



# Wahrscheinlichkeit einer primären Metastasierung in Abhängigkeit von intrinsischen Subtypen – Eine bevölkerungsbezogene Analyse von Mammakarzinom-Patientinnen

S. Schrodi, R. Eckel, G. Schubert-Fritschle, J. Engel  
Tumorregister München (TRM)

## Einleitung

Ziel dieser Studie war eine Evaluation der Wahrscheinlichkeit einer primären Metastasierung (M1) in Abhängigkeit von den molekularen Subtypen, definiert anhand von Surrogatparametern.

## Methodik

Das Tumorregister München (TRM) als bevölkerungsbezogenes klinisches Krebsregister des Tumorzentrums München dokumentiert nahezu vollständig alle Fälle maligner Tumorerkrankungen, die im Einzugsgebiet behandelt werden. Dieses umfasst ganz Oberbayern sowie Stadt und Landkreis Landshut mit insgesamt 4,7 Mio. Einwohnern.

In die Analyse eingeschlossen wurden **8228 Patientinnen** mit einem invasiven Mammakarzinom, diagnostiziert zwischen 2000 und 2014, mit Angabe zum Subtyp. Die fünf molekularen Subtypen wurden mittels klinisch-pathologischer Surrogatdefinition des St.Gallen Konsensus 2013 gebildet (siehe Abb. 1).

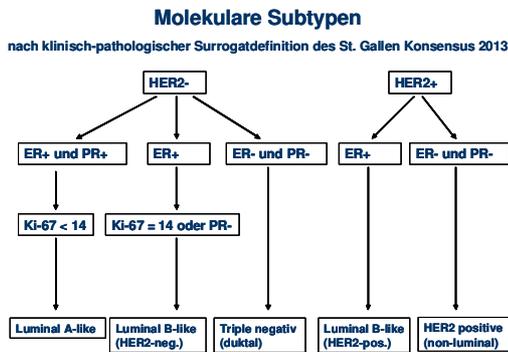


Abb. 1: Klinisch-pathologische Surrogatdefinition des St.Gallen Konsensus 2013

## Ergebnisse

### Molekulare Subtypen und Prognosefaktoren

Tabelle 1 gibt einen Überblick über die Verteilung der Surrogatparameter für die Generierung der molekularen Subtypen. Bei 85% der Patientinnen wurde ein östrogenrezeptorpositives Mammakarzinom (ER+) diagnostiziert, in 78% der Fälle war der Progesteronrezeptor positiv (PR+). Insgesamt waren 85% der Tumoren hormonrezeptorpositiv (ER+ oder PR+). Ein HER2-positives Mammakarzinom fand sich in 16% der Fälle. Bei einem Cut-off von 14% für das Ki-67 Protein waren 36% der Tumoren als Ki-67 niedrig und 64% als Ki-67 hoch einzustufen.

Die Verteilung der molekularen Subtypen sowie der wichtigsten Prognosefaktoren in Abhängigkeit von den molekularen Subtypen finden sich in Tabelle 2. Am häufigsten war mit ca. 43% der Luminal B-like (HER2-) Subtyp, gefolgt vom Luminal A-like Typ (31%). Luminal B-like (HER2+) sowie triple negative Tumoren traten zu etwa 10% auf, am seltensten war der HER2+ (non luminal) Subtyp mit 4%.

Tab. 1: Übersicht über Surrogatparameter für molekulare Subtypen

Mammakarzinom (n=8228)	n	(%)
<b>Östrogenrezeptor Status (ER)</b>		
ER positiv	7030	(85,4)
ER negativ	1198	(14,6)
ER k.A.	0	(0,0)
<b>Progesteronrezeptor Status (PR)</b>		
PR positiv	6388	(77,7)
PR negativ	1838	(22,3)
PR k.A.	2	(0,1)
<b>HER2/neu Status</b>		
HER2 negativ	6928	(84,2)
HER2 positiv	1300	(15,8)
HER2 k.A.	0	(0,0)
<b>Ki-67 Wert</b>		
Ki-67 < 14	2671	(35,9)
Ki-67 ≥ 14	4755	(64,1)
Ki-67 k.A.	782	(9,5)

SD: Standardabweichung k.A.: keine Angabe

Patientinnen mit einem Luminal B-like (HER2+) Tumor waren am Jüngsten (mittleres Alter 61 Jahre), Luminal B-like (HER2-) Patientinnen waren hingegen im Mittel 2 Jahre älter.

Der Anteil nodalpositiver Patientinnen war beim HER2+ (non-luminal) sowie beim Luminal B-like (HER2+) am höchsten mit etwa 33%, während Luminal A-like Tumoren hingegen nur in 24%

der Fälle nodalpositiv waren. Besonders große Unterschiede zwischen den Subtypen waren beim Grading zu finden. Während der Anteil schlecht differenzierter (G3) Tumoren beim Luminal A-like Subtyp bei etwa 3% lag, fanden sich beim HER2+ (non luminal) Subtyp zu 65% G3-Tumoren und bei triple negativen Tumoren sogar zu 73%.

Tab. 2: Prognosefaktoren in Abhängigkeit von molekularen Subtypen

	Luminal A-like %	Luminal B-like (HER2-) %	Luminal B-like (HER2+) %	HER2+ non-luminal %	Triple negativ %	Gesamt %
<b>Alter</b>						
Mittelwert (Std)	62,3 (12,2)	62,9 (13,6)	60,8 (14,4)	62,6 (14,2)	62,2 (15,1)	62,4 (13,5)
< 50 Jahre	446 (17,4)	725 (20,6)	243 (26,0)	73 (20,0)	207 (24,9)	1694 (20,6)
50-69 Jahre	1421 (55,3)	1621 (46,0)	419 (44,8)	169 (46,3)	348 (41,8)	3978 (48,4)
≥ 70 Jahre	704 (27,4)	1178 (33,4)	273 (29,2)	123 (33,7)	278 (33,4)	2556 (31,1)
<b>pT-Kategorie</b>						
pT1	1789 (72,3)	1781 (54,6)	442 (54,0)	141 (46,8)	372 (48,5)	4525 (59,4)
pT2	586 (23,7)	1199 (36,8)	306 (37,4)	125 (41,5)	322 (42,0)	2538 (33,3)
pT3	72 (2,9)	148 (4,5)	33 (4,0)	24 (8,0)	42 (5,5)	319 (4,1)
pT4	26 (1,1)	132 (4,1)	38 (4,6)	11 (3,7)	31 (4,0)	238 (3,1)
<b>pN-Kategorie</b>						
pN0	1821 (73,8)	2007 (61,6)	478 (58,1)	154 (51,2)	500 (56,2)	4960 (65,1)
pN+	589 (23,9)	1175 (36,1)	321 (39,0)	137 (45,5)	242 (31,6)	2464 (32,4)
pNX	58 (2,4)	74 (2,3)	24 (2,9)	10 (3,3)	25 (3,3)	191 (2,5)
<b>Primäre Metastasierung</b>						
M0	2505 (97,4)	3272 (92,9)	841 (90,0)	317 (86,9)	783 (94,0)	7718 (93,8)
M1	66 (2,6)	252 (7,2)	94 (10,1)	48 (13,2)	50 (6,0)	510 (6,2)
<b>Grading</b>						
G1	805 (31,5)	260 (7,2)	27 (2,9)	3 (0,8)	12 (1,4)	1107 (13,6)
G2	1686 (65,9)	2439 (69,7)	487 (6,0)	121 (34,0)	211 (25,4)	4944 (60,5)
G3	69 (2,7)	803 (22,9)	408 (44,3)	232 (65,2)	608 (73,2)	2120 (26,0)
<b>Gesamt</b>	2571 (31,3)	3524 (42,8)	935 (11,4)	365 (4,4)	833 (10,1)	8228 (100,0)

### Prognosefaktoren und primäre Metastasierung

Luminal A-like Tumoren wiesen auch den geringsten Anteil primärer Fernmetastasen (M1) auf (ca. 3%), gefolgt vom Triple negativen Subtyp (6%) und vom Luminal B-like (HER2-) Subtyp. Der höchste M1-Anteil fand sich bei den HER2-positiven Subtypen (Luminal B-like (HER2+) mit 10% und HER2+ (non-luminal) mit 13%.

Wesentlich größere Unterschiede bezüglich des M1-Anteils fanden sich hingegen bei der Tumorgöße (pT-Kategorie) sowie beim Nodalstatus. Während Patientinnen mit einem T1-Tumor nur zu 0,4% primäre Metastasen hatten, waren es bei Patientinnen mit einem T4-Tumor fast 30%. Bei nodalem Befall fanden sich in 6% der Fälle bei Diagnosestellung auch Fernmetastasen. Bei nodal negativer Axilla war die Wahrscheinlichkeit einer Fernmetastasierung hingegen mit 0,6% sehr gering, ebenso wie bei G1-Tumoren mit 0,7% (siehe Tabelle 3).

Auch multivariat zeigte sich, dass die „klassischen“ Prognosefaktoren Tumorgöße und Nodalstatus größere Prädiktoren für die primäre Metastasierung sind als biologische Faktoren. So ist die Wahrscheinlichkeit einer primären Metastasierung bei einem Tumor der Subtypen Luminal B-like (HER2+), Luminal B-like (HER2-) und HER2+ (non-luminal) um das 1,7-fache höher als bei Tumoren des Luminal A-like Subtyps. Wird hingegen anstatt eines pT1 Tumors ein pT4-Tumor diagnostiziert, so ist die Wahrscheinlichkeit, dass bei Diagnosestellung bereits Fernmetastasen vorhanden sind, um das 33-fache höher (siehe Tabelle 4). Im Vergleich zu nodalnegativen Patientinnen haben Patientinnen mit axillärem Lymphknotenbefall ein 4-fach höheres Risiko einer primären Metastasierung.

## Schlussfolgerung

Tumorgöße und Nodalstatus sind nach wie vor wichtige Faktoren für die Vorhersage einer primären Metastasierung. Bei pT1 Tumoren, nodal negativer Axilla (N0) sowie bei guter Zellendifferenzierung (G1) ist die Wahrscheinlichkeit einer primären Fernmetastasierung sehr gering.

Tab. 3: Primäre Metastasierung in Abhängigkeit von Prognosefaktoren

	alle Fälle (n=8228) n (%)	davon M1 (n=510) n (%)
<b>pT Kategorie</b>		
pT1	4525 (59,4)	19 (0,4)
pT2	2538 (33,3)	84 (3,3)
pT3	319 (4,2)	27 (8,5)
pT4	238 (3,1)	65 (27,3)
<b>pN Kategorie</b>		
pN0	4960 (65,1)	29 (0,6)
pN+	2464 (32,4)	141 (5,7)
pNX	191 (2,5)	25 (13,1)
<b>Grading (G)</b>		
G1	1107 (13,6)	8 (0,7)
G2	4944 (60,5)	742 (2,9)
G3	2120 (26,0)	166 (7,8)
<b>Molekularer Subtyp</b>		
Luminal A-like	2571 (31,3)	66 (2,6)
Luminal B-like (HER2-)	3524 (42,8)	252 (7,2)
Luminal B-like (HER2+)	935 (11,4)	94 (10,1)
HER2+ (non-luminal)	365 (4,4)	48 (13,2)
Triple negativ	833 (10,1)	50 (6,0)

Tab. 4: Multivariate logistische Regression mit Zielvariable M1

	n = 8228	Odds ratio (95%-KI)	p-Wert
<b>Alter</b>			< 0,0001
< 50 Jahre		Referenz	
50-69 Jahre		2,26 (1,57-3,23)	
≥ 70 Jahre		1,63 (1,15-2,32)	
<b>pT Kategorie</b>			< 0,001
pT1		Referenz	
pT2		5,05 (3,01-8,46)	
pT3		10,01 (5,33-8,80)	
pT4		32,63 (18,28-58,25)	
pTX/k.A.		30,49 (13,48-68,99)	
<b>pN Kategorie</b>			< 0,001
pN0		Referenz	
pN+		4,24 (2,77-6,50)	
pNX		9,53 (5,15-17,64)	
k.A.		16,87 (7,72-36,85)	
<b>Grading (G)</b>			0,0188
G1		Referenz	
G2		1,56 (0,83-2,91)	
G3		1,95 (1,01-3,75)	
<b>Molekularer Subtyp</b>			0,0085
Luminal A-like		Referenz	
Luminal B-like (HER2-)		1,72 (1,23-2,42)	
Luminal B-like (HER2+)		1,71 (1,12-2,60)	
HER2+ (non-luminal)		1,69 (1,01-2,81)	
Triple negativ		1,15 (0,70-1,87)	

KI = Konfidenzintervall