

Diplomarbeit

**Primäre Weichteilsarkome der Brust - klinische Manifestation,
chirurgische Therapie und Outcome**

**Eine retrospektive Untersuchung an der Klinischen Abteilung
für Allgemeinchirurgie Graz (1977-2010)**

eingereicht von

Sascha Vaghiri

Geb.Dat.: 09.11.1986

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor(in) der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Klinischen Abteilung für Allgemeinchirurgie

unter der Anleitung von

Ao.Univ.-Prof. Dr.med.univ. Hubert Hauser

Ort, Datum

(Unterschrift)

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am

Unterschrift

Anmerkung:

Um das Lesen dieser Arbeit zu erleichtern, wurde aus praktischen Überlegungen das generische Maskulinum verwendet. Diese Schreibweise bezieht sich im Sinne der Gleichbehandlung sowohl auf weibliche als auch männliche Personen.

Danksagungen

Ich möchte mich zuerst bei meinem Diplomarbeitsbetreuer Herrn Ao.Univ.-Prof. Dr.med.univ. Hauser für die Bereitstellung dieses sehr interessanten Themas und die exzellente und gewissenhafte Betreuung herzlich bedanken. Nicht nur vom fachlichen Aspekt sondern auch von der menschlichen Seite ist Herr Prof. Dr. Hauser ein Vorbild für mich.

Desweiteren gebührt Herrn Ao.Univ.-Prof. Dr.med.univ. Moinfar für die wissenschaftliche Beratung und Bereitstellung von einschlägiger Literatur und Bildern auf dem Gebiet der Weichteilsarkome der Brust herzlicher Dank.

Herrn Mag.rer.nat. Schwantzer und Herrn Ao.Univ.-Prof. Dipl.-Ing. Dr.techn. Haas danke ich herzlich für die statistische Instruktion und Beratung. Ohne ihre Hilfe wäre diese Arbeit nicht in der vorliegenden Form möglich gewesen.

Zum Schluss möchte ich mich insbesondere bei meinen Eltern und allen Personen bedanken, die mich während meines Studiums unterstützt und begleitet haben.

Die Studienzeit in Graz war sehr prägend für mich und meine zukünftige Karriere.

Zusammenfassung

Hintergrund: Primäre Weichteilsarkome gehören zu der Gruppe der seltenen Brusttumore. Sie machen ca. 1 % aller Mammaneoplasien aus und spiegeln das große Spektrum mesenchymaler Zelldifferenzierung wieder. Aufgrund ihrer Seltenheit, Heterogenität und der uneinheitlichen Nomenklatur bzw. Klassifikation ist unser Wissen über diese Tumorentität limitiert und beschränkt sich auf Fallberichte bzw. Studien mit einem geringen Patientenkollektiv. Ziel der vorliegenden Arbeit war die Untersuchung von klinischer Manifestation, morphologischen Eigenschaften, therapeutischen Ansätze sowie der prognostischen Parameter.

Methoden: Im Rahmen dieser Arbeit wurde eine retrospektive Single-Center-Studie über das Outcome von 13 Patienten, die mit einem Weichteilsarkom der Brust an der Abteilung für Allgemeinchirurgie am Universitätsklinikum Graz im Zeitraum von 1977 bis 2010 behandelt worden sind, durchgeführt. Die Gesamtüberlebens- bzw. DFS-Raten wurden mit der Methode nach Kaplan-Meier berechnet und Differenzen mittels Log-Rank-Test beurteilt. Patienten mit einem Phylloiden Tumor wurden der Gruppe A und Patienten mit einem Brustsarkom der Gruppe B zugeteilt.

Ergebnisse: In der Gruppe A wurden 5 Patienten mit einem Phylloidem Tumor inkludiert. Zwei dieser Tumore waren maligne (n=2) und 2 intermediär differenziert. (n=2). Ein low grade PT (n=1) zeigte im Laufe der Rezidivierung eine maligne Transformation. Das mediane Follow-up in der Gruppe betrug 74 Monate. Das initiale chirurgische Vorgehen war in zwei Fällen die Mastektomie (n=2), und dreimal die Tumorektomie (n=2). Die 3- und 5-Jahres-Überlebensraten bzw. die 3- und 5-Jahres-DFS-Raten der Patienten in der Gruppe A betragen jeweils 80 und 60 % bzw. 80 und 40 %. Die Tumordifferenzierung gehörte zu den statistisch signifikanten Parametern (p=0,012), die das Outcome in der Gruppe A negativ beeinflussten.

8 Patienten mit Brustsarkomen wurden der Gruppe B zugeteilt. Das mediane Follow-up betrug 24 Monate. Das histologische Tumorspektrum umfasste drei Angiosarkome (n=3), zwei Leiomyosarkome (n=2), ein Liposarkom (n=1), ein malignes Schwannom (n=1) sowie ein Stromasarkom NOS (n=1). Die initiale chirurgische Resektion wurde in Form von Mastektomien (n=3) und Tumorektomien (n=5) durchgeführt. Weitere Salvage-Mastektomien erfolgten in drei Fällen. Die Resektionsränder waren in allen Proben

tumorfrei. 5 Patienten entwickelten Lokalrezidive (62,5 %), Metastasen kamen bei 3 Patienten vor (37,5 %). Die 3- und 5-Jahres-Überlebensraten lagen bei 53% bzw. die 3- und 5- Jahres DFS-Raten lagen bei 25 %. Von den drei verstorbenen Patienten zeigten zwei mehrfache Lokalrezidive, ehe sie aufgrund von Metastasen verstarben. Knappe Resektionsränder bzw. R1-Resektionen mit R0-Nachresektion zeigten im Vergleich zu radikaleren Vorgehen eine um 83 % höhere Rezidivrate. Initial durchgeführte brusterhaltende Verfahren (n=5) waren im Vergleich zur Mastektomie mit einer niedrigeren Lokalrezidiv- und Metastasierungsrate assoziiert. Von den drei (n=3) initial mastektomierten Patienten verstarben zwei Patienten (66,6%). Alle Patienten, die eine Salvage-Mastektomie erhalten haben waren bis zum letzten Follow-up tumorfrei.

Schlussfolgerung:

Da wir in der Gruppe B nach insgesamt sieben durchgeführten Mastektomien eine gute lokale Tumorkontrolle (57 %-ige Rezidivfreiheit) und eine Überlebensrate von 71 % erreichen konnten, empfehlen wir bei high grade Sarkomen mit aggressiven Verhalten und multifokalen bzw. infiltrativen Wachstum die einfache Mastektomie als Therapie der Wahl. Die Behandlungsstrategie beim high grade PT (Cystosarkoma Phylloides) sollte sich am therapeutischen Konzept der high grade Sarkome orientieren, da bei dieser Tumorgruppe die Malignität von den mesenchymalen Zellen ausgeht. Unsere Ergebnisse zeigen zudem, dass die chirurgische Behandlung mit histologisch weiter oder radikaler Resektion ein Weg sein könnte, um die lokale Rezidivrate bei Brustsarkomen zu reduzieren.

Abstract

Background:

Primary breast sarcomas are rare tumors of the breast. They account for less than 1 % of all breast tumors and reflect the broad spectrum of mesenchymal cell differentiation. Due to their rarity, heterogeneity and inconsistent classification, our knowledge about breast sarcomas is limited and restricted to case reports and studies, dealing with a small amount of patients. The Aim of this study was to evaluate and outline the clinical presentation, morphological features, treatment modalities and prognostic factors determining the outcome.

Methods:

We carried out a retrospective single center study after collecting all the clinical and pathological data from 13 patients treated at the Surgical Department of the University Hospital Graz between 1977 and 2010. The OS and DFS were calculated based on the Kaplan-Meier method and differences were assessed by the Log-Rank test. We divided the cases according to the histopathology into two groups with group A phylloides tumors and group B sarcomas.

Results:

Group A included 5 patients with PT. Two tumors were high grade (n=2), two were intermediate grade (n=2). One low grade tumor underwent malignant transformation after the first recurrence. The median follow-up was 74 months. Initially, a mastectomy was performed in 2 cases, and a tumorexcision in 3 cases. The 3, 5-year overall survival and 3, 5-year disease-free survival were 80, 60 % and 80, 40 % respectively. Tumordifferentiation was the significant prognostic factor (p=0,012), which negatively influenced the outcome in group A.

Group B consisted of 8 patients with breast sarcomas. The median follow-up was 24 months. The included tumor entities were three angiosarcomas (n=3), two leiomyosarcomas (n=2), one liposarcoma (n=1), one malignant schwannoma (n=1) and one stromal sarcoma (n=1). Three patients (n=3) underwent mastectomy and five (n=5) underwent tumorexcision. Further salvage mastectomies were done in three cases. Surgical margins of all specimens were negative. Five patients developed local recurrence (62,5%). Distant failure occurred in 3 patients (37,5 %). The 3, 5-year overall survival (OS) were both 53 % and the 3, 5- year disease-free survival (DFS) were 25 %. Two of the three patients who died of their disease showed multiple local recurrences before the manifestation of metastasis. Close and involved resections margins with further R0

resection demonstrated a higher local recurrence rate (83 %) compared to more radical procedures. Initially breast conserving resections (n=5) were associated with lower local and distant recurrence rate in comparison to mastectomy. Two of the three patients who initially received a mastectomy died of the disease (66,6 %). All patients who underwent a salvage mastectomy after breast conserving surgery were alive and free of disease at the last follow-up.

Conclusion:

We recommend a mastectomy in cases of poorly differentiated sarcomas, featuring multifocal and invasive growth pattern as we could achieve a good local tumor control (57 % of the patients were recurrence free) and a survivalrate of 71 % in group B with a total of seven mastectomies. The treatment modalities of high grade PT (cystosarcoma phylloides) should be in accordance with high grade sarcomas because the malignancy originates from the mesenchymal cells, which show sarcomatous patterns.

However our results demonstrate that surgical treatment with wide or radical resection could be an option to reduce the risk of local failure in breast sarcomas.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	iv
Zusammenfassung	v
Abstract	vii
Inhaltsverzeichnis	ix
Glossar und Abkürzungen	xii
Abbildungsverzeichnis	xiv
Tabellenverzeichnis	xv
1 Einleitung	1
1.1 Die Brustdrüse, Mamma	1
1.1.1 Anatomie	1
1.1.1.1 Gefäß-und Nervenversorgung	2
1.1.1.1.1 Arterielle Versorgung	2
1.1.1.1.2 Venöse Drainage	2
1.1.1.1.3 Innervation	3
1.1.1.1.4 Lymphabfluss	3
1.1.2 Histologie	3
1.1.3 Embryologie	4
1.1.4 Physiologie	5
1.1.4.1 Bedeutung und Aufgaben	5
1.1.4.1.1 Neugeborenenperioide	5
1.1.4.1.2 Pubertät	5
1.1.4.1.3 Schwangerschaft	5
1.1.4.1.4 Menopause	6
1.1.5 Mammographie mit besonderer Berücksichtigung der BI-RADS ®	
Klassifikation	6
1.1.6 Chirurgische Therapie der Brusttumore	8
1.1.6.1 Brusterhaltende Verfahren (BET)	8
1.1.6.1.1 Quadrantektomie	9
1.1.6.1.2 Tumorektomie(Lumpektomie)	9
1.1.6.2 Radikale Verfahren	10
1.1.6.2.1 Modifiziert radikale Mastektomie	11
1.1.6.2.2 Mastektomia simplex	13
1.1.7 Axilläre Dissektion	13
1.1.7.1 Durchführung der axillären Dissektion	14
1.1.8 Sentinel Node Biopsie	16
1.1.8.1 Indikation	16
1.1.8.2 Technik und Injektionsort	16
1.1.8.3 Intraoperativer Schnellschnitt	17
1.2 Nichtepitheliale Tumore der Brust	18
1.2.1 Biphasische Tumore der Brust	18
1.2.1.1 Fibroadenom	19
1.2.1.2 Phylloides Tumore	20
1.2.2 Weichgewebssarkome der Brust	25
1.2.2.1 Ätiologie	26
1.2.2.2 Klassifikation und Einteilung	27
1.2.2.3 Staging	28
1.2.2.4 Klinische Manifestation	29
1.2.2.5 Bildgebung und Diagnostik	30
1.2.2.6 Prognosefaktoren und Überlebensraten	32
1.2.2.7 Therapie	34

1.2.2.7.1	Chirurgische Therapie	34
1.2.2.7.2	Adj. Therapie:	36
1.2.2.8	Differentialdiagnose:	38
1.2.2.9	Untergruppen bzw. Entitäten der Brustsarkome	38
1.2.2.10	Liposarcom	38
1.2.2.10.1	Makroskopie	38
1.2.2.10.2	Histologie	39
1.2.2.10.3	Klinik	39
1.2.2.10.4	Therapie und Prognose	39
1.2.2.11	Leiomyosarkom	40
1.2.2.11.1	Makroskopie	40
1.2.2.11.2	Histologie	40
1.2.2.11.3	Klinik	41
1.2.2.11.4	Therapie und Prognose	41
1.2.2.12	Rhabdomyosarkom	41
1.2.2.12.1	Makroskopie	42
1.2.2.12.2	Histologie	42
1.2.2.12.3	Klinik	42
1.2.2.12.4	Therapie und Prognose	42
1.2.2.13	Malignes fibröses Histiocytom	43
1.2.2.13.1	Makroskopie	43
1.2.2.13.2	Histologie	43
1.2.2.13.3	Klinik	44
1.2.2.13.4	Therapie und Prognose	44
1.2.2.14	Osteosarkom/Chondrosarkom	44
1.2.2.14.1	Makroskopie	45
1.2.2.14.2	Histologie	45
1.2.2.14.3	Klinik	45
1.2.2.14.4	Therapie und Prognose	46
1.2.2.15	Angiosarkom	46
1.2.2.15.1	Makroskopie	47
1.2.2.15.2	Histologie	47
1.2.2.15.3	Tumor Grading	48
1.2.2.15.4	Klinik	49
1.2.2.15.5	Therapie und Prognose	50
1.2.2.16	Andere Sarkome	51
1.2.2.16.1	Fibrosarkom	51
1.2.2.16.2	Spindelzellsarkom (Not other specified NOS)	52
1.2.2.16.3	Schwannom	52
2	Material und Methoden	54
3	Ergebnisse – Resultate	57
3.1	Klinisch- pathologische Manifestation	57
3.1.1	Gruppe A (Phyllodes Tumor)	57
3.1.1.1	Klinik	57
3.1.1.2	Bildgebung	58
3.1.1.3	Histologie	59
3.1.1.4	Diagnostik	60
3.1.2	Gruppe B (Sarkom)	60
3.1.2.1	Klinik	60
3.1.2.2	Bildgebung	62
3.1.2.3	Histologie	62

3.1.2.4	Diagnostik	63
3.2	Therapie	64
3.2.1	Chirurgische Therapie und die Resektionsränder	64
3.2.1.1	Gruppe A (Phyllodes Tumor)	64
3.2.1.2	Gruppe B (Sarkom)	65
3.2.2	Adjuvante Therapie	67
3.2.2.1	Gruppe A (Phyllodes Tumor)	67
3.2.2.2	Gruppe B (Sarkome)	68
3.3	Follow up, Outcome und Überlebensraten	70
3.3.1	Gruppe A (Phyllodes Tumor)	70
3.3.2	Gruppe B (Sarkom)	76
4	Diskussion	84
4.1	Gruppe A (Phyllodes Tumor)	84
4.2	Gruppe B (Sarkom)	87
5	Schlussfolgerung	90
6	Literaturverzeichnis	92

Glossar und Abkürzungen

adj.: adjuvant

Art. : Arteria

AWED: alive without evidence of Disease

CD: Cluster of Differentiation

CF: Cystosarcoma Phylloides

CML: Chronische myeloische Leukämie

CSS: cause specific survival

CT: Computer Tomographie

CTX: Chemotherapie

DFS: Disease free Survival (krankheitsfreies Überleben)

DIN: ductal invasive Neoplasie

DOD: Dead of Disease

FA: Fibroadenom

FNA: fine needle aspiration

GIST: Gastrointestinaler Stromatumor

HPF: High Power Field

MFH: malignes fibroses Histiocytozom

MRT: Magnet Resonanz Tomographie

NR: Nachresektion

OS: Overall Survival (Gesamtüberleben)

Pat.: Patient

PE: Probeexzision

PET: Positronen-Emissions-Tomographie

PT: Phylloides Tumor

RIS: radiation induced Sarkoma

RR: Resektionsrand

RTX: Radiotherapie

SLNB: Sentinel-lymph-node Biopsie

SMA: smooth-muscle-actin

SS: Schnellschnitt

TDLE: Terminalductus-Lobulus Einheiten

TE: Tumorektomie

WHO: World Health Organisation

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Anatomie der Brust und Lokalisation der verschiedenen Brusttumorentitäten	2
Quelle: http://www.fpnotebook.com/_media/GynBreastAnatomyGeneral.jpg	
Abb. 2: histologisches Schema der Brustdrüse (10)	4
Abb. 3: Tumorektomie (Lumpektomie) im linken oberen äußeren Quadranten	10
Abb. 4: Mastektomie intraoperativ	12
Abb. 5: Axilläre Dissektion	15
Abb. 6: Das Mastektomiepräparat mit komplettem Drüsenkörper und axillärem Fett-Lymphgewebe en-bloc.	15
Abb. 7: Histopathologische Subtypen der Brustmalignome (43)	18
Abb. 8: Mastektomiepräparat. Schnittbild PT	21
Abb. 9: low grade PT, biphasischer Tumor mit typischer „leaflike“ Struktur	22
Abb. 10: Stagingssystem für Weichteilssarkome nach AJCC (Version 7) (132)	29
Abb. 11: Mammographie Bild: PT low grade (143)	32
Abb. 12: Histologisches Bild eines high grade Angiosarkoms	48
Quelle: http://sarcomahelp.org/learning_center/angiosarcoma.html	
Abb. 13: Klinisches Bild einer Patientin mit fortgeschrittenem Angiosarkom der Brust	50
Quelle: http://sarcomahelp.org/learning_center/angiosarcoma.html	
Abb. 14: DFS-Raten mit bzw. ohne adj. Therapie	70
Abb. 15: DFS Gruppe A (Mittelwert: 88,5 Monate, median: 37,9 Monate)	74
Abb. 16: OS Gruppe A (Mittelwert: 101,2 Monate, median: 73,9 Monate)	75
Abb. 17: DFS Gruppe B Sarkom (Mittelwert: 30,5 Monate, median: 11 Monate)	80
Abb. 18: OS Gruppe B Sarkom (Mittelwert: 58,5 Monate, mean: - Monate)	80
Abb. 19: Gesamtüberlebensraten beider Gruppen (p= 0,844)	82
Abb. 20: DFS beider Gruppen (p=0,179)	83

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: BI-RADS® Klassifikation und empfohlenes Vorgehen (20)	7
Tab. A 1: Klinische Angaben der Patienten in Gruppe A	58
Tab. A 2: Tumorhistologie (zu Beginn der Therapie)	59
Tab. A 3: definitive Diagnostik	60
Tab. A 4: Initiale chirurgische Therapie (n=5)	64
Tab. A 5: Beziehung zwischen Tumorgrade und Rezidivrate	71
Tab. A 6: Relation zwischen initialer chirurgischer Therapie und Rezidiv-/Metastasierungsrate	72
Tab. A 7: Resektionsrandanalyse in Relation zur Rezidiv-u. Metastasierungsrate	73
Tab. A 8: Outcome in Relation zur initialen Histologie, Tumorgröße und initialen chirurgischen Therapie	75
Tab. B 1: Klinische Daten und initiale chirurgische Therapie	61
Tab. B 2: histologische Tumorverteilung	63
Tab. B 3: Zusammenfassung der immunhistochemischen Untersuchungen	64
Tab. B 4: Resektionsrandanalyse (primärer Resektionsrand)	65
Tab. B 5: Nachresektionen	66
Tab. B 6: Relation der initialen chirurgischen Therapie zur Tumorgröße	66
Tab. B 7: Tumorhistologie und initiale chirurgische Therapie	67
Tab. B 9: Zusammenhang zwischen initialer chirurgischer Therapie und Rezidivrate	77
Tab. B 10: Resektionsrandanalyse in Relation zur Lokalrezidiv-und Metastasierungsrate	78
Tab. B 11: Häufigkeit von Lokalrezidiven in Relation zu histologischem Subtyp und Tumorgröße	79
Tab. B 12: Häufigkeit von Metastasen in Relation zu histologischem Subtyp und Tumorgröße	79
Tab. B 13: Outcome in Relation zur Histologie, Tumorgröße und initialer chirurgischer Therapie	81

1 Einleitung

1.1 Die Brustdrüse, Mamma

1.1.1 Anatomie

Die weibliche Brust ist ein bilateral-symmetrisch angelegtes Organ, das aus dem häufig segmental gegliederten epithelialen Drüsengewebe (Milchdrüsen) sowie Fett- und Bindegewebe (Stroma) gebildet wird (1,2). Die Brust einer geschlechtsreifen Frau reicht von der zweiten bis zur sechsten Rippe in der Vertikalachse und parasternal bis zur vorderen Axillarlinie in der Horizontalachse mit einem regelmäßig vorhandenen kranial-lateral ausgerichteten Ausläufer in die Achselhöhle (1,3,4). Ihre posteriore Fläche ist mit der Faszia pectoralis an der vorderen Brustkorbwand und der Faszie der M. serratus anterior durch eine lockere Bindegewebeschicht verschieblich verbunden und durch Bindegewebsplatten stabilisiert (1,2,5). Ventral wird sie durch straffe fibröse Faserbündel (Cooper'sche Ligamente) an die Dermis fixiert (1-3). Die Brustwarze (Papilla mammae) wird vom Warzenhof (Areola mammae) umgeben; beide bilden den sog. Mamillen-Areolen-Komplex (3,4). Die genaue Position dieses Komplexes variiert beträchtlich mit dem Fettgehalt der Brust und dem Alter der Frau (4). Auf der Warzenspitze münden die 12-15 Milchgänge. Die Warze ragt ca. 5-10 mm über dem Niveau des Warzenhofs hinaus und ist von einer runzeligen und pigmentierten Haut bedeckt (1,4). Die Oberfläche der Areola zeigt zahlreiche kleine Höckerchen die durch die Ausführungsgänge der apokrinen Duftdrüsen sowie Talg- und Schweißdrüsen entstanden sind und ist stärker pigmentiert als die übrige Haut (4). Dermis und subkutanes Gewebe der Brustwarze und Warzenvorhof enthalten zahlreiche glatte Muskelfasern und Nervenendigungen, die für die Erektion verantwortlich sind (1,3,4).

Makroskopisch gliedert sich die weibliche Brust in den Drüsenkörper und den gelblichen Fettkörper (1). Der Drüsenkörper ist aus zehn bis 20, voneinander getrennten Einzeldrüsen (Lappen, lobi) aufgebaut (1-3). Jeder Lappen besitzt einen Ausführungsgang (Ductus lactifer colligens), dieser erweitert sich unterhalb des Warzenhofs zum Sinus lactiferus und mündet schließlich in die Brustwarze. Die Lappen wiederum sind durch bindegewebige Septen in kleinere Läppchen (Lobuli) unterteilt, in die reichlich Fettgewebe eingelagert ist (1,2). Die Ductuli lactiferini verbinden den Sinus lactiferus mit den Terminalductus-Lobulus-Einheiten (TDLE) (1,3). Die normale weibliche Brust wiegt zwischen 50g bis 400g. Die durchschnittliche Mamma hat einen Durchmesser von ca. 10-12 cm und eine

Dicke von 5-8 cm. Das Brustgewebe wird in den oberen äußeren, oberen inneren, unteren äußeren, unteren inneren Quadranten sowie der subaerolären Region und dem axillären Ausläufer des oberen äußeren Quadranten unterteilt (3).

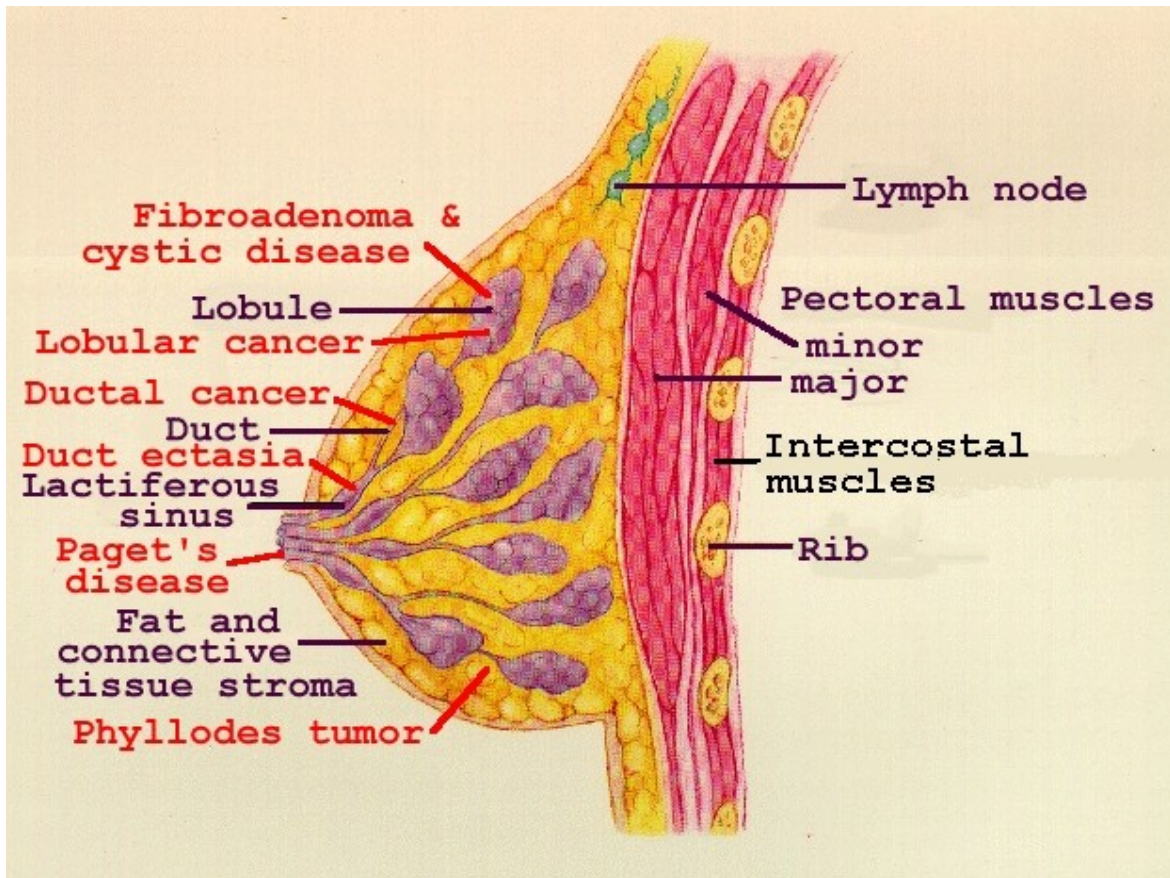


Abb. 1: Anatomie der Brust und Lokalisation der verschiedenen Brusttumorentitäten
 Quelle: [http://www.fpnotebook.com/ media/GynBreastAnatomyGeneral.jpg](http://www.fpnotebook.com/media/GynBreastAnatomyGeneral.jpg)

1.1.1.1 Gefäß-und Nervenversorgung

Die vaskuläre Versorgung und Drainage der Mamma erfolgt auf mehreren Ebenen.

1.1.1.1.1 Arterielle Versorgung

- a) Medial über die Rami mammarii mediales aus dem Versorgungsgebiet der A. thoracica interna
- b) Lateral über die Rami mammarii laterales aus dem Versorgungsgebiet der A. Axillaris (A. thoracica lateralis und A. thoracodorsalis)
- c) Über die Aa. intercostales des 2. und 3. Interkostalraumes (1,5)

1.1.1.1.2 Venöse Drainage

Die tiefen Venen folgen den zugehörigen Arterien. Die oberflächlichen Venen die sich unter dem Warzenhof zum Plexus areolaris verdichten, können auch über die V. jugularis externa abfließen (1,2,5).

1.1.1.1.3 Innervation

Sensorische und sympathische Fasern über die Rami mammarii med. und lat. aus den Interkostalnerven 2-6. Die Haut über der Brustwarze und Areola ist sensibel via Fasern aus dem vierten Interkostalnerv innerviert und mit Mechanorezeptoren versehen (2,5).

1.1.1.1.4 Lymphabfluss

Es werden oberflächliche und tiefe Lymphplexus unterschieden: 1) Plexus aerolaris, 2) Plexus subaerolaris, 3) Plexus submammaris (1,2).

Die wichtigsten Abflussbahnen sind wie folgt:

- a) Axilläre Lymphbahn (75% der Lymphe) → diese wird in drei Stockwerke eingeteilt:
 - Stockwerk 1*: untere Axilla mit den Lnn. paramammarii, axillares pectorales, Lnn. axillares subscapulares und axillares lat.
 - Stockwerk 2*: mittlere Axilla mit den Lnn. axillares centrales und Lnn. interpectoriales
 - Stockwerk 3*: apikale Axilla mit den Lnn. axillares apicales. Der weitere Fluss erfolgt in die Lnn. infra- und supraclaviculares
- b) Parasternale Abflussbahn → diese verläuft entlang der V. thoracica interna in der Höhe der Interkostalräume mit den Nll. Parasternales, die weiter in die Trunci lymphatici bzw. Nll. supraclaviculares drainieren.
- c) Intermuskuläre Abflussbahn → der Abfluss erfolgt zwischen den Mm. pectorales zu den Lnn. axillares centrales und Lnn. axillares apicales oder zu den Lnn. infraclaviculares. Zudem bestehen Verbindungen zu den Lymphstationen im vorderen und hinteren Mediastinum (1,2,5,6).

1.1.2 Histologie

Die reife Brust besteht aus 15-25 Lappen (Lobi) aus glandulärem Epithel, das von subkutanem Binde- und Fettgewebe umgeben ist (3,7). Sie besitzen einen langen Ausführungsgang, der über eine Erweiterung (Sinus lactifer) auf der Brustwarze mündet (7). Der Ductus lactifer verbindet den Sinus lactifer mit der Terminalductus-Lobulus-Einheit, die Funktionsinheit der Brustdrüse (3,8,9). Ein Lobulus umfasst den Terminalductus, alle vom Terminalductus drainierten Endstücke (Azini) und ihr unterstützendes Stroma. Die Endstücke einer nicht laktierenden Drüse, auch (tubuloalveoli) genannt, bestehen aus kubischen bis prismatischen zytokeratinreichen

Epithelzellen, einzelnen Basalzellen und einer Myoepithelschicht (8,9). Wie die Azini besitzt das gesamte Ductussystem der Brust ein zweischichtiges Epithel bestehend aus luminalen prismatischen Zellen und einer Myoepithelschicht (3,8). Nur ein kleiner Teil der Ausführungsgänge an der Brustwarze ist von squamösen Epithelzellen ausgekleidet. Das intralobuläre Stroma (Mantelgewebe) ist ein spezifisches zellreiches Gewebe, das Kollagenfasern, Retikulin und zahlreiche kleine Gefäße sowie Abwehrzellen (3,8) beinhaltet und die Drüsenendstücke umhüllt. Das zwischen den Läppchen vorhandene Bindegewebe (Interlobuläres) dahingegen besitzt ein faserreiches, aber zellarmes Bindegewebe mit großen Arealen von Fettzellen (8,9).

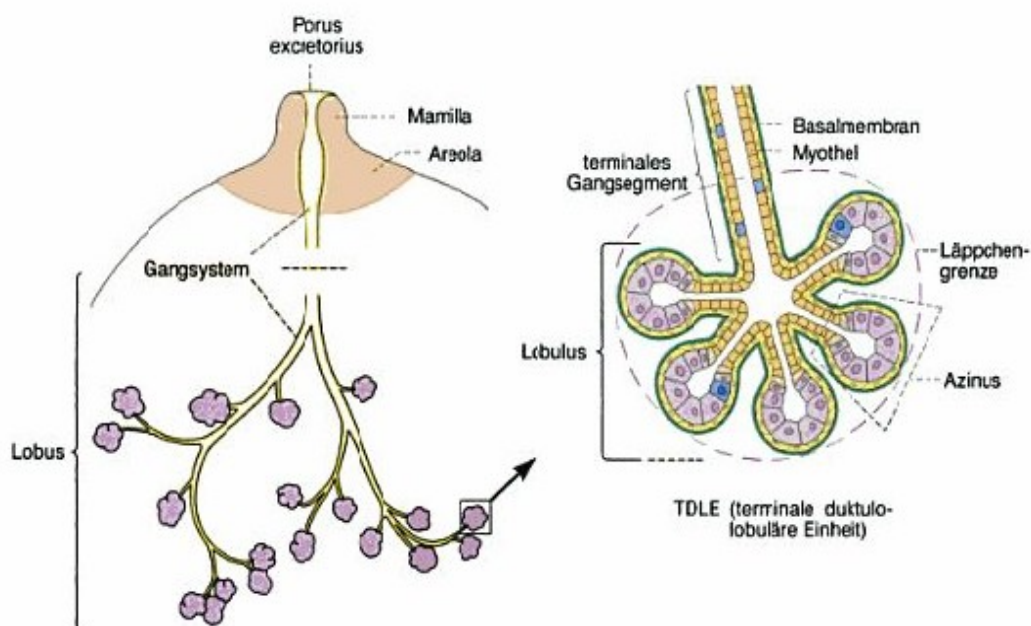


Abb. 2: histologisches Schema der Brustdrüse (10)

1.1.3 Embryologie

Die embryonale Entwicklung der Brustdrüse ist ein komplexer Mechanismus, der die Interaktion vieler Zelltypen zur Folge hat. Diese Interaktion und Zellkommunikation wird durch eine Reihe von systemischen und lokalen Wachstumsfaktoren und Hormonen, die von der Plazenta abgegeben werden, gesteuert bzw. reguliert (11–13).

In der vierten Embryonalwoche verdickt sich das Ektoderm streifenförmig und bildet an der seitlichen Rumpfwand die Milchleisten (1,13,14). Sie zieht von der Achselhöhle bis zur Leistenregion (13) und sprosst mit 6 Strängen in das Mesenchym ein (1). Die Milchleiste verschwindet kurz nach ihrer Entstehung und nur das 4. Drüsenpaar im

Brustgebiet (zwischen 3-5 Rippe) bleibt übrig. Es bilden sich Aussprossungen, die zapfenförmig in das Mesenchym einwachsen, die wiederum kleine solide Epithelzapfen- bzw. Knospen erzeugen (1,14). Gegen Ende der Schwangerschaft werden diese Epithelstränge kanalisiert und liefern die Ductus und Sinus lactiferi. Durch ihre Verzweigung entstehen im dazwischen liegenden faserreichen Binde- und Fettgewebe die Milchdrüsenläppchen (1,13,14). Die Milchgänge münden zuerst in ein epitheliales Drüsenfeld, das sich erst nach der Geburt durch die lokale Mesenchymproliferation in die Brustwarze erhebt (1,14).

1.1.4 Physiologie

1.1.4.1 Bedeutung und Aufgaben

Den verschiedenen Lebensabschnitten und jeweiligen Aufgaben entsprechend, sind Wachstum und Umbildung der Brustdrüsen hormonell gesteuert (1). Die Brust bildet Milch für das Neugeborene in den ersten Lebensmonaten, hat eine sexuelle Signal- und Auslöserfunktion, ist Sinnbild der Weiblichkeit und Entstehungsort des häufigsten Tumors der Frau, dem Mammakarzinom (8).

1.1.4.1.1 Neugeborenenperioide

In dieser Phase wirken placentare Hormone, die in das Blut des Neugeborenen gelangt sind, auf die ödematös vergrößerte Brustdrüse (1). Bei vielen Säuglingen ist nach der Geburt bereits eine Mamilla vorhanden (15).

1.1.4.1.2 Pubertät

Während der Pubertät wachsen unter dem Einfluss der ovariellen Hormone die Ductus lactiferi und die Sinus lactiferi. Das Fett- und Bindegewebe wird vermehrt und lagert sich im Drüsengewebe an. Die Alveolenentwicklung wird durch Progesteron gesteuert (1). Durch die epitheliale Aussprossung in das Bindegewebe entstehen die Drüsenläppchen (15). Zudem kommt es zu einer Vergrößerung der Brustwarze (7).

1.1.4.1.3 Schwangerschaft

Durch die vermehrte Produktion von Östrogen und Progesteron in den Ovarien und der Plazenta wird das Wachstum der Brustdrüse stimuliert. Das Duktussystem bildet zahlreiche Verzweigungen und die Alveolen vermehren sich. Dadurch kommt es zur Verdrängung des Bindegewebes. Das Parenchym zeigt eine Gliederung in Lappen (16).

In der zweiten Schwangerschaftshälfte wird das Wachstum durch das Hypophysenvorderlappenhormon Prolactin zusätzlich gefördert (1,16).

1.1.4.1.4 Menopause

In der Menopause kommt es zur Atrophie der Terminalductus-Lobulus Einheiten mit einer Reduktion von Drüsen- und Stromagewebe. Gleichzeitig dominieren die Fettzellen. Am Ende der Menopause verbleiben kleine Lobulusinseln in der Brust, die von hyalinisiertem fibrösem Gewebe umgeben sind (8,17).

1.1.5 Mammographie mit besonderer Berücksichtigung der BI-RADS® Klassifikation

Die Mammographie ist eine wichtige und unerlässliche Methode in der bildgebenden Mammadiagnostik. Sie kann sowohl als Screening-Methode als auch zur diagnostischen Evaluation eingesetzt werden. Ihre Sensitivität beträgt ca. 90 % und ist von der Parenchymdichte der Brust abhängig. Die Sensitivität in fettreichem Gewebe beträgt nahezu 100 %, wohingegen sie bei dichtem Drüsengewebe unter 90 % fällt (18).

Die BI-RADS® Klassifikation (Breast Imaging Reporting And Data System) wurde 1986 vom ACR (American College of Radiology) (19) eingeführt um die nicht-standardisierten Befundbeschreibungen in der Mammographie auf internationaler Ebene zu vereinheitlichen. Diese Klassifikation ermöglicht durch die Definition von spezifischen läSIONalen Kriterien zusätzlich eine exakte Differenzierung von bildgebenden Auffälligkeiten in maligne und benigne. Anhand einer 7-stufigen Bewertungsskala werden die Malignitätswahrscheinlichkeit in den unterschiedlichen Gruppen und der jeweilige weitere spezifische Abklärungsweg angegeben und definiert.

Der Befundaufbau stützt sich auf folgende Komponenten (18):

- Parenchymdichte (BI-RADS-Komposition A bis D, ausschlaggebend für die Sensitivität der Mammographie)
- Architekturstörung
- Asymmetrische Verdichtung (fokale vs. globale Asymmetrie)
- Herdbefund (Form, Grenzen, Dichte)
- Verkalkung (Morphologie, Zahl, Lokalisation und Verteilung)
- Assoziierte Veränderungen (u.a. Hautretraktion bzw. verdickung, verstärkte Gefäßzeichnung, axilläre Lymphadenopathie)
- Lokalisation inkl. Tiefe der Läsion in Bezug auf die Mamille

Am Ende des radiologischen Befundes, nach exakter Beschreibung der oben genannten Punkte, wird eine finale Bewertungskategorie (1-6 nach BI-RADS) angegeben.

Kategorie	Bewertung	Beschreibung	Empfehlung
0	Nicht beurteilbar	Mammographie nicht beurteilbar	Zusatzaufnahmen oder -untersuchungen erforderlich (z.B. Zielaufnahmen, Ultraschall, MR-Mammographie)
1	Unauffälliger Befund	Normales Erscheinungsbild	Kontrolle im Routineintervall
2	Gutartiger Befund	Mammographisch erkennbare, eindeutig gutartige Veränderung	Kontrolle im Routineintervall
3	Wahrscheinlich gutartiger Befund	Mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit (> 98 %) gutartige Veränderung	Follow-up mit kurzem Intervall (6 Monate), um Stabilität der Veränderung sicherzustellen
4	4A gering 4B mäßig 4C sehr verdächtig auf Malignität	Möglicher Hinweis auf Brustkrebs	Gewebliche Abklärung (Biopsie)
5	Hochgradiger Verdacht auf Malignität (> 95 %)	Hohe Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen von Brustkrebs	Gewebliche Abklärung (Biopsie) und Operation
6	Bereits diagnostiziertes Malignom	Bei Chemotherapie zur Tumorreduktion vor Operation	

Tab. 1: BI-RADS® Klassifikation und empfohlenes Vorgehen (20)

Die Dignität wird analog zur Mammographie in der Sonographie und MR-Mammographie ebenfalls mit der BIRADS® Klassifikation beurteilt.

1.1.6 Chirurgische Therapie der Brusttumore

1.1.6.1 Brusterhaltende Verfahren (BET)

Die brusterhaltende Therapie bei Mammatumoren gilt heute als Standard für die Mehrheit der betroffenen Patienten. Die Anzahl an BET konnte durch die fortlaufenden multidisziplinären Studien auf bis zu 73 % gesteigert werden (21). Anfang des 20. Jahrhunderts wurde das Mammakarzinom als lokale Erkrankung definiert, die nur mit ausgedehnten und radikalen Operationsmethoden wie z.B. der Mastektomie nach Patey oder Halstedt zu therapieren sei. Die Erkenntnis, dass das Mammakarzinom eine systemische Erkrankung ist und bereits zum Zeitpunkt der Primärdiagnose bei 60-65 % der erkrankten Frauen Metastasen vorhanden sind, die nicht nur mit radikalen Operationsmethoden behandelt werden können, führte zum Umdenken in der Mammachirurgie. Es entstand die Vorstellung dass unter der Voraussetzung der lokalen Tumorkontrolle eine BET möglich ist (18,22).

Die brusterhaltende Operation beinhaltet die pathohistologisch komplette Exzision des Primärtumors, die Bestrahlung der Restbrust und bis vor einigen Jahren noch die Entfernung der axillären Lymphknoten des Levels I und II. Heute ist die axilläre Dissektion weitgehend durch das Konzept der Wächterlymphknotenbiopsie (Sentinel Node Biopsie) ersetzt. Dies bedeutet, dass primär der sog. Wächterlymphknoten entfernt wird. Nur bei Befall desselben erfolgt die axilläre Lymphknoten Dissektion (siehe 1.1.7 axilläre Dissektion). Das Ziel der Operation ist neben der lokoregionalen Tumorkontrolle ein akzeptables kosmetisches Ergebnis für den Patienten zu erzielen (22). Eine niedrigere Lokalrezidivrate bei Patienten mit R0-Resektion und anschließender adj. Radiotherapie konnte in diversen Studien belegt werden (23,24) sodass die adj. Radiotherapie der Restbrust nach BET Verfahren obligatorisch ist. Da die lokalen Rezidivraten bei optimaler BET und adj. Therapie mit denen der ablativen Verfahren vergleichbar sind, gilt die BET als Standardtherapie bei der Mehrzahl der Patienten (18). Ist der Tumor bei der klinischen Untersuchung nicht palpabel, ist zur sicheren Lokalisation die mammographische bzw. sonographische Markierung des Tumors notwendig. Das Operationspräparat sollte dreidimensional markiert werden um im Zuge einer evtl. Nachresektion bei

nichttumorfremem Schnitttrand die genauen anatomischen Grenzen lokalisieren zu können. Nach der Resektion wird die Tumorköhle mit Titanclips zur Fokussierung der Radiotherapie versehen (25).

Die Ausschlusskriterien einer brusterhaltenden chirurgischen Therapie sind folgende (18):

- Absolute Ausschlusskriterien

1. Keine R0-Resektion (in sano) möglich (trotz Nachresektionen) z.B. bei ausgedehntem duktalem Carcinoma in situ (DCIS)
2. Radiatio nicht möglich oder abgelehnt
3. Patientinnenwunsch
4. Inflammatorisches Mammakarzinom
5. „no change“ oder progressive Erkrankung bei Tumoren > 3 cm nach neoadj. Chemotherapie
6. Multizentrität

- Relative Ausschlusskriterien

1. ungünstige Tumor-Brustrelation
2. Multifokalität bei zu erwartendem ungünstigen kosmetischen Ergebnis
3. Retromammillärer Tumorsitz.

1.1.6.1.1 Quadrantektomie

Die Quadrantektomie umfasst die „en-bloc“ Resektion des Tumors mitsamt des gesamten Quadranten der Brust, der darüber liegenden Hautspindel und der Faszia pectoralis. Sie erfolgt über eine spitzovaläre radiäre Schnittform (18). Dieses Verfahren ist nur im Stadium T1 N0 M0 sowie bei suspektem Befund vertretbar (22). Indiziert ist diese Methode bei sehr kleinen unter 2 cm im Durchmesser haltenden Tumoren sowie bei freien, nicht befallenen Sentinellymphknoten. Ist eine axilläre Dissektion notwendig, wird im Falle einer lateralen Quadrantektomie die Axilladissektion über dieselbe Inzision durchgeführt. In allen anderen Fällen wird die axilläre Lymphknotenresektion über einen separaten Zugang vorgenommen. Der Resektionsrand sollte mit einem Abstand von ca. 2 cm makroskopisch im Gesunden liegen (18).

1.1.6.1.2 Tumorektomie(Lumpektomie)

Bei der Lumpektomie wird nach Veronesi et al.(26) das Mammakarzinom als systemische Erkrankung angesehen. Eine en-bloc Resektion mit den axillären Lymphknoten wird somit

nicht durchgeführt. Die lokal begrenzte Resektion steht im Vordergrund. Sie beinhaltet daher die komplette Exzision des Tumors innerhalb eines anatomischen Bezirkes in der Brustdrüse, mit makroskopisch näheren Resektionsrändern zum Tumor (1 cm) im Vergleich zur Quadrantektomie. Die ausgiebige Hautexzision wird folglich nicht durchgeführt. Der Hautschnitt erfolgt semizirkulär, wodurch das kosmetische Ergebnis verbessert wird (18).

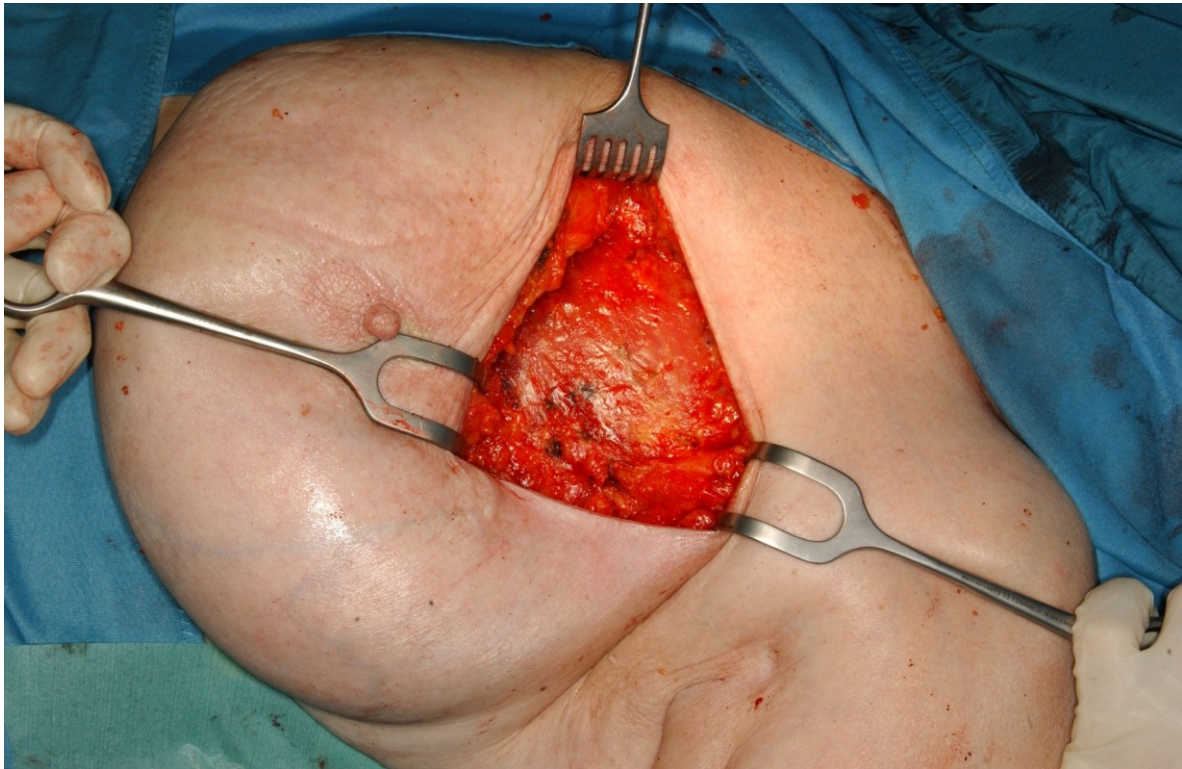


Abb. 3: Tumorektomie (Lumpektomie) im rechten oberen Quadranten. Univ. Prof. Dr. Hauser

1.1.6.2 Radikale Verfahren

Bis in die 1960er Jahre war die Mastektomie nach Rotter-Halsted die Standardtherapie des Mammakarzinoms. Der Eingriff, der eine Verstümmelung der weiblichen Brust zur Folge hatte beinhaltet die en-bloc Entfernung des gesamten Drüsenkörpers und der Brustmuskeln mit axillärer Dissektion. Durch unterschiedliche klinische Studien (u.a. NSABP-B06) (27) konnte belegt werden, dass die (Halsted-)Mastektomie keinen Vorteil bzgl. lokaler Tumorkontrolle und rezidivfreiem Überleben oder Gesamtüberleben bietet (28,29). Heutzutage ist die Halsted-Mastektomie besonders im Hinblick auf die allgemein akzeptierte Theorie der systemischen Erkrankung obsolet und hat ihren Platz u.a. der modifizierten radikalen Mastektomie und den BET überlassen.

Die Indikation für eine modifizierte radikale Mastektomie bzw. einer Mastektomie mit Sentinel-Lymphknoten-Biopsie ergibt sich aus der Relation von Tumorgröße zur Brustgröße und dem zu erwartenden kosmetischen Ergebnis. Die weiteren Indikationen für eine Mastektomie sind wie folgt (18):

- Relativ
 1. ausgedehnte Präkanzerosen, ausgedehnte In-situ-Karzinome
 2. familiäres Mammakarzinom
 3. Multizentrität und Multifokalität
 4. Lokalrezidive des Mammatumors
 5. Ablehnung oder Kontraindikation gegen adj. Radiatio
- Absolut
 1. inflammatorisches Mammakarzinom
 2. fortgeschrittene Tumore nach neoadj. Therapie, nach Ablehnung einer neoadj. Behandlung oder nach nichtdurchführbarer adj. Therapie

1.1.6.2.1 Modifiziert radikale Mastektomie

Die mRM beinhaltet die vollständige Entfernung der Brustdrüse einschließlich der Haut mit Mamille sowie die Resektion der Faszia pectoralis und der axillären Lymphknoten.

- Schnittführung

Die Schnittführung bei der mRM ist nicht standardisiert und primär von Tumorgöße und Lokalisation abhängig. Grundsätzlich erfolgt eine spindelförmige Inzision quer oval um die Brust von der mittleren Axillarlinie bis ca. 2 cm parasternal, unter Einschluss von Mamille und Areola und unter Einbeziehung des Hautareales über dem Tumor. Die Inzision muss mindestens 3 cm vom Tumor entfernt liegen (18,22,25).
- Präparation

Zuerst werden Kutis und Subkutis inzidiert, und ein Haut-Subkutis Lappen gebildet. Die Wundränder werden mit scharfen Hacken nach ventral-kranial bzw. kaudal gezogen. Die subkutane Präparation sollte sorgfältig unter exakter Blutstillung, epiglandulär erfolgen. Dieser Schritt ist wichtig um den Haut-Kutis Lappen ohne residuales Drüsengewebe abzupräparieren. Anschließend wird der Hautlappen bis zu den Cooper-Ligamenten unterminiert (18).

- Grenzen

Die kraniale Präparation wird bis zur Faszia pectoralis auf Höhe der zweiten Rippe, unterhalb des Klavikulaunterrandes durchgeführt. Die kaudale Präparation erfolgt bis zum Ansatz des Muskulus rektus abdominis. Anschließend werden unter entsprechendem Zug, der Brustdrüsenkörper von medial nach lateral und die Faszie des Pektoralismuskels entfernt bzw. abpräpariert. Gleichzeitig werden die versorgenden Blutgefäße des Brustmuskels versorgt. Nach kranial werden die entsprechenden axillären Ausläufer bis zur V. axillaris abgesetzt. Am Ende dieses Präparationschrittes sollte der resezierte Brustdrüsenkörper am axillären Fett hängen. Die Mobilisation bzw. Resektion der axillären Lymphknoten erfolgt im nächsten Schritt (18,22,25).



Abb. 4: Nach Abpräparation der Brustdrüse und der Faszie von medial nach lateral sowie kaudal hängt das Präparat nur noch am axillären Fett. Univ. Prof. Dr. Hauser

- Drainage

Nach abschließender Blutstillung und Kochsalzpülung des Operationsareales werden zwei Redon-Drains von lateral her in die Axilla und das Operationsgebiet eingelegt.

1.1.6.2.2 Mastektomia simplex

Die einfache bzw. totale Mastektomie beinhaltet die vollständige Entfernung des gesamten Mammaparenchyms einschließlich einer Hautspindel mit dem Mamillen-Areolen-Komplex sowie des Fettgewebes und der Pektoralisfaszie einer bzw. beider Brüste. Eine axilläre Lymphadenektomie wird normalerweise nicht routinemäßig durchgeführt. Lediglich kann eine SLNB bzw. die Entfernung einzelner suspekter Lymphknoten erfolgen.

Als prophylaktische Chirurgie bei Risikopatienten mit familiärem Mammakarzinom wird u.a. die einfache Mastektomie, neben der subkutanen und totalen hautsparenden Mastektomie angewandt (18). Zu den weiteren Anwendungsgebieten zählt die Entfernung maligner phylloider Tumore sowie lokaler Rezidive in einer bereits vorbehandelten Brust. Häufig erfolgt nach dem Eingriff eine sofortige Brustrekonstruktion. Die einzelnen Operationsschritte unterscheiden sich nicht wesentlich von der mRM.

1.1.7 Axilläre Dissektion

Die axilläre Dissektion hat insbesondere beim Mammakarzinom sowohl diagnostische als auch therapeutische Bedeutung. Aufgrund der seltenen Beteiligung der axillären Lymphknoten bei Brustsarkomen hat die axilläre Resektion in dieser Gruppe eine untergeordnete Rolle. Bei den epithelialen Tumoren werden beim positiven Sentinellymphknoten, die axillären Lymphknoten der Kompartimente I-II reseziert. Der Status der Axilla und Anzahl der betroffenen Lymphknoten sind die wichtigsten prognostischen Marker und haben direkten Einfluss auf das operative Prozedere und der anschließenden adjuvanten Therapie beim Mammakarzinom (18).

Die diagnostische Wertigkeit ist erst ab mindestens 10 entfernten Lymphknoten gegeben. Ab 10 Lymphknoten kommt es zu einem Plateau und eine Änderung des Stagings ist somit nicht mehr zu erwarten (30). Während der therapeutische Nutzen einer axillären Lymphknotenentfernung bzgl. des Überlebensvorteils in diversen Studien nicht einheitlich belegt werden konnte, lässt eine korrekt durchgeführte axilläre Dissektion eine Reduktion der Lokalrezivrate erkennen (30,31).

1.1.7.1 Durchführung der axillären Dissektion

Es erfolgt eine ca. 5-6 cm lange Hautinzision knapp unter der Haargrenze horizontal zwischen M. latissimus dorsi und M. pectoralis major. Im Rahmen der BET ist es möglich bei einem Tumorsitz im laterokranialen Quadranten die axilläre Dissektion auch ohne weitere Hautinzision durchzuführen. Bei der Mastektomie erfolgt eine en-bloc Entfernung der Brustdrüse mit den axillären Lymphknoten. Die anatomischen Grenzen für die axilläre Lymphknotendissektion der Level I und II sind der M. latissimus dorsi, die V. axillaris und der M. pectoralis major. Nach der Durchtrennung der Faszia axillaris gelangt man in die Axilla. Es wird nun der Unterrand der V. axillaris als obere Begrenzung der Lymphknotenausräumung dargestellt. In dieser Region wird am Unterrand der V. axillaris der N. thoracicus longus schonend freipräpariert. Das Lymphfettgewebe wird nun von der Thoraxwand unter möglicher Erhaltung der Nn. Intercostobrachiales gelöst. Der Zugang zu den interpektoralen Lymphknotengruppe (Rotter'sche Lymphknoten) erfolgt durch Anheben des M. pectoralis major (18). Die Axillaspitze mit den Lymphknoten Level III kann anschließend ausgetastet werden. Um ein postoperatives Lymphödem zu vermeiden, darf die Entfernung der axillären Lymphknoten nicht kranial der V. axillaris fortgesetzt werden (25). Eine Dissektion der infraklavikulären Level III Lymphknoten ist daher nur bei palpatorischen Befall indiziert. Nach der Abpräparation des Lymphfettgewebes vom M. latissimus dorsi und M. subscapularis wird anschließend im letzten Schritt die subkutane Verbindung durchtrennt. Das Präparat wird am Apex fadenmarkiert und an die Pathologie geschickt.

Zu den schwerwiegendsten Komplikationen nach der axillären Dissektion zählt das chronische Lymphödem des Armes in bis zu 35 % der Fälle, wobei die Ausprägung des Lymphödems vom Ausmass der axillären Dissektion abhängig ist (32). Eine Lymphsekretion trat in 8-25 % der Fälle auf (33). Neuropathien nach Durchtrennung bzw. Verletzung der Intercostobrachialarterien mit Hyp- und Parästhesien im Bereich des Oberarmes kommen bei ca. 78 % der Patienten vor (34). Die unmittelbaren postoperativen Komplikationen inkludieren Hämatombildung und Wundinfektionen nach Level I und II Dissektionen.

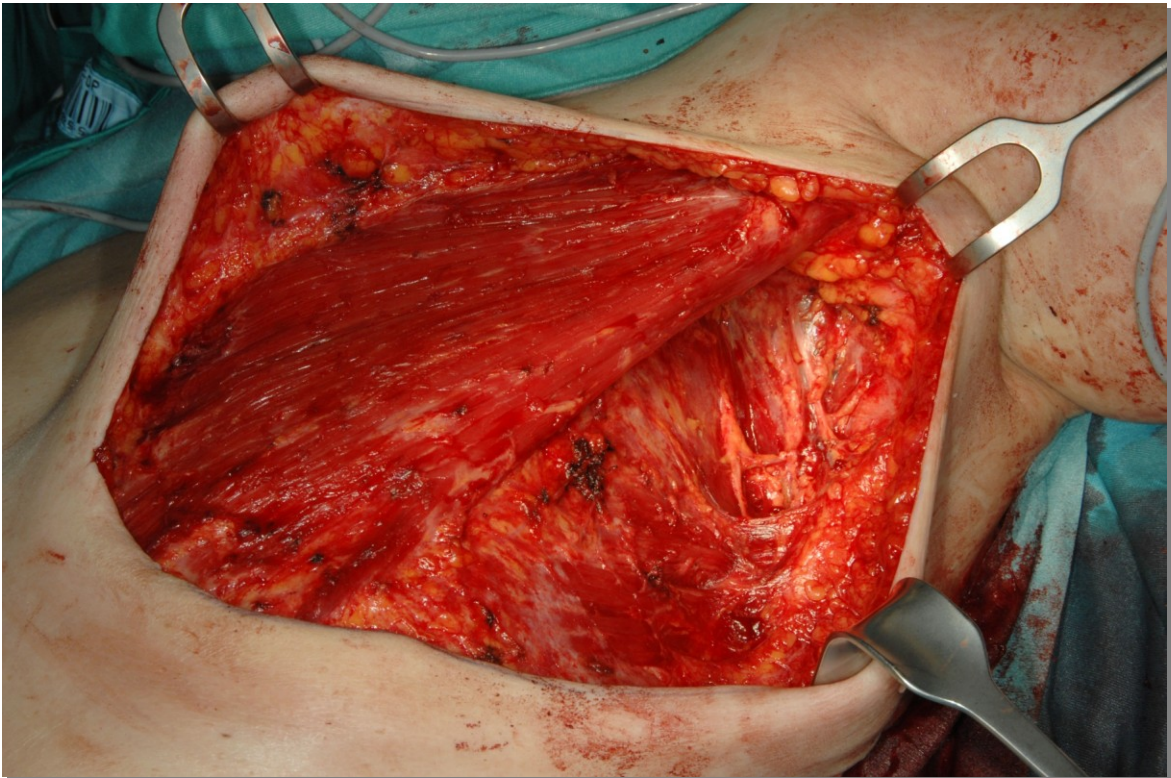


Abb. 5: Nach der axillären Dissektion fällt das Präparat weg. Das thoracodorsale Gefäßbündel und der N. thoracicus longus (lateral) liegen frei. Univ. Prof. Dr. Hauser

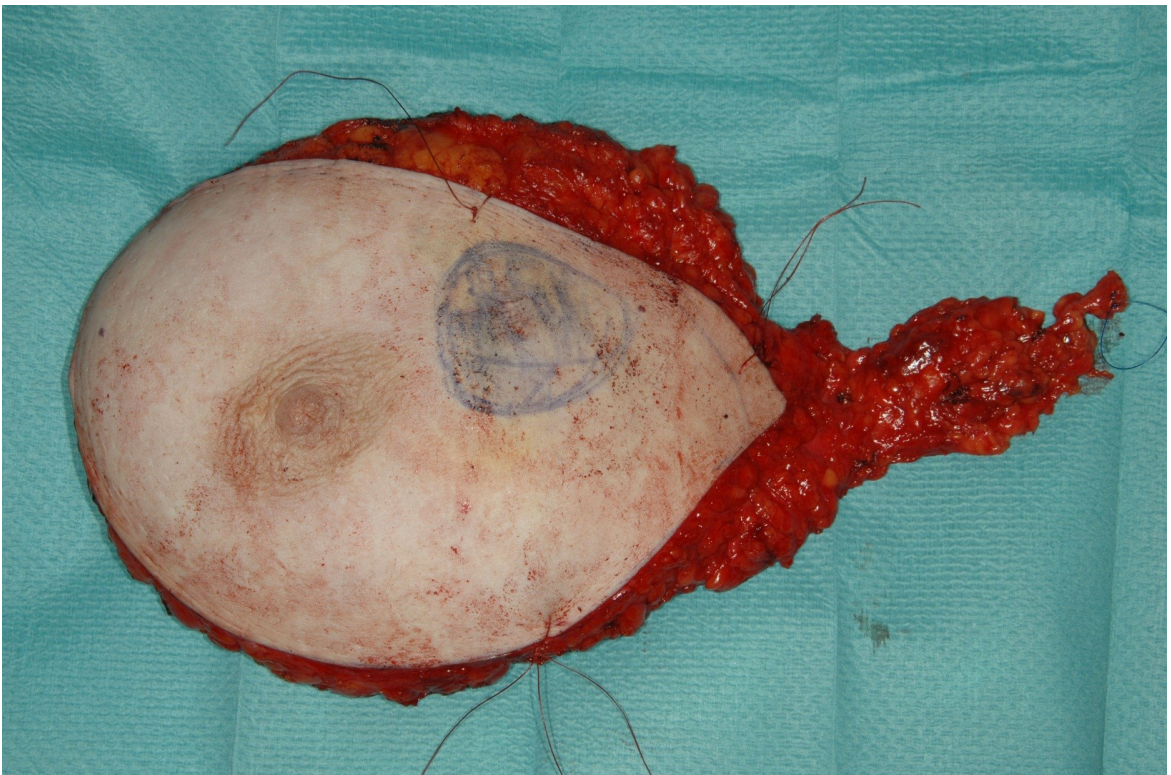


Abb. 6: Das Mastektomiepräparat (vierfach fadenmarkiert) mit komplettem Drüsenkörper und axillären Fett/Lymphgewebe en-bloc. Die Lokalisation und Größe des Tumors ist dargestellt. Univ. Prof. Dr. Hauser

1.1.8 Sentinel Node Biopsie

Seit Anfang der 90er Jahre des vergangenen Jahrhunderts wurde die Wächterlymphknotenbiopsie in der chirurgischen Behandlung des Mammakarzinoms weiter entwickelt und angewandt. Als Wächterlymphknoten werden die ersten, im Durchschnitt ca. 2 Lymphknoten im Abflussgebiet eines Tumors liegenden Drainagelymphknoten bezeichnet. Bei lymphogener Metastasierung sind sie die ersten befallenen Lymphknoten (35). Der Wächterlymphknoten wäre somit repräsentativ für den Status der Restaxilla. Bei Tumorfreiheit kann auf eine Axilladisektion verzichtet werden (18,35). Das Ziel dieser Methode ist die postoperative Morbidität der axillären Lymphonodektomie zu reduzieren. Große Studien zeigten geringe axilläre Rezidivraten und vergleichbare Überlebensraten wie bei der Axillendisektion (35–37). Die Sentinel Node Biopsie ist als Standardverfahren etabliert.

1.1.8.1 Indikation

Die SLNB ist bei allen Patienten mit klinisch und sonographisch negativer bzw. insuspekter Axilla indiziert (18,36). Bei dieser Methode muss ein ungestörter Lymphabfluss gewährleistet sein. Beim Carcinoma ductale in situ wird die SLNB bei tastbaren Herden > 4 cm, und bei Läsionen, die eine Mastektomie erforderlich machen empfohlen (35,38). Als Kontraindikation gelten u.a. sicherer Befall der axillären Lymphknoten, inflammatorisches Mammakarzinom, Gravidität, multizentrische Karzinome (außer in Studien) und Voroperation der Brust bzw. Axilla mit SLNB, da in diesen Fällen der lymphatische Abfluss gestört ist (18,35).

1.1.8.2 Technik und Injektionsort

Durch die Injektion von Farbstoff (Blaumethode) oder Radionuklid (Radionuklidmethode) kann der Wächterlymphknoten detektiert werden. Bei der Radionuklidmethode wird präoperativ ein Tc-99m angereichertes Humanalbumin peritumoral, subkutan über dem Tumor oder periareolär im tumortragenden Quadranten appliziert. In der präoperativen Szintigraphie lassen sich dadurch die axillären Lymphwege und Lymphknoten erster Ordnung darstellen. Intraoperativ wird der SLN mit den höchsten Ausschlägen in der Gammasonde aufgesucht und entfernt. Durch diese Methode können auch SLN aufgefunden werden die nicht in der Axilla liegen. Bei der Blaumethode werden unmittelbar präoperativ ebenso peritumoral, periaerolär oder subkutan über dem

Tumor 2-4 ml Vitalblaufarbstoff (Lymphazurin[®], Patentblau[®]) injiziert. Nach etwa 10 bis 30 Minuten wird mit der Präparation des SLN begonnen. Dabei werden alle blau gefärbten Lymphknoten entfernt. Es werden mit dieser Technik auch Lymphknoten 2. und 3. Ordnung sowie die zu den Lymphknoten führenden Lymphgefäße als Leitgebilde abgebildet (18,35,39). Die Detektionsrate ist von der verwendeten Methode und der Applikationsart abhängig. Die Kombination beider Techniken weist jedoch die höchste SLN Auffindrate auf (bis zu 98%) (35,40,41). Beide Methoden können wie bereits oben beschrieben intratumoral, peritumoral, subareolär, subkutan oder intrakutan appliziert werden (18).

1.1.8.3 Intraoperativer Schnellschnitt

Mit Hilfe der intraoperativen Schnellschnittuntersuchung des Wächterlymphknotens ist es möglich bei Bestätigung des Tumorbefalls, die Axilladisektion in der gleichen Operation durchzuführen. Die Sensitivität der Gefrierschnittuntersuchung liegt bei 76 % und jene der Imprint-Zytologie bei 62 % (35,42).

1.2 Nichtepitheliale Tumore der Brust

In der nachfolgenden Tabelle sind alle Neoplasien der Mamma aufgelistet. Um dem Themengebiet dieser Arbeit treu zu bleiben, wird an dieser Stelle auf epitheliale Tumore nicht eingegangen.

Histopathologic Types of Breast Malignancies
Epithelial Malignancies*
Carcinoma, not otherwise specified
Ductal
Intraductal (in situ)
Invasive with predominant intraductal carcinoma
Invasive, not otherwise specified
Comedo
Inflammatory
Medullary with lymphocytic infiltrate
Mucinous
Papillary
Scirrhous
Tubular
Other
Lobular
In situ
Invasive with predominant in situ component
Invasive
Nonepithelial Malignancies
Primary breast sarcomas
Fibrous tumors
Fibrohistiocytic tumors
Lipomatous tumors
Tumors of blood and lymph nodes
Smooth muscle tumors
Therapy-related sarcomas
Malignant phyllodes tumors
Primary breast lymphoma

Abb. 7: Histopathologische Subtypen der Brustmalignome adaptiert nach Winer et al. (43)

1.2.1 Biphassische Tumore der Brust

Die biphassischen Tumore bestehen aus einer epithelialen und einer benignen oder malignen mesenchymalen Komponente. Aufgrund der Histogenese, dem unterschiedlichen klinischen Verlauf und der daraus resultierenden therapeutischen Konsequenzen werden diese Neoplasien in der vorliegenden Arbeit separat behandelt.

1.2.1.1 Fibroadenom

Das Fibroadenom ist ein biphasischer (fibroepithelialer) Tumor mit der höchsten beobachteten Inzidenz zwischen dem 20 und 35 Lebensjahr. Es ist die häufigste benigne Tumorerkrankung der Brustdrüse mit charakteristischer klinischer Präsentation (3,44,45). Es handelt sich um einen gut verschieblichen eingekapselten Tumor, dessen Größe zwischen 1 bis 10 cm variiert. Normalerweise wächst das Fibroadenom singular, wobei ein multiples Wachstum in 20 % der Fälle – entweder auf der ipsilateralen oder auf der kontralateralen Seite – beobachtet wird (44,45). Makroskopisch ist das Fibroadenom eine scharf begrenzte und straffe bzw. pralle Läsion, die das umliegende Brustgewebe verdrängen und zu einer großen Raumforderung in der Brust führen kann. Die Schnittfläche erscheint weiß, wobei die epithelialen Komponenten als bräunliche Areale hervortreten. Myxoide und kalzifizierte Veränderungen sind möglich (3,44). Histologisch lassen sich intrakanalikuläre und perikanalikuläre Fibroadenome unterscheiden. Die perikanalikuläre Form führt zu einer Ansammlung von fibrösem Gewebe um die klar definierten runden Drüsenanteile, wohingegen die intrakanalikuläre Form durch Stromaaufreibungen mit ausgeprägten kurvenförmigen Verzweigungen im Bereich der Drüsenläppchen gekennzeichnet ist (3,44,45). Das Drüsenepithel besteht aus luminalen Kuboidzellen und einer Myoepithelzellschicht. Squamöse und apokrine Metaplasien können auftreten (3,46,47). Atypische epitheliale Proliferationen wie z.B. duktales intarepitheliales Neoplasien und lobuläre Neoplasien sind mit ca. 100 berichteten Fällen in der Literatur sehr selten, wobei das lobuläre Carcinoma in situ am häufigsten auftritt (3,48,49). Fibroadenome assoziiert mit DCIS, die auf die epitheliale Komponente des Fibroadenoms beschränkt sind, haben eine exzellente Prognose ohne ein signifikant erhöhtes Risiko eines Rezidivs oder eines invasiven Karzinoms (46,50,51). Das fibröse Stroma überwiegt im Fibroadenom (44). Fibroblasten haben den größten Anteil am hyperplastischen Stroma mit gelegentlich auftretenden benignen multinukleären Riesenzellen. Das Mesenchym kann diffuse oder lokale Hyperzellularität, myxoide oder muzinöse Veränderungen aufweisen, die der Läsion ein gallertartiges Aussehen verleihen (3,46). Das Fibroadenom kommt unter der schwarzen Bevölkerung häufiger vor und zeigt eine höhere Rezidivrate (52). Spontane Infarzierungen dieser Läsionen können während der Schwangerschaft und der Stillperiode entstehen (53). Eine besondere Form der Fibroadenome ist das juvenile FA, das erstmals von Obermann (54) beschrieben wurde. Es zeichnet sich durch sein schnelles Wachstum und seine massive Größe mit Überdehnung der darüber liegenden Haut aus (3,44) und hat die

Tendenz während der Menarche aufzutreten (55). Histologisch weist das juvenile FA das gleiche biphasische Muster wie die Fibroadenome mit einer epithelialen Hyperplasie und zellreichem dominanten Stroma auf (44). Das juvenile FA ist benigne, Follow-up Untersuchungen sind bei atypischer Proliferation indiziert (56,57). Die makroskopische Unterscheidung zwischen juvenilen FA und phylloiden Tumoren ist nicht immer eindeutig. Das Biopsiematerial sollte hinsichtlich der Stromazellen und Mitoserate evaluiert werden, um ein Cystosarkoma Phylloides ausschließen zu können (3). Fechner betrachtet bis zu 3 Mitosen pro HPF als akzeptabel für FA (58). In einer Studie nach Chua und Thomas sind 92 % der FA mit geringem Pleomorphismus der Stromazellen und weniger als 5 Mitosen pro HPF, klinisch benigne (59). Bei Frauen unter 25 Jahren mit einem 2-3 cm großen Fibrosarkom kann eine konservative Therapie mit klinischer Observanz angestrebt werden, weil in dieser Altersgruppe Brustkrebs sehr selten vorkommt. Auf Wunsch des Patienten kann das FA chirurgisch entfernt werden. Bei älteren Frauen wird die chirurgische Exzision routinemäßig durchgeführt (4,44).

1.2.1.2 Phylloides Tumore

Der Begriff Cystosarcoma Phylloides wurde diesen Tumoren erstmals von Müller, aufgrund ihres zystisch, blattähnlichen Aussehens zugeteilt (60). Seitdem hat sich die Nomenklatur bei dieser Tumorentität ständig geändert, was dazu geführt hat, dass viele uneinheitliche Synonyme noch existieren.

PT sind eine Gruppe von umschriebenen biphasischen Tumoren mit einer zweireihigen epithelialen Komponente, umgeben von blattartigen Protrusionen des hyperzellulären Stromas (3,44). Sehr große PT und Cystosarkoma Phylloides werden am häufigsten in der Perimenopause beobachtet. Die kleineren Läsionen können dahingegen in jedem Alter auftreten (4). Der Inzidenz Gipfel der Frauen mit Cystosarkoma Phylloides liegt bei 44 Jahren. Die klassischen PT treten 10 bis 20 Jahre später als Fibroadenome auf (61). Die durchschnittliche Tumorgöße beträgt 4-5 cm (1-45 cm). Insgesamt präsentieren sich PT klinisch ident zu den anderen Sarkomen. Sie wachsen sehr schnell und belegen z.T. die ganze Brust, bevor sie sich bemerkbar machen. PT sind verschieblich, ein invasives Wachstum ist nicht üblich. Sie sind weicher als das FA und zeigen bei starkem Wachstum oberflächliche Hautulzerationen und dilatierte Venen an der Hautoberfläche (4).

In der Mammographie sind die PT als gut umschriebene Läsion mit gelegentlichem periläsionärem Halo, als Zeichen der Kompression des Brustparenchyms, schwer vom FA

unterscheidbar. Im Ultraschall ist häufig eine hypoechogene bzw. heterogene, ovale oder lobulierte Tumormasse zu sehen (61–63). Cystosarcoma Phylloides zeigt flüssigkeitsgefüllte Zysten in einem ansonsten soliden Tumor. Die diagnostische Trefferquote mit der FNA ist mit ca. 23 % gering (62). Die meisten phylloiden Tumore können mittels präoperativer Bildgebung und Core Biopsie diagnostiziert werden (64). Das makroskopische Erscheinungsbild ist dennoch sehr variabel. Charakteristisch ist ein scharf begrenzter Tumor, der das umgebende Brustgewebe komprimiert. Die meisten Tumore sind solide und fleischig imponierende Knoten mit lokalen zystischen bzw. mukoiden Arealen sowie Nekrosen oder Hämorrhagien, die nicht immer vorhanden sind (3,4,44,61).

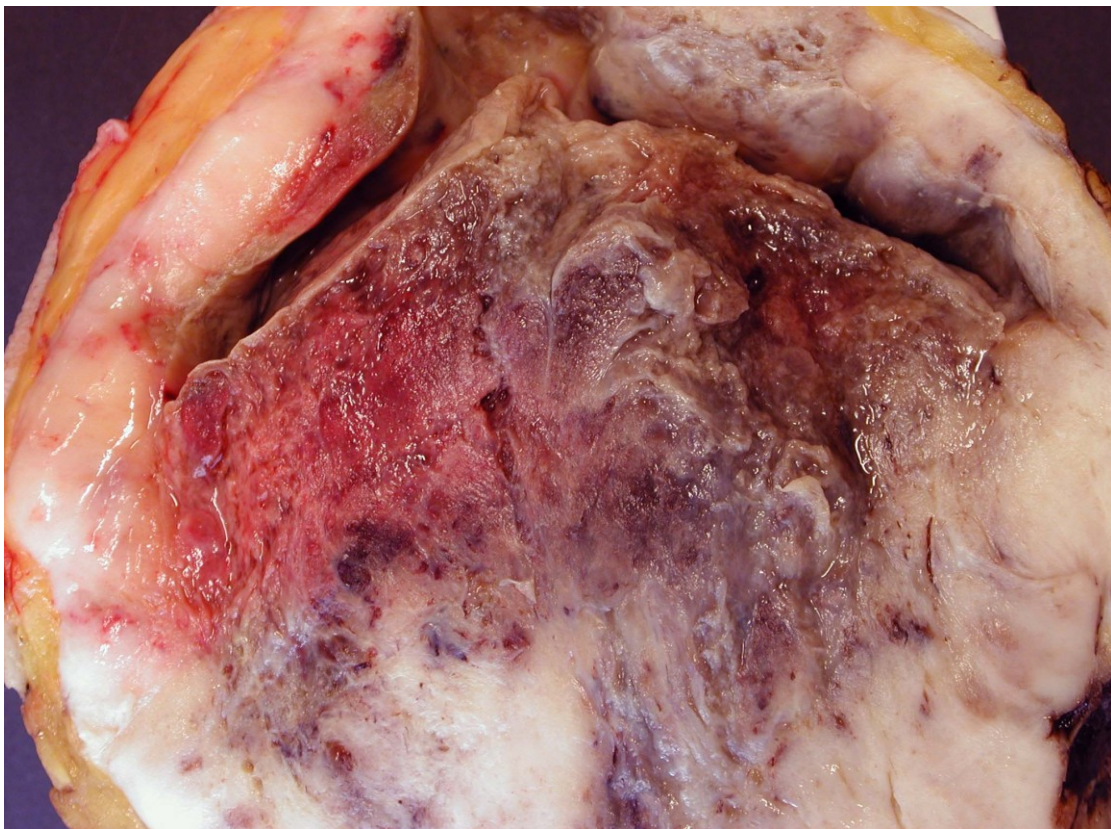


Abb. 8: Mastektomiepräparat. Schnittbild PT mit fleischig zystischer Komponente sowie Hämorrhagien und Nekrosen. Univ. Prof. Dr. Moinfar

In der histologischen Betrachtung sind die blattähnlichen Formationen, die in den zystischen Arealen hervorragen, ein Charakteristikum. Der Tumor kann sowohl verdrängend als auch infiltrativ wachsen. Die Riesen-PT sind vom juvenilen FA sowohl makroskopisch als auch histologisch unterscheidbar, die Diagnose muss aber histologisch gestellt werden (4). Ein wichtiges Unterscheidungsmerkmal zum FA ist das wesentlich zellreichere Stroma (3,58) mit einer hohen Mitoserate und einem Hyperchromatismus. Fechner et al. schreibt definitionsgemäß bis zu 3 Mitosen pro HPF dem FA zu (58). PT

entstehen aus der Proliferation von unreifen mesenchymalen Zellen im hormonsensitiven introlobulären bzw. periduktalen Stroma eines fibroepithelialen Tumors und am häufigsten in einem intrakanalikulären Fibroadenom. Das hyperzelluläre Stroma zeigt ebenfalls intrakanalikuläre Strukturen wie beim FA. Diese hyperzelluläre Stromakomponente des PT beinhaltet in der Mehrzahl der Fälle spindelzellige Fibroblasten (65–67).

Die blattähnlichen Muster mit epithelial ausgekleideten Furchen und Buchten sind in den meisten Fällen nur in größeren Läsionen vorhanden. Das Bindegewebe macht den Hauptteil der phylloiden Tumore aus und ist je nach Aufbau dicht oder ödematös mit unterschiedlichen Differenzierungsgraden von benigne über borderline bis maligne (3,44,61,68). Die Inzidenz von benignen bzw. malignen PT liegt zwischen 2 % bis 50 % und ist je nach Institution unterschiedlich wobei die malignen Läsionen mit einer Inzidenz von ca. 30 % vorkommen (69,70). Die unterschiedliche Inzidenz ist in der nicht einheitlichen Definition und histologischen Charakterisierung der Subgruppen begründet.

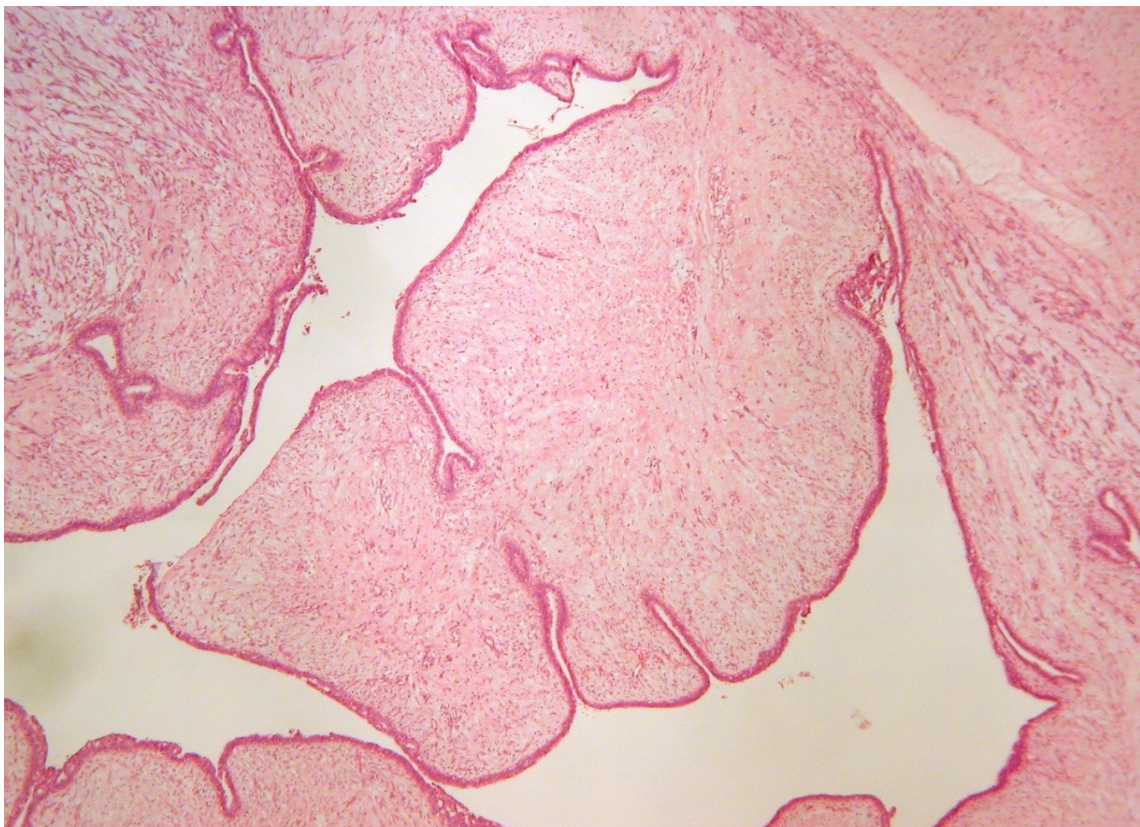


Abb. 9: low grade PT, biphasischer Tumor mit typischer „leaflike“ Struktur. Univ. Prof. Dr, Moifar

Das Ausmaß des Stromal Overgrowth (Überwiegen der mesenchymalen Komponente) sowie die Tumornekrose sind prognostisch wichtig für das Outcome (71,72). Stromal Overgrowth ist mit einer 72 %-igen Metastasierungsrate nach 5 Jahren assoziiert (73). Das biologische Verhalten von PT ist jedoch auf der Basis der einzelnen histopathologischen Merkmale schwer zu beurteilen (71). So können histologisch benigne Läsionen

metastasieren und maligne PT eine gute Prognose haben (74). Vielmehr ist die Analyse bzw. Betrachtung der gesamten pathologischen Charakteristika wie Tumorgröße, Begrenzung, Zellularität, Stromal Overgrowth und Mitoserate wichtig um den klinischen Verlauf besser evaluieren zu können (3). Läsionen mit einer Größe über 4 cm, infiltrativem Wachstum und einer hohen Zellatypie und Proliferation haben eine höhere Rezidiv- und Todesrate. Eine hohe Mitoseaktivität mit 3 oder 4 Mitosen pro 10 HPF ist ein Prädiktor für Aggressivität (74,75).

Es gibt viele Gradingssysteme für PT mit 2 bzw. 3 Untergruppen, jedoch keine einheitliche Klassifizierung und Definition der Entitäten, da die Vorhersage zum biologischen Verhalten durch das histologische Bild im Einzelfall schwierig zu tätigen ist.

Die Klassifikation der WHO (76) unterteilt die phylloiden Tumore in benigne, borderline und maligne. Die Einteilung basiert auf der semiquantitativen Bestimmung der mitotischen Aktivität, der randlichen Begrenzung, der zellulären Pleomorphie, der stromalen Zellularität und auf der Tumorgröße (< bzw. > 4 cm). Laut WHO sind ca. 60 % der PT benigne, und jeweils 20 % entfallen auf die borderline bzw. malignen Subgruppen. (76)

Die PT der intermediate (WHO: Borderline) Gruppe sollten mit den low grade PT zusammengefasst werden, da die Lokalrezidive das Hauptproblem dieser Tumorentität darstellen (32 % nach Gimes et al.) (77).

Bei F. Moynihan (3) werden aus praktischen Gründen, die benignen und die borderline PT in der low grade Gruppe zusammengefasst. Die malignen Tumore repräsentieren high grade PT. Die PT werden in zwei Kategorien unterteilt:

- Low grade PT: verdrängendes Wachstum, geringe oder keine zytologische Atypien, 0-2 Mitosen pro 10 HPF, Größe unter 4 cm. Klinisch: Lokalrezidivrisiko, Metastasierung eher unwahrscheinlich aber nicht ausgeschlossen. Low grade PT sind Tumore mit niedrig malignen Potential.
- High grade (= Cystosarcoma Phylloides) PT: infiltrierendes oder verdrängendes Wachstum, mäßige bis schwere nukleäre Atypien, drei oder mehr Mitosen pro 10 HPF, Auftreten von Stromal Overgrowth als Zeichen eines high grade Tumors. Klinisch: hohes Lokalrezidiv- und Metastasierungsrisiko high grade PT haben ein hohes Malignitätspotential.

Bei jungen Frauen ist ein malignes Verhalten der PT sehr unwahrscheinlich (70). Die maligne Stromakomponente ist meistens ein Fibrosarkom aber auch andere

Sarkomentitäten wie z.B. Liposarkome oder Rhabdomyosarkome wurden beobachtet. Deshalb ist die genaue Untersuchung des Stromas bei den PT obligatorisch (3,44).

Trotz des im Allgemeinen gering aggressiven Verhaltens entwickeln ungefähr 20 % bis 44 % der Patienten mit PT ein Rezidiv innerhalb von 2-3 Jahren nach der Diagnosestellung (72,78,79). Ciatto et al. (78) führen die höhere Rezidivrate bei CF eher auf das Ausmaß der chirurgischen Therapie als auf das biologische Verhalten zurück. Die Rezidive sind zellreich mit hoher Mitoserate (75,80–82). Zu den Risikofaktoren einer Lokalrezidivbildung zählen tumorbefallene bzw. knappe Resektionsränder nach initialer Exzision sowie die Tumorgöße (83,84).

Dennoch sind Lokalrezidive nicht mit schlechteren Metastasierungs- und Gesamtüberlebensraten assoziiert (53). Die 5- bzw. 10-Jahres-Überlebensraten liegen bei 88 bzw. 62 %. In der Gruppe der low grade PT beträgt die 5- bzw. 10-Jahres Überlebensrate 91 bzw. 79 % und in der high grade Gruppe 82 bzw. 42 % (85).

PT metastasieren hämatogen am häufigsten in Lungen, Knochen und Leber (86). Die Metastasierungsrate liegt in einer Studie von Mc Gregor et al. bei 13 % (79) und variiert in der Literatur zwischen 1,4 und 38 % (73,87,88). Lymphknotenmetastasen sind sehr selten und kommen in weniger als 1 % der Fälle vor (3). Die Metastasen sind monophasisch ohne epitheliale Komponente und spiegeln das maligne Stroma wieder (75,82). Die durchschnittliche Überlebensdauer mit Metastasen beträgt 30 Monate (89).

Die Therapie der PT orientiert sich an der Histopathologie und der Dignität der Läsion. Standard ist die vollständige chirurgische Exzision; bei Patienten unter 20 Jahren sollte aufgrund des benignen Verhaltens eine Enukleation der Läsion angestrebt werden(4). Die Rezidivrate bei der Enukleoresektion liegt zwischen 4 und 6,5 % (69,90). Bei älteren Patienten mit borderline oder malignen Tumoren wird von den meisten Autoren eine weite Lokalexzision (1-3 cm) bzw. Reexzision mit tumorfreien Resektionsrändern empfohlen (3,4,83,85,91). Große Läsionen mit infiltrierendem Wachstum und maligner Histologie sowie multiple Rezidive werden mit einer einfachen Mastektomie behandelt (3,4,91). Eine axille Dissektion wird nicht routinemäßig durchgeführt und ist nur in begründeten Fällen mit suspekter Beteiligung indiziert (83,90,92). Der Stellenwert und das Nutzen adjuvanter Radio- bzw. Chemotherapie (u.a. mit Doxorubicin und Dacarbazine) in der Therapie PT ist weitgehend ungeklärt (93). Der Effekt einer hormonellen Therapie bei phylloiden Tumoren konnte aufgrund der geringen Hormonsensitivität der mesenchymalen Komponente nicht belegt werden (83).

Es konnte gezeigt werden dass bis zu 46 % aller malignen mitotisch aktiven PT einen erhöhten c-kit exprimieren. (c-kit kodiert den Tyrosinkinase Rezeptor CD 117 und ist ein Marker für GIST). Neue Therapieansätze mit Glivec® (Imatinib) richten sich nach der gezielten Hemmung bzw. Blockade dieser Rezeptoren und sind bereits Bestandteil in der Behandlung von CML und GIST (94).

Eine karzinomatöse Entartung ist selten. Da in einigen Fällen ein erhöhtes Auftreten von Karzinomen mit den PT assoziiert wurde ist ein sorgfältiges Follow-up bei dieser Patientengruppe unabdinglich (4).

1.2.2 Weichteilsarkome der Brust

Primäre Weichteilsarkome der Brust sind eine sehr seltene und heterogene Gruppe von Tumoren (61,86,95). Unser Wissen über diese Tumore beschränkt sich auf retrospektive Fallstudien und einzelne Case Reports und ist somit limitiert. Definitionsgemäß entstehen diese Sarkome im mesenchymalen Brustgewebe; andere Sarkome, die in der darüber liegenden Haut, Muskulatur und umgebenden knöchernen Strukturen entspringen, sollten ausgeschlossen werden (86,96). Brustsarkome unterscheiden sich von den phylloiden Tumoren durch die nicht vorhandene (benigne) epitheliale Komponente und von Sarkomen anderer Körperregionen durch einen höheren Anteil an metaplastischen Zellen mit Knochen, Knorpel, Muskel bzw. Fettgewebe (97,98).

Sie machen zwischen 0.1 bis 1 % aller Mammamalignome und ca. 5 % der gesamten Weichteilsarkome aus (95,99,100). Die jährliche Inzidenz wird mit ca. 17 neuen Fällen pro einer Millionen Frauen geschätzt (101). Durch ihre Rarität und die nicht standardisierte Klassifikation und Nomenklatur sind genaue Prävalenz, klinischer Verlauf und ein optimiertes therapeutisches Vorgehen schwer der einschlägigen Literatur zu entnehmen (61,97,99,102).

Der Begriff „Stromasarkom“ wurde historisch erstmals von Berg et al. (103) beschrieben und sollte nach Ausschluss von Angiosarkom, Lymphosarkom und Cystosarkoma Phylloides, eine einheitliche Gruppe von Brustsarkomen charakterisieren, die aus den spezialisierten mesenchymalen, intralobulären und hormonsensitiven Anteilen der Mamma hervorgehen und typische myxoide, fibröse und lipomatöse Strukturmuster aufweisen.

Heute wird von der Bezeichnung Stromasarkom als Diagnose bei dieser heterogenen Gruppe Abstand genommen, da die mesenchymalen Neoplasien nicht auf einen einzigen histologischen Subtyp limitiert sind sondern aus einer hohen Bandbreite unterschiedlich

differenzierter Zellen gebildet werden (97,99,104). Als Stromasarkom wird in Fachkreisen ein äußerst seltener Tumor der Mamma beschrieben, der im intralobulären Stroma entsteht und durch Zellen ohne jegliche Differenzierung charakterisiert ist (3,66).

1.2.2.1 Ätiologie

Die Ätiologie der primären Brustsarkome ist weitgehend unbekannt. Frühere Thesen, die eine Beziehung zwischen Silikonimplantaten bei Mammaaugmentation und dem Risiko der Entstehung von Sarkomen behaupteten, wurden bereits widerlegt (105).

Zu den wichtigsten Risikofaktoren zählt die Radiatio der Brust und der umliegenden Strukturen im Rahmen von brusterhaltenden Therapien eines Mammakarzinoms (61). Ionisierende Strahlung ist ein Karzinogen, das zur Entstehung von Weichteilsarkomen führen kann (106,107). Radiatio induzierte Sarkome der Brust (RIS) kommen mit einer kumulativen Inzidenz von ca. 0,3%, 15 Jahre nach der Strahlentherapie vor (107). Der am häufigsten in der Gruppe RIS vorkommende Subtyp, ist neben den weitaus selteneren Entitäten das Angiosarkom mit ca. 15% (61,107,108) und einer charakteristischen kurzen Latenzzeit von 5 bis 8 Jahren (109–111). Radiatio assoziierte Angiosarkome präsentieren sich in den meisten Fällen als ödematöses Erythem der Haut (86,112,113) und setzen zum Zeitpunkt der Diagnose seltener Metastasen als primäre Angiosarkome (114). Neben den sekundären Angiosarkomen ist das Osteosarkom ebenfalls eine häufig auftretende Läsion in der bestrahlten Brust und Thoraxwand mit einer längeren Latenzzeit (109). Mit der steigenden Anzahl an brusterhaltend operierten Mammakarzinomen mit anschließender adj. Radiotherapie ist eine steigende Inzidenz der RIS zu erwarten (86), wobei dieser Trend von zukünftigen neuen Technologien in der Radiotherapie abhängig sein wird (108). Die therapieassoziierten Effekte der Radiatio auf die bestrahlte Brust wurden in großen Studien belegt (115,116).

Das chronische Lymphödem der Brust oder einer Extremität nach radikalen Operationen bzw. einer Strahlentherapie ist ein weiterer Entstehungsmechanismus der sekundären Brustsarkome, v.a des Angiosarkoms. Diese Korrelation wurde erstmals von Steward und Treves beschreiben (117).

Die Theorie, dass Sarkome auf dem Boden präexistenter Fibroadenome entstehen wurde von einigen Autoren angefochten (98,99). Es konnte zudem keine Relation zwischen der Sarkomentstehung und vergangenen Traumen, Geburten, Laktation oder Abzessen gefunden werden (102).

Andere prädisponierende Ursachen, die zur Entstehung von Sarkomen anderer Körperregionen beitragen und auf die Brust ebenfalls übertragen werden können, sind u.a. genetische Anomalitäten wie das Li-Fraumeni Syndrom, das Gardner-Syndrom, die Neurofibromatose Typ 1 sowie Mutationen des p 53 Suppresorgens (118,119). Umweltassoziierte Faktoren inkludieren Chemotherapeutika (wie z.B. Alkylantien), arsenhaltige Verbindungen, Vinylchloride, Immunsuppressiva, HIV und Humane Herpes Viren Typ 8 (119).

1.2.2.2 Klassifikation und Einteilung

Weichteilssarkome der Brust entstehen entweder primär im mesenchymalen Gewebe bzw. entwickeln sich in ca. 3-6 % der Fälle aus einem präexistenten intrakanalikulären fibroepithelialen Tumor (65,102) oder kommen in der bestrahlten Brust vor (RIS). Die Antwort auf die Frage, ob Tumore mit epithelialer Komponente in der Gruppe der Brustsarkome inkludiert werden sollen, ist nicht einheitlich geregelt und basiert auf der relativen Seltenheit dieser Tumore, dem identen klinischen Verlauf und auf Erfahrungen der jeweiligen Institutionen (61). Ein kontrovers diskutiertes Thema ist der Einschluss von Cystosarkoma Phylloides in die Analyse der Weichteilsarkome der Brust, was bis heute nicht einheitlich erfolgt. Aufgrund der Histogenese wurden Unterschiede im Verhalten postuliert. Einige Arbeiten haben jedoch einen identen klinischen Verlauf, Therapieresponse und Outcome beider Tumorentitäten gezeigt, was eine Gruppe von Autoren dazu bewogen hat, die phylloiden Tumore in ihre Studien zu inkludieren (78,79,96,102,120–122).

Die meisten phylloiden Tumore sind benigne und haben ihren Ursprung in den hormonsensitiven Stromazellen der Brust mit epithelialer Teilkomponente (70,74). Sie unterscheiden sich somit von den Sarkomen und sollten als separate klinisch-pathologische Entität behandelt werden (66,95,97–99,104,123–126). Die Berücksichtigung der phylloiden Tumore in die Gruppe der Brustsarkome würde nicht nur die Inzidenz bis auf 4 % steigern (124), sondern auch den wahren klinischen Verlauf verschleiern, da die meisten PT – mit Ausnahme des Cystosarkoma Phylloides, wie bereits im Kapitel 1.2.1.2 beschrieben – benigne sind (65,124,127). Obwohl Angiosarkome ursprünglich von Berg aus der Gruppe der Stromasarkome ausgeschlossen worden sind, herrscht heute ein Konsens, dass Angiosarkome ein histologischer Subtyp der primären Brustsarkome sind (78,95,125–129). Sie machen in einigen Studien sogar die größte Subgruppe aus (126,128). Einige

Autoren wiederum haben Angiosarkome aus ihren Studien exkludiert und aufgrund ihres biologischen bzw. klinischen Verhaltens und des überproportional hohen Vorkommens von ca. 8 % separat analysiert (66,96–98,124).

Die Klassifikation und Untergruppenverteilung der Brustsarkome ist durch ihre Rarität und Heterogenität schwer evaluierbar. Die meisten Weichteilsarkome der Brust werden wie die Sarkome anderer Körperregionen nach den Kriterien von Enzinger-Weiss und basierend auf ihrer Histogenese klassifiziert (75,130). Vorkommen und Verteilung der Brustsarkome gemäß der Histopathologie unterscheiden sich dementsprechend nicht von anderen Sarkomen. Zu den am häufigsten in der Brust vorkommenden Sarkomen zählen das maligne fibröse Histiozytom (78,95,123), Fibro- und Liposarkome (61), Chondrosarkome, Rhabdomyosarkome (75), Stromasarkome (125), und das Angiosarkom (128,131). Andere Sarkome wie z.B. das Leiomyosarkom und das alveoläre soft part Sarkom sind deutlich seltener. Chondro- und Rhabdomyosarkome sind meist die mesenchymale Komponente eines biphasischen Tumors (Cystosarkoma Phylloides, Karzinosarkom) und kommen selten allein vor. Spindelzellsarkome, die nicht weiter subklassifiziert werden können, werden unter dem Namen NOS (spindle cell sarcoma not other specified) erwähnt. Neben der Klassifikation sollten die Brustsarkome entsprechend ihrer histologischen Eigenschaften (Mitoserate/10 HPF, Zellreichtum, Atypien, Differenzierungsgrad, Nekrosen) gradet werden. Sie werden anhand der erwähnten Kriterien und auf Grund des Wachstumsmusters in low, intermediate und high grade eingeteilt (3,75).

1.2.2.3 Staging

Tumorgröße, histologische Differenzierung, Lymphknotenbeteiligung bzw. Metastasen gehören zum Stagingssystem der Weichteilsarkome gemäß den AJCC Kriterien (132) (siehe Tabelle) wobei hier die Brustsarkome ebenfalls inkludiert sind. Im Gegensatz zu den epithelialen Mammaneoplasien spielt der Lymphknotenstatus bei den Sarkomen eine untergeordnete Rolle, da lymphatische Tumorabsiedlungen äußerst selten sind. In der nachfolgenden Abbildung (Abb. 10) wird das Stagingssystem nach AJCC vorgestellt.

Primary Tumor (T)

TX	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
T1	Tumor 5 cm or less in greatest dimension
T1a	Superficial tumor
T1b	Deep tumor
T2	Tumor more than 5 cm in greatest dimension
T2a	Superficial tumor
T2b	Deep tumor

Note: Superficial tumor is located exclusively above the superficial fascia without invasion of the fascia; deep tumor is located either exclusively beneath the superficial fascia, superficial to the fascia with invasion of or through the fascia, or both superficial yet beneath the fascia.

Regional Lymph Nodes (N)

NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Regional lymph node metastasis

Note: Presence of positive nodes (N1) in M0 tumors is considered Stage III.

Distant Metastasis (M)

M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis

ANATOMIC STAGE/PROGNOSTIC GROUPS

Stage IA	T1a	NO	M0	G1, GX
	T1b	NO	M0	G1, GX
Stage IB	T2a	NO	M0	G1, GX
	T2b	NO	M0	G1, GX
Stage IIA	T1a	NO	M0	G2, G3
	T1b	NO	M0	G2, G3
Stage IIB	T2a	NO	M0	G2
	T2b	NO	M0	G2
Stage III	T2a	NO	M0	G3
	T2b	NO	M0	G3
	Any T	N1	M0	Any G
Stage IV	Any T	Any N	M1	Any G

Abb. 10: Stagingssystem für Weichteilsarkome nach AJCC (Version 7) (132)

1.2.2.4 Klinische Manifestation

Brustsarkome präsentieren sich klinisch als große, schmerzlose, mobile und unilaterale Brustschwellungen (86,126,127,131), die im Gegensatz zu den Karzinomen nicht an der Haut und der Muskelfaszie fixiert sind und durch ein schnelleres Wachstum und größeren Tumordurchmesser charakterisiert sind (86,102). Der Tumor wird als hart, lobuliert, knotig bzw. kapsuliert beschrieben (103). Im Vergleich zu den phylloiden Tumoren präsentiert sich keine plötzliche Größenzunahme eines seit längerem existenten Brusttumors (98,99). Ca. 66 % der Pat. mit einem Cystosarkoma Phylloides zeigen Symptome zwischen 6

Monaten bis zu 2-15 Jahren (99,104). Im Allgemeinen sollte jedem Tumor mit schnellem Wachstum Aufmerksamkeit gewidmet werden, besonders im Hinblick auf die Entwicklung eines Sarkoms bzw. Cystosarkoma Phylloides (61,123,125,128,129,131). Die durchschnittliche Dauer der Symptome bis zur Diagnose bzw. Intervention bei den Sarkomen liegt zwischen 6 Monaten und 2,4 Jahren und ist in den meisten Fällen nicht länger als ein Jahr (97–99). Weitere klinische Symptome sind Brustschmerzen bei rapidem Wachstum und evtl. Dysästhesien (86,103), bläuliche/violette Hautfarbenveränderungen über der Läsion wurden ebenfalls bei Angiosarkomen beschrieben (98,102,123,126,131). Symptome wie Warzenausfluss, Warzen- bzw. Hauteinziehungen sowie Muskel- und Thoraxwandinfiltration, die normalerweise mit Mammakarzinomen assoziiert sind, wurden auch bei Sarkomen – wenn auch seltener – beobachtet (97,103). Eine Relation zwischen Menopause und der Sarkomentwicklung konnte nicht belegt werden (108,121). Weichteilsarkome der Brust sind auf beide Seiten gleich verteilt und kommen selten bilateral vor (95,125). Die Hauptprädispositionsstelle ist der obere äußere Quadrant (98,103). 98,5% der Brustsarkome treten bei weiblichen Patienten auf, wohingegen das männliche Geschlecht mit 1,5 % betroffen ist (95,96,108,121,123,133).

Das Alter zum Zeitpunkt der Manifestation ist variabel und reicht vom pubertären bis zum postmenopausalen Alter, wobei junge Frauen sehr selten betroffen sind. Die höchste Inzidenz wird in der 4, 5 bzw. 6 Lebensdekade beobachtet, mit einem Durchschnittsalter von 48 Jahren. Fibroadenome treten ein bis zwei Dekaden früher auf (61,78,86,96,102,125,128,131). Die Tumorgöße ist variabel, mit einer Bandbreite von ca. 1 cm bis ca. 30 cm. Der mediane Tumordurchmesser liegt zwischen ca. 5 und 6 cm (66,78,97,103). Die Makroskopie des Tumors ist durch die spezifischen histologischen Eigenschaften der Läsion charakterisiert. Im Allgemeinen beinhalten die chirurgischen Resektate ein fleischiges, leicht festes und blasses Gewebe mit unterschiedlichen Anteilen von Hämorrhagien und Nekrosen. Die meisten Sarkome sind in der makroskopischen Darstellung scharf begrenzt, trotz eines invasiven Wachstums in der Histologie (96,134).

Wie andere Sarkome metastasieren Mammasarkome typischerweise hämatogen hauptsächlich in Lungen, Knochenmark, und Leber. Weitere seltene Metastasenlokalisationen sind Haut, Milz, Thorax, Gehirn, sowie peritoneal bzw. retroperitoneal (86,96,121,123,125). Rezidive und Metastasen treten zu 44 % innerhalb der ersten 6 Monate, und zu 62 % innerhalb von 12 Monaten nach Initiation der Therapie bzw. Diagnose auf (125).

Eine reaktionäre regionale Lymphadenopathie kommt in ca. 14-29 % der Fälle vor (78,97,126). Lymphknotenmetastasen sind mit ca. 10 % äußerst selten (98,99,103,120–122,125,135). Lymphknotenbeteiligungen treten nur im Kontext einer diffusen, disseminierten und systemischen Tumorausbreitung und am häufigsten bei Karzinosarkomen der Brust auf (61,78,79,121).

1.2.2.5 Bildgebung und Diagnostik

Die Abklärung der Mammasarkome sollte in gleicher Art und Weise wie bei allen anderen Brustabnormalitäten erfolgen. Hierzu gehören klinische Untersuchung, diagnostische Mammographie, Ultraschall und in selektierten Fällen die MRT (136), wobei alle diese Tests im Allgemeinen gering sensitiv sind (78).

Die radiologische Darstellung dieser Läsionen ist nicht pathognomonisch. Im Ultraschall sind die meisten Raumforderungen homogen echoarm, oval oder lobulär geformt und haben eine mikrolobulierte bzw. unscharfe Begrenzung, was die Unterscheidung vom Fibroadenom erschwert (137). Cystosarkoma Phylloides zeigt im Ultraschall in den meisten Fällen längliche Zysten in einer soliden Tumormasse (138). Das MRT Bild ist durch eine schnelle und deutliche initiale Kontrastmittelaufnahme und anschließender Washout Phase bei Tumoren mit Malignität gekennzeichnet (139). Die Mammographie variiert mit dem histologischen Subtyp. Im Allgemeinen lassen sich ein Brusttumor (68 %) und eine architektonische Unruhe (32 %) darstellen (137). Kalzifizierungen und radiäre Ausläufer (Spikulationen) fehlen. Daher werden diese Neoplasien oft fälschlicherweise als benigne Läsionen missinterpretiert (61,78). CT und MRT, welche etablierte Verfahren bei Sarkomen anderer Lokalisation sind, könnten als potentielle diagnostische Verfahren in der Evaluation von Patienten mit Brustsarkomen angewandt werden. Es wird zudem eine Baseline Bildgebung des Thorax empfohlen, da viele Weichteilsarkome der Brust in die Lungen und in den knöchernen Thorax metastasieren (136). Neue bildgebende Techniken wie die PET sind in der Diagnostik, in der Differenzierung von benignen Läsionen und dem Staging hilfreich (140). Hier sei noch erwähnt, dass neben diesen diagnostischen Modalitäten, die Anamnese und der klinische Verlauf, wie z.B. Symptombdauer, rapides Wachstum und Manifestationsalter, wichtige Hinweise liefern können (78).

Zur endgültigen Diagnose führt die Biopsieentnahme in Form von Exzision bzw. Inzisionsbiopsie, sowie die Core Cut (Stanz) Biopsie. Somit kann ausreichendes und repräsentatives Material für die histologische Diagnose und zur Bestimmung des

Differenzierungsgrades gewonnen werden. Mittel der Wahl ist die Core Cut Biopsie (86,136).

Die Diagnose und Gradebestimmung mit der FNA ist sowohl bei Sarkomen als auch phylloiden Tumoren erschwert und mit einer 23-44 %-igen Trefferquote eine limitierte diagnostische Methode (78,79,131). Progesteron und Östrogenrezeptoranalysen haben im Gegensatz zu Karzinomen bei phylloiden Tumoren keinen Stellenwert, da die Malignität von den mesenchymalen Zellen ausgeht (86). Die immunhistochemisch positive Reaktion der Stromazellen auf CD 117 korreliert mit dem Grad der Malignität in phylloiden Tumoren (94). Vimentin Positivität und KL 1 Negativität sind Indikatoren eines mesenchymalen Ursprungs der Tumorzellen (141). Die Flowzytometrie stimmt mit dem biologischen Tumorverhalten und der Klinik der Brustsarkome nicht überein. Erst der zuverlässige Ausschluss eines Primärtumors anderer Lokalisation rechtfertigt zur Annahme eines Mammasarkoms (142).

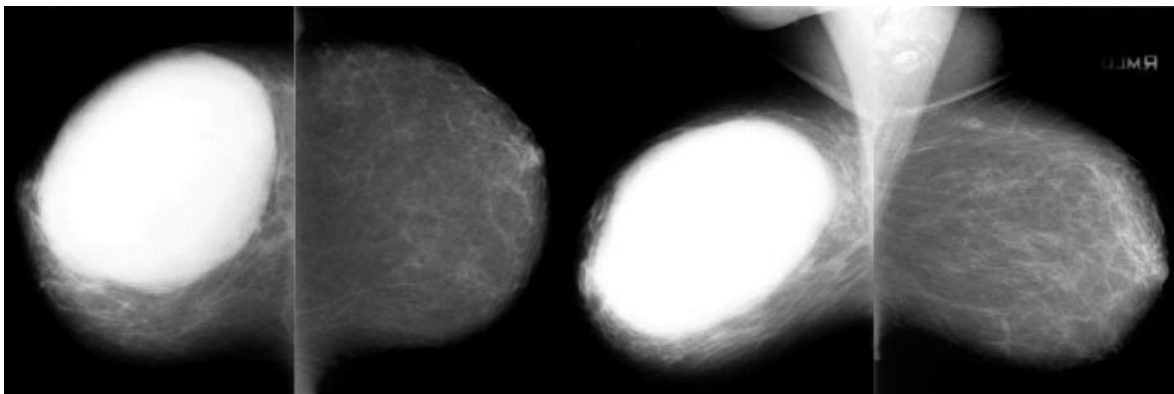


Abb. 11: Mammographie Bild einer 76 jährigen Patientin mit einem innerhalb von 6 Monaten sich neu entwickelten, gut palpablen Brusttumor. Zu sehen ist eine ca. 18 cm große, ovale und gut umschriebene Brustmasse mit hoher Signalintensität, die die ganze Brust belegt. Biopsie: PT low grade (143)

1.2.2.6 Prognosefaktoren und Überlebensraten

Prognosefaktoren, die das Outcome und die Überlebensraten der Patienten mit Weichteilsarkomen der Brust determinieren sind schwer zu evaluieren, was sich auch in den unterschiedlichen Ergebnissen diverser Studien teilweise widerspiegelt. Die Hauptursache hierfür liegt in der uneinheitlichen Nomenklatur, in der Klassifikation und in der geringen Fallzahl, die prospektive Untersuchungen und Analysen nicht möglich machen (104,136).

Es wurden in der Literatur unterschiedliche Prognosefaktoren vorgestellt und diskutiert. Hierzu gehören u.a. Tumorgrading (79,96–98,108,124,129,144), Tumorgröße

(78,95,98,99,122,125,129,131,133,144), infiltrierendes Wachstumsmuster (97,98,120), Ausmaß der initialen chirurgischen Resektion (104,123,126), Alter (122,145), Menopausenstatus (108), negative Resektionsränder (103,131,126,108), Mitoserate und zelluläre Atypie (97,98). Zudem spielt die lokale Tumorkontrolle eine wichtige Rolle für das Überleben und ist mit guter Prognose assoziiert (97,104,108,123), wobei das Ausmaß der primären chirurgischen Therapie, (Mastektomie vs. weite Lokalexzision) der R0-Resektion untergeordnet ist (108,121,125,128,131,135).

Unter diesen Faktoren sind Tumordifferenzierung (Grading) (121,125) und Tumorgöße (mit einem Cut Point von 5 cm) (95,125,133) konstant häufig in den Arbeiten erwähnt und als signifikante Parameter auf das Outcome erörtert worden. Diese und andere Studien konnten signifikante Ergebnisse des Tumorgrades und der Tumorgöße auf die Überlebensraten und Rezidiv- bzw. Metastasierungsraten zeigen. High grade Läsionen korrelieren mit einem niedrigeren DFS und Gesamtüberleben und weisen höhere Metastasierungsraten auf, wobei Lokalrezidive seltener als bei low grade Tumoren beobachtet werden (61,79,146). Die Tumorgöße unter 5 cm ist mit besseren DFS und Gesamtüberlebensraten assoziiert (125,146). Eine zunehmende Tumorgöße führt zu steigenden Lokalrezidivraten (78,95).

Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit Berichten über Sarkome anderer Lokalisation, wo ebenfalls Tumorgrade (147) und Tumorgöße (148) als prognostische Faktoren gelten. Das Rezidivrisiko unter den Brustsarkomen ist sehr hoch, mit einer zugleich schlechten Überlebensrate (122). Dennoch haben aber die Mammasarkome im Allgemeinen eine leicht günstigere Prognose, im Vergleich zu anderen Weichteilsarkomen und retroperitonealen Sarkomen (66). Grund dafür sind die relativ kleine durchschnittliche Tumorgöße (ca. 5 cm), die sehr geringe Lymphknotenbeteiligung, die Lokalisation in einem oberflächlichen Organ und der besseren Möglichkeit den Tumor mittels operativer Verfahren (z.B. Lokalexzision) zu entfernen. Unter den Subgruppen der Brustsarkome werden hohe Mortalitätsraten und ein schlechtes Outcome, insbesondere bei Angiosarkomen, beobachtet (108,120,128,129). Confavreux et al. berichten von einer 3-Jahres-DFS von 7 % bzw. einer 10-Jahres-DFS von 0 % und einer 23 %-igen Mortalitätsrate in der Gruppe der Angiosarkome (122). Wenige Autoren wiederum konnten signifikante Überlebensvorteile (DFS: median 62,8 Monate und Gesamtüberleben: median 228 Monate) in der Gruppe der Angiosarkome im Vergleich zu anderen histologischen Subtypen, wie dem Stromasarkom, dem Fibrosarkom und dem MFH, zeigen (125,144). Der Einschluss von Angiosarkomen in die Studien führt wegen des

aggressiven klinischen Verlaufs zu einer Verschlechterung der 10-Jahres-Überlebensraten von ca. 10 % (108,129). Die besten Prognosen weisen Studien mit inkludierten biphasischen phylloiden Tumoren die Grade I und II PT Gruppe mit einer 100 %-igen Überlebensrate auf (3 Jahres DFS 57 %) (120,122). Es zeigt sich ein identes klinisches Verhalten ohne statistisch relevanten Unterschied im Survival der Gruppe von primären Brustsarkomen und malignen phylloiden Tumoren Grade III mit einer Gesamtüberlebensrate von 57,6 % und 3 Jahres DFS-Rate von 45 % (96,122,129).

Insgesamt haben die Weichteilsarkome der Brust eine 5- Jahres Gesamtüberlebensrate (OS) von 48 % bis 67 %, die mit den Überlebensraten Sarkome anderer Lokalisationen im Einklang steht (79,95,96,121,125,127–129). Zwei Serien berichten von 5-Jahres-Überlebensraten von ca. 90 % bei Brustsarkomen (66,131). Die 5-Jahres-DFS liegt zwischen 39 % bis 68 % (79,95,121,122,125,127–129), wobei die meisten Rezidive sich innerhalb der ersten 15-17 Monate entwickeln (95,125,128). Eine Salvage-Therapie, entweder als Nachresektion oder Mastektomie, ist bei isolierten lokoregionären Rezidiven möglich (127). Die 5-Jahres DFS bzw. Gesamtüberlebensraten suggerieren, dass die meisten Patienten, die nach 5 Jahren noch am Leben sind, tumorfrei bleiben (149). Die 10 Jahres DFS-Raten ändern im Vergleich zuden 5 Jahres DFS-Raten sich nur minimal bzw. bleiben konstant (96,127,129), was somit zeigt, dass diejenigen Patienten, die nach 5 Jahren rezidivfrei geblieben sind, auch weiterhin mit einer hoher Wahrscheinlichkeit keine Rezidive entwickeln werden.

1.2.2.7 Therapie

1.2.2.7.1 Chirurgische Therapie

Die primäre Therapie der Brustsarkome ist die chirurgische Resektion. Obwohl die einfache Mastektomie ohne axilläre Dissektion, im Vergleich zur (weiten) Lokalexzision auf Grund der guten Lokalkontrolle und niedrigen Rezidivraten (8 % vs. 53 % bis 70 %) (66,97,99,103,104,120,123) als Goldstandard gilt, werden heute weitgehend unterschiedliche, auf den jeweiligen Pat. angepasste Formen der Lokaltherapie, von der weiten Lokalexzision bis hin zur radikalen Mastektomie empfohlen (122,149). Die patientenselektionierte chirurgische Resektion beschreibt eine Therapie, die die onkologischen und zugleich ästhetischen Aspekte (u.a. bessere kosmetische Ergebnisse der Mastektomie und anschließenden Rekonstruktion im Vergleich zur Tumorektomie) bei der Behandlung von Patienten mit Weichteilsarkomen der Brust mit einbezieht (136). Sie

sollte unter Berücksichtigung der Brust bzw. der Tumorgöße und dem Tumorgade, unter der Gewährleistung negativer Resektionsränder, geplant und durchgeführt werden (79,126,135). Die Einhaltung negativer Resektionsränder wurde von vielen Autoren als ein statistisch signifikanter Faktor für eine bessere Lokalkontrolle und höhere Überlebensraten diskutiert (103,122,128,131,135). Da radikale Operationen wie die Mastektomie, im Vergleich zur (weiten) Lokalexzision bei R0-Resektionen keinen statistisch sign. Überlebensvorteil bieten (79,121,125), zeichnet sich ein Trend zu brusterhaltenden Verfahren bei gut umschriebenen Tumoren unter 5 cm und low grade Sarkomen mit anschließender postop. Radiatio, ab (125,127). North et al. (126) empfehlen eine weite Lokalexzision von kleinen umschriebenen Läsionen mit 1-2 cm freien Resektionsrändern. Bei größeren Tumoren (> 5 cm), sowie high grade Neoplaisen sollte auf Grund onkologischer Überlegungen und besserer lokaler Tumorkontrolle mit negativem Resektionsrändern ein radikaleres Vorgehen in Form von neoadj. Chemo/Radiotherapie mit anschließender R0-Resektion bzw. einfacher Mastektomie mit adj. Radiatio angestrebt werden (125–127). Die einzige valide Indikation für eine subkutane Mastektomie ist das multizentrische Auftreten der Läsionen im Brustparenchym, was bei Sarkomen sehr selten vorkommt (150). Bei lokal aggressiven Tumoren mit Thoraxwandbeteiligung bzw. Infiltration der umliegenden Strukturen, wird ebenfalls die Mastektomie und die en-bloc Resektion der Thoraxwand empfohlen (126,127). Angiosarkome zeigen auf Grund ihres multizentrischen Auftretens und des diffusen Wachstums eine höhere Rezidivrate. Daher ist bei diesem Subtyp eine weite Lokalexzision mit freien Resektionsrändern von bis zu 3 cm bzw. die Mastektomie Mittel der Wahl. (79). Eine Lymphknotendissektion im Rahmen der chirurgischen Resektion ist wegen der seltenen Beteiligung der axillären Lymphknoten nicht indiziert (66,79,95,135) und nur bei Karzinosarkomen der Brust, wegen der relativ hohen Metastasierungsraten in die Axilla sowie bei Verdacht auf klinischen Befall berechtigt (121,124).

Da der Trend in Richtung brusterhaltender Therapien bei Mammaneoplasien geht, sollte stets das unterschiedliche klinische Verhalten der Sarkome gegenüber den weitaus häufigeren Karzinomen Aufmerksamkeit gewidmet werden (122,123).

Das Therapieschema der Brustsarkome entspricht dem der Sarkome anderer Lokalisation und ist gemäß den „clinical practice guidelines for soft tissue Sarcoma and Osteosarcoma“ ausgerichtet (122). Wie bei allen Weichteilsarkomen, ist ein multidisziplinäres Vorgehen an einem spezialisierten Zentrum mit der Kooperation von Onkologen, Strahlentherapeuten und Chirurgen notwendig (121,127) und wird sogar als ein prognostisch wichtiger Faktor

angesehen (151). Zwei Studien konnten negative Auswirkungen auf das Outcome bei chirurgisch vorbehandelten Patienten mit Brustsarkomen in nicht spezialisierten Zentren zeigen (66,152).

1.2.2.7.2 Adj. Therapie:

Durch die Seltenheit der Weichteilsarkome der Brust und der limitierten Erfahrung in ihrer Behandlung ist neben dem Ausmaß der chirurgischen Resektion der Stellenwert adj. Therapiemodalitäten nicht klar definiert. Uneinheitliche Radio- bzw. Chemotherapieplankonzepte in Studien haben in den meisten Fällen zu nicht aussagekräftigen und begrenzten Ergebnissen mit geringem therapeutischem Effekt geführt, was viele Autoren dazu bewogen hat, keine eindeutige Empfehlung diesbezüglich auszusprechen (66,79,97,103,126,133). Nichtsdestotrotz sollte wegen der tragenden Rolle der adj. Therapie bei Sarkomen anderer Lokalisation dieses Therapiespektrum im Rahmen des multimodalen Behandlungsschemas auch auf Weichteilsarkome der Brust übertragen werden.

Adj. Strahlentherapie ist bei großen Tumoren mit fragwürdiger bzw. knapper R0-Resektion, brusterhaltenden Verfahren und multizentrischen Tumoren mit invasivem Charakter (v.a. Angiosarkome) auf Grund der hohen Rezidivneigung indiziert (66,121,125). Mastektomie und anschließende adj. Radiatio haben in der Studie von Johnstone et al. (124) mit 10 Patienten zu einer 100 %-igen lokalen Tumorkontrolle geführt, wobei die Resektionsränder in 8 Fällen negativ waren. Dennoch verstarben drei Patienten an Metastasen. Andere Autoren haben ebenfalls die positive Auswirkung der adj. Radiatio auf die lokale Tumorkontrolle und DFS-Raten betont (125,145). Die Gesamtüberlebensraten werden dennoch in vielen Studien von der adj. Therapie nicht signifikant beeinflusst (120,125,127,152). Diese Ergebnisse können v.a. mit der Selektion von Patienten mit ohnehin infauster Prognose und fortgeschrittenem Tumorstadium für die adj. Therapie zusammenhängen (126,128). Mc Gowan et al. (121) aber konnte sign. Überlebensvorteile in der Gruppe von Patienten die eine Radiatio Dosis von > 48 Gy erhalten haben zeigen, die sich in einem 5-Jahres-CSS von 95 % äußerte. Die Rezidivraten und die lokale Tumorkontrolle konnten nicht verbessert werden, was mit den Ergebnissen anderer Gruppen im Einklang steht (108,122,128,152). Daher empfiehlt Mc Gowan et al. bei einer knappen Resektion die postoperative Radiatio der Brust und des Tumorbetts mit einer Dosis von 60 Gy. Die adjuvante Radiotherapie könnte daher besonders im Hinblick auf die

brusterhaltende Therapie mit positiven Resektionsrändern, und zur Lokalkontrolle bei high grade bzw. großen Tumoren ab 5 cm eine wichtige Rolle spielen (121,128,129).

Der Stellenwert der Chemotherapie in der Behandlung von Weichteilsarkomen bzw. Brustsarkomen ist z.Z. ungeklärt und offen. In der Studie von Gutman et al. (125) konnte mit der adj. Chemotherapie eine sign. Steigerung des DFS erzielt werden, wohingegen die Gesamtüberlebensraten sich nicht sign. verbesserten und lediglich nur ein positiver Trend hinsichtlich Survival zu sehen war. Bei anderen Autoren wie z.B. Bousquet et al. (108) zeigt die adj. Chemotherapie weder Vorteile in der Lokalkontrolle noch einen Benefit in den Gesamtüberlebensraten. Eine kollaborative Metaanalyse aus dem Jahre 1997 bestätigte ebenfalls den sign. positiven Effekt der adj. Chemotherapie mit Doxorubicin auf die DFS-Raten ohne nennenswerte Auswirkung auf das Gesamtüberleben (153).

Für lokal fortgeschrittene Sarkome mit einem Durchmesser über 5 cm ist auf Grund des systemischen Verhaltens ein aggressiveres Vorgehen notwendig. Neoadjuvante Chemotherapie sollte daher ab dieser Tumorgröße und mit dem Ziel eine bessere Operabilität mit negativen postoperativen Resektionsrändern zu erreichen, in Betracht gezogen werden (86,125) Obwohl die neoadj. Chemotherapie zum Downstaging der Extremitätensarkome angewandt wird (154), ist die Indikation bei Weichteilsarkomen der Brust auf Grund der geringen berichteten Ansprechraten zwischen 20 % und 40 % unter den Sarkomen fraglich (129). Es wird empfohlen, adj. Chemotherapie bei high grade oder großen (> 5 cm) Brustsarkomen – basierend auf den vergleichbaren Erfahrungen mit den Extremitätensarkomen – hauptsächlich im Rahmen klinischer Studien anzuwenden (108,129,155). Doxorubicin und/oder Ifosfamide sind die klassischen Chemotherapeutika, die in der initialen Behandlung von Sarkomen anderer Lokalisation und Weichteilsarkomen der Brust zum Einsatz kommen (156,157). Angiosarkome sind besonders sensitiv auf Taxane und liposomales Doxorubicin (158). Palliative Chemotherapie ist die Therapie der Wahl bei Metastasen um die Lebensqualität zu steigern (86,118).

Als ergänzendes Verfahren zu den oben genannten Therapien ist die Applikation von lokaler Hyperthermie im Management von lokal aggressiven, rezidivierenden und high risk Sarkomen der Brust diskutiert worden (149).

1.2.2.8 Differentialdiagnose:

Weichteiltumore der Brust sind stets eine Ausschlussdiagnose (134). Von den Spindelzellsarkomen sollten Fibromatose, metaplastisches Karzinom, malignes Myoepitheliom und mesenchymale Hyperproliferation im Cystosarkoma Phylloides unterschieden werden (75). Eine richtige Diagnosestellung ist sowohl für die Therapie als auch für die Prognose sehr wichtig. Adäquates Tumorsampling ist in der Identifikation epithelialer Komponenten eines CP oder metaplastischen Karzinom wegweisend. Die Fibromatose weist weniger Zellreichtum und Atypien auf und die Mitoserate überschreitet normalerweise nicht 0-1/10 HPF. Die Unterscheidung zwischen Spindelzellkarzinomen und malignen Myoepitheliomen von den Spindelzellsarkomen gelingt in ca. 80 bis 85 % der Fälle mit immunhistochemischen Untersuchungen auf das S-100 Protein, Zytokeratin und Myosin. Sarkome zeigen im Allgemeinen keine positive Reaktion auf Zytokeratin. Bei schwierigen Fällen wird zudem immer eine elektronenmikroskopische Untersuchung der Tumorzellenmorphologie zur Hilfe gezogen (75,134).

1.2.2.9 Untergruppen bzw. Entitäten der Brustsarkome

1.2.2.10 Liposarcom

Das Liposarkom gehört zu den seltensten malignen Tumoren der Brust und ist aus Lipoblasten aufgebaut (3,75). Es ist entweder die mesenchymale Komponente eines high grade phylloides Tumor (Cystosarcoma Phylloides) oder es entsteht primär aus dem mammären interlobulären Fettgewebe (66,159). Es kann auch eine Teilkomponente des metaplastischen Karzinoms der Brust sein. Sehr selten entstehen Liposarkome der Brust nach der Strahlentherapie eines Brustkarzinoms (160).

1.2.2.10.1 Makroskopie

Liposarkome sind scharf begrenzt bzw. kapsuliert mit einer Größe von 2 bis 4 cm. Ihre Durchschnittsgröße beträgt ca. 8 cm. Die Konsistenz variiert von hart bis weich und die Schnittfläche erscheint gelblich. Myxoide Areale sind ebenso auffindbar wie Hämorrhagien und Nekrosen. Ein infiltratives bzw. irreguläres Wachstum ist in ca. einem Drittel der Fälle berichtet worden (75,134).

1.2.2.10.2 Histologie

Die histologischen Eigenschaften entsprechen den Liposarkomen anderer Körperregionen; folgende Varianten werden dabei unterschieden (3,134):

- Pleomorph (ca. 16 %): Zellreicher Tumor mit zahlreichen Lipoblasten und Mitosen.
- Myxoid (ca. 48 %): Enthält eine myxoide Matrix mit einheitlichen Tumorzellen und charakteristischem Stroma. Eine geringe Anzahl von Lipoblasten ist immer vorhanden
- Hochdifferenziertes Liposarkom (ca. 24 %): Ausgereifte Lipozyten ohne Atypien und eine geringe Anzahl an Lipoblasten sind typische Eigenschaften.

1.2.2.10.3 Klinik

Das Patientenalter zum Zeitpunkt der Diagnose liegt zwischen 26 und 76 Jahren mit einem Durchschnittsalter von 49 Jahren (134). Das präsentierende Symptom ist ein langsam wachsender, von einigen Wochen bis zu mehreren Jahren existierender Brusttumor, der gelegentlich von Schmerz begleitet wird (75,159,161). Ein bilaterales Auftreten ist nur zweimal in der Literatur beschrieben worden (134). Obwohl in der Mehrheit Frauen betroffen sind, wurden auch Liposarkome bei Männern beobachtet (159,161).

In der klinischen Untersuchung sind diese Brusttumore hart und gut umschrieben. Hautveränderungen und Lymphknotenbeteiligungen kommen normalerweise nicht vor. Es existiert keine Relation zwischen Tumortyp, Größe und Alter zum Zeitpunkt der Diagnose (75,134).

1.2.2.10.4 Therapie und Prognose

Aufgrund der hohen Raten an irregulären bzw. infiltrativen Tumorgrenzen wird eine ausreichende Tumorexzision mit tumorfreien Resektionsrändern empfohlen (3,75). Follow-up Daten diverser Studien berichten, dass ca. 70 % der Patienten mit einem Liposarkom rezidivfrei geblieben und ca. 24 % auf Grund der systemischen Dissemination verstorben sind (159,161). Lokalrezidive entwickeln sich innerhalb von einem Jahr. Metastasen und Todesfälle treten innerhalb von zwei Jahren nach der Diagnosestellung auf und werden bei Patienten mit pleomorphen bzw. high grade Tumoren beobachtet. Die

Rolle der Chemotherapie ist aufgrund des seltenen Vorkommens diese Tumore noch unklar (75,134).

1.2.2.11 Leiomyosarkom

Das Leiomyosarkom ist ein äußerst seltener maligner Tumor der Brust mit einer Differenzierung aus glatten Muskelzellen. Diese Tumore entstehen aus den Blutgefäßen, glatten Muskelzellen des Nippel-Areolen-Komplexes oder aus den Myofibroblasten (3,134).

1.2.2.11.1 Makroskopie

Leiomyosarkome sind umschriebene Tumore mit einer weichen bis harten Konsistenz. Die Schnittfläche ist grau-weiß. Tumorareale mit Nekrosen und Hämorrhagien sind vorhanden (3,134).

1.2.2.11.2 Histologie

Die Tumorphistologie zeigt mehrere verflochtene Bündel von fusiformen glatten Muskelzellen (3). Häufig sind moderate bis schwere Atypien und bis zu durchschnittlich 18 Mitosen pro 10 HPF vorhanden. Begleitend treten fokale degenerative Prozesse und Lymphgefäßinfiltrationen auf (134). Tumore mit drei oder mehr Mitosen pro 10 HPF werden als Leiomyosarkome klassifiziert (162). Proliferative epitheliale Komponenten kommen nicht selten in der Tumorperipherie vor. Als Alternativdiagnose werden bei solchen histopathologischen Mustern metaplastische Karzinome und phylloide Tumore in Betracht gezogen (134).

In der Immunhistochemie reagieren die Tumorzellen positiv auf Actin und Desmin. Häufig besteht auch Positivität auf h-caldesmon und Myosin. Einige Leiomyosarkome sind die Teilkomponente eines metaplastischen Karzinoms mit identen histomorphologischen und immunhistochemischen Eigenschaften. Wenn ein metaplastisches Karzinom positiv auf myoepitheliale Marker wie z.B. p 63, CD 10 oder S100 Protein reagiert und zudem eine positive Reaktion auf Zytokeratine wie z.B. CK 5/6 oder CK 14 zeigt, sollte ein metaplastisches (sarkomatoid) Karzinom suspekt werden (3,75).

1.2.2.11.3 Klinik

Die meisten Patienten sind weiblich, aber Fälle von Leiomyosarkomen bei männlichen Patienten wurden ebenfalls berichtet (163,164). Sie werden normalerweise in der fünften Lebensdekade diagnostiziert und treten in einer Altersspanne zwischen 24 und 86 Jahren auf. Das präsentierende Symptom ist ein umschriebener und harter Brusttumor mit einer Durchschnittsgröße von ca. 4 cm. (1,5-9 cm). Als Begleitsymptome treten gelegentlich Schmerzen bzw. Druckschmerzhaftigkeit auf. Die Hauptprädispositionsstelle ist der Mamillen-Areolen-Komplex (134). Leiomyosarkome können sowohl oberflächlich als auch in der Brusttiefe lokalisiert sein (75). In der Mammographie zeigen sich diese Tumore als eine dichte, lobulierte Masse mit definierten Grenzen (134).

1.2.2.11.4 Therapie und Prognose

Die Therapie der Wahl ist ein radikales chirurgisches Vorgehen in Form einer totalen Mastektomie (134). Lokalrezidive wurden nach Tumorresektion als Initialtherapie beobachtet (165,166). Axilläre Lymphknotenmetastasen sind äußerst selten. In einer Serie von Studien starben ca. 25 % der Patienten mit einem Leiomyosarkom auf Grund von Metastasen (66,165). Es besteht keine Korrelation zwischen Tumoroutcome und der Mitoserate (134). Rezidive und Todesfälle treten auch nach einer langen Zeitspanne von 16 bis 20 Jahren nach der Diagnose auf (166).

1.2.2.12 Rhabdomyosarkom

Das Rhabdomyosarkom der Brust ist ein mesenchymaler Tumor, der aus unterschiedlich differenzierten quergestreifen Muskelzellen hervorgeht. Primär kommen diese Neoplasien sehr selten vor. Sie sind in den meisten Fällen Brustmetastasen anderer Sarkome, die mesenchymale Komponente eines CF oder ein Teil des metaplastischen Brustkarzinoms (3,134). In der Literatur werden nur einzelne Case Reports bzw. Fallserien über diesen äußerst seltenen Tumor beschrieben (75,134).

1.2.2.12.1 Makroskopie

Rhabdomyosarkome sind gut umschriebene weiche Tumore mit einigen nekrotischen Arealen in der Schnittfläche (3).

1.2.2.12.2 Histologie

Rhabdomyosarkome der Brust zeigen die gleichen histologischen Eigenschaften wie Rhabdomyosarkome anderer Körperregionen und werden in pleomorphe, alveoläre und embryonale Subtypen unterteilt, wobei die beiden letzteren bei jungen Patienten mit metastasierten Rhabdomyosarkomen vorkommen. Primäre Rhabdomyosarkome sind sehr zellreich mit atypischen, spindelförmigen bis ovalen Tumorzellen und hoher Mitoserate (3,75). Die Tumorzellen haben ein eosinophiles Zytoplasma und können gelegentlich bei starker Vergrößerung eine Querstreifung aufweisen. Rhabdomyblasten sind vereinzelt im Tumor verstreut, aber neigen dazu, sich an einigen Stellen zu konzentrieren. Sie enthalten eine charakteristische runde bzw. verknäulte fibrilläre Masse. In der Immunhistochemie zeigen die Zellen eine positive Reaktion auf Actin, Desmin, Myoglobin, MyoD1 und Myogenin (3,75,134).

1.2.2.12.3 Klinik

Rhabdomyosarkome treten üblicherweise bei Patienten unter 40 Jahren (11 bis 70 Jahren, Durchschnittsalter 24 Jahre) entweder als primäre Brustsarkome in ca. 18 % der Fälle oder als Brustmetastasen auf (75). In einer zusammengefassten Studie wurden sieben weibliche Patienten mit einem Rhabdomyosarkom untersucht (167). Das Manifestationsalter lag zwischen 13,6 und 16,9 Jahren mit einem Tumordurchmesser von 3 bis 21 cm. Sechs Tumore waren alveolär und ein Tumor embryonal. Drei Patienten sind wegen Metastasen gestorben und 4 waren tumorfrei. Brustmetastasen von Rhabdomyosarkomen anderer Körperregionen sind vom alveolären Subtyp (168). Primärlokalisationen des Tumors sind Extremitäten, Nasennebenhöhlen und der Stamm (167).

1.2.2.12.4 Therapie und Prognose

Es handelt sich um eine sehr aggressive Gruppe von Tumoren mit disseminierten Metastasen zum Zeitpunkt der Manifestation. Im Vordergrund stehen meist pulmonale

Metastasen. Die meisten Todesfälle treten innerhalb von einem Jahr nach der Diagnosstellung auf und sind unabhängig von der Therapiewahl. Adjuvante Chemotherapie verbessert nicht das Outcome (3,75).

1.2.2.13 Malignes fibröses Histiocytom

Das MFH ist ein maligner mesenchymaler Tumor, der aus einer unterschiedlichen Proportion von Fibroblasten, Myofibroblasten, Histiocyten-ähnlichen Zellen und undifferenzierten Zellen aufgebaut ist und sehr selten als primärer Brusttumor vorkommt (3,169). Die Tumorgruppe teilt viele histologische Merkmale mit dem Fibrosarkom, was eine Unterscheidung in vielen Fällen erschwert (134). Einige Institutionen haben daher diese beiden Tumorentitäten zusammengefasst (75). Das MFH kann auch als die mesenchymale Komponente eines high-grade phylloiden Tumor vorkommen (3,75).

1.2.2.13.1 Makroskopie

Diese Tumore haben ein fleischig bzw. mukoid imponierendes Aussehen und sind gelappt. Tumornekrosen, Hämorrhagien und Kalzifikationen sind seltene Bestandteile des MFH. Im Querschnitt ist der Tumor gräulich bis weiß gefärbt. Die Durchschnittsgröße beträgt ca. 7 cm mit umschriebenen und/oder unregelmäßigen Tumorrändern (3,75,134).

1.2.2.13.2 Histologie

Es werden verschiedene Subtypen unterschieden. Hierzu gehören u.a. das pleomorphe, das Riesenzell, das myxoide und das inflammatorische MFH (3,75). Eine klare Tumorzellarchitektur ist normalerweise nicht vorhanden wobei Zellbündel und Faszikel präsent sein können. Die meisten Tumore sind aus Spindelzellen aufgebaut und weisen zahlreiche Mitosen und Entzündungszellen auf (3,75). Storiforme Wachstumsmuster in den Arealen mit Spindelzellen sind beweisend und charakteristisch für die Diagnosestellung. Ebefalls ein häufiges histologisches Merkmal sind fokale vorkommende undifferenzierte "bizarre" Zellen mit eosinophilem Zytoplasma (3,75,134).

Die Immunhistochemie ist unspezifisch, zeigt oftmals keine klare Zelldifferenzierung und stellt somit die Existenz dieser Tumore in Frage (3,75). Dennoch können MFH positiv auf Lysozym, Alpha 1 Antitrypsin und Faktor VIII reagieren. Sie zeigen keine Reaktion auf

S100 Protein, CD 34 und CD45 (3,170). Auf Grund der Seltenheit dieser Tumore muss das metaplastische Karzinom als Differentialdiagnose in Betracht gezogen werden (3).

1.2.2.13.3 Klinik

Die Mehrheit der betroffenen Patienten ist weiblich, aber das MFH wurde auch bei Männern beschrieben (171). Das Initialsymptom ist eine Tumormasse ohne bevorzugte Lokalisation. Neben einem, in den meisten Fällen berichteten unilokulären Befall, sind auch multiple Tumore beobachtet worden. Tumorulzerationen werden ebenfalls in der Literatur beschrieben (172). Wie in einigen Quellen erwähnt, besteht eine Assoziation zwischen der Radiotherapie und der Entstehung von MFH nach einem Intervall von ca. 2 bis 7 Jahren (173,174). Das Patientenalter liegt zum Zeitpunkt der Diagnose zwischen 24 und 93 Jahren, mit einem Durchschnittsalter von 59 Jahren (134).

1.2.2.13.4 Therapie und Prognose

Die Therapie der Wahl ist die Tumorexzision mit ausreichend freien Resektionsrändern bzw. eine einfache Mastektomie und adj. Radiatio (67). Tatsächlich hängt die Wahl des chirurgischen Vorgehens von der klinischen Präsentation ab. Onkologische Aspekte, wie die vollständige Exzision und negative Resektionränder auf der einen Seite und das kosmetische Ergebnis auf der anderen Seite, spielen bei der Entscheidungsfindung eine gewichtige Rolle (134). Das MFH ist ein aggressiver Tumor mit einer hohen Lokalrezidiv- und Todesrate (175). Tumorassoziierte Todesfälle kamen in der Studie von Pollard et al. bei 9 von 11 Patienten mit MFH vor (123). Die häufigsten von Metastasen betroffenen Organe sind Lungen und Knochen (75). Die Expression von Ki-67 und dem Onkogen c-myc korrelieren mit dem Tumorgrading und den Überlebensraten (170).

1.2.2.14 Osteosarkom/Chondrosarkom

Dieser äußerst selten in der Brust vorkommende Tumor besteht aus Spindelzellen, die Osteoid- und/oder Knorpelgewebe zusammen mit Knorpelgewebe produzieren. Es handelt sich in den meisten berichteten Fällen um eine Variante von heterogenen CF oder um ein

metaplastisches Karzinom mit chondroider Differenzierung. Ein alleiniges Auftreten ist sehr rar (3,75,134).

1.2.2.14.1 Makroskopie

Es handelt sich um eine Gruppe von scharf umschriebenen und lobulierten Tumoren mit einer weichen bis harten Konsistenz. Bei der makroskopischen Untersuchung variiert die Schnittfläche in Abhängigkeit vom ossären Differenzierungsgrad zwischen weich und gelatinös bis zu fest oder hart. Tumornekrosen sind in größeren Läsionen vorhanden (3,75). Kalzifikationen können palpabel sein und fühlen sich grobkörnig an. Die Durchschnittsgröße beträgt ca. 10 cm (3,75,134).

1.2.2.14.2 Histologie

Chondrosarkome bzw. Osteosarkome haben ein fokal infiltratives Wachstum (3,75). Die überwiegende Hauptkomponente dieser Neoplasien ist ein high grade Spindelzellsarkom mit einer variablen Mitoserate (134). Die Tumorzellen sind spindelförmig bis oval und haben die Fähigkeit verschiedene Mengen an Osteoid- bzw. Knorpelgewebe (in ca. einem Drittel der Fälle) zu bilden (176). Chondroide Tumore sind weitaus seltener als Tumore mit ossärer Differenzierung, die zudem auch chondroide Komponenten enthalten können (177). Es werden fibroblastische (monomorphe Tumorzellen), osteoblastische (größere und polygonale Tumorzellen) und osteoklastische (multinukleäre osteoklastische Riesenzellen) Varianten unterschieden. In einigen Arealen wechseln sich Schichten von ossärem Gewebe mit Spindelzellen ab (3,75). Zu den wichtigsten Differenzialdiagnosen gehört u.a. die Myositis Ossifikans. Ein ausreichendes Tumorsampling ist neben anderen alternativen diagnostischen Verfahren, wie z.B. der Immunhistochemie (neg. epitheliale Marker) unabdingbar, um die weitaus häufigeren Tumorgruppen, wie z.B. den phylloiden Tumor oder das metaplastische Karzinom ausschließen zu können (3,75,134).

1.2.2.14.3 Klinik

Das präsentierende Symptom ist ein gut umschriebener, frei beweglicher und schnell wachsender Brusttumor (75,134). Weitere, u.a. selten vorkommende Symptome sind

tumorassoziierte Schmerzen und Warzeneinziehungen bzw. Ausfluss. Größere Tumore führen unter Umständen zu Hautulzerationen. Nur die Minderheit ist irregulär und multinodulär. Diese Läsion tritt in der Mehrheit der Fälle zwischen der zweiten und achten Lebensdekade auf, mit einem Durchschnittsalter von 55 Jahren (66,97,177). In der Mammographie zeigt sich das Bild einer dichten, scharf umrandeten Tumormasse mit Kalzifikationen, die oft als benigne Läsionen missinterpretiert werden. Im Ultraschall macht sich eine heterogene Echogenität mit anteriorem Halo Zeichen und posteriorer Signalverstärkung bemerkbar (75,178). Es wurden auch Fälle von Radiatio assoziierten Osteosarkomen der Thoraxwand berichtet (134). Erhöhte Mengen alkalischer Phosphatase im Blut bei einigen Patienten wurden ebenfalls beobachtet (179).

1.2.2.14.4 Therapie und Prognose

Diese Tumorgruppe hat ein sehr aggressives Verhalten mit einer 5 Jahres Überlebensrate von weniger als 40 %. Die meisten Tumore mit aggressivem Verhalten haben einen großen Durchmesser, ein infiltratives Wachstum und weisen Nekrosen auf (3,176). Nur eine kleine Patientengruppe, die mit einer Lokalexzision behandelt wurde, ist zwei bis drei Jahre nach der Therapie tumorfrei geblieben, wohingegen 67 % Lokalrezidive entwickelt haben (176). Bei den meisten Patienten mit einem Osteosarkom/Chondrosarkom war die Mastektomie die Therapie der Wahl (Rezidivrate 11 %). Generell wird bei großen und high grade Tumoren eine Mastektomie und bei kleineren und low grade Läsionen eine Lokalexzision empfohlen. Fibroblastische Osteosarkome haben ein besseres Outcome als andere Subtypen. Lungenmetastasen sind häufig, wohingegen axilläre Lymphknotenmetastasen selten vorkommen (3,75,134).

1.2.2.15 Angiosarkom

Angiosarkome sind maligne vaskuläre Neoplasien mit aggressivem klinischem Verlauf und in den meisten Fällen tödlichem Outcome. Sie gehören mit ca. 0,05 % zu den sehr seltenen primären Brusttumoren. Im Unterschied zu anderen Brustsarkomen kommen Angiosarkome als alleinige Neoplasien (in reiner Form) vor und sind fast nie Teilkomponente eines Cystosarkoma Phylloides. Charakteristisch sind das infiltrative und unregelmäßige Wachstum, das destruktive Verhalten sowie die Invasion in das lobuläre Stroma und mammäre Fettgewebe (3,75).

Angiosarkome werden in drei Gruppen unterteilt: 1) primäre (de novo) Angiosarkome, 2) Angiosarkome die nach radikaler Mastektomie mit nachfolgendem chronischem Lymphödem am ipsilateralen Arm entstehen (180), auch Stewart Treves Symptom genannt (117). Diese Gruppe von Angiosarkomen manifestiert sich in einem variablen Zeitraum von drei bis zehn Jahren nach der Mastektomie wegen eines Mammakarzinoms (3,75). 3) Radioatioassoziierte Angiosarkome. Sie bilden sich in der darüber liegenden Haut oder in der Brust selbst. Die meisten Angiosarkome dieser Gruppe sind niedrig differenziert und haben eine äußerst schlechte Überlebensrate (3,181,182). Mit der zunehmenden Anzahl an Patienten mit Mammakarzinom, die sich einer brusterhaltenden Operation bzw. Mastektomie unterziehen und eine adjuvante Strahlentherapie erhalten, steigt auch die Anzahl der Brustsarkome in dieser Patientengruppe. Das Spektrum der radiatioinduzierten Läsionen der Brust reicht von benignen vaskulären Malformationen bis hin zu malignen Angiosakomen (3).

Zu den wichtigsten Differentialdiagnosen der Angiosarkome gehören die scharf begrenzten Hämangiome und Angiomyolipome (75).

1.2.2.15.1 Makroskopie

Angiosarkome sind sehr große palpable und in den meisten Fällen auch sichtbare Tumore mit unscharfen und irregulären Rändern. Die Tumorgöße variiert von 1 bis 20 cm mit einer Durchschnittsgröße von 5 cm. Sie haben eine schwammartige Konsistenz. In der Schnittfläche sind neben zystischen und nekrotischen Arealen auch Hämorrhagien zu sehen. Die Tumormasse ist von kleinen Gefäßen umgeben. Obwohl Hautbeteiligungen regelmäßig vorkommen, ist von Tumorausläufern bis zur Pectoralisfaszie selten berichtet worden (3,75).

1.2.2.15.2 Histologie

Angiosarkome sind unscharf und irregulär begrenzte Tumore die das umgebende Fettgewebe und lobäre Parenchym infiltrieren. Diese Neoplasien bestehen aus unregelmäßig anastomosierenden Gefäßen, die von ein bis mehreren Reihen Endothel ausgekleidet sind. Papillen und solide Nester von spindelligen Endothezellen sind in einigen Tumorarealen in variabler Proportion sichtbar. Diese Zellen zeigen oftmals einen hyperchromatischen und vergrößerten Zellkern. Tumorstruktur, Atypien und die

Mitoserate sind abhängig vom Tumorgrading. Eine hohe Mitoserate, Hämorrhagien, Nekrosen und Spindelzellnester sind in high grade Angiosarkomen evident, wohingegen low grade Tumore nicht diese histologischen Muster aufweisen (3,75,134). Es sei noch erwähnt, dass selbst in high grade Angiosarkomen Areale mit benigner histologischer Struktur aufzufinden sind, was bei der Diagnosestellung ein ausreichendes Tumorsampling erfordert, um die Läsion in ihrer ganzen Ausbreitung erfassen zu können.

Angiosarkome sind östrogen- und progesteronrezeptornegativ. Neoplastische Endothezellen der low und intermediate Gruppe reagieren in der Immunhistochemie positiv auf CD 31, CD34 und Factor VIII (3,75).

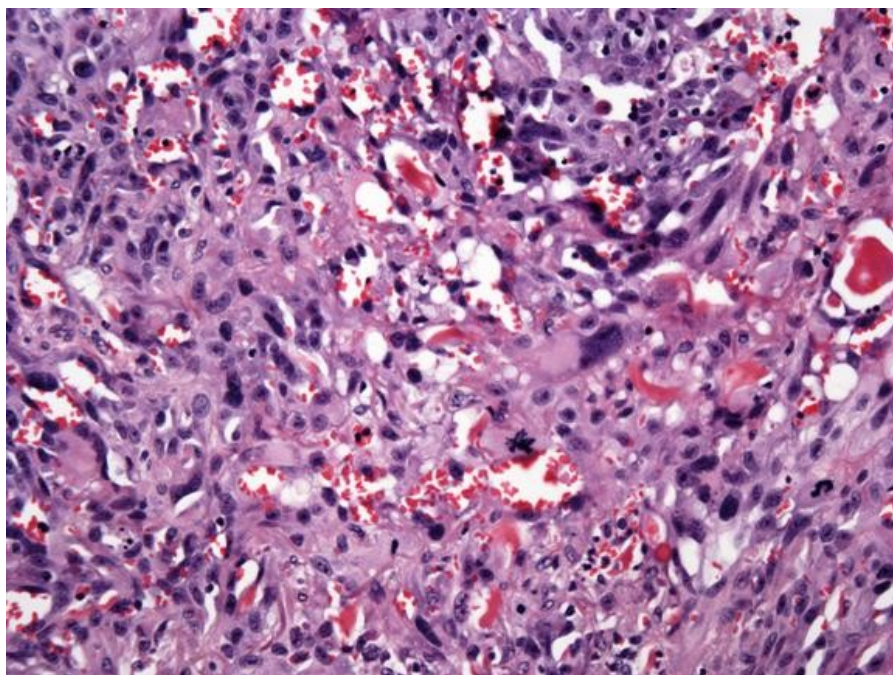


Abb. 12: Histologisches Bild eines high grade Angiosarkoms mit Proliferation von atypischen Epitheloid- bzw. Spindelzellen und geringer vaskulärer Differenzierung
Quelle: http://sarcomahelp.org/learning_center/angiosarcoma.html

1.2.2.15.3 Tumor Grading

Angiosarkom Gradingssysteme basieren auf histologischen Merkmalen wie z.B. nukleärer Atypie, Mitoserate und Anteil bzw. Proportion von soliden Spindelzellnestern (3). Das Grading wird als wichtiger Prognosefaktor diskutiert (183). Dementsprechend sind ca. ein Drittel der Angiosarkome hochdifferenziert und haben eine bessere Prognose (184) als die niedrigdifferenzierte Gruppe. Intermediäre Angiosarkome haben ein schlecht beurteilbares Verhalten in Bezug auf die Einteilungskriterien (75). Es werden drei Gruppen unterschieden (3,184):

- Low grade (hochdifferenziert, Grade I): In dieser Gruppe finden sich anastomosierende und in das umgebende Stroma infiltrierende vaskuläre Malformationen, die von hyperchromatischen Endothelzellen mit niedriger Mitoserate ausgekleidet sind. Ansammlungen von Spindelzellen sowie Nekrosen und Hämorrhagien fehlen.
- Intermediate grade (moderat differenziert, Grade II): Diese Tumore entsprechen zu ca. 75% dem histologischen Muster der low grade Gruppe. Dennoch sind solide Aggregate von Spindelzellen im ganzen Tumor diffus verteilt. In den Tumorzellnestern sind hohe Mitoseraten zu beobachten. Nekrosen und Hämorrhagien sind nicht vorhanden
- High grade (niedrig differenziert, Grade III): Tumore dieser Gruppe sind aus atypischen, vaskulären Anastomosen und zahlreichen Arealen solider Tumorzellnester mit nukleären Atypien und hoher Mitoserate aufgebaut. Neben Tumornekrosen sind auch Blutungen auffindbar.

1.2.2.15.4 Klinik

Angiosarkome präsentieren sich als indolente, oftmals rapid wachsende Brustmasse. Bei ungefähr 12 % der Frauen zeigt sich eine diffuse Brustvergrößerung. Die darüberliegende Haut ist bläulich/rötlich verfärbt und reflektiert die Hämorrhagien und den hypervaskulären Status wieder (siehe Abb.13) (75,134). Weitere Begleitsymptome wie z.B. Warzeneinziehungen- bzw. Ausfluss und axilläre Lymphknotenbeteiligung sind trotz der Tumorgroße sehr selten. Zum Zeitpunkt der Diagnose sind fast alle Altersklassen vertreten bzw. betroffen. Das Durchschnittsalter beträgt ca. 49 Jahre (185). Patienten mit strahlentherapieassoziierten Angiosarkomen sind älter als Patienten mit primären Formen. Die Altersspanne liegt hier zwischen 40 und 80 Jahren (75).

Neben der klinischen Untersuchung ist die Mammographie ein weiteres diagnostisches Mittel. Hier zeigt das Bild einen unscharf definierten und lobulierten Tumor. Es fehlen Spikulationen und selten sind Mikrokalzifikationen zu beobachten. Ca. 33 % der Läsionen können nicht im Mammogramm detektiert werden (186). In der Sonographie sind sowohl hypoechogene als auch hyperechogene Areale innerhalb einer soliden und lobulierten Brustmasse evaluierbar (187). MRT Bilder in der T2-Gewichtung zeigen eine rasche Signalverstärkung, auf Grund der durchbluteten vaskulären Strukturen (186). Die FNA ist

inadequat und oft unpräzise in der Diagnose von Angiosarkomen und verzögert somit die Therapie (188). Da Patienten mit einem Angiosarkom auf der kontralateralen Seite ebenfalls durch direkte Tumorausbreitung bzw. Metastasierung Angiosarkome entwickeln können, sollte stets während Diagnose und Follow-up die kontralaterale Brust mit Hilfe bildgebender Verfahren evaluiert werden (134).



Abb. 13: Klinisches Bild einer Patientin mit fortgeschrittenem Angiosarkom der Brust
Quelle: http://sarcomahelp.org/learning_center/angiosarcoma.html

1.2.2.15.5 Therapie und Prognose

Der wichtigste prognostische Parameter ist die Tumor Differenzierung (183,189) (Tumor Grading). Tumorgöße und Dauer der Symptome vor der Diagnostikstellung haben keinen signifikanten Einfluss auf die Rezidiv- und Überlebensraten (134,183,190). Tumore aus der low grade Gruppe haben eine relativ gute Überlebensprognose, wohingegen fast alle Typ III high grade Läsionen Rezidive entwickeln und die Patienten innerhalb von 5 Jahren versterben (183,185,191). Die krankheitsfreie 5 Jahres Überlebensrate in der low grade Gruppe beträgt 75 %, in der Gruppe grade II 70 % und der high grade Gruppe 15 % (183). Obwohl low grade Angiosarkome eine gute Prognose haben, ist von Lokalrezidiven bzw. Metastasen auch in dieser Gruppe berichtet worden (183,191). Rezidive von primären low grade Läsionen können sich zu intermediate bzw. high grade Tumoren entwickeln. Die Gruppe der intermediate Angiosarkome verhalten sich klinisch relativ ident zu den low

grade Sarkomen. Die Prognose der strahlentherapieassoziierten Angiosarkome ist ebenfalls vom Grad der Tumordifferenzierung abhängig (75,134).

Tumormetastasen befallen am häufigsten Lungen, Leber, Haut, Knochen und die kontralaterale Brust (75,134). Axilläre Lymphknotenmetastasen kommen äußerst selten vor. Die Metastasen entsprechen entweder der histologischen Differenzierung des primären Angiosarkoms oder sind niedriger differenziert. Todesfälle werden durch die disseminierte Tumorstreuung verursacht (75).

Die kurative Therapie der Angiosarkome besteht in der frühzeitigen und kompletten chirurgischen Exzision, Methode der Wahl ist die einfache Mastektomie (75,134,183). Ein radikaleres Vorgehen ist nur bei klinischer Lymphknotenbeteiligung bzw. Infiltration der Faszie sinnvoll um adäquate Resektionsränder zu gewährleisten. Die Rolle adjuvante Chemotherapie im multimodalen therapeutischen Konzept ist noch unklar (75,134). Einige Autoren berichten, dass u.a. Actinomycin das Rezidivrisiko verringert und die Überlebenschancen erhöht (191). wohingegen andere Berichte keine signifikanten Ergebnisse in Bezug auf die Prognose liefern (192). Präoperative Chemotherapie mit Ifosfamide, Vincristine und Dactinomycin führte zur Reduktion der Tumorgöße in einem Fall (193) und könnte daher zur Verbesserung der Operabilität verabreicht werden. Die adjuvante Chemotherapie bei Patienten mit high grade Angiosarkomen sollte auf Grund der niedrigen Überlebensraten, als Therapie in Betracht gezogen werden (134).

1.2.2.16 Andere Sarkome

1.2.2.16.1 Fibrosarkom

Hierbei handelt es sich um eine Gruppe von Tumoren, die aus elongierten, in Bündeln und Faszikeln organisierten Spindelzellen aufgebaut sind. Diese charakteristische histologische Struktur wird auch „herringbone pattern“ genannt. Einige Fibrosarkome entsprechen in ihrem Wachstum und ihrer fibroblastischen Proliferation nicht diesem Muster. Sarkome mit storiformem Wachstumsmuster werden als malignes fibröses Histiocytom klassifiziert (134). Auf Grund von nicht eindeutig einzuordnenden histologischen Strukturen, ist die Einteilung in diese beiden Gruppen nicht immer einfach. In einer durchgeführten Studie (194) waren die meisten Fibrosarkome hoch differenziert und die MFH niedrig differenziert. Die Lokalrezidivrate unter den low grade Sarkomen in dieser Studie beträgt

60 %, da die meisten Fibrosarkome nur durch die alleinige Lokalexzision behandelt wurden (194).

Bei der Tumor Lokalexzision sollte auf die Resektionsränder geachtet werden. Im Falle einer non-insano Resektion kommen weitere therapeutische Schritte, wie z.B. Nachresektion, Mastektomie oder Radiotherapie in Frage. Die einfache Mastektomie wird v.a. bei high grade Fibrosarkomen empfohlen (134).

1.2.2.16.2 Spindelzellsarkom (Not other specified NOS)

Das Spindelzellsarkom ist ein sehr seltener sarkomatöser Tumor der Brust, der aus Bündeln von Spindelzellen besteht, die nicht weiter mesenchymal differenziert sind. Daher ist es nicht möglich den Tumor basierend auf histologischen bzw. immunhistochemischen Methoden zu subklassifizieren. Trotz der scharfen Begrenzung sind irreguläre und invasive Tumorausläufer in das umgebende Gewebe häufig. Es besteht keine Assoziation zu malignen epithelialen Zellen (3). Die Immunhistochemie ist positiv auf CD 10, myoepithelialen Markern (CD29, SM actin, etc.) und EGFR und veranlasst zur Annahme, dass diese Entität eine Sarkomvariante mit myoepithelialen Eigenschaften ist (195). Metaplastische Karzinome und phylloide Tumore sollten durch ausreichende Probeentnahmen und immunhistochemischen Untersuchungen ausgeschlossen werden (3).

1.2.2.16.3 Schwannom

Sarkome die von peripheren Nerven oder perineuralen Fibroblasten ausgehen werden als maligne Schwannome klassifiziert (130). Schwannome stellen einen Tumor der Schwann'schen Zellen oder Nervenscheidenzellen dar, der am häufigsten im Bereich der unteren und oberen Extremitäten, Stamm und Kopfregeion auftritt (196). Schwannome der Brust sind sehr seltene Tumore mit nur einigen berichteten Case Reports in der Literatur (197,198). Bei Patienten mit Morbus Recklinghausen und multiplen Neurofibromen können diese Läsionen in der Brust gehäuft auftreten (198,199). Eine genetische Veranlagerung als auch Strahlenexposition werden als Ursache für die Entwicklung von malignen Schwannomen diskutiert (130,199,200). In einem an unserer Klinik (Universitätsklinikum Graz) behandelten Patienten mit malignem Schwannom der Brust und des Nervus ulnaris konnte der Zusammenhang mit einem Morbus Recklinghausen nicht ausgeschlossen werden. Der klinische Verlauf ist durch die hohe Tendenz zur

Lokalrezivbildung in ca. 58 % charakterisiert. Metatsasen treten vor allem in Lungen, Leber und Knochen auf (199). Die Therapie der Wahl ist die radikale Exzision des Tumors. Die definitive Diagnose ist nur nach chirurgischer Resektion möglich (134). Besonders im Hinblick auf die hohen Lokalrezidiv- bzw. Metastasierungsraten ist die adj. Radio-und Chemotherpie eine Behandlungsoption (199).

2 Material und Methoden

Im Rahmen dieser Diplomarbeit wurde an der Klinik für Allgemeinchirurgie am Universitätsklinikum Graz eine retrospektive Single-Center-Studie über das Outcome der behandelten Patienten mit einem Brustsarkom aus den letzten 33 Jahren (1977-2010) durchgeführt. Von allen in dieser Zeitspanne behandelten Patienten mit einem Brusttumor, entfielen dreizehn auf ein Weichteilsarkom der Brust.

Es wurden retrospektiv die klinischen bzw. pathologischen Daten der mit primären Weichteiltumoren der Brust behandelten Patienten an der Klinischen Abteilung für Allgemeinchirurgie systematisch erhoben und sorgfältig erfasst. Das Patientenkollektiv und seine histopathologischen Charakteristika wurden durch das IT-Team, unter Berücksichtigung der Suchbegriffe „Tumore“, „Maligne“ und „Sarcoma“ bzw. Sarkoma in einer Exel 2007® Arbeitsmappe bereitgestellt. Anschließend wurden mit Hilfe des Krankenhausinternen Dokumentationssystems Medocs®, Patientenakten aufgesucht und evaluiert. Diejenigen Datensätze, die nicht im Medocs® gespeichert waren, wurden teilweise im Zentralen Archiv bzw. im Tumorregister wiedergefunden. Folgende Daten waren zugänglich: Patientenalter, Geschlecht, Begleiterkrankungen, Menopausenstatus, bekannte benigne Mammatumore, Lokalisation und Größe des Brusttumors, diagnostische Berichte der Palpation, Mammographie, Sonographie, Fein-Nadel-Punktionszytologie, Tumorklassifikation für Weichteiltumore nach WHO 2002 (201), Datum und Art der chirurgischen Behandlung, Lymphknotenstatus (positiv, negativ), Datum der Lokalrezidive bzw. Metastasen, neoadjuvante/adjuvante Therapie und der aktuelle Patientenstatus. Die histopathologische Resektionsrandbestimmung wurde in allen Fällen durchgeführt. Die Feststellung von Metastasen erfolgte mittels folgender bildgebender Verfahren: Thoraxröntgen, Knochenszintigraphie und Abdomensonographie. Diese Untersuchungen wurden nicht routinemäßig bei allen Patienten durchgeführt. Bei unklarer Diagnose erfolgte eine Neubefundung der pathologischen Proben durch einen auf Weichteiltumore spezialisierten Pathologen. Patienten mit sekundär metastatischen Tumorabsiedelungen in der Brust, Karzinosarkomen, Dermatofibrosarkoma protuberans, Lymphangiosarkomen, sowie benigne Weichteiltumore der Brust wurden wegen ihrer speziellen Histogenese, ihres klinischen Verlaufs, der speziellen Therapie und des unterschiedlichen prognostischen Verhaltens nicht inkludiert. Somit haben 6 Patienten nicht den Einschlusskriterien entsprochen und mussten aus dieser Untersuchung ausgeschlossen werden.

Aufgrund der unterschiedlichen Pathogenese und um dem biologischen Tumorverhalten Rechnung zu tragen, wurden zur besseren Vergleichbarkeit der Weichteiltumore der Brust die Patienten in zwei Gruppen (Gruppe A und Gruppe B) unterteilt. Patienten mit einem PT wurden der Gruppe A und Patienten mit einem Brustsarkom der Gruppe B zugeordnet. Pathologische Aspekte wie die Tumorhistologie- und Differenzierung, Tumorgröße, Wachstumsmuster etc. wurden in den beiden Gruppen ebenso berücksichtigt, wie die Auswahl der initialen chirurgischen Therapie und die Resektionsränder. Das Tumorstaging erfolgte nach der AJCC Kriterien (Version 7) (132). Chirurgische Proben mit mehr als 3 cm Rand vom normalen Gewebe wurden als radikal, Abstände von 1-3 cm als weit und ein Abstand kleiner als 1 cm zum Resektionsrand als knapp betrachtet.

Regelmäßige Nachsorgeuntersuchungen wurden zu den jeweiligen Ambulanzterminen mittels klinischer Untersuchung, Bildgebung und Labordiagnostik durchgeführt. Der aktuelle Patientenstatus wurde im November 2011 erhoben. Das mediane Follow-up lag bei 45 Monaten (15 bis 178 Monate), wobei es für verstorbene Patienten 28 Monate (15-74 Monate) und für lebende und tumorfreie Patienten 91 Monate (19-178 Monate) betrug. Nach Akquirierung der Datensätze erfolgte anschließend bei unklarem bzw. nicht aus der Krankenakte und den Ambulanzkontrollen evaluierbarem Patientenstatus, ein genau strukturiertes telefonisches Follow-up. Dieses beinhaltete den gesundheitlichen Zustand der restlichen in die Studie eingeschlossenen Patienten nach deren Zustimmung zur Teilnahme. Es wurde zusätzlich auch mit den betreuenden Hausärzten Rücksprache gehalten, wenn dies erforderlich war. Hierzu wurde das positive Votum der Ethikkommission an der Medizinischen Universität Graz eingeholt.

Die Follow-up Daten der Patienten wurden somit erfasst und untersucht. Es erfolgte in der Länge des zu untersuchenden Zeitraums eine Subgruppenanalyse in Relation zum chirurgisch onkologischen Vorgehen. Analysiert wurden im speziellen die 3-bzw. 5-Jahres-Gesamtüberlebens- und DFS-Raten (Lokalrezidiv- bzw. Metastasierungsraten) im Zusammenhang mit der ausgewählten chirurgischen bzw. adj. Therapie, den Resektionsrändern und den morphologischen Eigenschaften, wie z.B. Tumorhistologie, Grade und Tumordurchmesser als potentiell prognostisch wichtige Parameter. Die statistische Auswertung der Daten wurde mit Hilfe des SPSS® Programms (Version 17) durchgeführt. Die Überlebens- und DFS Kurven wurden mit der Kaplan-Meier Methode berechnet und mittels Log-Rank-Test verglichen. Die Auswertung der prognostischen Parameter auf das Gesamt- bzw. rezidivfreie Überleben wurde mittels deskriptiver Statistik ermittelt. Für die statistische Analyse wurden zusätzlich Kreuztabellen angelegt. Aufgrund

der geringen Fallanzahl wurden keine Cox-Regression-Analysen durchgeführt. P-Werte $< 0,05$ wurden als statistisch signifikant festgelegt. Wir haben zudem Häufigkeit, histologische Subtypen und klinischen Verlauf bzw. Manifestation der primären Weichteiltumore der Brust erfasst. Weitere wichtige Nebenzielparameter waren operative Komplikationen, diagnostische Modalitäten inklusive der bildgebenden Verfahren und evtl. begünstigende Risiko- bzw. Entstehungsfaktoren.

3 Ergebnisse – Resultate

3.1 Klinisch- pathologische Manifestation

3.1.1 Gruppe A (Phyllodes Tumor)

3.1.1.1 Klinik

Gruppe A umfasst fünf weibliche Patienten im Alter von 50 bis 77 Jahren (Durchschnittsalter 66,2). Die Follow-up Daten waren zwischen 31 und 178 Monaten vorhanden. Das präsentierende klinische Symptom bei allen Patienten war ein palpabler Brusttumor. Bei zwei Pat. wurde die massive Größenzunahme eines präexistenten Knotens innerhalb von zwei Monaten bzw. einem Jahr beobachtet, sodass die Läsion sogar die ganze bzw. 2/3 der Brust eingenommen hat. Die durchschnittliche Dauer der Symptome betrug bis zum Zeitpunkt der Intervention ein Jahr. Die Läsionen wurden als gut verschieblich gegen die Unterlage beschrieben. In einem Fall fand sich eine parazentral eingezogene Mamille. Ein Patient klagte über lokalen Druckschmerz am Rippenbogen. Multilokuläres bzw. multinoduläres Auftreten wurde ebenfalls bei einem Patienten beobachtet. Bei demselben Patienten war anamnestisch ein Meningeom paramedian rechts bekannt. Klinisch vergrößerte Lymphknoten kamen bei einem Patienten vor.

Dreimal waren die linke Brust und zweimal die rechte Brust betroffen. Die Tumorgöße reichte von 3 bis cm, wobei die Durchschnittsgröße bei 6,3 cm lag (initiales Tu. DM > 5 cm in 80 % der Fälle, Tu. DM < 5 cm in 20 %). Kein Tumor war kleiner als 2 cm im Durchmesser.

Tab. A 1: Klinische Angaben der Patienten in Gruppe A

Geschlecht	Anzahl
weiblich	5
männlich	0
Alter	
50-59	1
60-69	2
>69	2
Tumorgröße in cm	
0-<2	0
2-<5	1
≥5	4
Lokalisation	
rechte Brust	2
linke Brust	3

3.1.1.2 Bildgebung

Die mammographischen und sonographischen Bilder der Pat. wurden soweit vorhanden evaluiert. Bei zwei Patienten hat sich im Rahmen der Verlaufskontrollen eine schnelle bzw. massive Größenzunahme einer bereits bekannten Läsion in der Brust, innerhalb von einem Jahr darstellen lassen. Es wurden keine malignitätsverdächtigen Mikroverkalkungen bzw. sternförmige Veränderungen (Spikulae) beobachtet. In einem Fall hat die präoperativ durchgeführte Bildgebung ein großes, schnell wachsendes Fibroadenom vermuten lassen, was sich jedoch in der Histologie als ein intermediäres PT herausstellte. Postoperativ war häufig eine traumatische und narbige Strukturunruhe mit Involutionstraumen in der Mammographie zu sehen.

Insgesamt war das präoperative Bild mit einmal BIRADS 4 und zweimal BIRADS 2 beschrieben worden. In der mammographischen Verlaufskontrolle zeigte sich dreimal BIRADS 2 bzw. einmal BIRADS 3. Die Läsion mit BIRADS 3 wurde in den Nachfolgeuntersuchungen auf BIRADS 2 rückgestuft.

Die MR-Mammographie war in einem Fall geprägt vom Bild einer teils zystischen, teils hypervaskularisierten Läsion mit KM Aufnahme in der Frühphase. Es bestand auch die Möglichkeit die Weichteilinfiltrationstiefe bzw. die Tumorausdehnung festzustellen. Bei einem Patient war in der MR-Mammographie ein multinoduläres/lokuläres PT Rezidiv darstellbar, das jedoch in der primär durchgeführten Mammographie mit BIRADS 2

beschrieben worden war und sich in der Sonographie als zwei kleine FA darstellte. Die histologische Aufarbeitung ergab ein high grade PT.

In der Sonographie zeigten sich die PT in zwei Fällen als echoarm, allseits scharf begrenzt, mit dorsalem Schallschatten und echoreichem Randsaum. Knollige bzw. lobulierte Veränderungen innerhalb der Läsion wurden ebenfalls beschrieben. Als Differentialdiagnose kam ein Fibroadenom in Betracht. FA konnten ebenfalls gut mittels Sonographie detektiert werden (in drei Fällen). Die Differenzierung zwischen eingebluteten Zysten und soliden Läsionen war mittels Sonographie möglich.

3.1.1.3 Histologie

Die initiale Histologie umfasste ein low grade, zwei intermediate und zwei high grade PT. Das low grade PT zeigte im Zuge der neuerlichen Rezidivbildung eine maligne Transformation in ein high grade PT. Von den insgesamt 4 Tumoren mit einem DM \geq 5 cm waren initial zwei maligne, und jeweils ein Tumor mit benigner und intermediärer Differenzierung. Das Durchschnittsalter der Patienten mit malignem PT betrug 72 Jahre, und bei Patienten mit intermediärer bzw. benigner Dignität 62,3 Jahre.

Tab. A 2: Tumorhistologie (zu Beginn der Therapie)

Histologie	Anzahl der Fälle
PT low grade	1
PT intermediate grade	2
PT high Grade	2

Die histologischen Proben von Tumoren mit maligner Differenzierung zeigten trotz einer makroskopisch glatten Begrenzung und Vorhandensein einer Tumorkapsel größtenteils mikroinvasive Tumorausläufer bzw. Herde. Zelltypen, hyperchromatische Kerne, irregulär infiltratives Wachstum und eine hohe Mitoserate (bis 16 Mitosen pro HPF). Nekrosen und Hämorrhagien wurden bei allen Patienten mit high grade PT beobachtet. Rezidive kamen bei drei Patienten mit ausschließlich mesenchymaler Komponente ohne epitheliale Strukturen vor.

3.1.1.4 Diagnostik

Die Diagnose wurde wie in Tabelle A3 beschrieben gestellt;

Bei Pat.2 zeigte sich – zusätzlich zur Histologie – in der Abklatsch-Zytologie ein biphasischer Tumor (PT). Die initiale High-Speed-Stanzbiopsie bei Pat. 3 mit dem Bild eines mesenchymalen Tumors unklarer Dignität, in der anschließenden TE mit Schnellschnitt aber zeigte sich ein PT ohne Malignitätszeichen, die Paraffinuntersuchung jedoch ergab einen PT intermediärer Dignität. Bei Pat.4 wurde in der Stanzbiopsie (Gefrierschnittuntersuchung) zunächst ein invasiv lobuläres Adenokarzinom. diagnostiziert, in der Paraffinuntersuchung erfolgte die Verifizierung eines PT mit intermediärer Differenzierung. Die Paraffinprobe von Pat.5 stellte einen malignen PT mit überwiegender Stromakomponente dar wobei zuvor im Schnellschnitt eine klare Differenzierung des mesenchymalen Tumors nicht möglich war.

Somit konnte bei den meisten Patienten in der Schnellschnittuntersuchung und bei allen Patienten in der endgültigen Paraffinuntersuchung die Diagnose gestellt werden. Im intraoperativen Schnellschnitt war bei zwei Patienten die Dignität bzw. Differenzierung nicht klar feststellbar.

Tab. A 3: definitive Diagnostik

Pat.1	Exzision, Schnellschnitt
Pat.2	Exzision, Schnellschnitt
Pat.3	Exzision, Schnellschnitt/Paraffin
Pat.4	Exzision, Schnellschnitt
Pat.5	PE , Schnellschnitt/Paraffin

3.1.2 Gruppe B (Sarkom)

3.1.2.1 Klinik

Von den acht Patienten in Gruppe B waren zwei männlich und sechs weiblich. Das Follow-up reichte von 15 bis 93 Monaten (lebende Patienten 19-92 Monate, verstorbene Patienten 15-91 Monate). Das Durchschnittsalter der Gruppe betrug 50,8 Jahre (25-75 Jahre), wobei zwei weibliche Patienten mit jeweils malignem Schwannom und Liposarkom unter 30 Jahren waren (beide 25 Jahre).

Alle Patienten präsentierten sich mit einem palpablen Brusttumor. Davon hatten sechs Patienten von einem innerhalb einer kurzen Zeitspanne neu aufgetretenen und schnell wachsenden Tumor berichtet. Insgesamt betrug die Dauer der Symptome bis zur Diagnose bzw. Intervention nicht länger als 6 Monate (im Einzelfall zwischen einer Woche und sechs Monaten).

Weitere klinische Symptome waren: Der Tumor wurde als gut umschrieben und allseits gut gegen die Unterlage verschieblich charakterisiert. Einmal wurde der Tumor palpatorisch als prall angegeben. Lokale nicht kontrollierbare Tumorulzeration und Blutung kamen ebenfalls bei einem Patienten mit niedrig differenzierten Leiomyosarkom im Endstadium vor. In der Gruppe der Angiosarkome (n=3) wurde im Tumorareal die Haut als livide und induriert beschrieben, mit teleangiektatischer Gefäßzeichnung. Eine dieser Pat. wurde bereits in einem peripheren Versorgungszentrum operiert. In einem Fall war der Knoten druckdolent. Klinisch suspekta axilläre Lymphknoten wurden einmal beobachtet. Als Nebenerkrankungen waren u.a. Gynäkomastie, Angiomyolipom der Niere, Mb. Bechterew und KHK bekannt. Der Patient mit malignen Schwannom wurde bereits zweimal (12 und 18 Monate vor der initialen Sarkomtherapie) wegen eines Schwannoms des N. ulnaris am rechten Unterarm, behandelt. Ein Zusammenhang zwischen der Tumorentwicklung in der Brust und Mb. Recklinghausen konnte nicht ausgeschlossen werden. Der Pat. verstarb aufgrund multipler Lungen- und Pleurametastasen, sowie Pleuritis karzinomatosa 17 Monate nach der Diagnosestellung und Therapie. Alle Pat. mit Angiosarkomen hatten ein früheres ipsilaterales Brustkarzinom und wurden mit BET und Radiatio behandelt. Das Angiosarkom ist 86, 89 und 101 Monate nach der initialen brusterhaltenden Mammakarzinomtherapie entstanden.

Die Tumorlokalisation war in 5 Fällen die linke und bei drei Patienten die rechte Brust. Die Tumorgröße reichte von 0,9 bis 6 cm im DM. (Durchschnittsgröße: 3,1 cm)

Tab. B 1: Klinische Daten und initiale chirurgische Therapie

Geschlecht	Anzahl
weiblich	6
männlich	2
Alter	
<40	2
40-49	1
50-59	2
60-69	2
>69	1

Tumorgroße in cm	
0-<2	2
2-<5	4
≥5	2
Lokalisation	
rechte Brust	3
linke Brust	5
initiale Therapie	
Tumorektomie (TE)	5
Mastektomie	3
<i>einfach</i>	2
<i>mod. radikal</i>	1

3.1.2.2 Bildgebung

In der Mammographie bzw. MR-Mammographie wurden die Läsionen oftmals als scharf begrenzt, makrolobuliert und KM-aufnehmend charakterisiert. Mikrokalzifizierungen kamen nicht vor. Insgesamt ist das Ergebnis der präoperativen Mammographie in vier Fällen mit BIRADS 4 ausgefallen. Einmal wurde jeweils BIRADS 1 bzw. 2 angegeben. Postoperativ und während der Follow-up Periode wurden Mammographiekontrollen mit jeweils zweimal BIRADS 1 und BIRADS 2 durchgeführt. Bei der Diagnostik oberflächlich gelegener Tumoren mittels Mammographie waren zweimal die Läsionen nicht darstellbar. In der Sonographie wurden keine unscharfen Begrenzungen beschrieben. Das Bild zeigte, wenn auch nicht regelmäßig, eine zentrale retrotumoröse Schallverstärkung. Insgesamt aber war die sonographische Darstellung inhomogen, mit teils hypoehogenen und teils hyperehogenen Arealen. Charakteristische Kriterien der Diagnostik sarkomatöser Tumore der Brust mittels Sonographie und Mammographie waren schwer zu evaluieren. Bildgebende Verfahren wie die PET-CT sowie die MR-Mammographie wurden in 3 Fällen ebenfalls angewandt. Sie ermöglichten die Darstellung kleiner, schwer detektierbarer Tumore sowie die Beurteilung über das Ausmaß der Infiltration, das Wachstumsmuster, und die Gefäßverteilung.

3.1.2.3 Histologie

Die Histologie der Weichteilsarkome inkludierte ein Liposarkom (n=1), ein malignes Schwannom (n=1), zwei Leiomyosarkome (n=2) (beide Fälle waren männlich), ein

Stromasarkom (NOS) (n=1) und drei Angiosarkome (n=3). Die drei Angiosarkome waren durch eine Radiatio und ein chronisches Lymphödem bedingt (Steward Treves Syndrom). Alle acht Tumore waren high grade Sarkome. Es fand sich keine benigne bzw. intermediäre Dignität in dieser Patientengruppe. (siehe Tabelle B 2)

Tab. B 2: histologische Tumorverteilung

Histologie	Anzahl der Fälle
Liposarkom	1 (12,5 %)
Leiomyosarkom	2 (25 %)
Malignes Schwannom	1 (12,5 %)
Angiosarkom	3 (37,5 %)
Stroma Sarkom (NOS)	1 (12,5 %)
Gesamt	8 (100 %)

Drei Tumore (37,5 %) waren multifokal (ein Leiomyosarkom, zwei Angiosarkome). Vier Tumore (50 %) zeigten ein infiltrativ bzw. diffuses Wachstum ins umgebende Parenchym (2 Leiomyosarkome, 2 Angiosarkome). Bei einem Leiomyosarkom und einem Stromasarkom wurden Tumornekrosen beobachtet. Hämorrhagien kamen bei einem Leiomyosarkom vor. Die Mitoserate wurde bei einem Leiomyosarkom und einem Stromasarkom mit jeweils 34 bzw. 20 Mitosen pro HPF angegeben.

Ein Patient verstarb an einem multifokal exulzerierten sowie infiltrativ und unregelmäßig wachsenden Leiomyosarkom mit Hämorrhagien. Ein malignes Schwannom führte zum Tod eines weiteren Patienten. Von den drei Patienten mit einem Angiosarkom verstarb lediglich ein Patient. Bei diesem Patienten wuchs das Angiosarkom multifokal und infiltrierte diffus ins Gewebe. Von den drei Patienten mit multifokalem Tumorwachstum verstarben zwei (66 %). Ein infiltrierendes Wachstumsmuster führte ebenfalls in zwei von drei Fällen (66 %) zum Tod.

3.1.2.4 Diagnostik

Die Diagnose erfolgte in fünf Fällen mittels Stanzbiopsien, einmal mit diagnostischer PE sowie einmal war die Diagnose mittels Tumorektomie möglich. In einem weiteren Fall wurde initial eine FNA Untersuchung durchgeführt. Die FNA-Zytologie zeigte einen atypischen mesenchymalen Tumor. In der anschließenden TE mit Paraffinuntersuchung erfolgte die diagnostische Sicherung des malignen Schwannoms. Bei allen Stanzbiopsien wurden sarkomatös differenzierte bzw. maligne Tumore diagnostiziert.

Immunhistochemische Untersuchungen wurden zusätzlich durchgeführt, um die genaue Tumorentität zu bestimmen. Somit konnte ebenfalls eine epitheliale Komponente bei allen Sarkomen ausgeschlossen werden.

Tab. B 3: Zusammenfassung der immunhistochemischen Untersuchungen

Tumorentität	Immunhistochemische Marker
Liposarkom	Vimentin +, S100 Protein +, CD34+, Aktin+, Zytokeratin -
Leiomyosarkom	SMA +, S100 Protein -, Zytokeratin-
Angiosarkom	CD 31 +, CD 34+, FVIII +
Stroma Sarkom (NOS)	Vimentin +, fokal SMA +
malignes Schwannom	S-100 Protein +, Vimentin +, Zytokeratin und Desmin AK -

3.2 Therapie

3.2.1 Chirurgische Therapie und die Resektionsränder

3.2.1.1 Gruppe A (Phyllodes Tumor)

Die lokale Exzision des Tumors wurde dreimal mittels Tumorektomie durchgeführt. Ein Patient mit 8,5 cm großem Tumor und Verdacht auf ein invasiv lobuläres Karzinom wurde initial mittels mod. rad. Mastektomie behandelt. Ein weiterer Patient wurde nach initialer Diagnosesicherung durch eine chirurgische Probeexzision in einer Zweitoperation mastektomiert. Somit ergibt sich folgende Konstellation der Initialtherapien wie in der Tabelle A4 beschrieben ist.

Tab. A 4: Initiale chirurgische Therapie (n=5)

Initiale chirurgische Therapie	Anzahl
Tumorektomie	3
Mastektomie	2
<i>einfache Mastektomie</i>	0
<i>mod. rad. Mastektomie</i>	2

Die Resektionsränder waren dreimal (n=3) non-insano nach initialer TE (n=2) bzw. modifiziert radikalen Mastektomie (n=1). In zwei Fällen waren die Resektionsränder nach der chirurgischen Initialtherapie (mRM bzw. TE) insano, in beiden Fällen knapp (1 bzw. 2 mm). In der Gruppe der initialen R1-Resektionen (n=3) wurde in einem Fall R0 durch eine nachfolgende Mastektomie bzw. in einem weiteren Fall durch die Nachresektion erreicht. Bei einem Patienten konnte trotz durchgeführter modifiziert rad. Mastektomie nach Patey keine R0-Resektion erreicht werden. Ursächlich dafür war die Infiltration des M. pectoralis major an mehreren Stellen. Dieser Patient erhielt eine adjuvante Radiotherapie. Bei einem Patienten, der mittels TE behandelt wurde, wurde zusätzlich der Sentinallymphknoten mitreseziert. In zwei weiteren Fällen wurde eine axilläre Dissektion zusätzlich zur Mastektomie durchgeführt. In allen drei Fällen waren die Lymphknoten tumorfrei.

3.2.1.2 Gruppe B (Sarkom)

Die Initialtherapie wurde zweimal mit einfacher Mastektomie durchgeführt (davon einmal mit zusätzlicher SLNB). Weiters erfolgte in einem Fall die mod. rad. Mastektomie zusätzlich mit partieller Resektion des M. pectoralis major und axillärer Dissektion. Als weitere initiale chirurgische Therapien wurden fünf Tumorexzisionen (davon jeweils einmal mit axill. Dissektion bzw. SLNB) durchgeführt.

Von den drei Mastektomien wurde jeweils eine als knappe und eine als weite Resektion durchgeführt. Bei einer weiteren Mastektomie konnte nach primärer R1-Resektion durch zweimalige Nachresektion lediglich ein R0-Status mit knappen Resektionsrändern erreicht werden. Von den Tumorektomien wurden zwei mit knappen Resektionsrändern und drei als R1-Resektion durchgeführt. Die drei initialen R1-Tumorektomien konnten durch anschließender Nachresektion bzw. Mastektomie R0 reseziert werden. Auch in einem der zwei Fälle mit knapper R0-Resektion wurde der Resektionsrand durch nochmalige Nachresektion erweitert. (siehe Tabellen B 4 und 5)

Tab. B 4: Resektionsrandanalyse (primärer Resektionsrand)

Resektionsrand	Anzahl
prim. R1 (durch NR R0)	4
knappe Resektion	2
weite Resektion	1
knapp (+ NR)	1

Tab. B 5: Nachresektionen

primärer Resektionsrand	Anzahl	R0 durch ME	R0 durch NR*	NR
R1	4	1	3	-
knapp	3	-	-	1
weit	1	-	-	-

*in zwei Fällen (jeweils einmal initiale ME bzw. TE) R0 durch zweimalige Nachresektion

In der Gruppe B haben drei Patienten nach initialer TE im Rahmen der Rezidivbehandlung eine Salvage-Mastektomie erhalten. Diese Mastektomien nach lokalen Rezidiven konnten zweimal als weit und einmal als knapp durchgeführt werden.

Desweiteren mussten nach drei erfolgten Mastektomien (eine Salvage-Mastektomie und zwei initiale Mastektomien mit jeweils knappen Resektionsrändern) aufgrund von Lokalrezidiven insgesamt acht Tumorexzisionen bzw. Nachresektionen durchgeführt werden. Es gelang dadurch wiederum eine R0-Resektion und damit eine lokale Tumorkontrolle zu erreichen.

Zweimal wurde im Rahmen der Mastektomie eine Rekonstruktion mittels eines TRAM-Flaps durchgeführt.

Die folgenden Tabellen B 6 und 7 verdeutlichen die Relation zwischen Tumorgröße bzw. Tumorhistologie zur initialen chirurgischen Resektion.

Tab. B 6: Relation der initialen chirurgischen Therapie zur Tumorgröße

Tumorgröße in cm	Tumorektomie (TE)	Mastektomie
0-<2	1	1
2-<5	4	0
≥5	0	2
Total	5	3

Tab. B 7: Tumorhistologie und initiale chirurgische Therapie

Histologie	TE	Mastektomie	Total
Liposarkom	0	1	1
Leiomyosarkom	1	1	2
malignes Schwannom	1	0	1
Angiosarkom	2	1	3
Stroma Sarkom (NOS)	1	0	1
Total	5	3	8

Die Resektionsränder waren somit in allen Proben nach der Initialtherapie bzw. nach den Nachresektionen negativ. Bei einem Patienten war die Resektion weit, bei drei Patienten knapp und bei vier Patienten konnte durch die Nachoperationen eine R0-Resektion erreicht werden. Brusterhaltendes initiales Vorgehen wurde bei zwei Patienten als knapp und bei drei Patienten nach der Nachresektion mit R0 durchgeführt.

3.2.2 Adjuvante Therapie

3.2.2.1 Gruppe A (Phylloides Tumor)

Bei zwei Patienten wurde adj RTX administriert, einmal nach Tumorektomie mit knappen Resektionsrändern (high grade PT, DM 6,5cm), und einmal nach modifiziert rad. Mastektomie mit befallenem Resektionsrand (high grade PT, DM 4 cm). Der erste Patient entwickelte ein Lokalrezidiv und in späterer Folge Metastasen. Auch beim zweiten Patienten zeigten sich trotz guter lokaler Tumorkontrolle Lungenmetastasen. Somit zeigten alle zwei Patienten trotz adj. Therapie neuerliche Rezidive bzw. Metastasen ($p=0,136$). Bei den drei Patienten, die keine adj. Therapie erhalten haben, wurden in einem Fall Metastasen beobachtet (33,3%). Das mittlere rezidivfreie Überleben in der Gruppe mit adj. Therapie betrug 24,5 Monate und in der Gruppe ohne adj. Therapie 131,2 Monate ($p=0,39$). Ein Patient hat eine palliative Chemotherapie mit Epirubicin erhalten. Dieser Patient verstarb aufgrund multipler metastatischer Tumorabsiedlungen.

3.2.2.2 Gruppe B (Sarkome)

Fünf Patienten haben im Laufe der Behandlung eine adj. Therapie erhalten; drei Patienten eine adj. RTX (ein Patient jedoch mit zwei adj. Radiotherapien), und zwei Patienten eine kombinierte RTX und CTX. Insgesamt wurde 6-mal eine adj. RTX mit 60 Gy nach der jeweiligen chirurgischen Resektion eingeleitet. Alle Operationsgebiete waren vor der Bestrahlung tumorfrei. Es haben sich lokalreg. Rezidive bei zwei Patienten nach adj. RTX entwickelt. Bei einem Patienten kamen insgesamt 3-mal Rezidive vor. Nach der dritten Rezidivresektion und der zweiten adj. RTX war dieser bis zur letzten Kontrolluntersuchung rezidivfrei. Der zweite Patient verstarb durch multiple Metastasen und unkontrollierbarer lokaler Tumorexulzeration. Ein weiterer Patient wurde wegen Verdacht auf ein Lokalrezidiv und eines suspekten Rundherdes in der Lunge bestrahlt. Dieser Rundherd stellte sich jedoch im weiteren Verlauf als benigne dar. Er ist bis zum letzten Follow-up tumorfrei geblieben.

Zwei Patienten erhielten eine kombinierte RTX und CTX Therapie. Nach mehrfachen Tumorresektionen und anschließender Mastektomie mit adj. CTX (6 Zyklen Doxorubicin) wegen eines Angiosarkoms, hat ein Patient nach neuerlicher Rezidivresektion eine adj. RTX erhalten. Bis zum letzten Follow-up war dieser Patient rezidiv- und tumorfrei. Ein weiterer Patient in dieser Gruppe verstarb nach lokoregionärer Rezidivbildung und auf Grund progredienter radiogen bedingter Pleuraergüsse und Lebermetastasen.

Ein Patient mit einem Liposarkom sowie ein Patient mit einem Angiosarkom haben nach der chirurgischen Resektion keine adj. Therapie erhalten und sind bis zum letzten Follow-up tumorfrei geblieben. Der Patient mit malignem Schwannom entwickelte trotz erweiterter R0-Resektion ohne adj. Therapie Lungen- und Pleurametastasen.

Die neoadj. CTX wurde insgesamt bei zwei Pat. zur besseren Operabilität und Gewährleistung negativer Resektionsränder, sowie zur lokalen Tumorkontrolle durchgeführt. In einem der beiden Fälle, war dennoch wegen des fortgeschrittenen Lokalrezidivs, keine Resektion möglich. Beim zweiten Pat. mit neoadj. CTX nach initialer TE mit befallenen Resektionsrändern konnte eine anschließende R0-Mastektomie durchgeführt werden. Zweimal wurde eine palliative CTX mit Gemcitabin bzw. Ifosfamid gegeben. Tabelle B 8 zeigt den Einfluss der adj. Therapie auf das DFS und OS, verglichen zu jenen Patienten, die keine adj. Therapie bekommen haben.

Tab. B 8: Effekt der adj. Therapie auf das Gesamt-und rezidivfreie Überleben

Adj. Therapie	DFS (%)	Gesamtüberleben (%)
Keine adj. Therapie	2/3 (66,7%)	2/3(66,7%)
CTX oder RTX oder beide	1/5 (20%)	3/5(60%)
Gesamt	2/8(25 %)	5/8 (62,5%)

Aus der Tabelle geht hervor, dass durch die Gabe von adj. Chemo-und Radiotherapie die Prognose nicht verbessert werden konnte. Das DFS in dieser Gruppe lag bei 20% und fällt damit sogar schlechter aus als in der Gruppe ohne adj. Therapie ($p=0,67$). Dies lässt sich am ehesten durch eine Negativselektion der Patienten in der Radio-Chemotherapie-Gruppe erklären.

Durch die zusätzliche Behandlung mit adj. RTX bzw. CTX ist nur ein Patient rezidivfrei geblieben. In der Gruppe der ohne adj. Therapie behandelten Patienten, wurde bei zwei Patienten Tumorfreiheit erzielt. Während sich die DFS-Raten beider Gruppen unterscheiden, waren nach dem letzten Follow-up von den drei Patienten, die keine adj. Therapie erhalten hatten, zwei am Leben (OS 66 %) und in der Gruppe der Patienten mit einer adj. Therapie drei von fünf (60 %) ($p=0,85$).

Abb.14 soll das rezidivfreie Überleben der Patienten mit bzw. ohne adj. Therapie in beiden Gruppen darstellen.

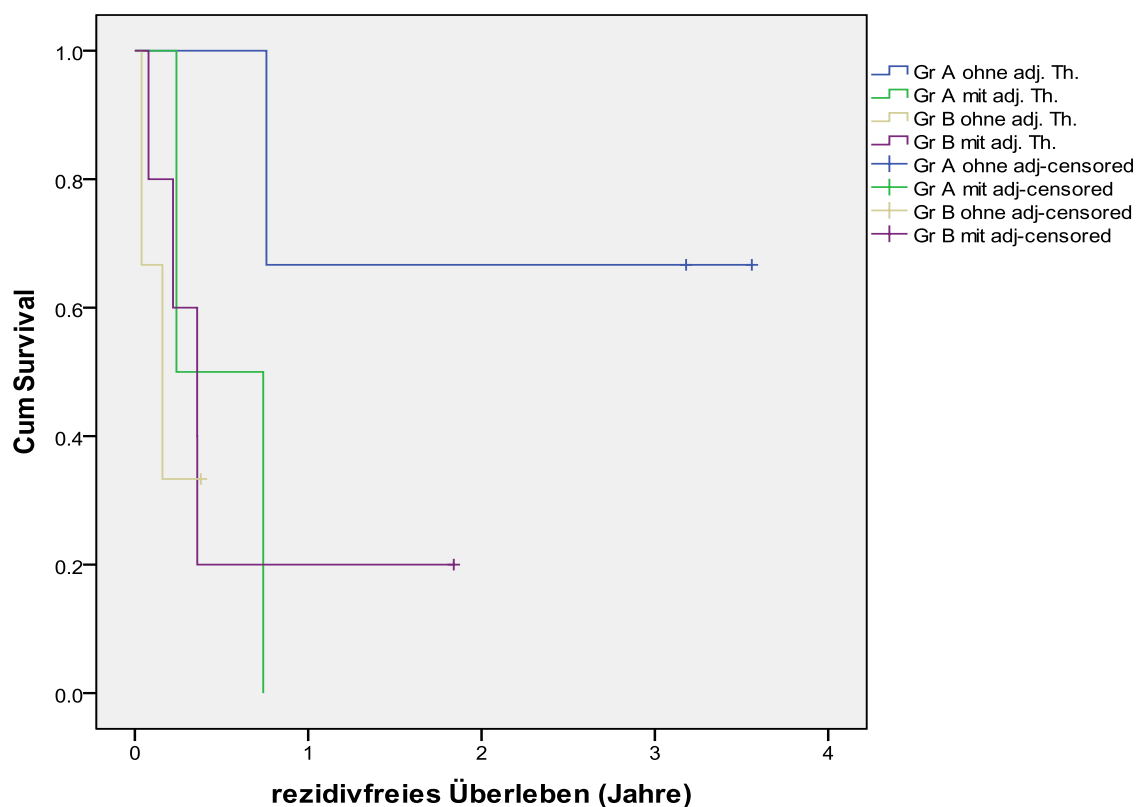


Abb. 14: DFS-Raten mit bzw. ohne adj. Therapie

3.3 Follow- up, Outcome und Überlebensraten

3.3.1 Gruppe A (Phyllodes Tumor)

Lokalrezidive kamen in einem Zeitraum von 11 bis 36 Monaten vor, insgesamt aber zweimal bei einem Patienten. Lokoreg. Rezidive traten beim low grade PT mit Multilokalität und knapper R0-Resektion (DM 6,5 cm) sowie erneut beim gleichen maligne entdifferenzierten Tumor zum high grade PT nach Tumorektomie mit ebenfalls knappen Resektionsrändern auf.

Metastasen wurden in einem Zeitraum zwischen 12 und 72 Monaten beobachtet. High grade PT haben insgesamt bei allen 3 Pat. Metastasen entwickelt (Lunge n=2, ossär n=2, Leber n=2, Pleura n=1, mediastinale Lymphknoten n= 1, Hirn n=1)

Der maligne entartete PT (Tumordurchmesser 6,5 cm) entwickelte 61 Monate nach der initial durchgeführten Tumorektomie mit knappen Resektionsrändern Lungen und

Knochenmetastasen, trotz zweimaliger R0-Rezidivresektion, allerdings mit knappem Resektionsrand, einmal als Tumorexzision und einmal in Form der einfachen Mastektomie. Der Patient verstarb 74 Monate nach der Diagnosestellung an seinem Grundleiden.

Bei einem weiteren Patienten (high grade PT, Größe 9 cm) wurde eine non-insano Tumorektomie und anschließend eine Mastektomie mit freien Resektionsrändern durchgeführt. Dennoch entwickelten sich ossäre bzw. mediastinale Metastasen 36 Monate nach der Initialtherapie. Der dritte Patient mit high grade PT (DM 5 cm) wurde mastektomiert nachdem der Tumor mittels diagnostischer PE verifiziert wurde. Die Resektionsrandanalyse ergab die Infiltration des M. pectoralis mit befallenen Resektionsrändern woraufhin eine adj. RTX eingeleitet wurde. Nach 12 Monaten wurden im Thoraxröntgen bilaterale Lungenmetastasen entdeckt.

Tabelle A 5 verdeutlicht noch einmal die Relation zwischen dem Tumorgrade und der lokalen Rezidiv- bzw. Metastasierungsrate; ein initialer low grade PT (n=1) führte zum Lokalrezidiv und zeigte eine maligne Transformation im Zuge der Rezidivierung. Alle Patienten mit high grade PT (n=3) entwickelten Metastasen bzw. Lokalrezidive (100 %). Patienten mit intermediär differenzierten PT (n=2) zeigten weder Lokalrezidive noch Metastasen (p=0,025).

Tab. A 5: Beziehung zwischen Tumorgrade und Rezidivrate

Grade	Anzahl Fälle	Lokalrezidiv	Metastasen	Lokalrez. u. Metastasen
low	1	1	0	0
intermediate	2	0	0	0
high	2 (+1*)	0	2	1*

1*: maligne transformiertes low grade PT

Beide Patienten mit intermediate PT (Tumordurchmesser 3,5 cm bzw. 8 cm) sind nach der Tumorektomie mit Nachresektion bzw. mod. rad. Mastektomie (jeweils R0-Resektion) lokalrezidiv- bzw. tumorfrei geblieben.

Trotz zweimaliger knapper R0-Rezidivresektion (jeweils einmal TE und ME) nach initialer R0-Tumorektomie (mit knappem Resektionsrändern) haben sich bei einem Patienten dennoch Lokalrezidive bzw. Metastasen entwickelt. Bei einem weiteren Patienten mit einfacher Mastektomie (R0) nach non-insano Tumorresektion (Tumor DM 9 cm) haben sich trotz lokoreg. Rezidivfreiheit Fernmetastasen gebildet. Ein weiterer Patient zeigte nach initialer mod. rad. Mastektomie mit befallenen Resektionsrändern pulmonale Metastasen.

Tabelle A 6 soll das Auftreten von Rezidiven/Metastasen im Zusammenhang zur initialen Therapie darstellen; nach einer von zwei (50 %) initial durchgeführten Mastektomien haben sich Metastasen entwickelt. Die Metastasen kamen beim high grade PT vor. Eine von drei Tumorexzision (33,3 %) führte zur Lokalrezidivbildung. Metastasen wurden ebenfalls zweimal nach der TE (66,6 %) beobachtet. Insgesamt konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Initialtherapie und dem Auftreten von Rezidiven/Metastasen festgestellt werden.

Tab. A 6: Relation zwischen initialer chirurgischer Therapie und Rezidiv-/Metastasierungsrate

Therapie	Anzahl der Fälle	Pat. mit Lokalrezidiv	Anzahl der Lokalrez.	Metastasen
Tumorektomie	3	1	2	2
Mastektomie	2	0	0	1

Die drei Tumorektomien wurden jeweils einmal bei einem high, intermediate bzw. low grade PT durchgeführt. Das benigne PT wurde im Zuge der Rezivierung maligne. Der Patient mit dem malignen PT entwickelte Metastasen wohingegen der Patient mit dem intermediate grade PT bis zur letzten Kontrolluntersuchung tumorfrei geblieben ist. In drei Fällen wurden nach den insgesamt vier durchgeführten Mastektomien (Primärtherapie bzw. Zweitoperation und Rezidivresektion) sekundäre Tumorabsiedlungen beobachtet.

Die folgende Resektionsrandanalyse (Tabelle A7) soll die Relation zwischen den postoperativen Resektionsrändern (mit bzw. ohne Möglichkeit einer Nachresektion) und der Rezidiv- und Metastasierungsrate verdeutlichen. Postoperativ positive Resektionsränder ohne Nachresektion (n=1) resultierten in Metastasen. Von den insgesamt 2 durchgeführten (n=2) initialen R1-Resektionen mit R0-Nachresektion wurden in einem Fall (50 %) Metastasen beobachtet. Ein Patient mit knappen Resektionsrand (n=1) entwickelte weder Rezidive noch Metastasen. Ein weiterer Patient mit initial knappen tumorfreien Resektionsrändern entwickelte ein Lokalrezidiv. Dennoch kam es beim gleichen Patienten trotz zweimaliger Rezidivresektion mit ebenfalls knappen Resektionsrändern erneut zur Rezidiv- bzw. Metastasenbildung. Alle Rezidive bzw. Metastasen kamen bei high grade PT bzw. low grade PT vor.

Tab. A 7: Resektionsrandanalyse in Relation zur Rezidiv-u. Metastasierungsrate

Resektionsrand	Anzahl Patienten	Pat. mit LR	Anzahl LR	Pat. mit Metastasen
R1 ohne Möglichkeit NR	1	0	0	1
Prim. R1 durch Zweit OP R0	2	0	0	1
knapp	2	1	2	1

Insgesamt sind 3 von 5 Patienten innerhalb von 31 bis 74 Monaten verstorben (31, 45 und 74 Monate). Diese Patienten hatten allesamt ein high grade PT mit Metastasen. Das Alter der verstorbenen Patienten lag über 67 Jahren (Durchschnitt: 73,3 Jahre) und liegt somit deutlich über dem Schnitt der gesamten Gruppe (66,2 Jahre).

Die Todesrate bei den intermediären PT liegt bei 0 %, wohingegen die high grade PT eine 100 %-ige Todesrate aufweisen. Die 1-,3- bzw. 5-Jahres-Gesamtüberlebensraten (OS) sind jeweils 100, 80 und 60 % (1-,3- bzw. 5-Jahres-OS PT intermediate grade 100 %, 1-,3- bzw. 5-Jahres-OS PT high grade 100, 67 und 33 % mit $p=0,063$). Die 1-, 3- bzw. 5-Jahres-DFS-Rate liegt bei 100, 80 und 40 % (1-,3- bzw. 5-Jahres- DFS intermediate PT 100 %, 1-,3- und 5-Jahres-DFS high grade PT jeweils 100, 67 und 0 % mit $p=0,063$).

Das Outcome in Relation zu den morphologischen Parametern und der Initialtherapie sind in Tabelle A 8 zusammengefasst.

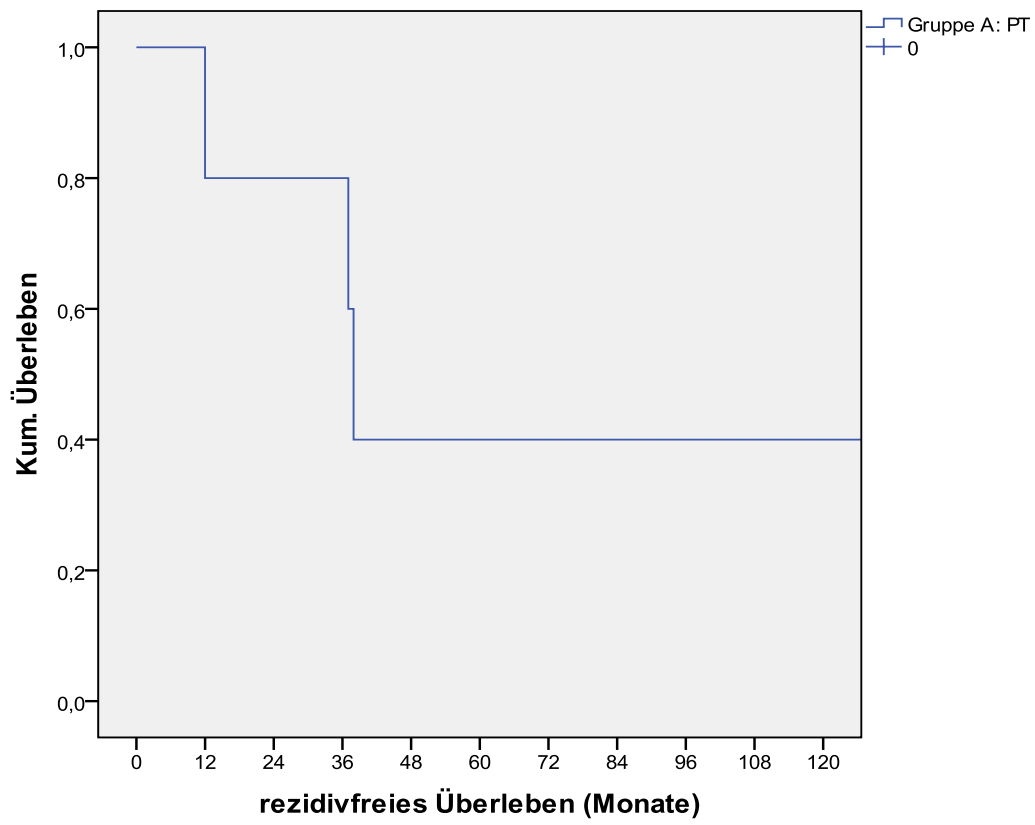


Abb. 15: DFS Gruppe A (Mittelwert: 88,5 Monate, median: 37,9 Monate)

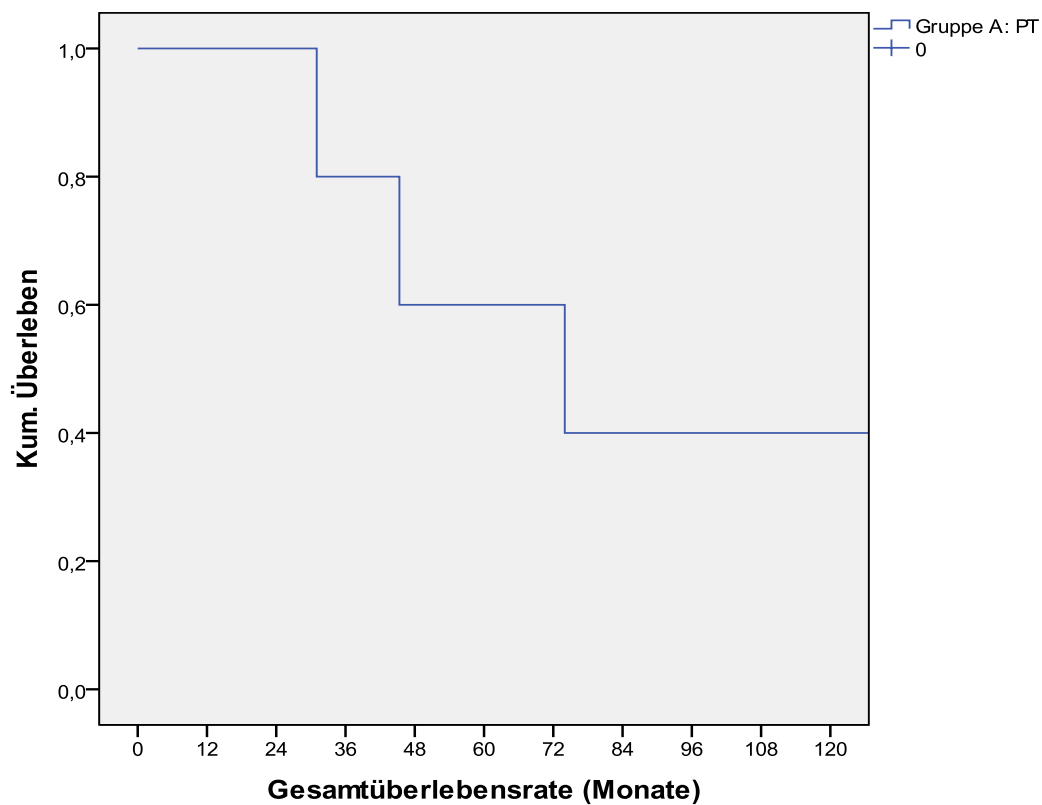


Abb. 16: OS Gruppe A (Mittelwert: 101,2 Monate, median: 73,9 Monate)

Tab. A 8: Outcome in Relation zur initialen Histologie, Tumorgröße und initialen chirurgischen Therapie

	Fälle Gesamt	EWED	DOD
Histologie			
PT low grade	1*	0	1*
PT intermediate grade	2	2	0
PT high grade	2	0	2
Tumorgröße in cm			
2-<5	1	1	0
≥5	4	1	3
Initiale chirurgische Therapie			
TE	3	1	2
ME	2	1	1

* Ein initial benignes PT zeigte im Rahmen der Rezidivierung einen maligne Transformation

Alle drei malignen PT führten zum Tod der Patienten durch metastatische Tumorabsiedlungen (100 %). Sowohl die Tumordifferenzierung als auch die Tumormetastasen korrelieren signifikant mit der Gesamtüberlebensrate ($p=0,025$). Von den vier Patienten mit einem Tumordurchmesser ≥ 5 ($n=4$) verstarben drei (75 %) ($p=0,171$).

3.3.2 Gruppe B (Sarkom)

Lokalrezidive traten innerhalb einer Zeitspanne von 2 bis 18 (Durchschnitt 9,4 Monate) Monaten auf. Insgesamt haben 5 Patienten Lokalrezidive entwickelt. Die lokale Rezidivrate liegt bei 62,5 %. Die Histologie der Rezidivtumore hatte dieselben histologischen Muster, wie die zuerst aufgetretenen Läsionen; es gab keine Verminderung der Differenzierung.

Metastasen kamen bei drei Patienten (37,5 %) innerhalb von 8 bis 24 Monaten (Durchschnitt 14,3 Monate) vor, wobei alle drei Pat. an den Folgen ihrer Grunderkrankung verstarben. Am häufigsten war die Lunge betroffen ($n=3$), gefolgt von Leber ($n=2$) und Pleura ($n=2$). Der Tod trat innerhalb von 15 bis 25 Monaten (Durchschnitt 21 Monate) nach der Diagnosestellung auf. Die DFS lag unter Berücksichtigung aller aufgetretenen lokoreg. Rezidive und Metastasen bei 25 %. Zusammenfassend kamen Lokalrezidive bei fünf Patienten nach initialer chirurgischer Resektion vor. Metastasen entwickelten sich bei drei Patienten. Zwei Patienten sind während der gesamten Follow-up Periode rezidiv- bzw. tumorfrei geblieben.

Bei einem Pat. kamen die Lungenmetastasen bilateral vor. Der gleiche Pat. entwickelte eine unkontrollierbare lokale Tumorblutung. Er verstarb infolge der metastatischen Tumorabsiedlungen und der lokalen Tumorblutung- und Ausbreitung. Ein weiterer Patient mit malignem Schwannom verstarb an den Lungenmetastasen sowie an einer Pleuritis karzinomatosa mit beidseitigen Ergüssen. Der dritte Patient erlag, auf Grund der Lungenmetastasen, der radiogen verursachten Pleurafibrose und ergussbedingten Atelektasen mit resp. Insuffizienz seinem Grundleiden.

Eine initial brusterhaltende Resektion ($n=5$) führte bei drei von fünf Patienten zu einer lokoreg. Rezidivbildung (60 %). Metastasen wurden in einem Fall beobachtet (20 %). Von jenen Patienten, die eine initiale Mastektomie erhielten ($n=3$), entwickelten zwei Patienten Lokalrezidive (66,6 %). Bei beiden Patienten kamen in weiterer Folge Metastasen vor (66,6 %). Patienten mit Mastektomie zeigten somit im Vergleich zur TE Gruppe eine um

46 % höhere Metastasierungsrate. Die Lokalrezidivraten beider Gruppen unterscheiden sich um ca. 6,6 %.

Tab. B 9: Zusammenhang zwischen initialer chirurgischer Therapie und Rezidivrate

Initialtherapie	Anzahl Fälle	Pat. mit Lokalrezidiv	Metastasen
<i>TE</i>	5	3	1
<i>ME</i>	3	2	2

Bei fünf Patienten wurde als Initialtherapie eine TE durchgeführt. Ein Pat. in dieser Gruppe entwickelte nach der R0-Tumorektomie mit erweiterter Nachresektion Metastasen ohne Lokalrezidiv und verstarb später an den Folgen.

Ein anderer Patient, der ebenfalls initial mittels Tumorektomie (allerdings mit knappen Resektionsrändern) behandelt wurde, hat nachfolgend drei Lokalrezidive entwickelt. Zweimal wurde der Tumor in toto exstirpiert worden. Beim dritten Rezidiv erfolgte die Salvagetherapie via einfacher Mastektomie mit weitem Resektionsrand. Zwei weitere Patienten zeigten auch Lokalrezidive nach der TE. Bei einem von diesen Patienten erfolgte die erstmalige Resektion des Rezidivs erneut mittels TE und negativen Resektionsrändern. Das zweite Rezidiv wurde zuerst nicht im Gesunden reseziert. Um negative Resektionsränder zu gewährleisten, folgte eine anschließende Mastektomie mit weiten Resektionsrändern und kompletter Axillaausräumung. Beim zweiten Patienten konnte der Primärtumor erst nach zweimaliger Nachresektion insano exstirpiert werden. Aufgrund eines neu aufgetretenen Rezidivs, erfolgte eine mod. radikale Mastektomie mit knappen Resektionsrändern. Im Zuge der Brustrekonstruktion wurde ein neuerliches lokoregionäres Rezidiv entdeckt. Dieser Rezidivknoten wurde zuerst exzidiert und anschließend mit weiten Resektionsrändern nachreseziert um tumorfreie Resektionsränder zu erreichen.

Ein Patient mit einem Leiomyosarkom wurde nach initialer TE mit einer R1-Resektion mastektomiert. Bei ihm wurde wegen suspizierter Lungenmetastasen die Lingula reseziert. Die Histologie stellte den Rundherd als benignes chondromatöses Hamartom dar. Alle vier Patienten sind bis zum letzten Follow-up rezidiv- bzw. tumorfrei geblieben.

Drei Patienten unterzogen sich initial einer Mastektomie. Einer von ihnen (33,3 %) ist rezidiv und tumorfrei geblieben. Bei zwei Patienten kamen Rezidive und Metastasen vor. Einer dieser Patienten entwickelte im ehemaligen OP Gebiet ein Lokalrezidiv, das im Gesunden exzidiert wurde. 4 bzw. 6 Monate später zeigten sich in der Bildgebung ein neues Lokalrezidiv als auch multiple Lungenmetastasen. Er verstarb ein Jahr darauf wegen

unkontrollierbarer lokaler Tumorausbreitung- und Blutung sowie Lungen- bzw. Pleurametastasen. Beim zweiten Patienten wurde der Initialtumor mittels Mastektomie und Fasziektomie sowie anschließender zweimaliger Nachresektion mit knappen Resektionsrändern in toto entfernt. Nach 18 Monaten trat erstmals ein Lokalrezidiv auf. Erst nach mehrfachen radikalen Nachexzisionen und adj. Radiatio konnte eine lokale Tumorkontrolle erreicht werden. Trotz lokaler Tumorkontrolle entwickelten sich metastatische Leberherde und der Patient verstarb nach 25 Monaten aufgrund postradiogen bedingter Lungenfibrose und progredienten Pleuraergüssen mit Atelektasen.

Bei Patienten mit primärer R1-Resektion und anschließender R0-Nachresektion (n=4) wurden in 3 Fällen Lokalrezidive beobachtet (75 %). Metastasen kamen einmal vor (25 %). Alle chirurgischen Resektionen, die in Form von knappen Resektionen durchgeführt wurden (n=2), führten zur neuerlichen Lokalrezidiv- bzw. Metastasenbildung (100 %). Bei den weiten Resektionen bzw. knappen Resektion mit Nachresektion (n=2) wurden keine Rezidive beobachtet. Lediglich ein Patient mit Nachresektion nach erfolgter knapper TE zeigte Metastasen in der Lunge.

Tab. B 10: Resektionsrandanalyse in Relation zur Lokalrezidiv- und Metastasierungsrate

Resektionsrand	Patienten	Pat. mit Lokalrezidiv	Anzahl Lokalrezidive	Metastasen
prim. R1 durch NR-R0	4	3	5	1
knapp	2	2	5	1
knapp + NR	1	-	-	1
weit	1	-	-	-

Tumore mit einem Durchmesser von 2 bis < 5 cm (n=4) haben bei vier Patienten insgesamt siebenmal Lokalrezidive entwickelt. In der Gruppe der Tumore mit einem Durchmesser ≥ 5 cm (n=2) zeigten alle Patienten lokale Tumorzidive. Unter den Tumorentitäten wurden bei den Angiosarkomen die meisten Rezidive beobachtet (5 Rezidive), gefolgt von einem Stromasarkom (3 Rezidive) und von zwei Leiomyosarkomen (2 Rezidive).

Tabelle B 11 zeigt die Häufigkeit von Lokalrezidiven in Relation zum histologischen Subtyp und zur Tumorgöße.

Tab. B 11: Häufigkeit von Lokalrezidiven in Relation zu histologischem Subtyp und TumorgroÙe

	Fälle Gesamt (n=8)	Anzahl der Lokalrezidive (n=10)
Histologie		
Liposarkom	1	0
Leiomyosarkom	2	2
malignes Schwannom	1	0
Angiosarkom	3	5
Stromasarkom	1	3
TumorgroÙe in cm		
0-<2	2	1
2-<5	4	7
≥5	2	2

Ausschließlich Tumore mit einem Durchmesser < 2 cm bzw. ≥ 5 cm setzten Fernmetastasen (p=0,05). In der Gruppe der Tumore mit einer GröÙe zwischen 2 und < 5 cm wurden keine Metastasen beobachtet. Insgesamt haben ein Leiomyosarkom, ein malignes Schwannom und ein Angiosarkom Metastasen entwickelt.

Tab. B 12: Häufigkeit von Metastasen in Relation zu histologischem Subtyp und TumorgroÙe

	Fälle Gesamt (n=8)	Metastasen (n=3)
Histologie		
Liposarkom	1	0
Leiomyosarkom	2	1
malignes Schwannom	1	1
Angiosarkom	3	1
Stromasarkom	1	0
TumorgroÙe in cm		
0-<2	2	2
2-<5	4	0
≥5	2	1

Insgesamt sind 3 von 8 Patienten verstorben, die Todesrate erreichte somit 37,5 %. Die 3- und 5-Jahres-Gesamtüberlebens- (OS) bzw. DFS-Raten lagen bei 53 bzw. 25 %

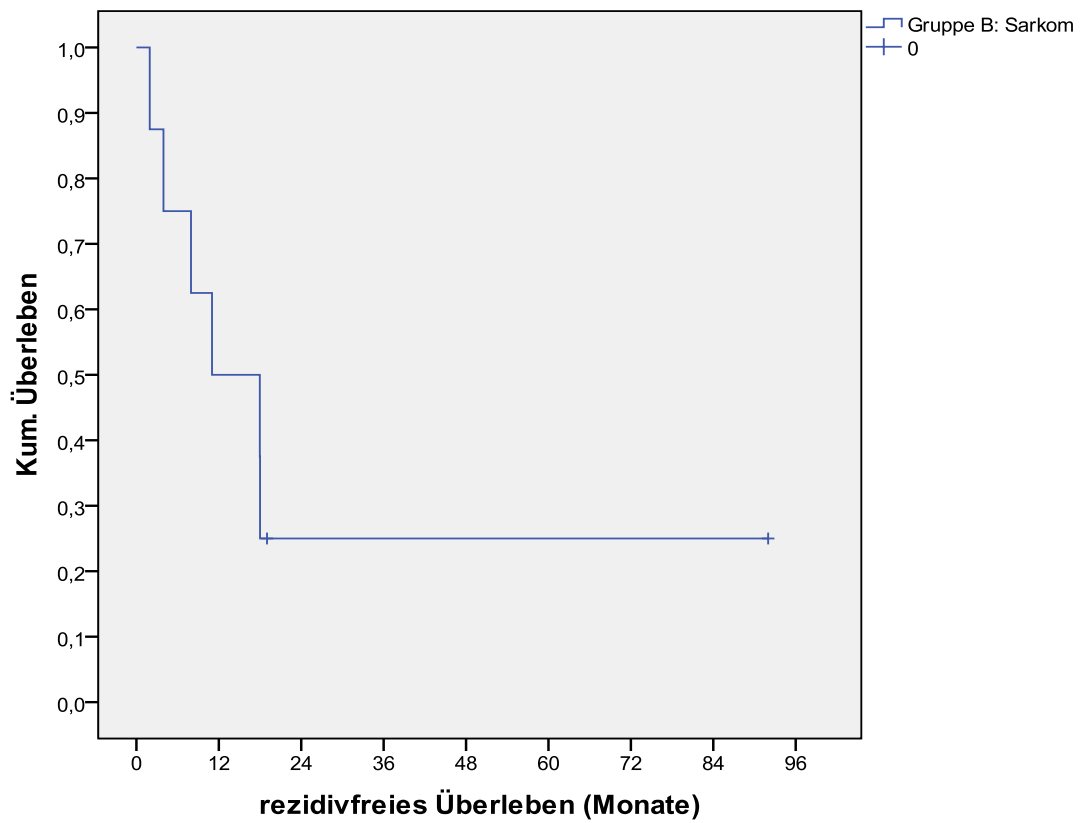


Abb. 17: DFS Gruppe B Sarkom (Mittelwert: 30,5 Monate, median: 11 Monate)

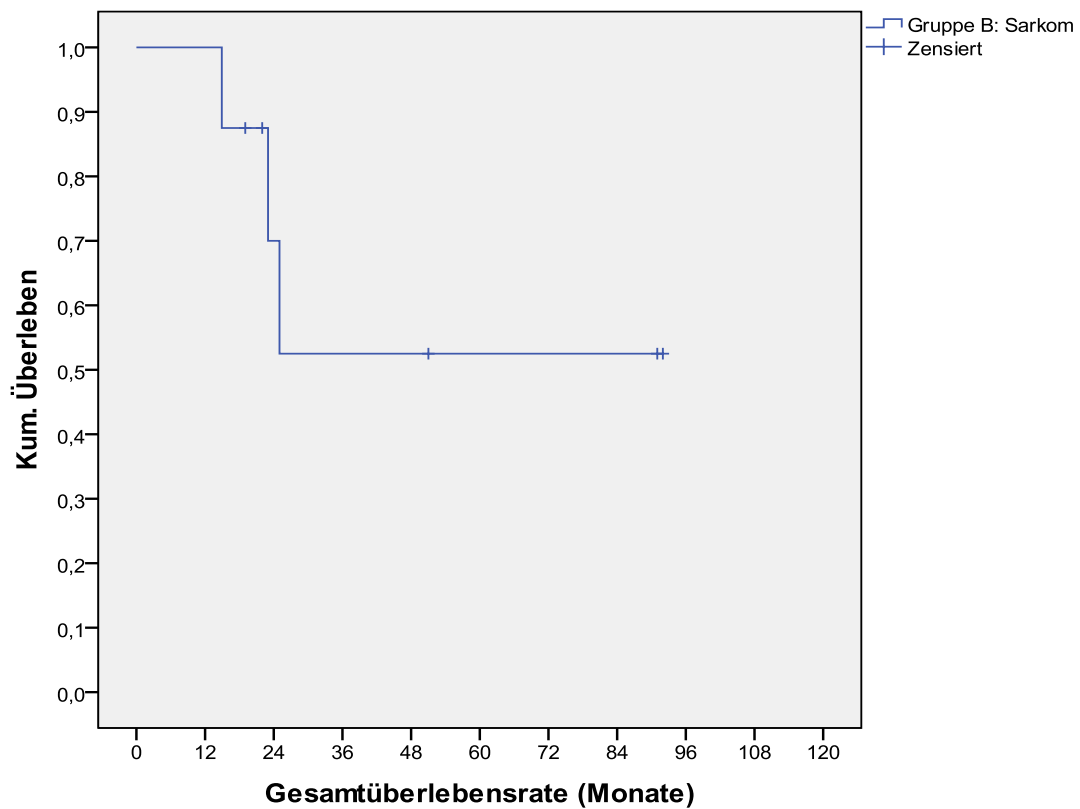


Abb. 18: OS Gruppe B Sarkom (Mittelwert: 58,5 Monate, mean: - Monate)

Tab. B 13: Outcome in Relation zur Histologie, Tumorgröße und initialer chirurgischer Therapie

	Fälle Gesamt (n=8)	EWED (n=5)	DOD (n=3)
Histologie			
Liposarkom	1	1	0
Leiomyosarkom	2	1	1
malignes Schwannom	1	0	1
Angiosarkom	3	2	1
Stromasarkom (NOS)	1	1	0
Tumorgröße in cm			
0-<2	2	0	2
2-<5	4	4	0
≥5	2	1	1
Initiale chirurgische Therapie			
<i>TE</i>	5	4 (3 mit Salvage- ME)	1
<i>ME</i>	3	1	2

Einer von zwei Patienten mit Leiomyosarkom (50 %), einer von drei Patienten mit Angiosarkom (33,3 %) sowie ein Patient mit malignem Schwannom (100 %) verstarben. Obwohl in der Gruppe der Tumore mit einem Durchmesser von 2 bis < 5 cm mehrmalige lokale Rezidive (n=7) beobachtet wurden, sind alle Patienten nach dem letzten Follow-up noch am Leben. Zwei Patienten mit Tumoren < 2 cm im Durchmesser (100 %) als auch einer von 2 Patienten (50 %) mit einem Tumorumfang ≥ 5 cm erlagen ihrem Grundleiden (p=0,05). Bei zwei von drei verstorbenen Patienten, konnte keine lokale Tumorkontrolle erreicht werden. Die Primäroperation war in beiden Fällen eine Mastektomie mit knappen Resektionsrändern nach der Initialresektion bzw. nach der Nachresektion. Die histopathologische Analyse ergab einen multifokal, infiltrativ und diffus wachsenden Tumor. Nekrosen und Hämorrhagien wurden ebenfalls beobachtet. Beide Patienten entwickelten Metastasen. Bei einem weiteren verstorbenen Patienten traten Lungenmetastasen ohne voriges Lokalrezidiv auf. Dennoch verstarben alle Patienten mit Metastasen auf Grund ihrer Grunderkrankung. Alle Patienten mit Salvage-Mastektomie sind bis zum letzten Follow-up tumor bzw. rezidivfrei.

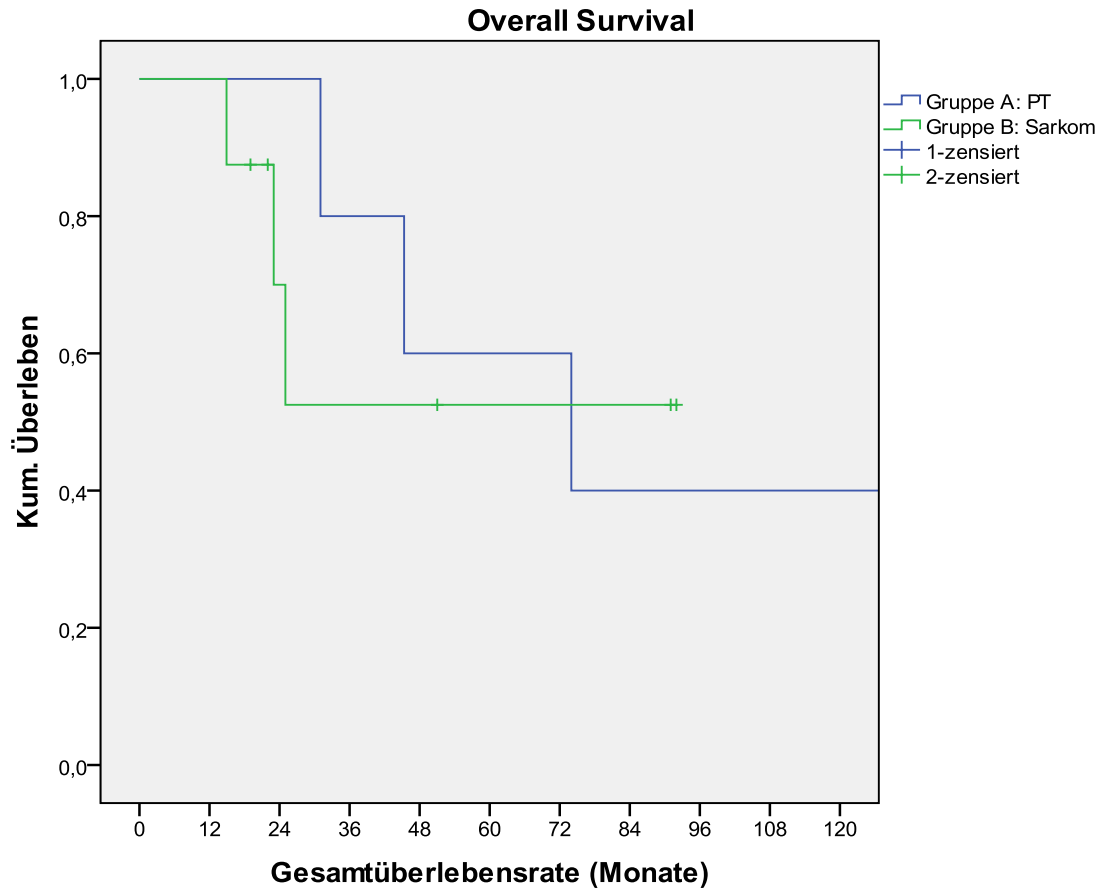


Abb. 19: Gesamtüberlebensraten beider Gruppen (p= 0,844)

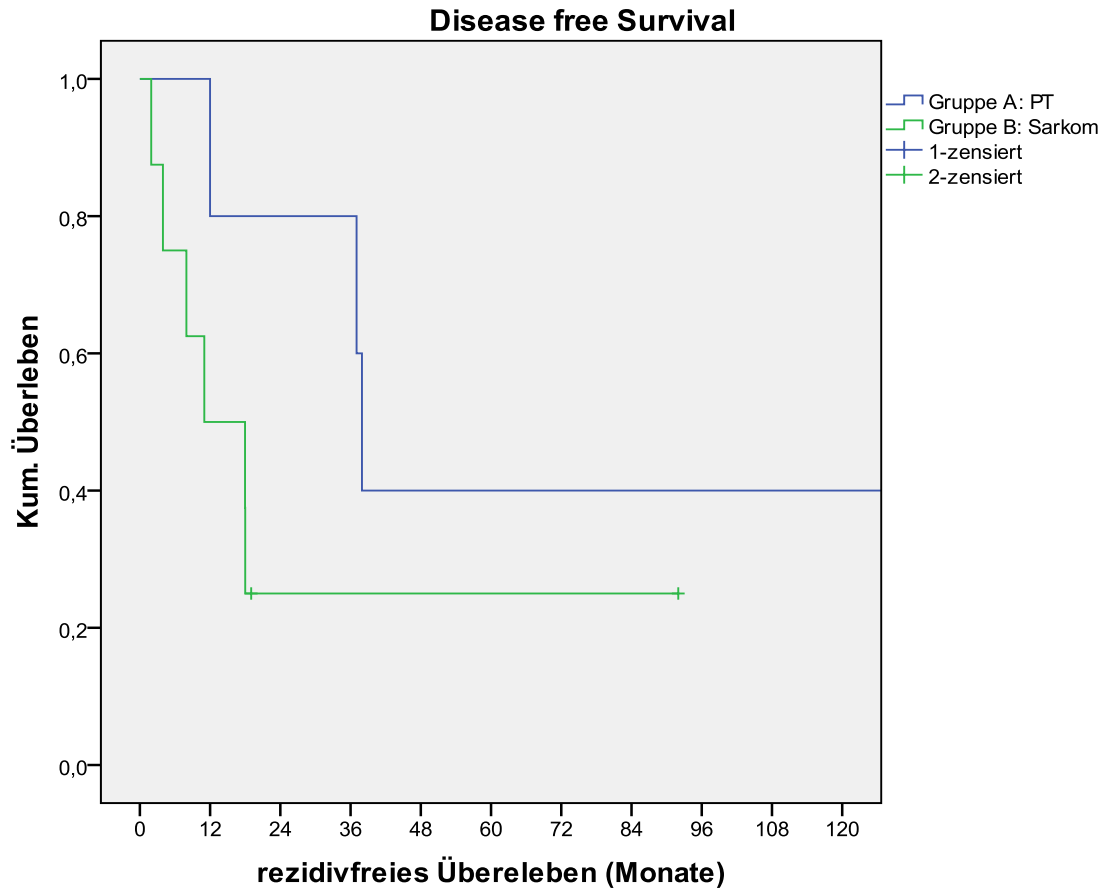


Abb. 20: DFS beider Gruppen (p=0,179)

4 Diskussion

4.1 Gruppe A (*Phyllodes Tumor*)

Low grade PT haben das Potential lokale Rezidive zu bilden und können einen für histologisch benigne Tumore unüblichen aggressiven klinischen Verlauf aufweisen (63,67,92). Eine partiell maligne Transformation von low grade PT bei wiederholter Rezidivierung, wie wir sie bei einem unserer Patienten beobachtet haben ist ebenfalls in der Literatur erwähnt worden (46,67,85,202). Durch nochmalige gründliche histologische Analyse der Proben beim Ersttumor in unserem Fall, konnten Foci mit maligner Differenzierung ausgeschlossen werden.

Das biologische Verhalten der PT ist im Einzelnen basierend auf histopathologischen Eigenschaften schwer vorhersehbar (68,71,74,92,203). Daher sollten selbst low grade PT auf Grund ihres häufigen Vorkommens nicht als Routinefälle betrachtet und therapiert werden. Die Zusammenfassung von intermediate und low grade PT in eine Gruppe scheint aufgrund des identischen klinischen Verlaufs und Outcomes berechtigt zu sein.

Auffallend in unserer Studie ist, dass alle Patienten mit high grade Läsionen und 75 % der Patienten mit einem Tumordurchmesser ≥ 5 cm verstorben sind. Das kann u.a. mit der hohen Neigung zur Metastasierung in dieser Gruppe zusammenhängen, wie wir es darstellen konnten. Alle drei high grade PT inklusive des maligne entarteten low grade PT (100 %) entwickelten Metastasen. Eine Beobachtung die stark von der berichteten Metastasierungsrate von 25 bis 40 % (203–205) bei Patienten mit malignen Tumoren abweicht. Hier sei noch einmal die schlechte Prognose der Patienten mit Tumormetastasen erwähnt. Andere statistisch signifikante prognostische Marker, die das Outcome beeinflussen, wurden nicht gefunden. Lediglich Tendenzen konnten beobachtet werden. Dies kann durch die kleine und heterogene Patientengruppe begründet werden. In unserer Untersuchung hatten ältere Patienten mit high grade PT ein besonders schlechtes Outcome (alle verstorbenen Patienten waren über 67 Jahre). In unserem kleinen Kollektiv von Patienten mit PT, stellt das Tumorgrading den wichtigsten und statistisch signifikantesten Prognosefaktor dar. Zusätzlich war die beobachtete Tumorgröße ≥ 5 cm bei allen high grade Tumoren inklusive des initial benignen PT ein weiterer Faktor, der das Outcome negativ beeinflusste.

Eine initial durchgeführte TE (n=3) zeigt im Vergleich zur initialen Mastektomie (n=2) eine um 33,3 % höhere Lokalrezidivrate. In der Gruppe der initial durchgeführten

Mastektomien wurden keine Rezidive beobachtet. Dennoch kamen Metastasen in beiden Gruppen vor (TE 33,3 % und ME 50 %). Die Resektionsrandanalyse zeigte das R1-Resektionen ohne Nachresektion (n=1) in 100 % zu Metastasenbildungen führten. In der Gruppe der primären R1-Resektionen bei der durch eine Nachresektion R0 erreicht werden konnte (n=2) wurden keine Lokalrezidive beobachtet, Metastasen kamen bei einem Patienten vor (50 %). Die initial knappe Resektion (n=2) führte bei einem Patienten zur Lokalrezidivierung. Es wurden auch nach zweimaligen Rezidivresektionen mit knappem Resektionsrand beim gleichen Patienten erneut Rezidive bzw. Metastasen beobachtet. Ein freier ausreichend weiter Resektionsrand ist daher ein wichtiger beeinflussender Faktor auf die Lokalreziv- bzw. Metastasierungsrate bei high bzw. low grade PT. Die Ergebnisse zeigen, dass sich auch bei Patienten mit negativen bzw. knappen Resektionsrändern Lokalrezidive und Metastasen bilden können.

Aus diesem Grund sollte neben der Einhaltung von negativen Resektionsrändern mit ausreichendem Abstand zum Tumor (> 1 cm), den histologischen Eigenschaften, die die lokale Tumorkontrolle und die Metastasierungstendenz ebenfalls beeinflussen, bei der Therapieplanung besondere Aufmerksamkeit gewidmet werden. Dazu zählen beispielsweise Tumorgöße, Wachstumsmuster, multifokales Auftreten und Mitoserate bzw. Stromal Overgrowth. Der wesentliche Schritt der Behandlung für resektable PT ist die R0-Resektion. Die Mastektomie erwies sich gegenüber der Lokalresektion bzgl. der Überlebens- und Rezidivraten bei low bzw. intermediate grade PT nicht als vorteilhafter, wenn eine R0-Resektion möglich war. Bei den Pat. mit intermediate grade Tumoren resultierten freie Resektionsränder in einem rezidivfreien Verlauf. Es wurde nur ein Lokalrezidiv nach Tumorektomie bei einem low grade PT mit knappen postoperativen Resektionsrändern beobachtet. In der Gruppe der high grade PT führte die Mastektomie, entweder als Primärtherapie oder als Zweitoperation bzw. Salvage-Therapie zu einer 100 %-igen lokalen Tumorkontrolle. Nichtsdestotrotz verstarben alle Patienten mit einem high grade PT nach der Mastektomie auf Grund von Metastasenbildungen. Dies kann im biologischen Verhalten maligner PT (u.a. Multilokalität, diffuses bzw. infiltratives Wachstumsmuster und Neigung zur Metastasierung) und durch den dadurch bedingten schlechten klinischen Verlauf auch bei mastektomierten Patienten begründet sein. Radikaleres chirurgisches Vorgehen ist nur bei großem Tumorumfang mit dem Ziel adäquate Resektionsränder zu erreichen, berechtigt. Die Behandlungsstrategie beim high grade PT (Cystosarkoma Phylloides) sollte sich am therapeutischen Konzept der high grade Sarkome orientieren, da auch bei ihnen die Malignität von mesenchymalen Zellen

ausgeht, die ein Sarkommuster aufweisen. Wir empfehlen daher bei wiederholter Rezidivierung maligner PT und bei großem Tumorumfang eine einfache Mastektomie mit weiten Resektionrändern (> 1 cm) ohne axilläre Dissektion. Low bzw. intermediate grade Läsionen sollten initial brusterhaltend und unter Einhaltung freier Resektionsränder mit ausreichendem Abstand exzidiert werden.

Die Mammographie und die Sonographie erwiesen sich in der Diagnostik phylloider Tumore insgesamt als wenig sensitiv. Nur in einem Fall war die präoperative Mammographie ein Indikator für Malignität. Charakteristika in der Bildgebung der PT, wie sie in der Literatur beschrieben sind, konnten wir – wenn auch nicht regelmäßig – beobachten. Zusätzliche bildgebende Verfahren wie die MR-Mammographie sind hilfreich in der Detektion derartiger Läsionen. Weiters können mithilfe der MR-Mammographie der klinische Verlauf, die Tumorentwicklung bzw. Ausdehnung und die Gefäßversorgung besser beurteilt werden.

Aussagen bzgl einer adj. RTX sind wegen des kleinen Patientenkollektivs schwer zu tätigen. Unsere Daten erlauben keine Empfehlungen über die Anwendung adj. Strahlentherapie bei malignen phylloiden Tumoren. In unserer Studie konnten wir keinen Vorteil der Strahlentherapie auf die Gesamtüberlebensraten zeigen. Lediglich bei einem von zwei Patienten konnte dadurch eine lokale Tumorkontrolle erzielt werden. Desweiteren wiesen Patienten mit adj. Radiatio im Vergleich zu Patienten ohne adj. Strahlentherapie ein sign. kürzeres rezidivfreies Überleben auf ($p=0,039$). Dennoch sollte bei high grade PT in Konkordanz zu den malignen high grade Sarkomen die adj. Radiatio bei Risikopatienten in Betracht gezogen werden.

Die Gesamtüberlebensraten aller PT (5-Jahres-OS 60 %) in unserer Studie liegen unter den beobachteten Werten anderer Publikationen mit 5-Jahres-OS-Raten von 88 % (85). Dies ist zum einen im kleinen Patientenkollektiv und zum anderen, im Gegensatz zur Literatur, durch das Überwiegen maligner PT in der von uns untersuchten Patientengruppe begründet. Wenn die PT in die beiden benignen und malignen Dignitäten getrennt hinsichtlich des Gesamtüberlebens und der DFS-Rate analysiert werden, zeigen unsere Ergebnisse, dass die Gesamtüberlebens- und DFS Raten in der Gruppe der benignen PT mit anderen Studien vergleichbar sind und sogar höher liegen (85,122,204). Dennoch unterscheiden sich die Resultate in der malignen PT Gruppe hinsichtlich der Überlebensraten mit einem beobachteten 5-Jahres-OS von nur 33 % in unserer Studie im Vergleich zu den erwähnten 82 % bzw. 66,1 % in der Literatur (85,204). Wenn unsere Daten wiederum mit der Studie von Confavreux verglichen werden, unterscheiden sich die

3-Jahres-OS-Raten der malignen PT mit 67 % in unserem Kollektiv von den 54 % in der Arbeit von Confavreux et al. (122) um 13 %.

4.2 Gruppe B (Sarkom)

In der Gruppe B wurden acht high grade Sarkome eingeschlossen und analysiert. Die Besonderheit unserer Daten im Vergleich zu anderen Studien liegt in der Tatsache, dass wir keine Sarkome mit benigner bzw. intermediärer Differenzierung inkludiert haben. Die Tumorentitäten sind insgesamt sehr heterogen und spiegeln das weite Spektrum mesenchymaler Zelldifferenzierung wieder.

Als Standardtherapie für Brustsarkome wird routinemäßig die Exzision mit freien Resektionsrändern angewandt. Die Radikalität der chirurgischen Therapie ist jedoch, wie bereits in der Einleitung erwähnt, nicht einheitlich definiert.

Die initial durchgeführten Tumorektomien in unserer Studie wiesen im Vergleich zur Mastektomie eine niedrigere Lokalrezivrate (Rezivrate TE (3/5), 60 % vs. Mastektomie (2/3), 66.6 %) und eine um 46 % niedrigere Metastasierungsrate auf. Von den initial mastektomierten Patienten verstarben zwei, wohingegen in der TE-Gruppe nur ein Patient verstarb. Allerdings waren auch in der TE-Gruppe 4 nachfolgende Mastektomien zur lokalen Tumorkontrolle nötig. Die zwei verstorbenen Patienten in der Mastektomiegruppe hatten eine besonders schlechte Prognose, was u.a. mit dem histologischen Differenzierungsgrad, dem diffusen Tumorstadium und der Multifokalität zusammenhängt. Dennoch unterscheiden sich die Überlebensraten und das Outcome beider Methoden nicht signifikant voneinander ($p=0,187$). Bei drei Patienten, die initial mittels Tumorektomie behandelt worden waren, wurde auf Grund neuer Rezidive eine Mastektomie durchgeführt. Alle drei Patienten waren bis zur letzten Kontrolluntersuchung rezidivfrei. Ein weiterer Patient mit initialer TE (R1-Resektion) wurde anschließend mit weiten Resektionsrändern mastektomiert. Dieser Patient ist ebenfalls tumorfrei geblieben. Lokale Exzision von Brustsarkomen zeigt eine lokale Rezidivrate von 53 % bei 32 untersuchten Patienten in der Studie von Callery et al. (66). Die weite lokale Exzision führte zu einer höheren Rezidivrate als radikales Vorgehen. Pollard et al. (123) haben von einer 67 %-igen lokalen Rezidivrate nach weiter Exzision berichtet. Patienten, die mastektomiert wurden (radikale ME bzw. mod. rad. ME nach Patey), hatten keine lokalen Rezidive, obwohl zwei Patienten an Fernmetastasen gestorben sind. Im Gegensatz dazu hat Callery (66) von lokalen Rezidiven in 8 % von 71 Patienten,

die mit Mastektomie behandelt worden sind, berichtet. In der Studie von Blanchard et al. (128) zeigte die weite Lokalexzision eine Rezidivrate von 38 %. Die Mastektomie führte in 62 % der Fälle zur Lokalrezidivierung und zu einer Todesrate von 51%.

Die initiale knappe Resektion bzw. die primäre R1-Resektion mit nachfolgender R0 Nachresektion (n=6) hat zu einer Lokalrezidivrate von 83 % in unserer Studie geführt. Metastasen kamen bei zwei Patienten in dieser Gruppe vor (33,3 %). Je eine initial weite bzw. knappe Resektion mit Nachresektion (n=2) zeigten keine neue Lokalrezidivbildung, Metastasen wurden jedoch einmal beobachtet (50 %). Die lokale Rezidivrate bei high grade Sarkomen ist in unserer Studie mit 62,5 % sehr hoch und scheint mit dem Grad der Radikalität, dem histologischen Differenzierungsgrad und der Tumorgroße verbunden zu sein (5 von 8 Patienten entwickelten mindestens einmal ein lokoreg. Rezidiv). Daher sollte der lokalen Tumorkontrolle mit ausreichend weiter Resektion und negativen Resektionsrändern besondere Aufmerksamkeit gewidmet werden. Die Bedeutung der lokalen Tumorkontrolle für das Survival in der Gruppe der Sarkome ist begründet, da zwei von drei Patienten, die in unserem Kollektiv verstorben sind, mehrmals Rezidive entwickelt haben, ehe Tumormetastasen beobachtet wurden. Die Metastasierung nach mehrfacher lokoreg. Rezidivbildung ist bei Weichteilsarkomen oft dokumentiert worden (129).

Wir haben drei Patienten mit Angiosarkomen (größte Subgruppe unter den Tumorentitäten) in die Studie inkludiert. Sie waren alle radiogen bedingt und zählen zur Gruppe der sog. radiation induced breast sarcoma. Angiosarkome neigen oft zur lokalen Rezidivbildung (insgesamt fünfmal in unserer Studie) und Metastasierung (insgesamt einmal), was mit ihrem multifokalen Auftreten und diffusen Wachstum verbunden sein könnte. Insgesamt verstarb nur einer von drei Patienten mit einem Angiosarkom. Zum Zeitpunkt der chirurgischen Therapie sollte das biologische Verhalten der Angiosarkome stets beachtet werden. Die Detektion evtl. anderer Tumorfoci, sowie die vollständige Exzision aller Läsionen sollten im Vordergrund stehen.

Da wir in Gruppe B nach insgesamt sieben durchgeführten Mastektomien (entweder als Primärtherapie oder Zweitoperation bzw. als Salvage-Therapie) eine gute lokale Tumorkontrolle (57 % der Patienten sind bis zum letzten Follow-up rezidivfrei) und Überlebensrate (von den insgesamt sieben mastektomierten Patienten verstarben zwei) erreichen konnten, empfehlen wir bei high grade Sarkomen, auf Grund des aggressivem biologischen Verhaltens mit multifokalen bzw. infiltrativen Wachstum, die einfache Mastektomie als Therapie der Wahl. Unserer Ergebnisse zeigen zudem im Einklang mit

der Literatur (135), dass die chirurgische Behandlung mit histologisch weiter Resektion (> 1 cm) der Weg sein könnte, um die lokale Rezidivrate bei Brustsarkomen zu reduzieren. Aufgrund der konstant häufig berichteten Prognosefaktoren wie Tumorgrade und Tumorgröße für Weichteilsarkome im Allgemeinen, ist die brusterhaltende chirurgische Therapie nur eine Behandlungsoption für Patienten mit kleinerem Tumorumfang und höherer Differenzierung. Alle exzidierten Lymphknoten waren in unseren Proben tumorfrei. Unserer Meinung nach ist die routinemäßige axilläre Dissektion nicht indiziert, außer bei Patienten, deren Lymphknoten klinisch bzw. in der Bildgebung suspekt sind.

In unserer Studie verstarben drei Patienten mit Tumoren < 2 cm sowie ein Patient mit einem Tumordurchmesser von ≥ 5 cm auf Grund multipler Metastasen. Dass die Tumorgröße ein prognostisch wichtiger Parameter des Outcomes ist, wurde durch diverse Studien bestätigt (95,129,133). Zusätzlich sollte basierend auf unseren Ergebnissen nicht nur Tumoren mit größerem Durchmesser (≥ 5 cm) besondere Beachtung gewidmet werden, sondern auch Läsionen mit kleinerem (< 2 cm) Durchmesser (OS u. DFS 0 % mit $p=0,05$). Diese sollten auch bei R0-Resektionen klinisch und bildgebend engmaschig kontrolliert werden.

Die 3- bzw. 5-Jahres-Gesamtüberlebensraten liegen bei 53 % und sind mit den Ergebnissen anderer Studien vergleichbar (108,121). Die 3- bzw. 5- Jahres-DFS-Raten der Brustsarkome von nur 25 % in unserem Kollektiv sind niedriger als die in der Literatur berichteten Werte (64,127,136,149). Interessanterweise ändern sich die Gesamt bzw. rezidivfreien Überlebensraten in unserer Studie nach dem dritten Jahr nicht mehr. Die meisten Ereignisse finden innerhalb von drei Jahren statt. Die Verschlechterung der OS- und DFS-Raten um ca. 50 % vom ersten zum dritten Jahr belegen diese Beobachtung.

Die Rolle der adj. RTX im Kontext der Behandlung von Weichteilsarkomen der Brust ist bisher noch ungeklärt und stützt sich auf die Erfahrung mit Sarkomen anderer Lokalisationen, v.a. der Extremitäten. Während einige Autoren von einem Benefit der adj. Radiatio in der lokalen Tumorkontrolle bzw. dem Gesamtüberleben (121,124,125) sprechen, berichten andere sowohl von einem adversen Effekt auf die lokale Tumorkontrolle als auch auf das Outcome (128). Wir konnten in unserer Studie einen adversen Einfluss der adj. Therapie auf das DFS zeigen. Dennoch waren die Gesamtüberlebensraten beider Gruppen (mit bzw. ohne adj. Therapie) fast ident (60 % vs. 66 %). Das Auftreten von Rezidiven in drei von insgesamt sieben durchgeführten Mastektomien zeigt, dass sich auch bei nicht brusterhaltenden Verfahren Lokalrezidive bzw. Metastasen bilden können. Diese Daten suggerieren, dass eine Kombination aus

chirurgischer und adj. Therapie bei high risk Patienten einen besseren Effekt, sowohl auf die lokale Tumorkontrolle, als auch auf das Survival haben könnte. Gemäß der Literatur sollte eine adjuvante Strahlentherapie daher zur lokalen Tumorkontrolle bei Patienten mit positiven bzw. knappen Resektionsrändern, nach erneuter lokoreg. Rezidivbildung sowie bei Patienten mit high risk Tumoren (Tumordurchmesser über 5 cm, high grade Tumore, multifokales Wachstum) gegeben werden (125,129).

Die neoadj. Chemotherapie bei zwei Patienten hatte in unserer Studie eine Ansprechrate von 50 % und ist somit mit den Daten anderer Studien, die von einer geringen Chemosensitivität der Weichteilsarkome berichten, vergleichbar (129). Nichtsdestotrotz sollte bei größeren Tumoren (≥ 5 cm), auf Grund des aggressiveren Verlaufs eine neoadj. Chemotherapie in Betracht gezogen werden um eine bessere Operabilität und negative postoperative Resektionsränder zu ermöglichen (125,129). Die diesbezügliche Entscheidung sollte entsprechend der Tumorcharakteristika interdisziplinär im Tumorboard erfolgen.

5 Schlussfolgerung

Klinischer Verlauf, Outcome und die distinkte Tumorbilologie bzw. Histogenese führen zur Unterscheidung zwischen Sarkomen und phylloiden Tumoren. Die Untersuchung beider Tumorentitäten in unsere Studie bedeutet nicht, dass wir sie als eine einheitliche Gruppe von Brusttumoren betrachten. Die Aufteilung dieser Tumore in zwei Gruppen und die separate Analyse sind basierend auf unseren unterschiedlichen Ergebnissen berechtigt. Sowohl die klinische Präsentation, als auch die Gesamtüberlebens- und DFS-Raten (OS mit $p=0,84$ und DFS mit $p=0,17$) sind unterschiedlich wie wir in der PT und der Sarkom Gruppe zeigen konnten. Nichtsdestotrotz beeinflussen diverse Faktoren, wie z.B. das geringe und inhomogene Patientenkollektiv die Ergebnisse und ihre statistische Signifikanz.

Mesenchymale Tumore der Brust sind sehr seltene und heterogene Neoplasien in unserem Kollektiv wie auch in der Literatur. Die definitive Prognose und die optimierte Therapie der Brustsarkome ist aufgrund der geringen Anzahl von berichteten Fällen, wegen der Verwechslung in der Tumor-Nomenklatur, sowie den verschiedenen histologischen Subtypen der Brustsarkome und aufgrund ihres ungewöhnlichen Vorkommens schwierig zu evaluieren, was sich auch in der vorhandenen Literatur widerspiegelt.

Wir haben eine retrospektive Single-Center-Studie durchgeführt um die klinisch-pathologischen Merkmale und die Therapie von primären Brustsarkomen zu erarbeiten. Die Patientenzahl in unserer Untersuchungsreihe ist zu gering, um eine statistische Auswertung von Prognosefaktoren zu analysieren. Die Ergebnisse unserer Studie zeigen aber, dass high grade PT ein schlechteres Outcome als die malignen Brustsarkome haben (5-Jahres-OS 33 % vs. 53 %). Als Therapie empfehlen wir für beide Gruppen eine einfache Mastektomie mit ausreichend weiten Resektionsrändern.

Das Therapieschema bei Brustsarkomen sollte sich aufgrund des ähnlichen klinischen Verlaufes an das Konzept der Behandlung von Sarkomen anderer Körperregionen, insbesondere der Extremitäten orientieren. Die verwendete Strategie bei der Behandlung von Brustsarkomen setzt die Kenntnis von histologischem Subtyp, Differenzierungsgrad, biologischem Verhalten und suspizierter Aggressivität voraus. Daher sollten Patienten mit Weichteilsarkomen der Brust in einem darauf spezialisierten Zentrum mittels multimodalem Therapiekonzept, das erfahrene Chirurgen, Pathologen, Onkologen und Strahlentherapeuten involviert, behandelt werden. Die definitive Therapieentscheidung sollte interdisziplinär im Tumorboard getroffen werden. Aufgrund der Seltenheit der in dieser Studie untersuchten Entitäten, sind die Durchführung von Multizenterstudien zur Verifizierung optimaler diagnostischer Verfahren und Entwicklung standardisierter Therapiestrategien erforderlich.

6 Literaturverzeichnis

1. Waldeyer A. Anatomie des Menschen. 17., völlig überarb. A. Gruyter; 2002.
2. Benninghoff A, Drenckhahn D. Anatomie, Makroskopische Anatomie, Embryologie und Histologie des Menschen mit StudentConsult-Zugang: Band 2: Herz-Kreislauf-System, Lymphatisches ... Drüsen, Nervensystem, Sinnesorgane, Haut. Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH; 2004.
3. Moinfar F. Essentials of Diagnostic Breast Pathology: A Practical Approach. 1. Aufl. Springer Berlin Heidelberg; 2007.
4. Hughes LE, Mansel RE, Webster DJT, M.D. Benign Disorders and Diseases of the Breast: Concepts and Clinical Management. Bailliere Tindall; 1989.
5. Drake R, Vogl AW, Mitchell AWM. Gray's Anatomy for Students. 2nd Edition. Churchill Livingstone; 2009.
6. Moll K-J, Moll M. Anatomie: Kurzlehrbuch zum Gegenstandskatalog 1. 18. Aufl. Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH; 2005.
7. Junqueira LC, Carneiro J. Histologie: Neue Approbationsordnung. 6., neu übers. überarb.A. Springer, Berlin; 2004.
8. Lüllmann-Rauch R. Histologie. 3., vollständig überarbeitete Aufl. Thieme, Stuttgart; 2009.
9. Welsch U, Deller T. Sobotta Lehrbuch Histologie: Unter Mitarbeit von Thomas Deller. 3. Aufl. Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH; 2010.
10. Böcker W, Denk H, Heitz PU, Moch H. Pathologie. 4. Aufl. Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH; 2008.
11. Forsyth IA. The mammary gland. Baillieres Clin. Endocrinol. Metab. 1991 Dez;5(4):809–32.
12. Medina D. The mammary gland: a unique organ for the study of development and tumorigenesis. J Mammary Gland Biol Neoplasia. 1996 Jan;1(1):5–19.
13. Moore K, Persaud TVN, Viebahn C. Embryologie: Entwicklungsstadien - Frühentwicklung - Organogenese - Klinik. 5. Aufl. Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH; 2007.
14. Sadler TW. Medizinische Embryologie: Die normale menschliche Entwicklung und ihre Fehlbildungen. 11. vollständig überarbeitete. Thieme, Stuttgart; 2008.
15. Netter FH, Franke C. NETTERS Gynäkologie. 1. Aufl. Thieme, Stuttgart; 2005.
16. Bucher O, Wartenberg H. Cytologie, Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen. 12., vollst. überarb. A. Huber, Bern; 1997.

17. Hutson SW, Cowen PN, Bird CC. Morphometric studies of age related changes in normal human breast and their significance for evolution of mammary cancer. *J. Clin. Pathol.* 1985 März;38(3):281–7.
18. Jakesz R, Frey M. *Mammakarzinom: Operative Behandlungskonzepte*. 1. Aufl. Springer Vienna; 2007.
19. *Acr. Bi-Rads- Mammography*. 4. Aufl. American College of Radiology; 2003.
20. Pfarl G, Helbich TH. [Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS)-- German version]. *Rofo*. 2002 Juli;174(7):921–6.
21. Jakesz R, Samonigg H, Gnant M, Kubista E, Depisch D, Kolb R, u. a. Significant increase in breast conservation in 16 years of trials conducted by the Austrian Breast & Colorectal Cancer Study Group. *Ann. Surg.* 2003 Apr;237(4):556–64.
22. Henne-Bruns D, Dürig M, Kremer B. *Chirurgie*. 3., vollständig überarbeitete Aufl. Thieme, Stuttgart; 2007.
23. Fisher B, Jeong J-H, Anderson S, Bryant J, Fisher ER, Wolmark N. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *N. Engl. J. Med.* 2002 Aug 22;347(8):567–75.
24. Veronesi U, Luini A, Del Vecchio M, Greco M, Galimberti V, Merson M, u. a. Radiotherapy after breast-preserving surgery in women with localized cancer of the breast. *N. Engl. J. Med.* 1993 Juni 3;328(22):1587–91.
25. Bruch H-P, Trentz O. *Berchtold Chirurgie: StudentConsult*. 6. Aufl. Urban & Fischer; 2008.
26. Veronesi U, Volterrani F, Luini A, Saccozzi R, Del Vecchio M, Zucali R, u. a. Quadrantectomy versus lumpectomy for small size breast cancer. *Eur. J. Cancer.* 1990;26(6):671–3.
27. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, u. a. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2002 Okt 17;347(16):1233–41.
28. Blichert-Toft M, Rose C, Andersen JA, Overgaard M, Axelsson CK, Andersen KW, u. a. Danish randomized trial comparing breast conservation therapy with mastectomy: six years of life-table analysis. *Danish Breast Cancer Cooperative Group. J. Natl. Cancer Inst. Monographs.* 1992;(11):19–25.
29. Jacobson JA, Danforth DN, Cowan KH, d' Angelo T, Steinberg SM, Pierce L, u. a. Ten-year results of a comparison of conservation with mastectomy in the treatment of stage I and II breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 1995 Apr 6;332(14):907–11.
30. Axelsson CK, Mouridsen HT, Zedeler K. Axillary dissection of level I and II lymph nodes is important in breast cancer classification. The Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). *Eur. J. Cancer.* 1992;28A(8-9):1415–8.

31. Fisher B, Bauer M, Wickerham DL, Redmond CK, Fisher ER, Cruz AB, u. a. Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. An NSABP update. *Cancer*. 1983 Nov 1;52(9):1551–7.
32. Recht A, Houlihan MJ. Axillary lymph nodes and breast cancer: a review. *Cancer*. 1995 Nov 1;76(9):1491–512.
33. Budd DC, Cochran RC, Sturtz DL, Fouty WJ Jr. Surgical morbidity after mastectomy operations. *Am. J. Surg*. 1978 Feb;135(2):218–20.
34. Lin PP, Allison DC, Wainstock J, Miller KD, Dooley WC, Friedman N, u. a. Impact of axillary lymph node dissection on the therapy of breast cancer patients. *J. Clin. Oncol*. 1993 Aug;11(8):1536–44.
35. D. Kandioler. ACO-ASSO Manual der Chirurgischen Krebstherapie. 3., Aufl. Krause & Pachernegg GmbH; 2011.
36. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, Goyal A, Newcombe RG, Dixon JM, u. a. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. *J. Natl. Cancer Inst*. 2006 Mai 3;98(9):599–609.
37. Haid A, Knauer M, Köberle-Wührer R, Ammann K, Koller L, Eiter H, u. a. Medium-term follow-up data after sentinel node biopsy alone for breast cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2006 Dez;32(10):1180–5.
38. Goyal A, Douglas-Jones A, Monypenny I, Sweetland H, Stevens G, Mansel RE. Is there a role of sentinel lymph node biopsy in ductal carcinoma in situ?: analysis of 587 cases. *Breast Cancer Res. Treat*. 2006 Aug;98(3):311–4.
39. Giuliano AE. Intradermal blue dye to identify sentinel lymph node in breast cancer. *Lancet*. 1997 Sep 27;350(9082):958.
40. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, Benson AB 3rd, Bodurka DC, Burstein HJ, u. a. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J. Clin. Oncol*. 2005 Okt 20;23(30):7703–20.
41. Goyal A, Douglas-Jones AG, Newcombe RG, Mansel RE. Effect of lymphatic tumor burden on sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Breast J*. 2005 Juni;11(3):188–94.
42. Tew K, Irwig L, Matthews A, Crowe P, Macaskill P. Meta-analysis of sentinel node imprint cytology in breast cancer. *Br J Surg*. 2005 Sep;92(9):1068–80.
43. Devita VT. *Cancer: Principles and Practice of Oncology Single Volume*. 5th Aufl. Lippincott Williams & Wilkins; 1997.
44. Bland KI. *The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases: A Comprehensive Textbook for the Management of Benign and Malignant Diseases*. Saunders (W.B.) Co Ltd; 1991.
45. Kline TS, Kline IK. *Breast*. Igaku-Shoin; 1989.

46. Azzopardi J. Problems in Breast Pathology. Bailliere Tindall; 1979.
47. SALM R. Massive epidermoid metaplasia with keratin cyst formation in a giant fibro-adenoma of breast. *J Pathol Bacteriol.* 1959 Jan;77(1):297–9.
48. Fondo EY, Rosen PP, Fracchia AA, Urban JA. The problem of carcinoma developing in a fibroadenoma: recent experience at Memorial Hospital. *Cancer.* 1979 Feb;43(2):563–7.
49. Pick PW, Iossifides IA. Occurrence of breast carcinoma within a fibroadenoma. A review. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1984 Juli;108(7):590–4.
50. Eusebi V, Azzopardi JG. Lobular endocrine neoplasia in fibroadenoma of the breast. *Histopathology.* 1980 Juli;4(4):413–28.
51. Mies C, Rosen PP. Juvenile fibroadenoma with atypical epithelial hyperplasia. *Am. J. Surg. Pathol.* 1987 März;11(3):184–90.
52. Organ CH Jr, Organ BC. Fibroadenoma of the female breast: a critical clinical assessment. *J Natl Med Assoc.* 1983 Juli;75(7):701–4.
53. HASSON J, POPE CH. Mammary infarcts associated with pregnancy presenting as breast tumors. *Surgery.* 1961 März;49:313–6.
54. Oberman HA. Breast lesions in the adolescent female. *Pathol Annu.* 1979;14 Pt 1:175–201.
55. Pike AM, Oberman HA. Juvenile (cellular) adenofibromas. A clinicopathologic study. *Am. J. Surg. Pathol.* 1985 Okt;9(10):730–6.
56. Ashikari R, Farrow JH, O'Hara J. Fibroadenomas in the breast of juveniles. *Surg Gynecol Obstet.* 1971 Feb;132(2):259–62.
57. Fekete P, Petrek J, Majmudar B, Someren A, Sandberg W. Fibroadenomas with stromal cellularity. A clinicopathologic study of 21 patients. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1987 Mai;111(5):427–32.
58. Page DL, Anderson TJ. *Diagnostic Histopathology of the Breast.* W.B. Saunders Company; 1987.
59. Chua CL, Thomas A. Cystosarcoma phyllodes tumors. *Surg Gynecol Obstet.* 1988 Apr;166(4):302–6.
60. MÜLLER, J. Ueber den feineren Bau und die Formen der krankhaften Geschwülste. Berlin, G. Reimer, 1838
61. Moore MP, Kinne DW. Breast sarcoma. *Surg. Clin. North Am.* 1996 Apr;76(2):383–92.
62. Foxcroft LM, Evans EB, Porter AJ. Difficulties in the pre-operative diagnosis of phyllodes tumours of the breast: a study of 84 cases. *Breast.* 2007 Feb;16(1):27–37.

63. Parker SJ, Harries SA. Phyllodes tumours. *Postgrad Med J.* 2001 Juli;77(909):428–35.
64. Pencavel TD, Hayes A. Breast sarcoma--a review of diagnosis and management. *Int J Surg.* 2009 Feb;7(1):20–3.
65. R. Lattes , Sarcomas of the Breast , *JAMA.* 1967;201(7):531-532.
66. Callery CD, Rosen PP, Kinne DW. Sarcoma of the breast. A study of 32 patients with reappraisal of classification and therapy. *Ann. Surg.* 1985 Apr;201(4):527–32.
67. West TL, Weiland LH, Clagett OT. Cystosarcoma phyllodes. *Ann. Surg.* 1971 Apr;173(4):520–8.
68. Ward RM, Evans HL. Cystosarcoma phyllodes. A clinicopathologic study of 26 cases. *Cancer.* 1986 Nov 15;58(10):2282–9.
69. Bartoli C, Zurrida S, Veronesi P, Bono A, Chiesa F, Cosmacini P, u. a. Small sized phyllodes tumor of the breast. *Eur J Surg Oncol.* 1990 Juni;16(3):215–9.
70. Briggs RM, Walters M, Rosenthal D. Cystosarcoma phylloides in adolescent female patients. *Am. J. Surg.* 1983 Dez;146(6):712–4.
71. Cohn-Cedermark G, Rutqvist LE, Rosendahl I, Silfverswärd C. Prognostic factors in cystosarcoma phyllodes. A clinicopathologic study of 77 patients. *Cancer.* 1991 Nov 1;68(9):2017–22.
72. Hart WR, Bauer RC, Oberman HA. Cystosarcoma phyllodes. A clinicopathologic study of twenty-six hypercellular periductal stromal tumors of the breast. *Am. J. Clin. Pathol.* 1978 Aug;70(2):211–6.
73. Hawkins RE, Schofield JB, Fisher C, Wiltshaw E, McKinna JA. The clinical and histologic criteria that predict metastases from cystosarcoma phyllodes. *Cancer.* 1992 Jan 1;69(1):141–7.
74. Norris HJ, Taylor HB. Relationship of histologic features to behavior of cystosarcoma phyllodes. Analysis of ninety-four cases. *Cancer.* 1967 Dez;20(12):2090–9.
75. Tavassoli FA. *Pathology of the Breast.* 99002. Aufl. McGraw-Hill Professional; 1995.
76. Tavassoli FA, Devilee P, Cancer IA for R on. *Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs.* IARC; 2003.
77. Grimes MM. Cystosarcoma phyllodes of the breast: histologic features, flow cytometric analysis, and clinical correlations. *Mod. Pathol.* 1992 Mai;5(3):232–9.
78. Ciatto S, Bonardi R, Cataliotti L, Cardona G. Sarcomas of the breast: a multicenter series of 70 cases. *Neoplasma.* 1992;39(6):375–9.

79. McGregor GI, Knowling MA, Este FA. Sarcoma and Cystosarcoma phyllodes tumors of the breast--a retrospective review of 58 cases. *Am. J. Surg.* 1994 Mai;167(5):477–80.
80. Adami HO, Hakelius L, Rimsten A, Willén R. Malignant, locally recurring cystosarcoma phyllodes in an adolescent female. A case report. *Acta Chir Scand.* 1984;150(1):93–100.
81. Lerwill MF. Biphasic lesions of the breast. *Semin Diagn Pathol.* 2004 Feb;21(1):48–56.
82. Pandey M, Mathew A, Kattoor J, Abraham EK, Mathew BS, Rajan B, u. a. Malignant phyllodes tumor. *Breast J.* 2001 Dez;7(6):411–6.
83. Asoglu O, Ugurlu MM, Blanchard K, Grant CS, Reynolds C, Cha SS, u. a. Risk factors for recurrence and death after primary surgical treatment of malignant phyllodes tumors. *Ann. Surg. Oncol.* 2004 Nov;11(11):1011–7.
84. Jang JH, Choi M-Y, Lee SK, Kim S, Kim J, Lee J, u. a. Clinicopathologic Risk Factors for the Local Recurrence of Phyllodes Tumors of the Breast. *Annals of Surgical Oncology* [Internet]. 2012 Apr 4 [zitiert 2012 Apr 8]; Available von: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22476816>
85. Chaney AW, Pollack A, McNeese MD, Zagars GK, Pisters PW, Pollock RE, u. a. Primary treatment of cystosarcoma phyllodes of the breast. *Cancer.* 2000 Okt 1;89(7):1502–11.
86. Trent II JC 2nd, Benjamin RS, Valero V. Primary soft tissue sarcoma of the breast. *Curr Treat Options Oncol.* 2001 Apr;2(2):169–76.
87. Silver SA, Tavassoli FA. Osteosarcomatous differentiation in phyllodes tumors. *Am. J. Surg. Pathol.* 1999 Juli;23(7):815–21.
88. Moffat CJ, Pinder SE, Dixon AR, Elston CW, Blamey RW, Ellis IO. Phyllodes tumours of the breast: a clinicopathological review of thirty-two cases. *Histopathology.* 1995 Sep;27(3):205–18.
89. Kessinger A, Foley JF, Lemon HM, Miller DM. Metastatic cystosarcoma phyllodes: a case report and review of the literature. *J Surg Oncol.* 1972;4(2):131–47.
90. Salvadori B, Greco M, Galluzzo D, Piotti P, Clemente C. Surgery for malignant mesenchymal tumors of the breast: a series of 31 cases. *Tumori.* 1982 Aug;68(4):325–9.
91. Mangi AA, Smith BL, Gadd MA, Tanabe KK, Ott MJ, Souba WW. Surgical management of phyllodes tumors. *Arch Surg.* 1999 Mai;134(5):487–492; discussion 492–493.
92. Blichert-Toft M, Hansen JP, Hansen OH, Schiodt T. Clinical course of cystosarcoma phyllodes related to histologic appearance. *Surg Gynecol Obstet.* 1975 Juni;140(6):929–32.

93. Morales-Vásquez F, Gonzalez-Angulo AM, Broglio K, Lopez-Basave HN, Gallardo D, Hortobagyi GN, u. a. Adjuvant chemotherapy with doxorubicin and dacarbazine has no effect in recurrence-free survival of malignant phyllodes tumors of the breast. *Breast J.* 2007 Dez;13(6):551–6.
94. Tse GMK, Putti TC, Lui PCW, Lo AWI, Scolyer RA, Law BKB, u. a. Increased c-kit (CD117) expression in malignant mammary phyllodes tumors. *Mod. Pathol.* 2004 Juli;17(7):827–31.
95. Adem C, Reynolds C, Ingle JN, Nascimento AG. Primary breast sarcoma: clinicopathologic series from the Mayo Clinic and review of the literature. *Br. J. Cancer.* 2004 Juli 19;91(2):237–41.
96. Terrier P, Terrier-Lacombe MJ, Mouriessse H, Friedman S, Spielmann M, Contesso G. Primary breast sarcoma: a review of 33 cases with immunohistochemistry and prognostic factors. *Breast Cancer Res. Treat.* 1989 Jan;13(1):39–48.
97. Barnes L, Pietruszka M. Sarcomas of the breast: a clinicopathologic analysis of ten cases. *Cancer.* 1977 Okt;40(4):1577–85.
98. Norris HJ, Taylor HB. Sarcomas and related mesenchymal tumors of the breast. *Cancer.* 1968 Juli;22(1):22–8.
99. Oberman HA. Sarcomas of the breast. *Cancer.* 1965 Okt;18(10):1233–43.
100. Russell WO, Cohen J, Enzinger F, Hajdu SI, Heise H, Martin RG, u. a. A clinical and pathological staging system for soft tissue sarcomas. *Cancer.* 1977 Okt;40(4):1562–70.
101. May DS, Stroup NE. The incidence of sarcomas of the breast among women in the United States, 1973-1986. *Plast. Reconstr. Surg.* 1991 Jan;87(1):193–4.
102. Kennedy T, Biggart JD. Sarcoma of the breast. *Br. J. Cancer.* 1967 Dez;21(4):635–44.
103. BERG JW, DECROSSE JJ, FRACCHIA AA, FARROW J. Stromal sarcomas of the breast. A unified approach to connective tissue sarcomas other than cystosarcoma phyllodes. *Cancer.* 1962 Apr;15:418–24.
104. Khanna S, Gupta S, Khanna NN. Sarcomas of the breast: homogenous or heterogenous? *J Surg Oncol.* 1981;18(2):119–28.
105. Engel A, Lamm SH, Lai SH. Human breast sarcoma and human breast implantation: a time trend analysis based on SEER data (1973-1990). *J Clin Epidemiol.* 1995 Apr;48(4):539–44.
106. Lagrange JL, Ramaioli A, Chateau MC, Marchal C, Resbeut M, Richaud P, u. a. Sarcoma after radiation therapy: retrospective multiinstitutional study of 80 histologically confirmed cases. Radiation Therapist and Pathologist Groups of the Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer. *Radiology.* 2000 Juli;216(1):197–205.

107. Yap J, Chuba PJ, Thomas R, Aref A, Lucas D, Severson RK, u. a. Sarcoma as a second malignancy after treatment for breast cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2002 Apr 1;52(5):1231–7.
108. Bousquet G, Confavreux C, Magné N, de Lara CT, Poortmans P, Senkus E, u. a. Outcome and prognostic factors in breast sarcoma: a multicenter study from the rare cancer network. *Radiother Oncol.* 2007 Dez;85(3):355–61.
109. Casper ES, Gaynor JJ, Harrison LB, Panicek DM, Hajdu SI, Brennan MF. Preoperative and postoperative adjuvant combination chemotherapy for adults with high grade soft tissue sarcoma. *Cancer.* 1994 März 15;73(6):1644–51.
110. Luini A, Gatti G, Diaz J, Botteri E, Oliveira E, Cecilio Sahium de Almeida R, u. a. Angiosarcoma of the breast: the experience of the European Institute of Oncology and a review of the literature. *Breast Cancer Res. Treat.* 2007 Sep;105(1):81–5.
111. Hodgson NC, Bowen-Wells C, Moffat F, Franceschi D, Avisar E. Angiosarcomas of the breast: a review of 70 cases. *Am. J. Clin. Oncol.* 2007 Dez;30(6):570–3.
112. Scow JS, Reynolds CA, Degnim AC, Petersen IA, Jakub JW, Boughey JC. Primary and secondary angiosarcoma of the breast: the Mayo Clinic experience. *J Surg Oncol.* 2010 Apr 1;101(5):401–7.
113. Nakamura R, Nagashima T, Sakakibara M, Nakano S, Tanabe N, Fujimoto H, u. a. Angiosarcoma arising in the breast following breast-conserving surgery with radiation for breast carcinoma. *Breast Cancer.* 2007;14(2):245–9.
114. Vorburger SA, Xing Y, Hunt KK, Lakin GE, Benjamin RS, Feig BW, u. a. Angiosarcoma of the breast. *Cancer.* 2005 Dez 15;104(12):2682–8.
115. Zucali R, Merson M, Placucci M, Di Palma S, Veronesi U. Soft tissue sarcoma of the breast after conservative surgery and irradiation for early mammary cancer. *Radiother Oncol.* 1994 März;30(3):271–3.
116. Taghian A, de Vathaire F, Terrier P, Le M, Auquier A, Mouriesse H, u. a. Long-term risk of sarcoma following radiation treatment for breast cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1991 Juli;21(2):361–7.
117. STEWART FW, TREVES N. Lymphangiosarcoma in postmastectomy lymphedema; a report of six cases in elephantiasis chirurgica. *Cancer.* 1948 Mai;1(1):64–81.
118. Voutsadakis IA, Zaman K, Leyvraz S. Breast sarcomas: current and future perspectives. *Breast.* 2011 Juni;20(3):199–204.
119. Zahm SH, Fraumeni JF Jr. The epidemiology of soft tissue sarcoma. *Semin. Oncol.* 1997 Okt;24(5):504–14.
120. Christensen L, Schiødt T, Blichert-Toft M, Hansen JP, Hansen OH. Sarcomas of the breast: a clinico-pathological study of 67 patients with long term follow-up. *Eur J Surg Oncol.* 1988 Juni;14(3):241–7.

121. McGowan TS, Cummings BJ, O'Sullivan B, Catton CN, Miller N, Panzarella T. An analysis of 78 breast sarcoma patients without distant metastases at presentation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2000 Jan 15;46(2):383–90.
122. Confavreux C, Lurkin A, Mitton N, Blondet R, Saba C, Ranchère D, u. a. Sarcomas and malignant phyllodes tumours of the breast--a retrospective study. *Eur. J. Cancer.* 2006 Nov;42(16):2715–21.
123. Pollard SG, Marks PV, Temple LN, Thompson HH. Breast sarcoma. A clinicopathologic review of 25 cases. *Cancer.* 1990 Sep 1;66(5):941–4.
124. Johnstone PA, Pierce LJ, Merino MJ, Yang JC, Epstein AH, DeLaney TF. Primary soft tissue sarcomas of the breast: local-regional control with post-operative radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1993 Okt 20;27(3):671–5.
125. Gutman H, Pollock RE, Ross MI, Benjamin RS, Johnston DA, Janjan NA, u. a. Sarcoma of the breast: implications for extent of therapy. The M. D. Anderson experience. *Surgery.* 1994 Sep;116(3):505–9.
126. North JH Jr, McPhee M, Arredondo M, Edge SB. Sarcoma of the breast: implications of the extent of local therapy. *Am Surg.* 1998 Nov;64(11):1059–61.
127. Pandey M, Mathew A, Abraham EK, Rajan B. Primary sarcoma of the breast. *J Surg Oncol.* 2004 Sep 1;87(3):121–5.
128. Blanchard DK, Reynolds CA, Grant CS, Donohue JH. Primary nonphyllodes breast sarcomas. *Am. J. Surg.* 2003 Okt;186(4):359–61.
129. Zelek L, Llombart-Cussac A, Terrier P, Pivot X, Guinebretiere JM, Le Pechoux C, u. a. Prognostic factors in primary breast sarcomas: a series of patients with long-term follow-up. *J. Clin. Oncol.* 2003 Juli 1;21(13):2583–8.
130. MD SWW, FACG JRG MFF, Folpe AL. *Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors with ExpertConsult Online and Print*, 5e. 5. Aufl. Mosby; 2007.
131. Shabahang M, Franceschi D, Sundaram M, Castillo MH, Moffat FL, Frank DS, u. a. Surgical management of primary breast sarcoma. *Am Surg.* 2002 Aug;68(8):673–677; discussion 677.
132. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, Herausgeber. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th Edition. Springer; 2009.
133. Fields RC, Aft RL, Gillanders WE, Eberlein TJ, Margenthaler JA. Treatment and outcomes of patients with primary breast sarcoma. *Am. J. Surg.* 2008 Okt;196(4):559–61.
134. Rosen PP. *Rosen's Breast Pathology*. 3rd Revised edition (REV). Dover. Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
135. Smola MG, Ratschek M, Amann W, Samonigg H, Mayer R. The impact of resection margins in the treatment of primary sarcomas of the breast. A clinicopathological study of 8 cases with review of literature. *Eur J Surg Oncol.* 1993 Feb;19(1):61–9.

136. Lum YW, Jacobs L. Primary breast sarcoma. *Surg. Clin. North Am.* 2008 Juni;88(3):559–570, vi.
137. Surov A, Holzhausen H-J, Ruschke K, Spielmann RP. Primary breast sarcoma: prevalence, clinical signs, and radiological features. *Acta Radiol.* 2011 Juli 1;52(6):597–601.
138. Liberman L, Bonaccio E, Hamele-Bena D, Abramson AF, Cohen MA, Dershaw DD. Benign and malignant phyllodes tumors: mammographic and sonographic findings. *Radiology.* 1996 Jan;198(1):121–4.
139. Yang WT, Hennessy BTJ, Dryden MJ, Valero V, Hunt KK, Krishnamurthy S. Mammary angiosarcomas: imaging findings in 24 patients. *Radiology.* 2007 März;242(3):725–34.
140. Bakheet SM, Powe J, Ezzat A, Al Suhaibani H, Tulbah A, Rostom A. F-18 FDG whole-body positron emission tomography scan in primary breast sarcoma. *Clin Nucl Med.* 1998 Sep;23(9):604–8.
141. Leader M, Collins M, Patel J, Henry K. Vimentin: an evaluation of its role as a tumour marker. *Histopathology.* 1987 Jan;11(1):63–72.
142. Haberthür F, Feichter GE, Torhorst JK. [Sarcoma of the breast: what is the contribution of immunohistochemistry and flow cytometry?]. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 1993 Nov;53(11):811–3.
143. Harvey JA. Unusual breast cancers: useful clues to expanding the differential diagnosis. *Radiology.* 2007 März;242(3):683–94.
144. Barrow BJ, Janjan NA, Gutman H, Benjamin RS, Allen P, Romsdahl MM, u. a. Role of radiotherapy in sarcoma of the breast--a retrospective review of the M.D. Anderson experience. *Radiother Oncol.* 1999 Aug;52(2):173–8.
145. Ludgate CM, Anderson TJ, Langlands AO. Sarcoma of the female breast--report of a series of 30 cases. *Clin Oncol.* 1977 März;3(1):97–105.
146. Jones MW, Norris HJ, Wargotz ES, Weiss SW. Fibrosarcoma-malignant fibrous histiocytoma of the breast. A clinicopathological study of 32 cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 1992 Juli;16(7):667–74.
147. Coindre JM, Terrier P, Guillou L, Le Doussal V, Collin F, Ranchère D, u. a. Predictive value of grade for metastasis development in the main histologic types of adult soft tissue sarcomas: a study of 1240 patients from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. *Cancer.* 2001 Mai 15;91(10):1914–26.
148. Zagars GK, Goswitz MS, Pollack A. Liposarcoma: outcome and prognostic factors following conservation surgery and radiation therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1996 Sep 1;36(2):311–9.
149. Al-Benna S, Poggemann K, Steinau H-U, Steinstraesser L. Diagnosis and management of primary breast sarcoma. *Breast Cancer Res. Treat.* 2010 Aug;122(3):619–26.

150. Salvadori B, Greco M, Galluzzo D, Piotti P, Clemente C. Surgery for malignant mesenchymal tumors of the breast: a series of 31 cases. *Tumori*. 1982 Aug;68(4):325–9.
151. Wiklund T, Huuhtanen R, Blomqvist C, Tukiainen E, Virolainen M, Virkkunen P, u. a. The importance of a multidisciplinary group in the treatment of soft tissue sarcomas. *Eur. J. Cancer*. 1996 Feb;32A(2):269–73.
152. Pencavel T, Allan CP, Thomas JM, Hayes AJ. Treatment for breast sarcoma: a large, single-centre series. *Eur J Surg Oncol*. 2011 Aug;37(8):703–8.
153. Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft-tissue sarcoma of adults: meta-analysis of individual data. Sarcoma Meta-analysis Collaboration. *Lancet*. 1997 Dez 6;350(9092):1647–54.
154. Pezzi CM, Pollock RE, Evans HL, Lorigan JG, Pezzi TA, Benjamin RS, u. a. Preoperative chemotherapy for soft-tissue sarcomas of the extremities. *Ann. Surg*. 1990 Apr;211(4):476–81.
155. McGrath PC, Sloan DA, Kenady DE. Adjuvant therapy of soft-tissue sarcomas. *Clin Plast Surg*. 1995 Jan;22(1):21–9.
156. Santoro A, Tursz T, Mouridsen H, Verweij J, Steward W, Somers R, u. a. Doxorubicin versus CYVADIC versus doxorubicin plus ifosfamide in first-line treatment of advanced soft tissue sarcomas: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *J. Clin. Oncol*. 1995 Juli;13(7):1537–45.
157. Le Cesne A, Antoine E, Spielmann M, Le Chevalier T, Brain E, Toussaint C, u. a. High-dose ifosfamide: circumvention of resistance to standard-dose ifosfamide in advanced soft tissue sarcomas. *J. Clin. Oncol*. 1995 Juli;13(7):1600–8.
158. Skubitz KM, Haddad PA. Paclitaxel and pegylated-liposomal doxorubicin are both active in angiosarcoma. *Cancer*. 2005 Juli 15;104(2):361–6.
159. Austin RM, Dupree WB. Liposarcoma of the breast: a clinicopathologic study of 20 cases. *Hum. Pathol*. 1986 Sep;17(9):906–13.
160. Arbabi L, Warhol MJ. Pleomorphic liposarcoma following radiotherapy for breast carcinoma. *Cancer*. 1982 März 1;49(5):878–80.
161. Vivian JB, Tan EG, Frayne JR, Waters ED. Bilateral liposarcoma of the breast. *Aust N Z J Surg*. 1993 Aug;63(8):658–9.
162. Chen KT, Kuo TT, Hoffmann KD. Leiomyosarcoma of the breast: a case of long survival and late hepatic metastasis. *Cancer*. 1981 Apr 1;47(7):1883–6.
163. Visfeldt J, Scheike O. Male breast cancer. I. Histologic typing and grading of 187 Danish cases. *Cancer*. 1973 Okt;32(4):985–90.
164. Hernandez FJ. Leiomyosarcoma of male breast originating in the nipple. *Am. J. Surg. Pathol*. 1978 Sep;2(3):299–304.

165. Arista-Nasr J, Gonzalez-Gomez I, Angeles-Angeles A, Illanes-Baz E, Brandt-Brandt H, Larriva-Sahd J. Primary recurrent leiomyosarcoma of the breast. Case report with ultrastructural and immunohistochemical study and review of the literature. *Am. J. Clin. Pathol.* 1989 Okt;92(4):500–5.
166. Nielsen BB. Leiomyosarcoma of the breast with late dissemination. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol.* 1984;403(3):241–5.
167. Hays DM, Donaldson SS, Shimada H, Crist WM, Newton WA Jr, Andrassy RJ, u. a. Primary and metastatic rhabdomyosarcoma in the breast: neoplasms of adolescent females, a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. *Med. Pediatr. Oncol.* 1997 Sep;29(3):181–9.
168. Howarth CB, Caces JN, Pratt CB. Breast metastases in children with rhabdomyosarcoma. *Cancer.* 1980 Dez 1;46(11):2520–4.
169. Langham MR Jr, Mills AS, DeMay RM, O’Dowd GJ, Grathwohl MA, Horsley JS 3rd. Malignant fibrous histiocytoma of the breast. A case report and review of the literature. *Cancer.* 1984 Aug 1;54(3):558–63.
170. Brinck U, Stachura J, Kellner S, Schauer A. Prognostic relevance of Ki-67 antigen and c-myc oncoprotein in malignant fibrous histiocytoma. *Anticancer Res.* 1995 Okt;15(5B):1915–9.
171. Kraft R, Altermatt HJ, Nguyen-Tran Q, Markwalder R. [Primary malignant fibrous histiocytoma of the male breast]. *Pathologe.* 1988 Nov;9(6):334–9.
172. van Niekerk JL, Wobbes T, Holland R, van Haelst UJ. Malignant fibrous histiocytoma of the breast with axillary lymph node involvement. *J Surg Oncol.* 1987 Jan;34(1):32–5.
173. Dirix LY, Fierens H, Langerock G, Van Damme B, Wassenaar HA. Radiation related malignant fibrous histiocytoma. *Acta Clin Belg.* 1988;43(3):204–8.
174. Meunier B, Levêque J, Le Prisé E, Kerbrat P, Grall JY. Three cases of sarcoma occurring after radiation therapy of breast cancers. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 1994 Okt;57(1):33–6.
175. Iellin A, Waizbard E, Levine T, Behar A. Malignant fibrous histiocytoma of the breast. *Int Surg.* 1990 März;75(1):63–6.
176. Silver SA, Tavassoli FA. Primary osteogenic sarcoma of the breast: a clinicopathologic analysis of 50 cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 1998 Aug;22(8):925–33.
177. Beltaos E, Banerjee TK. Chondrosarcoma of the breast. Report of two cases. *Am. J. Clin. Pathol.* 1979 März;71(3):345–9.
178. Brown AL, Holwill SD, Thomas VA, Sacks NP, Given-Wilson R. Case report: Primary osteosarcoma of the breast: imaging and histological features. *Clin Radiol.* 1998 Dez;53(12):920–2.
179. Lumsden AB, Harrison D, Chetty U, Going JJ, Muir B. Osteogenic sarcoma--a rare primary tumour of the breast. *Eur J Surg Oncol.* 1985 Juni;11(2):183–6.

180. Woodward AH, Ivins JC, Soule EH. Lymphangiosarcoma arising in chronic lymphedematous extremities. *Cancer*. 1972 Aug;30(2):562–72.
181. Benda JA, Al-Jurf AS, Benson AB 3rd. Angiosarcoma of the breast following segmental mastectomy complicated by lymphedema. *Am. J. Clin. Pathol.* 1987 Mai;87(5):651–5.
182. Badwe RA, Hanby AM, Fentiman IS, Chaudary MA. Angiosarcoma of the skin overlying an irradiated breast. *Breast Cancer Res. Treat.* 1991 Sep;19(1):69–72.
183. Rosen PP, Kimmel M, Ernsberger D. Mammary angiosarcoma. The prognostic significance of tumor differentiation. *Cancer*. 1988 Nov 15;62(10):2145–51.
184. Merino MJ, Carter D, Berman M. Angiosarcoma of the breast. *Am. J. Surg. Pathol.* 1983 Jan;7(1):53–60.
185. Vorburger SA, Xing Y, Hunt KK, Lakin GE, Benjamin RS, Feig BW, u. a. Angiosarcoma of the breast. *Cancer*. 2005 Dez 15;104(12):2682–8.
186. Liberman L, Dershaw DD, Kaufman RJ, Rosen PP. Angiosarcoma of the breast. *Radiology*. 1992 Juni;183(3):649–54.
187. Grant EG, Holt RW, Chun B, Richardson JD, Orson LW, Cigtay OS. Angiosarcoma of the breast: sonographic, xeromammographic, and pathologic appearance. *AJR Am J Roentgenol.* 1983 Okt;141(4):691–2.
188. Molitor JL, Llombart A, Guinebretière JM, Zemoura L, Spielmann M, Contesso G, u. a. [Angiosarcoma of the breast. Apropos of 8 cases and review of the literature]. *Bull Cancer*. 1997 Feb;84(2):206–11.
189. Donnell RM, Rosen PP, Lieberman PH, Kaufman RJ, Kay S, Braun DW Jr, u. a. Angiosarcoma and other vascular tumors of the breast. *Am. J. Surg. Pathol.* 1981 Okt;5(7):629–42.
190. STEINGASZNER LC, ENZINGER FM, TAYLOR HB. HEMANGIOSARCOMA OF THE BREAST. *Cancer*. 1965 März;18:352–61.
191. Donnell RM, Rosen PP, Lieberman PH, Kaufman RJ, Kay S, Braun DW Jr, u. a. Angiosarcoma and other vascular tumors of the breast. *Am. J. Surg. Pathol.* 1981 Okt;5(7):629–42.
192. Savage R. The treatment of angiosarcoma of the breast. *J Surg Oncol.* 1981;18(2):129–34.
193. Barrenetxea G, Schneider J, Tánago JG, Pérez C, Centeno MM, Rodríguez-Escudero FJ. Angiosarcoma of the breast and pregnancy: a new therapeutic approach. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 1995 Mai;60(1):87–9.
194. Jones MW, Norris HJ, Wargotz ES, Weiss SW. Fibrosarcoma-malignant fibrous histiocytoma of the breast. A clinicopathological study of 32 cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 1992 Juli;16(7):667–74.

195. Leibl S, Moinfar F. Mammary NOS-type sarcoma with CD10 expression: a rare entity with features of myoepithelial differentiation. *Am. J. Surg. Pathol.* 2006 Apr;30(4):450–6.
196. Hauser H, Beham A, Steindorfer P, Schmidt F, Smola MG. Malignant schwannoma of the breast. *Langenbecks Arch Chir.* 1995;380(6):350–3.
197. Catania S, Pacifico E, Zurrada S, Cusumano F. Malignant schwannoma of the breast. *Eur J Surg Oncol.* 1992 Feb;18(1):80–1.
198. Das Gupta TK, Brasfield RD. Solitary malignant schwannoma. *Ann. Surg.* 1970 März;171(3):419–28.
199. Sordillo PP, Helson L, Hajdu SI, Magill GB, Kosloff C, Golbey RB, u. a. Malignant schwannoma--clinical characteristics, survival, and response to therapy. *Cancer.* 1981 Mai 15;47(10):2503–9.
200. Ducatman BS, Scheithauer BW, Piepgras DG, Reiman HM, Ilstrup DM. Malignant peripheral nerve sheath tumors. A clinicopathologic study of 120 cases. *Cancer.* 1986 Mai 15;57(10):2006–21.
201. WHO, IARC, on TIA for R. Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone. World Health Orgn; 2003.
202. Hajdu SI, Espinosa MH, Robbins GF. Recurrent cystosarcoma phyllodes: a clinicopathologic study of 32 cases. *Cancer.* 1976 Sep;38(3):1402–6.
203. Pietruszka M, Barnes L. Cystosarcoma phyllodes: a clinicopathologic analysis of 42 cases. *Cancer.* 1978 Mai;41(5):1974–83.
204. Reinfuss M, Mituś J, Duda K, Stelmach A, Ryś J, Smolak K. The treatment and prognosis of patients with phyllodes tumor of the breast: an analysis of 170 cases. *Cancer.* 1996 März 1;77(5):910–6.
205. Rowell MD, Perry RR, Hsiu JG, Barranco SC. Phyllodes tumors. *Am. J. Surg.* 1993 März;165(3):376–9.