

Tumor “Phyllodes” maligno de la mama

Comunicación de 3 casos

Dres. Victoria Beschizza*, Marianna Rosasco*, Silvia Episcopo**,
Naum Dorfman** y Dardo Centurión***

Resumen

Se comunican 3 casos de tumores “phyllodes” malignos de la mama, estudiados en la Cátedra de Anatomía Patológica, y se discuten aspectos epidemiológicos, clasificación morfológica y significado biológico de los tumores “phyllodes” dentro del espectro de tumores fibroepiteliales de la mama.

La revisión de la literatura permite afirmar que:

- Los criterios histopatológicos recomendados por la OMS son los que determinan el comportamiento benigno, maligno o “borderline” de los tumores “phyllodes” de la mama.
- Los factores pronósticos predictivos de metástasis están dados por el sobrecrecimiento estromal, la anaplasia, el alto índice mitótico y el borde infiltrativo del tumor.
- Ninguno de los aspectos clínicos, incluyendo el tamaño tumoral son factores pronósticos.
- La excisión quirúrgica local amplia (márgenes adecuados) es el tratamiento de elec-

Cátedra de Anatomía Patológica (Director Prof. Dr. Héctor Navarrete) Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. Montevideo – Uruguay

ción, reservando la mastectomía para los tumores grandes, “borderline”, malignos o recurrentes.

Palabras clave:

Tumor Filoide
Mama

Abstract

Three cases of «phyllode» malignant mammary tumors were studied in the Anatomic-Pathology Chair of the Montevideo, Uruguay. The discussion covered epidemiology, morphologic staging and biological significance of «phyllode» tumor within the broader spectrum of fibro-epithelial breast tumors.

An overview of literature shows that

- histo-pathological criteria recommended by world Health Organization (WHO) are the ones which determine the behaviour of phyllode mammary tumors, whether benign, malignant or borderline.
- prognostic factors of metastases are those involved in stroma overgrowth, anaplasia,

Presentado como tema libre en el 49º Congreso Uruguayo de Cirugía – Salto – 29 nov.-3 dic. de 1998

* Residentes de Anatomía Patológica.

** Postgrados de Anatomía Patológica.

*** Asistente de Anatomía Patológica.

Correspondencia: Dpto. de Anatomía Patológica. Hospital de Clínicas Av. Italia s/n Montevideo.

high mitotic index and infiltrative edge of tumor.

- none of the clinical aspects, including tumor size, are significant from the viewpoint of prognosis.
- elective treatment is broad extended surgical excision (adequate margins), mastectomy being reserved for large tumors that are borderline, malignant or recurrent.

Key words:

Phyllodes tumor
Breast

Introducción

El tumor "phyllodes" fue descrito en 1838 por Johannes Muller con el nombre de cistosarcoma phyllodes, destacando el aspecto carnososo y quístico, así como la característica foliácea de la superficie de corte ^(1, 2, 3).

Es un neoplasma más o menos circunscrito con estructura foliácea, con doble componente epitelial y conectivo, similar al fibroadenoma, pero con mayor celularidad del compartimento mesenquimático ^(1, 2, 3).

En la literatura se han homologado términos tales como fibroadenoma gigante y tumor "phyllodes", sin embargo son entidades morfológicamente diferentes ⁽⁴⁾, así como el fibroadenoma masivo juvenil ⁽⁵⁾.

El tumor "phyllodes" representa el 0.3 al 0.5% de los tumores mamarios femeninos ^(2, 6, 7) y 2,5% de los tumores fibroepiteliales de la mama ^(4, 2).

Los tumores "phyllodes" malignos son aquellos casos que presentan metástasis en la evolución, pudiendo o no tener elementos histopatológicos de malignidad ^(3, 8, 7).

En 1981 la O.M.S. recomienda el término de "tumor phyllodes" y los clasifica como benignos, "borderline" y malignos ⁽⁴⁾, de los cuales el 20% son histológicamente malignos ⁽⁶⁾. El rasgo de malignidad puede adquirir el aspecto de fibrosarco-

ma, histiocitoma fibroso maligno, mixoliposarcoma o más raramente osteosarcoma, condrosarcoma, rabdómiosarcoma y leiomiomasarcoma ^(3, 8, 9, 10, 11, 12, 13)

La probabilidad de identificar un estroma maligno aumenta con el tamaño del tumor y con la edad de la paciente ⁽³⁾.

El agrandamiento de un tumor preexistente, estable por años, sugiere el origen en un fibroadenoma o la transformación maligna de un tumor "phyllodes" benigno ^(2, 7). La coexistencia histológica de fibroadenoma y tumor "phyllodes" llega hasta el 40% de los casos ⁽³⁾.

Se comunican 3 casos reunidos y estudiados en el Departamento de Anatomía Patológica del Hospital de Clínicas.

Casos clínico-patológicos

CASO 1:

Mujer de 54 años que consulta en octubre de 1997 por tumoración en mama derecha que mide 25 cm. de diámetro, de varios años de evolución y con crecimiento rápido en los últimos 6 meses.

A la inspección se aprecia tumoración polilobulada cubierta por piel fina, brillante, de aspecto inflamatorio, destacando prominente circulación colateral, fija a los planos profundos. Se realiza punción citológica con aguja fina que sugiere tumor "phyllodes". Con el diagnóstico clínico y citológico se realiza mastectomía simple.

Hallazgos patológicos: Se estudia una gruesa tumoración de 25x20x11 cms. multilobulada, con patrón de crecimiento básicamente expansivo, ocasionalmente infiltrativo, sin compromiso de la piel propiamente dicho.

La superficie de corte muestra aspecto carnososo, de color blanquecino, con tractos fibrosos, área cavitada de 80 mm de eje mayor, y focos de necrosis y hemorragia.

El estudio histológico destaca una proliferación celular atípica de estirpe mesenquimática que adopta un patrón arquitectural fasciculado, difuso y verticilar, constituida por una población celular pleomórfica de células de mediana y gran talla con un gran contingente de células gigantes bizarras. Las células tienen alta relación núcleo-citoplasmática, uni, bi, tri y multinucleación, nucleolos prominentes, y numerosas mitosis atípicas. Se aprecian extensas áreas de necrosis y hemorragia.

Se estudian numerosos cortes y no se constata componente epitelial en ninguno de ellos.

Conclusión diagnóstica: Sarcoma pleomórfico de alto grado con morfología de histiocitoma fibroso maligno. A pesar de no demostrarse componente epitelial la correlación anatomoclínica permite suponer la transformación sarcomatosa secundaria de un tumor “phyllodes” benigno previo.

La evolución postoperatoria de la paciente fue buena hasta el presente, no presentando metástasis. La mamografía de la mama izquierda no muestra alteraciones.

CASO 2:

Mujer de 62 años, que consulta en 1994 por tumoración de mama derecha, que afecta cuadrantes externos, de 8 cm. de diámetro, fija a los planos profundos, de 6 años de evolución y que aumenta de tamaño en el último año, mamográficamente era compatible con tumor “phyllodes” y describía nódulos fibroadenomatosos asociados. En la mama contralateral se informan nódulos fibroadenomatosos múltiples.

Se realiza mastectomía radical con linfadenectomía axilar.

Hallazgos patológicos: Se estudia una pieza de mastectomía derecha donde se observa una gruesa tumoración de 11x9.5x8 cm. de contornos policíclicos, sólida, con aspecto en “carne de pesca-

do”, coloración blanquecina grisácea, con ocasionales quistes de contenido melicérico.

En el resto de la mama e independientes de la masa tumoral principal se aprecian 4 nódulos blanquecino-nacarados, de aspecto fibrótico con plano de clivaje con el tejido mamario circundante. Piel y pezón sin elementos patológicos a destacar. Se disecan 16 estructuras ganglionares axilares de aspecto banal.

Histológicamente se observa una proliferación mesenquimática densamente celular, de patrón arquitectural fasciculado, caracterizado por una población moderadamente heteromorfa de células fusiformes, con alta relación núcleo-citoplasmática, núcleos hipercromáticos con extremos agudos, que alternan con ocasionales focos de mayor anaplasia. Se constata un índice mitótico de 7 mitosis en 10 campos de mayor aumento. Se constatan focos de necrosis isquémica.

Aunque se practicaron varios cortes no se demostró componente epitelial.

Los nódulos independientes correspondieron a fibroadenomas esclerohialinizados, sin evidencias de patrón foliáceo ni de malignidad.

Los ganglios linfáticos axilares sólo mostraron cambios reactivos inespecíficos y sustitución adiposa.

Conclusión diagnóstica: Tumor “phyllodes” maligno, con transformación tipo fibrosarcoma, a pesar de no encontrarse componente epitelial, es importante la correlación anatomoclínica, el crecimiento bifásico y la coexistencia con fibroadenomas, son compatibles con esta entidad.

Se realizó tratamiento radioterápico y seguimiento.

Año 1996: mastectomía contralateral: el estudio patológico confirma fibroadenomas múltiples⁽⁵⁾ esclerohialinizados, sin cambio foliáceo ni aspecto sarcomatoide del estroma.

Año 1997: imagen nodular pulmonar que se interpreta como secundarismo.

Año 1998: fallece por causas ajenas a la enfermedad.

CASO 3:

Mujer de 41 años, con antecedente familiar de cáncer de mama, que consulta en enero de 1998 por tumoración dolorosa de mama izquierda, con rubor en piel suprayacente, que ha tenido un lento crecimiento. Axila negativa.

La mamografía sugiere tumor "phyllodes".

La punción citológica destaca células epiteliales malignas.

Se realiza mastectomía subdérmica con "losange" de piel y disección.

Hallazgos patológicos: Pieza de mastectomía subdérmica que destaca una gruesa tumoración de 15 x 11 x 3.5 cms. polilobulada, de límites difusos, con áreas sólidas blanquecinas que alternan con otras mucoideas amarillentas. Se aprecian focos de necrosis.

Histológicamente se aprecia una proliferación atípica con un doble componente, epitelial y mesenquimático, que crece con un patrón básicamente expansivo y nodular, destacando un típico aspecto "foliáceo". El componente epitelial es benigno de tipo ductal y reviste hendiduras de morfología compleja. El componente mesenquimático es densamente celular y está constituido por una población heteromorfa de células fusiformes con anaplasia franca y células gigantes multinucleadas. Se aprecia un índice mitótico de 6 mitosis en 10 campos de mayor aumento, con varias imágenes atípicas.

Se constatan focos de necrosis.

La mama adyacente muestra fibroadenomatosis. Ganglios linfáticos reactivos.

Conclusión diagnóstica: Tumor "phyllodes" maligno con transformación de tipo fibrosarcomatosa. En este caso la histopatología cumplía todos los criterios para diagnóstico de tumor "phyllodes",

a lo que se agregaba la transformación sarcomatosa homóloga tipo fibrosarcoma. (Tabla 1)

Comentarios

Se estudiaron tres casos diagnosticados como tumores "phyllodes" malignos cuyas edades estuvieron comprendidas entre los 41 y 62 años, edades que habitualmente coinciden con las comunicadas en la literatura.

El rango etario de los tumores "phyllodes" en general va de los 10 a 86 años con un promedio de 45 años ⁽¹⁾ y un pico de incidencia entre los 45 y 49 años ^(2, 3, 8) siendo infrecuentes en pacientes menores de 30 años ⁽³⁾ donde sí se producen tumores fibroepiteliales tales como el fibroadenoma gigante ⁽⁴⁾ o fibroadenoma masivo juvenil ⁽⁵⁾. Los tumores "phyllodes" malignos propiamente dichos tienen un promedio etario de 51 años ⁽⁷⁾.

Dos de nuestras pacientes tenían nódulos fibroadenomatosos concurrentes, en un caso bilaterales. El 12% de las pacientes con tumores "phyllodes" tienen historia de fibroadenoma y hasta un 20% tienen un fibroadenoma concurrente ⁽²⁾, y hasta en un 40% éste se identifica en el estudio histológico ⁽³⁾.

Clínicamente dos de las pacientes relataron crecimiento de tipo bifásico, con una etapa previa de crecimiento lento y otra final de crecimiento más rápido que motiva la consulta. La tercera relató un crecimiento monofásico, y de tipo lento y progresivo. Estas dos eventualidades están contempladas en la literatura siendo más frecuente el crecimiento bifásico ^(1, 3, 6, 7). El patrón bifásico puede interpretarse como una etapa previa de fibroadenoma o tumor "phyllodes" benigno y una etapa tardía tumor "phyllodes" maligno ^(2, 7). Sin embargo, como vemos, la paciente que presentó crecimiento monofásico asociaba nódulos fibroadenomatosos. El caso 1 que tiene un claro patrón bifásico, y donde la histología sólo revela un sarcoma de alto grado, sin componente epitelial, nos planteamos la transformación maligna de un tumor "phyllodes" benigno.

TABLA 1: CASOS CLÍNICOS

	<i>CASO 1 (Hospital de Clínicas)</i>	<i>CASO 2 (Hospital Mercedes)</i>	<i>CASO 3 (COMEPA)</i>
CLÍNICA	54 años. Femenino. Mama derecha, tumoración de 25 cm. de diámetro con crecimiento rápido en los últimos 6 meses (crecimiento bifásico). Piel fina brillante de aspecto inflamatorio. Punción: Positiva para malignidad. Sugestivo de Cistosarcoma «phylodes».	62 años. Femenino. Mama derecha cuadrantes externos. Axila negativa. Masa de 8 cms. fija a planos profundos, 6 años de evolución con duplicación del tamaño en último año (crecimiento bifásico). Mamografía: Compatible con tumor «phylodes». Nódulos fibroadenomatosos asociados. En mama izquierda fibroadenomatosis.	41 años. Femenino. Mama izquierda. Mamografía: Grueso proceso tumoral, de lento crecimiento (monofásico) «Phyllodes»? Mama derecha sin evidencia de lesiones. Piel de aspecto inflamatorio. Punción: Lesión epitelial maligna. Axila negativa.
MACROSCOPIA	250x200x110 mm. 4.250 gr. Coloración blanquecina, aspecto expansivo con áreas infiltrativas. Multilobulado, tractos fibrosos. Área cavitada en 80 mm. de eje mayor, necrótica, áreas hemorrágicas. Piel libre.	110x95x80 mm. Contornos policíclicos, sólido, aspecto en «carne de pescado», blanco-grisáceo, con ocasionales focos quistificados de contenido melicérico. Resto de la mama: cuatro nódulos independientes de la masa principal, redondeados, blanquecino-nacarados de aspecto fibrótico con plano de clivaje con el tejido mamario circundante. Axila, piel y pezón sin alteraciones.	150x110x35 mm. Tumoración polilobulada con áreas amarillentas mucoideas y otras blanquecinas más firmes de aspecto arremolinado, límites difusos, áreas de necrosis. Axila, piel y pezón sin alteraciones.
MICROSCOPIA	SARCOMA PLEOMÓRFICO DE ALTO GRADO, VARIEDAD HISTIOCITOMA FIBROSO MALIGNO. PIEL S/P. GLL NO SE RESECARON.	TUMOR «PHYLLODES» MALIGNO CON TRANSFORMACIÓN DE TIPO FIBROSARCOMA. NÓDULOS FIBROADENOMATOSOS. GLL REACTIVOS. PIEL S/P.	TUMOR «PHYLLODES» MALIGNO. FIBROADENOMATOSIS Y FOCOS DE ADENOSIS. GLL REACTIVOS. PIEL S/P.

De todas formas, clínicamente no hay signos específicos que permitan distinguir en forma confiable entre fibroadenoma, tumor "phyllodes" benigno y tumor "phyllodes" maligno^(3,13), aunque se sugiere que un tumor mayor de 4 cm. y con crecimiento rápido es compatible con tumor "phyllodes"⁽³⁾. Habitualmente es un tumor unilateral, con leve predominio derecho⁽³⁾, siendo bilateral en 3% de los casos^(2,3), siendo esta eventualidad más frecuente en las pacientes jóvenes⁽⁴⁾.

Generalmente, e igual que nuestros casos, no asocian ganglios linfáticos palpables⁽²⁾⁽⁷⁾⁽¹³⁾.

La mamografía muestra masas opacas netamente definidas redondeadas o lobuladas en la mayoría de los casos^(2,3). Tampoco por imagenología se puede distinguir entre benigno y maligno^(2,13). La punción con aguja fina puede sugerir el diag-

al corte, y coloración grisácea pardusca. Pueden presentar quistes y hendiduras^(1,2,3,8,10,13) siendo la necrosis un hallazgo más frecuente en las variantes malignas^(3,13).

La O.M.S. (1981) recomienda la clasificación histológica de los tumores phyllodes en benignos, malignos y "borderline", de acuerdo a los siguientes criterios histopatológicos (TABLA 2)^(2,6,7).

En la serie de Reinfuss y col. la frecuencia de cada uno de estos grupos fue de 54.1% para los benignos, 11.2% para los "borderline" y 34.7% para los malignos⁽⁶⁾. Donegan analiza 5 series publicadas, encontrando 121 casos de tumores "phyllodes" malignos de un total de 604 lesiones, correspondiendo al 20%⁽²⁾.

Aplicando los criterios de la O.M.S., nuestros casos fueron claramente malignos, pues todos eran

TABLA 2: Criterios histopatológicos para definir condición benigno, «borderline» y maligno.

MORFOLOGÍA	BENIGNO	BORDERLINE (bajo grado)	MALIGNO (alto grado)
Celularidad estromal	Ligero aumento de la celularidad con escaso pleomorfismo.	Moderada celularidad, heterogéneamente distribuida alternando con áreas hipocelulares	Marcado grado de hiper celularidad con pleomorfismo habitual
Actividad mitótica	≤1 mitosis en 10 CGA	2 a 5 mitosis en 10 CGA	> 5 mitosis en 10 CGA
Carácter microscópico de los bordes tumorales	Bien circunscripto, invasión ocasional (nódulos fibroepiteliales periféricos secundarios)	Borde invasivo	Borde invasivo

nóstico de tumor "phyllodes" como en uno de nuestros casos, mientras que en otro se interpretaron como epiteliales malignas. La existencia de falsos positivos, falsos negativos y la confusión con carcinomas puede ser explicado por la gran heterogeneidad del tumor⁽¹¹⁾.

Macroscópicamente se presentan como masas bien circunscriptas, no encapsuladas, firmes

hipercelulares, con aspecto sarcomatoso, pleomórficos y presentaron alto índice mitótico. En todos los casos la transformación sarcomatosa fue homóloga, tipo histiocitoma fibroso maligno o fibrosarcoma. Un concepto importante en relación con los tumores "phyllodes" malignos es que su curso clínico es impredecible y no se correlaciona exactamente con el tamaño ni con los parámetros

histológicos^(4, 10). Se aceptan como criterios convencionales de valor pronóstico: la actividad mitótica, grado de atipia estromal, pleomorfismo celular, celularidad, vascularización, diferenciación multidireccional de los componentes estromales, y la necrosis^(2,6,7,8).

Las metástasis ocurren principalmente en tumores malignos y "borderline", pero también han sido descritas en tumores histológicamente benignos. A la inversa sólo el 25 a 48% de los tumores histológicamente malignos dan metástasis.

La mayoría de los autores están de acuerdo en que los mejores predictores de metástasis son el sobrecrecimiento estromal, la anaplasia, el alto índice mitótico y un borde infiltrante⁽²⁾.

Entre los criterios no convencionales, cuyo significado es controvertido en la literatura, se citan como elementos peyorativos, la aneuploidía y una fracción de fase S aumentada^(2,3).

Los tumores "phyllodes" benignos no metastatizan y tienen una baja probabilidad de recurrencia local si están completamente resecaos. Los casos "borderline" tienen baja probabilidad de metástasis (menor al 5%), pero mayor probabilidad de recurrencia local a menos que la resección sea amplia (mayor al 35% de recurrencia local si la resección es limitada)⁽³⁾.

Los casos malignos presentan metástasis en un 25% y tienen gran tendencia a la recurrencia local.

Menos del 1% de los casos malignos originan metástasis en los ganglios linfáticos axilares.

Las metástasis a distancia son sobre todo a pulmón, pero hay reportes de casos que comprometen hueso y corazón, siendo excepcionales en maxilares y sistema nervioso central^(2, 3).

El porcentaje de recurrencias locales varía ampliamente según las series publicadas, con cifras entre 19 y 50%, y el éxito del tratamiento está relacionado directamente con la excisión amplia^(2, 6, 7).

El riesgo de recurrencia local es bajo en las formas benignas (6 a 10%) y más alto en las formas "borderline" y malignas (30 a 40%)⁽⁶⁾.

Los elementos que predisponen a la recurrencia local son la excisión incompleta, el borde infiltrativo y la presencia de nódulos secundarios en la periferia^(3, 13).

Actualmente la conducta quirúrgica recomendada por la mayor parte de los autores es la resección local amplia. La mastectomía se reserva para los tumores grandes, "borderline" o malignos y los recurrentes.

No se recomienda la linfadenectomía axilar^(2, 3, 6).

Como el diagnóstico de tumor "phyllodes" no siempre es anticipado clínicamente, en muchos casos la resección es inicialmente incompleta y se requiere una re-excisión. Tanto los especímenes de resección primaria como de re-resección deben ser marcados con tinta china y completamente examinados desde el punto de vista histológico⁽³⁾.

Los tumores "phyllodes" son escasamente radiosensibles, pero la radioterapia puede utilizarse con propósitos paliativos⁽²⁾.

En cuanto a la sobrevida, los tumores "phyllodes" en general tienen una sobrevida del 90% a los 5 años, para los casos malignos es del 65%⁽³⁾.

Bibliografía

- Del Campo, A.; Crespo, L.; Falconi, L.: Fibroadenoma gigante foliado (cystosarcoma phyllodes). *Cir. Uruguay* 1965; 35: 129-37.
- Donegan, WL.: Sarcomas of the breast. In Donegan WL, Spralt JS (Eds); *Cancer of the breast*. Philadelphia: WB Saunders, 1988; p. 742.
- Rosen PP: Fibroepithelial neoplasms. Sarcoma. In Rosen PP (Ed): *Rosen's Breast Pathology*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997, p. 155, p. 715.
- Beltrán, J.; Méndez, A.; Laviña, R.; Delgado, F.: Fibroadenoma gigante. *Cir. Uruguay* 1990; 60: 68-71.
- El Ters, E.; Lista, R.; Miranda, E.; Perrone, L.: Fibroadenoma masivo juvenil. *Cir. Uruguay* 1995; 65: 125-6.
- Reinfuss, M.; Mitus, J.; Duda, K.; Stelmach, A.; Rys, J.; Smolak, K.: The treatment and prognosis of patients with Phyllodes Tumor of the breast. An analysis of 170 cases. *Cancer* 1996; 77: 910-16.
- Reinfuss, M.; Mitus, J.; Duda, K.; Stelmach, A.: Malignant Phyllodes tumours of the breast. A clinica and patho-

- logical analysis of 55 cases. *Eur J Cancer* 1993; 29A: 1252-6.
- 8 Christensen, L.; Schidt, T.; Blichert-Toft, M.: Sarcomatoid tumours of the breast in Denmark from 1977 to 1987. A clinicopathological and immunohistochemical study of 100 cases. *Eur J Cancer* 1993; 29A: 824-31.
 - 9 Krygier, G.; Melgar, S.; El Ters, E.; Santini, A.; Carzoglio, J.: Liposarcoma primitivo de la mama. Comunicación de un caso clínico y revisión de la literatura. *Cir. Uruguay* 1998; 68: 137-40.
 - 10 Lamovec, J.; Short Course. Seminar on breast tumors and tumor-like lesions. *Mod Pathol* 1995; 8: 78-96.
 - 11 Langham, M.; Mills, A.; Demay, R.; O'Downd, G.; Grathwohl, M.; Horsley, J.: Malignant fibrous histiocytoma of the breast. A case report and review of the literature. *Cancer* 1984; 54: 558-63.
 - 12 Mentzel, T.; Kosmenhl, H.; Katenkamp, D.: Metastazing phyllodes tumour with malignant fibrous histiocytoma-like areas. *Histopathol* 1991; 19: 557-60.
 - 13 Tamir, G.; Nobel, M.; Hauben, D.; Sandbank, J.: Malignant fibrous histiocytoma of the breast. *Eur J Surg Oncol* 1995; 21: 210-1.