

# گزارش یک مورد بروز همزمان کارسینوم داکتال مهاجم و تومور فیلودس بدخیم در یک توده پستانی

دکتر مهسا اکبری عریانی<sup>۱\*</sup>، دکتر زهرا نیک فرجام<sup>۲</sup>

۱. استادیار گروه آسیب‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۲. متخصص آسیب‌شناسی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۱۲/۱۲ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۰۳/۰۸

## خلاصه

**مقدمه:** بروز تومور فیلودس بدخیم همزمان با کارسینوم داکتال مهاجم در یک توده پستانی یک تشخیص بسیار نادر می‌باشد. در این مطالعه یک مورد بروز همزمان کارسینوم داکتال مهاجم و تومور فیلودس بدخیم در یک توده پستانی گزارش می‌شود.

**معرفی بیمار:** بیمار خانمی ۳۹ ساله بود که به علت لمس یک توده در سمت چپ پستان مراجعه کرده بود. در سونوگرافی درخواست شده، تصویر توده هیپواکو هتروژن با مارژین نامنظم با ابعاد ۲۴×۱۷×۳۰ میلی‌متر رؤیت شد. بیمار در نهایت کاندید جراحی حذف کامل پستان و غدد لنفاوی زیر بغل شد. در این بیمار در بررسی میکروسکوپی، علاوه بر جزء کارسینوم داکتال مهاجم در تومور، جزء فیلودس بدخیم به‌طور همزمان در تومور تشخیص داده شد که از طریق بررسی ایمنوهیستوشیمی نیز تأیید گردید. در بررسی ایمنوهیستوشیمی، مارکرهای ER، PR و HER2 در جزء کارسینومی منفی بودند. همچنین در جزء استرومال فیلودس، مارکر CK منفی و KI67 بالا و در حد ۳۵٪ بود. در بررسی غدد لنفاوی زیربغل، درگیری ۱ لنف نود از ۷ لنف نود توسط جزء کارسینومی وجود داشت. جهت بیمار شیمی‌درمانی ادجوانت شامل ۴ دوره داروی دوکسوروبیسین و سیکلوسفامید هر ۲ هفته و سپس ۴ دوره داروی پکلی تاکسول هر ۲ هفته و سپس رادیوتراپی ادجوانت انجام و بعد از پیگیری به مدت ۲۰ ماه، بیمار زنده و بدون شواهد بازگشت بیماری بود.

**نتیجه‌گیری:** با وجود اینکه بروز همزمان فیلودس بدخیم و کارسینوم داکتال پستان بسیار نادر می‌باشد، اما در صورت نمای میکروسکوپی غیرعادی در کارسینومای پستان با توجه به اهمیت از نظر تشخیص و درمان، باید حضور همزمان سایر نئوپلاسم‌های پستان همچون تومور فیلودس را مدنظر قرار داد.

**کلمات کلیدی:** تومور فیلودس، سرطان پستان، کارسینوم داکتال مهاجم

\* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر مهسا اکبری عریانی؛ دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران. تلفن: ۰۵۱-۳۸۴۵۳۲۳۹؛ پست

الکترونیک: Akbarimh@mums.ac.ir

## مقدمه

اکثریت توده‌های بدخیم پستان، به‌عنوان شایع‌ترین بدخیمی زنان در ایران، شامل کارسینوم‌های داکتال مهاجم می‌باشند که در اغلب موارد به‌صورت یک‌طرفه و اسپورادیک بروز می‌یابند (۱). یکی از هیستولوژی‌های نادر که امکان مشاهده آن در پستان وجود دارد، بدخیمی فیلودس<sup>۱</sup> می‌باشد که ضایعه‌ای از منشأ بافت‌های فیرواپی‌تلیال می‌باشد که در حدود ۱٪ از بدخیمی‌های پستان را به خود اختصاص داده و بروز سالیانه آن ۲.۱ مورد به ازای هر یک میلیون زن تخمین زده شده است (۵-۲). واژه نئوپلاسم فیلودس در برگزیده طیف گسترده‌ای از ضایعات فیرواپی‌تلیال از جمله ضایعات خوش‌خیم تا بدخیم<sup>۲</sup> می‌باشد (۶).

بروز همزمان تومور فیلودس بدخیم با کارسینوم داکتال مهاجم رخدادی بسیار نادر می‌باشد (۷). تاکنون این همراهی به‌صورت سه نوع تظاهر مختلف گزارش شده که شامل درگیری یک پستان با کارسینوم داکتال مهاجم و درگیری پستان دیگر با تومور فیلودس (۸)، وجود کارسینوم داکتال مهاجم و تومور فیلودس در یک پستان با درگیری دو کوآدرانت مختلف (۹) و به‌صورت بسیار نادری وجود کارسینوم داکتال مهاجم و تومور فیلودس به‌طور همزمان در یک توده پستان بوده است (۷).

توجه به احتمال این همزمانی در تشخیص از دو جهت تشخیصی و درمانی حائز اهمیت می‌باشد. اهمیت حضور تومور فیلودس در روند تشخیصی کارسینوم مهاجم پستان از آن جهت می‌باشد که تومور فیلودس گیرنده‌های استروژنی، پروژسترونی و یا Her2 را بیان نکرده و لذا بررسی این مارکرها در سلول‌های آن، سبب منفی کاذب شدن نتیجه بررسی‌ها می‌شود. از سوی دیگر، در صورت حضور تومور فیلودس خوش‌خیم و یا حد واسط، نیاز به درمان ادجوانت وجود نداشته و این موضوع می‌تواند در روند درمان استاندارد بیماران مبتلا به کارسینوم مهاجم پستان اختلال ایجاد نماید.

در این گزارش مورد یک بیمار با بروز همزمان کارسینوم داکتال مهاجم و تومور فیلودس بدخیم در یک توده

پستانی معرفی و روند تشخیصی و درمانی ایشان بر اساس شواهد موجود مورد بررسی قرار گرفت.

## معرفی بیمار

بیمار خانمی ۳۹ ساله بدون سابقه نازایی با سابقه دو مرتبه حاملگی و زایمان طبیعی با شکایت احساس توده در یک پستان تحت بررسی قرار گرفت. در بررسی اولیه سابقه بیماری مدیکال قبلی مشخص و همچنین سابقه بدخیمی در اعضای درجه اول خانواده بیمار منفی بود. در معاینه اولیه، توده بدون درد در ربع فوقانی خارجی پستان چپ قابل لمس بود. در معاینه غدد لنفاوی زیربغل، یافته خاصی مشهود نبود. برای بررسی اولیه و با در نظر گرفتن سن جوان بیمار، سونوگرافی درخواست شد که تصویر توده هیپواکو هتروژن با مارژین نامنظم با ابعاد ۲۴×۱۷×۳ میلی‌متر در ساعت ۳ با فاصله ۵ سانتی‌متری از نیپل رؤیت گردید. در بررسی حفره آگزیلاری توسط سونوگرافی، ۷ عدد گره لنفاوی با نمای واکنشی گزارش گردید.

بیمار جهت رد بدخیمی پستان تحت بیوپسی اکسیزیونال قرار گرفته بود که در بررسی میکروسکوپ نوری، شواهدی از پرولیفراسیون کارسینوماتوز بدخیم با تشکیل غده و میزان متوسط میتوز دو در هر فیلد با بزرگ‌نمایی بالا مشاهده گردید و تشخیص نهایی کارسینوم داکتال مهاجم با گرید ۳ برای بیمار مطرح شد. در ادامه بر روی اجزای تومورال ایمنو‌هیستوشیمی انجام که تومور فاقد بیان گیرنده استروژن و پروژسترون بود، همچنین افزایش بیان Her2/neu گزارش نگردید. میزان بیان Ki67 در این تومور ۱۷٪ گزارش گردید.

در ادامه بیمار تحت جراحی حفظ پستان و بررسی گره لنفاوی پیش‌آهنگ قرار گرفت که به‌علت وجود متاستاز در بررسی گره پیش‌آهنگ، بررسی حفره آگزیلاری با انجام دایسکسیون کامل این ناحیه تکمیل گردید. در ارزیابی آسیب‌شناسی ضایعه بدخیم پستان هیچ‌گونه شواهدی از بقایای تومورال مشاهده نشد. همچنین در بررسی بافت حفره آگزیلاری از مجموع ۷ گره لنفاوی (شامل یک گره لنفاوی پیش‌آهنگ)، درگیری صرفاً در

<sup>1</sup> Phyllodes tumor

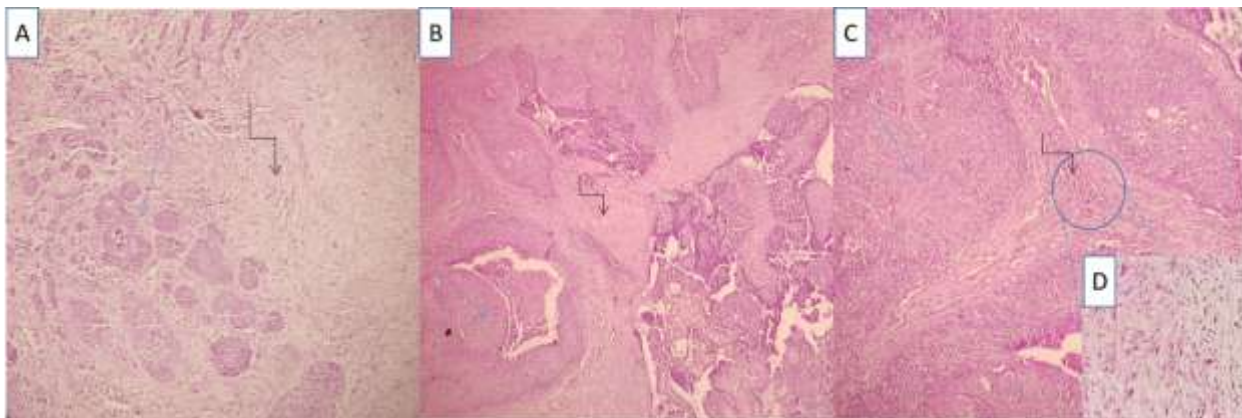
<sup>2</sup> Malignant Phyllodes Tumor

در جزء استرومال و وجود بیان CD10 در کنار بیان ۳۵ درصدی Ki67 رد کننده منشأ کارسینومی و مؤید وجود تشخیص تومور فیلودس بدخیم بود. در شکل ۱ مشخصات میکروسکوپی هر دو جزء کارسینومی و فیلودس بدخیم و در شکل ۲ ایمنوهیستوشیمی اجزای تومور نشان داده شده است.

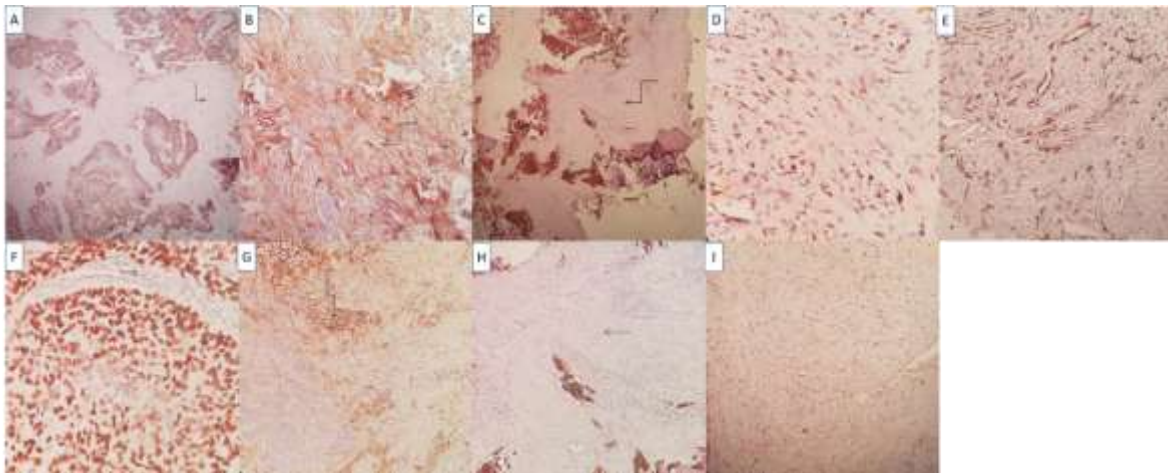
در نهایت بیمار با تشخیص سرطان پستان تریپل نگاتیو در مراحل اولیه با بروز همزمان تومور فیلودس بدخیم در همان ضایعه بدخیم جهت درمان ادجوانت ارجاع و تحت شیمی درمانی ادجوانت با رژیم فشرده AC-T (شامل ۴ دوره داروی دوکسوروبیسین و سیکلوسفامید هر ۲ هفته و سپس ۴ دوره داروی پکلی تاکسول و رادیوتراپی ادجوانت (به صورت درمان تمام پستان و ناحیه لنفاوی سوپراکلاویکولار و آگزیلاری با دوز کلی ۵۰ گری و تشدید دوز بستر تومور به میزان ۱۰ گری) قرار گرفت. پیش از شروع شیمی درمانی، با بیمار و همسر ایشان از نظر قصد بارداری بعدی مشورت گردید که با توجه به عدم قصد بارداری بعدی، مشاوره حفظ باروری انجام پذیرفت. بعد از پیگیری به مدت ۲۰ ماه، بیمار زنده و بدون شواهد بازگشت بیماری بود.

یک عدد از آن‌ها مشاهده شد. در نهایت مرحله بالینی بیمار T1N1Mx مطرح گردید.

با توجه به اینکه احتمال حضور سرطان پستان تریپل نگاتیو در حضور بیان اندک مارکرهای پرولیفراسیون سلولی و درگیری غدد لنفاوی زیر بغل سناریو شایعی در بدخیمی‌های پستان نبوده و به علت عدم تطابق کلینیک بیمار، مشخصات هیستولوژیک و مشخصات توده در ایمنوهیستوشیمی انجام شده بر روی نمونه بیوپسی اکسیزینوال، درخواست ایمنوهیستوشیمی مجدد در مرکز دیگری داده شد که در بررسی مجدد نمونه جهت انجام آزمایش ایمنوهیستوشیمی، علاوه بر جزء کارسینومی، شواهدی از پرولیفراسیون بای فازیک سلول‌های استرومال آتیپیک در اطراف غدد نرمال پوشیده با دو لایه اپی‌تلیال و میوایی تلیال مشاهده شد. در ادامه ایمنوهیستوشیمی مجزا بر روی دو جزء انجام گردید. نتیجه ایمنوهیستوشیمی در اجزای کارسینومایی از نظر گیرنده استروژنی، گیرنده پروژسترونی و Her2/neu منفی، بیان P53 برابر ۹۰٪ و بیان Ki67 برابر ۲۵٪ گزارش گردید. در خصوص ایمنوهیستوشیمی انجام شده بر روی جزء فیلودس، عدم بیان سیتوکراتین



شکل ۱- A: نمای میکروسکوپی نوری از جزء کارسینومی (فلش آبی) و استرومال فیلودس بدخیم (فلش مشکی) (H&E, ۴۰×). B: سمت چپ تصویر جزء کارسینومی، سمت راست پایین پرولیفراسیون بای فازیک استرومال و غددی فیلودس و ناحیه مرکزی مشخص شده با فلش مشکی جزء استرومال بدخیم فیلودس می‌باشد. C: نمای میکروسکوپی نوری از جزء کارسینومی (فلش آبی) و استرومال فیلودس بدخیم (فلش مشکی) (H&E, ۱۰۰×). D: نمای منحصر به فرد از جزء استرومال فیلودس بدخیم (بزرگ‌نمایی ۴۰۰×)



شکل ۲- نتیجه ایمونوهیستوشیمی انجام شده در بیمار. A: رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی برای مارکر P53 که فلش آبی نشان دهنده جزایر سلول‌های کارسینومی که به صورت هسته‌ای با مارکر P53 رنگ گرفته‌اند و فلش مشکی نشان دهنده سلول‌های استرومال که با مارکر P53 رنگ نشدند؛ بود (بزرگ‌نمایی  $\times 100$ ). B: رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی برای مارکر CD10 که فلش آبی نشان دهنده جزایر سلول‌های کارسینومی که با مارکر CD10 رنگ نشده‌اند و فلش مشکی نشان دهنده سلول‌های استرومال آتیپیک که با مارکر CD10 رنگ شده‌اند؛ بود (بزرگ‌نمایی  $\times 100$ ). C: رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی برای مارکر CK که آبی نشان دهنده جزایر سلول‌های کارسینومی که با مارکر CK رنگ شده‌اند و فلش مشکی نشان دهنده سلول‌های استرومال آتیپیک که با مارکر CK رنگ نشده‌اند؛ بودند (بزرگ‌نمایی  $\times 100$ ). D: رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی برای مارکر Ki67 که حدود ۳۵٪ از سلول‌های استرومال آتیپیک با مارکر Ki67 رنگ شده‌اند (بزرگ‌نمایی  $\times 400$ ). E: رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی برای مارکر CD34 که سلول‌های استرومال آتیپیک به طور ضعیف با مارکر CD34 رنگ شده‌اند (بزرگ‌نمایی  $\times 400$ ). F: رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی برای مارکر P53 که فلش آبی نشان دهنده جزایر سلول‌های کارسینومی که اکثراً به صورت هسته‌ای با مارکر P53 رنگ گرفته‌اند و فلش مشکی نشان دهنده سلول‌های استرومال که با مارکر P53 رنگ نشدند؛ بود (بزرگ‌نمایی  $\times 400$ ). G: رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی برای مارکر CK که فلش آبی نشان دهنده جزایر سلول‌های کارسینومی که با مارکر CK رنگ شده‌اند و فلش مشکی نشان دهنده سلول‌های استرومال آتیپیک که با مارکر CK رنگ نشده‌اند؛ بودند (بزرگ‌نمایی  $\times 100$ ). H: رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی برای مارکر CK که فلش آبی نشان دهنده جزایر سلول‌های کارسینومی که با مارکر CK رنگ شده‌اند و فلش مشکی نشان دهنده سلول‌های استرومال آتیپیک که با مارکر CK رنگ نشده‌اند؛ بود (بزرگ‌نمایی  $\times 100$ ). I: رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی برای مارکر Ki67 که حدود ۳۵٪ از سلول‌های استرومال آتیپیک با مارکر Ki67 رنگ شده‌اند (بزرگ‌نمایی  $\times 100$ ).

## بحث

بروز همزمان تومور فیلودس در بیماران مبتلا به کارسینوم‌های مهاجم پستان بسیار نادر و در حد گزارش مورد ثبت شده در مجلات است. این همراهی می‌تواند به صورت تومور مجزا در پستان مقابل و یا کوادرنانت دیگر و یا به صورت بسیار نادری به صورت حضور اجزای بدخیم در توده یکسان با کارسینوم مهاجم تظاهر یابد (۹-۷). در مطالعه کو و همکاران (۲۰۱۸) با بررسی ۲۰ ساله ۵۵۷ بیمار مبتلا به تومور فیلودس در کشور چین، مشخص گردید که همراهی ابتلاء به تومور فیلودس با کارسینوم مهاجم پستان صرفاً در یک بیمار (۰/۱٪) وجود داشته

است (۱۰). تومور فیلودس از دیرباز بر اساس میزان سلولاریتی استروما، پلی‌مورفیسم سلولی، میتوز و الگو رشد تومور و حاشیه‌ها به انواع خوش‌خیم، حدواسط<sup>۱</sup> و بدخیم تقسیم می‌شوند (۱۱). این گروه از بدخیمی‌های پستان اغلب در سنین بعد از یائسگی مشاهده می‌شود، هرچند که احتمال بروز آن در هر سنی وجود دارد (۱۲). در خصوص منشأ حضور همزمان کارسینوم مهاجم و تومور فیلودس پستان اتفاق نظر وجود ندارد. محققین معتقدند که اجزای اپی‌تلیال تومور فیلودس تحت تأثیر ترشح هورمون‌های رشد و استروژنی تحریک و به نوعی

<sup>1</sup> borderline

لذا بررسی این مارکرها در سلول‌های آن، سبب منفی کاذب شدن نتیجه بررسی‌ها می‌شود (۱۶-۱۸). از سوی دیگر، در صورت حضور تومور فیلودوس خوش‌خیم و یا حد واسطه، نیاز به درمان ادجوانت وجود نداشته و این موضوع می‌تواند در روند درمان استاندارد بیماران مبتلا به کارسینوم مهاجم پستان اختلال ایجاد نماید. جهت انتشار گزارش مورد حاضر، رضایت‌نامه آگاهانه کتبی بعد از توضیح شفاف اهداف و اطمینان‌بخشی از محرمانگی اطلاعات شخصی از بیمار اخذ گردید.

### نتیجه‌گیری

با وجود اینکه بروز همزمان فیلودوس بدخیم و کارسینوم داکتال پستان بسیار نادر می‌باشد، اما در صورت نمای میکروسکوپی غیرعادی در کارسینومای پستان، باید حضور همزمان سایر نئوپلاسم‌های پستان همچون تومور فیلودوس را مدنظر قرار داد.

منشأ اجزای کارسینومی از ساختارهای اپی‌تلیالی تومور فیلودوس می‌باشد (۱۳، ۱۴). در مقابل داودهار (۱۹۹۷) پیشنهاد داد کارسینوم مهاجم پستان ممکن است در زمینه اثرات تحریکی اجزای استرومایی تومور فیلودوس تشکیل شوند (۱۵).

تشخیص تومور فیلودوس همزمان با کارسینوم‌های مهاجم در پستان پیش از جراحی و بر اساس تصویربرداری و حتی در نمونه‌های بیوپسی CORE با توجه به سایر اندک آن‌ها و لذا توجه به آن در طی بررسی هیستولوژیک نمونه‌های جراحی حفظ پستان و یا ماستکتومی بسیار مهم می‌باشد (۱۰).

توجه به احتمال این همزمانی در تشخیص از دو جهت تشخیصی و درمانی حائز اهمیت می‌باشد. اهمیت حضور تومور فیلودوس در روند تشخیصی کارسینوم مهاجم پستان از آن جهت می‌باشد که تومور فیلودوس گیرنده‌های استروژنی، پروژسترونی و یا Her2 را بیان نکرده و

### منابع

1. Nafissi N, Khayamzadeh M, Zeinali Z, Pazooki D, Hosseini M, Akbari ME. Epidemiology and histopathology of breast cancer in Iran versus other Middle Eastern countries. *Middle East Journal of Cancer* 2018; 9(3):243-51.
2. Bernstein L, Deapen D, Ross RK. The descriptive epidemiology of malignant cystosarcoma phyllodes tumors of the breast. *Cancer* 1993; 71(10):3020-4.
3. Buchanan EB. Cystosarcoma phyllodes and its surgical management. *The American surgeon* 1995; 61(4):350-5.
4. Chaney AW, Pollack A, Mcneese MD, Zagars GK, Pisters PW, Pollock RE, et al. Primary treatment of cystosarcoma phyllodes of the breast. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society* 2000; 89(7):1502-11.
5. Parker SJ, Harries SA. Phyllodes tumours. *Postgraduate Medical Journal* 2001; 77(909):428-35.
6. Macdonald OK, Lee CM, Tward JD, Chappel CD, Gaffney DK. 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: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society* 2006; 107(9):2127-33.
7. Wu DI, Zhang H, Guo L, Yan XU, Fan Z. Invasive ductal carcinoma within borderline phyllodes tumor with lymph node metastases: A case report and review of the literature. *Oncology letters* 2016; 11(4):2502-6.
8. Merck B, FJ LG, Calpena R. Infiltrating ductal carcinoma and synchronous malignant phyllodes tumour. Diagnostic and therapeutic approaches. *Clinical & translational oncology: official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico* 2006; 8(11):830-2.
9. Kefeli M, Yildiz L, Akpolat I, Balci P, Ozen N. The coexistence of invasive ductal carcinoma and malignant phyllodes tumor with liposarcomatous and chondrosarcomatous differentiation in the same breast in a post-osteosarcoma case. *Pathology-Research and Practice* 2008; 204(12):919-23.
10. Co M, Gary MT, Chen C, Wei J, Kwong A. Coexistence of ductal carcinoma within mammary phyllodes tumor: a review of 557 cases from a 20-year region-wide database in Hong Kong and Southern China. *Clinical breast cancer* 2018; 18(3):e421-5.
11. Vajpeyi R. WHO classification of tumours: pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. *Journal of Clinical Pathology* 2005; 58(6):671-2.
12. Sheen-Chen SM, Hsu W, Eng HL, Huang CC, Ko SF. Intratumoral hemorrhage of mammary phyllodes tumor after menstrual induction: a puzzling presentation. *Tumori Journal* 2007; 93(6):631-3.
13. Bassermann R, Eiermann W. Cystosarcoma phyllodes mammae und doppelseitiges Mammakarzinom. *Pathologie* 1980; 1:155-8.

14. Klausner JM, Lelcuk S, Ilia B, Inbar M, Hammer B, Skornik Y, et al. Breast carcinoma originating in cystosarcoma phyllodes. *Clinical oncology* 1983; 9(1):71-4.
15. Deodhar KK. Cancerization of phyllodes tumour. *Histopathology* 1997;30:98-9.
16. Kulkarni MM, Khandeparkar SG, Joshi AR, Kothikar V, Nasare A, Patil S, Niraspatil S, Dhande B. Role of CD10 immunoeexpression in grading phyllodes tumour of the Breast. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*. 2017 Jan;11(1):EC14-EC16.
17. Ilić I, Randelović P, Ilić R, Katić V, Milentijević M, Veličković L, et al. An approach to malignant mammary phyllodes tumors detection. *Vojnosanitetski pregled* 2009; 66(4):277-82.
18. Fazilat-Panah D, Roudi SV, Keramati A, Fanipakdel A, Sadeghian MH, Shandiz FH, et al. Changes in Cytokeratin 18 during Neoadjuvant Chemotherapy of Breast Cancer: A Prospective Study. *Iranian journal of pathology* 2020; 15(2):117-26.

