

Ανασκόπηση

Φυλλοειδείς Όγκοι Μαστού

Χ. Κοσμίδης
Κ. Βασιλειάδου
Γ. Ανθιμίδης
Ε. Φαχαντίδης

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι φυλλοειδείς όγκοι είναι σπάνια νεοπλάσματα του μαστού, που κλινικά εμφανίζονται ως μία λεία, μεγάλη, λοβώδης μάζα. Εμφανίζονται σε γυναίκες όλων των ηλικιών, αλλά κυρίως μεταξύ 35 και 55 ετών. Η διαφορική τους διάγνωση από το ινοαδένωμα είναι δύσκολη. Αποτελούν ινοεπιθηλιακούς όγκους και ταξινομούνται ως καλοήθεις ή κακοήθεις (κυστεοσαρκώματα), ενώ υπάρχει και μία τρίτη οριακή κατηγορία (borderline). Οι φυλλοειδείς όγκοι έχουν μεγάλη πιθανότητα τοπικής υποτροπής. Θεραπεία είναι η ευρεία τοπική εκτομή σε ελεύθερα νόσου όρια ή η ολική μαστεκτομή. Λεμφαδενικός καθαρισμός της μασχάλης δεν εκτελείται (εκτός αν υπάρχουν ψηλαφητοί λεμφαδένες, που είναι ασύνηθες), καθώς το σαρκωματώδες μέρος αυτών των όγκων μεθίσταται στους πνεύμονες και σπάνια στους λεμφαδένες. Προς το παρόν η επικουρική ακτινοθεραπεία δεν έχει ένδειξη. Ωστόσο, όγκοι με διάμετρο μεγαλύτερη από 5 εκ. και μεγάλη στρωματική ανάπτυξη μπορεί να ωφεληθούν από επικουρική χημειοθεραπεία με δοξορουβικίνη και ιφωσφαμίδη. Η πρόγνωση των ασθενών εξαρτάται από το τα ιστολογικά χαρακτηριστικά και το μέγεθος των φυλλοειδών όγκων.

Όροι ευρετηρίου: φυλλοειδείς όγκοι, ινοεπιθηλιακοί όγκοι, κυστεοσαρκώματα, νεοπλάσματα μαστού.

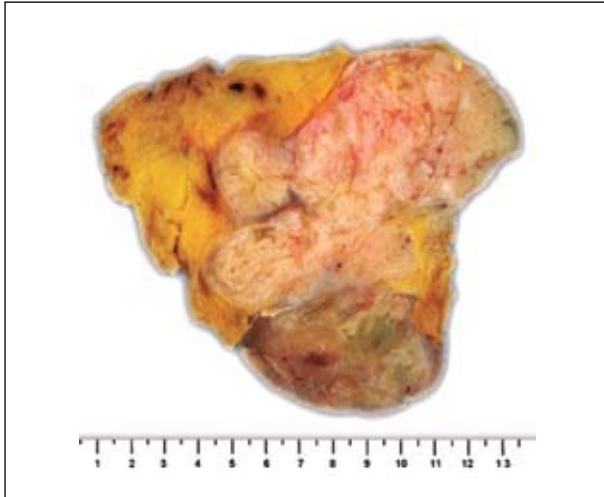
ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι φυλλοειδείς όγκοι του μαστού περιγράφηκαν για πρώτη φορά το 1838 από τον Johannes Mueller¹. Ανήκουν στην κατηγορία των ινοεπιθηλιακών όγκων και αντιπροσωπεύουν το 0,3-0,5% όλων των νεοπλασμάτων του μαστού, καθώς και το 2,5% όλων των ινοεπιθηλιακών αλλοιώσεων στην περιοχή αυτή². Πρόκειται για σπάνια νεοπλάσματα, που προσβάλλουν σχεδόν αποκλειστικά γυναίκες, συνήθως στην τρίτη με τέταρτη δεκαετία, αν και έχουν περιγραφεί περιπτώσεις και κατά τη διάρκεια της εφηβείας, καθώς και σε άνδρες ασθενείς^{3,4}. Επίσης είναι ενδιαφέρουσα η μεγαλύτερη επίπτωση των όγκων αυτών στις γυναίκες της Λατινικής Αμερικής και στον Ασιατικό πληθυσμό⁵.

Προδιαθεσικοί παράγοντες ανάπτυξης των φυλλοειδών όγκων δεν έχουν αναγνωρισθεί. Μορφολογικές και κυτταρογενετικές όμως μελέτες έχουν δείξει πως οι όγκοι αυτοί διαθέτουν παρόμοια κλινικά, μορφολογικά, απεικονιστικά και ιστολογικά χαρακτηριστικά με τα ινοαδενώματα και πιθανόν να είναι το αποτέλεσμα εξέλιξης αυτών⁶.

Α' Μαιευτική-Γυναικολογική Κλινική
 Α.Π.Θ., Γ.Ν. Παπαγεωργίου

Αλληλογραφία:
 Χ. Κοσμίδης
 Α' Μαιευτική-Γυναικολογική Κλινική
 Α.Π.Θ.,
 Γ.Ν. Παπαγεωργίου,
 Περιφερειακή Οδός Θεσσαλονίκης,
 Ν. Ευκαρπία, 56403 Θεσσαλονίκη
 Τηλ.: 2310-693131
 Κατατέθηκε: 9/1/09
 Εγκρίθηκε: 10/3/09



Εικόνα 1. Μακροσκοπική απεικόνιση κακοήθους φυλλοειδούς όγκου. Σημειώνεται το μεγάλο μέγεθος του όγκου και η παρουσία νεκρωτικών εστιών στο κάτω άκρο αυτού.

ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

Η κλινική τους εικόνα αφορά μία μεμονωμένη, σαφώς περιγεγραμμένη, ευμεγέθη, επώδυνη, κινητή μάζα, που δεν έχει συγκεκριμένη απεικονιστική εικόνα στη μαστογραφία ή στο υπερηχογράφημα (Εικόνα. 1).

Μπορεί να συνοδεύεται και από αλλοιώσεις στο δέρμα του μαστού ή στη θηλή, που αποδίδονται στην ταχεία αύξηση του μεγέθους του όγκου, την οποία συχνά δεν μπορεί να ακολουθήσει το υπερκείμενο δέρμα, οπότε μπορεί να εμφανίσει κυανή χροιά ή και νέκρωση. Συνήθως το δέρμα εμφανίζεται λεπτό, τεταμένο, λείο, στιλπνό ή/και με διευρυμένες υποδόριες φλέβες⁷. Μάλιστα η παρουσία πόνου αποδεικνύεται ότι αποτελεί κακό προγνωστικό παράγοντα⁸.

Κύριο χαρακτηριστικό των όγκων αυτών είναι η τάση τους να υποτροπιάζουν τοπικά, με ποσοστό τοπικής υποτροπής μετά από χειρουργική εκτομή που φθάνει το 20%^{2,9}. Ανάλογα μεγάλο είναι και το ποσοστό μετάστασης, με πιο συχνή μεταστατική εστία τον πνεύμονα¹⁰. Σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία, η τοπική υποτροπή συμβαίνει μέσα στα επόμενα 3-5 χρόνια και δε συνεπάγεται απαραίτητα την ύπαρξη μεταστατικών εστιών¹¹. Αποτελεί όμως επιβαρυντικό παράγοντα, διότι οι αλλοιώσεις που αφορούν υποτροπή συνοδεύονται ιστολογικά από υψηλότερο βαθμό κακοήθειας σε σχέση με την πρωτοπαθή εστία. Η τάση αυτή για υποτροπή επιβάλλει και την ανάγκη για άμεση θεραπεία, παρόλο που γενικά το ενδεχόμενο τοπικής υποτροπής δε μειώνει σημαντικά το ποσοστό επιβίωσης¹².

ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ-ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Τα κύρια ιστολογικά χαρακτηριστικά των φυλλοειδών όγκων είναι το κυτταροβριθές στρώμα με πληθώρα αδε-

νικών στοιχείων σε φυλλοειδή αρχιτεκτονική (leaf like architecture) (Εικόνα 2).

Αν και σύμφωνα με πρόσφατη έρευνα η αλληλεπίδραση του στρωματικού και επιθηλιακού στοιχείου παίζουν σημαντικό ρόλο στο μηχανισμό εξέλιξης του όγκου, ο ακριβής μηχανισμός παθογένειας των φυλλοειδών όγκων παραμένει άγνωστος¹³.

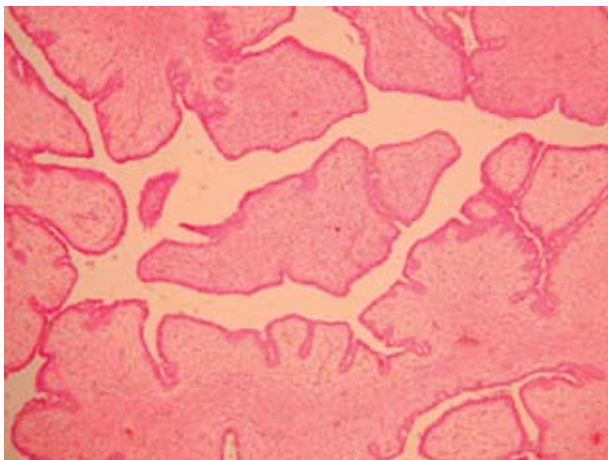
Η κλινική, μορφολογική, απεικονιστική και ιστολογική τους ομοιότητα με τα ινοαδενώματα δυσχεραίνει την προεγχειρητική διαφοροδιάγνωση των δύο αυτών καταστάσεων. Για το λόγο αυτό και με σκοπό τη διαφοροδιάγνωση από ευμέγεθες ινοαδένωμα, επιβάλλεται προεγχειρητικά ο προσδιορισμός του ρυθμού αύξησης μεγέθους του όγκου μέσω έγχρωμου υπερηχογραφήματος. Σε κάθε περίπτωση όγκου με διάμετρο >30 χιλιοστά ή πολύ ταχύ ρυθμό ανάπτυξης συστήνεται χειρουργική αντιμετώπιση όπως για φυλλοειδείς όγκους. Σημαντικό στοιχείο που συνηγορεί υπέρ αυτού είναι και το γεγονός πως σχεδόν στο ένα τρίτο των ασθενών με φυλλοειδή όγκο συνυπάρχουν και ινοαδενώματα¹⁴.

Η διάγνωση των όγκων αυτών επιτυγχάνεται τελικά με βιοψία μετά από εκτομή τους ή μαστεκτομή, καθώς η βιοψία διά λεπτής βελόνης δεν προσφέρει επαρκή αριθμό στρωματικών κυττάρων που θα συνέβαλλε στη διαφοροδιάγνωση από τα ινοαδενώματα¹⁵. Η μαστογραφία και το υπερηχογράφημα δεν είναι επίσης σε θέση να διαφοροδιαγνώσουν ένα καλοήγη από ένα κακοήγη φυλλοειδή όγκο, ενώ ακόμη και η μαγνητική τομογραφία δίνει ελάχιστες πληροφορίες όσον αφορά τα χαρακτηριστικά του όγκου, που θα δικαιολογούσαν τον ιστολογικό του τύπο. Ωστόσο είναι πολύ χρήσιμη στον καθορισμό των υγιών ορίων εκτομής σε περίπτωση χειρουργικής εκτομής μόνο του όγκου¹⁶.

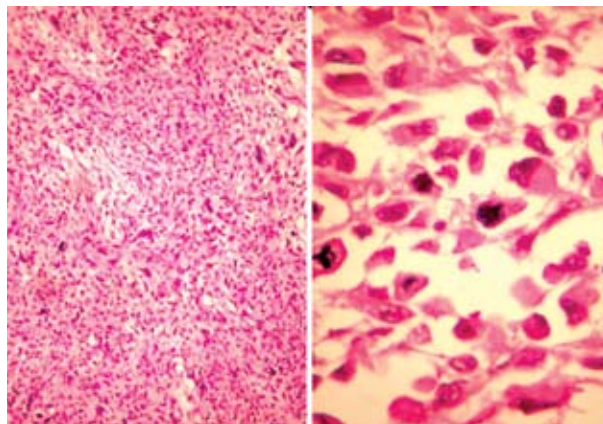
Αρκετοί συγγραφείς υποστηρίζουν πως τα ιστολογικά ευρήματα από τη βιοψία δεν επαρκούν για να περιγράψουν τη βιολογική συμπεριφορά των φυλλοειδών όγκων. Έτσι, ταξινομούνται τελικά σε τρεις κατηγορίες: σε κακοήθεις όγκους που συμπεριφέρονται όπως τα σαρκώματα, σε καλοήθεις όγκους και σε μία τρίτη κατηγορία, τη λεγόμενη οριακή (borderline)^{3,9,17}. Σύμφωνα με τα κριτήρια του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (Π.Ο.Υ.) η ταξινόμηση των όγκων αυτών σε μία από τις παραπάνω κατηγορίες καθορίζεται από τον αριθμό των μιτώσεων, τον κυτταρικό πλειομορφισμό, τη μεγάλη κυτταροβριθία, τα όρια και το μέγεθος του όγκου, την κυτταρική ατυπία, αλλά και κυρίως από τους δείκτες επιβίωσης και την υποτροπή του όγκου^{3,17}. Συγκεκριμένα, ασθενείς με όγκους που χαρακτηρίζονται από διηθητικά όρια, υπερβολική ανάπτυξη του στρωματικού στοιχείου, κυτταρική ατυπία και κυτταροβριθία έχουν σημαντικά μεγαλύτερες πιθανότητες μετάστασης (Εικόνα 3)¹⁸.

ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Η πρόγνωση των φυλλοειδών όγκων δεν είναι εύκολο να καθοριστεί βάσει συγκεκριμένων παραμέτρων,



Εικόνα 2. Μικροσκοπική απεικόνιση καλοήθους φυλλοειδούς όγκου με φυλλοειδή αρχιτεκτονική (μεγέθυνση x 2, χρώση H&E).



Εικόνα 3. Μικροσκοπική απεικόνιση κακοήθους φυλλοειδούς όγκου, όπου απεικονίζεται η υψηλή κυτταροβρίθεια, το στρωματικό στοιχείο, ο κυτταρικός πλειομορφισμός και η κυτταρική ατυπία.

καθώς η πορεία του όγκου και η ενδεχόμενη υποτροπή καθορίζονται κυρίως από τη βιολογική του συμπεριφορά και όχι τόσο από την τοπική θεραπευτική παρέμβαση. Είναι σημαντικός λοιπόν ο καθορισμός προγνωστικών παραγόντων που να αφορούν τη γενετικό-μοριακή φύση της νόσου, με σκοπό τον έγκαιρο διαχωρισμό των ασθενών με μεγαλύτερη επιθετικότητα της νόσου, περισσότερες πιθανότητες τοπικής υποτροπής και ενδεχομένων μεταστάσεων⁸.

Τα κριτήρια του Π.Ο.Υ. που αναφέρθηκαν παραπάνω αποτελούν μέχρι σήμερα ένα σημαντικό δείκτη πρόγνωσης της εξέλιξης της νόσου⁸. Το μέγεθος του όγκου θεωρείται γενικά ότι επηρεάζει την πρόγνωση, αν και έχουν καταγραφεί περιπτώσεις υπερβολικά μεγάλου μεγέθους καλοήθους όγκου αλλά και μικρών κακοήθων αλλοιώσεων όπως αποδείχθηκε ιστολογικώς¹⁸. Τα ασφαλή όρια εκτομής θεωρούνται από την πλειοψηφία των συγγραφέων ο καλύτερος δείκτης πρόγνωσης μεγαλύτερου διαστήματος ελεύθερης νόσου και μικρότερου ποσοστού τοπικής υποτροπής^{19,20}.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Παρόλο που το μέγεθος του όγκου δεν έχει αποδειχθεί ακριβώς ότι σχετίζεται με την πρόγνωση, μπορεί να επηρεάσει τη θεραπευτική αντιμετώπιση. Έτσι μέχρι τα τέλη του 1980 η μαστεκτομή ήταν η θεραπεία εκλογής, ενώ σήμερα έχει υιοθετηθεί πλέον η ευρεία εκτομή του όγκου σε υγιή όρια²¹. Ωστόσο, σε πολλές περιπτώσεις και λόγω του μεγάλου μεγέθους του όγκου η μαστεκτομή είναι αναπόφευκτη, με σκοπό την εξασφάλιση ασφαλών ορίων εκτομής. Όταν ωστόσο είναι τεχνικά εφικτό και με στόχο ένα καλύτερο κοσμητικό αποτέλεσμα για τον ασθενή, η χειρουργική επέμβαση

με διατήρηση του μαστού (breast conserving surgery) εκτελείται και για τις περιπτώσεις καλοήθους αλλά και κακοήθους όγκου. Δεδομένου μάλιστα πως η πιθανότητα υποτροπής δε φαίνεται να εξαρτάται τελικά τόσο από τη θεραπευτική παρέμβαση, η στρατηγική που θα ακολουθηθεί είναι τουλάχιστον ικανοποιητική και με ευνοϊκά αποτελέσματα¹⁷. Σε κάθε περίπτωση όμως απαιτείται να δίνεται μεγάλη βαρύτητα στον καθορισμό των ορίων εκτομής, ιδιαίτερα όσον αφορά κακοήθεις όγκους με επικράτηση του στρωματικού στοιχείου²¹.

Σχετικά με την αντιμετώπιση όγκου μετά από υποτροπή και λαμβάνοντας υπόψη έρευνες που αποδεικνύουν πως ο επανεμφανιζόμενος όγκος είναι συνήθως υψηλότερου βαθμού κακοήθειας, η μαστεκτομή θεωρείται η καλύτερη δυνατή αντιμετώπιση¹⁸.

Η αφαίρεση των λεμφαδένων της μασχάλης δεν είναι πάντα απαραίτητη, καθώς οι όγκοι αυτοί μεθίσταται κυρίως μέσω της αιματικής οδού και όχι τόσο της λεμφαδενικής. Ωστόσο στα πλαίσια μίας όχι τόσο ασφαλούς προεγχειρητικής διάγνωσης, η αφαίρεση των λεμφαδένων αυτών μπορεί να δικαιολογηθεί¹¹.

Ο ρόλος της χημειοθεραπείας για την περίπτωση φυλλοειδών όγκων παραμένει αδιευκρίνιστος²², ενώ οι απόψεις για τη χρήση ακτινοβολίας μετεγχειρητικά είναι αντιφατικές. Οι προϋποθέσεις για την εφαρμογή της αφορούν κυρίως υψηλού κινδύνου ασθενείς με διάμετρο όγκου >10 εκατοστά, όρια όγκου <0,5 εκατοστά ή περίπτωση υποτροπής²³. Τα σκευάσματα που χρησιμοποιούνται για τη χημειοθεραπεία είναι η δοξορουβικίνη και η ιφωσφαμίδη³.

Σχεδόν στην πλειοψηφία των φυλλοειδών όγκων ανιχνεύονται προγεστερονικοί υποδοχείς και στο ένα

τρίτο αυτών οιστρογονικοί υποδοχείς, αλλά παρόλα αυτά η συμβολή της ορμονοθεραπείας είναι αβέβαιη. Πρόσφατα ωστόσο δημοσιεύθηκε μεγάλη έρευνα που αφορούσε τον προσδιορισμό γενετικών μεταλλάξεων του γονιδίου EGFR (epidermal growth factor receptor), η υπερέκφραση του οποίου σχετίζεται με το βαθμό κακοήθειας των φυλλοειδών όγκων²⁴.

Summary

Komsidis K, Vasileiadou K, Anthimidis G, Fahantidis E. Phyllodes tumors of the breast Helen Obstet Gynecol 21(2):175-179, 2009

Phyllodes tumors are rare neoplasms of the breast, which present as a large, smooth, lobulated mass. They may occur in women of any age, but most frequently present between ages 35 and 55. These tumors are difficult to distinguish from fibroadenoma. They are neoplasms of mixed connective tissue and epithelium and they are classified as benign, malignant (cystosarcoma), and borderline. Phyllodes tumors have a great potential for local recurrence. Treatment is wide local excision to tumor-free margins or total mastectomy. Axillary lymph node dissection is not performed (unless nodes are clinically positive, which is uncommon), since the sarcomatous portion of the tumor metastasizes to the lungs and rarely the lymph nodes. Currently, there is no role for adjuvant radiation. Yet, tumors larger than 5cm in diameter and with evidence of stromal overgrowth may benefit from adjuvant chemotherapy with doxorubicin and ifosfamide. Prognosis depends on histological characteristics and tumor size.

Key words: *phyllodes tumors, mixed connective tissue tumors, cystosarcoma, breast tumors.*

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Fiks A. Cystosarcoma phyllodes of the mammary gland: Muller's tumor. For birthday of Johannes Muller. Virchows Arch A Pathol Anat Histo 1981; 392:1-6.
2. Sallusti E, Simonelli I, Marzullo A et al. The breast phyllodes tumor: Surgical therapy following report. G Chir 2004; 25:95-7 (in Italian).
3. Chaney AW, Pollack A, McNeese MD et al. Primary treatment of cystosarcoma phyllodes of the breast. Cancer 2000; 89:1502-11.
4. Konstantakos AK, Graham DJ. Cystosarcoma phyllodes tumors in men. Am Surg 2003; 69:808-11.
5. Tan PH, Jayabaskar T, Chuah KL, et al. Phyllodes tumors of the breast: the role of pathologic parameters. Am J Clin Pathol 2005; 123:529-540.
6. Rosen PP. Neoplasias fibroepitheliales. In: Rosen PP, ed. Patologia Mamaria de Rosen. Madrid: AMO-LCA, 2005; 163-200 (in Spanish).
7. Cystosarcoma phylloides of the breast. CD Katsolis, E Fahandidis, G Aguridakis, H Aletras. In Surg 1990; 75:162-165.
8. Roa JR, Tapia O, Carrasco P, Contreras E, Araya JC, Muñoz S, Roa I. Prognostic factors of phyllodes tumor of the breast. Pathology International 2006; 56:309-314.
9. Gabriele R, Borghese M, Corigliano N et al. Phyllodes tumor of the breast. Personal contribution of 21 cases. G Chir 2000; 21:453-6 (in Italian).
10. Reinfuss M, Mitus J, Duda K et al. The treatment and prognosis of patients with phyllodes tumor of the breast: An analysis of 170 cases. Cancer 1996; 77:910-16.
11. 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; 91:185-194.
12. Kleer CG, Giordano TJ, Braun T, et al. Pathologic, immunohistochemical, and molecular features of benign and malignant phyllodes tumors of the breast. Mod Pathol 2001; 14:185-190.
13. Kuijper A, van der Groep P, van der Wall E, et al. Expression of hypoxia-inducible factor 1 alpha and its downstream targets in fibroepithelial tumors of the breast. Breast Cancer Res 2005; 7:R808-R818.
14. Foxcroft LM, Evans EB, Porter AJ. Difficulties in the pre-operative diagnosis of phyllodes tumours of the breast: A study of 84 cases. The Breast 2007; 16, 27-37.
15. Vos DI, Mastboom WJ, de Vos RA. Phyllodes tumor in the breast. Ned Tijdschr Geneesk 1998; 142:716-21 (in Dutch).
16. Yabuuchi H, Soeda H, Matsuo Y et al. Phyllodes Tumor of the Breast: Correlation between MR Findings and Histologic Grade. Radiology 2006; 241:702-709.
17. Tan PH, Jayabaskar T, Chuah KL et al. Phyllodes tumors of the breast: The role of pathologic parameters. Am J Clin Pathol 2005; 123:1-12.
18. Cheng SP, MD, Chang YC, Liu TP, MD, Lee JJ, Tzen CY, Liu CL. Phyllodes Tumor of the Breast: The Challenge Persists. World J Surg 2006; 30:1414-1421.
19. Pandey M, Mathew A, Kattoor J, Abraham EK, Mathew BS, Rajan B, et al. Malignant phyllodes tumor. Breast J 2001; 7:411-6.
20. Pandey M, Mathew A, Kattoor J, Abraham EK, Mathew BS, Rajan B, et al. Malignant phyllodes tumor. Breast J 2001; 7:411-6.
21. Taira N, Takabatake D, Aogi K et al. Phyllodes Tumor of the Breast: Stromal Overgrowth and His-

tological Classification are Useful Prognosis-predictive Factors for Local Recurrence in Patients with a Positive Surgical Margin. *Jpn J Clin Oncol* 2007; 37(10):730-736.

21. Khan SA, Badve S. Phyllodes tumors of the breast. *Curr Treat Options Oncol* 2001; 2:139-147.
22. Chaney AW, Pollack A, McNeese MD, et al. Ad-

juvant radiotherapy for phyllodes tumor of breast. *Radiat Oncol Invest* 1998; 6:264-267.

23. Kersting C, Kuijper A, Schmidt H, et al. Amplifications of the epidermal growth factor receptor gene (EGFR) are common in phyllodes tumors of the breast and are associated with tumor progression. *Lab Invest* 2006; 86:54-61.