

4. Diskussion

4.1. Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse

Die Auswertung der Daten von 421 brusterhaltend operierten Patientinnen mit Mamma-
karzinom ergab die folgenden **prognostischen Faktoren mit signifikantem Einfluß
auf die Überlebenswahrscheinlichkeit** (geordnet in der Reihenfolge ihrer statistischen
Bedeutung):

- **Tumorgröße**

Einer der maßgeblichen prognostischen Faktoren in der vorliegenden Untersuchung war die Tumorgröße. Bei Tumoren des Stadiums pT1 lag die 5-Jahresüberlebensrate bei 90,1% gegenüber 65,6% bei den pT2-Tumoren, die 10-Jahresüberlebensrate betrug 82,2% vs. 63,3%. Die 5-Jahresüberlebensrate betrug bei den pT1b-Tumoren 100% und bei den pT1c-Tumoren 88%. 96,4% bzw. 79 % errechneten wir für die entsprechenden 10-Jahresüberlebensraten.

- **Lymphknotenmetastasen**

Während der Unterschied zwischen Patientinnen ohne und mit bis zu drei Lymphknotenmetastasen gering ausgeprägt war (5-Jahresüberlebensrate 88,9% vs. 80,4%, 10-Jahresüberlebensrate 83,6% vs. 74,8%), wiesen Patientinnen mit mehr als 3 Makrometastasen mit einer 5-Jahresüberlebensrate von 48,3% und einer 10-Jahresüberlebensrate von 40,1% eine beträchtlich reduzierte Lebenserwartung auf.

- **Blut- und Lymphgefäßinvasion**

Einen starken Einfluß auf die Überlebenszeit zeigte die vaskuläre Invasion des Tumors. In den 75 Fällen, bei denen angioinvasives Wachstum nachgewiesen wurde, lagen die 5- und 10-Jahresüberlebensraten um 27,5% und 33% unter denen der Patientinnen ohne dieses Merkmal (58,5% vs. 86% bzw. 48% vs. 81%).

- **Nekroseanteil**

Tumoren mit einem Nekroseanteil von mehr als 8% zeigten eine um rund 12% niedrigere 5- und 10-Jahresüberlebensrate (85,4 % vs. 73,6% und 79,2 vs. 68,4%).

- **Histopathologisches Grading**

Trotz hohem Signifikanzniveau verlangen die Ergebnisse eine Differenzierung:

Die 5-Jahresüberlebensrate von Patientinnen mit G1-Tumoren (90%) lag deutlich über dem Wert der G2-Tumoren (78,8%). Im Vergleich G2/G3 zeigten sich nur geringe Unterschiede. So ergaben sich für die G3-Tumoren 74,5% für die 5- und 72,8% für die 10-Jahresüberlebensrate. Erst nach Ausschluß der medullären Karzinome, bei denen die Prognose nicht mit der hohen Gradingstufe korrelierte, ergaben sich 5- und 10-Jahresüberlebensraten für die G2-Tumoren von 72,4% und 67,7% und für die G3-Tumoren von 64,3% und 48,2%.

Beim 4-stufigen Grading fielen die Unterschiede der Überlebensraten zwischen G1 und G2 sowie zwischen G3 und G4 nur sehr gering aus. So betragen die 5- und 10-Jahresüberlebensraten für G1 89,3% und 91%, für G2 86% und 78,8% sowie für G3 69,5% und 67,5%, für G4 78,8% und 72%. Nach Ausschluß der medullären Karzinome wiesen die 5-Jahresüberlebensraten zwischen G3 und G4 keine Unterschiede auf (jeweils rund 64%), die 10-Jahresüberlebensraten dagegen unterschieden sich deutlicher (G3 62,8% und G4 48,2%).

- **Histologischer Tumortyp**

In der Auswertung erhielten wir erst nach Ausschluß der nichtinvasiven Karzinome und seltenen Differenzierungen signifikante Unterschiede. Prognostisch am günstigsten verhielten sich die muzinösen und papillären Karzinome mit Überlebensraten von jeweils 100%. Eine günstige Prognose wiesen ebenfalls die medullären Karzinome mit 5- und 10-Jahresüberlebensraten von jeweils 94,4% auf. Relativ günstig fielen auch die 5- und 10-Jahresüberlebensraten für die tubulären Karzinome aus (jeweils 88,9%). Unter den anderen histologischen Tumortypen zeigten lediglich die invasiv-lobulären Karzinome eine etwas günstigere 5-Jahresüberlebensrate (82,6%); die 10-Jahresüberlebensrate war dagegen deutlich schlechter (62,1%). Weitere histologischen Tumortypen unterschieden sich bezüglich des Überlebens nur gering (5- und 10-Jahresüberlebensraten zwischen 75% und 77%).

- **Lebensalter**

Prognostisch am ungünstigsten waren die 5- und 10- Jahresüberlebensraten der 21-30 jährigen Frauen (70% und 38,9%). Die Überlebensraten stiegen bis in die Altersgruppe der 51-60jährigen (89,3 % und 85,5%) und fielen in den höheren Altersgruppen langsam wieder ab.

Keinen signifikanten Einfluß auf die Überlebenswahrscheinlichkeit zeigten folgende Kriterien:

- **Wuchsform des Tumors**

Die 5- und 10-Jahresüberlebensraten waren bei den Tumoren mit als strahlig charakterisierten Tumorgrenzen am geringsten (76,6% und 70,3%). Tumoren mit einer zirkumskripten Wuchsform wiesen mit Überlebensraten von 90% und 83,4% eine relativ günstige Prognose auf. Intrazystische Tumoren entsprachen bzgl. der Prognose durchweg den papillären Karzinomen.

- **Stromaanteil und -reaktion**

Stromaärmere Tumoren wiesen in der Auswertung eine etwas bessere Prognose auf. Während die 5- und 10-Jahresüberlebensraten für einen Stromaanteil von weniger als 36% (Gesamtdurchschnitt) 82,6% und 79,8% betragen, errechneten wir Überlebensraten von 79,2% und 70,3% für Tumoren mit einem größerem Stromaanteil.

Eine komplette Stromareaktion schien sich in der Übersicht mit Differenzen bei den Überlebensraten von maximal 12% noch als günstiger Faktor hervorzuheben. Nach Ausschluß der medullären Karzinome mit lymphoidem Stroma fanden sich nahezu keine Unterschiede mehr (max. 3% bei den 10-Jahresüberlebensraten).

- **Pleomorphie der Zellkerne als Einzelkriterium des histologischen Gradings**

Die Unterschiede zwischen PW1 und PW3 fielen mit maximal 10% bei den Überlebensraten gering aus. Mit rund 8% fielen die Differenzen von PW3 gegenüber PW2 relativ deutlich aus.

- **Tumorlokalisierung**

Die Überlebensraten bzgl. der Erkrankungsseite zeigten nahezu keine Differenzen. Gleiches galt für die Lokalisationen in der Brust. Die medialen Quadranten wiesen gegenüber den lateralen Quadranten und einer Lokalisation im Bereich des axillären Fortsatzes eine etwas schlechtere Prognose auf.

- **Resektionsabstand**

Die 5- und 10-Jahresüberlebensraten unterschieden sich bei einem minimalen Resektionsabstand bis 12mm vs. größer 12mm um rund 15% (72,5% vs. 84,8% und 69% vs. 84,8%).

Die Untersuchung der lokoregionären Rezidive ergab die folgenden prognostischen Faktoren mit signifikantem Einfluß auf die Rezidivwahrscheinlichkeit (geordnet in der Reihenfolge ihrer statistischen Bedeutung):

- **Minimaler Resektionsabstand**

Je enger die tumorfreie Zone am Resektat war, um so größer war die Anzahl der Lokalrezidive. Die 3-, 5- und 10-Jahresrezidivraten betragen bei einem Resektionsabstand bis 3 mm 52,4%, 52,4% und 71,5%, bei einem Resektionsabstand von 19-21mm dagegen nur 6,2%, 13,2% und 13,2%. Die mittleren Rezidivraten (17,5%, 21,1% und 33,6%) wurden bei einem minimalen Resektionsabstand von mehr als 12 mm unterschritten. Etwa 50% der mittleren Rezidivraten wurden bei Resektionsabständen von 19-21 mm erreicht. Betrug der minimale Resektionsabstand mehr als 12 mm lagen die Rezidivraten (7%, 11,2%, 16,8%) um jeweils rund 20% unter denen bei geringeren Resektionsabständen (29%, 32,2%, 45,8%).

- **Lebensalter**

Analog den Überlebensraten sanken die Rezidivraten mit zunehmendem Erkrankungsalter. Während die 3-, 5- und 10-Jahresrezidivraten bei den 21-30jährigen Frauen 50%, 62,5% und 62,5% betragen, wurden für die 61-70jährigen Frauen Werte von 11,6%, 15,3% und 27,3% errechnet.

- **Tumorgröße**

Die Rezidivraten nahmen mit steigendem Tumordurchmesser zu. So wurden für die pT1b-Tumoren 3-, 5- und 10-Jahresrezidivraten von 2,1%, 4,3% und 13,7%, für die pT2-Tumoren 25%, 31% und 38% errechnet.

- **Lymphknotenmetastasen**

Während Tumore ohne axilläre Lymphknotenmetastasen Rezidivraten von 15,8%, 19,6% und 26,1% aufwiesen, betrug die 3-, 5- und 10-Jahresrezidivraten für Tumoren mit mehr als 3 Lymphknotenmetastasen 31,5%, 36,3% und 41%.

- **Blut- und Lymphgefäßinvasion**

Großen Einfluß auf die Rezidivraten hatte der Nachweis vaskulärer Invasion. Dieser war allerdings deutlich schwächer als bei den Überlebensraten. Die 3-, 5- und 10-Jahresrezidivraten für Tumoren ohne Nachweis angioinvasiven Wachstums betrug 16,4%, 19,4% und 31,6%, bei Nachweis vaskulärer Invasion 21,9%, 29,9% und 40,6%.

- **Tumorlokalisation im Seitenvergleich**

Im Seitenvergleich wurden links deutlich weniger Lokalrezidive gezählt als rechts. Die 3-, 5- und 10-Jahresrezidivraten betrug links 14,8%, 16,9% und 35,3%, rechts 20,5%, 25,9% und 31,4%. Linksseitige Karzinome waren allerdings durchschnittlich 5 mm kleiner.

Die folgenden Kriterien hatten keinen signifikanten Einfluß auf das Entstehen von Lokalrezidiven.

- **Tumorlokalisation – intramammär**

Die 3-, 5-, und 10-Jahresrezidivraten von im Bereich des axillären Fortsatzes lokalisierten Tumoren waren mit jeweils 8,4 % am niedrigsten. Medial lokalisierte Tumoren (insbesondere im Bereich des oberen inneren Quadranten) wiesen in unserem Material dagegen Rezidivraten zwischen 25 und 42% auf.

- **Histologischer Typ**

Die höchsten 3-, 5-, und 10-Jahresrezidivraten wiesen mit 25,4%, 25,4% und 38% invasivduktale Karzinome mit prädominierender intraduktaler Komponente auf. Über den durchschnittlichen 3-, 5- und 10-Jahresrezidivraten (17,5%, 21,2% und 33,7%) lagen auch die der invasiv-lobulären Karzinome (24,8%, 24,8%, 51,4%) und die der invasiv-duktaalen Karzinome (17,4%, 22,7%, 35,8%).

4.2. Bezugnahme auf die Literatur

Die Zunahme der Inzidenz des Mammakarzinoms ist in der Literatur vielfach dokumentiert. So ist in den USA die Inzidenz des Mammakarzinoms zwischen 1977 und 1986 von 83,4 auf 104,9/100.000 gestiegen, was einer Steigerungsrate von 26% entspricht (National Cancer Institute, 1989).

HOLFORD und Mitarbeiter (1991) untersuchten die Inzidenz und Mortalität über einen größeren Untersuchungszeitraum (1955-1984) und fanden über den gesamten Zeitraum hinweg einen nahezu kontinuierlichen Anstieg der Inzidenzraten, während die Mortalität, wenn auch geringfügig, abgenommen hatte. Auch in der BRD ist die Inzidenz in den letzten Jahrzehnten, wie in wohl allen westlichen Ländern, steigend (WANDER u. NAGEL 1986). BRENNER und Mitarbeiter (1990) fanden anhand der Daten des Saarländischen Krebsregisters einen hoch signifikanten Anstieg der altersstandardisierten Inzidenzrate, die in der Altersgruppe der 25- bis 29-jährigen am ausgeprägtesten war. In vielen Arbeiten werden als mögliche Ursachen Veränderungen in der Prävalenz bekannter und vermuteter Risikofaktoren des Mammakarzinoms wie frühe Menarche, höheres Alter bei der Erstgeburt, niedrige Fertilitätsrate und die frühe und langfristige Einnahme oraler Kontrazeptiva diskutiert.

Daten von Stadien der Mammakarzinome bei Diagnosestellung wurden aus den USA vorgelegt: So haben im Bundesstaat New York die Karzinome mit Fernmetastasen abgenommen, während ein stetiger Anstieg der Carcinomata in situ und der lokalisierten Mammakarzinome zu verzeichnen war. Es wurde daraufhin vermutet, daß die Früherkennung des Mammakarzinoms – zumindest teilweise – für die insgesamt erhöhte Inzidenz verantwortlich sein könnte (Division of Epidemiology, New York, 1990).

Für eine Zunahme von Tumoren höherer Malignität in den letzten Jahren gibt es neuerdings in der Literatur direkte Anhaltspunkte (ENGELHARDT et al. 1996). Eine tendenzielle Zunahme weniger maligner Tumorformen, wie sie ADAMI (1984) als mögliche Ursache der Konstellation konstanter Mortalität und zunehmender Inzidenz vermutete, gilt heute als eher unwahrscheinlich.

Zur optimalen individuellen Therapie des Mammakarzinoms ist es erforderlich, die Prognose anhand exakt bestimmbarer klinischer und morphologischer Kriterien abzuschätzen. Nur unter Zuhilfenahme solcher Kriterien ist es möglich, eine rational begründete Indikation für die adjuvante Radio- und Chemotherapie nach erfolgter chirurgischer Therapie zu stellen; ebenso wird sich die Wahl des chirurgischen Vorgehens nach solchen Kriterien richten müssen.

Nach NAGEL und Mitarbeitern (1983) ist ein Prognosefaktor "ein biologischer, histopathologischer, biochemischer oder klinischer Parameter, der den Verlauf von Mammakarzinomen beeinflusst oder einen engen Zusammenhang mit dem Verlauf und

auch mit Therapieergebnissen zeigt". Einzelne Prognosefaktoren besitzen statistisch einen relativ eigenständigen Charakter, andere können miteinander in Beziehung stehen. Sie können sich gegenseitig verstärken, günstige und ungünstige Prognosefaktoren können sich gegenseitig neutralisieren, ein starker Prognosefaktor kann einen schwächeren "verdrängen".

In den letzten 10 Jahren wurden eine ganze Anzahl von neuen durchweg durch relativ kostenaufwendige Methoden zu bestimmende Prognosefaktoren eingeführt, ohne daß dabei, wie BROCKMANN und REITZIG (1994) in einer zusammenfassenden Darstellung schrieben, ein wirklicher, das individuelle Risiko der Wiedererkrankung beschreibender Faktor gefunden wurde. Dies betrifft insbesondere die nodalnegativen Karzinome. Diese Situation wird auch durch die Empfehlungen der Arbeitsgruppe Brustkrebs des College of American Pathologists (HENSON et al. 1994) bzgl. klinisch relevanter Prognosefaktoren wiedergespiegelt.

Im Folgenden werden die wichtigsten der in unserer Arbeit untersuchten "klassischen" prognostischen Faktoren sowohl hinsichtlich des Überlebens als auch hinsichtlich des Auftretens lokoregionärer Rezidive anhand der Literatur diskutiert und zu den eigenen Ergebnissen in Beziehung gesetzt.

4.2.1. Tumorgroße

Nach der Literatur besteht – in Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen – eine weitgehend lineare Beziehung zwischen Tumorgroße und axillärem Lymphknotenbefall (FISHER et al. 1969, MÆHLE und SKJÆRVEN 1984, ATKINSON et al. 1986, GAGLIA et al. 1987, ARRIAGADA et al. 1992, COLLAN et al. 1994, GIULIANO et al. 1996, FOUNTZILAS et al. 1997). Nach STEGNER (1982) liegt die kritische Größe im Hinblick auf eine lymphogene Metastasierung bei 5 mm Durchmesser. Bei Karzinomen der Größenordnung 0,6 bis 1 cm wurden bereits in 33% der Fälle positive axilläre Lymphknoten gefunden, bei 2 cm großen Tumoren sogar in 42% (ZIPPEL et al. 1977) bzw. in 60% (HUHN und STOCK 1977). In einer Studie über 24.740 Mammakarzinom-Fällen stellten CARTER und Mitarbeiter (1989) fest, daß Tumorgroße und Lymphknotenstatus als unabhängige aber additive Prognosefaktoren wirken. Mit zunehmender Größe des Tumors sank die Überlebensrate unabhängig vom Lymphknotenstatus. Vergrößerte sich die Anzahl der befallenen Lymphknoten, so sank die Überlebensrate ebenfalls unabhängig von der Tumorgroße. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, daß eine Ausbreitung nicht ausschließlich über die axillären Lymphknoten erfolgt. CARTER et al. (1989) fanden bei 13.464 untersuchten Frauen mit Brustkrebs ohne Befall der axillären Lymphknoten eine 5-Jahresüberlebensrate von 98,8% bei Mammakarzinomen kleiner als 1 cm und 92,3% bei Mammakarzinomen mit einer Größe von 1,0 bis 1,9 cm. Bei Karzinomen größer 2 cm war die 5-Jahresüberlebensrate nur noch 87,1% und fiel auf 82,2% bei Karzinomen, welche größer als 5 cm waren.

FISHER et al. (1969), VALAGUSSA et al. (1978) und NEMOTO und Mitarbeiter (1980) fanden eine mittlere Rezidivrate von 11% für Mammakarzinome kleiner als 2 cm und Rezidivraten von 22% für Mammakarzinome mit einer Größe von 2 bis 5 cm.

In Zusammenfassung einer Reihe von Studien stellten McGUIRE und CLARK (1992) eine 5-Jahres-Rezidivrate von 5% für Tumore kleiner als 1,0 cm und von 11% für Mammakarzinome der Größe 1,1 bis 2,0 cm fest. ROSNER und LANE (1991) fanden die Tumorgöße als den stärksten Prognosefaktor für 407 Mammakarzinompatientinnen. Sie konnten eine 10-Jahres Rezidivrate von 4% für Mammakarzinome kleiner als 1,0 cm, von 16% für Karzinome von 1,1 bis 2,0 cm und von 29% für Tumore zwischen 2,1 und 5,0 cm Größe nachweisen.

TSANGARIS et al. (1992) fanden ebenfalls einen signifikanten prognostischen Einfluß der Tumorgöße, der bei Tumoren kleiner als 2 cm den Einfluß des Hormonrezeptorstatus übertraf. Zu gleichen Ergebnissen kamen MOOT und Mitarbeiter (1987).

McGUIRE et al. (1990) wiesen darauf hin, daß Diskrepanzen in den Überlebenswahrscheinlichkeiten auf die unterschiedliche Länge der Beobachtungszeit zurückgeführt werden können.

4.2.2. Axillärer Nodalstatus

Nach heutigem Wissensstand besteht, in Übereinstimmung mit der vorliegenden Untersuchung, kein Zweifel, daß der Lymphknotenstatus einen der, wenn nicht sogar den wichtigsten prädiktiven Parameter darstellt (HARRIS et al. 1985, ATKINSON et al. 1986, GAGLIA et al. 1987, CLAYTON und HOPKINS 1993, BROCKMANN und REITZIG 1994, COLLAN et al. 1994, FOUNTZILAS et al. 1997).

FISCHER und Mitarbeiter (1983, 1984) fanden signifikante Unterschiede des krankheitsfreien Intervalls bzw. der 5-Jahres-Überlebenszeit zwischen Patientinnen mit negativem axillären Lymphknotenbefund und solchen mit ein bis drei positiven Lymphknoten. Zwischen den Frauen mit einem befallenen Lymphknoten und denjenigen mit drei befallenen Lymphknoten fanden die Autoren keine Unterschiede, jedoch sank die Überlebensrate bei vier und mehr befallenen Lymphknoten um 77%.

Andere Untersucher fanden bereits ab einem befallenen Lymphknoten mit jedem weiteren eine zunehmend schlechtere Prognose (NEMOTO et al. 1980, LASH et al. 1986).

Die scheinbaren Widersprüche bezüglich der prädiktiv bedeutsamen Zahl der befallenen Lymphknoten sind sicher zum Teil methodisch bedingt. Voraussetzungen beim Vergleich des Krankheitsverlaufes von Patientinnen mit unterschiedlich vielen befallenen Lymphknoten sind vergleichbare Vorgehensweisen bei der operativen Präparation des axillären Fettgewebes und bei der histologischen Präparation der Lymphknoten sowie ihrer Aufarbeitung (AXELSSON et al. 1992). Es ist jedoch eher unwahrscheinlich, daß

bei der Lymphonodektomie ausgerechnet die nicht metastatisch befallenen Lymphknoten entfernt und die Lymphknoten mit Tumorabsiedlungen belassen werden. MÜLLER et al. (1990) konnten bei der Auswertung von 1047 axillären Lymphonodektomiepräparaten nachweisen, daß bei alleiniger Bewertung der Lymphknoten des Levels I nur 2 % der Fälle als falsch negativ befundet worden waren. Bei Bewertung der Lymphknoten der Level I und II waren es sogar nur 0,2%. Auch eine weniger eingeschränkte Radikalität in der Lymphknotenentfernung im Level III rechtfertigt nicht die Vermutung, daß dort okkulte Metastasen belassen worden sind. Die Untersuchung zeigte, daß ein sog. "skipping" im metastatischen Befall der axillären Lymphknoten ein relativ seltenes Ereignis (0,2%) ist. In den meisten Fällen kommt es erst zu einer Metastasierung im Level III, wenn auch Metastasen in Level I und/oder II bestehen.

Neuere Untersuchungen bestätigen durchgehend die prognostische Bedeutung der Lymphknotenmetastasen (AALTOMAA et al. 1992). Insgesamt muß nach der vorliegenden Untersuchung und der Literatur (CASCINELLI et al. 1987, FENTIMAN et al. 1996) wahrscheinlich der Lymphknotenbefall überhaupt und eine Zahl von mehr als 3 befallenen Lymphknoten als prognostisch ungünstiges Kriterium mit entsprechenden therapeutischen Konsequenzen bewertet werden.

4.2.3. Blut- und Lymphgefäßinvasion

Unser Ergebnis der großen Bedeutung einer peritumorösen Invasion von Blut- und Lymphgefäßen findet in der Literatur überall dort Bestätigung, wo dieses Kriterium untersucht wurde, was jedoch nur bei vergleichsweise wenigen Studien der Fall ist.

ROSES et al. (1982) wiesen bei 122 Mammakarzinomen im Stadium T1N0M0 einen prädiktiven Wert der Lymphangiosis carcinomatosa und des histologischen Tumortyps nach, jedoch nicht des histologischen Gradings. Auch nach ROSEN et al. (1981) war bei 382 Patientinnen im selben Tumorstadium die prognostische Bedeutung des histologischen Gradings geringer als der Nachweis einer Lymphangiosis carcinomatosa.

BETTELHEIM et al. (1984) fanden eine ähnlich ausgeprägte Senkung der Überlebenskurven bei Patientinnen mit Blut- und/oder Lymphgefäßinvasion.

DAVIS et al. (1985) bestätigten die Bedeutung der peritumorösen Gefäßinfiltration für Frauen mit positivem Lymphknotenstatus und erklärten diese mit einer erhöhten systemischen Krankheitsaktivität.

EIDTMANN et al. (1992) konnten zwar einen deutlich ungünstigeren Krankheitsverlauf bei Patientinnen mit G3-Mammakarzinomen ohne axilläre Lymphknotenmetastasen gegenüber Karzinomen mit einem Grading von 1 und 2 nachweisen. In der multivariaten Analyse wurde dieser Einfluß jedoch überdeckt vom stärkeren Einfluß der Lymphangiosis carcinomatosa und des Progesteronrezeptorstatus.

LAURIA et al. (1995) bestätigten die ausgesprochen große prognostische Aussagekraft der Gefäßinvasion, wiesen jedoch einschränkend auf die relativ niedrige Prävalenz dieses Merkmals hin.

PINDER et al. (1994) fanden in 22,8% von T1 und T2-Karzinomen Gefäßeinbrüche. Der Nachweis von Gefäßeinbrüchen war signifikant mit einem größeren Tumordurchmesser und dem Vorhandensein axillärer Metastasen verbunden.

4.2.4. Nekroseanteil

Auch unsere Beobachtung, daß der Nekroseanteil signifikant negativ mit dem Überleben der Patientinnen korreliert, findet in der Literatur Bestätigung (FISHER et al. 1978, SHEK und GODOLPHIN 1988, AALTOMAA et al. 1992, GILCHRIST et al. 1993). Nach CARLOMAGNO et al. (1995) ist dieses Merkmal allerdings deutlich korreliert mit der Tumorgöße und dem Differenzierungsgrad, so daß ein unabhängiger Einfluß des Nekroseanteils fraglich sei.

4.2.5. Histopathologisches Grading

Der prognostische Wert des 3-stufigen Gradings ist weitgehend unumstritten (ROSEN et al. 1981, HOPTON et al. 1989, PARL et al. 1982, DAWSON et al. 1982, LeDOUSSAL et al. 1989). PRECHTEL et al. (1996) kennzeichneten das Grading als eine Synopse struktureller und zellulärer Einzelmerkmale. Trotz relativ klarer, weithin auch streng angewendeter Definition und Methodik ist der subjektive Charakter des Gradings bekannt. Es werden immer wieder zum Teil deutlich wechselnde Übereinstimmungsgrade angegeben (DALTON et al. 1994, HARVEY et al. 1992). Die Objektivierung insbesondere der Kernpolymorphie mittels morphometrischer Methoden wurde in den Jahren immer wieder versucht (BAAK et al. 1982, KUENENBOUMEESTER et al. 1984, SCHNÜRCH et al. 1989), brachte zum Teil auch signifikante Ergebnisse, hat sich aber wohl auch aufgrund des Aufwandes in der Praxis nicht durchgesetzt. Nach SCHNÜRCH et al. (1989) zeigt sich eine deutliche Überlegenheit des Gradings, was offenbar auch durch metrisch nicht erfassbare Erfahrungszugaben begründet ist.

ROSES und Mitarbeiter (1982) konnten bei 122 untersuchten Mammakarzinomen des Stadiums T1N0M0 keinen signifikanten prognostischen Einfluß des histologischen Gradings nachweisen. ROSEN et al. (1981) dagegen fanden bei 382 Patientinnen im gleichen Tumorstadium eine prognostische Bedeutung des histologischen Gradings. Insbesondere bei den nodalnegativen Karzinomen wird auch in neueren Untersuchungen die prognostische Kraft des Gradings bestätigt. PARL und DUPONT (1982) konnten bei 70 Frauen mit invasiv-duktalem Mammakarzinomen ohne axilläre Lymphknotenmetastasen einen ungünstigen Einfluß auf den Krankheitsverlauf sehen, wenn die

Tumore keine drüsige Differenzierung zeigten und wenn sie zahlreiche Mitosen aufwiesen. In der von SEARS und Mitarbeitern (1982) durchgeführten Analyse von 175 nodalnegativen Mammakarzinomen fand sich ein höheres Rezidivrisiko bei Tumoren mit niedriger Differenzierung und hohem Kerngrading. Zu gleichen Ergebnissen kamen auch ROSNER und LANE (1991) an 407 nodalnegativen Mammakarzinomen. Auch VAN DE VELDE et al. (1986) konnten bei 207 untersuchten nodalnegativen Mammaarzinomen einen prognostischen Einfluß sowohl des histologischen als auch des Kerngradings nachweisen.

Für das histologische Grading kommen verschiedene Untersucher bei der Wertung der Einzelparameter zu z.T. widersprüchlichen Ergebnissen. PARL und Mitarbeiter (1982) fanden bei 77 nodalnegativen duktalem Mammakarzinomen eine signifikante prognostische Bedeutung für die drüsige Differenzierung und die Anzahl der Mitosen. FISHER (1986) und GELBER et al. (1986) wiesen dagegen Differenzierung und Kernpleomorphie als die wichtigsten Einzelkriterien aus. Andere Untersucher (LeDOUSSAL et al. 1989) fanden heraus, daß Kerngrading und Mitoseindex einen stärkeren prognostischen Wert haben als das histologische Grading. RANK et al. (1987) errechneten für die Kernpleomorphie den stärksten prognostischen Wert. In unserem Kollektiv war die Kernpleomorphie allein nicht aussagekräftig. Ähnliche Ergebnisse finden sich auch bei KISTER et al. (1969).

Die im histologischen Grading zum Ausdruck kommenden prognostischen Eigenschaften sind, wie BÄSSLER (1992) ausführt, nicht unbedingt Korrelat des von der histologischen Typisierung zu erwartenden Verlaufs. Während das Grading für gut definierte Sonderformen des Mammakarzinoms (mucinöse, adenoid-zystische und sekretorische Typen) zwar ergänzende, allerdings weniger gewichtige Informationen bringt, gilt dies nicht für das medulläre Mammakarzinom. Bei diesem verbindet sich mit einem hohen Grading eine gegenüber den NOS-Karzinomen gleichen Gradings deutlich bessere Prognose. Dies stimmt mit unseren Ergebnissen überein.

Die klinische Wichtigkeit des Grading wird von SCHUMACHER et al. (1993) so zusammengefaßt: "Das Grading spaltet eine kleine Gruppe mit guter Prognose und eine kleine Gruppe mit schlechter Prognose ab. Die meisten Frauen bleiben in einer intermediären Gruppe". Für diese Gruppe braucht man andere Parameter um prognostisch weiter zu differenzieren.

Einen diesbezüglichen Versuch, allerdings mit den Mitteln des Gradings, stellt der Vorschlag von SCHNÜRCH et al. (1989) dar, auf der Basis der Punktwerte ein 4-stufiges Grading einzuführen. Zur Problematik eines G4-Karzinoms der Mamma, im Bezug zur WHO-Definition, sei auf die Ausführungen von BÄSSLER et al. (1992) verwiesen. Dies könnte dazu geführt haben, daß weitere Veröffentlichungen zum 4-stufigen Grading fehlen. Die einzige Vergleichsmöglichkeit bietet die Arbeit von SCHNÜRCH et al. (1989). Bezüglich der 5-Jahresüberlebensrate wird in seiner Untersuchung bei

4 Gradingstufen eine Aufspaltung zwischen 48% und 92% erreicht gegenüber 58% und 83% bei 3 Stufen. In unserer Untersuchung konnten wir dies nicht bestätigen. Die Unterschiede bezüglich der Überlebensraten G1 vs. G2 und G3 vs. G4 waren sehr gering und bezüglich einer therapeutischen Empfehlung nicht zu verwerten.

4.2.6. Histologischer Tumortyp

Die Klassifizierung des histologischen Geschwulsttyps beschreibt den Phänotyp des Karzinoms und zielt nicht auf pathogenetische Zusammenhänge. Dennoch kommt diesem eine prognostische Bedeutung zu.

Bei der Frage nach den Auswirkungen des histologischen Tumortyps auf den Krankheitsverlauf sind ältere Untersuchungen nicht hilfreich. Dies liegt in erster Linie daran, daß erst 1981 von der WHO eine verbindliche Nomenklatur der Mammakarzinome vorgelegt wurde. Erst danach ist ein Vergleich auf der Basis der histologischen Klassifikation möglich. Darauf aufbauend wurden ergänzende Subklassifizierungen entwickelt. Dabei gilt weiterhin das Prinzip der WHO, den prädominierenden Anteil in den Vordergrund zusetzen bzw. nach dem prognostisch ungünstigsten Anteil zu klassifizieren. Ziel ist, die dominierende Gruppe der invasiv-duktalem Karzinome, die mit 65-80% die größte Gruppe bilden (ROSEN et al. 1979, GALLAGER et al. 1984, HUTTER et al. 1984), zu differenzieren und besser zu vereinheitlichen. Die 10-Jahresüberlebensraten für diese Gruppe werden mit 65-70% angegeben.

Eine geringgradig günstigere Prognose weisen die invasiv-duktalem Mammakarzinome mit prädominierender intraduktaler Komponente auf, wobei die Prognose von der Größe des invasiv-duktalem Anteils bestimmt wird. Der intraduktale Anteil erhöht allerdings deutlich das Risiko eines Lokalrezidivs (SCHNITT et al. 1984), was in unserer Untersuchung bestätigt wird.

Ein prognostisch günstiges Verhalten wird für die muzinösen Karzinome bestätigt (GALLAGER et al. 1984, BILIK et al. 1986), wie auch für die (typischen) medullären Karzinome (BLOOM et al. 1970, ELLIS et al. 1992, PEDERSEN et al. 1995, GAMEL et al. 1996).

Ebenfalls als prognostisch günstig wird die von McDIVITT et al. (1968) beschriebene Entität der tubulären Karzinome eingeschätzt. Das tubuläre Karzinom wird als frühe oder passagere Form eines invasiven Karzinoms angesehen (McDIVITT et al. 1982). Nach ELLIS et al. (1992) sollte ein rein tubulärer Typ nur bei einer Tubulusbildung von mehr als 90% diagnostiziert werden, nach BÄSSLER et al. (1997) mit einem Tubulusanteil von mehr als 75%. Es werden 5-Jahresüberlebensraten von fast 100% angegeben. Beim gemischten tubulären Karzinom (BÄSSLER et al. 1997) werden 50% tubuläre Anteile gefordert; die andere Hälfte zeigt intraduktale Komponenten, atypische duktalem und lobuläre Hyperplasien sowie lobuläre Karzinome in situ. Hier sinkt die 5-Jahres-

überlebensrate auf 93%. In unserer Auswertung lagen die 5- und 10- Jahresüberlebensraten jeweils bei 88,9%. Retrospektiv nehmen wir eine ungenaue Klassifizierung in unserer Auswertung an.

4.2.7. Alter

Der ungünstige prognostische Einfluß eines niedrigen Erkrankungsalters (STOSIEK et al. 1984, FALKSON et al. 1986, CALEFFI et al. 1989, de la ROCHEFORDIÉRE et al. 1993, BORGER et al. 1994, CHUNG et al. 1996, FENTIMAN et al. 1996) ist heute anerkannt und wurde durch multivariate Untersuchungen vielfach abgesichert (BONNIER et al. 1995, TSUCHIYA et al. 1997). Frühere Berichte von einer umgekehrten Relation (ADAMI et al. 1985, MacMAHON et al. 1968, BILIK et al. 1986) fanden keine Bestätigung und sind möglicherweise auf ein fehlerhaftes mathematisches Modell bezüglich der altersangepaßten Lebenserwartung zurückzuführen. In unserer Untersuchung zeigte das Alter der Patientinnen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung einen signifikanten Einfluß auf die Überlebenswahrscheinlichkeit. Dieses Ergebnis entspricht weitgehend der Literatur.

EIDTMANN und Mitarbeiter (1992) fanden eine signifikant längere Gesamtüberlebenszeit und ein längeres rezidivfreies Überleben für Patientinnen welche älter als 50 Jahre waren. Auch in der Multivarianzanalyse blieb bei diesen Autoren das Alter in der Dichotomierung bis 50 Jahre/älter als 50 Jahre ein unabhängiger Prognosefaktor. Auch VAN DE VELDE et al. (1986) fanden in den Altersklassen unterschiedliche Überlebensraten, konnten letztendlich jedoch keinen signifikanten prognostischen Einfluß des Alters nachweisen.

BONNIER et al. (1995) wiesen in ihrem Untersuchungsgut nach, daß Frauen unter 35 Jahren signifikant schlechtere Überlebensraten aufweisen. Auch hatten die jüngeren Frauen ebenfalls häufiger Lokalrezidive, die Karzinome waren deutlich größer und es fanden sich häufiger G3-Tumore sowie axilläre Lymphknotenmetastasen.

ROSNER und LANE (1991) stellten ein signifikant längeres rezidivfreies und Gesamtüberleben für Frauen, die älter als 50 Jahre waren, fest. Die Unterschiede wurden noch deutlicher, wenn eine Einteilung in drei Altersklassen erfolgte (bis 35 J., 35-50 J. und älter als 50 J.), wobei die jüngeren Patientinnen einen deutlich ungünstigeren Krankheitsverlauf aufwiesen. Die Autoren konnten ebenfalls zeigen, daß der prognostische Einfluß des Alters auch in den einzelnen T-Klassen noch nachweisbar war. Da das Erkrankungsalter häufig mit anderen Faktoren korreliert (etwa Hormonrezeptorstatus und Histologischem Grading), kann der prognostische Einfluß jedoch in der multivariaten Analyse durch andere unabhängige Faktoren überdeckt werden.

Der Menopausenstatus allein besitzt keine eigenständige prognostische Bedeutung. Wir wissen heute, daß in der Prämenopause Mammakarzinome mit ungünstigen prog-

nostischen Faktoren häufiger als in der Postmenopause vorkommen (insbesondere hormonrezeptornegative Karzinome). Postmenopausal finden sich die meisten hormonrezeptorpositiven Tumoren. In der Perimenopause (bis zu 5 Jahren nach der letzten Periode) kommen sehr selten hoch rezeptorpositive Tumoren vor (NAGEL et al. 1983).

Nach NIXON et al. (1994) wird der ungünstige prognostische Einfluß des jüngeren Lebensalters nur zum Teil durch eine höhere Frequenz anderer ungünstiger Prognosefaktoren in dieser Patientinnengruppe erklärt. Eine Verbesserung der Prognose jüngerer Patientinnen ist nach PEER et al. (1996) nur möglich, wenn ihre Tumoren bereits bei weniger als einem Zentimeter Durchmesser diagnostiziert werden.

4.2.8. Tumorlokalisation

Besonders in der älteren Literatur ist der Lokalisation der Mammakarzinome innerhalb der Brustdrüse viel Aufmerksamkeit geschenkt worden (FISHER et al. 1969). Dies geschah meist im Hinblick auf das Auftreten von Lymphknotenmetastasen in den retrosternalen und axillären Lymphknoten.

In der Untersuchung von HARTVEIT et al. (1984) wird nachgewiesen, daß linksseitige Karzinome ein niedrigeres Stadium aufweisen als Karzinome der rechten Brust. Ursächlich wird angenommen, daß die Frauen einen linksseitigen Tumor eher bemerken.

NEMOTO et al. (1980) fanden für Patientinnen mit nodalnegativen Mammakarzinomen mit medialer Lokalisation ungünstigere 5-Jahresüberlebensraten als bei lateralem Tumorsitz. Auch in unserem Kollektiv war bei medialer Tumorlokalisation die Prognose geringfügig schlechter als bei lateraler, allerdings ohne signifikanten Einfluß auf die Überlebenszeit. VAN DE VELDE et al. (1986) dagegen fanden keinen Unterschied für Tumore mit medialem und lateralem Tumorsitz. In ihrem Kollektiv war jedoch bei allen Patientinnen mit medial lokalisierten Tumoren eine Bestrahlung des A. mammaria interna-Gebietes erfolgt.

Eine neuere Untersuchung von KAMAKURA et al. (1996) belegte eine schlechtere Prognose bei kaudaler Tumorlokalisation. Ob allerdings bei bestimmten Lokalisationen, wie von KAMBOURIS et al. (1996) angeregt, auf eine Lymphonodektomie verzichtet werden kann, erscheint zweifelhaft.

4.2.9. Wuchsform des Tumors

Der Begrenzung der Karzinome wird in der Literatur wenig und meist nur am Rande Aufmerksamkeit geschenkt. Sie hat nach BÄSSLER (1997) für einige Karzinomtypen allenfalls akzessorische prognostische Bedeutung.

BILIK et al. (1986) fanden bei T1N0M0-Tumoren keinen signifikanten Einfluß einer als "zirkumskript" charakterisierten Tumorgrenze auf das Überleben. Auch

AALTOMAA et al. (1992) bestätigten dies bezüglich des Entstehens axillärer Lymphknotenmetastasen und eines lokoregionären Rezidivs. LASH et al. (1991) unterschieden in ihrer Arbeit zwischen zirkumskripter Tumorgrenze, "pushing border" und sternförmig invasivem Wachstum. Auch sie konnten einen unabhängigen prognostischen Einfluß der Wuchsform des Tumors nicht bestätigen. MICCOLI et al. (1988) fanden ihrem Kollektiv ebenfalls keinen Einfluß auf das Überleben. Allerdings sind die Kriterien "regular" vs. "irregular borders" nicht näher erläutert. Lediglich CARTER et al. (1978) gaben für gut begrenzte Tumoren ein trägeres Wachstumsverhalten als für strahlige Tumoren an. Dies stimmt im Wesentlichen mit unseren Ergebnissen überein.

4.2.10. Stromaanteil und -reaktion

Grundsätzlich unterscheiden sich Mammakarzinome beträchtlich hinsichtlich quantitativer und qualitativer Merkmale des Stromas. Extreme stellen das medulläre und das invasiv-duktales Karzinom mit vorwiegend szirrhösem Wachstumsmuster da. Die Literaturangaben bezüglich der Prognose sind widersprüchlich.

BROCKMANN und REITZIG (1994) schlußfolgerten, daß Fibrose und Elastose des Tumors sowohl quantitativ als auch qualitativ keinen Einfluß auf das Überleben haben. CARLOMAGNO et al. (1997) wiesen zwar für eine Elastose eine Verbindung mit langsamerem Tumorwachstum nach, hielten aber insgesamt einen prognostischen Wert für fraglich. CORDONE et al. (1997) wiesen eine signifikant niedrigere Überlebensrate für Karzinome mit ausgeprägter desmoplastischer Stromareaktion gegenüber stromaarmen Tumoren nach. Dies war mit dem axillären Lymphknotenstatus korreliert. Innerhalb der Gruppe der stromareichen Karzinome waren die Überlebensraten wieder bei fehlender lymphozytärer Stromareaktion schlechter. PARHAM et al. (1988) fanden für Karzinome mit geringem Stromaanteil eine bessere Prognose. In unserer Auswertung hatte der Stromaanteil keinen Einfluß auf das Überleben und das Entstehen von Lokalrezidiven.

Die Zusammenhänge einer zellulären Reaktion im Tumorbereich sind komplex und wohl auch vom Zeitverlauf der Erkrankung abhängig. Eine quantitative Charakterisierung der "zellulären" Reaktion des Tumorstromas wird der komplexen Biologie nicht gerecht.

CARLOMAGNO et al. (1995) wiesen für die Gruppe der G1-G2-Karzinome ein signifikant schlechteres Überleben aus, wenn eine zelluläre Stromareaktion nachweisbar war. Bei G3-Tumoren spielte sie dagegen keine Rolle. Daraus schlußfolgerten sie, daß die Stromareaktion keinen "Antitumor-Effekt" hat. Die Stromareaktion stellt eher eine aseptische nichtimmune Reaktion des umgebenden Gewebes dar als eine tumorabhängige Immunantwort.

GLAUBITZ et al. (1984) und AALTOMAA et al. (1992) wiesen für die Stromareaktion einen prognostisch ungünstigen Wert nach, wogegen BLACK et al. (1975), ALDERSON et al. (1971) und BERG (1971) das Reaktionsmuster als "host response"

charakterisieren und eine bessere Prognose assoziierten. Nach NAUKKARINEN et al. (1990) haben auch Subtypisierungen der beteiligten Zellen keine Klärung der prognostischen Wertigkeit gebracht. In unserer Untersuchung hatte die Stromareaktion keinerlei prognostischen Wert.

Wir schlußfolgerten, daß Stromaanteil und -reaktion phänotypische Einzelaspekte sind, welche der komplexen Tumorbiologie von ihrem prognostischen Wert her nicht gerecht werden.

4.2.11. Minimaler Resektionsabstand

LASH et al. (1991) konnten keine Korrelation der chirurgischen Schnittränder mit dem Auftreten von Lokalrezidiven nachweisen. Die Gesamtzahl der ausgewerteten Fälle (bei n=130 – 6,9% Lokalrezidive) war allerdings relativ niedrig. Auch SWENSON et al. (1998) fanden in ihrer Verlaufsstudien von pT1- und pT2-Tumoren keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Tumoranteilen im Bereich der Resektionsgrenzen und dem Auftreten von Lokalrezidiven. Sie fügten allerdings an, daß dies nur 3% der in die Studie eingeschlossenen Fälle betraf. PLATHY et al. (1986) fanden in ihrer Untersuchung bei Tumornachweis im Bereich der Schnittränder "eine Tendenz" zu einer höheren Rezidivrate allerdings ohne Signifikanz.

Die Mehrzahl der Autoren wie NOGUCHI et al. (1997) und SCHNITT et al. (1994) fanden eine signifikante Beziehung zwischen Rezidivrate und Marginalstatus. NOGUCHI et al. (1997) fanden in ihrer Untersuchung bei nicht tumorfreien Resektionsrändern eine auf das achtfache vergrößerte Rezidivrate. SCHNITT et al. (1994) fanden eine Rezidivrate von 40% nach 5 Jahren bei nicht eindeutig tumorfreien Schnitträndern. Selbst bei großzügigen Exzisaten bleibt nach WAPNIR et al. (1989) ein Restrisiko von okkulten Karzinomen in Höhe von ca. 15%. Auch HOLLAND et al. (1996) fanden in einem bis 20 mm breiten Saum um den Tumor in 20% der Fälle weitere Karzinomanteile.

RAUSCHECKER et al. (1998) forderten mikroskopisch tumorfreie Schnittränder. Sie berechneten in ihrer Studie für pT1-Tumore ein relatives Risiko für ein Lokalrezidiv – bei Resektionsabständen bis 2 mm von 47%, – bei 3-5 mm von 35% und – bei Resektionsabständen über 5 mm von 41%. Eine weitere Ausdehnung dieses Abstandes hat nach Auffassung der Autoren keinen Einfluß auf das Risiko des Entstehens von Lokalrezidiven.

IKEDA et al. (1997) warfen in ihrer Untersuchung die Frage auf, ob minimale Resektionsabstände von weniger als 5 mm als an die Schnittränder heranreichend bezeichnet werden sollten. SCHAUER et al. (1986) sowie AEBERHARD et al. (1992) forderten minimale Resektionsabstände von 5-10 mm.

BÄSSLER und SCHNÜRCH (1996) forderten in ihrer Arbeit über Tumore mit spikeähnlichen bzw. radiären Randstrukturen einen Sicherheitsabstand von mindestens 10 mm.

RENTON et al. (1995) schlußfolgerten aus ihren Untersuchungen, daß tumorfreie Resektionsränder von weniger als 10 mm eine bezüglich des Rezidivrisikos inadäquate Therapie sind und fordern Resektionsabstände von 20-50 mm, was den Angaben in der Arbeit von VERONESI et al. (1995) nahe kommt, in der ein tumorfreier Rand von 20-30 mm gefordert wird.

In unserer Untersuchung war bei einem minimalen Resektionsabstand von 10-12 mm die durchschnittliche Rezidivrate aller untersuchten Frauen erreicht. Erst bei einem Resektionsabstand von 20 mm wurde die durchschnittliche Rezidivrate um 50% unterschritten. Wahrscheinlich ist demnach, daß innerhalb dieser 20 mm das Rezidivrisiko durch okkulte Karzinomanteile bestimmt wird und erst bei einem minimalen Resektionsabstand von mehr als 20 mm ein deutlich verringertes Risiko eines Lokalrezidivs erreicht wird.

4.3. Moderne Faktoren und ihre prognostische Relevanz im Spiegel der Literatur

4.3.1. Mikrometastasen

Mikrometastasen in axillären Lymphknoten

Tumorabsiedlungen in einer Größe von weniger als 2 mm (Mikrometastasen) entziehen sich relativ häufig ihrer Entdeckung durch die Routinehistologie. Okkulte Mikrometastasen wurden in der Literatur in einer Häufigkeit zwischen 9% (FRIEDMAN et al. 1988) und 33% (SAPHIR und AMROMIN 1948) angegeben. In einer neueren Untersuchung von NASSER et al. (1993) wurden in 31% der primär nodalnegativen Karzinome Mikrometastasen gefunden. Diese Untersuchung konnte in 17% dieser Fälle mittels immunhistochemischer Verfahren Tumoreinzellen und kleine Zellgruppen als Tumorabsiedlungen identifizieren. Ein signifikanter Effekt auf das Überleben wurde in dieser Untersuchung nicht nachgewiesen. Weitere Untersucher (ROSEN et al. 1981) fanden ebenfalls nahezu identische Verläufe im Vergleich mit den nodalnegativen Karzinomen. De MASCAREL et al. (1992) untersuchten in Serienschnitten primär nodalnegative Karzinome. Die Fälle mit einzelnen Mikrometastasen hatten eine weniger gute Prognose.

STOISEK et al. (1996) fanden in Ihrer Studie mittels immunhistochemischer Methoden in 2,1% der primär nodalnegativen Mammakarzinome Mikrometastasen und konnten zeigen, daß sich statistisch die Verläufe von den pN1-Karzinomen nicht unterschieden. Dabei untersuchten die Autoren auch die Frage, ob es sich bei den immunhistochemisch

mittels Zytokeratin nachgewiesenen kleinsten Absiedlungen um echte die Prognose bestimmende Faktoren handelt. Dies wird statistisch in der Untersuchung bestätigt. Obwohl Einzelzellen im Randsinus der Lymphknoten z.T. durchaus als ein Übergangsphänomen im Metastasierungsprozeß angesehen werden müssen, entspricht ein größerer Anteil biologisch relevanten ortsständigen Metastasen. Die Mehrzahl der in dieser Arbeit in einer Literaturübersicht zusammengefaßten Studien bestätigte dies.

Die Ergebnisse der Untersuchungen, insbesondere die teils beeindruckende Häufigkeit okkultter Mikrometastasen legen zumindest eine sorgfältige Aufarbeitung der Lymphknoten (Einzeleinbettung, Schnittebenen dünner als 2 mm) nahe. Obwohl sich die Verläufe nur schwach von denen der nodalnegativen Karzinome unterscheiden, erscheint der technische Aufwand und u.U. auch der Einsatz von immunhistochemischen Methoden gerechtfertigt.

Disseminierte Tumorzellen im Knochenmark

Obwohl der immunzytochemische Nachweis von Tumorzellen im Knochenmark (Knochenmark-Status) bereits unter dem Terminus M1i Eingang in die TNM-Klassifikation gefunden hat (TNM 1997) ist eine zusammenfassende Bewertung der prognostischen Bedeutung derzeit noch nicht möglich (FUNKE et al. 1998). Sicher ist bisher nur eine positive Korrelation mit dem Lymphknotenstatus und ein gering erhöhtes relatives Risiko für ein kürzeres rezidivfreies Überleben. Der Einsatz in der Routinediagnostik ist derzeit wenig sinnvoll.

4.3.2. Weitere Prognosefaktoren

Die Forschungen der letzten Jahre insbesondere zu Markern der Tumorprogression, zur Tumorzellkinetik und zu Interaktionen der Tumorzelle mit der Umgebung ergaben eine Vielzahl von möglichen neuen prognostischen Ansatzpunkten. Trotz beeindruckender Erkenntnisse wurden die Erwartungen hinsichtlich einer Aussage zur Prognose in Konkurrenz zu den klassischen Parametern weitgehend enttäuscht.

Im Wesentlichen kristallisierten sich für die Anwendung 3 Problemkreise heraus:

1. Methodische Standardisierung
2. Bestimmung und Festlegung der Cut-offs
3. Nachweis der Relevanz in größeren Studien

Während eine methodische Standardisierung noch am ehesten beherrschbar ist, machen wechselnde Cut-off-points und der häufig fehlende Nachweis der Relevanz in größeren Studien eine objektive Einschätzung der Wertigkeit für die Routinediagnostik ausgesprochen schwer, im Einzelfall unmöglich. Zusätzlich erschwert das wechselnde Studiendesign, insbesondere die wechselnde Merkmalskombination eine summarische Wertung. Der Einsatz für die Routinediagnostik ist demnach noch wenig sinnvoll und weitere Entwicklungen sollten abgewartet werden.

Aktuelle Schwerpunkte der Forschungen sind Untersuchungen zur Tumorzellkinetik, zu Markern der Tumorzellproliferation, zu sonstigen Markern der Tumorprogression und zur Zytokinetik.

Tumorzellkinetische Untersuchungen

Zur Verfügung stehende Methoden zellkinetischer Untersuchungen sind derzeit die DNS-Flow-Zytophotometrie, S-Phase-Fraktion (SPF), 3H-Thymidin-Labeling-Index (TLI) und der DNS-Index (Ploidiegrad).

▪ **DNS-Zytophotometrie**

Die DNS-Zytophotometrie ist ein semiautomatisches Verfahren wobei unter Verwendung eines Fluoreszenzfarbstoffes der an doppelsträngige DNS bindet, die gleichzeitige Bestimmung von DNS-Gehalt (Ploidie) und der einzelnen Zellzyklusphasen des Tumors ermöglicht wird. Sie erfolgt als Durchflußzytophotometrie oder als statische Zytophotometrie (Mikroskopzytophotometrie), wobei nach SINN et al. (1997) die Mikroskopzytophotometrie der Durchflußzytophotometrie unterlegen ist. Nach Angaben der Autoren haben in erster Linie die S-Phase und der Proliferationsindex eine prognostische Aussagekraft. Die Bestimmung der Ploidie rangiert erst an zweiter Stelle.

▪ **S-Phase-Fraktion (SPF)**

Die S-Phase-Fraktion (SPF) faßt alle Zellen während der aktiven DNS-Synthese zusammen. Aus der rechnerischen Zusammenfassung der SPF-Zellen mit der G2+M-Phase-Fraktion ergibt sich ein Maß der proliferativen Tumoraktivität, welches als Proliferationsindex bezeichnet wird. Niedrige Werte sprechen insbesondere bei diploiden Tumoren für eine günstige Prognose. Untersuchungen von SINN et al. (1997) und weiteren Autoren (WITZIG et al. 1994) bestätigten die Prognoserelevanz. Die SPF wurde in vielen Studien als unabhängiger Prognosefaktor angesehen (GASPARINI et al. 1994, GNANT et al. 1992, MERKEL et al. 1993), andere Studien konnten dagegen eine prognostische Unabhängigkeit nicht bestätigen (BOSARI et al. 1992, MITZE et al. 1995).

▪ **3H-Thymidin-Labeling-Index (TLI)**

Der TLI basiert auf einer autoradiographischen Untersuchung von 3H-Tritium-markiertem Frischgewebe, wobei Zellen der S-Phase quantitativ bestimmbar sind. Ein niedriger TLI korrelierte mit hochdifferenzierten Tumoren, ein hoher TLI mit einem hohem Grading und einer verkürzten Überlebenszeit (McDIVITT et al. 1985, MEYER et al. 1983). RUDAS et al. (1994) konnten neben Ki-67 den TLI in der multivariaten Analyse nicht als unabhängige Prognosefaktoren bestätigen. In der

univariaten Analyse korrelierten beide Faktoren mit dem krankheitsfreien Überleben.

- **Ploidiegrad (DNS-Index)**

Diploide Karzinome erwiesen sich als weniger aggressive, relativ langsam wachsende Tumoren. Die Ploidie erwies sich in einigen univariaten Analysen als prognostisch unabhängig (HEDLEY et al. 1987, MUSS et al. 1989), in multivariaten Analysen konnte die unabhängige prognostische Bedeutung insbesondere im Vergleich mit Tumorstadium und Grading jedoch nur zum Teil bestätigt werden (CORNELISSE et al. 1987, KALLIONIEMI et al. 1987). Die Aneuploidie wurde in einer Konsenskonferenz von ihrer Bedeutung für die Prognose als eher gering eingeschätzt (HEDLEY et al. 1993).

Tumorzellproliferationsmarker

- **Ki-67; Proliferationsassoziiertes nukleäres Antigen**

Ki-67 erkennt ein nukleäres Antigen, welches in allen Zellteilungsphasen mit Ausnahme der G₀-Phase vorhanden ist. Als Vorteil von Ki-67 gilt die Markierung von Tumorzellen als wachstumsaktiv, auch wenn sie sich nicht im Zustand der Mitose befinden. Somit ist Ki-67 ein relativ einfacher, quantifizierbarer Indikator der Zellkinetik. Über die Möglichkeit des Einsatzes als Prognosefaktor liegen noch nicht genügend Daten vor (FUNKE et al. 1998).

- **PCNA (proliferating cell nuclear antigen)**

PCNA ist ein zellkerngebundenes Protein, welches immunhistochemisch zur Markierung der Proliferationsfraktionen genutzt wird. Die Anzahl der markierten Zellen wird bestimmt/geschätzt und die Ergebnisse in einen Score (LI) eingefügt. HORIGUCHI und Mitarbeiter (1994) untersuchten die prognostische Wertigkeit von PCNA auf der Basis eines Labeling Index (bis 25%, 25-50%, >50% proliferativ aktive Zellen). Im Ergebnis fand sich dieses als möglicher Prognosefaktor. Zum gleichen Ergebnis kam die Studie von NARITO et al. (1993). BETTA et al. (1993) fanden bei einem cut-off von 50% keine Korrelation mit Tumorgröße und Lymphknotenstatus. In einer Untersuchung von LANZAFAME et al. (1994) war PCNA streng mit dem histologischen Grading korreliert. MARIUZI et al. (1993) sowie AALTOMAA et al. (1993) fanden in ihren Studien signifikante Zusammenhänge mit dem Überleben. In der Studie von GASPARINI et al. (1994) hatte PCNA keinen prognostischen Wert sowohl für das Gesamtüberleben als auch für das rezidivfreie Überleben – ganz im Gegensatz zu Ki-67 und SPF (S-Phase-Fraktion). THOMAS et al. (1993) fanden keinen prognostischen Wert für den PCNA-LI sowohl für das krankheitsfreie Überleben, als auch für das Gesamtüberleben. In der Untersuchung von BIANCHI et al. (1993) war der prognostische Wert von PCNA zu schwach um unabhängig zu sein.

SCHÖNBORN et al. (1993) schlußfolgerten aus den Ergebnissen ihrer Untersuchungen und der Auswertung der Literatur, daß die PCNA-Proliferationsfraktion die prognostische Aussage der etablierten histomorphologischen Faktoren für definierte Untergruppen G2-Karzinome sinnvoll erweitern kann, allerdings allein nicht die Wertigkeit dieser erreicht.

- **Transferrin-Rezeptor Expression (TrfR)**

Transferrin-Rezeptor Bindungsstellen werden an der Oberfläche schnell wachsender Zellen ausgebildet (nicht an Zellen benigner Brustdrüsentumoren). Der Nachweis erfolgt mittels monoklonaler Antikörper (BÄSSLER 1997). Eine signifikante Korrelation mit dem Grading, allerdings nicht mit Lymphknotenstatus und Staging fanden WRBA et al. (1986). Nach RAAF et al. (1993) ergibt sich keine prognostische Relevanz.

- **BrdU (Bromodeoxyuridin labeling index)**

Analog zum Thymidin wird 5-Bromdesoxyuridin in die DNS-Synthese eingebaut, welches im Gegensatz zur 3H-Thymidin-Markierung immunhistochemisch nachweisbar ist. Vergleichende Untersuchungen ergaben weitgehend ähnliche Ergebnisse (WALDMANN et al. 1991, WEIDNER et al. 1993).

Marker der Tumorprogression

- **Kathepsin-D**

Kathepsin-D ist eine tumorassoziierte lysosomale Protease mit mitogenen Eigenschaften und einer proteolytischen Aktivität. Im proteolytischen Zellapparat ist sie mitverantwortlich für den Abbau der extrazellulären Matrix und der Basallamina, die Voraussetzung von Invasion und Metastasierung. Es stehen immunhistochemische Nachweismethoden (poly- oder monoklonale Antikörper) zur Verfügung. Prognostisch wirksam soll dieses Merkmal insbesondere bei nodalnegativen Frauen sein (TANDON et al. 1990, ROCHEFORT 1998). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch SHAHEEN und Mitarbeiter (1995). Bei der Analyse von 308 NOS-Karzinomen korrelierte der immunhistochemische Nachweis von Kathepsin-D mit dem Nodalstatus. In der Analyse von AALTONEN et al. (1995) war eine hohe Kathepsin-D Expression nicht mit Lymphknotenstatus, Tumorgröße, ER/PR-Status oder histologischem Grading korreliert. Trotzdem hatten die Frauen mit einer Überexpression eine schlechtere Prognose. In der Cox-Multivariaten Analyse hatte Kathepsin-D keinen unabhängigen Wert. Die Autoren schlußfolgerten einen prognostischen Wert nur für noch näher zu bestimmende Subgruppen. BUSSEN et al. (1995) fanden für einen cut-off von 47pmol/mg Kathepsin-D keine Unterschiede sowohl für das Gesamtüberleben als auch für das krankheitsfreie Überleben und das metastasenfreie Überleben. Nodalnegative Karzinome mit einer schwachen Kathepsin-D Expression hatten allerdings eine

tendenziell bessere Prognose. Insgesamt konnten sie Kathepsin-D keinen prognostischen Wert zusprechen. In der Untersuchung von ISOLA et al. (1993) korrelierte ein großer Kathepsin-D-Wert mit dem T-Status, jedoch nicht mit dem histologischen Grading, mit ER/PR, c-erb B-2 und p53. Die Autoren schlußfolgerten einen relativ hohen prognostischen Wert. FOEKENS et al. (1993) fanden jeweils Kathepsin D und pS2 als unabhängige Prognosefaktoren. HURLIMANN et al. (1993) dagegen fanden keinerlei prognostische Relevanz für Kathepsin-D.

- **Plasminogen-Aktivatoren**

Plasminogen gehört zu den inaktiven Proteasen des Tumorstromas, welches durch Einwirkung eines Aktivators zu enzymatisch aktiven Plasmin wird. Das Plasminogen-Aktivatoren-System steuert Auf- und Abbau der extrazellulären Matrix. Der Plasminogen Aktivator vom Urokinasetyp (uPA) wird in seiner Wirkung vom Plasminogen Aktivator vom Inhibitor Typ 1 (PAI-1) limitiert. Es stehen immunhistochemische Nachweismethoden zur Verfügung.

Diese Faktoren werden einer 2. Generation von Prognosefaktoren zugeordnet, welche insbesondere zur Prognoseabschätzung bzw. zur Abschätzung der Notwendigkeit einer adjuvanten Therapie bei nodalnegativen Karzinomen dienen sollen (NAMER et al. 1998). Plasminogen-Aktivatoren werden auch durch tumorabhängige Makrophagen gebildet. Die Methodik der Extraktionsprozedur ist schwierig und bedarf bis zur Standardisierung weiterer Studien (ROMAIN et al. 1995).

Ein hoher Spiegel von Plasminogen Aktivator vom Urokinasetyp (uPA) und vom Inhibitor Typ 1 (PAI-1) soll mit einer raschen Krankheitsprogression verbunden sein (SWEEP et al. 1998). JAHNICKE et al. (1993) fanden in ihrer Studie sowohl für uPA als auch für PAI-1 eine unabhängige Prognoserelevanz für nodalnegative Karzinome. YAMASHITA et al. (1995) konnten in ihrer Untersuchung von nodalnegativen Karzinomen diese Faktoren nicht als unabhängige Prognosefaktoren bestätigen. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen GOHRING und Mitarbeiter (1995). In der Untersuchung von HILDEBRANDT et al. (1995) korrelierte uPA mit der Mikrogefäßdichte und der Angioinvasion. Die Möglichkeit, daß ein hoher uPA-Spiegel Neovaskularisation und Angioinvasion induziert, wurde diskutiert.

- **Kollagenase IV**

Kollagenase IV ist als Protease an der Auflösung der vor allem aus Kollagen bestehenden Basallamina sowie des interstitiellen Gewebes beteiligt. Da diese Protease nur an Tumorzellen nachgewiesen wird, gilt der Nachweis als Indikator für infiltrierendes Wachstum. Zur Vertiefung der Vorstellungen von der Wirkungsweise sind weitere Untersuchungen notwendig (REMBERGER 1992).

- **Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGF-R)**

Der Epidermale Wachstumsfaktor hat einen mitogenen, die Proliferation fördernden Effekt, und ist an einen spezifischen Rezeptor gebunden (EGF-R). Zum Nachweis stehen biochemische und immunhistochemische Methoden zur Verfügung, wobei über Unterschiede in der Frequenz des erfaßten EGF-R berichtet wird (TOI et al. 1990). CERRA et al. (1995) zeigten in Ihrer Studie eine direkte Korrelation von EGF-R und Ki-67. Eine negative (inverse) Korrelation bestand gegenüber den Hormonrezeptoren. Keine nachweisbare Beziehung bestand zu Tumorgröße und Lymphknotenstatus. GASPARINI et al. (1994) wiesen ebenfalls eine Beziehung zu Ki-67 nach. PIRINEN et al. (1995) fanden in ihrer Studie keinen oder einen nur geringen Einfluß von EGF-R auf die Prognose. Dieser lag weit hinter dem von Tumorgröße, Lymphknoten- und Hormonrezeptorstatus. Eine ergänzende prognostische Aussage zu den klassischen histologischen Parametern wurde verneint. Auch von MANSOUR et al. (1994) und MARTINAZZI et al. (1993) wird der prognostische Wert von EGF-R zurückhaltend beurteilt.

- **Laminin-Rezeptor**

Laminin ist als Strukturprotein Bestandteil der Basalmembran; spezifische Lamininrezeptoren spielen eine wichtige Rolle bei der frühen Tumorangiogenese und haben eine Bedeutung für das initiale invasive Wachstum. Der Nachweis erfolgt immunhistochemisch. In der multivariaten Analyse von GASPARINI et al. (1995) waren für das rezidivfreie Gesamtüberleben der Grad der Tumovaskularisation und die Laminin-Rezeptor Expression die wichtigsten Faktoren, welche untereinander abhängig waren. BEVILACQUA et al. (1995) fanden in der multivariaten Analyse bezüglich des Gesamtüberlebens Signifikanz für 67 kDa Laminin-Rezeptorprotein. GORCZYCA et al. (1993) fanden in ihrer Studie (58 Fälle) keine signifikante Beziehung zwischen Laminin-Immunreaktivität und Gesamtüberleben sowie krankheitsfreien Intervall. Zu ähnlichen Ergebnissen kommt die Studie von MARQUES et al. (1990).

- **AgNOR**

NOR sind Chromosomensegmente welche für die Synthese der ribosomalen Ribonukleinsäuren (rRNS) und damit für die Proteinsynthese verantwortlich sind. Für die Darstellung dieser internukleären Regionen wird eine Silberkolloidfärbung angewendet, wobei die AgNOR-Proteine einen Marker aktiv transkribierter ribosomaler DNS (rDNS) darstellen. Die AgNOR-Analyse am Interphasenkern ist somit Maß für die zelluläre und nukleoläre Aktivität. Diese intranukleären Regionen sind auszählbar bzw. durch automatische Bildanalyse erfassbar (ÖFNER et al. 1992). Zwischen AgNOR und Ki-67 bestand an Karzinomzell-Linien eine signifikante Korrelation. Eine weitere Arbeit von ÖFNER et al. 1994 stellte eine standardisierte Färbetechnik zur allgemeinen Einführung vor. Die prognostische Bedeutung wurde nach SINN et al. (1997) uneinheitlich eingeschätzt. Die Autoren führten das vor

allem auf die nicht ausreichend standardisierte Methodik zurück und zitierten bezüglich der Prognose widersprüchliche Literaturangaben.

- **Metallothionein (Mt)**

Metallothioneine sind niedrigmolekulare intrazelluläre Proteine mit einer selektiven Bindungsaktivität für Metalle. Diese Eigenschaft ist für die Entgiftung toxischer Metallionen bedeutsam. Als wahrscheinlich gilt eine Schutzfunktion (Resistenz) gegenüber Alkylanzien und ionisierender Strahlung. Der Nachweis erfolgt immunhistochemisch durch monoklonale Antikörper. Mt-Überexpression von Tumorzellen wurde übereinstimmend mit einer größeren Tumoraggressivität verbunden (SCHMID et al. 1993, DOUGLAS-JONES et al. 1995). Bei HAERSLER et al. (1994) korrelierte eine Mt-Überexpression (mehr als 10 positive Tumorzellen/HPF) mit einem schlechteren Gesamtüberleben.

- **MUC-1**

MUC-1 ist ein mammatypisches tumorassoziertes Muzinantigen, welches ein Apomuzin kodiert. MUC-1-Muzin wird am Paraffinschnitt durch den Antikörper BC2 erfaßt. Der Reaktionsausfall kann mittels eines Scores beurteilt werden. McGUICKIN et al. (1995) fanden bei diffusen positiven Zytoplasmareaktionen eine ungünstigere Prognose.

- **Tumorassoziertes Antigen CA 15-3**

Ist ein tumorspezifisches Antigen des Brustdrüsenparenchyms, welches durch DF 3 und MCAB-12Antikörper markiert wird. Die entsprechenden korrespondierenden Antikörper im Serum sind CA15-3 und MCA. Die Bestimmung erfolgt serologisch und immunhistochemisch, wobei Formalinfixierung zu keinen verwertbaren Resultaten führt. Die Expression dieser Antikörper war schlecht korreliert mit den bekannten Prognosefaktoren (GIOVAGNOLI et al. 1994). BLISS et al. (1993) fanden für CA 15-3 signifikant erhöhte Werte für metastasierende Tumoren im Vergleich zu lokalisierten Tumoren.

- **Aromatase**

Ist ein Enzymkomplex welcher eine intra- und extratumorale Androgen-Östrogen-Konversion bewirkt. Da Östrogene für hormonsensitive Karzinome einen Wachstumsfaktor darstellen, hat eine Blockierung dieses Enzyms durch nichtsteroidale Aromatase-Inhibitoren eine theoretische therapeutische Wirkung. Der intratumorale Nachweis ist immunhistochemisch durch polyklonale Antikörper möglich. Signifikante Beziehungen zu klinischen Parametern wurden auch in neueren Analysen nicht gesichert (ESTEBAU et al.1992 und SASANO et al. 1994).

- **P-Glykoprotein**

Ist ein membranständiges Glykoprotein, wobei eine Expression mit der intrinsischen Polychemotherapie-Resistenz vieler Tumoren korreliert. Das Wirkungsprinzip

beruht auf einen ATP-abhängigen Efflux intrazellulär aufgenommener Chemotherapeutika (GOLDSTEIN et al. 1989). Nach SCHNEIDER et al. (1995) war eine Überexpression von P-Glykoprotein mit einer schlechteren Prognose verbunden. Die Autoren gaben eine immunhistochemische Methode für paraffineingebettetes Material an und sahen so die Möglichkeit für größere Studien.

- **Ps-2**

Ist ein Östrogen-reguliertes Protein mit komplexer nicht in allen Einzelheiten bekannter Funktion (DOOKERAN et al. 1993). Der Nachweis erfolgt mittels immun-histochemische Darstellung poly- oder monoklonaler Antikörper auch am paraffineingebetteten Gewebe. Eine Schlüsselrolle bei der Regulation der Proliferation war zumindest fraglich (KIDA et al. 1993, CORREALE et al. 1993). Es wurde der Ps-2 Expression eine mögliche additive, keine alternative prognostische Rolle zum Hormonrezeptorstaus zugesprochen (GION et al. 1993). Eine Überexpression dieses Proteins mit einem cut-off von 11 ng/mg war mit einer guten Prognose verbunden. Das stellte nach RACCA et al. (1995) einen Parameter für das Ansprechen auf eine Hormontherapie dar. Zu gleichen Ergebnissen kommt die Untersuchung von NAKOPOULOU et al. (1995). Die Expression von Ps-2 war streng mit dem Hormonrezeptorstatus korreliert. Weitgehende Übereinstimmung bestand dazu auch in den Studien von AHR et al. (1995), SAUER et al. (1994), IBRAHIM et al. (1993) und SOUBEYRAN et al. (1995). BESSE et al. (1995) zweifelten an einen alleinigen prognostischen Wert im Vergleich zu den klassischen Prognosefaktoren. Auch in der Studie von SPEISER et al. (1994) konnte Ps-2 nicht als unabhängiger Prognosefaktor bestätigt werden. Auch hier bestand aber eine enge Korrelation mit dem Hormonrezeptorstatus. In der Untersuchung von THOMPSON et al. (1993) und der von FOEKENS et al. (1993) war Ps-2 ein unabhängiger Prognoseparameter.

Zytogenetische Faktoren – Onkogene

Zelluläre Fehlfunktionen, welche meist die Wachstumsregulation betreffen, sind Voraussetzung für die Entstehung eines Tumors. Diese werden durch Onkogene auf den verschiedenen Regulationsebenen signalisiert. Diese Onkogene leiten sich von normalen Genen ab, welche als Proto-Onkogene bezeichnet werden.

- **bcl-2 Protoonkogene**

Kodieren ein auf Mitochondrien-Membranen lokalisiertes Protein, welches neben anderen Protoonkogenen den programmierten Zelltod, die Apoptose reguliert. Der immunhistochemisch geführte Nachweis signalisiert die Fähigkeit der Tumorzelle zur Apoptose-Regulation und damit weniger aggressive, prognostisch günstigere Eigenschaften. In der Untersuchung von HELLEMANS et al. (1995) hat die BCL-2 Expression keinen Einfluß auf die Prognose bei nodalnegativen Frauen. Bei nodal-

positiven Frauen war die Prognose bei Abwesenheit von BCL-2-Expression signifikant schlechter. In der Untersuchung von BINDER et al. (1995) war die BCL-2-Expression durchweg mit einer besseren Differenzierung der Tumoren verbunden. Das bestätigten auch die Untersuchungen von LIPPONEN et al. (1995). GORCZYCA et al. (1995) wiesen in ihrer Studie nach, daß BCL-2 positive Tumoren eine niedrigere Proliferationsrate aufwiesen. Die Expression von BCL-2 war streng korreliert mit Steroidrezeptorpositivität und einem höheren Differenzierungsgrad. Inverse Korrelationen zeigten sich zu Ki-67, EGFR und zum T-Status. JOENSUU et al. (1994) schlußfolgerten aus ihrer Untersuchung gleichfalls eine bessere Prognose für Frauen mit BCL-2-positiven Tumoren.

- **p53 (Tumor-Supressor-Gen)**

Tumorsupressorgene sind physiologische Barrieren gegen unkontrolliertes Zellwachstum. Aus den funktionellen biologischen Untersuchungen wird dem P53-Protein eine wesentliche Schutzfunktion für das menschliche Genom zugeordnet. Molekularbiologische Veränderungen dieses Proteins etwa durch Einbau viraler DNS sowie durch Punktmutationen führen zu weitgehenden Funktionseinschränkungen. POREMBA et al. (1996) zeigten in ihrer Übersichtsarbeit, daß ein Zusammenhang zwischen der Häufigkeit von Veränderungen des P53-Proteins und der immunhistochemischen Akkumulation besteht. Eine verbindliche Aussage zur prognostischen Bedeutung einer P53-Akkumulation im Mammakarzinom bedarf weiterer Untersuchungen. Es geht dabei um die Erfassung der für das Mammakarzinom wirklich relevanten Veränderungen von p53 und deren selektive immunhistochemische Markierung.

- **c-erbB2-Onkogene**

Sind die am häufigsten untersuchten Onkogene. Eine Überexpression dieser Onkogene wurde in etwa 30% der Mammakarzinome angegeben und als Ausdruck einer ungünstigen Prognose angesehen (DAWKINS et al. 1993). FUNKE et al. (1998) stellten in ihrer Zusammenfassung fest, daß der prognostische Stellenwert einer Überexpression nicht eindeutig geklärt ist.

4.4. Schlußfolgerungen

Aus der vorliegenden Arbeit ergeben sich im Zusammenhang mit der Literatur folgende Schlußfolgerungen:

- In den letzten Jahren ist eine Vielzahl möglicher prognostischer Marker für das Mammakarzinom erprobt worden, ohne daß wesentliche Erkenntnisse über die etablierten morphologischen und klinischen Parameter hinaus gewonnen worden wären. Nach wie vor gibt es keinen einzelnen Parameter, der die Prognose der Patientinnen hinreichend genau voraussagt (DAVIS 1996). Die bekannten Prognosefaktoren beeinflussen sich und die relevanten Cut-off-points untereinander, so daß derzeit eine synoptische Sichtweise durch einen erfahrenen Arzt ausschlaggebend bleibt (YOUNES et al. 1997).
- Im Kreuzfeuer des Aufwand/Nutzenverhältnisses der möglichen insbesondere biochemischen Parameter steht letztendlich der Pathologe. Dessen Befund sichert das Ergebnis der chirurgischen Therapie und liefert exakte Daten für die adjuvante Therapieplanung.
- Die Therapieplanung (Indikationsstellung zur adjuvanten Strahlen- und Chemotherapie) bei Patientinnen mit Mammakarzinom beruht nach wie vor im wesentlichen auf der Tumorgroße, dem Lymphknotenstatus und dem histologischen Grading. Bei positivem Hormonrezeptorstatus ergibt sich als zusätzliche Option die Hormontherapie.
- Nach CLARK (1994) ist es derzeit nicht so sehr von Interesse, eine exakte hierarchisch gegliederte Liste von Prognosefaktoren oder Scores zu entwickeln, sondern auf zwei Fragen Antwort geben zu können:
 - Welche Patientinnen benötigen nach chirurgischer Therapie keine adjuvante Behandlung bzw. profitieren nicht ausreichend, um Toxizität und Kosten zu rechtfertigen?
 - Welche Patientinnen benötigen eine oder profitieren von einer besonders aggressiven adjuvanten Therapie?

Gemeinsames Ziel von klinisch tätigen Ärzten und Pathologen ist demnach eine möglichst präzise Analyse des Primärtumors, um die Therapieintensität dem individuellen Risiko der Frau soweit wie möglich anzupassen (BÄSSLER und SCHNÜRCH 1994).

- In der vorliegenden Untersuchung wurden die drei genannten Schlüsselfaktoren bestätigt. Zusätzlich bietet der alltägliche, d.h. der in der pathologisch-anatomischen Routinediagnostik ohne zusätzlichen Aufwand realisierbare Befund einige wichtige Einflußfaktoren, welche die individuelle Prognose sowohl bezüglich eines loko-regionären Rezidivs als auch bezüglich des Risikos einer Generalisierung

beeinflussen. Diese sollten im schriftlichen Befund ausreichend und klar dokumentiert werden. Dies gilt insbesondere für:

- Vaskuläre Invasion
Die relativ niedrige Prävalenz dieses Merkmales ist bekannt. Grundsätzlich regen wir an, über einen im Minimum zu beurteilenden Tumoranteil zu diskutieren (1/3 od. 1/2 der Zirkumferenz einer Schnittebene des Tumors); vielleicht bietet sich in diesem Zusammenhang eine Quantifizierung dieses Merkmals an. Dies wird um so interessanter, da in der neuen Literatur zunehmend die Tumorangio-genese an Interesse gewinnt (s.a. Untersuchungen zur Gefäßdichte von NARITA et al.1998).
- Minimalen Resektionsabstand
Dieser bestimmt eindeutig und an vorderster Stelle die Wahrscheinlichkeit eines lokoregionären Rezidivs.
- Histologischen Tumortyp
Es sollte exakt die WHO-Klassifizierung verwendet werden. Andere historisch oder erfahrungsgeprägte Phenotypisierungen sind zwar für den diagnostizierenden Pathologen hinsichtlich der Prognose relevant allerdings keinesfalls reproduzierbar. Subtypisierungen sollten erst dann verwendet werden, wenn sie ausreichend definiert sind. Zusätzlich halten wir wegen der Rezidivprognose eine prozentuale Schätzung des intraduktalen Tumoranteils auch für diejenigen Tumore für nötig, welche nicht als invasiv-dukta mit prädominierender intraduktaler Komponente klassifiziert wurden. Für die Diagnose eines tubulären Karzinoms sollte mindestens 90% Tubulusbildung nachweisbar sein.
- Histologisches Grading
möglicherweise zusätzlich die Punktwerte der Einzelkriterien.
- Nekroserate

Darüber hinausgehende Angaben etwa zur Form der Tumorbegrenzung, zum Stromanteil und derzeit auch zur Stromreaktion sind nicht reproduzierbar und haben höchstens stilistischen Wert.