

## Φυλλοειδές κυστεοσάρκωμα μαστού με παρουσία ενδοπορικού καρκινώματος

Ο. Τζάιδα<sup>1</sup>, Α. Χαρλαούτης<sup>2</sup>, Γ. Ξεπαπαδάκης<sup>2</sup>, Ε. Μπεχράκη<sup>3</sup>, Α. Πολυχρόνης<sup>2</sup>

Περιγράφεται περίπτωση φυλλοειδούς κυστεοσαρκώματος (φυλλοειδούς όγκου) μαστού με σύγχρονη ανάπτυξη *in situ* πορογενούς καρκινώματος, σε γυναίκα 40 ετών. Το νεόπλασμα, ως προς το στρωματικό του στοιχείο αφορούσε χαμηλού βαθμού κακοήθειας φυλλοειδή όγκο. Παράλληλη ήταν η εξαλλαγή του επιθηλιακού του στοιχείου, κυμαινόμενη από άτυπη υπερπλασία έως και ενδοπορικό καρκίνωμα. Στους φυλλοειδείς όγκους η κακοήθης επιθηλιακή εξαλλαγή, ιδιαίτερα υπό τη μορφή ενδοπορικού καρκινώματος, αποτελεί σπάνιο φαινόμενο. Η θεραπευτική αντιμετώπιση τέτοιων συνδυασμένων αλλοιώσεων είναι προτιμότερο να εξατομικεύεται με βάση τα ιδιαίτερα σε κάθε περίπτωση δεδομένα.

**Λέξεις κλειδιά:** Μαστός, Φυλλοειδές κυστεοσάρκωμα, ενδοπορικό καρκίνωμα.

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το φυλλοειδές κυστεοσάρκωμα (φυλλοειδής όγκος) είναι ένα ασύνηδες ινοεπιθηλιακό νεόπλασμα του μαστού με ήπια βιολογική συμπεριφορά στις περισσότερες των περιπτώσεων<sup>1,2</sup>. Σε περιορισμένο αριθμό έχει αναφερθεί κακοήθης εξαλλαγή του στρώματος, χαρακτηριζόμενη από πληθώρα ιστολογικών παραμέτρων και συνδεόμενη με δυνητικά επιδετική βιολογική συμπεριφορά<sup>3,4</sup>. Κακοήθης εξαλλαγή του επιθηλιακού στοιχείου αυτών των νεοπλασμάτων αποτελεί ιδιαίτερα σπάνιο φαινόμενο. Στη διεθνή βιβλιογραφία έχουν καταχωρηθεί 22 συνολικά περιπτώσεις καρκινώματος (*in situ*

και διηθητικού) σε έδαφος φυλλοειδούς όγκου<sup>5-10</sup>. Το παρόν περιστατικό αφορά χαμηλού βαθμού κακοήθειας φυλλοειδή όγκο με ταυτόχρονη εξαλλαγή του επιθηλιακού του στοιχείου, κυμαινόμενη από άτυπη υπερπλασία έως και ενδοπορικό καρκίνωμα.

### ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

Η ασθενής, γυναίκα ηλικίας 40 ετών με ιστορικό κοσμητικής πλαστικής επέμβασης αμφοτέρων των μαστών προ έτους, παρουσίασε από διμήνου ψηλαφητό μόρφωμα αριστερού μαστού. Το ογκίδιο έγινε αντιληπτό στην αυτοεξέταση και η ασθενής απευδύνθη στη Χειρουργική Κλινική Μαστού του νοσοκομείου μας. Κλινικά επιβεβαιώδη η παρουσία ευκίνητου, σκληροελαστικού ογκιδίου, μεγίστης διαμέτρου 3 cm στην αριστερή υπομαστική πτυ-

<sup>1</sup>Παθολογοανατομικό Εργαστήριο, <sup>2</sup>Χειρουργική Κλινική Μαστού, <sup>3</sup>Κυτταρολογικό Εργαστήριο Ογκολογικού Νοσοκομείου Ι.Κ.Α. "Τ. Γεννηματάς".

χή παρά το θωρακικό τοίχωμα και προς το έσω ημιμόριο, υπό την ουλή της προηγηθείσας επέμβασης. Στο μαστογραφικό έλεγχο οι μαστοί εμφανίζονταν παρεγχυματώδεις, ενώ το ογκίδιο δεν κατέστη δυνατόν, λόγω εντόπισης, να απεικονισθεί.

Η παρακέντηση με λεπτή βελόνη (F.N.A) έδειξε την παρουσία αρκετών επιθηλιακών ομάδων με ήπια ατυπία και ικανή μιτωτική δραστηριότητα συνοδευόμενες από μυοεπιθηλιακά κύτταρα και λίγα τμήματα συνδετικού υποστρώματος.

Η ασθενής με πιθανή διάγνωση ινοαδενώματος οδηγήθη στο χειρουργείο.

## Ιστολογική περιγραφή

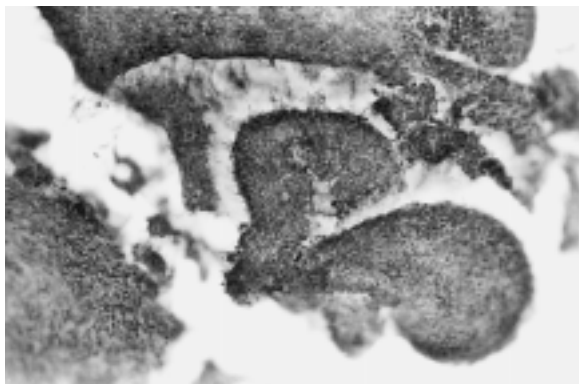
### Μακροσκοπικά ευρήματα

Το προς εξέταση υλικό αφορούσε περίγραπτο, υποστρόγγυλο ογκίδιο που περιβάλλετο από λεπτή κάψα, διαστάσεων 3,2x3x2,5 cm. Στις διατομές του είχε στίλβουσα όψη, οζώδη με σχισμοειδείς χώρους επιφάνεια, χρώμα λευκό και σύσταση ελαστική.

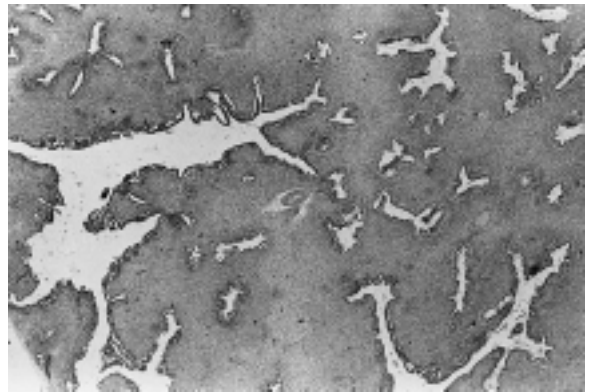
Συναφαιρέθη ινολιπώδες τμήμα μαζικού αδένου, που περιγράφετο ως "περιβάλλουσα το ογκίδιο αντιδραστική κάψα" διαστάσεων 3x2,5x2 cm, χωρίς ουσιώδεις μακροσκοπικές αλλοιώσεις.

### Μικροσκοπικά ευρήματα

Η μικροσκοπική εξέταση ανέδειξε ινοεπι-



**Εικόνα 1.** Επιθηλιακές αδροίσεις, μυοεπιθηλιακά κύτταρα και ινώδες υπόστρωμα (F.N.A). Χρώση κατά PAPx150.



**Εικόνα 2.** Πανοραμική εμφάνιση νεοπλάσματος: Αδρή φυλλοειδής αρχιτεκτονική. ΕΗ x 20.

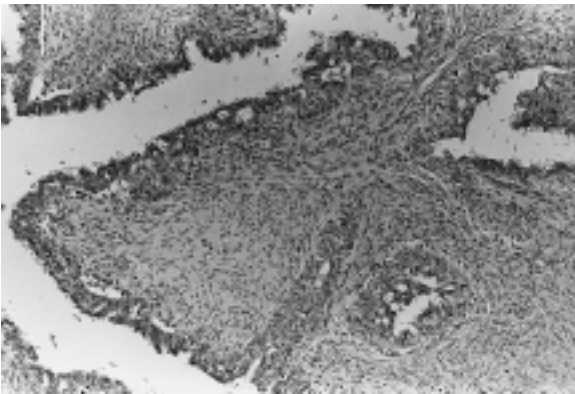
θηλιακό νεόπλασμα με αδρή φυλλοειδή αρχιτεκτονική (προσεκβάλλουσες πτυχές σε σχισμοειδείς-κυστικούς χώρους) και άφθονο στρώμα.

Το στρωματικό στοιχείο του όγκου αποτελείται από ατρακτόμορφο, χωρίς ιδιαίτερη ατυπία, ομοιόμορφα κατανεμημένο πληθυσμό με ικανή κυτταροβρίθεια και εστιακή υπερανάπτυξη σε σχέση με το επιθήλιο. Η μιτωτική δραστηριότητα ήταν εμφανής, της τάξεως των 5-8μιτώσεων/10 μεγάλα οπτικά πεδία. Από το στρώμα απουσίαζαν πολυμορφία, νεκρώσεις και ετερόλογο μεσεγχυματικό στοιχείο.

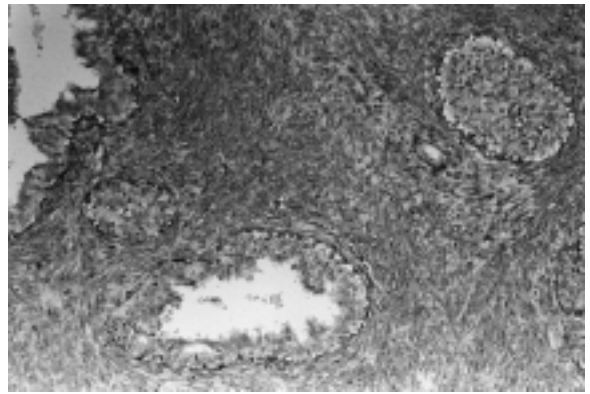
Το επιθηλιακό στοιχείο του νεοπλάσματος, τόσο το επενδύον τις δακτυλοειδείς προσεκβολές όσο και το διάχυτα κατανεμημένο στο στρώμα, ήταν υπερπλαστικό με συνοδό εστιακή υπερπλασία και του μυοεπιθηλίου. Παρατηρήθηκε εικόνα σύνδετης, ζωηρής επιθηλίωσης (μικροδηλωμάτωση, ηθμοειδής-συμπαγής διαμόρφωση) με μορφολογικούς χαρακτήρες ατυπίας. Η άτυπη αυτή υπερπλασία ήταν εκσεσημασμένη με άφθονες μιτώσεις και προσλάμβανε κατά θέσεις μορφολογία ενδοεπιθηλιακού (in situ) καρκινώματος.

Το νεόπλασμα στο σύνολό του παρέμενε και σε μικροσκοπικό επίπεδο περίγραπτο. Το χωριστά αποσταλέν, περιβάλλον το ογκίδιο, τμήμα μαζικού παρεγχύματος στερείτο ουσιωδών αλλοιώσεων.

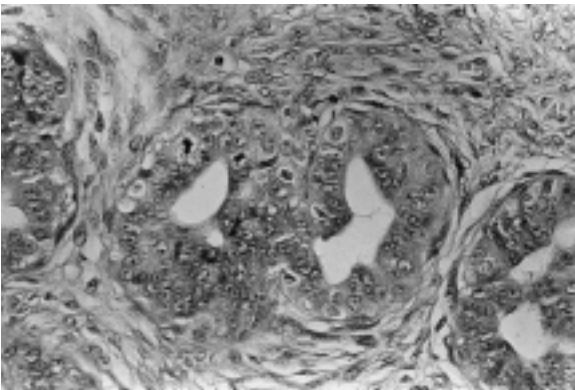
Ο ανοσοϊστοχημικός έλεγχος, για την πληρέστερη διερεύνηση του περιστατικού, περιέλαβε την αναζήτηση ειδικών αντιγόνων χρησιμοποιώντας τους παρακάτω επιθηλιακούς, μυοεπιθηλιακούς και μεσεγχυματικούς δείκτες: EMA, Cytokeratine, Actin, Vimentin, Myoglo-



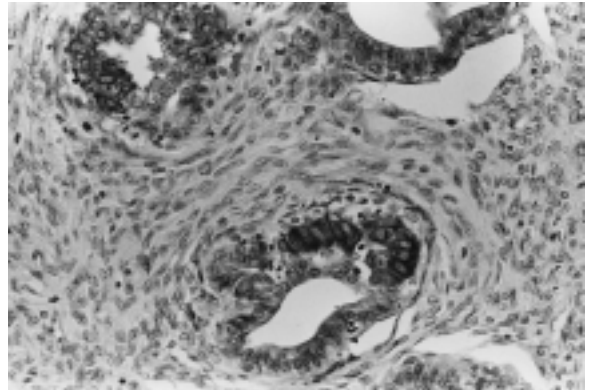
**Εικόνα 3.** Άφθονο στρωματικό στοιχείο - Άτυπα υπερπλαστικό επιθήλιο με μικροδηλώδη-ηθμοειδή διαμόρφωση. EH x 150.



**Εικόνα 5.** Διαχωρισμός επιθηλιακών μονάδων-κυτταροβριδούς στρώματος από λεπτό δίκτυο βασικής μεμβράνης και μυοεπιθηλιακό στοίχο. Actin x 240.



**Εικόνα 4.** Εστία πορογενούς in situ Ca (έντονη πυρηνική ατυπία-πολλαπλές μιτώσεις). EH x 400.



**Εικόνα 6.** Ανάδειξη άτυπου επιθηλίου. Εμφανής μιτωτική δραστηριότητα σε αυτό όπως και στο παρακείμενο στρώμα. Cytokeratin x 300.

bulin) S<sub>100</sub> protein. Τα ευρήματά του ανέδειξαν την κατανομή των στοιχείων του νεοπλάσματος και την απουσία ετερόλογου στρωματικού στοιχείου. Επίσης επιβεβαίωσαν την απουσία διήθησης του εξαλλαγέντος επιθηλίου.

#### ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ-ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η ιστολογική εικόνα του νεοπλάσματος είναι αυτή ενός φυλλοειδούς κυστεοσαρκώματος (φυλλοειδής όγκος).

Η όλη αρχιτεκτονική (φυλλοειδής) και μορφολογική του έκφραση (άφθονο στρώμα) απέκλεισαν το ινοαδένωμα, κοινό ινοεπιθηλιακό νεόπλασμα με πολλές ομοιότητες σε κλινικό, μαστογραφικό και κυτταρολογικό επίπεδο, χαρακτηρισμός συχνά αποδιδόμενος, προεχειρητικά, σε κάθε περίπτωση περιγράψιμου ογκι-

δίου.

Το φυλλοειδές κυστεοσάρκωμα, όρος ο οποίος χρησιμοποιήδη από το Muller το 1838 στη πρώτη περιγραφή αυτών των όγκων και παρά τις επιμέρους ενστάσεις επικρατέστερος των εναλλακτικά κατά καιρούς προταθέντων, είναι σπάνιος όγκος. Αποτελεί το 0,5%-1,8% του συνόλου των νεοπλασιών του μαζικού αδένα και μόλις το 2,5% των αντίστοιχων ινοεπιθηλιακών<sup>1-3</sup>. Συνίσταται από συνδυασμό επιθηλιακού και άφθονου στρωματικού στοιχείου που αναπτύσσεται από το περιβάλλον τους πόρους μεσέγχυμα. Το τελευταίο αφορά τη νεοπλασματική συνιστώσα του όγκου ενώ το επιθηλιακό θεωρείται αναπόσπαστο τμήμα αυτού και όχι απλά εγκλωβισμένο μαζικό παρέγχυμα.

Τα νεοπλάσματα αυτά εμφανίζουν ευρύ

φάσμα βιολογικής συμπεριφοράς. Η ταξινομήσή τους σε καλοήθειες, κακοήθειες και ενδιάμεσου βαθμού κακοήθειας όγκους στηρίζεται σε πληθώρα ιστολογικών, κυρίως, παραμέτρων που αφορούν την εμφάνιση του στρωματικού τους στοιχείου. Ο συνδυασμός περισσότερων των δύο τέτοιων παραμέτρων (κυτταροβρίδεια - υπερανάπτυξη - ατυπία μιτωτική δραστηριότητα στρώματος, νέκρωση, ετερόλογα στοιχεία, χειρουργικά όρια) είναι απαραίτητος για την ακριβέστερη ταξινόμηση και πρόβλεψη της περαιτέρω πορείας τους<sup>3-5</sup>.

Με βάση τα παραπάνω, συνεκτιμώντας το σύνολο των μορφολογικών χαρακτηριστικών του στρώματος, κατατάξαμε το παρόν νεόπλασμα στους χαμηλού βαθμού κακοήθειες (low grade malignant) φυλλοειδείς όγκους. Στην κατηγορία αυτή εμπίπτουν τα περισσότερα από αυτά τα νεοπλάσματα τα οποία στο παρελθόν χαρακτηρίζονταν ως ενδιάμεσης (borderline) βιολογικής συμπεριφοράς φυλλοειδείς όγκοι.

Το ιδιαίτερο όμως στοιχείο στο παρόν νεόπλασμα αποτελεί η εξαλλαγή του επιθηλίου του. Αυτό στο σύνολό του παρουσίαζε στοιχεία άτυπης υπερπλασίας ενώ εστιακά προσλάμβανε χαρακτήρες ενδοπορικού καρκινώματος.

Αν και γενικά υπάρχει μια παράλληλη τάση στο βαθμό υπερπλασίας και ατυπίας μεταξύ στρώματος και επιθηλίου, οι εξαιρέσεις από τον κανόνα είναι πολλές<sup>3</sup>. Ο Grimes αναφέρει έντονη επιθηλιακή υπερπλασία στο 1/3 των καλοήθων φυλλοειδών κυστεοσαρκωμάτων, συμπεριλαμβανομένων 4 (13%) με ατυπία, όπως και στο 26% των κακοήθων κυστεοσαρκωμάτων<sup>4</sup>. Σε άλλη εργασία 2 από τις 13 (15%) περιπτώσεις υπερπλασίας σε κακοήδη τέτοια νεοπλάσματα χαρακτηρίστηκαν άτυπες. Η άτυπη αυτή υπερπλασία πιθανόν να είναι έντονη, σπανιώτατα όμως φθάνει σε επίπεδο αποδεκτό ως ενδοπορικό καρκίνωμα<sup>3,5</sup>. Από το μικρό αριθμό των διεθνώς δημοσιευμένων περιπτώσεων φαίνεται, ότι στους φυλλοειδείς όγκους, η ανάπτυξη καρκινώματος ιδιαίτερα υπό τη μορφή του ενδοπορικού, αποτελεί εξαιρετικά σπάνιο φαινόμενο<sup>6-9</sup>. Φυλλοειδή κυστεοσαρκώματα με κακοήδη επιθηλιακή εξαλλαγή είναι συνήδως καλοήθειες ή χαμηλής κακοήθειας όγκοι. Στη διεθνή βιβλιογραφία αναφέρονται 13 περιπτώσεις ενδοεπιθηλιακού (in situ) καρκινώματος (7 λοβιακά, 4 ενδοπορικά, 2 μικτά) και 9 διηθητικού διαφόρων τύπων σε τέτοιους όγκους<sup>6-12</sup>. Χαρακτηριστική είναι η περίπτωση

σωληνώδους καρκινώματος που ανεπτύχθη κατά τη δεύτερη υποτροπή καλοήθους φυλλοειδούς κυστεοσαρκώματος ενώ η πρώτη υποτροπή του ίδιου όγκου παρουσίαζε in situ λοβιακό καρκίνωμα<sup>12</sup>. Ανάπτυξη καρκινώματος σε υψηλού βαθμού κακοήθειας φυλλοειδές κυστεοσαρκώμα θα πρέπει να θεωρηθεί ως μορφή καρκινοσαρκώματος εφόσον εξ ορισμού αυτές οι βλάβες αφορούν νεοπλάσματα με καρκινικά και σαρκώματικά στοιχεία ανεξάρτητα αναπτυσσόμενα από το επιθήλιο και το στρώμα αντίστοιχα<sup>3</sup>.

Ως προς το είδος επέμβασης το ερώτημα που τίθεται είναι κατά πόσον η συνύπαρξη in situ καρκινώματος, σε όγκους που ούτως ή άλλως προβληματίζουν στην αντιμετώπισή τους, θα επηρεάσει την τελική θεραπευτική επιλογή. Στο σημείο αυτό θα πρέπει να σημειώσουμε ότι το πρωτεύον μέλημα στη θεραπεία των φυλλοειδών κυστεοσαρκωμάτων είναι η πλήρης αφαίρεσή τους με ευρεία εκτομή σε τρόπο ώστε να αποφευχθούν, κατά το δυνατόν, οι μελλοντικές υποτροπές. Μαστεκτομή ενδείκνυται μόνο στις περιπτώσεις ιδιαίτερα ευμεγέθων όγκων που δεν επιτρέπουν τη διατήρηση του μαστού καθώς και στις υποτροπές χαμηλού και υψηλού βαθμού κακοήθειας κυστεοσαρκωμάτων<sup>3,13</sup>. Επανερχόμενοι στην αντιμετώπιση της παρούσας περίπτωσης και υπό το πρίσμα της περιορισμένης εμπειρίας για τέτοια συνδυασμένα περιστατικά, καταληκτικές απαντήσεις δεν είναι δυνατόν προς το παρόν να δοθούν. Εάν βεβαίως ακολουθηθεί η αρμόζουσα, καθολικά αποδεκτή, για το ενδοπορικό καρκίνωμα αντιμετώπιση, δηλαδή η πλήρης αφαίρεση αυτού λαμβάνοντας υπό όψιν μαστογραφικά, ιστολογικά και τοπικά δεδομένα (μέγεθος όγκου προς μαστό), μία εκτεταμένη ριζική επέμβαση πιθανόν να είναι δυνατόν να αποφευχθεί<sup>14</sup>. Στην παρούσα περίπτωση τα αντίστοιχα δεδομένα επέτρεψαν, τεχνικά, μία ευρύτερη τοπική επανεκτομή περιβάλλοντος μαζικού παρεγχύματος με διατήρηση του υπόλοιπου μαστού. Σημειώνουμε ότι το υλικό της σε δεύτερο χρόνο ευρύτερης αυτής εκτομής ήταν ελεύθερο υπολειπόμενης νόσου με εστίες έντονης υπερπλασίας χωρίς στοιχεία ατυπίας, δικαιώνοντας τη συντηρητική θεραπευτική επιλογή μας. Προτείνεται τέλος, λόγω και της περιορισμένης εμπειρίας στην αντιμετώπιση αυτού του τύπου των συνδυασμένων αλλοιώσεων, η εξατομίκευση της θεραπείας με βάση τις συγκεκριμένες σε κάθε περίπτωση ιδιαίτε-

ρότητες. Αφ' εαυτής η συνύπαρξη δύο αλλοιώσεων, η κάθε μία από τις οποίες αντιμετωπίζεται επιτυχώς με περιορισμένης έκτασης επεμ-

βάσεις, δεν δικαιολογεί την άκριτη επιλογή μαστεκτομής.

## SUMMARY

### *Cystosarcoma phyllodes harboring intraductal carcinoma* O. Tzaida<sup>1</sup>, A. Charlaftis<sup>2</sup>, G. Xepapadakis<sup>2</sup>, E. Bechraki<sup>3</sup>, A. Polychronis<sup>2</sup>

*Department of Social Services Oncological Hospital "G. Gennimatas", <sup>1</sup>Pathology Department, <sup>2</sup>Surgical Breast Clinic, <sup>3</sup>Cytology Department*

*A case of cystosarcoma phyllodes harboring intraductal carcinoma, in a 40 year old woman, is presented. The stromal component of the neoplasm was diagnosed as a low grade malignant phyllodes tumor. The transformation of the epithelium was parallel ranged from atypical hyperplasia to ductal carcinoma in situ. In the setting of a cystosarcoma phyllodes this malignant epithelial change, especially in the form of intraductal carcinoma, is a very rare event. Due to lack of experience regarding the management of these combined lesions, it is proposed that the treatment should be individualised.*

**Key words:** Breast, Intraductal carcinoma, Cystosarcoma phyllodes

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Pietruszka M, Barnes L. Cystosarcoma phyllodes. A clinicopathologic analysis of 42 cases. *Cancer* 41:1974-1983, 1974.
- Page DL, Anderson TJ. *Diagnostic Pathology of the Breast*. Churchill Livingstone, New York, 1987: 341-350.
- Rosen PP. *Breast Pathology*. Lippincott-Raven Philadelphia -New York, 1997: 155-175 and 568-573.
- Crimes MM. Cystosarcoma phyllodes of the breast: histologic features, flow cytometric analysis, and clinical correlations. *Mod Pathol* 1992, 5:232-239.
- Αραπαντώνη-Δαδιώτη Π, Κουτσούμνη Α, Πρωτόπαππα Ε, Ιακωβίδου Ι, Λισσαίος Β, Δελίδης Γ. Φυλλοειδής όγκος μαστού. Καλοήθης ή κακοήθης. Ανάλυση 19 περιπτώσεων. *Τμητικός Τόμος Κ.Ν.Ε. Παπαχαραλάμπους* 1992, 87-92.
- Rosen PP, Urban JA. Coexistent mammary carcinoma and cystosarcoma phyllodes. *Breast* 1975, 1:9-15.
- Gittleman MA, Horstmann JP. Cystosarcoma phyllodes with concurrent infiltrating ductal carcinoma. *Breast* 1983, 9:15-17.
- Klausner JM, Lelcuk S, Ilia B, Inbar M, Hammer B, Skornik Y, Rosin PR. Breast carcinoma originating in cystosarcoma phyllodes. *Clin Oncol* 1983, 9:71-74.
- Grove A, Christensen LD. Intraductal carcinoma within a phyllodes tumor of the breast. *Tumori* 1986, 72:187-190.
- Knudsen PJ, Ostergaard J. Cystosarcoma phyllodes with lobular and ductal carcinoma in situ. *Arch Pathol Lab Med* 1987, 111:873-875.
- Huntarkoon M. Malignant cystosarcoma phyllodes with simultaneous carcinoma in the ipsilateral breast. *S Med J* 1984, 77:1176-1178.
- Leon AS-Y, Merredith DJ. Tubular carcinoma developing within a recurring cystosarcoma phyllodes of the breast. *Cancer* 1980, 46:1863-1867.
- Salvadori B, Cusumano F, Romualdo DB et al. Surgical treatment of phyllodes tumors of the breast. *Cancer* 1989, 63:2532-2536.
- Gallagher WJ, Koerner FC, Wood WC. Treatment of intraductal carcinoma with limited surgery: long term follow-up. *J Clin Oncol* 1989, 7:376-380.