

## MALIGN FİLLODES TÜMÖR ZEMİNİNDE LİPOSARKOMA GELİŞİMİ

Duygu Kankaya<sup>1</sup>, Gülşah Kaygusuz<sup>1</sup>, Saba Kiremitçi<sup>1</sup>, Uğur Koçer<sup>2</sup>, Serpil Dizbay Sak<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Plastik Cerrahi ve Rekonstrüksiyon Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Sunulduğu kongre: 20. Ulusal Patoloji Kongresi, 2010, Eskişehir

### LİPOSARCOMA ARISING WITHIN MALIGNANT PHYLLODES TUMOR

#### ABSTRACT

Liposarcomatous differentiation within a phyllodes tumor is fairly rare with only 35 cases in the literature. Our case of liposarcoma arising within malignant phyllodes tumor showed extensive adipous differentiation ranging from mature fat to well differentiated liposarcomatous areas. Complete excision with negative surgical margins was performed for the therapy and 25 months follow-up postoperatively showed no recurrence or metastasis.

**Keywords:** phyllodes, tumor, breast, liposarcoma

#### ÖZET

Fillodes tümörde liposarkomatöz diferansiyasyon nadir görülen bir durumdur ve literatürde 35 vaka bildirilmiştir. Malign fillodes tümör zemininde liposarkoma gelişimi gösteren olgumuzda iyi diferansiye liposarkoma alanları yanı sıra matür yağ dokusunun da izlendiği yaygın adipöz diferansiyasyon görüldü. Negatif cerrahi sınırlar elde edilerek yapılan komplet cerrahi eksizyon ile tedavi edilen hastanın postoperatif 25 aylık takibinde rekürrens veya metastaz saptanmadı.

**Anahtar sözcükler:** fillodes, tümör, meme, liposarkoma

**F**illodes tümör, meme tümörlerinin %0.3-1'ini oluşturmaktadır ve terminal-duktus lobul biriminden köken alan, stroma kaynaklı olduğu düşünülen nadir bir fibroepitelyal tümördür (1). İlk olarak Johannes Muller tarafından 1838'de "Cystosarcoma Phyllodes" ismi ile tanımlanmıştır (2,3). Genellikle orta yaş kadınlarda görülür ve benign seyir gösterir; ancak nüksleri nadir değildir ve bazı olgularda metastaz görülebilir. Malign transformasyon sıklıkla stromal komponentten gelişir ve fibrosarkomatoz değişiklikler şeklindedir. Çok nadir olarak osteosarkoma, kondrosarkoma, rabdomyosarkoma ve olgumuzda olduğu gibi liposarkomatöz diferansiyasyon şeklinde heterolog diferansiyasyon görülebilir (4-12).

### Olgu sunumu

Sağ memede 2 ayda büyüyen ağrısız kitle nedeniyle hastaneye başvuran 61 yaşındaki kadın hastanın fizik muayenesinde sağ meme üst iç kadranda sert, mobil, noduler yapı tesbit edilmiş ve eksizyonel biyopsi uygulanmıştır.

Histopatolojik incelemede makroskopik olarak 3,5 cm uzun çaplı, düzgün sınırlı olan nodülün kesit yüzünün lobüler görünümde, krem sarı renkte, heterojen özellikte olduğu izlenmiştir.

Mikroskopide yer yer infiltratif sınırlı olan nodülün, geniş lümenli veya yarıklar şeklini almış, fillodes paterni gösteren duktuslar ve bunları çevreleyen stromal komponentten oluşan bifazik tümör özelliğinde olduğu saptanmıştır. Stromal komponentte periduktal

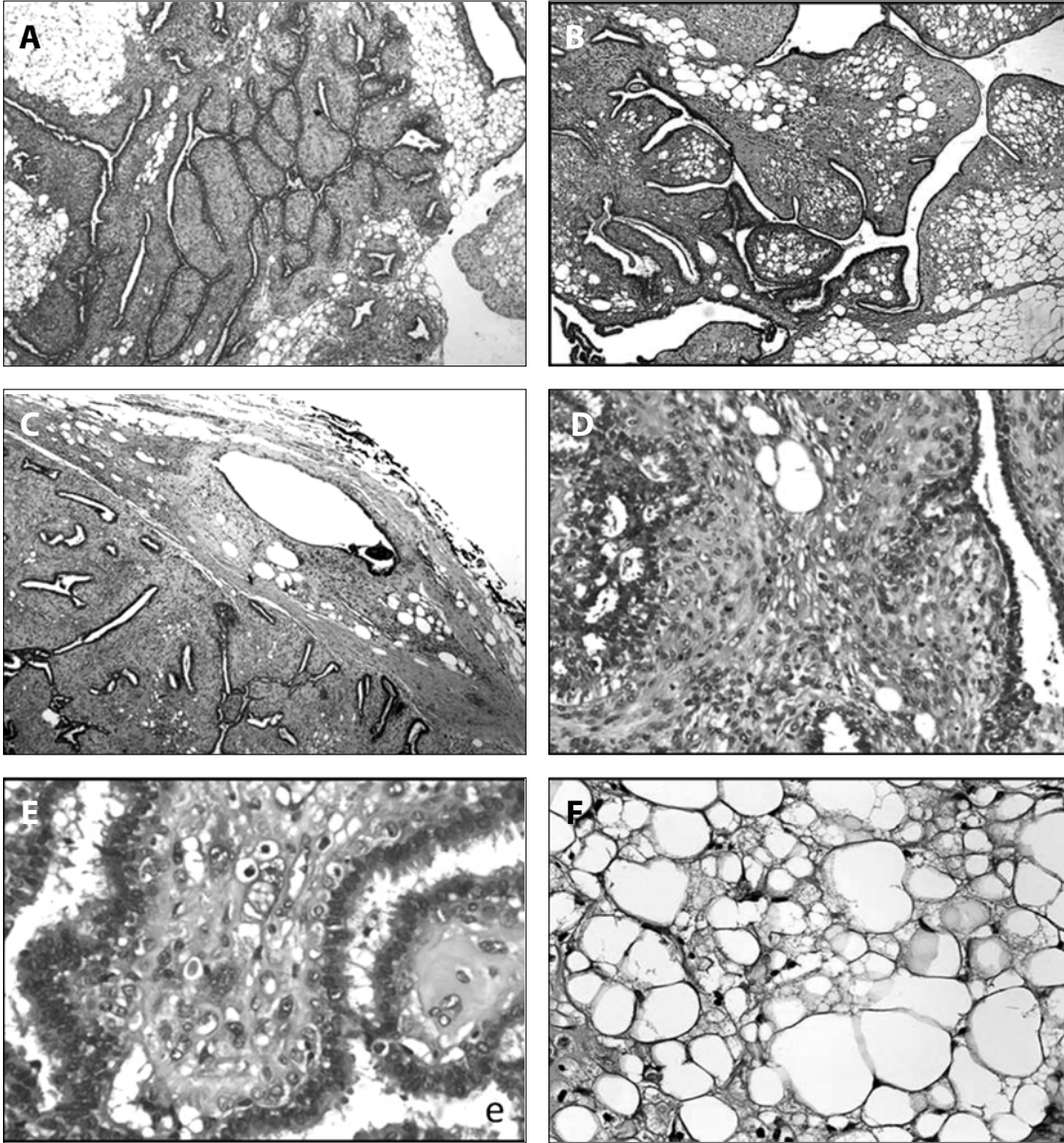
hipersellüler alanlarda belirgin pleomorfizm ve yüksek mitotik aktivite (10 büyük büyütme alanı [BBA]'da 10 mitotik aktivite) gösteren atipik içsi hücreler ve bunlar arasında geniş alanlar halinde matur görünümlü adipositler yanı sıra lipoblastların görüldüğü liposarkomatöz diferansiyasyon saptanmıştır (Şekil 1).

İmmunohistokimyasal incelemede stromal hücrelerde p53 ile %50'yi geçen, Ki-67 ile yaklaşık %20 oranında pozitiflik izlenmiştir (Şekil 2). Bu bulgularla olgu malign fillodes tümör zemininde iyi diferansiye (lipoma benzeri) liposarkoma gelişimi olarak tanı almıştır.

Cerrahi sınırlarda tümör izlenmesi üzerine reeksizyon uygulanmış, reeksizyon materyalinde rezidüel tümör izlenmemiştir. Aksiller lenfadenopati bulunmadığından aksilla örnekleme yapılmıştır. Postoperatif 25. ay takibinde hastada nüks ya da metastaz görülmemiştir.

### Tartışma ve sonuç

Fillodes tümörü, yarıklar şeklindeki duktusları döşeyen çift hücreli sıralı (epitelyal ve myoepitelyal hücreler) epitelyal komponent ve epitelyal komponent içine doğru büyüyen, yapraklı uzanımlar oluşturan hipersellüler stromal komponentten oluşan bifazik bir tümördür. İlk olarak Johannes Muller tarafından 1838'de "Cystosarcoma Phyllodes" ismi ile tanımlanmış (2, 3); ancak sıklıkla benign seyir gösteren bir tümör olması nedeniyle bu ismin uygun



**Şekil 1.** Filloides pateni gösteren duktuslar ve bunları çevreleyen stromal komponentten oluşan bifazik tümör (A,B). Bazı alanlarda infiltratif sınırları (C) olan tümörde periduktal hipersellüler alanlarda belirgin pleomorfizm ve yüksek mitotik aktivite gösteren atipik işi hücreler (D,E) ve bunlar arasında geniş alanlar halinde matür görünümlü adipositler yanısıra lipoblastların görüldüğü liposarkomatöz diferansiasyon (F) izleniyor. (x4, x4, x4, x20, x40, x40)

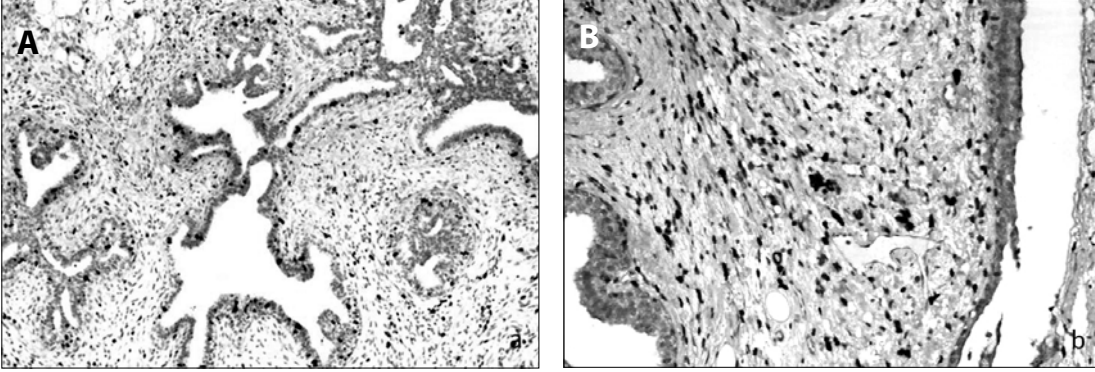
olmadığı düşünülmediğinden kullanımı sınırlı kalmış, filloides tümör ismi yaygın olarak kullanılmıştır.

İntralobüler veya periduktal stromadan geliştiği düşünülen bu tümör de novo olarak veya fibroadenoma zemininde gelişebilir. Ki-67 ve p53 ekspresyonunun incelendiği bir çalışmada ekspresyonun periduktal stromal hücrelerde yoğunlaştığı görülmüş ve tümörün periduktal stromal hücrelerden orjin aldığı öne sürülmüştür (13).

Bu tümörler sıklıkla benign seyrederek, ancak lokal nüks sık görülür ve nadiren metastaz yapabilir. Bu tümörlerin seyrini belirleme- de yardımcı olmak üzere çeşitli histolojik dereceleme sistemleri

kullanılmıştır (1, 14-18). Farklı kriterlere dayandırılan bu sistemlerin standardizasyonu 2003 WHO klasifikasyonu ile birlikte sağlanmış, bu tümörler benign, borderline ve malign olmak üzere 3 kategoriye ayrılmıştır (19). Bu dereceleme sisteminde stromal hipersellülarite, sellüler pleomorfizm, mitoz sayısı, tümör sınırları (itici/infiltratif), stromal pattern, heterolog stromal diferansiasyon varlığı gibi kriterler kullanılmaktadır. Olgumuz stromal hipersellülaritenin ve hücre- sel pleomorfizmin belirgin olması, mitotik aktivitenin 10BBA'da 10 olması, tümör sınırlarının infiltratif alanlar içermesi nedeniyle ma- lign filloides tümör ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

WHO klasifikasyonunda geçen bu 3 kategori arasındaki ayırmda ve benign grubun fibroadenomadan ayırmda hala zorluklar



Şekil 2. Stromal hücrelerde p53 (a) ve Ki-67 (b) ile yüksek oranda pozitiflik izleniyor (x20, x10).

yaşanmakta, bazı olgularda fibroadenoma- fillodes tümör ayrımı kesin olarak yapılamamaktadır. Histolojik klasifikasyonun zor olduğu olgularda Ki-67 proliferasyon indeksi ve p53 ekspresyon durumunun benign- malign tümör ayırımında yararlı olabileceği bildirilmektedir (20- 22). Bir çalışmada p53'ün benign tümörlerde fokal, borderline ve malign tümörlerde ise yaygın ekspresyon gösterdiği saptanmıştır. Ki67 proliferasyon indeksinin ise benign tümörlerden borderline ve malign tümörlere gidildikçe istatistiksel anlamlı artış gösterdiği tespit edilmiştir (13). Olgumuzda da stromal hücrelerde p53 (%50'nin üstünde) ve Ki-67 (%20) ile yüksek düzeyde pozitiflik izlenmiştir.

Ayrıca fillodes tümörde c-kit ekspresyonunu araştıran çalışmalarda c-kit ekspresyonunun malignite ile ilişkili olduğu belirtilmiş, malign tümörlerde c-kit ekspresyonunun %46'lara kadar çıktığı saptanmıştır. Bu tümörlerin patogenezinde c-kit reseptör ilişkili tirozin kinaz aktivitesinin rolü olabileceği ve bu yönde yapılan tedaviden yarar sağlanabileceği öne sürülmektedir (23).

Bazı görüşler histolojik belirleyicilerin bu hastaların prognozunu belirlemede güvenilir olmadığını savunmakta ve rekürrens riskini belirleyen en önemli parametrenin yeterli cerrahi sınırlarla eksizyon olduğunu belirtmektedir (13, 18, 24-26). Ancak literatürdeki en geniş fillodes tümörlü hasta serisini içeren çalışmada histopatolojik parametrelerin rekürrensi belirlemede önemli olduğu sonucuna varılmış, ayrıca intratümöral psödoanjimatöz stromal hiperplazi (PASH) varlığı ve cerrahi sınır durumunun bağımsız prognostik belirleyiciler olduğu, intratümöral PASH eşlik ettiğinde ve cerrahi sınır negatifliği durumunda rekürrensin belirgin olarak azaldığı tesbit edilmiştir (27).

Hastalık seyrini belirlemede önemli olabilecek genetik değişikliklerin araştırıldığı çalışmalarda sınırlı sonuç alınabilmiş, kromozom 1q ve 13q kazanımlarının borderline ve malign tümörlerde daha sık olduğu saptanmıştır (28).

Malign transformasyon sıklıkla stromal komponentten gelisir ve fibrosarkomatöz değişiklikler şeklindedir. Çok nadir olarak osteosarkoma, kondrosarkoma, rabdomyosarkoma ve olgumuzda

olduğu gibi liposarkomatöz diferansiasyon şeklinde heterolog diferansiasyon görülebilir (4- 12).

Yağ dokusu diferansiasyonu nadir görülen bir heterolog diferansiasyon şeklidir ve literatürde malign fillodes tümör zemininde liposarkoma gelişiminin izlendiği yaklaşık 35 vaka bulunmaktadır (4, 5, 10- 12, 29- 39).

Powell ve ark. 14 benzer olguda yaptıkları çalışmada yağ dokusu diferansiasyonunun matür yağ dokusundan, miksoid, pleomorfik ve iyi diferansiye olmak üzere çeşitli liposarkoma tiplerine kadar değişiklik gösterebildiğini belirtmektedir (5). Olgumuzda yağ dokusu diferansiasyonu iyi differansiye (lipoma-like) liposarkoma şeklinde izlenmiştir. Liposarkoma komponentinin izlendiği olgularda tümörün tam olarak çıkartılabildiği durumda, yüksek dereceli histolojiye rağmen çok iyi seyir izlenmektedir (5).

Periduktal stromal sarkoma (PSS) benign duktal elemanlar ve fillodes paternin izlenmediği sarkomatöz komponentten oluşan bir bifazik tümör olarak malign fillodes tümör olgularının ayırıcı tanısında yer almaktadır (40). Olgumuzda fillodes paternin kolaylıkla seçilebiliyor olması periduktal stromal sarkomun ekarte edilebilmesini sağlamıştır. PSS vakalarında rekürren olgularda fokal de olsa fillodes paternin gelişebildiğinin görülmesi nedeniyle bunların ayrı bir antite olup olmadığı sorgulanmaktadır (40).

Bu olgularda ayrıca sarkomatöz komponentlerin aşırı olması durumunda memenin "pür" sarkomu, matriks üreten karsinomları ve karsinosarkomu ile de ayırıcı tanı problemi oluşabilir ve doğru tanı için geniş makroskopik örnekleme önemlidir (41, 42).

Sonuç olarak fillodes tümörde malignite çeşitli sarkom tipleri şeklinde karşımıza çıkabilir. Doğru tanı ve histolojik dereceleme için geniş makroskopik örnekleme ile detaylı inceleme yapılmalıdır. Bu tümörlerde en önemli prognostik faktör cerrahi sınır durumu olduğundan, cerrahi sınır incelemesinin özenli bir şekilde yapılması ve tümörün komplet eksizyonundan emin olunması çok önemlidir.

#### Referanslar

1. Rosen PP. Cystosarcoma phyllodes. Fibroepithelial neoplasms. In: Rosen PP, ed. Rosen's Breast Pathology. Philadelphia: Lipincott Williams and Wilkins Press, 2001:143-175.
2. Lester J, Stout AP. Cystosarcoma phyllodes. Cancer 1954; 7: 335-353. (PMID: 13141227)
3. Treves N, Sunderland DA. Cystosarcoma phyllodes of the breast: a malignant and a benign tumor: a clinicopathological study of seventy-seven cases. Cancer 1951;4:1286-1332. (PMID: 14886887)
4. Isotalo PA, George RL, Walker R, Sengupta SK. Malignant phyllodes tumor with liposarcomatous differentiation. Arch Pathol Lab Med 2005;129:421-422. (PMID: 15737047)
5. Powell CM, Rosen PP. Adipose differentiation in cystosarcoma phyllodes. A study of 14 cases. Am J Surg Pathol 1994;18:720-728. (PMID: 8017566)
6. Silver SA, Tavassoli FA. Osteosarcomatous differentiation in phyllodes tumors. Am J Surg Pathol 1999; 23: 815-821. (PMID: 10403305)
7. Ribero-Silva A, Zambelli Ramalho LN, Zucoloto S. Phyllodes tumor with osteosarcomatous differentiation: a comparative immunohistochemical study between epithelial and mesenchymal cells. Tumori 2006; 92: 340-346. (PMID: 17036527)
8. Vera-Sempere F, Garcia Martinez A. Malignant phyllodes tumor of the breast with predominant chondrosarcomatous differentiation. Pathol Res Pract 2003; 199: 841-845. (PMID: 14989497)
9. Guerrero MA, Ballard BR, Grau AM. Malignant phyllodes tumor of the breast: review of the literature and case report of stromal overgrowth. Surg Oncol 2003; 12: 27-37. (PMID: 12689668)
10. Tomas D, Bujas T, Stajduhar E, Kirac P, Mijić A, Kruslin B. Malignant phyllodes tumor with associated osteosarcomatous, chondrosarcomatous and liposarcomatous overgrowth. APMIS 2007; 115: 367-370. (PMID: 17504305)
11. Vera-Alvarez J, Marigil-Gómez M, Abascal-Agorreta M, García-Prats MD, López-López J, Pérez-Ruiz J. Malignant phyllodes tumor with pleomorphic liposarcomatous stroma diagnosed by fine needle aspiration cytology: a case report. Acta Cytol 2002; 46: 50-56. (PMID: 11843559)
12. Diekmann F, Rudolph B, Winzer KJ, Bick U. Liposarcoma of the breast arising within a phyllodes tumor. J Comput Assist Tomogr 1999; 23: 764-766. (PMID: 10524864)
13. Kleer CG, Giordano TJ, Braun T, Oberman HA. Pathologic, immunohistochemical, and molecular features of benign and malignant phyllodes tumors of the breast. Mod Pathol 2001; 14: 185-190. (PMID: 11266524)
14. Layfield LJ, Hart J, Neuwirth H, Bohman R, Trumbull WE, Giuliano AE. Relation between DNA ploidy and the clinical behavior of phyllodes tumors. Cancer 1989; 64: 1486-1489. (PMID: 2550124)
15. McDivitt RW, Urban JA, Farrow JH. Cystosarcoma phyllodes. Johns Hopkins Med J 1967; 120: 33-45. (PMID: 4289572)
16. Tavassoli FA. Pathology of the Breast, 4th ed. New York: McGraw-Hill, 1999.
17. Moffat CJ, Pinder SE, Dixon AR, Elston CW, Blamey RW, Ellis IO. Phyllodes tumours of the breast: a clinicopathological review of thirty-two cases. Histopathology 1995; 27: 205-218. (PMID: 8522284)
18. Pietruszka M, Barnes L. Cystosarcoma phyllodes: a clinicopathologic analysis of 42 cases. Cancer 1978;41:1974-1983. (PMID: 206344)
19. Bellocq J.P., Magro G. Fibroepithelial tumors. In: Tavassoli FA, Devilee P, ed. World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumors of the Breast and Female Genital Organs. Lyon: International Agency for research on Cancer Press, 2003: 99-103.
20. Kocova L, Skalova A, Fakan F, Rousarova M. Phyllodes tumour of the breast: immunohistochemical study of 37 tumours using MIB1 antibody. Pathol Res Pract 1998; 194: 97. (PMID: 9584322)
21. Millar EK, Beretov J, Marr P, Sarris M, Clarke RA, Kearsley JH, Lee CS. Malignant phyllodes tumours of the breast display increased stromal p53 protein expression. Histopathology 1999; 34: 491-496. (PMID: 10383692)
22. Feakins RM, Mulcahy HE, Nickols CD, Wells CA. P53 expression in phyllodes tumours is associated with histological features of malignancy but does not predict outcome. Histopathology 1999; 35: 162-169. (PMID: 10460662)
23. Tse GM, Putti TC, Lui PC, Lo AW, Scolyer RA, Law BK, Karim R, Lee CS. Increased c-kit (CD117) expression in malignant mammary phyllodes tumors. Mod Pathol 2004 Jul; 17(7): 827-831. (PMID: 15044924)
24. Zurrada S, Bartoli C, Galimberti V, Squicciarini P, Delledonne V, Veronesi P, Bono A, de Palo G, Salvadori B. Which therapy for unexpected phyllode tumour of the breast? Eur J Cancer 1992; 28: 654-657. (PMID: 1317204)
25. Moffat CJ, Pinder SE, Dixon AR, Elston CW, Blamey RW, Ellis IO. Phyllodes tumours of the breast: a clinicopathological review of thirty-two cases. Histopathology 1995; 27: 205-218. (PMID: 8522284)
26. Barth RJ Jr. Histologic features predict local recurrence after breast conserving therapy of phyllodes tumors. Breast Cancer Res Treat 1999; 57: 291-295. (PMID: 10617306)
27. Tan PH, Jayabaskar T, Chuah KL, Lee HY, Tan Y, Hilmy M, Hung H, Selvarajan S, Bay BH. Phyllodes tumors of the breast: the role of pathologic parameters. Am J Clin Pathol 2005; 123(4): 529-540. (PMID: 15743740)
28. Laé M, Vincent-Salomon A, Savignoni A, Huon I, Fréneaux P, Sigal-Zafrani B, Aurias A, Sastre-Garau X, Couturier J. Phyllodes tumors of the breast segregate in two groups according to genetic criteria. Mod Pathol 2007; 20: 435-444. (PMID: 17334353)
29. Lee JW, Nadelman CM, Hirschowitz SL, Debruhl ND, Bassett LW. Malignant phyllodes tumor of a genotypic male, phenotypic female with liposarcomatous differentiation. Breast J 2007; 13: 312-313. (PMID: 17461912)
30. Satou T, Matsunami N, Fujiki C, Tanaka K, Hayashi Y, Hashimoto S. Malignant phyllodes tumor with liposarcomatous components: a case report with cytological presentation. Diagn Cytopathol 2000; 22: 364-369. (PMID: 10820530)
31. Padmanabhan V, Dahlstrom JE, Chong GC, Bennett G. Phyllodes tumor with lobular carcinoma in situ and liposarcomatous stroma. Pathology 1997; 29: 224-226. (PMID: 9213347)
32. Isimbaldi G, Sironi M, Declich P, Galli C, Assi A. A case of malignant phyllodes tumor with muscular and fatty differentiations. Tumori 1992; 78: 351-352. (PMID: 1494810)
33. Austin RM, Dupree WB. Liposarcoma of the breast: a clinicopathologic study of 20 cases. Hum Pathol 1986; 17: 906-913. (PMID: 3019868)
34. De Luca LA, Traiman P, Bacchi CE. An unusual case of malignant cystosarcoma phyllodes of the breast. Gynecol Oncol 1986; 24: 91-96. (PMID: 3009283)
35. Jimenez JF, Gloster ES, Perrot LJ, Mollitt DL, Gollady ES. Liposarcoma arising within a cystosarcoma phyllodes. J Surg Oncol 1986; 31: 294-298. (PMID: 3014222)
36. Qizilbash AH. Cystosarcoma phyllodes with liposarcomatous stroma. Am J Clin Pathol 1976; 65: 321-327. (PMID: 1258323)
37. Aronson W. Malignant cystosarcoma phyllodes with liposarcoma. Wis Med J 1966; 65: 184-187. (PMID: 4286472)
38. Scala M, Mereu P, Comandini D, Nocentini L, Vecchio C. Malignant phyllodes tumor with liposarcomatous differentiation. Description of a clinical case. Minerva Chir 1999; 54: 355-358. (PMID: 10443117)
39. Lee WY, Cheng L, Chang TW. Fine needle aspiration cytology of malignant phyllodes tumor with liposarcomatous stroma of the breast. A case report. Acta Cytol 1998; 42: 391-395. (PMID: 9568143)
40. Burga AM, Tavassoli FA. Periductal stromal tumor: a rare lesion with low-grade sarcomatous behavior. Am J Surg Pathol 2003; 27: 343-348. (PMID: 12604890)
41. Mazaki T, Tanak T, Suenaga Y, Tomioka K, Takayama T. Liposarcoma of the breast: a case report and review of the literature. Int Surg 2002; 87: 64-70. (PMID: 12403092)
42. Cornette J, Tjalma WA, Buytaert P. Biphasic sarcomatoid carcinoma or carcinosarcoma of the breast: prognosis and therapy. Eur J Gynaecol Oncol 2005; 26: 514-6. (PMID: 16285569)

#### İletişim

Duygu Kankaya  
Tel : 0 312 3431536  
E-Posta : duygu.kankaya@gmail.com