

Factores pronósticos de progresión locoregional en el tumor *Phyllodes*. A propósito de un caso

Fabio J. Rico-Morlán^{1*}, Gerardo A. Mejía-Almazán², Eva G. Santillán-Arellano², Guadalupe Brunner-Cruz³, Carlos H. Sandoval-Jiménez⁴, Rocío Y. Santiago-Vázquez⁵ y Rosa Ma. Estrada-López⁵

¹Oncología Quirúrgica, Coordinación Clínica de Cirugía, Hospital General Regional 251, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Metepec; ²Servicio de Cirugía General, Coordinación Clínica de Cirugía, Hospital General Regional 251, IMSS, Metepec; ³Servicio de Patología, Hospital de Ginecología, Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios (ISSEMYN), Toluca; ⁴Servicio de Cirugía General, Coordinación Clínica de Cirugía, Hospital General Regional 220, IMSS, Toluca; ⁵Servicio de Anestesiología, Coordinación Clínica de Cirugía, Hospital General Regional 251, IMSS, Edo. Méx. México

Resumen

Introducción: El tumor *Phyllodes* es un tumor fibroepitelial poco frecuente. Se clasifican en benignos, borderline o malignos.

Objetivo: Describir un caso de tumor *Phyllodes* de alto grado y hacer una revisión de la bibliografía. **Reporte de caso:** Paciente de sexo femenino de 63 años, con tumor mamario. Estudio de imagen con lesión tumoral bilateral, reporte histológico: tumor *Phyllodes* de alto grado. Recibe adyuvancia mediante radioterapia. **Discusión:** El tumor *Phyllodes* es una neoplasia fibroepitelial rara, constituye del 0.3 al 0.9% de los tumores de mama. Para el tratamiento se deben evaluar varios parámetros, los más comunes son atipia, mitosis, etc. Las metástasis generalmente son hematógenas.

Palabras clave: Tumor *Phyllodes*. Tumores fibroepiteliales. Tumores fibroepiteliales de la mama.

Prognostic factors of locoregional progression in the tumor *Phyllodes*. About a case

Abstract

Introduction: *Phyllodes* tumor is a rare fibroepithelial tumor. They are classified as benign, borderline, or malignant. **Objective:** To describe a case of high grade *Phyllodes* tumor and to review the bibliography. **Case Report:** 63-year-old female with breast tumor. Image study with bilateral tumor lesion, histological report: high grade *Phyllodes* tumor. Patient received adjuvant radiation therapy. **Discussion:** *Phyllodes* tumor is a rare fibroepithelial neoplasia, it constitutes 0.3 to 0.9% of breast tumors. The treatment must evaluate several parameters, the most common are atypia, mitosis, etc. Metastases are generally hematogenous.

Key words: *Phyllodes* tumor. Fibroepithelial tumors. Fibroepithelial tumors of the breast.

Introducción

El tumor *Phyllodes* es una neoplasia muy rara dentro de los tumores de mama. Fue descrita por primera vez por Johannes Müller en 1838¹, denominándolo

inicialmente cistosarcoma *Phyllodes*, término que se dejó de utilizar, ya que realmente no son auténticos sarcomas, dado su comportamiento biológico y su origen celular. El tumor *Phyllodes* constituye menos del 1% de todos los tumores de mama y del 2 al 3% de las

Correspondencia:

*Fabio J. Rico-Morlán

E-mail: fabiorico@hotmail.com

2565-005X/© 2020 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Fecha de recepción: 30-08-2020

Fecha de aceptación: 10-12-2020

DOI: 10.24875/j.gamo.20000190

Disponible en internet: 09-07-2021

Gac Mex Oncol. 2021;20(Supl):67-71

www.gamo-smeo.com

neoplasias fibroepiteliales^{2,3}. En 1931 se describió el primer caso de tumor *Phyllodes* metastásico⁴.

En 1981, la Organización Mundial de la Salud adoptó el término de tumor *Phyllodes* y la subclasificación como benignos, *borderline* o malignos. Entre un 35 y un 64% de los tumores *Phyllodes* son benignos y el resto se subdividen en *borderline* y malignos⁵.

Se trata de un tumor bifásico que presenta elementos estromales y epiteliales. Afecta principalmente a mujeres en torno a la cuarta década de la vida. El pronóstico de los tumores *Phyllodes*, en general, es favorable, aunque varía en función de si se trata de formas benignas, *borderline* o malignas, con una tasa de supervivencia libre de enfermedad a los cinco años de hasta el 80% para las formas malignas⁶. El tratamiento debe de ser conservador, dado su comportamiento biológico y su baja agresividad en formas benignas y *borderline*.

Objetivo

Describir el caso de un paciente con tumor *Phyllodes* de alto grado tratado quirúrgicamente con cirugía radical y radioterapia. Se revisan los factores pronóstico y manejo quirúrgico de acuerdo con los reportes de la bibliografía médica mundial.

Métodos

Se revisa el caso de un paciente con tumor *Phyllodes* de alto grado que fue atendido en el Servicio de Oncología Quirúrgica del Hospital General Centro Médico de Toluca. Los datos clínicos se obtuvieron del expediente clínico. Además, se analizó la bibliografía médica mundial publicada sobre los factores pronósticos y manejo quirúrgico, usando las bases de datos Medline y PubMed.

Reporte de caso

Mujer de 63 años, la cual con cuadro clínico de dos años de evolución al presentar nódulo de crecimiento progresivo a nivel de glándula mamaria derecha, de crecimiento progresivo, acude a valoración. Se realiza mastografía (Fig. 1) y Ultrasonido mamario (Fig. 2) con evidencia de lesión tumoral mamaria bilateral de localización retroareolar, clínicamente con evidencia de lesión ulcerodestructiva a nivel periareolar de glándula mamaria derecha (Fig. 3). Se realiza biopsia mediante aguja de corte, con reporte histopatológico compatible con tumor *Phyllodes* bilateral. Se propone

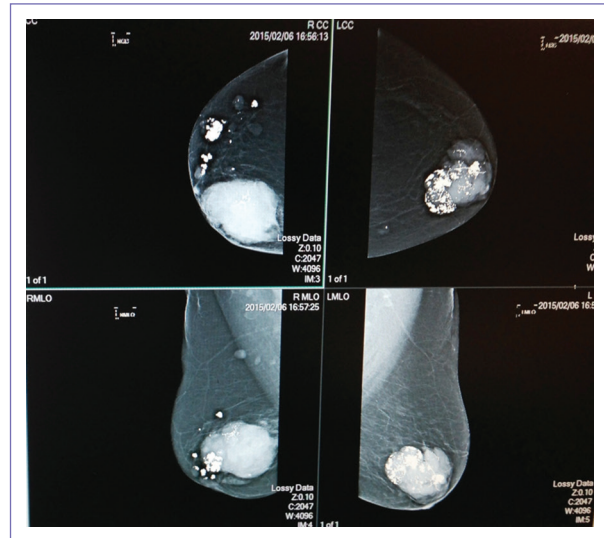


Figura 1. Imagen mastográfica de lesión mamaria bilateral altamente sugestiva de tumor *Phyllodes* bilateral.

procedimiento quirúrgico, se realiza tumorectomía bilateral con estudio transoperatorio con reporte de tumor *Phyllodes* de alto grado. Se realiza mastectomía radical modificada derecha tipo Madden y disección radical de axila niveles I, II y tumorectomía con márgenes de protección en glándula mamaria izquierda.

Reporte histológico definitivo: tumor *Phyllodes* de alto grado de 8 x 7 x 6 cm, con infiltración y ulceración de la piel, índice mitótico de 20 mitosis en 10 campos de alta resolución, metástasis ganglionar en 1 de 11 ganglios con infiltración de la cápsula y tejido adiposo pericapsular (Fig. 4).

Evolución posquirúrgica óptima, con adecuada cicatrización. Recibe adyuvancia mediante radioterapia a lecho quirúrgico y zonas linfoportadoras, actualmente en vigilancia.

Discusión

El tumor *Phyllodes* de mama representa menos del 0.5% de todos los tumores de mama. Se engloban dentro de los tumores mixtos de mama. El término *Phyllodes* se debe a las proyecciones papilares características que se observan al microscopio.

Este tipo de tumores se da en mujeres en torno a la cuarta década de la vida, con un rango de edad que varía entre los 10-82 años, tal y como se comprueba en la serie publicada por Orribo, et al.⁷. Otras revisiones recientes apuntan que a mayor edad en el momento del diagnóstico, mayor grado histológico⁸.

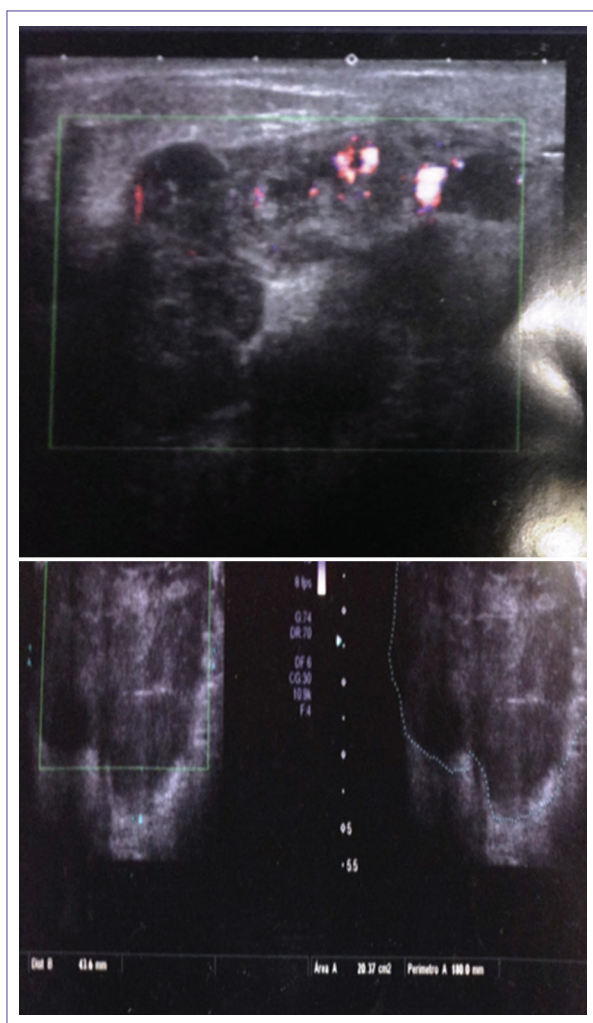


Figura 2. Imagen ultrasonográfica de la lesión mamaria principal donde se aprecia la hipervascularidad de la lesión y los márgenes irregulares e infiltrantes.

Debido a su baja incidencia no existen muchos estudios en cuanto a su etiología y factores pronósticos, sin embargo, actualmente solo se ha identificado como factor predisponente el síndrome de Li- Fraumeni, síndrome autosómico dominante, en el que existe una sobreexpresión de p53 que favorece la aparición de múltiples tumores, entre los cuáles se ve una predisposición a desarrollar tumores *Phyllodes* de mama⁹.

Las formas benignas se caracterizan por un incremento del epitelio estromal con un grado moderado de atipia celular, márgenes circunscritos y baja tasa de mitosis (menos de 4 mitosis por campo). En cambio, las formas malignas se caracterizan por marcado tejido estromal con atipia, infiltración de márgenes y alta tasa de mitosis (> 10 mitosis por campo). Se ha sugerido, por tanto, que el sobrecrecimiento estromal se



Figura 3. Imagen clínica previa a la resección de la lesión con evidencia de infiltración a piel y región periareolar de mama derecha.

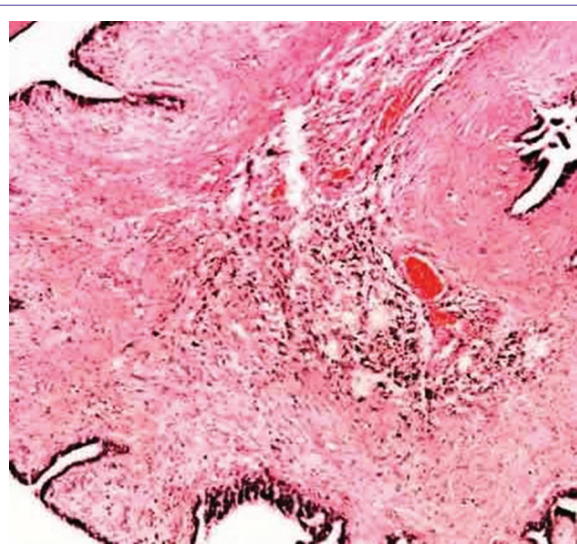


Figura 4. Imagen histológica con evidencia de patrón foliáceo. Hematoxilina-eosina 4x.

relaciona con la agresividad de la enfermedad y el desarrollo de enfermedad metastásica⁸.

No solo los parámetros microscópicos se han correlacionado con el pronóstico; diversos estudios sugieren que tumores con aneuploidía son clínicamente agresivos. La aneuploidía del ADN ha sido señalada como predictor de recurrencia, por tener una fracción más alta de fase-S¹⁰. La expresión del factor inductor de hipoxia (HIF-1 α) está asociada a la supervivencia y al periodo libre de

enfermedad, y desempeña un papel importante en la progresión estromal del tumor *Phyllodes*. La transición de los tumores *borderline* a tumores *Phyllodes* malignos se ha relacionado con un aumento en la expresión estromal de p53, similar a la expresión estromal de HIF-1 α ¹¹. También la expresión de p53 se puede asociar a las características histológicas de malignidad, pero no predice el comportamiento maligno¹². Se ha visto que la expresión del factor de crecimiento vascular endotelial indica la presencia de tumores *Phyllodes* de alto grado, siendo más reactivo en los estromas de los malignos que en los benignos. El CD10 también presenta reactividad en las células estromales de los tumores *Phyllodes*, siendo más frecuente en los malignos. El Cromosoma 1q está implicado en la progresión del cáncer de origen epitelial y mesenquimatoso; el aumento de 1q es un indicador para el tratamiento radical del tumor *Phyllodes*¹³.

El crecimiento excesivo estromal es el factor más significativo para el desarrollo de metástasis sistémica. Algunos autores señalan que el tamaño del tumor, la necrosis, la celularidad marcada y las células pleomórficas corroboran el diagnóstico de malignidad¹⁴.

En la mayoría de los casos, los ganglios axilares no son palpables. Una razón es que la extensión metastásica de estos tumores es por vía hematógena. Entre el 10 y el 15% de los pacientes desarrollarán adenopatía axilar, pero esta generalmente corresponde a una hiperplasia reactiva de un tumor infectado o necrótico, más que a metástasis. Las metástasis más frecuentes afectan pulmón, pleura y huesos. Del 3 al 12% de pacientes mueren debido a recurrencia local o secundaria a metástasis a distancia. Las metástasis aparecen en un lapso de cinco años posterior al diagnóstico. Los tumores *Phyllodes* benignos y malignos recurren localmente en el 25% y teniendo esta última variante el potencial de metástasis principalmente por vía hematógena².

La probabilidad de recurrencia por histología sigue siendo indeterminada. Los datos demuestran que gran parte de los tumores mayores de 10 cm tienen un índice de recurrencia siete veces mayor, mientras los márgenes positivos un riesgo cuatro veces mayor de recurrencia¹⁵.

La recurrencia ocurre los dos primeros años con intervalo medio de 32 meses para tumores benignos y de 22 para tumores malignos. El 10% de pacientes con tumor *Phyllodes* desarrollan metástasis distantes y estos ocurren en aproximadamente el 20% de los pacientes con histología maligna; la mayoría de las metástasis distantes se presentan sin evidencia de recurrencia local. La tasa de supervivencia a cinco años es del 90%¹⁶.

Conclusión

A pesar de la publicación de múltiples factores pronósticos reportados en la recurrencia del tumor *Phyllodes* existen en la bibliografía mundial muy pocos estudios prospectivos que confirmen estadísticamente el impacto de estos factores en la recurrencia locorregional de los pacientes con tumor *Phyllodes* maligno, derivado de su baja incidencia de presentación. Con base en lo anterior concluimos que los factores de mayor impacto en el pronóstico de recurrencia locorregional del tumor *Phyllodes* maligno están determinados por los siguientes criterios clínicos, histopatológicos y biomarcadores tumorales:

- Crecimiento excesivo del estroma tumoral (más de 10 mitosis por campo de alta resolución).
- Tamaño tumoral (mayor a 7 cm).
- Los márgenes adecuados de resección (mayor a 1 cm), este último como factor pronóstico más importante de recurrencia.
- La determinación y sobreexpresión de ciertos marcadores tumorales tales como p53, Ki-67, factor de crecimiento epitelial, CD10 y factor de crecimiento vascular endotelial permiten predecir el comportamiento y pronóstico de la enfermedad.

Las recurrencias locales no parecen afectar la supervivencia; por consiguiente, la resección amplia debe ser el tratamiento primario, asociado a una vigilancia estrecha y permanente.

Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial o sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses alguno.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento

informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Bibliografía

1. Calhoun K, Lawton TJ, Kim JM, Lehman CD, Anderson BO. Phyllodes tumors. En: Harris J, Lippman ME, Osborne CK, Morrow M. editores. Diseases of the breast. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2010. pp. 781.
2. Rowell MD, Perry RR, Hsiu JG, Barranco SC. Phyllodes tumors. Am J Surgery. 1993;165:376-9.
3. Guray M, Sahin A. Benign breast diseases: classification, diagnosis, and management. Oncologist. 2006;11:435-49.
4. Guerrero M, Ballard B, Grau A. Malignant phyllodes tumor of the breast review of the literature: and case report of stromal overgrowth. Surg Oncol. 2003;12:27-37.
5. World Health Organization. Histologic typing of breast tumors, vol. 2. 2nd ed. Ginebra, Suiza: World Health Organization; 1981.
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. 2006;107:2127-33.
7. Orribo O, Rodríguez R, Melgar L. Tumores Phyllodes de mama: clínica, tratamiento y pronóstico. Hospital Universitario de Canarias, España. Rev Chil Obstet Ginecol. 2011;76(6):389-4.
8. Karim RZ, Gerega SK, Yang YH, Spillane A, Carmalt H, Scolyer RA, et al. Phyllodes tumors of the breast: a clinicopathological analysis of 65 cases from a single institution. Breast. 2009;18:165-70.
9. Birch JM, Alston RD, McNally RJ, Evans DG, Kelsey AM, Harris M, et al. Relative frequency and morphology of cancers in carriers of germline TP53 mutations. Oncogene. 2001;20:4621-8.
10. Keelan P, Myers J, Wold L, Katzmman J. Phyllodes tumours: clinicopathologic review of 60 patients and floor citometric analysis in 30 patients. Hum Pathol. 1992;23:1048-54.
11. Kuijper A, van der Groep P, van der Wall E, van DieTP. Expression of hypoxia-inducible factor 1 alpha and its downstream targets in fibroepithelial tumors of the breast. Breast Cancer Res. 2005;7:808-18.
12. Feakins R, Mulcahy H, Nickols C, Wells C. P53 expression in phyllodes tumours is associated with histological features of malignancy but does not predict outcome. Histopathology. 1999;35:162-9.
13. Lu Y, Birdsall S, Osin P, Gusterson B, Shipley J. Phyllodes tumours of the breast analyzed by comparative genomic hybridization and association of increased 1q copy number with stromal overgrowth and recurrent. Genes Chromosomes Cancer. 1997;20:275-81.
14. Ladesich J, Damjanov I, Persons D, Jeweell W, Arthur T, Rogana J. Complex karyotype in a low grade Phyllodes tumor of the breast. Cancer Gent Cytogenet. 2002;132:149-51.
15. Kapiiris I, Nasiri N, A'Hern R, Healy V. Outcome and predictive factors local recurrence and distant metastases following primary surgical treatment of high-grade malignant Phyllodes tumours of the breast. Eur J Surg Oncol. 2001;27:723-30.
16. Hopkins M, McGowan T, Rawlings G, Liu F, Fyles A, Yeoh J, et al. Phyllodes tumor of the breast: a report of 14 cases. J Surg Oncol. 1994;56:108-12.