

„Bilaterale Hämangiosarkome und multiple fibroepitheliale
Mischtumore in der weiblichen Mamma nach Immunsuppression“

Inaugural- Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Vorgelegt von: Christian Daniel Klink

aus Lübeck

2006

Angefertigt mit der Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Professor Dr. med. R. Stiens
2. Gutachter: Professor Dr. med. H.P. Fischer

Tag der mündlichen Prüfung: 06.April 2006

Aus dem Pathologischen Institut des Kreiskrankenhauses Gummersbach

Chefarzt: Professor Dr. med. R. Stiens

Diese Dissertation ist auf dem Hochschulschriftenserver der ULB Bonn http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss_online elektronisch publiziert.

Meinen Eltern

1.0	EINLEITUNG	S. 6
2.0	METHODIK	S. 7
	2.1 Methodik	S. 7
	2.2 Immunhistologie	S. 7
	2.3 Weitere Untersuchungen durch Kooperationspartner	S. 8
3.0	PATHOLOGISCH-ANATOMISCHE UNTERSUCHUNGEN	S. 11
	3.1 Klinisch-Pathologische Falldarstellung	S. 11
	3.2 Zusammenfassung der morphologischen Befunde	S. 17
	3.3 Ergebnisse der Immunhistochemie	S. 18
4.0	LITERATURÜBERSICHT	S. 27
	3.1 Fibroepitheliale Mischtumoren in der Mamma	S. 27
	3.2 Hämangiosarkome in der Mamma	S. 37
5.0	DISKUSSION	S. 40
6.0	ZUSAMMENFASSUNG	S. 46
7.0	LITERATURVERZEICHNIS	S. 48
8.0	ANHANG	S. 61
	8.1 Abkürzungen	S. 61

1.0 EINLEITUNG

Unter dem Begriff der fibroepithelialen Mischtumoren (Neoplasien) werden verschiedene Tumorentitäten unterschiedlicher Dignität zusammengefasst, deren Kennzeichen die in jedem dieser Tumoren nachweisbare neoplastische Epithel- und Stromakomponente ist. Diese Tumorformen kommen in zahlreichen Organen vor, sind aber in der Mamma besonders häufig.

Hauptvertreter dieser Tumoren ist dabei in der Mamma das in 25 % der Fälle auch multiple vorkommende Fibroadenom, welches bei der geschlechtsreifen Frau der am häufigsten nachweisbare Tumor ist. Maligne Entartungen innerhalb der Fibroadenome kommen fast nur in Form von in situ oder invasiv wachsenden Karzinomen vor. (Buzanowski-Konakry et al., 1975)

Ein mit 0,5 % aller Mammatumoren eher seltener fibroepithelialer Misch tumor (Vorherr et al., 1985) ist das wegen seines blattartigen Wachstums von seinem Erstbeschreiber JOHANNES MÜLLER (1838) so benannte Cystosarcoma phylloides. Nach heutiger Kenntnis ist es allerdings lediglich in ca. 20 % der Fälle maligne und zwar fast immer in seiner Stromakomponente. Bemerkenswerterweise sind angiosarkomatöse Entartungen nicht beschrieben worden, obwohl das Angiosarkom in der Mamma der häufigste maligne Weichteiltumor ist.

In der vorliegenden Arbeit wird über einen auch nach Literaturrecherche ganz außergewöhnlichen Fall eines bilateralen Hämangiosarkoms berichtet, welches mit multiplen Fibroadenomen vergesellschaftet war und sich zum Teil unter dem Bilde eines Cystosarcoma phylloides manifestierte.

Eine bemerkenswerte weitere Besonderheit im vorliegenden Fall ist insofern gegeben, als die Hämangiosarkome im Rahmen einer Multimorbidität einer jungen Patientin vorgelegen haben. Wegen einer fokal sklerosierenden Glomerulonephritis in frühen Lebensjahren wurde nach Nierenversagen eine beidseitige Nephrektomie mit Nierentransplantation und konsekutiver Immunsuppression durchgeführt.

Das Ziel dieser Arbeit ist es, mit der vorgelegten Kasuistik einen ungewöhnlichen Verlauf dieser Erkrankung und ihrer Folgen mit einem seltenen malignen Tumor aufzuzeigen und in der Diskussion Überlegungen und Literaturhinweise anzuführen, die möglicherweise neben Anhaltspunkten für die Histogenese auch den rasch progredienten Verlauf dieser Erkrankung im Zusammenhang mit der Immunsuppression nach beidseitiger Nierentransplantation erklären könnten.

METHODIK

2.1.Histologie

Die Untersuchungen erfolgten an Formalin-fixiertem und Paraffin-eingebettetem Material und wurden im histologischen Labor des Kreiskrankenhauses Gummersbach durchgeführt.

Das Gewebe wurde in 4,5 %-igem gepufferten Formalin fixiert, in Paraffin eingebettet (Kantenlänge 1 x 1 cm), in 2 – 3 µm dünnen Schnitte aufgearbeitet und wie folgt gefärbt: Hämatoxylin-Eosin, PAS-Reaktion und Bindegewebsfärbungen.

2.2. Immunhistologie

Die immunhistochemischen Untersuchungen wurden in einer modifizierten PAP-Methode durchgeführt. Folgende Antikörper wurden zur immunhistochemischen Charakterisierung eingesetzt: Vimentin, Aktin, Desmin und Faktor VIII (Fa. DAKO A/S, Produktionsvej 42, DK-2600 Glostrup, Danmark). Für die immunhistochemischen Färbungen wurden 2-3 µm dünne Paraffinschnitte aus dem Wasserbad auf Objektträger aufgezogen und über Nacht bei 37 °C Grad getrocknet. Entparaffinierung der Schnitte in Xylol bei Raumtemperatur über 30 Minuten, Rehydrierung in absteigender Alkoholreihe (2 x absoluter Alkohol, 2 x 90%-iger Alkohol, 2 x 70 %iger Alkohol); Reinigung mit H₂O₂; Waschen mit Aqua destillata und PBS (pH 7,4). Inkubation mit normalem Kaninchenserum zur Reduzierung der unspezifischen Hintergrundseren, serumspezifische Inkubation mit Primärantikörper, Inkubation mit PAP-Komplex. Die Inkubation betrug jeweils 30 min bei 21 °C Grad. Als Chromogen wurde ACE verwendet. Die Gegenfärbung der Zellkerne erfolgte mit Mayer's Hämalaun. Eindeckung der Schnitte in Aquatex.

2.3. Weitere Untersuchungen durch Kooperationspartner

Zusätzliche Untersuchungen wurden durchgeführt in Kooperation mit dem US-amerikanischen Partnerinstitut in Seattle, WA, USA und zwar von der aus dem sarkomatösen Anteil gewonnenen Tumorprobe, die bei der Operation der rechten Mamma im Januar 2001 angefallen ist:

Molecular Oncology International, P.S.;

Edward A. Barker, MD, PhD, President;

Seattle, Washington, USA;

WA Med Test Site License: MTS-0405;

HCFA / CLIA: 50D0631370 (CLIA:Clinical Laboratory Improvement Act).

Ein Teil dieser Untersuchungen beinhaltet Faktoren, die normalerweise nur beim Mammakarzinom zum Einsatz kommen. Neben den traditionellen und etablierten Faktoren wie Östrogen- und Progesteronrezeptoren, sowie HER-2neu(erB2) wurden in diesem Falle wegen der außergewöhnlichen Entwicklung des Tumors die Proliferationsmarker mitbestimmt, auch wenn diesen aufgrund mangelnder methodischer Standardisierung des bildanalytischen, durchflußzytometrischen oder immunhistochemischen Nachweises die Vergleichbarkeit der Ergebnisse untereinander und somit die endgültige Wertung ihrer prognostischen Relevanz zum Teil fehlt.

Die steroiden Östrogen- und Progesteronrezeptoren werden bei der Behandlung von Frauen mit Mamma- und Endometriumkarzinom eingesetzt. Östrogen- und Progesteronrezeptoren dienen als Indikator für eine bessere Prognose und sind in der antihormonellen Therapie als Entscheidungshilfe von Vorteil. (Greene und Press, 1987; Nyholm et al., 1992; Santen et al., 1990; Stierer et al., 1995; Wittcliff, 1984) Die Bestimmung sowohl des Östrogenrezeptors (ER) als auch des Progesteronrezeptors (PR) erfolgt mittels eines monoklonalen Maus-Antikörpers (IgG1). Dabei reagiert anti-ER respektive anti-PR mit den in Paraffin eingebetteten vorhandenen ER/PR-Molekülen. Der spezifische Antikörper (anti-Estrogen Receptor 6F11 Primary Antibody respektive anti-Progesteron Receptor (16) Primary Antibody) wird durch einen sekundären Antikörper lokalisiert, welcher Maus-Immunglobuline erkennen kann. Anschließend wird ein Avidin- und Streptavidin-Enzymkonjugat hinzugefügt, welches mit Biotin im sekundären Antikörper reagiert. Der spezifische Avidin- und Streptavidin-Enzymkomplex des sekundären

Antikörpers wird anschließend mit Hilfe eines komplexbildenden Enzym-Reaktionsproduktes visualisiert, welches unter dem Lichtmikroskop leicht zu erkennen ist.

Das pS2-Protein wird sowohl in östrogenabhängigen Mammakarzinomzellen als auch in östrogenabhängigen Tumoren gefunden. Es besteht eine inverse Beziehung zwischen der pS2-Positivität und der zellulären Proliferation in invasiven duktalem Mammakarzinomen. (Sanchez Salmon et al., 2005) Das pS2-Protein kann zusammen mit dem Östrogenrezeptors als ein zusätzlicher Parameter für die Prognose einer Tumorrogression unter antihormoneller Therapie herangezogen werden. (Soubeyran et al., 1996) Der Nachweis wird ebenfalls mit monoklonalen Mausantikörper in formalinfixierten, in Paraffin eingebetteten Gewebeschnitten geführt. (pS2/pNR-2 Estrogen-Regulated Protein Ab-2 Clone GE2)

Cathepsin D ist eine östrogenregulierte lysosomale Protease, welche in allen Geweben vorkommt. Es wurde eine positive Korrelation von hohen Cathepsin D Konzentrationen in primären Mammakarzinomzellen und einer erhöhten Metastasierungsrate des Primärtumors gefunden. (Garcia et al., 1996) Der Nachweis des Cathepsin D erfolgt mittels Anti-Cathepsin D (Polyclonal) BioGenex (AR205-5R/PU205-UP)

Als weiterer prädiktiver und evidenzbasierter Faktor beim Mammakarzinom wurde der HER-2/neu Status erhoben.

HER-2/neu spielt in epithelialen Zellen bei der Regulation der zellulären Proliferation und Differenzierung eine zentrale Rolle. Beim Mammakarzinom ist das HER-2/neu-Gen in etwa 20-25 % aller Fälle amplifiziert. Dabei besitzt jede Zelle nicht nur zwei Genkopien, sondern im Einzelfall bis zu 50 HER-2/neu-Genkopien pro Zelle. Diese Genamplifikation führt sowohl auf der Ebene der Transkription als auch auf der Proteinebene zu einer Überexpression des membranständigen Rezeptors, so daß in malignen Geweben sehr hoher HER-2/neu-Moleküle pro Zelle vorhanden sind. Über eine Autoaktivierung des Rezeptors kommt es zu einer gesteigerten mitogenen Signalgebung. Daher ist diese molekulare Veränderung beim primären Mammakarzinom mit einer ungünstigen klinischen Prognose assoziiert. (Seshadri et al., 1993)

Zum Nachweis von HER-2/neu beim Mammakarzinom kommt ein monoklonaler Maus-Antikörper (IG1) zur Anwendung Anti-c-erbB-2(CB11) Primary Antibody. Über sekundäre Antikörper (Verknüpfungsantikörper) und chromogene Substrate kann das Antigen sichtbar gemacht werden.

In diese Gruppe der Wachstumsrezeptoren gehört auch der Epidermale Growth Factor Receptor (EGFR), welcher bei ungefähr 40 % der Mammakarzinome überexprimiert ist. (Klijn et al., 1992) Als Prognoseindikator korreliert er im Falle der Überexpression ebenfalls mit einem kurzen rezidivfreien Intervall und einer schlechten Gesamtüberlebensrate beim Mammakarzinom. (Harris, 1994)

Das Wildtyp p53-Molekül spielt bei der Transkription, bei der Zellzyklussteuerung und bei vielen anderen metabolischen Funktionen eine Rolle. Außerdem ist es ein Tumorsuppressor, da es das abnormale Wachstum normaler Zellen stoppt. Eine Mutation in einer seiner 393 Aminosäuren kann jedoch die Überwachungsfähigkeit des Proteins erheblich beeinträchtigen und zu einer Expression maligner Phänotypen führen. Das mutierte p53-Molekül hat eine längere Halbwertszeit und kann immunhistochemisch mit einem monoklonalen Mausantikörper (anti-p53(DO7)Primary Antibody) nachgewiesen werden. P53 angereicherte Tumoren zeigen für betroffene Mammakarzinompatienten ein kürzeres krankheitsfreies Überleben als p53 negative Tumoren. (Montero et al., 2001)

Die S-Phase Fraktion (SPF) wird durch eine DNA Durchflußzytometrie gemessen und hat bei Patientinnen mit Mammakarzinom eine gewisse prognostische Bedeutung erlangt, auch wenn die Standardisierung der Methode und die Qualitätskontrollen noch nicht endgültig gelöst sind. Es wird der DNA-Gehalt in jedem Zellkern gemessen und ein DNA-Histogramm angelegt. Davon kann die aneuploide Population identifiziert werden, falls eine vorhanden. Die DNA-Durchflußzytometrie zeigt eine Korrelation zwischen hohen SPF Werten und einem schlechten klinischen Verlauf bei Patienten mit Mammakarzinom. Im Rahmen der Durchflußzytometrie wird auch der DNA-Index(DI) ermittelt. (Michels et al., 2004)

Ki67 ist ein Protein im Zellkern von proliferierenden Zellen. Während des Zellzyklus ist das Ki67-Antigen in den Phasen G1, S, G2 und M vorhanden, in der Phase G0 (Ruhezustand) jedoch nicht. (Scholzen und Gerdes, 2000) Seine Bestimmung erfolgt ebenfalls mit monoklonalen Maus-Antikörpern (IG1,K)AntiKi67(K-2) Primary Antibody. Dieser Proliferationsindex kann ebenfalls als prognostischer und prädiktiver Faktor verwendet werden.

3.0 PATHOLOGISCH-ANATOMISCHE UNTERSUCHUNGEN

3.1 Klinisch-Pathologische Fallbeschreibung

In dem vorliegenden Fall handelte es sich, um eine 35jährige Patientin, Nullipara. Die Familienanamnese ergibt keine Besonderheiten.

1980 trat im Alter von 15 Jahren erstmals ein nephrotisches Syndrom bei bis dahin unauffälliger Anamnese auf. Histologisch wurde die Diagnose einer fokal sklerosierenden Glomerulonephritis außerhalb gestellt.

1981 wurde infolge zunehmender Nierenretentionswerte (Kreatinin 13,1 mg/dl) die Hämodialysebehandlung notwendig

1984 erfolgte die erste allogene Nierentransplantation in die linke Nierenloge mit Immunsuppressionsbehandlung mittels Cyclosporin A, Fluocortolon und Azathioprin. Konsekutiv entwickelten sich ein sekundärer Hyperparathyreoidismus, eine Skoliose der BWS und eine arterielle Hypertonie, die entsprechend behandelt wurden. Außerdem trat bei der Patientin ein Hörsturz mit Schwerhörigkeit auf.

Auffallend war in der Folgezeit eine mäßiggradige, überwiegend selektive Proteinurie, die auf eine Wiederkehr der glomerulären Grunderkrankung hindeutete. Eine bioptische Sicherung der Diagnose erfolgte wegen fehlender therapeutischer Konsequenzen nicht. Eine manifeste Abstoßungsreaktion lag nicht vor, so daß in Anbetracht der stabilen Transplantatfunktion die immunsuppressive Therapie schrittweise reduziert werden konnte

1985 wurde bei zunehmend schlechter werdender Filtrationsrate der transplantierten Niere erneut ein Rezidiv einer fokal sklerosierenden Glomerulonephritis jetzt auch histologisch gesichert. Eine Hämodialysetherapie mußte erneut durchgeführt werden.

- 1992 Eine Zweittransplantation wurde in die kontralaterale Nierenloge vorgenommen. Die ersttransplantierte Niere konnte bei fehlender Abstoßungsreaktion in situ belassen werden. Eine erneute Immunsuppression mittels Cyclosporin, Fluocortolon und Azathioprin war erforderlich.
- 1995 trat ein nephrotisches Syndrom bei Rezidiv der fokal sklerosierenden Glomerulonephritis im Transplantat erneut auf. Die immunsuppressive Therapie erfolgte jetzt mit Tacrolimus und Decortin.
- 1999 erneute Hämodialysetherapie nach Transplantatnephrektomie mit Absetzen der immunsuppressiven Therapie.
- Feb. Zu diesem Zeitpunkt erfolgte die Operation beidseitig aufgetretener
 2000 Mammatumoren. Aus der rechten Mamma gewonnenes, in mehreren Portionen zugegangenes Material wog 186 g, zeigte mehrere Knotenbildungen mit einem maximalen Durchmesser von 5,8 cm.
- Der Anschnitt dieser Knoten war durch weißlich faserige Schnittflächen mit ockerfarbenen Stippchen und kalkdichten Arealen gezeichnet.
- Die Knoten waren unterschiedlich maximal 5,8 cm groß, in der Regel recht scharf abgegrenzt, aber nicht gekapselt.
- Aus einem der Knoten wurde zur Schnellschnittuntersuchung Gewebe gewonnen, wobei sich dieser Knoten als ein Fibroadenom im Schnellschnitt erwies ohne sichere Zeichen der Malignität.
- Die histologische Aufarbeitung zeigte einerseits typische Fibroadenome mit zellarmen Stroma, das in üblicher Konfiguration stets blande Aspekte hatte und in Verbindung mit schlitzförmigen Epithelstrukturen vorkam, die nur vereinzelt durch geringe Proliferationsaktivitätssteigerung mit Zystenformationen, apokriner Metaplasie und Schaumzellablagerungen sich manifestierte. (Abb. 1 und 2)
- Der größte, 5,8 cm große Knoten allerdings zeigte andererseits ein sehr unregelmäßiges Stroma mit zum Teil myxoiden Auflockerungen und auch reichlich histiozytären, manchmal schaumzelligen Stromadifferenzierungen.

Eine wesentlich erhöhte Zellularität, insbesondere gehäuft Mitosen oder wesentliche Kernatypien, beziehungsweise heterologe Differenzierungen konnten nicht festgestellt werden.

In der abschließenden Diagnose konnten Fibroadenome festgestellt werden, sowie bei dem 5,8 cm großen Knoten auf der rechten Seite ein Cystosarcoma phylloides mit allerdings noch eher zellarmen Stroma. Sichere Anhaltspunkte für Malignität ergaben sich nicht.

Abschließend erfolgte die Kommentierung des Untersuchungsergebnisses mit folgenden Feststellungen:

Sichere Anhaltspunkte für Malignität ergeben sich hier nicht, es sei jedoch darauf hingewiesen, daß in Anbetracht der Multiplizität und der Größe der Tumoren eine entsprechende engmaschige Nachsorge empfohlen wurde, da mögliche Rezidive mit einem biologisch ungünstigeren Verhalten einher gehen könnten.

In gleicher Sitzung wurden auch aus der linken Mamma Gewebeproben entnommen in zwei zusammen 43 g schweren und 6,4 cm großen Portionen.

Es zeigten sich auch hier mehrere, maximal 2,3 cm große Knoten, von denen einer im Schnellschnitt untersucht wurde, mit der Diagnose Fibroadenom.

Die anschließende konventionelle histologische Aufarbeitung der Proben wies wiederum typische, scharf begrenzte Fibroadenomstrukturen mit zum Teil myxoid gelockertem und verkalktem Stroma, sowie apokrin metaplastischen Epithelwucherungen auf.

Definitive Zeichen der Malignität wurden nicht festgestellt. Es erfolgte aber auch hier der Hinweis auf den Kommentar zu den Tumoren auf der kontralateralen Seite, also rechts.

April 2000 Es erwies sich eine Hämatomausräumung in der linken Mamma bei ausgeprägten Nekrosen und Einblutungen als erforderlich. Eine auf der linken Seite befindliche Wunde mußte revidiert werden mit Entfernung eines 51 g schweren Resektates, bedeckt von einer 16,3 x 4,6 cm großen Hautspindel, wobei sich das Gewebe schwärzlich darstellte.

Die histologische Aufbereitung dieser Proben an verschiedenen Stellen zeigte einerseits ausgedehnte Nekrosen mit Einblutungen und Zeichen einer

Resorptionsreaktion. Im Randbereich der Proben konnten jedoch erneut Tumorformationen gesichert werden, wobei zunächst nicht eindeutig zu klären war, ob es sich bereits um das Frührezidiv der vordiagnostizierten Fibroadenome handelte oder aber, ob weitere Tumoren entsprechend den bereits vordiagnostizierten vorlagen.

Mai Die etwa zwei Wochen später vorgenommene Amputation der linken Mamma
2000 brachte ein 423 g schweres Ablationspräparat mit 21 x 14 cm großem Hautlappen bedeckt, sowie großflächig schwarz verfärbtem Gewebe und Folgen der Voroperation zum Teil mit Faden verschlossenen Defekten. Die histologische Aufbereitung zeigte nun neben Fibroadenomformationen (Abb. 3) Übergang in schwer atypische mesenchymale Wucherungen. (Abb. 4)

Die stärkeren Vergrößerungen offenbarten schlitzförmige Strukturen mit teilweise erheblich hyperchromatischen Zellkernen. Weiterhin waren Formationen ausgeprägt, deren Gefäßcharakter erst durch Blutzellansammlungen in den Gefäßschlitzen deutlich wurde. Auch Mitosen haben sich erheblich vermehrt zeigen lassen.

Der Übergang in ein hämangiosarkomatöses Wachstum hatte sich also offensichtlich entwickelt. (Abb. 5 und 6)

Die erhaltenen Fibroadenomreste waren teilweise zirkulär von den angiosarkomatösen Wucherungen eingeschidet und noch erhalten (Abb. 7)

Ferner war klar zu erkennen, daß das Hautgewebe insbesondere im Bereich der Ulzerationen und der ausgedehnten Nekrosen ebenfalls ein Geflecht der sarkomatösen Proliferate mit umfangreichen Einblutungen und manchmal auch intravaskulären Thrombusbildungen einschloß.

Aug. Die rechte Mamma mußte aufgrund eines offensichtlichen Tumorrezidives unter
2000 dem Bilde eines maligne verlaufenden fibroepithelialen Mischtumors abladiert werden, wobei gleichzeitig links im Bereich der linken Axilla erneute Nekroseabtragungen erfolgten. Die Ablatio der rechten Mamma erbrachte ein 710 g schweres Präparat, bedeckt von einer 21 x 13,5 cm großen Hautspindel mit zentraler Mamille. Große düsterbräunlich schwärzliche Oberflächenareale, am

Anschnitt grau gelblich weiches Mammaparenchym konnten gesehen werden. Es fielen ausgedehnte, auch im Parenchymbereich düsterrote Einblutungen, nebst scharf begrenzten, teils düsterroten, teils grau weißlichen etwa bis 2,5 cm großen Knoten auf.

Die histologische Aufarbeitung der zahlreichen Veränderungen erbrachte Einblutungen, Nekrosen und erneut multiple Fibroadenome neben Formationen eines fibroepithelialen Mischtumors, der zum Teil auch hier durch atypische aber noch nicht eindeutig maligne Gefäßschlitze (Abb. 8) geprägt war. Übergänge in offensichtlich angiogenes malignes Tumorgewebe konnten aber gleichzeitig auch beobachtet werden. (Abb. 9) Dabei kamen jetzt hier die bereits im Mai auf der linken Seite gesehenen schwer atypischen strangförmigen, trabekulären und schlitzförmigen Strukturen vor. (Abb. 10 und 11)

Auch hatten sich ausgedehnte Hautinfiltrate entwickelt, teilweise in Verbindung mit einer pseudoepitheliomatösen Hyperplasie der Epidermis (Abb. 12)

Die hier vorgenommene Faktor VIII-Färbung zeigte positive Zellen, also Endothelien, die die Schlitzstrukturen auskleideten. (Abb. 13)

Die Tumorproliferate wurden als Manifestation eines angiosarkomatös entarteten malignen Cystosarcoma phylloides aufgefasst.

In gleicher Sitzung erwies sich im Bereich der linken Axilla eine Nekroseabtragung als notwendig.

Das dabei gewonnene 42 g schwere ovaläre 7,3 x 4,2 cm große Exzidat war ausgedehnt schwärzlich bis düsterrot verfärbt, knollig und am Anschnitt durch einen braun rötlichen Knoten geprägt.

Die histologische Aufbearbeitung desselben erbrachte fast ausschließlich hämangiosarkomatöse Tumorzustände, verbunden mit einer umfangreichen Nekrose und Hautulzeration.

Der angiosarkomatöse Charakter entsprach im hier vorliegenden Tumor dem auf der kontralateralen Seite.

Im Sinne einer ultima ratio behandelte man die Patientin mittels Radiatio mit 4 mV Photonen mit tangentialen Zangefeldern fraktioniert in 30 Sitzungen mit einer Gesamtherddosis von jeweils 60 Gy.

- Okt. Zu diesem Zeitpunkt kam es zu einer Rezidivoperation links mit Entfernung eines
2000 21 g schweren, 4,3 cm großen düsterbraun rötlichen Gewebe, das praktisch ausschließlich so strukturiert war wie die zuvor beschriebenen angiosarkomatösen Tumoren.
- Nov. Nun gewonnenes Material aus dem Thoraxwandbereich förderte ein 93 g schweres
2000 Präparat, das aber fast nur aus Entzündungsexsudaten mit bakteriell mykotischer Mischinfektion, einschließlich Sproßpilzen geprägt war, während vitales Gewebe, insbesondere vitales Tumorgewebe nicht belegt werden konnte. (Abb. 14 und 15)
- Jan. Chirurgischerseits wurde ein Resektionspräparat der linken Thoraxwand
2001 gewonnen mit einem 44 x 16 cm großen Hautanteil behaftet und von Weichgewebe mit knotigen Vorwölbungen, oft schmierigen Belägen und Zerfallsaspekten des Gewebes geprägt, wobei multiple bis maximal 12, 7 cm große Knotenformationen eingelagert waren.
Die Aufarbeitung zeigte in den Schnellschnitten zunächst tumorfreie Resektionsränder, während sich im Bereich der beschriebenen, insbesondere der knotigen Veränderungen wiederum das angiosarkomatöse Tumorgewebe mit erheblichen Zell- und Kernveränderungen manifestierte mit bizarren Atypien und erheblicher Pleomorphie. Der hämangiogene Charakter des Sarkoms blieb aber noch stets gut nachweisbar.
- März Bei rascher Progredienz des Tumors und zunehmender Verschlechterung des
2001 Allgemeinzustandes verstarb die Patientin im März 2001. Eine Obduktion konnte nicht vorgenommen werden.

3.2 Zusammenfassung der morphologischen Befunde

- Februar 2000 : Operation beidseitig aufgetretener Mammatumoren, die sich links histologisch als Fibroadenome erwiesen und rechts mit dem Aspekt eines Cystosarcoma phylloides klassifiziert wurden (Abb. 1 und 2 rechte Mamma)
- April 2000 : linksseitige Nachresektion mit dem erneuten histologischen Nachweis der Fibroadenome
- Mai 2000 : Amputation der linken Mamma mit histologischem Nachweis von Fibroadenomformationen mit Übergang in hämangiosarkomatöses Wachstum (Abb. 3 - 7 linke Mamma)
- August 2000 : Ablatio der rechten Mamma mit dem histologischen Aspekt multipler Fibroadenome neben Formationen eines fibroepithelialen Mischtumors und Übergang in angiogenes malignes Tumorgewebe (Abb. 8 - 13 linke Mamma)
- Oktober 2000 : Rezidivoperation links mit dem histologischen Nachweis des hämangiosarkomatösen Tumorgewebes
- Januar 2001 : Resektionspräparat der linken Thoraxwand mit dem histologischen Aspekt des vorbeschriebenen Hämangiosarkoms

3.3 Ergebnisse der Immunhistochemie

In der immunhistochemischen Auswertung des Fremdlabors wurden von dem aus dem sarkomatösen Gewebe gewonnenen Material der im Januar 2001 operierten rechten Mamma folgende Werte bestimmt:

TEST	Ergebnis	Intervall
Östrogen-Rezeptor	0	0-3+
Progesteron-Rezeptor	0	0-3+
PS2-Rezeptor	0	0-3+
CathD (tumor)	1+	0-3+
SPF	12,4 %	0-35 %
Ki67	39 %	0-90 %
ErbB2	0	0-3+
EGFR	0	0-3+
CathD (stromal)	3+	0-3+
P53	Mut'd.	N1/Mut
DI	2,2	0,9-3,5

Tab.1: immunhistochemischen Auswertung des aus dem sarkomatösen Gewebe gewonnenen Materials

Aus dieser Tabelle geht hervor, daß in diesem Falle die Steroidrezeptoren negativ ausgefallen sind. Auffällig war lediglich, daß p53 mutiert war und CathD (stromal), als auch CathD (tumor) mit 3+ respektive 1+ nachgewiesen wurden.

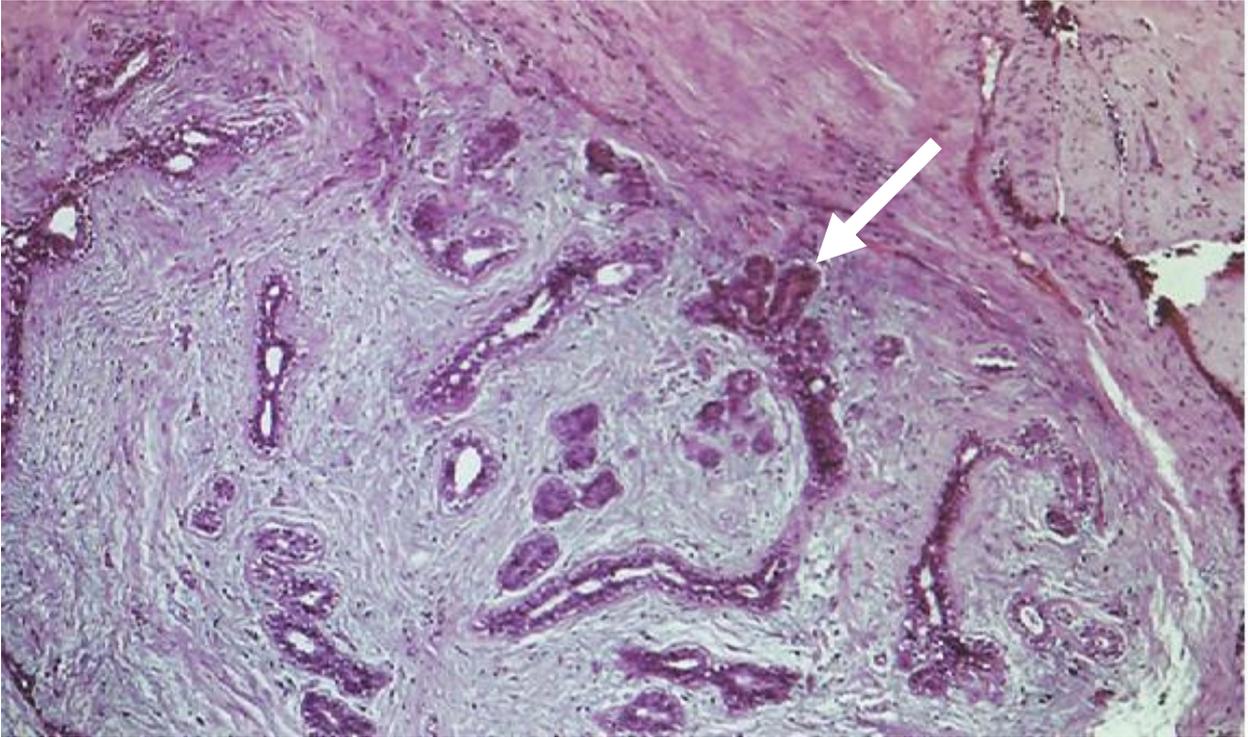


Abbildung 1: Gutartiges Fibroadenom der rechten Mamma mit unauffälligem Bindegewebsstroma und blandem Drüsenepithel (Feb.2000) (Pfeil) (Hämatoxylin- Eosin (HE) 10 x)

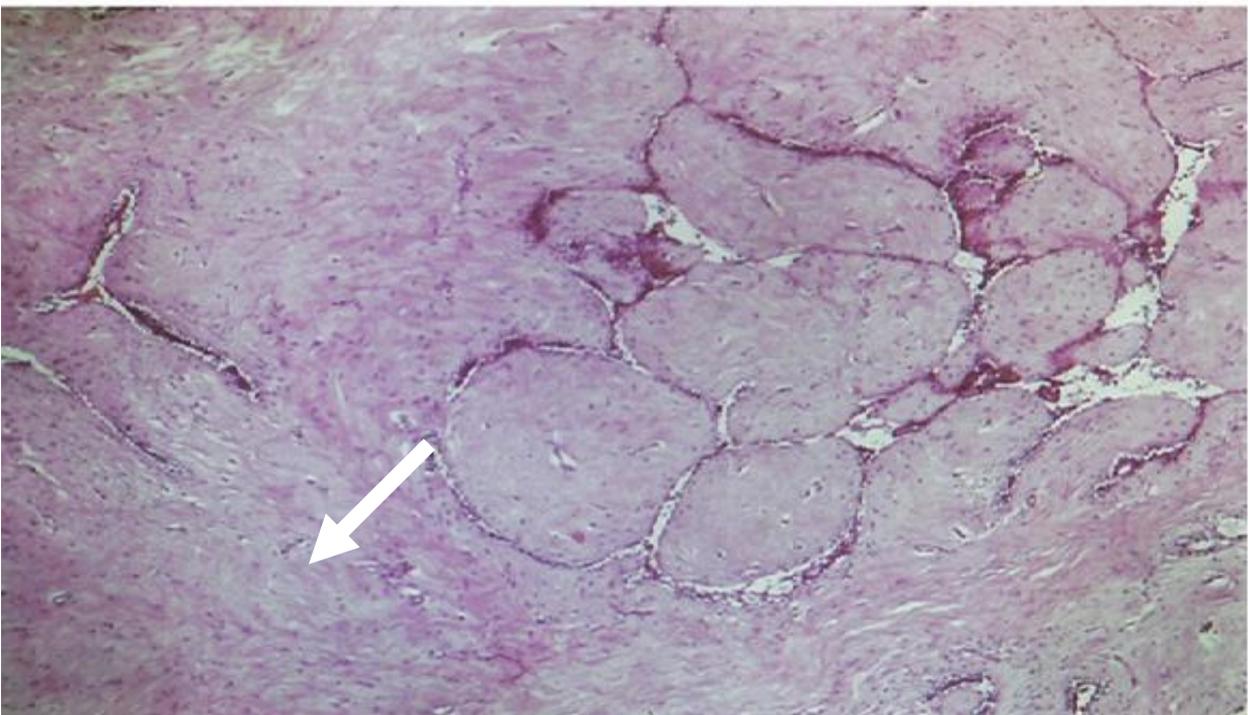


Abbildung 2: Gutartiges Fibroadenom der rechten Mamma mit myxoider, zellarmer Bindegewebsstromaauflockerung (Feb.2000) (Pfeil) (HE 10 x)

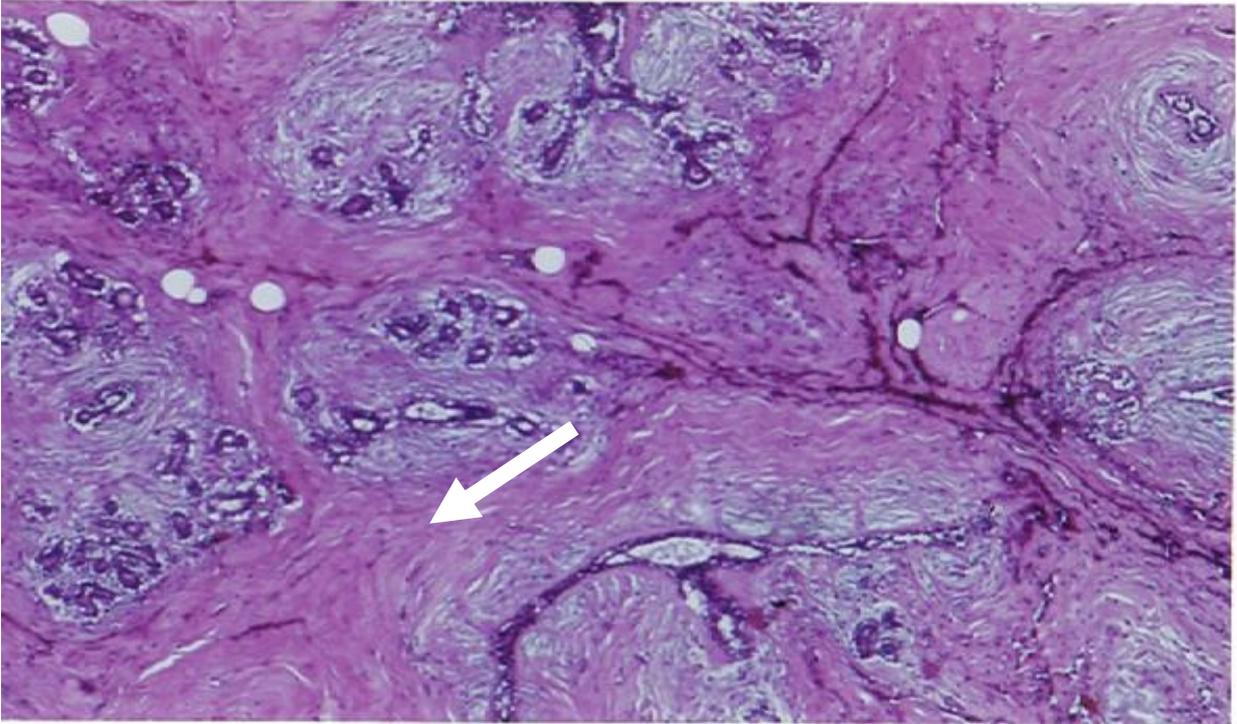


Abbildung 3: Intrakanalikuläres Fibroadenom der linken Mamma hier ohne Malignitäts-
hinweis bei vor allem unauffälligen Bindegewebsstroma (Mai 2000) (Pfeil) (HE 10 x)

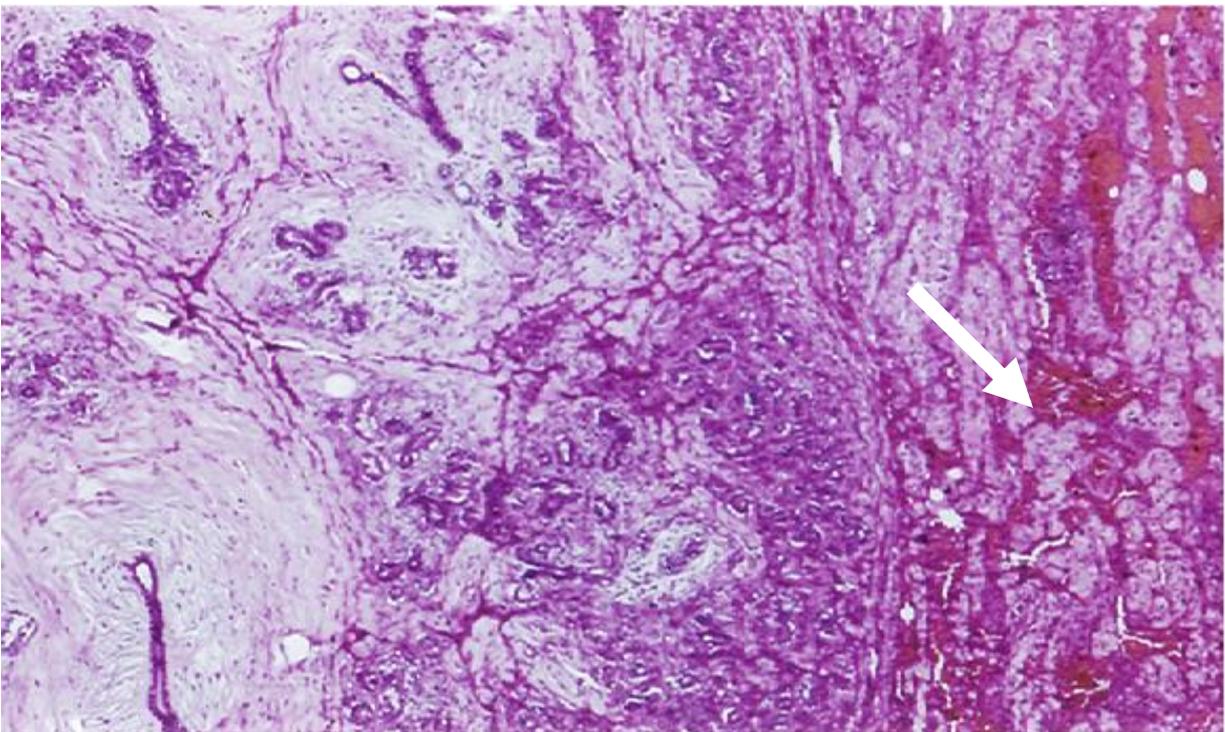


Abbildung 4: Links: Gutartige Fibroadenomformationen; Rechts: atypische mesenchymale
angiogene Wucherungen (Pfeil) in der linken Mamma (Mai 2000) (HE 10 x)

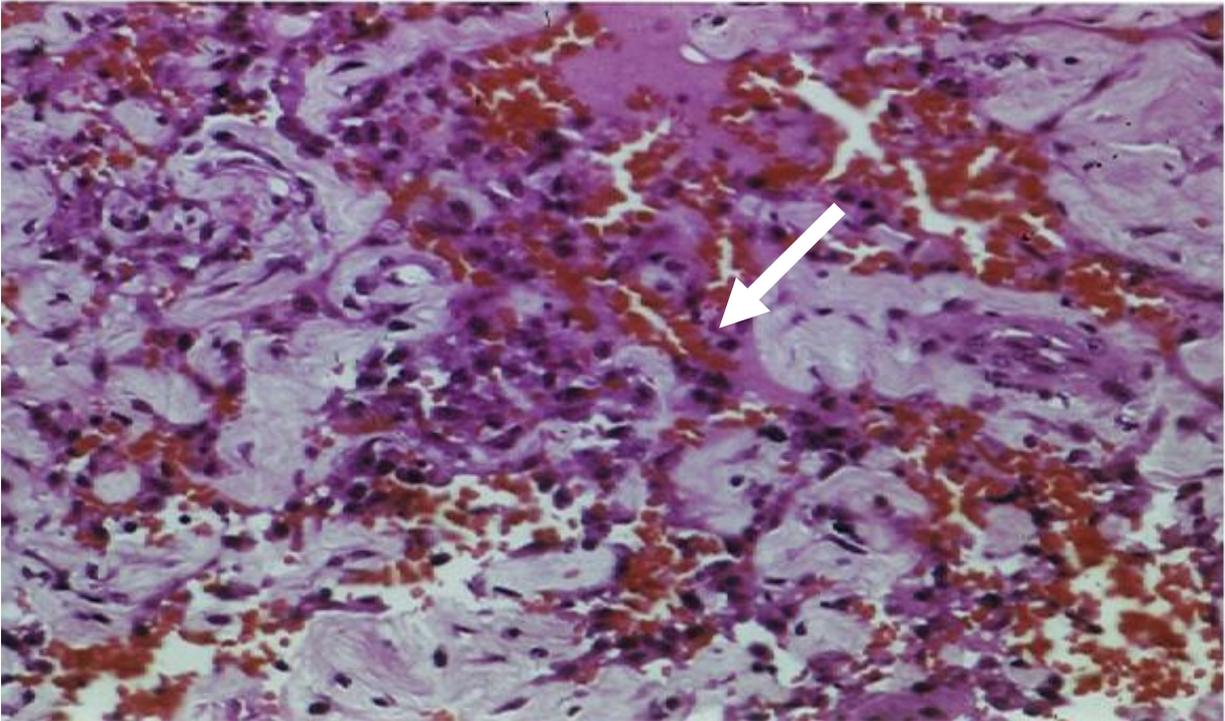


Abbildung 5: Ausschnitt aus Abb. 4 mit Erythrozyten in schlitzförmigen atypischen Gefäßwucherungen (Mai 2000) (Pfeil) (HE 25 x)

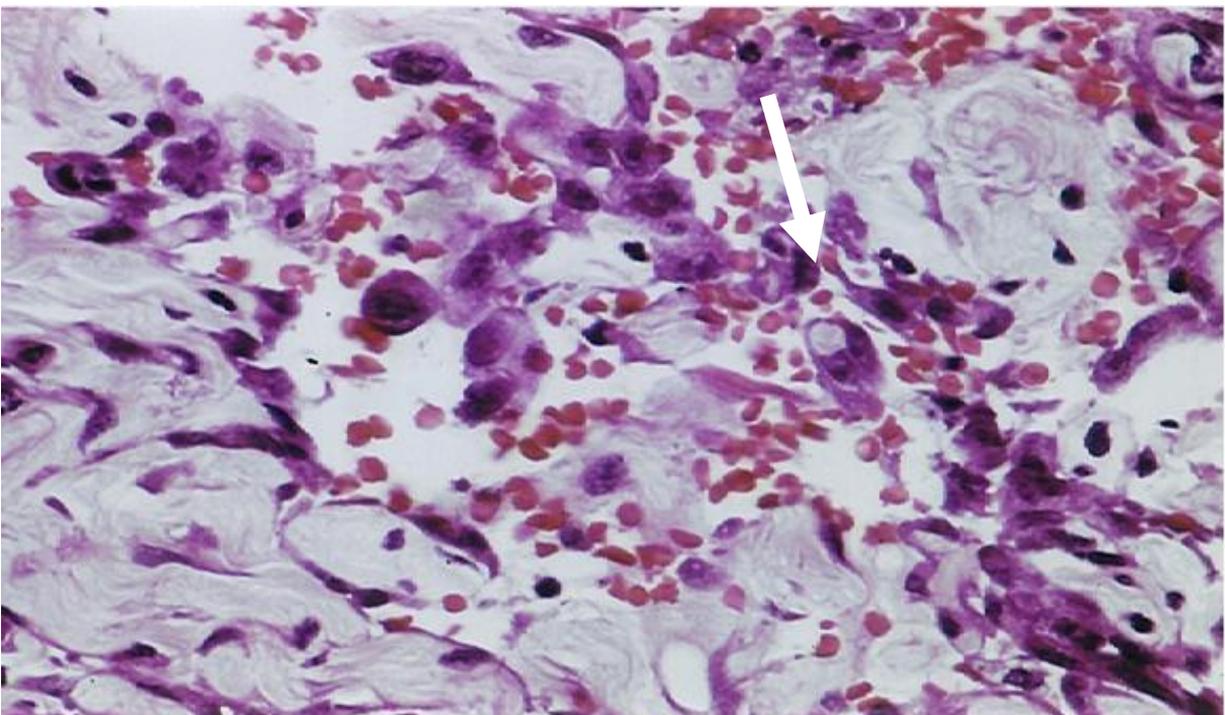


Abbildung 6: Ausschnitt aus Abb. 5 mit mikrofokalem Übergang in angiosarkomatöses Wachstum gekennzeichnet durch schwere Zell- und Kernatypien der die Gefäßschlitze begrenzenden Zellen (Mai 2000) (Pfeil) (HE 40 x)

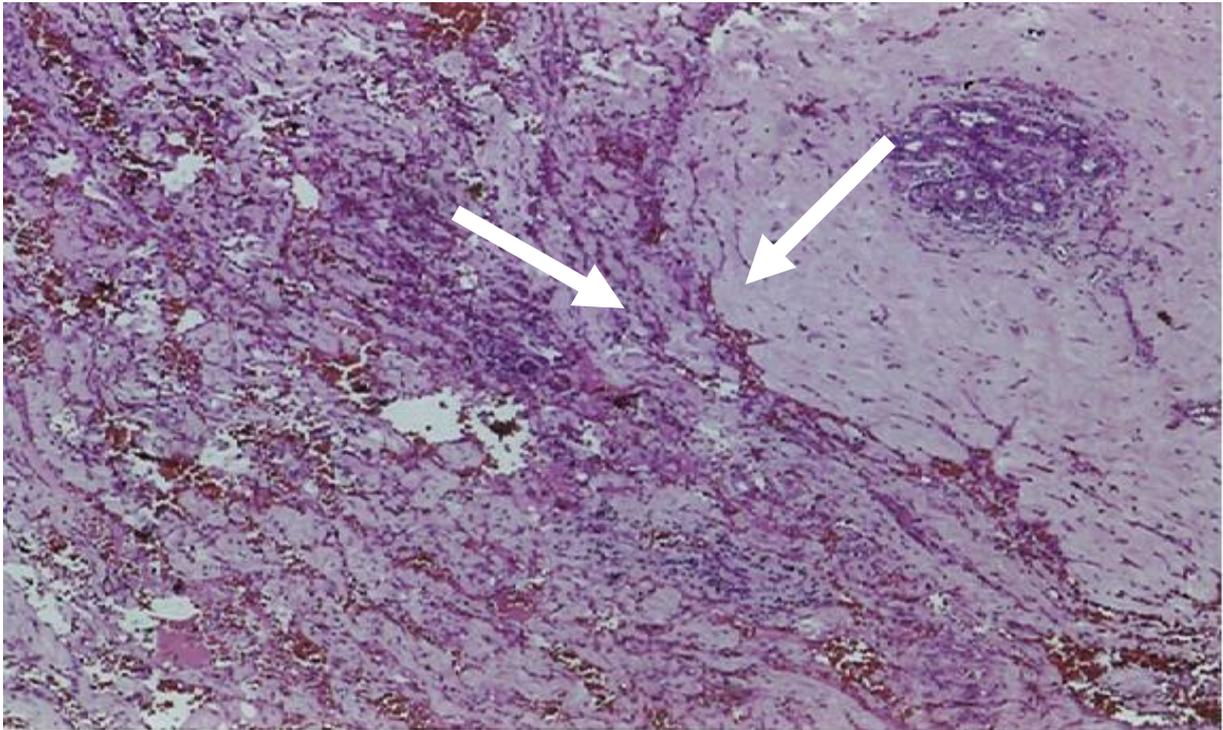


Abbildung 7: Gutartige Fibroadenomreste (re.) eingescheldet durch bösartige angiomatöse Wucherungen (li.) in der linken Mamma (Mai 2000) (Kollisionsbereich s. Pfeile) (HE 4 x)

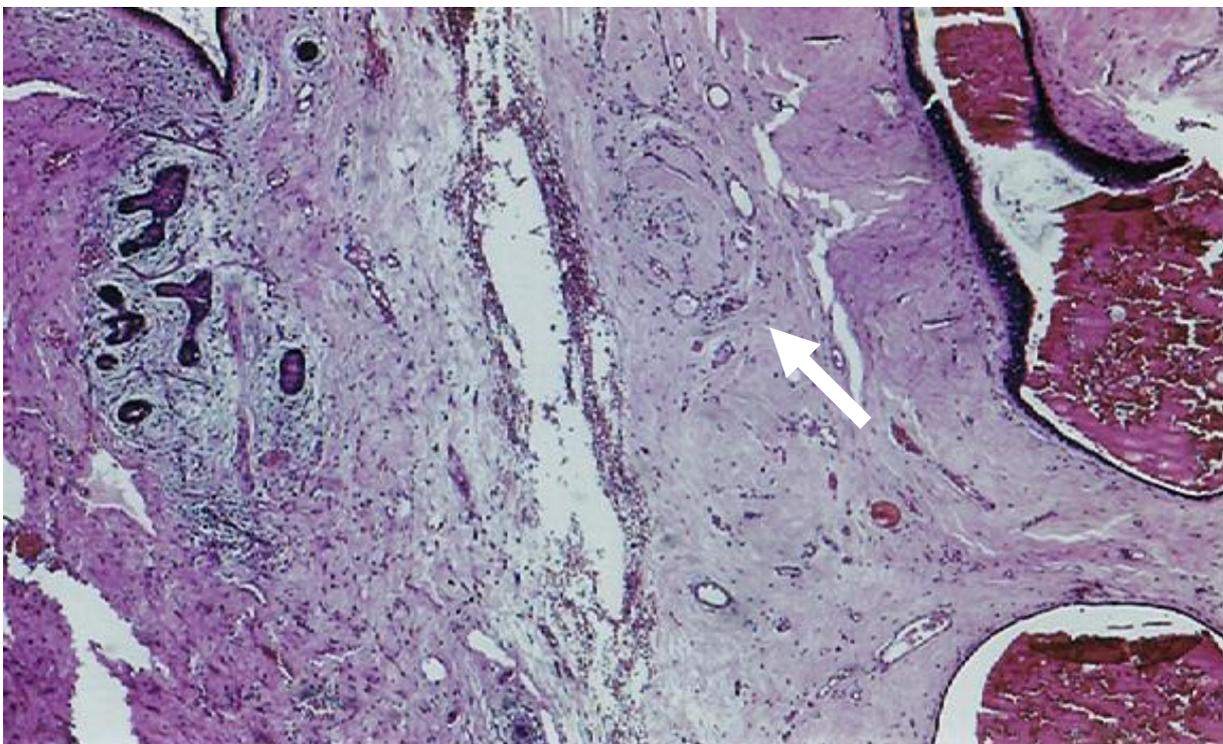


Abbildung 8: vermehrte und atypische Gefäßschlitze der rechten Mamma (August 2000) (Pfeil) (HE 4x)

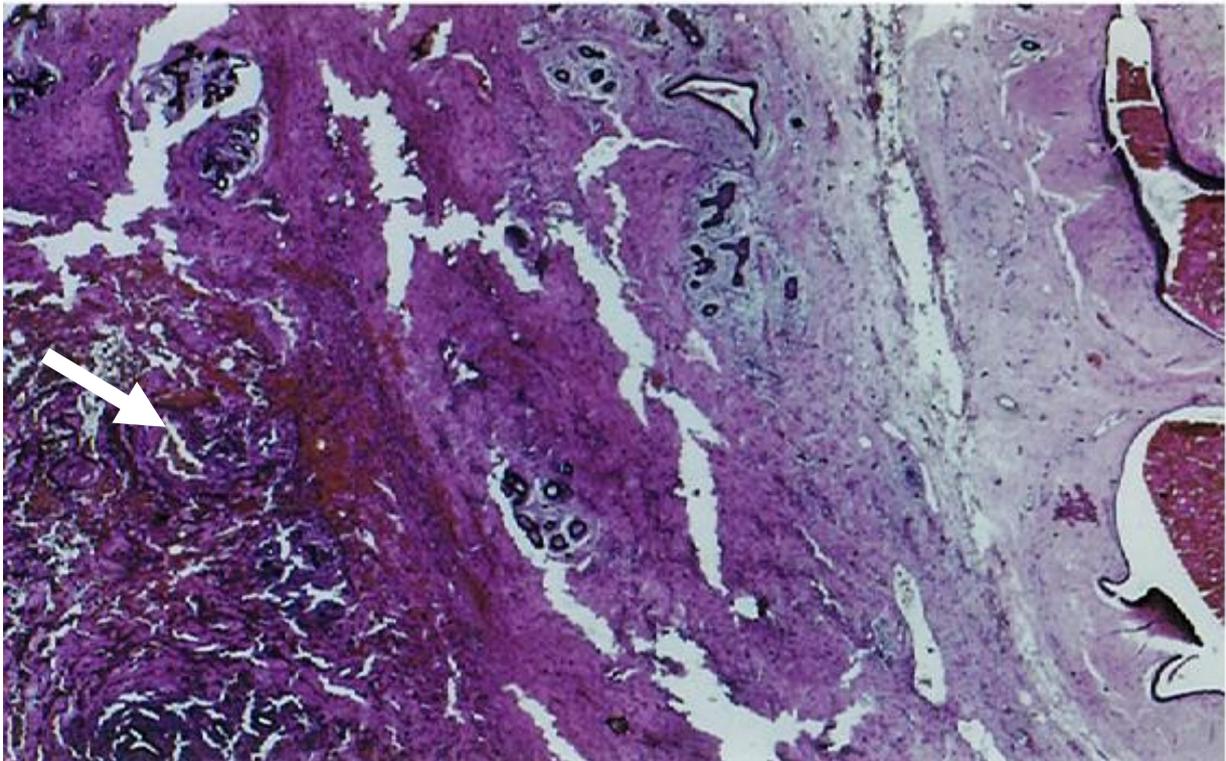


Abbildung 9: Hier bereits hochgradig atypische Gefäßstrukturen in der rechten Mamma (August 2000) (Pfeil) (HE 2,5 x)

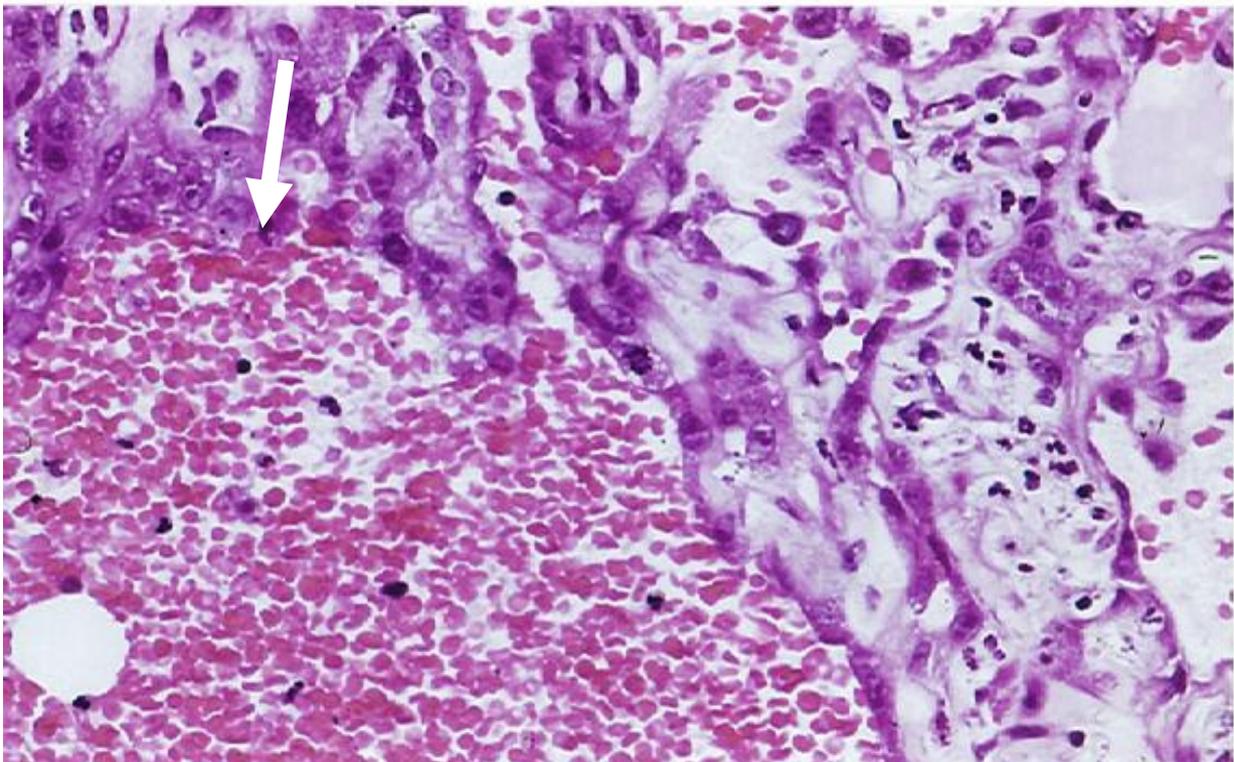


Abbildung 10: Unregelmäßige Gefäßstrukturen mit schweren Zellatypien der rechten Mamma (August 2000) (Pfeil) (HE 40 x)

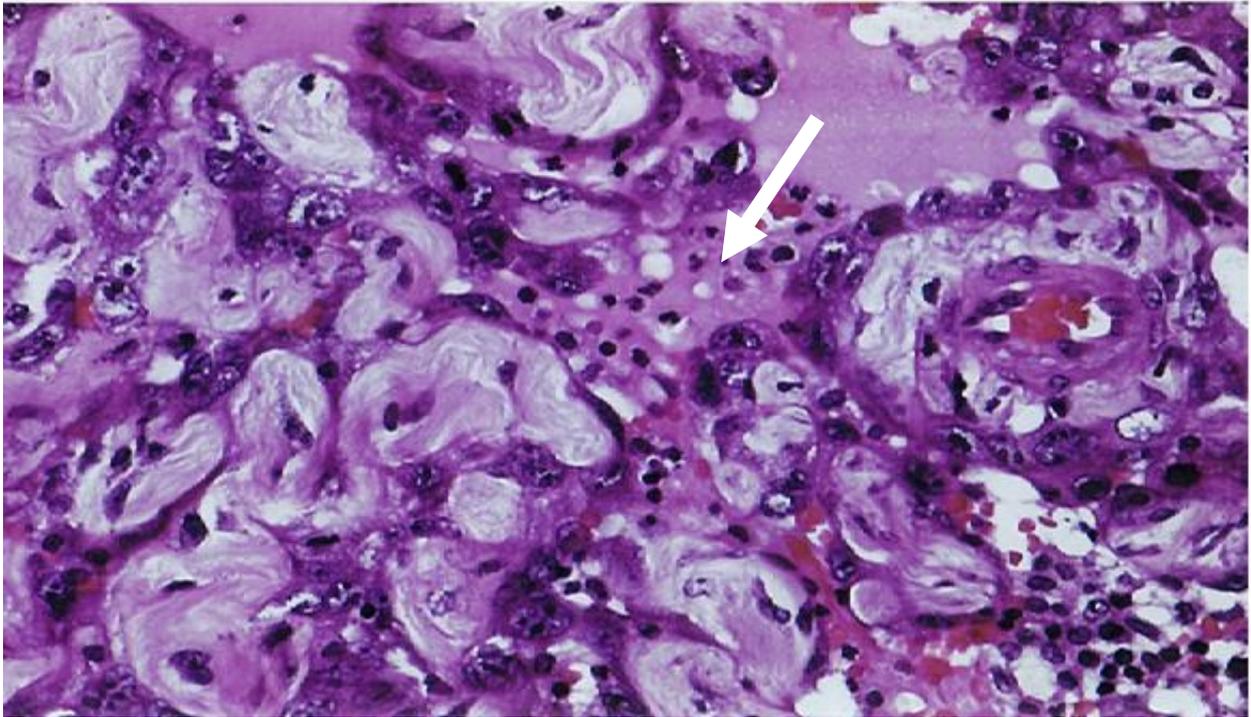


Abbildung 11: Unregelmäßige fast kapillarartige Gefäßstrukturen der rechten Mamma mit schweren Zell- und Kernatypien und vergrößerten Kernkörperchen (Aug. 2000) (Pfeil) (HE 40 x)

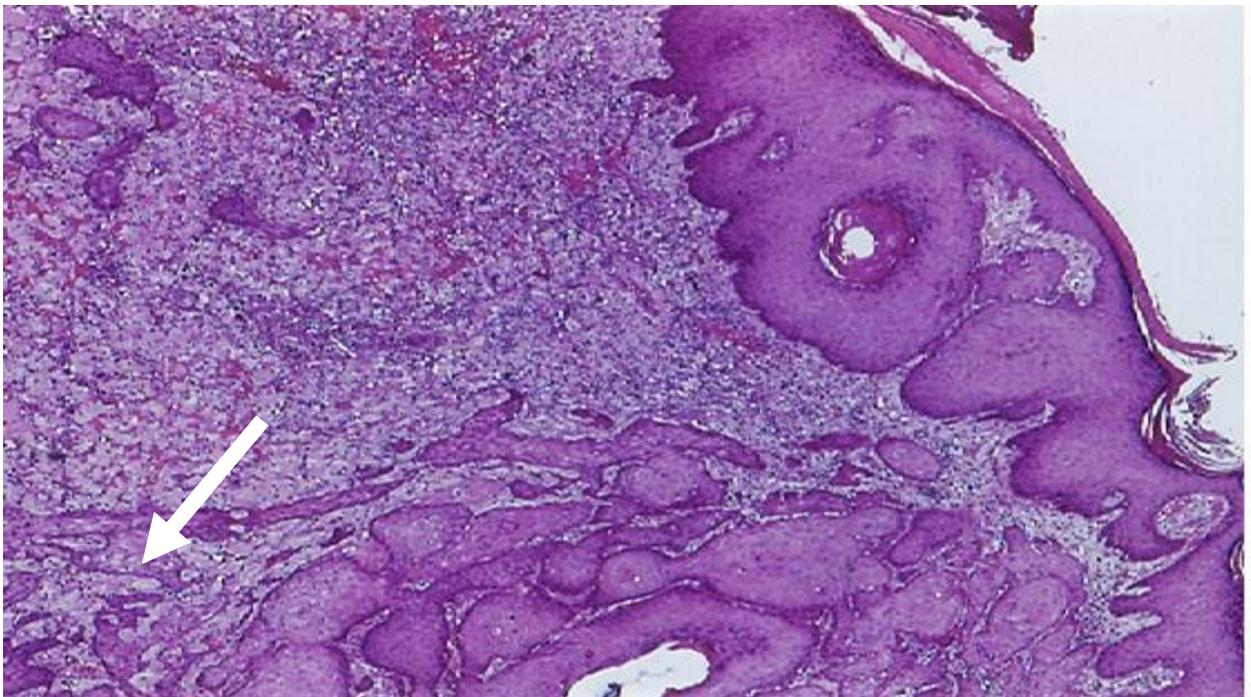


Abbildung 12: Ausgedehnte angiosarkomatöse Hautinfiltrate in Verbindung mit einer Karzinom vortäuschenden, aber benignen (sogenannten pseudoepitheliomatösen) Hyperplasie der Epidermis der rechten Mamma (August 2000) (Pfeil) (HE 4 x)

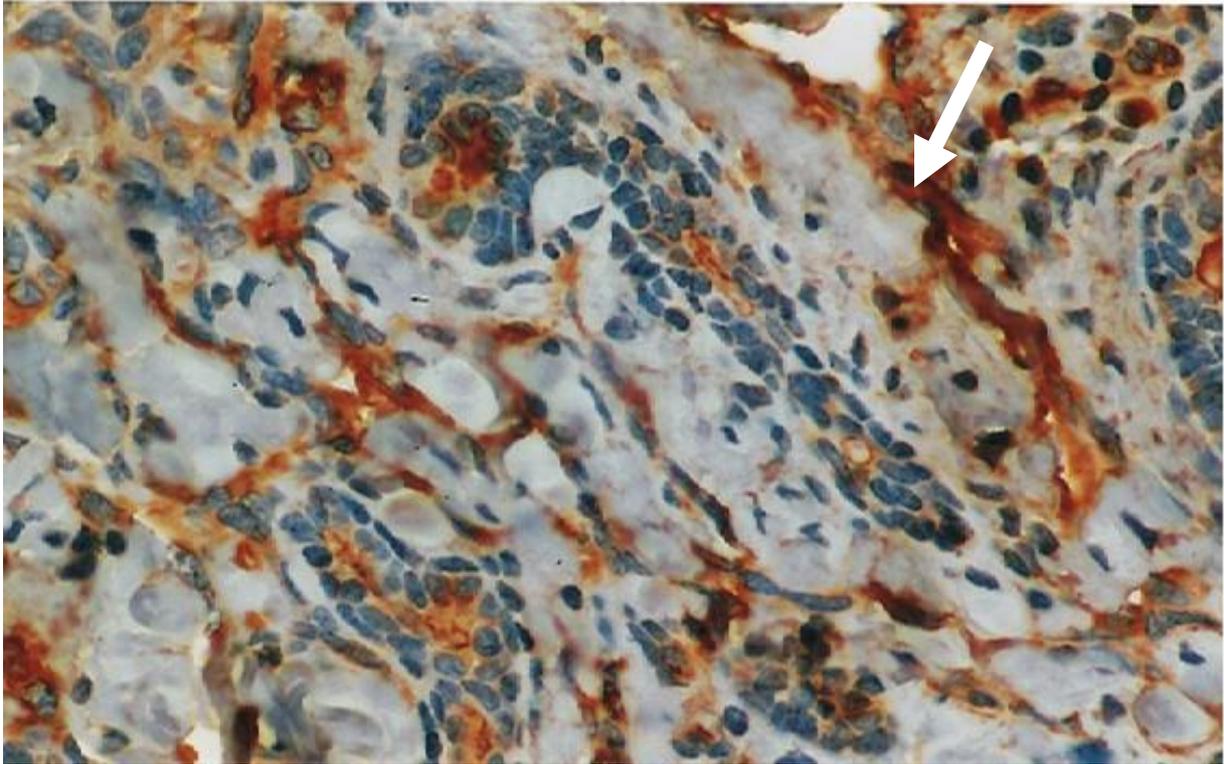


Abbildung 13: Immunhistochemische Darstellung der malignen angiogenen Tumorzellen durch Faktor VIII in der rechten Mamma (August 2000) (Pfeil) (40 x)

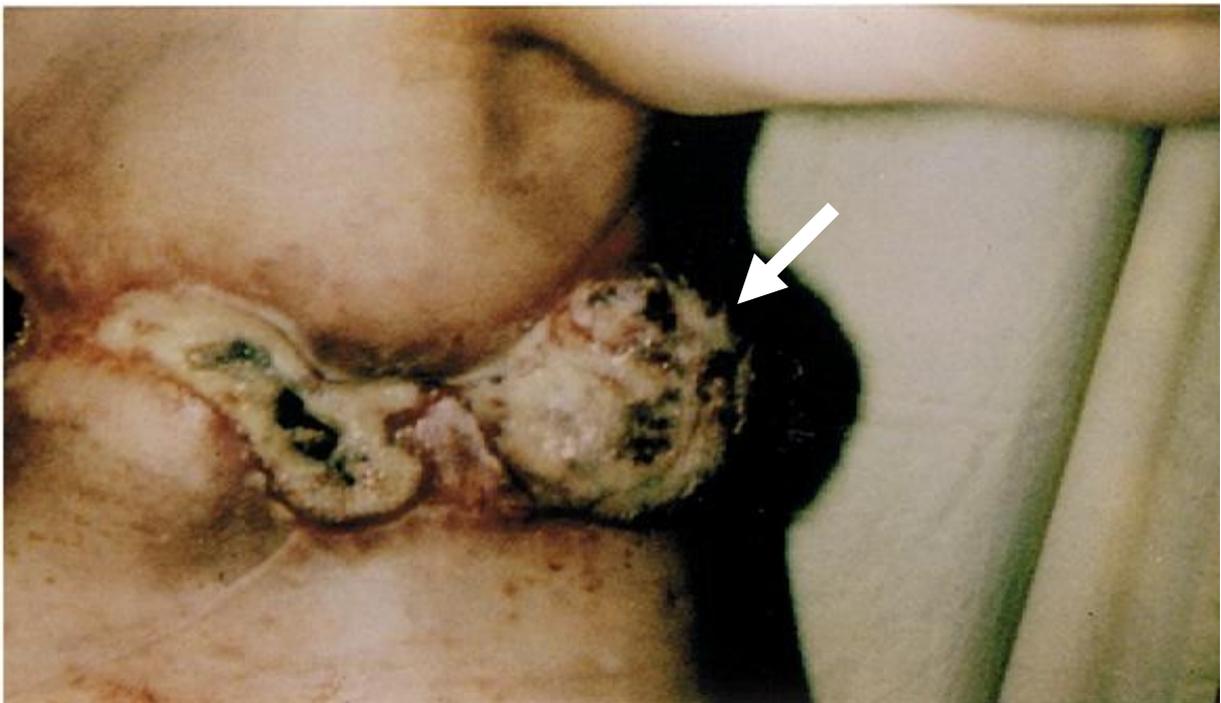


Abbildung 14: Ausgedehnte Hautinfiltration des Primärtumors der linken Mamma im fortgeschrittenen Stadium nach Bestrahlung (Nov. 2000) (Pfeil)

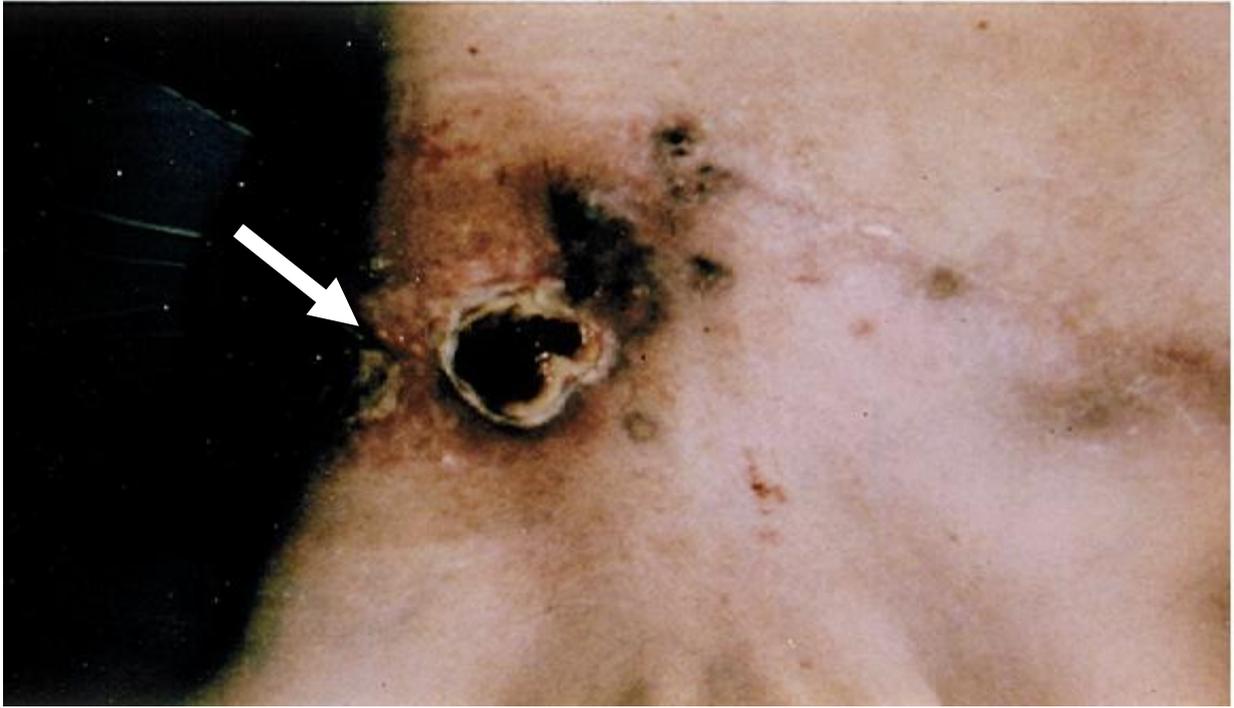


Abbildung 15: Ausgedehnte Hautinfiltration des Primärtumors der linken Mamma im fortgeschrittenem Stadium (Nov. 2000) (Pfeil)

4.0 LITERATURÜBERSICHT

4.1 Fibroepitheliale Mischtumoren in der Mamma

Der mit Abstand häufigste Vertreter dieser Gruppe von Mammatumoren ist das Fibroadenom. Das Cystosarcoma phylloides dagegen ist ein relativ seltener fibroepithelialer Mischtumor, der ein breites morphologisches Spektrum besitzt und sich durch einen biphasischen Aufbau auszeichnet. Er tritt in der Mamma auf, ist sehr selten aber auch in einer Mamma virilis (Ansah-Boateng et Tavassoli, 1992; Bartoli et al., 1991; Keelan et al., 1992), der Vesica seminalis (Fain et al., 1993) und der Prostata beschrieben worden. (Manivel et al., 1986; Young et al., 1992) Der Inzidenzgipfel der Frauen mit Cystosarkomata phylloides liegt bei 45 Jahren (10. - 89. Jahr). Sie treten damit durchschnittlich 10 - 20 Jahre später auf als Fibroadenome. Bei malignen Verlaufsformen sind die Patientinnen durchschnittlich zwei bis drei Jahre älter als bei benigne verlaufenden Tumoren. (McDivitt et al., 1967) Metastasierende Verlaufsformen treten durchschnittlich bei sieben Jahre älteren Frauen im Vergleich zu den nicht maligne verlaufenden Cystosarcomata phylloides auf. (Notley und Griffiths, 1965)

Häufigkeitsangaben zur Lokalisation des Cystosarcoma phylloides sind durchaus widersprüchlich. Einigen Autoren zufolge sind der obere und untere äußere Quadrant der linken Mamma (Norris und Taylor, 1967), nach anderen Autoren aber die entsprechenden Quadranten der rechten Mamma häufiger betroffen. (Gabriele et al., 2000; Heidenreich und Majewski, 1986) Sowohl bilaterale als auch axilläre Lymphknotenmetastasen werden sehr selten beschrieben. (Salch und Klein, 1990; Treves und Sunderland, 1951)

Das Cystosarcoma phylloides zeichnet sich einerseits durch manchmal unbemerkte, langsame Entwicklungen und andererseits durch rasche, akut einsetzende Wachstumsphasen aus. Myxomatöse Umwandlung und Zystenbildung könnten dabei für die rapide Größenzunahme verantwortlich sein. Tumorgrößen von 30 cm bis 45 cm sind beim Cystosarcoma phylloides beobachtet worden. TREVES und SUNDERLAND (1951) berichteten von einer gutartigen Neoplasie, die innerhalb von drei Monaten auf eine Größe von 30 cm herangewachsen ist. Das größte dokumentierte Cystosarcom wog 5100 g. (Dyer et al., 1966) Zur Zeit der Diagnose hat die

Mehrzahl der Tumoren eine Größe von 3 - 5 cm. (McDivitt et al., 1967) Die malignen Tumoren waren durchschnittlich 6,2 cm groß.

Die meisten Patientinnen hatten keine Schmerzen. Regionale Lymphknotenschwellungen sind häufig. (Norris und Taylor, 1967) Präoperativ wird nur in 10 % der Fälle die richtige Diagnose gestellt. (Vorherr et al., 1985)

Durch hämorrhagische Nekrotisierung und geschwürigen Aufbruch großer Tumoren entsteht bei fortgeschrittenen Fällen unter Umständen der klinische Eindruck eines fortgeschrittenen, inkurablen Karzinoms. Der Tumor besitzt ein besonders zellreiches Mesenchym, das für die Dignitätsbestimmung mehr verantwortlich ist als die epitheliale Komponente. Der Unterschied sowohl des malignen als auch des benignen Cystosarcoma phylloides zum typischen Fibroadenom kann lediglich im Zellreichtum der mesenchymalen Zellen bestehen. Die Tumoren bilden ein Konglomerat aus vielen kleinen und großen Knoten, Zapfen und Lappen, die sich histologisch durch Zellgehalt, Kernpolymorphie, Mitosen, Reifegrad der Zwischensubstanz und Vaskularisation unterscheiden können. Die Gewebepolymorphie kann durch Durchblutungsstörungen und Nekrosen gesteigert sein. Häufig besitzt das Cystosarcoma phylloides eine Struktur, die man mit einem zellreichen, intrakanalikulären Fibroadenom vergleichen könnte.

Verschiedene Arten von mesenchymalen Geweben werden beobachtet. So kommt die Differenzierung von Fettgewebe (ca. 7 %) vor. Selten werden anaplastische, chondromatöse, osteomatöse und myogene Differenzierungen beschrieben. (Norris und Taylor, 1967) Die epitheliale Komponente besteht aus einem zweireihigen Epithel, das tiefreichende Buchten auskleidet, die für den „phylloiden“ Bau der Geschwulste verantwortlich sind. Das maligne Cystosarcoma phylloides unterscheidet sich von den benigne verlaufenden durch einen sarkomatösen Stromacharakter mit erhöhter Mitoserate, Zellpleomorphie und aggressiverem Wachstumsverhalten. Durch histiozytäre Metaplasie und degenerative Veränderungen, insbesondere in myxomatösen Bezirken wird allerdings häufig eine maligne Verlaufsform nur vorgetäuscht. Die malignen Verlaufsformen sind also vor allem durch sarkomatöses Stroma gekennzeichnet. (McDivitt et al., 1967) Die Zahl der Mitosen gilt - jedoch mit Einschränkungen - als prädiktiver Faktor. (Blichert-Toft et al., 1975; Halverson und Hori-Rubaina, 1974; Norris und

Taylor, 1967) Studien ergaben, daß alle Cystosarcome mit mehr als 5 Mitosen / High Power Field histologisch als maligne klassifiziert waren. (Blichert-Toft et al., 1975; Hart et al., 1978; Pietruszka und Barnes, 1978) Eine Mitoserate von 0-5/HPF erlaubte keine sichere Dignitätsbestimmung.

Nach ARANDA et al. (1994) reagierten, unabhängig von der Dignität, in 100 % der 28 untersuchten Fälle die Stromamyofibroblasten positiv auf Vimentin, 75 % der Fälle mit muskelspezifischen Aktin und 25 % mit Desmin. Die Stromazellen reagierten dagegen negativ gegen S-100-Protein, CAM5.2, EMA und AE1/AE3. (Aranda et al., 1994) In malignen Cystosarcomata phylloides lagen in der Regel eine Expression von p53 vor, jedoch nicht bei den benignen. (Kim und Kim, 1993; Shabalova et al., 1997) Der Ki67-Index ist natürlich auch wie der Mitose-Gehalt ein verwertbarer prognostischer Faktor. (Niezabitowski et al., 2001)

Die wenigen Cystosarcomata phylloides, deren Östrogen- und Progesteronrezeptoren untersucht wurden, besaßen in der Regel einen positiven Progesteronrezeptor und in etwa der Hälfte der Fälle einen positiven Östrogenrezeptor. (Giani et al., 1986; Rao et al., 1981; Vorherr et al., 1985) Die prognostische Bedeutung von Ploidiegrad und S-Phase-Fraktion werden kontrovers diskutiert. Einigen Studien zufolge werden hohe S-Phase-Fraktion und Aneuploidie mit einem aggressiven Verhalten des Tumors assoziiert. In anderen Studien wurde weder in Bezug auf den Ploidiegrad noch auf die S-Phase-Fraktion eine signifikante Korrelation zum klinischen Verlauf gefunden. (Grimes, 1992; Murad et al., 1988; Palko et al., 1990)

Laut MCDIVITT et al. (1967) ist der Grad der Pleomorphie ein Hauptkriterium der Dignität. So wurden in benignen Tumoren ein signifikant geringerer Grad der Zellpleomorphie in fibrösen, lipösen und myxoiden Stromazellen gefunden als in den malignen. Bei Tumoren unter 4 cm Durchmesser rezidierten nur 11 %, hingegen 37 % der größeren Tumoren. 11 der 15 malignen Tumoren, die zum Tode führten, hatten eine Mitoserate > 5 / 10 HPF.

HALVERSON und HORI-RUBAINA (1974) unterteilen das Cystosarcoma phylloides in drei Kategorien: benignes Cystosarcoma phylloides, malignes Cystosarcoma phylloides und den Borderline-Typ. Folgende Kriterien wurden zur Beurteilung zu Grunde gelegt:

Benignes Cystosarcoma phylloides	Malignes Cystosarcoma phylloides	Borderline-Typ
Mitosen : < 5 / 10 HPF	> 5 / 10 HPF	~ 5 / 10 HPF
Scharfe Begrenzung	Infiltratives Wachstum, Verlust der Epithel-Stroma-Komponente, Dominanz der Stromakomponente	Zumeist scharfe Begrenzung
Keine Zellatypie	Zellatypien	Geringe Atypien
Keine Zellpolymorphie	Zellpolymorphien	Geringe Zellpolymorphien
Häufigkeit: 60- 70 %	25 - 30 %	Ca. 12 %

Tab.2: Unterteilung des Cystosarcoma phylloides nach HALVERSON und HORI-RUBAINA (1974)

Die Inzidenz der histologisch als maligne klassifizierten Tumoren variiert erheblich und zwar zwischen 15 % (Treves, 1964) - 54 % (Hart et al., 1978) In verschiedenen Studien wurden von insgesamt 220 Patienten mit Cystosarcoma phylloides 147 (67 %) als benigne, 68 (31 %) als maligne und nur 5 (2 %) als Borderline-Tumoren klassifiziert. (Contarini et al., 1982; Hart et al., 1978; Heidenreich und Majewski, 1986 ; Linquist et al., 1982; Pietruszka und Barnes, 1978; Rocek et al., 1981; Schmidt et al., 1981; Singh et al., 1982) Nach GRIMES (1992) Studie waren 55 % der untersuchten Tumoren benigne, 22 % Borderline und 27 % maligne. 27 % der benignen Tumoren, 32 % der Borderline-Tumoren und 26 % der malignen Tumoren bildeten Rezidive.

Die Inzidenz des malignen und metastasierenden Cystosarcoma phylloides beträgt 12 bis 19 %. Unter allen phylloiden Tumoren wurden bei 3 - 12 % der Fälle Metastasen gefunden. (Hawkins et al., 1992; Oberman, 1965; Pietruszka und Barnes, 1978; Rüegg und Sulser, 1975) Dies

bedeutet, daß über 80 % der malignen und weit über 90 % aller Cystosarcomata phylloides keine Metastasen bilden. CHOWDHURY et al. (1984) zufolge wurden weder in den benignen noch in den Tumoren vom Borderlinetyp Rezidive gefunden. Hingegen traten in den malignen Tumoren in fünf der sieben Fälle Rezidive auf, jedoch bei keinem Metastasen. Lindquist et al. (1982) allerdings beschrieben einige wenige benigne bzw. Borderline-Typ-Tumoren, die Metastasen bildeten.

Daher stellt sich die Frage inwieweit eine histologische Klassifizierung mit einer Borderline Gruppe sinnvoll und erforderlich ist, da eine offensichtlich nicht einheitlich definierte, bzw. präzisierte und damit wohl unterschiedlich gehandhabte Begriffsbestimmung der Malignität vorliegt. (Al-Jurf et al., 1978; Blumencranz und Gray, 1978; Lester und Stout, 1954) Eine hohe und signifikante Bedeutung zur Beurteilung des Malignitätsgrades wird neuerdings dem sogenannten Stromal overgrowth zugemessen. (Grimes, 1992; Hawkins et al., 1992; Oberman, 1965; Ward und Evans, 1986) Dieser Terminus beschreibt also das flächenhafte Überwiegen der mesenchymalen Tumorkomponente bei gleichzeitiger Verminderung oder Fehlen der epithelialen Bestandteile.

Für die Dignitätsbestimmung des Cystosarcoma phylloides sind laut Literatur besonders wichtig:

- Stromal overgrowth
- Hohe Mitoserate
- Tumorgröße > 10 cm Durchmesser
- Polymorphe und hyperchromatische Zellkerne
- Infiltratives Wachstum
- Tumornekrose

Aufgrund des relativ seltenen Auftretens und der leichten Verwechselbarkeit mit anderen Tumoren wird das Cystosarcoma phylloides häufig fehldiagnostiziert. Die Fehlerquote liegt zwischen 22 bis zu 86 %. (Petrek, 1992) Bei massivem Stromal overgrowth wird wegen der Verdrängung oder des Fehlens der epithelialen Komponente die Abgrenzung zum reinen Sarkom schwierig. Einige Cystosarcomata phylloides bilden im Rezidiv reine Sarkome. Insbesondere bei

rezidivierenden Fibroadenomen kann auch gelegentlich ein primär unterdiagnostiziertes Cystosarcoma phylloides zugrunde liegen. (Chua und Thomas, 1988)

Die Literaturquellen geben unterschiedliche Angaben zur Frequenz der Rezidive zwischen 7 % - 70 %. (Bennett et al., 1992; Ciatto et al., 1992; Cohn-Cedermark et al., 1991; Hafner et al., 1992; Hajdu et al., 1976; Hines et al., 1987; Kario et al., 1990; Rix et al., 1971; Rowell et al., 1993; Stebbing und Nash, 1995; Turalba et al., 1986; Zurrída et al., 1992)

Der Anteil der Mehrfachrezidive ist mit etwa 50 % auch nach lokaler Exzision sehr hoch. Es sind Fälle mit 10 -21 Rezidiven beschrieben worden. (Faraci und Senour, 1974) Einigen Autoren zufolge ist die hohe Rezidivrate, auch auf eine oft inkomplette chirurgische Exzision des Primärtumors zurückzuführen. (Al-Jurf et al., 1978; Hart et al., 1978; Hart et al., 1988; Murad et al., 1988) BLICHERT-TOFT et al. (1975), KÜHN et al. (1986), LESTER und STOUT (1954) und RÜEGG und SULSER (1975) fanden eine malignere Verlaufsform des Rezidives, wohingegen McDIVITT et al. (1967) dies nicht bestätigen konnte. Es sind bisher keine histologischen Kriterien bekannt, die die Vorhersage eines Tumorrezidives erlauben. (Ward und Evans, 1986)

Angaben über die Frequenz von Metastasen des Cystosarcoma phylloides variieren. Sie beträgt im Mittel 19 % (1,4 % - 38 %). (Hawkins et al., 1992; Moffat et al., 1995; Tavassoli, 1999) Metastasen erscheinen in der Regel 12 - 30 Monate nach Primärtherapie und haben eine sehr schlechte Prognose. (Tavassoli, 1999) Häufigste Lokalisation der Metastasen sind die Lungen (66 %), das Skelettsystem (28 %), die Herzmuskulatur (9 %), die Leber (6 %) und selten Gehirn- und Spinalkanal (Grimes et al., 1985; Halverson und Hori-Rubaina, 1972; Hlavin et al., 1993; Rhodes et al., 1978; Riepl und Strnad, 1994; Takahashi et al., 1992) Axilläre Lymphknotenmetastasen sind extrem selten.

Im Vergleich zu den sarkomatösen Transformationen des Stromas ist die karzinomatöse Entartung selten. (Haagensen, 1986; Kasami et al., 1997; Morimoto et al., 1993; Naresh, 1997; Norris und Taylor, 1967; Padmanabhan et al., 1997; Treves, 1964) Die Karzinome bilden sich häufiger in dem das Cystosarcoma phylloides umgebenden Gewebe als in dem Tumor selbst aus. (Al-Yurf et al., 1978; Bassermann und Eiermann, 1980; Geppert und Bachmann, 1982; Gittleman und Horstmann, 1982; Grimes 1992; Grove und Christensen, 1986; Klausner et al., 1983;

Knudsen und Ostergaard, 1987; Norris und Taylor, 1967; Rosen und Urban, 1975; Schwickerath et al., 1992; Treves, 1964)

Sarkome der Mamma entstehen in der Regel auf dem Boden präexistierender Fibroadenome oder des Cystosarcoma phylloides. Das maligne fibröse Histiozytom gilt dabei als häufiger maligner mesenchymaler Tumor der Mamma. (Pollard et al., 1990) Liposarkome können de novo oder aus Metaplasien auf dem Boden von einem Cystosarcoma phylloides entstehen, ebenso Rhabdomyosarkome, Osteo- und Chondrosarkome (Aronsen, 1966; Norris und Taylor, 1967; Pabmanabhan et al., 1997; Pietruszka und Barnes, 1978; Silver und Tavassoli, 1999)

Die zum Teil weit divergierenden Angaben bezüglich Dignität der Cystosarcomata phylloides und der jeweils mitgeteilten sarkomatösen unterschiedlichen Differenzierungen sind in der Tabelle 3 zusammengestellt.

Studie	n	mal	ben	bor	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Bässler, 1978	134	72	48	14	2	1	-	-	-	-	-	-	-
Bennet et al.,1992	30	11	14	5	-	-	-	-	3	-	-	-	-
Chao et al., 2002	36	12	19	5	k.A.								
Chowdhury et al.,1984	32	9	14	9	1	-	-	-	-	-	-	-	-
Hawkins et al., 1992	33	10	20	3	2	-	1	1	3	-	-	-	-
Keelan et al., 1992	60	k.A.	k.A.	k.A.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Niezabitoski et al., 2001	118	42	52	24	k.A.								
Norris et Taylor, 1967	94	k.A.	k.A.	k.A.	7	-	6	5	-	2	1	-	-
Pietruszka et Barnes, 1978	42	19	18	5	8	10	2	1	-	1	-	1	1
Rajan et al., 1998	45	11	34	0	1	8	-	-	-	2	1	-	-
Rüegg et Sulser, 1975	57	18	23	16	-	-	2	1	-	-	-	-	-
Samaratunga et al., 2001	28	11	15	2	k.A.								
Ward et Evans, 1986	26	k.A.	k.A.	k.A.	2	-	-	1	-	-	-	-	-
Insgesamt	735	215	257	83	23	19	11	9	6	5	2	1	1

Tab.3: Synopsis der in einem Cystosarcoma phylloides auftretenden stromalen Entartungsmöglichkeiten

- n = Anzahl der untersuchten Patienten mit Cystosarcoma phylloides
mal. = Anzahl der maligne eingestufteten Tumoren
ben. = Anzahl der benigne eingestufteten Tumoren
bor. = Anzahl der Borderline-Tumoren
1 = Anzahl der liposarkomatösen Entartungen
2 = Anzahl der fibrosarkomatösen Entartungen
3 = Anzahl der chondrosarkomatösen Entartungen
4 = Anzahl der osteosarkomatösen Entartungen
5 = Anzahl der Entartungen in Form eines malignen fibrösen Histiocytems
6 = Anzahl der rhabdomyosarkomatösen Entartungen
7 = Anzahl der myosarkomatösen Entartungen
8 = Anzahl der Entartungen in Form eines Hämangiopericytoms
9 = Anzahl der hämangiosarkomatösen Entartungen
k. A. = keine diesbezügliche Angaben

Wie aus der vorangehenden Tabelle ersichtlich ist, sind insgesamt von den 735 ausgewerteten Cystosarcomata phylloides 555 nach ihrer Dignität eingeteilt worden. Von diesen 555 Tumoren wurden 215 maligne (38,7 %), 257 benigne (46,3 %) und 83 als Borderline-Tumor (15,0 %) beurteilt. Von den 553 auf eine gegebenenfalls sarkomatöse Entartung untersuchten Tumoren, enthielten 23 eine liposarkomatöse (4,1 %), 19 eine fibrosarkomatöse (3,4 %), 11 eine chondrosarkomatöse (2,0 %) und 9 eine osteosarkomatöse Entartung (1,6 %). Maligne fibröse Histiocytoome sind in 6 Fällen beschrieben worden (1,1 %); in 5 Fällen waren rhabdomyosarkomatöse (0,9 %) und in 2 Fällen myosarkomatöse Entartungen gefunden worden (0,4 %). Sowohl eine Entartung in Form eines Hämangiopericytoms, als auch eine hämangiosarkomatöse Entartung war jeweils nur einmal gefunden worden (0,2 %), so daß ganz offensichtlich eine angiosarkomatöse Entartung in Cystosarcomata phylloides zu den extremen Raritäten gehört.

Die Prognose hängt im Wesentlichen vom Malignitätsgrad des Cystosarcoma phylloides ab. Allgemein beträgt die 5, 10 bzw. 15 Jahre-Überlebensrate 88 %, 79 % bzw. 62 %. Nach nicht-malignen und malignen Tumoren unterteilt, beträgt die 5 Jahre-Überlebensrate 91 % bzw. 82 % und die 10 Jahre-Überlebensrate 79 % bzw. 42 %. (Chaney et al., 2000)

Die Primärtherapie des Cystosarcoma phylloides richtet sich wesentlich nach der Größe und Dignität. Allgemein gilt, daß das Cystosarcoma phylloides wie ein Sarkom und nicht wie ein Karzinom zu behandeln ist. BUCHANAN (1995) empfiehlt, die einfache totale bzw. radikale Mastektomie bei jedem Cystosarcoma phylloides größer als 5 cm und bei allen malignen oder Borderline-Tumoren unabhängig von der Größe durchzuführen. Eine axilläre Dissektion wird für nicht erforderlich gehalten, da das Cystosarcoma phylloides fast nie in die axillären Lymphknoten metastasiert. Sowohl Hormon- als auch Strahlentherapie stellen sich als nicht effektiv heraus. (Cohn-Cedermark et al., 1991) Es wird aber auch berichtet, daß eine Kombination aus Chemotherapie (Cisplatin und Etoposide) und Bestrahlung eine Remission vereinzelt erzielen kann. (Burton et al., 1989)

Der Hauptvertreter der fibroepithelialen Mischtumoren in der Mamma, nämlich das so überaus häufig auch multiple vorkommende Fibroadenom, zeigt relativ oft im Gegensatz zum

Cystosarcoma phylloides eine Malignisierung in seinem epithelialen Anteil, also die Entwicklung invasiver oder noch nicht invasiver Karzinome vom duktalem oder lobulären Typ. (Abe et al., 2004; Buzanowski-Konakry et al., 1975; Diaz et al., 1991; Gulec et al., 2004; Stafyla et al., 2004)

Im Rahmen des hier vorliegenden Falles ist natürlich die Fähigkeit und Neigung der mesenchymalen Komponente der Fibroadenome maligne zu entarten, von besonderem Interesse. Sarkomatöse Entartungen in Fibroadenomen sind extrem selten. (Rottino und Howley, 1945) Auch sind sie häufig nur durch das nicht vorhandene blattartige Wachstum vom Cystosarcoma phylloides zu unterscheiden. Es sind einzelne Fälle von Osteosarkomen, Liposarkomen und Leiomyosarkomen innerhalb von Fibroadenomen beschrieben worden. (Irshad et al., 2003; Munitiz et al., 2004)

4.2 Hämangiosarkome in der Mamma

Hämangiosarkome sind hochmaligne, aus wuchernden, entdifferenzierten Endothelien der Blutgefäße bestehende Tumoren, die erstmalig von BORRMANN (1907) beschrieben wurden. Sie sind meist in Haut, Leber, Schilddrüse, Knochen aber gelegentlich auch in der Mamma anzutreffen. Die Inzidenz der Hämangiosarkome wird mit weniger als 1 % aller Sarkome angegeben. (Bardwill et al., 1968) Die Angaben über den Anteil der Hämangiosarkome an den sehr seltenen primären Sarkomen der Mamma variieren in der Literatur zwischen 2,7 % (Horne und Percival, 1975) und 8 %. (Myerowitz et al., 1978) Auf 1700 bis 2000 primäre maligne Tumoren der Mamma kommt etwa ein Angiosarkom. (Enzinger und Weiss, 1995; McClanahan und Hogg, 1954; McDivitt et al., 1968) Diese Tumoren können in allen Altersklassen auftreten. (13-91 Jahre), der Altersgipfel liegt zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr. (Alvarez-Fernandez und Salinero-Paniagua, 1981; Barber et al., 1960; Bässler, 1978; Benda et al., 1987; Donnell et al., 1981; Mackenzie, 1961/62; Rosen et al., 1988; Steingaszner et al., 1965) Das Hämangiosarkom der Mamma betrifft fast ausschließlich das weibliche Geschlecht. In der Literatur finden sich aber auch wenige Fälle eines solchen Tumors in einer Mamma virilis. (Rainwater et al., 1986; Rosen et al., 1988; Yadav et al., 1976)

Es sind Zusammenhänge zwischen berufsbedingter Vinylchloridexposition und dem vermehrten Auftreten von Hämangiosarkomen beschrieben worden. (Dietz et al., 1985; Hozo et al., 1996; Louagie et al., 1984) Desweiteren kann Bestrahlung das Auftreten der Hämangiosarkome fördern. (Monroe et al., 2003) Daher wird aufgrund der Zunahme von brusterhaltender Therapie beim Mammakarzinom mit konsekutiver Nachbestrahlung auch eine Zunahme der Hämangiosarkome der weiblichen Mamma erwartet. (Monroe et al., 2003) Auch sind drei Fälle mit Hämangiosarkomen der Leber nach Behandlung mit Cyclophosphamid beschrieben. (Rosenthal et al., 2000)

Abgesehen von wenigen Ausnahmen treten die Mammahämangiosarkome als zunächst schmerzloser unterschiedlich großer, gefäßreicher Tumor in Erscheinung. Die Größe des Tumors variiert zwischen 1 bis 20 cm und beträgt durchschnittlich 5 cm. Große maligne Tumoren imponieren durch zystische hämorrhagische Nekroseareale. Bei Infiltration der Haut kommt es zur lividen Verfärbung derselben, teilweise auch zur Mamillenretraktion. (Bässler, 1978;

Batchelor, 1959) Ob Schwangerschaften die Entstehung eines Hämangiosarkoms der Mamma begünstigen, wird noch diskutiert. (Batchelor, 1959; Steingaszner, et al., 1965)

Durch Bestrahlung nach Lymphadenektomie auftretende Lymphödeme können die Entstehung von Lymphangiosarkomen, die auch als Steward–Treves-Syndrom bezeichnet werden, ebenfalls fördern. (Benda et al., 1987; Monroe et al., 2003) Von persistierenden Lymphödemem nach brusterhaltender Therapie wird in 4 % aller Patienten berichtet (Clarke et al., 1982) Mit Hämangiosarkomen assoziierte Ödeme werden in 11-30 % der Fälle beschrieben. (Marchal et al., 1999; Strobbe et al., 1998)

Histologisch sind die Tumore durch frei anastomosierende, irregulär angeordnete neoplastische Blutgefäße und insbesondere durch charakteristische ein- oder mehrschichtige atypische, oft entdifferenziert wirkende Endothelien ausgezeichnet. Diese besitzen pleomorphe polychromatische Kerne. Auch sind häufiger Riesenzellen anzutreffen. Desweiteren kommt es zu einer Infiltration von Fettbinde- und Drüsengewebe bei meist erhaltenen Ausführungsgängen und Drüsenendstücken. Es liegt auch meist eine unterschiedliche Zelldichte, sowie eine erhöhte mitotische Aktivität vor. (Chen et al., 1980 ; Hamperl, 1973; Kessler und Kozenitzky, 1971 ; Steingaszner et al., 1965) Bei hochmalignen Hämangiosarkomen sind Blutseen und Nekrosezonen zu sehen. Im Stadium der Entdifferenzierung der Endothelzellen reagieren diese mit folgenden Endothelmarker noch positiv: CD 31, CD 34 und Faktor VIII.

Wegen frühzeitiger hämatogener Metastasierung und hoher Rezidivrate wird dieser Tumor der Mamma als der mit der schlechtesten Prognose angesehen. Krankheitsverläufe von mehr als 5 Jahren sind nur selten zu beobachten. (Mackenzie, 1961/62; McClanahan und Hogg, 1954) Die mittlere Krankheitsdauer beträgt 1,7 – 2,6 Jahre. (Steingaszner et al., 1965) Es sind sowohl letale Verläufe innerhalb von 8 – 12 Wochen nach Diagnosestellung, als auch ausnahmsweise Überlebenszeiten von 7 und 14 Jahren beschrieben worden. (Steingaszner et al., 1965)

Der Tumor metastasiert abgesehen von wenigen Ausnahmen hämatogen, insbesondere in die Lungen. Desweiteren sind Metastasen der Haut, des Skelettsystems, der Leber und anderen Organen dokumentiert worden. (Chen et al., 1980) Regionäre Lymphknotenmetastasen sind selten zu finden. (Edwards und Kellett, 1968; Polo, 1970; Yadav et al., 1976)

Differentialdiagnostisch muß an die in der Mamma relativ seltenen benignen Hämangiome, sowie Lymphangiome, stark vaskularisierte Sarkome und Karzinome, Angiolipome und Hämangioperizytome gedacht werden. (Chen et al., 1980; Mackenzie, 1961/62) Bei ca. 40 % der Hämangiosarkome ist primär eine falsche Diagnose, meist die eines Hämangioms, gestellt worden. (Chen et al., 1980)

Von den meisten Autoren wird als Therapie der Wahl die einfache Mastektomie angesehen. (Antman et al., 1982; Chen et al., 1980; Donnell et al., 1981; Mackenzie, 1961/62; Stout, 1943)

Die radikale Mastektomie wird nur bei Involvierung der tiefen Faszien empfohlen.

Eine adjuvante Chemotherapie, bzw. Strahlentherapie wurden sowohl als positiv (Antman et al., 1982; Bäessler, 1978; Donnell et al., 1981; Dunegan et al., 1976; Mackenzie, 1961/62; Myerowitz et al., 1978; Tibbs, 1952/53) als auch negativ bewertet. (Bäessler, 1978; Chen et al., 1980)

Aufgrund der - bis auf wenige Ausnahmen - fehlenden lymphogenen Metastasierung ist eine axilläre Lymphknotendissektion nicht indiziert. (Gullesserian und Lawton, 1969; Rosen et al., 1988)

5.0 DISKUSSION

Der vorliegende Fall hat seine Besonderheit in der bislang noch nicht in der Literatur mitgeteilten Manifestation eines bilateral entwickelten Hämangiosarkoms in beiden Brüsten, zum Teil unter dem Aspekt eines Cystosarcoma phylloides mit angiosarkomatöser Stromakomponente, zum Teil mit diffusem Ausbreitungsmuster und in Kombination mit Fibroadenomen.

Natürlich erhebt sich zunächst die Frage, ob es spezifische Hinweise zur Ätiologie dieser sehr seltenen Tumorentität mit dem hier so exzeptionellen Erscheinungsbild gibt. Angiosarkome der Brust können ohne bekannte Ursache entstehen. Solche primären Hämangiosarkome unterscheiden sich von sekundären Hämangiosarkomen insofern, als bei letzteren Faktoren zu erkennen sind, die erwiesenermaßen das Auftreten von Hämangiosarkomen verursachen oder zumindest –scheinbar– wesentlich begünstigen können.

In der Brust bzw. nach Brustoperation mit axillärer Lymphadenektomie wurden durch STEWARD und TREVES (1948) erstmals Angiosarkome beschrieben, die sich offensichtlich im Zusammenhang mit chronischen Lymphödemen entwickelt haben. Dabei handelt es sich aber um Lymphangiosarkome und nicht um Hämangiosarkome, so daß diese Tumorentität nicht weiter mehr berücksichtigt wird.

Desweiteren sind neben Lymphödemen andere, z. B. kongenitale, traumatische und infektiöse Ursachen als prädisponierende Faktoren beschrieben worden. (Dubin et al., 1974; Enzinger und Weiss, 1995) Auch physikalische, z.B. radiogene Gründe sind durchaus bekannt. Durch Bestrahlung induzierte Sarkome treten in der Regel allerdings erst nach ca. zehn Jahren auf. (Cahan et al., 1948; Davidson et al., 1986; Laskin et al., 1988) Nach einer jüngst erschienenen Publikation sind aber auch sekundäre Hämangiosarkome schon 14 Monate nach Bestrahlung beschrieben worden. (Deutsch und Safyan, 2003)

Im Rahmen des heute gängigen Behandlungsverfahrens der brusterhaltenden Therapie mit folgender Bestrahlung der Restmamma werden im neueren Schrifttum vermehrt Hämangiosarkome beschrieben. In der englischsprachigen Literatur sind inzwischen ungefähr 100 Hämangiosarkome nach Bestrahlung und brusterhaltender Therapie mitgeteilt worden.

(Monroe et al., 2003) Die Inzidenz der Hämangiosarkome nach brusterhaltender Therapie und Bestrahlung dürfte zukünftig weiter ansteigen, da vermehrt auf dieses inzwischen etablierte Therapieverfahren zurückgegriffen werden wird.

Die Patientin ist im Rahmen der radioonkologischen palliativen Nachbehandlung in 30 Sitzungen mit einer Gesamtdosis jeweils 60 Gy an der rechten und linken, vorderen Thoraxwand zwar nachbestrahlt worden, jedoch erst nach Diagnosestellung der hämangiosarkomatösen Entartung. Nach dem histologischen Aspekt der hämangiosarkomatösen Neoplasie vor der palliativen Bestrahlung kann aber anhand der zunehmenden Entdifferenzierung (G3) nach Bestrahlung vermutet werden, daß die Radiatio den raschen progredienten Verlauf begünstigt haben könnte.

Weiterhin muß bei der Diskussion bezüglich der Gründe für den exzeptionellen Verlauf in Betracht gezogen werden, daß bei der Patientin zwanzig Jahre vor Beginn ihrer Brusterkrankung eine fokal segmental sklerosierende Glomerulonephritis diagnostiziert wurde, die später auch eine Nierentransplantation mit einer konsekutiven immunsuppressiven Therapie erforderlich machte. Es ist bekannt, daß Patienten nach einer solchen Behandlung einem höheren Risiko ausgesetzt sind, maligne Tumoren zu entwickeln. (Arican et al., 2001; Davidson, 1998; Müller-Hermelink, et al., 2004) PENN (1994) beschreibt die Inzidenz solcher Verläufe zwischen 4 % - 18 %. Auch sind nach Immunsuppression Tumorvarianten beobachtet worden, die in einer Population ohne Immundefizienz eher selten zu finden sind. Generell verlaufen maligne Neoplasien bei Patienten nach Nierentransplantation wesentlich ungünstiger als bei Patienten ohne eine solche bzw. auch eine vergleichbare Therapie. (Barrett et al., 1993)

In der Studie von ARICAN et al. (2001), in der 954 nach Nierentransplantation immunsuppressiv (Azathioprin, Cyclosporin A und Prednison) behandelte Patienten untersucht wurden, wurden vermehrt Kaposi-Sarkome, Non-Hodgkin-Lymphome, Basalzellkarzinome, Kolonkarzinome, Schilddrüsenkarzinome, Magenkarzinome, Blasenkarzinome, Astrozytome, Zervix- und Lungenkarzinome und auch Mammakarzinome beschrieben. Während ein häufigeres Vorkommen von Non-Hodgkin-Lymphomen (Berg et al., 1992; Müller-Hermelink et al., 2004) oder malignen Neoplasien der Haut (Barr et al., 1989; Euvrard et al., 1993) nach Nierentransplantation und immunsuppressiver Therapie in der Literatur mehrheitlich bejaht wird,

wird aber eine vermehrte Inzidenz solider Tumoren nach entsprechender Behandlung durchaus kontrovers diskutiert.

Einigen Studien zufolge wurde sogar keine signifikante Erhöhung solider Tumoren im Vergleich zu einer Kontrollpopulation gefunden. (Montagnino et al., 1996) In anderen Publikationen wird allerdings eine höhere Inzidenzrate von Kolon- und Cervixkarzinomen durchaus beschrieben. (Birkeland et al., 1995; Brunner et al., 1995) Die auch bei dieser Patientin angewendete immunsuppressive Tripeltherapie (Azathioprin, Cyclosporin A und Prednison) ist laut einigen Autoren nicht riskanter bezüglich der Entwicklung einer Neoplasie als eine Monotherapie. (Vogt et al., 1990) Andere gehen dagegen durchaus von einem höheren Risiko aus. (Hiesse et al., 1985; Kehinde et al., 1994; Shuttleworth et al., 1989)

Dabei lässt sich nicht eindeutig beweisen, ob eine Senkung der Inzidenz maligner Neoplasien auf eine Dosisreduktion oder die Art der jeweils verwendeten Immunsuppressiva zurückzuführen ist. Insbesondere Cyclosporin A soll demnach ein kürzeres Zeitintervall zwischen Beginn der immunsuppressiven Therapie und der Entstehung einer Neoplasie aufweisen als Azathioprin. (Hoshida et al., 1997; Penn und First, 1986) Das Risiko, eine maligne Neoplasie nach Nierentransplantation mit Immunsuppression zu entwickeln, wird mit 14% in den ersten 10 Jahren und immerhin 40 % nach 20 Jahren angegeben. (London et al., 1995) Insgesamt werden in der neueren Literatur vermehrt Fälle von Angiosarkomen nach Nierentransplantation beschrieben. (Ahmed und Hamacher, 2002; Stefoni et al., 2002; Veroux et al., 2003)

Da im vorliegenden Fall das Hämangiosarkom knapp zwanzig Jahre nach Beginn immunsuppressiver Behandlung festgestellt wurde, ist hier ein kausaler Zusammenhang durchaus gut vorstellbar und kann zumindest keineswegs ausgeschlossen werden.

Besondere Beachtung, weil bislang in der Literatur nur selten erwähnt, (s.u.) muß auch dem bilateralen, fast zeitgleichen Auftreten der Hämangiosarkome geschenkt werden. Möglich wären sowohl ein voneinander unabhängiges Auftreten bilateraler Hämangiosarkome, als auch eine Frühmetastasierung nach kontralateral. Dies könnte möglicherweise im Rahmen einer Molekularanalyse der Klonalität geklärt werden. Jedoch ist bisher eine solche Untersuchung bei Hämangiosarkomen der Mamma nicht durchgeführt worden.

Bemerkenswert ist ebenso die Tatsache, daß die Hämangiosarkome im Zusammenhang mit Fibroadenomen aufgetreten sind. Bezüglich eines gehäuften Vorkommens von Fibroadenomen nach Immunsuppression sind aus der Literatur keine gesicherten Erkenntnisse zu gewinnen. Die Interpretation der verschiedenen Tumorkomponenten in den Brüsten der hier beschriebenen Patientin läßt verschiedene Deutungen vorstellbar sein.

Denkbar wäre in erster Linie die Möglichkeit, daß Hämangiosarkome sich außerhalb von Fibroadenomen gebildet haben und sekundär auf die Fibroadenome übergegriffen und sich dann auch unter dem Aspekt eines Cystosarcoma phylloides manifestiert haben. Vergleichbare Phänomene des sekundären Vorkommens maligner Veränderungen innerhalb von Cystosarcomata phylloides durch Einwachsen primär außerhalb der Mischgeschwülste entstandener maligner Tumoren, ist bei Karzinomen durchaus bekannt. Weniger wahrscheinlich, aber immerhin auch nicht auszuschließen, ist die Primärmanifestation des Hämangiosarkoms als der maligne mesenchymale Anteil in einem Cystosarcoma phylloides, dessen Malignität sich aus einem zunächst nicht als maligne erkennbaren gefäßreichen Stroma der zahlreichen Mischgeschwülste (Fibroadenome) entwickelt hat.

Das Auftreten eines Hämangiosarkoms innerhalb eines Cystosarcoma phylloides ist in der Literatur bisher nur sehr selten beschrieben worden. (Pietruska und Barnes, 1978) Der Inzidenzgipfel der Frauen mit Cystosarcoma phylloides liegt bei 45 Jahren, bei bösartigen, metastasierenden Verläufen dagegen 7 Jahre später. Das vorliegende Hämangiosarkom wurde im 34. Lebensjahr diagnostiziert, 11 Jahre vor dem Inzidenzgipfel.

Die Cystosarcomata phylloides, die auf ihren Rezeptorstatus untersucht worden, besaßen einen positiven Progesteron- und in der Hälfte der Fälle einen positiven Östrogenrezeptor. (Rao et al., 1981; Vorherr et al., 1985) In diesem Falle waren sowohl Progesteron- als auch Östrogenrezeptor negativ. Die epidemiologischen Daten des NATIONAL CANCER INSTITUTE mit mehr als 194000 Fällen brustkrebstherapierter Frauen zeigten bei bestrahlten Patienten ein relatives Risiko (RR) von 15.9 an einem Angiosarkom zu erkranken. (Huang und Mackillop, 2001) Allerdings war das RR ohne Bestrahlung aber doch doppelt so hoch.

Einen der ersten dokumentierten Fälle eines sekundären, postoperativen Hämangiosarkomes der Brust, ist vier Jahre nach einer segmentalen Mastektomie ohne Radiatio, aber mit chronischem Brustwandödem nach dem Eingriff aufgetreten. (Benda et al., 1987) Die molekularen Mechanismen des Brustwandödems, die das Hämangiosarkom begünstigen, sind nicht genau bekannt. Chronisch verstopfte Lymphwege könnten das Entstehen von Kollateralgefäßen begünstigen, die die Umwandlung in einen malignen Tumor begünstigen könnten.

Ein anderer Erklärungsansatz geht davon aus, daß chronische Lymphödeme den Reparationsmechanismus genetischer Mutationen negativ beeinflussen. (Schreiber et al., 1979) Persistierende Lymphödeme werden bei 4 % aller Patienten mit brusterhaltender Therapie beschrieben. (Clarke et al., 1982) Bei Patienten mit sekundärem Hämangiosarkom wird eine wesentlich höhere Inzidenz (11-30%) von Brustwandödemen beobachtet. (Marchal et al., 1999; Strobbe et al., 1998) Aufgrund der zeitlichen Zusammenhänge im vorliegenden Fall kann man nicht von einer Induktion des Hämangiosarkoms durch ein Brustwandödem ausgehen, jedoch könnte es teilweise den ungünstigen foudroyanten Verlauf des Hämangiosarkoms erklären.

Insgesamt kann von einem kausalen Zusammenhang der Immunsuppression nach Nierentransplantation und dem Auftreten des Hämangiosarkoms ausgegangen werden, da sowohl die zeitlichen, als auch die klinischen und histologischen Fakten durchaus plausibel in einen Zusammenhang gebracht werden können, wobei auch zu erwarten ist, daß die postoperative Radiatio den Verlauf ungünstig beeinflußt hat. Weiteren Untersuchungen an größeren Fallzahlen wird es vorbehalten bleiben, die oben aufgeworfenen Zusammenhänge näher zu beleuchten und gegebenenfalls Rückschlüsse für den klinischen Alltag abzuleiten. Die dargelegten Umstände sind durchaus geeignet, teilweise den ungewöhnlichen Fall des bilateralen Brusthämangiosarkoms in seiner Entstehung und seinem Verlauf verständlicher zu machen.

Das bereits früh aufgetretende Nierenleiden mit seinen mittelbaren Folgen der transplantationsbedingten Immunsuppression dürfte ein wesentlicher Faktor bei der Entstehung der Brusttumoren, insbesondere der Hämangiosarkome sein. Die letztendlich nicht erfolgreichen Therapieversuche zur Beseitigung der Sarkome könnten zusätzlich – neben der ohnehin durch die Immunsuppression ungünstigen Resistenzsituation- durch rasch zunehmende Entdifferenzierung

des Sarkoms unter Bestrahlung und postoperativer Ödembildung den Ablauf bis hin zum Tode beschleunigt haben.

6.0 ZUSAMMENFASSUNG

Der vorliegenden Arbeit liegt ein Fall zugrunde, bei dem sich bei einer Patientin eine Multimorbidität entwickelt hatte, die schon im Alter von 35 Jahren zum Tode führte. Mit 15 Jahren trat bei der Patientin ein nephrotisches Syndrom auf, offenbar auf dem Boden einer fokal sklerosierenden Glomerulonephritis, die kurze Zeit später eine Hämodialysebehandlung erforderte und vier Jahre nach Beginn der Erkrankung mit einer allogenen Nierentransplantation behandelt wurde, in deren Folge die in solchen Fällen übliche Immunsuppressionsbehandlung mit Cyclosporin A, Prednison und Azathioprin zur Anwendung kam.

Zahlreiche Nebenwirkungen, sei es durch die Grunderkrankung, sei es durch die mittelbare Folge der entsprechenden Therapie, wie Hyperparathyreoidismus und arterielle Hypertonie traten auf, vor allem aber auch ein Rezidiv der fokal sklerosierenden Glomerulonephritis, das bereits ein Jahr nach Transplantation die erneute Hämodialysebehandlung erforderte. Eine Zweittransplantation mit erneuter Immunsuppressionsbehandlung wie zuvor wurde 1992 vorgenommen, und 1995 kam es auch in diesem Transplantat zur Manifestation der fokal sklerosierenden Glomerulonephritis, so daß ab 1999 eine Hämodialyse erforderlich wurde, ebenso wie eine Transplantatnephrektomie, und in deren Folge natürlich das Absetzen der immunsuppressiven Therapie, die mit Unterbrechungen somit etwa 15 Jahre zur Anwendung gekommen war.

Im Februar 2000 - also 16 Jahre nach erstmaliger Anwendung der Immunsuppressionsbehandlung - konnten in beiden Brüsten multiple fibroepitheliale Mischgeschwülste, zum Teil unter dem typischen Aspekt von Fibroadenomen festgestellt werden, wobei allerdings auf beiden Seiten schon auffiel, daß zumindest je in einem dieser Mischgeschwülste eine auffällige Gefäßvermehrung mit aber blandem Kernaspekt vorlag, so daß die Möglichkeit eines Cystosarcoma phylloides gegeben war und eine entsprechende Nachbeobachtung und Therapie empfohlen wurden. Im Mai 2000 konnte in der linken Mamma, im August 2000 auch in der rechten Mamma, der Übergang der zellreichen Areale in ein Hämangiosarkom gesichert werden. Trotz einschlägiger chirurgischer und strahlentherapeutischer Therapie ließ sich ein foudrouyanter Verlauf nicht verhindern, und

bereits im März 2001, also weniger als zwölf Monate nach Sicherung des Hämangiosarkoms, verstarb die Patientin.

Wägt man die allgemein bekannten Möglichkeiten ab, die zu einer Tumorerkrankung führen, so sind verschiedene Faktoren denkbar, die die Entstehung und den foudroyanten, unaufhaltsam ungünstigen Verlauf solcher Erkrankungen verursachen können. Direkte Hinweise für Individualfaktoren etwa im Sinne einer in der Familie nachgewiesenen genetischen Belastung sind nicht festgestellt worden. Es bleiben praktisch ausschließlich die im Rahmen der renalen Grunderkrankung vorgenommenen Therapiemaßnahmen übrig, insbesondere die durch die Nierentransplantationen erforderliche Immunsuppression. Dabei imponiert besonders das fast gleichzeitige Auftreten der Tumoren in beiden Brüsten, wobei die Beziehungen der beiden Lokalisationen zueinander nicht eindeutig zu klären sind, also die Frage, ob es sich bei dem einen Tumor um die Metastasen des kontralateral entwickelten Tumors handelt. Wegen des rasanten Tumorwachstums in Kombination mit multiplen fibroepithelialen Mischtumoren, zum Teil sicherlich Fibroadenomen entsprechend, zum Teil aber auch gewachsen unter dem Bilde von Cystosarcomata phylloides, muß ebenfalls die Frage offen bleiben, ob sich die Sarkome aus dem Stroma der Mischtumoren gebildet haben, oder aber in Nachbarschaft dieser Tumoren entstanden sind, und rasant auf die Tumoren übergegriffen haben und so das Bild maligne entarteter Mischtumoren auch unter dem Aspekt von Cystosarcomata phylloides vorgetäuscht haben, ein Phänomen, welches bei im Zusammenhang mit Cystosarcomata phylloides nachgewiesenen Karzinomen durchaus in der Literatur mitgeteilt wurde.

7.0 LITERATURVERZEICHNIS

1. Abe H, Hanasawa K, Naitoh H, Endo Y, Tani T, Kushima R. Invasive ductal carcinoma within a fibroadenoma of the breast. *Int J Clin Oncol*. 2004Aug;9(4):334-338.
2. Ahmed I, Hamacher KL. Angiosarcoma in a chronically immunosuppressed renal transplant recipient: report of a case and review of the literature. *Am J Dermatopathol* 2002Aug;24(4):330-335
3. Alvarez-Fernandez E, Salinero-Paniagua E. Vascular tumors of the mammary gland. A histochemical and ultrastructural study. *Virchows Arch* 1981;394:31-47
4. Al-Yurf A, Hawk WA, Crile G. Cystosarcoma phylloides. *Surg Gynecol obstet* 1978;146:358-364
5. Ansah-Boateng Y, Tavassoli FA. Fibroadenoma and cystosarcoma phyllodes of the male breast. *Mod Pathol* 1992;5:114-116
6. Antman KH, Corson J, Greenberger J, Wilson R. Multimodality therapy in the management of angiosarcoma of the breast. *Cancer* 1982;50:2000-2003
7. Aranda FI, Laforga JB, Lopez JJ. Phyllodes tumor of the breast. An immunohistochemical study of 28 cases with special attention to the role of myofibroblasts. *Pathol Res Pract* 1994;190:474-481
8. Arican A, Karakayali H, Coskun M, Colak T, Erdal R, Haberal M. Incidence and clinical characteristics of malignancies after renal transplantation: One center's experience. *Transplantation Proceedings* 2001;33,2809-2811
9. Aronsen W. Malignant cystosarcoma phyllodes with liposarcoma. *Wisconsin Med J* 1966;82:275-280
10. Barber KW, Harrison EG, Clagett OT, Pratt JH. Angiosarcoma of the breast. *Surgery* 1960;48:869-878
11. Bardwill JM, Mocega EE, Butler JJ, et al. Angiosarkomas of the head and neck region. *Am J Surg* 1968;116:548
12. Barr BBB, Benton EC, McLaren K, et al. Human papillomavirus infection and skin cancer in renal allograft recipients. *Lancet* 1989 ;i,124
13. Barrett WL, First R, Aron BS, et al. Clinical course of malignancies in renal transplant recipients. *Cancer* 1993 ;72 :2186

14. Bartoli C, Zurrida SM, Clemente C. Phyllodes tumor in male patients with bilateral gynecomastia induced by oestrogen therapy for prostatic carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 1991;17:215-217
15. Bassermann R, Eiermann W. Cystosarcoma phyllodes mammae und doppelseitiges Mammakarzinom. *Pathologe* 1980;1:155-158
16. Bässler R. Pathologie der Brustdrüse. In: Doerr W, Seifert G, Uehlinger E (Hrsg) *Spezielle pathologische Anatomie*, Bd 11, Springer, Berlin Heidelberg New York 1978:876-881
17. Bässler R, Zahner J. Über Rezidive und Metastasen des Cystosarcoma phyllodes. *Geburtsh Frauenheilk* 1989;49:1-10
18. Batchelor GB. Haemangioblastoma of the breast associated with pregnancy. *Br J Surg* 1959;46:647-649
19. Benda JA, Al-Yurf AS, Benson AB III. Angiosarcoma of the breast following segmental mastectomy complicated by lymphedema. *Am J Clin Pathol* 1987;87:651-655
20. Bennett IC, Khan A, De Freitas R, et al. Phyllodes tumors: A clinicopathological review of 30 cases. *Aust NZ J Surg* 1992;5:232-239
21. Berg LC, Copenhaver CM, Morrison VA, et al: B-cell lymphoproliferative disorders in solid-organ transplant patients: Detection of Epstein-Barr virus by in situ hybridization. *Hum Pathol* 1992;23:159-163
22. Birkeland SA, Storm HH, Lamm LU, et al: Cancer risk after renal transplantation in Nordic countries. *Int J Cancer* 1995;60:183
23. Blichert-Toft M, Hansen JPH, Hansen OHH, Schiodt T. Clinical course of cystosarcoma phylloides related to histologic appearance. *Surg Gynecol Obstet* 1975;140:929-932
24. Blumencranz P, Gray G. Cystosarcoma phyllodes, clinical and pathologic study. *New York State J Med* 1978;(March):623-627
25. Borrmann R. Metastasenbildung bei histologisch gutartigen Geschwülsten: Fall von metastasierenden Angiom. *Beitr Pathol Anat* 1907;40:372-392
26. Brunner FP, Landais P, Selwood NH. Malignancies after renal transplantation: The EDTA-ERA registry experience. *Nephrol Dial Transplant*, 1995;10(Suppl 1):74
27. Buchanan EB. Cystosarcoma phyllodes and its surgical management. *Am Surg* 1995;61:350-355
28. Burton GV, Hart LL, Leight GS, et al. Cystosarcoma phyllodes. Effective therapy with

- cisplatin and etoposide chemotherapy. *Cancer* 1989;63:2088-2092
29. Buzanowski-Konakry K, Harrison EG Jr, Payne WS. Lobular carcinoma arising in fibroadenoma of the breast. *Cancer*. 1975 Feb;35(2):450-456.
 30. Cahan WG, Woodward HQ, Higinbotham NL, Stewart FW, Coley BL. Sarcoma arising in irradiated bone. Report of eleven cases. *Cancer*. 1948;1:3-29
 31. Chaney AW, Pollack A, McNeese MD, et al. Primary treatment of cystosarcoma phyllodes of the breast. *Cancer* 2000;89(7):1502-1511
 32. Chelius MJ. *Neue Jahrbücher der Teutschen Medizin und Chirurgie*. Heidelberg, Naegle und Puchelt 1827;517-521
 33. Chen KTK, Kirkegaard DD, Bocian JJ. Angiosarcoma of the breast. *Cancer* 1980;46:46:368-371
 34. Chowdhury C, Chattopadhyay TK, Pramanik M, et al. Cystosarcoma phyllodes- A clinicopathologic analysis of 32 cases. *Indian J Cancer* 1984;21:23-30
 35. Chua CL, Thomas A. Cystosarcoma phyllodes tumors. *Surg Gynecol Obstet* 1988;166:302-306
 36. Ciatto S, Bonardi R, Cataliotti L, et al. Phyllodes Tumor of the breast: A multicenter series of 59 cases. *Eur J Surg Oncol* 1992;18:545-549
 37. Clarke D, Martinez A, Cox RS, Goffinet DR. Breast edema following staging axillary node dissection in patients with breast carcinoma treated by radical radiotherapy. *Cancer*. 1982;49:2295-2299.
 38. Cohn-Cedermark G, Rutquist LE, Rosendahl I, Silversward C. Prognostic factors in cystosarcoma phyllodes. *Cancer* 1991;68:2017-2022
 39. Contarini O, Urdaneta L, Hang W, Stephenson S. Cystosarcoma phyllodes of the breast: a new therapeutic proposal. *Am Surg* 1982;48:158-166
 40. Cumin W. The general view of the diseases of the mamma with cases of the more important affections of the gland. *Edinburgh Med J* 1827;27:225-240
 41. Davidson A. Epidemiology of Cancer in Patients with Renal Transplants. *Advances in Nephrology*,1998;28:171-194
 42. Davidson T, Westbury G, Harmer CL. Radiation-induced soft-tissue sarcoma. *Br J Surg*. 1986;73:308-309
 43. Deutsch M, Safyan E. Angiosarcoma of the breast occurring soon after lumpectomy

- breast irradiation for infiltrating ductal carcinoma: a case report. *Am J Clin Oncol*. 2003;26(5):471-472
44. Diaz NM, Palmer JO, McDivitt RW. Carcinoma arising within fibroadenomas of the breast. A clinicopathologic study of 105 patients. *Am J Clin Pathol*. 1991 May;95(5):614-622
 45. Dietz A, Langbein G, Permanetter W. Vinyl chloride induced hepatocellular carcinoma. *Klin Wochenschr*. 1985 Apr 1;63(7):325-331
 46. Donnell RM, Rosen PP, Lieberman PH, et al. Angiosarcoma and other vascular tumors of the breast. *Am J Surg Pathol* 1981;5:629-642
 47. Dubin HV, Creehan EP, Headington JT. Lymphangiosarcoma and congenital lymphedema of the extremity. *Arch Dermatol*. 1974;110:608-614
 48. Dunegan LJ, Tobon H, Watson CG. Angiosarcoma of the breast: A report of two cases and a review of the literature. *Surgery* 1976;79:57-59
 49. Dyer NH, Bridger JE, Taylor RS. Cystosarcoma phylloides. *Br J Surg* 1966;53:450
 50. Edwards AT, Kellett HS. Haemangiosarcoma of the breast. *J Pathol Bacteriol* 1968;95:457-459
 51. Enticknap JB. Angioblastoma of the breast complicating pregnancy. *Br Med J*, 1946;2:51
 52. Enzinger FM, Weiss SW. *Soft Tissue Tumors*. St. Luis: Mosby, 1995:641-677.
 53. Euvrard S, Chardonnet Y, Pouteil-Noble C, et al. Association of skin malignancies with various and multiple carcinogenic and noncarcinogenic human papillomaviruses in renal transplant recipients. *Cancer* 1993;72:2198
 54. Fain JS, Cosnow I, King BF, et al. Cystosarcoma phyllodes of the seminal vesicle. *Cancer* 1993;71:2055-2061
 55. Faraci RP, Senour L. Radical treatment of recurrent cystosarcoma phyllodes. *Am Surg* 1974;180:796-799
 56. Gabriele R, Borghese M, Corigliano N et al. Phyllodes tumor of the breast. Personal contribution of 21 cases. *G Chir* 2000;21(11-12):453-456
 57. Garcia M, Platet N, Liaudet E, Laurent V, Derocq D, Brouillet JP, Rochefort H. Biological and Clinical Significance of Cathepsin D in Breast Cancer Metastasis. *Stem cells* 1996 Nov;14(6):642-650
 58. Geppert M, Bachmann F. Seltene Erscheinungsformen des Cystosarcoma phylloides. *Geburtsh Frauenheilk* 1982;42:732-735

59. Giani C, D'Amore E, Delarue JC, et al. Estrogen and progesterone receptors in benign breast tumors and lesions: Relationship with histological and cytological features. *Int J Cancer* 1986;37:7-10
60. Gittleman MA, Horstmann JP. Cystosarcoma phyllodes with concurrent infiltrating ductal carcinoma. *Breast* 1982;9:15-17
61. Greene GL, Press MF. Immunochemical evaluation of estrogen receptor and progesterone receptor in breast cancer. In "Immunological Approaches to the Diagnosis and Therapy of Breast Cancer" Roberto L Ceriani, editor. Plenum Press, New York 1987;119-135
62. Grimes M. Cystosarcoma phyllodes of the breast: Histological features, flow cytometric analysis, and clinical correlations. *Mod Pathol* 1992;5:232-239
63. Grimes MM, Lattes R, Laretzki A III. Cystosarcoma phyllodes. Report of an unusual case, with death due to intraneural extension to the central nervous system. *Cancer* 1985;56:1691-1695
64. Grove A, Christensen LD. Intraductal carcinoma within a phyllodes tumor of the breast. *Tumori* 1986;72:187-190
65. Gulec SA, Rhea G, Gonzalez AD, Welsh RA. Breast carcinoma originating in a fibroadenoma. *Breast J.* 2004 Sep-Oct;10(5):452-453
66. Gullerian HP, Lawton RL. Angiosarcoma of the breast. *Cancer* 1969;24:1021-1026
67. Haagensen CD. Diseases of the breast. 3rd edition. Philadelphia: W.B. Saunders Co 1986:284-312
68. Hafner CD, Mezger E, Wylie JH Jr. Cystosarcoma phyllodes of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1992;115:29-34
69. Hajdu SI, Espinosa MH, Robbins GF. Recurrent Cystosarcoma phyllodes: A clinicopathologic study of 32 cases. *Cancer* 1976;38:1402-1406
70. Halverson JD, Hori-Rubaina JM. Cardiac metastasis from cystosarcoma phyllodes. *Missouri Med* 1972;69:923
71. Halverson JD, Hori-Rubaina JM. Cystosarcoma phyllodes of the breast. *Am Surg* 1974;40:295-301
72. Hamperl H. Hämangiome der menschlichen Mamma. *Geburtsh Frauenheilk* 1973;33:13-17
73. Harris AL. What is the biological prognostic and therapeutic role of the EGF receptor in Human breast cancer? *Breast Cancer Res Treat.* 1994;Jan;29(1):1-2

74. Hart J, Layfield LJ, Trumbeull WE, et al. Practical aspects in the diagnosis and management of cystosarcoma phyllodes. *Arch Surg* 1988;123:1079-1083
75. Hart WR, Bauer RC, Oberman HA. Cystosarcoma phyllodes: A clinicopathologic study of 26 hypercellular periductal stromal tumors of the breast. *Am J Clin Pathol* 1978;70:211-216
76. Hawkins RE, Schofield JB, Fisher C, Wiltshaw E, McKinna JA. The clinical and histologic criteria that predict metastases from cystosarcoma phyllodes. *Cancer* 1992;69:141-147
77. Heidenreich W, Majewski A. Klinik des Cystosarcoma phyllodes. *Gynäkol prax* 1986;10:489-497
78. Hiesse C, Kriaa F, Rieu P, et al. Incidence and type of malignancies occurring after renal transplantation in conventionally and cyclosporine-treated recipients. *Transplant Proc* 1985;27:972
79. Hines JR, Murad TM, Beal JM. Prognostic indicators in cystosarcoma phylloides. *Am J Surg* 1987;153:276-280
80. Hlavin ML, Kaminski HJ, Cohen M, et al. Central nervous system complications of cystosarcoma phylloides. *Cancer* 1993;72:126-130
81. Horne WI, Percival WL. Hemangiosarcoma of the breast. *Can J Surg* 1975;18:81-84
82. Hoshida Y, Tsukuma H, Yasunaga Y, et al. Cancer Risk after transplantation in Japan. *Int J Cancer* 1997;71:517
83. Hozo I, Andelinovic S, Ljutic D, Miric D, Bojic L, Gaspercic I. Vinylchloride monomer exposure by the plastic industry workers basic condition for liver angiosarcoma appearance. *Med Arh.* 1996;50(1-2):9-14
84. Huang J, Mackillop WJ. Increased risk of soft tissue sarcoma after radiotherapy in women with breast carcinoma. *Cancer* 2001;92:172-180
85. Irshad K, Mann BS, Campbell H. Primary osteosarcoma of the breast. *Breast.* 2003 Feb;12(1):72-74.
86. Kario K, Maeda S, Mizuno Y et al. Phyllodes tumor of the breast: A clinicopathologic study of 34 cases. *J Surg Oncol* 1990;45:46-51
87. Kasami M, Yoshida M, Isogaki J, et al. Bilateral breast tumors, malignant phyllodes tumor and invasive lobular carcinoma in a 46,XX/46,XY mosaic female with family history of breast cancer. *Pathol Int* 1997;47:147-154

88. Keelan PA, Myers JL, Wold LE, et al. Phyllodes tumor : Clinicopathologic review of 60 patients and flow cytometric analysis in 30 patients. *Hum Pathol* 1992;23:1048-1054
89. Kehinde EO, Petermann A, Morgan JD, et al. Triple therapy and incidence of de novo cancer in renal transplant recipients. *Br J Surg* 1994;81:985
90. Kessler E, Kozenitzky IL. Haemangiosarcoma of the breast. *J Clin Pathol* 1971;24:530-532
91. Kim CJ, Kim WH. Patterns of p53 expression in phyllodes tumors of the breast- An immunohistochemical study. *Korean Med Sci* 1993;8:325-328
92. Klausner JM, Lelcuk S, Ilija B et al. Breast carcinoma originating in cystosarcoma phyllodes. *Clin Oncol* 1983;9:71-74
93. Klijn JG, Berns PM, Schmitz PI, Foekens JA. The clinical significance of epidermal growth factor receptor (EGF-R) in human breast cancer: a review on 5232 patients. *Endocrine Reviews*, 1992;Vol13:133-17
94. Knudsen PJT, Ostergaard J. Cystosarcoma phyllodes with lobular and ductal carcinoma in situ. *Arch Pathol Lab Med* 1987;111:873-875
95. Kühn W, Rummel HH, Kübler H. Zur potentiellen Malignität des Cystosarcoma phylloides der Mamma. Ein Beitrag zur Histogenese des Fibrosarkoms. *Geburtsh Frauenheilk* 1986;46:839-841
96. Laskin WB, Silverman TA, Enzinger FM. Postradiation soft tissue sarcomas. An analysis of 53 cases. *Cancer*. 1988;62:2330-2340
97. Lester J, Stout AP. Cystosarcoma phyllodes. *Cancer* 1954;7:335-353
98. Lindquist KD, van Heerden JA, Weiland LH, Martin JK. Recurrent and metastatic cystosarcoma phyllodes. *Am J Surg* 1982;144:341-343
99. London NJ, Farmery SM, Will EJ, et al. Risk of neoplasia in transplant patients. *Lancet* 1995;346:403
100. Louagie YA, Gianello P, Kestens PJ, Bonbled F, Haot JG. Vinylchloride induced hepatic angiosarcoma. *Br J Surg*. 1984 Apr;71(4):322-3
101. Mackenzie DH. Angiosarcoma (Haemangioblastoma) of the breast. *Br J Surg* 1961/62;49:140-143
102. Manival C, Shenoy BV, Wick MR, et al. Cystosarcoma phyllodes of the prostate. A pathologic and immunohistochemical study. *Arch Pathol Lab Med* 1986;110:534-538
103. Marchal C, Weber B, De Lafontan B, et al. Nine breast angiosarcomas after conservative

- treatment for breast carcinoma: a survey from French comprehensive cancer centers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;44:113-119
104. McClanahan BJ, Hogg L. Angiosarcoma of the breast. *Cancer* 1954;7:586-594
 105. McDivitt RW, Steward FW, Berg JW. Tumors of the breast. *Atlas of Tumor Pathology* (2nd series, fasc 2), Armed Forces Institute of Pathology, Washington DC 1968;127-131
 106. McDivitt RW, Urban JA, Farrow JH. Cystosarcoma phyllodes. *Johns Hopkins Med J* 1967;120:33-45
 107. Michels JJ, Marnay J, Plancoulaine B, Chasle J. Flow cytometry in primary breast carcinomas: prognostic impact of S-Phase Fraction according to different analysis patterns. *Cytometry B Clin Cytom* 2004May;59(1):32-39
 108. Moffat CJC, Pinder SE, Dixon AR et al. Phyllodes tumors of the breast : a clinicopathological review of thirty-two cases. *Histopathology* 1995;27:205-218
 109. Monroe A, Feigenberg S, Mendenhall N. Angiosarcoma after Breast-Conserving Therapy. *Am Cancer Society* 2003, April 15;1832-1840
 110. Montagnino G, Lorca E, Tarantino A, et al. Cancer incidence in 854 kidney transplant recipients from a single institution: Comparison with a normal population and with patients under dialytic treatment. *Clin Transplant* 1996;10:461-469
 111. Montero S, Guzman C, Vargas C, Ballestin C, Cortes-Funes H, Colomer R. Prognostic value of cytosolic p53 protein in breast cancer. *Tumor Biol* 2001Sep-Oct;22(5):337-344
 112. Morimoto T, Tanaka T, Komaki K, et al. The coexistence of lobular carcinoma in a fibroadenoma with a malignant phyllodes tumor in the opposite breast: Report of a case. *Surg Today* 1993;23:656-660
 113. Müller J. Über den feineren Bau und die Formen der krankhaften Geschwülste. Berlin, Reimer 1838; s. 56
 114. Müller-Hermelink HK, Ott G, Kneitz B, Rüdiger T. Das Spektrum lymphoproliferativer Erkrankungen und maligner Lymphome nach Organtransplantation. *Verh. Dtsch. Ges. Path.* 2004;88:63-68
 115. Munitiz V, Rios A, Canovas J, Ferri B, Sola J, Canovas P, Illana J, Parrilla P. Primitive leiomyosarcoma of the breast: case report and review of the literature. *Breast.* 2004 Feb;13(1):72-76.
 116. Murad TM, Hines JR, Beal J, Bauer K. Histopathological and clinical correlations of cystosarcoma phyllodes. *Arch Pathol Lab Med* 1988;112:752-756

117. Myerowitz RL, Pietruszka M, Barnes EL. Primary angiosarcoma of the breast. *JAMA* 1978;239:403
118. Naresh KN. Cancerization of phyllodes tumor. *Histopathology* 1997;30:98-99
119. Niezabitowski A, Lackowska B, Rys J, et al. Prognostic evaluation of proliferative activity and DNA content in the phyllodes tumor of the breast: immunohistochemical and flow cytometric study of 118 cases. *Breast Cancer Res Treat (Netherlands)* 2001;65(1):77-85
120. Norris HJ, Taylor HB. Relationship of histologic features to behavior of cystosarcoma phyllodes. *Cancer* 1967;20:2090-2099
121. Notley RG, Griffiths HJL. Bilateral malignant cystosarcoma phyllodes. *Br J Surg* 1965 ;52 :360-362
122. Nyholm HCJ et al. Biochemical and immunohistochemical estrogen and progesterone Receptors in adenomatous hyperplasia and endometrial carcinoma: Correlations with stage and other clinicopathologic features. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:1334-1342
123. Oberman HA. Cystosarcoma phyllodes: A clinicopathologic study of hypercellular periductal stromal neoplasms of the breast. *Cancer* 1965;18:697-710
124. Padmanabhan V, Dahlstrom JE, Chong G, et al. Phyllodes tumor with lobular carcinoma in situ and liposarcomatous stroma. *Pathology* 1997;29:224-226
125. Palko MJ, Wary SE, Shackney SE et al. Flow cytometric S-fraction as a predictor of clinical outcome in cystosarcoma phyllodes. *Arch Pathol Lab Med* 1990;114:949-952
126. Penn I. *Cancer Detect Prev* 1994;18,241
127. Penn I, First MR. Development and incidence of cancer following cyclosporin therapy. *Transplant Proc* 1986;18:210
128. Petrek J. Cystosarcoma phyllodes. In: Harris JR, Hellman S, Henderson IC, Kinne DW (eds) *Breast disease*, Lippincott, Philadelphia 1992:791-797
129. Pietruszka M, Barnes L. Cystosarcoma phyllodes : A clinicopathologic analysis of 42 cases. *Cancer* 1978;41:1974-1983
130. Pollard SG, Marks PV, Temple LN, Thompson HH. Breast sarcoma. A clinicopathologic review of 25 cases. *Cancer* 1990;66:941-944
131. Polo IM. I sarcomi primitivi della mammella. *Arch Ital Anat Patol Clin Tumori* 1970;44:215-243
132. Rainwater LM, Martin JK Jr, Gaffey TA, Van Heerden JA. Angiosarcoma of the breast.

- Arch Surg 1986;121:669-672
133. Rajan PB, Cranor ML, Rosen PP. Cystosarcoma phyllodes in adolescent girls and young women. A study of 45 patients. Am J Surg Pathol 1998;22:64-69
 134. Rao BR, Meyer JS, Fry CG. Most cystosarcoma phyllodes and fibroadenomas have progesterone receptor but lack estrogen receptor: Stroma-localization of progesterone receptor. Cancer 1981;47:2016-2021
 135. Rhodes RH, Frankel KA, Davis RL, et al. Metastatic cystosarcoma phyllodes: A report of two cases presenting with neurological symptoms. Cancer 1978;41:1179-1187
 136. Riepl M, Strnad V. Radiochemotherapy in the liver metastases of cystosarcoma phyllodes. Strahlenther Onkol 1994;170:668-672
 137. Rix DB, Tredwell JJ, Forward AD. Cystosarcoma phyllodes (cellular intracanalicular fibroadenoma): Clinicopathological relationship. Can J Surg 1971;14:31-37
 138. Rocek V et al. Zur Problematik des Cystosarcoma phyllodes. Fortschr. Geb. RöntgStrahl 1981;134:232
 139. Rosen PP, Urban JA. Coexisting mammary carcinoma and cystosarcoma phyllodes. Breast 1975;1:9-15
 140. Rosen PP, Kimmel M, Ernsberger D. Mammary angiosarcoma. The prognostic significance of tumor differentiation. Cancer 1988;62:2145-2151
 141. Rosenthal AK, Klausmeier M, Cronin ME, et al. Hepatic angiosarcoma occurring after cyclophosphamide therapy: case report and review of the literature. Am J Clin Oncol 2000;23(6):581-583
 142. Rottino A, Howley CP. Osteoid sarcoma of the breast: A complication of fibroadenoma. Arch Pathol 1945;40:44-50
 143. Rowell MD, Perry RR, Hsiu JC, et al. Phyllodes tumors. Am J Surg 1993;165:376-379
 144. Rüegg P, Sulser H. Cystosarcoma phylloides mammae. Analyse von 58 Fällen. Schweiz Med Wochenschr 1975;105:1346-1355
 145. Salch HA, Klein LH. Cystosarcoma phyllodes arising synchronously in right breast and bilateral axillary ectopic breast tissue. Arch Pathol Lab Med 1990;114:624-626
 146. Sánchez Salmón A, Argibay S, Arias JI, Ruibal a. pS2 citosólica y proliferación celular en carcinomas ductales infiltrantes de mama hormonodependientes. Rev Esp Med Nucl 2005May-Jun ;23(3) :185-190
 147. Santen RJ, Manni A, Harvey H et al. Endocrine treatment of breast cancer in women.

- Endocr Rev 1990;11:221
148. Schmidt B, et al. Cystosarcoma phyllodes. *Israel J Med Scis* 1981;17:895
 149. Scholzen T, Gerdes J. The Ki67 protein: from the known and the unknown. *J Cell Physiol* 2000;182(3):311-322
 150. Schreiber H, Barry FM, Russel WC, Macon WL IV, Ponsky JL, Pories WJ. Steward-Treves syndrome. A lethal complication of postmastectomy lymphedema and regional immune deficiency. *Arch Surg* 1979;114:82-85
 151. Schwickerath J, Blessing MH, Wolff F. Seltene Erscheinungsform eines Kombinationstumors aus Cystosarcoma phylloides malignum und eines intraduktalen Karzinoms. *Geburtsh Frauenheilk* 1992;52:557-559
 152. Seshadri R, Firgaira FA, Horsfall DJ, McCaul K, Setlur V, Kitchen P. Clinical significance of HER-2/neu oncogene amplification in primary breast cancer. The South Australian Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1993;11:1936-1942
 153. Shabalova IP, Chemeris GJ, Ermilova VD, et al. Phyllodes tumor: cytologic and histologic presentation of 22 cases, and immunohistochemical demonstration of p53. *Cytopathology* 1997;8:177-187
 154. Shuttleworth D, Marks R, Griffin PJA, et al. Epidermal dysplasia and cyclosporine therapy in renal transplant patients: A comparison with azathioprine. *Br J Dermatol* 1989;120:551
 155. Silver S, Tavassoli FA. Osteosarcomatous differentiation in phyllodes tumors. *Am J Surg Pathology* 1999;23
 156. Singh R, Singh A, Chopra HL, Singh S. Cystosarcoma phyllodes: A review of 22 patients plus a case report of the youngest patient recorded in the literature. *Aust NZJ Surg* 1982;52:158-160
 157. Soubeyran I, Quenel N, Coindre JM, Bonchion F, Durand M, Wafflart J, Mauriac L. pS2 protein: a marker improving prediction of response to neoadjuvant tamoxifen in postmenopausal breast cancer patients. *Br J Cancer* 1996 Oct;74(7):1120-5
 158. Stafyla V, Kotsifopoulos N, Grigoriades K, Kassaras G, Sakorafas GH. Lobular carcinoma in situ of the breast within a fibroadenoma. A case report. *Gynecol Oncol*. 2004 Aug;94(2):572-574
 159. Stebbing JF, Nash AG. Diagnosis and management of phyllodes tumor of the breast: Experience of 33 cases at a specialist center. *Ann R Coll Surg Engl* 1995;77:181-184

160. Stefoni S, Scolari MP, Sestigiani E, Faenza A, Campieri C, Buscaroli D, Liviano D'Arcangelo G, D'Addio F. Renal transplantation and malignancies: A single-centre experience (25 years). *Ital Nefrol* 2002Nov-Dec;16(6):650-657
161. Steingaszner LC, Enzinger FM, Taylor HB. Hemangiosarcoma of the breast. *Cancer* 1965;18:352-361
162. Stewart FW, Treves N. Lymphangiosarcoma and congenital lymphedema. A report of six cases in elephantiasis chirurgica, *Cancer* 1948;1:64-81
163. Stierer M et al. A prospective analysis of immunohistochemically determined hormone receptors and nuclear features as predictors of early recurrence in primary breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment* 1995;36:11-21
164. Stout AP. Hemangioendothelioma: A tumor of blood vessels featuring vascular endothelial cells. *Ann Surg* 1943;118:445-464
165. Strobbe LJA, Peterse HL, van Tinteren H, Wijnmaalen A, Rutgers EJT. Angiosarcoma of the breast after conservation therapy for invasive cancer, the incidence and outcome. An unforeseen sequela. *Breast Cancer Res Treat.* 1998;47:101-109.
166. Takahashi M, Murata K, Mori M, et al. Giant metastatic cystosarcoma phyllodes to the lung: CT and MR findings. *Radiat Med* 1992;10:210-213
167. Tavassoli FA. Pathology of the breast. Second edition. Appleton & Lange, Stamford, Connecticut 1999;598-613
168. Tibbs D. Metastasizing haemangiomas – a case of malignant haemangio-endothelioma. *Br J Surg* 1952/53;40:465-470
169. Treves N. A study of cystosarcoma phyllodes. *NY Acad Sci* 1964;114:922-936
170. Treves N, Sunderland DA. Cystosarcoma phyllodes of the breast: a malignant and a benign tumor, a clinicopathologic study of seventy-seven cases. *Cancer* 1951;4:1286-1332
171. Turalba CIC, El-Mahdi AM, Ladaga L. Fatal metastatic cystosarcoma phyllodes in an adolescent female: Case report and review of treatment approaches. *J Surg Oncol* 1986;33:176-181
172. Veroux P, Veroux M, Puliatti C, Amodeo C, Macarone M, Cappello D, Caglia P. Early de novo neoplasia after renal transplantation. *Tumori* 2003 Jul-Aug;89(4Suppl):301-304
173. Vogt P, Frei U, Repp H, et al. Malignant tumours in renal transplant recipients receiving

- cyclosporin: Survey of 598 first kidney transplantations. *Nephrol Dial Transplant* 1990;5:282
174. Vorherr H, Vorherr UF, Kurtvirt DM, Key CR. Cystosarcoma phylloides: Epidemiology, pathohistology, pathobiology, diagnosis, therapy and survival. *Arch Gynecol* 1985;236:173-181
175. Ward RM, Evans HL. Cystosarcoma phyllodes: a clinicopathologic study of 26 cases. *Cancer* 1986;58:2282-2289
176. Wittcliff JL. Steroid-hormone receptors in breast cancer. *Cancer* 1984;53:630
177. Yadav RV, Sahariah S, Mittal VK, Bannerjee K. Angiosarcoma of the male breast. *Int Surg* 1976;61:463-464
178. Young JF, Jensen PE, Wiley CA. Malignant phyllodes tumor of the prostate. A case report with immunohistochemical and ultrastructural studies. *Arch Pathol Lab Med* 1992;116:296-299
179. Zurrida S, Bartoli C, Galimberti V, et al. Which therapy for unexpected phyllodes tumor of the breast? *Eur J Cancer* 1992;28:654-657

8.0 ANHANG

8.1 Abkürzungen

-	AE1/AE3	Pan-Cytokeratin
-	BWS	Brustwirbelsäule
-	ca.	circa
-	CAM 5.2	Anti-Cytokeratin
-	cm	Zentimeter
-	dl	Deziliter
-	EGFR	Epidermaler Growth Factor
-	EMA	epitheliales Membranantigen
-	et al.	et altera
-	g	Gramm
-	Gy	Gray
-	HE	Hämatoxylin- Eosin- Färbung
-	HPF	High Power Field
-	k.A.	keine Angabe
-	mg	Milligramm
-	mV	Millivolt
-	PAS	Perjodsäure-Schiffsches-Reagenz
-	re.	rechts
-	SPF	S-Phasefraktion
-	s. u.	siehe unten
-	u. a.	unter anderem
-	WHO	World Health Organisation
-	z. B.	zum Beispiel
-	µm	Mikrometer

DANKSAGUNG

Danken möchte ich allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Pathologischen Institutes des Kreiskrankenhauses Gummersbach, die mir durch Ihren Einsatz bei der Anfertigung der histologischen Schnitte geholfen haben.

Mein besonderer Dank gilt Professor Dr. med. R. Stiens für die Überlassung des Themas, die Einführung in die Arbeitsmethoden und die wertvollen Ratschläge bei der Ausarbeitung.