

Zur Therapie von Phylloides-Tumoren der Brust – eine Aufarbeitung von 66 Fällen mit Literaturübersicht

Treatment of phyllodes tumours of the breast: evaluation of 66 cases and literature review

Autoren

Jörn Andreas Lohmeyer¹, Nora Huster¹, Clara Lühr², Christoph Lindner³, Klaus Stephan Wittig¹, Maike Katharina Keck¹

Institute

- 1 Agaplesion Diakonieklinikum Hamburg gGmbH, Klinik für Plastische, Rekonstruktive und Ästhetische Chirurgie
- 2 Pathologie Hamburg West
- 3 Agaplesion Diakonieklinikum Hamburg gGmbH, Frauenklinik und Brustzentrum

Schlüsselwörter

Rezidiv, Cystosarcoma phylloides, Resektionsgrenzen, Phylloides-Tumor, Brust und Anatomie

Key words

Recurrence, cystosarcoma phylloides, resection margins, phyllodes tumour, breast

eingereicht 03.12.2019

akzeptiert 15.04.2020

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-1164-6791>

Handchir Mikrochir Plast Chir 2020; 52: 1–9

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

ISSN 0722-1819

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Jörn Andreas Lohmeyer
Agaplesion Diakonieklinikum Hamburg Klinik für Plastische und Ästhetische Chirurgie
Hohe Weide 17
20259 Hamburg
Tel.: 040790202200
Fax: 040790202209
E-Mail: joern.lohmeyer@d-k-h.de

ZUSAMMENFASSUNG

Phylloides-Tumore (PT) der Brust werden anhand der Konstellation definierter histologischer Parameter als benigne, borderline und maligne klassifiziert. Die chirurgische Exzision ist die primäre Therapie, aber die Notwendigkeit zur Einhaltung bestimmter Sicherheitsabstände wird für alle drei Kategorien kontrovers diskutiert. Ziel der Arbeit ist eine kritische Stellungnahme zur bestehenden Empfehlung zu Sicherheitsabständen der Resektion.

In unserem Brustzentrum wurden retrospektiv anhand der histopathologischen Dokumentationen von 1999 bis 2018 alle Patientinnen mit Phylloides-Tumoren identifiziert und die Fälle insbesondere hinsichtlich des Auftretens von Rezidiven und Multizentrität ausgewertet.

Insgesamt wurde bei 66 Patientinnen die Diagnose eines PT gestellt. Dabei handelte es sich in 38 Fällen um benigne, in 15 um borderline und in 13 um maligne Tumore. Lokalrezidive traten bei einem benignen PT, 7 borderline und 5 malignen PT auf. Zwei initiale borderline PT zeigten dabei eine Progression zu malignen PT. Multizentrität trat in etwa 20 % der borderline und malignen PT aber nur bei 5 % der benignen PT auf.

Die Resektionsgrenzen bei Phylloides-Tumoren sollten abhängig von Dignität und Rezidivierung gewählt werden. In Frage zu stellen ist vor allem, ob ein Sicherheitsabstand bei benignen PT einzuhalten ist. Bei einem Auftreten von Rezidiven von borderline oder malignen PT sollte die Indikation zur Mastektomie eher großzügig gestellt werden.

ABSTRACT

Phyllodes tumours (PTs) of the breast are classified as benign, borderline and malignant based on the constellation of defined histological parameters. Surgical excision is the primary therapy, but the need to maintain certain safety margins is still controversially discussed for all three categories.

This paper aims to provide a critical opinion on the existing recommendation on safety margins for resection.

In our breast centre, all patients with phyllodes tumours were identified retrospectively on the basis of the histopathological documentation from 1999 to 2018. The cases were evaluated, in particular, with a view to recurrences and the occurrence of multicentricity.

A total of 66 patients were diagnosed with a PT. In 38 cases, the tumours were benign, in 15 borderline and in 13 malignant. Local recurrences were observed in one benign PT, 7 borderline and 5 malignant PTs. Two PTs that were initially classified as borderline tumours progressed to malignant PTs. Multicentricity occurred in about 20 % of borderline and malignant PTs but only in 5 % of benign PTs.

The resection margins for phyllodes tumours should be chosen depending on dignity and recurrence. The key question to be challenged is whether or not there is a need to maintain a

certain safety margin in benign PTs. In case of recurrence of borderline or malignant PTs, a mastectomy should be considered early.

Einleitung

Phylloides-Tumore (PT) der Brust sind seltene biphasische Tumore der Brust mit stromalen und epithelialen Anteilen. Sie werden anhand histologischer Parameter in benigne, borderline und maligne Tumoren unterteilt (► **Abb. 1**). Maligne Phylloides-Tumore machen 0,3 bis 0,5 % der weiblichen Brusttumore aus, bei einer Inzidenz von etwa 2,1:1 000 000 [1], mit einem Altersgipfel zwischen 45 bis 49 Jahren [2, 3]. PT wachsen oftmals schnell und sind üblicherweise schmerzlos. Im Ultraschall und in der Mammographie sind sie typischerweise nicht vom Fibroadenom abzugrenzen. Die ultraschallgesteuerte Stanzbiopsie ist der Feinnadelbiopsie in der Diagnosesicherung überlegen, lässt jedoch oftmals keine sichere Unterscheidung zum Fibroadenom zu, so dass die offene Exzision bei großen, schnell wachsenden Fibroadenomen zum Ausschluss eines PT erforderlich ist [4]. Phylloides-Tumore rezidivieren primär lokal. Ein kleiner Anteil entwickelt hämatogene Metastasen in Lunge und Knochen. Aufgrund der niedrigen Inzidenz umfassen die meisten Studien retrospektiv kleine Fallzahlen und geben unterschiedliche Empfehlungen zum operativen Vorgehen, insbesondere zur Einhaltung bestimmter Resektionsgrenzen.

Das US-amerikanische National Comprehensive Cancer Network (NCCN) empfiehlt pauschal einen Resektionsabstand von mindestens 1 cm unabhängig von der Dignität des Tumors, die AGO (Arbeitsgemeinschaft gynäkologische Onkologie) nennt für borderline und maligne PT 0,5 cm ausreichend. Neuere Arbeiten weisen jedoch darauf hin, dass hierbei vielmehr eine differenziertere Behandlung in Abhängigkeit von der Dignität und Rezidivierung des Phylloides-Tumors sinnvoll sein könnte [5]. Einen allgemeingültigen Algorithmus zum Vorgehen in Abhängigkeit vom histologischen Befund, der Lokalisation und der Rezidivierung gibt es bislang nicht.

Ziel dieser retrospektiven Studie ist es daher, anhand der beobachteten Fälle in unserem Brustzentrum und der aktuellen Literatur Empfehlungen zum chirurgischen Vorgehen in Abhängigkeit von spezifischen histopathologischen und klinischen Parametern zu geben.

Patienten und Methoden

Für den Zeitraum von 1999 bis 2018 wurden anhand einer Freitextsuche in den histopathologischen Befunden unseres Brustzentrums alle Patienten mit der Diagnose eines Phylloides-Tumors identifiziert. Die weitere Auswertung erfolgte unter zusätzlicher Einsicht der archivierten Patientenakten.

Erfasst wurde die Dignität der Tumore (benigne, borderline bzw. low-grade und maligne), die Tumorgöße, dokumentierte histologische Parameter, Sicherheitsabstände bei der Exzision sowie die Art der Tumorentfernung (Mastektomie vs. brusterhaltende Operation). Dokumentierte Rezidive, Metastasierungen und Voroperationen von Phylloides-Tumoren wurden ebenfalls erfasst, ebenso nebenbefundliche Malignitäten in der Patientenanamnese.

In unserem Brustzentrum erfolgte in allen Fällen eine primäre Diagnostik mittels Mammographie und Ultraschall mit zusätzlicher stanzbiopsischer histopathologischer Diagnostik. Borderline und maligne PT wurden in der Regel durch Wide Excision (WE) mit primärer oder sekundärer Nachexzision oder Ablatio behandelt, so dass in allen Fällen ein Sicherheitsabstand von > 10 mm erzielt werden soll. Eine Patientin lehnte die empfohlene sekundäre Ablatio aufgrund der infausten Prognose anderer maligner Erkrankungen ab.

Die statistische Auswertung der Rezidivhäufigkeit erfolgte mittels exaktem Fisher-Test, die von Patientenalter und Tumorgöße mit dem Wilcoxon-Mann-Whitney-Test.

Ergebnisse

In dem 20-Jahres-Zeitraum 1999 bis 2018 wurden in unserem Brustzentrum 66 Patientinnen aufgrund von Phylloides-Tumoren operiert, davon eine Patientin beidseits. Im gleichen Zeitraum wurden 6102 primäre Mammakarzinome behandelt.

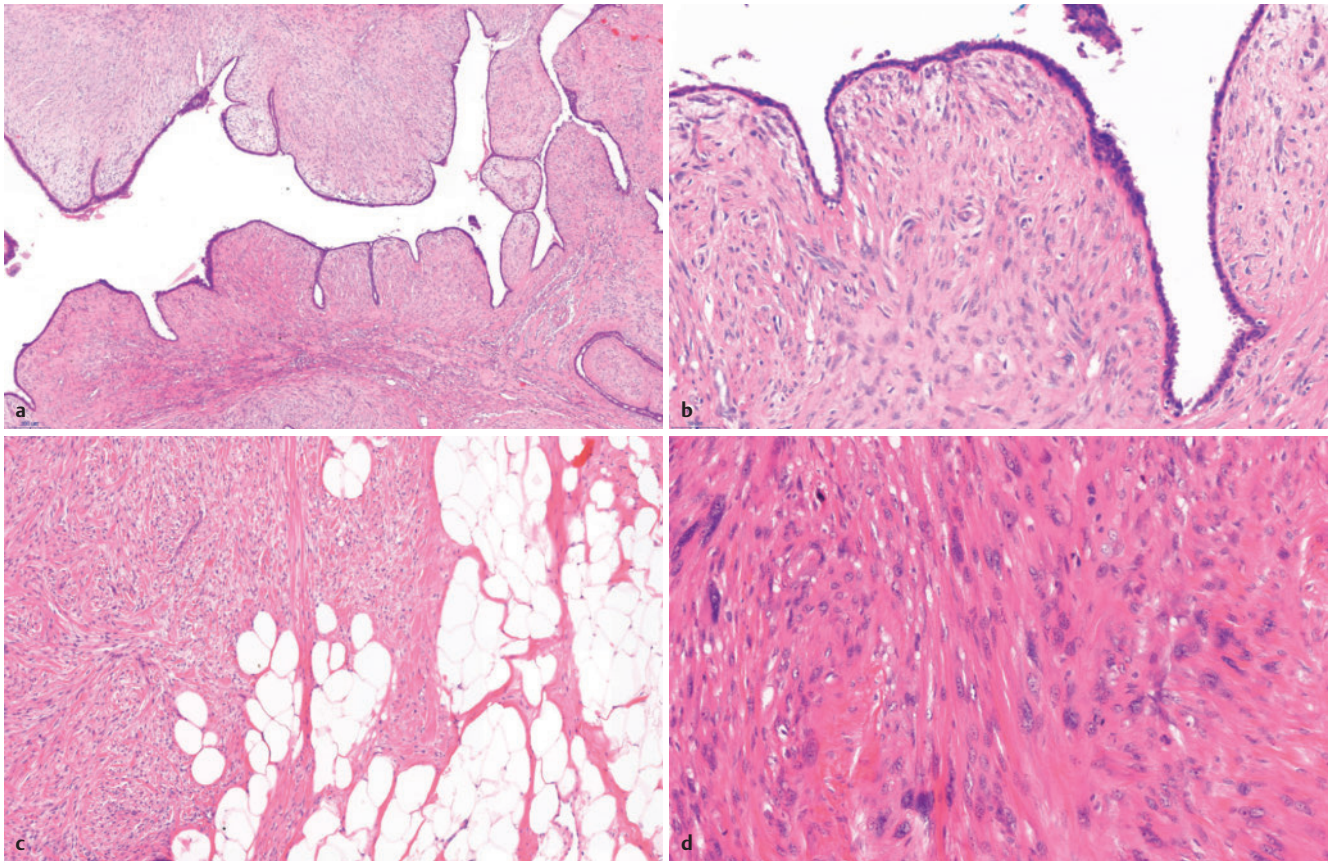
Bei den Phylloides-Tumoren handelte es sich bei 38 Patientinnen (58 %) bei primärer Diagnosestellung (Exzision) um benigne Tumore, bei 15 um borderline (23 %) und bei 13 um maligne PT (20 %) – ► **Tab. 1**.

Das mittlere Alter aller Patientinnen betrug 47,5 Jahre. Eine Unterteilung nach Dignität ergab 47,0 Jahre für benigne, 47,9 für borderline und 48,5 für maligne PT. Die Altersspanne betrug entsprechend 20–79 Jahre, 29–80 Jahre und 25–79 Jahre. Diese Unterschiede waren nicht signifikant.

Die maximale Tumorausdehnung der PT lag bei Exzision im Mittel bei 3,9 cm (benigne), 3,6 cm (borderline) und 5,0 cm (maligne) (► **Tab. 1**). Maligne PT waren bei Exzision signifikant größer als benigne PT ($p < 0,01$).

Bei 38 Patientinnen mit benignen PT wurde lediglich in einem Fall ein erneutes Auftreten beobachtet. Nach zweimaliger Exzision eines benignen Phylloides-Tumors wurde in diesem Fall ein multifokaler benignen PT exzidiert. Hier stellt sich die Frage, ob es sich dabei tatsächlich um ein Rezidiv oder um ein primär multifokales Auftreten handelte. Bei 7 von 15 primär als borderline PT definierten Tumoren traten Rezidive auf, einmal als benigner PT und je dreimal als borderline und maligner PT. 5 von 13 primär malignen PT rezidivierten, wobei die Histopathologie des 15 Jahre nach malignem PT aufgetretenen Tumors bei einer Patientin einen borderline PT ergab. In diesem Falle erscheint ein Zweitumor wahrscheinlicher als ein Rezidiv. Insgesamt sahen wir in unserem Patientengut Rezidivraten von 3 % bei gutartigen PT, von 47 % bei borderline PT und 38 % bei malignen PT. Sowohl borderline als auch maligne PT rezidivierten signifikant häufiger als gutartige PT ($p < 0,01$).

In je drei Fällen eines malignen bzw. borderline PT und bei zwei benignen PT lag eine Multifokalität bzw. Satelliten vor. Eine pulmonale bzw. intestinale Metastasierung beobachteten wir bei 4 ma-



► **Abb. 1** Zu sehen sind die verschiedenen histologischen Aspekte eines Phylloides-Tumors (PT). In 1a ist die Übersicht über einen benignen PT mit den typischen blattförmigen Vorwölbungen innerhalb einer biphasischen Region zu erkennen. Dies ist im Detail 1b dargestellt. Hier erkennt man die epitheliale Komponente an der Oberfläche und die darunterliegende, relativ zellreiche mesenchymale Komponente ohne Atypie. 1c zeigt einen malignen PT, der unter anderem durch seine unscharfe Begrenzung in der Peripherie (1c), insbesondere aber durch Zellreichtum in Verbindung mit Atypie und erhöhter mitotischer Aktivität (1d) gekennzeichnet ist.

► **Tab. 1** Charakteristika der untersuchten Phylloides-Tumore.

Dignität	n =	Anteil	Patientenalter		mittlere Tumogröße	Pat. mit Rezidiven	Multifokalität	Metastasierung
			Mittel	Spanne				
benigne	38	58%	47J.	20–79J.	3,9 cm	1 (3%)	2 (5%)	0
borderline	15	23%	47,9J.	30–80J.	3,6 cm	7 (47%)	3 (20%)	0
maligne	13	18%	48,5J.	25–79J.	5,0 cm	5 (38%)	3 (23%)	4 (31%)

lignen PT, 8 Monate bis 11 Jahre nach primärer Tumorentfernung, wobei sich uns drei Fälle erst bei weiterer Nachforschung offenbarten, da uns die Patientinnen nicht eigenständig weiter konsultierten. Drei Patientinnen verstarben 4, 9 und 21 Monate nach Diagnose der Metastasierung. Im letzten Fall liegt die Diagnose 2 Monate zurück. Die Größe des Primarius betrug in diesen Fällen 12 bis 110 mm. Eine Übersicht gibt ► **Tab. 2**.

Bei einer Patientin entwickelte sich ein High-Grade-Liposarkom auf dem Boden eines malignen Phylloides-Tumors. Zudem differenzierte bei einer Patientin ein Phylloides-Tumor osteosarkomatös und bei zwei Patientinnen unspezifisch sarkomatös.

Der abschließende Sicherheitsabstand (SA) ist aus der Dokumentation in vielen Fällen nur unzureichend zu beurteilen, da bei borderline oder malignen PT mit Resektionsgrenzen unter 10 mm grundsätzlich eine Nachexzision oder Mastektomie erfolgte. Bei zwei im Verlauf der Behandlung zugewiesenen Patientinnen mit rezidivierenden malignen PTs lagen keine Angaben zu den SA bei Erstbehandlung vor. Bei benignen PT betrug der SA in mindestens 14 Fällen ≤ 1 mm. In keinem dieser Fälle wurde unsererseits eine Rezidivierung beobachtet. Bei der einzigen Patientin mit erneutem Auftreten eines benignen PT ist der Sicherheitsabstand bei Vorexzision nicht bekannt.

► Tab. 2 Übersicht aller Patientinnen mit malignen Phylloides-Tumoren (PT) (Abkürzungen: li.: links; re.: rechts; WE: Wide excision; Mo.: Monate; J.: Jahre).

Alter bei ED/J.	Seite	primäre Dignität	max. Tumorausdehnung	Multi-fokalität	Sicherheitsabstand + Operationen	heterologe Differenzierung	Lokalrezidive	Metastasierung	letztes Follow-up	weitere Malignitäten
51	li.	maligne	60 mm	nein	WE + sekundäre Ablatio ohne Residuen	nein	nein	nein	5,2 Jahre postop. rezidivfrei	nein
45	li.	maligne	45 und 25 mm	primär multifokal	WE (SA 1 mm) + sekundäre Ablatio	bei Zweitrezidiv osteosarkomatöse Differenzierung mit Befall von Sternum und Rippen 3–5	ja, 2 und 5 Mo. nach Ablatio	pulmonale Met. 30 Monate nach Ablatio	verstorben 21 Mo. nach pulmonaler Metastasierung	lobuläres Mamma Ca. G2, ER+, PR+, Her-, Ki67 3 %
79	li.	maligne	38 mm	nein	WE; empfohlene Ablatio von der Pat. abgelehnt	nein	nein	nein	8 Monate postop. rezidivfrei; Pat. nach weiteren 2 Monaten an Plattenepithel-Ca der Lunge verstorben	Plattenepithel Ca. Lunge G2; Endometrium Ca.
38	li.	borderline	55 mm	multifokales Rezidiv	9 Exzisionen in 6 Jahren, dann Ablatio und DIEP, 5 J. später 10. Rezidiv (erstmalig maligne), weitere Rezidive nach 8 und 16 Mo., zuletzt Thoraxwandresektion + ALT	ab 9. Rezidiv sarkomatös differenziert	ja, 12 x	nein	2,3 Jahre nach Thoraxwandresektion rezidivfrei	nein
41	li.	maligne	23 mm	kleine an den Haupttumor angrenzende Satelliten	Exzision mit 2 mm SA + sekundäre Nachexzision ohne Residuen	nein	nein	nein	6 Monate postop. rezidivfrei, unbekannt verzogen	nein
49	li.	maligne	37 mm	nein	WE + Nachexzision ohne Residuen	nein	nein	nein	6 Monate postop. rezidivfrei, unbekannt verzogen	duktales Mamma Ca. G1, ER+, PR+, Her-, +DCIS; Anal-Ca G3 mit paraaortalen LK-Met.
66	li.	maligne	65 mm	nein	Exzision R1, Nachexzision ohne Residuen	nein	nein	nein	8,5 Jahre postop. rezidivfrei	inv. lobuläres Mamma Ca G2 ER+, PR+, Her-, Ki67 < 14 %; metastasiertes Anal-metastasiertes Anal-Ca. G3; Coecum Ca
30	li.	borderline	60 mm	Satellitenbildung	borderline: Exzision (R1) mit Nachexzision ohne Residuen; bei Rezidiv: WE (1 mm SA) + sekundäre Ablatio (ohne Residuen)	bei Rezidiv sarkomatöse Differenzierung des malignen PT	ja, borderline zu maligne (nach 22 Monaten)	nein	14 Mo. nach Ablatio rezidivfrei	nein

▶ Tab. 2 Fortsetzung.										
Alter bei ED/J.	Seite	primäre Dignität	max. Tumorausdehnung	Multi-fokalität	Sicherheitsabstand + Operationen	heterologe Differenzierung	Lokalrezidive	Metastasierung	letztes Follow-up	weitere Malignitäten
51	li.	maligne	110 mm	nein	primäre Ablatio, > 10 mm SA	nein	nein	mediastinale und bipulmonale Met. 8 Monate nach ED	verstorben 9 Mo. nach Metastasierung	nein
54	re.	maligne	12 mm	nein	WE R1 + primäre Nachexzision (ohne Residuen)	Differenzierung zu G3 Liposarkom	nein	Met. des Liposarkoms in Colon transversum und bipulmonal 11 Jahre nach ED	2 Monate nach Diagnose der Metastasierung	nein
62	re.	maligne	40 mm	nein	primäre Ablatio + Thoraxwandresektion (SA 10 mm)	metaplastisches Spindelzellkarzinom G3 auf Boden eines PT	nein	nein	8 Jahre postop. rezidivfrei	multizentrisches Mamma Ca, G1, ER+, PR+
44	li.	maligne	n. b.	nein	extern primäre Ablatio (SA unbekannt), bei Rezidiv Thoraxwandresektion (SA > 10 mm)	nein	ja, nach 6 Monaten	pulmonale Met. 10 Mo. nach ED, 4 Mo. nach Thoraxwandresektion	Pat. verstorben 4 Monate nach pulmonaler Met.	nein
25	bds.	maligne (bds.)	n. b.	nein, aber bds. maligner PT, links 14 Jahre nach ED re.	re. Z. n. mehrfacher WE, im Verlauf Ablatio; li. primäre Ablatio	nein	rechts ja 13 x (Verlauf über 14 Jahre), li. nein	nein	3 Monate nach letzter OP	nein
32	re.	maligne	primäre Tumorgroße unbekannt, 15 mm bei borderline PT	nein, ggf. unabhängiger Zweitumor	WE + Radiatio bei malignem PT (extern), WE + primäre Nachexzision (ohne Residuen) bei borderline PT	nein	fraglich, eher Zweitumor: borderline PT 15 Jahre nach malignem PT	nein	4,3 Jahre postop. rezidivfrei	papilläres Mamma Ca.

Eine Bestrahlung (6×) bzw. Chemotherapie (4×) wurde ausschließlich bei malignen PT indiziert, wobei letztere mit unterschiedlichen Therapeutika aufgrund der begrenzten therapeutischen Wirksamkeit ausschließlich im fortgeschrittenen Krankheitsverlauf bei eingetretener Metastasierung Anwendung fand.

Sechs von 15 Patientinnen mit im Verlauf als maligne klassifizierten PT hatten eine positive Anamnese einer oder mehrerer anderer Malignitäten. Im Speziellen waren dies fünf Mammakarzinome (in 4 Fällen ER+, PR+, HER2/neu – und ein papilläres Mamma Ca.), 2 metastasierte Analkarzinome und je ein Endometrium- und ein Bronchialkarzinom. Lediglich eine von 13 Patientinnen mit im Verlauf maximal als borderline klassifiziertem PT erkrankte anamnestisch an einem Zervixkarzinom.

Diskussion

Phylloides-Tumore sind seltene fibroepitheliale Tumoren, die weniger als 1 % aller Neoplasien der Brust ausmachen. PT werden anhand histologischer Eigenschaften wie Stromazellularität und -überwucherung, Zellatypien, mitotischer Aktivität und verdrängendem vs. infiltrativem Wachstum in die drei Gruppen benigne, borderline und maligne unterteilt. Eine Abgrenzung gutartiger PT von Fibroadenomen ist oftmals schwierig und ist primär durch eine erhöhte Stromazellularität und dem Nachweis typischer blattförmiger Ausläufer möglich [6].

Die Kriterien für die Diagnose und Klassifizierung von Phylloides-Tumoren (PT) sind in den Empfehlungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) zur Klassifizierung von Brusttumoren zusammengefasst und orientieren sich am Zellreichtum des Stromas, zellulärem Pleomorphismus, Anteil epithelialer Strukturen, Anzahl der Mitosen, invasivem Wachstum und heterologer Differenzierung [7].

Es gibt Hinweise auf eine genetische Komponente in der Entstehung von Phylloides-Tumoren. Bestimmte chromosomale Veränderungen erscheinen sowohl bei borderline als auch bei malignen PT, nicht jedoch bei benignen PT [8, 9]. Patientinnen mit Li-Fraumeni Syndrom (TP53-Mutation) haben ein erhöhtes Risiko zur Entwicklung von Phylloides-Tumoren [10].

Mutationen in der mediator complex subunit 12 (MED12) wurden in mehreren Studien häufiger in Fibroadenomen, benignen und borderline Phylloides-Tumoren nachgewiesen als bei malignen PT. Das Vorliegen der Mutation scheint dabei mit einem längeren erkrankungsfreien Überleben nach Resektion einherzugehen [6, 11]. Auffällig war das in unserem Patientenkollektiv im Vergleich häufigere Auftreten von Zweitkarzinomen bei malignen PT, was wiederum einen Hinweis auf eine genetische Komponente in der Tumorgenese darstellen könnte.

Eine klare Limitierung dieser Studie ist das retrospektive Design über 20 Jahre. Somit wurden Patientinnen, die zwischenzeitlich verzogen oder verstarben bzw. sich in einem anderen Brustzentrum vorstellten, nicht mehr im Verlauf erfasst. Die tatsächliche Rate an Lokalrezidiven und Metastasierungen könnte also höher liegen. Durch die lange Zeitspanne lagen uns auch nicht von allen Patientinnen Angaben zu den Erst- bzw. Vorbehandlungen und insbesondere für Sicherheitsabstände bei Ersteingriffen vor. Hilfreich wäre ein zentrales Register für die Behandlung dieser selteneren Erkrankungen, wie es z. B. auch zur Qualitätssicherung im

Rahmen der autologen Brustrekonstruktion in Deutschland angestoßen wurde [12].

Patientenalter bei Erstdiagnose

Zwischen 1999 und 2018 wurden in unserem Brustzentrum 66 Patientinnen mit einem Phylloides-Tumor der Brust behandelt. Das mittlere Patientenalter bei Auftreten eines PT betrug 47,5 Jahre und war unabhängig von der Dignität. Die Altersspanne war jedoch groß und ähnelte sich für benigne, borderline und maligne PT mit 20–79 Jahren, 29–80 Jahren und 29–79 Jahren. Diese Ergebnisse decken sich mit den Angaben in der Literatur. PT treten damit im Mittel später auf als Fibroadenome, aber früher als das Mammakarzinom [13].

Tumorausdehnung und sekundäre Differenzierung

Die durchschnittliche maximale Tumorausdehnung betrug bei benignen PT 3,9 cm, 3,6 cm bei borderline und 5,0 cm malignen PT. Maligne PT waren bei Exzision signifikant größer als benigne PT ($p < 0,01$), was durch ein schnelleres Tumorwachstum erklärt werden könnte. Fibroadenome sind typischerweise im Vergleich mit 1–3 cm meist kleiner, und sind durch ein langsames Wachstum gekennzeichnet [14].

Bei einer Patientin entwickelte sich ein High-Grade-Liposarkom auf dem Boden eines malignen PT. Zudem differenzierte der PT bei zwei Patientinnen bei Rezidivierung unspezifisch sarkomatös und in einem Fall osteosarkomatös. In der Literatur sind darüber hinaus auch Differenzierungen zu Chondrosarkomen beschrieben [6].

Multifokalität

Multifokalität oder Satellitenbildung sahen wir bei 7 Phylloides-Tumoren, wobei es sich bei je zwei Fällen um benigne und borderline Tumoren handelte und bei 3 Patientinnen um maligne PT. Eine Patientin mit benignem multifokalen PT war auch die einzige dieser Gruppe mit erneutem Auftreten eines benignen PT nach initialer R0-Resektion. Es ist im Nachhinein nicht mehr zu unterscheiden, ob es sich bei dem erneuten Auftreten des benignen PT um de novo Herde oder um eine primäre nicht entdeckte Multizentrität handelte.

Eine Arbeit von Barrio et al. zeigte, dass malignen PT meistens, aber nicht obligat, eine lokale Rezidivierung vorausgeht [15]. Es gilt daher, lokale Rezidive unbedingt zu vermeiden. In diesem Zusammenhang kommt der Multizentrität eine besondere Bedeutung hinsichtlich möglicher Resektionsgrenzen zu. Hier ist daher ggf. auch frühzeitig die Mastektomie anstelle des Brusterhaltes in Zusammenschau mit den histologischen Parametern zu erwägen.

Lokalrezidive

Die Lokalrezidivrate von Phylloides-Tumoren hängt von verschiedenen Faktoren ab. In einer Metaanalyse über 54 Studien mit 9234 Fällen betrug sie bei benignen PT 8 %, bei Borderline 13 % und malignen PT 18 % [5].

In einer retrospektiven Auswertung nach offener Exzision von Fibroadenomen ergab sich eine vergleichbare lokale Rezidivrate von 12 %, die des Auftretens weiterer Fibroadenome in derselben Brust von 25 % nach durchschnittlich 13 Jahren [16]. Unsere Rezidivrate lag für die benignen PT bei 3 % (1 von 38), 47 % (7 von 15) bei borderline und 38 % (5 von 13) bei malignen PT. Eine Angabe zu den Resektionsabständen lässt sich vielfach nicht verlässlich treffen, da uns viele Patienten erst nach erfolgter primärer Exzision zur Nachexzision bzw. Mastektomie zuverlegt wurden.

Bei lokalem Wiederauftreten von PT kann es zu einer Gradprogression kommen, die wir auch bei zwei Patientinnen mit ursprünglicher borderline Dignität sahen. Es gibt mehrere Erklärungsansätze, warum dies geschieht, darunter auch ein Mangel an repräsentativer Probenentnahme des Ausgangstumors oder auch eine Tumoheterogenität [6]. In ihrer Metaanalyse fanden Lu et al. eine Progression bei 26 % aller benignen und 21 % aller borderline PT.

Histopathologische Faktoren, die mit einem erhöhten Risiko für Lokalrezidive einhergehen, sind Mitosen, infiltrierendes vs. verdrängendes Tumorwachstum, stromale Atypie, stromale Überwucherung und Tumornekrosen [5].

Die Tumorgöße erwies sich hinsichtlich der lokalen Rezidivrate als nicht signifikant, maligne PT über 5 cm weisen jedoch ein erhöhtes Metastasierungsrisiko als kleinere unter 5 cm auf. Das Patientenalter hat keinen Einfluss auf die Rezidivrate [5].

Die brusterhaltende Therapie geht gegenüber der Mastektomie offenbar in der Untergruppe maligner PT mit einem erhöhten Lokalrezidivrisiko einher [5]. Rezidive traten im Median in acht Studien unter 24 Monaten und in neun danach auf [5]. In einem Fall sahen wir eine Rezidivierung bzw. sekundäres PT noch 15 Jahre nach primärem Auftreten eines malignen PT.

Mindestens 24 Studien befassten sich bislang mit dem Zusammenhang zwischen Sicherheitsabstand der Resektion und Lokalrezidiven. Resektionsabstände unter 1 cm korrelierten nur bei malignen PT mit einer höheren Lokalrezidivrate. Bei borderline und benignen PT ergab sich lediglich eine Tendenz in diese Richtung aber keine Signifikanz [5].

Gemäß Leitlinie des US-amerikanischen National Comprehensive Cancer Networks (NCCN, Version 2.2019) wird jedoch dem Grad der Malignität hinsichtlich der Rezidivierung weniger Relevanz zugesprochen als dem Sicherheitsabstand bei Resektion [17]. Bei Tumorexzision wird unabhängig von der Dignität ein Sicherheitsabstand von mindestens 1 cm empfohlen. Die Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft gynäkologische Onkologie (AGO) von Februar 2019 „Mammakarzinom Spezielle Indikationen“ spricht sich bei borderline und malignen PT ebenso für definierte Resektionsgrenzen aus, allerdings nur von mindesten 0,5 cm. Hinsichtlich benignen PT spricht die AGO keine Empfehlung aus [18].

Ein Vergleich der Lokalrezidivraten zwischen offener Exzision und Ultraschall gesteuerten Stanzbiopsien bei 225 Patientinnen mit benignem PT erbrachte keine Unterschiede hinsichtlich der rezidivfreien Zeit [19]. Auch ist eine Entartung rezidivierender benignen Phylloides-Tumore eine absolute Rarität. Auch in unserem Kollektiv zeigte sich nur ein, dazu noch fragliches Rezidiv eines benignen PT. In der Literatur handelt es sich bei den beschriebenen Einzelfällen teilweise auch um eine de novo Entwicklung malignen Tumors.

Verschiedene Studien deuten demnach darauf hin, dass benigne PT bei unklaren Exzisionsgrenzen durchaus konservativ mit engmaschigen Nachuntersuchungen alle 6 Monate und zeitnaher Exzision möglicher Rezidive behandelt werden können [6, 20–22]. Unsere Ergebnisse unterstützen diesen Ansatz.

Bei primärem Auftreten von borderline und malignen PT empfehlen wir, zumindest den durch die Literatur gestützten Mindestabstand von 1 cm einzuhalten.

Spätestens bei lokaler Rezidivierung von borderline und malignen PT empfehlen wir auch vor dem Hintergrund einer möglichen Multifokalität inzwischen eher frühzeitig eine Mastektomie. Gleiches gilt für primär maligne Phylloides-Tumore mit Vorliegen aller histopathologischer Malignitätskriterien inkl. Tumornekrosen.

Fernmetastasierung

Die Rate der Fernmetastasierung ist stark Abhängigkeit von der Dignität der Phylloides-Tumore, geht aber grundsätzlich mit einer sehr schlechten Prognose einher. Benigne Läsionen metastasierten gemäß Auswertung einer Metaanalyse nur in 0,1 %, mit nur zwei beschriebenen Fällen, borderline Tumore in 1,6 % und maligne PT in 16,7 % [6]. Eine Metastasierung geht in der Mehrzahl der Fälle mit aggressiven pathologischen Merkmalen, einschließlich großer Tumorgöße (> 7,0 cm), infiltrativer Grenzen, ausgeprägter stromaler Überwucherung und Zellularität, hoher Mitoserate und Nekrosen einher [15, 23]. Spanheimer et al. beschrieben bei 6 von 7 Patienten mit malignen PT mit durchgehend ungünstigen histologischen Parametern und Vorliegen von Fernmetastasen eine mediane Überlebenszeit von 5 Monaten [23]. Von Barrio et al. wurde sie bei 5 beobachteten Fällen mit 4,2 Monaten (1,1–5,9 Monate) angegeben [15]. In unserem Patientengut verstarb eine Patientin 21 Monate nach Diagnose einer pulmonalen Metastasierung.

Metastasen von Phylloides-Tumoren treten meist hämatogen in Lunge und Skelett auf, können aber nahezu alle Organe betreffen. Histologisch beinhalten Metastasen meist nur Stromaelemente ohne begleitendes Epithel [6]. Wir erfassten bei 4 von 13 Patientinnen eine vornehmlich pulmonale Metastasierung, die zwischen 10 Monaten und 11 Jahren nach primärer Tumorentfernung erfolgte. Die Überlebenszeit nach Bekanntwerden der Metastasierung betrug 4 bis 21 Monate. Bei zwei Patientinnen trat die Metastasierung ohne vorherige Rezidivierung des PT auf, 3 von 4 wurden im Rahmen der Erstbehandlung ablädiert.

Adjuvante Therapie

In einer Analyse der US National Cancer Data Base zeigte sich unter gesteigertem Einsatz der Strahlentherapie zwar eine Verminderung der Lokalrezidivrate, aber keinen Einfluss auf das krankheitsfreie oder Gesamtüberleben [24].

Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch Belkacemi et al. [25]. Das NCCN empfiehlt, die postoperative Bestrahlung erst bei rezidivierendem PT zu erwägen [17]. In der Behandlung des primären PT besteht keine Indikation zur Strahlentherapie. Aus unserer Sicht ist die Radiatio auch bei rezidivierendem PT zurückhaltend zu stellen.

Auch wenn die epitheliale Komponente der meisten Phylloides-Tumoren ER und/oder PR enthält, hat die endokrine Therapie keine nachgewiesene Rolle bei der Behandlung von PT [26]. Ebenso gibt

es keine Beweise dafür, dass eine adjuvante zytotoxische Chemotherapie einen Nutzen bei der Reduzierung von Rezidiven oder Mortalität bietet. Dies deckt sich auch mit unseren Beobachtungen bei Chemotherapie unter Metastasierung. Im Falle einer seltenen Fernmetastasierung sollte die Behandlung gemäß NCCN entsprechend den Empfehlungen in der „NCCN Guidelines for Soft Tissue Sarcoma“ erfolgen.

Axilladissektion

Eine Metastasierung in axilläre Lymphknoten wird bei Phylloides-Tumoren nur ausgesprochen selten beobachtet, weswegen ein axilläres Staging seitens des NCCN und der AGO auch bei rezidivierendem PT nicht empfohlen wird, es sei denn, es bestehen Auffälligkeiten in der klinischen Untersuchung [6, 17].

Nachsorge

Ogunbiyi et al. empfehlen im Falle positiver Resektionsgrenzen bei benignen und borderline PT ohne durchgeführte Nachexzision Nachuntersuchungsintervalle von 6 Monaten für Ultraschall und klinische Untersuchung sowie eine jährliche Mammographie und bei negativen Resektionsgrenzen ein jeweils jährliches Intervall [27].

Aufgrund der histologischen und genetischen Nähe der borderline PT zu malignen PT würden wir bei borderline Tumoren jedoch auch zur Nachexzision mit Resektionsgrenzen von 1 cm raten, wie dies auch von anderen Autoren empfohlen wird [23].

Zusammenfassung

Das Risiko der lokalen Rezidivierung steigt von benignen über borderline zu malignen Phylloides-Tumoren an und korreliert mit histopathologischen Veränderungen wie der Mitoserate, infiltrierendem Tumorwachstum, stromalem Zellreichtum und -atypien, stromaler Überwucherung und Tumornekrosen.

Es spricht vieles dafür, das chirurgische Vorgehen primär an die Dignität des PT zu knüpfen. Während eine konservative Nachsorge bei Tumorexzisionen mit unklarem Resektionsrand bei benignen PT zulässig erscheint, erfordert der borderline und maligne PT eine weite Exzision mit mindestens 1 cm Sicherheitsabstand bzw. kompletter Mastektomie. Aufgrund der vornehmlich lokalen Rezidivierung, die auch bei Sicherheitsabständen von mehr als 1 cm beobachtet wird und der schlechten Prognose bei Metastasierung, würden wir die Indikation zur Mastektomie insbesondere bei Rezidiven von borderline oder malignen PT eher frühzeitig stellen. Bei stanzbiopischem Nachweis eines benignen PT sehen wir aufgrund der möglichen Heterogenität eine weite Exzision wie bei Exzision eines Mammakarzinoms vor.

Die Rolle der adjuvanten Strahlentherapie bei borderline- und malignen Phylloides-Tumoren muss noch definiert werden und bleibt vermutlich eher lokal nicht sanierbaren Tumoren vorbehalten. Im Vordergrund steht hierbei sicher die radikale lokale Tumorsanierung, z. T. auch mittels ausgedehnter Thoraxwandresektion. Eine routinemäßige Sentinel-Lymphknotenbiopsie wird nicht empfohlen.

Interessenkonflikt

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Danksagung

Wir danken Herrn Prof. Dr. med. Axel Niendorf, Pathologie Hamburg West, für die Unterstützung dieses Projektes.

Literatur

- [1] Bernstein L, Deapen D, Ross RK. The descriptive epidemiology of malignant cystosarcoma phylloides tumors of the breast. *Cancer* 1993; 71: 3020–3024. doi:10.1002/1097-0142(19930515)71:10<3020::aid-cncr2820711022>3.0.co;2-g
- [2] Kapiris I, Nasiri N, A'Hern R et al. Outcome and predictive factors of local recurrence and distant metastases following primary surgical treatment of high-grade malignant phylloides tumours of the breast. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* 2001; 27: 723–730. doi:10.1053/ejs.2001.1207
- [3] Noguchi S, Motomura K, Inaji H et al. Clonal analysis of fibroadenoma and phylloides tumor of the breast. *Cancer research* 1993; 53: 4071–4074
- [4] Salvadori B, Cusumano F, Del Bo R et al. Surgical treatment of phylloides tumors of the breast. *Cancer* 1989; 63: 2532–2536. doi:10.1002/1097-0142(19890615)63:12<2532::aid-cncr2820631229>3.0.co;2q
- [5] Lu Y, Chen Y, Zhu L et al. Local Recurrence of Benign, Borderline, and Malignant Phylloides Tumors of the Breast: A Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of surgical oncology* 2019; 26: 1263–1275. doi:10.1245/s10434-018-07134-5
- [6] Tan BY, Acs G, Apple SK et al. Phylloides tumours of the breast: a consensus review. *Histopathology* 2016; 68: 5–21. doi:10.1111/his.12876
- [7] Dabbs DJ. *Breast Pathology*. Philadelphia: Elsevier; 2016
- [8] Lae M, Vincent-Salomon A, Savignoni A et al. Phylloides tumors of the breast segregate in two groups according to genetic criteria. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* 2007; 20: 435–444. doi:10.1038/modpathol.3800756
- [9] Tan J, Ong CK, Lim WK et al. Genomic landscapes of breast fibroepithelial tumors. *Nature genetics* 2015; 47: 1341–1345. doi:10.1038/ng.3409
- [10] Birch JM, Alston RD, McNally RJ et al. Relative frequency and morphology of cancers in carriers of germline TP53 mutations. *Oncogene* 2001; 20: 4621–4628. doi:10.1038/sj.onc.1204621
- [11] Ng CC, Tan J, Ong CK et al. MED12 is frequently mutated in breast phylloides tumours: a study of 112 cases. *Journal of clinical pathology* 2015; 68: 685–691. doi:10.1136/jclinpath-2015-202896
- [12] Fritschen UV, Grill B, Wagner J et al. Qualitätssicherung in der Brustrekonstruktion – Etablierung eines prospektiven nationalen Online-registers für mikrochirurgische Brustrekonstruktionen. *Handchir Mikrochir Plast Chir* 2020; 52: E1. doi:10.1055/a-1089-2836
- [13] Amin AL, Purdy AC, Mattingly JD et al. Benign breast disease. *The Surgical clinics of North America* 2013; 93: 299–308. doi:10.1016/j.suc.2013.01.001
- [14] Lee M, Soltanian HT. Breast fibroadenomas in adolescents: current perspectives. *Adolescent health, medicine and therapeutics* 2015; 6: 159–163. doi:10.2147/AHMT.S55833

- [15] Barrio AV, Clark BD, Goldberg JJ et al. Clinicopathologic features and long-term outcomes of 293 phyllodes tumors of the breast. *Annals of surgical oncology* 2007; 14: 2961–2970. doi:10.1245/s10434-007-9439-z
- [16] Javed A, Jenkins SM, Labow B et al. Intermediate and long-term outcomes of fibroadenoma excision in adolescent and young adult patients. *The breast journal* 2019; 25: 91–95. doi:10.1111/tbj.13159
- [17] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines Version 3.2019 Phyllodes tumor (06.09.2019). Im Internet: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf; Stand 30.11.2019
- [18] Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO). Brustkrebs Spezielle Situationen. Im Internet: https://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2018-03/Gesamt_deutsch/Alle_aktuellen_Empfehlungen_2018.pdf; Stand 30.11.2019
- [19] Ouyang Q, Li S, Tan C et al. Benign Phyllodes Tumor of the Breast Diagnosed After Ultrasound-Guided Vacuum-Assisted Biopsy: Surgical Excision or Wait-and-Watch? *Annals of surgical oncology* 2016; 23: 1129–1134. doi:10.1245/s10434-015-4990-5
- [20] Cowan ML, Argani P, Cimino-Mathews A. Benign and low-grade fibroepithelial neoplasms of the breast have low recurrence rate after positive surgical margins. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* 2016; 29: 259–265. doi:10.1038/modpathol.2015.157
- [21] Moo TA, Alabdulkareem H, Tam A et al. Association Between Recurrence and Re-Excision for Close and Positive Margins Versus Observation in Patients with Benign Phyllodes Tumors. *Annals of surgical oncology* 2017; 24: 3088–3092. doi:10.1245/s10434-017-5955-7
- [22] Park HL, Kwon SH, Chang SY et al. Long-term follow-up result of benign phyllodes tumor of the breast diagnosed and excised by ultrasound-guided vacuum-assisted breast biopsy. *Journal of breast cancer* 2012; 15: 224–229. doi:10.4048/jbc.2012.15.2.224
- [23] Spanheimer PM, Murray MP, Zabor EC et al. Long-Term Outcomes After Surgical Treatment of Malignant/Borderline Phyllodes Tumors of the Breast. *Annals of surgical oncology* 2019; 26: 2136–2143. doi:10.1245/s10434-019-07210-4
- [24] Gnerlich JL, Williams RT, Yao K et al. Utilization of radiotherapy for malignant phyllodes tumors: analysis of the National Cancer Data Base, 1998–2009. *Annals of surgical oncology* 2014; 21: 1222–1230. doi:10.1245/s10434-013-3395-6
- [25] Belkacemi Y, Bousquet G, Marsiglia H et al. Phyllodes tumor of the breast. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2008; 70: 492–500. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.06.059
- [26] Tse GM, Lee CS, Kung FY et al. Hormonal receptors expression in epithelial cells of mammary phyllodes tumors correlates with pathologic grade of the tumor: a multicenter study of 143 cases. *American journal of clinical pathology* 2002; 118: 522–526. doi:10.1309/D206-DLF8-WDNC-XJ8K
- [27] Ogunbiyi S, Perry A, Jakate K et al. Phyllodes tumour of the breast and margins: How much is enough. *Canadian journal of surgery Journal canadien de chirurgie* 2019; 62: E19-E21. doi:10.1503/cjs.005718