzärztin in der Frauenklinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Direktor Prof. Dr. W. Janni
10/2012-04/2014	Assistenzärztin an der Universitätsfrauenklinik Ulm, Direktor Prof. Dr. W. Janni
04/2014	Facharztanerkennung für Gynäkologie und Geburtshilfe
04/2014-aktuell	Fachärztin für Gynäkologie und Geburtshilfe an der Universitätsfrauenklinik Ulm