

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.

3.2. Alter

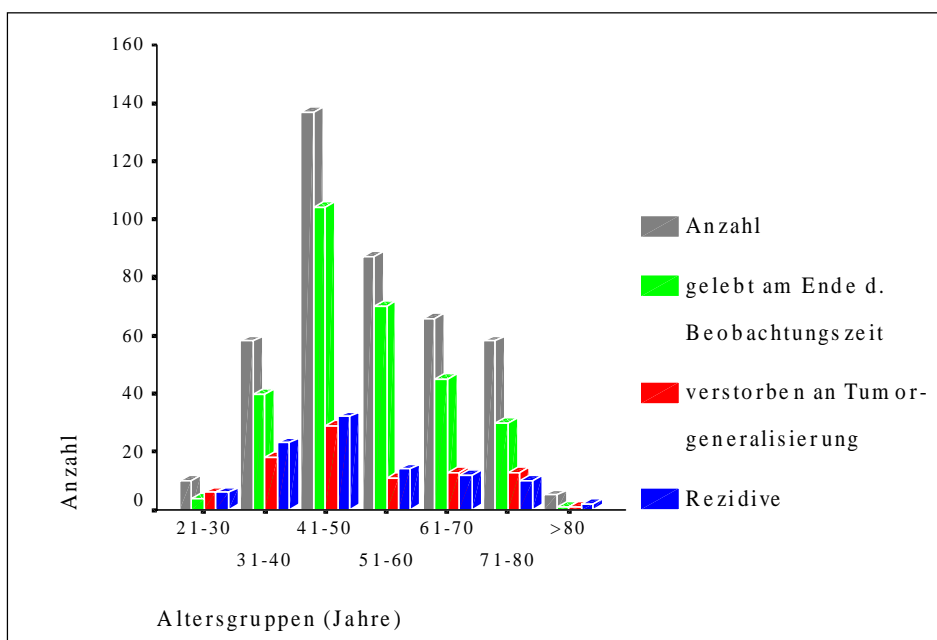
Die jüngste Frau war zum Zeitpunkt der Operation 25, die älteste 86 Jahre alt. Das durchschnittliche Erkrankungsalter betrug 54 Jahre.

Tab. 5: Tumorhäufigkeit/- dissiminierung und Erkrankungsalter

Altersgruppe (Jahre)	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71-80	>80
Summe n=421	10 (2,3%)	58 (13,7%)	137 (32,5%)	87 (20,4%)	66 (15,7%)	58 (13,8%)	5 (1,2%)
Gelebt am Ende der Beobachtungszeit (n=330)	4 (40%)	40 (69%)	108 (78,8%)	76 (87,4%)	53 (80,3%)	45 (77,6%)	4 (80%)
Verstorb. an Tumorgeneralisierung (n=91)	6 (60%)	18 (31%)	29 (21,2%)	11 (12,6%)	13 (19,7%)	13 (22,4%)	1 (20%)
Organmetastasen (n=106)	7 (70%)	19 (32,7%)	34 (24,8%)	14 (16,1%)	16 (24,2%)	14 (24,1%)	2 (40%)
Lokalrezidive (n=98)	6 (60%)	22 (37,9%)	32 (23,4%)	14 (16,1%)	12 (18,2%)	10 (17,2%)	2 (40%)

- Im Vergleich zum Gesamtdurchschnitt (21,6%) starben in der Altersgruppe der 51-60jährigen deutlich weniger Frauen (12,6%). Der Anteil an Verstorbenen lag in den Altersgruppen der 31-40jährigen (31,0%) und der Gruppe der jüngsten Frauen (60%) deutlich über dem Durchschnitt.

Fig. 1: Krankheitsverläufe in den Altersgruppen



- Der maximale durchschnittliche Tumordurchmesser war in der Gruppe der 21-30jährigen Frauen mit 26,6 mm am größten und weist mit 17,4 mm bei der Altersgruppe der 51-60jährigen Frauen einen deutlich geringeren Wert auf.
- Die Überlebenswahrscheinlichkeiten unterschieden sich signifikant ($p=0,0379$). Bei den paarweisen Vergleichen wurde Signifikanz errechnet für die Altersgruppen 21-30 vs. 41-50 Jahre ($p=0,0258$), 21-30 vs. 51-60 Jahre ($p=0,0011$), 31-40 vs. 51-60 Jahre ($p=0,0054$) und 51-60 vs. 71-80 Jahre ($p=0,0390$).

Fig. 2: Überlebenswahrscheinlichkeiten und Erkrankungsalter

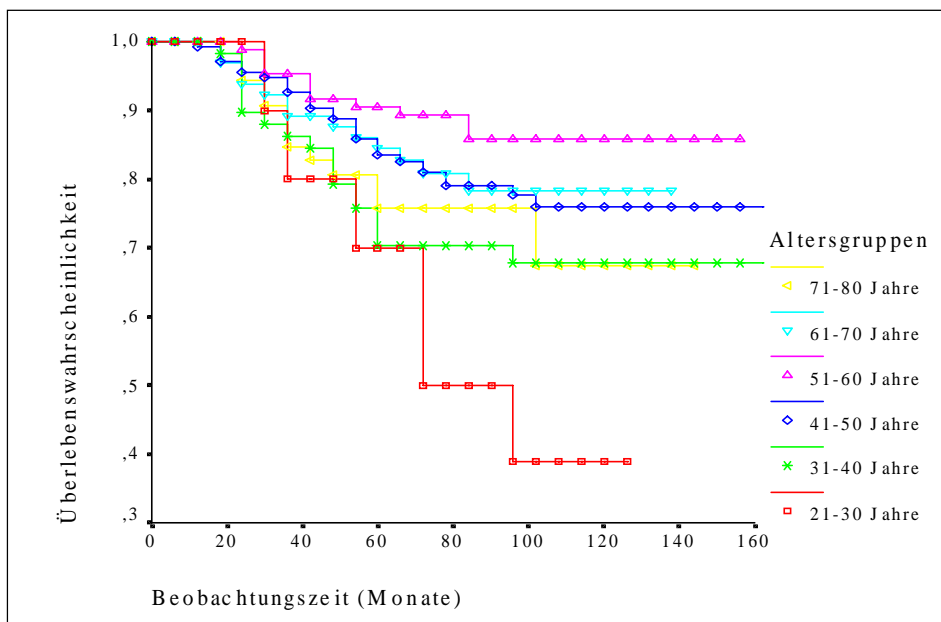
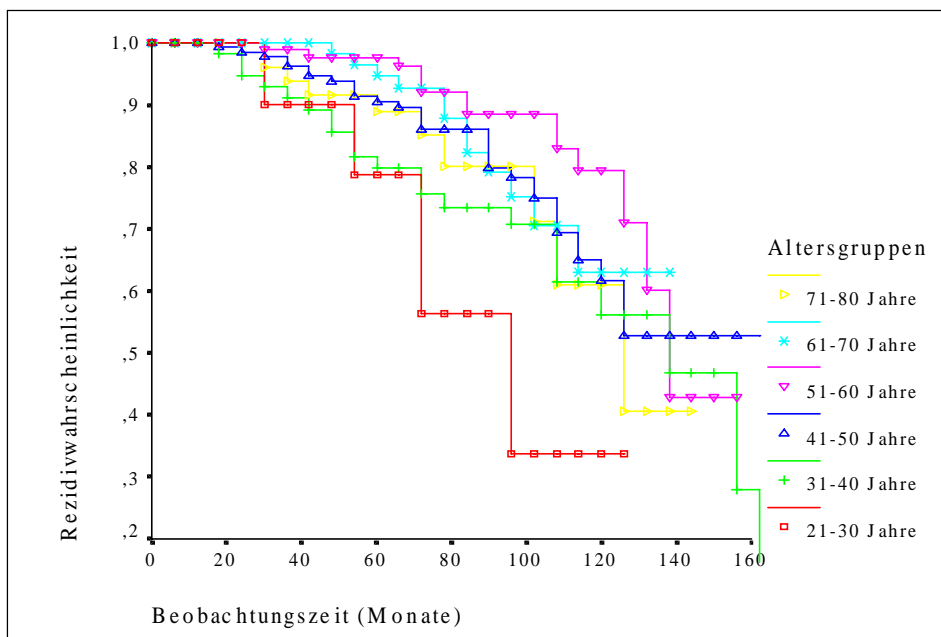


Fig. 3: Rezidivwahrscheinlichkeiten und Erkrankungsalter



- Die Rezidivhäufigkeit lag in den beiden untersten Altersgruppen und bei den ältesten Frauen deutlich über dem Durchschnitt (23,3%). Die Altersgruppen 51-60, 61-70 und 71-80 Jahre wiesen eine niedrigere Rezidivrate auf (vgl. Tab.5). Die Rezidivwahrscheinlichkeiten aller Altersgruppen zeigten signifikante Unterschiede ($p=0,0013$). Die paarweisen Vergleiche wiesen Signifikanz für die Altersgruppen 21-30 vs. 41-50, 51-60, 61-70 und 71-80 Jahre ($p=0,0075$, $p=0,0004$, $p=0,0004$, $p=0,0057$) sowie 31-40 vs. 41-50 und 61-70 Jahre ($p=0,0048$, $p=0,0099$) auf.

3.3. Tumorlokalisation

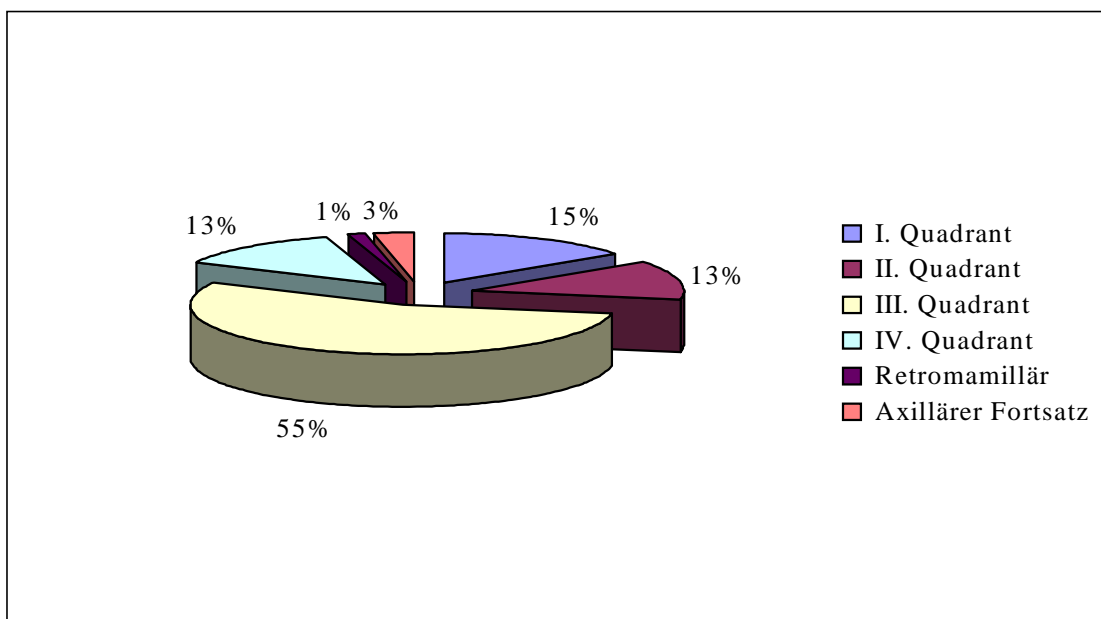
Die Seitenverteilung war ungefähr gleich. Es fand sich mit dem Verhältnis 198 : 223 ein leichtes Überwiegen von Karzinomen der linken Seite. Die Verteilung der zugehörigen Ereignisse veranschaulicht Tab.6.

Tab. 6: Seitenverteilung und Ausgänge

Seite	Anzahl (n=421)	Lokalrezidive (n=98)	Verstorben an Tumorgeneralisierung (n=91)
links	223	45 (45,9%)	46 (50,5%)
rechts	198	53 (54,1%)	45 (49,5%)

Während für die Überlebenswahrscheinlichkeiten im Seitenvergleich keine signifikanten Unterschiede berechnet wurden ($p=0,5859$), gab es bei den Rezidivwahrscheinlichkeiten signifikante Unterschiede ($p=0,0283$). Die Rezidivhäufigkeit war in unserem Patientenkollektiv rechts fast 10% größer (vgl. Tab.6). Eine bevorzugte Tumorlokalisation innerhalb der Brust im Vergleich rechts/links wurde nicht festgestellt. So wurden im Folgenden die Häufigkeiten für beide Seiten addiert.

Fig. 4: Tumorhäufigkeit und Lokalisation



In Tabelle 7 wurde der Lokalisation die Anzahl der am Karzinom verstorbenen Frauen und die Anzahl der an Rezidivtumoren erkrankten Frauen zugeordnet.

Tab.7: Tumorlokalisation und Häufigkeiten der Ereignisse

Lokalisation	Anzahl (n=421)	Verstorben an Tumorgeneralisierung (n=91)	Lokalrezidive (n=98)
I. Quadrant	62	15 (24,2%)	18 (29,0%)
II. Quadrant	54	12 (22,2%)	14 (25,9%)
III. Quadrant	232	48 (20,7%)	45 (19,4%)
IV. Quadrant	55	14 (25,4%)	18 (32,7%)
Retromammillär	6	1 (16,6%)	2 (33,3%)
Axillärer Fortsatz	12	1 (8,6%)	1 (8,3%)

Der Anteil der verstorbenen Frauen unterschied sich bzgl. der Quadranten nur gering; er war im I. und IV. Quadranten am größten, im III. Quadranten am kleinsten. Im axillären Fortsatz lokalisierte Karzinome wiesen die günstigste Prognose auf. Die Überlebenswahrscheinlichkeiten zeigten keine signifikanten Unterschiede ($p=0,6420$). Auch wurde in den paarweisen Vergleichen jeweils kein Signifikanzniveau erreicht.

Die Häufigkeiten lokaler Rezidive unterschieden sich deutlicher. Bevorzugt traten Rezidive retromammillär und im IV. Quadranten auf. Dagegen wiesen Karzinome des axillären Fortsatzes die niedrigste Rezidivhäufigkeit auf. Signifikante Unterschiede bei den paarweisen Vergleichen fanden sich jedoch nur zwischen dem III. und IV. Quadranten ($p=0,0329$). Bei Berücksichtigung aller Gruppen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede der Rezidivwahrscheinlichkeiten ($p=0,1535$).

3.4. Resektionsgrenzen / minimaler Resektionsabstand

Keinerlei Angaben zu den Resektionsabständen im makroskopischen Befund fanden sich bei 91 Frauen (21,6%). Wahrscheinlich ist, daß diese Angaben beim Schnellschnitt mündlich erfolgten und nicht dokumentiert wurden. Die Rezidivhäufigkeit betrug bei diesen Frauen 20,9%. Die Rezidivhäufigkeit für das gesamte Patientenkollektiv war vergleichsweise geringgradig höher (23,3%).

Eine rein verbale Einschätzung der Resektionsgrenzen war in 126 Fällen (29,9%) dokumentiert. Ein "genügender" Resektionsabstand war davon in 115 Fällen (91,3%), ein "ungenügender" Abstand zur Präparatoberfläche in 11 Fällen (8,7%) vermerkt. Die Rezidivhäufigkeiten betrugen 22,6% und 54,5%. Die Rezidivwahrscheinlichkeiten erreichten im Vergleich Signifikanzniveau ($p=0,0200$). Auch hier kann davon ausgegangen werden, daß die Angabe eines "genügenden" Resektionsabstandes ausreichend sicher war.

Metrische Angaben (überwiegend eindimensional, minimaler Resektionsabstand) waren bei 204 Frauen (48,5%) vermerkt. Die minimalen Resektionsabstände sind in Tabelle 8 zusammengefaßt.

Tab. 8: Minimaler Resektionsabstand und Ereignisse

Resektionsabstand (mm)	1-3	4-6	7-9	10-12	13-15	16-18	19-21	>21
Gesamtanzahl (n=204)	22	27	29	34	42	11	17	22
%	10,8	13,2	14,2	16,7	20,6	5,4	8,3	10,8
Lokalrezidive (n=47)	12	8	7	9	6	2	2	1
%	54,5	26,9	24,1	26,5	14,3	18,2	11,8	4,5
Verstorb. an Tumorgeneralisierung (n=46)	3	10	7	13	7	2	2	2
%	13,6	37,0	24,1	38,2	16,6	18,2	11,8	9,1
Gelebt am Ende d. Beobachtungszeit (n=158)	19	17	22	21	35	9	15	20
%	86,4	63,0	75,9	61,8	83,4	81,8	88,2	90,9

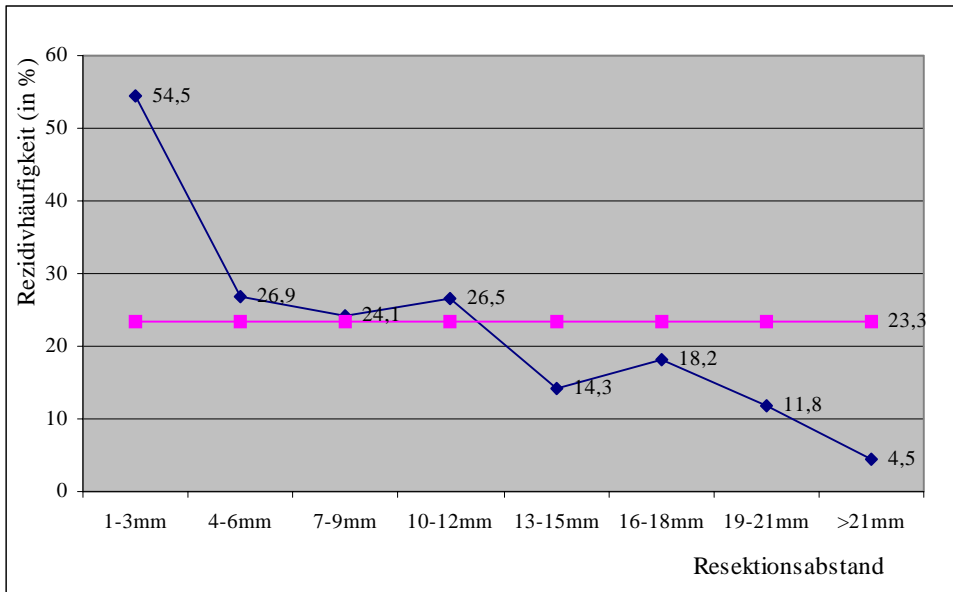
Die Rezidivhäufigkeit näherte sich bis zu einem Resektionsabstand von 10-12 mm der durchschnittlichen Rezidivhäufigkeit (23,3%, vgl. Fig.5) aller Frauen und unterschritt diese bei einem Resektionsabstand ab 13-15 mm. Die Hälfte der durchschnittlichen Rezidivhäufigkeit wird bei einem Resektionsabstand von mehr als 21 mm unterschritten. Bei Berücksichtigung aller Abstandsgruppen ergaben sich signifikante Unterschiede ($p=0,0046$).

Bei den paarweisen Vergleichen fanden sich signifikante Unterschiede für 1-3 mm vs. 7-9 mm ($p=0,0146$), 13-15 mm ($p=0,0020$), 16-18 mm ($p=0,0350$), 19-21 mm ($p=0,0295$) und >21 mm ($p=0,0012$) sowie 4-6 mm vs. >21 mm ($p=0,0331$) und 10-12 mm vs. >21 mm ($p=0,0494$). Die weiteren paarweisen Vergleiche wiesen keine signifikanten Unterschiede auf.

Bei einem minimalen Resektionsabstand bis 12 mm (Rezidivhäufigkeit 32,1%) und größer als 12 mm (Rezidivhäufigkeit 11,9%) ergab sich Signifikanz ($p=0,0002$) für die Unterschiede der Rezidivwahrscheinlichkeiten.

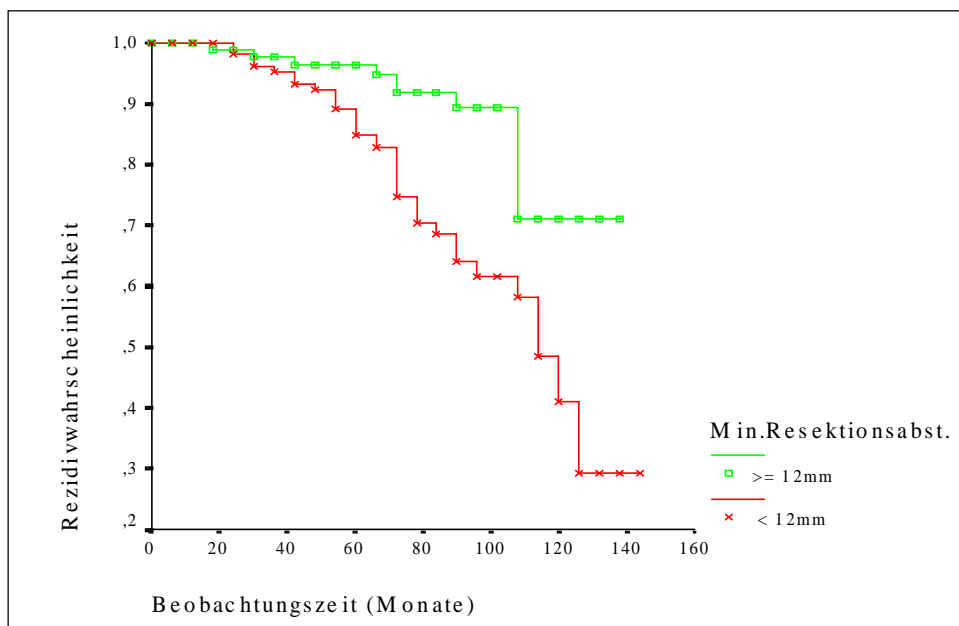
Auf die Überlebenswahrscheinlichkeiten hatte der minimale Resektionsabstand keinen Einfluß ($p=0,1532$ bei den 3 mm-Gruppen und $p=0,0551$ bei den Gruppen ≤ 12 mm und >12 mm).

Fig. 5: Rezidivhäufigkeiten und minimaler Resektionsabstand



* 23,3% entspricht der durchschnittlichen Rezidivhäufigkeit aller Frauen

Fig. 6: Rezidivwahrscheinlichkeiten und minimaler Resektionsabstand (<=12 mm vs. >12 mm)



3.5. Tumorgroße

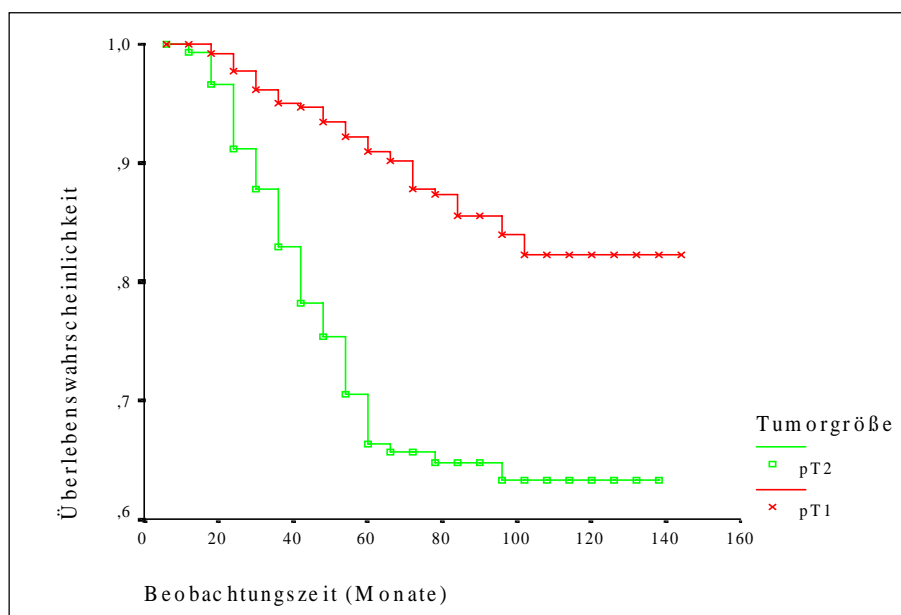
Der kleinste maximale Tumordurchmesser (6 mm) wurde in 2 Fällen gemessen. Der größte gemessene Wert betrug 59 mm, der mittlere Tumordurchmesser lag bei 20 mm. Die deutliche Abhängigkeit zwischen Tumorgroße und Generalisierung der Tumorerkrankung ist in Tabelle 9 schon anhand der Häufigkeiten ablesbar.

pT1 und pT2-Tumoren unterschieden sich in den Überlebenswahrscheinlichkeiten (vgl. Fig. 7) und in der Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Organmetastasen signifikant ($p=0,0000$, $p=0,0000$).

Tab. 9: Tumorgröße und Ereignisse

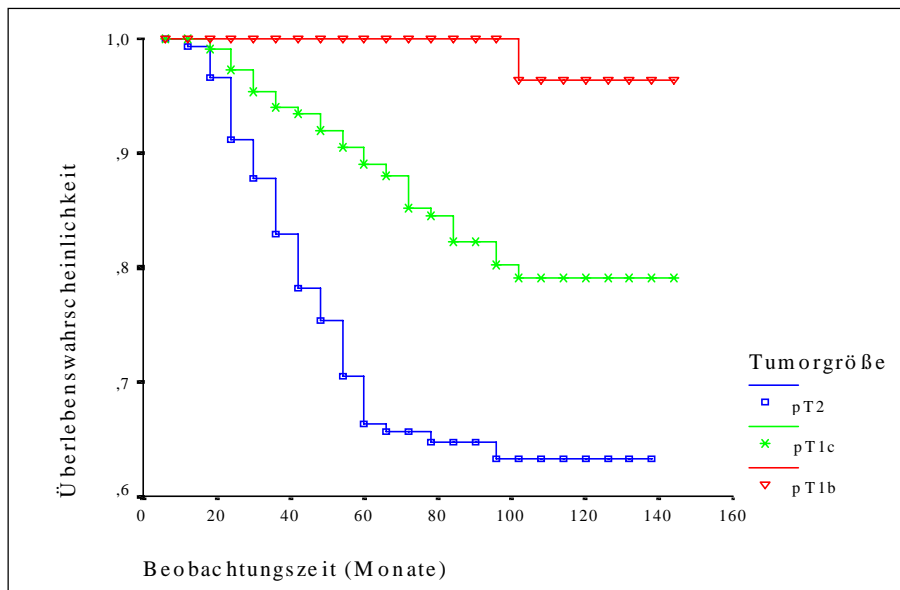
Tumorgröße	Anzahl (n=421)	Lokal- rezidive (n=98)	Fern- metastasen (n=106)	Verstorb. an Tumor- generalisierung (n=91)
pT1 (bis 20mm)	271	52 (19,2%)	47 (17,3%)	38 (14,0%)
pT1a (bis 5mm)	0	0	0	0
pT1b (>5mm-10mm)	47	5 (10,6%)	1 (2,1%)	1 (2,1%)
pT1c (>10mm-20mm)	224	47 (21,0%)	46 (20,5%)	37 (16,5%)
pT2 (>20mm-50mm)	149	46 (30,9%)	58 (38,9%)	52 (34,9%)
pT3 (>50mm)	1	0	1 (100%)	1 (100%)

Fig. 7: Überlebenswahrscheinlichkeiten und Tumorgröße (pT1 , pT2)



Die Überlebenswahrscheinlichkeiten (vgl. Fig. 8) sowie die Wahrscheinlichkeiten des Auftretens von Organmetastasen wiesen beim Vergleich der pT1b-, pT1c- und pT2-Tumoren gleichfalls signifikante Unterschiede ($p=0,0001$, $p=0,0002$) auf. Die Überlebenswahrscheinlichkeiten bei den paarweisen Vergleichen pT1b-, pT1c- vs. pT2-Tumoren waren hoch signifikant ($p=0,0000$, $p=0,0000$), mit einem geringeren Signifikanzniveau für pT1b vs. pT1c-Tumoren ($p=0,0034$).

Fig. 8: Überlebenswahrscheinlichkeiten und Tumorgroße (pT1b, pT1c, pT2)



Die Rezidivwahrscheinlichkeiten (pT1 vs. pT2) wiesen ebenfalls signifikante Unterschiede auf ($p=0,0035$).

Die Anzahl der Lymphknotenmetastasen in den T-Kategorien zeigt Tabelle 10.

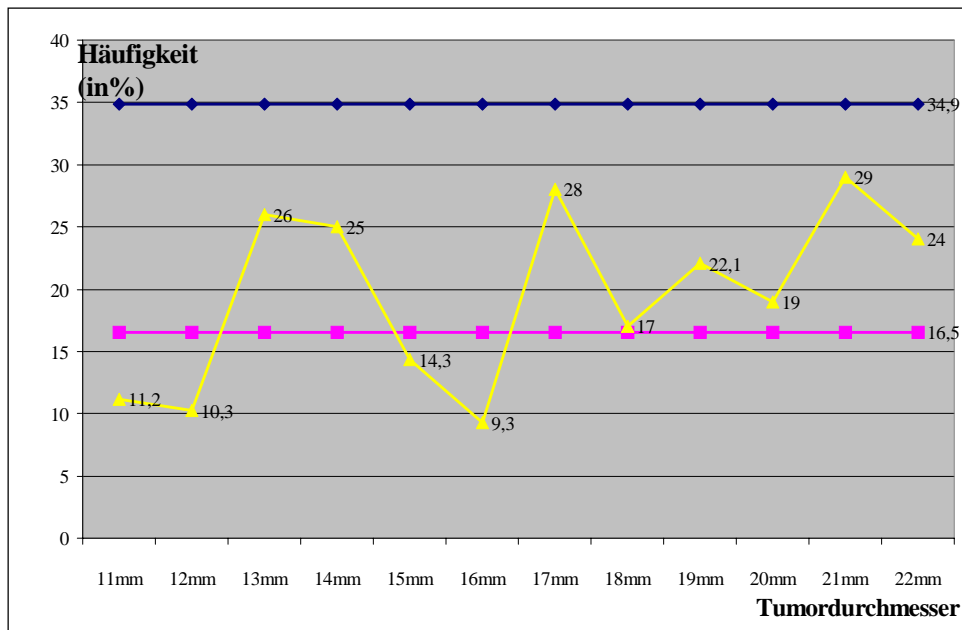
Tab. 10: Axilläre Lymphknotenmetastasen und Tumorgroße

Tumorgroße (Anzahl n)	Lymphknotenmetastasen		
	0 (n=268)	1-3 (n=93)	>3 (n=60)
T1 (271)	189 (69,7%)	57 (21,0%)	25 (9,2%)
T1a (0)	0	0	0
T1b (47)	40 (85,1%)	6 (12,8%)	1 (1,2%)
T1c (224)	149 (66,5%)	51 (22,8%)	24 (10,7%)
T2 (149)	79 (53,0%)	36 (24,2%)	34 (22,8%)
T3 (1)	0	0	1 (100%)

Die Tabelle 10 zeigt mit steigendem Tumordurchmesser einen abnehmenden Anteil von Frauen ohne Lymphknotenmetastasen. Der Anteil von Frauen mit bis zu 3 Lymphknotenmetastasen stieg mit dem Tumordurchmesser leicht, der von Frauen mit mehr als 3 Lymphknotenmetastasen deutlicher.

Betrachtet man den prozentualen Anteil der Verstorbenen im Bereich des maximalen Tumordurchmessers (pT1c – pT2) in Millimeterschritten, ergibt sich der in Fig. 9 veranschaulichte Kurvenverlauf.

Fig. 9: Tumorgröße und Anteil der an den Tumorfolgen verstorbenen Frauen



* 34,9% entspricht der durchschnittlichen Sterberate bei pT2-Tumoren; 16,5% entspricht der durchschnittlichen Sterberate bei pT1c-Tumoren

Ein "kritischer" Tumordurchmesser, also eine Tumorgröße, bei welcher der Anteil der Verstorbenen sprunghaft zunimmt, ist erwartungsgemäß nicht ablesbar.

3.6. Tumorgrenze

Die Zuordnung der Tumorgrenze erbrachte folgende Ergebnisse (vgl. Tab. 11).

Tab. 11: Tumorgrenze und Ereignisse

Tumorgrenze	Anzahl (n=421)	Verstorben an Tumor- generalisierung (n=91)	Lokalrezidive (n=98)
Intrazystisch	7	0	1 (14,3%)
Zirkumskript	72	11 (15,3%)	18 (25,0%)
Polyzyklisch	79	13 (16,5%)	15 (19,0%)
Strahlig	263	67 (25,5%)	64 (29,3%)

Den größten Anteil von am Tumor verstorbenen Frauen wiesen die als strahlig charakterisierten Tumoren auf. Deutlich unterschritten wurde der durchschnittliche Anteil der verstorbenen Frauen (21,6%) bei den übrigen Wuchsformen. Die Überlebenswahrscheinlichkeiten wiesen keine signifikanten Unterschiede auf ($p=0,0503$). Bei den paarweisen Vergleichen besteht Signifikanz lediglich für die zirkumskripte gegenüber der strahligen Wuchsform ($p=0,0327$).

Der durchschnittliche Anteil von Lokalrezidiven aller Frauen (23,3%) wurde von Frauen mit Tumoren, deren Wuchsform als strahlig charakterisiert wurde, deutlich überschritten.

Tumoren mit polyzyklischer Wuchsform wiesen weniger Rezidive auf als der Durchschnitt. Signifikanz bei den Rezidivwahrscheinlichkeiten bestand nicht ($p=0,7498$). Auch bei den paarweisen Vergleichen wurde das Signifikanzniveau nicht erreicht.

Bei den Karzinomen mit zirkumskripter, also relativ gut begrenzter Wuchsform fiel ein hoher Anteil von invasiv-duktalem Karzinomen mit prädominierender intraduktaler Komponente auf. Während der Anteil dieses histologischen Typs insgesamt nur 7,6% betrug, lag er hier bei 12,2%. Dieser histologische Typ wies die größte Rezidivrate auf (37,5%). Der mittlere minimale Resektionsabstand von allen Karzinomen mit einem Lokalrezidiv betrug 8,5 mm. Der mittlere Resektionsabstand bei diesem histologischen Typ mit einem Lokalrezidiv war mit 6 mm deutlich geringer.

3.7. Histologischer Typ

Die invasiv-duktalem Karzinome waren im Untersuchungsmaterial am häufigsten vertreten (61,0%). Lobulär-invasive Karzinome folgten mit einem Anteil von 12,6%. Medulläre und invasiv-duktalem Karzinome mit prädominierender intraduktaler Komponente waren mit einem Anteil von 8,6% bzw. 7,6% vertreten. Der Anteil der muzinösen, papillären und tubulären Karzinome betrug jeweils weniger als 5%.

Nicht invasive intraduktale Karzinome sowie weitere invasive Karzinome mit speziellen Differenzierungen wurden jeweils mit einer Häufigkeit von unter 1% festgestellt (vgl. Tab. 12).

Das höchste durchschnittliche Erkrankungsalter hatten mit 64 Jahren die Frauen mit muzinösen Karzinomen. Ein vergleichsweise geringes Erkrankungsalter hatten die Frauen mit medullären und invasiv-duktalem Karzinomen mit prädominierender intraduktaler Komponente (46 bzw. 48 Jahre; vgl. Tab. 13).

Für die Überlebenswahrscheinlichkeiten ergaben sich anfänglich keine signifikanten Unterschiede ($p=0,0784$). Erst nach Ausschluß der nichtinvasiven Karzinome sowie der seltenen Differenzierungen (die letzten 3 in Tab.12) wurde Signifikanzniveau erreicht ($p=0,0143$) (Fig.10).

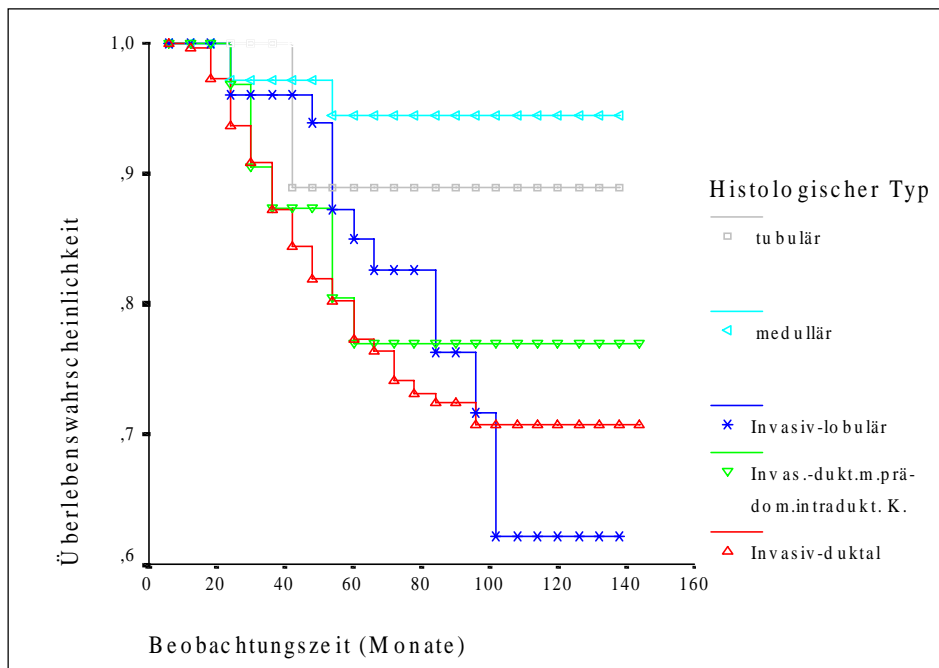
Am Tumorleiden verstarben in der Gruppe der invasiv-duktalem Karzinome 26,5 % der Frauen. Der Anteil der am Tumorleiden verstorbenen Frauen betrug bei den lobulär-invasiven Karzinomen 24,5% und bei den invasiv-duktalem Karzinomen mit prädominierender intraduktaler Komponente 21,8%. Die Unterschiede bzgl. der Überlebenswahrscheinlichkeiten im Vergleich zum invasiv-duktalem Karzinom waren bei den paarweisen Vergleichen nicht signifikant ($p=0,6658$, $p=0,3113$).

Von den Frauen mit einem muzinösen oder papillären Karzinom verstarb keine im Beobachtungszeitraum an einer Tumorgeneralisierung. Eine vergleichsweise günstige Prognose hatten auch die medullären und die tubulären Karzinome mit einem Anteil der am Tumorleiden Verstorbenen von 5,6% bzw. 9,1%. Die paarweisen Vergleiche mit den invasiv-duktalem, den invasiv-duktalem mit prädominierender intraduktaler Komponente und den invasiv-lobulären Karzinomen zeigten für die medullären Karzinome signifikante Unterschiede ($p=0,0062$, $p=0,00458$, $p=0,0335$). Die Vergleiche mit den tubulären Karzinomen ergaben keine signifikanten Unterschiede ($p=0,2841$, $p=0,4210$, $p=0,4366$). Signifikanzniveau wurde auch für alle übrigen paarweisen Vergleiche nicht erreicht.

Am häufigsten traten Lokalrezidive bei invasiv-duktalem Karzinomen mit prädominierender intraduktaler Komponente (37,5%) auf. Deutlich niedriger war die Rezidivrate der invasiv-lobulären (28,3%) und der invasiv-duktalem Karzinome (24,1%). Die wenigsten Rezidive traten bei medullären (8,3%), papillären (9,1%) und tubulären (9,1%) Karzinomen auf.

Die Rezidivwahrscheinlichkeiten wiesen auch nach Ausschluß der nichtinvasiven Karzinome und der seltenen Differenzierungen keine signifikanten Unterschiede auf ($p=0,2111$). Bei den paarweisen Vergleichen wurde lediglich für Karzinome mit prädominierender intraduktaler Komponente vs. medulläre Karzinome Signifikanzniveau erreicht ($p=0,0249$).

Fig. 10: Überlebenswahrscheinlichkeiten und histologischer Typ



Tab. 12: Histologischer Typ und Ereignisse

Histologischer Typ	Anzahl (n=421)	Gelebt am Ende der Beobach- tungszeit (n=330)	Fernmeta- stasen (n=106)	Verstorben an Tumorgenera- lisierung (n=91)	Lokal- rezidive (n=98)
Intraduktal	3 (0,7%)	3 (100%)	0	0	0
CLIS	2 (0,5%)	2 (100%)	0	0	0
Invasiv-dukta	257 (61,0%)	189 (73,5%)	79 (30,7%)	68 (26,5%)	62 (24,1%)
Invasiv-dukta mit prädom. intraduktaler Komponente	32 (7,6%)	25 (78,1%)	8 (25,0%)	7 (21,8%)	12 (37,5%)
Invasiv-lobulär	53 (12,6%)	40 (75,5%)	15 (28,3%)	13 (24,5%)	15 (28,3%)
Muzinös	10 (2,4%)	10 (100%)	0	0	2 (20%)
Medullär	36 (8,6%)	34 (94,4%)	3 (8,3%)	2 (5,6%)	3 (8,3%)
Papillär	11 (2,6%)	11 (100%)	0	0	1 (9,1%)
Tubulär	11 (2,6%)	10 (90,9%)	1 (9,1%)	1 (9,1%)	1 (9,1%)
Adenoid-zystisch	1 (0,2%)	1 (100%)	0	0	1 (100%)
Apokrin	2 (0,5%)	2 (100%)	0	0	1 (50%)
Karzinome mit Metaplasien: Plattenepithelkarzinom	2 (0,5%)	2 (100%)	0	0	0
Spindelzellkarzinom	1 (0,2%)	1 (100%)	1 (100%)	0	0

Tab. 13: Histologischer Typ, durchschnittliches Erkrankungsalter und axilläre Disseminierung

Histologischer Typ	Anzahl (n) 421	Durchschnittsalter	Lymphknotenmetastasen (n)		
			0 (268)	1-3(94)	>3 (59)
Intraduktal	3	65	3 (100%)	0	0
CLIS	2	39	2 (100%)	0	0
Invasiv-duktral	257	53	146 (56,8%)	67 (26,1%)	44 (17,1%)
Invasiv-duktral m. prädom. intradukt. Komp.	32	48	24 (75,0%)	3 (9,4%)	5 (15,6%)
Invasiv-lobulär	53	58	37 (69,8%)	10 (18,9%)	6 (11,3%)
Muzinös	10	64	8 (80,0%)	2 (20,0%)	0
Medullär	36	46	25 (69,4%)	8 (22,2%)	3 (8,3%)
Papillär	11	56	9 (81,8%)	2 (18,2%)	0
Tubulär	11	60	10 (90,9%)	1 (9,1%)	0
Andere	6	57	4 (80,0%)	1 (10,0%)	1 (10,0%)

* (Anm.: Die seltenen Histologischen Tumortypen wurden unter "Andere" zusammengefasst.)

Der Anteil der Karzinome ohne Lymphknotenmetastasen war bei den invasiv-duktralen Karzinomen am niedrigsten (56,8%) und bei tubulären, papillären und muzinösen Karzinomen am höchsten (90,9%, 81,8% sowie 80%). Mehr als 3 Lymphknotenmetastasen wurden bei 17,1% der invasiv-duktralen Karzinome festgestellt. Muzinöse, papilläre und tubuläre Karzinome hatten im Untersuchungsmaterial nicht mehr als 3 Lymphknotenmetastasen.

3.8. Vaskuläre Invasion

Bei Nachweis von Blut-/Lymphgefäßinvasion war der Anteil der verstorbenen Frauen deutlich größer (vgl. Tab. 14). Die Überlebenswahrscheinlichkeiten (vgl. Fig.11) unterschieden sich hoch signifikant ($p=0,0000$). Gleichfalls größer war der Anteil an lokoregionären Rezidiven wobei ebenfalls Signifikanz – allerdings auf niedrigerem Niveau – erreicht wurde ($p=0,0184$) (vgl. Fig. 12).

Tab. 14: Vaskuläre Invasion und Ereignisse

Blut-/Lymph- Gefäßinvasion	Anzahl n=421	Fern- metastasen n=106	Verstorben an Tumorgeneralisierung n=91	Lokalrezidive n=98
nicht vorhanden	346	69 (19,9%)	56 (16,2%)	75 (21,7%)
vorhanden	75	37 (49,3%)	35 (46,7%)	23 (30,7%)

Tab. 15: Vaskuläre Invasion und axilläre Lymphknoten

Blut-/Lymphgefäß- Invasion	Anzahl n=421	Lymphknotenmetastasen		
		0 (n=268)	1-3 (n=93)	>3 (n=60)
nicht vorhanden	346	234 (67,6%)	71 (20,6%)	41 (11,8%)
vorhanden	75	34 (45,3%)	22 (29,3%)	19 (25,3%)

In den Fällen mit Invasion von Blut-/Lymphgefäßen war der Anteil von Frauen ohne Lymphknotenmetastasen deutlich geringer, der Anteil mit mehr als 3 axillären Lymphknotenmetastasen deutlich größer (vgl. Tab. 15).

Fig. 11: Vaskuläre Invasion und Überlebenswahrscheinlichkeiten

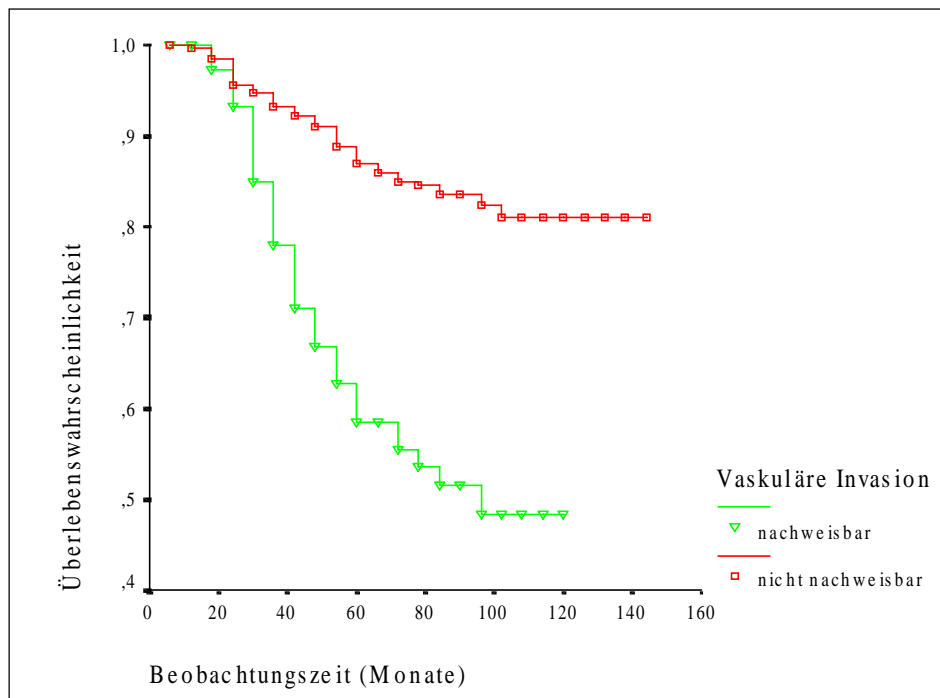
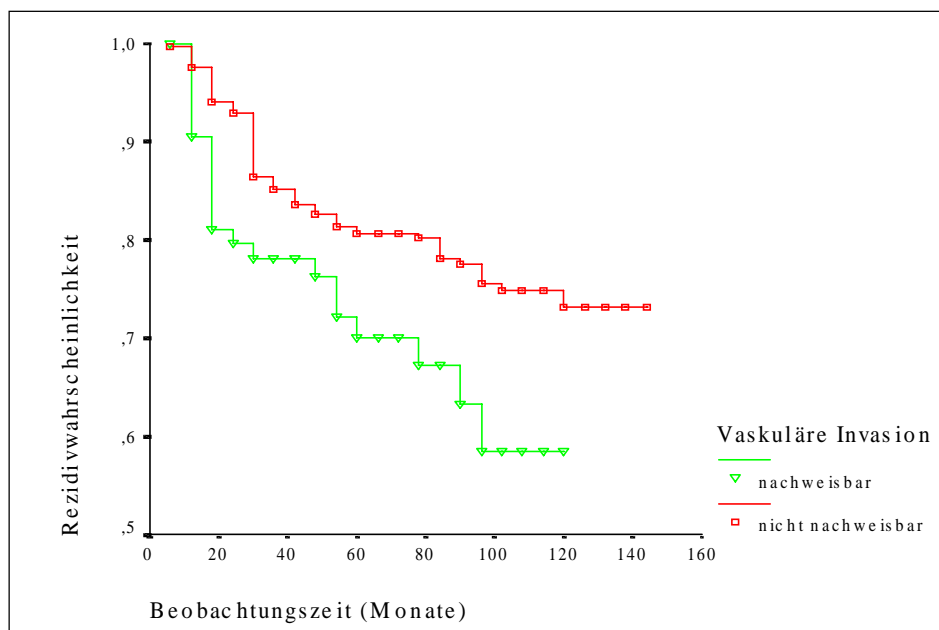


Fig. 12: Vaskuläre Invasion und Rezidivwahrscheinlichkeiten



3.9. Tumorstroma- und -nekroseanteil

Der Mittelwert der Stromaanteile der Karzinome war bei den Frauen, welche das Ende der Beobachtungszeit erlebt hatten, niedriger als der Durchschnittswert aller Frauen. Frauen, die an den Tumorfolgen verstarben, hatten einen höheren mittleren Stromaanteil. Ähnliche Ergebnisse erhielten wir für die Lokalrezidive (vgl.Tab.16).

Tab. 16: Stroma- und Nekroseanteil (Mittelwerte) und Ereignisse

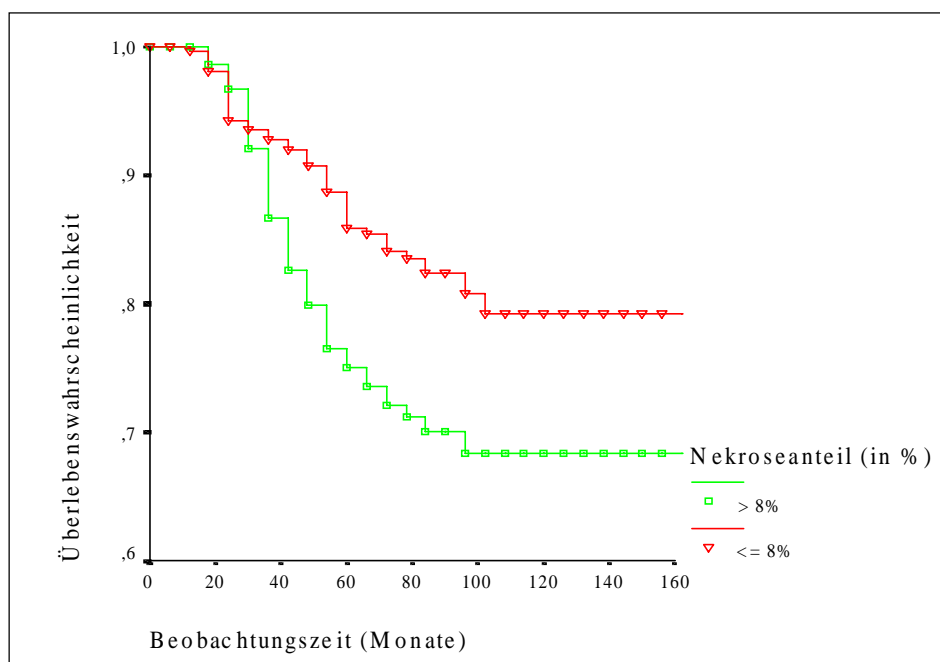
Mittelwerte (in %)	alle Frauen	Gelebt am Ende der Beobachtungszeit	Verst. an Tumorgeneralisierung	Lokalrezidive
Nekroseanteil	8,4%	7,5%	10,6%	8,1%
Stromaanteil	36,1%	34,3%	39,5%	38,8%

Überlebens- und Rezidivwahrscheinlichkeiten wiesen für einen Stromaanteil $\leq 36\%$ vs. $> 36\%$ keine signifikanten Unterschiede auf ($p=0,3566$, $p=0,1754$).

Während der mittlere prozentuale Anteil an nekrotischem Tumorgewebe bei den Frauen, welche das Beobachtungsende erlebten, etwas unterhalb des Gesamtdurchschnittswertes lag, war dieser Wert bei den am Karzinom verstorbenen Frauen deutlich höher. Bei den Frauen mit Lokalrezidiven unterschied sich der mittlere Nekroseanteil kaum vom Gesamtdurchschnitt (vgl.Tab.16).

Die Überlebenswahrscheinlichkeiten von Frauen mit Karzinomen, welche einen mittleren Nekroseanteil bis zu 8% hatten, unterschieden sich signifikant von Frauen mit Tumoren, die einen höherem Nekroseanteil aufwiesen ($p=0,0044$). Für die entsprechenden Rezidivwahrscheinlichkeiten ergab sich kein Signifikanzniveau ($p=0,1143$).

Fig. 13: Überlebenswahrscheinlichkeiten und Nekroseanteil



3.10. Stromareaktion

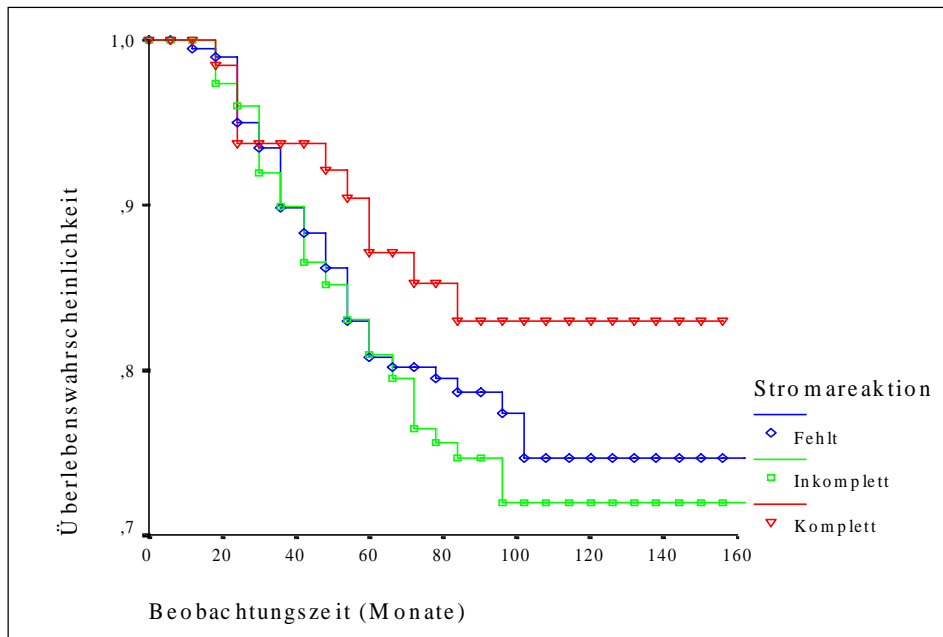
Eine komplette Stromareaktion wurde bei 15,6% der am Karzinom verstorbenen Frauen festgestellt. 25% betrug der Anteil mit inkompletter, 21% mit fehlender Stromareaktion. Die Häufigkeitsdifferenzen waren gering. Ähnliche Ergebnisse fanden wir bei Tumoren mit Fernmetastasen sowie Lokalrezidiven (vgl.Tab.17).

Für die Überlebens- und Rezidivwahrscheinlichkeiten wurden keine signifikanten Unterschiede errechnet ($p=0,3439$, $p=0,9220$). Auch die paarweisen Vergleiche erreichten jeweils keine signifikanten Unterschiede.

Tab. 17: Stromareaktion und Ereignisse

Zelluläre Stromareaktion	Anzahl n=421	Fernmetastasen n=106	Verstorben an Tumorgeneralisierung n=91	Lokalrezidive n=98
Komplett	64	14 (21,9%)	10 (15,6%)	14 (21,9%)
Inkomplett	152	44 (29,0%)	38 (25,0%)	38 (25,0%)
Fehlt	205	48 (23,4%)	43 (21,0%)	46 (22,4%)

Fig. 14: Überlebenswahrscheinlichkeiten und Stromareaktion



Etwa ab dem 40. Überlebensmonat fällt für die Karzinome mit kompletter Stromareaktion ein etwas günstigerer Kurvenverlauf auf (vgl. Fig.14).

3.11. Histologisches Grading

Zunächst die Ergebnisse der Einzelkomponenten.

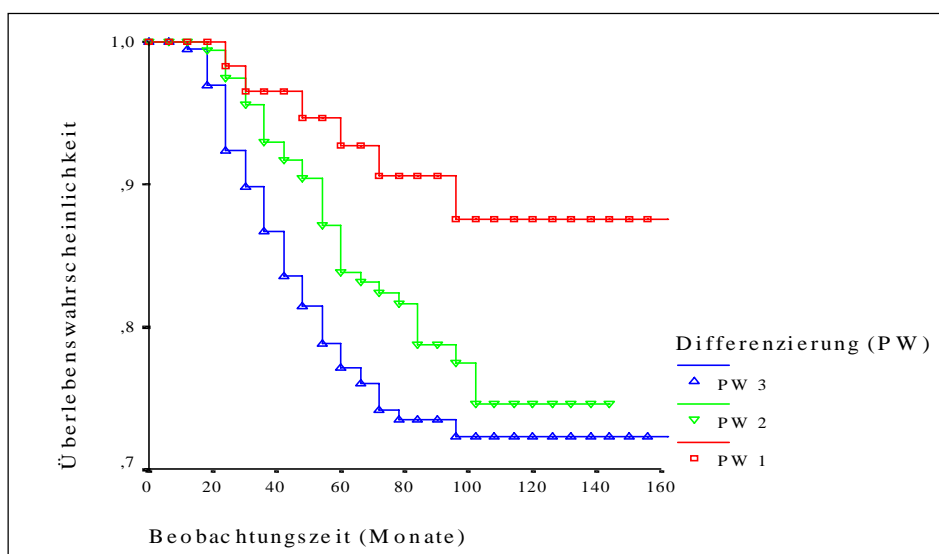
Tubuläre Differenzierung oder Azinusbildung:

Tab. 18: Differenzierung und Ereignisse

Differenzierung Punktwerte (PW)	Anzahl n=421	Fernmetastasen n=106	Verstorben an Tumorgeneralisierung n=91	Lokalrezidive n=98
1	61	7 (11,5%)	6 (9,8%)	10 (16,4%)
2	162	40 (24,7%)	34 (21,0%)	38 (23,5%)
3	198	59 (29,8%)	51 (25,6%)	50 (25,3%)

Der Anteil der an den Tumorfolgen verstorbenen Frauen stieg mit dem Punktwert, mit zunehmendem Verlust der tubulären Differenzierung (vgl. Tab.18). Die Überlebenswahrscheinlichkeiten unterschieden sich signifikant ($p=0,0120$). Bei den paarweisen Vergleichen erreichte nur PW1 vs. PW3 Signifikanzniveau ($p=0,0072$).

Fig. 15: Überlebenswahrscheinlichkeiten und Differenzierung



Ebenfalls stieg der Rezidivanteil mit dem Punktwert. Signifikanzniveau bei den Rezidivwahrscheinlichkeiten wurde nicht erreicht ($p=0,2859$). Dies galt auch für alle paarweisen Vergleiche.

Der Anteil Frauen mit Karzinomen ohne axilläre Lymphknotenmetastasen nahm mit schlechterer Differenzierung ab (vgl. Tab.19).

Tab. 19: Differenzierung und axilläre Lymphknoten

Differenzierung Punktwerte (PW)	Anzahl n=421	Lymphknotenmetastasen		
		0 (n=268)	1-3 (n=93)	>3(n=60)
1	61	50 (82,0%)	9 (14,8%)	2 (3,3%)
2	162	101 (62,3%)	38 (23,5%)	23 (14,2%)
3	198	117 (59,1%)	46 (23,2%)	35 (17,7%)

Pleomorphie der Kerne:

PW 1 wurde für 18,3% der Karzinome der am Tumor verstorbenen Frauen bestimmt; 20% wurden PW 2 und 27,7% PW 3 zugeordnet (vgl. Tab. 20).

Tab.20: Pleomorphie der Zellkerne und Ereignisse

Pleomorphie Punktwert (PW)	Anzahl n=421	Fernmetastasen n=106	Verstorben an Tumorgeneralisierung n=91	Lokalrezidive n=98
1	82	20 (24,4%)	15 (18,3%)	22 (26,8%)
2	245	55 (22,4%)	49 (20,0%)	50 (20,4%)
3	94	31 (33,0%)	27 (28,7%)	26 (27,7%)

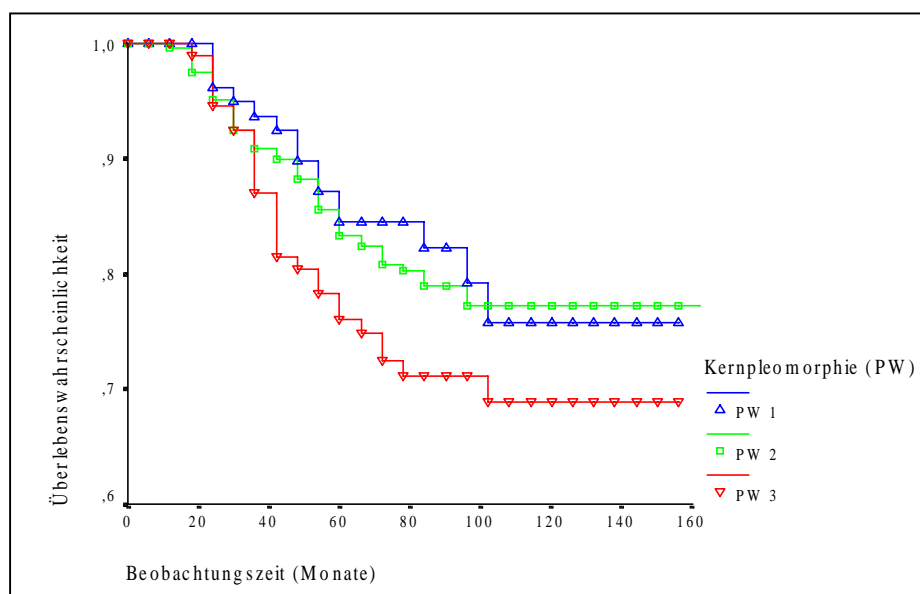
Ähnlich geringe Differenzen der Häufigkeiten ergab die Zuordnung der Anzahl axillärer Lymphknotenmetastasen (vgl. Tab 21).

Tab. 21: Pleomorphie der Zellkerne und axilläre Lymphknoten

Pleomorphie Punktwerte (PW)	Anzahl n=421	Lymphknotenmetastasen		
		0 (n=268)	1-3 (n=93)	>3 (n=60)
1	82	60 (73,1%)	14 (17,1%)	8 (9,8%)
2	245	152 (62,0%)	59 (24,1%)	34 (13,9%)
3	94	56 (59,6%)	20 (21,3%)	18 (19,1%)

Bei Überlebens- und Rezidivwahrscheinlichkeiten bestanden keine signifikanten Unterschiede ($p=0,1578$, $p=0,2211$). Dies galt jeweils auch für alle paarweisen Vergleiche. Die Überlebenskurve weist lediglich für PW1 einen etwas ungünstigeren Kurvenverlauf auf (vgl. Fig. 16).

Fig. 16: Überlebenswahrscheinlichkeiten und Kernpleomorphie



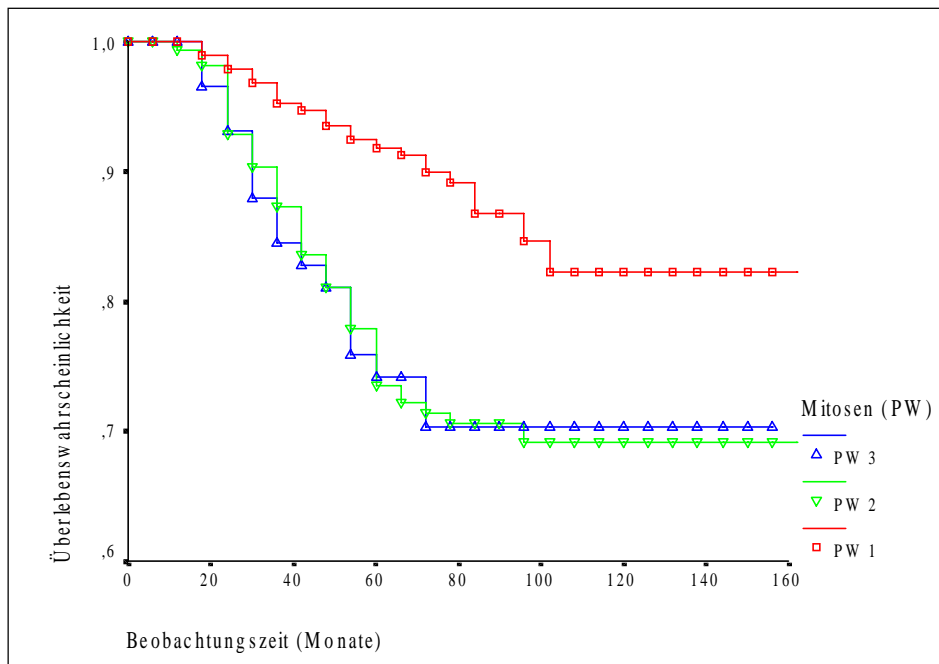
Mitosen und Hyperchromasie:

Tab. 22: Mitosen/Hyperchromasie und Ereignisse

Mitosen Punktwerte (PW)	Anzahl n=421	Fernmetastasen n=106	Verstorben an Tumorgeneralisierung n=91	Lokalrezidive n=98
1	195	32 (16,4%)	26 (13,3%)	49 (25,1%)
2	168	54 (32,1%)	48 (28,6%)	36 (21,4%)
3	58	20 (34,5%)	17 (29,3%)	13 (22,4%)

Mit steigender Mitoserate vergrößerte sich der Anteil verstorbener Frauen (vgl. Tab. 22). Die Überlebenswahrscheinlichkeiten unterschieden sich signifikant ($p=0,0001$). Keine Signifikanz bestand bei den paarweisen Vergleichen für PW2 vs. PW3 ($p=0,9409$).

Fig. 17: Überlebenswahrscheinlichkeiten und Mitosen



Tab. 23: Mitosen und axilläre Lymphknoten

Mitosen Punktwerte (PW)	Anzahl n=421	Lymphknotenmetastasen		
		0 (n=268)	1-3 (n=93)	>3 (n=60)
1	195	141 (72,3%)	34 (17,4%)	20 (10,3%)
2	168	96 (57,1%)	43 (25,6%)	29 (17,3%)
3	58	31 (53,4%)	16 (27,6%)	11 (19,0%)

Mit zunehmender Anzahl der Mitosen stieg die Zahl der Lymphknotenmetastasen.

Auf die Wahrscheinlichkeit eines lokoregionären Rezidivs hatte die Mitoseanzahl keinen Einfluß ($p=0,7686$). Dies galt auch für die paarweisen Vergleiche.

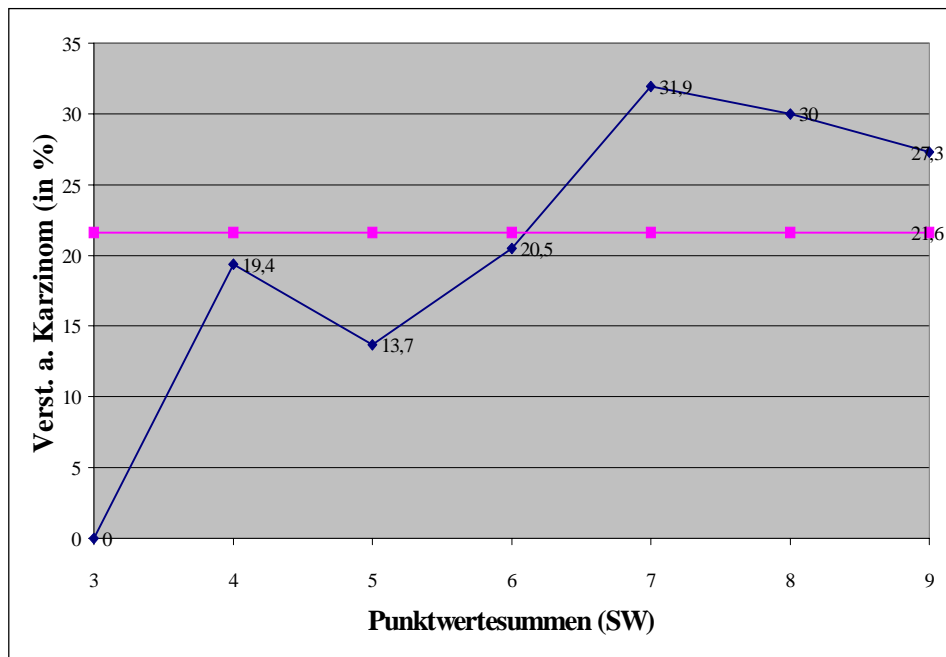
Summenwerte der Einzelkriterien

Tab. 24: Summenwerte und Ereignisse

Punktwertesummen (SW)	Anzahl n=421	Fernmetastasen n=106	Verstorben an Tumorgeneralisierung n=91	Lokalrezidive n=98
3	19	0	0	2 (10,5%)
4	62	14 (22,6%)	12 (19,4%)	17 (27,4%)
5	95	19 (20,0%)	13 (13,7%)	23 (24,2%)
6	83	18 (21,7%)	17 (20,5%)	13 (15,6%)
7	69	23 (33,3%)	22 (31,9%)	21 (30,4%)
8	60	21 (35,0%)	18 (30,0%)	16 (26,7%)
9	33	11 (33,3%)	9 (27,3%)	6 (18,2%)

Die folgende Graphik veranschaulicht die Wertetabelle bezüglich der an Tumorgeneralisierung verstorbenen Frauen.

Fig. 18: Punktwertesummen und Häufigkeiten an Tumorgeneralisierung mit Todesfolge



Der Kurvenverlauf (vgl. Fig. 18) weist keinen kontinuierlichen Anstieg auf. Zwischen SW 4-6 gibt es sogar einen Rückgang des Anteils an Verstorbenen. Etwa bei SW 6 ist der durchschnittliche Anteil an verstorbenen Frauen (21,6%) überschritten. Bei SW 7-8 sinkt der Anteil an verstorbenen Frauen wieder geringgradig ab.

Ähnliche Ergebnisse wurden bei der Zuordnung der Anzahl der Lymphknotenmetastasen erzielt (vgl Tab. 25).

Tab. 25: Punktwertesummen und axilläre Lymphknoten

Punktwertesumme (SW)	Anzahl n=421	Lymphknotenmetastasen		
		0 (n=268)	1-3(n=93)	>3(n=60)
3	19	15 (79,0%)	3 (15,8%)	1 (5,3%)
4	62	50 (80,6%)	8 (12,9%)	4 (6,4%)
5	95	63 (66,3%)	21 (22,1%)	11 (11,6%)
6	83	49 (59,0%)	21 (25,3%)	13 (15,7%)
7	69	40 (57,8%)	17 (24,6%)	12 (17,4%)
8	60	32 (53,3%)	15 (25,0%)	13 (21,7%)
9	33	19 (57,6%)	8 (24,2%)	6 (18,2%)

Die Überlebenskurven weisen bei Berücksichtigung der Punktwertesummen signifikante Unterschiede auf ($p=0,0039$). Bei den paarweisen Vergleichen wurde Signifikanzniveau erreicht bei SW 3 vs. SW 7, SW 8 und SW 9 ($p=0,0107$, $p=0,0121$, $0,0233$), SW 4 und SW 5 vs. SW 7 ($p=0,0494$, $p=0,0018$) sowie SW 5 vs. SW 8 und SW 9 ($p=0,0042$, $p=0,0469$). SW 4 vs. SW 5 und SW 6 wiesen dagegen keine signifikanten Unterschiede auf ($p=0,4074$, $p=0,7990$).

3.11.1. Histologisches Grading (3 Stufen)

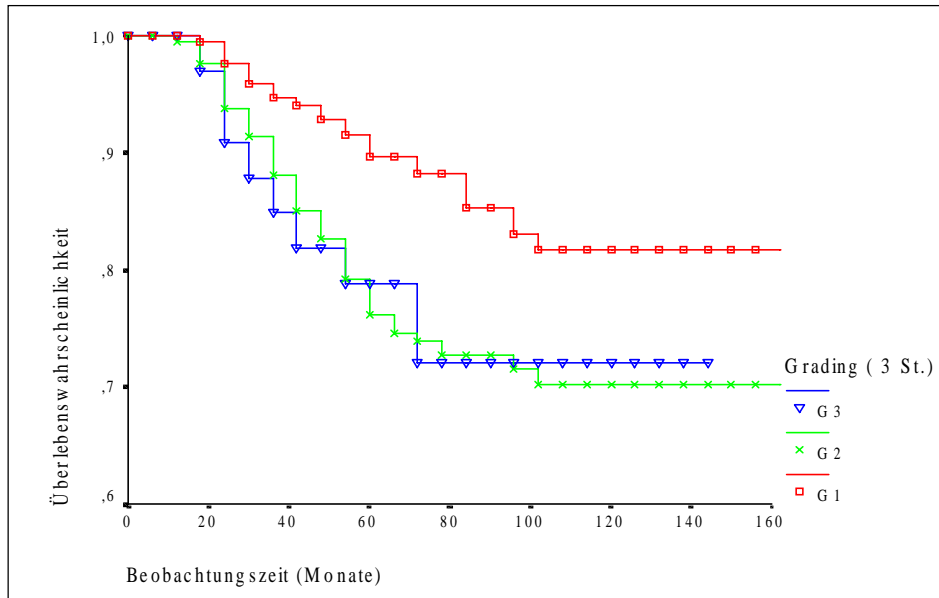
Die aus dem Summenwert der Einzelkriterien ermittelte Gradingstufe für das 3-stufige Grading im Zusammenhang mit den Verläufen ist in Tabelle 26 dargestellt.

Tab. 26: Histologisches Grading (3 Stufen) und Ereignisse

Histol. Grading (3 Stufen)	Anzahl n=421	Fernmetastasen n=106	Verstorben an Tumorgeneralisierung n=91	Lokalrezidive n=98
G1	176	33 (18,8%)	25 (14,2%)	42 (23,9%)
G2	212	62 (29,2%)	57 (26,9%)	50 (23,6%)
G3	33	11 (33,3%)	9 (27,3%)	6 (18,2%)
ohne medulläre Karzinome	n =385	n =103	n =89	n =95
G1k	176	33 (18,8%)	25 (14,2%)	42 (23,9%)
G2k	196	62 (31,6%)	57 (29,0%)	49 (25,0%)
G3k	13	8 (57,1%)	7 (50,0%)	4 (28,6%)

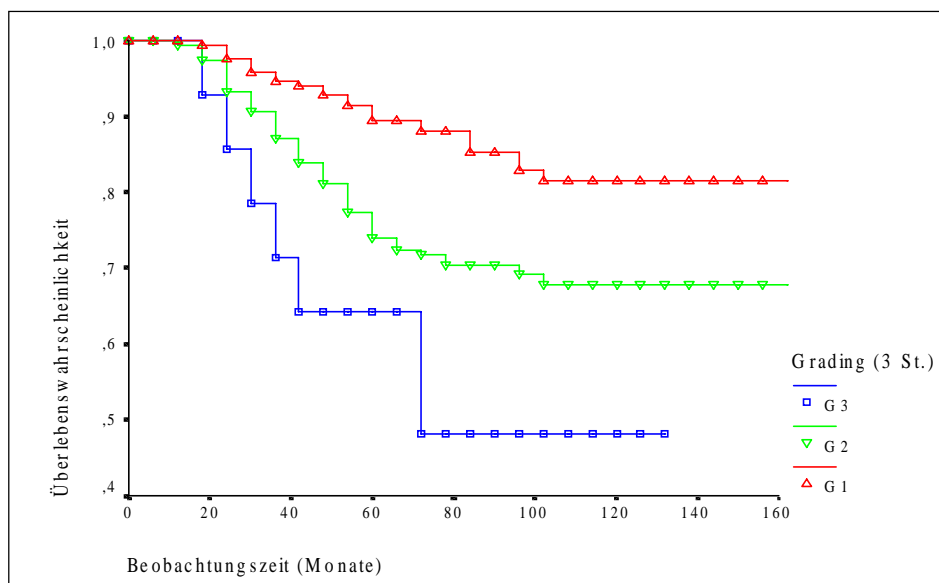
Die Überlebenswahrscheinlichkeiten ohne Zensierung wiesen signifikante Unterschiede auf ($p=0,0028$). Bei den paarweisen Vergleichen wurde bei G2 vs. G3 kein Signifikanzniveau erreicht ($p=0,9478$) (vgl. Fig. 19).

Fig. 19: Überlebenswahrscheinlichkeiten und Histologisches Grading (3 Stufen)



Medulläre Karzinome waren durch eine relativ gute Prognose (vgl. 3.7) und ihr relativ hohes Grading gekennzeichnet. So wurde kein medulläres Karzinom den G1-Tumoren zugeordnet (vgl. Tab. 26). Schließt man die medullären Karzinome aus (vgl. Fig 20), verbessert sich der P-Wert deutlich ($p=0,0001$). Bei den paarweisen Vergleichen wurde dennoch für G2k vs. G3k Signifikanzniveau verfehlt ($p=0,1048$).

Fig. 20: Überlebenswahrscheinlichkeiten und Histologisches Grading (3 Stufen) unter Auschluss der medullären Karzinome



Die Rezidivhäufigkeiten veränderten sich mit steigender Gradingstufe kaum. Bezüglich der Rezidivwahrscheinlichkeiten wurde kein Signifikanzniveau erreicht ($p=0,9495$ ohne Ausschluß). Die Anzahl der Lymphknotenmetastasen erhöht sich mit steigender Gradingstufe (vgl. Tab. 27).

Tab.27: Histologisches Grading (3 Stufen) und axilläre Lymphknoten

Histol.Grading (3 Stufen)	Anzahl n=421	Lymphknotenmetastasen		
		0 (n=268)	1-3 (n=93)	>3 (n=60)
G1	176	128 (72,7%)	32 (18,2%)	16 (9,1%)
G2	212	121 (57,1%)	53 (25,0%)	38 (17,9%)
G3	33	19 (57,6%)	8 (24,2%)	6 (18,2%)

3.11.2. Histologisches Grading (4 Stufen)

Tabelle 28 weist für das 4-stufige Histologische Grading für G1-G3 eine Vergrößerung des Anteils der am Tumor verstorbenen Frauen auf. Bei G4 verringerte sich dieser Anteil im Vergleich zu G3 geringgradig.

Tab.28: Histologisches Grading (4 Stufen) und Ereignisse

Histol.Grading (4 Stufen)	Anzahl n=421	Fernmetastasen n=106	Verst. an Tumor- generalisierung n=91	Lokalrezidive n=98
G1	81	14 (17,3%)	12 (14,8%)	19 (23,4%)
G2	178	37 (20,8%)	30 (16,9%)	36 (20,2%)
G3	129	44 (34,1%)	40 (31,0%)	37 (28,7%)
G4	33	11 (33,3%)	9 (27,3%)	6 (18,2%)
ohne medulläre Karzinome	n=385	n=103	n=89	n=95
G1k	81	14 (17,3%)	12 (14,8%)	19 (23,4%)
G2k	178	37 (17,3%)	30 (14,8%)	36 (23,4%)
G3k	113	43 (38,1%)	40 (35,4%)	38 (33,6%)
G4k	13	9 (69,2%)	7 (53,8%)	2 (15,4%)

Für die Überlebenswahrscheinlichkeiten (vgl. Fig. 21) wurde Signifikanz berechnet ($p=0,0011$). Bei den paarweisen Vergleichen bestand keine Signifikanz für G1 vs. G2 ($p=0,6358$), G1 vs. G4 ($p=0,0794$), G2 vs. G4 ($p=0,1007$) und G3 vs. G4 ($p=0,6379$). Signifikanzniveau wurde lediglich für G1 vs. G3 ($p=0,0033$) und G2 vs. G3 ($p=0,0006$) erreicht.

Verfuhr man wie beim 3-stufigen Grading und schloß die medullären Karzinome aus (vgl. Fig. 22), erhielt man Signifikanz auf höherem Niveau ($p=0,0000$). Bei den paarweisen Vergleichen ergab sich keine Signifikanz für G1k vs. G2k ($p=0,6358$) und G3k vs. G4k ($p=0,3407$).

Fig. 21: Überlebenswahrscheinlichkeiten und Histologisches Grading (4 Stufen)

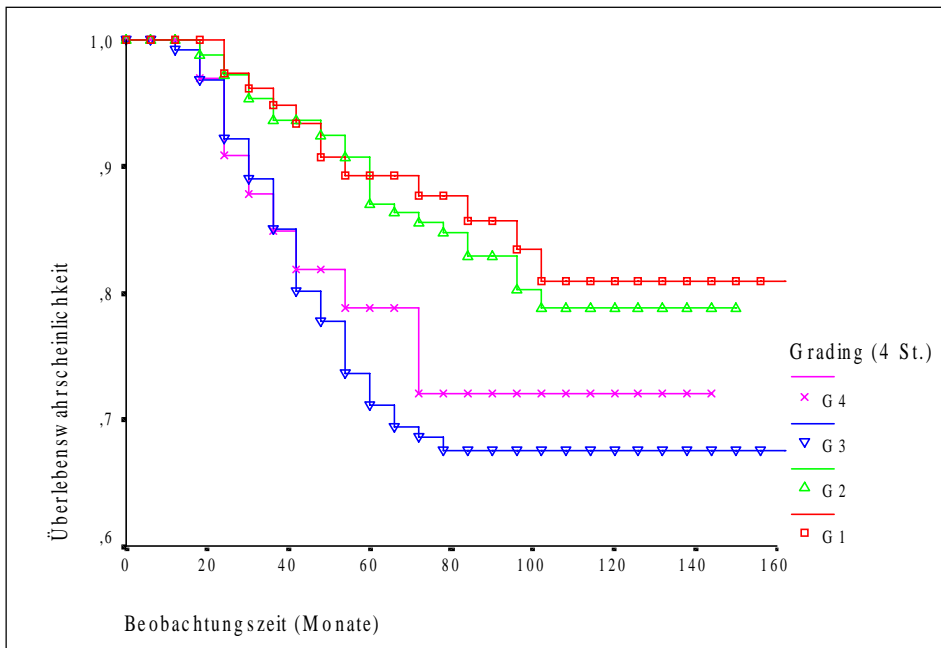
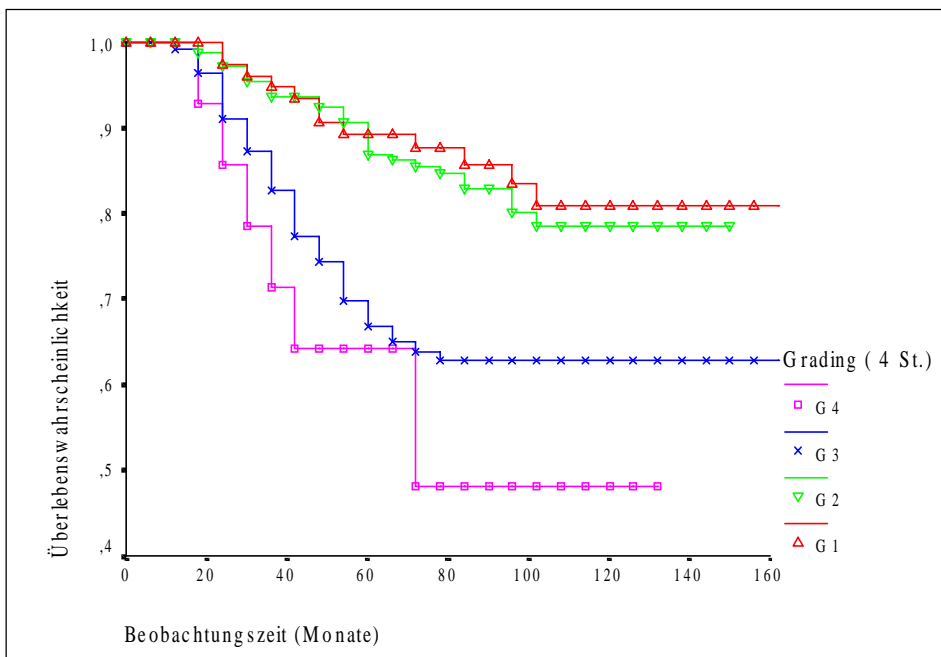


Fig. 22: Überlebenswahrscheinlichkeiten und Histologisches Grading (4 Stufen) unter Ausschluß der medullären Karzinome



Bei den Rezidivwahrscheinlichkeiten ergaben sich keine signifikanten Unterschiede ($p=0,0996$).

Ähnliche Ergebnisse wie bei Tabelle 27 ergaben sich für die Anzahl der Lymphknotenmetastasen bei Anwendung des 4-stufigen histologischen Gradings (vgl. Tab. 29).

Tab. 29: Histologisches Grading (4 Stufen) und axilläre Lymphknoten

Histol.Grading (4 Stufen)	Anzahl n=421	Lymphknotenmetastasen		
		0 (n=268)	1-3 (n=93)	>3 (n=60)
G1	81	65 (80,2%)	11 (13,6%)	5 (6,2%)
G2	178	112 (62,9%)	42 (23,6%)	24 (13,5%)
G3	129	72 (55,8%)	32 (24,8%)	25 (19,4%)
G4	33	19 (57,6%)	8 (24,2%)	6 (18,2%)

Die Zahl der Frauen ohne Lymphknotenmetastasen nahm von G1 nach G3 ab, von G3 nach G4 gering zu. Die Zahl der Frauen mit mehr als 3 Lymphknotenmetastasen stieg von G1 nach G3 und sank von G3 nach G4 geringfügig.

3.12. Lymphknotenmetastasen

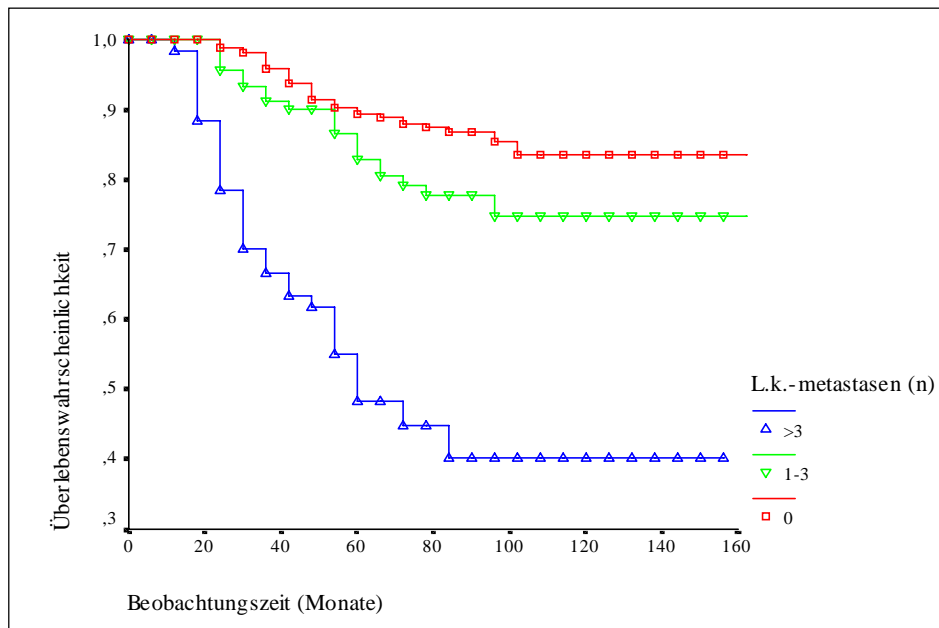
Der Anteil der am Tumor verstorbenen Frauen erhöhte sich deutlich bei steigender Anzahl von Lymphknotenmetastasen (vgl. Tab.30).

Tab. 30: Axilläre Lymphknoten und Ereignisse

Lymphknoten- metastasen (n)	Anzahl n=421	Fernmetastasen n=106	Verstorben an Tumorgeneralisierung n=91	Lokalrezidive n=98
0	268	43 (16,0%)	36 (13,4%)	60 (22,4%)
1-3	93	22 (23,7%)	20 (21,5%)	19 (20,4%)
>3	60	41 (68,3%)	35 (58,3%)	19 (31,7%)

Die Überlebenswahrscheinlichkeiten (vgl. Fig 26) wiesen signifikante Unterschiede auf ($p=0,0000$). Bei den paarweisen Vergleichen fiel allerdings auf, daß im Vergleich nodalnegativ vs.1-3 Lymphknotenmetastasen Signifikanzniveau nur knapp erreicht wurde ($p=0,0449$).

Fig. 23: Überlebenswahrscheinlichkeiten und axilläre Lymphknoten



Für die Rezidivwahrscheinlichkeiten (vgl. Fig. 26) wurde gleichfalls Signifikanz errechnet ($p=0,0091$). Die Kurven verliefen tendenziell ähnlich. Bei den paarweisen Vergleichen wurden für 0 vs.1-3 Lymphknotenmetastasen keine signifikanten Unterschiede erreicht ($p=0,6751$).

Fig. 26: Rezidivwahrscheinlichkeiten und axilläre Lymphknoten

