

2.2 Chronische myeloproliferative Neoplasien

2.2.1 Chronische neutrophile und atypische chronisch myeloische Leukämie

Def: Chronische Leukämien mit ausgeprägter Granulopoese mit Linksverschiebung, ohne Nachweis von Philadelphia-Chromosom bzw. BCR-ABL1-Mutation. Die chronische neutrophile Leukämie (CNL) und die atypische chronisch myeloische Leukämie (aCML) sind klinisch zunächst sehr ähnlich, werden aber in der WHO-Klassifikation unterschiedlichen Kategorien zugeordnet, die CNL den myeloproliferativen Neoplasien, die aCML den myeloproliferativen/myelodysplastischen Erkrankungen. Sie unterscheiden sich auch in mehreren Details.

Diagnosekriterien einer chronisch neutrophilen und atypisch chronisch myeloischen Leukämie (WHO 2016)

Chronische neutrophile Leukämie (CNL) Kategorie: Myeloproliferative Neoplasien	Atypische chronisch myeloische Leukämie (aCML) Kategorie: Myeloproliferative/myelodysplastische Neoplasien
periphere Granulozytose $\geq 25 \times 10^6/\mu\text{l}$, neutrophile Segmentkernige und Stabkernige $\geq 80\%$ der Granulozyten; unreife Formen* $< 10\%$ der Leukozyten	Periphere Granulozytose und vermehrt unreife Formen* ($\geq 10\%$ der Leukozyten)
hyperzelluläres Knochenmark mit absolut und relativ gesteigerter Granulopoese mit normaler Ausreifung der Granulozyten; Myeloblasten $< 5\%$ der kernhaltigen Zellen	Hyperzelluläres Knochenmark mit Proliferation und Dysplasie der Granulopoese mit/ohne Dysplasie der Erythropoese und Megakaryopoese; Myeloblasten < 20 der kernhaltigen Zellen
WHO-Kriterien für BCR/ABL1 positive CML, PMF, PV oder ET nicht erfüllt	WHO-Kriterien für BCR/ABL1 positive CML, PMF, PV, oder ET nicht erfüllt
kein Rearrangement von PDGFRA, PDGFRB, FGFR1 und PCM1-JAK2 nachweisbar	Kein Rearrangement von PDGFRA, PDGFRB, FGFR1 und PCM1-JAK2 nachweisbar
Nachweis einer CSF3RT6181- oder anderen aktivierenden CSF3R-Mutation	Nachweis einer CSF3RT6181- oder anderen aktivierenden CSF3R-Mutation
bei fehlender CSF3R-Mutation anhaltende (≥ 3 Monate) Granulozytose ohne nachweisbare reaktive Ursachen inkl. keine Plasmazell-Neoplasie bzw. wenn vorhanden, Nachweis einer Klonalität der myeloischen Zellen durch Zytogenetik oder molekulare Diagnostik	

* Promyelozyten, Myelozyten und Metamyelozyten; CML: chronisch myeloische Leukämie; PMF: primäre Myelofibrose; PV: Polycythämia vera

ICD-10: C92.2

Ep: Die Epidemiologie von CNL und aCML ist nur bedingt abschätzbar, da es sehr seltene Erkrankungen sind und die Voraussetzungen für die exakte Diagnose erst seit Verfügbarkeit einer molekularen Diagnostik vorliegen. Es wird davon ausgegangen, dass die Inzidenz der CNL $< 1\%$ aller Fälle mit neoplastischer Granulozytose beträgt, bei etwa 200 bekannten Fällen bisher. Man schätzt, dass auf 100 Fälle einer klassischen CML 1–2 Fälle einer aCML kommen. Es sind überwiegend ältere (> 55 Jahre) Erwachsene betroffen, das mediane Alter bei Erstdiagnose beträgt 66 Jahre, bei aCML 72 Jahre. Das Geschlechterverhältnis bei der CNL ist ca. 1,3/1 (M/F) bei der aCML 2,2/1 (M/F).

Pg: Pathogenese und Risikofaktoren

Die Pathogenese von CNL und aCML konnte bisher nur teilweise geklärt werden. Beide entstehen durch onkogene Mutationen der hämatopoetischen Stammzelle. Dabei ist vor allem das CSF3R-Gen betroffen. Bei der CNL sind dies überwiegend CSF3R T618I-Mutationen, bei der aCML auch andere CSF3R-Mutationen. Es gibt Hinweise, dass ein Teil der aCML sich aus einer vorhergehenden CNL durch weitere Mutationen entwickelt hat.

Molekulare und zytogenetische Aberrationen

Etwa 23 % der Patienten weisen zum Diagnosezeitpunkt zytogenetische Veränderungen auf, bei 25 % der Patienten mit initial unauffälliger Zytogenetik kommt es im Verlauf zu zytogenetischen Veränderungen. Richtungsweisend für eine CNL sind erworbene Varianten im CSF3R-Gen, die in 88 % der WHO-definierten CNL-Patienten gefunden werden. CSF3R kodiert für den Rezeptor des Kolonie-stimulierenden Faktors 3, welcher den Hauptwachstumsfaktor in der Generierung neutrophiler Granulozyten darstellt. Zusätzlich zu CSF3R können Varianten mit variierender Varianten-Allelfrequenz in den Genen SETBP1, ASXL1, SRSF2, CALR, TET2, U2AF1, NRAS und CBL detektiert werden. Varianten in SETBP1 und ASXL1 sind mit 41 % und 52 %, respektive, am häufigsten und werden mit einer ungünstigen Prognose beschrieben. Für einige wenige Patienten wurde die JAK2 V617F-Variante – teilweise homozygot vorliegend – nachgewiesen. Weitere Veränderungen sind dabei +8, +9, +21, del(7q), del(11q) und del(20q).

In ca. 80 % der Patienten mit aCML finden sich chromosomale Veränderungen, die jedoch nicht spezifisch für eine aCML und auch bei anderen myeloischen Erkrankungen anzutreffen sind, wie z. B. +8, -5, -7, del(20q) und Isochromosom i(17)(q10). Die für andere MPN-typischen Varianten der Gene JAK2, CALR und MPL sind selten, bis auf JAK2 V617F, die in 4–8 % der aCML-Patienten nachweisbar sind. In etwa 20–30 % der aCML-Patienten werden Varianten von ASXL1 detektiert, sie treten häufig zusammen mit Varianten in SETBP1 (48 % der aCML-Patienten) auf. Etwa 10 % der Patienten mit aCML zeigen Varianten im ETNK1-Gen, welche kaum bei CMML vorkommen und bei MPN, MDS/MPN und gesunden Spendern nicht nachgewiesen werden.

Path: Knochenmark

Das Knochenmark ist durchweg hyperzellulär, wobei die CNL im Allgemeinen eine Reifungsstörung aufweist, bei der aCML sind dagegen deutliche dysplastischen Veränderungen erkennbar. Blasten kommen bei der CNL kaum vor, bei der aCML sind bis zu unter 20 % Blasten möglich.

Peripheres Blut

Bei der CNL besteht eine signifikante Granulozytose mit vorwiegend reiferen Formen und kaum Blasten. Bei der aCML ist die Granulozytose weniger ausgeprägt, jedoch finden sich auch hier deutliche dysplastische Veränderungen, auch Blasten können vermehrt (bis unter 20 %) auftreten.

Klinik: Der klinische Verlauf der CNL ist heterogen mit einem potenziell eher aggressiven, ungünstigen Verlauf. Ähnlich der CML finden sich auch für die CNL drei Phasen: chronische Phase, Akzelerationsphase und Blastenphase. Eine Akzelerationsphase ist typischerweise gekennzeichnet durch refraktäre Neutrophilie, Organomegalie, Blastentransformation und zytogenetische Evolution. Die aCML ist wie andere myelodysplastische/myeloproliferative Erkrankungen mit einem sehr ungünstigen Krankheitsverlauf assoziiert, etwa 30–40 % der Patienten zeigen eine Transformation in eine AML.

Klass: Die WHO-Klassifikation ordnet die CNL den myeloproliferativen Erkrankungen zu, wogegen die aCML als Sonderform den myelodysplastisch/myeloproliferativen Neoplasien zugerechnet wird.

Sy: Der Krankheitsbeginn ist meistens schleichend. Die Diagnose wird oft aufgrund einer Granulozytose bei interkurrenten Untersuchungen gestellt. Weitere Symptome können sein:

- Gewichtsverlust, Fatigue
- Nachtschweiß, Pruritus
- Blutungsneigung
- Splenomegalie
- Knochenschmerzen

2.2 Chronische myeloproliferative Neoplasien

Dg: Anamnese, Klinik

- Anamnese mit Risikofaktoren, Familienanamnese (Klärung möglicher familiärer Knochenmarkspender)
- Untersuchung: Haut, Schleimhäute, Lunge (Infekte), Lymphknotenstatus, Abdomen (Hepato-/Splenomegalie)

Labor

- Blutbild, Differenzialblutbild (Ausstrich)
- Routinelabor mit Retentionswerten, Leber- und Nierenfunktionsparametern (Harnsäure), Elektrolyten, LDH (erhöht bei vermehrtem Zellumsatz)
- Gerinnungsparameter (Ausschluss DIC, Hyperfibrinolyse)
- mikrobiologische Diagnostik zum Ausschluss von Infekten, Virusserologie
- HLA-Typisierung des Patienten und seiner Geschwister (Suche nach HLA-identischem familiären Spender für mögliche familiär-allogene Transplantation)

Histologie/Zytologie

- Knochenmarkausstrich, Knochenmarksbiopsie
- Zytogenetik: Die zytogenetische Diagnostik ist essenziell für eine exakte Diagnose. Da die CNL und aCML oft miteinander oder anderen myelodysplastisch/myeloproliferativen Erkrankungen verwechselt werden, sollten insbesondere auch Varianten bzw. Veränderungen, die bei anderen MPN beschrieben sind, ausgeschlossen werden.
- ggf. Liquorzytologie

Bildgebung

- Röntgen Thorax, Sonografie Abdomen, EKG
- Echokardiografie vor Anthrazyklingabe (wegen möglicher Kardiotoxizität)

DD:

- chronisch myelomonozytäre Leukämie
- klassische CML
- reaktive Leukozytose
- andere unklassifizierbare myelodysplastisch/myeloproliferative Neoplasien

Ko:

- Gerinnungsstörungen, Blutungskomplikationen/Thrombosen/Embolien
- Übergang in akute myeloische Leukämie
- Pyoderma gangränosum (CNL)

Th: ► Therapieprinzipien

1. Es gibt aktuelle keine Standards zur Therapie von CNL oder aCML. Da CNL und aCML sich in verschiedenen Aspekten deutlich unterscheiden, unterscheidet sich auch das therapeutische Vorgehen. Wenn möglich sollte die Therapie im Rahmen einer klinischen Studie erfolgen.
2. Konventionelle zytoreduktive Therapien sind nur begrenzt effektiv; auch eine Induktionstherapie analog zur AML verbessert zumindest bei der CNL die Prognose nicht.

Zytostatische Therapien

Am häufigsten wird zur Therapie der CNL Hydroxyharnstoff angewandt; dies führt zu einer Zytoreduktion und ggf. zu einem Rückgang der Splenomegalie, aber kaum zu anhaltenden Remissionen. Die Erkrankung ist bei den meisten Patienten nach ca. 12 Monaten progredient.

Angesichts der schlechten Prognose der CNL wird empfohlen, eine hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSCT) frühzeitig im Krankheitsverlauf zu erwägen, da sie die einzige Behandlungsstrategie mit kurativem Potenzial ist. Allerdings sind die verfügbaren Daten bezüglich des Nutzens der HSCT bei der CNL sehr begrenzt, was auf die Seltenheit der Erkrankung und ihr Auftreten zumeist in einer älteren Bevölkerung zurückzuführen ist, die für eine Transplantation oft ungeeignet sind. Stammzelltransplantationen wurden in allen Krankheitsphasen durchgeführt, wobei sich für Patienten im Blastenschub ein schlechtes Ergebnis zeigte mit hoher Therapie-Toxizität und/oder frühen Rezidiven. Es wurden

2.2.1 Chronische neutrophile und atypische chronisch myeloische Leukämie

dabei die üblichen myeloablativen Konditionierungstherapien durchgeführt. Dabei zeigten etwa 40 % der Patienten ein Überleben von über einem Jahr, Langzeitergebnisse liegen noch nicht vor.

Bei der aCML sind Zytostatika weitgehend ineffektiv, Therapien mit u. a. Hydroxyharnstoff und Anthrazyklinen zeigten keinen positiven Effekt auf das Gesamtüberleben. Daher wird auch eine hämatologische Stammzelltransplantation als effektivste Behandlungsmaßnahme für entsprechend geeignete Patienten angesehen. Hier liegt die 5-Jahres-rezidivfreie Überlebensrate bei etwa 34 %.

Molekulare Therapien

Die Therapie mit dem Tyrosin-Kinase-Inhibitor Ruxolitinib führte bei mehreren Patienten mit CNL zu einer anhaltenden Remission, wobei das Vorliegen einer CSF3R T618I-Mutation prognostisch am günstigsten war. Bei der aCML wurde auch bei einigen Patienten mit derselben Mutation ein Ansprechen gesehen, wobei diese bei aCML Patienten deutlich seltener ist als bei CNL. Bei der aCML führten auch Therapien mit hypomethylierenden Substanzen wie Azacytidin und Decitabin zu einem längeren Ansprechen, teilweise auch in Kombination mit Sorafenib bei einer zusätzlich vorhandenen FLT3-Mutation.

Immuntherapie

Eine Therapie mit Interferon alpha 2 kann vor allem bei Patienten mit einer CNL zu einer anhaltenden Remission führen, bei der aCML ist diese Substanz weitgehend ineffektiv.

Prg: Prognosefaktoren

Die Prognose von CNL und aCML wird beeinflusst von Therapieresistenz und dem Übergang in eine akute Leukämie, dies ist wiederum abhängig von mehreren Faktoren. Das Risiko einer Transformation in eine AML liegt bei der CNL bei ca. 10–20 % in einem Zeitrahmen von 21 Monaten, bei der aCML bei 20–40 % in einem Zeitraum von 18–20 Monaten.

Prognostische Faktoren bei CNL und aCML

Prognostischer Faktor	CNL	aCML	Bemerkungen
Geschlecht	Frauen günstiger	Frauen ungünstiger	
Leukozytose > 50x10 ⁹ /l	ungünstig	ungünstig	
Thrombopenie	ungünstig	kein Einfluss	
Zytogenetik	ASXL1-Mutation ungünstig	komplexer Karyotyp ungünstig	analog IPSS-Kriterien
erhöhte LDH	k.A.	ungünstig	
hämatopoetische Stammzelltransplantation	günstig	günstig	

Überleben bei CNL und aCML

Diagnose	mittleres Überleben	5-Jahres-Überleben	Überleben mit HSCT
CNL	21–30 Monate	28 %	40 % 1-Jahres-Überleben*
aCML	12,4–23 Monate	6 %	54 % 1-Jahres-Überleben*

HSCT: hämatopoetische Stammzelltransplantation, * noch keine 5-Jahres-Daten verfügbar

Na: Die Nachsorge orientiert sich an Therapie und individuellen Patientenfaktoren. Bei transplantierten Patienten gelten die allgemeinen Angaben zur hämatopoetischen Stammzelltransplantation.

2.2 Chronische myeloproliferative Neoplasien

Ad: **CNL:** Prof. Dr. med. Eva Lengfelder, Universitätsklinikum Mannheim, Medizinische Fakultät Mannheim d. Uni Heidelberg, III. Medizinische Klinik, Theodor-Kutzer-Ufer 1–3, 68167 Mannheim, E-Mail: eva.lengfelder@medma.uni-heidelberg.de

aCML Deutsche MDS Studiengruppe Prof. Dr. Uwe Platzbecker, Universitätsklinikum Leipzig, Medizinische Klinik I, Hämatologie, Zelltherapie und Hämostaseologie, Liebigstraße 22, 04103 Leipzig, Tel: 0341/9713050, Fax: 0341/9713059, E-Mail: haematologie@medizin.uni-leipzig.de

- Lit:**
1. Szuber N, Elliott M, Tefferi A. Chronic neutrophilic leukemia: 2020 update on diagnosis, molecular genetics, prognosis, and management. *Am J Hematol* 2020; 95: 212–24
 2. Wang SA, Hasserjan RP, Fox PS et al. Atypical chronic myeloid leukemia is clinically distinct from unclassifiable myelodysplastic/myeloproliferative neoplasm. *Blood* 2014; 123: 2645–51
 3. Dao KHT, Tyner J. What's different about atypical CML and chronic neutrophilic leukemia? *Hematolgy Am Soc Hematol Educ Program* 2015; 264–71
 4. Maxson JE, Gotlib J, Pollyea DA et al. Oncogenic CSF3R Mutations in Chronic Neutrophilic Leukemia and Atypical CML. *N Engl J Med* 2013; 1781–90
 5. Ruan GJ, Smith CJ, Day C et al. A population-based study of chronic neutrophilic leukemia in the United States. *Blood Cancer J* 2020; 10: 68
 6. Gotlib J. How I treat atypical chronic myeloid leukemia. *Blood* 2017; 129: 838-45
 7. Itonaga H, Ota S, Ikeda T et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for the treatment of BCR-ABL1-negative atypical chronic myeloid leukemia and chronic neutrophil leukemia: A retrospective nationwide study in Japan. *Leuk Res* 2018; 75: 50–57

- Web:**
1. www.mds-register.de (MDS-Register)
 2. www.cto-im3.de/gsgmpn (GSG-MPN-Studienruppe)

3.4 Gynäkologische neoplastische Erkrankungen

3.4.1 Seltene Neoplasien der Brust

Def: Seltene prä-maligne und maligne Tumoren der Brust

ICD-10: C50

Ep: Neoplasien der Brust sind eine heterogene Gruppe von Erkrankungen, sowohl was die Biologie als auch was die Klinik betrifft. Die häufigsten Tumoren der Brust sind das invasiv-duktales Karzinom und das invasiv-lobuläre Karzinom, die zusammen ca. 70–85 % aller maligner Brusttumoren ausmachen. Die aktuelle WHO-Klassifikation bezeichnet das erstere als invasive Karzinome, kein spezieller Typ (NST), das andere als invasiv-lobuläres Karzinom. Daneben sind zahlreiche weitere unterschiedliche Subtypen bekannt, die im Weiteren abgehandelt werden. Die entsprechenden Häufigkeiten sind in folgender Tabelle beschrieben, sie betragen in der Regel unter 5 % aller Mammatumoren. Allerdings besteht weiterhin eine gewisse Diskrepanz zwischen der offiziellen WHO-Klassifikation und der Auffassung mancher Autoren zu speziellen Tumortypen. Auch bei den malignen Mammatumoren des Mannes treten neben dem invasiv-duktales Karzinom auch andere histologische Subtypen auf.

Klass: Häufigkeiten seltener Brusttumoren

Histologischer Subtyp	Häufigkeit	Bemerkungen
tubuläres Karzinom	2–4 %	
apokrines Karzinom	4 %	
kribriiformes Karzinom	0,8–3,5 %	
muzinöses Karzinom	2–4 %	
adenoid-zystisches Karzinom	0,1 %	
medulläres Karzinom	1–7 %	
hellzelliges Karzinom	1–3 %	
lipidreiches Karzinom	1–6 %	
mikropapilläres Karzinom	< 2 %	
invasiv-papilläres Karzinom	1–2 %	
sekretorisches (juveniles) Karzinom	0,01 %	häufigstes Mammakarzinom bei Kindern
Karzinom mit osteoklastären Riesenzellen	0,5–1,2 %	
Azinuszellkarzinom	sehr selten	ca. 50 Patienten beschrieben
szirrhöses Karzinom	sehr selten	ca. 4 Patienten beschrieben
myoepitheliales Karzinom	ca. 2 %	
onkozytäres Karzinom	sehr selten	ca. 4 Fälle beschrieben
metaplastisches Karzinom	1 %	unterschiedliche Phänotypen

Die unterschiedlichen Histologien haben durchaus eine prognostische und therapeutische Bedeutung. Wie bereits erwähnt, gibt es allerdings in Bezug auf die unterschiedliche Bezeichnung auch Differenzen in der prognostischen Einschätzung. Die morphologischen und weiteren Kriterien werden im Folgenden beschrieben.

3.4 Gynäkologische neoplastische Erkrankungen

- **Tubuläres Karzinom:** Dieser Subtyp ist gekennzeichnet durch tubuläre Drüsenstrukturen mit einschichtigem Epithel mit monomorphen Kernen. Das Vorliegen mehrschichtiger Kerne und einer höhergradigen Kernpleomorphie schließen ein tubuläres Karzinom als Diagnose aus. Es besteht eine häufige Assoziation mit einer Low-grade-Präneoplasie. Die Prognose ist ausgesprochen gut; mit einer der Normalbevölkerung vergleichbaren Überlebenszeit.
- **Apokrines Karzinom:** Die WHO-Klassifikation führt in der aktuellen Fassung nur das Karzinom mit apokriner Differenzierung auf, ohne eigenen ICD-Code, sodass diese Tumoren anderen Entitäten zugeordnet werden müssten. Demgegenüber sehen andere Autoren Karzinome mit > 90 % apokriner Differenzierung („rein apokrine Karzinome“) als eigene Entität. Diese Tumoren sind überwiegend Östrogen- und Progesteron-Rezeptor sowie HER-2-negativ, allerdings fast immer Androgen-Rezeptor-positiv. Die Prognose entspricht dem des üblichen invasiven Karzinoms, NST.
- **Kribriiformes Karzinom:** Diese Tumoren bestehen aus invasiven Zellinseln mit siebförmigen Binnenmuster und desmoplastischen Stroma. Für die Diagnose wird ein Anteil von > 50 % kribriiformen Wachstumsmuster gefordert; daneben ist oft eine tubuläre Komponente nachweisbar. Die trabekulären Zellverbände weisen nur eine geringgradige Kernpolymorphie auf. Oft besteht auch ein assoziiertes DCIS. Die Prognose wird als ähnlich gut wie die des tubulären Karzinoms eingeschätzt.
- **Muzinöses Karzinom:** Dieser Subtyp zeigt eine ausgeprägte Schleimbildung mit Schleimseen, die kleine Gruppen von monomorphen Tumorzellen enthalten. Es werden 2 Gruppen unterschieden, der Typ A (zellarm, klassisch) und der Typ B (zellreich mit großen Zellclustern). Die Prognose wird ebenfalls als sehr gut mit 10-Jahres-Überlebenszeiten von 80–100 % eingestuft
- **Sekretorisches Karzinom:** Dieser Tumor stellt das häufigste Mammakarzinom im Kindesalter dar; kommt aber durchaus auch bei älteren Frauen vor. Er tritt vor allem im subareolären Bereich auf. Namensgebend ist das reichliche intra- und extrazelluläre Sekret der polymorphen Tumorzellen mit mikrozystischer drüsiger Differenzierung. Teilweise sieht man auch ein kompaktes mehr solides oder tubuläres Muster. Die Prognose ist, insbesondere bei Kindern, auch sehr gut. Bei älteren Patienten werden allerdings noch nach Jahren Rezidive beobachtet.
- **Adenoid-zystisches Karzinom:** Es handelt sich dabei um einen sehr seltenen Subtyp, der durch einen myoepitheliale und glanduläre Differenzierung gekennzeichnet ist. Analog zum entsprechenden Tumor der Speicheldrüse werden trabekulär-tubuläre, kribriiforme und solide Wachstumsmuster gesehen. Die myoepithelialen Zellen zeigen allgemein runde bis ovale Kerne mit 1–2 Nukleolen und einen schmalen Zytoplasmasaum. Die größeren glandulären Zellen haben eher monomorphe Kerne und Drüsenlichtungen, die von einem eosinophilen Zytoplasmasaum begrenzt sind. Diese enthalten ein PAS-positives mukoides Material. Die mikroskopische Ausdehnung der Tumoren ist oft deutlich größer als der makroskopisch erkennbare Tumor. Die Prognose ist durchweg günstig, vor allem bei jüngeren Patienten, bei älteren wird öfter ein aggressiver Verlauf, z. T. mit Rezidiven nach Jahrzehnten, beobachtet.
- **Medulläres Karzinom:** Die WHO-Klassifikation fasst mit dem Begriff Karzinom mit medullären Merkmalen das klassische medulläre Karzinom, das atypische medulläre Karzinom und das invasive Karzinom NST mit medullären Eigenschaften zusammen. Die Literatur bezieht sich allerdings überwiegend auf den klassischen Subtyp, um den es im Weiteren geht. Der Tumor ist oft glatt begrenzt. Es besteht eine synzytiale Architektur in > 75 % des Tumors. Die zytoplasmareichen Tumorzellen mit einem oder mehreren Nukleolen sind in großen soliden Nestern bzw. Trabekeln angeordnet. Eine drüsige Differenzierung besteht nicht. Typisch ist eine lymphoplasmazelluläre Infiltration des Stromas. Die Prognose des klassischen medullären Mammakarzinoms wird überwiegend als günstig angesehen.
- **Hellzelliges Karzinom:** Dieser Tumor enthält einen sehr hohen Anteil (> 90 %) an hellen, glykogenreichen (PAS-positiven) Zellen. Histologisch findet sich ein intermediärer bis hoher Malignitätsgrad. Die Neoplasie entspricht im Aufbau dem invasiv-duktales Karzinom, wird aber prognostisch als eher aggressiv und mit höherer Lymphknotenbeteiligung angesehen.
- **Lipidreiches Karzinom:** Diese Entität enthält > 90 % lipidreiche Zellen mit vakuolisierendem bzw. hellen Zytoplasma. Die Diagnose erfordert den Nachweis großer Mengen von Lipiden, da kleinere Mengen auch in anderen Karzinomen vorkommen. Es handelt sich häufig um Grad-3-Karzinome mit einem dementsprechend hohen Anteil von Tumoren mit Lymphknotenbefall.
- **Mikropapilläres Karzinom:** Dieser Subtyp zeigt kleine runde Gruppen von Tumorzellen, in Hohlräumen liegend. Diese zeigen im Querschnitt Tubuli mit obliteriertem Lumen. Es besteht eine mäßige Kernpolymorphie sowie ein hoher Anteil an Lymphknotenmetastasen. Prognostisch ist auch dieser Tumor als etwas schlechter als das duktales Karzinom einzustufen.
- **Invasive-papilläres Karzinom:** Typisch für diese Subgruppe ist ein papilläres Wachstumsmuster. Die Tumorzellen zeigen ein amphophiles Zytoplasma sowie gelegentlich eine extrazelluläre Schleimbildung. Die Prognose ist durchweg gut, vergleichbar mit dem tubulären und muzinösen Karzinom.

- **Azinuszellkarzinom:** Dieser Tumortyp zeigt entsprechend der Bezeichnung eine azinäre und mikroglanduläre Architektur mit einreihigem kubischem bis hochprismatischem Epithel, mit eosinophilem bzw. amphophilen Zytoplasma. Das morphologische Spektrum kann sehr weit sein. Obwohl es sich um ein triple-negatives Karzinom handelt, ist die Prognose eher besser als die des invasiv-duktales Karzinoms, mit ca. 20 % Lymphknoten-Metastasen.
- **Szirröhöses Karzinom:** Von diesem Tumor sind bisher nur wenige Fälle bekannt. Ein charakteristisches Merkmal ist eine ausgeprägte bindegewebige Stroma-Reaktion. Der Tumor wächst oft sehr langsam und bildet eher später Lymphknoten-Metastasen.
- **Myoepitheliales Karzinom:** Es handelt sich um einen spindelzelligen Tumor mit myoepithelialer Differenzierung (die Zellen sind K5/14- sowie SMA-positiv). Es finden sich z. T. Nekrosen, die Zellen haben einen zentralen hyalinen Kern. Die Prognose wird ebenfalls als günstig angesehen, allerdings wurden auch einige aggressive Verläufe beschrieben.
- **Onkozytäres Karzinom:** Von diesem Tumortyp sind auch nur wenige Fälle beschrieben. Es finden sich nestförmig angeordnete eosinophile Tumorzellen mit glandulärem Wachstumsmuster. Die Mitoserate ist niedrig; allerdings ist die Prognose wegen der Seltenheit nicht genau einzuschätzen. Fernmetastasen wurden bisher nicht beschrieben.
- **Metaplastisches Karzinom:** Das metaplastische Karzinom der Brust umfasst eine heterogene Gruppe maligner Neoplasien mit unterschiedlichem Phänotyp der von plattenepithelialer bzw. adenosquamöser Differenzierung bis zu mesenchymal erscheinenden Tumoren, die spindelzellig, chondroid, ossär oder rhabdoid sein können. Auch gemischte Formen kommen vor. Der Phänotyp ist oft entscheidend für den klinischen Verlauf. In der Regel zeigen diese Tumoren einen aggressiven Verlauf mit einer schlechten Prognose, wobei die Prognose bei hochdifferenzierten Formen günstiger ist.

Pg: Pathogenese und Risikofaktoren

Die Entstehung unterschiedlicher Phänotypen bzw. seltener Subtypen ist nach heutiger Auffassung nicht auf unterschiedliche Ausgangszellen zurückzuführen, sondern vor allem auf divergente Differenzierungsprozesse. Dabei spielen wahrscheinlich unterschiedliche Mutationen und Wachstumsbedingungen eine wesentliche Rolle. Ausgangspunkt für die große Mehrheit der Tumoren ist die terminale duktolebuläre Einheit, unabhängig vom histologischen Typ. Grundsätzlich sind auch für besondere Subtypen verschiedene Einflüsse ätiologisch eine Rolle, wie hormonelle Faktoren, Übergewicht sowie genetische Einflüsse. Diskutiert werden zwei unterschiedliche Wege, zum einen gut differenzierte, zum andern schlecht differenzierte Tumoren. Darüber hinaus konnten für einzelne Subtypen besondere Risikokonstellationen definiert sowie typische Mutationen identifiziert werden. Dass hormonelle Faktoren eine Rolle spielen, ergibt sich auch daraus, dass einige dieser Subtypen Hormonrezeptoren exprimieren. Die bekannten genetischen Faktoren wie BRCA1- und BRCA2-Mutationen sind bei seltenen Subtypen nur ausnahmsweise nachweisbar. Für einzelne Entitäten, wie z. B. das sekretorische und das adenoid-zystische Karzinom, konnten auch typische Mutationen identifiziert werden. Darüber hinaus sind, wie beim nicht näher bezeichneten Typ-p53-Mutationen bzw. Inaktivierung häufige Ereignisse. Neben genetischen spielen auch epigenetische Faktoren eine wesentliche Rolle in der Pathogenese des Mammakarzinoms, die wichtigsten sind DNA-Methylierung, post-translationalale Histon-Modifikation und mi-RNA-Deregulation. Risikofaktor beim tubulären Karzinom ist eine längere Hormonersatztherapie, risikomindernd sind späte Menarche und frühe Geburten. Beim medullären Karzinom ist das Risiko bei > 3 Geburten sowie bei einem erhöhten Body-Mass-Index (BMI) erhöht.

Path: Charakteristika seltener Subtypen des Mammakarzinoms: Hormonrezeptoren und molekulare Aberrationen

Histologie	Hormonrezeptoren HER-2	Molekulare Aberrationen	Bemerkungen
tubulär	ER 95 %+, HER-2 5 %+		
apokrin	ER 17 %*+, HER-2 10–33 %+		durchweg AR + oft < 1 %
kribriform	ER > 90 %+, HER-2 < 10 %+		
muzinös	ER 95 %+, HER-2 -		luminaler Subtyp
adenoid-zystisch	ER 10–15 %+, HER-2 -	Translokation t(6;19) MYB-NFIB-Fusionsgen	
medullär	ER 9 %+, HER-2 1 %+		

3.4 Gynäkologische neoplastische Erkrankungen

hellzellig	ER 35 %+, HER-2 20 %+		
lipidreich	ER < 5 %+, HER-2 41 %+		
mikropapillär	ER 83 %+, HER-2 21 %+		
invasiv papillär	ER > 80 %+, HER-2 5 %+		
sekretorisch	ER 60 %+, HER-2 5 %+	ETVG-NTRK3-Genfusion	
Azinus-Zell	ER 10–15 %+, HER-2 -	80 % p53-Mutation	
szirrhös	n. a.		sehr wenig Fälle
myoepithelial	ER -, HER-2 -	EGFR+	
onkozytär	ER 60–80 %+, HER-2 25 %+		
metaplastisch	ER 6 %+ , HER-2 2 %+	häufig p53-Expression	basaler Subtyp

ER: Östrogen-Rezeptor; HER-2: HER-2-neu-Rezeptor; AR: Androgen-Rezeptor; n.a.: keine Angaben

Klass: **TNM-Klassifikation Mammakarzinom (2017)**

T	Primärtumor
T0	kein Anhalt für Primärtumor
TX	Primärtumor nicht beurteilbar
Tis	Carcinoma in situ (DCIS, LCIS oder M. Paget der Brustwarze)
T1	Tumor ≤ 2 cm mit Tumor ≤ 0,1 mm
T1a	Tumor ≤ 0,5 cm
T1b	Tumor > 0,5–1 cm
T1c	Tumor > 1–2 cm
T2	Tumor > 2 cm und ≤ 5 cm
T3	Tumor > 5 cm
T4	Infiltration von Haut oder Brustwand
T4a	Infiltration der Brustwand (Rippen, interkostal, M. serratus anterior)
T4b	Hautbefall (Ödem, Peau d'Orange, Ulzeration, Satellitenmetastasen)
T4c	Brustwandinfiltration <i>und</i> Hautbefall
T4d	inflammatorisches Karzinom (diffuse Hautrötung und Ödem > ½ der Haut der Brust)
N	
N0	Klinischer Lymphknotenbefall
NX	Lymphknoten tumorfrei
N1	Lymphknoten nicht beurteilbar
N1a	Metastasen in 1–3 axillären Lymphknoten, mindestens eine mit > 0,2 cm
N1b	Metastase in Lymphknoten entlang der A. mammaria interna, mindestens mikroskopischer Befall
N1c	Metastasen in 1–3 axillären Lymphknoten <i>und</i> Lymphknotenbefall entlang der A. mammaria interna
N2	ipsilaterale axilläre Lymphknoten, beweglich (Level I, II)
N2a	ipsilaterale axilläre Lymphknoten, fixiert (Level I, II)
N2b	Lymphknoten entlang A. mammaria interna, klinisch erkennbar*
N3a	Lymphknoten infraklavikulär (Level III)
N3b	Lymphknoten axillär <i>und</i> entlang A. mammaria interna, klinisch erkennbar*
N3c	supraklavikulär
M	
M1	Fernmetastasen

*Klinisch erkennbare auf Metastasen verdächtige Lymphknoten

Sy: Die Symptome entsprechen denen des häufigen invasiven Karzinoms (NST) und sind vor allem Raumforderungen („Knoten“) und auffällige Mamillensekretion. Abhängig von der Histologie kann das Wachstum sehr langsam (tubuläres, muzinöses Karzinom) oder sehr ausgeprägt (metaplastisches Karzinom) sein. Spezifische Befunde für seltene Subtypen wurden bisher nicht beschrieben.

Dg: **Anamnese:** Menarche, Menopause, Geburten, hormonelle Therapien

Klinische Untersuchung: Palpationsbefund Mamma (beidseits), lokale und periphere Lymphknoten

Labor

- Blutbild, Routinelabor)
- mikrobiologische Diagnostik bei entzündlichen Veränderungen
- Speziallabor: Tumormarker: CEA, CA15-3 (als Verlaufsparemeter, nicht zur Diagnosesicherung)

Histologie/Zytologie

Biopsie durch Feinnadelpunktion oder Stanzbiopsie. Bei Verdacht auf seltenen Subtyp ggf. Referenzpathologie einbeziehen. Gerade bei seltenen Subtypen ist sicher eine Stanzbiopsie vorzuziehen. Generell ist die FNP bei Mammatumoren nicht mehr state-of-the-art.

- regelmäßig Untersuchung auf Hormonrezeptoren, HER-2, ggf. auch andere molekulare Targets

Bildgebung

- Mammografie
- Mamma-Sonografie
- ggf. MRI der Mamma bei unklarem Befund

DD: Benigne Raumforderung: Duktale Hyperplasie, benigne Papillome, Adenome, fibroepitheliale Tumoren

Ko:

- Exulzeration
- neurologische Probleme (Hirnmetastasen)
- Hyperkalzämie (insbes. bei Knochenmetastasen)

Th: ► **Therapieprinzipien**

1. Die Therapie seltener Brusttumoren entspricht weitgehend der des häufigen invasiven Karzinoms ohne speziellen Typ. Bisher konnten, vor allem wegen der Seltenheit der Tumoren, keine verlässlichen Leitlinien entwickelt werden. Es muss auf jeden Fall neben dem Tumorstadium die individuelle Prognose des jeweiligen Tumortyps berücksichtigt werden.
2. Die Basistherapie ist durchweg die operative Resektion, entweder als brusterhaltender Eingriff oder als Mastektomie; Letzteres öfter bei Typen ohne sichere Abgrenzung wie beim metaplastischen und dem adenoid-zystischen Karzinom.
3. Eine Lymphknotenentnahme wird bei den unterschiedlichen Subtypen nicht einheitlich beurteilt. Insbesondere bei Tumoren mit sehr guter Prognose wie tubuläres, muzinöses und sekretorisches Karzinom wird bei kleinen Tumoren (T1) die Lymphknotenbiopsie als entbehrlich beurteilt; allerdings empfehlen einige Autoren auf jeden Fall eine Sentinel-Lymphknotenentfernung.
4. Bei organerhaltender Resektion wird durchgängig die adjuvante Strahlentherapie empfohlen, wenn auch deren Nutzen nicht bei allen Unterformen gesichert werden konnte.
5. Als systemische Therapie kommen Hormontherapien, molekulare Therapien und Zytostatika infrage. Der Einsatz von hormonellen Therapien richtet sich nach Vorhandensein von Hormonrezeptoren, die Anwendung von Trastuzumab und ggf. Pertuzumab nach Nachweis von HER-2. Die in der Literatur verwendeten Therapieprotokolle entsprechen durchweg den üblichen Therapien (z. B. CMF, AC, TAC), wenn auch für einzelne Subtypen spezielle Protokolle entwickelt wurden. So wurde beim metaplastischen Karzinom das DAT-Protokoll (liposomales Doxorubicin, Bevacizumab und Temozolomid) empfohlen, beim sarkomatoiden Subtyp die Kombination Doxorubicin/Ifosfamid. Da beim apokrinen Karzinom fast immer Androgen-Rezeptor-Positivität nachweisbar ist, liegt eine Therapie

3.4 Gynäkologische neoplastische Erkrankungen

mit Androgen-Inhibitoren nahe, deren Effektivität teilweise gezeigt werden konnte. Alternativ sind auch Checkpoint-Inhibitoren, evtl. auch (neo-)adjuvant.

6. Molekulare Therapien haben auch beim Mammakarzinom eine zunehmende Bedeutung gewonnen, neben Antikörpern wie Trastuzumab werden Signaltransduktions-Inhibitoren wie Lapatinib und CDK 4/6-Inhibitoren wie Palbociclib eingesetzt. Für die seltenen Subtypen des Mammakarzinoms liegen dazu nur einzelne Beobachtungen von. Bei HER-2-Überexpression ist Trastuzumab auch bei seltenen Subtypen effektiv.
7. Bei den unterschiedlichen Subtypen des Mammakarzinoms ist die PDL-1-Expression in wechselndem Ausmaß nachweisbar. Belastbare Erfahrungen zur Therapie seltener Subtypen liegen aktuell noch nicht vor. Einschlägige Studien sind aktiv.

Chemotherapie-Protokolle

„CMF“-Protokoll			Wdh. d 22
Cyclophosphamid	100 mg/m ² /d	p.o.	d 1–14
Bei oraler Unverträglichkeit	600 mg/m ² /d	i.v.	d 1
Methotrexat	40 mg/m ² /d	i.v.	d 1
5-Fluoruracil	600 mg/m ² /d	i.v.	d 1

„AC“- (EC)-Protokoll			Wdh. d 22
Doxorubicin (Epirubicin)	60 (90) mg/m ² /d	i.v.	d 1
Cyclophosphamid	200 mg/m ² /d	p.o.	d 3–6

„Trastuzumab/Paclitaxel“			Wdh. d 22
Paclitaxel	175 mg/m ² /d	i.v.	d 2*
Trastuzumab**	2 mg/kg KG/d	i.v.	d 1, 8, 15

* ab 2. Zyklus: Paclitaxel d 1, Trastuzumab**: Erstgabe 4 mg/kg KG/d

„TAC“-Protokoll			Wdh. d 22
Docetaxel	75 mg/m ² /d	i.v.	d 1
Doxorubicin	50 mg/m ²	i.v.	d 1
Cyclophosphamid	500 mg/m ²	i.v.	d 1

„DAT“-Protokoll			Wdh. d 22
Liposomales Doxorubicin	20 mg/m ² /d	i.v.	d 1
Bevacizumab	15 mg/kg KG/d	i.v.	d 1
Temsirolimus	25 mg abs.	i.v.	d 1

„Doxorubicin-/Ifosphamid“-Protokoll			Wdh. d 22
Doxorubicin	50 mg/m ² /d	i.v.	d 1
Ifosphamid	5000 mg/m ²	i.v. (Dauerinfusion 24 h)	d 1

Supportive Therapie

Supportive Therapien bei seltenen Mammatumoren entsprechen denen häufiger Tumortypen; Ähnliches gilt für palliative Maßnahmen.

Mammakarzinome des Mannes

Mammakarzinome kommen bei Männern nur sehr selten vor. Es finden sich aber auch die entsprechenden seltenen Subtypen wie bei Frauen. Es existieren hier nur einzelne Fallbeschreibungen, aus denen sich insbesondere keine konsistenten Schlussfolgerungen zur Therapie ableiten lassen. Es ist aber davon auszugehen, dass eine Therapie analog der bei Frauen auftretenden Tumoren sinnvoll ist. Da oft eine genetische Belastung zugrunde liegt, ist eine genetische Beratung indiziert.

Prg: Prognostische Faktoren sind wie bei allen Brusttumoren in erster Linie das Tumorstadium, wobei Lymphknotenbefall die Prognose durchweg verschlechtert. Allerdings ist dies bei den verschiedenen histologischen Typen in unterschiedlichem Maße ausgeprägt; prognostisch günstig sind vor allem das tubuläre, muzinöse, kribriforme, medulläre, sekretorische und adenoid-zystische Karzinom. Prognostisch ungünstig sind das mikropapilläre und metaplastische Karzinom, das apokrine Karzinom liegt prognostisch zwischen beiden Gruppen. Zusätzlich ist das Grading von Bedeutung.

Prognose der unterschiedlichen Formen seltener Brusttumoren

Histologie	Mittleres Überleben	5-Jahres-Überleben	10-Jahres-Überleben
tubulär	> 5 Jahre	97 %	92,6 %
apokrin	> 5 Jahre	82 %	
kribriform	> 5 Jahre	95,3 %	91,4 %
muzinös	> 5 Jahre	91 %	83 %
adenoid-zystisch	> 5 Jahre	95 %	n.a.
medullär	> 5 Jahre	80 %	64 %
hellzellig	56,5 Monate	87 %	n.a.
lipidreich	16–30 Monate	33 %	n.a.
mikropapillär	> 5 Jahre	92 %	83 %
invasiv papillär	> 5 Jahre	98,5 %	97 %
sekretorisch	> 5 Jahre	94,4 %	91 %
Azinus-Zell	n.a.	n.a.	n.a.
szirrhös	n.a.	n.a.	n.a.
myoepithelial	n.a.	n.a.	n.a.
onkozytär	2 Jahre	64 %	50 %
metaplastisch	> 5 Jahre	78 %	n.a.

n.a.: keine Angaben verfügbar

Na: Die Nachsorge orientiert sich ebenfalls an der des üblichen Mammakarzinoms. Insbesondere beim tubulären und muzinösen Subtyp, aber auch bei anderen als prognostisch günstig angesehenen Formen sind auch bei Auftreten von Metastasen sehr lange Verläufe möglich.

Ad: **German Breast Cancer Group** Frau Prof. Sybille Loibl, GBG Forschungs GmbH, Martin-Behaim Straße12, 63263 Neu-Isenburg, Tel: 06102/74800

Lit:

1. Yerushalmi R, Hayes MM, Gelmon KA. Breast carcinoma – rare types: review of the literature. *Ann Oncol* 2009; 20: 1763–70
2. Dieci MV, Orvieto E, Dominici M et al. Rare Breast Cancers Subtypes: Histological, Molecular, and Clinical Peculiarities. *Oncologist* 2014; 19: 805–13
3. Cadoo KA, McArdle O, O'Shea AM et al. Management of Unusual Histological Types of Breast Cancer. *Oncologist* 2012; 17: 1135–45

3.4 Gynäkologische neoplastische Erkrankungen

4. Weigelt B, Geyer FC, Reis-Filho JS. Histological types of breast cancer: How special are they? *Mol Oncol* 2010; 4: 192–208
5. Ince TA, Richardson AL, Bell GW et al. Transformation of Different Human Breast Epithelial Cell types leads to Distinct Tumor Phenotypes. *Cancer cell* 2007; 12: 160–70
6. Nyante SJ, Dallal CM, Gierach GL et al. Risk factors for Specific Histopathological Types of Postmenopausal Breast cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study *Am J Epidemiol* 2013; 178: 359–71
7. Work ME, Andrulis IL, John EM et al. Risk factors for uncommon histologic subtypes of breast cancer using centralized pathology review in the Breast cancer family Registry. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 134: 1209–20
8. Fritz P, Bendrat K, Sonneberg M et al. Tubular Breast Cancer. A Retrospective Study. *Anticancer Res* 2014; 34: 3647–56
9. Mills AM, Gottlieb CE, Wendroth SM. Pure Apocrine Carcinomas represent a Clinicopathologically Distinct Androgen Receptor-Positive Subset of Triple-Negative Breast cancers. *Am J Surg Pathol* 2016; 40: 1109–16
10. Ratti V, Pagani O. Clear cell carcinoma of the Breast: A Rare Breast Cancer Subtype – Case Report and Literature Review. *Case Rep Oncol* 2015; 8: 472–77
11. Guan B, Wang H, Shougen C et al. Lipid-rich carcinoma of the breast clinicopathologic analysis of 17 cases. *Ann Diagn Pathol* 2011; 15: 225–32
12. Miyai K, Schwartz MR, Divatia MK et al. Adenoid cystic carcinoma of the breast: recent advances. *World J Clin Cases* 2014; 732–41
13. Yang YL, Liu BB, Zhang X et al. Invasive Micropapillary Carcinoma of the Breast: An update. *Arch Pathol Lab Med* 2016; 140: 799–805
14. Zheng YZ, HU X, Shao ZM. Clinicopathological Characteristics und Survival Outcomes in Invasive Papillary Carcinoma of the Breast: A SEER Population-Based Study. *Sci Rep* 2016; 6: 24037
15. Liu XL, Jiang YZ, Liu YR et al. Clinicopathological Characteristics and Survival Outcomes of Invasive Cribriform Carcinoma of Breast: A SEER Population-Based Study. *Medicine* 2015; 94: e1309
16. Buza N, Zekry N, Charpin C et al. Myoepithelial carcinoma of the breast: a clinicopathological and immunohistological study of 15 diagnostically challenging cases. *Virchows Arch* 2010; 457: 377–45
17. Del Castillo M, Chibon F, Arnold L et al. Secretory Breast Carcinoma: A Histopathologic and Genomic Spectrum Characterized by a Joint Specific ETV6-NTRK3 Gene Fusion. *Am J Surg Pathol* 2015; 39: 1458–67
18. Conion N, Sadri N, Corben A et al. Acinic cell carcinoma of the breast: morphological and immunohistochemical review of a rare breast cancer subtype. *Hum Pathol* 2016; 51: 16–24
19. Ragazzi M, de Biase D, Betts CM et al. Oncocytic carcinoma of the breast: frequency, morphology and follow-up. *Human Pathol* 2011; 42: 166–75
20. Cooper CL, Karim RZ, Selinger C et al. Molecular alterations in metaplastic breast carcinoma. *J Clin Pathol* 2013; 0: 1–7
21. Mateo AM, Pezzi TA, Sundermeyer M et al. Atypical Medullary carcinoma of the Breast has Similar Prognostic Factors and Survival to Typical Medullary Breast Carcinoma: 3,976 Cases From the National Cancer Data Base. *J Surg Oncol* 2016; 114: 533–36
22. Dill EA, Gru AA, Atkins KA. PD-L1 Expression and Intratumoral Heterogeneity Across Breast Cancer Subtypes and Stages. *Am J Surg Pathol* 2017; 334–42