

Aus der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
(Direktor: Univ.- Prof. Dr. med. M. Zygmunt)  
der Universitätsmedizin der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald

Gutartige Tumoren der weiblichen Brust:  
Diagnostik, Pathologie, Therapie und Prognose

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin  
(Dr. med.)

der Universitätsmedizin

der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald

2016

vorgelegt von: Anika Brea Salvago  
geboren am 15.07.1981  
in Neubrandenburg

---

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. Max P. Baur

1. Gutachter: Prof. Dr. med. R. Ohlinger

2. Gutachter: Prof. Dr. med. M. Hahn

Ort, Raum: Greifswald, Seminarraum N0.03, Klinik für Frauenheilkunde

Tag der Disputation: 04.07.2017

---

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>V</b>
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1.1 Die gutartigen Tumoren der weiblichen Mamma .....	1
1.2 Problematik und Zielstellung .....	1
<b>2 Material und Methodik .....</b>	<b>2</b>
2.1 Aufbau der Dissertation.....	2
2.2 Literaturrecherche .....	2
<b>3 Ergebnisse – die gutartigen Mammatumoren .....</b>	<b>3</b>
3.1 Papillome .....	3
3.1.1 Einleitung.....	3
3.1.2 Klinik.....	4
3.1.3 Morphologie.....	5
3.1.4 Noninvasive Diagnostik .....	6
3.1.5 Minimal-invasive Diagnostik .....	9
3.1.6 Therapie .....	12
3.1.7 Prognose .....	12
3.1.8 Zusammenfassung .....	13
3.2 Fibroepitheliale Mischtumoren .....	14
3.2.1 Fibroadenome .....	14
3.2.2 Phylloides-Tumor.....	22
3.3 Benigne mesenchymale Tumoren .....	29
3.3.1 Hamartom.....	29
3.3.2 Lipom.....	35
3.3.3 Granularzelltumor .....	40
3.3.4 Leiomyom .....	45
3.3.5 Hämangiom .....	50
3.3.6 Gutartige Nervenscheidentumoren.....	56
3.3.7 Myofibroblastom .....	60
3.3.8 Hibernom.....	65
3.3.9 Solitärer fibröser Tumor (SFT).....	70
3.4 Myoepitheliale Tumoren.....	75

---

3.4.1 Adenomyoepitheliome .....	75
3.5 Benigne epitheliale Tumoren .....	80
3.5.1 Adenome .....	80
<b>4 Diskussion .....</b>	<b>87</b>
<b>5 Zusammenfassung.....</b>	<b>92</b>
5.1 Hintergrund und Ziele.....	92
5.2 Material und Methoden .....	92
5.3 Ergebnisse .....	92
5.4 Diskussion und Schlussfolgerung .....	92
<b>Referenzen .....</b>	<b>94</b>
<b>Anhang .....</b>	<b>124</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>125</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>126</b>

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ADH	Atypische duktale Hyperplasie
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V.
BI-RADS	Breast Imaging and Reporting Data System
CB	core biopsy (Stanzbiopsie)
CEA	Carcinoembryonales Antigen
et al.	et alii (lateinisch), bedeutet: und andere
DIN	Duktale intraepitheliale Neoplasie
DCIS	Duktales Carcinoma in situ
EMA	epitheliales Membran-Antigen
FNAC	fine needle aspiration cytology (Feinnadelaspirationszytologie)
GFAP	Saures-Gliafaserprotein (Glial fibrillary acidic protein)
HMFG-2	Human Milk Fat Globule Antibody 2
Hrsg.	Herausgeber
MRT	Magnetresonanztomographie
SFT	Solitärer fibröser Tumor
SMA	smooth muscle actin
sog.	sogenannte
Tab.	Tabelle
u.a.	unter anderem
VAB	vakuumassisted biopsy (vakuumassistierte Biopsie)
vs.	versus
z.B.	zum Beispiel

# **1 Einleitung**

## **1.1 Die gutartigen Tumoren der weiblichen Mamma**

Das Brustdrüsengewebe, bestehend aus Binde-, Fettgewebe und Drüsenstrukturen, unterliegt zyklischen hormonellen Einflüssen und weist hierunter Differenzierung, Wachstum und Veränderungen auf [1]. Der überwiegende Teil der in der weiblichen Brust auftretenden Läsionen ist gutartig [2]. Zu den benignen Tumoren und tumorartigen Veränderungen der Mamma gehören die intraduktalen Papillome sowie die Gruppe der benignen mesenchymalen, fibroepithelialen und myoepithelialen Tumoren. Dabei gilt das Fibroadenom als häufigste mammäre Läsion [3].

## **1.2 Problematik und Zielstellung**

In den letzten Jahren wurden die operativen Verfahren zur Diagnostik benigner Mammatumoren zunehmend von den bildgebenden und bioptischen Methoden verdrängt und damit die Behandlungsmethoden optimiert. Mit der Intention, aus den vorliegenden aktuellen Daten und Informationen zu den benignen Brusttumoren ein aktuelles Kompendium zu erstellen, entstand diese Dissertation. Der Schwerpunkt der Dissertation liegt aufgrund des zum Teil nur vereinzelt Vorkommens bestimmter mammärer Neoplasien und damit spärlich vorhandener Daten einerseits in der Beschreibung der seltenen benignen Tumoren der Mamma, andererseits in der Zusammenfassung der diagnostischen Verfahren und therapeutischen Möglichkeiten bei benignen Brusttumoren. Für die Umsetzung nimmt die Suche nach entsprechenden Fachtexten sowie deren Auswertung und Vergleich den bedeutenden Aufgabenteil der Dissertation ein. Durch diese Konstellation konnte letztendlich ein aktuelles und komprimiertes Werk geschaffen werden, welches sich durch den „schnellen“ und dennoch hinreichenden Informationsgewinn auszeichnet.

Anhand des erstellten Kompendiums soll anschließend durch den Vergleich der diagnostischen Methoden und therapeutischen Modalitäten der einzelnen benignen Brusttumoren die Möglichkeit einer allgemeingültigen Empfehlung für die Diagnostik und Behandlung derselben diskutiert werden.

## **2 Material und Methodik**

### **2.1 Aufbau der Dissertation**

Die Grundidee der Promotionsarbeit ist die Schaffung einer gezielten, zügig abrufbaren und dennoch präzisen Informationsübersicht zu den benignen Tumoren der weiblichen Brust. Dies spiegelt sich in dem Aufbau der Dissertation folgendermaßen wider: Jeder Abschnitt einer Neoplasie wird in mehrere Themenbereiche unterteilt, die wiederum gleichermaßen detaillierte Unterpunkte aufweisen. Die „Einleitung“ gibt eine allgemeine Einführung zum Tumor sowie den Erstbeschreiber wieder. Der Bereich „Klinik“ enthält u. a. Informationen über Häufigkeit, Größe und Manifestationsalter der jeweiligen Neoplasie. In dem Abschnitt „Morphologie“ werden makroskopische, histologische und immunhistologische Charakteristika erläutert. Die diagnostischen Verfahren werden unterteilt in „noninvasive“ und „minimal-invasive Methoden“ beschrieben und zusammenfassend in einer Tabelle dargestellt (Tabelle 1-14). Hier schließt sich der Abschnitt „Therapie und Prognose“ an. Einen Überblick, sozusagen ein „Kompendium im Kompendium“, gibt die abschließende Zusammenfassung.

### **2.2 Literaturrecherche**

Für die Ausarbeitung der Informationen war eine schrittweise und umfangreiche Literatursuche erforderlich. Zu jeder Neoplasie entstand entsprechend des Themenbereichs ein Literaturreservoir, bestehend aus Quelltexten fachspezifischer Lehrbücher oder aus medizinischen Artikeln in Fachzeitschriften, die zunächst chronologisch geordnet wurden. Anschließend erfolgte durch direkten Literaturvergleich die Ausarbeitung relevanter Informationen für die Erstellung der Dissertation. Die fachspezifischen Lehrbücher stammen aus der Fachbibliothek der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Greifswald, der Universitätsbibliothek Greifswald und der medizinischen Bibliothek der Charité Berlin. Die Literaturrecherche nach medizinischen Artikeln aus Fachzeitschriften erfolgte über die Meta-Datenbank PubMed. Dabei wurden für die Informationsausarbeitung medizinische Artikel des Jahres 1829 bis 2016 berücksichtigt. Zudem wurden aktuelle Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. herangezogen.

## **3 Ergebnisse – die gutartigen Mammatumoren**

### **3.1 Papillome**

#### **3.1.1 Einleitung**

Papillome können in etwa 1 % bis 3 % aller bioptischen Gewebeproben der Brust gefunden werden [4]. Trotz dieser relativ geringen Inzidenz ist die Bedeutung der Milchgangspapillome nicht zu unterschätzen, da sie unabhängig vom solitären oder multiplen Erscheinungstyp als Risikofaktor für Brustkrebs betrachtet werden sollten [5].

##### **3.1.1.1 Erstbeschreiber**

1905 gelang es J. C. Warren, eine neue Klassifizierung gutartiger Tumoren der Mamma einzuführen und den benignen Charakter der Papillome darzustellen [6].

##### **3.1.1.2 Pathogenese**

Pathogenetisch lässt sich die Entstehung der Papillome durch eine Kehrtwendung der Proliferationsrichtung erklären [7]. Während bei allen Hyperplasien eine Mesenchyminduktion auftritt, kommt es bei den Papillomen durch eine stärkere epitheliale Autonomie zur Ausbildung riesiger freier Epithelmassen, die sich dann im Wachstum vom Mesenchym distanzieren [7].

##### **3.1.1.3 Terminologie**

Die Gruppe der Papillome beinhaltet [8]:

- das intraduktale solitäre Papillom
- die intraduktalen multipel auftretenden Papillome
- die Papillomatose
- die juvenile Papillomatose

Entsprechend der intraduktalen Verteilung der Papillome unterscheidet man die solitären Papillome, die von den großen, segmentalen und subsegmentalen Ausführungsgängen ausgehen, von den multifokal lokalisierten Papillomen, die den terminalen duktulo-lobulären Einheiten entstammen [9]. Ursache für die unterschied-



liche Topographie ist die Wanderung der Proliferationszone – in der dritten und vierten Dekade sind sie peripher lokalisiert und breiten sich dann zentripetal aus [7].

Die Papillomatose ist definiert als ein Minimum von fünf klar getrennten Papillomen innerhalb eines begrenzten Segments des Brustgewebes [2].

Bei der juvenilen Papillomatose handelt es sich um eine bei jungen Frauen auftretende und durch atypische papilläre duktale Hyperplasie und zahlreiche zystische Formationen geprägte Neoplasie [10]. Diese Erkrankung ist mit einem erhöhten Risiko für Brustkrebs assoziiert [2]. In Follow-up-Studien wurde suggeriert, dass bei Patienten mit juveniler Papillomatose ein erhöhtes Brustkrebsrisiko sowohl für weibliche Familienangehörige als auch für die Patienten selbst besteht, insbesondere wenn die Läsion bilateral vorkommt und eine positive Familienanamnese hinsichtlich Brustkrebs bekannt ist [11] [12].

### **3.1.2 Klinik**

#### **3.1.2.1 Manifestationsalter, Größe und Frequenz**

Die intraduktalen solitären Papillome frequentieren mit 1,8 % unter allen Mammatumoren und manifestieren sich typischerweise bei perimenopausalen Frauen [13] [14]. Als längsovale Tumoren beträgt ihr Durchmesser im Allgemeinen weniger als 0,5 cm, die Länge kann bis zu 4 cm oder 5 cm betragen [15]. Multiple intraduktale Papillome machen etwa 10 % der intraduktalen Papillome aus [8]. Verglichen mit den solitären Papillomen treten sie eher bei jüngeren Patienten und häufiger bilateral auf [8]. Zudem führen sie weniger zu Milchgangssekretionen [8].

#### **3.1.2.2 Sekretionserscheinungen**

Papillome verursachen häufig seröse oder serös-blutige Milchgangssekretionen [8]. In 80 % bis 100 % der Fälle stellen sie die Ursache für Sekretionserscheinungen oder Blutungen aus der Brustwarze dar [14]. Dabei tritt die Sekretion als klinisches Symptom bei den solitären zentralen Papillomen in 64 % bis 88 % der Fälle auf, bei den multiplen peripheren Papillomen dagegen nur in 25 % bis 35 % [16] [17].

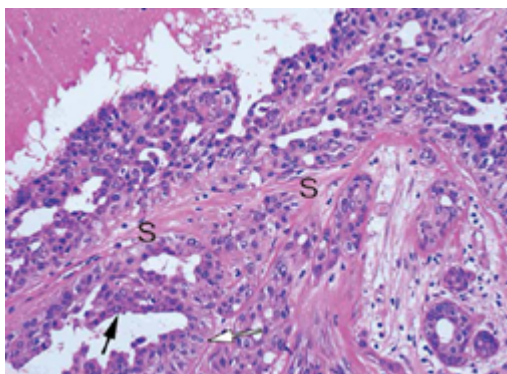
### 3.1.3 Morphologie

#### 3.1.3.1 Makroskopie

Tastbare Läsionen können als glatt begrenzter und runder Tumor mit blumenkohlartiger Erscheinung auffallen [18]. Dieser reicht mittels eines oder mehrerer Stiele bis an die Wand des erweiterten, seröses und/oder blutiges Sekret enthaltenden Milchgangs [18].

#### 3.1.3.2 Mikroskopie

Histologisch zeichnen sich die Papillome durch epitheliale Papillen mit luminalen Epithel- und äußeren Myoepithelzellschichten sowie einem fibrovaskulären Stroma aus [2]. Die epitheliale Komponente kann Bereiche mit apokriner Metaplasie oder Hyperplasie aufweisen [19]. Gelegentlich finden sich auch hämorrhagische Infarzierungen, bedingt durch die Torsion einer Papille oder des gesamten Papilloms oder squamöse Metaplasien [19]. Die Zellen zeigen eine regelrechte Differenzierung mit normochromatischen Kernen, seltenen oder auch fehlenden Mitosen und breitem Stroma [14]. Zentrale Papillome können gewöhnliche duktale Hyperplasien oder fokale atypische Epithelproliferationen (= atypisches Papillom) aufweisen [19]. Die peripheren Papillome können zudem mit DIN, ADH oder DCIS assoziiert sein [19]. Zudem ist das Auftreten einer sklerosierenden Adenose mit pseudoinfiltrativen Eigenschaften möglich [19].



**Abb. 1:** Intraduktales Papillom mit epithelialen Zellen (schwarzer Pfeil), myoepithelialen Zellen (weißer Pfeil) und fibrovaskulärem Stroma (S) (H&E, x100) [20].

#### 3.1.3.3 Immunhistologie

Zum Nachweis der myoepithelialen Zellschichten kann die immunohistochemische Färbung myoepithelialer Zellmarker wie glatte Muskel-Myosin-Schwerkette, Calponin oder p63 nützlich sein [21].

### **3.1.4 Noninvasive Diagnostik**

#### **3.1.4.1 Palpation**

Palpatorisch lässt sich bei den solitären Papillomen in 11 % bis 57 % ein Tumor finden [22]. Bei der ertasteten Masse handelt es sich gewöhnlich um den erweiterten Milchgang, in den das Papillom hineinwächst und den es verlegt [23].

Bei der klinischen Untersuchung kann daher die annähernde Lokalisation des Papilloms vermutet werden, indem durch Druck auf sog. Triggerpunkte (= papillomatös verändertes Brustsegment) eine Sekretion ausgelöst wird [24].

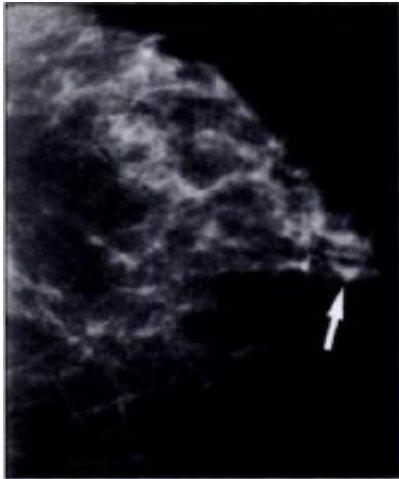
Die multiplen kleinen Papillome präsentieren sich dagegen in 48 % bis 99 % als tastbarer Tumor, da es sich hierbei gewöhnlich um den Bereich der proliferierenden Mastopathie handelt [22] [25]. Der Palpationsbefund wird bei den peripheren Papillomen daher häufig als Hauptsymptom angesehen [22].

#### **3.1.4.2 Sekretzytologie/Mamillenabstrich**

Die Sekretzytologie ist eine einfach durchzuführende Methode, bei der der Nachweis papillärer Zellverbände die Diagnose des Papilloms unterstützen kann und damit zur Veranlassung weiterer diagnostischer Schritte führen kann [24]. Da die Sekretzytologie eine nur mäßige Sensitivität zeigt, kann ein negativer Befund hingegen nicht zum Ausschluss eines Papilloms dienen [24].

#### **3.1.4.3 Mammographie**

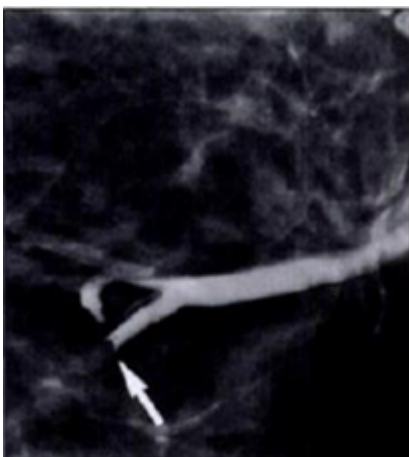
In der Mammographie fallen intraduktale Papillome meist nicht auf, was einerseits an ihrer geringen Größe und andererseits an der typischen Lokalisation in zentralen, dichteren Brustregionen liegt [16] [26] [27]. Zu den mammographischen Erscheinungsbildern der Papillome zählen umschriebene, gutartig wirkende, retroareoläre Knoten, ein solitärer, retroareolär liegender, erweiterter Milchgang und selten Mikrokalzifikationen [16] [26]. Einige Papillome können sklerosieren und durch die anschließende Verkalkung als grobschollige, schalenförmige oder punktförmige Verkalkungen intraduktal entlang des Milchgangs auffallen [24].



**Abb. 2:** Intraduktales Papillom – rechtsseitige Mammographie stellt einen solitären, erweiterten subareolären Milchgang dar (Pfeil) [28].

#### 3.1.4.4 Galaktographie

Papillome fallen galaktographisch als intraduktales Füllungsdefekt, duktales Dilatation, Kontrastmittelextravasat oder komplette Obstruktion auf [16] [26] [27] [29]. Die Galaktographie kann intraduktales Veränderungen nachweisen sowie die genaue Lokalisation und Ausdehnung papillärer Neoplasien erfassen [24]. Obwohl es sich um eine einfach durchzuführende und sichere Methode zur Darstellung des Milchgangsystems bei Patienten mit pathologischer Milchgangssekretion handelt, ist die Galaktographie ein schmerzhaftes Verfahren mit beträchtlichen Limitationen beim Auffinden multipler Papillome in demselben Milchgang oder beim Aufdecken nicht vollständig den Milchgang einnehmender Läsionen [8] [30]. Aufgrund dessen wird die Galaktographie in der Diagnostik pathologischer Mamillensekretionen nicht mehr bevorzugt angewandt [8].



**Abb. 3:** In der Galaktographie findet sich nach Kanülierung eines absondernden Milchgangs ein intraluminärer Füllungsdefekt (Pfeil) [28].

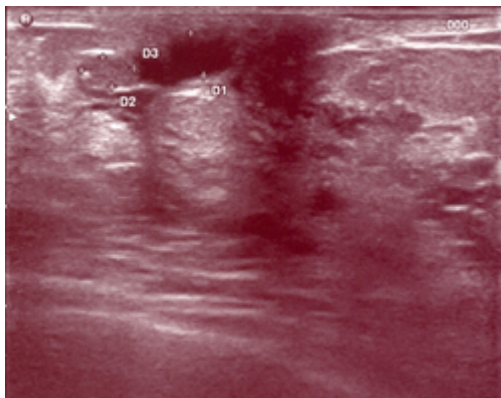
### **3.1.4.5 Sonographie**

Intraduktale papilläre Neoplasien stellen sich je nach ihrer makroskopischen Erscheinung verschiedenartig im Ultraschall dar [31]. Als charakteristisch für die Papillome gilt jedoch ein erweiterter Milchgang mit einem intraduktalen Rundherd oder eine Zyste mit einer intrazystischen soliden Struktur [31].

Nach Han et al. werden die intraduktalen Neoplasien hinsichtlich ihrer Beziehung zum Milchgang in der Sonographie in vier Kategorien eingeteilt [32]:

- Typ 1: intraluminale Masse
- Typ 2: extraduktale Masse
- Typ 3: einfache solide Masse
- Typ 4: gemischt

Durch den Einsatz der Ultraschall-Elastographie in Kombination mit der konventionellen Sonographie kann deren Spezifität in der Unterscheidung gutartiger oder atypischer und maligner papillärer Brustläsionen verbessert werden [33].



**Abb. 4:** Sonographische Erscheinung eines 3,1 x 5,3 mm großen Papilloms (D2, D3) (eigenes Material aus der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Greifswald, 2009).

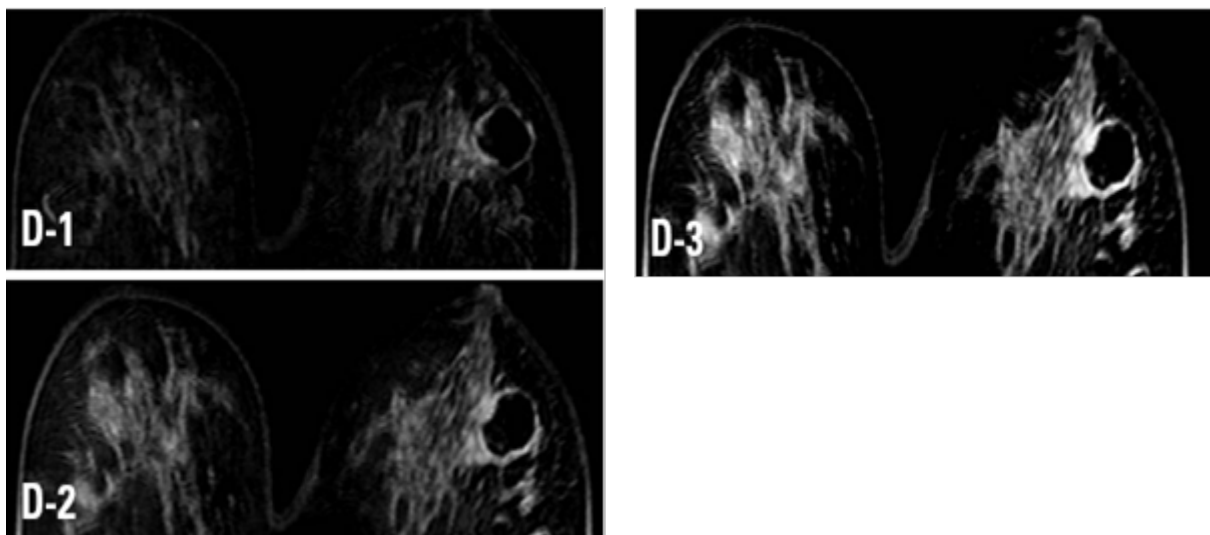
### **3.1.4.6 Doppler-Sonographie**

Intraduktale Papillome weisen einen typischen Flow in der farbkodierten gepulsten Dopplersonographie auf [31]. Oftmals gelingt damit die Veranschaulichung des vaskularisierten Bindegewebsstiels im zentralen Kern mit den sich baumartig in der Struktur verzweigenden Gefäßen [31]. Dabei zeigt sich die Dopplersonographie sehr sensitiv in der Identifikation selbst kleinster papillärer Neoplasien [31]. Eine Unter-

scheidung zwischen intraduktalen Papillomen und intraduktalen Karzinomen ist jedoch nicht möglich [31].

### 3.1.4.7 MRT

Intraduktale Papillome können sich in der MRT unterschiedlich präsentieren [34]. Zu den Erscheinungsbildern zählen okkulte Befunde, kleine lumenale Strukturen oder irreguläre, schnell wachsende Läsionen, die sich nicht von invasiven Malignomen unterscheiden [34]. Aufgrund der hohen Kosten, der begrenzten klinischen Erfahrung und der suboptimalen Spezifität der MRT bleibt der Einsatz dieser Methode beschränkt [35].



**Abb. 5:** Subtraktionsbilder der Kontrastmittel-MR-Aufnahmen nach 1 Minute (D-1), 2 Minuten (D-2) und 5 Minuten (D-3). Die Struktur linksseitig bei 14.00 Uhr präsentiert ein peripheres feines Enhancement des Tumorrandes [36]. Der solide Anteil der Struktur zeigt kein Enhancement in den dynamischen Bildern [36].

### 3.1.5 Minimal-invasive Diagnostik

Intraduktale Papillome werden im Rahmen der minimalinvasiven Biopsie histopathologisch als B3-Läsionen (Läsionen mit unklarem biologischen Potenzial) klassifiziert [37] [38].

#### 3.1.5.1 FNAC

Bei der FNAC ergibt der Abstrich gewöhnlich ein zelluläres Bild mit zusammengefalteten Anteilen epithelialer Zellen und bindegewebigem Stroma [39]. Die Epithelzellen sind häufig säulenartig geformt, zeigen eine geringfügige Variabilität in ihrer

Größe und kommen einzeln, gruppiert oder in einer Reihe angeordnet vor [39]. Der Hintergrund zeigt üblicherweise Makrophagen [39]. Unterstützend für die Benignität des Zellabstrichs gelten apokrine Zellen und solitäre Zellkerne im Hintergrund [39]. Da mit der FNAC eine Verfehlung kleiner invasiver Karzinomherde oder In-situ-Karzinome möglich ist, kann sich die Diagnosestellung eines papillären Karzinoms mit diesem Verfahren als schwierig gestalten [40].

#### **3.1.5.2 CB**

Verglichen mit der FNAC weist die CB ähnliche Einschränkungen auf [4] [41] [42]. Es besteht daher eine allgemeine Einigkeit über die erforderliche chirurgische Exzision stanzbiologisch gesicherter Papillome mit atypischen Merkmalen [43] [44] [45] [46].

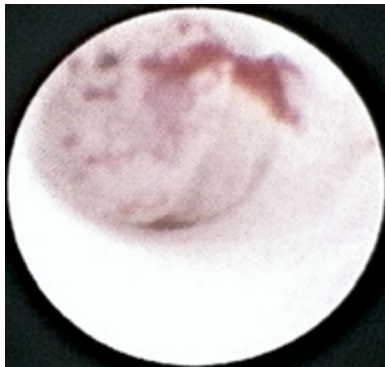
#### **3.1.5.3 VAB**

Sind intraduktale Papillome in der Mammographie und/oder im Ultraschall sichtbar, kann die VAB sowohl zur Diagnostik als auch therapeutisch eingesetzt werden [8]. Diese minimal-invasive Methode führt zu einer sicheren und akkuraten Gewebeanalyse und mit hoher Wahrscheinlichkeit zur Aufhebung der Symptome bei Patienten mit Mamillensekretion [47].

#### **3.1.5.4 Duktoskopie**

Die Duktoskopie ist eine endoskopische Technik, bei der pathologisch sezernierende Milchgänge direkt von innen betrachtet und beurteilt werden können [48]. Gleichzeitig kann das Duktoskop zur Insufflation, zur Duktuslavage oder zur therapeutischen Intervention verwendet werden [30]. Für die gezielten Probeentnahmen stehen Zytologiebürsten, Faszangen, Körbchen oder Mikrobiopsiezangen zur Verfügung [48]. Duktoskopisch erscheint normales Milchgangsepithel blass-gelb bis pink und kann ringförmige Falten an der Gangwand aufweisen [49]. Die Duktoskopie bietet den Vorteil einer genauen Lokalisation des pathologischen Befundes, einer duktaalen Lavage unter direkter Einsicht sowie einer intraoperativen Steuerung, insbesondere für tief liegende Läsionen innerhalb des Milchgangsystems [50]. Da die Duktoskopie jedoch keine Einsicht in die terminalen duktu-lobulären Einheiten bietet, die häufig den Ursprung maligner Läsionen darstellen, ist die Rolle dieser Methode jedoch begrenzt [8]. Das duktoskopische Erscheinungsbild von intraduktalen Papillomen kann von rot über gelb bis aschgrau reichen [49]. Die Papillome können als polypöse Masse in das Milchgangslumen ragen und sich als solitäre oder multiple Läsionen in

einem einzelnen Milchgangsystem präsentieren [49]. Seltener können die papillären Läsionen in verschiedenen Milchgangsystemen auftreten, sowohl uni- als auch bilateral [49].



**Abb. 6:** Duktales Papillom – terminale duktales Okklusion durch eine polypoide Masse [51].

**Tab. 1:** Überblick zu den diagnostischen Maßnahmen beim Papillom

<b>Diagnostik</b>	<b>Merkmale</b> <small>[4] [8] [13] [14] [15] [16] [17] [22] [24] [25] [26] [27] [29] [30] [31] [34] [39] [40] [41] [42] [47] [50] [52]</small>	
<b>Klinische Untersuchung</b>	<b>Zentrales Papillom:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Frequenz 1,8 %</li> <li>▪ bei perimenopausalen Frauen</li> <li>▪ bis zu 4 oder 5 cm lang</li> <li>▪ Durchmesser im Allgemeinen weniger als 0,5 cm</li> <li>▪ 11-57 % als Tumor tastbar</li> <li>▪ in 64-88 % Milchgangsekretion</li> </ul>	<b>Periphere Papillome:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 10 % der intraduktalen Papillome, eher bei jüngeren Patienten</li> <li>▪ häufiger bilateral</li> <li>▪ in 48-99 % als Tumor tastbar</li> <li>▪ verursacht weniger Milchgangsekretionen (in 25-35 %)</li> <li>▪ gesteigertes Risiko für maligne Entartung</li> </ul>
<b>Mammographie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- meist unauffällig (geringe Größe, typische Lokalisation in zentralen, dichteren Brustregionen)</li> <li>- umschriebene retroareoläre Knoten von gutartiger Gestalt, ein solitärer, retroareolär liegender, erweiterter Milchgang und selten Mikrokalzifikationen</li> <li>- grobschollige, schalenförmige oder punktförmige Verkalkungen intraduktal entlang des Milchgangs</li> </ul>	
<b>Galaktographie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- intraduktaler Füllungsdefekt, duktales Dilatation, Kontrastmittele extravasat oder komplette Obstruktion</li> </ul>	
<b>Sonographie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- erweiterter Milchgang mit einem intraduktalen Rundherd oder eine Zyste mit einer intrazystischen soliden Struktur</li> <li>- Doppler-Sonographie: Veranschaulichung des vaskularisierten Bindegewebsstiels möglich</li> </ul>	
<b>MRT</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- okkulte Befunde, kleine luminale Strukturen oder irreguläre, schnell wachsende Läsionen, die sich nicht von invasiven Malignomen unterscheiden</li> </ul>	
<b>FNAC</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- zelluläres Bild mit zusammengefalteten Anteilen epithelialer Zellen und bindegewebigem Stroma</li> <li>- Verfehlung kleiner invasiver Karzinomherde oder In-situ-Karzinome möglich</li> </ul>	



Diagnostik	Merkmale [4] [8] [13] [14] [15] [16] [17] [22] [24] [25] [26] [27] [29] [30] [31] [34] [39] [40] [41] [42] [47] [50] [52]
<b>CB</b>	- ähnliche Einschränkungen wie FNAC
<b>VAB</b>	- sowohl Diagnostik als auch Therapie; sichere und akkurate Gewebeanalyse - mit hoher Wahrscheinlichkeit Aufhebung der Symptome bei Patienten mit Mamillensekretion
<b>Duktoskopie</b>	- direkte Ansicht des mammären Milchgangepithels - zur Insufflation, Duktuslavage oder zur therapeutischen Intervention - Vorteil einer genauen Lokalisation des pathologischen Befundes, einer duk-talen Lavage unter direkter Einsicht sowie einer intraoperativen Steuerung

### 3.1.6 Therapie

Die Entscheidung zu einer geeigneten Therapie des intraduktalen Papilloms stellt sich, bedingt durch die schwierige Differenzierung zwischen intraduktalem Papillom und Karzinom, problematisch dar [8]. Generell empfiehlt sich die chirurgische Exzision bei Patienten mit peripheren multiplen intraduktalen Papillomen und in der intraduktalen Brustbiopsie diagnostizierten atypischen Papillomen [53].

Bei Mamillensekretion aus nur einem Milchgang kann bei jüngeren Patienten mit der Mikroduktektomie nach Atkins ein erfolgreiches Ergebnis mit minimalem chirurgischen Eingriff erreicht werden [8]. Bei älteren Patienten kann die totale Milchgangexzision von Vorteil sein, auch wenn die Sekretion aus nur einem Milchgang stammt [8]. Dadurch besteht die Möglichkeit, weitere Sekretionsbeschwerden aus anderen Milchgängen zu vermeiden und eine vollständige Histologie zu erhalten [8]. Entsprechend den Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO) sind bei stanz- bzw. vakuumbioptisch gesicherten Papillomen ohne Atypien keine weiteren Maßnahmen erforderlich, wenn das bioptisch gewonnene Material repräsentativ ist (100 mm<sup>2</sup>) und keine Unstimmigkeiten zu den Ergebnissen der bildgebenden Verfahren bestehen [54]. Zu dem Vorgehen bei Papillomnachweis an Resektaträndern liegen aktuell noch keine Daten vor [54].

### 3.1.7 Prognose

Das Risiko einer späteren invasiven Karzinomentwicklung bei intraduktalen Papillomen mit oder ohne Atypien sollte unter Einbezug des umgebenden Brustgewebes evaluiert werden [18]. Ein gutartiges solitäres Papillom ohne Veränderungen des umgebenden Brustgewebes zeigt ein nur geringfügig erhöhtes

Risiko für ein späteres invasives Mammakarzinom [55]. Atypische Papillome können in bis zu 20 % der Fälle mit In-situ- oder invasiven Karzinomen assoziiert sein [54]. Bei den peripheren Papillomen kann das relative Risiko im Vergleich zu den zentralen Papillomen höher sein [18]. Basis des Karzinomrisikos stellen duktale und atypische Hyperplasien dar, die die Entwicklung späterer Karzinome in den terminalen duktulo-lobulären Einheiten in 12 % der Fälle wahrscheinlich machen [15] [56] [57]. In 23 % der Fälle kommt es in diesem Bereich zu Rezidiven [57]. Papillome zeigen ein erhöhtes Risiko für die Ausbildung eines ipsilateralen Karzinoms [54]. Bei den atypischen Papillomen liegt dieses bei 4,6 % bis 13 % [54]. Die juvenile Papillomatose scheint mit einem erhöhten Risiko für die gleichzeitige oder spätere Entwicklung von Brustkrebs assoziiert [11] [12] [58].

### **3.1.8 Zusammenfassung**

Der überwiegende Teil der Papillome wird zunächst durch die Mamillensekretion klinisch auffällig, sodass das diagnostische Konzept folgende Punkte umfassen sollte [24]:

1. Bestätigung einer papillären Neoplasie
2. Erfassen von Lokalisation und Ausdehnung

Hierfür sollten zunächst eine umfassende klinische Untersuchung und nicht-invasive Methoden wie Mammographie und Sonographie eingesetzt werden [24]. Die Anwendung der Sonographie empfiehlt sich, da sie mammographisch auffällige Herde als zystische oder solide Masse klassifizieren und mammographisch okkulte, aber tastbare Tumoren eventuell aufdecken kann [59]. Selten lassen sich jedoch Befundlokalisierung und -ausdehnung damit ausreichend sicher bestimmen [24].

Ergibt sich bei diesen Untersuchungsmethoden der Verdacht auf ein Papillom ohne Hinweis auf signifikante Atypien, sollte der nächste Schritt nun die Duktoskopie mit duktaler Lavage und eventueller Biopsie beinhalten [8]. Alternativ ist bei mammographisch und/oder sonographisch nachgewiesenen Papillomen der Einsatz der Vakuumstanzbiopsie möglich, die sowohl diagnostisch als auch therapeutisch wirken kann [8]. Die duktoskopiegeführte Mikroduktektomie sollte bei der singulären, durch ein Papillom verursachten Milchgangssekretion als Methode der Wahl eingesetzt werden [8]. Generell wird die chirurgische Exzision bei multiplen

Papillomen sowie bioptisch nachgewiesenen atypischen Papillomen empfohlen [53]. Bei den solitären Papillomen ohne Atypien sind keine weiteren Maßnahmen erforderlich, wenn ausreichend wegweisendes Biopsiematerial vorhanden ist und eine Übereinstimmung mit der Bildgebung besteht [54]. Für das sich anschließende Follow-up bei Papillomen ohne Atypien wird von der AGO bei Frauen im Alter von 50 bis 69 Jahren die reguläre Screening-Mammographie empfohlen [54]. Für das therapeutische Vorgehen bei Papillomen an Resektaträndern liegen noch keine Daten vor [54]. Bei der juvenilen Papillomatose sollte eine Exzision durchgeführt werden [60]. Engmaschige Kontrolluntersuchungen allein sind inadäquat [60].

## **3.2 Fibroepitheliale Mischtumoren**

### **3.2.1 Fibroadenome**

#### **3.2.1.1 Einleitung**

Fibroadenome sind gutartige biphasische Tumoren, die als umschriebene Neoplasien den terminal-duktalem lobulären Einheiten entstammen und eine Proliferation der epithelialen und fibrösen Gewebeanteile aufweisen [61]. Sie gelten als häufigster gutartiger Tumor in der Adoleszenz und bei jungen Frauen [14].

##### *3.2.1.1.1 Erstbeschreiber*

Eine der ersten Beschreibungen des Fibroadenoms erfolgte durch Astley Cooper unter dem Titel „Simple Chronic Tumour of the Breast“ [62].

##### *3.2.1.1.2 Pathogenese*

Man geht heutzutage davon aus, dass Fibroadenome das Ergebnis abnormaler Proliferation und Involution des Brustgewebes unter hormonellen Einflüssen sind und keine „echte“ Neoplasie darstellen [63]. Es konnten zudem numerische Abnormalitäten der Chromosomen 16, 18 und 21 sowie eine Deletion des Chromosoms 17p gefunden werden [64].

##### *3.2.1.1.3 Terminologie*

Fibroadenome werden unterteilt in [14]:

- adulte Fibroadenome, die typischerweise bei jungen Frauen auftreten
- juvenile Fibroadenome, die in der Pubertät und Adoleszenz vorkommen

### **3.2.1.2 Klinik**

#### *3.2.1.2.1 Manifestationsalter, Größe und Frequenz*

Nach dem Karzinom gilt das Fibroadenom als zweithäufigste Neoplasie der weiblichen Brust und als häufigster Tumor bei Frauen unter 30 Jahren [65]. Postmenopausal nehmen Fibroadenome in ihrer Frequenz stark ab [14]. Die durchschnittliche Größe liegt bei 1 bis 3 cm [14]. Fibroadenome konnten häufiger bei Frauen aus höheren sozioökonomischen Klassen und in der dunkelhäutigen Population beobachtet werden [66].

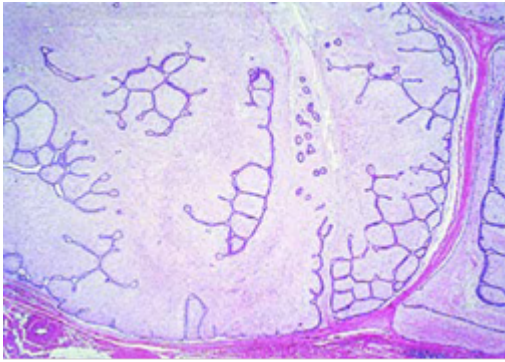
### **3.2.1.3 Morphologie**

#### *3.2.1.3.1 Makroskopie*

Die Schnittfläche des Tumors zeigt eine feste, gewölbte und leicht gelappte Struktur mit gräulicher Färbung und Gefäßspalten [67].

#### *3.2.1.3.2 Mikroskopie*

Die histologische Unterscheidung in ein intra- und perikanalikuläres Fibroadenom ist klinisch bedeutungslos [14]. Perikanalikuläre Fibroadenome entstehen durch Proliferation der Stromazellen um die Milchgänge herum [67]. Die intrakanalikulären Fibroadenome bilden sich aufgrund einer Kompression der Milchgänge durch proliferierende Stromazellen [67]. Der Stromaanteil kann fokalen oder diffusen Zellreichtum (insbesondere bei Frauen unter 20 Jahren), atypische bizarr geformte mehrkernige Riesenzellen, ausgedehnte myxoide Veränderungen oder Hyalinisierungen mit dystrophen Kalzifizierungen und selten Verknöcherungen (insbesondere bei postmenopausalen Frauen) aufweisen [67] [68]. Mitotische Figuren sind ungewöhnlich [67]. Komplette Infarzierungen wurden beschrieben, jedoch selten [67]. Die epitheliale Komponente kann ein weites Spektrum an typischer Hyperplasie (überwiegend bei Erwachsenen) und metaplastischer Veränderungen, wie z. B. apokrine oder squamöse Metaplasie, zeigen [67] [69]. Fibrozystische Veränderungen, sklerosierende Adenose und ausgedehnte myoepitheliale Proliferationen können ebenso beobachtet werden [67].



**Abb. 7:** Fibroadenom mit intrakanalikulärem Wachstum [67].

### 3.2.1.3.3 Immunhistologie

Immunhistochemisch können Östrogen- und Progesteron-Rezeptor-Proteine im Epithel nachgewiesen werden [70]. Reaktionen in den Stromazellen treten nicht auf [70].

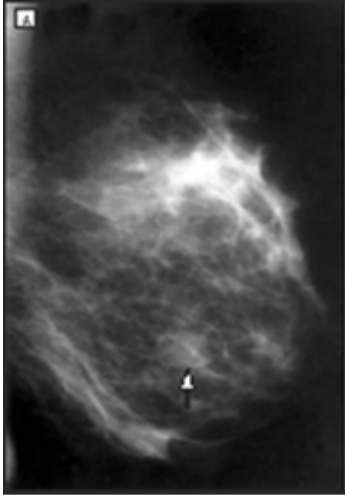
### 3.2.1.4 Noninvasive Diagnostik

#### 3.2.1.4.1 Palpation

Fibroadenome präsentieren sich als schmerzloser, solitärer, fester, glatt begrenzter und langsam wachsender, beweglicher Knoten [67].

#### 3.2.1.4.2 Mammographie

Fibroadenome zeigen sich mammographisch gewöhnlich als glatt umschriebene Läsion, jedoch können 25 % der Tumoren malignitätsverdächtige Merkmale aufweisen [71]. Charakteristisch sind vollständige oder fast vollständige Verkalkungen des Fibroadenoms, die grobschollige, popcornartige, bizarre oder schalenartige Formen aufweisen können [24]. Beim perikanalikulären Fibroadenom treten die Verkalkungen oftmals in den Milchgängen auf und sind strich-, y- oder v-förmig [24]. Die Verkalkungen beim intrakanalikulären Fibroadenom zeigen sich dagegen eher rundlich oder feinpunktförmig [24].

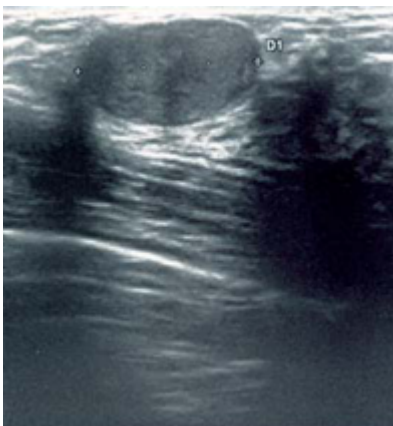


**Abb. 8:** In der Mammographie findet sich eine glatt begrenzte Struktur (Pfeil) im unteren Quadranten [71].

### 3.2.1.4.3 Sonographie

Das klassische Fibroadenom weist folgende sonographische Eigenschaften auf [72]:

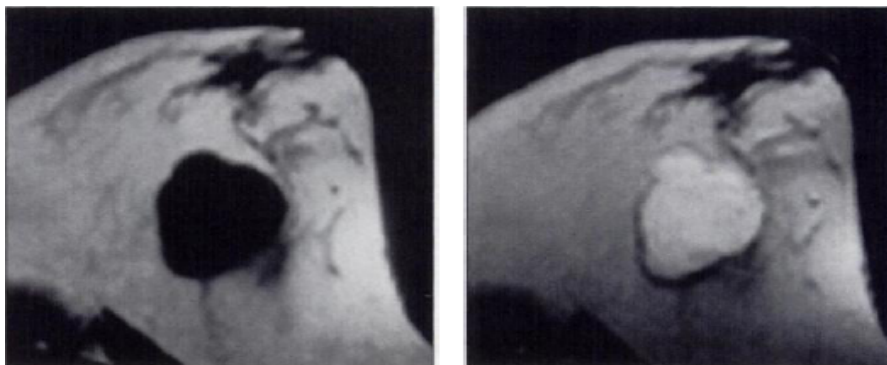
- elliptische oder leicht gelappte Form
- größere Ausdehnung in der transversalen und craniocaudalen Aufnahme als in der a.p.-Aufnahme
- iso- bis hyporeflektive Echotextur im Vergleich zu Fettgewebe
- vollständige Umgrenzung von einer feinen, echogenen Kapsel
- eine im Vergleich zum umgebenden Gewebe normale oder erhöhte Schallübertragung
- feiner Randschatten
- freie Beweglichkeit während der Palpation
- leicht komprimierbar



**Abb. 9:** Charakteristisches Erscheinungsbild eines Fibroadenoms im Ultraschall mit einem Durchmesser von 27,4 mm (D1) bei einer 21-jährigen Patientin [73].

#### 3.2.1.4.4 MRT

Das fibrosierte Fibroadenom reichert nur geringfügig oder überhaupt kein Kontrastmittel an [24]. Zum Ausschluss eines muzinösen Karzinoms sollte daher bei Darstellung eines nichtzystischen Tumors ohne Anreicherung eine T2-gewichtete Pulssequenz durchgeführt werden [24]. Bei niedriger Signalintensität in der T2-gewichteten Sequenz kann dann ein fibröses Fibroadenom vermutet werden [24]. Wasser- oder zellreiche Fibroadenome weisen eine deutliche, meist langsame, zum Teil jedoch auch schnelle Anreicherung von Kontrastmittel auf und erscheinen glatt begrenzt, oval und gelappt mit signalarmen Septen [24]. Das Auftreten von peripherem Enhancement spricht gegen ein Fibroadenom [24].



**Abb. 10A (links):** MRT ohne Kontrastmittel zeigt eine signalfreie Struktur mit glatten Rändern [74].

**Abb. 10B (rechts):** T1-gewichtetes MRT, 3 Minuten nach Kontrastmittellgabe finden sich eine starke und homogene Signalintensität in den zentralen Bereichen des Tumors und begrenzende Ränder ohne erhöhte Signalintensität [74].

#### 3.2.1.5 Minimal-invasive Diagnostik

##### 3.2.1.5.1 FNAC

Die charakteristischen zytologischen Eigenschaften des Fibroadenoms sind: Spindelzellcluster ohne inflammatorische Zellen oder Fettzellen, Zellaggregate mit papillärer Konfiguration vergleichbar mit einem Hirschgeweih und uniforme Zellen mit glatt begrenztem Zytoplasma, die reihen- oder säulenförmig angeordnet sind (Wabenmuster) [75].

##### 3.2.1.5.2 CB

In der Diagnostik des Fibroadenoms zeigt die CB durch eine bessere Aufdeckung komplexer Veränderungen und epithelialer Proliferationen Vorteile gegenüber der FNAC [69].

### 3.2.1.5.3 VAB

Die VAB kann eine sichere und erfolgreiche Alternative in der Behandlung des Fibroadenoms darstellen [76]. Neben dem diagnostischen Nutzen hat die VAB daher als minimal-invasives Therapieverfahren in letzter Zeit zunehmend an Bedeutung gewonnen (siehe auch Therapie) [77].

**Tab. 2:** Überblick zu den diagnostischen Maßnahmen beim Fibroadenom

<b>Diagnostik</b>	<b>Merkmale</b> [14] [24] [65] [67] [69] [71] [72] [75] [76]
<b>Klinische Untersuchung</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- zweithäufigste Neoplasie der weiblichen Brust</li> <li>- häufigster Tumor bei Frauen unter 30 Jahren</li> <li>- durchschnittliche Größe 1-3 cm</li> <li>- in der klinischen Untersuchung schmerzloser, solitärer, fester, glatt begrenzter, langsam wachsender, beweglicher Knoten</li> </ul>
<b>Mammographie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- glatt umschriebene Läsion</li> <li>- vollständige oder fast vollständige grobschollige, popcornförmige, bizarre oder schalenartige Verkalkungen</li> </ul>
<b>Sonographie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- elliptische oder leicht gelappte Form</li> <li>- größere Ausdehnung in der transversalen und craniocaudalen Aufnahme als in der a.p.-Aufnahme</li> <li>- iso- bis hyporeflektive Echotextur im Vergleich zum Fettgewebe</li> <li>- vollständige Umgrenzung von einer feinen echogenen Kapsel</li> <li>- eine im Vergleich zum umgebenden Gewebe normale oder erhöhte Schallübertragung</li> <li>- feiner Randschatten</li> <li>- freie Beweglichkeit während der Palpation, leicht komprimierbar</li> </ul>
<b>MRT</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- fibrosierte Fibroadenome keine oder geringe Kontrastmittelanreicherung</li> <li>- bei fehlender Anreicherung eines zystischen Tumors Durchführung einer T2-gewichteten Pulssequenz zum Ausschluss eines Malignoms empfohlen</li> <li>- wasser- oder zellreiche Fibroadenome mit einer deutlichen, meist langsamen, zum Teil jedoch auch schnellen Anreicherung von Kontrastmittel; erscheinen glatt begrenzt, oval und gelappt mit signalarmen Septen</li> <li>- bei niedriger Signalintensität in der T2-gewichteten Sequenz kann ein fibröses Fibroadenom vermutet werden</li> <li>- ringförmiges Enhancement spricht gegen ein Fibroadenom</li> </ul>
<b>FNAC</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Spindelzellcluster ohne inflammatorische Zellen oder Fettzellen, Zellaggregate mit papillärer Konfiguration vergleichbar mit einem Hirschgeweih und uniforme Zellen mit glatt begrenztem Zytoplasma, die reihen- oder säulenförmig angeordnet sind (Wabenmuster)</li> </ul>
<b>CB</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- durch eine bessere Aufdeckung komplexer Veränderungen und epithelialer Proliferationen Vorteile gegenüber der Feinnadelaspirationszytologie</li> </ul>
<b>VAB</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- sichere und erfolgreiche Alternative in der Behandlung des Fibroadenoms, da effizient und kostensparend</li> </ul>



### **3.2.1.6 Therapie**

Es wird davon ausgegangen, dass Fibroadenome in einer zwölfmonatigen Periode wachsen, dabei etwa 2 bis 3 cm an Größe zunehmen und anschließend für viele Jahre unverändert bleiben [78]. Zudem wird vermutet, dass Fibroadenome dazu neigen, sich zurückzubilden und mit zunehmendem Alter an Zellmasse zu verlieren [66].

Bei histologischem Nachweis eines Fibroadenoms mittels CB sollte daher zunächst ein konservatives Management mit engmaschigen sonographischen Follow-up-Untersuchungen nach sechs, zwölf und 24 Monaten angestrebt werden [79]. Als Indikation für eine Exzisionsbiopsie gilt die Größenzunahme des Fibroadenoms im Intervall oder auch durch den Tumor verursachte Beschwerden [79]. Da bei den gutartigen Brusttumoren das postinterventionelle kosmetische Resultat eine wichtige Rolle spielt, werden zur Tumorentfernung zunehmend minimal-invasive Therapieverfahren eingesetzt [77]. Dazu zählen:

#### **3.2.1.6.1 VAB**

Die VAB ist ein effizientes und kostensparendes Therapieverfahren mit gutem kosmetischen Ergebnis, das zunehmend an Popularität gewinnt und sich zum Standard im Therapiemanagement gutartiger Brusttumoren entwickelt [77]. Als Nachteile gelten die Rezidivwahrscheinlichkeit sowie die mögliche unvollständige Tumorentfernung [80]. Eine komplette Exzision und maximale kosmetische Ergebnisse können gewöhnlich bei einer Tumorgöße unter 3 cm erreicht werden [81].

#### **3.2.1.6.2 Kryoablation**

Hierbei handelt es sich um eine nahezu schmerzfreie Methode, die bei oberflächlich gelegenen Läsionen eingesetzt werden kann und eine bevorzugte Option für Patienten mit definitivem Behandlungswunsch des Fibroadenoms ohne chirurgische Intervention darstellt [82] [83]. Dieses Therapieverfahren gilt als effektive und sichere Möglichkeit, Fibroadenome in ihrer Größe zu reduzieren und damit die Beschwerden bei gleichzeitig hervorragenden kosmetischen Ergebnissen zu mindern [84]. Im Vergleich zur vakuumassistierten Biopsie konnten bei der Kryoablation keine Rezidive beobachtet werden [83]. Als vorteilhaft werden auch die durch die Kälte verursachte Analgesie, das prozedurbedingte Ausbleiben späterer mammographischer Veränderungen und der positive immunstimulierende Nebeneffekt gewertet [77].

### **3.2.1.6.3 Hochintensiver fokussierter Ultraschall (Hifu)**

Hierbei handelt es sich um ein nicht-invasives Verfahren, bei dem konzentrierte Ultraschallbündel das Gewebe penetrieren und lokal erhitzen [85]. Dabei kann, im Vergleich zur Kryoablation und Radiofrequenzablation, das zu zerstörende Gewebe der Form des Tumors genau angepasst werden [86]. Da dieses Therapieverfahren zu den neueren therapeutischen Methoden in der Behandlung der Fibroadenome zählt, werden aktuell noch viele klinische Studien zu dessen Wirksamkeit durchgeführt.

### **3.2.1.7 Prognose**

Das Brustkrebsrisiko in Fibroadenomen oder in Mammae, die aufgrund von Fibroadenomen vorbehandelt sind, ist gering, wenngleich ein leicht erhöhtes Risiko beobachtet wurde [87] [88]. Zudem sind in der Literatur Fälle von Transformationen der Fibroadenome in maligne Phylloides-Tumoren beschrieben [89] [90]. Bei proliferativen Veränderungen des am Fibroadenom angrenzenden Brustparenchyms oder bei Frauen mit komplexem Fibroadenom und positiver Familienanamnese für Brustkrebs findet sich ein erhöhtes Risiko für maligne Entartung [66]. Nach kompletter chirurgischer Exzision tritt der überwiegende Teil der Fibroadenome nicht erneut auf [67]. Bei jungen Frauen zeigt sich eine Tendenz zur Ausbildung einer oder mehrerer neuer Läsionen an der voroperierten oder einer anderen Stelle des Körpers [61].

### **3.2.1.8 Zusammenfassung**

Fibroadenome sind häufige gutartige Läsionen der Brust, die sich gewöhnlich als solitäre Struktur bei jungen Frauen darstellen [66]. Als Grund ihrer Entstehung wird mehr eine Fehlentwicklung des normalen Brustgewebes oder ein hyperplastischer Prozess als eine echte Neoplasie vermutet [66]. In der klinischen Untersuchung zeigen sich Fibroadenome gewöhnlich als schmerzloser, solitärer, fester, glatt begrenzter und langsam wachsender, beweglicher Knoten [67]. Sonographische Kriterien wie eine runde oder ovale solide und einheitlich verteilte Struktur mit glatter Kontur, schwacher Echogenität und mittelstarker Schalldämpfung stützen die Diagnose des Fibroadenoms [91]. Der Nutzen der Mammographie bei jungen Frauen ist nur gering und damit die Rolle der Mammographie in der Diagnostik des Fibroadenoms begrenzt [66]. Zur Diagnostik des Fibroadenoms bei jungen Frauen sollte daher der Einsatz der Sonographie bevorzugt werden [73]. In der Mammographie

kommt das Fibroadenom als zarter, homogener und glatt begrenzter Knoten zur Darstellung [66]. Innere grobe Kalzifizierungen können häufig beobachtet werden [66]. Das Brustkrebsrisiko ist leicht erhöht [87] [88]. Wird das Fibroadenom stanziobiotisch gesichert, sollte ein konservatives Management mit regelmäßigen sonographischen Follow-up-Untersuchungen erfolgen [79]. Eine Exzisionsbiopsie ist bei Größenzunahme und durch den Tumor verursachten Beschwerden indiziert [79]. Für die Tumorentfernung gewinnen aufgrund ihrer Wirksamkeit, Sicherheit und des post-interventionellen kosmetischen Ergebnisses zunehmend minimal-invasive Therapieverfahren wie die VAB, die Kryoablation und die Hifu an Bedeutung [79].

### **3.2.2 Phylloides-Tumor**

#### **3.2.2.1 Einleitung**

Phylloides-Tumoren sind seltene Neoplasien der Brust, die nur 0,3 % bis 1 % aller mammären Tumoren ausmachen [92].

##### *3.2.2.1.1 Erstbeschreiber*

Der Phylloides-Tumor wurde erstmalig von Johannes Muller im Jahr 1838 beschrieben [93].

##### *3.2.2.1.2 Terminologie*

Ursprünglich wurde dieser Tumor aufgrund seiner zystischen Komponenten und fleischigen Erscheinung „cystosarcoma“ benannt [94]. Aufgrund des größtenteils gutartigen Verhaltens der Phylloides-Tumoren wird jedoch nach der WHO der Gebrauch des neutralen Ausdrucks „Phylloides-Tumor“ empfohlen [95].

##### *3.2.2.1.3 Pathogenese*

Die Pathogenese des Phylloides-Tumors bleibt weiterhin unklar [96].

Neben einem De-novo-Ursprung aus Brustparenchym wird die Entstehung aus vorbestehenden Fibroadenomen oder eine maligne Transformation der Fibroadenome nach Bestrahlung diskutiert [96]. Zu den wachstumsstimulierenden Faktoren des Phylloides-Tumors zählen Trauma, Laktation, Schwangerschaft und gesteigerte Östrogenaktivität [96].

### **3.2.2.2 Klinik**

#### *3.2.2.2.1 Manifestationsalter, Größe und Frequenz*

In den westlichen Ländern machen Phylloides-Tumoren 2,5 % aller fibroepithelialen Tumoren der Brust aus [67]. Sie treten überwiegend bei Frauen mittleren Alters (Häufigkeitsgipfel liegt zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr) auf [67]. Die mittlere Größe liegt bei 4 bis 5 cm [97] [98].

### **3.2.2.3 Morphologie**

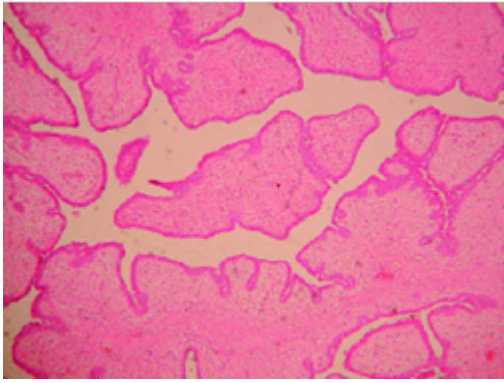
#### *3.2.2.3.1 Makroskopie*

Phylloides-Tumoren erscheinen makroskopisch als glatt begrenzte, feste und gewölbte Struktur [67].

Die Schnittfläche zeigt eine hellbraune oder pinke bis graue Färbung und kann muzinöses Sekret aufweisen [67]. Die großen Läsionen können Hämorrhagien oder Nekrosen zeigen [67].

#### *3.2.2.3.2 Mikroskopie*

Das histologische Bild des Phylloides-Tumors gleicht dem des intrakanalikulären Fibroadenoms [99]. Es finden sich längliche duktale Anteile und von Epithel ausgekleidete papilläre Vorsprünge des Bindegewebes, die eine blattartige Erscheinung des Tumors bewirken [99]. Das Vorhandensein epithelialer und bindegewebiger Elemente ist zur Diagnosebestätigung notwendig [100]. Dabei stellt das Stroma die neoplastische Komponente dar und legt das pathologische Verhalten des Tumors fest [101]. Nur die Stromazellen können metastasieren [102]. Die histologische Differenzierung des Phylloides-Tumors zum Fibroadenom erfolgt durch den Nachweis eines zellreicheren Stromas sowie einer mitotischen Aktivität [103]. In Abhängigkeit ihrer histologischen Eigenschaften werden Phylloides-Tumoren in benigne, borderline und maligne Formen unterteilt [100].



**Abb. 11:** Das histologische Bild des Phylloides-Tumors zeigt die blattartige Architektur (H&E-Färbung, Originalvergrößerung x2) [103]

### 3.2.2.3.3 Immunhistologie

In immunhistochemischen Untersuchungen konnte der Nutzen einer CD-10-Expression sowohl zur Unterscheidung zwischen benignen Formen und anderen Dignitätsgraden des Phylloides-Tumors als auch zur Einschätzung auftretender Fernmetastasen bei mammären Phylloides-Tumoren nachgewiesen werden [104].

### 3.2.2.4 Noninvasive Diagnostik

#### 3.2.2.4.1 Palpation

Phylloides-Tumoren präsentieren sich gewöhnlich als schnell wachsender, jedoch klinisch gutartiger Tumor und befinden sich häufiger im oberen äußeren Quadranten mit Gleichverteilung in beiden Brüsten [105] [106] [107] [108]. Oberhalb größerer Tumoren kann die Haut dilatierte Venen und blaue Verfärbungen aufweisen, Einziehungen der Brustwarze treten selten auf [100]. Eine tastbare axilläre Lymphadenopathie kann bei bis zu 20 % der Patienten gefunden werden, Lymphknotenmetastasen sind jedoch selten [109] [110] [111].

#### 3.2.2.4.2 Mammographie

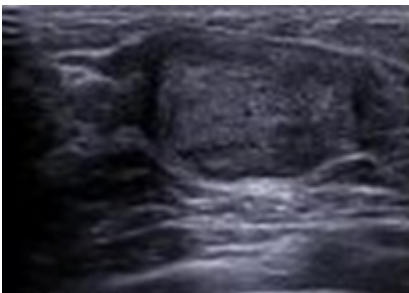
Phylloides-Tumoren präsentieren sich mammographisch als glatt begrenzte Strukturen mit glattem und teilweise gelapptem Rand [100]. Ein röntgendurchlässiger Ring, bedingt durch die Kompression des umgebenden mammären Bindegewebes, kann sich um die Struktur herum andeuten [112] [113].



**Abb. 12:** Mammographie der rechten Brust zeigt eine runde, leicht gelappte und scharf begrenzte Struktur, die von einem deutlichen Hof (Pfeile) umgeben wird [112].

#### 3.2.2.4.3 Sonographie

In der Sonographie zeigt sich der Phylloides-Tumor als solide, glatt begrenzte und gelappte Raumforderung, die zystische Komponenten aufweisen kann [114]. Eine zuverlässige Unterscheidung zwischen benignen und malignen Formen ist mit dem Ultraschall jedoch nicht möglich [115].

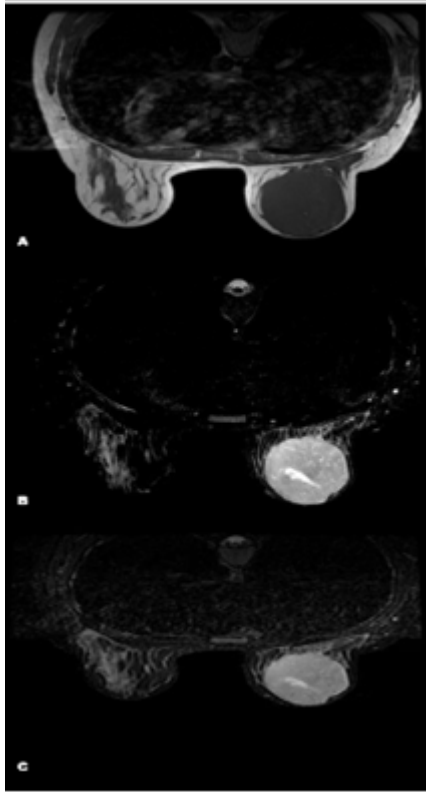


**Abb. 13:** Sonographische Erscheinung eines Phylloides-Tumors in der linken Brust (eigenes Material aus der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Greifswald, 2013)

#### 3.2.2.4.4 MRT

In der MRT ist ein Phylloides-Tumor anzunehmen bei [116]:

- einer großen Struktur mit glatt begrenztem Rand
- heterogener Erscheinung in der T2-gewichteten Sequenz
- hyperintens, flüssigkeitsgefüllten, spaltförmigen Räumen in den T2-gewichteten fettunterdrückten und STIR-Sequenzen und
- schneller Kontrastmittelanreicherung in der dynamischen Bildgebung ohne Auswaschphänomen



**Abb. 14A:** In der T1-Gewichtung findet sich eine hypointense Struktur mit sehr kleinen, hyperintensen, hämorrhagischen Herden [116].

**Abb. 14B:** In der T2-Gewichtung zeigt die Struktur eine hohe Signalintensität mit hyperintensen, schlitzförmigen, flüssigkeitsgefüllten Räumen [116].

**Abb. 14C:** In der STIR-Sequenz stellt sich eine hyperintense Struktur dar, in der sich signalreiche Räume befinden [116].

### 3.2.2.5 *Minimal-invasive Diagnostik*

#### 3.2.2.5.1 *FNAC*

Die zytologische Diagnose des Phylloides-Tumors wird in der FNAC überwiegend durch die Präsenz stromaler Elemente in den Gewebeproben, die zahlreicher und größer sind als die epithelialen Elemente, sowie durch das Vorhandensein isolierter stromaler Zellkerne gestellt [117].

#### 3.2.2.5.2 *CB*

Die interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms empfiehlt die Klassifizierung als „B3“ bei Hinweisen auf einen Phylloides-Tumor in der Stanz- oder Vakuumbiopsie [118]. Bei unmöglicher Differenzierung zum Fibroadenom sollte zur Vermeidung einer falschen Diagnosestellung (und damit Unterbewertung des Phylloides-Tumors) der Begriff „fibroepithelialer Tumor“ benutzt werden [103]. Obwohl auch bei der CB Fehler in der Gewebeprobeentnahme auftreten können, stellt der selektive Einsatz der CB eine attraktive Option zur Verbesserung der präoperativen Diagnostik der Phylloides-Tumoren dar [103].

### 3.2.2.5.3 VAB

In der aktuellen Literatur können nur wenige Aussagen zum Einsatz der VAB beim Phylloides-Tumor gefunden werden. Nach Taira et al. kann die präoperative Diagnostik der Phylloides-Tumoren durch den häufigeren Einsatz der VAB und der CB verbessert werden [119].

**Tab. 3:** Überblick zu den diagnostischen Maßnahmen beim Phylloides-Tumor

Diagnostik	Merkmale <small>[67] [97] [98] [100] [103] [105] [106] [107] [108] [109] [110] [111] [112] [113] [114] [116] [117] [118] [119]</small>
<b>Klinische Untersuchung</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- in den westlichen Ländern 2,5 % aller fibroepithelialen Tumoren der Brust</li> <li>- überwiegend bei Frauen mittleren Alters; mittlere Größe 4-5 cm</li> <li>- häufiger im oberen äußeren Quadranten, Gleichverteilung in beiden Brüsten</li> <li>- tastbare axilläre Lymphadenopathie bei bis zu 20 % der Patienten, Lymphknotenmetastasen selten</li> <li>- oberhalb größerer Tumoren kann die Haut dilatierte Venen und blaue Verfärbungen aufweisen; selten Einziehungen der Brustwarze</li> </ul>
<b>Mammographie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- glatt begrenzte Strukturen mit glattem und teilweise gelapptem Rand</li> <li>- ein röntgendurchlässiger Ring kann sich um die Struktur herum andeuten</li> </ul>
<b>Sonographie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- solide, glatt begrenzte und gelappte Raumforderung, die zystische Komponenten aufweisen kann</li> </ul>
<b>MRT</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- größere Struktur mit glatt begrenztem Rand</li> <li>- heterogene Erscheinung in der T2-gewichteten Sequenz</li> <li>- hyperintense, flüssigkeitsgefüllte, spaltförmige Räume in den T2-gewichteten fettunterdrückten und den STIR-Sequenzen</li> <li>- schnelle Kontrastmittelanreicherung in der dynamischen Bildgebung ohne Auswaschphänomen</li> </ul>
<b>FNAC</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Präsenz stromaler Elemente in den Gewebeproben, die zahlreicher und größer sind als die epithelialen Elemente, sowie Vorhandensein isolierter stromaler Zellkerne</li> </ul>
<b>CB</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- S3-Leitlinie empfiehlt die Klassifizierung als „B3“ in der CB oder VAB</li> <li>- attraktive Option zur Verbesserung der präoperativen Diagnostik der Phylloides-Tumoren</li> </ul>
<b>VAB</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- häufigerer Einsatz zur Verbesserung der präoperativen Diagnostik empfohlen</li> </ul>

### 3.2.2.6 Therapie

Für die benignen Phylloides-Tumoren gilt die lokale oder weite Exzision als Methode der Wahl [120]. Die Rekurrenz von Borderline-Läsionen und malignen Phylloides-Tumoren kann durch eine weite Exzision mit tumorfreiem Rand reduziert werden [120].

Nach der Durchführung einer diagnostischen lokalen Exzisionsbiopsie oder Enukleation des Tumors sollte sich eine definitive weite Exzision anschließen [120].



Postoperativ wird eine jährliche mammographische (und ggf. sonographische) Verlaufskontrolle aufgrund des Rezidivrisikos generell empfohlen [24].

### **3.2.2.7 Prognose**

Phylloides-Tumoren zählen zu den gutartigen Läsionen mit unsicherem biologischen Potenzial (B3) [37]. Lokale Rezidive werden sowohl bei gutartigen als auch bei malignen Phylloides-Tumoren beschrieben [67]. Der Rezidivtumor kann die histologischen Eigenschaften des Originaltumors widerspiegeln oder eine Dedifferenzierung (in 75 % der Fälle) aufweisen [121]. Rezidive entwickeln sich allgemein innerhalb von zwei Jahren [67]. Metastasierungen in nahezu alle inneren Organe sind beschrieben, obwohl sich die Metastasen bevorzugt in der Lunge und dem Skelettsystem ausbreiten [67]. Die höchste durch den Tumor bedingte Todesrate findet sich in den ersten fünf Jahren nach Diagnosestellung [67]. Die Häufigkeit von lokalen Rezidiven und Metastasierungen korreliert mit dem histologischen Grad der Phylloides-Tumoren (benigne, borderline, maligne) [122]. Der Mittelwert für die allgemeine lokale Rezidivneigung der Phylloides-Tumoren liegt nach publizierten Daten bei 21 %, mit 17 %, 25 % und 27 % verteilt auf benigne, Borderline- und maligne Phylloides-Tumoren [122]. Metastasierungen finden sich allgemein bei 10 % der Fälle, mit einer Verteilung von 0 %, 4 % und 22 % auf benigne, Borderline- und maligne Formen des Phylloides-Tumors [122]. Das Auftreten lokaler Rezidive nach chirurgischer Entfernung ist stark abhängig von der Größe der tumorfreien Randzonen [123]. Es wird daher eine Tumorextirpation im gesunden Gewebe mit einem Sicherheitsabstand von 1 cm, besser noch 2 cm, empfohlen [124].

### **3.2.2.8 Zusammenfassung**

Phylloides-Tumoren sind seltene Neoplasien der Brust, die nur 0,3 % bis 1 % aller mammären Tumoren ausmachen und überwiegend bei Frauen mittleren Alters auftreten [67] [92]. Sie werden als Läsionen mit unsicherem biologischen Potenzial (B3) eingestuft [37]. Bis in die späten 1970er Jahre war die Mastektomie das chirurgische Standardverfahren für alle Phylloides-Tumoren, unabhängig von Tumorgröße oder histologischem Typ [110] [125] [126]. Diese chirurgische Radikaltherapie bot keine Überlebensvorteile, sodass heutzutage mehr die konservativen chirurgischen Methoden zum Einsatz kommen [100] [127]. Eine einfache intrakapsuläre Enukleation

(das sogenannte „Ausschälen des Phylloides-Tumors“) führt unabhängig vom histologischen Typ zu einer hohen Rate lokaler Rezidive [128] [129]. Wird die Diagnose des Phylloides-Tumors präoperativ gestellt, sollte eine weite Exzision mit einem tumorfreien Rand von mindestens 1 cm zum normalen Brustgewebe erfolgen, insbesondere bei den Borderline- und malignen Formen [130]. Stimmt jedoch das histologische Bild der präoperativ, bioptisch gewonnenen Gewebeproben mit der diagnostischen Bildgebung nicht überein, empfiehlt sich zunächst die Durchführung einer offenen Biopsie [54]. Für das Follow-up nach einem Phylloides-Tumor wird generell die jährliche Durchführung einer Mammographie (und ggf. Sonographie) empfohlen [24].

### **3.3 Benigne mesenchymale Tumoren**

#### **3.3.1 Hamartom**

##### **3.3.1.1 Einleitung**

Bei den Hamartomen handelt es sich um lokalisierte Überwucherungen fibröser, epithelialer und fetthaltiger Elemente, die im Allgemeinen gekapselt in Erscheinung treten [67] [131].

###### *3.3.1.1.1 Erstbeschreiber*

Der Terminus Hamartom wurde 1971 von Arrigoni et al. eingeführt [132].

###### *3.3.1.1.2 Pathogenese*

Die Entstehung des Hamartoms wird mit einer Fehlbildung während der Embryonalentwicklung in Form einer ungenügenden Keimgewebisdifferenzierung erklärt [133]. Chromosomenaberrationen der chromosomalen Regionen 6p21 und 12q12-15 sind in der Literatur beschrieben [134] [135]. Das Auftreten multipler Hamartome wird als Cowden-Syndrom bezeichnet und geht mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko einher [136].

###### *3.3.1.1.3 Terminologie*

Zu den histologischen Varianten des Hamartoms zählen [133]:

- das Adenolipom
- das Fibrolipom
- das Lipofibroadenom

- das Zystadenolipom

### **3.3.1.2 Klinik**

#### **3.3.1.2.1 Manifestationsalter, Größe und Frequenz**

Hamartome manifestieren sich überwiegend in der perimenopausalen Altersgruppe, können jedoch grundsätzlich in jedem Lebensalter auftreten [67]. Sie machen 4,8 % der gutartigen Brusttumoren aus [137]. Hamartome präsentieren sich rund oder oval und können eine Größe von bis zu 20 cm im Durchmesser erreichen [61].

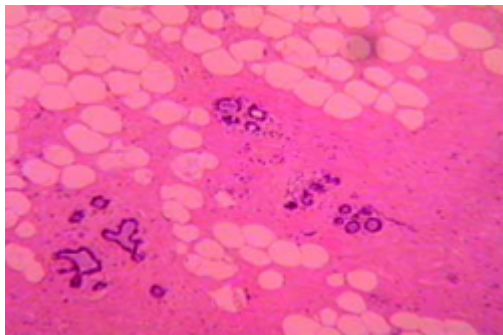
### **3.3.1.3 Morphologie**

#### **3.3.1.3.1 Makroskopie**

In Abhängigkeit der Zusammensetzung des Tumors kann die Schnittfläche normalem Brustgewebe, einem Lipom oder gummiartig einem Fibroadenom ähneln [67].

#### **3.3.1.3.2 Mikroskopie**

Hamartome sind gekapselte Tumoren, die fibrozystische oder atrophische Veränderungen aufweisen können [137]. Pseudoangiomatöse Hyperplasien treten häufig auf [137]. Die Läsion gibt den Eindruck einer „Brust in der Brust“ [67].



**Abb. 15:** Mikroskopisch findet sich epitheliales und fibröses Gewebe sowie Fettgewebe (H&E, x100) [138].

#### **3.3.1.3.3 Immunhistologie**

In biochemischen Untersuchungen konnte bei den parenchymreichen Hamartomen ein hoher Progesteron- und ein geringer Östrogenrezeptorgehalt nachgewiesen werden [139]. Die muskulären Hamartome weisen gegen Aktin und Desmin positiv reagierende Einschlüsse im Stroma auf [14].

### **3.3.1.4 Noninvasive Diagnostik**

#### *3.3.1.4.1 Palpation*

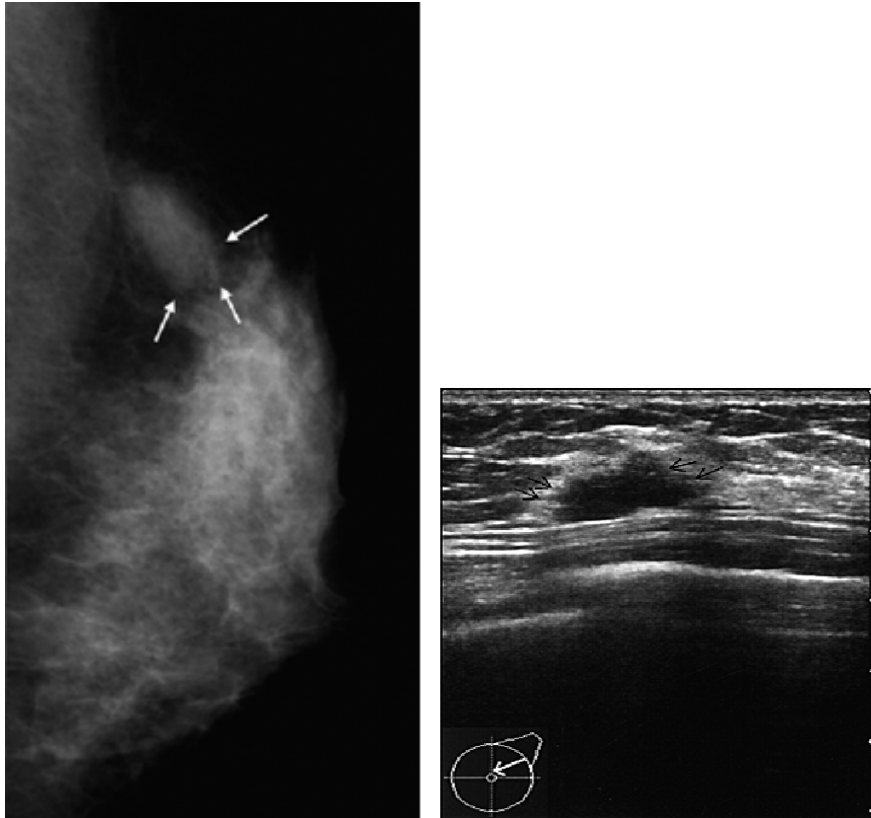
Hamartome sind häufig asymptomatisch und werden zufällig in der Mammographie entdeckt [140]. Sehr große Läsionen können die Brust deformieren [67].

#### *3.3.1.4.2 Mammographie*

Die meisten Hamartome zeigen in der Mammographie ein charakteristisches Bild, daher gilt die Mammographie als diagnostische Methode der Wahl [24]. Sie präsentieren sich als glatt begrenzte Masse mit quantitativ unterschiedlicher Zusammensetzung der Fett-, Drüsen- und Bindegewebsanteile [24]. Die Ausprägung der mammographischen Dichte ist variabel und abhängig vom Fett-Parenchym-Verhältnis [141]. Das charakteristische mammographische Erscheinungsbild des Hamartoms wurde als „Stück einer geschnittenen Wurst“ beschrieben, bedingt durch die Mischung von Fettgewebe und fibroepithelialen Elementen in der Läsion [142]. Die dünne Pseudokapsel kann sich vollständig oder teilweise abbilden [24].

#### *3.3.1.4.3 Sonographie*

Die Diagnosestellung eines Hamartom sollte sonographisch nur unter Einbeziehung des mammographischen Befundes erfolgen [24]. Brusthamartome zeigen ein weites Spektrum an sonographischen Erscheinungsbildern, sodass der Ultraschall nur eine geringe Rolle in der Diagnostik des Hamartoms spielt [143]. Häufig kann eine glatt begrenzte, solide und echoarme Struktur mit dorsaler Schallauslöschung abgebildet werden [143].

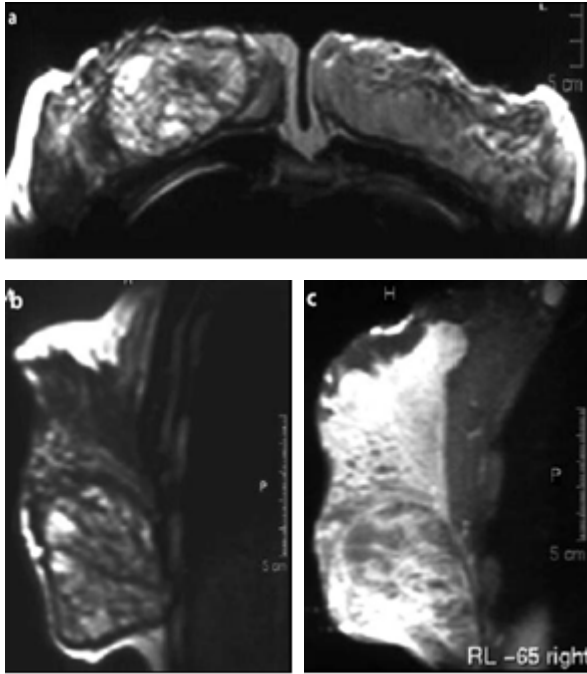


**Abb. 16 (links):** In der Mammographie der linken Brust findet sich ein 1,1 x 2,2 cm großer, glatt begrenzter, ovaler und isodenser Tumor mit zum Teil undeutlichem Aspekt (Pfeile) [144].

**Abb. 17 (rechts):** Im Ultraschall findet sich eine 20 x 15 x 8,8 mm große, glatt begrenzte und echoarme Läsion mit unregelmäßigem Rand (Pfeile) [144].

#### 3.3.1.4.4 MRT

In der MRT präsentieren sich die Hamartome als dichtes Fettgewebe mit einem glatt begrenzten, hypointensen Rand und einer inneren heterogenen Anreicherung, welche für das Brusthamartom charakteristisch ist [145].



**Abb. 18:** Axiale (a) und sagittale (b) T2-gewichtete MR-Bildgebung: es zeigt sich eine heterogene hyperintense, glatt begrenzte Struktur mit hypointensem Rand in der unteren Region der rechten Brust [146]. Nach Kontrastmittelgabe findet sich in der sagittalen T1-gewichteten, fettsupprimierten MR-Bildgebung (c) eine heterogen anreichernde Struktur mit Fettintensitäten [146].

### 3.3.1.5 *Minimal-invasive Diagnostik*

#### 3.3.1.5.1 *FNAC*

Die FNAC oder die CB spielen in der Diagnosestellung des Hamartoms eine begrenzte Rolle, sodass der klinische und radiologische Zusammenhang gegeben sein muss, um Fehldiagnosen zu vermeiden [145]. Gründe für die inkorrekte Diagnosestellung mittels FNAC sind zum einen das nicht hinreichend aspirierte Material und zum anderen ein Mangel an spezifischen histologischen Merkmalen des Hamartoms [145]. Lassen sich in dem Aspirat eines glatt begrenzten Tumors intakte lobuläre Einheiten und ein relativer Mangel an Stroma auffinden, so könnte die Diagnose des Hamartoms angenommen werden [147].

#### 3.3.1.5.2 *CB*

Ebenso zeigt die CB einen limitierten Nutzen, insbesondere wenn Klinik und Bildgebung nicht vorhanden sind [145]. Bindegewebe innerhalb der Lobuli oder Bindegewebe- und Fettanteile im Stroma, mit oder ohne pseudoangiomatöse Veränderungen, sollten den Pathologen an die Möglichkeit eines Hamartoms denken lassen [145].

### 3.3.1.5.3 VAB

Charakteristische Merkmale des Hamartoms in der vakuumassistierten Stanzbiopsie konnten in der aktuellen Literatur nicht gefunden werden.

Tab. 4 Überblick zu den diagnostischen Maßnahmen beim Hamartom

<b>Diagnostik</b>	<b>Merkmale</b> [24] [67] [140] [142] [143] [145] [147]
<b>Klinische Untersuchung</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- häufig asymptomatisch</li> <li>- werden häufig zufällig in der Mammographie entdeckt</li> <li>- sehr große Läsionen können die Brust deformieren</li> </ul>
<b>Mammographie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- charakteristisches Bild, daher diagnostische Methode der Wahl</li> <li>- glatt begrenzte Masse mit unterschiedlichen Anteilen an Fett-, Binde- und Drüsengewebe</li> <li>- Erscheinungsbild wie „Stück einer geschnittenen Wurst“</li> <li>- dünne Pseudokapsel kann sich vollständig oder teilweise abbilden</li> </ul>
<b>Sonographie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- weites Spektrum an sonographischen Erscheinungsbildern</li> <li>- häufig glatt begrenzte, solide und echoarme Struktur mit dorsaler Schallauslöschung</li> </ul>
<b>MRT</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- dichtes Fettgewebe mit einem glatt begrenzten, hypodensen Rand und innerer heterogener Anreicherung</li> </ul>
<b>FNAC/ CB</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- spielen in der Diagnosestellung des Hamartoms eine begrenzte Rolle</li> <li>- lassen sich im Aspirat eines glatt begrenzten Tumors intakte lobuläre Einheiten und ein relativer Mangel an Stroma auffinden, so könnte die Diagnose des Hamartoms angenommen werden</li> </ul>

### 3.3.1.6 Therapie

Läsionen mit charakteristischer Erscheinung und typischer Klinik eines klassischen Hamartoms können einer konservativen Therapie unterzogen werden [148] [149]. Präsentiert der Tumor dagegen Atypien, wie z. B. eine Größenzunahme, oder bei subjektiven Beschwerden seitens der Patientin, empfiehlt sich die Exzision des Tumors oder zumindest die Biopsie [148] [149].

### 3.3.1.7 Prognose

Hamartome sind gutartige Läsionen der Brust, eine maligne Transformation ist jedoch möglich [150]. In Hamartomen entstehende duktale Carcinoma in situ, invasive duktale Karzinome und lobuläre intraepitheliale Neoplasien (LIN) werden in der Literatur beschrieben [148] [149] [151] [152]. Hamartome tendieren nicht zu Rezidiven [67].

### **3.3.1.8 Zusammenfassung**

Die Mammographie gilt als Methode der Wahl für die Diagnose des Hamartoms [24]. Bei mammographisch charakteristischem Bild ist keine weitere Diagnostik erforderlich [24].

Zeigt die Bildgebung einen atypischen Befund, wird für die weitere Diagnostik der Einsatz von Sonographie oder CB bzw. bei Verdacht auf ein malignes Geschehen die Exzisionsbiopsie empfohlen [24]. Dennoch spielen die FNAC oder die CB in der Diagnosestellung des Hamartoms eine begrenzte Rolle, sodass der klinische und radiologische Zusammenhang gegeben sein muss [145]. Läsionen mit charakteristischem Erscheinungsbild und typischer Klinik eines klassischen Hamartoms können einer konservativen Therapie unterzogen werden [148] [149].

## **3.3.2 Lipom**

### **3.3.2.1 Einleitung**

Lipome sind die häufigsten gutartigen Tumoren, die überall dort, wo sich Fettgewebe befindet, entstehen können [153].

#### *3.3.2.1.1 Erstbeschreiber*

1960 führten Howard und Helwig das Angiolipom ein [154]. Das Spindelzell-Lipom wurde 1975 von Enzinger und Harvey erstmalig dargestellt [155].

#### *3.3.2.1.2 Pathogenese*

Man nimmt an, dass die Entstehung der Lipome von embryonal sequestrierten multipotenten Zellen ausgeht [153]. Die Progression eines Lipoms zu vaskulärer Proliferation kann durch spätere Stimuli, wie z. B. wiederholte Mikrotraumen, getriggert werden [156].

#### *3.3.2.1.3 Terminologie*

In der Literatur werden als Varianten des Lipoms erwähnt [98] [154] [155] [157]:

- das gutartige Spindelzell-Lipom
- das Angiolipom
- das Hibernom
- das Chondrolipom



### **3.3.2.2 Klinik**

#### **3.3.2.2.1 Manifestationsalter, Größe und Frequenz**

Die häufigsten Lipome treten bei Patienten im Alter von 40 bis 60 Jahren in Erscheinung [158].

Selten finden sie sich intramammär, häufiger kommen sie subkutan vor [158]. Im Durchmesser erreichen die Lipome gewöhnlich weniger als 5 cm [158]. Ausdehnungen bis zu 24 cm sind jedoch in der Literatur beschrieben [159].

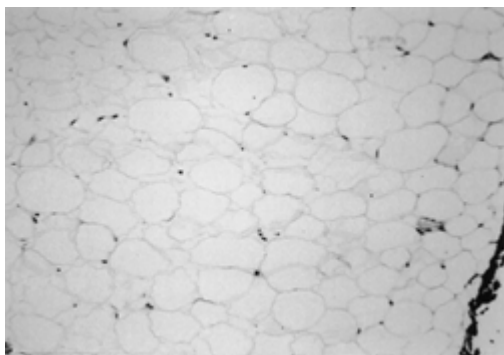
### **3.3.2.3 Morphologie**

#### **3.3.2.3.1 Makroskopie**

Lipome sind glatt begrenzte, runde oder scheibenförmige Tumoren mit gelblicher Färbung [158] [160]. Sie weisen eine zarte Kapsel auf, welche dem Pathologen zur Differentialdiagnostik gegenüber normalem, nodulär hyperplastischen Fettgewebe dient [133].

#### **3.3.2.3.2 Mikroskopie**

Lipome unterscheiden sich nur unwesentlich vom umgebenden Fettgewebe [158]. Ihre Struktur kann sich durch das Auftreten von Bindegewebe oder myxoiden Veränderungen ändern [158]. Sekundäre Veränderungen wie Fettgranulome, Fettzysten oder Kalzifizierungen können als Folge einer gestörten Blutzufuhr oder durch Traumata auftreten [158]. Bei den Angiolipomen unterscheidet man den infiltrierenden und den nicht-infiltrierenden Typ [161].



**Abb. 19:** Im histologischen Schnitt eines Lipoms lassen sich keine normalen Milchgänge oder Azini finden [162]. Es kommt reifes Fettgewebe zur Darstellung [162].

### 3.3.2.3.3 Immunhistologie

Spindelzellen zeigen in den immunhistochemischen Untersuchungen starke Färbungen mit Antikörpern gegen Vimentin und CD34 und gelegentlich fokal S-100 [163]. Zytokeratin, Desmin, SMA und Faktor VIII sind negativ [163].

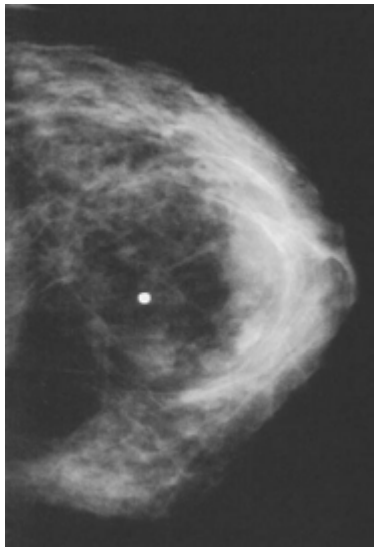
### 3.3.2.4 Noninvasive Diagnostik

#### 3.3.2.4.1 Palpation

Klinisch präsentieren sich Lipome als langsam wachsende, solitäre Struktur mit einer weichen, teigigen Konsistenz [158]. Angiolipome können sich klinisch in Form von Schmerzen und Spannungsgefühl zeigen [153].

#### 3.3.2.4.2 Mammographie

In der Mammographie können Lipome als einheitlich strahlendurchlässige Struktur mit glatt begrenzter, dünner Kapsel und ohne wesentliche Dichte auffallen [164].



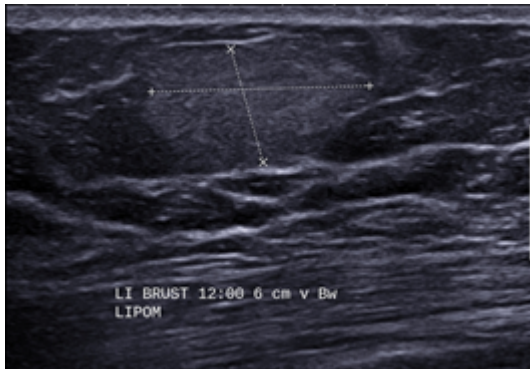
**Abb. 20:** 60-jährige Patientin mit einem 7 cm großen, nicht palpablen Lipom [164]. Der Tumor ist oval und einheitlich strahlendurchlässig mit einer glatt begrenzten, dünnen Kapsel (Brustbiopsiemarker) [164].

#### 3.3.2.4.3 Sonographie

Lipome haben charakteristischerweise eine von drei sonographischen Erscheinungen [72]:

- komplett isoechogen mit umgebendem normalen Fettgewebe
- schwach echoreich im Vergleich zum umgebenden normalen Fettgewebe
- isoechogen mit anliegenden Fettläppchen und zahlreichen feinen internen und echogenen Septen, die parallel zur Hautlinie verlaufen

Unabhängig von der sonographischen Erscheinung stellt die Komprimierbarkeit unter Echopalpation das entscheidende Merkmal zur sonographischen Diagnostik des Lipoms dar [72].

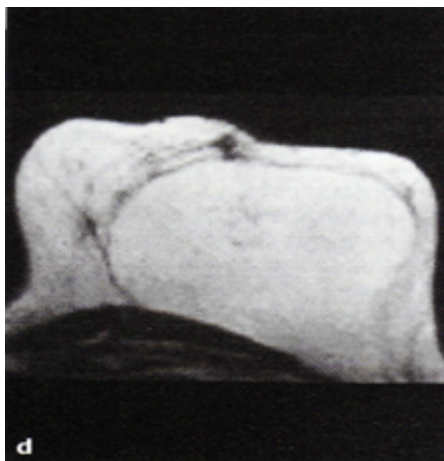


**Abb. 21:** Lipom der linken Brust bei einer 61-jährigen Patientin mit einem Durchmesser von 2,12 x 1,13 cm (eigenes Material aus der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Greifswald, 2013).

#### 3.3.2.4.4 MRT

In der MRT fallen Lipome in der T1-gewichteten Bildgebung als hyperintense Struktur (fettäquivalent) mit ovaler Form und scharfer Begrenzung auf [165]. Werden fett-gesättigte Sequenzen verwendet, tritt eine Signalsuppression auf [165].

Nach Kontrastmittelgabe ist in den T1-gewichteten Bildern keine Anreicherung zu beobachten [165]. In den T2-gewichteten Bildern kommt ein fettäquivalenter Befund zur Darstellung [165].



**Abb. 22:** MR-Mammographie zeigt in der T1-gewichteten nativen Sequenz ein Riesenlipom [165].

### 3.3.2.5 *Minimal-invasive Diagnostik*

#### 3.3.2.5.1 *FNAC*

Lipome zeigen bei der Feinnadelaspirationszytologie reine Fettzellen [166]. Dies ist mit einem inadäquaten Ergebnis gleichzusetzen [166]. Es können jedoch auch Fettzellen mit normalen Epithelzellen nachzuweisen sein [166]. Dies widerspricht letztlich der Diagnose eines Lipoms [166].

#### 3.3.2.5.2 *CB*

Da die Fettzellen der Lipome nicht von den Adipozyten der mammären Fettläppchen zu unterscheiden sind, besteht ein erhöhtes Risiko für eine falsche Diagnosestellung bei der CB oder der VAB [72].

#### 3.3.2.5.3 *Vakuumassistierte Stanzbiopsie*

Charakteristische Merkmale des Lipoms in der vakuumassistierten Stanzbiopsie konnten in der aktuellen Literatur nicht gefunden werden.

**Tab. 5:** Überblick zu den diagnostischen Maßnahmen beim Lipom

<b>Diagnostik</b>	<b>Merkmale</b> [72] [158] [164] [165] [166]
<b>Klinische Untersuchung</b>	- langsam wachsende, solitäre Struktur mit einer weichen, teigigen Konsistenz
<b>Mammographie</b>	- einheitlich strahlendurchlässige Struktur mit glatt begrenzter, dünner Kapsel und ohne wesentliche Dichte
<b>Sonographie</b>	- komplett isoechogen mit umgebendem normalen Fettgewebe oder - schwach echoreich im Vergleich zum umgebenden normalen Fettgewebe oder - isoechogen mit anliegenden Fettläppchen und zahlreichen feinen internen, echogenen Septen, die parallel zur Hautlinie verlaufen
<b>MRT</b>	- in der T1-gewichteten Bildgebung hyperintense Struktur (fettäquivalent) mit ovaler Form und scharfer Begrenzung
<b>FNAC</b>	- reine Fettzellen (was mit einem inadäquaten Ergebnis gleichzusetzen ist) oder - Fettzellen mit normalen Epithelzellen (was letztlich der Diagnose eines Lipoms widerspricht)
<b>CB/VAB</b>	- erhöhtes Risiko für eine falsche Diagnosestellung bei CB oder VAB

### 3.3.2.6 *Therapie*

Bei Bestätigung der klinischen Diagnose eines Lipoms mittels FNAC oder CB und fehlendem Hinweis für Malignität in der Mammographie und Sonographie wird die halbjährliche Kontrolle des Patienten als hinreichend bemessen [2]. Die chirurgische

Entfernung des Tumors sollte bei unsicherer Diagnose oder rascher Wachstumstendenz bzw. auf ausdrücklichen Wunsch des Patienten erfolgen [167] [168].

### **3.3.2.7 Prognose**

Sowohl der infiltrierende als auch der nicht-infiltrierende Typ des Angiolipoms sind gutartig ohne maligne Potenz [161]. Spindelzell-Lipome gelten ebenso als benigne Läsionen, über die in der Literatur bisher keine Hinweise auf Metastasierung gefunden werden können [169].

### **3.3.2.8 Zusammenfassung**

Das Lipom der Brust verursacht häufig diagnostische und damit therapeutische Unsicherheit [166]. Bei klinischem Verdacht sollte dieser mit der FNAC oder der CB bestätigt werden [166]. Bei zudem fehlendem Hinweis für Malignität in der Mammographie und Sonographie wird die halbjährliche Kontrolle des Patienten als hinreichend bemessen [2].

## **3.3.3 Granularzelltumor**

### **3.3.3.1 Einleitung**

Granularzelltumoren sind den perineuralen Zellen entstammende Neoplasien, die an nahezu allen kutanen und viszeralen Stellen des Körpers vorkommen können [170].

#### **3.3.3.1.1 Erstbeschreiber**

Granularzelltumoren wurden erstmalig 1926 von Abrikossoff beschrieben, der den Ursprung dieser Neoplasien von der quergestreiften Muskulatur vermutete und sie daher als Myoblastome bezeichnete [171].

#### **3.3.3.1.2 Pathogenese**

In der Vergangenheit wurde fälschlicherweise die Skelettmuskulatur als Ursprung des Granularzelltumors angenommen [171]. Letztendlich betrachtet man den Granularzelltumor aufgrund seiner immunhistochemischen und strukturalen Merkmale als von den Schwann-Zellen ausgehende, neurogene Neoplasie [172].

### **3.3.3.2 Klinik**

#### **3.3.3.2.1 Manifestationsalter, Größe und Frequenz**

Ungefähr 6 % der Granularzelltumoren treten im Bereich der Brustdrüse in Erscheinung [173].

Patienten mit Granularzelltumoren sind gewöhnlich prämenopausale Frauen mittleren Alters, obgleich in der Literatur auch seltene Fälle bei männlichen Patienten beschrieben sind [170] [174]. Granularzelltumoren erreichen eine mittlere Größe von 2 bis 3 cm [14]. Einige Studien gehen von einer höheren Prävalenz dieser Tumoren bei Afro-Amerikanern aus [170] [175] [176].

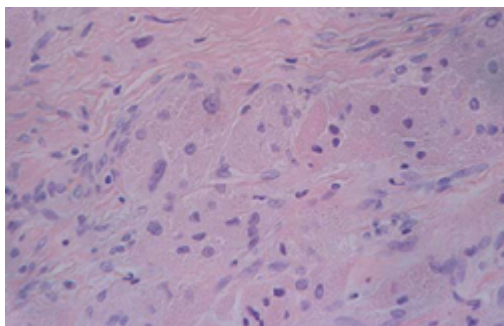
### **3.3.3.3 Morphologie**

#### **3.3.3.3.1 Makroskopie**

Granularzelltumoren präsentieren sich makroskopisch als umschriebene oder infiltrativ wachsende, feste Struktur mit einer weiß bis gelblich oder bräunlich gefärbten Schnittfläche [158].

#### **3.3.3.3.2 Mikroskopie**

Granularzelltumoren weisen infiltrierende Wachstumstendenzen auf, auch wenn sie in der klinischen Untersuchung umschrieben erscheinen [158]. Der zelluläre Anteil besteht aus soliden Nestern, Bündeln oder Strängen runder oder polygonaler Zellen mit grob granulärem, eosinophil PAS-reagierendem Zytoplasma [158].



**Abb. 23:** Der histologische Schnitt des Granularzelltumors mit Hämatoxylin- und Eosinfärbung (H&E) zeigt große, runde und polygonale Zellen mit eosinophilem, granuliertem Zytoplasma (Vergr. 250-fach) [177].

#### **3.3.3.3.3 Immunhistologie**

Die Zellen der Granularzelltumoren zeigen sich immunreaktiv gegen S-100-Protein, Vimentin, CEA, Kathepsin B und weisen saure Phosphatase-Aktivität auf [14]. Die

Granula des Zytoplasmas zeigen PAS-Reaktionen und reagieren positiv auf Sudanfärbungen [14].

### **3.3.3.4 Noninvasive Diagnostik**

#### **3.3.3.4.1 Palpation**

Granularzelltumoren können palpatorisch als harte, bewegliche oder auch unbewegliche Masse in Erscheinung treten [170].

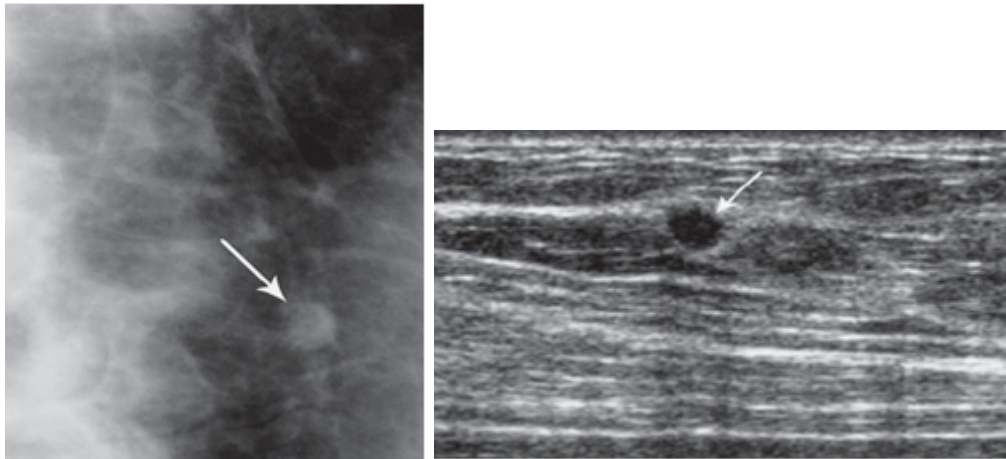
Dabei lassen sich die Tumoren sowohl oberflächlich als auch tief in der Brust, mit Bevorzugung des oberen inneren Quadranten, lokalisieren [170]. Bei oberflächlicher Lage können die Granularzelltumoren zu Retraktionen der darüber liegenden Haut führen und damit klinisch Malignität vortäuschen [170] [178].

#### **3.3.3.4.2 Mammographie**

In der Mammographie zeigen die Granularzelltumoren meist keine typischen Merkmale [170]. Sie präsentieren sich häufig als Struktur mit unscharfem, ausziehendem Rand [170]. Die Granularzelltumoren können als neuartige Läsion oder als bereits bestehender Tumor mit Wachstumstendenz in der Mammographie auffallen [170]. Kalzifizierungen wurden nicht beobachtet [170].

#### **3.3.3.4.3 Sonographie**

Granularzelltumoren können sich in der Ultraschalluntersuchung unterschiedlich darstellen, z. B. als solide, unscharfe Struktur mit deutlichem dorsalem Schallschatten oder als gutartig erscheinender, umschriebener Tumor [175]. Sie können weitere Merkmale aufweisen, die den Verdacht auf Malignität lenken, wie z. B. Heterogenität, Hypervaskularität und Ab- bzw. Anwesenheit von dorsalem Schallschatten [170].

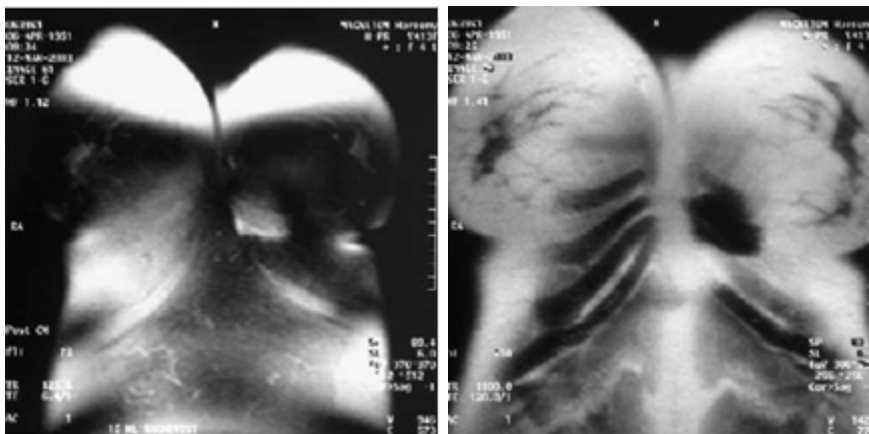


**Abb. 24 (links):** In der Mammographie zeigt sich eine kleine, runde Masse mit unscharfem Rand (Pfeil) [170].

**Abb. 25 (rechts):** Im Sonogramm kommt eine kleine, runde, echoarme Raumforderung mit unscharfem Rand (Pfeil) und insignifikantem dorsalen Schallschatten zur Darstellung [170].

#### 3.3.3.4.4 MRT

In der T1-gewichteten Bildgebung erscheinen Granularzelltumoren als homogen anreichernde Masse, die einen stark signalintensiven Rand in der T2-gewichteten Darstellung aufweist [179].



**Abb. 26A (links):** T2-gewichtete Bildgebung zeigt eine pathologische Läsion der linken Brust [177].

**Abb. 26B (rechts):** Nach Kontrastmittelgabe in der T1-Gewichtung weist der Tumor ein ausgeprägtes Enhancement auf [177].

#### 3.3.3.5 Minimal-invasive Diagnostik

##### 3.3.3.5.1 FNAC

Granularzelltumoren zeigen in der FNAC folgende Merkmale [172]:

- mittel- bis hochzelluläres Aspirat
- geschlossene Zellgruppen mit synzytialer Erscheinung



- zentrale ovale bis runde Kerne mit zeitweilig kleinen Nukleoli
- geringe Kern-Plasma-Relation
- reichlich granuläres Zytoplasma
- einzelne intakte Zellen mit granulärem Zytoplasma
- abgegrenztes Zytoplasma mit extrazellulärem, granulärem Material

### 3.3.3.5.2 CB

In der CB der Granularzelltumoren können sich reichliche Granularzellpopulationen finden, die blattartig angeordnet sind und ein dürftig entwickeltes vaskuläres Netzwerk aufweisen [170]. Das Zytoplasma kann reichlich vorhanden und feingranuliert sein [170].

### 3.3.3.5.3 VAB

Zur Beurteilung der Granularzelltumoren in der Vakuumbiopsie konnten keine Angaben gefunden werden.

**Tab. 6:** Überblick zu den diagnostischen Maßnahmen beim Granularzelltumor

Diagnostik	Merkmale <small>[170] [172] [175] [178] [179]</small>
<b>Klinische Untersuchung</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- harte, bewegliche oder unbewegliche Masse</li> <li>- bei oberflächlicher Lage Hautretraktionen möglich</li> </ul>
<b>Mammographie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- meist keine typischen Merkmale</li> <li>- häufig mit unscharfem, ausziehendem Rand</li> <li>- können als neuartige Läsion oder als bereits bestehender Tumor mit Wachstumstendenz in der Mammographie auffällig werden</li> </ul>
<b>Sonographie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- solide, unscharfe Struktur mit deutlichem dorsalen Schallschatten oder gutartig erscheinender, umschriebener Tumor</li> <li>- mögliche Merkmale, die den Verdacht auf Malignität lenken (z. B. Heterogenität, Hypervaskularität und Abwesenheit oder Präsenz von dorsalem Schallschatten)</li> </ul>
<b>MRT</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- in der T1-gewichteten Bildgebung homogen anreichernde Masse mit einem stark signalintensiven Rand in der T2-gewichteten Darstellung</li> </ul>
<b>FNAC</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- mittel- bis hochzelluläres Aspirat</li> <li>- geschlossene Zellgruppen mit synzytialer Erscheinung</li> <li>- zentrale ovale bis runde Kerne mit zeitweilig kleinen Nukleoli</li> <li>- geringe Kern-Plasma-Relation</li> <li>- reichlich granuläres Zytoplasma</li> <li>- einzelne intakte Zellen mit granulärem Zytoplasma</li> <li>- abgegrenztes Zytoplasma mit extrazellulärem, granulärem Material</li> </ul>
<b>CB</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- reichliche Granularzellpopulationen, die blattartig angeordnet sind und ein dürftig entwickeltes vaskuläres Netzwerk aufweisen</li> <li>- Zytoplasma kann reichlich vorhanden und feingranuliert sein</li> </ul>

### **3.3.3.6 Therapie**

Da Granularzelltumoren der Brust keine Tendenz zum aggressiven Verhalten zeigen, gilt die großzügige Exzision des Tumors als Therapie der Wahl [170]. Rezidive treten nach adäquater Exzision selten auf [178]. Axilläre Lymphadenektomie und weitere adjuvante Chemotherapie oder Radiotherapie sind nicht erforderlich [180].

### **3.3.3.7 Prognose**

Einzelne Fälle von malignen Granularzelltumoren mit Metastasierungstendenz wurden beschrieben [181] [182]. Maligne Granularzelltumoren fallen gewöhnlich durch ihre Größe, lokale Infiltration, Kernpleomorphismus und hohe Mitoseaktivität auf [172].

### **3.3.3.8 Zusammenfassung**

Granularzelltumoren sind seltene Läsionen, die sowohl in der klinischen Untersuchung als auch in der Bildgebung den Verdacht auf maligne Tumoren leiten können [178]. Daher kommt dem Tripel-Test, bestehend aus Klinik, Bildgebung und zytologischem Befund, ein hoher Stellenwert in der Diagnose der Granularzelltumoren zu [172]. Da es sich bei den Granularzelltumoren um benigne Neoplasien handelt, die keine Tendenz zum aggressiven Verhalten zeigen, empfiehlt sich letztendlich die weite Exzision im gesunden Gewebe [170]. Eine Anbindung betroffener Patientinnen an speziell dafür zertifizierte Zentren bzw. eine enge Zusammenarbeit mit diesen kann zur Optimierung der Therapie beitragen und sollte daher angestrebt werden [177].

## **3.3.4 Leiomyom**

### **3.3.4.1 Einleitung**

Parenchymatöse Leiomyome der Brust gehören zu den seltensten benignen nicht-epithelialen Tumoren [183]. Mehr als 30 Fälle sind in der Literatur beschrieben [184].

#### **3.3.4.1.1 Erstbeschreiber**

1913 publizierte Strong eine erste Beschreibung des Leiomyoms im Brustparenchym [185].

#### **3.3.4.1.2 Pathogenese**

Theorien über die Herkunft der Leimoyome beinhalten:

- den Ausgang der Neoplasien von glatten Muskelzellen, die die Kapillaren des subkutanen Brustgewebes umgeben [186]
- einen teratoiden Ursprung der Läsionen mit extremem Wachstum der muskulären Elemente [187]
- embryologisch versprengte glatte Muskelzellen der Brustwarze [187]
- Ursprung von einer multipotenten mesenchymalen Zelle [187]
- Ursprung von myoepithelialen Zellen [187]

Die posttraumatische Entstehung eines areolären Leiomyoms wird in der Literatur beschrieben [188].

#### *3.3.4.1.3 Terminologie*

Man unterscheidet die häufigeren areolären Leiomyome von sehr seltenen parenchymatösen Leiomyomen [178].

#### **3.3.4.2 Klinik**

##### *3.3.4.2.1 Manifestationsalter, Größe und Frequenz*

Areoläre Leiomyome entstammen dem Musculus areolaris und treten in etwa einem Drittel der Fälle multipel auf [189]. Die areolären Tumoren erreichen gewöhnlich nur wenige Millimeter im Durchmesser [178]. Das Durchschnittsalter der solitären areolären Leiomyome liegt bei 45 Jahren, multiple areoläre Leiomyome erscheinen dagegen häufig bei jungen Erwachsenen [190]. Bedingt durch ihre oberflächliche Lage und mögliche Empfindlichkeit auf Kälte oder Berührung können sie klinisch in Erscheinung treten [178]. Parenchymatöse Leiomyome sind in der Tiefe des Brustparenchyms lokalisiert und erreichen eine Größe von 0,5 bis 13,8 cm [178] [191]. Sie treten üblicherweise solitär in einem Alter zwischen 34 bis 69 Jahren auf [178] [191].

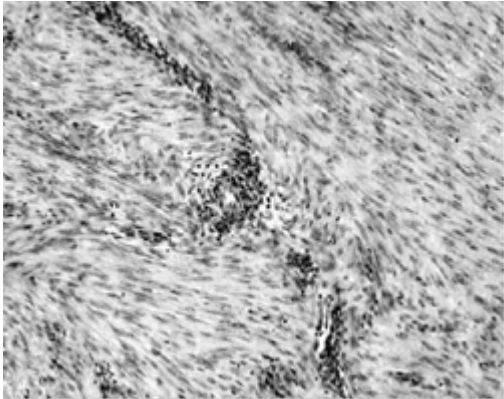
#### **3.3.4.3 Morphologie**

##### *3.3.4.3.1 Makroskopie*

Leiomyome erscheinen als glatte, feste Knoten mit einer spiralförmigen oder läppchenförmigen Schnittfläche [178].

### 3.3.4.3.2 *Mikroskopie*

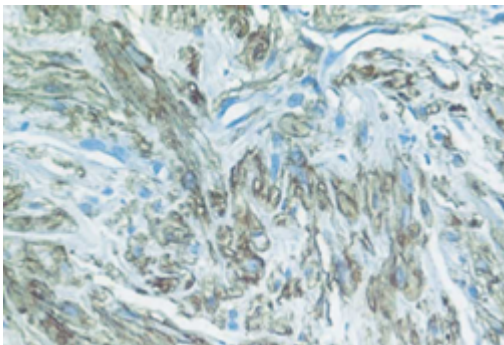
Histopathologisch kennzeichnend für die Leiomyome der Brust sind Gruppen zusammenhängender spindelförmiger Zellen mit abgerundeten Kernen und eosinophilem Zytoplasma [186].



**Abb. 27:** Im Paraffinschnitt findet sich ein zentral gelegener, umschriebener und glatt begrenzter Spindelzelltumor [192]. Die Zellkerne weisen eine ovuläre bis spindelförmige Ausziehung auf und bilden fokal zigarrenförmige Strukturen mit angedeutetem storiformen Muster [192].

### 3.3.4.3.3 *Immunhistologie*

Die meisten Leiomyome der Brust zeigen in immunhistologischen Untersuchungen positive Reaktionen der Antikörper auf Vimentin, Desmin und muskelspezifisches Aktin [187].



**Abb. 28:** Immunhistochemische Färbung auf muskelspezifisches Aktin zeigt eine diffuse starke zytoplasmatische Reaktion (400 x) [193]

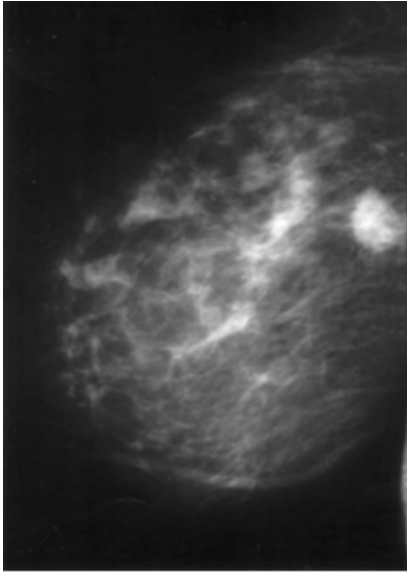
## 3.3.4.4 *Noninvasive Diagnostik*

### 3.3.4.4.1 *Palpation*

Leiomyome können in der Untersuchung als langsam wachsende, palpable und bewegliche Struktur auffallen, die gelegentlich Schmerzen hervorruft [178].

#### 3.3.4.4.2 Mammographie

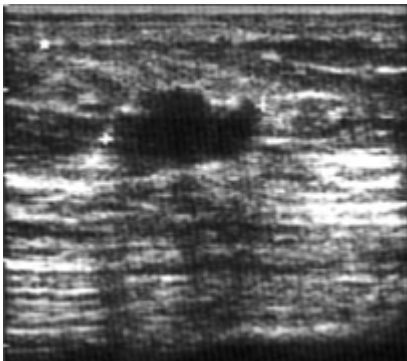
Leiomyome stellen sich mammographisch meist als glatt begrenzte Struktur mit homogenem, mittel bis stark dichtem Rand dar [191] [194]. Fälle mit unscharfem Rand sind jedoch in der Literatur ebenfalls beschrieben [195].



**Abb. 29:** Mammographische Schrägaufnahme der rechten Brust zeigt eine Verdichtung (2 x 1,5 cm) nahe der Thoraxwand [192]. Die Läsion weist eine scharfe und glatte Begrenzung mit Unterbrechung des Tumorrandes in Richtung Thoraxwand auf [192].

#### 3.3.4.4.3 Sonographie

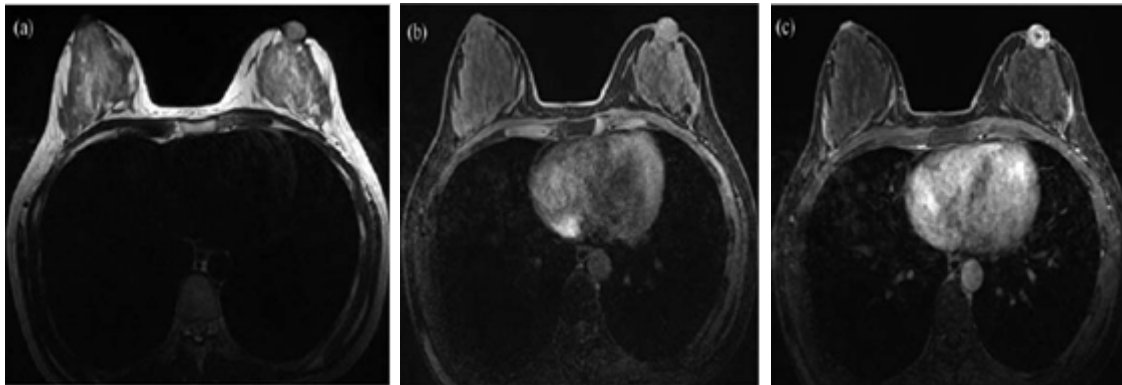
In der Mammasonographie erscheinen parenchymale Leiomyome der Brust als hypodense, inhomogene und glatt begrenzte Raumforderung mit retrotumoröser Schallabschwächung [192]. Dopplersonographisch kann ein zentrales Tumorgefäß auffallen [192].



**Abb. 30:** In der Mamma-Sonographie zeigt sich die in Abb. 29 beschriebene Läsion als komprimierbarer, glatt begrenzter und echoarmer Tumor mit Schallabschwächung und inhomogener Textur [192].

#### 3.3.4.4.4 MRT

In der MRT kommt das Leiomyom als scharf begrenzte Struktur mit mittelstarker Signalintensität in der T1- und T2-gewichteten Bildgebung zur Darstellung [196].



**Abb. 31A (links):** In der axialen T2-gewichteten Darstellung findet sich eine Raumforderung der linken Mamille mit mittelstarker Signalintensität [196].

**Abb. 31B (mitte):** Raumforderung der linken Mamille mit mittelstarker Signalintensität in der axialen, fettsupprimierten T1-gewichteten Darstellung [196].

**Abb. 31C (rechts):** In der T1-gewichteten Darstellung nach Kontrastmittelgabe zeigt die Struktur eine ringförmige Anreicherung [196].

#### 3.3.4.5 Minimal-invasive Diagnostik

##### 3.3.4.5.1 FNAC

In der aktuellen Literatur konnten keine Ergebnisse zur FNAC des mammären Leiomyoms gefunden werden.

##### 3.3.4.5.2 CB

Leiomyome können sich in der CB mit Spindelzellproliferationen präsentieren [196].

##### 3.3.4.5.3 VAB

In der VAB können Leiomyome eine umschriebene Proliferation spindelförmiger Zellen aufweisen, die zu Bündeln oder Faszikeln miteinander verflochten sind [193]. Die spindelförmigen Zellen sind durch ovale Zellkerne und kleine, unauffällige Nukleoli mit reichlich eosinophilem Zytoplasma gekennzeichnet [193]. Nekrosen oder mitotische Aktivität werden nicht beobachtet [193].

**Tab. 7:** Überblick zu den diagnostischen Maßnahmen beim Leiomyom

<b>Diagnostik</b>	<b>Merkmale</b> [178] [191] [192] [193] [194] [196]
<b>Klinische Untersuchung</b>	- langsam wachsende, palpable und bewegliche Struktur, die gelegentlich Schmerzen hervorruft
<b>Mammographie</b>	- glatt begrenzte Struktur mit homogenem, mittel bis stark dichtem Rand
<b>Sonographie</b>	- hypodense, inhomogene und glatt begrenzte Raumforderung mit retro-tumoröser Schallabschwächung
<b>MRT</b>	- scharf begrenzte Struktur mit mittelstarker Signalintensität in der T1- und T2-gewichteten Bildgebung
<b>CB</b>	- Spindelzellproliferationen
<b>VAB</b>	- umschriebene Proliferation spindelförmiger Zellen, die zu Bündeln oder Faszikeln miteinander verflochten sind

### **3.3.4.6 Therapie**

Eine lokale Exzision mit ausreichender Exzision im Gesunden gilt als Therapie der Wahl [192].

### **3.3.4.7 Prognose**

Leiomyome sind benigne Tumoren, die im Allgemeinen von Leiomyosarkomen lichtmikroskopisch einfach zu unterscheiden sind [192].

### **3.3.4.8 Zusammenfassung**

Mammäre Leiomyome zählen zu den seltensten benignen, nicht-epithelialen Tumoren der Brust, deren Dignität weder durch Palpation noch durch die Bildgebung derzeit sicher bestimmt werden kann [192] [197]. Eine einfache Möglichkeit zur Unterscheidung des Leiomyoms vom Leiomyosarkom stellt die Lichtmikroskopie dar [192]. Als Therapie der Wahl gilt die lokale Exzision mit Exzision im Gesunden [192].

## **3.3.5 Hämangiom**

### **3.3.5.1 Einleitung**

Hämangiome der Brust sind gutartige Tumoren oder Fehlbildungen aus mammären Blutgefäßen [158].

#### **3.3.5.1.1 Erstbeschreiber**

In der Literatur konnten keine Angaben zum Erstbeschreiber des mammären Hämangioms gefunden werden.

### **3.3.5.1.2 Pathogenese**

Hämangiome werden neben den Angiomen und Angiosarkomen als eine der drei wesentlichen Entitäten der vaskulären Tumoren beschrieben [198]. Bestehen einzelne oder multiple Hämangiome assoziiert mit einer Thrombozytopenie wird dies als Kasabach-Merritt-Syndrom bezeichnet [199].

### **3.3.5.1.3 Terminologie**

Hämangiome werden in drei verschiedene Subtypen unterteilt [158]:

- Kavernöse Hämangiome
- Kapilläre Hämangiome
- Venöse Hämangiome

### **3.3.5.2 Klinik**

#### **3.3.5.2.1 Manifestationsalter, Größe und Frequenz**

Mammäre perilobuläre Hämangiome werden bei 1,2 % der Mastektomiepräparate und bei 4,5 % der gutartigen Brustbiopsiepräparate gefunden [200]. In Autopsien machen die Hämangiome der Brust bis zu 11 % aus [198]. Ihre Größe reicht von 0,5 bis 2 cm [158]. Fälle von mammären Hämangiomen bei Männern und im Kindesalter werden in der Literatur beschrieben [201] [202].

### **3.3.5.3 Morphologie**

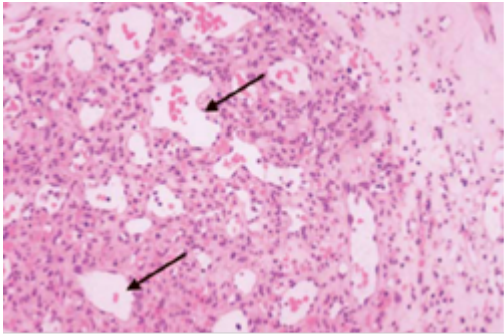
#### **3.3.5.3.1 Makroskopie**

Hämangiome erscheinen rötlich-braun gefärbt und schwammig [158].

#### **3.3.5.3.2 Mikroskopie**

Kavernöse Hämangiome sind die am häufigsten vorkommenden Subtypen [158]. Sie bestehen aus dilatierten, dünnwandigen Gefäßen, die von abgeflachtem Endothel umgeben und mit Blut gefüllt sind [158]. Kalzifizierungen können in organisierten Thromben oder im Stroma zwischen den Gefäßen auftreten [158]. Kapilläre Hämangiome bestehen aus Knoten, die sich aus kleinen Gefäßen zusammensetzen und sich läppchenförmig um ein größeres Blutgefäß anordnen [158]. Dazwischen findet sich fibröses Stroma [158]. Venöse Hämangiome bestehen aus ektatischen Venenkonvoluten und weisen mitunter papilläre endotheliale Hyperplasien auf [14].





**Abb. 32:** Histologischer Schnitt eines Hämangioms gefärbt mit H&E zeigt zahlreiche vaskuläre Kanäle (Pfeile) und umschriebene Ränder [178].

#### 3.3.5.3.3 Immunhistologie

Zur Unterscheidung benigner und maligner vaskulärer Läsionen der Brust kann der Ki-67-Index genutzt werden [203]. Insbesondere bei histologischer Überschneidung atypischer Hämangiome mit Low-Grade-Angiosarkomen kann sich dies als sinnvoll erweisen [203].

#### 3.3.5.4 Noninvasive Diagnostik

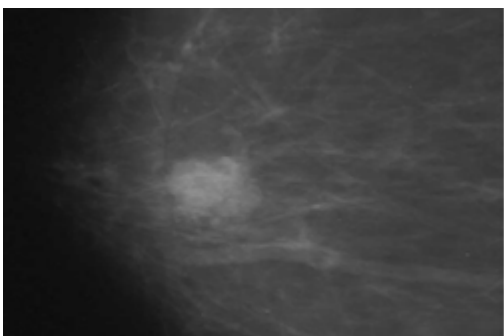
##### 3.3.5.4.1 Palpation

Hämangiome sind glatt begrenzt und selten palpabel [158]. Sie können jedoch Schmerzen oder Spannungsgefühl hervorrufen [24]. Bei subkutaner Lage sind ein bläuliches Erscheinungsbild und eine Verwachsung mit der Kutis möglich [24].

##### 3.3.5.4.2 Mammographie

Das mammographische Erscheinungsbild des Hämangioms entspricht einer kleinen, glatt begrenzten und gelappten Struktur [178].

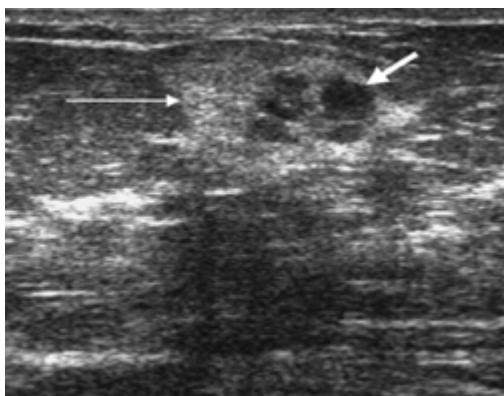
Diese kann im Inneren grobkörnige oder feine Kalzifizierungen aufweisen, wenn die venösen Gefäße Phlebolithen oder kalzifizierte Thromben enthalten [178].



**Abb. 33:** In der Mammographie zeigt sich eine glatt begrenzte, gelappte, periareoläre Raumforderung der rechten Brust [178].

#### 3.3.5.4.3 Sonographie

Hämangiome können sonographisch in Abhängigkeit von der Größe der vorhandenen Gefäße und Präsenz oder Abwesenheit von Fibrosierungen, Narbenbildungen, Thrombosen oder Phlebolithen unterschiedlich in Erscheinung treten [72]. Kavernöse Hämangiome kommen leicht echoarm, echogleich oder leicht echoreich zur Darstellung [72]. Phlebolithen zeigen sich als punktförmige Areale gesteigerter Echogenität mit oder ohne Schallschatten [72]. Rein kapilläre Hämangiome gleichen sonographisch den Hämangiomen der Leber, d. h., sie sind diffus und homogen echoreich mit normaler bis gesteigerter Schallübertragung [72].

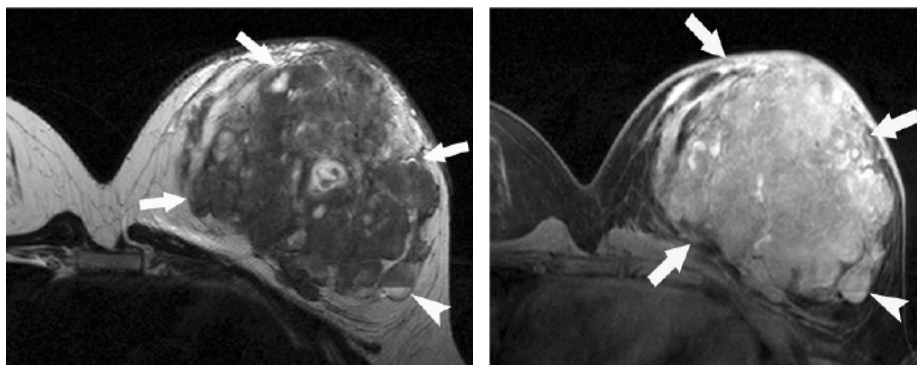


**Abb. 34:** Sonographie des mammographisch auffälligen Befundes zeigt eine überwiegend echoreiche Struktur (dünner Pfeil) mit einem mehrfach gelappten, zystischen Areal (dicker Pfeil) [178].

#### 3.3.5.4.4 MRT

Aufgrund der typischen Befunde nach Kontrastmittelanreicherung gilt die MRT als nützliche Methode zur Diagnostik der mammären Hämangiome [204]. In der T2-Gewichtung können kavernöse Hämangiome aufgrund der Zysten signalarm bis signalreich erscheinen [205]. In der T1-Gewichtung ohne Kontrastmittelanreicherung können sie sich iso- bis hyperintens zeigen [205].

Nach intravenöser Kontrastmittelgabe können Hämangiome der Brust typische periphere Anreicherungen aufweisen [205].



**Abb. 35A (links):** T2-gewichtete MR-Darstellung eines kavernösen Hämangioms zeigt eine 12 x 12 cm große Struktur mit unterschiedlich signalintensiven, multiseptierten Zysten (Pfeile), die die gesamte linke Brust einnimmt [205]. Einige Zysten zeigen Flüssigkeitsspiegel (Pfeilspitze) [205].

**Abb. 35B (rechts):** T1-gewichtetes 3D-Gradientenecho mit Fettsupprimierung auf gleichem Niveau wie Bild 35A [205].

### 3.3.5.5 *Minimal-invasive Diagnostik*

#### 3.3.5.5.1 *FNAC*

Die FNAC eines Hämangioms erbringt in den meisten Fällen ein uneindeutiges Ergebnis [206].

#### 3.3.5.5.2 *CB*

Die Durchführung einer CB stellt eine mögliche Methode zur Diagnostik des Hämangioms dar [72]. Die histologische Sicherung des Hämangioms beruht dabei auf dem Nachweis dilatierter, blutgefüllter, kavernöser oder kapillärer Kanäle aus endothelialen Zellen ohne jegliche Merkmale eines Angiosarkoms [178].

#### 3.3.5.5.3 *VAB*

Die VAB stellt neben der Exzisionsbiopsie eine weitere Methode zur Diagnostik des Hämangioms dar [72].

**Tab. 8:** Überblick zu den diagnostischen Maßnahmen beim Hämangiom

Diagnostik	Merkmale [24] [72] [158] [178] [204] [205] [206]
<b>Klinische Untersuchung</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- glatt begrenzt und selten palpabel</li> <li>- Schmerzen oder Spannungsgefühl möglich</li> <li>- bei subkutaner Lage bläuliches Erscheinungsbild und Verwachsung mit der Kutis möglich</li> </ul>
<b>Mammographie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- kleine, glatt begrenzte und gelappte Struktur</li> <li>- im Inneren grobkörnige oder feine Kalzifizierungen, wenn in den venösen Gefäßen Phlebolithen oder kalzifizierte Thromben</li> </ul>

<b>Diagnostik</b>	<b>Merkmale</b> [24] [72] [158] [178] [204] [205] [206]
<b>Sonographie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- tritt in Abhängigkeit von der Größe der vorhandenen Gefäße und Präsenz oder Abwesenheit von Fibrosierungen, Narbenbildungen, Thrombosen oder Phlebolithen unterschiedlich in Erscheinung</li> <li>- kavernöse Hämangiome kommen leicht echoarm, echogleich oder leicht echoreich zur Darstellung</li> <li>- Phlebolithen zeigen sich als punktförmige Areale gesteigerter Echogenität mit oder ohne Schallschatten</li> <li>- rein kapilläre Hämangiome gleichen sonographisch den Hämangiomen der Leber - diffus und homogen echoreich mit normaler bis gesteigerter Schallübertragung</li> </ul>
<b>MRT</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- aufgrund der typischen Befunde nach Kontrastmittelanreicherung gilt die Magnetresonanztomographie als nützliche Bildgebung zur Diagnostik der mammären Hämangiome</li> <li>- T2-Gewichtung: signalreich</li> <li>- T1-Gewichtung ohne Kontrastmittelanreicherung: iso- bis hypointens</li> <li>- nach intravenöser Kontrastmittelgabe: typische periphere Anreicherungen mit persistierenden zentralen Hypointensitäten</li> </ul>
<b>FNAC</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- uneindeutiges Ergebnis</li> </ul>
<b>CB</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nachweis dilatierter blutgefüllter kavernöser oder kapillärer Kanäle aus endothelialen Zellen ohne jegliche Merkmale eines Angiosarkoms</li> </ul>
<b>VAB</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- weitere Möglichkeit zur Diagnostik</li> </ul>

### 3.3.5.6 Therapie

Wird die Diagnose des mammären Hämangioms mittels CB gestellt, ist eine chirurgische Exzision nicht notwendig [178]. Bei Größenzunahme des Hämangioms ist die Exzision jedoch grundsätzlich indiziert, da differentialdiagnostisch das Angiosarkom in Betracht gezogen werden muss und der verlässliche Ausschluss eines malignen Geschehens nur histologisch möglich ist [24].

### 3.3.5.7 Prognose

Hämangiome sind gutartige vaskuläre Tumoren, die selten in der Brust in Erscheinung treten [178]. Mögliche maligne Entartungen konnten in der Literatur nicht gefunden werden. Rezidive auch nach inkompletter Exzision sind nicht beschrieben [158].

### 3.3.5.8 Zusammenfassung

Hämangiome der Brust sind gutartige vaskuläre Tumoren, die gewöhnlich klinisch inapparent bleiben und häufig im Rahmen eines histologischen Zufallsbefundes diagnostiziert werden [72]. Oftmals ist zur Diagnosestellung die Durchführung einer Mammographie aufgrund der möglichen Darstellung der Phlebolithen hilfreich [205].

Sollte eine Darstellung der Phlebolithen in der Mammographie ausbleiben, ist eine Bildgebung mittels Magnetresonanztomographie mit typischen Befunden nach Kontrastmittelanreicherung sinnvoll [204] [205]. Eine histologische Sicherung des Tumors kann mit der CB, der VAB oder der Exzisionsbiopsie erfolgen [72]. Bei Größenzunahme des Hämangioms ist zum Ausschluss eines Angiosarkoms die chirurgische Exzision indiziert [24].

### **3.3.6 Gutartige Nervenscheidentumoren**

#### **3.3.6.1 Einleitung**

Die gutartigen Nervenscheidentumoren entstehen gewöhnlich an peripheren Nerven oder im Weichteilgewebe und finden sich selten in der Brust [158]. Es werden drei verschiedene Tumortypen unterschieden [158].

##### *3.3.6.1.1 Erstbeschreiber*

Die erste präzise Beschreibung des Neurofibroms erfolgte 1882 durch Friedrich Daniel von Recklinghausen [207].

##### *3.3.6.1.2 Pathogenese*

Neurofibrome entstammen den Schwannschen Zellen und sind untrennbar vom assoziierten peripheren Nerv [178]. Sie bestehen aus Schwannschen Zellen, perineuralähnlichen Zellen und Fibroblasten [158]. Treten diese Tumoren in den Mammae auf, liegt zumeist eine Neurofibromatose Typ I vor [178]. Schwannome bestehen aus einem Mix an Schwannschen Zellen, Perineurome setzen sich aus perineuralen Zellen zusammen [158].

##### *3.3.6.1.3 Terminologie*

Gutartige periphere Nervenscheidentumoren werden in folgende Tumortypen gegliedert [158]:

- Neurofibrome
- Schwannome
- Perineurome

### **3.3.6.2 Klinik**

#### **3.3.6.2.1 Manifestationsalter, Größe und Frequenz**

Neurofibrome variieren in der Größe, erreichen jedoch häufig bis zu 1 cm im Durchmesser [207]. Sie treten bevorzugt beim weiblichen Geschlecht zwischen dem 15. und 80. Lebensjahr in Erscheinung [158]. Im Rahmen einer Neurofibromatose Typ I treten die Läsionen größer und häufiger multipel in Erscheinung als die sporadisch entstandenen neurofibromatösen Tumoren [208]. Berichte über Perineurome in der Brust konnten in der aktuellen Literatur bisher nicht gefunden werden.

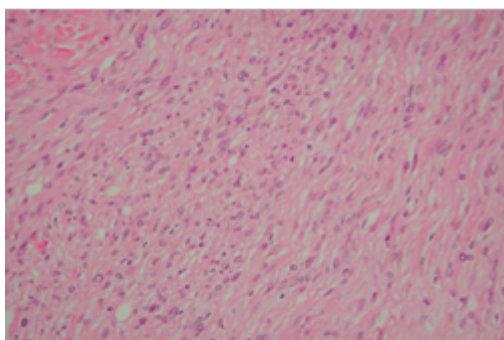
### **3.3.6.3 Morphologie**

#### **3.3.6.3.1 Makroskopie**

Neurofibrome wachsen entlang der peripheren Nerven und weisen daher häufig einen fusiformen Rand auf [178]. Die meisten Neurofibrome sind nicht von einer Kapsel umgeben und zeigen gewöhnlich eine weiß-graue, seltener eine bräunliche Färbung [209].

#### **3.3.6.3.2 Mikroskopie**

Histologisch sind bei den Neurofibromen Spindelzellen mit feinen, oft welligen Zellkernen zu finden [178].



**Abb. 36:** Histologisch finden sich spindelförmige Zellen mit charakteristischen länglichen und welligen Zellkernen [209].

#### **3.3.6.3.3 Immunhistologie**

Aufgrund ihres neuralen Ursprungs exprimieren diese Tumoren S 100 [178].

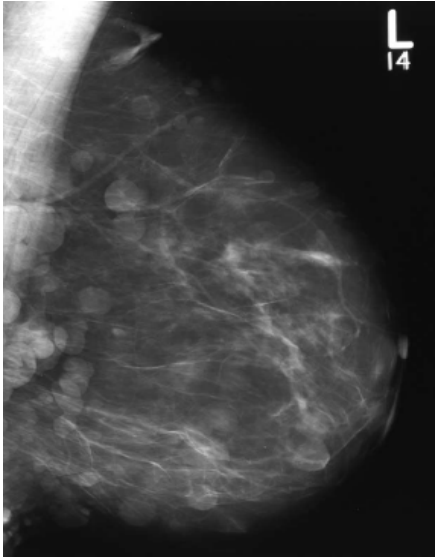
### **3.3.6.4 Noninvasive Diagnostik**

#### **3.3.6.4.1 Palpation**

Neurofibrome wachsen langsam und sind größtenteils schmerzfrei [209].

#### 3.3.6.4.2 Mammographie

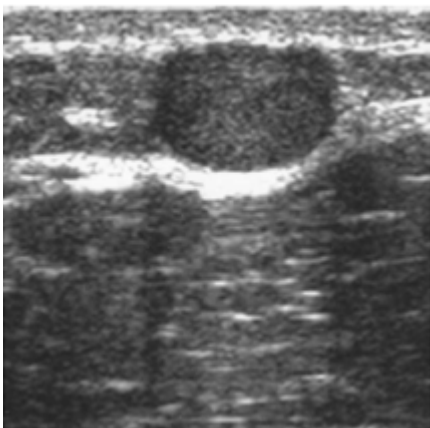
Mammographisch imponieren Neurofibrome als glatt begrenzte, gutartige und häufig multipel auftretende Tumormassen [178]. Einige Bereiche ihrer Kontur können luftdichte, die natürliche Oberfläche reflektierende Erscheinungen aufweisen [178].



**Abb. 37:** Mammographische Darstellung multipler, bilateraler und glatt begrenzter, gutartig erscheinender Strukturen [178].

#### 3.3.6.4.3 Sonographie

Sonographisch fallen Neurofibrome als glatt begrenzte, echoarme Läsionen mit posteriorer Schallverstärkung im Subkutangewebe auf [178].

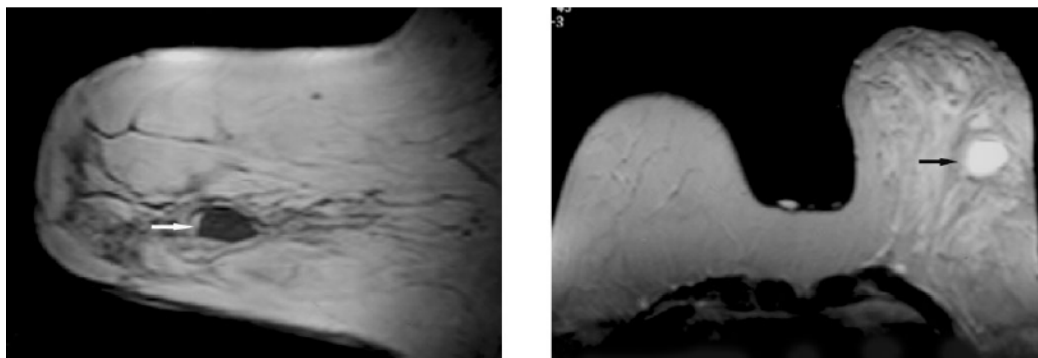


**Abb. 38:** In der Sonographie findet sich eine glatt begrenzte, ovale und echoarme Raumforderung in einer subkutan gelegenen Lokalisation [178].

#### 3.3.6.4.4 MRT

Neurofibrome weisen eine geringe bis mittlere Signalintensität in der T1-Gewichtung und eine heterogene Signalintensität in der T2-Gewichtung auf [210]. Die hyper-

intensiven Regionen in der T2-Gewichtung korrespondieren mit Bereichen zystischer Degeneration oder myxoider Matrix, während die hypointensen Areale Kollagen und fibröses Gewebe präsentieren [210].



**Abb. 39A (links):** In der T1-gewichteten Bildgebung zeigt sich eine ovale, glatt begrenzte Struktur mit niedriger Signalintensität [210].

**Abb. 39B (rechts):** In der T2-gewichteten Darstellung findet sich eine Raumforderung mit hoher Signalintensität [210].

### 3.3.6.5 Minimal-invasive Diagnostik

#### 3.3.6.5.1 FNAC

In der FNAC können Neurofibrome Stromafragmente zeigen, die spindelförmige Zellen enthalten [209]. Die Spindelzellen können unregelmäßige Zellkerne aufweisen, die zum Teil S-100-Protein exprimieren [209].

#### 3.3.6.5.2 CB

In den durch Stanzbiopsie gewonnenen Gewebeproben finden sich Infiltrate spindelförmiger Zellen [209].

#### 3.3.6.5.3 VAB

In der Literatur können keine Angaben zum typischen Erscheinungsbild des mammären Neurofibroms in der vakuumassistierten Stanzbiopsie gefunden werden.

**Tab. 9:** Überblick zu den diagnostischen Maßnahmen beim Neurofibrom

Diagnostik	Merkmale [158] [178] [209] [210]
Klinische Untersuchung	- bevorzugt beim weiblichen Geschlecht - zwischen dem 15. und 80. Lebensjahr - langsames und größtenteils schmerzfreies Wachstum
Mammographie	- glatt begrenzte, gutartige und häufig multipel auftretende Tumormassen
Sonographie	- glatt begrenzte, echoarme Läsionen mit posteriorer Schallverstärkung



Diagnostik	Merkmale [158] [178] [209] [210]
<b>MRT</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- geringe bis mittlere Signalintensität in der T1-Gewichtung</li> <li>- heterogene Signalintensität in der T2-Gewichtung</li> </ul>
<b>FNAC</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Stromafragmente, die spindelförmige Zellen enthalten</li> <li>- Spindelzellen weisen unregelmäßige Zellkerne auf</li> </ul>
<b>Stanzbiopsie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Infiltrate von spindelförmigen Zellen</li> </ul>

### 3.3.6.6 Therapie

Neurofibrome sollten chirurgisch entfernt bzw. aufgrund einer möglichen malignen Entartung engmaschigen Follow-up-Untersuchungen unterzogen werden [158] [209].

### 3.3.6.7 Prognose

Die Inzidenz einer sarkomatösen Entartung liegt bei 5 % bis 15 % [207]. Differentialdiagnostisch sollte bei einem Neurofibrom primär an das Schwannom gedacht werden [209].

### 3.3.6.8 Zusammenfassung

Neurofibrome sind subkutan gelegene, gutartige periphere Nervenscheidentumoren [178]. Sie weisen unterschiedliche Erscheinungsbilder in der Bildgebung in Abhängigkeit ihrer histopathologischen Eigenschaften auf [210]. Mammographisch erscheinen die Tumoren als glatt begrenzte gutartige Neubildungen [178]. Sonographisch zeigen sie sich als glatt begrenztes, echoarmes Gewebe mit dorsaler Schallverstärkung [178]. Die MRT-Untersuchung kann vor einer Biopsie in der Demonstration einer Läsion und Vorhersage einer pathologischen Diagnose hilfreich sein [210]. Eine endgültige Diagnose muss jedoch histologisch gestellt werden [24]. Therapie der Wahl ist die chirurgische Exzision [209].

## 3.3.7 Myofibroblastom

### 3.3.7.1 Einleitung

Myofibroblastome sind gutartige, glatt begrenzte Tumoren der Brust, die aus myofibroblastischen Zellen bestehen und in jeder Altersgruppe vorkommen können [178].

#### 3.3.7.1.1 Erstbeschreiber

Das Myofibroblastom wurde erstmalig 1987 von Wargotz et al. beschrieben [211].

### **3.3.7.1.2 Pathogenese**

In der Literatur wird suggeriert, dass es sich bei den Myofibroblastomen um mesenchymale Tumoren mit diversen Differenzierungswegen oder um modifizierte myogene Stromatumoren handelt [212] [213]. Myofibroblastome weisen in den meisten Fällen Chromosomenabnormalitäten in Form von Chromosomendeletionen der Region 13q14 auf [214].

### **3.3.7.1.3 Terminologie**

In Abhängigkeit der Anteile an Spindelzellen, kollagenem Stroma und zellulärem Pleomorphismus können die Myofibroblastome in verschiedene Subtypen klassifiziert werden [215] [216] [217]:

- klassisch
- kollagen
- epitheloid
- zellulär
- lipomatös
- variierend

## **3.3.7.2 Klinik**

### **3.3.7.2.1 Manifestationsalter, Größe und Frequenz**

Myofibroblastome manifestieren sich zwischen dem 40. und 87. Lebensjahr und erreichen eine Größe zwischen 0,9 bis 10 cm [158] [218] [219]. Frühere Beschreibungen in der Literatur fokussierten das Myofibroblastom auf das männliche Geschlecht [220]. Aktuell zeichnet sich eine Tendenz zu älteren Männern und Frauen in der Menopause ab [221].

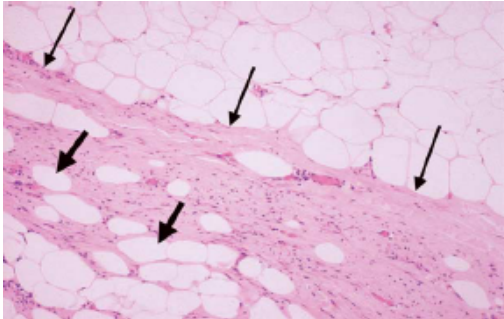
## **3.3.7.3 Morphologie**

### **3.3.7.3.1 Makroskopie**

Makroskopisch erscheinen Myofibroblastome als glatt begrenzte, feste und zähe Masse mit runder oder ovaler Form [222]. Der Tumor weist gewöhnlich eine Pseudokapsel auf [223].

### 3.3.7.3.2 *Mikroskopie*

Histologisch sind Myofibroblastome durch einheitliche spindelförmige Zellen in kleinen, büschelförmigen Gruppen und dazwischenliegenden kurzen Bündeln hyalinisierten Bindegewebes gekennzeichnet [178]. Sie weisen einen unterschiedlich hohen Fettanteil auf [178].



**Abb. 40:** Histologischer Schnitt eines Myofibroblastoms gefärbt mit H&E mit umschriebenen Rändern (dünne Pfeile) [178]. In diesem Beispiel findet sich ein prominenter Fettgewebsanteil (dicke Pfeile) [178].

### 3.3.7.3.3 *Immunhistologie*

Die spindeligen Zellen des Myofibroblastoms exprimieren CD 34 und Desmin, jedoch keine Zytokeratine oder S-100-Protein [178].

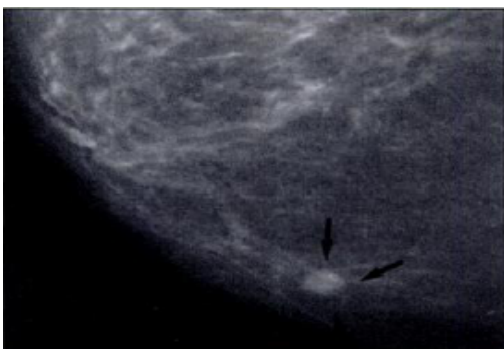
### 3.3.7.4 *Noninvasive Diagnostik*

#### 3.3.7.4.1 *Palpation*

Myofibroblastome können als umschriebene, langsam wachsende und schmerzlose Struktur klinisch auffallen [224].

#### 3.3.7.4.2 *Mammographie*

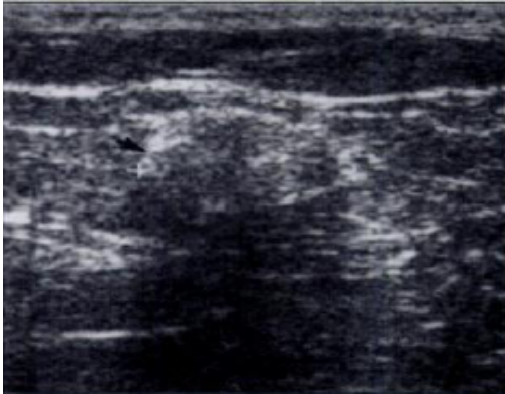
Mammographisch erscheinen die Myofibroblastome glatt begrenzt ohne Kalzifizierungen [220].



**Abb. 41:** 68-jährige Patientin mit einer Brustscreeninguntersuchung [220]. Die Mammographie zeigt eine umschriebene Verdichtung (Pfeile) im inneren unteren Quadranten der rechten Brust [220].

#### 3.3.7.4.3 Sonographie

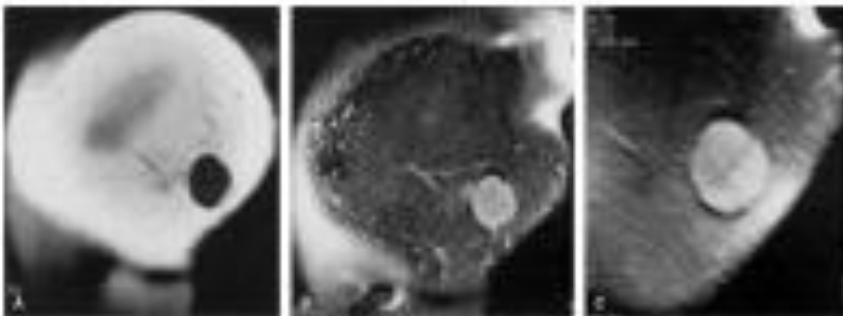
In der Sonographie können die Myofibroblastome als heterogen echoreiche Struktur mit betontem dorsalen Schallschatten zur Darstellung kommen [178]. Eine einheitliche Erklärung für die Ursache der Schallabschwächung konnte bisher nicht gefunden werden [178]. Als Möglichkeiten werden jedoch der hohe Fettanteil bzw. die zahlreichen Gewebeübergänge diskutiert [178].



**Abb. 42:** Im Ultraschall der rechten Brust derselben Patientin zeigt sich eine solide, umschriebene Struktur (Pfeil), die das Ultraschallsignal abschwächt [220].

#### 3.3.7.4.4 MRT

In der MRT zeigen sich Myofibroblastome als glatt begrenzter, nodulärer Tumor mit homogenem Enhancement und internen Septierungen [225].



**Abb. 43A (links):** In der T1-gewichteten MR-Darstellung zeigt sich eine fokale Masse mit niedriger Signalintensität und glatten Rändern [225].

**Abb. 43B (mitte):** In der fettunterdrückten Fast-Spin-Echo-Sequenz in der T2-Gewichtung kommt eine fokale Struktur mit hoher Signalintensität zur Darstellung [225].

**Abb. 43C (rechts):** In der fettunterdrückten T1-gewichteten Bildsequenz nach Kontrastmittelgabe finden sich eine homogen anreichernde Struktur und lineare Bereiche mit niedriger Signalintensität, vereinbar mit inneren Septierungen [225].

### 3.3.7.5 *Minimal-invasive Diagnostik*

#### 3.3.7.5.1 *FNAC*

Die Aspiate bestehen gewöhnlich aus willkürlich angeordneten, einzelnen oder gruppenartigen, oval- bis spindelförmigen Zellen, die gelegentlich nuklearen Polymorphismus aufweisen [226].

#### 3.3.7.5.2 *CB*

In der CB zeigen Myofibroblastome schlanke Spindelzellen [227]. Die Zellen sind in Cluster oder Bündeln angeordnet [227]. Die Zellnester werden durch dichtes Kollagen unterteilt [227]. Die epitheloide Variante des mammären Myofibroblastoms kann in der CB einem lobulären Karzinom ähneln [228].

#### 3.3.7.5.3 *VAB*

In der aktuellen Literatur werden keine typischen Merkmale des Myofibroblastoms in der vakuumassistierten Stanzbiopsie gefunden.

**Tab. 10:** Überblick zu den diagnostischen Maßnahmen beim Myofibroblastom

<b>Diagnostik</b>	<b>Merkmale</b> [178] [220] [224] [225] [226] [227]
<b>Klinische Untersuchung</b>	- umschriebene, langsam wachsende und schmerzlose Struktur
<b>Mammographie</b>	- glatt begrenzt ohne Kalzifizierungen
<b>Sonographie</b>	- heterogen echoreiche Struktur mit betontem dorsalen Schallschatten
<b>MRT</b>	- glatt begrenzter nodulärer Tumor mit homogenem Enhancement und internen Septierungen
<b>FNAC</b>	- willkürlich angeordnete, einzelne oder gruppenartige, oval- bis spindelförmige Zellen, die gelegentlich nuklearen Polymorphismus aufweisen
<b>CB</b>	- schlanke Spindelzellen - in Cluster oder Bündeln angeordnet - Zellnester durch dichtes Kollagen unterteilt

### 3.3.7.6 *Therapie*

Myofibroblastome können durch einfache lokale Exzision entfernt werden [221]. Bei einer Exzision im Gesunden treten Rezidive gewöhnlich nicht auf [221].

### **3.3.7.7 Prognose**

Myofibroblastome sind gutartige Tumoren mit einer günstigen Prognose [223]. Maligne Entartungen wurden bisher nicht beschrieben [221]. Um unnötige kostspielige Prozeduren zu vermeiden, sollten diese Tumoren in der Brustchirurgie als anerkannte klinische Entität in der Differentialdiagnose mitbedacht werden [223].

### **3.3.7.8 Zusammenfassung**

Myofibroblastome sind gutartige Tumoren der Brust, die aus myofibroblastischen Zellen bestehen [178]. Sonographisch imponieren die Myofibroblastome als heterogen echoreiche Struktur mit betontem dorsalen Schallschatten [178]. In der Mammographie zeigen sich Myofibroblastome glatt begrenzt ohne Kalzifizierungen [220]. In der MRT können Myofibroblastome ein homogenes Enhancement und interne Septen aufweisen [225]. In der FNAC kann sich der Verdacht eines Myofibroblastoms ergeben [229]. Es finden sich dann willkürlich angeordnete, einzelne oder gruppenartige, oval- bis spindelförmige Zellen, die gelegentlich nukleare Polymorphismen aufweisen [226]. Auch die sonographisch gestützte CB kann die Wahrscheinlichkeit einer korrekten präoperativen Diagnose erhöhen [220]. Dennoch kann sich die Diagnosestellung als schwierig erweisen, insbesondere bei ungewöhnlichen morphologischen Varianten [222]. Myofibroblastome zeigen eine günstige Prognose [223]. Sie sollten durch einfache lokale Exzision entfernt werden [221]. Rezidive treten bei einer Exzision im Gesunden gewöhnlich nicht auf [221].

## **3.3.8 Hibernom**

### **3.3.8.1 Einleitung**

Bei den Hibernomen handelt es sich um ungewöhnliche Weichteiltumoren, die aus braunem Fettgewebe bestehen [230]. In der aktuellen Literatur sind bisher nur fünf Fälle von mammären Hibernomen beschrieben [231].

#### *3.3.8.1.1 Erstbeschreiber*

Das erste Hibernom wurde 1906 von Merkel beschrieben [232].

#### *3.3.8.1.2 Pathogenese*

Als Ursprung der Hibernome wird eine Entstehung aus Überresten fetalen braunen Fettgewebes diskutiert [233].

Alternativ ist eine de-novo gemischte Proliferation mit einer Differenzierung zu braunem Fettgewebe in den mesenchymalen Anteilen möglich [233].

### **3.3.8.1.3 Terminologie**

Hibernome können in vier morphologische Varianten untergliedert werden [234]:

- typisch
- myxoid
- spindelzellförmig
- lipom-ähnlich

### **3.3.8.2 Klinik**

#### **3.3.8.2.1 Manifestationsalter, Größe und Frequenz**

Im Allgemeinen treten Hibernome gewöhnlich zwischen dem 20. und 50. Lebensjahr auf und erscheinen an unterschiedlichen Körperstellen, überwiegend jedoch am Oberschenkel [234]. In der Brust treten diese Tumoren sehr selten auf [231]. In einer größeren Studie von Furlong et al. erreichten die Hibernome eine Größe zwischen 1 bis 24 cm mit einer durchschnittlichen Ausdehnung von 9,3 cm [234].

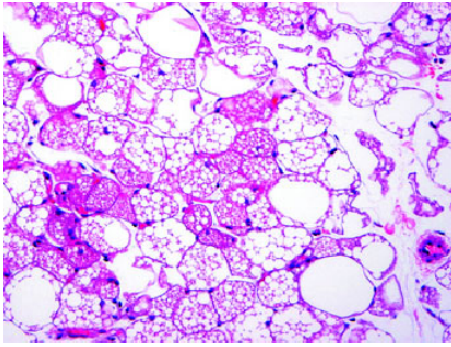
### **3.3.8.3 Morphologie**

#### **3.3.8.3.1 Makroskopie**

Hibernome weisen makroskopisch eine glatt begrenzte, läppchenförmige und gelegentlich teilweise verkapselte Struktur auf [235]. Die Schnittfläche zeigt eine gelblich-braune Färbung mit einer gummihaften Textur [235].

#### **3.3.8.3.2 Mikroskopie**

Histologisch enthalten die meisten Hibernome zahlreiche, mit multiplen Vakuolen ausgestattete, braune Fettzellen sowie granuläres Zytoplasma und einen kleinen, zentralen Zellkern [236]. Die „typischen“ Hibernome enthalten eosinophile Zellen, farblose Zellen und gemischte Zelltypen [234]. Die myxoide Variante enthält freie basophile Matrix [234]. Spindelzellhibernome enthalten Merkmale vom Spindelzell-Lipom und Hibernom [234]. Die lipomähnliche Variante enthält vereinzelte braune Fettzellen inmitten von gewöhnlichem Fettgewebe [236].



**Abb. 44:** 39-jährige Frau mit einem Hibernom [235].  
Mikroskopisch finden sich Fettzellen mit multiplen Vakuolen und eosinophilem Zytoplasma sowie zahlreiche interzelluläre Kapillaren [235].

### 3.3.8.3.3 Immunhistologie

Braune Fettzellen zeigen unterschiedlich starke positive Reaktionen mit Antikörpern gegen S-100-Protein [236].

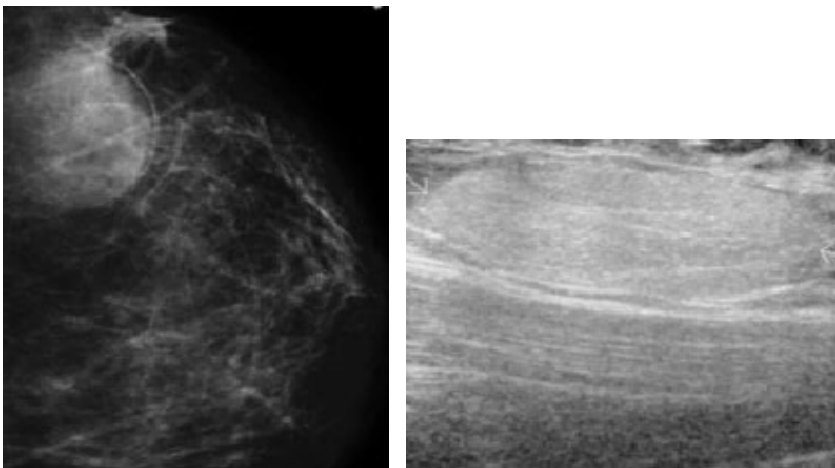
### 3.3.8.4 Noninvasive Diagnostik

#### 3.3.8.4.1 Palpation

Hibernome präsentieren sich als asymptomatische, langsam wachsende und große, subkutan gelegene Tumoren [230].

#### 3.3.8.4.2 Mammographie

In der Mammographie können mammäre Hibernome als runde, teilweise umschriebene und teilweise unscharf begrenzte, nicht-kalzifizierende Raumforderung erscheinen [235].



**Abb. 45 (links):** Das rechtsseitige Mammogramm der 39-jährigen Patientin (siehe Abb. 44) zeigt eine runde, zum Teil umschriebene und teilweise undeutliche, nicht kalzifizierende Struktur im postero-lateralen Bereich der Brust [235].

**Abb. 46 (rechts):** In dem zugehörigen Sonogramm der rechten Brust findet sich eine glatt begrenzte, ovale, echoreiche und septierte Struktur [235].

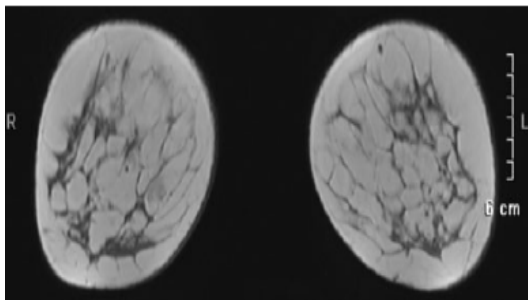


#### 3.3.8.4.3 Sonographie

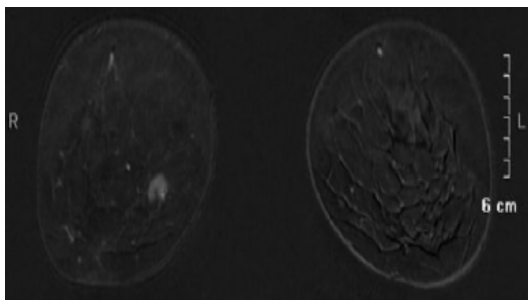
In der sonographischen Untersuchung werden mammäre Hibernome als glatt begrenzte Raumforderung beschrieben [230].

#### 3.3.8.4.4 MRT

Mammäre Hibernome können sowohl in der T1- als auch in der T2-gewichteten Darstellung eine zu dem subkutanen Fettgewebe ähnliche Signalintensität zeigen [230]. Sie weisen, bedingt durch ihre Hypervaskularisierung, Kontrastmittelenhancement auf [230].



**Abb. 47A:** In der MRT-Untersuchung findet sich in der rechten Brust in der T1-gewichteten Bildgebung eine unscharfe Struktur mit ähnlicher Signalintensität wie das subkutane Fettgewebe [230].



**Abb. 47B:** Nach intravenöser Gadolinium-Applikation tritt eine Struktur mit Auswaschphänomen in Erscheinung [230].

#### 3.3.8.4.5 $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT

Hibernome sind im  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT metabolisch aktiv und zeigen ein Uptake ähnlich der Liposarkome [230]. Da der  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT-Befund eines Hibernoms nicht von malignen Befunden zu unterscheiden ist, führt diese Untersuchung häufig zu falsch-positiven Ergebnissen [230].

### 3.3.8.5 *Minimal-invasive Diagnostik*

#### 3.3.8.5.1 FNAC

Typische Befunde von Hibernomen in der FNAC werden in der aktuellen Literatur nicht gefunden.

### 3.3.8.5.2 CB

Die stanzbiotisch gewonnenen Gewebeproben können mit vielen Vakuolen und mit kleinen, zentralen Zellkernen versehene Fettzellen zeigen [230]. Atypien werden nicht beobachtet [230].

### 3.3.8.5.3 VAB

Es finden sich keine Angaben über Befunde der Hibernome in der VAB.

**Tab. 11:** Überblick zu den diagnostischen Maßnahmen beim Hibernom

<b>Diagnostik</b>	<b>Merkmale</b> [230] [234] [235]
<b>Klinische Untersuchung</b>	- asymptomatisch, langsam wachsend und subkutan gelegen - Größe 1-24 cm mit einer durchschnittlichen Ausdehnung von 9,3 cm
<b>Mammographie</b>	- runde, teilweise umschriebene und teilweise unscharf begrenzte, nicht-kalzifizierende Raumforderung
<b>Sonographie</b>	- glatt begrenzte Raumforderung
<b>MRT</b>	- zum subkutanen Fettgewebe ähnliche Signalintensität in der T1- und T2-gewichteten Bildgebung - Kontrastmittelenhancement bedingt durch Hypervaskularisierung
<b><sup>18</sup>F-FDG PET/CT</b>	- Uptake ähnlich der Liposarkome - häufig falsch-positive Ergebnisse
<b>CB</b>	- mit vielen Vakuolen und kleinen zentralen Zellkernen versehene Fettzellen - keine Atypien

### 3.3.8.6 Therapie

Hibernome werden gewöhnlich mit Exzision behandelt und zeigen erwartungsgemäß keine Rezidivneigung [234] [235].

### 3.3.8.7 Prognose

Alle morphologischen Varianten des Hibernoms haben eine gute Prognose [236]. Das Auftreten von Metastasen wurde bisher nicht beobachtet [234].

### 3.3.8.8 Zusammenfassung

Als Hibernome werden aus braunem Fettgewebe bestehende Tumoren bezeichnet, die sehr selten in der Brust in Erscheinung treten [230]. Verschiedene morphologische Varianten werden unterschieden [234]. Obwohl Hibernome der Brust selten vorkommen, sollten sie in die Differentialdiagnose fettgewebiger mammärer Läsionen einbezogen werden [230]. In diesem Fall ist aufgrund der schwierigen Unter-

scheidung zu hypervaskularisierten malignen oder gutartigen Weichteiltumoren in der Bildgebung die Durchführung einer diagnostischen Biopsie zu empfehlen [230]. Die Behandlung der Hibernome besteht in einer kompletten Exzision [234] [235]. Rezidive oder Metastasen wurden bisher nicht beobachtet [234].

### **3.3.9 Solitärer fibröser Tumor (SFT)**

#### **3.3.9.1 Einleitung**

In diese Gruppe werden mesenchymale Tumoren eingeordnet, die charakteristische „hämangioperizytomähnliche“ vaskuläre Eigenschaften aufweisen [237]. Die solitären fibrösen Tumoren beinhalten benigne und maligne Formen [238].

##### *3.3.9.1.1 Erstbeschreiber*

Läsionen mit perizytärer Differenzierung wurden erstmalig 1942 von Stout und Murray beschrieben [239].

##### *3.3.9.1.2 Pathogenese*

Solitäre fibröse Tumoren sind mesenchymalen Ursprungs und werden in pleurale und extrapleurale Formen unterteilt [240].

##### *3.3.9.1.3 Terminologie*

In der Vergangenheit wurden die meisten extrapleurale SFTs als „Hämangioperizytom“ bezeichnet [237]. Da die histopathologischen Eigenschaften der früher als „Hämangioperizytom“ bezeichneten Neoplasien bei einer Vielzahl von Weichteiltumoren zu finden sind, könnte eine Betrachtung als eigenständige Entität als obsolet gewertet werden [237].

#### **3.3.9.2 Klinik**

##### *3.3.9.2.1 Manifestationsalter, Größe und Frequenz*

Nicht-pleurale solitäre fibröse Tumoren können an allen Körperstellen in Erscheinung treten [237]. Sie werden überwiegend bei Erwachsenen mittleren Alters (im Durchschnitt 50 Jahre) beider Geschlechter beobachtet [237]. In der weiblichen Brust finden sich solitäre fibröse Tumoren (von den Autoren im Quelltext noch mit der ursprünglichen Bezeichnung „Hämangioperizytom“ benannt) sehr selten [158].

### **3.3.9.3 Morphologie**

#### **3.3.9.3.1 Makroskopie**

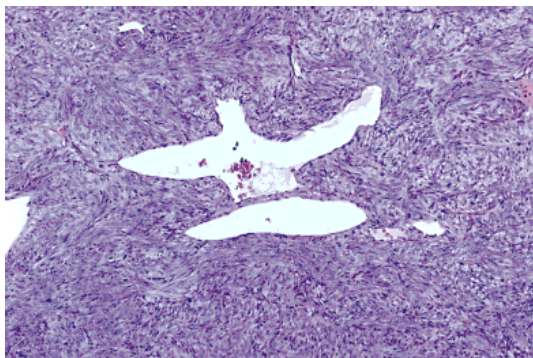
Die Tumoren erscheinen rund bis oval, glatt begrenzt und erreichen eine Größe von 1 cm bis 19 cm [241] [242] [243] [244]. Sie besitzen eine feste Konsistenz mit gelblicher bis grau-weißer Schnittfläche [158].

#### **3.3.9.3.2 Mikroskopie**

Histologische Eigenschaften des Tumors beinhalten plumpe, ovale oder spindelförmige Zellen, die sich um dünnwandige, unregelmäßig verzweigende vaskuläre Kanäle anordnen [158]. Dabei erscheinen einige Gefäße wie ein „Hirschgeweih“ [158]. Diese „hämangioperizytomartigen“ Gefäße trennen beim solitären fibrösen Tumor alternierende hypozelluläre und hyperzelluläre Bereiche [237].

#### **3.3.9.3.3 Immunhistologie**

Die Zellen der solitären fibrösen Tumoren reagieren stark auf Antikörper gegen Vimentin und CD34 [245] [246]. Dagegen zeigen sie keine Reaktion mit Antikörpern gegen Desmin und Keratin [245].



**Abb. 48:** Im histologischen Schnitt des SFT kommen uniforme neoplastische Zellen zur Darstellung, die sich um verzweigte, dünnwandige vaskuläre Räume anordnen [247]. Die Formation erscheint wie ein „Hirschgeweih“ [247].

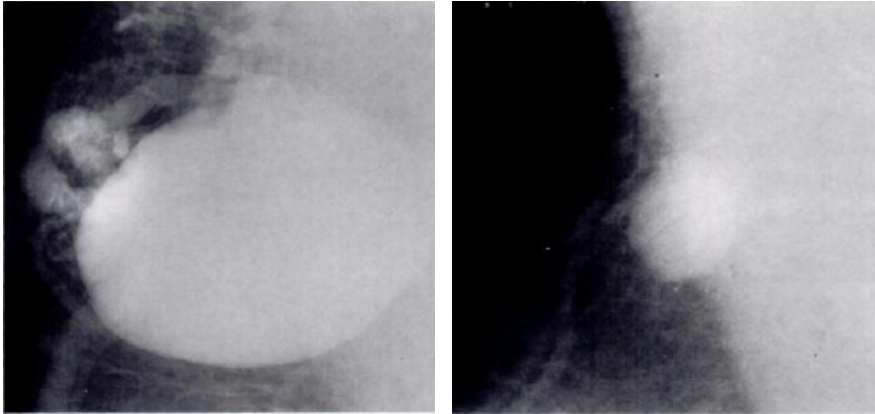
### **3.3.9.4 Noninvasive Diagnostik**

#### **3.3.9.4.1 Palpation**

In der klinischen Untersuchung können solitäre fibröse Tumoren als glatt begrenzte, langsam wachsende und schmerzlose Struktur auffallen [237].

#### 3.3.9.4.2 Mammographie

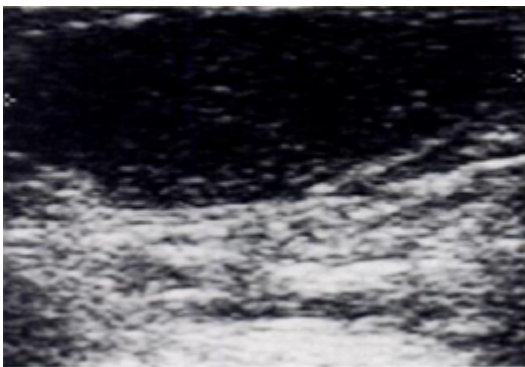
In der Mammographie erscheinen die SFTs als runde bis ovale, glatt begrenzte und röntgenopake Weichteiltumoren [245] [248] [249]. Mikrokalzifikationen werden nicht beschrieben [250].



**Abb. 49A (links) und Abb. 49B (rechts):** In der initial (links) und nach sieben Jahren (rechts) durchgeführten Mammographie kommen eine langsam wachsende, glatt begrenzte, radiopake Struktur im äußeren oberen Quadranten der rechten Brust sowie den Tumor umgebende, größenprogre-diente Venen zur Darstellung [250].

#### 3.3.9.4.3 Sonographie

In der Sonographie können sich SFTs als runde, glatt begrenzte und solide Raumforderung mit dorsaler Schallverstärkung präsentieren [250].



**Abb. 50:** Im Ultraschall nach sieben Jahren (der in den Abb. 49A und 49B mammographisch dargestellten Struktur) zeigt sich eine glatt begrenzte, runde, echo-arme Raumforderung mit homogener Verteilung der inneren Echos und dorsaler Schallverstärkung [250].

#### 3.3.9.4.4 MRT

Ein häufiges und einheitliches Merkmal der SFTs in der MRT sind die fokalen hypointensen Signale in der T1- und T2-gewichteten Darstellung [251]. Zudem zeigen die Tumoren ein ausgeprägtes Kontrastmittelenhancement, bedingt durch die stark vas-

kularisierten Bereiche [251]. Durch diese Kombination kann der SFT wie ein „Schokoladenkeks“ erscheinen [251].

### 3.3.9.5 *Minimal-invasive Diagnostik*

#### 3.3.9.5.1 *FNAC*

Die in der FNAC gewonnenen Gewebeproben sind zellreich und weisen perivaskuläre Zellproliferationen auf [247]. Der Einsatz der FNAC zur Diagnose von Weichteiltumoren stellt sich weiterhin als unsicher dar [252] [253]. Die neoplastischen Zellen bilden ein Aggregat um die sich häufig verzweigenden und dilatierten Kapillaren [247]. In den Zellaggregaten und perivaskulären Bereichen können häufig metachromatische Basalmembranen beobachtet werden [247]. Mit der FNAC können nicht-mesenchymale Läsionen ausgeschlossen und bei histologisch festgestellten SFTs Rezidive oder Metastasierungen bestätigt werden [247].

#### 3.3.9.5.2 *CB*

Zur Diagnosestellung der solitären fibrösen Tumoren wird aufgrund des geringen Blutungsrisikos die Durchführung einer CB empfohlen [254].

#### 3.3.9.5.3 *VAB*

In der aktuellen Literatur konnten keine Angaben zur VAB gefunden werden.

**Tab. 12:** Überblick zu den diagnostischen Maßnahmen beim SFT

<b>Diagnostik</b>	<b>Merkmale</b> [237] [245] [247] [248] [249] [250] [252] [253] [254]
<b>Klinische Untersuchung</b>	- glatt begrenzte, langsam wachsende und schmerzlose Struktur
<b>Mammographie</b>	- rund bis oval, glatt begrenzt und röntgenopak
<b>Sonographie</b>	- runde, glatt begrenzte und solide Raumforderung mit dorsaler Schallverstärkung
<b>MRT</b>	- fokale hypointense Signale in der T1- und T2-gewichteten Darstellung - ausgeprägtes Kontrastmittelenhancement - mögliche Erscheinung wie ein „Schokoladenkeks“
<b>FNAC</b>	- zellreich, weisen perivaskuläre Proliferationen auf - neoplastische Zellen bilden ein Aggregat um die sich häufig verzweigenden und dilatierten Kapillaren - Einsatz der FNAC zur Diagnose von Weichteiltumoren ist weiterhin unsicher
<b>CB</b>	- zur Diagnosestellung der solitären fibrösen Tumoren aufgrund des geringen Blutungsrisikos empfohlen

### **3.3.9.6 Therapie**

Als Therapie der Wahl für histologisch gutartige solitäre fibröse Tumoren gilt die weite lokale Exzision [250]. Bei Malignität oder sehr großen Tumoren kann eine Mastektomie erforderlich werden [241] [245] [255].

Unter bestimmten Umständen wird der Einsatz einer Radiotherapie empfohlen, z. B. bei mehr als 2 cm Tumordurchmesser, nach inkompletter Tumorresektion oder zur präoperativen Tumorreduktion [256]. Dabei handelt es sich jedoch um keine evidenzbasierten Empfehlungen [257]. Obwohl Rezurrenz und Metastasen bei mammären SFTs ungewöhnlich sind, wird ein lebenslanges Follow-up als erforderlich angesehen [257].

### **3.3.9.7 Prognose**

Die Inzidenz für Metastasen bei solitären fibrösen Tumoren liegt zwischen 11,7 % und 53,6 % [239] [252] [258]. Als Zeichen für Malignität werden eine gesteigerte Mitoserate, zellreiche und größere Tumoren sowie zelluläre Atypien mit nekrotischen Bereichen gewertet [250].

### **3.3.9.8 Zusammenfassung**

SFTs sind mesenchymale Tumoren, die charakteristische „hämangioperizytom-ähnliche“ vaskuläre Eigenschaften aufweisen [237]. Sowohl mammographisch als auch sonographisch erscheinen diese Tumore als runde, glatt begrenzte und solide Struktur [250] [245] [248] [249]. Mit der Feinnadelaspirationszytologie können nicht-mesenchymale Läsionen ausgeschlossen und bei bereits histologisch nachgewiesenen SFTs Rezidive oder Metastasierungen bestätigt werden [247]. Der Einsatz der FNAC zur Diagnose von Weichteiltumoren ist weiterhin unsicher [252] [253]. Die CB wird aufgrund des geringen Blutungsrisikos dagegen zur Diagnostik eines solitären fibrösen Tumors empfohlen [254].

Als Therapie der Wahl bei gutartigen SFTs gilt die weite lokale Exzision [250]. Bei histologisch malignen SFTs oder bei großem Tumordurchmesser kann eine Mastektomie erforderlich werden [241] [245] [255]. In 11,7 % bis 53,6 % der Fälle treten bei den SFTs Metastasen auf [239] [252] [258]. Unter bestimmten Umständen wird der Einsatz einer Radiotherapie empfohlen [256]. Diese Empfehlungen sind jedoch nicht evidenzbasiert [257].

Obwohl Rezidiv und Metastasen bei mammären SFTs ungewöhnlich sind, wird ein lebenslanges Follow-up als erforderlich angesehen [257].

### **3.4 Myoepitheliale Tumoren**

#### **3.4.1 Adenomyoepitheliome**

##### **3.4.1.1 Einleitung**

Adenomyoepitheliome der Brust sind seltene Neoplasien, die aus einer biphasischen Proliferation aus epithelialen und myoepithelialen Zellen bestehen [259] [260].

##### *3.4.1.1.1 Erstbeschreiber*

Das Adenomyoepitheliom wurde erstmals 1970 von Hamperl beschrieben [259].

##### *3.4.1.1.2 Pathogenese*

Adenomyoepitheliale Tumoren entstehen aus Progenitorzellen, die sich sowohl in lumenales Epithel als auch in basales Myoepithel differenzieren können [261].

##### *3.4.1.1.3 Terminologie*

Adenomyoepitheliome werden entsprechend ihrer Wachstumseigenschaften und Zellmorphologie unterteilt in [262]:

- den Spindelzelltyp
- den tubulären Typ
- den lobulären Typ

Als Varianten des Adenomyoepithelioms gelten [14]:

1. das intraduktale Adenomyoepitheliom:

bildet sich in kleinen Milchgängen und füllt diese aus bzw. entsteht durch Umbauprozesse aus intraduktalen Papillomen

2. das myoepitheliale Klarzellen-Adenom:

zeichnet sich durch überwiegend vorhandene, transparente Myoepithelzellen und ein völlig oder weitgehend fehlendes, lumenales Zellkompartiment aus



### **3.4.1.2 Klinik**

#### **3.4.1.2.1 Manifestationsalter, Größe und Frequenz**

Adenomyoepitheliome treten zwischen dem 27. und 80. Lebensjahr auf und erreichen eine mittlere Größe von 0,5 bis über 5 cm [263].

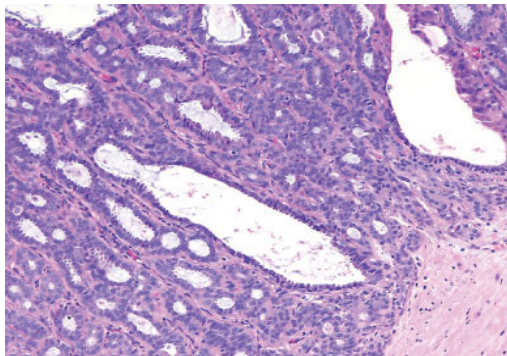
### **3.4.1.3 Morphologie**

#### **3.4.1.3.1 Makroskopie**

Adenomyoepitheliome werden als umschriebene noduläre, grau-gelbe Neoplasien mit fester Konsistenz und bindegewebiger Septierung beschrieben [14]. Gelegentlich kommen kleine Zysten vor [14].

#### **3.4.1.3.2 Mikroskopie**

Histologisch bestehen die meisten Adenomyoepitheliome aus zusammengesetzten Knoten und zeigen eine ausgeglichene Proliferation tubulärer Drüsenelemente mit dazwischenliegenden Inseln oder Gruppen polygonaler myoepithelialer Zellen [260].



**Abb. 51:** Die histologische Erscheinung des Adenomyoepithelioms zeigt eine Proliferation der myoepithelialen und epithelialen Schicht (H&E, x 100) [264].

#### **3.4.1.3.3 Immunhistologie**

Das Zytoplasma der epithelialen Zellen von Adenomyoepitheliomen zeigt starke Reaktionen mit Antikörpern gegen Zytokeratine [263]. Die Zelloberfläche reagiert gegen EMA und CEA [263]. Das myoepitheliale Gewebe dagegen weist keine Reaktionen mit Antikörpern gegen EMA und CEA auf [263]. S-100-Reaktionen fallen unterschiedlich intensiv aus [263].

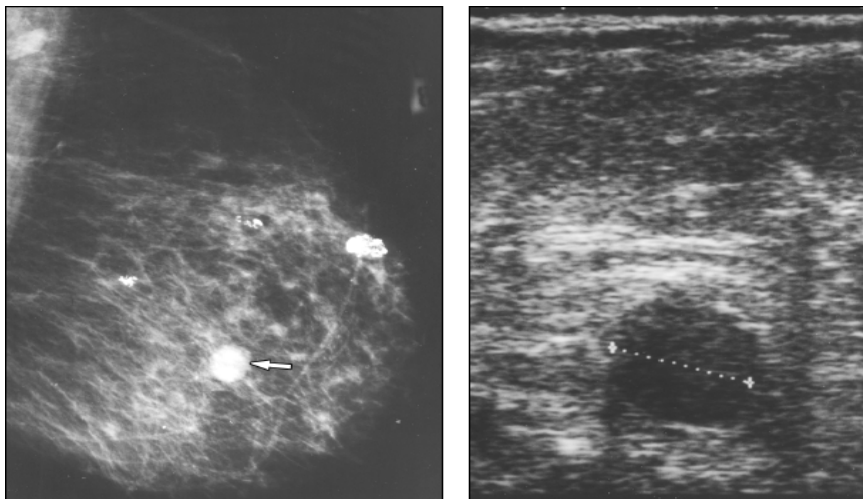
### **3.4.1.4 Noninvasive Diagnostik**

#### **3.4.1.4.1 Palpation**

Klinisch erscheinen Adenomyoepitheliome als palpable, schmerzlose und zentral lokalisierte Struktur [262].

#### **3.4.1.4.2 Mammographie**

Nichtpalpable Adenomyoepitheliome mit einem Durchmesser von 1 bis 2 cm können in der Mammographie als glatt begrenzte Läsionen imponieren [263].



**Abb. 52 (links):** In der Mammographie findet sich eine umschriebene Struktur im inferioren Bereich der linken Brust (Pfeil) [265]. Gutartige Kalzifikationen sind zudem sichtbar [265].

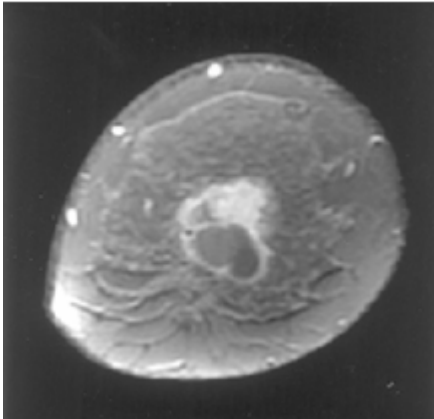
**Abb. 53 (rechts):** In der Sonographie bestätigt sich der rundliche und umschriebene Knoten im Brustparenchym [265].

#### **3.4.1.4.3 Sonographie**

Sonographisch können Adenomyoepitheliome als umschriebene und solide Knoten ohne Veränderungen des umgebenden Brustparenchyms imponieren [265].

#### **3.4.1.4.4 MRT/CT**

In der MRT/CT-Bildgebung können sich Adenomyoepitheliome als solide Strukturen mit heterogenem Enhancement und unscharfer Begrenzung zeigen [261].



**Abb. 54:** In der Gadolinium-angereicherten T1-gewichteten Bildgebung findet sich ein heterogen signalintensiver Tumor innerhalb einer Zyste [261].

### **3.4.1.5 Minimal-invasive Diagnostik**

#### **3.4.1.5.1 FNAC**

Die histologischen Eigenschaften eines Adenomyoepithelioms in der FNAC sind aufgrund der variierenden Histomorphologie der Läsionen schwierig zu definieren [264]. Befunde beinhalten häufig einen mittleren bis hohen Zellanteil, biphasische Zellpopulationen (zum Teil in tubulärer Anordnung) und Fragmente von fibromyxoidem Stroma [264]. Die myoepithelialen Zellen können in ihrer Morphologie variieren [264]. Sie weisen intranukleäre zytoplasmatische Einschlüsse und zytoplasmatische Vakuolen auf [264].

#### **3.4.1.5.2 CB**

Aufgrund ihrer kompakten drüsigen Struktur können Adenomyoepitheliome in der CB fälschlicherweise als invasives Karzinom gewertet werden [263]. Regelmäßig angeordnete hyperchromatische Drüsen, charakteristisches klarzelliges oder spindelzelliges Myoepithelium und runde oder ovale Konturen einzelner Drüsen weisen auf ein Adenomyoepitheliom hin [227].

#### **3.4.1.5.3 VAB**

Die durch VAB gewonnenen Gewebeproben eines Adenomyoepithelioms können mikroskopisch eine dichte fibröse Kapsel und einzelne noduläre Nester, ggf. mit Kalzifizierungen, zeigen [263]. Bei kleinen Tumoren wird der Einsatz der VAB vor der CB befürwortet, da die kleinere, bei der CB gewonnene Gewebeprobe zu Entnahmefehlern oder Fehldiagnosen führen kann [263].

**Tab. 13:** Überblick zu den diagnostischen Maßnahmen beim Adenomyoepitheliom

<b>Diagnostik</b>	<b>Merkmale</b> [227] [261] [262] [263] [264] [265]
<b>Klinische Untersuchung</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Auftreten zwischen dem 27. und 80. Lebensjahr</li> <li>- mittlere Größe von 0,5 bis über 5 cm</li> <li>- palpable, schmerzlose und zentral lokalisierte Struktur</li> </ul>
<b>Mammographie</b>	- mammographisch Darstellung als glatt begrenzte Läsionen
<b>Sonographie</b>	- umschriebener und solider Knoten ohne Veränderungen des umgebenden Brustparenchyms
<b>MRT</b>	- solide Strukturen mit heterogenem Enhancement und unscharfer Begrenzung
<b>FNAC</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- mittlerer bis hoher Zellanteil</li> <li>- biphasische Zellpopulationen (zum Teil in tubulärer Anordnung)</li> <li>- Fragmente von fibromyxoidem Stroma</li> </ul>
<b>CB</b>	- regelmäßig angeordnete hyperchromatische Drüsen, charakteristisches klarzelliges oder spindelzelliges Myoepithelium, runde oder ovale Konturen einzelner Drüsen
<b>VAB</b>	- dichte fibröse Kapsel, einzelne noduläre Nester

#### **3.4.1.6 Therapie**

Nach Diagnosestellung eines Adenomyoepithelioms empfiehlt sich die komplette Exzision im Gesunden [265]. Rezidive sind selten und treten gewöhnlich erst nach mehr als zwei Jahren nach initialer Exzision auf, was möglicherweise auf eine inkomplette Entfernung des Ersttumors zurückzuführen ist [263].

#### **3.4.1.7 Prognose**

Adenomyoepitheliome mit entarteten Bereichen, infiltrativem Wachstum oder erhöhter Mitoserate neigen zu Rezidiven oder Metastasen [266]. Es können sowohl die epitheliale oder myoepitheliale Komponente unabhängig voneinander als auch beide Anteile zusammen maligne entarten [266] [267].

#### **3.4.1.8 Zusammenfassung**

Adenomyoepitheliome sind seltene gutartige Tumoren der Brust, die aus epithelialen und myoepithelialen Zellen bestehen [263]. In der Diagnostik des Adenomyoepithelioms ist der VAB gegenüber der CB der Vorzug zu geben [263]. Die immunhistochemische Untersuchung kann bei der Diagnosestellung hilfreich sein [263]. Da Adenomyoepitheliome zur Ausbildung von Metastasen führen können, sollte die Therapie auf einer kompletten Exzision beruhen [263].

## **3.5 Benigne epitheliale Tumoren**

### **3.5.1 Adenome**

#### **3.5.1.1 Einleitung**

Adenome sind seltene, zumeist solitäre gutartige Tumoren der Mamma, die mit 1 % unter den benignen Erkrankungen frequentieren [14].

##### *3.5.1.1.1 Erstbeschreiber*

Die tubulären Adenome wurden in der Literatur erstmalig 1968 von Persaud et al. erwähnt [268]. Reine Adenome mit apokriner Differenzierung wurden von Hertel et al. 1976 beschrieben [269]. Das pleomorphe Adenom wurde erstmals 1906 von Lecene erwähnt [270]. Duktale Adenome der Brust wurden als gutartige adenomatöse Läsion 1984 von Azzopardi und Salm beschrieben [271].

##### *3.5.1.1.2 Pathogenese*

Bei den Adenomen handelt es sich um benigne Neubildungen [24]. Die Ätiologie der laktierenden Adenome ist weiterhin ungeklärt [272]. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass es sich um tubuläre Adenome mit laktierenden Veränderungen handelt [272].

##### *3.5.1.1.3 Terminologie*

Adenome werden unterteilt in [273]:

- tubuläres Adenom
- laktierendes Adenom
- apokrines Adenom
- pleomorphes Adenom
- duktales Adenom

#### **3.5.1.2 Klinik**

##### *3.5.1.2.1 Manifestationsalter, Größe und Frequenz*

Adenome frequentieren unter den benignen Erkrankungen mit 1 % [14]. Die tubulären Adenome treten überwiegend bei jungen Frauen auf und erreichen eine Tumorgöße von 2 bis 3 cm im Durchmesser [14] [269] [274].

Während der Gravidität und in der Laktationsperiode entwickeln die Epithelzellen des tubulären Adenoms eine extensive sekretorische Aktivität und werden dann als laktierende Adenome bezeichnet [275]. Sie erreichen einen mittleren Durchmesser von 1 bis 3,5 cm [14]. Apokrine Adenome treten extrem selten auf [276]. Sie zeigten sich bisher in der Adoleszenz und bei jungen Frauen, die Größe liegt bei 1 bis 2 cm [14]. Die duktaalen Adenome erreichen selten mehr als 2 cm im Durchmesser, das mittlere Alter liegt bei 51 Jahren [271] [277]. Pleomorphe Adenome werden bei Patienten (hauptsächlich Frauen) unterschiedlichster Altersgruppen beobachtet [278] [279].

### **3.5.1.3 Morphologie**

#### **3.5.1.3.1 Makroskopie**

Die tubulären Adenome erscheinen makroskopisch als fester und glatt begrenzter Tumor mit einheitlich gelblicher Schnittfläche [273]. Bei sekretorischer Aktivität ist der Schnittfläche ein milchiges Sekret zu entnehmen [14]. Pleomorphe Adenome äußern sich als zirkumskripte, zum Teil gelappte, gelb-weiße und überwiegend solitäre, feste und harte Tumoren [14]. Bei den duktaalen Adenomen findet sich makroskopisch ein runder Tumor von weißer Farbe [14].

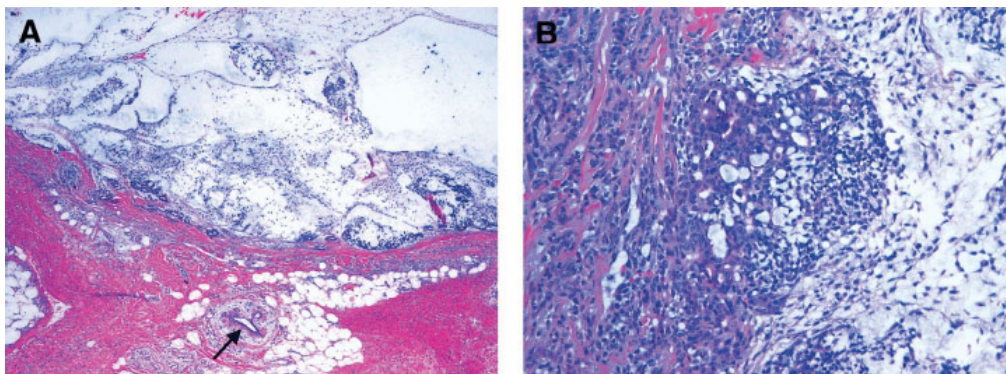
#### **3.5.1.3.2 Mikroskopie**

Tubuläre Adenome bestehen vollständig aus kleinen, runden Tubuli [273]. Dazwischen liegt Bindegewebe in geringer Menge [273]. Dies kann wenige Lymphozyten aufweisen [273]. Die Epithelzellen zeigen eine einheitliche Form und geringe mitotische Aktivität [273]. Bei den laktierenden Adenomen können die Epithelzellen des tubulären Adenoms erhebliche sekretorische Aktivität aufweisen [273]. Histologisch handelt es sich bei den apokrinen Adenomen um eine noduläre Adenose mit apokriner Metaplasie [273]. Bei den pleomorphen Adenomen findet sich das gleiche histologische Bild wie bei den pleomorphen Adenomen der Speicheldrüsen [273]. Einige Autoren gehen davon aus, dass das pleomorphe Adenom eine Form des intraduktalen Papilloms mit ausgedehnter knorpeliger Metaplasie darstellt [99] [280] [281]. Bei den duktaalen Adenomen weist das Gewebe peripher angeordnete, drüsige Strukturen mit typischen dualen Zellschichten und eine zentrale dichte, narbenartige Fibrose auf [273]. Die proliferierenden Tubuli und die umgebende Fibrose können das Bild einer Pseudoinfiltration bewirken [273].

Epithel- und Stromaveränderungen, ähnlich wie bei den intraduktalen Papillomen, können auftreten [282]. Apokrine Metaplasien werden häufig beobachtet [282].

### 3.5.1.3.3 Immunhistologie

Immunhistochemisch kann bei den tubulären Adenomen durch die SMA-, Zytokeratin-14-, GFAP-, S-100-Protein- und Vimentin-Immunreaktivität nachgewiesen werden, dass es sich bei einem überwiegenden Anteil der Zellkomponenten um myoepitheliale Zellen handelt [283]. EMA-, HMFG-2-, Östrogen- und Progesteronrezeptoren können in den Epithelzellen nachgewiesen werden [283]. Bei den apokrinen Adenomen zeigen die apokrinen Zellen positive Reaktionen mit Antikörpern gegen EMA und Zytokeratin 8 und 18 [276]. Bei den pleomorphen Adenomen zeigt der überwiegende Anteil der Stromazellen positive Reaktionen mit Antikörpern gegen Aktin, S-100-Protein, GFAP und Vimentin [278] [284] [285]. Bei den duktalem Adenomen lässt sich sowohl durch Laminin- und Typ-IV-Kollagennachweis als auch durch Fibronectin-, Kollagen-III-, Vimentin- und aktinpositivem Spindelzellnachweis die epitheliale und myoepitheliale Differenzierung der Läsionen bestätigen [286].



**Abb. 55A (links):** Histologie eines pleomorphen Adenoms [287]. Es ist glatt begrenzt und wird von einer fibrösen, aus verdichtetem Brustparenchym bestehenden Pseudokapsel umgeben [287]. Der Pfeil weist auf einen an den Tumor angrenzenden Milchgang [287].

**Abb. 55B (rechts):** Die zellulären Bereiche des Tumors zeigen die biphasische Morphologie: die epitheliale Komponente dominiert in der linken Hälfte während der myoepitheliale Anteil rechtsseitig überwiegt [287].

### 3.5.1.4 Noninvasive Diagnostik

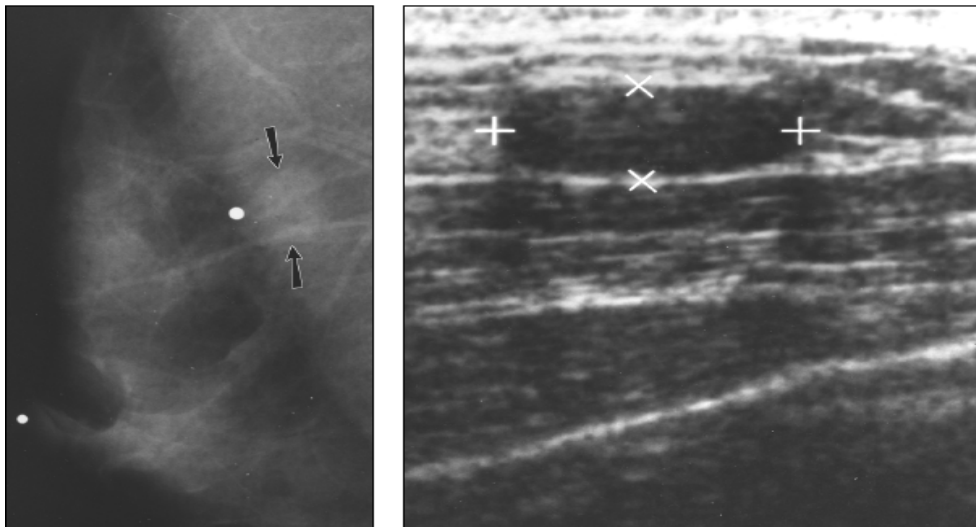
#### 3.5.1.4.1 Palpation

Die klinischen Merkmale eines tubulären Adenoms entsprechen denen eines Fibroadenoms [273]. Laktierende Adenome sind die häufigsten schwangerschaftsassozierten Brustläsionen, wobei sich die meisten spontan wieder zurückbilden [272].

Laktierende Adenome können als weich tastbare Läsionen auffallen [272]. Apokrine Adenome können sich als empfindlich tastbare Brustknoten präsentieren [288]. Die pleomorphen Adenome können klinisch als schmerzloser und frei beweglich tastbarer Tumor auffallen [287]. Duktale Adenome präsentieren sich klinisch als Knoten oder seltener als Milchgangssekretion [273].

#### 3.5.1.4.2 Mammographie

In der Mammographie fallen Adenome als runde oder ovale, glatt begrenzte Befunde auf [165]. Sie sind häufig isodens, gelegentlich jedoch auch hypodens [165]. Die Adenome zeigen meist eine homogene Binnentextur und selten Verkalkungen [165]. Bei den tubulären Adenomen können die Kalzifikationen dicht aneinandergelagert, punktförmig und unregelmäßig erscheinen [289].



**Abb. 56 (links):** In der Mammographie eines tubulären Adenoms kommt eine größtenteils umschriebene Struktur (Pfeile) oberhalb des Pectoralismuskels zur Darstellung [289].

**Abb. 57 (rechts):** Das Sonogramm des tubulären Adenoms zeigt eine umschriebene, homogene, echoarme, ovale Struktur ohne posteriore Schallverstärkung oder Mikrokalzifikationen [289].

#### 3.5.1.4.3 Sonographie

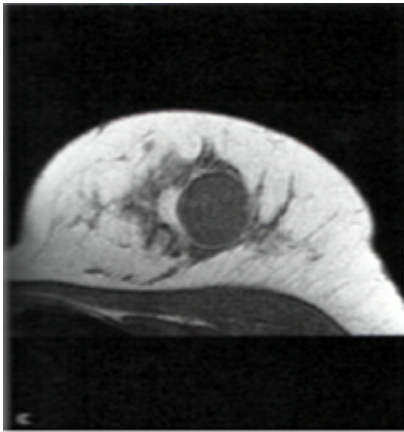
In der Sonographie zeigen sich Adenome als runde oder ovale Herdbefunde mit glatter Begrenzung, echoarmem Binnenecho und homogener Binnentextur [165]. Eine dorsale Schallverstärkung kann häufig beobachtet werden [165].

#### 3.5.1.4.4 MRT

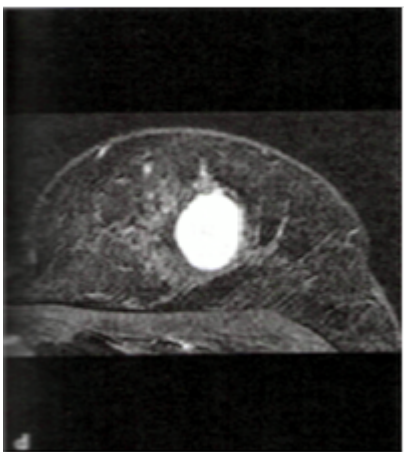
Befindet sich das Adenom im Drüsenparenchym, bleibt der Herdbefund in der T1-gewichteten Aufnahme okkult [165]. Bei Lage im Fettgewebe zeigt sich eine runde oder



ovale, isointense Raumforderung [165]. In der Kontrastmittelaufnahme der T1-gewichteten Bildgebung findet sich eine nur sehr geringe oder überhaupt keine Anreicherung [165]. In der T2-gewichteten Aufnahme kommt das Adenom isointens, gelegentlich auch hyperintens, zur Darstellung [165].



**Abb. 58A:** In der MR-Mammographie zeigt sich das tubuläre Adenom in der T1-gewichteten Sequenz als eine glatt begrenzte Raumforderung und MR-Halo [165].



**Abb. 58B:** Nach Subtraktion findet sich eine glatt begrenzte, hypervaskularisierte Raumforderung [165].

### **3.5.1.5 Minimal-invasive Diagnostik**

#### **3.5.1.5.1 FNAC**

In der FNAC finden sich bei den tubulären Adenomen Zellen, die als kleine, dreidimensionale Bälle, als Tubuli oder in der Nähe von Drüsengängen in Erscheinung treten [290]. Bei den schwangerschaftsassozierten Läsionen, wie dem laktierenden Adenom, hat die FNAC aufgrund des durch Schwangerschaft und Wochenbett bedingten hyperproliferativen Status des Drüsengewebes eine verminderte Genauigkeit und kann zu falsch-positiven Ergebnissen führen [291]. Die Gewebeproben eines pleomorphen Adenoms können zellreich mit vielen einzelnen und in Cluster angeordneten, spindelförmigen Zellen, die in reichlich myxoidem

Stroma eingebettet sind, erscheinen [287]. Die zellulären Cluster können einen zentralen Kern dicht aneinanderliegender epithelialer Zellen aufweisen, die duktiläre Strukturen bilden [287]. Duktale Adenome können in der FNAC Epithelzellgruppen aufweisen, die sich wiederum aus biphasischen luminalen und myoepithelialen Zellen zusammensetzen und begleitend apokrine Metaplasien aufweisen [292].

### 3.5.1.5.2 CB

Mittels CB kann die Diagnose eines tubulären Adenoms gestellt und die Übereinstimmung zwischen Bildgebung und gewonnenem histologischen Befund bestätigt werden [289]. Bei den laktierenden Adenomen sollte die CB eingesetzt werden, wenn mit dem Aspirat der FNAC eine Diagnosestellung nicht möglich ist [293]. Der primäre Einsatz der CB ist aufgrund der möglichen Ausbildung einer Milchgangsfistel nicht zu empfehlen [293].

### 3.5.1.5.3 VAB

In der aktuellen Literatur werden keine Aussagen zur VAB getroffen.

**Tab. 14:** Überblick zu den diagnostischen Maßnahmen beim Adenom

<b>Diagnostik</b>	<b>Merkmale</b> [14] [165] [272] [273] [287] [288] [289] [290] [291] [292]
<b>Klinische Untersuchung</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Frequenz unter den benignen Erkrankungen 1 %</li> <li>- klinische Merkmale eines tubulären Adenoms entsprechen denen eines Fibroadenoms</li> <li>- laktierende Adenome: häufigste schwangerschaftsassozierte Brustläsion; weich tastbare Läsionen in der Brust</li> <li>- apokrine Adenome können sich als empfindlich tastbare Brustknoten präsentieren</li> <li>- pleomorphe Adenome können klinisch als schmerzloser und frei beweglich tastbarer Tumor auffallen</li> <li>- duktile Adenome präsentieren sich klinisch als Knoten oder seltener als Milchgangssekretion</li> </ul>
<b>Mammographie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- runder oder ovaler, glatt begrenzter Befund</li> <li>- häufig isodens, gelegentlich jedoch auch hypodens</li> <li>- meist eine homogene Binnentextur und selten Verkalkungen</li> </ul>
<b>Sonographie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- runder oder ovaler Herdbefund mit glatter Begrenzung, echoarmen Binnenecho und homogener Binnentextur</li> <li>- häufig dorsale Schallverstärkung</li> </ul>
<b>MRT</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- befindet sich das Adenom im Drüsenparenchym, bleibt der Herdbefund in der T1-gewichteten Aufnahme okkult</li> <li>- bei Lage im Fettgewebe zeigt sich eine runde oder ovale isointense Raumforderung</li> </ul>

<b>Diagnostik</b>	<b>Merkmale</b> [14] [165] [272] [273] [287] [288] [289] [290] [291] [292]
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- in der Kontrastmittelaufnahme der T1-gewichteten Bildgebung nur sehr geringe oder keine Anreicherung</li> <li>- in der T2-gewichteten Aufnahme isointens, gelegentlich auch hyperintens</li> </ul>
<b>FNAC</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- tubuläre Adenome: Zellen, die als kleine, dreidimensionale Bälle, Tubuli oder in der Nähe von Drüsengängen angeordnet sind</li> <li>- laktierendes Adenom: aufgrund des durch Schwangerschaft und Wochenbett bedingten, hyperproliferativen Status des Drüsengewebes verminderte Genauigkeit der FNAC; falsch-positive Ergebnisse möglich</li> <li>- pleomorphes Adenom: zellreich mit vielen einzelnen und in Cluster angeordneten spindelförmigen Zellen eingebettet in reichlich myxoidem Stroma</li> <li>- duktale Adenome: in der FNAC Epithelzellgruppen möglich, die sich aus biphasischen luminalen und myoepithelialen Zellen zusammensetzen und begleitend apokrine Metaplasien aufweisen</li> </ul>
<b>CB</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diagnosestellung eines tubulären Adenoms möglich</li> <li>- beim laktierenden Adenom, wenn keine Diagnose mit FNAC möglich</li> </ul>

### 3.5.1.6 Therapie

Therapie der Wahl für die Adenome ist die komplette Exzision [14].

### 3.5.1.7 Prognose

Mammäre Adenome gelten allgemein als gutartige Tumoren ohne Rezidivneigung nach adäquater Exzision und ohne Entartungsrisiko [273]. Rezidive wurden in seltenen Fällen bei den pleomorphen Adenomen beobachtet [14].

### 3.5.1.8 Zusammenfassung

Adenome der weiblichen Brust sind fibroadenomähnliche Bindegewebsknoten, die eine sehr geringe Stromakomponente aufweisen [165]. Adenome haben eine sehr gute Prognose, ein Entartungsrisiko oder eine Rezidivneigung nach kompletter Exzision besteht nicht [273]. Therapie der Wahl ist die komplette Exzision [14]. Rezidive wurden bei den pleomorphen Adenomen in nur seltenen Fällen beobachtet [14].

## 4 Diskussion

In der vorliegenden Dissertation soll durch Literatursauswahl und -aufarbeitung jeder einzelne benigne Brusttumor in seiner Charakteristik aufgezeigt sowie zunächst eine individuelle Verfahrensweise bezüglich Diagnostik und Therapie erstellt werden. Die Zusammenführung aller Ergebnisse bildet ein komprimiertes Nachschlagewerk. Damit soll einerseits das Ziel erreicht werden, eine umfassende, wissensvermittelnde Lektüre mit dem Vorteil einer Informationsorganisation und zielgerichteten Zugriffsmöglichkeit entstehen zu lassen. Andererseits ergibt sich bei Betrachtung des erarbeiteten Kompendiums die Frage, ob letztendlich für die häufigen, aber auch sehr seltenen, gutartigen Tumoren der Brust ein allgemeingültiger Pfad zur Diagnostik und Therapie erstellt werden kann. Um die Frage nach einem allgemeingültigen Pfad zu beantworten, wurden die Abschnitte noninvasive und minimal-invasive Diagnostik, Therapie und Prognose jedes einzelnen Tumors näher betrachtet. Als grundlegendes Problem stellt sich zum einen die aufgrund des seltenen Vorkommens einiger Tumoren geringe Anzahl an Studien dar, zum anderen wird die Erstellung eines allgemeingültigen Pfades durch die unterschiedliche Prognose der Tumoren und die daraus resultierenden, erforderlichen diagnostischen und therapeutischen Schritte erschwert. Während die nach dem „Imaging Report and Data System“ (BI-RADS) mammographisch in Gruppe 2 eingeordneten Läsionen als sicher benigne und ohne weitere erforderliche Abklärung eingestuft werden, empfiehlt sich bei den als mammographisch BI-RADS-Gruppe 3 eingestuften Tumoren aufgrund ihres unklaren malignen Potenzials ein verkürztes Kontrollintervall oder eine bioptische Gewebesicherung [294]. Unter den gutartigen Brusttumoren finden sich jedoch sowohl als BI-RADS 2 zu bewertende Läsionen (wie z. B. das Lipom) als auch mit dem BI-RADS-Score 3 zu befundende Tumoren (wie z. B. der Phylloides-Tumor) [294]. Dementsprechend gilt zu klären, ob

1. nach Literaturbetrachtung gutartige Tumoren der Brust einer weiteren Abklärung bedürfen und letztendlich ein einheitliches Schema zur Diagnostik erstellt werden kann?
2. für die gutartigen Tumoren der Brust eine allgemeingültige Empfehlungsaufstellung zum Therapiemanagement (Follow-up versus operative Entfernung) möglich ist?

Bei Betrachtung der noninvasiven Diagnostik fällt zunächst auf, dass mittels Anamneseerhebung und klinischer Untersuchungsmethoden ein Malignomausschluss grundsätzlich nicht möglich ist. Es können sich jedoch Hinweise ergeben, die einen ersten Verdacht bezüglich der Tumorart zulassen, z. B. die weiche und schwammartige Konsistenz des Hämangioms oder Sekretionserscheinungen beim Milchgangspapillom oder duktalem Adenom [8] [158] [273]. Die Sonographie ist, komplementär zur Mammographie, ein wichtiger Baustein in der Differenzierung benigner und maligner Befunde und hat eine wichtige Funktion in der Steuerung der minimal-invasiven diagnostischen Methoden. Bei Frauen unter 40 Jahren wird die Sonographie nach der S3-Leitlinie zur Brustkrebsfrüherkennung als Methode der ersten Wahl in der Bildgebung empfohlen [295]. Mit der Sonographie ist jedoch weder eine sichere Diagnosestellung noch ein Ausschluss malignen Geschehens nach Literaturbetrachtung der oben genannten Tumoren möglich. Für den Einsatz der MRT fanden sich bei den sehr seltenen gutartigen Brusttumoren nur wenige und z. T. auch keine Daten, sodass die weitere Entwicklung des Stellenwertes der MRT in der Diagnostik seltener Brusttumoren abzuwarten bleibt. Bisher zeichnet sich eine wichtige Rolle in der Differenzierung benigner und maligner Läsionen ab. Mammographisch können die gutartigen Tumoren „benigne Merkmale“ aufweisen, wobei letztendlich nach Literaturbetrachtung auch „nicht sicher benigne“ oder zum Teil malignitätsverdächtige Erscheinungen in der Mammographie möglich sind. Ein sicherer Ausschluss malignen Geschehens mittels Mammographie wurde nicht beschrieben. Einzig bei dem Hamartom wurde aufgrund seines pathognomischen mammographischen Erscheinungsbildes die Mammographie als diagnostische Methode der Wahl deklariert [24]. Um die Frage zu klären, ob gutartige Brusttumoren grundsätzlich mittels minimal-invasiver Methoden diagnostiziert werden sollten, sind folgende Punkte zu berücksichtigen:

1. Bei der Betrachtung der gutartigen Tumoren fällt auf, dass beim überwiegenden Teil mögliche maligne Entartungen, Assoziationen mit malignen Tumoren oder auch Metastasierungen in der Literatur beschrieben sind.
2. Es können trotz der Bildgebung differentialdiagnostisch maligne Befunde nicht sicher ausgeschlossen werden.

3. Die für die Auswertung der Brusttumoren zugrunde liegende Literatur weist zudem überwiegend auf den Nutzen und zum Teil auf das Erfordernis einer weiteren histologischen Abklärung hin.

Entsprechend der Beachtung oben genannter Punkte kann verallgemeinernd eine Befürwortung einer weiteren histologischen Abklärung der gutartigen Brusttumoren ausgesprochen werden. Hierfür ist nach der S3-Leitlinie und der Literaturbetrachtung für jeden einzelnen Tumor der CB als diagnostische Methode der Wahl den Vorzug zu geben [295]. Die FNAC sollte standardmäßig nicht mehr eingesetzt werden [295]. Zu der VAB konnten insbesondere bei den sehr seltenen Tumoren nur wenige oder zum Teil keine Angaben in der Literatur gefunden werden, sodass der zukünftige Stellenwert dieser Methode in der Diagnostik der seltenen gutartigen Tumoren abzuwarten bleibt. Bei einigen Tumoren, wie z. B. dem Adenomyoepitheliom, wird der Einsatz der VAB bereits vor der CB empfohlen [263]. Eine gesonderte Stellung nimmt das Milchgangspapillom ein, da hier neben den üblichen bioptischen Methoden die Duktoskopie zur Diagnostik und ggf. Therapie eingesetzt wird. Grundsätzlich könnte man für die Diagnostik der gutartigen Brusttumoren folgendes allgemeines Vorgehen festlegen und damit die erste der oben genannten Fragen beantworten:

1. Anamnese/Klinische Untersuchung; ggf. Sekretzytologie

2. Sonographie (lt. S3-Leitlinie Brustkrebsfrüherkennung bei Frauen unter 40 Jahren Methode der 1.Wahl) [295]

3. ggf. Mammographie (lt. S3-Leitlinie Brustkrebsfrüherkennung bei Frauen über 40 Jahren erforderlich) [295]

4. Stanzbiopsie (sonographisch gestützt); ggf. Duktoskopie

5. ggf. Vakuumbiopsie

Für die Beantwortung der zweiten Frage müssen verschiedene Aspekte, wie die Prognose der einzelnen Tumoren und die daraus resultierenden Anforderungen an die Therapie, betrachtet werden. Nach der Literaturbetrachtung gehören zu den häufigeren gutartigen Tumoren mit Entartungs- oder Metastasierungsneigung die intraduktalen Papillome und der Phylloides-Tumor, das Neurofibrom sowie der solitäre fibröse Tumor. Während sich beim Phylloides-Tumor in der Literatur die Tendenz zu einer operativen Therapie bei allen Formen (benigne, borderline oder maligne) abzeichnet, wird bei den intraduktalen Papillomen in der Literatur weiterhin über ein mögliches Follow-up-Verhalten vs. operative Therapie diskutiert [296] [130]. Die AGO empfiehlt ein konservatives Management bei solitären Papillomen ohne Atypien (wenn aussagekräftiges Biopsiematerial vorhanden ist und Übereinstimmung zur Bildgebung besteht) sowie die Durchführung einer offenen Biopsie bei atypischen Papillomen [54]. Die mammären Neurofibrome sollten chirurgisch entfernt bzw. aufgrund der potenziellen malignen Entartungen engmaschigen Follow-up-Untersuchungen unterzogen werden [158] [209]. Bei den solitären fibrösen Tumoren ist aufgrund des möglichen malignen Potenzials die operative Versorgung Therapie der Wahl [250]. Dementsprechend könnte man für die gutartigen soliden Tumoren der Brust mit bekannter höherer Entartungs- und Metastasierungstendenz bzw. unklarem biologischen Verhalten (B3-Läsion) eine allgemeine Empfehlung zur offenen Biopsie aussprechen. Davon ausgenommen sind die solitären Papillome ohne Atypien. Bei allen weiteren gutartigen Brusttumoren könnte dagegen das Management nach klinischer Untersuchung, Einsatz der entsprechenden bildgebenden Verfahren und letztendlich stanzbioptischer Sicherung ein konservatives Prozedere mit jährlichen Ultraschallkontrollen vorsehen. Bei Größenzunahme des Tumors im Kontrollintervall, nach wiederholten diskrepanten stanz- bzw. vakuumbioptischen Ergebnissen oder auf Wunsch der Patientin ist jedoch auch bei den gutartigen Brusttumoren die Indikation zur offenen Biopsie zu stellen. Alternativ kommen bei definitivem chirurgischen Management zunehmend die minimal-invasiven Verfahren wie die therapeutische Vakuumbiopsie, die Kryoablation oder auch die Hifu in Frage [77]. Diese neueren minimal-invasiven Methoden konnten bisher gute Ergebnisse in der Wirksamkeit, Sicherheit und im postinterventionellen kosmetischen Resultat erzielen [77]. In Weiterführung an die oben aufgeführte Übersicht könnte das sich anschließende Prozedere bei Verdacht auf einen benignen Brusttumor wie folgt aussehen:

6. Verdachtsdiagnose benigner Tumor stanzbioptisch bestätigt

7. jährliche sonographische Kontrollen (Ausnahme Phylloides-Tumor, Neurofibrom, SFT und atypisches intraduktales Papillom, siehe Punkt 8.)

8. offene Biopsie bei Größenzunahme, auf Wunsch der Patientin, bei wiederholten diskrepanten stanz- bzw. vakuumbioptischen Ergebnissen oder bei Nachweis einer der in Punkt 7. genannten Tumoren

9. alternativ therapeutische Vakuumbiopsie, Kryoablation, Hifu



## **5 Zusammenfassung**

### **5.1 Hintergrund und Ziele**

Ziel der Promotion ist die Erstellung eines Kompendiums zu den gutartigen Brusttumoren. Hieraus ableitend soll die Möglichkeit einer allgemeingültigen Empfehlung bezüglich Diagnostik und Therapie der gutartigen Brusttumoren diskutiert werden.

### **5.2 Material und Methoden**

Grundlage für die Erarbeitung dieser Promotion bildete eine umfangreiche Literaturrecherche, für die Quelltexte fachspezifischer Lehrbücher, Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. oder medizinische Artikel in Fachzeitschriften aus der Fachbibliothek der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Greifswald, aus der Universitätsbibliothek Greifswald, der medizinischen Universitätsbibliothek der Charité Berlin und aus der Meta-Datenbank PubMed herangezogen wurden. Die Betrachtung der Tumoren erfolgte nach einheitlichen Gesichtspunkten mit gleichsamer Wertigkeit aller aufgeführten Unterpunkte, um einen uniformen Aufbau zu gewährleisten und bessere Vergleichsmöglichkeiten zu erzielen.

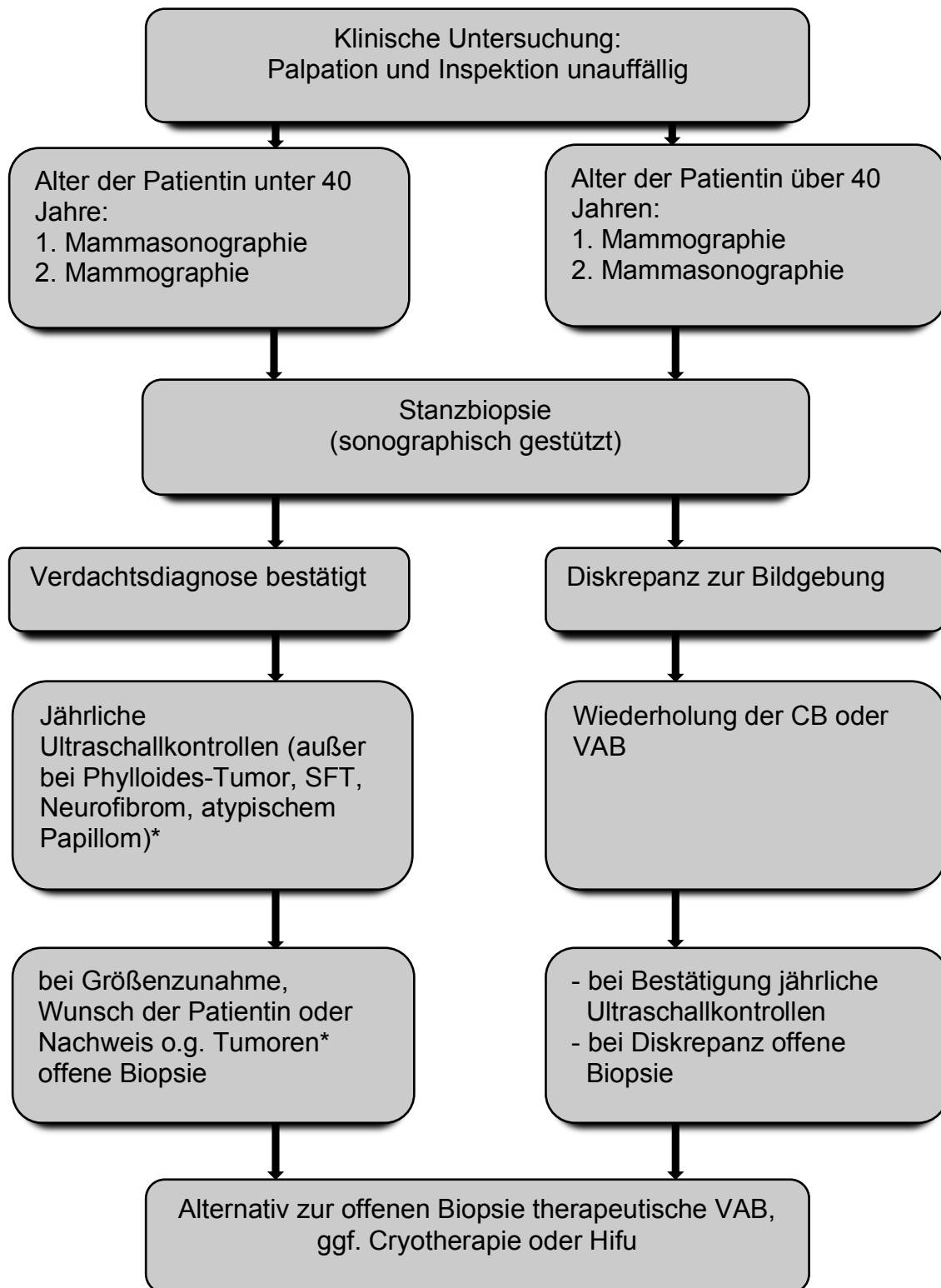
### **5.3 Ergebnisse**

Zu jedem oben genannten gutartigen Tumor der Brust konnten typische Merkmale, diagnostische Methoden und therapeutische Modalitäten ausgearbeitet werden. Problematisch gestaltete sich die Erarbeitung der seltenen und sehr seltenen mamären Tumoren aufgrund der nur geringen Anzahl an medizinischen Fachtexten. Bei der Erstellung der Promotion fielen sowohl die kontroversen Empfehlungen bezüglich einer weiteren Abklärung der gutartigen Brusttumoren mittels minimalinvasiver Methoden als auch die unterschiedlichen Empfehlungen hinsichtlich des therapeutischen Vorgehens (Nachsorge vs. operative Entfernung) auf.

### **5.4 Diskussion und Schlussfolgerung**

Nach der ausführlichen Literaturbetrachtung und unter Zuhilfenahme der S3-Leitlinie zur Brustkrebs-Früherkennung und der BI-RADS-Kategorisierung wurden für die gut-

artigen Brusttumoren ein allgemeingültiges diagnostisches Vorgehen sowie eine einheitliche Behandlungsempfehlung entwickelt. Das entsprechende Flusschema bei Verdacht auf einen benignen Mammatumor stellt sich folgendermaßen dar:



## Referenzen

1. Himsl I., Bauernfeind I., Lenhard M., Strauss A.: **Operative Therapie benigner Mammatumoren- aktueller Stand.** *Gyn* 2006. **11**: p. 306- 313.
2. Guray M., Sahin A.A.: **Benign breast diseases: classification, diagnosis, and management.** *Oncologist* 2006. **11**(5): p. 435-449.
3. El-Wakeel H., Umpleby H.C.: **Systemtic review of fibroadenoma as a risk factor for breast cancer.** *Breast* 2003. **12**(5): p. 302-307.
4. Liberman L., Bracero N., Vuolo M.A., Dershaw D.D., Morris E.A., Abramson A.F., Rosen P.P.: **Percutaneous large-core biopsy of papillary breast lesions.** *AJR Am J Roentgenol* 1999. **172**(2): p. 331- 337.
5. Gutman H., Schachter J., Wasserberg N., Shechtman I., Greiff F.: **Are solitary breast papillomas entirely benign?** *Arch Surg* 2003. **138**(12): p. 1330-1333.
6. Warren J.C.: **The surgeon and the pathologist. A plea for reciprocity as illustrated by the classification and treatment of benign tumours of the breast.** *J Amer med Ass* 1905. **45**: p. 149-165.
7. Beller F.K.: **Atlas der Mammachirurgie.** *Schattauer* 1985. 44-45.
8. Al Sarakbi W., Worku D., Escobar P.F., Mokbel K.: **Breast papillomas: current management with a focus on a new diagnostic and therapeutic modality.** *Int Semin Surg Oncol* 2006. **3**(1): p. 1-8.
9. Ohuchi N., Abe R., Takahashi T., Tezuka F.: **Origin and extension of intraductal papillomas of the breast: a three-dimensional reconstruction study.** *Breast Cancer Res Treat* 1984. **4**(2): p. 117-128.
10. Rosen P.P., Holmes G., Lesser M.L., Kinne D.W., Beattie E.J.: **Juvenile papillomatosis and breast carcinoma.** *Cancer* 1985. **55**(6): p. 1345-1352.

11. Bazzocchi F., Santini D., Martinelli G., Piccaluga A., Taffurelli M., Grassigli A., Marrano D.: **Juvenile papillomatosis (epitheliosis) of the breast. A clinical and pathologic study of 13 cases.** *Am J Clin Pathol* 1986. **86**(6): p. 745-748.
12. Rosen P.P., Kimmel M.: **Juvenile papillomatosis of the breast. A follow-up study of 41 patients having biopsies before 1979.** *Am J Clin Pathol* 1990. **93**(5): p. 599-603.
13. Muttarak M., Lerttumnongtum P., Chaiwun B., Peh W.C.: **Spectrum of papillary lesions of the breast: clinical, imaging and pathologic correlation.** *AJR Am J Roentgenol* 2008. **191**(3): p. 700-707.
14. Remmele W., Bässler R., Dallenbach-Hellweg G., Dietel M., Klöppel G., Harms D., Müntefering H., Schmid K.W., Podlech J., Schmidt D.: **Pathologie 4. Weibliches Genitale. Mamma. Pathologie der Schwangerschaft, der Plazenta und des Neugeborenen. Infektionskrankheiten des Fetus und des Neugeborenen. Tumoren des Kindesalters. Endokrine Organe.** Remmele W. (Hrsg.), *Springer Verlag* 1997. 209-212.
15. Carter D.: **Intraductal papillary tumors of the breast: a study of 78 cases.** *Cancer* 1977. **39**(4): p. 1689-1692.
16. Woods E.R., Helvie M.A., Ikeda D.M., Mandell S.H., Chapel K.L., Adler D.D.: **Solitary breast papilloma: comparison of mammographic, galactographic, and pathologic findings.** *AJR Am J Roentgenol* 1992. **159**(3): p. 487-491.
17. Haagensen C.D.: **Diseases of the female breast.** *Trans N Engl Obstet Gynecol Soc* 1956. **10**: p. 141-156.
18. MacGrogan G., Moinfar F., Raju U.: **Intraductal papillary neoplasms, in Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs,** Tavassoli F.A.; Devilee P. (Hrsg.), *IARC Press: Lyon* 2003. 76-78.
19. Moinfar F.: **Intraductal papillary neoplasms. Essentials of diagnostic breast pathology: a practical approach.** *Springer-Verlag Berlin-Heidelberg* 2007. 124-125.

20. Bhattarai N., Kanemaki Y., Kurihara Y., Nakajima Y., Fukuda M., Maeda I.: **Intraductal papilloma: features on MR ductography using a microscopic coil.** *AJR Am J Roentgenol.* 2006. **186**(1): p. 44-47.
21. O'Malley F., Visscher D., MacGrogan G., Tan P.H., Ichihara S.: **Intraductal papiloma**, in 4 ed. **WHO Classification of Tumours of the Breast.** Lakhani S.R.; Ellis I.O.; Schnitt S.J.; Tan P.H.; Van de Vijver M.J. (Hrsg.), *Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC)* 2012. 100-102.
22. Bronz L., Genton C.Y., Kunz J.; Schreiner W.E.: **Milchgangspapillome der Brustdrüse: Diagnostik, Klinik, Morphologie und assoziierte Pathologie.** *Schweizerische med. Wochenschrift* 1984. **114**(26): p. 947-952.
23. Forrest H.: **Intraduct papilloma of the breast.** *Br J Surg.* 1966. **53**(12): p. 1028-1032.
24. Heywang-Köbrunner S., Schreer I.: **Bildgebende Mammadiagnostik-Untersuchungstechnik, Befundmuster, Differenzialdiagnose und Interventionen.** Mödder U. (Hrsg.) *Georg Thieme Verlag Stuttgart* 2015. 292-360.
25. Estes A.C., Phillips C.: **Papilloma of lacteal duct.** *Surgery Gynec Obstet.* 1949. **89**(3): p. 345-348.
26. Cardenosa G., Eklund G.W.: **Benign papillary neoplasms of the breast: mammographic findings.** *Radiology* 1991. **181**(3): p. 751-755.
27. Piccoli C.W., Feig S.A., Vala M.A.: **Breast imaging case of the day. Benign intraductal papilloma with focal atypical papillomatous hyperplasia.** *Radiographics* 1998. **18**(3): p. 783-786.
28. Yeh E.D., Keel S.B., Slanetz P.J.: **Intraductal papilloma of the breast.** *AJR Am J Roentgenol.* 1999. **173**(4): p. 936.
29. Pisano E.D., Braeuning M.P., Burke E.: **Diagnosis please. Case 8: solitary intraductal papilloma.** *Radiology* 1999. **210**(3): p. 795-798.
30. Mokbel K., Escobar P.F., Matsunaga T.: **Mammary ductoscopy: current status and future prospects.** *Eur J Sur Oncol.* 2005. 31(1): p. 3-8.

31. Ganesan S., Karthik G., Joshi M., Damodaran V.: **Ultrasound spectrum in intraductal papillary neoplasms of breast.** *Br J Radiol.* 2006. **79**(946): p. 843-849.
32. Han B.K., Choe Y.H., Ko Y.H., Yang J.H., Nam S.J.: **Benign papillary lesions of the breast: sonographic-pathologic correlation.** *J Ultrasound Med,* 1999. **18**(3): p. 217-223.
33. Choi J.J., Kang B.J., Kim S.H., Lee J.H., Jeong S.H., Yim H.W., Song B.J., Jung S.S.: **Role of sonographic elastography in the differential diagnosis of papillary lesions in breast.** *Jpn J Radiol.* 2012. **30**(5): p. 422-429.
34. Daniel B.L., Gardner R.W., Birdwell R.L., Nowels K.W., Johnson D.: **Magnetic resonance imaging of intraductal papilloma of the breast.** *Magn Reson Imaging* 2003. **21**(8): p. 887-892.
35. Mokbel K., Elkak A.E.: **Magnetic resonance imaging for screening of woman at high risk for hereditary breast cancer.** *J Clin Oncol* 2001. **19**(21): p. 4184.
36. Son E.J., Kim E.K., Kim J.A., Kwak J.Y., Jeong J.: **Diagnostic value of 3D fast low-angle shot dynamic MRI of breast papillomas.** *Yonsei Med J* 2009. **50**(6): p. 838-844.
37. Lee A.H.S., Carder P., Deb R., Howe M., Knox F., Shrimankar J., Anderson N., Cooke J., Ellis I.O., Jenkins J.A., Stephenson T., Wilson R.: **Guidelines for non-operative diagnostic procedures and reporting in breast cancer screening.** Lee A.H.S (Hrsg.), *The Royal College of Pathologists* 2016. 18-24.

38. Amendoeira I., Apostolikas N., Bellocq J.P., Bianchi S., Boecker W., Borisch B., Bussolati G., Connolly C.E., Cserni G., Decker T., Dervan P., Drijkoningen M., Ellis I.O., Elston C.W., Eusebi V., Faverly D., Heikkila P., Holland R., Kerner H., Kulka J., Jacquemier J., Lacerda M., Martinez-Penuela J., De Miguel C., Nordgren H., Peterse J.L., Rank F., Regitnig P., Reiner A., Sapino A., Sigal-Zafrani B., Tanous A.M., Thorstenson S., Zozaya E., Wells C.A.(Hrsg.): **Quality assurance guidelines for pathology. Cytological and histological non-operative procedures, in European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis.** Perry N., Broeders M., de Wolf C., Törnberg S., Holland R., von Karsa L. (Hrsg.), *Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities* 2006. 232-234.
39. Ibarra J.A.: **Papillary lesions of the breast.** *Breast J* 2006. **12**(3): p. 237-251.
40. Lam W.W., Chu W.C., Tang A.P., Tse G., Ma T.K.: **Role of radiologic features in the management of papillary lesions of the breast.** *AJR Am J Roentgenol* 2006. **186**(5): p. 1322-1327.
41. Rosen E.L., Bentley R.C., Baker J.A., Soo M.S.: **Imaging-guided core needle biopsy of papillary lesions of the breast.** *AJR Am J Roentgenol* 2002. **179**(5): p. 1185-1192.
42. Philpotts L.E., Shaheen N.A., Jain K.S., Carter D., Lee C.H.: **Uncommon high-risk lesions of the breast diagnosed at stereotactic core-needle biopsy: clinical importance.** *Radiology* 2000. **216**(3): p. 831-837.
43. Agoff S.N., Lawton T.J.: **Papillary lesions of the breast with and without atypical ductal hyperplasia: can we accurately predict benign behavior from core needle biopsy?** *Am J Clin Pathol* 2004. **122**(3): p. 440-443.
44. Sydnor M.K., Wilson J.D., Hijaz T.A., Massey H.D., Shaw de Paredes E.S.: **Underestimation of the presence of breast carcinoma in papillary lesions initially diagnosed at core-needle biopsy.** *Radiology* 2007. **242**(1): p. 58-62.

45. Renshaw A.A., Derhagopian R.P., Tizol-Blanco D.M., Gould E.W.: **Papillomas and atypical papillomas in breast core needle biopsy specimens: risk of carcinoma in subsequent excision.** *Am J Clin Pathol* 2004. **122**(2): p. 217-221.
46. Rizzo M., Lund M.J., Oprea G., Schniederjan M., Wood W.C., Mosunjac M.: **Surgical follow-up and clinical presentation of 142 breast papillary lesions diagnosed by ultrasound-guided core-needle biopsy.** *Ann Surg Oncol* 2008. **15**(4): p. 1040-1047.
47. Dennis M.A., Parker S., Kaske T.I., Stavros A.T., Camp J.: **Incidental treatment of nipple discharge caused by benign intraductal papilloma through diagnostic Mammotome biopsy.** *AJR Am J Roentgenol* 2000. **174**(5): p. 1263-1268.
48. Ohlinger R., Grunwald S.: **Duktoskopie: Lehratlas zur endoskopischen Milchgangsspiegelung.** Römer T., Ebert A.D. (Hrsg.) *Walter de Gruyter Berlin, New York* 2009. 13-48
49. Shen K.W., Wu J., Lu J.S., Han Q.X., Shen Z.Z., Nguyen M., Barsky S.H., Shao Z.M.: **Fiberoptic ductoscopy for breast cancer patients with nipple discharge.** *Surg Endosc* 2001. **15**(11): p. 1340-1345.
50. Dietz J.R., Crowe J.P., Grundfest S., Arrigan S., Kim J.A.: **Directed duct excision by using mammary ductoscopy in patients with pathologic nipple discharge.** *Surgery* 2002. **132**(4): p. 582-588.
51. Grunwald S., Bojahr B., Schwesinger G., Schimming A., Köhler G., Schulz K., Ohlinger R.: **Mammary ductoscopy for the evaluation of nipple discharge and comparison with standard diagnostic techniques.** *J Minim Invasive Gynecol* 2006. **13**(5): p. 418-423.
52. Ohuchi N., Abe R., Kasai M.: **Possible cancerous change of intraductal papillomas of the breast. A 3-D reconstruction study of 25 cases.** *Cancer* 1984. **54**(4): p. 605-611.



53. Matsunaga T., Kawakami Y., Namba K., Fujii M.: **Intraductal biopsy for diagnosis and treatment of intraductal lesions of the breast.** *Cancer* 2004. **101**(10): p. 2164-2169.
54. Friedrichs K., Sinn H.P.: **Läsionen mit unsicherem biologischen Potenzial (B3).** Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (Hrsg.) 2016. 1-25.
55. Page D.L., Salhany K.E., Jensen R.A., Dupont W.D.: **Subsequent breast carcinoma risk after biopsy with atypia in a breast papilloma.** *Cancer* 1996. **78**(2): p. 258-266.
56. Page D.L., Anderson T.J.: **Diagnostic histopathology of the breast.** *Edinburgh: Churchill Livingstone* 1987. 104-119.
57. Haagensen C.D.: **Gross cystic disease of the breast.** In: **Breast carcinoma. Risk and Detection.** Haagensen C.D., Bodian C., Haagensen D.E. (Hrsg.), *W.B. Saunders Philadelphia* 1981. 146.
58. Kiaer H.W., Kiaer W.W., Linell F., Jacobsen S.: **Extreme duct papillomatosis of the juvenile breast.** *Acta Pathol Microbiol Scand* 1979. **87**: p. 353-359.
59. Fuchsjäger M.H., Philipp M.O., Loewe C., Helbich T.H.: **Bildgebende Diagnostik bei Galaktorrhoe.** *Wien Klin Wochenschr* 2003. **115**(2): p. 33-39.
60. Ohlinger R., Schwesinger G., Schimming A., Köhler G., Frese H.: **Juvenile papillomatosis (JP) of the female breast (swiss cheese disease) – role of breast ultrasonography.** *Ultraschall in Med* 2005. **26**: p. 42-45.
61. Tan P.H., Tse G., Lee A., Simpson J.F., Hanby A.M.: **Fibroepithelial tumours,** in **4 ed. WHO Classification of Tumours of the Breast.** Lakhani S.R.; Ellis I.O.; Schnitt S.J.; Tan P.H.; Van de Vijver M.J. (Hrsg.), *Lyon: International Agency for Research on Cancer* 2012. 142-147.
62. Cooper A.: **Illustrations of the Diseases of the Female Breast.** *Edinburgh medical and surgical journal* 1829. **32**: p. 17-178.
63. Dent D.M., Cant P.J.: **Fibroadenoma.** *World J Surg* 1989. **13**(6): p. 706-710.

64. Barbosa M.L., Ribeiro E.M., Silva G.F., Maciel M.E., Lima R.S., Cavalli L.R., Cavalli I.J.: **Cytogenetic findings in phyllodes tumor and fibroadenomas of the breast.** *Cancer Genetics and Cytogenetics* 2004. **154**(2): p. 156-159.
65. Liu X.F., Zhang J.X., Zhou Q.; Chen F., Shao Z.M., Lu C.: **A clinical study on the resection of breast fibroadenoma using two types of incision.** *Scand J of Surg* 2011. **100**(3): p. 147-152.
66. Greenberg R., Skornick Y., Kaplan O.: **Management of breast fibroadenomas.** *J Gen Intern Med* 1998. **13**(9): p. 640-645.
67. Bellocq J.P., Magro G.: **Fibroepithelial tumours,** in **World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs.** Tavassoli F.A.; Devilee P. (Hrsg.), *IARC Press Lyon* 2003. 99-103.
68. Berean K., Tron V.A., Churg A., Clement P.B.: **Mammary fibroadenoma with multinucleated stromal giant cells.** *Am J Surg Pathol* 1986. **10**(11): p. 823-827.
69. Kuijper A., Mommers E.C., van der Wall E., van Diest P.J.: **Histopathology of fibroadenoma of the breast.** *Am J Clin Pathol* 2001. **115**(5): p. 736-742.
70. Köhler G., Bässler R.: **Der immunhistochemische Nachweis des Östrogenrezeptors in benignen Tumoren der Mamma und in Formen der Mastopathie.** *Pathologe* 1987. **8**(6): p. 325-333.
71. Sperber F., Blank A., Metser U., Flusser G., Klausner J.M., Lev-Chelouche D.: **Diagnosis and treatment of breast fibroadenomas by ultrasound-guided vacuum-assisted biopsy.** *Arch Surg* 2003. **138**(7): p. 796-800.
72. Stavros A.T., Rapp C.L., Parker S.H.: **Breast Ultrasound.** *Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins* 2004. 1015.
73. Zimmermann N., Ohlinger R.: **Diagnostic value of palpation, mammography, and ultrasonography in the diagnosis of fibroadenoma: impact of breast density, patient age, ultrasonographic size, and palpability.** *Ultraschall Med* 2012. **33**: p. E151-E157.

74. Brinck U., Fischer U., Korabiowska M., Jutrowski M., Schauer A., Grabbe E.: **The variability of fibroadenoma in contrast-enhanced dynamic MR mammography.** *AJR Am J Roentgenol* 1997. **168**(5): p. 1331-1334.
75. Bottles K., Chan J.S., Holly E.A., Chiu S.H., Miller T.R.: **Cytologic criteria for fibroadenoma. A step-wise logistic regression analysis.** *Am J Clin Pathol* 1988. **89**(6): p. 707-713.
76. Mathew J., Crawford D.J., Lwin M., Barwick C., Gash A.: **Ultrasound-guided, vacuum-assisted excision in the diagnosis and treatment of clinically benign breast lesions.** *Ann R Coll Surg Engl* 2007. **89**(5): p. 494–496.
77. Lakoma A., Kim E.S.: **Minimally invasive surgical management of benign breast lesions.** *Gland Surgery* 2014. **3**(2): p. 142-148.
78. Haagensen C.D.: **Disease of the breast.** *W.B. Saunders Philadelphia* 1996. 267-283.
79. Pruthi S., Jones K.N.: **Nonsurgical management of fibroadenoma and virginal breast hypertrophy.** *Semin Plast Surg.* 2013. **27**: p. 62-66.
80. Vlastos G., Verkooijen H.M.: **Minimally invasive approaches for diagnosis and treatment of early-stage breast cancer.** *Oncologist* 2007. **12**: p. 1-10.
81. Luo H.J., Chen X., Tu G., Wang J., Wu C.Y., Yang G.L.: **Therapeutic application of ultrasound-guided 8-gauge Mammotome system in presumed benign breast lesions.** *Breast J* 2011. **17**(5): p. 490-497.
82. Littrup P.J., Freeman-Gibb L., Andea A., White M., Amerikia K.C., Bouwman D., Harb T., Sakr W.: **Cryotherapy for breast fibroadenomas.** *Radiology* 2005. **234**(1): p. 63-72.
83. Kaufman C.S., Littrup P.J., Freeman-Gibb L.A., Smith J.S., Francescatti D., Simmons R., Stocks L.H., Bailey L., Harness J.K., Bachman B.A., Henry C.A.: **Office-based cryoablation of breast fibroadenomas with long-term follow-up.** *Breast Journal* 2005. **11**(5): p. 344-350.

84. Hahn M., Pavlista D., Danes J., Klein R., Golatta M., Harcos A., Wallwiener D., Gruber I.: **Ultrasound guided cryoablation of fibroadenomas.** *Utraschall Med* 2013. **34**(1): p. 64-68.
85. Bland K.L., Gass J., Klimberg V.S.: **Radiofrequency, cryoablation, and other modalities for breast cancer ablation.** *Surg Clin North Am* 2007. **87**(2): p. 539–550.
86. Huber P.E., Jenne J.W., Rastert R., Simiantonakis I., Sinn H.P., Strittmatter H.J., von Fournier D., Wannemacher M.F., Debus J.: **A new noninvasive approach in breast cancer therapy using magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound surgery.** *Cancer Res* 2001. **61**(23): p. 8441-8447.
87. Dupont W.D., Page D.L., Parl F.F., Vnencak-Jones C.L., Plummer W.D. Jr., Rados M.S., Schuyler P.A.: **Long-term risk of breast cancer in women with fibroadenoma.** *N Engl J Med* 1994. **331**(1): p. 10-15.
88. Levi F., Randimbison L., Te V.C., La Vecchia C.: **Incidence of breast cancer in women with fibroadenoma.** *Int J Cancer* 1994. **57**(5): p. 681-683.
89. Pacchiarotti A., Selman H., Gentile V., Pacchiarotti A., Milazzo G.N., Lanzilotti G., Lofino S., Frati P.: **First case of transformation for breast fibroadenoma to high-grade malignant phyllodes tumor in an in vitro fertilization patient: misdiagnosis of recurrence, treatment and review of the literature.** *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013. **17**(18): p. 2495-2498.
90. Abe M., Miyata S., Nishimura S., Iijima K., Makita M., Akiyama F., Iwase T.: **Malignant transformation of breast fibroadenoma to malignant phyllodes tumor: long-term outcome of 36 malignant phyllodes tumors.** *Breast Cancer* 2011. **18**(4): p. 268-272.
91. Cole-Beuglet C., Soriano R.Z., Kurtz A.B., Goldberg B.B.: **Fibroadenoma of the breast: sonomammography correlated with pathology in 122 patients.** *AJR Am J Roentgenol* 1983. **140**(2): p. 369-375.
92. Rosewell M.D., Perry R.R., Hsju J.G., Barranco S.C.: **Phyllodes tumors.** *Am J Surg* 1983. **165**: p. 376-379.

93. Müller J.: **Ueber den feinern Bau und die Formen der krankhaften Geschwülste.** Reimer G. (Hrsg.), *Berlin* 1838. 54-60.
94. Komenaka I.K., El-Tamer M., Pile-Spellman E., Hibshoosh H.: **Core needle biopsy as a diagnostic tool to differentiate phyllodes tumor from fibroadenoma.** *Arch Surg* 2003. **138**(9): p. 987-990.
95. **International histological classification of tumours: histologic types of breast tumours.** *WHO* 1981, Geneva.
96. Tavassoli F.A.: **Pathology of the breast.** *Appleton & Lange* 1999. **2**: p. 573.
97. Elston C.W., Ellis I.O.: **Fibroadenoma and related conditions. The Breast.** Elston C.W.; Ellis I.O. (Hrsg.), *Churchill Livingstone: Edinburgh* 1998.
98. Rosen P.P.: **Rosen`s breast pathology.** *Philadelphia: Lippincott-Raven* 1997.
99. Rosen P.P., Oberman H.A.: **Tumors of the mammary gland.** *Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology* 1993. 107-112.
100. Parker S.J., Harries S.A.: **Phyllodes tumours.** *Postgrad Med J* 2001. **77**(909): p. 428-435.
101. Aranda F.I., Laforga J.B., Lopez J.L.: **Phyllodes tumor of the breast. An immunohistochemical study of 28 cases with special attention to the role of myofibroblast.** *Pathol Res Pract* 1994. **190**(5): p. 474-481.
102. Fernandez B.B., Hernandez F.J., Spindler W.: **Metastatic cystosarcoma phyllodes, a light and electron microscopic study.** *Cancer* 1976. **37**(4): p. 1737-1746.
103. Jacklin R.K., Ridgway P.F., Ziprin P., Healy V., Hadjiminias D., Darzi A.: **Optimising preoperative diagnosis in phyllodes tumour of the breast.** *J Clin Pathol* 2006. **59**(5): p. 454-459.
104. Al-Masri M., Darwazeh G., Sawalhi S., Mughrabi A., Sughayer M., Al-Shatti M.: **Phyllodes-Tumor of the breast: role of CD10 in predicting metastasis.** *Ann Surg Oncol* 2011. **19**(4): p. 1181-1184.

105. Chua C.L., Thomas A., Ng B.K.: **Cystosarcoma phyllodes: a review of surgical options.** *Surgery* 1989. **105**(2 Pt 1): p. 141-147.
106. Stebbing J.F., Nash A.G.: **Diagnosis and management of phyllodes tumour of the breast: experience of 33 cases at a specialist centre.** *Ann R Coll Surg Engl* 1995. **77**(3): p. 181-184.
107. Umpleby H.C., Moore I., Royle G.T., Guyer P.B., Taylor I.: **An evaluation of the preoperative diagnosis and management of cystosarcoma phyllodes.** *Ann R Coll Surg Engl* 1989. **71**(5): p. 285-288.
108. Bartoli C., Zurrada S., Veronesi P., Bono A., Chiesa F., Cosmacini P., Clemente C.: **Small sized phyllodes tumor of the breast.** *Eur J Surg Oncol* 1990. **16**(3): p. 215-219.
109. Reinfuss M., Mitus J., Duda K., Stelmach A., Rys J., Smolak K.: **The treatment and prognosis of patients with phyllodes tumor of the breast: an analysis of 170 cases.** *Cancer* 1996. **77**(5): p. 910-916.
110. Norris H.J., Taylor H.R.: **Relationship of histological features to behaviour of cystosarcoma phyllodes.** *Cancer* 1967. **20**(12): p. 2090-2099.
111. Vorherr H., Vorherr U.F., Kutvirt D.M., Key C.R.: **Cystosarcoma phyllodes: epidemiology, pathohistology, pathobiology, diagnosis, therapy and survival.** *Arch Gynecol* 1985. **236**(3): p. 173-181.
112. Buchberger W., Strasser K., Heim K., Müller E., Schröcksnadel H.: **Phylloides tumor: findings on mammography, sonography and aspiration cytology in 10 cases.** *AJR Am J Roentgenol* 1991. **157**(4): p. 715-719.
113. Page J.E., Williams J.E.: **The radiological features of phyllodes tumour of the breast with clinico-pathological correlation.** *Clinical Radiology* 1991. **44**(1): p. 8-12.
114. Goel N.B., Knight T.E., Pandey S., Riddick-Young M., Paredes E.S., Trivedi A.: **Fibrous lesions of the breast: imaging-pathologic correlation.** *RadioGraphics* 2005. **25**(6): p. 1547-1559.

115. Buchberger W., Strasser K., Heim K., Müller E., Schröcksnadel H.: **Phylloides tumor: findings on mammography, sonography, and aspiration cytology in 10 cases.** *AJR Am J Roentgenol* 1991. **157**(4): p. 715-719
116. Balaji R., Ramachandran K.N.: **Magnetic resonance imaging of a benign phyllodes tumor of the breast.** *Breast Care* 2009. **4**(3): p. 189-191.
117. Patrascu A., Popescu C.F., Plesea I.E., Badulescu A., Tanase E., Mateescu G.: **Clinical and cytopathological aspects in phyllodes tumors of the breast.** *Rom J Morphol Embryol.* 2009. **50**(4): p. 605-611.
118. Kreienberg R., Albert U.-S., Follmann M., Kopp I., Kühn T., Wöckel A., Zemmler T.: **Interdisziplinäre S3-Leitlinie (Langversion) für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms.** *Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V.* 2012. 312.
119. Taira N., Takabatake D., Aogi K., Ohsumi S., Takashima S., Nishimura R., Teramoto N.: **Phyllodes tumor of the breast: stromal overgrowth and histological classification are useful prognosis-predictive factors for local recurrence in patients with a positive surgical margin.** *Jpn J Clin Oncol* 2007. **37**(10): p. 730-736.
120. Sotheran W., Domjan J., Jeffrey M., Wise M.H., Perry P.M.: **Phyllodes tumours of the breast - a retrospective study from 1982–2000 of 50 cases in Portsmouth.** *Ann R Coll Surg Engl* 2005. **87**(5): p. 339-344.
121. Grimes M.M.: **Cystosarcoma phyllodes of the breast: histologic features, flow cytometric analysis, and clinical correlations.** *Mod Pathol* 1992. **5**(3): p. 232-239.
122. Moffat C.J., Pinder S.E, Dixon A.R., Elston C.W., Blamey R.W., Ellis I.O.: **Phyllodes tumours of the breast: a clinico-pathological review of thirty-two cases.** *Histopathology* 1995. **27**(3): p. 205-218.
123. Barth R.J. Jr.: **Histologic features predict local recurrence after breast conserving therapy of phyllodes tumors.** *Breast Cancer Res Treat* 1999. **57**(3): p. 291-295.

124. Chen W.H., Cheng S.P., Tzen C.Y., Yang T.L., Jeng K.S., Liu C.L., Liu T.P.: **Surgical treatment of phyllodes tumors of the breast: retrospective review of 172 cases.** *J Surg Oncol* 2005. **91**(3): p. 185-194.
125. Dyer N.H., Bridger J.E., Taylor R.S.: **Cystosarcoma phylloides.** *Br J Surg* 1966. **53**(5): p. 450-455.
126. Maier W.P., Rosemond G.P., Wittenberg P., Tassoni E.M.: **Cystosarcoma phyllodes mammae.** *Oncology* 1968. **22**(2): p. 145-158.
127. Cohn-Cedermark G., Rutqvist L.E., Rosendahl I., Silfverswärd C.: **Prognostic factors in cystosarcoma phyllodes. A clinicopathologic study of 77 patients.** *Cancer* 1991. **68**(9): p. 2017-2022.
128. Contarini O., Urdaneta L.F., Hagan W., Stephenson S.E. Jr.: **Cystosarcoma phylloides of the breast: a new therapeutic proposal.** *Am Surg* 1982. **48**(8): p. 157-166.
129. Hajdu S.J., Espinosa M.H., Robbins G.F.: **Recurrent cystosarcoma phyllodes: a clinicopathologic study of 32 cases.** *Cancer* 1976. **38**(3): p. 1402-1406.
130. Mangi A.A., Smith B.L., Gadd M.A., Tanabe K.K., Ott M.J., Souba W.W.: **Surgical management of phyllodes tumors.** *Arch Surg* 1999. **134**(5): p. 487-492.
131. Choi N., Ko E.S.: **Invasive ductal carcinoma in a mammary hamartoma: case report and review of the literature.** *Korean J Radiol* 2010. **11**(6): p. 687-691.
132. Arragoni M.G., Dockerty M.B., Judd E.S.: **The identification and treatment of mammary hamartoma.** *Surg Gynecol Obstet* 1971. **133**(4): p. 577-582.
133. Lanyi M.: **Brustkrankheiten im Mammogramm.** *Springer Verlag* 2003. 60-64.



134. Dal Cin P., Wanschura S., Christiaens M.R., Van den Berghe I., Moerman P., Polito P., Kazmierczak B., Bullerdiel J., Van den Berghe H.: **Hamartoma of the breast with involvement of 6p21 and rearrangement of HMGIY.** *Genes Chromosomes Cancer* 1997. **20**(1): p. 90-92.
135. Rohen C., Caselitz J., Stern C., Wanschura S., Schoenmakers E.F., Van de Ven W.J., Bartnitzke S., Bullerdiel J.: **A hamartoma of the breast with an aberration of 12q mapped to the MAR region by fluorescence in situ hybridization.** *Cancer Genetics and Cytogenetics* 1995. **84**(1): p. 82-84.
136. Schrager C.A., Schneider D., Gruener A.C., Tsou H.C., Peacocke M.: **Clinical and pathological features of breast disease in Cowden`s syndrome: an underrecognized syndrome with an increased risk of breast cancer.** *Hum Pathol* 1998. **29**(1): p. 47-53.
137. Charpin C., Mathoulin M.P., Andrac L., Barberis J., Boulat J., Sarradour B., Bonnier P., Piana L.: **Reappraisal of breast hamartomas. A morphological study of 41 cases.** *Pathol Res Pract* 1994. **190**(4): p. 362-371.
138. Gómez-Aracil V., Mayayo E., Azua J., Mayayo R., Azua-Romeo J., Arraiza A.: **Fine needle aspiration cytology of mammary hamartoma: a review of nine cases with histological correlation.** *Cytopathology* 2003. **14**(4): p. 195-200.
139. Fisher C.J., Hanby A.M., Robinson L., Millis R.R.: **Mammary hamartoma- a review of 35 cases.** *Histopathology* 1992. **20**(2): p. 99-106.
140. Wahner-Roedler D.L., Sebo T.J., Gisvold J.J.: **Hamartomas of the breast: clinical, radiologic and pathologic manifestations.** *Breast Journal* 2001. **7**(2): p. 101-105.
141. Hessler C., Schnyder O., Ozello L.: **Hamartoma of the breast: diagnostic observation of 16 cases.** *Radiology* 1978. **126**(1): p. 95-98.
142. Paulus D.D.: **Benign diseases of the breast.** *Radiol Clin North Am* 1983. **21**(1): p. 27-50.

143. Adler D.D., Jeffries D.O., Helvie M.A.: **Sonographic features of breast hamartomas.** *J Ultrasound Med* 1990. **9**(2): p. 85-90.
144. Mizuta N., Sakaguchi K., Mizuta M., Imai A., Nakatsukasa K., Morita M., Soshi M., Goto M., Yasukawa S., Konishi E., Taguchi T.: **Myoid hamartoma of the breast that proved difficult to diagnose: a case report.** *World Journal of Surgical Oncology* 2012. **10**(12): p. 1-4.
145. Tse G.M., Law B.K., Ma T.K., Chan A.B., Pang L.M., Chu W.C., Cheung H.S.: **Hamartoma of the breast: a clinicopathological review.** *Journal of Clinical Pathology* 2002. **55**(12): p. 951-954.
146. Erdem G., Karakas H.M., Isik B., Firat A.K.: **Advanced MRI findings in patients with breast hamartomas.** *Diagn Interv Radiol* 2011. **17**(1): p. 33-37.
147. Herbert M., Schvimer M., Zehavi S., Mendlovic S., Karni T., Pappo I., Sandbank J.: **Breast hamartoma: fine-needle aspiration cytologic finding.** *Cancer* 2003. **99**(4): p. 255-258.
148. Mester J., Simmons R.M., Vazquez M.F., Rosenblatt R.: **In situ and infiltrating ductal carcinoma arising in a breast hamartoma.** *AJR Am J Roentgenol* 2000. **175**(1): p. 64-66.
149. Anani P.A., Hessler C.: **Breast hamartoma with invasive ductal carcinoma. Report of two cases and review of the literature.** *Pathol Res Pract* 1996. **192**(12): p. 1187-1194.
150. Barbaros U., Deveci U., Erbil Y., Budak D.: **Breast hamartoma: a case report.** *Acta chir belg* 2005. **105**(6): p. 658-659.
151. Mendiola H., Henrik-Nielsen R., Dyreborg U., Blichert-Toft M., Al-Hariri J.A.: **Lobular carcinoma in situ occurring in adenolipoma of the breast.** *Acta Radiol Diagn* 1982. **23**(5): p. 503-505.
152. Coyne J., Hobbs F.M., Boggis C., Harland R.: **Lobular carcinoma in a mammary hamartoma.** *J Clin Pathol* 1992. **45**(10): p. 936-937.
153. Sibala J.L., Chang C.H.J., Lin F., Thomas J.H.: **CT of angioliipoma of the breast.** *AJR Am J Roentgenol* 1980. **134**(4): p. 840- 41.

154. Howard W.R., Helwig E.B.: **Angiolipoma**. *Arch Dermatol* 1960. **82**: p. 924-931.
155. Enzinger F.M., Harvey D.A.: **Spindle cell lipoma**. *Cancer* 1975. **36**(5): p. 1852-1859.
156. Lin J.J., Lin F.: **Two entities in angiolipoma. A study of 459 cases of lipoma with review of literature on infiltrating angiolipoma**. *Cancer* 1974. **34**(3): p. 720-727.
157. Marsh W.L. Jr., Lucas J.G., Olsen J.: **Chondrolipoma of the breast**. *Arch Pathol Lab Med* 1989. **113**(4): p. 369-371.
158. Drijkoningen M., Tavassoli F.A., Magro G., Eusebi V., Devouassoux-Shisheboran M., Bellocq J.P., Lanzafame S., MacGrogan G., Peterse J.L.: **Mesenchymal tumours, in Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs**. Tavassoli F.A.; Devilee P. (Hrsg.), *Lyon: IARC Press* 2002. 89-98.
159. Ramirez-Montaña L., Vargas-Tellez E., Dajer-Fadel W.L., Espinosa Maceda S.: **Giant lipoma of the breast**. *Archives of Plastic Surgery* 2013. **40**(3): p. 244-246.
160. Ohlinger R., Lorenz G., Schwesinger G., Warm M.: **Mammasonographie**. *Berlin; New York: Walter de Gruyter* 2002. 146.
161. Weinstein S.P., Conant E.F., Acs G.: **Case 59: Angiolipoma of the breast**. *Radiology* 2003. **227**(3): p. 773-775.
162. Lerman R., Pettinga J., Miller P., Amin M.B., Pass H.A.: **Giant mammary lipoma**. *Breast Journal* 2002. **8**(5): p. 307-308.
163. Weiss S.W., Goldblum J.R.: **Benign lipomatous tumors. Enzinger and Weiss's soft tissue tumors**. Weiss S.W.; Goldblum J.R. (Hrsg.), *4th ed. St. Louis: Moby* 2001. 571-639.
164. Pui M.H., Movson I.J.: **Fatty tissue breast lesions**. *Clin Imaging* 2003. **27**(3): p. 150-155.

165. Fischer U., Baum F.: **Mamma. Pareto-Reihe Radiologie.** Stuttgart. New York: Georg Thieme Verlag 2006. 242.
166. Lanng C., Eriksen B.Ø., Hoffmann J.: **Lipoma of the breast: a diagnostic dilemma.** *Breast* 2004. **13**(5): p. 408-411.
167. Hughes L.E., Mansel R.E., Webster D.J.T.: **Miscellaneous conditions. Benign disorders and diseases of the breast.** Webster D.J.T.; Hughes L.E. (Hrsg.), Vol. 2nd. London: Saunders 2000. 234.
168. Donegan W.L.: **Common benign conditions of the breast. Cancer of the breast.** Donegan W.L.; Spratt J.S. (Hrsg.), Vol. 5th. Philadelphia: Saunders 2002. 67-74.
169. Bancroft L.W., Kransdorf M.J., Peterson J.J., Sundaram M., Murphey M.D., O'Connor M.I.: **Imaging characteristics of spindle cell lipoma.** *AJR Am J Roentgenol* 2003. **181**(5): p. 1251-1254.
170. Yang W.T., Edeiken-Monroe B., Sneige N., Fornage B.D.: **Sonographic and mammographic appearances of granular cell tumors of the breast with pathological correlation.** *Journal of Clinical Ultrasound* 2006. **34**(4): p. 153-160.
171. Abrikossoff A.: **Über Myome, ausgehend von der quergestreiften willkürlichen Muskulatur.** *Arch Pathol Anat* 1926. **260**: p. 215-233.
172. McCluggage W.G., Sloan S., Kenny B.D., Alderdice J.M., Kirk S.J., Anderson N.H.: **Fine needle aspiration cytology (FNAC) of mammary granular cell tumour: a report of three cases.** *Cytopathology* 1999. **10**(6): p. 383-389.
173. Gordon A.B., Fisher C., Palmer B., Greening W.: **Granular cell tumour of the breast.** *Eur J Surg Oncol* 1985. **11**(3): p. 269-273.
174. Mariscal A., Perea R.J., Castellá E., Rull M.: **Granular cell tumor of the breast in a male patient.** *AJR Am J Roentgenol* 1995. **165**(1): p. 63-64.
175. Adeniran A., Al-Ahmadie H., Mahoney M.C., Robinson-Smith T.M.: **Granular cell tumor of the breast: a series of 17 cases and review of the literature.** *Breast Journal* 2004. **10**(6): p. 528-531.

176. Gibbons D., Leitch M., Coscia J., Lindberg G., Molberg K., Ashfag R., Saboorian M.H.: **Fine needle aspiration cytology and histologic findings of granular cell tumor of the breast: review of 19 cases with clinical/radiologic correlation.** *Breast Journal* 2000. **6**(1): p. 27-30.
177. Bobermien K., Arndt D., Heyer H., Schulz K., Grunwald S., Schwesinger G., Köhler G., Ohlinger R.: **Granularzelltumor der weiblichen Brust.** *Geburtshilfe Frauenheilkunde* 2006. **66**: p. 1087-1090.
178. Porter G.J., Evans A.J., Lee A.H., Hamilton L.J., James J.J.: **Unusual benign breast lesions.** *Clinical Radiology* 2006. **61**(7): p. 562-569.
179. Kohashi T., Kataoka T., Haruta R., Sugino K., Marubayashi S., Yahata H., Asahara T., Fujii S., Arihiro K., Dohi K.: **Granular cell tumor of the breast: report of a case.** *Hiroshima J Med Sci* 1999. **48**(1): p. 31-33.
180. Ayub M.F., Radhakrishna S., Chakravarthy R.: **Images: granular cell tumour of the breast mimics a malignancy.** *Indian Journal of Surgical Oncology* 2012. **3**(1): p. 47-49.
181. Chetty R., Kalan M.R.: **Malignant granular cell tumor of the breast.** *J Surg Oncol* 1992. **49**(2): p. 135-137.
182. Akahane K., Kato K., Ogiso S., Sakaguchi K., Hashimoto M., Ishikawa A., Kato T., Fuwa Y., Takahashi A., Kobayashi K.: **Malignant granular cell tumor of the breast: case report and literature review.** *Breast Cancer* 2012. Epub.
183. Son E.J., Oh K.K., Kim E.K., Son H.J., Jung W.H., Lee H.D.: **Leiomyoma of the Breast in a 50-Year-Old Woman Receiving Tamoxifen.** *AJR Am J Roentgenol* 1998. **171**(6): p. 1684- 1686.
184. Cho H.J., Kim S.H., Kang B.J., Kim H., Song B.J., Lee A.W.: **Leiomyoma of the nipple diagnosed by MRI.** *Acta Radiologica Short Reports* 2012. **1**(9)
185. Strong L.W.: **Leiomyoma of the breast.** *Am J Obstet* 1913. **68**: p. 53-55.
186. Kaufman H.L., Hirsch E.F.: **Leiomyoma of the breast.** *J Surg Oncol* 1996. **62**(1): p. 62-64.

187. Diaz-Arias A.A., Hurt M.A., Loy T.S., Seeger R.M., Bickel J.T.: **Leiomyoma of the breast.** *Hum Pathol* 1989. **20**(4): p. 396-399.
188. Pavlidis L., Vakirlis E., Spyropoulou G.A., Pramateftakis M.G., Dionyssiou D., Demiri E.: **A 35-year-old woman presenting with an unusual post-traumatic leiomyoma of the nipple: a case report.** *J Med Case Reports* 2013. **7**(1): p. 49.
189. Yokoyama R., Hashimoto H., Daimaru Y., Enjoji M.: **Superficial leiomyomas. A clinicopathologic study of 34 cases.** *Acta Pathol Jpn* 1987. **37**(9): p. 1415-1422.
190. Alper M., Parlak A.H., Kavak A., Aksoy K.A.: **Bilateral multiple piloleiomyomas on the breast.** *Breast* 2004. **13**(2): p. 146-148.
191. Kotsuma Y., Wakasa K., Yayoi E., Kishibuchi M., Sakamoto G.: **A case of leiomyoma of the breast.** *Breast Cancer* 2001. **8**(2): p. 166-169.
192. Heyer H., Ohlinger R., Schimming A., Schwesinger G., Grunwald S.: **Parenchymal leiomyoma of the breast- clinical, sonographic, mammographic and histological features.** *Ultraschall Med* 2006. **27**(1): p. 55-58.
193. Ende L., Mercado C., Axelrod D., Darvishian F., Levine P., Cangiarella J.: **Intraparenchymal leiomyoma of the breast: a case report and review of the literature.** *Annals of Clinical & Laboratory Science* 2007. **37**(3): p. 268-273.
194. Weldon C., Jones B., Daroca P., Beech D.: **Breast leiomyoma.** *J La State Med Soc* 1998. **150**(8): p. 367-370.
195. Tamir G., Yampolsky I., Sandbank J.: **Parenchymal leiomyoma of the breast. Report of a case and clinicopathological review.** *Eur J Surg Oncol* 1995. **21**(1): p. 88-89.
196. Cho H.J., Kim S.H., Kang B.J., Kim H., Song B.J., Lee A.W.: **Leiomyoma of the nipple diagnosed by MRI.** *Acta Radiol Short Rep* 2012. **1**(9): p. 1-4.

197. Pourbagher A., Pourbagher M.A., Bal N., Oguzkurt L., Ezer A.: **Leiomyoma of the breast parenchyma.** *AJR Am J Roentgenol* 2005. **185**(6): p. 1595-1597.
198. Lesueur G.C., Brown R.W., Bhathal P.S.: **Incidence of perilobular hemangioma in the female breast.** *Arch Pathol Lab Med* 1983. **107**(6): p. 308-310.
199. Kasabach H.H., Merritt K.K.: **Capillary hemangioma with extensive purpura.** *Am J Dis Child* 1941. **59**: p. 1063-1070.
200. Rosen P.P., Ridolfi R.L.: **The perilobular hemangioma. A benign microscopic vascular lesion of the breast.** *Am J Clin Pathol* 1977. **68**(1): p. 21-23.
201. Nagar H., Marmor S., Hammar B.: **Haemangiomas of the breast in children.** *Eur J Surg* 1992. **158**(9): p. 503-505.
202. Franco R.L., de Moraes Schenka N.G., Schenka A.A., Alvarenga M.: **Cavernous hemangioma of the male breast.** *Breast Journal* 2005. **11**(6): p. 511-512.
203. Shin S.J., Lesser M., Rosen P.P.: **Hemangiomas and angiosarcomas of the breast: diagnostic utility of cell cycle markers with emphasis on Ki-67.** *Arch Pathol Lab Med* 2007. **131**(4): p. 538-544.
204. Flis C., Michell M., Akbar N.: **An unusual case of an enlarging mass on a screening mammogram: a case report and review of the radiology and current literature.** *Breast* 2003. **12**(3): p. 220-222.
205. Kim S.M., Kim H.H., Shin H.J., Gong G., Ahn S.H.: **Cavernous haemangioma of the breast.** *The British Journal of Radiology* 2006. **79**(947): p. 177- 180.
206. Kawatra V., Lakshmikantha A., Dhingra K.K., Gupta P., Khurana N.: **A rare coexistence of concurrent breast hemangioma with fibroadenoma: a case report.** *Cases J* 2009. **2**: p. 1-3.
207. Sherman J.E., Smith J.W.: **Neurofibroma of the breast and nipple areolar area.** *Ann Plast Surg* 1981. **7**(4): p. 302-307.

208. Hillier J., Moskovic E.: **The soft-tissue manifestations of neurofibromatosis type 1.** *Clin Radiol* 2005. **60**(9): p. 960-967.
209. Jeyaretna D.S., Oriolowo A., Smith M.E., Watkins R.M.: **Solitary neurofibroma in the male breast.** *World J Surg Oncol* 2007. **5**: p. 23.
210. Gokalp G., Hakyemez B., Kizilkaya E., Haholu A.: **Myxoid neurofibromas of the breast: mammographical, sonographical und MRI appearances.** *The British Journal of Radiology* 2007. **80**(958): p. 234-237.
211. Wargotz E.S., Weiss S.W., Norris H.J.: **Myofibroblastoma of the breast. Sixteen cases of a distinctive benign mesenchymal tumour.** *Am J Surg Pathol* 1987. **11**(7): p. 493-502.
212. Schurch W., Seemayer T.A., Gabbiani G.: **The myofibroblast. A quarter century after its discovery.** *Am J Surg Pathol* 1998. **22**(2): p. 141-147.
213. Fukunaga M., Ushigome S.: **Myofibroblastoma of the breast with diverse differentiations.** *Arch Pathol Lab Med* 1997. **121**(6): p. 599-603.
214. Magro G., Righi A., Casorzo L., Antonietta T., Salvatorelli L., Kacerovská D., Kazakov D., Michal M.: **Mammary and vaginal myofibroblastomas are genetically related lesions: fluorescence in situ hybridization analysis shows deletion of 13q14 region.** *Hum Pathol* 2012. **43**(11): p. 1887-1893.
215. Magro G., Fraggetta F., Torrisi A., Emmanuele C., Lanzafame S.: **Myofibroblastoma of the breast with hemangiopericytoma-like pattern and pleomorphic lipoma-like areas. Report of a case with diagnostic and histogenetic considerations.** *Pathol Res Pract* 1999. **195**(4): p. 257-262.
216. Lazaro-Santander R., Garcia-Prats M.D., Nieto S., Andres-Gozalvo C., Cortes-Vizcaino V., Vargas-Holguin S., Vera-Roman J.M.: **Myofibroblastoma of the breast with diverse histological features.** *Virchows Arch* 1999. **434**(6): p. 547-550.
217. Magro G., Michal M., Vasquez E., Bisceglia M.: **Lipomatous myofibroblastoma: a potential diagnostic pitfall in the spectrum of the spindle cell lesions of the breast.** *Virchows Arch* 2000. **437**(5): p. 540-544.



218. Gocht A., Bösmüller H.C., Bässler R., Tavassoli F.A., Moinfar F., Katenkamp D., Schirmacher K., Lüders P., Saeger W.: **Breast tumors with myofibroblastic differentiation: clinico-pathological observations in myofibroblastoma and myofibrosarcoma.** *Pathol Res Pract* 1999. **195**(1): p. 1-10.
219. Magro G., Michal M., Bisceglia M.: **Benign spindle cell tumors of the mammary stroma: diagnostic criteria, classification, and histogenesis.** *Pathol Res Pract* 2001. **197**(7): p. 453-466.
220. Greenberg J.S., Kaplan S.S., Grady C.: **Myofibroblastoma of the breast in women: imaging appearances.** *AJR Am J Roentgenol* 1998. **171**(1): p. 71-72.
221. Mele M., Jensen V., Wronecki A., Lelkaitis G.: **Myofibroblastoma of the breast: case report and literature review.** *Int J Surg Case Rep* 2011. **2**(6): p. 93-96.
222. Magro G.: **Mammary myofibroblastoma: a tumor with a wide morphologic spectrum.** *Arch Pathol Lab Med* 2008. **132**(11): p. 1813-1820.
223. Kobayashi N., Oda K., Yokoi S., Kanda H.; Hayakawa S., Tang X., Osamura Y.: **Myofibroblastoma of the breast: report of a case.** *Surg Today* 1996. **26**(9): p. 727-729.
224. McMenamin M.E., Fletcher C.D.: **Mammary-type myofibroblastoma of soft tissue: a tumor closely related to spindle cell lipoma.** *Am J Surg Pathol* 2001. **25**(8): p. 1022-1029.
225. Vourtsi A., Kehagias D., Antoniou A., Mouloupoulos L.A., Deligeorgi-Politi H., Vlahos L.: **Male breast myofibroblastoma and MR findings.** *Journal of Computer Assisted Tomography* 1999. **23**(3): p. 414-416.
226. Schmitt F.C., AC Mera A.: **Fine needle aspiration cytology presentation of a cellular variant of breast myofibroblastoma. Report of a case with immunohistochemical studies.** *Acta Cytol* 1998. **42**(3): p. 721-724.

227. Hoda S.A., Rosen P.P.: **Observations on the pathologic diagnosis of selected unusual lesions in needle core biopsies of breast.** *Breast J* 2004. **10**(6): p. 522-527.
228. Bakula-Zalewska E., Piasek P., Wawryszuk J., Domanski H.A.: **Myofibroblastoma: a potential pitfall in core needle biopsy of breast lesions.** *Pol J Pathol* 2012. **63**(2): p. 131-133.
229. López-Ríos F., Burgos F., Madero S., Ballestin C., Martínez-González M.A., de Agustín P.: **Fine needle aspiration of breast myofibroblastoma. A case report.** *Acta Cytol* 2001. **45**(3): p. 381-384.
230. Martini N., Londero V., Machin P., Travaini L.L., Zuiani C., Bazzocchi M., Paganelli G.: **An unusual breast lesion: the ultrasonographic, mammographic, MRI and nuclear medicine findings of mammary hibernoma.** *Br J Radiol.* 2010. **83**(985): p. 1-4.
231. Padilla-Rodriguez A.L.: **Pure hibernoma of the breast: insights about its origins.** *Ann Diagn Pathol* 2012. **16**(4): p. 288-291.
232. Merkel H.: **Über ein Pseudolipom der Mamma (Eigenartiger Fettzellentumor).** *Beitr Path Anat* 1906. **39**: p. 152-157.
233. Damiani S., Panarelli M.: **Mammary adenohibernoma.** *Histopathology* 1996. **28**(6): p. 554-555.
234. Furlong M.A., Fanburg-Smith J.C., Miettinen M.: **The morphologic spectrum of hibernoma: a clinicopathologic study of 170 cases.** *Am J Surg Pathol* 2001. **25**(6): p. 809- 814.
235. Colville J., Feigin K., Tang L., Keating D., Cohen M.A.: **Mammary hibernoma.** *Breast Journal* 2006. **12**(6): p. 563-565.

236. Miettinen M.M., Fanburg-Smith J.C., Mandahl N.: **Hibernoma**, in **World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone**. Fletcher C.D., Unni K.K., Mertens F. (Hrsg.), Lyon: IARC Press 2002. 420.
237. Guillou L., Fletcher J.A., Fletcher C.D.M., Mandahl N.: **Extrapleural solitary fibrous tumour and hemangiopericytoma**, in **WHO Classification of Soft Tissue Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone**. Fletcher C.D.M., Unni K.K., Mertens F. (Hrsg.), Lyon: IARC Press 2002. 86-90.
238. Penel N., Amela E.Y., Decanter G., Robin Y.M., Marec-Berard P.: **Solitary fibrous tumors and so-called hemangiopericytoma**. *Sarcoma* 2012. Epub 2012.
239. Stout A.P., Murray M.R.: **Hemangiopericytoma: a vascular tumor featuring Zimmermann's pericytes**. *Ann Surg* 1942. **116**(1): p. 26-33.
240. Bruzzzone A., Varaldo M., Ferrarazzo C., Tunesi G., Mencoboni M.: **Solitary fibrous tumor**. *Rare Tumors* 2010. **2**(4): p. 64.
241. Arias-Stella J.Jr., Rosen P.P.: **Hemangiopericytoma of the breast**. *Mod Pathol* 1988. **1**(2): p. 98-103.
242. Kaufman S.L., Stout A.P.: **Hemangiopericytoma in children**. *Cancer* 1960. **13**: p. 695-710.
243. Talwar S., Prasad N., Gandhi S., Prasad P.: **Hemangiopericytoma of the adult male breast**. *Int J Clin Pract* 1999. **53**(6): p. 485-486.
244. Tavassoli F.A., Weiss S.: **Hemangiopericytoma of the breast**. *Am J Surg Pathol* 1981. **5**(8): p. 745-752.
245. Jiménez-Ayala M., Díez-Nau M.D.; Larrad A., Ferrer-Vergara L., Rodríguez-Costa J., Lacruz C., Escalona-Zapata J.: **Hemangiopericytoma in a male breast. Report of a case with cytologic, histologic and immunochemical studies**. *Acta Cytol* 1991. **35**(2): p. 234-238.

246. Sawh R.N., Lele S.M., Borkowski J., Ventura K.C., Zaharopoulos P., Logrono R.: **Fine-needle aspiration cytology of hemangiopericytoma: report of two cases.** *Diagn Cytopathol* 2000. **23**(3): p. 187-191.
247. Chhieng D., Cohen J.M., Waisman J., Fernandez G., Cangiarella J.: **Fine-needle aspiration cytology of hemangiopericytoma: A report of five cases.** *Cancer* 1999. **87**(4): p. 190-195.
248. Meoli F.G., Kopitnik N.L.: **Hemangiopericytoma of the breast.** *J Am Osteopath Assoc* 1991. **91**(6): p. 606-613.
249. Breithart A.S., Harris M.N., Vazquez M., Mitnick J.R.: **Metastatic hemangiopericytoma of the breast.** *N Y State J Med* 1992. **4**: p. 158-160.
250. Van Kints M.J., Tham R.T., Klinkhamer P.J., van den Bosch H.C.: **Hemangiopericytoma of the breast: mammographic and sonographic findings.** *AJR Am J Roentgenol* 1994. **163**(1): p. 61-63.
251. Ginat D.T., Bokhari A., Bhatt S., Dogra V.: **Imaging features of solitary fibrous tumors.** *AJR Am J Roentgenol* 2011. **196**(3): p. 487-495.
252. Nguyen G.K.: **What is the value of fine needle aspiration biopsy in the cytodiagnosis of soft tissue tumors?** *Diagn Cytopathol* 1988. **4**(4): p. 352-355.
253. Fletcher C.D., Young A.E.: **Fine-needle aspiration cytology of soft tissue tumors.** *Br J Surg* 1987. **74**(10): p. 965.
254. Wignall O.J., Moskovic E.C., Thway K., Thomas J.M.: **Solitary fibrous tumors of the soft tissues: review of the imaging and clinical features with histopathologic correlation.** *AJR Am J Roentgenol* 2010. **195**(1): p. 55-62.
255. Enzinger F.M., Smith B.H.: **Hemangiopericytoma: an analysis of 106 cases.** *Hum Pathol* 1976. **7**(1): p. 61-82.
256. Chugh R., Baker L.: **Nonepithelial malignancies of the breast.** *Oncology (Willston Park)* 2004. **18**(5): p. 665-676.

257. Tang Q., Wang Z., Xu H.: **Hemangiopericytoma of the breast: a case report.** *Breast Care (Basel)* 2008. **3**(6): p. 431-433.
258. O'Brien P., Brasfield R.D.: **Hemangiopericytoma.** *Cancer* 1965. **18**: p. 249-252.
259. Hamperl H.: **The myothenia (myoepithelial cells). Normal state; regressive changes; hyperplasia; tumors.** *Curr Top Pathol* 1970. **53**: p. 161-220.
260. Rosen P.P.: **Adenomyoepithelioma of the breast.** *Hum Pathol* 1987. **18**(12): p. 1232-1237.
261. Hikino H., Kodama K., Yasui K., Ozaki N., Nagaoka S., Miura H.: **Intracystic adenomyoepithelioma of the breast - case report and review.** *Breast Cancer* 2007. **14**(4): p. 429-433.
262. Tavassoli F.A.: **Myoepithelial lesions of the breast. Myoepitheliosis, adenomyoepithelioma, and myoepithelial carcinoma.** *Am J Surg Pathol* 1991. **15**(6): p. 554-568.
263. Yahara T., Yamaguchi R., Yokoyama G., Yamaguchi M., Nakagawa S., Toh U., Shirouzu K., Kage M., Fuji T.: **Adenomyoepithelioma of the breast diagnosed by a mammotome biopsy: report of a case.** *Surg Today* 2008. **38**(2): p. 144-146.
264. Iyengar P., Ali S.Z.; Brogi E.: **Fine-needle aspiration cytology of mammary adenomyoepithelioma: a study of 12 patients.** *Cancer* 2006. **108**(4): p. 250-256.
265. Howlett D.C., Mason C.H., Biswas S., Sangle P.D., Rubin G., Allan S.M.: **Adenomyoepithelioma of the breast: spectrum of disease with associated imaging and pathology.** *AJR Am J Roentgenol* 2003. **180**(3): p. 799-803.
266. Tavassoli F.A., Soares J.: **Myoepithelial lesions, in World Health Organization Classification of Tumours. Pathology & Genetics. Tumours of the Breast and Female Genital Organs.** Tavassoli F.A., Devilee P. (Hrsg.), Lyon: IARC Press 2002. 86-88.

267. Marian C., Boila A., Soanca D., Malau M., Podeanu D.M., Resetkova E., Stolnicu S.: **Malignant transformation of adenomyoepithelioma of the breast by a monophasic population: a report of two cases and review of literature.** *APMIS* 2013. **121**(4): p. 272-279.
268. Persaud V., Talerman A., Jordan R.: **Pure adenoma of the breast.** *Arch Pathol* 1968. **86**(5): p. 481-483.
269. Hertel B.F., Zaloudek C., Kempson R.L.: **Breast adenomas.** *Cancer* 1976. **37**(6): p. 2891-2905.
270. Lecene A. : **Observation d'un cas de tumeur "mixte" du sein.** *Rev Chir (Paris)* 1906. **33**: p. 434-468.
271. Azzopardi J.G., Salm R.: **Ductal adenoma of the breast: a lesion which can mimic cacinoma.** *J Pathol* 1984. **144**(1): p. 15-23.
272. Magno S., Terribile D., Franceschini G., Fabbri C., Chiesa F., Di Leone A., Costantini M., Belli P., Masetti R.: **Early onset lactating adenoma and the role of breast MRI: a case report.** *J Med Case Reports* 2009. **3**(43): p. 1-5.
273. Bussolati G., Tavassoli F.A., Nielsen B.B., Ellis I.O., MacGrogan G.: **Benign epithelial proliferations, in World Health Organization Classification of Tumours. Pathology & Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs.** Tavassoli F.A., Devilee P. (Hrsg.), Lyon: *IARC Press* 2002. 84-85.
274. Hill R.P., Miller F.N.: **With case report of carcinomatous transformation in an adenoma.** *Cancer* 1954. **7**(2): p. 318-324.
275. O'Hara M.F., Page D.L.: **Adenomas of the breast and ectopic breast under lactational influences.** *Hum Pathol* 1985. **16**(7): p. 707-712.
276. Wells C.A., El-Ayat G.A.: **Non-operative breast pathology: apocrine lesions.** *J Clin Pathol* 2007. **60**(12): p. 1313-1320.
277. Okada K., Suzuki Y., Saito Y., Umemura S., Tokuda Y.: **Two cases of ductal adenoma of the breast.** *Breast Cancer* 2006. **13**(4): p. 354-359.

278. Ballance W.A., Ro J.Y., el-Naggar A.K., Grignon D.J., Ayala A.G., Romsdahl M.G.: **Pleomorphic adenoma (benign mixed tumor) of the breast. An immunohistochemical, flow cytometric, and ultrastructural study and review of the literature.** *Am J Clin Pathol* 1990. **93**(6): p. 795-801.
279. Chen K.T.: **Pleomorphic adenoma of the breast.** *Am J Clin Pathol* 1990. **93**(6): p. 792-794.
280. Smith B.H., Taylor H.B.: **The occurrence of bone and cartilage in mammary tumors.** *Am J Clin Pathol* 1969. **51**(5): p. 610-618.
281. Soreide J.A., Anda O., Eriksen L., Holter J., Kjellevoid K.H.: **Pleomorphic adenoma of the human breast with local recurrence.** *Cancer* 1988. **61**(5): p. 997-1001.
282. Lammie G.A., Millis R.R.: **Ductal adenoma of the breast--a review of fifteen cases.** *Hum Pathol* 1989. **20**(9): p. 903-908.
283. Maiorano E., Albrizio M.: **Tubular adenoma of the breast: an immunohistochemical study of ten cases.** *Pathol Res Pract* 1995. **191**(12): p. 1222-1230.
284. Diaz N.M., McDivitt R.W., Wick M.R.: **Pleomorphic adenoma of the breast: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 10 cases.** *Hum Pathol* 1991. **22**(12): p. 1206-1214.
285. Moran C.A., Suster S., Carter D.: **Benign mixed tumors (pleomorphic adenomas) of the breast.** *Am J Surg Pathol* 1990. **14**(10): p. 913-921.
286. Guarino M., Reale D., Squillaci S., Micoli G.: **Ductal adenoma of the breast. An immunohistochemical study of five cases.** *Pathol Res Pract* 1993. **189**(5): p. 515-520.
287. Iyengar P., Cody H.S. 3<sup>rd</sup>, Brogi E.: **Pleomorphic adenoma of the breast: case report and review of the literature.** *Diagn Cytopathol* 2005. **33**(6): p. 416-420.

288. Pasquale-Styles M.A., Milikowski C.: **Three-millimeter apocrine adenoma in a man: a case report and review of the literature.** *Arch Pathol Lab Med* 2003. **127**(11): p. 1498-1500.
289. Soo M.S., Dash N., Bentley R., Lee L.H., Nathan G.: **Tubular adenomas of the breast: imaging findings with histologic correlation.** *AJR Am J Roentgenol* 2000. **174**(3): p. 757-761.
290. Ravindra S., Suguna B.V.: **Cytomorphology of tubular adenoma breast--a case report.** *Indian Journal of Pathology and Microbiology* 2006. **49**(2): p. 267-268.
291. Slavin J.L., Billson V.R., Ostor A.G.: **Nodular breast lesions during pregnancy and lactation.** *Histopathology* 1993. **22**(5): p. 481-485.
292. Itoh H., Miyajima Y., Kato N., Serizawa A., Machida T., Umemura S., Osamura R.Y.: **Fine needle aspiration cytology of ductal adenoma of the breast with intracellular mucin: a report of three cases.** *Acta Cytol* 2010. **54**(5 Suppl): p. 753-758.
293. Sumkin J.H., Perrone A.M., Harris K.M., Nath M.E., Amortegui A.J., Weinstein B.J.: **Lactating adenoma: US features and literature review.** *Radiology* 1998. **206**(1): p. 271-274.
294. D'Orsi C.J., Sickles E.A., Mendelson E.B., Morris E.A. et al. **ACR BI-RADS® Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System.** Reston, VA, American College of Radiology; 2013.
295. Albert U.-S.: **Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland.** München-Wien-New York: W. Zuckschwerdt Verlag 2008. 1-353.
296. Rozentsvayg E., Carver K., Borkar S., Mathew M., Enis S., Friedman P.: **Surgical excision of benign papillomas diagnosed with core biopsy: a community hospital approach.** *Radiol Res Pract Epub* 2011: p. 1-4.



## **Anhang**

Tabellenverzeichnis

Abbildungsverzeichnis

## Tabellenverzeichnis

<b>Tab. 1:</b>	Überblick zu den diagnostischen Maßnahmen beim Papillom .....	11
<b>Tab. 2:</b>	Überblick zu den diagnostischen Maßnahmen beim Fibroadenom.....	19
<b>Tab. 3:</b>	Überblick zu den diagnostischen Maßnahmen beim Phylloides-Tumor...27	
<b>Tab. 4</b>	Überblick zu den diagnostischen Maßnahmen beim Hamartom.....	34
<b>Tab. 5:</b>	Überblick zu den diagnostischen Maßnahmen beim Lipom.....	39
<b>Tab. 6:</b>	Überblick zu den diagnostischen Maßnahmen beim Granularzelltumor..	44
<b>Tab. 7:</b>	Überblick zu den diagnostischen Maßnahmen beim Leiomyom.....	50
<b>Tab. 8:</b>	Überblick zu den diagnostischen Maßnahmen beim Hämangiom.....	54
<b>Tab. 9:</b>	Überblick zu den diagnostischen Maßnahmen beim Neurofibrom.....	59
<b>Tab. 10:</b>	Überblick zu den diagnostischen Maßnahmen beim Myofibroblastom....	64
<b>Tab. 11:</b>	Überblick zu den diagnostischen Maßnahmen beim Hibernom.....	69
<b>Tab. 12:</b>	Überblick zu den diagnostischen Maßnahmen beim SFT.....	73
<b>Tab. 13:</b>	Überblick zu den diagnostischen Maßnahmen beim Adenomyo- epitheliom.....	79
<b>Tab. 14:</b>	Überblick zu den diagnostischen Maßnahmen beim Adenom.....	85

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abb. 1:</b> Histologisches Erscheinungsbild eines intraduktalen Papilloms [20].....	5
<b>Abb. 2:</b> Intraduktales Papillom in der Mammographie [28].....	7
<b>Abb. 3:</b> Intraduktales Papillom in der Galaktographie [28].....	7
<b>Abb. 4:</b> Intraduktales Papillom in der Sonographie (eigenes Material aus der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Greifswald).....	8
<b>Abb. 5:</b> Intraduktales Papillom in der Kontrastmittel-MRT [36].....	9
<b>Abb. 6:</b> Intraduktales Papillom in der Duktoskopie [51].....	11
<b>Abb. 7:</b> Histologisches Erscheinungsbild eines Fibroadenoms [67].....	16
<b>Abb. 8:</b> Fibroadenom in der Mammographie [71].....	17
<b>Abb. 9:</b> Fibroadenom in der Sonographie [73].....	17
<b>Abb. 10A (links):</b> Fibroadenom in der MRT ohne Kontrastmittel [74].....	18
<b>Abb. 10B (rechts):</b> Fibroadenom in der T1-gewichteten MRT, 3 Minuten nach Kontrastmittelgabe [74].....	18
<b>Abb. 11:</b> Histologisches Erscheinungsbild eines Phylloides-Tumors [103].....	24
<b>Abb. 12:</b> Phylloides-Tumor in der Mammographie [112].....	25
<b>Abb. 13:</b> Phylloides-Tumor in der Sonographie [115].....	25
<b>Abb. 14A:</b> Phylloides-Tumor in der MRT (T1-gewichtet) [116].....	26
<b>Abb. 14B:</b> Phylloides-Tumor in der MRT (T2-gewichtet) [116].....	26
<b>Abb. 14C:</b> Phylloides-Tumor in der MRT (STIR-Sequenz) [116].....	26
<b>Abb. 15:</b> Histologisches Erscheinungsbild eines Hamartoms [138].....	30
<b>Abb. 16 (links):</b> Hamartom in der Mammographie [144].....	32
<b>Abb. 17 (rechts):</b> Hamartom in der Sonographie [144].....	32

<b>Abb. 18:</b> Hamartom in der MRT [146].....	33
<b>Abb. 19:</b> Histologisches Erscheinungsbild eines Lipoms [162].....	36
<b>Abb. 20:</b> Lipom in der Mammographie [164].....	37
<b>Abb. 21:</b> Lipom der Sonographie (eigenes Material aus der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Greifswald, 2013).....	38
<b>Abb. 22:</b> Lipom in der MR-Mammographie [165].....	38
<b>Abb. 23:</b> Histologisches Erscheinungsbild eines Granularzelltumors [177].....	41
<b>Abb. 24 (links):</b> Granularzelltumor in der Mammographie [170].....	43
<b>Abb. 25 (rechts):</b> Granularzelltumor in der Sonographie [170].....	43
<b>Abb. 26A (links):</b> Granularzelltumor in der MRT (T2-gewichtet) [177].....	43
<b>Abb. 26B (rechts):</b> Granularzelltumor in der MRT (nach Kontrastmittelgabe in der T1-Gewichtung) [177].....	43
<b>Abb. 27:</b> Histologisches Erscheinungsbild eines Leiomyoms [192].....	47
<b>Abb. 28:</b> Erscheinungsbild eines Leiomyoms nach immunhistochemischer Färbung [193].....	47
<b>Abb. 29:</b> Leiomyom in der Mammographie [192].....	48
<b>Abb. 30:</b> Leiomyom in der Sonographie [192].....	48
<b>Abb. 31A (links):</b> Leiomyom in der MRT (T2-gewichtet) [196].....	49
<b>Abb. 31B (mitte):</b> Leiomyom in der MRT (fett-supprimiert T1-gewichtet) [196].....	49
<b>Abb. 31C (rechts):</b> Leiomyom in der MRT (T1-gewichtet nach Kontrastmittelgabe) [196].....	49
<b>Abb. 32:</b> Histologisches Erscheinungsbild eines Hämangioms [178].....	52
<b>Abb. 33:</b> Hämangiom in der Mammographie [178].....	52
<b>Abb. 34:</b> Hämangiom in der Sonographie [178].....	53

<b>Abb. 35A (links):</b> Hämangiom in der MRT (T2-gewichtet) [205].....	54
<b>Abb. 35B (rechts):</b> Hämangiom in der MRT (T1-gewichtet, fett-supprimiert) [205]....	54
<b>Abb. 36:</b> Histologisches Erscheinungsbild eines Neurofibroms [209].....	57
<b>Abb. 37:</b> Neurofibrom in der Mammographie [178].....	58
<b>Abb. 38:</b> Neurofibrom in der Sonographie [178].....	58
<b>Abb. 39A (links):</b> Neurofibrom in der MRT (T1-gewichtet) [210].....	59
<b>Abb. 39B (rechts):</b> Neurofibrom in der MRT (T2-gewichtet) [210].....	59
<b>Abb. 40:</b> Histologisches Bild eines Myofibroblastoms [178].....	62
<b>Abb. 41:</b> Myofibroblastom in der Mammographie [220].....	62
<b>Abb. 42:</b> Myofibroblastom in der Sonographie [220].....	63
<b>Abb. 43A (links):</b> Myofibroblastom in der MRT (T1-gewichtet) [225].....	63
<b>Abb. 43B (mitte):</b> Myofibroblastom in der MRT (fettunterdrückte Fast-Spin-Echo-Sequenz in der T2-Gewichtung) [225].....	63
<b>Abb. 43C (rechts):</b> Myofibroblastom in der MRT (fettunterdrückte T1-Gewichtung nach Kontrastmittelgabe) [225].....	63
<b>Abb. 44:</b> Histologisches Erscheinungsbild eines Hibernoms [235].....	67
<b>Abb. 45 (links):</b> Hibernom in der Mammographie [235].....	67
<b>Abb. 46 (rechts):</b> Hibernom in der Sonographie [235].....	67
<b>Abb. 47A:</b> Hibernom in der MRT (T1-gewichtet) [230].....	68
<b>Abb. 47B:</b> Hibernom in der MRT (nach Kontrastmittelgabe) [230].....	68
<b>Abb. 48:</b> Histologisches Erscheinungsbild eines SFT [247].....	71
<b>Abb. 49A (links) und Abb. 49B (rechts):</b> SFT in der Mammographie [250].....	72
<b>Abb. 50:</b> SFT in der Sonographie [250].....	72
<b>Abb. 51:</b> Histologisches Erscheinungsbild eines Adenomyoepithelioms [264].....	76

<b>Abb. 52 (links):</b> Adenomyoepitheliom in der Mammographie [265].....	77
<b>Abb. 53 (rechts):</b> Adenomyoepitheliom in der Sonographie [265].....	77
<b>Abb. 54:</b> Adenomyoepitheliom in der MRT [261].....	78
<b>Abb. 55A (links):</b> Histologisches Erscheinungsbild eines pleomorphen Adenoms [287].....	82
<b>Abb. 55B (rechts):</b> Histologisches Erscheinungsbild eines pleomorphen Adenoms [287].....	82
<b>Abb. 56 (links):</b> Tubuläres Adenom in der Mammographie [289].....	83
<b>Abb. 57 (rechts):</b> Tubuläres Adenoms in der Sonographie [289].....	83
<b>Abb. 58A:</b> Tubuläres Adenom in der MRT (T1-gewichtet) [165].....	84
<b>Abb. 58B:</b> Tubuläres Adenom in der MRT (nach Subtraktion) 165].....	84