Basaler und myoepithelialer Phänotyp des invasiven Mammakarzinoms

Prognostischer Faktor in der palliativen Situation?

Der Krankheitsverlauf beim metastasierten Mammakarzinom ist schwer vorhersehbar. Die berichteten Überlebenszeiten liegen zwischen wenigen Wochen bis zu vielen Jahren [1]. Als negative prognostische Faktoren für die Überlebenszeit nach der ersten Metastase gelten:

- Patientenalter über 50 Jahre [2],
- krankheitsfreies Intervall unter 24 Monate [2, 3, 9, 12, 20],
- positiver Lymphknotenstatus [3, 9, 12, 20] sowie
- multiple und viszerale Metastasen [2, 9, 12, 20, 27].

Eigenschaften des Primärtumors können zur Abschätzung der Prognose herangezogen werden. Negative Prognosefaktoren sind:

- Duktale Histologie [9],
- Tumoren $\geq T_3$ [9],
- schlechte Differenzierung [9],
- negativer Hormonrezeptorstatus [2, 3, 9, 12, 27] und
- positiver HER-2/*neu*-Status [2]

Unsere Untersuchung beschäftigte sich mit der Frage, welche Aussagen mittels der immunhistochemischen Bestimmung basaler bzw. myoepithelialer Marker über die voraussichtliche Überlebenszeit von Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom getroffen werden können. Die Therapiemöglichkeiten der Tumoren

vom basalen und myoepithelialen Subtyp sind bei meist negativem Hormonrezeptor und HER-2/*neu*-Status beschränkt, da die Option einer gezielten antihormonellen oder immunologischen Therapie mit Trastuzumab nicht besteht [6]. Zur längerfristigen Stabilisierung der Erkrankung besteht so nur die Möglichkeit einer zytostatischen Chemotherapie [8].

Methoden

Patientenkollektiv und klinische Daten

Unser Untersuchungsgut bestand aus primär formalinfixiertem und in Paraffin eingebettetem Archivmaterial der Primärtumoren von 244 Patientinnen mit bekanntem metastasierten Mammakarzinom. Alle Patientinnen hatten an der Frauenklinik der LMU München-Großhadern zwischen 1991 und 2005 eine palliative Chemotherapie wegen eines metastasierten Mammakarzinoms erhalten. Die verwendeten Therapieschemata sind ein Abbild der Entwicklung der Therapiemöglichkeiten der letzten Jahre und somit sehr heterogen.

Die Tumorklassifikation erfolgte gemäß den Kriterien der WHO [24]. Das Tumor-Grading wurde nach der Einteilung von Elston u. Ellis [5] durchgeführt. Die Angaben zum HER-2/*neu*-Sta-

tus stammten aus einem institutsinternen Register des pathologischen Instituts der LMU München. Dabei war in 139 Fällen der HER-2/*neu*-Status mittels Fluoreszenz-*in-situ*-Hybridisierung und in 104 Fällen immunhistochemisch bestimmt worden. Positiver HER-2/*neu*-Status war dabei definiert als schwache oder hohe Amplifikation des HER-2/*neu*-Gens oder als ein Score 3+ im immunhistochemischen Hercep-Test® (starke Anfärbung der kompletten Zellmembran in >10% der Tumorzellen) gemäß den Kriterien von Pauletti et al. [17]. Die klinischen Daten entstammten einem Register der Frauenklinik der LMU München und wurden freundlicherweise von Herrn Dr. Kahlert zur Verfügung gestellt. Eine Übersicht über Charakteristika der untersuchten Fälle findet sich in **Tab. 1**.

Immunhistochemie

Von den Paraffinblöcken wurden etwa 2 µm dicke Schnitte angefertigt und auf Objektträger aufgezogen. Vorbehandlung in der Mikrowelle bei 600 W. Die immunhistochemische Färbung wurde

D. Mayr und J. Diebold sind gleichwertig beteiligt. Teile dieser Arbeit entstanden im Rahmen der Dissertation von Herrn P. Mainka an der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München (in Vorbereitung).

Tab. 1 Klinische Daten des Patientenkollektivs^a

	Patienten [n=244]	Mediane Überlebenszeit [Monate]; p-Wert
<i>Patientenalter bei erster Metastase</i>		
>50 Jahre	169 (69,3%)	23,6; p=0,672
<50 Jahre	75 (30,7%)	24,5
<i>Tumortyp</i>		
duktal, nicht näher spezifiziert	220 (90,2%)	22,7; p=0,405
lobulär	21 (8,6%)	33,1
lobulär-duktal gemischt	2 (0,8%)	
muzinös	1 (0,4%)	
<i>pT-Stadium</i>		
pT1	42 (17,2%)	20,7; p=0,128
pT2	99 (40,6%)	27,9
pT3	32 (13,1%)	32,4
pT4	57 (23,4%)	22,1
pT unbekannt	14 (5,7%)	
<i>Grading</i>		
Grad 3	137 (56,1%)	22,1; p=0,034
Grad 1 oder 2	107 (43,9%)	25,6
<i>Nodalstatus</i>		
positiv	182 (74,6%)	23,1; p=0,005
negativ	33 (13,5%)	36,0
unbekannt	29 (11,9%)	
<i>Erste Metastase(n)</i>		
viszeral u./o. ZNS	142 (58,2%)	21,1; p=0,048
nichtviszeral u./o. ZNS	102 (41,8%)	28,1
<i>Hormonrezeptorstatus</i>		
positiv	140 (57,4%)	27,6; p=0,005
negativ	104 (42,6%)	17,5
<i>HER-2/neu-Status</i>		
positiv	64 (26,2%)	21,8; p=0,414
negativ	179 (73,4%)	25,3
kein Material	1 (0,4%)	
<i>Metastasenfreies Intervall</i>		
primär metastasiert	101 (41,4%)	28,1; p=0,147
<24 Monate	59 (24,2%)	18,2
>24 Monate	84 (34,4%)	23,0
<i>Beginn der palliativen Chemotherapie</i>		
1991–1995	70 (28,7%)	16,4; p=0,001
1996–1999	95 (38,9%)	23,8
2000–2005	79 (32,4%)	30,7

^a Klinische und pathologische Parameter der untersuchten Fälle, mediane Überlebenszeit ab erster Metastase in Monaten und p-Wert des Log-Rang-Tests der univariaten Überlebensanalyse.

mit dem i6000™ Autostainer der Fa. Bio-genex vorgenommen. Inaktivierung endogener Peroxidasen 10 min in 7,5% H₂O₂ (nicht vor Verwendung der APAAP-Methode). 10 min Protein-Blockierungsreagenz Fa. Dako # X0909 (nicht vor Verwendung der APAAP-Methode). Die Inkubationszeit des Primärantikörpers betrug 60 min.

Wir bestimmten den Status der Tumoren für Zytokeratin (CK) 5/6, CK14, p63, „α-Smooth Muscle Actin“ (α-SMA), Östrogenrezeptor (ER)-α und Progesteronrezeptor (PR)-α. Die Auswertung erfolgte lichtmikroskopisch. Die Fälle wurde als positiv für CK5/6, CK14, und α-SMA gewertet, wenn mindestens 10% der Tumorzellen zytoplasmatische Immunreaktivität

zeigten, sowie positiv für p63, ER-α und PR-α, wenn mindestens 10% der Tumorzellen nukleäre Immunreaktivität zeigten. Als Hormonrezeptor-positiv galten Fälle bei positivem ER-α- und/oder PR-α-Status. Eine Zusammenfassung der verwendeten Methoden und Materialien findet sich in **Tab. 2**.

Statistik

Alle Daten wurden mittels SPSS-Software Version 15.0 dokumentiert und ausgewertet. Die Überlebensdaten wurden nach kompletter Auswertung hinzugefügt. Korrelationen zwischen Variablen wurden mit Kreuztabellen, das Signifikanzniveau mit dem Chi-Quadrat-Test ermittelt. Zur univariaten Analyse zensierter Überlebensdaten diente das Kaplan-Meier-Verfahren, der Gruppenvergleich geschah mit dem Log-Rang-Test. Die multivariate Ereignisdatenanalyse wurde mit der Methode nach Cox durchgeführt. Als statistisch signifikant wurde jeweils $p < 0,05$ gewertet.

Ergebnisse

Krankheitsverlauf

Der Krankheitsverlauf konnte bei 220 Patientinnen bis zum Tod verfolgt werden. Neun Patientinnen schieden vor dem Ende der Beobachtungszeit aus, waren also „lost to follow up“. Die Dauer der Beobachtungszeit lag zwischen 5 Tagen und 151,9 Monaten. Am Ende der individuellen Beobachtungszeit (letzte Datenerhebung 01.07.2007) lebten 15 Patientinnen. Die mediane Überlebenszeit für die Gesamtgruppe betrug 23,8 Monate (95%-Konfidenzintervall/CI: 20,3–27,3).

Metachrone und synchrone kontralaterale Mammakarzinome, Lokalrezidive und Zweitmalignome

Bei 20 Patientinnen (4,2%) entstand im Zeitverlauf ein zweiter Primärtumor in der kontralateralen Brust (metachrones Mammakarzinom, Abstand zur Erstdiagnose der kontralateralen Brust mehr als 2 Monate). Sieben davon (35,0%) traten vor der ersten Fernmetastase, 3 (15,0%) synchron mit der Fernmetastase und 13

(50,0%) nach der ersten Fernmetastase auf. Von 14 Patientinnen waren Gewebeproben von beiden Tumoren bei bilateralem, synchronem Mammakarzinom vorhanden; in diesen Fällen wurden beide Tumoren untersucht. Der Tumor mit der höchsten UICC-Kategorie ging in die Auswertung ein. Lokalrezidive waren 61-mal (12,8%) beobachtet worden. Diese traten 18-mal (29,5%) vor der ersten Fernmetastase, 23-mal (37,7%) zeitgleich mit der Fernmetastase und 20-mal (32,8%) nach der ersten Fernmetastase auf. Frühere Malignome waren bei 9 Patientinnen (3,7%) bekannt, im Verlauf trat 7-mal (2,9%) ein Zweitkarzinom auf.

Immunhistochemische Untersuchung

Der Status von CK5/6, CK14, p63, α -SMA, ER- α und PR- α konnte für alle Fälle bestimmt werden. Die Immunreaktivität für p63 war insgesamt spärlich und fleckförmig über die Präparate verteilt. Bei CK5/6, CK14 und α -SMA wurde ein heterogenes Expressionsmuster beobachtet, Areale mit starker Immunreaktivität lagen oft unmittelbar benachbart neben Arealen mit schwacher oder negativer Immunreaktivität.

69 Fälle (28,3%) waren positiv für CK5/6. Etwa ein Viertel dieser Fälle ($n=18$, 7,4%) war zusätzlich positiv für CK14, ein Fall zeigte Immunreaktivität für CK14 ohne Nachweis von CK5/6. Die myoepithelialen Marker α -SMA ($n=11$, 4,5%) und p63 ($n=10$, 4,1%) waren in nur einem Fall koexprimiert. Die myoepithelialen Fälle bildeten eine Schnittmenge mit den Fällen vom basalen Typ, 7 Fälle waren positiv für myoepitheliale und nicht gleichzeitig für basale Marker. 125 Fälle (51,2%) waren positiv für ER, 94 (38,5%) positiv für PR. Als Hormonrezeptor- (HR-)positiv (ER und/oder PR positiv) wurden 140 (57,4%) Tumoren klassifiziert.

Myoepithelialer Phänotyp

Bei den 20 Tumoren vom myoepithelialen Phänotyp (MP) handelte es sich ausschließlich um duktales Karzinom mit deutlicher Häufung von Tumoren histologischen Grades 3 (75%; $p=0,06$) und signifikanter Assoziation zu negativem HR-

Zusammenfassung · Abstract

Pathologe 2008 · [Suppl 2] 29:363–369 DOI 10.1007/s00292-008-1032-0
© Springer Medizin Verlag 2008

P. Mainka · S. Kahlert · T. Kirchner · D. Mayr · J. Diebold

Basaler und myoepithelialer Phänotyp des invasiven Mammakarzinoms. Prognostischer Faktor in der palliativen Situation?

Zusammenfassung

Ziele. Die vorliegende Arbeit beschäftigte sich mit der prognostischen Bedeutung des basalen (BP) und myoepithelialen (MP) Phänotyps des Mammakarzinoms in der palliativen Situation.

Methoden. Von 244 Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom wurde an Paraffinmaterial der Primärtumoren die Immunreaktivität von CK5/6, CK14, α -SMA, p63, ER und PR ermittelt. BP war definiert als positiv für CK5/6 und/oder CK14, MP als positiv für α -SMA und/oder p63.

Ergebnisse. 28,7% der Tumoren wurden als BP, 8,2% als MP klassifiziert. Die univariate Analyse zeigte eine signifikant kürzere Überlebenszeit nach der ersten Metastase (OASM) für BP ($p=0,025$), nicht aber für MP ($p=0,094$). Bei CK5/6- und CK14-doppelt-po-

sitiven Tumoren (7,4%) war das OASM zusätzlich verkürzt. Diese Subgruppe, nicht aber BP oder MP, zeigte sich in einer Multivariationsanalyse unter dem Einfluss etablierter Prognosefaktoren als unabhängiger negativer Prognosefaktor.

Schlussfolgerung. Die Assoziation von BP und MP mit verkürztem OASM ist nicht unabhängig von etablierten Prognosefaktoren. CK5/6- und CK14-doppelt-positive Tumoren könnten eine Subgruppe des BP mit besonders ungünstiger Prognose darstellen.

Schlüsselwörter

Mammakarzinom · Basaler Phänotyp · Myoepithelialer Phänotyp · Palliative Therapie · Überleben nach Metastase

Basal and myoepithelial phenotype of metastatic mammary carcinomas. A prognostic factor in the palliative situation?

Abstract

Aims. The aim of the present study was to evaluate the prognostic impact of basal and myoepithelial phenotype in breast carcinomas (BBC and MBC) in the palliative situation.

Methods. Paraffin-embedded material from 244 primary breast carcinomas of patients with subsequent metastatic disease was stained immunohistochemically for CK 5/6, CK14, smooth-muscle actin, p63, estrogen receptor and progesterone receptor. BBC was defined as positive for CK5/6 and/or CK14 and MBC as positive for SMA and/or p63. Clinical and pathological data were available for all patients and follow-up data for 96.3% (range 5 days–151 months).

Results. Until the end of the follow-up period 90.2% of patients died and 6.1% are still alive. Of the tumours 28.7% could be classified as BBC and 8.2% as MBC. Kaplan Meier analysis revealed a trend for reduced survival after first diagnosis of metastasis (OASM) for BBC and MBC. Differences in survival were

significant for BBC (log-rank = 5.0; $p=0.025$), but not for MBC. CK5/6+ and CK14+ double positive tumours ($n=18$; 7.4%) were identified as a subgroup of BBC associated with reduced OASM (log-rank = 8.6; $p=0.003$). This subgroup, but not BBC or MBC was an independent negative prognostic factor in a multivariate analysis including age, typing, tumour size, grading, axillary nodes, HR, Her2/neu, site of first metastasis and disease-free interval.

Conclusion. The association of BBC and MBC with reduced OASM in metastatic breast carcinomas is not independent from established prognostic factors. CK5/6+ CK14+ double positive tumours may be a subgroup of BBC with particularly unfavourable outcome.

Keywords

Breast cancer · Survival after metastasis · Basal phenotype · Palliative therapy · Myoepithelial phenotype

Abb. 1 ◀ Kaplan-Meier-Analyse des Überlebens ab der ersten Metastase für **a** myoepitheliale, **b** basale, **c** CK5/6- und CK14-doppelt-positive Phänotyp. X-Achse: Überleben ab erster Metastase in Monaten; Y-Achse: Überlebensrate; p-Wert des Log-Rang-Tests

Status (75%; $p=0,002$). Bezüglich weiterer Prognosefaktoren unterschieden sich Tumoren vom MP nicht signifikant von der Gesamtgruppe (■ Tab. 3).

Die mediane Überlebenszeit ab der ersten Metastase betrug 13,9 Monate (95%-CI: 4,9–23,0). Trotz der Tendenz zu kürzerem Überleben erreichte der Log-Rang-Test auf Unterschiede der Überlebensverteilungen (■ Abb. 1 a) zwischen myoepithelialen und nichtmyoepithelialen Tumoren keine statistische Signifikanz ($p=0,096$).

Basaler Phänotyp

Bei den 70 Tumoren vom basalen Phänotyp (BP) handelte es sich bis auf einen Fall eines lobulären Karzinoms um duktales Karzinome. Die Tumoren in dieser Gruppe waren signifikant häufiger

(72,9%; $p=0,000$) als in der Gesamtgruppe Grad 3 und HR-negativ (84,3%, $p=0,000$). Bezüglich weiterer Prognosefaktoren fanden sich keine signifikanten Unterschiede (■ Tab. 3). Die mediane Überlebenszeit nach der ersten Metastase betrug 16,6 Monate (95%-CI: 7,9–25,3). Die Überlebensverteilungen für Tumoren vom basalen und nichtbasalen Phänotyp (■ Abb. 1 b) unterschieden sich im Log-Rang-Test signifikant voneinander mit $p=0,025$. Trotz der insgesamt ungünstigen Prognose beinhaltete die Gruppe der Tumoren vom BP einige Langzeitüberlebende.

Koexpression von CK5/6 und CK14

In 18 Tumoren waren die basalen Zytokeratine CK5/6 und CK14 koexprimiert. Bei diesen Tumoren handelte es sich um duktales Karzinome mit signifikanter Häufung

von schlecht differenzierten ($p=0,014$) und HR-negativen Tumoren ($p=0,000$). Bezüglich weiterer Prognosefaktoren fanden sich keine signifikanten Unterschiede (■ Tab. 3). Die mediane Überlebenszeit nach der ersten Metastase betrug lediglich 9,4 Monate (95%-CI: 0,0–18,9). In der Kaplan-Meier-Analyse (■ Abb. 1 c) zeigte sich der doppel-positive Phänotyp mit verkürzter Überlebenszeit, der Log-Rang-Test war signifikant mit $p=0,003$.

Multivarianzanalyse

Um den Einfluss etablierter Prognosefaktoren auf die Überlebenszeiten des myoepithelialen, basalen und doppel-positiven Phänotyps zu berücksichtigen, führten wir eine Regressionsanalyse nach Cox zusammen mit Variablen durch, welche in der Literatur als Prognosefaktoren für

das Überleben ab der ersten Metastase beschrieben worden waren:

- histopathologische Klassifikation,
- Tumorgrading,
- Nodalstatus,
- lokale Tumorausdehnung,
- HR-Status,
- HER2/*neu*-Status,
- Lokalisation der ersten Metastase,
- Patientenalter und
- Dauer des metastasenfreien Intervalls.

Der Beginn der palliativen Chemotherapie wurde 3 Zeitintervallen zugeordnet. Als signifikante Risikofaktoren für kürzeres Überleben nach erster Metastase zeigten sich, nach schrittweisem Ausschluss nichtsignifikanter Kovariablen (bei $p > 0,1$):

- positiver Nodalstatus,
- negativer HR-Status,
- CK5/6- und CK14-doppelt-positiver Phänotyp,
- Start der palliativen Chemotherapie zwischen 1991 und 1995 sowie
- die Metastasierung nach einem krankheitsfreien Intervall (■ **Tab. 4**).

Diskussion

Mittels Genexpressionsanalysen von Mammakarzinomen werden 5 Subtypen unterschieden [18, 22]:

- luminal A,
- luminal B,
- HER2-Subtyp,
- „Normal-like-Subtyp“ und
- „Basal-like-Subtyp“.

Die Bedeutung des Basal-like-Subtyps als negativer prognostischer Marker wird in zahlreichen Studien belegt [4, 13, 15, 16, 21, 23, 25, 26]. Nicht immer jedoch ist die prognostische Bedeutung des Basal-like-Subtyps von etablierten Prognosefaktoren unabhängig [10, 11, 19]. Die Frage, auf welche Art und Weise der Basal-like-Subtyp immunhistochemisch detektiert werden soll, ist momentan noch ungeklärt. Als Surrogatmarker werden eine Vielzahl von Markern und deren Kombinationen vorgeschlagen. Zusätzlich werden unterschiedliche „Cut-off-Werte“ verwendet, ab denen ein Fall als positiv zu gelten hat [6].

Tab. 2 Verwendete Antikörper und immunhistochemische Methoden

Verwendeter Primärantikörper	Verdünnung des Primärantikörpers (in „antibody diluent“)	Vorbehandlung Mikrowelle 600 W	Brückenantikörper
<i>α-SMA (α-Smooth Muscle Actin)</i> „Anti human muscle actin“ (Fa. Dako; Klon HHF35) Monoklonal IgG1	1:200	Keine	LSAB
<i>CK14 (Zytokeratin 14)</i> Anti Cytokeratin 14 (Fa. Serotec; Klon LL02) Monoklonal Maus IgG3	1:150	30 min in TRS 6	Polymerkonjugat
<i>CK5/6 (Zytokeratin 5/6)</i> Anti Cytokeratin 5&6 (Fa. Zymed; Klon D5/16B4) Monoklonal Maus IgG1	1:150	30 min in Protex II	APAAP
<i>p63</i> Anti p63 (Fa. Biocare; Klon BC4A4) Monoklonal Maus IgG2a	1:120	30 min in TRS 6	LSAB
<i>ER-α (Östrogenrezeptor-α)</i> Anti-Östrogenrezeptor-α (Fa. Novocastra; Klon 6F11) Monoklonal Maus IgG1	1:80	30 min in TUF	LSAB
<i>PR-α (Progesteronrezeptor-α)</i> Anti-Progesteronrezeptor-α (Fa. Novocastra; Klon 1A6) Monoklonal Maus IgG1	1:100	30 min in TUF	LSAB

TRS 6 „target retrieval solution“ (Fa. Dako; Citratpuffer pH 6,0); Protex II Pro Taqs II Antigen-Enhancer (Fa. BIO-CYC; TRIS/HCl Puffer pH 9,5); TUF „target unmasking fluid“ (Fa. PanPath); Polymerkonjugat Polymerkonjugat Methode Envision™ (Fa. Dako); APAAP Alkalische-Phosphatase-Anti-Alkalische-Phosphatase-Methode (APAAP-REAL Link und APAAP-Real Immunkomplex; Fa. Dako); LSAB „Labelled-Strept-Avidin-Biotin-Methode“ (LSAB Link und LSAB Komplex; Fa. Dako; antibody diluent Fa. Dako).

In dem von uns untersuchten Kollektiv sind 28,7% der Tumoren positiv für die basalen Zytokeratine CK5/6 und/oder CK14 (basaler Phänotyp/BP) und 8,2% für die myoepithelialen Marker α -SMA und/oder p63 (myoepithelialer Phänotyp/MP). Die Tumoren beider Gruppen sind überwiegend Grad 3 und HR-negativ. Die Überlebensanalyse zeigt, dass der immunhistochemische Nachweis basaler Zytokeratine und myoepithelialer Marker in der palliativen Situation einen ungünstigen Krankheitsverlauf anzeigt. Die prognostische Bedeutung des BP ist dadurch eingeschränkt, dass in dieser Gruppe auch Fälle mit besonders langem Krankheitsverlauf enthalten sind. In der Multivarianzanalyse zeigen sich weder der BP noch der MP als unabhängige Prognosefaktoren.

Mammakarzinome, die eine Koexpression von CK5/6 und CK14 ($n=18$, doppelt-positiver Phänotyp) zeigen, könnten eine Subgruppe des BP mit besonders ungüns-

tiger Prognose bilden, wobei nahezu dieselben Tumoren bei ausschließlicher Verwendung eines Antikörpers gegen CK14 detektiert worden wären. Diese Gruppe zeigt sich in einer Multivarianzanalyse, unter dem Einfluss etablierter Risikofaktoren, als unabhängiger Prognosefaktor für kürzeres Überleben. Diese zumeist HR-negativen und HER2/*neu*-negativen Tumoren ermöglichen keine gezielte Therapie. Der Nutzen der palliativen Chemotherapie bezüglich der Überlebenszeit erscheint begrenzt.

Unsere Ergebnisse werden durch 2 aktuelle Veröffentlichungen unterstützt: Bei Fulford [7] sind CK14-positive Grad-3-duktales-Mammakarzinome mit verkürzter Überlebenszeit ab der ersten Metastase assoziiert. Bei Luck [14] ist der BP (CK5/6- und/oder CK14-positiv) in einer Multivarianzanalyse (unter dem Einfluss von Grading, HR-Status, Metastasenlokalisation und krankheitsfreiem In-

Tab. 3 Klinisch-pathologische Daten des Patientenkollektivs^a

	Myoepithelial (MP) [n=20]	Basal (BP) [n=70]	Doppelt [n=18]
<i>Patientenalter</i>			
>50 Jahre	15 (75%); p=0,382	47 (67,1%); p=0,379	10 (55,6%); p=0,148
<50 Jahre	5 (25%)	23 (32,9%)	8 (44,4%)
<i>Tumortyp</i>			
duktal	20 (100%); p=0,115	69 (98,6%); p=0,127	18 (100%); p=0,144
andere		1 (1,4%)	
<i>pT-Stadium</i>			
pT1	4 (20%); p=n.d.	7 (10%); p= n.d.	; p= n.d.
pT2	10 (50%)	34 (48,6%)	10 (55,6%)
pT3	3 (15%)	10 (14,3%)	2 (11,1%)
pT4	3 (15%)	15 (21,4%)	6 (33,3%)
pTX		4 (5,7%)	
<i>Grading</i>			
Grad 3	15 (75%); p=0,065	51 (72,9%); p=0,001	16 (88,9%); p=0,002
Grad 1 oder 2	5 (25%)	19 (27,1%)	2 (11,1%)
<i>Nodalstatus</i>			
N+	16 (80%); p=n.d.	51 (72,9%); p=0,817	15 (83,3%); p=n.d.
N0	3 (15%)	11 (15,7%)	2 (11,1%)
NX	1 (5%)	8 (11,4%)	1 (5,6%)
<i>Erste Metastase(n)</i>			
Viszeral und/oder ZNS	9 (45%); p=0,156	42 (60%); p=0,414	10 (55,6%); p=0,500
Nichtviszeral und/oder ZNS	11 (55%)	28 (40%)	8 (44,4%)
<i>Hormonrezeptorstatus</i>			
Positiv	5 (25%); p=0,002	11 (15,7%); p=0,000	2 (11,1%); p=0,001
negativ	15 (75%)	59 (84,3%)	16 (88,9%)
<i>HER-2/neu Status</i>			
positiv	7 (35%); p=0,251	21 (30%); p=0,252	2 (11,1%); p=0,101
negativ	13 (65%)	49 (70%)	16 (88,9%)
kein Material			
<i>Metastasenfreies Intervall</i>			
primär metastasiert	6 (30%); p=0,553	25 (35,7%); p=0,065	4 (22,2%); p=0,081
<24 Monate	6 (30%)	24 (34,3%)	8 (44,4%)
>24 Monate	8 (40%)	21 (30%)	6 (33,3%)
<i>Beginn der palliativen Chemotherapie</i>			
1991–1995	2 (10%); p=0,155	24 (34,3%); p=0,440	7 (38,9%); p=0,516
1996–1995	10 (50%)	24 (34,3%)	7 (38,9%)
2000–2005	8 (40%)	22 (31,4%)	4 (22,2%)

^a In Korrelation zu myoepitheliale, basalem und CK5/6- und CK14-doppelt-positivem Phänotyp, absolute und relative Werte.

p-Wert des Chi-Quadrat-Tests, n.d. Chi-Quadrat-Test nicht durchgeführt.

Tab. 4 Ergebnisse der Cox-Regressionsanalyse

	Signi- fikanz	Exp(B)	95%- Konfidenz- intervall für Exp(B)
Nodal- positiv vs. nodal- negativ	0,000	2,756 1,0	1,747– 4,349
HR-negativ vs. HR-po- sitiv	0,023	1,472 1,0	1,056– 2,051
CK5/6- und CK14-dop- pelt-positiv vs. CK5/6- und CK14- doppelt- negativ	0,032	1,830 1,0	1,055– 3,174
1991–1995 vs. 2000– 2005	0,000	2,333 1,0	1,589– 3,425
<24 Monate vs. primär metasta- siert	0,049	1,508 1,0	1,002– 2,270
>24 Monate vs. primär metasta- siert	0,003	1,713 1,0	1,204– 2,435

Exp(B) Relatives Risiko.

Korrespondenzadresse

P. Mainka

Pathologisches Institut der LMU München
Thalkirchner Str. 36, 80337 München
p.mainka@yahoo.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Cha CH, Kennedy GD, Niederhuber JE (1999) Metastatic breast cancer. Surg Clin N Am 79: 1117–1143
2. Chang J, Clark GM, Allred DC et al. (2003) Survival of patients with metastatic breast carcinoma: importance of prognostic markers of the primary tumor. Cancer 97: 545–553
3. Clark GM, Sledge GW Jr, Osborne CK, McGuire WL (1987) Survival from first recurrence: relative importance of prognostic factors in 1,015 breast cancer patients. J Clin Oncol 5: 55–61
4. Dairkee SH, Mayall BH, Smith HS, Hackett AJ (1987) Monoclonal marker that predicts early recurrence of breast cancer. Lancet 1(8531): 514
5. Elston CW, Ellis IO (1992) Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. Histopathology 19: 403–410

tervall) ein unabhängiger, negativer Prognosefaktor für die Überlebenszeit nach der ersten Metastase. Die in der vorliegenden Untersuchung beobachteten verschiedenen Ergebnisse der Überlebensanalysen je nach verwendetem basalen Zy-

tokeratin (CK5/6 oder CK14) belegen die Schwierigkeiten einer Vereinheitlichung der immunhistochemischen Definition des Basal-like-Subtyps.

6. Fadare O, Tavassoli FA (2007) The phenotypic spectrum of basal-like breast cancers: a critical appraisal. *Adv Anat Pathol* 14: 358–373
7. Fulford LG, Reis-Filho JS, Ryder K et al. (2007) Basal-like grade III invasive ductal carcinoma of the breast: patterns of metastasis and long-term survival. *Breast Cancer Res* 9: R4
8. Heinemann V, Artmann A, Beinert T et al. (2005) In: Sauer Hansjörg Mammakarzinom, 10. Aufl. Zuckschwerdt, München Wien New York
9. Jimeno A, Amador ML, González-Cortijo L et al. (2004) Initially metastatic breast carcinoma has a distinct disease pattern but an equivalent outcome compared with recurrent metastatic breast carcinoma. *Cancer* 100: 1833–1842
10. Jumppanen M, Gruvberger-Saal S, Kauraniemi P et al. (2007) Basal-like phenotype is not associated with patient survival in estrogen-receptor-negative breast cancers. *Breast Cancer Res* 9: R16
11. Kim M-J, Ro JY, Ahn S-H et al. (2006) Clinicopathologic significance of the basal-like subtype of breast cancer: a comparison with hormone receptor and Her2/neu-overexpressing phenotypes. *Hum Pathol* 37: 1217–1226
12. Koenders PG, Beex LV, Kloppenborg PW et al. (1992) Human breast cancer: survival from first metastasis. *Breast Cancer Res Treat* 21: 173–180
13. Laakso M, Tanner M, Nilsson J et al. (2006) Basoluminal carcinoma: a new biologically and prognostically distinct entity between basal and luminal breast cancer. *Clin Cancer Res* 12: 4185–4191
14. Luck AA, Evans AJ, Green AR et al. (2008) The influence of Basal phenotype on the metastatic pattern of breast cancer. *Clin Oncol* 20: 40–45
15. Malzahn K, Mitze M, Thoenes M, Moll R (1998) Biological and prognostic significance of stratified epithelial cytokeratins in infiltrating ductal breast carcinomas. *Virch Arch* 433: 119–129
16. Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K et al. (2004) Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res* 10: 5367–5374
17. Pauletti G, Dandekar S, Rong H et al. (2000) Assessment of methods for tissue-based detection of the HER-2/neu alteration in human breast cancer: a direct comparison of fluorescence in situ hybridization and immunohistochemistry. *J Clin Oncol* 18: 3651–3664
18. Perou CM, Sørli T, Eisen MB et al. (2000) Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 406: 747–752
19. Potemski P, Kusinska R, Watala C et al. (2006) Prognostic relevance of basal cytokeratin expression in operable breast cancer. *Oncology* 69: 478–485
20. Rack B, Janni W, Gerber B et al. (2003) Patients with recurrent breast cancer: does the primary axillary lymph node status predict more aggressive tumor progression? *Breast Cancer Res Treat* 82: 83–92
21. Rakha EA, Putti TC, Abd El-Rehim DM et al. (2006) Morphological and immunophenotypic analysis of breast carcinomas with basal and myoepithelial differentiation. *J Pathol* 208: 495–506
22. Sørli T, Perou CM, Tibshirani R et al. (2001) Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98: 10869–10874
23. Sotiriou C, Neo S-Y, McShane LM et al. (2003) Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100: 10393–10398
24. Tavassoli FA, Devilee P (2003) Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs (Vol. 5). World Health Organisation classification of tumours. IARC, Lyon
25. Tischkowitz M, Brunet J-S, Bégin LR et al. (2007) Use of immunohistochemical markers can refine prognosis in triple negative breast cancer. *BMC Cancer* 7: 134
26. van de Rijn M, Perou CM, Tibshirani R et al. (2002) Expression of cytokeratins 17 and 5 identifies a group of breast carcinomas with poor clinical outcome. *Am J Pathol* 161: 1991–1996
27. Vogel CL, Azevedo S, Hilsenbeck S et al. (1992) Survival after first recurrence of breast cancer. The Miami experience. *Cancer* 70: 129–135