

CASOS CLÍNICOS

Cystosarcoma *phyllodes* maligno metastásico en muslo

J. Moreno, J. Díez, C. Osuna, B. Eizaguirre*, P. Cañas, S. Luján y F.J. Rodríguez-Escudero

Unidad de Patología Mamaria. Oncología Ginecológica. * Departamento de Anatomía Patológica. Hospital de Cruces. Barakaldo. Bizkaia. España.

SUMMARY

We describe the clinical features of a malignant Phyllodes tumour in a 41 year old patient, which metastasised in the soft tissue of the thigh. We correlate these findings with the histo-pathological criteria associated with the clinical course and metastatic behaviour of this tumour. Stromal overgrowth is the most important criteria for predicting the metastatic behaviour of a malignant Phyllodes tumour.

INTRODUCCIÓN

El tumor *phyllodes* de mama es una rara neoplasia fibroepitelial que constituye el 0,3-0,9% de todos los tumores mamarios y el 2,5% de las lesiones fibroepiteliales mamarias¹. Es un tumor bifásico con un componente glandular benigno asociado con hiperplasia estromal. En general, el 15-30% presenta un comportamiento maligno y la diseminación metastásica ocurre en el 5% de los casos.

Las metástasis se producen en tumores malignos y *borderlines*, pero también se han descrito en casos benignos. En los casos de tumor *phyllodes* metastásico es el componente estromal el que metastatiza, viéndose raramente el componente epitelial en las metástasis².

CASO CLÍNICO

Paciente de 41 años que consulta en nuestro hospital por aumento del tamaño mamario derecho desde hace 3 años, que se ha acentuado en los últimos 4 meses. No presenta antecedentes medicoquirúrgicos de interés ni ginecológicos, salvo dos embarazos y par-

tos.

La exploración mamaria pone de manifiesto una mama derecha de un tamaño cuatro veces superior a la izquierda, a expensas de una tumoración que la ocupa en su totalidad. La mamografía es compatible con tumor *phyllodes* gigante y la punción-aspiración con aguja fina (PAAF) es informada de tumor *phyllodes* benigno.

Dado el tamaño tumoral, se realiza una mastectomía simple derecha. La anatomía macroscópica revela una tumoración multilobulada, carnosa y blanquecina, bien delimitada, de 16,5 cm de diámetro. Microscópicamente destaca una proliferación de ductos mamarios acompañada de intensa proliferación de células fibroblásticas, con alta densidad celular e índice mitótico elevado. Se observa una proliferación anaplásica de células con citoplasma fusiforme y estrellado y núcleos globulosos de aspecto gigante y monstruoso compatible con cystosarcoma *phyllodes* maligno (fig. 1). Se pautó quimioterapia adyuvante (vincristina-ifosfamida-actinomicina D) que se sus-

Fig. 1. Proliferación de ductos mamarios e intensa proliferación de células fibroblásticas.

Aceptado para su publicación el 16 de marzo de 2001.

Fig. 2. Células fusiformes de núcleos atípicos. Células atípicas multinucleadas. Metástasis de tumores *phyllodes* malignos.

pendió tras el tercer ciclo por toxicidad hematológica grave.

A los 24 meses del diagnóstico la paciente consultó por una tumoración en muslo derecho de 10 cm de diámetro. Tras biopsia incisional informada de proliferación tumoral metastásica de componente estromal, se inició quimioterapia neoadyuvante con el régimen previamente descrito, consiguiendo una reducción tumoral del 30%.

Posteriormente se realizó exéresis de la tumoración, que crecía a través del plano muscular del muslo. El estudio anatomopatológico informa de una formación densamente celular de células fusiformes orientadas en haces con intensa atipia a expensas de llamativas imágenes gigantocelulares tumorales y numerosas mitosis atípicas, compatible con metástasis de cystosarcoma *phyllodes* maligno. Tras la cirugía se pautaron dos ciclos de quimioterapia de consolidación.

A los 36 meses del diagnóstico inicial se realiza exéresis de nueva recidiva tumoral en muslo derecho (el estudio anatomopatológico mostró nódulos tumorales formados por células fusiformes de núcleos atípicos que se agrupan en fascículos en los cuales se ven zonas con núcleos celulares atípicos y multinucleados, índice mitótico elevado y mitosis atípica compatible con metástasis de TPM) (fig. 2).

Un mes más tarde una resonancia magnética (RM) informa de lesión metastásica ósea desde L3 a pala ilíaca, realizándose tratamiento radioterápico de la zona.

A los 49 meses se diagnostica mediante tomografía computarizada (TC) una gran masa tumoral de 20 cm que ocupa el músculo cuadrado del lomo iz-

quierdo, produciendo afección ósea en la pala ilíaca, sacro y L5, así como una nueva recidiva en la cara interna de muslo derecho de unos 7 cm que afecta a las partes blandas. La paciente falleció un mes más tarde.

DISCUSIÓN

Siguiendo los criterios de Azzopardi y Salvadori y adaptados posteriormente por la Organización Mundial de la Salud (OMS), los tumores *phyllodes* se clasifican en benignos, *borderlines* y malignos³. Estos criterios incluyen el tipo de márgenes (expansivos o infiltrantes), celularidad estromal (escasa o grave), sobrecrecimiento estromal (ausente, escaso, grave), necrosis tumoral (ausente, presente), atipia celular (ausente, escasa, grave) y el número de mitosis en 10 campos de gran aumento en el área mitóticamente más activa de la muestra.

La mayoría de los tumores *phyllodes* se diagnostica en mujeres entre los 35 y los 55 años, aunque también se han descrito casos en adolescentes y mujeres jóvenes^{4,5}. Los tumores *phyllodes* malignos (TPM) suponen el 20% del total de tumores *phyllodes* mamarios y se espera diseminación metastásica en su evolución en el 25% de los casos¹.

Los cystosarcomas *phyllodes* histológicamente malignos son tumores grandes (6-8 cm de tamaño medio), palpables y ocasionalmente dolorosos. La fijación a la pared torácica o la ulceración de la piel es rara⁶. Algunos autores han sugerido que los TPM están asociados con la presencia de dolor, cambios cutáneos, retracción de pezón o súbito incremento del tamaño tumoral¹, aunque ocasionalmente estos síntomas también se presentan en tumores benignos⁴. En un 20% de los casos se palpan adenopatías axilares, y se evidencia afección histológica de malignidad en menos de un 5% de los casos, y se supone que el incremento de tamaño ganglionar es secundario a la necrosis tumoral⁷.

El mecanismo de diseminación a distancia del TPM es hematógeno. La localización metastásica más frecuente es el pulmón, pero también se han documentado metástasis en tejidos blandos, hueso (esqueleto axial, sacro, mandíbula), cerebro, tracto gastrointestinal, útero, bazo, tiroides, corazón, piel, pleura, páncreas y sistema nervioso central (SNC)². La diseminación a distancia aparece en un tiempo variable tras la presentación inicial, pero generalmente se diagnostica en los primeros meses tras el diagnóstico y la media de tiempo hasta el fallecimiento de pacientes con metástasis es de 30 meses⁸. Se ha estimado que la tasa actua-

rial de fallo a distancia del TPM a 10 años es de un 31%⁹.

A pesar de que en el tumor primario se presentan elementos celulares estromales y epiteliales, únicamente el elemento estromal está presente en las metástasis. La agresividad del tumor puede ser predecida con cierta credibilidad, considerando múltiples hallazgos histopatológicos (celularidad incrementada, bordes infiltrantes, índice mitótico elevado, pleomorfismo, mitosis, etc.).

Parece que el sobrecrecimiento estromal (desproporcionada proliferación de componentes estromales de forma que al menos un campo de 40 aumentos no contenga componentes epiteliales) es el más importante criterio histológico para predecir el comportamiento metastásico del TPM^{2,9}, como de hecho ha ocurrido en el caso que describimos.

En pacientes con un alto grado de sobrecrecimiento estromal, el riesgo de enfermedad metastásica es del 72% a los 5 años¹⁰.

Se ha documentado relación estadística entre el fallecimiento por enfermedad metastásica y el tamaño tumoral y grado histológico, pero no con la edad, retraso diagnóstico, tipo de tratamiento quirúrgico o recidiva local^{4,8,11}. El incremento del índice mitótico, la hiper celularidad estromal, grado tumoral y atipia estromal parecen ser predictores de metástasis a distancia¹¹. Otros autores dan significado pronóstico a la presencia de necrosis tumoral y de elementos estromales diferentes del tejido fibromixioide⁵.

Los bordes tumorales infiltrantes y márgenes quirúrgicos positivos son predictores histológicos de recidiva local (RL), siendo pequeño el riesgo en pacientes con márgenes quirúrgicos negativos¹². En general el fallo local en TPM se estima en un 20-40%¹.

Parece que el tamaño tumoral¹³, la extensión de la cirugía⁶ y el grado tumoral⁷ no influyen en el riesgo de recidiva local.

En el pasado, la mastectomía simple o radical fue el tratamiento de elección para el TPM. Dado que el comportamiento del tumor depende más de la biología tumoral que del tipo de tratamiento local, en la actualidad, una exéresis amplia con márgenes adecuados (más de 1 cm) se considera la terapia de elección, siempre que lo permita la relación tamaño tumoral frente al tamaño mamario, presumiendo un adecuado resultado estético. Si no se prevé un margen adecuado (1-2 cm) o el resultado estético previsible no es satisfactorio, la mastectomía simple es el tratamiento de elección^{1,4}.

Cuando el margen libre es mayor de 1 cm e independientemente del tamaño o del grado tumoral, no hace falta ampliar el acto quirúrgico⁷. En casos de

márgenes menores de 1 cm es posible la reescisión. La linfadenectomía axilar no muestra un impacto en la supervivencia y no tiene un papel significativo en el tratamiento de la enfermedad, pero se podría justificar si se observa clínicamente una afección axilar⁶.

Los pacientes con TPM con sobrecrecimiento estromal, particularmente cuando el tamaño tumoral es mayor a 5 cm de diámetro, podrían ser candidatos a quimioterapia sistémica adyuvante, ya que presentan una alta tasa de fallo a distancia⁹.

Se ha sugerido que pacientes que tienen tumores que contienen áreas de sobrecrecimiento estromal tienen al menos un riesgo del 50% de desarrollar metástasis, en su evolución, entrando en consideración el empleo de ifosfamida adyuvante¹⁰.

Asimismo, la presencia de RL en pacientes de alto riesgo parece que incrementa la posibilidad de metástasis por lo que estos pacientes también podrían ser candidatos a quimioterapia adyuvante¹⁰. La radioterapia adyuvante podría tener un papel en casos de resección incompleta⁹ o infiltración del músculo pectoral⁴, aunque su papel no está claramente definido.

Si tras mastectomía no hay márgenes mayores de 1 cm o hay invasión de la pared torácica, podría considerarse la radioterapia postoperatoria con *boost* en lecho quirúrgico⁷.

Aunque el 20-40% de cystosarcomas *phylloides* malignos tienen receptores estrogénicos positivos y el 100% presenta positividad para receptores de progesterona, el papel de la hormonoterapia no está definido¹⁴. La presencia de receptores hormonales sugiere que en un futuro la adyuvancia hormonal con agentes antiprogestacionales o antiestrógenos podría entrar en consideración.

En contra de lo expuesto, otros autores manifiestan que tanto el uso de radioterapia o de quimioterapia adyuvante no tiene un papel significativo en el tratamiento^{7,13}.

En caso de recidiva local, es adecuada la realización de exéresis de ésta si se deja margen mayor de 1 cm y, si no es posible, se debe de realizar una mastectomía⁶. Tras una segunda recidiva, lo indicado es una mastectomía total con la posibilidad de reconstrucción mamaria en el mismo acto quirúrgico⁷.

Una RL parece predisponer a una posterior recidiva. Esta predisposición se produce tanto en tumores benignos como malignos, y tanto tras exéresis local como tras mastectomía. Parece que segundas y terceras recidivas se producen con independencia del grado histológico del tumor primario y del tipo de cirugía¹¹. A pesar de que la RL local es alta tras la mastectomía parcial y total, puede tratarse con amplia exéresis sin afectar a la supervivencia a largo plazo⁶.

Se han documentado largas supervivencias libres de enfermedad tras cirugía radical de recidiva regional tras mastectomía (lobectomía más exéresis costal)¹³.

Se ha empleado la radioterapia en casos de recidiva en los que el tratamiento quirúrgico no consigue ser radical⁷.

En pacientes con enfermedad metastásica, el uso de regímenes quimioterápicos con ifosfamida sola o en combinación con doxorrubicina se ha mostrado eficaz¹⁰. Se han descrito respuestas objetivas con QMT en metástasis pulmonares, enfermedad de la pared torácica y en enfermedad ósea, pero no en enfermedad abdominal masiva. La mayoría de respuestas han sido incompletas o de corta duración.

En casos seleccionados, el tratamiento quirúrgico agresivo de una metástasis ha tenido un buen resultado a largo plazo (resección del cuerpo de vértebra torácica 12), por lo que se ha considerado que el abordaje quirúrgico agresivo con márgenes curativos en tumores primarios, recurrentes y ocasionalmente en metástasis es la terapia de elección¹³.

Los TPM tras tratamiento conservador recurren localmente en la mama con mucha más frecuencia que los benignos. Tras exéresis simple un 65% y tras exéresis amplia con márgenes un 36% y tras mastectomía un 12%¹⁵.

Con el fin de analizar cuál es el tratamiento adecuado, no se debe de valorar únicamente la tasa de recidivas locales sino fundamentalmente la supervivencia en función del tratamiento quirúrgico realizado. Se ha descrito en la bibliografía una mortalidad del 22% tras exéresis local, del 21% tras mastectomía y del 8% tras exéresis amplia, por lo que, basándonos en estos datos, no hay evidencia de que la terapia conservadora influya negativamente en la supervivencia a largo plazo comparada con la mastectomía¹⁵.

Debemos valorar también las consecuencias adversas de las recidivas locales, como el impacto en la morbilidad psicológica y cosmética (amplia resección local y mastectomía), puesto que la mayoría de las recidivas se produce en los primeros 24 meses tras el tratamiento quirúrgico inicial. Los pacientes con metástasis las desarrollan en los tres primeros años tras el diagnóstico en el 92,6% y tras el diagnóstico de enfermedad metastásica sobreviven entre 2 y 11 meses, con una supervivencia media de 4 meses⁴.

RESUMEN

Describimos las características clínicas de un tumor *phyllodes* maligno en una mujer de 41 años de edad que metastatizó en los tejidos blandos del muslo. Relacionamos estos hallazgos con los criterios histopatológicos asociados con el comportamiento clínico y metastásico de este tumor.

El sobrecrecimiento estromal es el criterio histológico más importante para predecir el comportamiento metastásico del tumor *phyllodes* maligno.

BIBLIOGRAFÍA

1. Zissis Ch, Apostolikas N, Konstantinidou A, Griniatsos J, Vassilopoulos PP. The extent of surgery and prognosis with *phyllodes* tumor of the breast. *Breast Cancer Res Treat* 1998;48:205-10.
2. Rainville E, Hanley KW. Metastatic cystosarcoma *phyllodes*. A case report. *Acta cytol* 1993;37:555-8.
3. WHO. Histological typing of breast tumors. *Tumori* 1982; 68:181-98.
4. 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; 77:910-6.
5. Cohn-Cedermark G, Rutqvist LE, Rosendahl I, Silfverswärd C. Prognostic factors in cystosarcoma *phyllodes*. A clinico-pathologic study of 77 patients. *Cancer* 1991;68: 2017-22.
6. Staren ED, Lynch G, Boyle C, Witt TR, Bines SD. Malignant cystosarcoma *phyllodes*. *Am Surg* 1994;60:583-5.
7. Mangi AA, Smith BL, Gadd MA, Tanabe KK, Ott MJ, Souba WW. Surgical management of *phyllodes* tumors. *Arch Surg* 1999;134:487-93.
8. Hawwkins RE, Schofield JB, Wiltshaw E, Fisher C, McKinna JA. Ifosfamide is an active drug for chemotherapy of metastatic cystosarcoma *phyllodes*. *Cancer* 1992;69:2271-5.
9. Chaney AW, Pollack A, Mcneese MD, Zagars GK, Pisters PW, Pollock RE, et al. Primary treatment of cystosarcoma *phyllodes* of the breast. *Cancer* 2000;89:1502-11.
10. Hawkins RE, Schofield JB, Fisher C, Wiltshaw E, McKinna JA. The clinical and histologic criteria that predict metastases from cystosarcoma *phyllodes*. *Cancer* 1992;69:141-7.
11. De Roos WK, Kaye P, Dent DM. Factors leading to local recurrence or death after surgical resection of *phyllodes* tumours of the breast. *Br J Sur* 1999;86:396-9.
12. McGregor GI, Knowling MA, Este FA. Sarcoma and cystosarcoma *phyllodes* tumors of the breast. A retrospective review of 58 cases. *Am J Surg* 1994;167:477-80.
13. Geisler DP, Boyle MJ, Malnar KF, McGee JM, Nolen MC, Fortner SM, et al. *Phyllodes* tumors of the breast: a review of 32 cases. *Am Surg* 2000;66:360-6.
14. Brentani MM, Nagai MA, Oshima CT, Pacheco MM, Goes JC, Lemos LB. Steroid receptors in cystosarcoma *phyllodes*. *Cancer Detect Prev* 1982;5:211-9.
15. Barth RJ. Histologic features predict local recurrence after breast conserving therapy of *phyllodes* tumors. *Breast Cancer Res Treat* 1999;57:291-5.