

Fyloidný tumor

doc. MUDr. Vladimír Bella, PhD., MUDr. Lucia Bellová

Onkologický ústav sv. Alžbety, Bratislava

Fyloidný tumor prsníka (cystosarkóma fyllodes) je vzácne ochorenie (0,3 – 1 % zo všetkých neoplázií prsníka) s veľmi variabilným biologickým, zvyčajne benígnym potenciálom. Malígne formy fibroepiteliálnych tumorov sú zriedkavejšie, sú lokálne agresívne a vytvárajú vzdialené metastázy. V článku sa zameriavame na diagnostiku, diferenciálnu diagnostiku a možnosti liečby tohto nádoru. Hlavnou terapeutickou súčasťou je chirurgické odstránenie nádoru. Postihnutie axilárnych uzlín je zriedkavé, a preto axilárna disekcia nie je indikovaná. Výsledky liečby rádioterapiou a chemoterapiou sú nejasné.

Kľúčové slová: fyloidný nádor, cystosarkóma fyllodes, epidemiológia, histológia, liečba, chirurgia.

Phylloid tumor

Phyllode tumor (cystosarcoma phyllodes) is one of rare types of breast cancer (0,3 to 1 % of all breast neoplasia). This tumour has variable and usually benign potential. Malignant forms are less common, but they are locally aggressive and include distant metastasis. The article contains diagnostics, differential diagnosis and treatment options. The main therapeutic part of cystosarcoma phyllodes is surgical removal. Axillary node involvement is rare, and axillary dissection is not indicated. The results with radiotherapy and chemotherapy are in these days insufficient.

Key words: phyllode tumor, cystosarcoma phyllodes, epidemiology, histology, therapy, surgery.

Úvod

Fyloidný tumor (*cystosarcoma phyllodes*) bol prvýkrát opísaný v roku 1828 Cheliusom, ale bol pomenovaný až Mullerom v roku 1838. Lee and Pack opísali v roku 1931 prvý prípad metastázy fyloidného tumoru. Názov cystosarkómu fyllodes bol odvodený od gréckych slov *sarcoma* a *phyllo*, zdôrazňuje lístkový charakter (leaf-like) – phyllo a mäkký mäsovitý vzhľad a konzistenciu lézie – sarcoma. Nádor má zmiešaný charakter, vzniká z glandulárneho a zo stromálneho tkaniva. Termín fyloidný tumor je v literatúre používaný častejšie ako cystosarkóm fyloides pre vyhnutie sa termínu sarkóm pri benígnych variantoch tumoru.

Fyloidný tumor je rýchlo rastúci zmiešaný nádor prsníka. Väčšinou má benígny potenciál s tendenciou k lokálnym recidívam a malígnemu zvratu. Nádory sú charakteristické tým, že môžu dosiahnuť veľké rozmery. Priemerná veľkosť tumoru býva okolo 5 cm, avšak vyskytujú sa tumory až 30 cm. Zaraďuje sa medzi nádory nejistej biologickej povahy. Fyloidné tumory u žien vznikajú hlavne v prsníku, ojedinelé prípady sa opísali v axile, inguine a vulve.

Epidemiológia

Fyloidné nádory prsníka sú najčastejším typom nonepiteliálnej neoplázie, hoci sú to zriedkavé fibroepiteliálne nádory. Vyskytujú sa približne v 0,3 až 1 % podiele zo všetkých prsníkových neoplázií (11, 16, 17, 23) a sú vo väčšine prípadov u žien. Veľmi zriedkavé prípady sú publikované aj u mužov. Incidencia tumorov je približne

dva prípady na milión žien (4, 12), približne je rovnaká na celom svete. Neboli zaznamenané významnejšie rozdiely podľa geografického výskytu. Diferencia frekvencie výskytu medzi jednotlivými rasami je zanedbateľná (4).

Ochorenie postihuje ženy rôzneho veku, predominantný výskyt je u dospelých žien od 35 do 55 rokov a hlavne u žien po menopauze. Medián výskytu je okolo 50. roku života ženy, ale vyskytuje sa aj v mladom veku, vzácne u adolescentov. Nádor vzniká približne o 15 rokov neskôr, ako je typický vek žien s diagnózou fibroadenómu (25). Bilaterálny výskyt ochorenia je veľmi vzácny. U pacientky sa môže vyskytovať kombinácia benígnej, borderline a malígnej formy (20).

Etiológia fyloidného tumoru je neznáma, možný je vývoj z fibroadenómu. V literatúre sa neevidujú žiadne rizikové faktory vzniku tohto nádoru.

Patológia

Fyloidné nádory majú histologicky veľmi široké spektrum, od benígnych až po zhubné lézie s metastázami. 60 – 90 % tumorov býva benígnej etiológie, zvyšok je malígnej povahy. Podľa WHO klasifikácie ich zaraďujeme do skupiny medzi ostatné nádory (tabuľka 1).

Fyloidné nádory sú skupina fibroepiteliálnych lézií principiálne podobných fibroadenómu, ale s hypercelulárnou stromálnou štruktúrou a typickým „leaf-like“ stromoepiteliálnym usporiadaním. Tumor je komponovaný zo spojivového tkaniva a epiteliálnych elementov. Vyššia bunečnosť

Onkológia (Bratisl.), 2011; roč. 6 (5): 278–280

Tabuľka 1. Klasifikácia nádorov prsníka podľa WHO (27).

Invazívny karcinóm prsníka
Prekurzorové lézie
Ostatné
Benígna epiteliálna lézia
Myoepiteliálna lézia
Mezenchymálne nádory
Fibroepiteliálne nádory
Tumory prsnej bradavky
Malígne lymfóm a metastatické nádory
Nádory mužského prsníka.

spojivového tkaniva ho tiež odlišuje od klasického fibroadenómu. Malígny potenciál závisí od charakteru strómy (24). Podľa histologických charakteristík rozlišujeme tri podskupiny nádoru: benígny, borderline/low grade malígny, a malígny. Podľa ICD-O kódu rozlišujeme štyri podskupiny:

- 9020/0 Fyloidný tumor benígny,
- 9020/1 Fyloidný tumor borderline,
- 9020/2 Fyloidný tumor malígny,
- 9020/3 Periduktálny stromálny sarkóm low grade.

Rozlíšenie medzi podskupinami je založené na histologických charakteristikách novotvaru. Biologický potenciál fyloidného tumoru určuje charakter strómy – celularita, bunkové a jadrové atypie, miera mitotickej aktivity a tzv. stromal overgrowth. Pomer medzi jednotlivými podskupinami sa líši vo viacerých publikáciách. Uvádza sa výskyt benígnej formy v 58 %, intermediálnej 12 % a malígnej 30 % (5), resp. 40 %, 27 %, 33 % (17), resp. 32 %, 6 %, 62 % (15). Histologické kritériá ako okraje, stromálna celularita, stromálna aktivita, mitotický

pomer a nukleárny polymorfizmus sú pomocnými faktormi k predikcii malígnej formy. Malígne lézie sa vyskytujú približne v 2 až 45 % podiele zo všetkých fyloidných tumorov (21). Benígne tumory nemetastázujú, ale majú tendenciu k rýchlemu rastu a inklinujú k lokálnym recidívam. Malígne tumory, podobne ako iné sarkómy, majú tendenciu hlavne k hematogénnym metastázam a majú vysoký potenciál pre lokálnu recidívu.

Najdôležitejším znakom pre odlíšenie od fibroadenómu je vysoko celulárna stróma, ktorá zriedkavo môže mať cytologické atypie. Okraje nádoru môžu byť neohraničené a bunky môžu invadovať do okolia. Bolo potvrdené, že malá veľkosť tumoru (do 4 cm) a nízky mitotický index sú indikátormi dobrej prognózy a nižšej rekurencie. Hoci nádory dosahujú veľký rozmer, len v 10 – 20 % podiele sa vyskytujú vzdialené hematogénne metastázy (1, 5, 14, 21), podľa percentuálneho zastúpenia malígnej formy nádoru v súbore. Pre výskyt vzdialených metastáz je štatisticky významný iba stromálny „overgrowth“, ktorý sa vyskytuje približne v 20 – 30 % (17). Vyššie riziko vzniku vzdialených metastáz u žien s lokálnymi recidívami sa nepotvrdilo. Metastázy vznikajú niekedy už počas niekoľkých mesiacov, ale vyskytujú sa aj za niekoľko rokov po stanovení diagnózy. Pre vznik vzdialených metastáz vek ženy ani veľkosť tumoru nie je prognostickým faktorom. Histopatologická klasifikácia sa javí ako najsilnejší prognostický faktor (15, 24). Metastázy pri malígnom fyloidnom tumore vznikajú prevažne hematogénnou cestou. Hematogénne metastázy vznikajú hlavne v pľúcach, menej v skelete, v pečeni a srdci. Metastázy do CNS sú veľmi zriedkavé (14), ale v niektorých štúdiách je údaj až 9 % (1). V štúdií Nguyen a bol percentuálny výskyt vzdialených metastáz takýto: pľúca 66 %, kosti 28 % a pečeň 15 % (21). Postihnutie lymfatických ciest je zriedkavé u tohto onkologického ochorenia (21).

Fyloidné tumory, hlavne malígne formy, majú vysokú tendenciu k lokálnym recidívam. Lokálne rekurencie nádoru sa evidujú v 10 až 40 % (10, 21). Rozdiely vznikajú podľa percentuálneho zastúpenia malígnej formy nádoru a počtu žien s inkompletnou chirurgickou terapiou v súbore. Lokálne rekurencie sa najčastejšie vyskytujú u malígnej formy (50 %), u borderline v 20 % a u benígnych foriem nádoru v 8 % (15). Rekurencia významne koreluje so stromálnou „bunečnatosťou“, stromálnym „overgrowth“, nekrózou a malignitou (10). Zaujímavosťou je zhoršovanie gradingu v prípade inkompletnej excízie alebo pri recidíve ochorenia (17). Pri rekurencii môže dôjsť k transformácii benígnej na malígnu formu ochorenia (10).

Diagnostika

Význam pri diagnostike má klinické vyšetrenie. Podozrenie na fyloidný tumor môže byť z anamnestického údajov o rýchlo rastúcom nádore v prsníku. Rast fyloidného tumoru je podstatne rýchlejší ako fibroadenómu. Palpačný nález je nejednoznačný a je podobný nálezu ako pri fibroadenóme. Palpačne sa prejavuje fyloidný nádor ako tvrdá, mobilná, dobre ohraničená, hladká, multinodulárna objemná a nebolestivá masa v prsníku. Niekedy pri rýchlom raste tumoru je koža prsníka červená a teplá. Pomerne často sa hmatajú reaktívne lymfatické uzliny. Postihnutie ľavého prsníka popisujú niektorí autori častejšie v porovnaní s pravým prsníkom. Pacienti s metastázami sa môžu prezentovať takými symptómami ako dyspnoe, únava alebo bolesti kostí (25).

Zobrazovacie metódy sú nejednoznačné, iba čiastočne pomôžu pri predoperačnej diagnóze fyloidného tumoru (19). Mamografické nálezy opacít hladkých kontúr sú podobné ako pri fibroadenóme (9). Sonografickým vyšetrením môžeme predpokladať fyloidný nádor, ak je lobulárny tvar nádoru, stredne hypoechogénna vnútorná echotextúra, heteroechogénne vnútorné echo a absencia mikrokalcifikátov. Vyšetrením sa nedá odlišiť benígna, borderline a malígna forma nádoru (6). Použitie color Doppler taktiež nie je významne použiteľná metóda pre predikciu histologickej povahy nádoru (6, 7). Fyloidné tumory a fibroadenómy nemožno presne oddiferencovať ani magnetickou rezonanciou (28). Tenkoihlová biopsia je inadekvátna pre diagnózu fyloidného tumoru. Cor biopsia je podstatne spoľahlivejšia, ale niekedy môžu byť problémy pri odlíšení od fibroadenómu (26). Definitívnu metódu pre potvrdenie diagnózy je excízionálna biopsia (25).

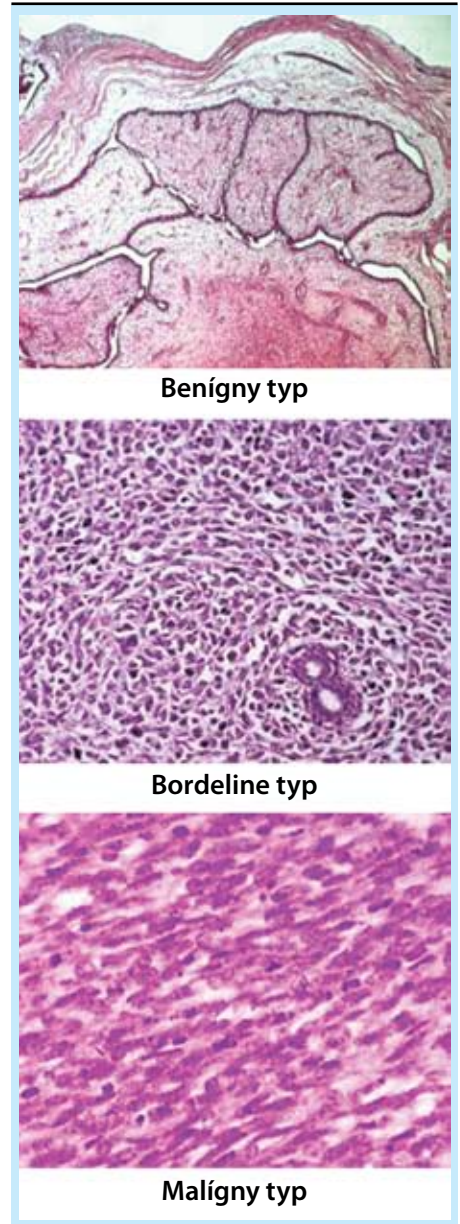
Diferenciálna diagnostika

Odlíšiť niektoré celulárne fibroadenómy od benígnych fyloidných tumorov môže byť niekedy náročné. Pre diagnózu fyloidného nádoru je určujúca štruktúrna a celulárna heterogenita, „leaf-like“ protrúzia, minimálne undulujúce okraje a tzv. „stromal overgrowth“. Diferenciálne diagnosticky pripadá do úvahy: fibroadenóm, angiosarkóm a karcinóm.

Terapia

Terapeutickou metódou prvej voľby pri fyloidnom tumore je chirurgická liečba. Za adekvátnu a efektívnu liečbu sa považuje kompletná excízia s negatívnym okrajom. Tento chirurgický zákrok sa realizuje bez exenterácie axily, nakoľko postihnutie lymfatických uzlín je raritné. Do úvahy prichádza konzervatívny výkon alebo

Obrázok 1. (Soumaya Ben Abdelkrima, e, Amel Trabelsia, Mouna Bouzrara, Mohamed Zaher Boudaggab, Anis Memmic, Dajla Abbassi Bakird, Moncef Moknia. Phyllodes Tumors of the Breast: A Review of 26 Cases. World Journal of Oncology, Vol. 1, No. 3, Jun 2010, 129-134 p.)



mastektómia. Pomer týchto výkonov vo svete je asi 1 : 1, 58 % : 42 % (17), resp. 47 % : 53 % (5). Lokálna rekurencia u pacientok s negatívnymi resekcijnými okrajmi bola nízka.

Vo väčšine prípadov u žien s fyloidným tumorom sa vykonáva široká lokálna excízia s okrajom zdravého tkaniva. Žiadne absolútne pravidlá o rozpätí veľkosti okraja neexistujú (8). Všeobecne sa presadzuje 2 cm okraj pre malé (< 5 cm) nádory a 5 cm okraj pre veľké (> 5 cm) nádory (8). Vo svete sa preferuje limitovaný výkon. Pri chirurgickom zákroku sa samozrejme musí dbať aj na kozmetický efekt, preto sa niekedy indikuje radšej totálna mastektómia s/alebo bez rekonštrukcie prsníka (18). Mastektómia sa vykonáva pri rozsiahlych

nádoroch, pri problematickom dosiahnutí resekčného okraja a niekedy aj pri rekurencii ochorenia. Hoci jedna štúdia naznačila, že totálna mastektómia je účinnejšia ako konzervatívny prístup (3), prikláňame sa k limitovaným výkonom. Väčšie radikálne metódy sa neodporúčajú (22).

Rutinná axilárna disekcia sa nevykonáva, nakoľko takmer všetky lymfatické uzliny v axile (klinicky zväčšené o 20 %) sú reaktívne (13). Udáva sa len 1 – 4 % metastáz do lymfatických uzlín z celkového počtu pacientov (1). Axilárna disekcia sa odporúča pri klinicky, rádiologicky alebo cytologicky suspektných metastázach do lymfatických uzlín.

Autori si protirečia vo svojom stanovisku k adjuvantnej rádioterapii. Aktuálne údaje zo štúdií nepodporujú použitie adjuvantnej rádioterapie u pacientov po adekvátnej resekcii nádoru. Posledné štúdie potvrdili, že postoperačná rádioterapia po konzervatívnom výkone s negatívnymi resekčnými okrajmi redukuje celkovú rekurenciu pre borderline a malígne formy fyloidného nádoru (2).

20 % až 40 % pacientok má pozitívne estrogenové a progesterónové receptory. U pacientov so stromálnym prerastaním, zvlášť pri veľkosti tumoru nad 5 cm, sa zistila vysoká miera vzdialených metastáz. V tomto prípade prichádza do úvahy efektívnosť systémovej terapie (5). Vo svete nie je dostatok randomizovaných štúdií zaoberajúcich sa účinnosťou chemoterapie, rádioterapie alebo hormonálnej liečby.

Prognóza

Fyloidné nádory majú pomerne dobrú prognózu. Prognóza závisí hlavne od biologickej povahy fyloidného tumoru. Ak je tumor benígny, prežívanie je excelentné v prípade adekvátne vykonaného chirurgického zákroku. Celkové prežitie bolo 88 %, 79 %, a 62 % za 5, 10 a 15 rokov. Pre pacientky s benígnou, resp. malígnou formou celkové prežitie bolo 91 %, resp. 82 % za 5 rokov a 79 %, resp. 42 % v priebehu 10. rokov (5). Väčšina pacientok so vzdialenými metastázami umiera v priebehu 3 rokov (5).

Dispenzarizácia

Špecifické usmernenia týkajúce sa následnej starostlivosti o fyloidné nádory neexistujú, vzhľadom na nízky výskyt fyloidných tumorov. Pacientky majú byť celoživotne sledované s cieľom včasného zistenia recidív, ev. metastáz. Odporúčajú sa klinické vyšetrenia každých šesť mesiacov a ročné mamografické kontroly po dobu najmenej piatich rokov.

Záver

Fyloidné tumory sú nádory s rôznym biologickým potenciálom od benígneho, cez borderline až po zhubné nádory. Incidencia ochorenia je nízka. Diagnostika týchto nádorov je problematická, k diagnóze je jednoznačne potrebný odber materiálu na histologické vyšetrenie. Metódou prvej voľby je chirurgická liečba, s ostatnými terapeutickými metódami nie sú dostatočné skúsenosti. Aj keď nádory pomerne často lokálne recidivujú, prognóza ochorenia je pomerne dobrá.

Literatúra

1. Agrawal PP, Mohanta PK, Singh K. et al. Cystosarcoma phyllodes with lymph node metastasis. *Community oncology* 2006; 3, No 1: 45-48.
2. Barth RJ Jr, Wells WA, Mitchell SE, et al. A prospective, multi-institutional study of adjuvant radiotherapy after resection of malignant phyllodes tumors. *Ann Surg Oncol* 2009; 16 (8): 2288-2294.
3. Belkacémi Y, Bousquet G, Marsiglia H, et al. Phyllodes Tumor of the Breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 70 (2): 492.
4. Bernstein L, Deapen D, Ross RK. The descriptive epidemiology of malignant cystosarcoma phyllodes tumors of the breast. *Cancer* 1993; 71 (10): 3020.
5. Chaney AW, Pollack A, McNeese MD, et al. Primary treatment of cystosarcoma phyllodes of the breast. *Cancer* 2000; 89: 1502-1511.
6. Chao TC, Lo YF, Chen SC, et al. Sonographic features of phyllodes tumors of the breast. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20 (1): 64-71.
7. Chao TC, Lo YF, Chen SC, et al. Phyllodes tumors of the breast. *Eur Radiol* 2003, Jan (1): 88-93.
8. Chen WH, Cheng SP, Tzen CY, et al. Surgical treatment of phyllodes tumors of the breast: retrospective review of 172 cases. *J Surg Oncol* 2005; 91(3): 185-194.
9. Cole-Beuglet C, Soriano R, Kurtz AB. Ultrasound, x-ray mammography, and histopathology of cystosarcoma phylloides. *Radiology* 1983; 146 (2): 481-486.
10. Eroklu E, Irkkan C, Ozsoy M, et al. Phyllodes tumor of the breast: case series of 40 patients. *Eur J Gynaecol Oncol* 2004; 25 (1): 123-125.

11. Grabowski J, Salzstein SL, Sadler GR et al. Malignant phyllodes tumors: a review of 752 cases. *Am Surg* 2007; Oct; 73 (10): 967-969.
12. Grau AM, Chakravarthy AB, Chugh R. Phyllodes tumours of the breast. www.upToDate.com/contents/phyllodes-tumors-of-the-breast. 2010; April 11.
13. Gullett NP, Rizzo M, Johnstone PA. National surgical patterns of care for primary surgery and axillary staging of phyllodes tumors. *Breast J* 2009; 15(1): 41-44.
14. Hlavín ML, Kaminski HJ, Cohen M, et al. Central nervous system complications of cystosarcoma phyllodes. *Cancer* 1993; 72: 126-130.
15. Khan SA, Badve S. Phyllodes tumors of the breast. *Ann surg* 2004; Nov 11: 1011-1017.
16. Kraemer B, Hoffmann J, Roehm C, et al. Cystosarcoma phyllodes of the breast: a rare diagnosis: case studies and review of literature. *Arch Gynecol Obstet* 2007; 276 (6): 649-653.
17. Lenhard MS, Kahlert S, Himsl I, et al. Phyllodes tumour of the breast: clinical follow-up of 33 cases of this rare disease. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 138 (2): 217-221.
18. Liang MI, Ramaswamy B, Patterson CC, et al. Giant breast tumors: Surgical management of phyllodes tumors potential for reconstructive surgery and a review of literature. *World Journal of Surgical Oncology* 2008; 6: 117.
19. Mazy S, Hustin J, Van Reepinghe P. Phyllodes tumor of the breast. *JBR-BTR* 1999; 82 (3): 118.
20. Mrad K, Driss M, Maalej M, et al. Bilateral cystosarcoma phyllodes of the breast: a case report of malignant form with contralateral benign form. *Ann Diagn Pathol* 2000; 4: 370-372.
21. Nguyen BD. Imaging of Pelvic Bone Metastasis from Malignant Phyllodes Breast Tumor. *Radiology Case Reports* 2006; 1 (3): 82-84.
22. Pezner RD, Schultheiss TE, Paz IB. Malignant phyllodes tumor of the breast: local control rates with surgery alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71 (3): 710-713.
23. Reinfuss M, Mituš J, Duda K, et al. The treatment and prognosis of patients with phyllodes tumor of the breast: an analysis of 170 cases. *Cancer* 1996; 77 (5): 910.
24. Sokol LA. *Biopsia mammy II 2000*, TypoPress; 146-378. ISBN 80-968387-0-9.
25. Yohe S, Yeh IT. Missed diagnoses of phyllodes tumor on breast biopsy: pathologic clues to its recognition. *Int J Surg Pathol* 2008; 16 (2): 137-142.
26. Stebbing JF, Nash AG. 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): 181-184.
27. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology & Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs, ed. Fattaneh A. Tavassoli & Peter Devilee, IARC Press. Lyon 2003.
28. Wurdinger S, Herzog AB, Fischer DR, et al. Differentiation of Phyllodes Breast Tumors from Fibroadenomas on MRI. *AJR* 2005; 185: 1317-1321.

doc. MUDr. Vladimír Bella, PhD.
predseda SEKCAMA SOS SLS,
primár Mamologického oddelenia,
Onkologický ústav sv. Alžbety
Heydukova 10, 821 08 Bratislava
vbella@ousa.sk



Viac informácií nájdete na

www.solen.sk