Aus dem Institut für Pathologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
(Direktor: Prof. Dr. med. habil. F.W. Rath)

Klassische histomorphologische Parameter des Mammakarzinoms

Eine retrospektive Untersuchung hinsichtlich ihrer prognostischen Relevanz
mit kritischer Würdigung aus gegenwärtiger Sicht.

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr.med.)

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Michael Teichmann
geboren am 25. Mai 1956 in Schmalkalden

Gutachter:

1. Prof. Dr. med. habil. F.W. Rath
2. Prof. Dr. med. habil. R. Haupt
3. Prof. Dr. med. habil. H.D. Methfessel

In die Arbeit wurden die Daten von 421 Frauen mit einem invasiven Mammakarzinom und brusterhaltender chirurgischer Therapie einbezogen. Die Verläufe waren klinisch dokumentiert; es wurde eine mittlere Beobachtungszeit von 94 Monaten erreicht. Die histologischen Befunde sowie repräsentative Schnittpräparate waren vorhanden; paraffingeblocktes Tumorrestmaterial stand ggf. zur Verfügung. Sämtliche klassischen, d.h. der histologischen Routinediagnostik einfach zugänglichen prognostisch wirksamen Parameter wurden neu bestimmt und bezüglich der Überlebenswahrscheinlichkeit und der Wahrscheinlichkeit des Auftretens lokoregionärer Rezidive analysiert.

Die Ergebnisse bestätigen den überragenden prognostischen Wert von Tumorgröße, axillärem Nodalstatus und histologischem Grading, das lediglich bei den Medullären Mammakarzinomen ohne bzw. von mißverständlicher prognostischer Aussagekraft ist. Zusätzlich wurde die vaskuläre Invasion als uneingeschränkt so wichtiges Prognosekriterium bestätigt, daß im Einzelfall ihr Nachweis eine aggressivere adjuvante Therapie rechtfertigt. Zur präzisen Charakterisierung des Karzinoms im histologischen Befund gehört darüber hinaus die Nekroserate des Tumors. Der minimale Resektionsabstand bestimmt eindeutig und an vorderster Stelle die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines lokoregionären Rezidivs und sollte deshalb immer vermerkt werden. Bzgl. des histologischen Tumortyps sollten – insbesondere bei den invasiv-duktalen Karzinomen – intraduktale und lobuläre Karzinom-anteile immer vermerkt werden und in die Wertung des minimalen Resektionsabstandes miteinbezogen werden.

Die in der Arbeit herausgestellten "einfachen" histomorphologischen Faktoren lassen eine individuelle Rezidivprognose zu und sind zur Zeit gegenüber neueren durchweg methodisch aufwendigen Faktoren – unter Berücksichtigung aller Aspekte – immer noch weitgehend konkurrenzlos. Die Ergänzung der histomorphologischen Faktoren durch die Hormonrezeptorbestimmung ist Bestandteil der Routinediagnostik und unverzichtbar.

Teichmann, Michael:

Klassische histomorphologische Parameter des Mammakarzinoms
– eine retrospektive Untersuchung hinsichtlich ihrer prognostischen Relevanz mit kritischeWürdigung aus gegenwärtiger Sicht –

Halle, Univ., Med. Fak., Diss., 92 Seiten, 1999

Inhaltsverzeichnis

Anhang

1. Aufgabenstellung

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

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

2. Material und Methoden

2.1. Klinische Daten

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

Tab. 1: Frauen mit einer weiteren Tumorerkrankung

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

Tab. 2: Todesursachen ohne sicheren Bezug zum Grundleiden

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

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

2.2. Pathologisch-anatomische Daten

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

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

- **Resektionsgrenzen**

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

- **Tumorgröße**

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

- **Tumorgrenze**

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

- **Histologischer Typ**

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

- **Vaskuläre Invasion**

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

- **Anteil des Tumorstromas**

Der Anteil des Tumorstromas wurde geschätzt und prozentual erfasst.

- **Nekroseanteil des Tumors**

Nekrotische Tumoranteile wurden nach Schätzung prozentual erfasst.

- **Stromareaktion**

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

- **Histologisches Grading**

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

Tab. 3: Einzelkriterien des Gradings

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

* nach ELSTON und Ellis (1991)

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

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

* nach SCHNÜRCH et al. (1989)

- **Lymphknotenmetastasen**

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

2.3. Datenerfassung und statistische Analyse

2.3.1. Datenerfassung

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

2.3.2. Statistische Analyse

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

Deskriptive Statistiken

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

Korrelationsanalysen

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

Berechnung der Überlebenswahrscheinlichkeiten

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

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

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

3. Auswertung

3.1. Ausgänge

- Es wurden die Daten von 421 Patientinnen in die Auswertung einbezogen.
- Die Beobachtungszeit betrug im Minimum 10 Monate, im Maximum 160 Monate. Es wurde eine mittlere Beobachtungszeit von 94 Monaten erreicht.
- 330 Frauen lebten am Ende der Beobachtungszeit. Bei 304 Frauen lag die Beobachtungszeit oberhalb der 5-Jahresgrenze.
- An der Generalisierung der Tumorleidens verstarben 91 Frauen (21,6%). Der Tod trat nach minimal 8 Monaten und maximal 101 Monaten, im Mittel nach 43 Monaten ein. Innerhalb der 5-Jahresgrenze verstarben 73 Frauen (17,3%). Zu einem späteren Zeitpunkt verstarben 18 Frauen (4,3%). Die 5- und 10-Jahresüberlebensraten betrugen 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 betrugen 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

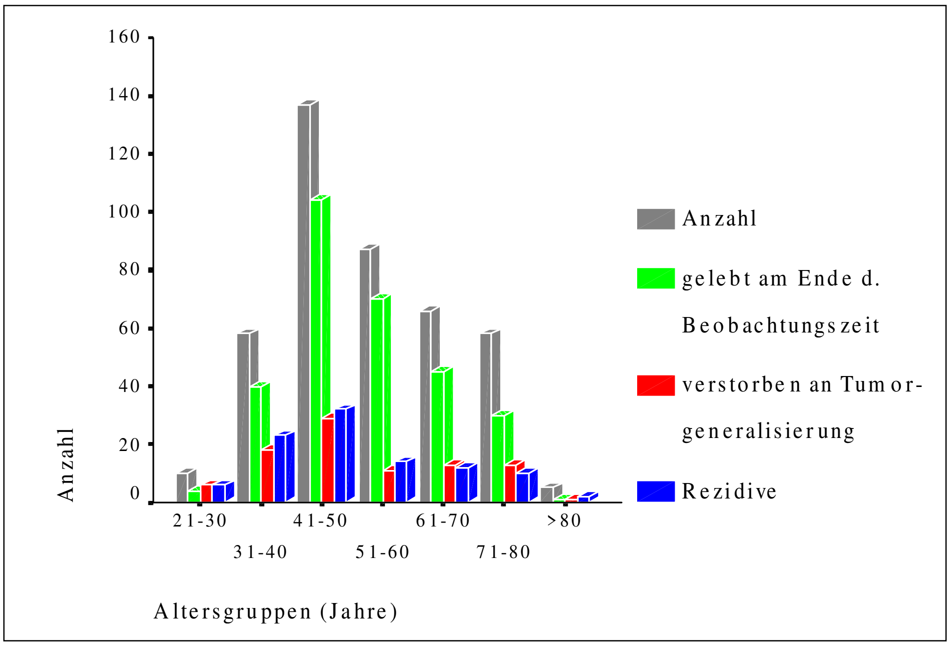
Die jüngste Frau war zum Zeitpunkt der Operation 25, die älteste 86 Jahre alt. Das durchschnittliche Erkrankungsalter betrug 54 Jahre.

Tab. 5: Tumorhäufigkeit/- dissiminierung und Erkrankungsalter

Altersgruppe (Jahre) Summe n=421	**21-30** 10 (2,3%)	**31-40** 58 (13,7%)	**41-50** 137 (32,5%)	**51-60** 87 (20,4%)	**61-70** 66 (15,7%)	**71-80** 58 (13,8%)	**>80** 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 Tumor-generalisierung (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

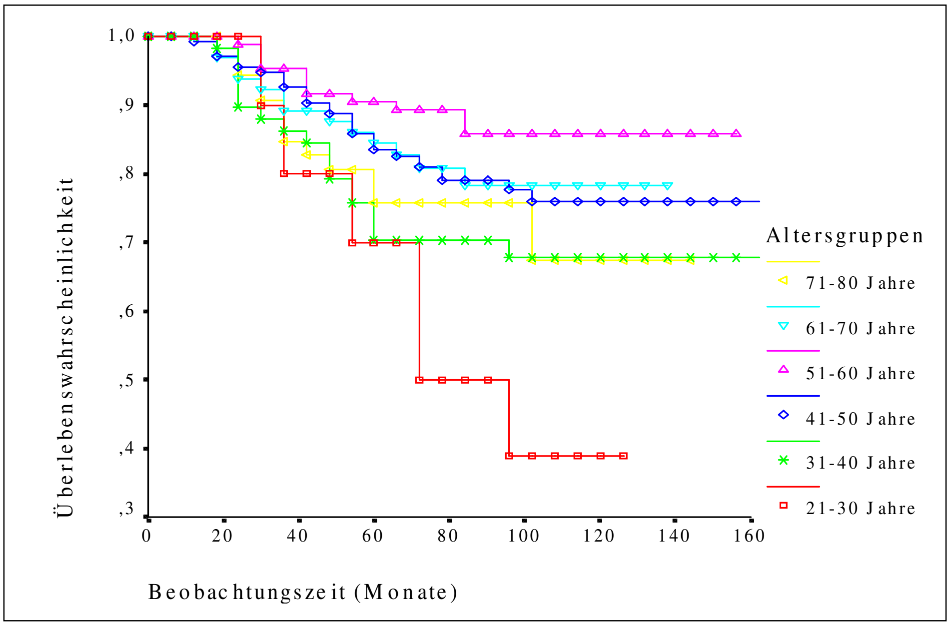
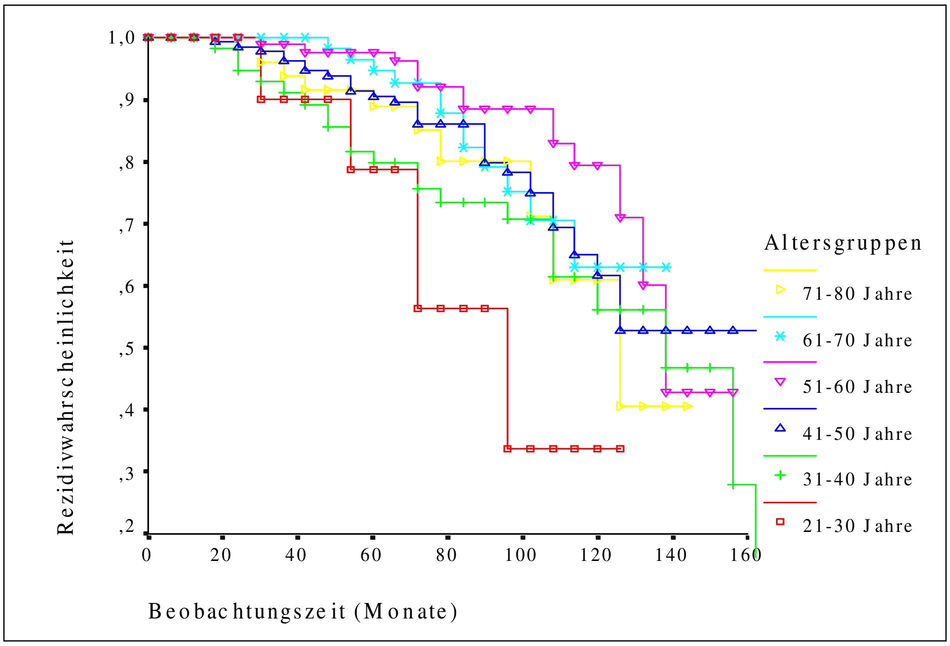


Fig. 3: Rezidivwahrscheinlichkeiten und Erkrankungsalter



- 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

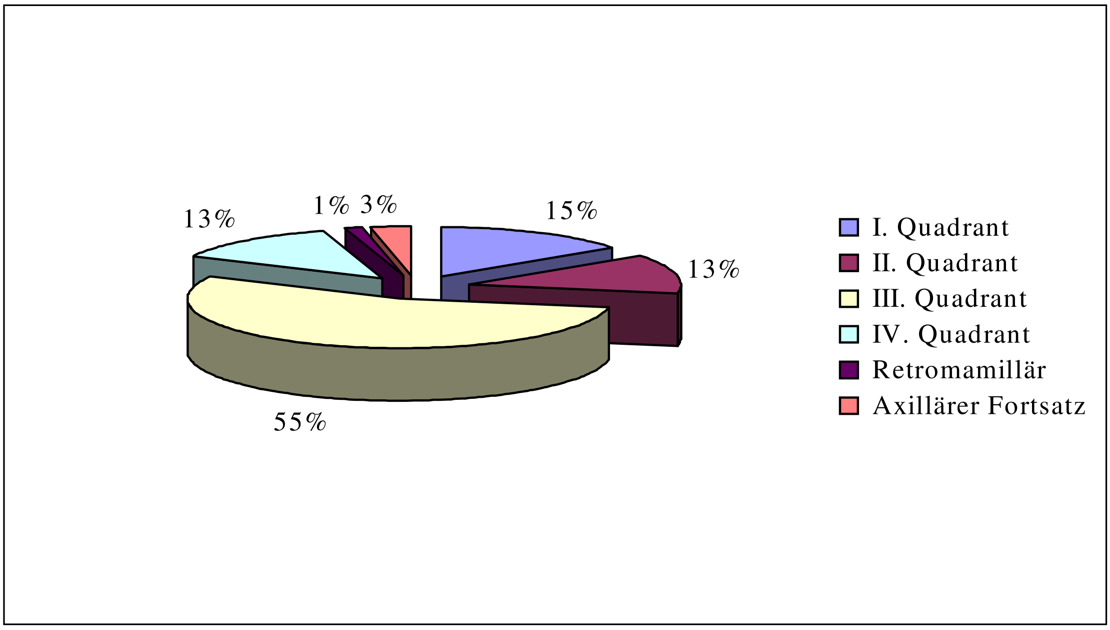
Die Seitenverteilung war ungefähr gleich. Es fand sich mit dem Verhältnis 198 : 223 ein leichtes Überwiegen von Karzinomen der linken Seite. Die Verteilung der zugehörigen Ereignisse veranschaulicht Tab.6.

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

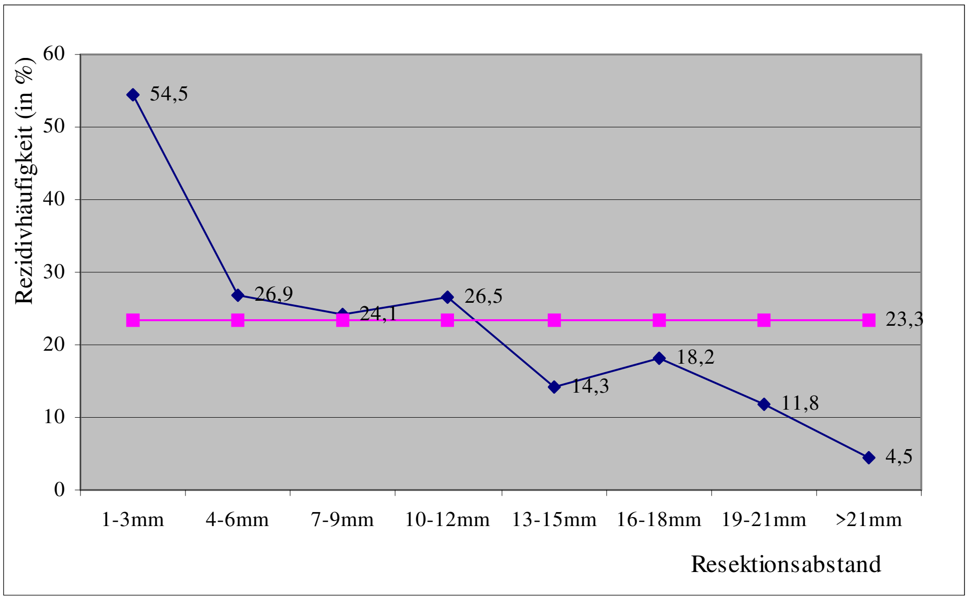
Die Rezidivhäufigkeit näherte sich bis zu einem Resektionsabstand von 10-12 mm der durchschnittlichen Rezidivhäufigkeit (23,3%, vgl. Fig.5) aller Frauen und unterschritt diese bei einem Resektionsabstand ab 13-15 mm. Die Hälfte der durchschnittlichen Rezidivhäufigkeit wird bei einem Resektionsabstand 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.

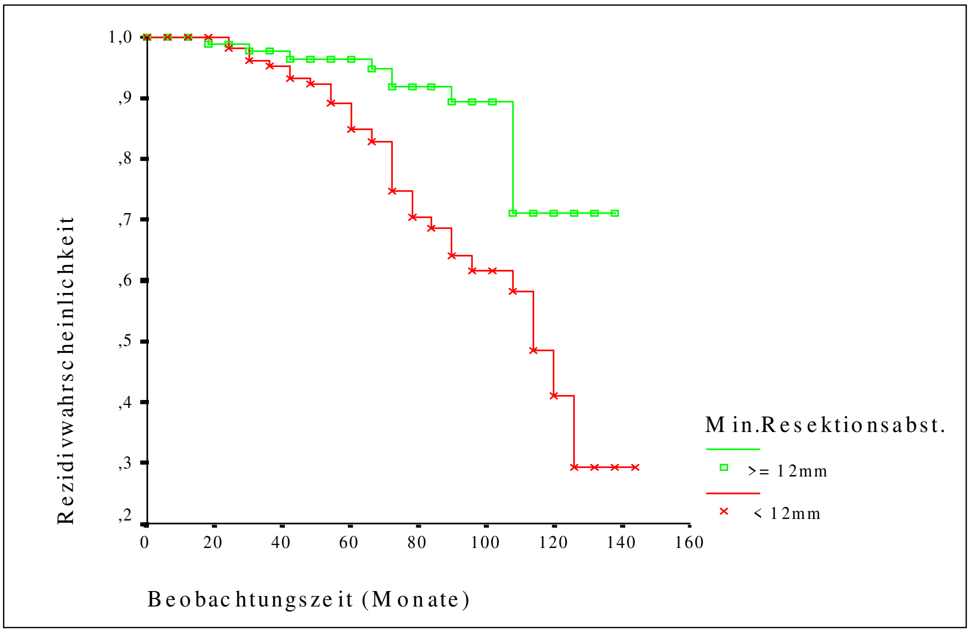
Auf die Überlebenswahrscheinlichkeiten hatte der minimale Resektionsabstand keinen Einfluß (p=0,1532 bei den 3 mm-Gruppen und p=0,0551 bei den Gruppen <=12 mm und >12 mm).

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. Tumorgröße

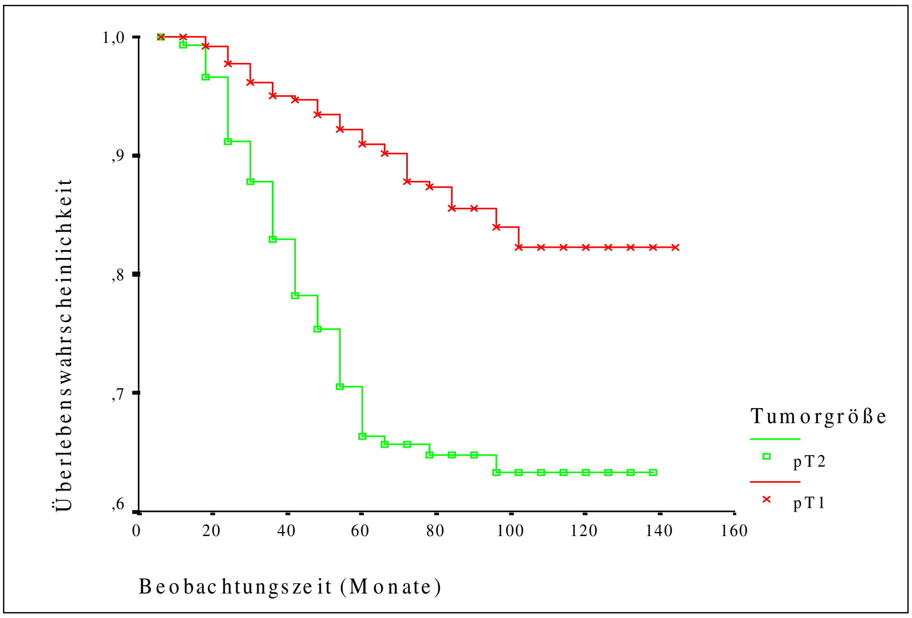
Der kleinste maximale Tumordurchmesser (6 mm) wurde in 2 Fällen gemessen. Der größte gemessene Wert betrug 59 mm, der mittlere Tumordurchmesser lag bei 20 mm. Die deutliche Abhängigkeit zwischen Tumorgröße und Generalisierung der Tumorerkrankung ist in Tabelle 9 schon anhand der Häufigkeiten ablesbar.

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

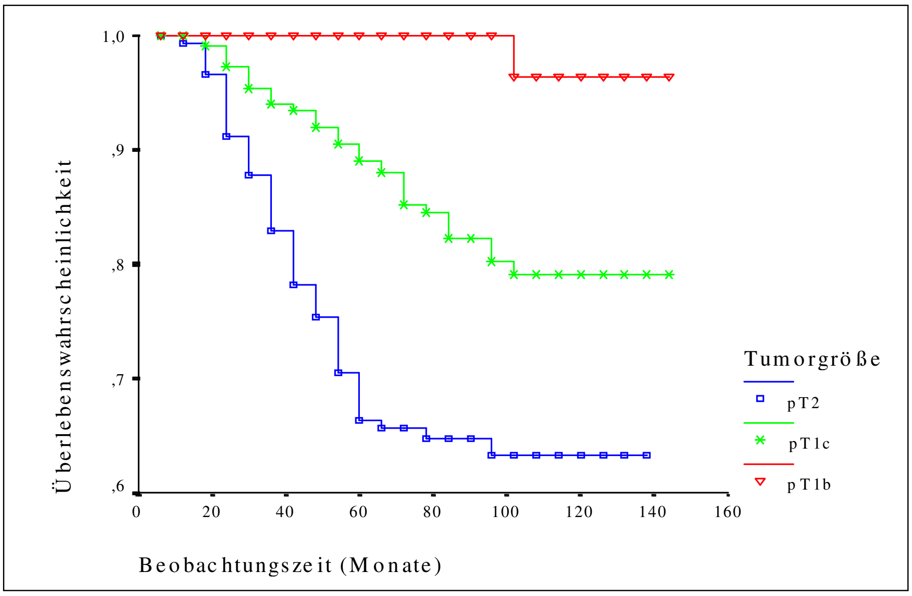
Tumorgröße	Anzahl (n=421)	Lokal-rezidive (n=98)	Fern-metastasen (n=106)	Verstorb. an Tumor-generalisierung (n=91)
pT1 (bis 20mm)	271	52 (19,2%)	47 (17,3%)	38 (14,0%)
pT1a (bis 5mm)	0	0	0	0
pT1b (>5mm-10mm)	47	5 (10,6%)	1 (2,1%)	1 (2,1%)
pT1c (>10mm-20mm)	224	47 (21,0%)	46 (20,5%)	37 (16,5%)
pT2 (>20mm-50mm)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

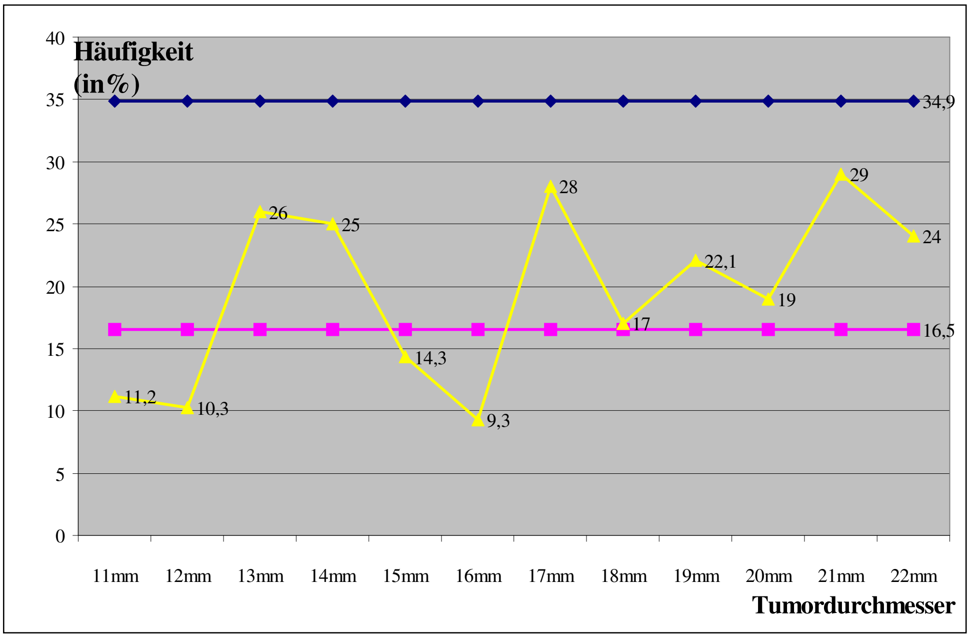
Tab. 10: Axilläre Lymphknotenmetastasen und Tumorgröße

Tumorgröße (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 Tumorduchmesser 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 Überlebens-wahrscheinlichkeiten 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-duktalen 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-duktalen Karzinome waren im Untersuchungsmaterial am häufigsten vertreten (61,0%). Lobulär-invasive Karzinome folgten mit einem Anteil von 12,6%. Medulläre und invasiv-duktale 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-duktalen 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).

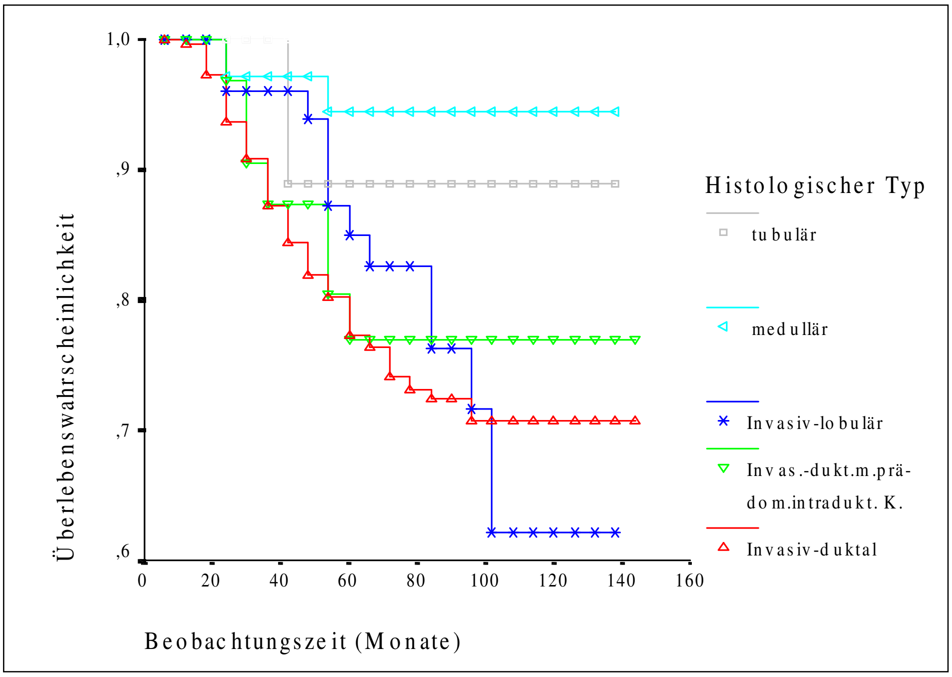
Am Tumorleiden verstarben in der Gruppe der invasiv-duktalen Karzinome 26,5 % der Frauen. Der Anteil der am Tumorleiden verstorbenen Frauen betrug bei den lobulär-invasiven Karzinomen 24,5% und bei den invasiv-duktalen Karzinomen mit prädominierender intraduktaler Komponente 21,8%. Die Unterschiede bzgl. der Überlebenswahrscheinlichkeiten im Vergleich zum invasiv-duktalen 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-duktalen, den invasiv-duktalen mit prädominierender intraduktaler Komponente und den invasiv-lobulären Karzinomen zeigten für die medullären Karzinome signifikante Unterschiede (p=0,0062, p=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-duktalen Karzinomen mit prädominierender intraduktaler Komponente (37,5%) auf. Deutlich niedriger war die Rezidivrate der invasiv-lobulären (28,3%) und der invasiv-duktalen 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 Beobachtungszeit (n=330)	Fernmetastasen (n=106)	Verstorben an Tumorgeneralisierung (n=91)	Lokalrezidive (n=98)
Intraduktal	3 (0,7%)	3 (100%)	0	0	0
CLIS	2 (0,5%)	2 (100%)	0	0	0
Invasiv-duktal	257 (61,0%)	189 (73,5%)	79 (30,7%)	68 (26,5%)	62 (24,1%)
Invasiv-duktal 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	Durch-schnittsalter	Lymphknotenmetastasen (n)		
			0 (268)	1-3(94)	>3 (59)
Intraduktal	3	65	3 (100%)	0	0
CLIS	2	39	2 (100%)	0	0
Invasiv-duktal	257	53	146 (56,8%)	67 (26,1%)	44 (17,1%)
Invasiv-duktal m. prä-dom. 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-duktalen 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-duktalen 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	Lymphknotenmetastasen		
	n=421	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

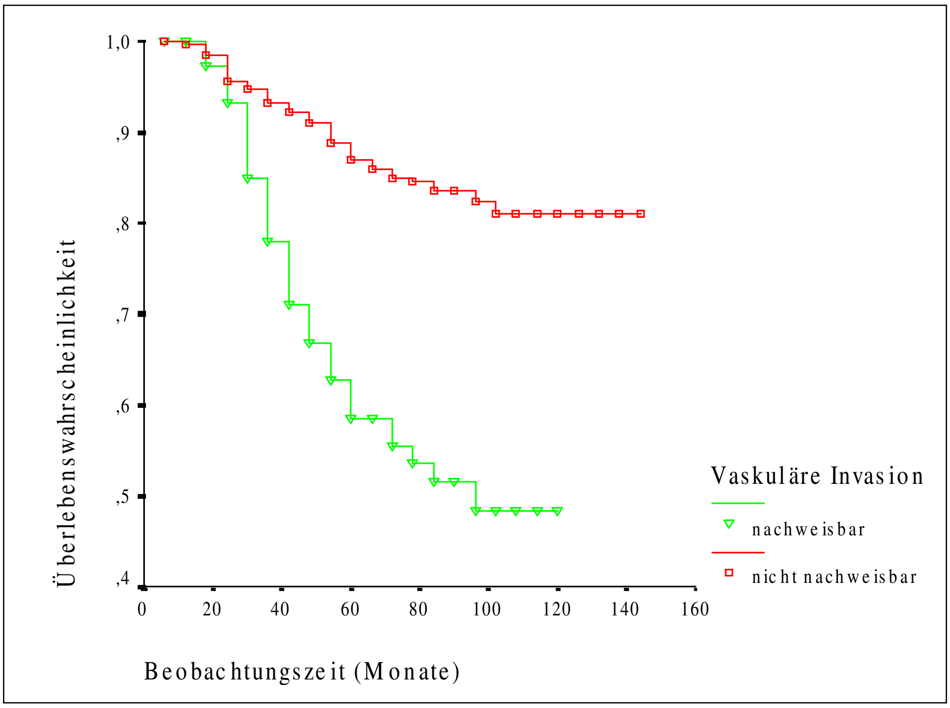
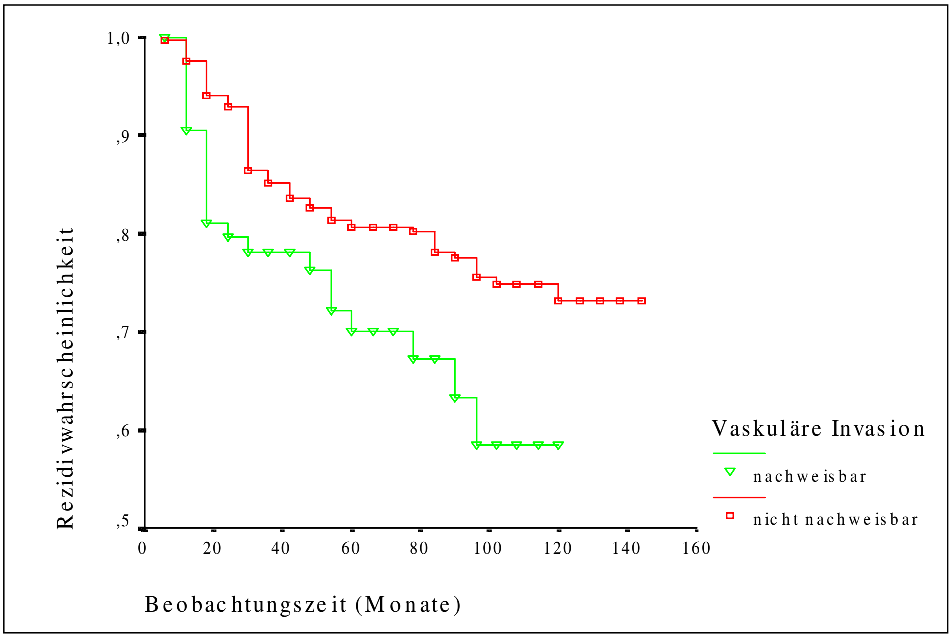


Fig. 12: Vaskuläre Invasion und Rezidivwahrscheinlichkeiten



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 Stroma-anteil. Ähnliche Ergebnisse erhielten wir für die Lokalrezidive (vgl.Tab.16).

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

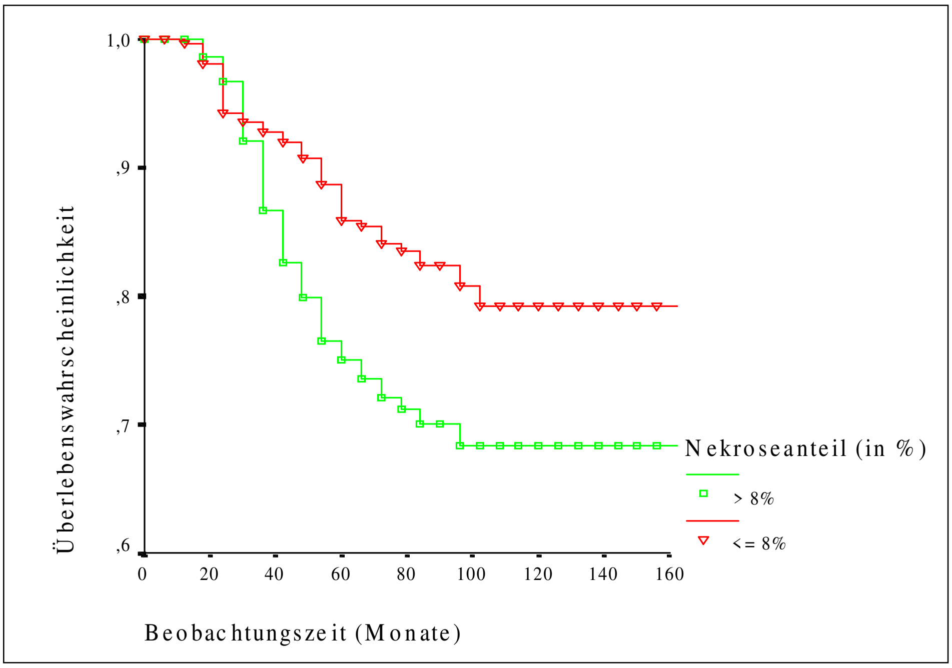
Mittelwerte (in %)	alle Frauen	Gelebt am Ende der Beobachtungszeit	Verst. an Tumor-generalisierung	Lokalrezidive
Nekroseanteil	8,4%	7,5%	10,6%	8,1%
Stromaanteil	36,1%	34,3%	39,5%	38,8%

Überlebens- und Rezidivwahrscheinlichkeiten wiesen für einen Stromaanteil <=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 Gesamtdurch-schnittswertes 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 entsprechen-den Rezidivwahrscheinlichkeiten ergab sich kein Signifikanzniveau (p=0,1143).

Fig. 13: Überlebenswahrscheinlichkeiten und Nekroseanteil



3.10. Stromareaktion

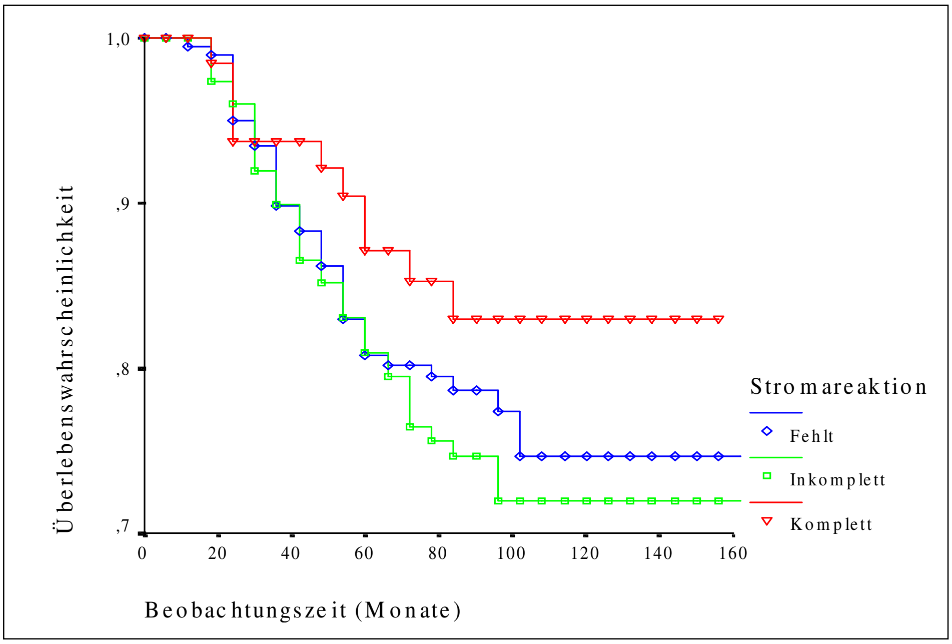
Eine komplette Stromareaktion wurde bei 15,6% der am Karzinom verstorbenen Frauen festgestellt. 25% betrug der Anteil mit inkompletter, 21% mit fehlender Stromareaktion. Die Häufigkeitsdifferenzen waren gering. Ähnliche Ergebnisse fanden wir bei Tumoren mit Fernmetastasen sowie Lokalrezidiven (vgl.Tab.17).

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.

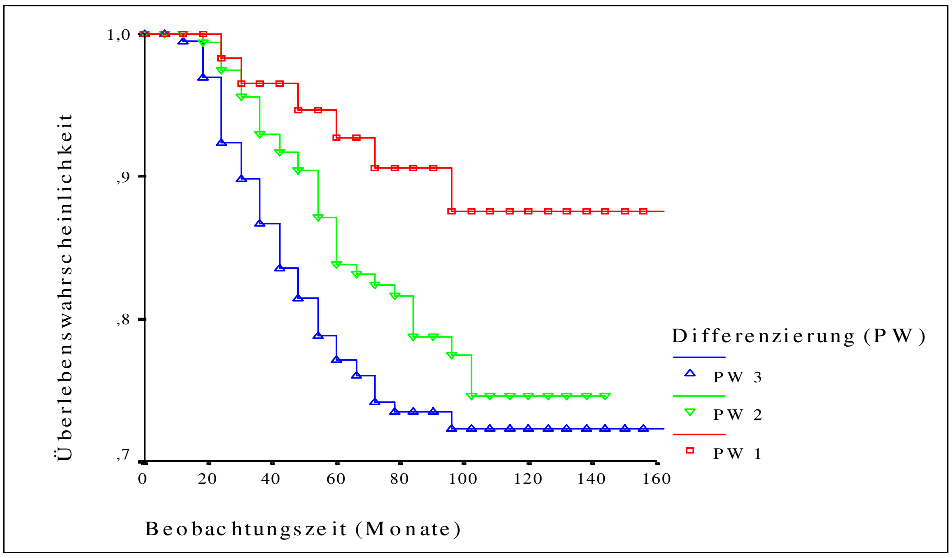
Tubuläre Differenzierung oder Azinusbildung:

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%)

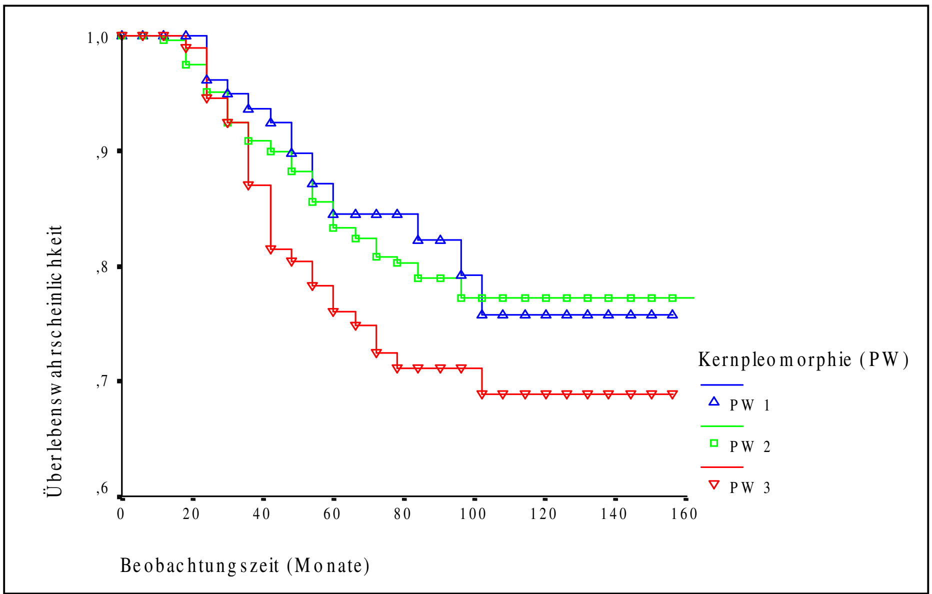
Ähnlich geringe Differenzen der Häufigkeiten ergab die Zuordnung der Anzahl axillärer Lymphknotenmetastasen (vgl. Tab 21).

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



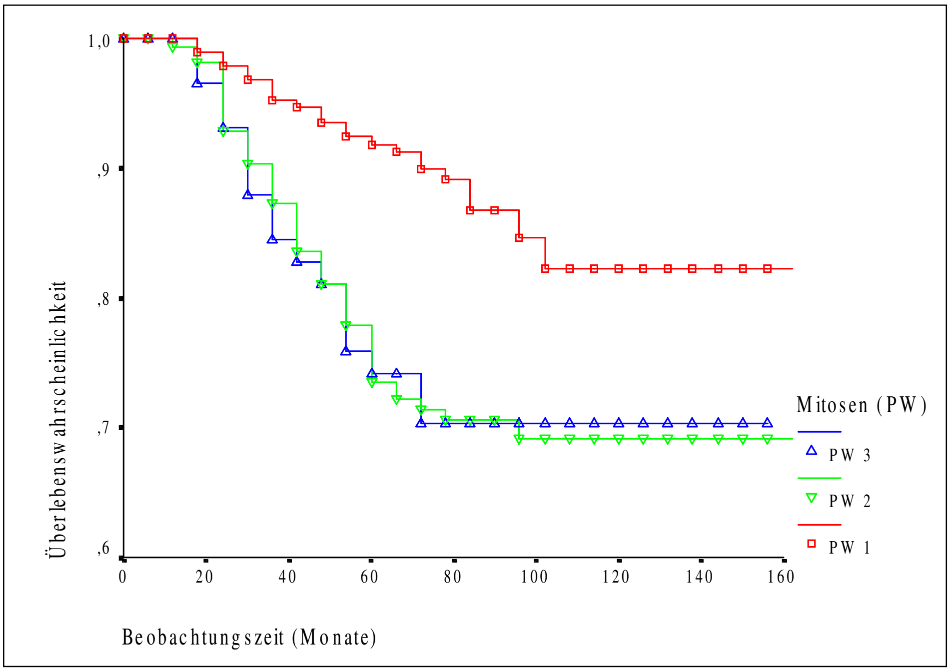
Mitosen und Hyperchromasie:

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.

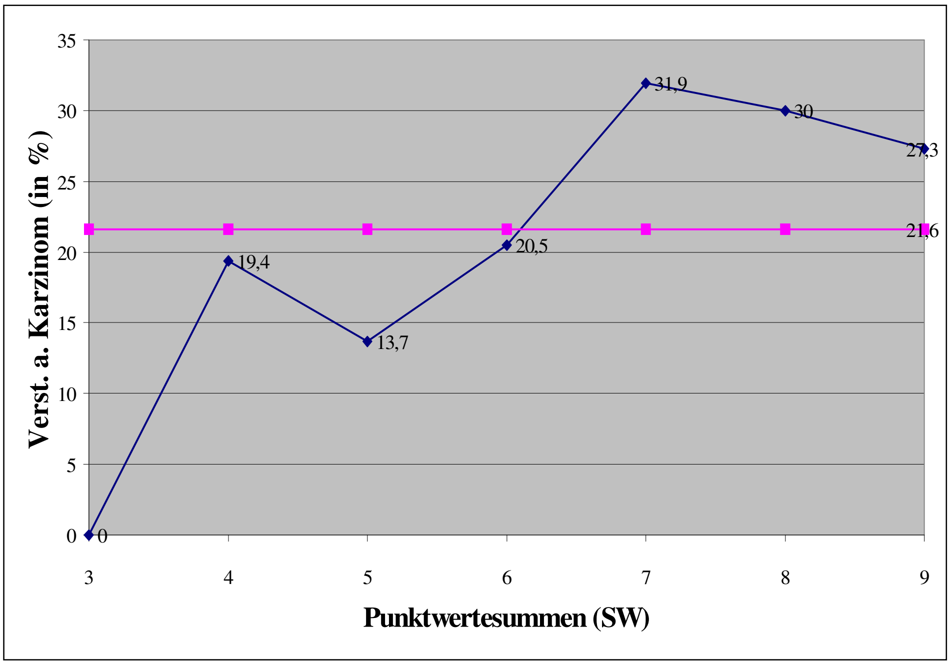
Summenwerte der Einzelkriterien

Tab. 24: Summenwerte und Ereignisse

Punktwerte-summen (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

Punktwerte-summe (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)

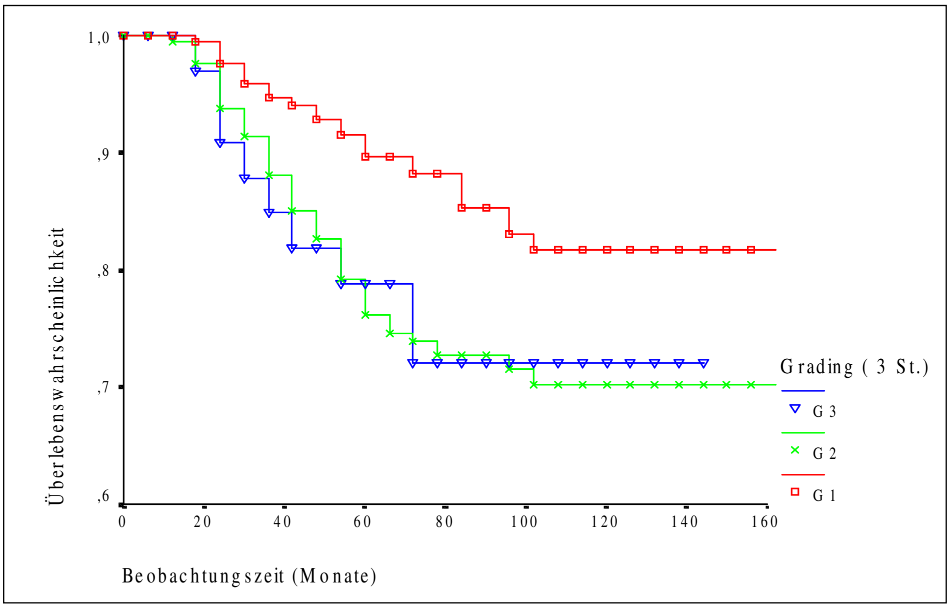
Die aus dem Summenwert der Einzelkriterien ermittelte Gradingstufe für das 3-stufige Grading im Zusammmenhang mit den Verläufen ist in Tabelle 26 dargestellt.

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%)

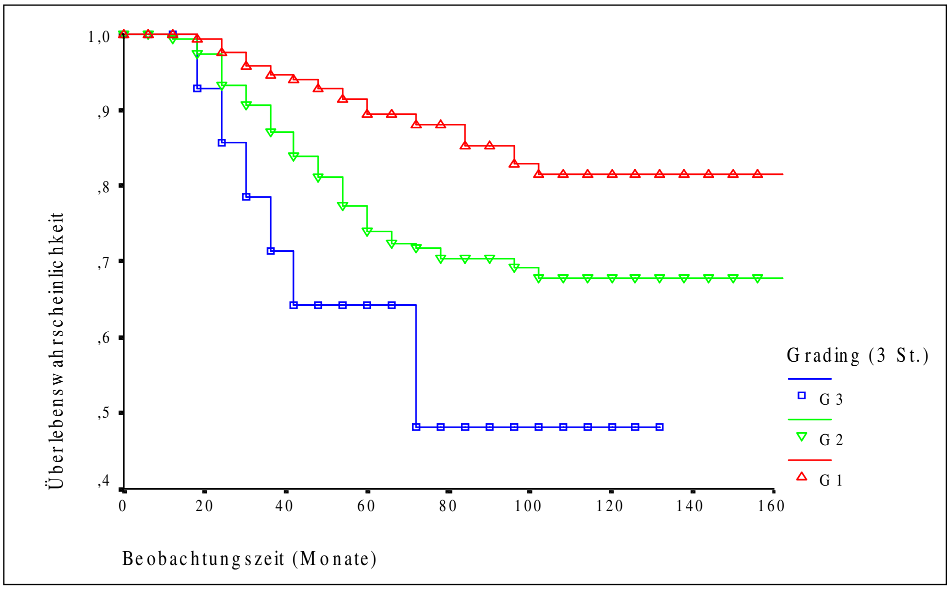
Die Überlebenswahrscheinlichkeiten ohne Zensierung wiesen signifikante Unterschiede auf (p=0,0028). Bei den paarweisen Vergleichen wurde bei G2 vs. G3 kein Signifikanzniveau erreicht (p=0,9478) (vgl.Fig. 19).

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 Ausschluß 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=06358), G1 vs. G4 (p=0,0794), G2 vs. G4 (p=0,1007) und G3 vs. G4 (p=0,6379). Signifi-kanzniveau 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)

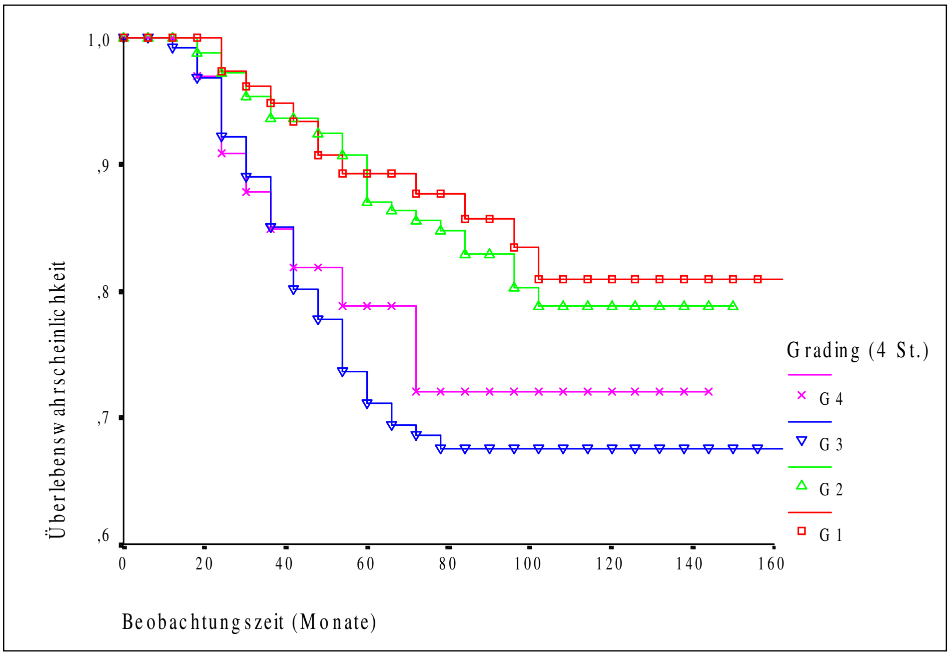
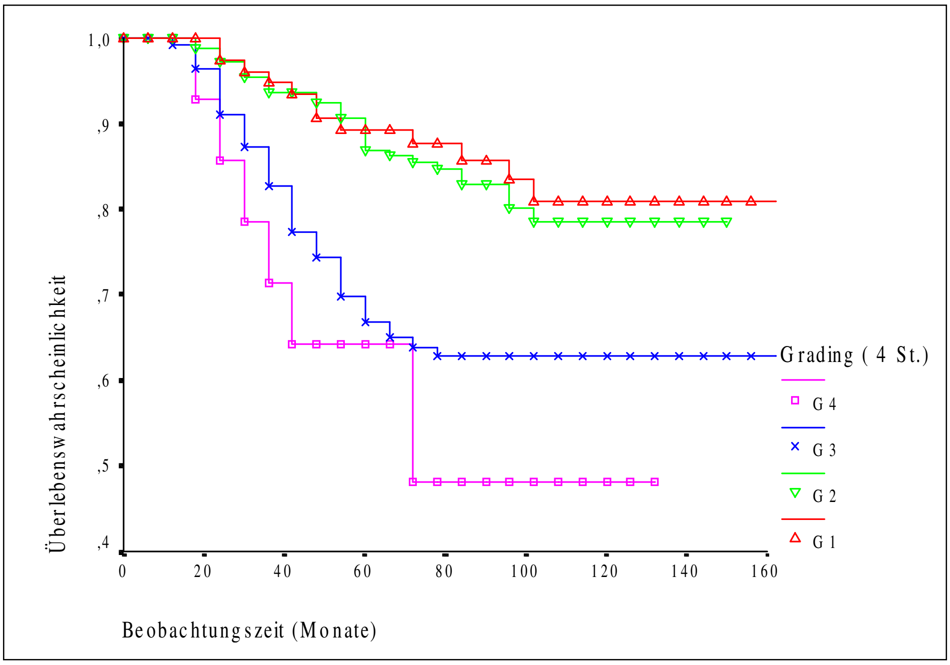


Fig. 22: Überlebenswahrscheinlichkeiten und Histologisches Grading (4 Stufen) unter Ausschluß der medullären Karzinome



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

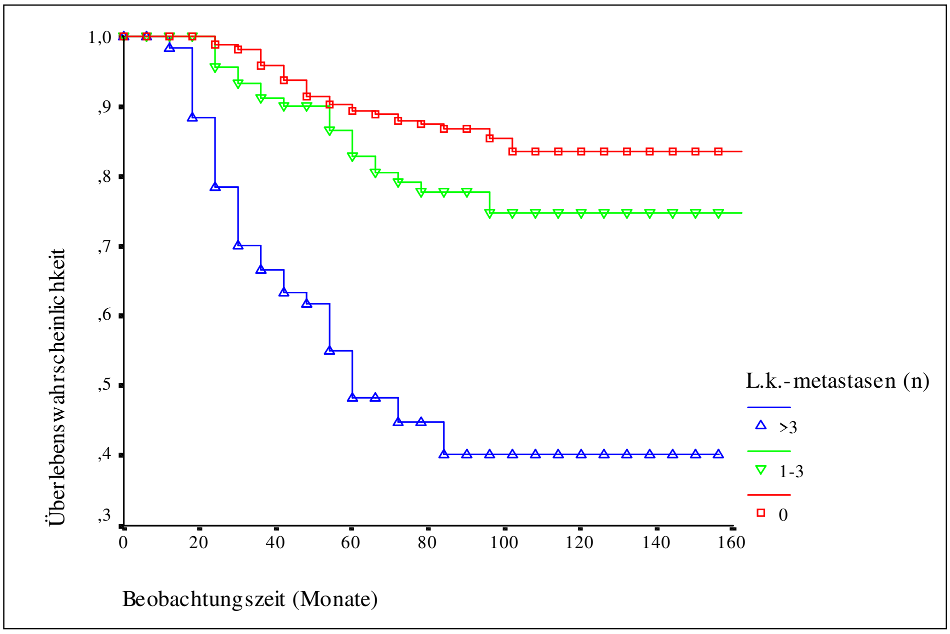
Der Anteil der am Tumor verstorbenen Frauen erhöhte sich deutlich bei steigender Anzahl von Lymphknotenmetastasen (vgl. Tab.30).

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%)

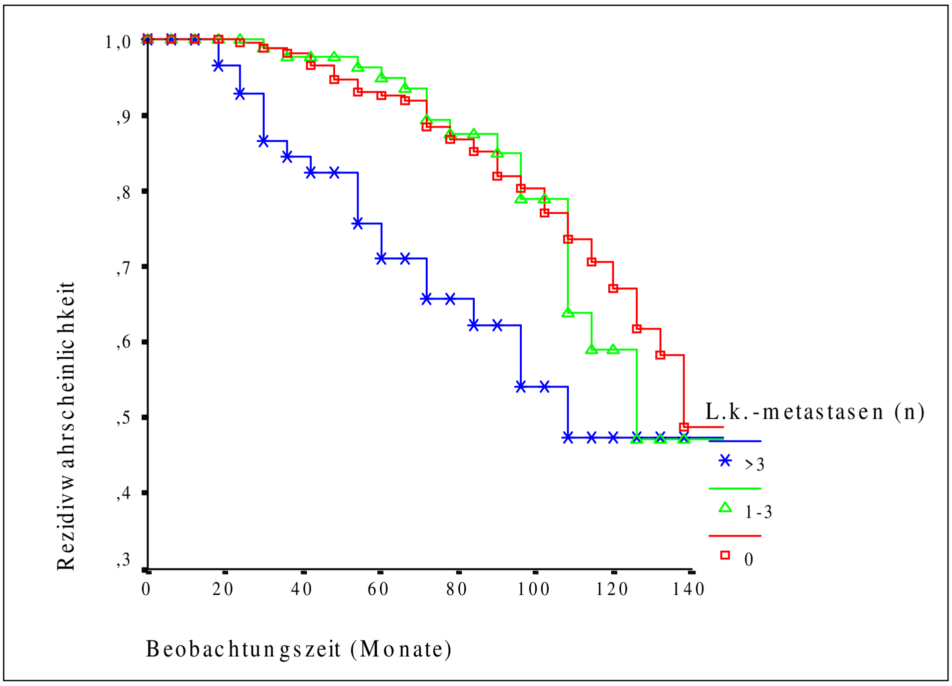
Die Überlebenswahrscheinlichkeiten (vgl. Fig 26) wiesen signifikante Unterschiede auf (p=0,0000). Bei den paarweisen Vergleichen fiel allerdigs auf, daß im Vergleich nodal-negativ vs.1-3 Lymphknotenmetastasen Signifikanzniveau nur knapp erreicht wurde (p=0,0449).

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



4. Diskussion

4.1. Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse

Die Auswertung der Daten von 421 brusterhaltend operierten Patientinnen mit Mammakarzinom 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 betrugen 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% betrugen, 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.

- **Tumorlokalisation**
  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 betrugen 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% betrugen, 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, betrugen 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 betrugen 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 betrugen 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-duktalen 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 Progosefaktoren 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. Tumorgröße

Nach der Literatur besteht – in Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen – eine weitgehend lineare Beziehung zwischen Tumorgröße 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 Tumorgröße 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 Tumorgröße. 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 Turmorgröße 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 Tumorgröße, 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 Lymphknotenmetatasen 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 Tumorgröße 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, KUENEN-BOUMEESTER 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-duktalen 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 duktalen 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 eine 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 (muzinöse, 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 einen 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-duktalen 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-duktalen Mammakarzinome mit prädominierender intraduktaler Komponente auf, wobei die Prognose von der Größe des invasiv-duktalen 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 duktale und lobuläre Hyperplasien sowie lobuläre Karzinome in situ. Hier sinkt die 5-Jahresüberlebensrate 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 prognostischen 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-duktale Karzinom mit vorwiegend szirrhösem Wuchsmuster 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 Tumoreinzelzellen 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 okkulter 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 unterschieden, 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 Floureszenzfarbstoffes 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-markierten 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 µPA 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 µPA-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 Laminin-rezeptoren 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 Tumorvaskularisation 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-Immumreaktivität 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 Ribo-nukleinsäuren (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)**
  Metallthioneine 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 tumorassoziiertes Muzinantigen, welches ein Apomuzin kodiert. MUC-1-Muzin wird am Paraffinschnitt durch den Antikörper BC2 erfaßt. Der Reaktionsausfall kann mittels eines Scores beurteilt werden. McGUCKIN et al. (1995) fanden bei diffusen positiven Zytoplasmareaktionen eine ungünstigere Prognose.

- **Tumorassoziiertes 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 Apotose reguliert. Der immunhistochemisch geführte Nachweis signalisiert die Fähigkeit der Tumorzelle zur Apotose-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 Tumorgröße, 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 lokoregionären 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 Tumorangiogenese 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-duktal 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 Stromareaktion sind nicht reproduzierbar und haben höchstens stilistischen Wert.

5. Literaturverzeichnis

1. AALTOMAA S, Lipponen P, Eskelinen M, Kosma VM, Marin S, Alhava E, SyrjänenK: Prognostic factors after 5 years follow-up in female breast cancer.
   Oncology 1992, 49: 93-98

2. AALTOMAA S, Lipponen P,Eskelinen M,Kosma VM, Marin S, Alhava E, Syrjänen K: Histological assessment of the prognostic factors in female breast cancer.
   Oncology 1992, 49:1-8

3. AALTOMAA S, Lipponen P,Eskelinen M, Kosma VM,Marin S, Alhava E, Syrjänen K: Tumor size, nuclear morphometry, mitotic indices as prognostic factors in axillary-lymph- node-positive breast cancer.
   Eur Surg Res 1992, 24: 160-168

4. AALTOMAA S, Lipponen P, Papinaho S, Syrjanen K:
   Proliferating-cell nuclear antigen (PC10) immunolabeling and other proliferation indices as prognostic factors in breast cancer.
   J Cancer Res Clin Oncol 1993, 119(5): 288-94

5. AALTONEN M, Lipponen P, Kosma VM, Aaltomaa S, Syrjanen K:
   Prognostic value of cathepsin-D expression in female breast cancer.
   Anticancer Res 1995, May-Jun 15(3): 1033-7

6. ADAMI, H-O:
   Breast cancer incidence and mortality. Aspects on etiology, time, trends and curability.
   Acta Chir Scand 1984, 519: 9-14

7. ADAMI H-O, Bergstrom R, Hansen J:
   Age at first primary as a determinant of the incidence of bilateral breast cancer: Cumulative and relative risks in a population-based case-control study.
   Cancer 1985, 55: 643-647

8. AEBERHARD P:
   Beeinflußt die chirurg. Technik die Häufigkeit des Lokalrezidivs nach Mastektomie ?
   Helv chir Acta 1992, 59:147-156

9. AHR A, Scharl A, Gohring UJ, Crombach G, Stoffl M:
   Immunhistochemischer Nachweis des pS2-Proteins an Paraffinschnitten von Mammakarzinomgeweben. Vergleich mit den Ergebnissen eines immunoradiometrischen Assays.
   Pathologe 1995, Jul 16(4): 278-84

10. ALDERSON MR, Hamlin I, Staunton MD:
    The relative significance of prognostic factors in breast carcinoma.
    Br J Cancer 1971, 25:646-656

11. ARRIAGADA R, Rutqvist LE, Skoog L, Johansson H, Kramar A:
    Prognostic factors and natural history in lymph node-negativ breast cancer patient.
    Breast Cancer Res Treat 1992, 21:101-109

12. ATKINSON EN, Brown BW, Montague ED:
Tumor volume, nodal status and metastasis in breast cancer in women.
JNCI 1986,76:171-178

13. AXELSSON ChK, Mouridsen HT, Zedeler K:
Axillary dissection of Level I and II Lymph nodes is important in breast cancer classification.
Eur J Cancer 1992,Vol. 28A No. 8/9: 1415-1418

14. BAAK JPA, van Dop H, Kurver PHJ:
The value of morphometry to classic prognosticators in breast cancer.
Cancer 1985, 56: 374-382

15. BÄSSLER, R.:
Mamma. In: REMMELE, W. (Hrsg.): Pathologie. Bd.4.2.Aufl.
Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York (1997). S.242

16. BÄSSLER R, Böcker W, Hermanek P, Pickartz H, Prechtel P, Schauer A Schnürch HG und Stegner HE:
Die gegenwärtige Situation beim Mammakarzinom.
Pathologe 1992, 13:130-134

17. BÄSSLER R, HG Schnürch:
Standards der pathohistologischen Aufarbeitung des Mammakarzinoms.Ein Beitrag zur Qualitätssicherung in Pathologie und Klinik.
Gynäkologe 1994, 27:23-36

18. BERG JW:
Morphological evidence for immune response to cancer-an histological review.
Cancer 1991, 28:143-147

19. BESSE G, Kwiatkowski F, Gaillard G, Daver A, Dalifard I, Basuyau JP, Brunelle P, Wafflart J, Angibeau RM, Auvray E:
Role pronostique de la proteine pS2 dans 1065 cas de cancer du sein. Etude multicentrique.
Bull Cancer 1994 Apr, 81(4):289-96

20. BETTA PG, Bottero G, Pavesi M, Pastormerlo M, Bellinger D, Tallarida F:
Cell proliferation in breast carcinoma assessed by a PCNA grading system and its relation to other prognostic variables.
Surg Oncol 1993, 2(1): 59-63

21. BETTELHEIM R, Penmann HG, Thornton-Jones H, Neville AM:
Prognostic significans of peritumoral vascular invasion in breast cancer.
Cancer 1984, 50: 771-777

22. BEVILACQUA P, Barbareschi M, Verderio P, Boracchi P, Caffo O, Dalla-Palma P, Meli S, Weidner N, Gasparini G:
Prognostic value of intratumoral microvessel density, a measure of tumor angiogenesis, in node-negative breast carcinoma-results of a multiparametric study.
Breast Cancer Res Treat 1995, 36(2): 205-17

23. BIANCHI S, Paglierani M, Zampi G, Cardona G, Cataliotti L, Bonardi R, Zappa M, Ciatto S:
Prognostic value of proliferating cell nuclear antigen in lymph node-negative breast cancer patients.
Cancer 1993 Jul 1, 72(1): 120-5

24. BILIK R, Mor C, Wolloch Y, Dintsmen M:
Histopathologic high risk factors influencing the prognosis of patients with early breast cancer (T1N0M0).
Am J Surg 1986,151/4:460-464

25. BINDER C, Marx D, Overhoff R, Binder L, Schauer A, Hiddemann W:
Bcl-2 protein expression in breast cancer in relation to established prognostic factors and other clinicopathological variables.
Ann Oncol 1995 Dec, 6(10): 1005-10

26. BLACK MM, Opler SR:
Survival in breast cancer cases in relation to structure of the primary tumor and regional lymph nodes.
Surg Gynecol Obstet 1955, 100:543-551

27. BLACK MM, Barcley THC, Hankey BF:
Prognosis in breast cancer utilizing histologic characteristics of the primary tumor.
Cancer 1975, 25: 2048-2055

28. BLISS P, Fisken J, Roulsten J, Leonard RC:
An assessment of the clinical usefulness of two serum markers, CA15 3 and HMFG 2 in localized and metastatic breast cancer.
Dis-Markers 1993 Jun, 11(1):45-8

29. BLOOM HJG, Richardson WW:
Histological grading and prognosis in breast cancer.
Br J Cancer 1975,11: 359-377

30. BLOOM HLG, Richardson WW, Fields JR:
Host resistance and survival in carcinoma of breast: A study of 104 cases of medullary carcinoma in a series of 1411 cases of breast cancer followed for 20 years.
Br Med J 1970, 3:181-188

31. BONNIER P, Romain S, Charpin C, Lejeune Ch, Tubiana N, Martin PM, Piana, L:
Age as a prognostic factor in breast cancer: Relationship to pathologic and biologic features.
Int J Cancer 1995, 62:138-144

32. BOSARI S, Lee AK, Tahan SR, Figoni MA,Wiley BD, Heatly GJ, Silverman ML:
DNA flow cytometric analysis and prognosis of axillary lymph node-negative breast carcinoma.
Cancer 1992, 70:1943-1950

33. BORGER J, Kempermann H, Hart A, Peterse H, Dongen van J, Bartelink H:
Risk factors in breast-conservation therapy.
J Clin Oncol 1994,Vol 12 No 4: 653-660

34. BRENNER H, Wiebelt H, Ziegler H:
Die Entwicklung der Inzidenz und Prognose des Mamma-Karzinoms bei jungen Frauen vor dem Hintergrund von Veränderungen des Risikofaktorenprofils.
Geburtsh Frauenheilkd 1990, 50: 683-688

35. BROCKMANN B, Reitzing P:
„Prognosefaktoren“ des Mammakarzinoms - Teil 1.
Z ärztl Fortbild 1994, 88: 111-114

36. BUSSEN S, Rempen A, Caffier H:
Der prognostische Aussagewert der Cathepsin D-Konzentration im Zytosol beim primären Mammakarzinom.
Zentralbl Gynäkol 1995, 117(5): 253-259

37. CALEFFI M, Fentiman IS, Birkhead BG:
Factors at presentation influencing the prognosis in breast cancer.
Eur J Cancer Clin Oncol 1989, Vol 25 No 1: 51-56

38. CARDONE A, Tolino A, Zarcone R, Borruto Caracciolo G, Tartaglia E:
Prognostic value of desmoplastic reaction and lymphocytic infiltration in the management of breast cancer.
PANMINERVA MED 1997,39:174-177

39. CARLOMAGNO Ch, Perrone F, Lauria R, Laurentiis De M, Gallo C, Morabito A, Pettinato G, Panico L, Bellelli T, Apicella A, Petrella G, Bianco AR, Placido De S:
Prognostic significance of necrosis, elastosis, fibrosis and inflammatory cell reaction in operable breast cancer.
Oncology 1995, 52: 272-277

40. CASCINELLI N, Greco M, Bufalino R, Clemente C, Galluzzo D, Delle Donnes V, De Lellis R, Sacchini V, Veronesi U:
Prognosis of breast cancer with axillary node metastases after surgical treatment only.
Eur J Cancer Clin Oncol 1987, Vol. 23, No. 6: 795-799

41. CARTER D, Pipkin RD, Shepard RH:
Relationship of necrosis and tumor border to lymph node metastases and 10-year survival in carcinoma of the breast.
Am J Surg Pathol 1978,2:39-46

42. CARTER ChL, Allen C, Henson DE:
Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24.740 breast cancer cases.
Cancer 1989, 63: 181-187

43. CERRA M, Cecco L, Montella M, Tuccillo F, Bonelli P, Botti G:
Epidermal growth factor receptor in human breast cancer comparison with steroid receptors and other prognostic factors.
Int J Biol Markers 1995, Jul-Sep 10(3):136-42

44. CHUNG M, Chang HR, Bland KI, Wanebo HJ:
Younger women with breast carcinoma have a poorer prognosis the older women.
Cancer 1996, 77: 97-103

45. CLAYTON F, Hopkins ChL:
Pathologic correlates of prognosis in lymph node-positive breast Carcinomas.
Cancer 1993, 71:1780-1790

46. COLLAN YU, Eskelinen MJ, Nordling SA, Lipponen P, Pesonen E, Kumpusalo, LM, Pajarinen P,Kettunen KO:
Prognostic studies in breast cancer.
Acta Oncologica 1994,Vol. 33, No.8: 873-878

47. CORNELISSE CJ, Velde CJ van de, Caspers RJ,Moolenaar AJ, Hermans J:
DNA ploidy and survival in breast cancer patients.
Cytometry 1987, 8: 225-234

48. CORREALE M, Paradiso A, Abbate I, Mangia A, DragoneCD, Tedone T, Filotico R, Schittulli F, DeLena M:
Cytosolic levels of estrogen-regulated pS2 protein in breast cancer: correlation with tumor proliferative activity.
Tumour Biol 1993, 14(1): 30-7

49. DALTON LW, Page DL, Dupont WD:
Histologic grading of breast carcinoma. A reproducibilty study.
Cancer 1994, 73: 2765-2770

50. DAVIS BW, Gelber R, Goldhirsch A, Hartmann WH, Hollaway L, Russel I, Rudenstamm CM:
Prognostic significans of peritumoral vessel invasion in clinical trials of adjuvant therapy for breast cancer with axillary lymph node metastasis.
Hum Pathol 1985,16: 1212-1218

51. DAVIS BW, Gelber R, Goldhirsch A, Hartmann WH:
Prognostic significance of tumor grade in cinical trials of adjuvant thrapy for breast cancer with axillary lymph-node metastasis.
Cancer 1986, 58/12 :2662-2670

52. DAWKINS JHS, Robbins PD, Smith KL:
What's new in breast cancer ? Molecular perspectives of cancer development and the role of the oncogene c-erb B2 in prognosis and disease.
Pathol Res Pract 1993, 189:1233-1252

53. DAWSON PJ, Ferguson DJ, Karrison T:
The pathologic findings of breast cancer in patient surviving 25 years after radical mastectomy.
Cancer 1982, 50: 2131-2138

54. DE MASCAREL P, Bonichon F, Coindre JM, Trojani M:
Prognostic significance of breast cancer axillary lymph node micrometastases assessed by two special techniques: reevaluation with longer follow-up.
Br J Cancer 1992, 66: 523-527

55. DIVISION OF EPIDEMIOLOGY, NEW YORK:
Time trends in breast cancer incidence.
N.Y. State J Med. 1990, 90: 473-474

56. DOOKERAN KA, Rye PD, Dearing SJ, Walker RA:
Expression of the pS2 peptide in primary breast carcinomas: comparison of membrane and cytoplasmic staining patterns.
J Pathol 1993, Oct 171(2): 123-9

57. DOUGLAS-JONES AG, Schmid KW, Bier B, Horgan K, Lyons K, Dallimore ND, Moneypenny IJ, Jasani B:
Metallothionein expression in duct carcinoma in situ of the breast.
Hum Pathol 1995, Feb 26(2): 217-22

58. EIDTMANN H, Jonat W, Lange C, Friedrichs K, Maass H:
Krankheitsverlauf bei 551 Patientinnen mit nodal negativem Mammakarzinom.
Geburtsh Frauenheilkd 1992, 52: 454-461

59. ELLIS IO, Galea M, Broughton N, Locker A, Blamey RW, Elston CW:
Pathological prognostic factors in breast cancer. II. Histological type. Relationship with survival in a large study with long-term follow-up.
Histopathology 1992, 20: 479-489

60. ELSTON CW, Ellis IO:
Pathological prognostic factors in breast cancer. The value of histological grade in breast cancer: Experience from a large study with long-term follow up.
Histopathology 1991, 19:403-410

61. ENGELHARDT Ch, Sauerland C, Bettges G:
Beobachtung einer Zunahme „aggressiver Tumorformen“ bei ansteigender Häufigkeit des Mammakarzinoms.
Geburtsh Frauenheilkd 1996, 56:124-127

62. ESTEBAU JM, Wari Z, Mitsaru H:
Detection of intratumoral aromatase in breast carcinoma: A immunhistochemical study with clinicopathologic correlation.
Am J Pathol 1992, 140:337-343

63. FALKSON G, Gelman RS, Pretorius JF:
Age as prognostic factor in recurrent breast cancer.
J Clin Oncol 1986, 4:663-671

64. FENTIMAN IS, Hyland D, Chaudary MA, Gregory WM:
Prognosis of patient with breast cancers up to 1cm in diameter.
Eur J Cancer 1996,Vol. 32A, No. 3: 417-420

65. FISHER B, Slack NH, Bross DJ:
Cancer of the breast: Size of neoplasm and prognosis.
Cancer 1969,Vol. 24: 1071-1080

66. FISHER B, Slack NH, Ausman RK, Bross IDJ:
Location of breast carcinoma and prognosis.
Surg Gynecol Obst 1969, Oct: 705-715

67. FISCHER B, Bauer M, Wickerham L, Redmond C, Fischer ER:
Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer.
Cancer 1983, 52: 1551-1557

68. FISCHER ER, Sass R, Fischer B:
Pathologic findings from the national surgical adjuvant breast project for breast cancer (protocol no. 4).
Cancer 1984, 53: 712-723

69. FISHER ER:
Prognostic and therapeutic significance of patological features of breast cancer.
Natl Cancer Inst 1986,1:29-34

70. FISHER ER, Palekar AS, Gregorio RM, Redmond C, Fisher B:
Pathological Findings from the national surgical adjuvant breast project (protocol No. 4). IV. Significance of Tumor necrosis.
Human Pathology 1978, Vol 9 No 5: 523-530

71. FOEKENS JA, van-Putten WL, Portengen H, de-Koning HY, Thirion B, Alexieva-Figusch J, Klijn-JG:
Prognostic value of PS2 and cathepsin D in 710 human primary breast tumors: multivariate analysis.
J Clin Oncol 1993, May 11(5): 899-908

72. FOUNTZILAS G, Vasilaros S, Koukouras D, Malamos N, Pectasides D, Adamou A, Nenopoulou E, Kiriakou K, Zouvani I, Katsohis K, Kappas A, Skopa Ch, Semoglou Ch, Fahantidis E, Konstantaras Ch, Vasilaki E, Economopoulos T, Bacoyiannis H, Bafaloukos D, Razi E, Polichronis A, Androulakis G, Papaioannou T, Pavlidis N, Skarlos D, Kosmidis P:
Prognostic variables in greek patients with stage II breast cancer: A hellenic cooperative oncology group study.
Anticancer Research 1997,17: 4681-4690

73. FRIEDMAN S, Bertin F, Mouriesse H, Bechabat A, Genin J, Sarazin D,Contesso G:
Importance of tumor cells in axillary node sinus margins ("clandestine" metastases) discovered by serial sectioning in operable breast carcinoma.
Acta Ocol (Sweden) 1988,27:483-487

74. FUNKE I, Classen M, Eiermann G:
Prognosefaktoren beim primären Mammakarzinom. In: Schriftenreihe des Tumorzentrum München mit Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge onkologischer Erkrankungen. Mammakarzinome.
Hrsg. H.Sauer 7.Aufl. 1998: S.34

75. FUNKE I, Schraut W:
Metaanalysis of studies on bone marrow micrometastases : an independent prognostic impact remains to be substantiated.
J Clin Oncol 1998, 16:557-566

76. GAGLIA P, Bussone R, Caldarola B, Lai M, Jayme A, Caldarola L:
The correlation between the spread of metastases by level in the axillary nodes and disease-free survival in breast cancer. A multifactorial analysis.
Eur J Cancer Clin Oncol, 1987,Vol 23 No 6: 849-854

77. GALLAGER HS:
Pathologic types of breast cancer: their prognosis.
Cancer 1984, 53:623-629

78. GAMEL JW, Meyer JS, Feuer E, Miller BA:
The impact of stage an histology on the long-term clinical course of 163, 808 patients with breast carcinoma.
Cancer 1996 April 15,Vol 77 No 8:1459-1464

79. GASPARINI G, Boracchi P, Bevilacqua P:
Cell kinetics in human breast cancer: comparison between the prognostic value of the cytofluorimetric S-phase fraction and that of the antibodies to Ki-67 and PCNA antigens detected by immunocytochemistry.
Int J Cancer (1994), 57: 822-829

80. GASPARINI G, Boracchi P, Bevilacqua P, Mezzetti M, Pozza F, Weidner N:
A multiparametric study on the prognostic value of epidermal growth factor receptor in operable breast carcinoma.
Breast Cancer Res Treat 1994 Jan, 29(1): 59-71

81. GASPARINI G, Boracchi P, Verderio P, BevilacquaP:
Cell kinetics in human breast cancer: comparison between the prognostic value of the cytofluorimetric S-phase fraction and that of the antibodies to Ki-67 and PCNA antigens detected by immunocytochemistry.
Int J Cancer 1994 Jun 15, 57(6): 822-829

82. GASPARINI G, Barbareschi M, Boracchi P, Bevilacqua P, Verderio P, Dalla-Palma P, Menard S:
67-kDa laminin-receptor expression adds prognostic information to intratumoral microvessel density in node-negative breast cancer.
Int J Cancer 1995 Mar 3, 60(5): 604-10

83. GILCHRIST KW, Gray R, Fowble B, Tormey DC, Taylor SG:
Tumor necrosis is a prognostic predictor for early recurrence and death in lymph node-positive breast cancer: A 10-year follow-up study of 728 eastern cooperative oncology group patients.
J Clin Oncol 1993,Vol 11 No 10:1929-1935

84. GION M, Mione R, Pappagallo GL, Gatti C, Nascimben O, Bari M, Leon AE, Vinante O, BruscagninG:
PS2 in breast cancer-alternative or complementary tool to steroid receptor status? Evaluation of 446 cases.
Br J Cancer 1993 Aug, 68(2):374-9

85. GIOVAGNOLI MR, Reale G, Cosentino L, Manna A, Midulla C, Marchei G, Vecchione A:
Evaluation of the expression of tissue DF-3 and MCA and the corresponding serum values in patients with breast carcinoma.
Int J Biol Markers 1994 Jul-Sep, 9(3):140-144

86. GIULIANO AE, Barth AM, Spivack B, Beitsch PD, Evans SW:
Incidence and predictors of axillary metastasis in T1 carcinoma of the breast.
J Am Coll Surg Vol. 183, No. 3 (Sept.1996):185-189

87. GNANT MF, Blijham G,Reiner A, Reiner G, Reynders M, Schutte B, Asche C van, Steger G, Jakesz R:
DNA ploidy and other results of DNA flow- cytometry as prognostic factors in operable breast cancer : 10 year results of a ramdomised study.
Eur J Cancer 1992, 28: 711-716

88. GOHRING UJ, Schar A, Thelen U, Ahr A, Titius BR:
Der prognostische Wert der immunhistochemischen Bestimmung des Urokinase-Plasminogen-Aktivators (uPA) in primären Mammakarzinomen.
Pathologe 1995 Nov; 16(6): 398-403

89. GOLDSTEIN LJ, Galski H, Fojo A:
Expression of a multidrug resistence gene in human breast cancer.
J Natl Cancer Inst 1989, 81:116-124

90. GORCZYCA W, Holm R , Nesland JM:
Laminin production and fibronectin immunoreactivity in breast carcinomas.
Anticancer-Res 1993 Jul-Aug; 13(4): 851-8

91. GORCZYCA W, Markiewski M, Kram A, Tuziak T, Domagala W:
Immunohistochemical analysis of bcl-2 and p53 expression in breast carcinomas: their correlation with Ki-67 growth fraction.
Virchows Arch 1995, 426(3): 229-33

92. HAERSLEV T, Jacobsen K, Nedergaard L, Zedeler K:
Immunohistochemical detection of metallothionein in primary breast carcinomas and their axillary lymph node metastases.
Pathol Res Pract 1994 Aug, 190(7): 675-81

93. HARRIS JR, Hellmann S, Canellos GP, Fischer B:
Cancer of the breast. In: DE VITA, V.T., Hellmann, S., Rosenberg, St.A. (Eds.):
Cancer, principles & practice of oncology. 2. Ed. S. 1119-1177. J.B. Lippincott Company, Philadelphia (1985).

94. HARTVEIT F,Tangen M, Hartveit E:
Side and Survival in Breast Cancer.
Oncology 1984, (41)149:149-154

95. HARVEY JM, deKlerk NH,Sterrett GF:
Histological grading in breast cancer: interobserver agreement, and relation to other prognostic factors including ploidy.
Pathology 1992, 24:63-68

96. HENSON DE, Fielding P, Grignon DJ, Page DL, Hammond ME, Nash G, Pettigrew NM, Gorstein F and RVP Hutter:
College of American Pathologists Conference XXVI on clinical Relevance of prognostic Markers in solid Tumors.
Arch Pathol Lab Med 1995 Dec,Vol 119:1109-1112

97. HEDLEY DW
DNA cytometry consensus conference. DNA flow cytometry and breast cancer.
Breast Cancer Res Treat 1993, 28:51-53

98. HEDLEY DW, Rugg CA, Gelber RD
Association of DNA index and S- phase fraction with prognosis of nodes positive early breast cancer.
Cancer Res 1987, 47:4729-4735

99. HELLEMANS P, van-Dam PA, Weyler J, van-OosteromAT, Buytaert P, van Marck E:
Prognostic value of bcl-2 expression in invasive breast cancer.
Br J Cancer 1995 Aug, 72(2):354-60

100. HILDENBRAND R, Dilger I, Horlin A, StutteHJ:
Urokinase plasminogen activator induces angiogenesis and tumor vessel invasion in breast cancer.
Pathol Res Pract 1995 Jun, 191(5):403-9

101. HOLFORD T R, Roush GC, McKay LA:
Trends in female breast cancer in Connecticut and the United States.
J Clin Epidemiol 1991, 44:29-39

102. HOLLAND R, Veling SHJ, Mravunac M, Driks JHCL:
Histologic Multifocality of Tis,T1-2 Breast Carcinomas.Implications for Clinical Trials of Breast- Conserving Surgery.
Cancer 1995,56:979-629

103. HOPTON DS, Thorogood J, Clayden AD, MacKinnon D:
Histological grading of breast cancer; significance of grade on recurrence and mortality.
Eur J Surg Oncol 1989,15:25-31

104. HORIGUCHI J, Iino Y, Takei H, Morishita Y, Nakajima T:
Expression of proliferating cell nuclear antigen in invasive ductal carcinoma of the breast.
Jpn J Clin Oncol 1994 Apr, 24(2): 79-84

105. HUHN FO, Stock G:
Zur Frage eingeschränkter sowie begrenzter Behandlungsmöglichkeiten von Mamma-Carzinomen. Befunddokumentation an 400 Operationspräparaten.
Arch Gyn 1977, 244: 341-342

106. HURLIMANN J, Gebhard S, Gomez F:
Oestrogen receptor, progesterone receptor, pS2, ERD5, HSP27 and cathepsin D in invasive ductal breast carcinomas.
Histopathology 1993 Sep, 23(3):239-48

107. HUTTER RVP:
Pathological parameters useful in predicting prognosis for patients with breast cancer.
In: The breast. Washington, DC: International Academy of Pathology, No.25 1984,175-185

108. IBRAHIM NB, Padfield CJ, Rees EJ, Wilson Y, Cawthorn SJ:
Immunocytochemistry in the assessment of pS2 protein expression in fine needle aspiration cytology from breast carcinoma.
Cytopathology 1993, 4(6):323-30

109. IKEDA T, Enomoto K, Wada K, Yoneyama K, Furukawa J, Watanabe Y, Mukai M and M Kitajima:
Frozen-Section-Guided Breast-Conserving Surgery: Implications of Diagnosis by Frozen Section as a Guide to Determinig the Extent of Resection.
Jpn J Surg 1997, 27:207-212

110. ISOLA J, Weitz S, Visakorpi T, Holli K, Shea R, Khabbaz N, Kallioniemi OP:
Cathepsin D expression detected by immunohistochemistry has independent prognostic value in axillary node-negative breast cancer.
J Clin Oncol 1993 Jan, 11(1):36-43

111. JANICKE F, Schmitt M, Pache L, Ulm K, Harbeck N, Hofler H, Graeff H:
Urokinase (uPA) and its inhibitor PAI-1 are strong and independent prognostic factors in node-negative breast cancer.
Breast Cancer Res Treat 1993, 24(3): 195-208

112. JOENSUU H, Pylkkanen L, Toikkanen S:
Bcl-2 protein expression and long-term survival in breast cancer.
Am J Pathol 1994 Nov, 145(5):1191-1198

113. KALLIONIEMI OP, Blanco G, Alavaikko M, Hietanen T, Mattila J, Lauslahti K, Koivula T:
Tumour DNA ploidy as an independent prognostic factor in breast cancer.
Br J Cancer 1987, 56:637-642

114. KAMAKURA T, Akazawa K, Nomura Y, Sugimachi K, Nose Y:
Poor prognosis of lower quadrant breast carcinoma.
Journal of Surgical Oncology 1996, 61:295-299

115. KAMBOURIS AA:
Axillary node metastases in relation to size and location of breast cancers: Analysis of 147 Patients.
The American Surgeon 1996 Jul, Vol. 62, No. 7: 519-524

116. KIDA N, Yoshimura T, Takahashi H, Nagao S, Nozawa Y, Furukawa Y, Mori K, Hayashi K:
Estrogen-inducible pS2 protein is not the key regulatory component in the proliferation of human breast cancer cells (MCF-7).
Eur J Biochem 1993 Aug 1, 215(3): 671-676

117. KISTER SJ, Sommers SC, Haagenson CD, Friedell GH, Cooley E, Varma A:
Nuclear grade and sinus histiocytosis in cancer of the breast.
Cancer 1969, 23: 570-575

118. LANZAFAME S, Magro G, Broggi B:
Minimal breast cancer: analysis of proliferative activity using a monoclonal antibody to proliferating cell nuclear antigen (PCNA) and its relationship to histological grade and prognosis.
Pathologica 1994 Apr 86(2):150-156

119. LASH RH, Bauer TW, Hermann RE, Esselstyn CB:
Partial mastectomy: Pathology and prognosis.
Hum Pathol 1986,17:813-822

120. LAURIA R, Perrone F, Carlomagno Ch, De Laurentiis M, Morabito A, Gallo C, Varriale E, Pettinato G, Panico L, Petrella G, Bianco AR, De Placido S:
The prognostic value of lymphatic and blood vessel invasion in operable breast cancer.
Cancer 1995, 76: 1772-1778

121. LEDOUSSAL V, Tubiana-Hulin M, Friedman S, Hacene K, Spyratos F, Brunet M:
Prognostic value of histologic grade/nuclear components of Scarff-Bloom-Richardson (SBR).A improved score modification based on a multivariate analysis of 1262 invasive ductal carcinomas.
Cancer 1989,64:1914-1921

122. LIPPONEN P, Pietilainen T, Kosma VM, Aaltomaa S, Eskelinen M, Syrjanen K :
Apoptosis suppressing protein bcl-2 is expressed in well-differentiated breast carcinomas with favourable prognosis.
J Pathol 1995 Sep, 177(1): 49-55

123. MAEHLE BO, Skjaerven R:
Prediction of prognosis in axillary lymph node positive breast cancer patients: a statistical study.
Br J Surg 1984 June, Vol. 71: 459-462

124. MACMAHON B, List ND, Eisenberg H:
Relationship of survival of breast cancer patients to parity and menopausal status.
In: Forrest AP,Kunkler PB,eds. Prognostic factors in breast cancer. Edinburgh,Livingstone,1968,56-64

125. MANSOUR EG, Ravdin PM, Dressler L:
Prognostic factors in early breast carcinoma.
Cancer 1994 Jul 1, 74(1 Suppl):381-400

126. MARTINAZZI M, Crivelli F, Zampatti C, Martinazzi S:
Relationships between epidermal growth factor receptor (EGF-R) and other predictors of prognosis in breast carcinomas. An immunohistochemical study.
Pathologica 1993 Nov-Dec, 85(1100): 637-44

127. MARQUES LA, Franco ELF, Torloni H:
Independent prognostic value of laminin receptor expression in breast cancer survival.
Cancer Res 1990 ,(50):1479-1483

128. MCDIVITT RW, Stone KR, Craig RB, Meyer JS:
A comparison of human breast cancer cell kinetics measured by flow cytometry and thymidine labeling.
Lab Invest 1985, 52:287-291

129. MCDIVITT RW, Stewart FW, Berg JW:
Tumor of the breast.
Atlas of tumor pathology. 1968 2nd Ser.,Fasc2,Washington DC,AFIB

130. MCDIVITT RW, Stewart FW, Berg JW:
Tubular carcinoma of the breast.
Am J Surg Pathol 1982, 6:401-411

131. MCGUCKIN MA, Walsh MD, Hohn BG:
Prognostic significance of MUC1 epithelial mucin expression in breast cancer.
Hum Pathol 1995, 26: 432-439

132. McGUIRE WL, Tandon AK, Allred DC, Chamness GC, Clark GM :
How to use prognostic factors in axillary node-negative breast cancer patients.
J Natl Cancer Inst 1990, 82:1006-1012

133. McGUIRE WL, Clark GM:
Prognostic factors and Treatment decisions in axillary-node-negative breast cancer.
The New England Journal of Medicine 1992 June 25,Vol.326, No.26:1756-1761

134. MERKEL DE, Winchester DJ, Goldschmidt RA, August CZ, Wruck DM, Rademaker AW:
DNA flow-cytometry and pathologic grading as prognostic guides in axillary lymphe node-netative breast Cancer.
Cancer 1993, 72: 1926-1932

135. MEYER JS, Friedman E, McCrate MM, Bauer WC:
Prediction of early course of breast carcinoma by thymidine labeling.
Cancer 1983, 51:1879-1886

136. MICCOLI P, Migliori E, Spinelli C, Squartini F, Roncella M, Rossi G and Iacconi P:
Correlation between 5-year survival of T1-T2 N0 breast cancer and some pathologic parameters.
Eur J Surg Oncol 1988,14: 217-219

137. MITZE M, Weikel W, Brumm C, Lippold R, Knapstein PG:
Einfluß der Proliferationsrate auf den Krankheitsverlauf von nodalnegativen Mamma-karzinomen.
Geburtshilfe Frauenheilkd 1995, 55: 299-305

138. MOOT SK, Peters GN, Cheek JH:
Tumor hormone receptor status and recurrences in premenopausal node negative breast carcinoma.
Cancer 1987,60: 382-385

139. MORIKI T, Takahashi T, Tanioka F, Yamane T, Hara H:
Proliferative activity in breast carcinoma evaluated by BrdU and PCNA. Correlation with expression of p53, c-erbB-2, estrogen receptor and P-glycoprotein.
Pathol Res Pract 1995 Nov; 191(11): 1122-32

140. MÜLLER H, Remberger S, Stutte HJ:
Die P-Glykoproteinexpression als Ausdruck der multi-drug-resistance (MDR), Tumorproliferation, tumorassoziierte inflammatorische Zellen und Prognosefaktoren im invasiven duktalen Mammakarzinom.
Verh Dtsch Ges Path 1990, 74:597

141. MUSS HB, Kute TE, Case LD, Smith LR, Booher C, Long R, Kammire L, Gregory B, Brockschmidt JK:
The relation of flow cytometry to clinical and biologic characteristics in women with node negative primary breast cancer.
Cancer 1989, 64:1894-1900

142. NAGEL GA, Holtkamp W, Wander HE:
Biologische und klinische Prognosefaktoren metastasierender Mammakarzinome.
In: KUBLI F, Nagel GA, Kadach U, Kaufmann M (Hrsg.): Neue Wege in der Brustkrebsbehandlung. Aktuelle Onkologie 8, S. 91-105. W. Zuckschwerdt Verlag, München, Bern, Wien (1983)

143. NAKOPOULOU L, Lazaris AC, Baltas D, Giannopoulou I, Kavantzas N, Tzonou A:
Prognostic evaluation of oestrogen-regulated protein immunoreactivity in ductal invasive (NOS) breast cancer.
Virchows Arch 1995, 427(1):33-40

144. NAMER M, Ramaioli A, Hery M, Ferrero JM:
Facteurs pronostiques et strategie therapeutique du cancer du sein.
Rev Prat 1998 Jan 1, 48(1): 45-51

145. NAUKKARINEN A ,Syrjänen K:
Quantitative immunhistochemical analysis of mononuclear infiltrates in breast carcinomas-correlation with the differentation.
J Pathol (1990),160:217-222

146. NARITA M, Nakao K, Ogino N, Nakahara G, Onishi A, Tsujimoto M:
Independent Prognostic Factors in Breast Cancer Patients.
Am J Surg 1998,Vol 175:73-75

147. NARITA T, Funahashi H, Satoh Y, Takagi H:
Proliferating cell nuclear antigen immunostaining in breast cancer and its relation to prognosis.
Jpn J Clin Oncol 1993 Feb, 23(1): 20-25

148. NASSER IA, Lee AKC, Bosari S, Saganich R, Heatly G, Silvermann ML:
Occult axillary lymphe node metastases in "node-negative" breast carcinoma.
Hum Pathol 1993, 24 :950-957

149. NATIONAL CANCER INSTITUTE:
Cancer statistics review 1973-1986. Including a report on the status of cancer control United States Department of Health and Human Services NIH 89, (1989)

150. NEMOTO T, Vana J, Bedwani RN, Baker HW, McGregor FH, Murphy GP:
Management and survival of female breast cancer: Results of a national survey by the American College of Surgeons.
Cancer 1980, 45:2917-2924

151. NIXON AJ, Neuberg D, Hayes DF, Gelman R, Conolly JL, Schnitt S, Abner A, Recht A, Vicini F, Harris JR:
Relationsship of patient age to pathologic features of the tumor and prognosis for patients with stage I or II breast cancer.
J Clin Oncol 1994, Vol 12 No 5:888-894

152. NOGUCHI S, Koyama H, Kasugai T, Tsukuma H, Tsuji N, Tsuda H, Akiyama F, Motomura K, Inaji H:
A case control study on risk factors for local recurrences or distant metastases in breast cancer patients treated with breast- conserving therapy.
Oncology 1997,54:468-474

153. NORRIS HJ, Austin RM:
Overview of prognostic factors in mammary carcinoma.
Breast Dis Breast 1985,11/4: 9-11, 15-17

154. ÖFNER D, Hittmaier A, Marth C:
Relationship between quantity of silver stained nucleolar organizer regions associated proteins (Ag-NORSs) and populations doubling time in ten breast cancer cell lines.
Pathol Res Pract 1992, 188: 742-746

155. ÖFNER D, Bankvalvi A, Riehemann K, Böcker W, Schmidt KW:
Standardisierte AgNOR-Färbemethode für formalinfixiertes und paraffineingebettetes Material.
Pathologe 1994, 15:226-230

156. ORDONEZ NG, Brooks T, Thompson S, Batsakis JG:
Use of Ulex europaeus agglutinin I in the identification of lymphatic or blood vessel invasion in previously stained microscopic slides.
Am J Surg Pathol 1987,11:543-550

157. PARL FF, Dupont WD:
A retrospective cohort study of histological risk factors in breast cancer patients.
Cancer 1982, 50:2410-2416

158. PARHAM DM, Robertson AJ, Brown RA:
Morphometric analysis of breast carcinoma: association with survival.
J Clin Pathol 1988, 41/2:173-177

159. PEDERSEN L, Zedeler K, Holck S, Schiodt T, Mouridsen HAT:
Medullary carcinoma of the breast. Prevalence and prognostic importance of classical risk factors in breast cancer.
Eur J Cancer 1995, Vol 31A Nos 13/14:2289-2295

160. PEER G, Verbeek C, Mravunac L, Hendriks F, Holland B:
Prognosis of younger and older patients with early breast cancer.
British Journal of Cancer 1996,73: 382-385

161. PINDER SE, Ellis IO, Galea M, O´Rourke S, Blamey RW, Elston CW:
Pathological prognostic factors in breast cancer. III.Vascular invasion:Relationship with recurrence and survival in a large study with long-term follow-up.
Histopathology 1994, 24:41-47

162. PIRINEN R, Lipponen P, Syrjanen K:
Expression of epidermal growth factor receptor (EGFR) in breast cancer as related to clinical, prognostic and cytometric factors.
Anticancer Res 1995 Nov-Dec, 15(6B):2835-40

163. PLATTHY G, Dinstl K, Härb HJ und Fischer R:
88. Lokalrezidive nach Operation wegen Mammakarzinom und ihre Beziehung zum Primäreingriff.
Langenbecks Arch. Chir 1986, 369 Kongressbericht:437-439

164. POREMBA C, Bankvalvi A, Dockhorn-Dworniczak B:
Das Tumorsupressorgen p53.
Pathologe 1996, 17:181-188

165. PRECHTEL K, Prechtel D:
Breast carcinoma and breast saving therapy -a critical comment from the viewpoint of the Pathologist.
Geburtshilfe Frauenheilkd 1996 Apr, 56(4):184-189

166. RAAF HN, Jacobsen DW, Savon S, Green R:
Serum transferrin receptor level is not altered in invasive adenocarcinoma of the breast .
Am J Clin Pathol 1993 Mar, 99(3): 232-237

167. RACCA S, Conti G, Pietribiasi F, Stramignoni D, Tampellini M, Valetto MR, Ghezzo F, Di-Carlo F:
Correlation between pS2 protein positivity, steroid receptor status and other prognostic factors in breast cancer.
Int J Biol Markers 1995 Apr-Jun, 10(2):87-93

168. RANK F, Dombernowsky P, Bang Jespersen NC, Pedersen BV, Kreiding H.:
Histologic malignancy grading of invasive ductal breast carcinoma: A regression analysis of Prognostic factors in low risk carcinomas from a multicenter trial.
Cancer 1987,60:1299-1305

169. RAUSCHECKER HF, Sauerbrei W, Gatzemeier W, Sauer R, Schauer A, Schmoor C and Schumacher M:
Eight-year Results of a Prospective Non-randomised Study on therapy of Small Breast Cancer.
Eur J Cancer 1998,Vol 34 No3:315-323

170. REMBERGER R:
Die Bedeutung der Immunhistochemie zur Frage der Frühinvasion maligner Tumoren.
In: Kindermann G., Lampe B. (Hrsg.) Immunhistochemische Diagnostik gynäkologischer Tumoren.
Thieme, Stuttgart, New-York (1992) S.87-93

171. RENTON SC, Gazet JC, Ford HT, Corbishley C and Sutcliffe R:
The importance of the resection margin in conservative surgery for breast cancer.
Eur J Surg Oncol 1996, 22: 17-22

172. ROCHEFORT H:
Estrogenes, cathepsine D et metastases dans les cancers du sein et de l'ovaire: invasion ou proliferation?
C R Sc Soc Biol Fil.1998, 192(2): 241-51

173. ROMAIN S, Spyratos F, Laine-Bidron C, Bouchet C, Guirou O, Martin PM, Oglobine J, Magdelenat H:
Comparative study of four extraction procedures for urokinase type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 in breast cancer tissues.
Eur J Clin Chem Clin Biochem 1995 Sep, 33(9): 603-608

174. ROSEN PP, Saigo PE, Braun DW, Weathers E, Fracchia AA, Kinne DW:
Axillary micro- and macrometastases in breast cancer. Prognostic significance of tumor size.
Ann Surg 1981,194:585-591

175. ROSEN PP:
The pathological classification of human mammary carcinoma: past, present and future.
Ann Clin Lab Sci 1979, 9:144-156.

176. ROSEN PP, Saigo PE, Braun DWJr, Weathers E, DePalo A:
Predictors of recurrence in stage I (T1N0M0) breast carcinoma.
Ann Surg 1981, 193:15-25

177. ROSEN PP, Saigo PE, Braun DW Jr, Weathers E, Kinne DW:
Prognosis in Stage II (T1N1M0) breast cancer.
Ann Surg 1981,194:576-584

178. ROSES DF, Bell DA, Flotte TJ, Taylor R, Ratech H, Dubin N:
Pathologic predictors of recurrence in stage I (T1N0M0) breast cancer.
Am J Clin Pathol 1982, 78: 817-820

179. ROSNER D, Lane WW:
Should all patients with node-negative breast cancer receive adjuvant therapy?
Cancer 1991, 68:1482-1494

180. ROCHEFORDIÉRE De La A, Asselain B, Campana F, Scholl SM, Fenton J, Vilcoq JR, Durand JC, Pouillart P, Magdelenat H, Fourquet A:
Age as prognostic factor in premenopausal breast carcinoma.
The Lancet 1993, Vol 341 No 8852: 1039-1043

181. RUDAS M, Gnant MF, Mittlbock M, Neumayer R, Kummer A, Jakesz R, Reiner G, Reiner A:
Thymidine labeling index and Ki-67 growth fraction in breast cancer: comparison and correlation with prognosis.
Breast Cancer Res Treat 1994, 32(2): 165-175

182. SAPHIR O, Amromin GD:
Obscure axillary lymph-node metastasis in carcinoma of the breast.
Cancer 1948; 1: 238-241

183. SASANO H, Nagura H, Havada N:
Immonolocalization of aromatase and ather stereogenetic enzymes in human breast cancer.
Hum Pathol 1994, 25:530-535

184. SAUER T, Naess O:
Expression of the pS2 protein and correlation with estrogen receptor status in fine-needle aspirates from breast carcinomas.
Diagn Cytopathol 1994, 11(2):165-7

185. SCHAUER A, Brehler R und Bergholz M:
86. Morphologische Kriterien für die brusterhaltende Chirurgie.
Langenbecks Arch Chir 1987, 369 (Kongreßbericht 1986) 427-436

186. SCHMID KW, Ellis IO, Gee JMW:
Presence and possible significance of immunocytochemically demonstrable Metallothionein over-expression in primary invasive ductal carcinoma of the breast.
Virchows Arch A Pathol Anat 1993, 422:153-159

187. SCHNEIDER J, Romero H:
Correlation of P-glycoprotein overexpression and cellular prognostic factors in formalin-fixed, paraffin-embedded tumor samples from breast cancer patients.
Anticancer Res 1995 May-Jun, 15(3):1117-1121

188. SCHNITT SJ, Connolly JL, Harris JR, Hellman S, Chen RB:
Pathologic predictors of early local recurrences in Stage I and II breast cancer treated by primary radiation therapy.
Cancer 1984, 53:1049-1057

189. SCHNITT SJ, Abner A, Gelman R, Connolly JL, Recht A, Duda RB, Eberlein TJ, Mayzel K, Silver B, Harris JR:
The Relationship between Microscopic Margins of Resection and the Risk of Local Recurrence in Patients with Breast Cancer treated with Breast-Conserving Surgery and Radiation Therapy.
Cancer 1994, 74:1746-1751

190. SCHNÜRCH HG, Lange C, Bender HG:
Vier histologische Differenzierungsgrade beim Mammakarzinom ?
Pathologe 1989, 10:39-42

191. SCHÖNBORN I, Mingiullon N , Möhner M, Ebeling K:
Die Bedeutung der PCNA-Proliferationsfraktion für das Überleben beim Mammakarzinom.
Pathologe 1993, 14:307-312

192. SCHUMACHER M, Schmoor C, Sauerbrei W, Schauer A, Ummenhofer L, Gatzemeier W, Rauschecker H:
The prognostic effect of histological tumor grade in node-negative breast cancer patients.
Breast Cancer Res Treat 1993, 25:235-245

193. SEARS HF, Janus C, Levy W, Hopson R, Creech R, Grotzinger P:
Breast cancer without axillary metastases.
Cancer 1982, 50:1820-1827

194. SHAHEEN RM, Miseljic S, Wiehle RD, Wittliff JL:
Relation between cathepsin D expression and other prognostic factors in breast carcinomas.
Clin Chem 1995 Nov, 41(11) 1585-1591

195. SINN HP, Haag D, Ehemann V, Magener A, Goerttler K, Bastert G und Otto HF:
DNA-Zytometrie beim Mammakarzinom.
Pathologe 1997, 18: 19-26

196. SOUBEYRAN I, Wafflart J, Bonichon F, de-Mascarel I, Trojani M, Durand M, Avril A, Coindre JM :
Immunohistochemical determination of pS2 in invasive breast carcinomas: a study on 942 cases.
Breast Cancer Res Treat 1995 May, 34(2): 119-28

197. SPEISER P, Stolzlechner J, Haider K, Heinzl H, Jakesz R, Pecherstorfer M, Rosen H, Sevelda P, Zeilliger R:
pS2 protein status fails to be an independent prognostic factor in an average breast cancer population.
Anticancer Res 1994 Sep-Oct, 14(5B):2125-2130

198. STEGNER HE:
Die Rolle des Pathologen in der stadiengerechten Therapie des Mammakarzinoms.
Pathologe 1982, 3:137-148

199. STOSIEK U, Breitbach GP, Wolfmüller H:
Zur prognostischen Wertigkeit morphologischer Kriterien beim Mammakarzinom.
Pathologe 1984, 5: 86-89

200. STOISEK P, Gerber B, Kasper M:
Zur prognostischen Bedeutung von Mikrometastasen in axillären Lymphnoten beim Mammakarzinom.
Pathologe 1996, 17: 433-439

201. SWEEP CG, Geurts-Moespot J, Grebenschikov N, de-Witte JH, Heuvel JJ, Schmitt M, Duffy MJ, Janicke F, Kramer MD, Foekens JA, Brunner N, Brugal G, Pedersen AN, Benraad TJ:
External quality assessment of trans-european multicentre antigen determinations (enzyme-linked immunosorbent assay) of urokinase-type plasminogen activator (uPA) and its type 1 inhibitor (PAI-1) in human breast cancer tissue extracts.
Br J Cancer 1998 Dec, 78(11):1434-1441

202. SWENSON KK, Decher L, Haselow R. und J.B. Farrell:
Prognostic Factors after conservative surgery and radiation therapy for early stage breast cancer.
Am J Clin Oncol (CCT) 1998, 21 (2):111-116

203. TANDON AK, Clark GM, Chamness GC :
Cathepsin D and prognosis in breast cancer .
N Engl J Med 1990, 3222: 297-302

204. THOMAS M, Noguchi M, Kitagawa H, Kinoshita K, Miyazaki I:
Poor prognostic value of proliferating cell nuclear antigen labelling index in breast carcinoma.
J Clin Pathol 1993 Jun; 46(6): 525-8

205. THOMPSON AM, Hawkins RA, Elton RA, Steel CM, Chetty U, Carter DC:
pS2 is an independent factor of good prognosis in primary breast cancer.
Br J Cancer 1993 Jul, 68(1): 93-96

206. TNM - Klassifikation maligner Tumoren
Hrsg.: Wittekind C,Wagner G
5.Aufl. 1997 Springer Verlag Heidelberg.

207. TOI M, Nakamura T, Mukaida H: .
Relationship between epidermal growth factor receptor status and various prognostic factors in human breast cancer.
Cancer 1990, 65: 1980-1984

208. TSANGARIS TN, Knox SM, Cheek JH:
Tumor hormone receptor status and recurrences in premenopausal patients with node-negative breast carcinoma.
Cancer 1992, 69:984-987

209. TSUCHIYA A, Abe R, Kanno M, Ohtake T, Fukushima T , Nomizu T, Kimijima I:
Role of age as a prognostic factor in breast cancer.
Jpn J Surg 1997, 27: 213-216

210. VAN DE VELDE CJH, Gallager HS, Giacco GG:
Prognosis in node-negative breast cancer.
Breast Cancer Res Treat 1986, 8:189-196

211. VERONESI U, Salvadori B, Luini A:
Breast Conservation is a safe method in patients with small cancer of the breast.
Eur J Cancer 1995,31A:1574-1579

212. WALDMANN FM, Chew K, Ljung BM:
A comparison between bromodeoxyuridine and 3H-thymidine labeling in human breast tumors.
Mod Pathol 1991, 4:718-722

213. WAPNIR JL, Bancila E, Devereux DF, Greco RS:
Residual Tumor and breast Biopsy Margins.
Breast Dis 1989, 2:81-86

214. WEIDNER N, Moore DH, Ljung BM:
Correlation of bromdeoxyuridine (BrdU) labeling of breast carcinoma cells with mitotic figure content and tumor grade.
Am J Surg Pathol (1993) 17: 987-994

215. WITZIG TE, Ingle JN, Cha SS, Schaid DJ, Tabery RJ, Wold LE, Grant C, Gonchoroff NJ, Katzmann JA:
DNA ploidy and the percentage of cells in S-phase as prognostic factors for women with lymph node negative breast cancer.
Cancer 1994, 74:1752-1761

216. WORLD HEALTH ORGANIZATION
The World Health Organization histological typing of breast tumors -second edition. Am. J. Clin. Pathol. 1982, 78:806-816

217. WRBA F, Ritzinger E, Reiner A, Holzner JH:
Transferrin receptor (TrfR) expression in breast carcinoma and possible relationship to prognosis.
Virchows Arch A (Pathol Anat) 1986, 410: 69-73

218. YAMASHITA J, Ogawa M, Sakai K:
Prognostic significance of three novel biologic factors in a clinical trial of adjuvant therapy for node-negative breast cancer.
Surgery 1995 Jun, 117(6): 601-608

219. ZIPPEL HH, Kaiser R, Citoler P:
Indikationen zur subkutanen Mastektomie beim Mammakarzinom.
Arch Gyn 1977, 244: 340-341

Thesen der Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr.med.)

Klassische histomorphologische Parameter des Mammakarzinoms – eine retrospektive Untersuchung hinsichtlich ihrer prognostischen Relevanz mit kritischer Würdigung aus gegenwärtiger Sicht –

1. Prognoserelevante Parameter beim Mammakarzinom sind Eigenschaften/Beschreibungen des Tumors, welche sich zum Teil überschneiden und in unterschiedlichem Grad voneinander abhängig sind.

2. In den letzten Jahren wurde eine Vielzahl möglicher neuer prognostischer Marker erprobt, ohne daß wesentliche Erkenntnisse über die etablierten klinischen und morphologischen Parameter hinaus gewonnen wurden. Nach wie gibt es keinen Einzelparameter, der die Prognose hinreichend genau voraussagt. Obwohl im Einzelfall eine sinnvolle Ergänzung für die klinische Therapieentscheidung möglich ist, sind viele dieser Faktoren aufgrund fehlender allgemein anerkannter methodischer Standardisierungen, uneinheitlicher cut-off-points sowie des technischen Aufwandes und damit verbundenen ökonomischen Aspekten für die alltägliche Routinediagnostik weitgehend ungeeignet.

3. Die etablierten klassischen Parameter sind immer noch Eckpfeiler der klinischen Therapiefindung, wobei dem Befund des Pathologen eine tragende Rolle zukommt. Therapieentscheidungen des Klinikers müssen im Befund des Pathologen jederzeit nachvollziehbar sein.

4. Tumorgröße und axillärer Nodalstatus sind die wichtigsten prognoserelevanten Parameter sowohl für das Überleben als auch für die Wahrscheinlichkeit der Entstehung eines lokoregionären Rezidivs. Diese Angaben müssen als Basis der klinischen Therapieentscheidung Bestandteil jedes histologischen Gutachtens sein.

5. Die vaskuläre Invasion im Bereich der Tumorperipherie hat starken Einfluß auf die Überlebensprognose und in geringerem Maß auch auf die Prognose eines Lokalrezidivs. Das Vorhandensein rechtfertigt im Einzelfall eine aggressivere klinische Therapie. Dieser Parameter sollte unbedingt im histologischen Befund ausgewiesen sein.

6. Das histopathologische Grading hat einen starken Einfluß auf die Überlebensprognose. Wichtig bei der klinischen Reflexion ist die Tendenz einer guten Marginalisierung von Fällen mit sehr schlechter und sehr guter Prognose. Beim Splitting

der großen Gruppe mit intermediärer Prognose ist seine prognostische Kraft von schwächerer Bedeutung. Diese Marginalisierung läßt sich auch mit einer weiteren Aufgliederung des Gradings (4-Stufen) nicht beseitigen. Das Grading ist bei den klassischen medullären Mammakarzinomen nicht anwendbar. In diesen Fällen sollte auf die mißverständliche Angabe des Gradings im pathologischen Befund verzichtet werden.

7. Der histologische Tumortyp hat Einfluß auf die Überlebensprognose. Diese Angabe ist Kern jedes histologischen Befundes. Aufgrund der Reproduzierbarkeit sollten beschreibende histologische Diagnosen im Befund nicht verwendet werden. Der Tumor ist streng der geltenden WHO-Klassifizierung zuzuordnen. Eine relativ günstige Prognose haben die medullären, papillären, muzinösen und tubulären Karzinome. Eine Untergruppierung dieser Tumortypen sollte nur dann erfolgen, wenn diese ausreichend sicher definiert ist. Neben diesen speziellen Differenzierungen mit relativ günstiger Prognose gibt es die gut definierte Entität des lobulär-invasiven Karzinoms mit einer zweifelhaften Prognose und einer wahrscheinlich abweichenden intramammären Ausbreitungscharakteristik. Bei den invasiv-duktalen Karzinomen ist die zusätzliche Angabe von intraduktalen Anteilen (<50%) sowie eines partiellen lobulären Ausbreitungsmusters bezüglich der Prognose eines lokalen Rezidivs unverzichtbar.

8. Wesentlich für die Überlebensprognose ist das Ausmaß der Tumornekrose. Die Angabe dieser Größe sollte in keinem histologischen Gutachten fehlen.

9. Keinen Einfluß auf Überlebens- und Rezidivprognose hat die Wuchsform des Tumors sowie das Ausmaß des Stromaanteiles und die zelluläre Stromareaktion. Diese Angaben im Befund dienen der Abrundung der mikroskopischen Beschreibung.

10. Von entscheidender Bedeutung für die lokale Rezidivprognose ist die Angabe des minimalen Resektionsabstandes. Unter Berücksichtigung weiterer Tumorcharkteristika ist ein minimaler Resektionsabstand von mehr als 19mm "relativ sicher". Die Angabe dieser Größe ist im Befund unverzichtbar.

LEBENSLAUF VON MICHAEL TEICHMANN

ALLGEMEINES

Geburtstag / -ort:	25. Mai 1956 in Schmalkalden
Familienstand:	unverheiratet, in Lebenspartnerschaft, 1 Kind

SCHULAUSBILDUNG

1962-1972	Polytechnische Oberschule in Erfurt
1974-1976	Abitur (Volkshochschule Erfurt)

AUSSERUNIVERSITÄRE AUSBILDUNG

1972-1974	Berufsausbildung zum Facharbeiter für Mikroelektronik

STUDIUM

1979-1984	Stomatologiestudium Vorklinik an der Karl-Marx-Universität Leipzig Staatsexamen an der Medizinischen Akademie Erfurt

BERUFLICHE TÄTIGKEITEN UND FACHARZTAUSBILDUNG

1974-1977	Hilfspfleger an der Medizinischen Akademie Erfurt
1977-1979	Grundwehrdienst (NVA), 18 Monate
1984-1990	Weiterbildung zum Fachzahnarzt für Pathologische Anatomie – bis 1986 Assistenz am Pathologischen Institut der Medizinischen Akademie Erfurt – 1986-1990 Assistenz im Bereich Pathologie des Zentralinstitutes für Krebsforschung der Akademie der Wissenschaften der DDR, mehrere Deligierungen an Patologische Institute
1992	Anerkennung als Facharzt für Pathologie (§ 10 a Abs. 2 Bundesärzteordnung)
seit 1992	Niedergelassener Arzt für Pathologie in Halle a.d. Saale

DANKSAGUNG

Herrn Priv.Doz Dr.med.K.-D.Rüdiger danke ich in seiner Eigenschaft als ehemaliger Chefarzt der Abteilung Pathologie der Robert-Rössle Klinik Berlin für die Anregung zu diesem Thema und die begleitende fachliche Unterstützung bei der retrospektiven Aufarbeitung des Materials.

Frau Dr. Küchler aus dem Institut für Biomedizinische Statistik der Charité Berlin und Herrn Dipl. math. M. Herold bin ich für ihre Beratung in statistischen Fragen dankbar.

Herrn Prof. Dr. med. habil. F.W. Rath danke ich in seiner Eigenschaft als Direktor des Institutes für Pathologie der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther Universität Halle für die Ermutigung zur Fertigstellung der Arbeit und seine formale Unterstützung beim Promotionsverfahren.

Für die beratende kritischen Begleitung der Fertigstellung der Arbeit danke ich ganz besonders Herrn Prof. Dr. med. habil. H.-J. Holzhausen.

Michael Teichmann

Berlin, Juni 1999

- Ich erkläre an Eides statt, daß ich die vorliegende Arbeit selbstständig verfaßt und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benuzt habe.

- Ich erkläre, daß nur ein Antrag eines Promotionsverfahrens eingereicht worden ist. Die Dissertation wurde bisher an keiner Universität oder Hochschule vorgelegt. Die Ergebnisse wurden bis zum Zeitpunkt des Einreichens nicht publiziert. Es wurde bisher kein weiteres Promotionsverfahren eröffnet.

Halle, den 19.06.1999

Michael Teichmann