

Az emlő phylloides daganatai

Langmár Zoltán dr.¹ ■ Vleskó Gábor dr.¹ ■ Németh Miklós dr.²
Pecsenka Loránd dr.³ ■ Orosz Zsolt dr.³

¹Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Budapest

²Fővárosi Szent István és Szent László Kórház, Nőgyógyászati Onkológiai Osztály, Budapest

³Országos Onkológiai Intézet, Sebészi és Molekuláris Daganatpatológiai Centrum, Budapest

Az emlő phylloides daganatai olyan fibroepithelialis elváltozások, amelyek a biológiai viselkedés szempontjából igen eltérőek lehetnek. Egyes típusai a jóindulatú fibroadenomákhoz hasonlóan viselkedhetnek. A skála másik végpontján (high-grade daganatok) olyan elváltozások szerepelnek, amelyek távoli áttéteket is képezhetnek, vagyis kifejezetten rosszindulatúan, agresszíven viselkednek. A phylloides daganatok nevezéktana az elmúlt időben változásokon ment át. Elsőként *Johannes Müller* 1838-ban írt erről az elváltozásról és *cystosarcoma phylloidesnek* nevezte el. Az elnevezést ma már félrevezetőnek tartjuk, hiszen ezek a daganatok valójában nem a sarcomák csoportjába tartoznak. Érdekes, hogy már 1931-ben beszámoltak áttét kialakulásáról phylloides tumor esetében. Az elnevezés egyébként az elváltozás szerkezetének „levélszerű” képére utal, amely a kórszövettani vizsgálat során észlelhető. A kórképet eddig csaknem 60-féle névvel illették, napjainkban azonban már a WHO osztályozása is a phylloides daganat elnevezés használatát javasolja.

Epidemiológia és kockázati tényezők

A phylloides daganatok az összes emlőtumor 0,3–1%-át képezik. A kórkép ritka volta miatt az epidemiológiai jellemzőket nehéz pontosan megállapítani, nagy betegszámot felölölő, hosszú követési idejű vizsgálatokat nem folytattak. Egyes szerzők szerint a daganat valamivel gyakrabban fordul elő az ázsiai népcsoportban, bár az erre utaló adatok ellentmondásosak. Az elváltozás megjelenése szempontjából 42–45 év a medián életkor. Néhány vizsgálatban férfiakban való előfordulását is leírták, gynecomastia fennállása mellett. Hajlamosító, illetve pontos kóroki tényezők nem ismertek, de a kórkép valamivel gyakrabban fordul elő a ritka, autoszomális domináns módon öröklődő Li–Fraumeni-szindróma

esetében. Néhány szerző véleménye szerint a phylloides daganatok főleg fibroadenoma talaján alakulnak ki.

Diagnosztika

Fizikális vizsgálat

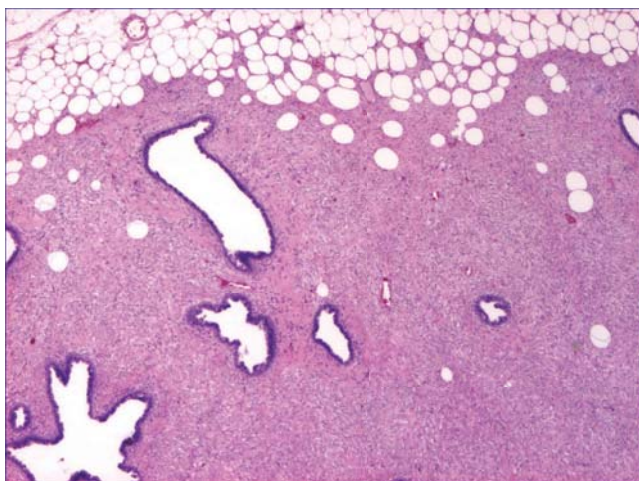
A phylloides daganatokat általában fizikális vizsgálat kapcsán fedezik fel, amely során puha, jól körülhatárolt, mobilis és fájdalomtalan tumor tapintható. A daganat átlagos mérete 4–7 cm. Gyakori, hogy az elváltozás feletti bőrterület kisimult és fénylő, időnként tágult vénák is észlelhetőek. Ritkán az emlőbimbó behúzódása, kifehélyesedés, mellkasfalhoz való rögzülés, illetve kétoldali elváltozás is előfordulhat. Egyes betegek rövid kórelőzményről, a tumor méretének gyors növekedéséről számolnak be. A daganat növekedése másodlagosan okozhatja a bőr elhalását és kifehélyesedését. Bár hónalji nyirokcsomók az esetek mintegy 20%-ában tapinthatóak, az axillaris áttétek kialakulása ritka.

Képalkotó módszerek

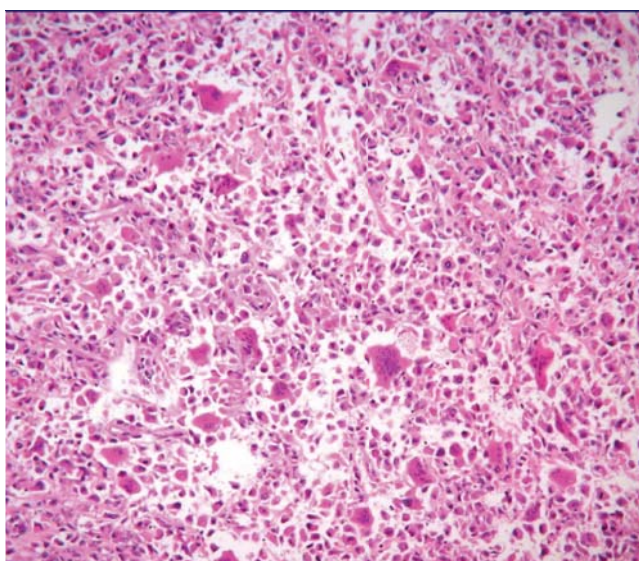
A mammográfiával a fibroadenomától való elkülönítés nem lehetséges. A phylloides daganatok 20%-át fedezik fel szűrővizsgálat során, amikor a tumor még nem tapintható. Phylloides tumor gyanúját kell felvetni nagy méret és gyors növekedés esetén. Gyanús elváltozás esetén mindenképpen indokolt az ultrahangvizsgálat. Phylloides tumor esetén szolid, hypoechogen, jól körülírt képlet észlelhető. Egyes esetekben cisztikus területek is láthatóak, amely tovább erősíti a phylloides daganat gyanúját. Az MRI diagnosztikus értéke egyelőre nem meghatározott, vastag tús (core-) biopszia során igazolt phylloides daganat esetében azonban segíthet az elváltozás kiterjedésének pontosabb megítélésében és a sebészi kezelés megtervezésében.



1. ábra | Benignus phylloides daganat (H-E festés, 40-szeres nagyítás; a szerzők anyagából)



2. ábra | Low grade phylloides daganat infiltratív szélekkel (H-E festés, 40-szeres nagyítás; a szerzők anyagából)



3. ábra | High grade phylloides daganat osteoclast-típusú óriássejtekkel (H-E festés, 200-szoros nagyítás; a szerzők anyagából)

Patológia

A vékonytű-aspirációs (FNAB) citológiai vizsgálat magas álnegatív arányt eredményez a phylloides daganatok diagnosztikájában, azonban bizonyos citológiai jegyek jelenléte segítheti a kórisme felállítását. A mintavételi eljárások között inkább a vastag tűs (core-) biopsziának van jelentősége, de az álnegatív leletek aránya itt is viszonylag magas (25–30%). Utóbbi miatt, ha egy benignus kategóriába sorolt elváltozás gyors növekedésnek indul vagy panaszokat okoz, inkább kimetszés (excíziós biopszia) indokolt. Ugyanez a teendő akkor is, ha a vastag tűvel nyert minta dignitásáról nem lehet egyértelműen nyilatkozni. Makroszkóposan a phylloides daganatok kerek vagy ovális, szürkésfehér, karfiolszerű lebenyezett massa képében jelentkeznek, amelyet nem lehet elkülöníteni a fibroadenomától. A mesenchymalis komponens vizsgálata nagyon fontos a fibroadenomától való elkülönítésben és a dignitás megállapításában. A jelenlegi osztályozás szerint a phylloides daganatokat benignus, borderline (low grade) és malignus (high grade) csoportokba sorolják a szövettani vizsgálat alapján.

A dignitás megállapítása során a következő kritériumok használatosak:

- a stromalis sejttípus foka,
- sejtdúság,
- osztódási aktivitás (mitózisszám),
- nekrosis jelenléte vagy hiánya,
- környező szövetekhez való viszony (invázió),
- a mesenchymalis komponensek túlnövekedésének jelenléte vagy hiánya,
- polymorphia,
- heterológ differenciáció.

A tanulmányok alapján a phylloides daganatok több mint 50%-a benignus. A daganatoknak hozzávetőleg 20–25%-a rosszindulatú, de ez az arány jelentős eltéréseket mutat az egyes vizsgálatokban. Az osztályozás alapjául szolgáló kritériumok a következőképpen összegezhetők:

1. A jóindulatú phylloides daganatok jellemzője a sejtdús stroma enyhe vagy közepes sejttípusával, a jól körülhatárolható tumor és az alacsony mitózisszám (<4/10 nagylátóterenként) és a mesenchymalis komponens túlnövekedésének hiánya (1. ábra).
2. A borderline daganatoknál fokozottabb a sejtdúság és atípus, nagyobb a mitózisszám (4–9 mitózis), de a daganat szélén infiltratív területek és mesenchymalis túlnövekedés nem észlelhető (2. ábra).
3. A malignus daganatokban jelentős hipercellularitás és atípus, a környező szövetekbe való invázió, magas mitózisszám (>10) és mesenchymalis túlnövekedés észlelhető (3. ábra).

Fontos, hogy a szövettani jegyek alapján történő besorolás alapján nem jósolható előre a klinikai lefolyás. A széles kimetszést követően a benignus és borderline daganatok ritkán újulnak ki. A stromalis (mesenchymalis)

túlnövekedés agresszív viselkedésű daganatot jelez. A stroma részletes vizsgálata igen fontos, mivel a malignus területek sokszor csak igen kis méretűek a phylloid daganatokon belül. A vizsgálatok bizonyították, hogy a p53, Ki-67, a növekedésifaktor-receptorok, és c-kit nem rendelkeznek prediktív értékkel a phylloid daganatok esetében.

Kezelés

Sajnos csak viszonylag kis esetszámú retrospektív vizsgálatok és esetbemutatók eredményei állnak rendelkezésre, így a phylloides daganatok kezelési elvei nagyrészt ezeken alapulnak. A klinikai viselkedés alapján a phylloides daganatokat inkább a sarcomák kezelése során alkalmazott elvek szerint kell kezelni.

Műtéti kezelés

Phylloides daganat esetében széles kimetszés indokolt, legalább 1 cm-es biztonsági zónával. A nem megfelelő biztonsági zónával végzett kimetszés vagy az egyébként nem javasolt enucleatio után elfogadhatatlanul magas a helyi kiújulás aránya. Az emlőmegtartó szemlélet elfogadható, amennyiben az nem veszélyezteti a biztonságos sebészi széleket. Nem megfelelő szegéllyel történt kimetszés esetén reexcízió javasolt. A hónalji nyirokcsomók dissectioja nem indokolt, mivel az axillaris áttétek még malignus daganatok esetében is rendkívül ritkán lépnek fel.

Sugárterápia

Az adjuváns sugárkezelés szerepe phylloides daganatok esetében ellentmondásos. Néhány tanulmány szerint a sugárkezelés végzése megfontolandó malignus és borderline esetekben, mert csökkenti a helyi kiújulás valószínűségét. Időnként a phylloides daganat olyan méretűre növekedhet, hogy még mastectomia végzésével sem biztosítható a megfelelő biztonsági zóna. A sugárterápia ilyen esetekben is indokolt lehet a műtéti beavatkozás után.

Gyógyszeres kezelés

Adjuváns kemoterápia alkalmazása csak nagy rizikójú vagy kiújult esetekben jön szóba, a kezelés kockázatainak és előnyeinek gondos mérlegelése után. A hormonkezelés phylloides daganatok esetében nem hatékony.

Kórjóslat

A benignus és borderline phylloides daganatok többsége sikerrel kezelhető sebészi kimetszéssel. A malignus esetek 5 éves túlélése 60–80%-os.

Helyi kiújulás

A kiújulások többsége 2 éven belül következik be. Lokoregionális recidíva esetén ismételt kimetszés (vagy mastectomia), majd sugárkezelés indokolt. Amennyiben sebészi beavatkozás nem jön szóba, palliatív irradáció kell alkalmazni.

Áttétes betegség

Áttétek fellépésére a betegek 13–40%-ánál kell számítani. A metasztázisok leggyakoribb lokalizációja a tüdő. Áttétek esetén az átlagos túlélés 30 hónap. Bizonyos feltételek meglétekor a tüdőáttétek sebészi eltávolítása is szóba jöhet. Amennyiben a metasztázisok nem távolíthatók el, kemoterápia javasolt (doxorubicin és/vagy ifoszfamid, vagy gemcitabin és docetaxel kombinációja, illetve cisplatin).

Következtetések

A phylloides daganatok ritka fibroepithelialis elváltozások, amelyek a biológiai viselkedés szempontjából igen különbözőek lehetnek.

A daganatokat a fizikális és képalkotó vizsgálatokkal nem lehet elkülöníteni a fibroadenomáktól. A nagy méret, illetve a gyors növekedés felveti phylloides daganat gyanúját.

A phylloides tumorok kezelésében a széles kimetszés az elsődleges, legalább 1 cm-es biztonsági zónával (grade 1B ajánlás).

A phylloides daganatok kezelése során hónalji nyirokcsomó-dissectio nem indokolt (grade 1C ajánlás), mivel axillaris áttétek rendkívül ritkán fordulnak elő.

Benignus szövettani lelet esetén adjuváns sugárkezelés nem javasolt (grade 1C ajánlás).

Malignus szövettani lelet esetén adjuváns sugárkezelés javasolt (grade 2C ajánlás).

Adjuváns gyógyszeres kezelés csak nagy kockázatú vagy kiújult malignus daganatok esetében javasolt (grade 2C ajánlás).

Phylloides daganatok esetében hormonkezelés nem javasolt (grade 1C ajánlás).

Felhasznált irodalom

- [1] *Ang, M. K., Ooi, A. S., Thike, A. A. és mtsai:* Molecular classification of breast phylloides tumors: validation of the histologic grading scheme and insights into malignant transformation. *Breast Cancer Res. Treat.*, 2010 [epub ahead of print].
- [2] *Giri, D.:* Recurrent challenges in the evaluation of fibroepithelial lesions. *Arc. Pathol. Lab. Med.*, 2009, 133, 713–721.
- [3] *Reimer, T.:* Management of rare histological types of breast tumours. *Breast Care*, 2006, 3, 190–196.
- [4] *Balaji, R., Ramachandran, K. N.:* Magnetic resonance imaging of a benign phylloides tumor of the breast. *Breast Care*, 2009, 4, 189–191.
- [5] *Barth, R. J., Wells, W. A., Mitchell, S. E. és mtsai:* A prospective, multi-institutional study of adjuvant radiotherapy after resection

of malignant phyllodes tumors. *Ann. Surg. Oncol.*, 2009, 16, 2288–2294.

- [6] *Korpany, G., Power, D. G., Murphy, C. és mtsai:* Phyllodes tumor of the breast. *Med. Oncol.*, 2010 [epub ahead of print].
- [7] *Tse, G. M., Niu, Y., Shi, H. J.:* Phyllodes tumor of the breast: an update. *Breast Cancer*, 2010, 17, 29–34.
- [8] *Parker, S. J., Harries, S. A.:* Phyllodes tumours. *Postgrad. Med. J.*, 2001, 77, 428–435.

Weboldalak

www.uptodate.com
www.emedicine.medscape.com

(Langmár Zoltán dr.,
Budapest, Üllői út 78/A, 1082
e-mail: langmarzoltan@hotmail.com)

Tisztelt Olvasónk!

Újítsa meg előfizetését változatlan áron 2011-re is!

Köszönjük, hogy figyelemmel kíséri az **Orvosi Hetilap**ban megjelenő közleményeket. Reméljük, hogy továbbra is olvasóink, előfizetőink táborában tudhatjuk.

A 2011. évi előfizetési díj egy évre:	22 900 Ft,
fél évre:	14 520 Ft,
negyed évre:	9 160 Ft.

Nyugdíjas és ifjúsági (35 év alatti) kedvezmények:

A 2011. évi előfizetési díj egy évre:	16 030 Ft,
fél évre:	10 140 Ft,
negyed évre:	6 395 Ft.

Egyes lapszámok ára: 760 Ft

Az egyes lapszámok megvásárolhatók a **Mediprint Orvosi Könyvesboltban**.
1053 Budapest, Múzeum krt. 17. • Telefon: 317-4948

Az Orvosi Hetilap az alábbi elérhetőségeken rendelhető meg:
Akadémiai Kiadó Zrt. 1117 Budapest, Prielle Kornélia u. 19/d, Telefon: (06-1) 464-8240, kapcsolattartó: Gulyás Andrea,
E-mail: journals@akkrt.hu