

Rosszindulatúan elfajult nyaki branchiogen cysta

Jakab-Péter Kinga dr.¹ ■ Háromi István dr.¹ ■ Kaszás Bálint dr.²
Oláh Zsanett dr.³ ■ Szanyi István dr.¹ ■ Somogyvári Krisztina dr.¹

¹Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Központ,
Fül-Orr-Gégészeti és Fej-Nyaksebészeti Klinika, Pécs

²Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Pathológiai Intézet, Pécs

³Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Orvosi Képzőközpont, Pécs

A nyaki branchiogen cysta az egyik leggyakoribb nyaki fejlődési rendellenesség. Ismert a malignus elfajulása, melynek diagnosztizálására, az ismeretlen lokalizációjú primer laphámcarcinoma nyaki áttététől való elkülönítésére szigorú kritériumrendszerek léteznek. Ugyanakkor a szakirodalomban a diagnózis létjogosultsága a mai napig vita tárgyát képezi. Közleményünkben egy 69 éves nőbeteg esetét ismertetjük, aki bal oldali, állkapocs alatti duzzanat miatt jelentkezett Klinikánkon. Hosszas kivizsgálást követően felmerült ismeretlen primer tumor nyaki áttétének gyanúja, mely miatt pánenodoszkópiát és módosított radikális nyaki dissectiót végeztünk. Végül a szövettani feldolgozást követően lateralis nyaki cysta talaján kialakult laphámcarcinoma igazolódott. A műtétet követően a beteg adjuváns kemoterápiában és sugárkezelésben részesült. Az eset kapcsán ismertetjük a diagnózis felállításának nehézségeit, differenciáldiagnosztikai problémáit és a kapcsolódó nemzetközi irodalmat.

Orv Hetil. 2023; 164(10): 388–392.

Kulcsszavak: lateralis nyaki cysta, branchiogen carcinoma, fej-nyaki laphámrák, metastasis, nyaki terime

Malignant transformation of a branchial cleft cyst

Branchial cleft cyst is the most common birth defect involving the neck. Malignant transformation is known, however, differentiating from a neck metastasis of a squamous cell carcinoma of unknown primary is challenging. Even though there are strict criterias, the diagnosis of this entity remains controversial. We present the case of a 69-year-old woman, who presented with a swelling under the left side of the mandible. After diagnostic workup, fine-needle aspiration biopsy raised the suspicion of a cystic squamous cell carcinoma metastasis, therefore we performed panendoscopy and modified radical neck dissection. The pathological examination confirmed branchial cleft cyst carcinoma. After surgery, the patient received adjuvant radiation and chemotherapy. During the case workup, we present the difficulties of the diagnostic process, differential diagnostic problems, and the review of the international literature. In the case of a solitary, cystic mass on the neck without a primary tumor, we should consider the possibility of a branchiogenic carcinoma.

Keywords: branchial cleft cyst, branchiogenic carcinoma, head and neck squamous cell carcinoma, metastasis, neck mass

Jakab-Péter K, Háromi I, Kaszás B, Oláh Zs, Szanyi I, Somogyvári K. [Malignant transformation of a branchial cleft cyst]. Orv Hetil. 2023; 164(10): 388–392.

(Beérkezett: 2023. január 3.; elfogadva: 2023. január 17.)

Rövidítések

CT = (computed tomography) komputertomográfia; EBER = (EBV encoded ribonucleic acid) EBV által kódolt ribonukleinsav; EBV = Epstein-Barr-vírus; HPV = humán papillomavírus; MR = mágneses rezonancia; PET = pozitronemissziós tomográfia

A malignizálódott lateralis nyaki cysta ritka és megkérdőjelezett entitás, melynek diagnosztizálása a mai napig kihívás elé állítja a klinikusokat és a patológusokat. A diagnózis felállításához számos más, gyakoribb kórkép kizárása szükséges: cystás nyirokcsomóáttétek, melyek primer tumora a leggyakrabban a Waldeyer-gyűrű terü-

tén keresendő (p16-pozitív vagy -negatív daganatok), papillaris pajzsmirigy-carcinoma, más atípusos megjelenésű daganat. A diagnózis felállításához az évek során számos kritérium született, diagnosztizálása azonban sokszor nehézkes [1].

Közleményünkben egy rosszindulatúan elfajult branchiogen cysta esetét ismertetjük.

Esetismertetés

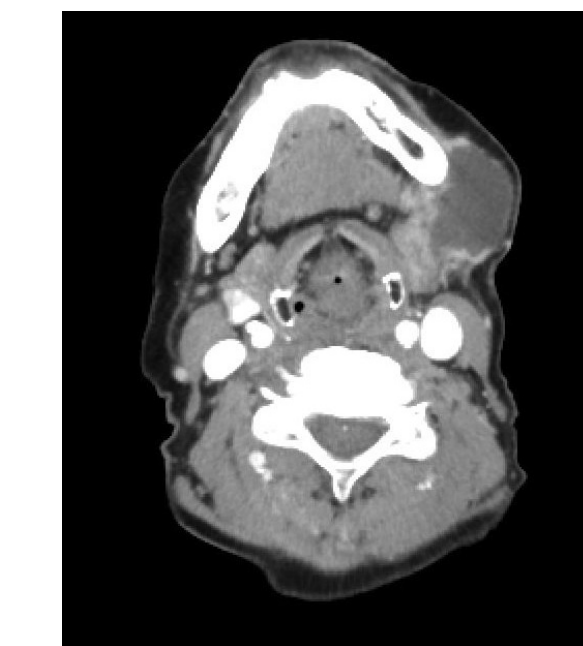
A 69 éves nőbeteg 2020. szeptember végén kb. 1 hónapja fennálló panaszokkal, az állkapcsa alatt bal oldalon növekvő puha tapintatú, érzékeny duzzanat miatt kereste fel klinikánkat. Egyéb panaszt nem említett. Fizikális statusából kiemelendő a bal oldali I/B régióban, közvetlenül a mandibula alatt tapintható puha, mobilis, tapintásra kissé érzékeny, kb. 2 cm átmérőjű képlet. A szájüregben, a garatban, a gégében kóros elváltozást fizikális vizsgálattal nem találtunk. A vizsgálatot követően nyaki ultrahangvizsgálat történt, mely benignus nyaki tömlőt véleményezett, így az elváltozás utánkötése mellett döntöttünk.

Egy hónappal a vizsgálatot követően fokozódó panaszok, a cysta növekedése, feszülése miatt ismételt jelentkezett a beteg. További két alkalommal, másfél hónap leforgása alatt, nyaki ultrahangvizsgálat történt, melyek az elváltozás méretbeli növekedését írták le; az ultrahangképek alapján a malignitás gyanúja nem merült fel. Ekkor leszívás és vékonytű-aspirációs mintavétel történt, mely a klinikummal összhangban jóindulatú cystosus elváltozást véleményezett: nem tűnt gyulladásos eredetűnek, és indirekt jelek alapján a malignitás lehetősége sem merült fel. A fokozódó panaszok miatt az elváltozás eltávolítása mellett döntöttünk, azonban a műtéti várakozási időre való tekintettel, a panaszok enyhítésére, ambuláns körülmények között elvégeztük az elváltozás leszívását. A mintát citológiai vizsgálatra küldtük, mely laphámcarcinoma cysticus áttétét véleményezte.

Az első észlelést követően 4 hónappal nyaki lágyrész- és mellkas-CT-vizsgálat készült, mellyel primer térfoglaló folyamat nem volt azonosítható; a bal oldali II-es régióban 40 × 30 mm-es, döntően cysticus, necroticus patológiás nyirokcsomó volt látható, mandibuladestrukciónélkül (1. és 2. ábra).

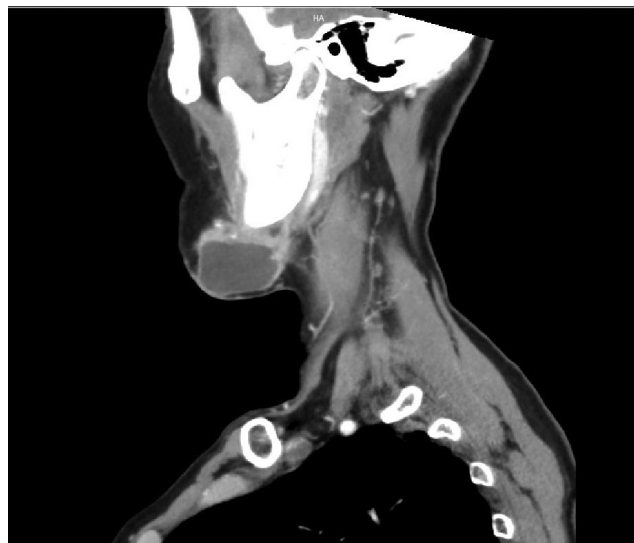
A kivizsgálás ideje alatt az elváltozás spontán fistulát képezett a nyakra, kb. 3–4 cm átmérőjűre nőtt, tömött tapintatúvá vált, a mandibulához rögzült, és a bőrt infiltrálta. Onkoteam döntése alapján, a gyors progresszióra való tekintettel, a PET/CT kivitelezésétől eltekintettünk, pánendoszkópiát és bal oldali módosított radikális nyaki dissectiót végeztünk.

A pánendoszkópiát részeként bronchoszkópiát, özofagoszkópiát végeztünk, melyekkel kóros eltérést nem találtunk, az algaratban és a gégében sem volt kóros elváltozás látható. A nyelvgyökből és az epipharynxból mintát vettünk, és a bal oldali tonsillaágyból residualis mandulaszövetet távolítottunk el. III-as típusú módosított radikális nyaki dissectiót végeztünk, azonban a nervus facialis ramus marginalisát kénytelenek voltunk feláldozni, mivel az nem volt elválasztható a daganattól. Az elváltozást a felette lévő bőrrel és a tumorosan beszűrt mandibula csonthártyájával együtt metszettük ki, és a makroszkóposan ép csontos alapról is utánmetszettünk.



1. ábra Nyaki lágyrész-CT, axiális sík. A bal II-es régióban 40 × 30 mm-es, craniocaudalis irányban 25 mm-es, döntően cysticus, necroticus képlet, mely a mélyben egészen a külső gégeizomzatig terjed, de attól elválasztható

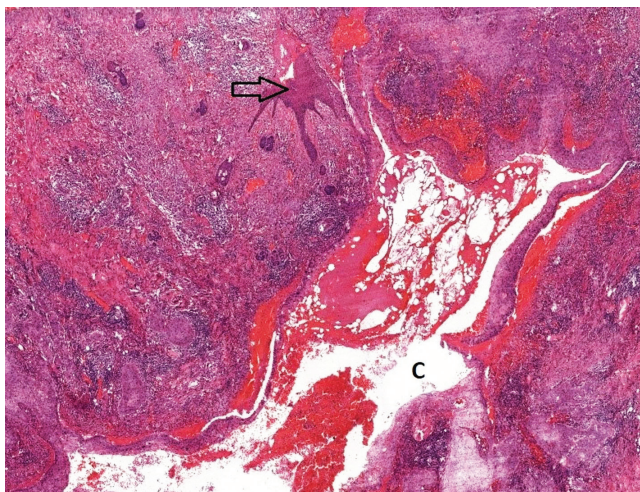
CT = komputertomográfia



2. ábra Nyaki lágyrész-CT, sagittális sík. A mandibulán destrúció nem látható

CT = komputertomográfia

A szövettani vizsgálat laterális nyaki cysta talaján kialakult invazív laphámcarcinomát igazolt perineurális terje-



3. ábra | Az eltávolított terime histológiai képe. Nyíl: nem neoplasticus hámrészlet. Hematoxilin-eozin festés, 4x-es nagyítás
c = a cysta lumene

déssel, érintett reszekciós felszínnel, de tumormentes nyirokcsomókkal. A vizsgálattal cysticus megjelenésű, a belfelületén csaknem végigkövethető atípusos hámbélést tartalmazó elváltozás volt megfigyelhető. Ennek megfelelően a cysta hámbján *in situ* carcinoma képe volt azonosítható, csupán egy kis területen volt jelen dysplasiamentes laphám. A centrumból radier irányban infiltrálva a környező lágy részeket, zsírszövetet kiterjedten beszűrő laphámcarcinoma szöveti képe került látótérbe (3. és 4. ábra). A próbaexcíziókból malignitás nem volt kimutatható. A csontból történt utánmetszés tumormentesnek bizonyult, ép morfológiájú csontfragmentumokat észleltek. A p16-immunhisztokémiai festéssel és az EBER *in situ* hibridizációval jelölődés nem mutatkozott.

Ismételt onkoteam döntés alapján a beteg adjuváns radiokeoterápiában részesült.

Másfél évvel az onkológiai kezelés után a beteg fizikális vizsgálattal és kontroll képalkotó vizsgálatokkal tumormentes.

Megbeszélés

A branchiogen cysták veleszületett epithelialis tömlők, melyek a II. kopolyútasak embrionális maradványából, záródási elégtelenségéből alakulnak ki. A nyaki terimék gyakori okai, általában a fejbiccentő izomtól előrefelé helyezkednek el. A branchiogen cysta carcinómája a cysta sejtjeiből kialakuló daganattípus, mely a mai napig elmentmondásos kórállapot [1]. A világirodalomban viszonylag kevés esetről számolnak be [2, 3].

A lateralis nyaki cysta malignizálódását először *Von Volkmann* vetette fel 1882-ben [4]. 1950-ben *Martin és mtsai* 250 esetet áttekintve megfogalmaztak 4 diagnosztikus kritériumot [5]:

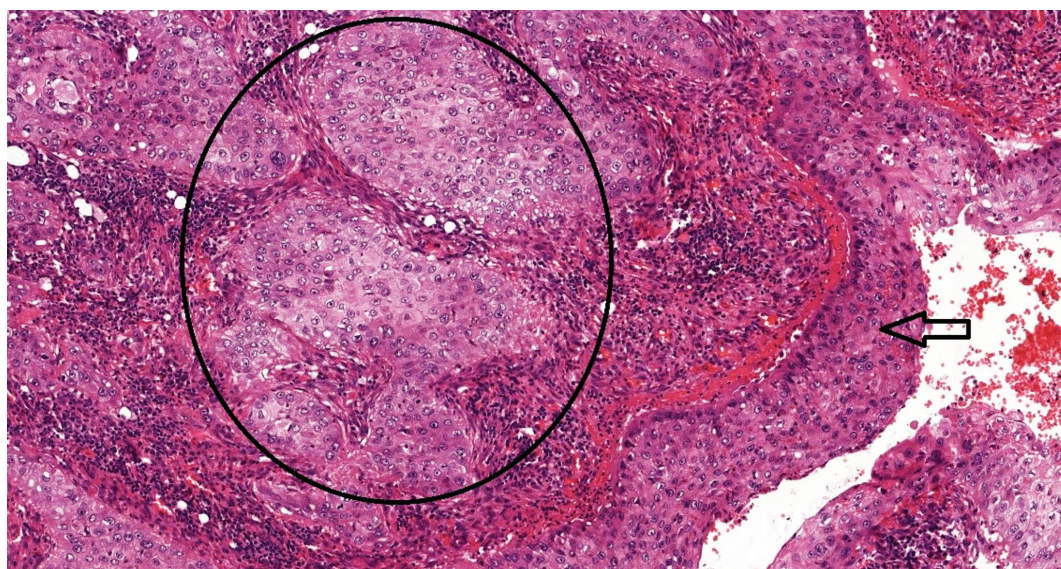
1) A tumor egy, a tragust a claviculával összekötő vonal mentén kell, hogy elhelyezkedjen a fejbiccentő izom elülső szélé mentén, ami a lateralis nyaki cysták típusos elhelyezkedési helye is.

2) A szövettani kép kompatibilis a tumor branchiogen cystából való eredetével.

3) 5 éves utánkövetés alatt nincs kimutatható primer tumor.

4) Bizonyítható a laphámcarcinoma eredete a tömlő hámrétegéből.

A 3. kritériumot elméleti jellege miatt többen megkérdőjelezték. 1988-ban *Khafif és mtsai* 2 kiegészítő, gyakorlatiasabb kritériumot fogalmaztak meg [6]:



4. ábra | Az eltávolított terime histológiai képe. Nyíl: a cystát bélelő *in situ* laphámcarcinoma-komponens. Hematoxilin-eozin festés, 10x-es nagyítás
kör = invazív komponens

1) A primer tumor hiánya a beteg alapos kivizsgálása ellenére (endoszkópiák, képalkotó vizsgálatok, biopsziák).

2) Egy cysticus elváltozás jelenléte, melyben részben nem daganatos laphám vagy ritkábban hengerhám lelhető fel, átmenettel a carcinoma irányába. Lymphaticus képletek, mint a germinalis elemek, jelen lehetnek, de a nyirokcsomókra jellemző képletek – perifériás lobulatio, internodularis trabeculák, perinodalis sinusok – hiányoznak.

A fent leírt kritériumok esetünkben, a hosszabb utánkövetési időt leszámítva, teljesülnek: a cysta elhelyezkedése, a kivizsgálás során végzett endoszkópiák, képalkotó vizsgálatok és biopsziák negatív eredményei, a szövettani vizsgálat során leírt, laphámmal bélelt cystosus elváltozás, melyben fellelhető az átmenet a carcinoma irányába.

Az entitást *Thompson és Heffner*, valamint számos más szerző is megkérdőjelezi, hipotetikusnak tartja. Kételyeket számos bizonytalan faktorra alapozzák: a tonsillectomiák és a random biopsziák hiánya, rövid utánkövetési idők, sugárkezeléssel a potenciális primer tumor is visszahúzódhat, ki nem vizsgálta távoli áttét, a recidíva lehetősége, mucoepidermoid carcinoma vagy más atípusos megjelenésű tumor lehetősége, egy más betegség atípusos anatómiai lokalizációja, illusztrációk hiánya, jól differenciált daganat, mely hosszasan fennálló krónikus gyulladás, hegesedés talaján alakul ki. 136 esetet vizsgáltak újra, melyeket eredetileg branchiogen cysta carcinomájának vélelmeztek: 64%-ban nyelvgyöki vagy szájrati mandulatumor igazolódott, 8%-ban az epipharynxban volt fellelhető a primer tumor, de parotis- vagy pajzsmirigydaganat is szerepel eredményeik között. A diagnózistól és a műtéttől számítva 11 évig tartó periódust vizsgáltak. Az esetek 20%-ában ez idő alatt nem igazolódott primer tumor [7].

Számos szerző határozottan kijelenti, hogy az úgynevezett branchiogen carcinoma valójában egy primer tonsillatumor cysticus metastasisa, vagy onkológiai artefaktumnak tartják [8–10]. Mások létező, de nagyon ritka betegségnek vélelmeznek, melynek a differenciáldiagnosztikája csaknem kivitelezhetetlen [7, 11, 12]. Diagnosztikai nehézséget jelenthet a branchiogen carcinoma és a humán papillomavírus (HPV)-hoz társult fej-nyaki laphámrák elkülönítése, melyek gyakran jelentkeznek nagy nyaki cystás áttéttel és fel nem ismerhető primer tumor képével [13]. A nyaki lokalizációjú cysticus laphámcarcinoma patológiai feldolgozásának kiegészítése kiemelten fontos p16-immunhisztokémiával és HPV-típusozással. Az utóbbi szerepe különösen kiemelt, mivel a lateralis nyaki cysta háma kb. 30%-ban p16-pozitív [14].

A kórállapot bizonytalanságából adódóan az etiológiája sem tisztázott. Korábbi fej-nyaki sugárkezelés vagy gyulladásos folyamat kiváltó szerepe is felmerülhet [15], esetünkben azonban egyik sem volt jelen.

A primer tumor kizárására alapos fül-orr-gégészeti vizsgálat szükséges, endoszkópiával és képalkotó vizsgálatokkal kiegészítve (CT, MR, PET/CT). Egyes szerzők HPV- és Epstein-Barr-vírus (EBV)-pozitivitás esetén javasolnak kétoldali tonsillectomiát és biopsziákat a Waldeyer-gyűrű területéről, még akkor is, ha makroszkóposan nem látható eltérés [16, 17]. Esetünkben a gyorsan progrediáló folyamat miatt az idő rövidege nem tette lehetővé a PET/CT elvégzését, de alapos pánendoszkópia történt, mintavételekkel a predilekciós helyekről, melyek negatívnak bizonyultak.

Yehuda és mtsai klinikailag benignusnak tűnő, lateralis, cysticus nyaki képleteket vizsgálva 3–24%-ban malignus folyamat jelenlétéről számolnak be. A legtöbb esetben primer fej-nyaki tumor cystás áttéte áll a háttérben, bizonyos esetekben azonban a malignizálódott nyaki cysták lehetőségét sem vetik el [18]. A korai diagnózis ebben az esetben is kulcsfontosságú, ám a kezelést illetően nincs egységes álláspont, valószínűleg a prognózis ismeretének hiánya miatt. Sebészi kezelés esetében az adjuváns kezeléssel is megoszlanak a vélemények [1, 16, 19]. Betegünknel, mivel kezdetben rejtett primer tumor nyaki metastasisának gyanúja merült fel, módosított radikális nyaki dissectiót végeztünk, melynek részletes szövettani eredménye alapján változott meg a diagnózisunk. A szövettani eredmény birtokában, az érintett reszekciós szél és a perineuralis terjedés miatt, a beteg adjuváns radiokeoterápiában részesült.

A betegség prognózisát illetően sem állnak rendelkezésre adatok kellő számban. Több tanulmány alapján azonban a betegek jelentős hányada számíthat hosszú távú túlélésre. A cysticus metastasissal jelentkező laphámcarcinoma esetében is, melynek háttérében a leggyakrabban HPV-hez társult szájrati daganat igazolódik, bizonyítottan jobb a prognózis a fej-nyaki régió egyéb laphámcarcinomáinál. Ez a tény a HPV kóroki szerepével is magyarázható [9, 15, 20, 21].

Következtetés

Az elmúlt évtizedek során megfogalmazott kritériumok, javaslatok ellenére a malignizálódott lateralis nyaki cysta a mai napig ellentmondásos kórállapot, emiatt kezelését illetően sincsenek irányelvek. Ritka előfordulása ellenére egy cystás nyaki csomó differenciáldiagnosztikája során szem előtt kell tartani a lehetőségét.

Anyagi támogatás: A cikk megírása, illetve a kapcsolódó kutatómunka anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: J.-P. K.: Az eset menedzselése, műtéti kezelése, a kézirat szövegezése, irodalomkutatás. H. I.: Tanácsadás, a kézirat szakmai véleményezése. K. B.: Szövettani feldolgozás. O. Zs.: A képalkotó vizsgálatok leletezése. Sz. I.: A kézirat szakmai véleménye.

zése. S. K.: Az eset menedzselése, műtéti kezelése, kutatómunka lefolytatása, a kézirat szakmai véleményezése. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekeltségek: A szerzőknek nincsenek érdekeltségeik.

Irodalom

- [1] Banikas V, Kyrgidis A, Koloutsos G, et al. Branchial cyst carcinoma revisited: stem cells, dormancy and malignant transformation. *J Craniofac Surg.* 2011; 22: 918–921.
- [2] Pietarinen-Runtti P, Apajalahti S, Robinson S, et al. Cystic neck lesions: clinical, radiological and differential diagnostic considerations. *Acta Otolaryngol.* 2010; 130: 300–304.
- [3] Maturo SC, Michaelson PG, Faulkner JA. Primary branchiogenic carcinoma: the confusion continues. *Am J Otolaryngol.* 2007; 28: 25–27. Erratum: *Am J Otolaryngol.* 2007; 28: 143.
- [4] Von Volkman R. The deep branchiogenic carcinoma of the neck. [Das tiefe branchiogege Halskarzinom.] *Zentralbl Chir.* 1882; 9: 49–63. [German]
- [5] Martin H, Morfit HM, Ehrlich H. The case for branchiogenic cancer (malignant branchioma). *Ann Surg.* 1950; 132: 867–887.
- [6] Khafif RA, Prichep R, Minkowitz S. Primary branchiogenic carcinoma. *Head Neck* 1989; 11: 153–163.
- [7] Thompson LD, Heffner DK. The clinical importance of cystic squamous cell carcinomas in the neck: a study of 136 cases. *Cancer* 1998; 82: 944–956.
- [8] Micheau C, Klijanienko J, Luboinski B, et al. So-called branchiogenic carcinoma is actually cystic metastases in the neck from a tonsillar primary. *Laryngoscope* 1990;100: 878–883.
- [9] Foss RD, Warnock GR, Clark WB, et al. Malignant cyst of the lateral aspect of the neck: branchial cleft carcinoma or metastasis? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1991; 71: 214–217.
- [10] Delank KW, Freytag G, Stoll W. Clinical relevancy of malignant lateral branchial cyst. [Klinische Relevanz der malignen lateralen Halszysten.] *Laryngorhinootologie* 1992; 71: 611–617. [German]
- [11] Singh B, Balwally AN, Sundaram K, et al. Branchial cleft cyst carcinoma: myth or reality? *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1998; 107: 519–524.
- [12] Briggs RD, Pou AM, Schnadig VJ. Cystic metastasis versus branchial cleft carcinoma: a diagnostic challenge. *Laryngoscope* 2002; 112: 1010–1014.
- [13] Major T, Szarka K, Nagy Zs, et al. Inflammatory or malignant? Lessons from a cystic lateral neck lesion with a sudden onset. [Gyulladás vagy daganat? Egy hirtelen jelentkező lateralis cysticus nyaki terime tanulságai.] *Orv Hetil.* 2021; 162: 595–600. [Hungarian]
- [14] Pai RK, Erickson J, Pourmand N, et al. p16(INK4A) immunohistochemical staining may be helpful in distinguishing branchial cleft cysts from cystic squamous cell carcinomas originating in the oropharynx. *Cancer* 2009; 117: 108–119.
- [15] Jereczek-Fossa BA, Casadio C, Jassem J, et al. Branchiogenic carcinoma – conceptual or true clinico-pathological entity? *Cancer Treat Rev.* 2005; 31: 106–114.
- [16] Bradley PT, Bradley PJ. Branchial cleft cyst carcinoma: fact or fiction? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013; 21: 118–123.
- [17] Chauhan A, Tiwari S, Pathak N. Primary branchiogenic carcinoma: report of a case and a review of the literature. *J Cancer Res Ther.* 2013; 9: 135–137.
- [18] Yehuda M, Schechter ME, Abu-Ghanem N, et al. The incidence of malignancy in clinically benign cystic lesions of the lateral neck: our experience and proposed diagnostic algorithm. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2018; 275: 767–773.
- [19] Katori H, Nozawa A, Tsukuda M. Post-operative adjuvant chemoradiotherapy with carboplatin and 5-fluorouracil for primary branchiogenic carcinoma. *J Laryngol Otol.* 2005; 119: 467–469.
- [20] Goldenberg D, Sciubba J, Koch WM. Cystic metastasis from head and neck squamous cell cancer: a distinct disease variant? *Head Neck* 2006; 28: 633–638.
- [21] Maeda H, Deng Z, Ikegami T, et al. Branchiogenic carcinoma with high-risk-type human papillomavirus infection: a case report. *Oncol Lett.* 2016; 12: 2087–2091.

(Jakab-Péter Kinga dr.,
Pécs, Munkácsy M. u. 2., 7621;
e-mail: jakabpeterkinga@gmail.com)