

Maligní forma cystosarcoma phyllodes s metastázami do mozku

Malignant Subtype of Cystosarcoma Phyllodes with Brain Metastases

Büchler T.¹, Voršílková E.¹, Koukolík F.², Melínová H.³, Abrahámová J.¹

¹ Onkologické oddělení, Fakultní Thomayerova nemocnice a 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

² Oddělení patologie, Fakultní Thomayerova nemocnice, Praha

³ Radiodiagnostické oddělení, Fakultní Thomayerova nemocnice, Praha

Souhrn

Cystosarcoma phyllodes je málo častý nádor prsu, který může mít benigní, hraniční a maligní formu. Metastázy maligní formy cystosarcoma phyllodes do mozku jsou raritní a mají nepříznivou prognózu. V našem sdělení popisujeme případ pacientky, u které došlo ke generalizaci maligní formy cystosarcoma phyllodes šest let po resekci primárního nádoru. Radioterapií se podařilo dosáhnout částečné regrese mozkové metastázy, pacientka však zemřela na generalizované onemocnění, které bylo rezistentní na podanou systémovou chemoterapii. Protože metastatická maligní forma cystosarcoma phyllodes je velmi obtížně léčitelná, důraz v léčbě tohoto druhu malignity by měl být kladen na terapii primárního nádoru předtím, než ke generalizaci dojde.

Klíčová slova

cystosarcoma phyllodes – chemoterapie – radioterapie – nádory mozku

Summary

Cystosarcoma phyllodes is an uncommon type of breast tumour. Benign, borderline, and malignant subtypes have been described. Central nervous system metastases of the malignant subtype of cystosarcoma phyllodes are rare and associated with poor prognosis. We report on a patient with malignant cystosarcoma phyllodes who developed metastatic disease six years after resection of the primary breast tumour. Partial regression of a brain metastasis was achieved using radiotherapy but the patient later died due to widespread metastatic disease which was uncontrollable by systemic chemotherapy. Because metastatic malignant cystosarcoma phyllodes are largely resistant to treatment, the most important objective is to provide optimal management of the primary tumour before dissemination occurs.

Keywords

cystosarcoma phyllodes – chemotherapy – radiotherapy – brain neoplasms

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.



MUDr. Tomáš Büchler

Onkologické oddělení

Fakultní Thomayerova nemocnice

Vídeňská 800

140 59 Praha 4

e-mail: tomas.buchler@ftn.cz

Obdrženo/Submitted: 24. 6. 2010

Přijato/Accepted: 15. 7. 2010

Úvod

Cystosarcoma phyllodes (CP) je málo častý nádor prsu s incidencí 2–3 případy na 1 milion žen (méně než 1 % nádorů prsu) [1]. Nejčastěji bývá diagnostikován u žen ve věku 30–40 let. Klinicky se projevuje nejčastěji jako hladká, nebolestivá multinodulární rezistence, rychlost jeho růstu je velmi variabilní. CP je nádor složený z epitelových buněk a mezenchymálního stromatu. Tyto nádory lze klasifikovat jako benigní, hraničně maligní (*borderline*) a maligní na základě přítomnosti buněčných atypií, mitotické aktivity, infiltrativního růstu a zvýšené celularity pojivového stromatu [2]. Nádor má maligní potenciál asi ve 20–30 % případů. Při nedostatečné resekci a opakovaných rekurencích může dojít k postupné malignizaci nádoru s původně benigními histopatologickými charakteristikami. Asi 1/3 pacientek s malig-

ními formami CP umírá na vzdálené metastázy [2–5]. Maligní typy CP se šíří zejména hematogenně do plic podobně jako sarkomy.

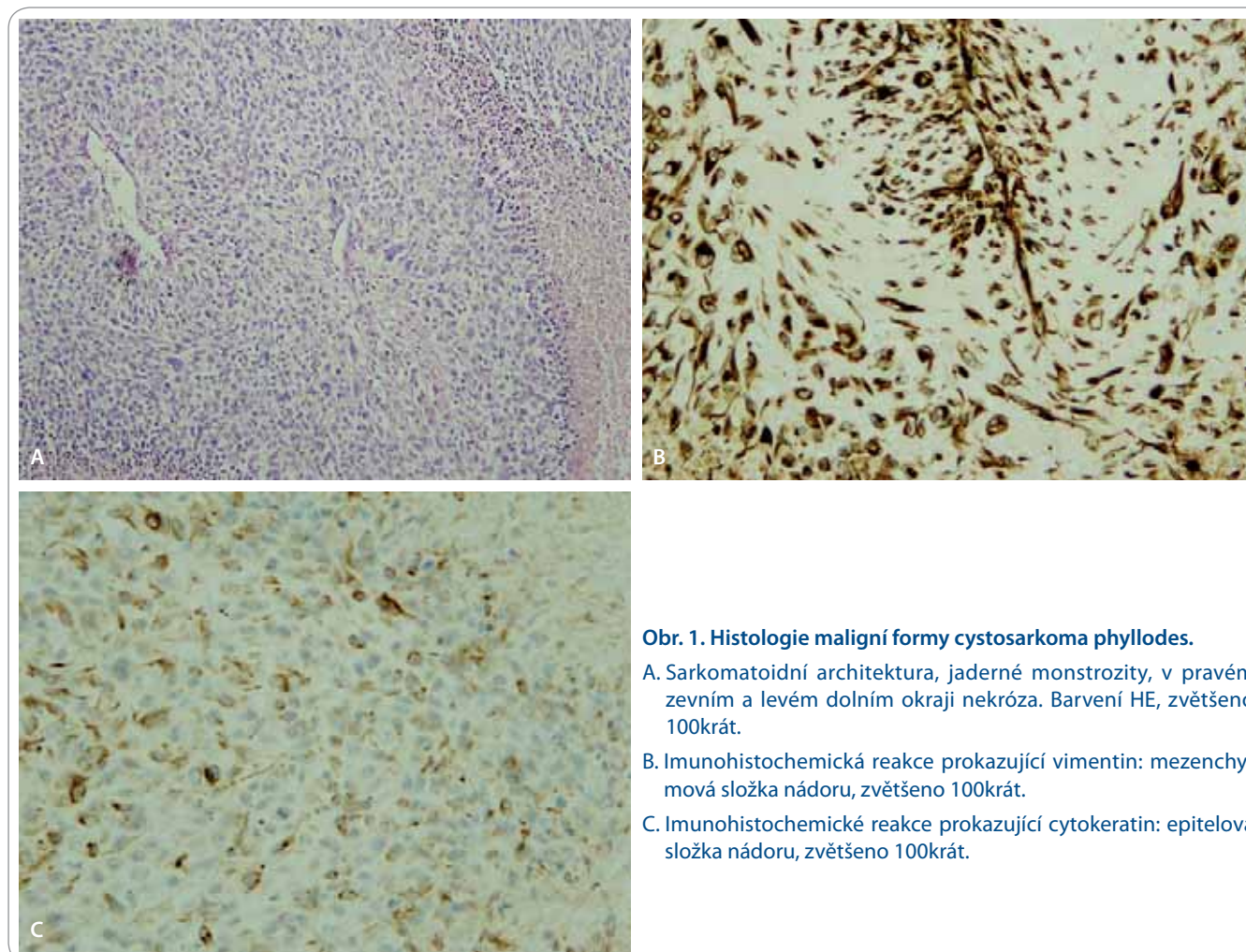
Kazuistika

U nemocné byl diagnostikován CP pravého prsu ve věku 36 let. Pacientka se podrobila parciální resekci pravého prsu a pro opakované lokální recidivy bylo provedeno několik re-resekcí. Tři roky po diagnóze byla pro další rekurenci provedena ablace pravého prsu. Histopatologické vyšetření prokázalo maligní variantu CP, nádor měl vysoce buněčné stroma s ložiskovými atypii buněk a početnými mitózami. Vedlejším nálezem byla fibrózní mastopatie. Resekce byla makroskopicky a mikroskopicky kompletní a pacientka byla dále pravidelně sledována.

Ke generalizaci došlo po dalších šesti letech, kdy bylo při vyšetření pro duš-

nost a únavu zjištěno poměrně rozsáhlé postižení pravého horního laloku plic, nasedající na pleurální stěnu s laterální propagací k hilu a s hilární lymfadenopatií. Byla provedena metastazektomie, histopatologický nález odpovídal agresivně rostoucímu karcinosarkomu jako pokročilé maligní formě CP (obr. 1). Tři měsíce po operaci jsme pro závratě a bolesti hlavy provedli CT mozku a prokázali metastázu CP v mozku (obr. 2A).

Byla zahájena antiedematózní léčba a posléze paliativní radioterapie v dávce 30 Gy na kranium. Neurologická symptomatologie se zlepšila a kontrolní CT ukázalo částečnou regresi mozkové metastázy (obr. 2B). Mezitím ovšem došlo k masivní progresi nádorových ložisek v oblasti plic a hrudní stěny, kterou nedokázala zastavit chemoterapie MAID (doxorubicin, ifosfamid, dakarbazin, mesna) ani paliativní radioterapie na



Obr. 1. Histologie maligní formy cystosarkoma phyllodes.

- A. Sarkomatoidní architektura, jaderné monstrocity, v pravém zevním a levém dolním okraji nekroza. Barvení HE, zvětšeno 100krát.
- B. Imunohistochemická reakce prokazující vimentin: mezenchymová složka nádoru, zvětšeno 100krát.
- C. Imunohistochemické reakce prokazující cytokeratin: epitelová složka nádoru, zvětšeno 100krát.

levý hemithorax. Pacientka zemřela na progresi generalizované malignity 4 měsíce po ukončení radioterapie CNS.

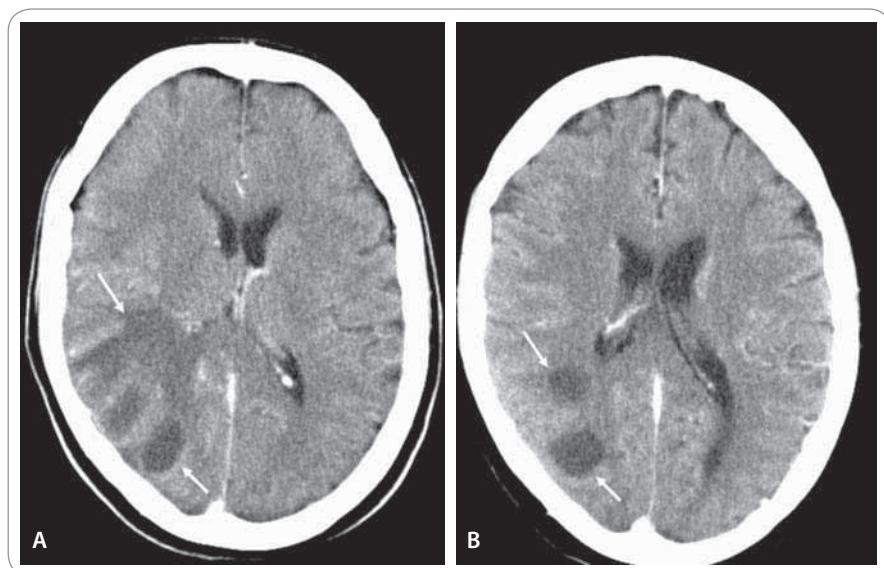
Diskuze

Metastázy CP do CNS jsou raritní a mají velmi nepříznivou prognózu. V jediném publikovaném přehledu literatury bylo analyzováno šest případů s mediánem přežití jen 29 dní [6]. Naše kazuistika ukazuje, že maligní forma CP s metastázami do CNS nemusí být radiorezistentním onemocněním, avšak celkový úspěch léčby je podmíněn také zvládnutím extrakraniálních nádorových ložisek.

Základem léčby CP je chirurgický zá- krok v rozsahu parciální resekce prsu se širokou excizí nádoru nebo mastektomie. Důležité je resekci provést s dostatečným okrajem zdravé tkáně – minimálně několik milimetrů, přičemž někteří autoři doporučují minimálně 1 cm [7]. Disekce axily není indikovaná, pravděpodobnost rekurence v axilárních, supraklavikulárních či infraklavikulárních uzlinách je velmi nízká [8]. Riziko lokální rekurence se dle retrospektivních analýz zvyšuje při vyšší buněčnosti stromatu (*stromal overgrowth*), s velikostí nádoru a při okrajích zdravé tkáně menších než 1 cm. Vysoká buněčnost stromatu jako jediná z uvedených parametrů nezávisle predikuje generalizaci nádoru a celkové přežití pacientů [4].

Procento lokálních rekurencí po parciálních resekcích prsu pro *borderline* nebo maligní formy CP je vysoké, až kolem 20–35 % [8,9]. Přitom lokální rekurence je spojena s vysokým rizikem letálního zakončení průběhu nemoci – v souboru 25 pacientek s maligním CP z MOÚ všechny pacientky s lokální rekurencí nakonec nemoci podlely [5].

K indikaci adjuvantní radioterapie po resekci primárního nádoru se na základě publikovaných údajů nelze jednoznačně vyjádřit. K dispozici jsou výsledky jediné malé jednoramenné prospektivní studie se 46 pacientkami s *borderline* maligním typem CP. Adjuvantní radioterapie



Obr. 2. CT mozku s intravenózním kontrastem prokazující rozsáhlý cystoidní nádor parieto-okcipitálně vpravo (šipky). Stav před radioterapií 30 Gy na kranium (A) a po ní (B).

na celý prs byla zahájena do 12 týdnů po resekci nádoru v dávce 50,4 Gy ve 28 frakcích (1,8 Gy/frakce, 5 frakcí týdně). Po této základní dávce následoval boost na lůžko tumoru s dvoucentimetrovým lemem v dávce 10 Gy (2 Gy/frakce, 5 frakcí týdně). V popsaném souboru se po adjuvantní radioterapii nevyskytly žádné lokální rekurence při střední době sledování 56 měsíců [9], což je ovšem pro toto onemocnění doba relativně krátká.

Přínos systémové adjuvantní terapie nebyl zatím prostudován.

Optimální systémová terapie generalizovaných maligních forem CP není známá, a protože se jedná o raritní onemocnění, nelze v dohledné době očekávat shodu na základě evidence-based medicine. Využívají se režimy pro systémovou terapii sarkomů měkkých tkání, ale kvůli vysokému malignímu potenciálu tohoto typu nádoru a jeho relativní chemorezistenci nedosahuje tato terapie příliš nadějných výsledků.

Nejdůležitější je proto kvalitní primární léčba CP s dostatečně radikální resekci a následujícím kvalitním histopatologickým posouzením okrajů resekátu. V dalších studiích bude nutné upřesnit,

zda adjuvantní radioterapie sníží výskyt lokálních rekurencí.

Literatura

1. Brown AP, Gaffney DK, Macdonald OK. Malignant Phyllodes Tumor of the Breast: Is Adjuvant Radiotherapy Necessary? In: Hayat MA (ed.). *Methods of Cancer Diagnosis, Therapy, and Prognosis*. Volume 1. Springer Netherlands 2008: 625–635.
2. Burstein HJ, Harris JR, Morrow M. Malignant Tumors of the Breast. In: DeVita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA (eds). *DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology*. 8th Ed. Philadelphia, USA: Williams & Wilkins 2008: 1644.
3. Macdonald OK, Lee CM, Tward JD et al. Malignant phyllodes tumor of the female breast: association of primary therapy with cause-specific survival from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program. *Cancer* 2006; 107(9): 2127–2133.
4. Asoglu O, Ugurlu MM, Blanchard K et al. Risk factors for recurrence and death after primary surgical treatment of malignant phyllodes tumors. *Ann Surg Oncol* 2004; 11(11): 1011–1017.
5. Soumarová R, Seneklová Z, Horová H et al. Retrospective analysis of 25 women with malignant cystosarcoma phyllodes – treatment results. *Arch Gynecol Obstet* 2004; 269(4): 278–281.
6. Hlavín ML, Kaminski HJ, Cohen M et al. Central nervous system complications of cystosarcoma phyllodes. *Cancer* 1993; 72(1): 126–130.
7. Khan SA, Badve S. Phyllodes Tumors of the Breast. *Current Treatment Options in Oncology* 2001; 2(2): 139–147.
8. Chaney AW, Pollack A, McNeese MD et al. Primary treatment of cystosarcoma phyllodes of the breast. *Cancer* 2000; 89(7): 1502–1511.
9. 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.