

Prof. H. Peter Scheidel, Frauenklinik

Dr. Karin Schulz-Bischof

Institut für Pathologie, Marienkrankenhaus Hamburg

Prof. Christoph Lindner, Dr. Kirsten Graubner

Frauenklinik Elim, Diakonie Klinikum Hamburg

Prof. Axel Niendorf, Gemeinschaftspraxis für Pathologie Hamburg

## Fibroepitheliale Tumoren der weiblichen Brust: Zur Therapie und Prognose phylloider Tumoren

**Phylloides-Tumoren (PT) machen 0.3–1 % aller Primärtumoren der Mamma und ca. 2.5 % der fibroepithelialen Tumoren in der Brust aus. Meist sind Frauen mittleren Alters betroffen (zwischen 40 und 50 Jahren). Seltene Fälle bei männlichen Patienten wurden berichtet. Spezifische Risikofaktoren sind nicht bekannt. Phylloides-Tumoren stammen vermutlich von intralobulärem oder periduktalem Stroma ab, sie können sich auch de novo oder aus einem Fibroadenom entwickeln.**

Zu den differentialdiagnostischen Befunden gehört in erster Linie das Fibroadenom, welches in der bildgebenden Diagnostik (Mammographie, Sonographie) nicht von phylloiden Tumoren zu unterscheiden ist. Zur sicheren Diagnostik ist die histopathologische Beurteilung (PE, TE entweder offen oder durch multiple Stanzbiopsien) unverzichtbar.

Die Probleme der Diagnostik, Therapie und Prognose phylloider Tumoren sollen zunächst an zwei Fallbeispiele dargestellt werden.

### Fall 1

Eine 57jährige Patientin stellt sich mit einem exulzierenden Mammatumor links in der Brustambulanz im Marienkrankenhaus vor (Abb. 1 und 2). Genauere Angaben darüber, wie lange der Tumor besteht konnte sie nicht machen, da sie sich in den letzten Jahren intensiv um die Pflege der Mutter gekümmert habe. Eine in Lokalanästhesie aus dem ulzerierenden Anteil entnommene Probeexzision ergab einen fibroepithelialen Tumor ohne Hinweise auf Malignität. Präoperative Umgebungsuntersuchungen (Mammographie rechts, Röntgen Thorax und Oberbauchsonographie) waren unauffällig. Unter dem



Abb. 1 und 2. Präoperative Aufnahmen des exulzierierenden Mammatumors



Abb. 3 und 4. Postoperative Aufnahmen nach Mastektomie und plastischer Deckung durch lokale Hautverschiebung



Abb. 5 und 6. 11 Monate postoperativ ohne Anhalt für Lokalrezidiv



Abb. 7 und 8. Operationspräparat

Verdacht auf einen ausgedehnten exulzierenden phylloiden Tumor wurde der Patientin zur einfachen Mastektomie mit Defektdeckung durch lokale Hautverschiebung geraten. Der postoperative Verlauf war komplikationslos (Abb. 3 und 4).

Bei einer Nachbeobachtungszeit von 11 Monaten ist die Patientin bislang rezidiv frei geblieben (Abb. 5 und 6).



Abb. 9. Auf den lamellierenden Schnitten von basal ist der grobknotige polyzyklisch und glatt begrenzte Tumor mit Zysten gut zu erkennen

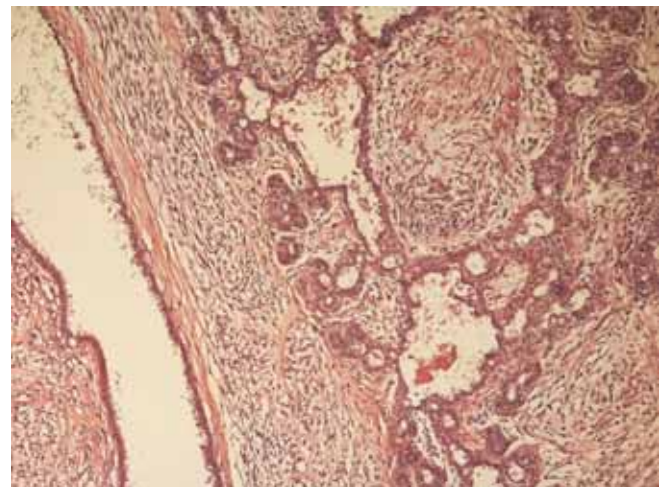


Abb. 10. Histologisches Bild (s. Text)

Die histologische Untersuchung des OP Präparates (Abb. 7 bis 9) ergab einen 30 cm großen, partiell regressiv veränderten, phylloiden Tumor mit einer Hautulzeration. Aufgrund der geringen Kernpleomorphie, kaum

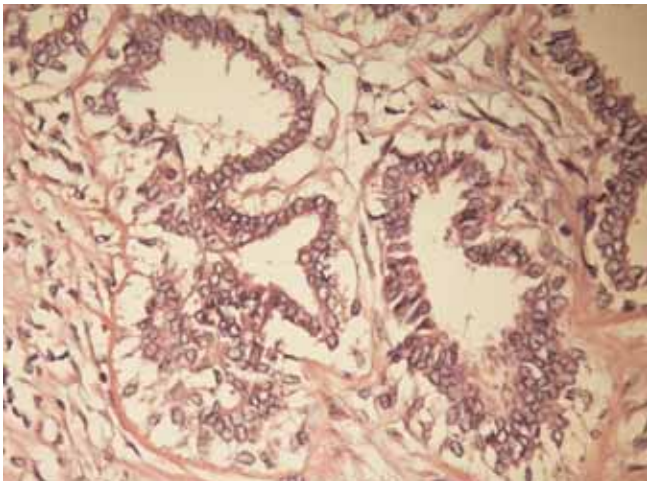


Abb. 11. Histologisches Bild (s. Text)

nachweisbaren Mitosen und des nach außen hin verdrängenden, knotigen und gut begrenzten Tumorwachstums einem low-grade Tumor entsprechend, allerdings mit Ausdehnung bis an den basalen Resektionsrand. Mikroskopisch finden sich bei dieser Patientin blattartige und grobknotige Protrusionen hyperzellulären Stromas in z.T. zystisch dilatierte Hohlräume, ausgekleidet von einem zweischichtigen, herdförmig zylindrisch prominenten Epi- und Myothen (Abb. 10). Nukleären Atypien und Mitosen fehlen (Abb. 11).

Der schwer vorher zu sagende und therapeutisch kaum zu beeinflussende Verlauf geht aus der folgenden Kasuistik hervor.

## Fall 2

Im März 2003 wird bei einer 39-jährigen Patientin in der Frauenklinik ELIM (Chefarzt Prof. Ch. Lindner) die Exstirpation eines ca. 5 cm großen Tumors durchgeführt. Histologisch (Prof. Axel Niendorf) ergibt sich ein zellrei-



Abb. 12. Sonographisches Bild des soliden Mammatumors

ches Fibroadenom. Im August 2004 wird erneut ein  $5.5 \times 4.5 \times 4$  cm großer Tumor exstirpiert (Abb. 12). In der Histologie zeigt sich jetzt ein biphasischer Tumor der Phylloidesgruppe mit überwiegend mesenchymaler Komponente im Sinn eines „high-grade phylloiden Tumors“. Unter Kenntnis des Vorbefundes wird dies als Rezidiv eines Phylloides-Tumors interpretiert. Im Februar 2005 kommt es erneut zu einem Rezidiv mit einem max. Durchmesser von 2,5 cm. Dieses wird als „low-grade“-Phylloides-Tumor klassifiziert. Im Dezember 2005 kommt es zum 3. Rezidiv. Histologisch handelt es sich jetzt erstmals um ein monophasisch differenziertes Rezidiv, entsprechend einem periduktalen Stromasarkom. Aufgrund der Besonderheit des Falles werden die Präparate einem Referenzpathologen (Univ. Prof. F. Moinfar, Institut für Pathologie der Universität Graz) zur Zweitbeurteilung übersandt. Dieser bestätigt, dass in der Probe vom März 2003 ein klassisches Fibroadenom noch ohne Hinweis auf einen Phylloides-Tumor vorgelegen hat (Abb. 13 und 14). In der Probe vom August 2004 zeigte sich ein phylloider Tumor mit „stromal overgrowth“, geringen bis mäßigen Zellatypien und 3 bis 4 Mitosen in

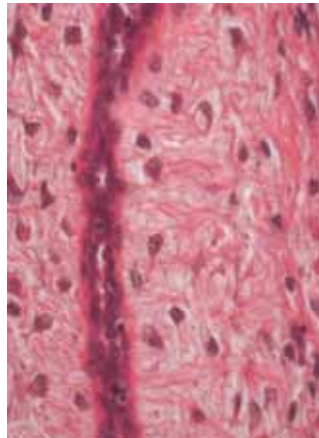
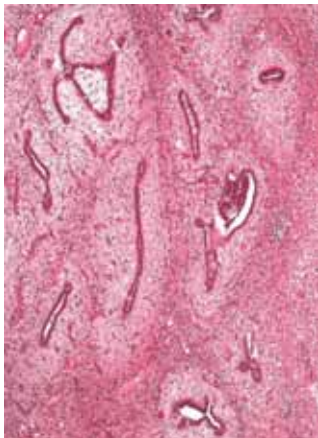


Abb. 13 und 14. März 2003

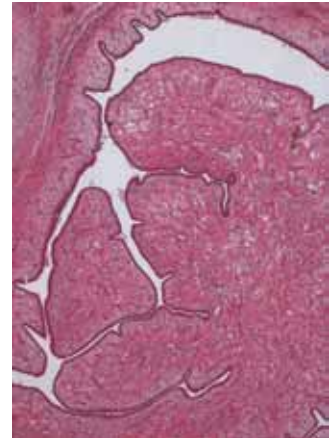
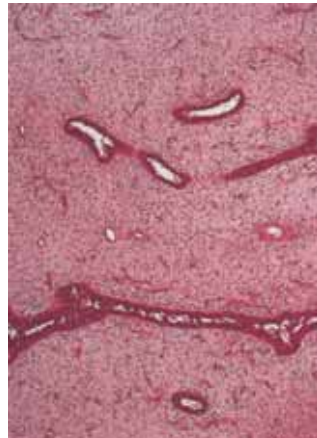


Abb. 15 und 16. August 2004

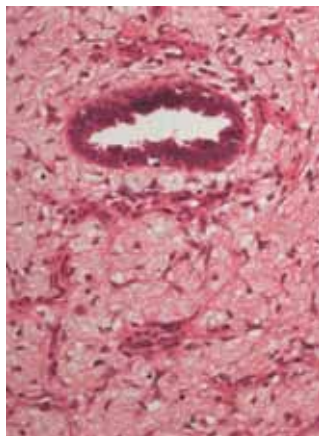
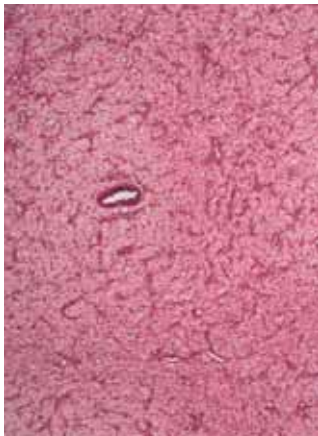


Abb. 17 und 18. Februar 2005

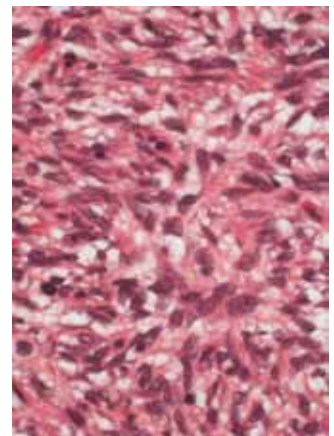
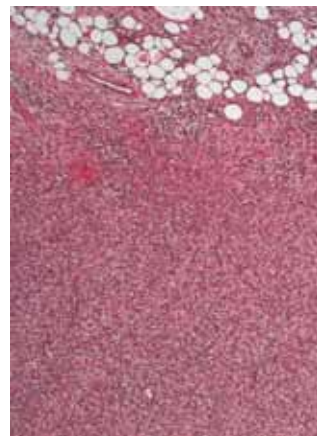


Abb. 19 und 20. Dezember 2005

Die Abbildungen 13–20 zeigen den jeweiligen morphologischen Aspekt der Patientin aus der Falldarstellung 2. Im März 2003 lautete die Diagnose "zellreiches Fibroadenom", im August 2004 zeigte sich ein Phyllodes-Tumor mit "stromal overgrowth", im Februar 2005 erneut ein Phyllodes-Tumor mit "stromal overgrowth". Auffällig ist ein Shift bezüglich der Composition in Richtung eines abnehmenden Anteils der epithelialen Komponente und eines zunehmenden Anteil der mesenchymalen Komponente.



Abb. 21. Patientin nach viermaliger Tumorextirpation in der linken Brust, Hautreduktion und Angleichung rechts

10 HPF (Abb. 14 und 15). Die Probe vom Februar 2005 zeigt ebenfalls einen gut umschriebenen, phylloiden Tumor mit geringen Atypien und geringer mitotischer Aktivität (Abb. 17 und 18). Im Dezember 2005 zeigt sich jedoch eine hochgradige mitotische Aktivität mit bis zu 10 Mitosen pro 10 HPF, „stromal overgrowth“ und nukleären Atypien, somit ein eindeutiger high-grade Phylloides-Tumor (Abb. 19 und 20).

Bislang ist die Patientin trotz der brusterhaltenden Therapie rezidivfrei und ohne Anzeichen einer Metastasierung. Bei viermaliger organerhaltender Therapie ist es durch eine angepasste Hautreduktion gelungen die Brustform zu erhalten (Abb. 21).

## Phylloides-Tumoren

### Definition

Unter „phylloiden Tumoren“ (der frühere, heute nicht mehr gebräuchliche Begriff für diese Tumoren lautete: Cystosarcoma phylloides) versteht man heute einen

Gruppe von biphasischen Tumoren, im Prinzip analog den Fibroadenomen, jedoch mit hyperzellulärem Stroma und „blattartigen“ oder „fingerartigen“ Strukturen. Bildgebend imponiert der PT als gut begrenzter, rundlicher Tumor mit Spalten und Zysten, manchmal auch Verkalkungen.

### Klinik

Meist handelt es sich um unilaterale feste, schmerzlose Knotenbildung ohne Hautfixation, häufig im oberen äußeren Quadranten der Brust. Als Folge des Tumorstwachstums kann die Haut verdrängt und ausgedünnt werden, bis hin zu trophischen Störungen, die dann – sehr selten – zu einer Exulzeration führen. Die durchschnittliche Tumorgöße beträgt 4–5 cm. Multifokale oder bilaterale PTs sind selten. Phylloide Tumoren verhalten sich meistens benigne, Rezidive sind aber nicht selten und ein kleiner Anteil der Patientinnen entwickelt hämatogene Metastasen.

### Histologie

Es gibt viele Grading Systeme (und -versuche) mit 2 oder 3 Untergruppen, aber kein universell anerkanntes und gebräuchliches Grading, da die Vorhersage zum biologischen Verhalten im Einzelfall schwierig ist. Semiquantitative Bestimmung der stromalen Zellularität, der zellulären Pleomorphie, der mitotischen Aktivität und der randlichen Begrenzung sowie die Größe (>, < 4cm) werden zur Beurteilung herangezogen. PTs mit intermediate (WHO: Borderline) grade sollten als low grade Tumoren klassifiziert werden, da Lokalrezidive das Hauptproblem dieser Tumorentität darstellen. Aktuell wird differenziert (nach F. Moinfar) zwischen:

1. Low grade Phylloides-Tumoren: Größe unter 4 cm, verdrängendes Tumorstwachstum, keine oder geringe zytologische Atypien, 0–2 Mitosen pro HPF, Klinisch: Rezidivrisiko, aber Metastasierung sehr unwahrscheinlich: **„low malignant potential“** und
2. High grade Phylloides-Tumoren: infiltrierendes oder verdrängendes Tumorstwachstum in der Peripherie,

mäßige bis schwere Atypien, 3 oder mehr Mitosen pro HPF, außerdem Auftreten von „stromal overgrowth“. Klinisch: hohes Rezidivrisiko, Metastasierung möglich: „**high malignant potential**“.

Keines der genannten Kriterien kann alleine für sich zur Dignitätsabschätzung herangezogen werden. Der Nachweis von „stromal overgrowth“, zellulären Atypien, erhöhte Mitoserate, Tumorgroße und die nicht ausreichende Resektion im Gesunden geht mit einem erhöhten Rezidivrisiko einher. Praktisch alle Patientinnen bei denen später eine Metastasierung auftritt, zeigten eines oder mehrere dieser Merkmale. Der Begriff des „benignen“ Phyllodes-Tumors sollte vermieden werden.

### Therapie

Die Behandlung der phylloiden Tumoren ist operativ. Standard ist die Lumpektomie mit vollständiger Entfernung des Tumors im Gesunden mit einem Sicherheitsabstand von min. 1 cm, besser 2 cm (Wei-Hong Chen et al., J. Surg. Oncol. 2005;91:185–194). Auch bei sorgfältigem Vorgehen sind in bis zu 20 % der Patientinnen die Resektionsränder befallen. Bei großen Tumoren (ungünstige

Tumor-Brust Relation) und/oder unscharf begrenztem, infiltrierendem Tumorwachstum in der Peripherie ist deshalb die einfache Mastektomie als Therapie der Wahl anzusehen. In diesen Fällen kann eine primäre Brustrekonstruktion durchgeführt werden. Eine axilläre Lymphknotendissektion ist nicht indiziert, da die Lymphknoten praktisch nie befallen sind. Der intraoperative Schnellschnitt ist zur Differenzierung der Phyllodes-Tumoren unzuverlässig, kann aber eine Aussage über die Resektionsränder ermöglichen.

Allgemein kommt es bei bis ca. 20 % der PTs zu Rezidiven, meistens innerhalb der ersten 2 Jahre nach Diagnosestellung. Das Rezidiv-Risiko ist bei großen Primärtumoren, knappen Resektionsrändern und negativen histopathologischen Kriterien erhöht. Beide dargestellten Fälle zeigen die Wertigkeit der konsequenten operativen Therapie. Rezidive können im Laufe der Zeit biologisch aggressiver werden und sich zu high grade Tumoren entwickeln. Metastasen kommen in weniger als 5 % der Fälle vor. Sie entstehen meist auf hämatogenem Weg (Lunge, Knochen). Die Metastasen sind normalerweise monophasisch, d.h. sie zeigen keine epitheliale Tumorkomponente mehr. Obwohl häufig empfohlen, ist der Nutzen einer postoperativen Strahlentherapie bei kompletter Tumorentfernung bislang nicht nachgewiesen (Barrow et al., Radiother. Oncol. 1999; 52:173–178).

Gleiches gilt für die adjuvante Chemotherapie. Eine adjuvante Chemotherapie mit Doxorubicin und Dacarbazine zeigte keinen Einfluss auf das rezidivfreie Überleben bei prognostisch ungünstigen „high-grade“ phylloiden Tumoren der Brust (Morales-Vásquez, F. et al., Breast Journal, 2007;13:551–556).

Da die Tumoren häufig hormonrezeptornegativ sind (Asoglu et al. Ann Surg Oncol 2004;11:1011), entfällt auch die Möglichkeit einer endokrinen Therapie. Da die meisten mitotisch aktiven Phyllodes-Tumoren CD 117 (Tyrosinkinase Rezeptor) positiv sind, könnte eine Therapie mit neuen Substanzen wie Imatinib (Glivec<sup>®</sup>) diskutiert werden. Imatinib ist ein spezifischer Hemmstoff, welcher die Aktivität der Tyrosinkinase ABL in den Tumorzellen blo-

### Kernaussagen

- Phyllodes-Tumoren gehören zu den fibro-epithelialen Tumoren der Brust. Sie können in Tumore mit einem low“ oder „high-malignant-potential“ unterteilt werden.
- Trotz aller Versuche die Tumoren nach histopathologischen Kriterien entsprechend zu klassifizieren, lässt sich das biologische Verhalten im Einzelfall nicht sicher vorhersagen.
- Basis der Therapie ist die **operative Exzision weit im Gesunden**. Zusätzliche Maßnahmen wie Chemo- und/oder Strahlentherapie sind ohne gesicherten Nutzen.

ckiert und zur Behandlung der chronischen myeloischen Leukämie (CML) und gastrointestinaler Stromatumoren (GIST) eingesetzt wird. Zumindest bei metastasierenden Tumoren scheint ein probatorischer Einsatz denkbar. Klinische Studien liegen nicht vor, sind aber auch bei der Seltenheit des Tumors kaum zu erwarten.

Das Behandlungskonzept basiert deshalb weiterhin auf der Exzision weit im Gesunden, regelmäßigen Kontrollen, dem frühzeitigen Erkennen des Lokalrezidivs und der adäquaten Behandlung im Metastasierungsfall.

# Andreavit®

## Für einen guten Start ins Leben

### Vitamine und Mineralstoffe für die Schwangerschaft

Optimal formuliert nach Dietary Reference Intakes\* für Vitamine und Mineralien:

- 11 Vitamine, 9 Mineralstoffe und Spurenelemente
- Wichtige Vorteile:
  - Betacarotin
  - Jod
  - Selen



**Z:** 11 Vitamine: Betacarotin, B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, C, D<sub>3</sub>, E, Folsäure, Biotin, Nicotinamid. 9 Mineralstoffe und Spurenelemente: Kalzium, Magnesium, Chrom, Eisen, Iod, Kupfer, Molybdän, Selen, Zink. **I:** Vorbeugung von Mangelerkrankungen vor, während und nach der Schwangerschaft. Prophylaxe einer Eisen- und Folsäureanämie während der Schwangerschaft und Stillzeit. **D:** 1 Filmtablette täglich. **KI:** Hypervitaminose D, Niereninsuffizienz, bei Störungen des Kalziumstoffwechsels, Eisenverwertungsstörungen, Überempfindlichkeit gegen einen oder mehrere Inhaltsstoffe. **UAW:** allergische Reaktionen, Urtikaria, Asthma, Pruritus, Exanthem, Kopfschmerzen, Bauchschmerzen, Magenbeschwerden, Dyspepsie, Diarrhoe, reversible Zahnverfärbung, Obstipation, Übelkeit. **P:** 30, 90 Filmtabletten. Verkaufskategorie C. Ausführliche Informationen im Arzneimittel-Kompendium der Schweiz oder von Andreabal AG, 4054 Basel. [www.andreabal.ch](http://www.andreabal.ch)

\*Dietary Reference Intakes, The National Academies ([www.nap.edu](http://www.nap.edu)) 2001