

## 1. Aufgabenstellung

Das brusterhaltende Therapiekonzept des Mammakarzinoms erfährt in vielen Kliniken seit über 20 Jahren eine steigende Akzeptanz. Mitte der 70er Jahre begann man an der Robert-Rössle-Klinik in Berlin (ehem. Zentralinstitut für Krebsforschung der Akademie der Wissenschaften der DDR), diese Form der chirurgischen Therapie zunehmend anzuwenden. An der Schnittstelle Ergebnissicherung/Grundlage der adjuvanten Therapieplanung steht der Befund des Pathologen. Die dort zum Ausdruck kommenden Merkmale des Tumors sind in ihrer Synopsis das Maß des wahrscheinlichen biologischen Verlaufs der Tumorerkrankung.

Unter Berücksichtigung der Tatsache, daß die Erprobung einer Vielzahl von möglichen neuen prognostischen Markern keine wesentlichen neuen Erkenntnisse über die der etablierten Parameter hinaus gebracht hat, wurden in dieser Arbeit die klassischen, bei jeder Routinediagnostik zur Verfügung stehenden histomorphologischen Parameter in den Mittelpunkt gestellt und hinsichtlich ihrer Prognoserelevanz – bezüglich des Überlebens und des Auftretens lokoregionärer Rezidive, sowie ihrer Bedeutung im Befund des Pathologen – untersucht.

## 2. Material und Methoden

### 2.1. Klinische Daten

- Dieser Arbeit lagen die Daten von insgesamt 458 Patientinnen zugrunde, die in den Jahren 1978 bis 1984 an o.g. Klinik wegen eines Mammakarzinoms brusterhaltend chirurgisch behandelt worden waren.
- Ausgeschlossen wurden die Daten von 5 Frauen, die im Beobachtungszeitraum an einem weiteren Tumor anderer Primärlokalisierung erkrankten und verstarben (vgl. Tab. 1), sowie die Daten von 30 Frauen bei denen eine Todesursache dokumentiert war, die keinen sicheren Bezug zum Grundleiden erlaubte (vgl. Tab. 2). Die Daten von weiteren drei Patientinnen waren unvollständig, so daß zuletzt die Daten von 421 Patientinnen in die Auswertung eingingen.

Tab. 1: Frauen mit einer weiteren Tumorerkrankung

Todesursache	Anzahl der Fälle n = 5
Magenkarzinom	2
Zökumkarzinom	1
Brochialkarzinom	1
NHL des Retroperitoneums	1

Tab. 2: Todesursachen ohne sicheren Bezug zum Grundleiden

Todesursache	Anzahl der Fälle n=30
Herzversagen	14
Alter	1
Atemwegsinfekte	7
Akute Pyelonephritis	3
Lungenembolie	3
Ileus	1
Verkehrsunfall	1

- Die Beobachtungszeit wurde aus dem Datum der letzten Kontrolluntersuchung errechnet.
- Das Auftreten lokoregionärer Tumorrezidive war nahezu ausschließlich histologisch und nur im Einzelfall zytologisch gesichert worden. Der Zeitpunkt der Sicherung wurde als Zeitpunkt des Auftretens gewertet.
- Organmetastasen wurden dann als sicher angenommen, wenn sie entweder histologisch gesichert waren oder durch klinische Untersuchungsergebnisse als sicher angenommen werden konnten. Hier wurde der Zeitpunkt der histologischen/klinischen Sicherung als Zeitpunkt des Auftretens gewertet.
- War das Karzinom die Todesursache, war dies bei Patientinnen, die in klinischen Einrichtungen verstorben waren, überwiegend autoptisch gesichert. Durchschriften der Autopsieberichte waren zum Teil in den Krankenakten abgelegt; zum größeren Teil fand sich das Ergebnis der Obduktion als Mitteilung der zuständigen onkologischen Beratungsstelle dokumentiert. In wenigen Fällen waren nur die Angaben des Totenschau haltenden Arztes vorhanden, wobei ohne Ausnahme eine vorherige klinische Progredienz des Tumorleidens vorlag.
- Neben den Verlaufsdaten wurden aus den Krankenakten die Angaben zur Lokalisation des Primärtumors entnommen.

## 2.2. Pathologisch-anatomische Daten

Grundsätzlich wurden die pathologisch-anatomischen Daten vor Sichtung der klinischen Daten erhoben. Damit sollten subjektive Einflüsse bei der Datenerhebung weitgehend ausgeschlossen werden.

Die Tumorgröße sowie die Angaben zum minimalen Resektionsabstand wurden dem histologischen Originalbefund entnommen. Alle übrigen Parameter wurden an den histologischen Präparaten erhoben. Bei schlecht erhaltenen Schnitten und bei Schnittpräparaten, welche nur wenig Tumorsubstanz enthielten oder nur zentrale Tumorabschnitte zeigten, wurden Nachschnitte angefertigt. Die Beurteilung erfolgte durchweg an HE-Schnitten.

- **Resektionsgrenzen**

Der makroskopische Abstand des Tumors zur Präparatgrenze war in etwa einem Fünftel der untersuchten Fälle nicht vermerkt. War eine Therapieerweiterung (Nachresektat) nicht dokumentiert, wurde der Resektionsabstand als „ausreichend“ in die Auswertung übernommen. In etwa einem Drittel der Fälle war im Originalbefund der Resektionsabstand als „ausreichend“ oder „nicht ausreichend“ beschrieben, ohne daß eine Therapieerweiterung nachgewiesen werden konnte. Ansonsten wurde der minimale Resektionsabstand aus der pathologisch-anatomischen Begutachtung übernommen.

- **Tumorgröße**

Die Tumorgröße war im Originalbefund überwiegend dreidimensional angegeben. In wenigen Fällen fand sich nur der maximale Tumordurchmesser. Die Größenangaben hinsichtlich des maximalen Tumordurchmessers wurden nach Möglichkeit am Schnittpräparat kontrolliert.

- **Tumorgrenze**

Die Tumorgrenze wurde am histologischen Präparat in der Lupenvergrößerung als strahlig, polyzyklisch, zirkumskript oder intrazystisch charakterisiert. Die Beurteilung war zum Teil erst an Nachschnitten repräsentativ möglich (Beurteilung von mindestens 50% der Zirkumferenz).

- **Histologischer Typ**

Sämtliche Tumoren wurden reklassifiziert (WHO-Klassifikation der Mammatumoren, 1982, 2. ed.).

- **Vaskuläre Invasion**

Es wurde das Einwachsen in Gefäßcheiden und -lichtungen in der Tumorperipherie berücksichtigt. Zwischen Lymphspalten und Blutgefäßen wurde nicht unterschieden, wobei Beachtung fand, daß eine Unterscheidung im Einzelfall problematisch ist und auch mit Hilfe von Markern (Faktor VIII) nicht sicher zu vollziehen ist (ORDONEZ et al. 1987). Angestrebt wurde die Beurteilung von mindestens 50% der Tumorzirkumferenz.

- **Anteil des Tumorstromas**

Der Anteil des Tumorstromas wurde geschätzt und prozentual erfasst.

- **Nekroseanteil des Tumors**

Nekrotische Tumoranteile wurden nach Schätzung prozentual erfasst.

- **Stromareaktion**

Die Reaktion des Tumorstromas wurde mit der Einschätzung "komplett", "inkomplett" oder "fehlend" berücksichtigt.

### ▪ **Histologisches Grading**

Angewendet wurde das auf der Arbeit von BLOOM und RICHARDSON (1957) basierende Grading, welches 3 Einzelmerkmale semiquantitativ bewertet und in einem Summenscore zusammenfasst (vgl. Tab. 3). In die Auswertung einbezogen wurden die Punktwerte der Einzelkriterien, die Gesamtpunktzahl und die Gradingstufe (drei- und vierstufig, vgl. Tab. 4).

Tab. 3: Einzelkriterien des Gradings

Merkmals	Kriterien	Scorewerte
Tubulusbildung *	75%	1
	10-75%	2
	< 10%	3
Kernpolymorphie	Gering	1
	Intermediär	2
	Stark	3
Mitoserate (HPF=Objektiv 40x)	0-10/10HPF	1
	11-20/10HPF	2
	> 20/10HPF	3

\* nach ELSTON und Ellis (1991)

Tab. 4: Zuordnungen des 3- und 4-stufigen Gradings

Scoresumme		G-Gruppe	Malignitätsgrad
G 1-3	G 1-4*		
3-5	3-4	G1	Gering
6-7	5-6	G2	Mittelgradig
8-9	7-8	G3	Hoch
	9	G4	Sehr hoch

\* nach SCHNÜRCH et al. (1989)

### ▪ **Lymphknotenmetastasen**

In die statistische Auswertung einbezogen wurden nur Makrometastasen (>2 mm). Waren in der Schnittebene mehrere Mikrometastasen mit einem Gesamtdurchmesser von mehr als 2 mm nachweisbar, wurde eine Makrometastase gezählt. Kapselinvasion wurde nicht gesondert erfasst.

## **2.3. Datenerfassung und statistische Analyse**

### **2.3.1. Datenerfassung**

Die Ergebnisse der einzelnen Untersuchungen wurden auf Befundformularen dokumentiert. Nichtnumerische Ausprägungen wurden vor der elektronischen Erfassung durch numerische Codes verschlüsselt. Die Datenhaltung der Untersuchungsergebnisse erfolgte in dBase III.

### **2.3.2. Statistische Analyse**

Alle im folgenden beschriebenen statistischen Analysen wurden mit dem Statistikpaket SPSS für Windows Version 6.01 (PC-Version, deutsch) durchgeführt. Signifikanztests wurden auf einem  $\alpha$ -Niveau von 0,05 (zweiseitiger Test) durchgeführt, d.h. p-Werte kleiner als 0,05 sprechen für signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Bei multiplen Gruppenvergleichen wurde das  $\alpha$ -Niveau entsprechend adjustiert ( $\alpha$  adjust. =  $\alpha$  / Anzahl der paarweisen Vergleiche).

#### **Deskriptive Statistiken**

Im ersten Schritt wurden für die erhobenen Merkmale deskriptive Statistiken (Lageparameter: Minimum, 1. Quartil, arithmetisches Mittel bzw. Median, 3. Quartil, Maximum; Streuungsparameter: Varianz und Spannweite) berechnet.

#### **Korrelationsanalysen**

Zur Überprüfung von linearen Abhängigkeiten zwischen den einzelnen Merkmalen wurden Korrelationsanalysen durchgeführt und hierfür bivariate Korrelationsmaße berechnet. Je nach Skalierungsniveau (kardinal, ordinal, nominal) der Merkmale wurde zur Berechnung der Pearson'sche oder der Spearman'sche Korrelationskoeffizient oder der Kontingenzkoeffizient ermittelt. Anschließend wurde durch Ermittlung der entsprechenden Signifikanzniveaus überprüft, ob sich die Koeffizienten signifikant von  $r = 0$  unterscheiden.

#### **Berechnung der Überlebenswahrscheinlichkeiten**

Für die wichtigsten Merkmale der Untersuchung wurden die Überlebenswahrscheinlichkeiten ermittelt. Da es sich bei den Daten um zensierte Daten handelt, können hier nicht traditionelle Methoden wie der t-Test oder die Regression angewendet werden. Eine gebräuchliche statistische Methode für diesen Datentyp bzw. zur Ermittlung der Überlebenswahrscheinlichkeit wird Sterbetafel (Survivalanalyse) genannt. Die zugrunde liegende Idee der Sterbetafel ist die Unterteilung des Beobachtungszeitraumes in kleinere Zeitintervalle. Es werden alle Personen mit einbezogen, die mindestens über die Länge eines Intervalls beobachtet wurden, um so die Wahrscheinlichkeit eines Endereignisses in diesem Intervall berechnen zu können. Die geschätzten Wahrscheinlichkeiten eines jeden Intervalls werden dann verwendet, um die Gesamtwahrscheinlichkeit eines auftretenden Ereignisses zu unterschiedlichen Zeitpunkten zu schätzen.

Die anschließenden paarweisen Vergleiche zwischen den gebildeten Gruppen wurden mit dem Wilcoxon-Test durchgeführt.

Die Berechnungen der Rezidivwahrscheinlichkeiten erfolgten, bei entsprechender Definition des Endereignisses (Lokalrezidiv) ebenfalls mit Hilfe der Survivalanalyse,.

### **3. Auswertung**

#### **3.1. Ausgänge**

- Es wurden die Daten von 421 Patientinnen in die Auswertung einbezogen.
- Die Beobachtungszeit betrug im Minimum 10 Monate, im Maximum 160 Monate. Es wurde eine mittlere Beobachtungszeit von 94 Monaten erreicht.
- 330 Frauen lebten am Ende der Beobachtungszeit. Bei 304 Frauen lag die Beobachtungszeit oberhalb der 5-Jahresgrenze.
- An der Generalisierung der Tumorleidens verstarben 91 Frauen (21,6%). Der Tod trat nach minimal 8 Monaten und maximal 101 Monaten, im Mittel nach 43 Monaten ein. Innerhalb der 5-Jahresgrenze verstarben 73 Frauen (17,3%). Zu einem späteren Zeitpunkt verstarben 18 Frauen (4,3%). Die 5- und 10-Jahresüberlebensraten betragen 81% und 75,1%.
- Organmetastasen wurden innerhalb der Beobachtungszeit bei 106 Frauen (24,9%) festgestellt. Sie waren frühestens 7 Monate, spätestens 132 Monate, im Mittel 40 Monate nach der Operation nachweisbar. Innerhalb der 5-Jahresgrenze wurden Organmetastasen bei 83 (19,7%), zu einem späteren Zeitpunkt bei 22 (5,2%) Frauen festgestellt.
- An einem Lokalrezidiv erkrankten 98 Frauen (23,3%). Ein Lokalrezidiv wurde frühestens nach 5 Monaten, spätestens nach 155 Monaten, im Mittel nach 34 Monaten festgestellt. Bei 46 Frauen trat ein Lokalrezidiv in den ersten 24 Monaten nach der Operation, bei 38 Frauen in der Zeit zwischen 24 und 60 Monaten und bei 14 Frauen zu einem späteren Zeitpunkt auf. Die 1-, 3-, 5- und 10-Jahresrezidivraten betragen 8,2%, 17,5%, 21,2% und 33,7%.
- Ein 2. Lokalrezidiv wurde bei 18 Frauen (18,4%) festgestellt. 2. Rezidive traten minimal 3 Monate, maximal 82 Monate, im Durchschnitt 21 Monate nach dem ersten Rezidiv auf. Die mittlere Zeit bis zum Auftreten eines 2. Rezidivs betrug 45 Monate.
- Ein Mammakarzinom der kontralateralen Brust trat bei 9 Frauen (2,1%) in der Zeit zwischen 36 und 93 Monaten nach der ersten Operation auf, wovon 4 Frauen an einem Lokalrezidiv des zuerst operierten Tumors erkrankten.