

## CASO CLÍNICO

# Tumor filodes maligno: a propósito de un caso y revisión de la literatura

C. de Valle Corredor<sup>a</sup>, L. Fernández Muñoz<sup>a</sup>, E. Martínez Gómez<sup>a,\*</sup>, R. Cajal Lostao<sup>a</sup>, P. Ramos Guillén<sup>b</sup>, V. García Pineda<sup>a</sup>, M.D. Rodríguez Garnica<sup>a</sup>, P. Fuentes Castro<sup>a</sup> y A. Zapico Goñi<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Facultad de Medicina, Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares, Madrid, España

<sup>b</sup> Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Facultad de Medicina, Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares, Madrid, España

Recibido el 24 de septiembre de 2012; aceptado el 4 de marzo de 2013

### PALABRAS CLAVE

Tumor filodes maligno;  
Tumor de mama;  
Sarcoma de mama

**Resumen** El tumor filodes de la mama es una neoplasia poco frecuente, representando menos del 1% de todos los tumores de mama. Su diagnóstico definitivo es anatomopatológico, siendo característicamente de estirpe fibroepitelial. Tiene una alta tendencia a la recidiva local (20%) y, aunque poco frecuente, se ha descrito su capacidad metastatizante en otros órganos. El tratamiento es quirúrgico con la extirpación amplia y con márgenes libres. Presentamos el caso de una paciente que desarrolló este tumor y que progresó la enfermedad con afectación pulmonar.

© 2012 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### KEYWORDS

Malignant phyllodes tumour;  
Breast tumour;  
Breast sarcoma

**Malignant phyllodes tumor: Apropos of a case and a review of the literature**

**Abstract** Phyllodes tumor of the breast is a rare neoplasm, representing less than 1% of all breast tumors. The definitive diagnosis of these fibroepithelial tumors is histologic. Local recurrence occurs in 20% of cases. Although uncommon, these tumors can metastasize to other organs. Treatment is surgical with wide excision and disease-free margins. We present the case of a patient with phyllodes tumor who developed lung involvement.

© 2012 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Presentación del caso

Presentamos el caso de una paciente con una neoplasia de mama filiada como sarcoma filodes. Se trata de una paciente de 57 años, sin antecedentes de interés salvo fumadora de 20 c/d desde los 23 años. Como antecedentes ginecológicos y

\* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: [dr.devalle@gmail.com](mailto:dr.devalle@gmail.com)

(C. de Valle Corredor), [emartinezgo@segovia.es](mailto:emartinezgo@segovia.es) (E. Martínez Gómez).

obstétricos tuvo la menarquia a los 11 años y la menopausia a los 52 años. Tuvo un hijo por cesárea y realizó lactancia mixta. Dicha paciente consultó en nuestro servicio en febrero de 2011 por una tumoración dolorosa que notaba en su mama izquierda desde hacía un año.

A la exploración física se objetiva una lesión pétreas, eritematosas, caliente, de aproximadamente  $26 \times 16$  cm y adenopatías axilares ipsilaterales. Se solicita mamografía bilateral (clasificada como Birads 5), donde se objetivó una masa que ocupa prácticamente la totalidad de la mama izquierda compatible con un carcinoma de mama y la presencia de adenopatías axilares izquierdas patológicas.

Se le solicitan marcadores tumorales CEA 5.2 CA 15.3 40.2. Se realizó estudio de extensión, con pruebas de imagen; en la TAC toracoabdominal se visualiza una gran masa con áreas extensas de necrosis y engrosamiento cutáneo en la mama izquierda, en relación con «carcinoma inflamatorio» ya conocido. Un nódulo pulmonar en el lóbulo superior derecho compatible con afectación secundaria. También en el hígado se visualiza un área hipervascular en los segmentos anteriores del lóbulo hepático derecho, que no descarta afectación secundaria. Por esto último se realiza RMN con contraste de hígado que se informa como quiste simple de hígado. La gammagrafía ósea objetiva un aumento de captación en la columna dorsal media, aproximadamente D8, de posible origen degenerativo, aunque recomiendan una radiografía de columna dorsal. Esta informará discartosis D6-D7 y D7-D8.

Se realizan biopsias de piel y una BAG de la mama izquierda, sin diagnóstico de malignidad, por lo que la paciente se valora en el comité de tumores de nuestro centro, decidiendo intervenirla quirúrgicamente. En marzo de 2011 se opera a la paciente realizando mastectomía izquierda de limpieza con linfadenectomía axilar ipsilateral y reconstrucción con colgajo (figs. 1 y 2).

La anatomía patológica informa de pieza quirúrgica con tumor filodes maligno (sarcoma filodes) (fig. 3) que ocupa prácticamente toda la mama y mide 22 cm, sin afectación de fascia ni músculo pectoral. Se obtuvieron 11 ganglios axilares los cuales eran negativos.

El 4 de mayo de 2011 se hace PET-TAC para completar el estudio de extensión, y se evidenciaron captaciones patológicas compatibles con metástasis pulmonares bilaterales.



Figura 1 Mama con tumoración, aspecto prequirúrgico.

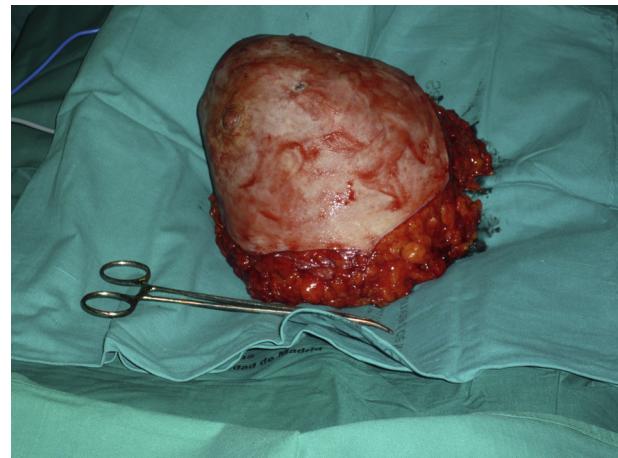


Figura 2 Pieza quirúrgica.

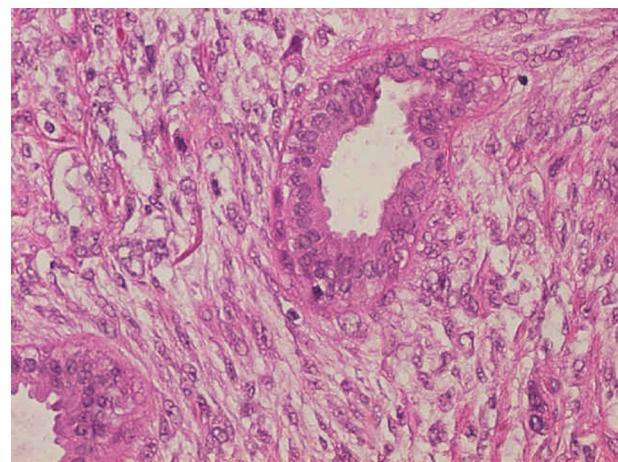


Figura 3 Corte histológico. Filodes maligno. Tinción hematoxilina eosina,  $\times 40$ .

Se inició quimioterapia administrando 3 ciclos de adriamicina, y tras nueva TAC (18 de mayo de 2011) de control, en la que se objetivó la progresión pulmonar, se administró trabectedina. Se repiten 3 ciclos y en otra TAC (octubre de 2011) se evidencia la persistencia de la progresión de las metástasis pulmonares. Se inicia una tercera línea de tratamiento con ifosfamida, y en un nuevo control a los 3 meses (enero de 2012) se evidencia una masa epicárdica de  $60 \times 40$  mm en relación con un nuevo implante. Actualmente se encuentra en tratamiento con docetaxel. En marzo de 2012 se realiza un nuevo control con aumento de los nódulos pulmonares y aparición de derrame izquierdo.

## Discusión

El tumor filodes es un tumor raro que representa el 0,3 al 0,9% de todos los tumores de mama y su incidencia máxima acontece entre los 35 a 55 años<sup>1</sup>. Este tumor corresponde al 2,5% de todos los tumores fibroepiteliales<sup>2</sup>. Un 20% de las pacientes tiene menos de 30 años<sup>3</sup>. Este tumor fue descrito por Müller en 1838<sup>4</sup>. En Estados Unidos se diagnostican 500 casos anuales<sup>5</sup>, con una incidencia aproximada de 2,1 casos por millón de mujeres<sup>6</sup>.

Son tumores con un tamaño medio de 4-8 cm dependiendo de las series<sup>3</sup>, muy similares a los fibroadenomas en la exploración clínica. Suele corresponder a un nódulo unilateral bien delimitado, rodadero, de consistencia firme, no adherido a planos profundos. En los tumores de gran tamaño pueden coexistir adenopatías axilares en relación con la inflamación y respuesta inmunológica de la necrosis tumoral<sup>7</sup>. También tiene parecido con los fibroadenomas en las pruebas de imagen, como en la mamografía y en la ecografía<sup>3,8</sup>. En esta última la presencia de áreas quísticas en lesiones lobuladas, con ecos hiperecogénicos e irregulares en su interior nos puede hacer sospechar este diagnóstico, pero no existen criterios por imagen para hacernos sospechar su benignidad o malignidad<sup>8</sup>. Otras pruebas de imagen como la RMN o TAC muestran su utilidad sobre todo para valorar la extensión real de la tumoración en aquellas lesiones gigantes y para evaluar la posible infiltración de la pared costal<sup>7</sup>.

Los tumores filodes abarcan un amplio rango de subtipos histológicos y se clasifican según la OMS en benignos (< 5 mitosis/campo), *borderline* (5 a 9 mitosis/campo) y malignos (10 o más mitosis/campo), siendo su frecuencia del 60, 20 y 20% respectivamente<sup>2,9</sup>. Otras características histológicas también definirán dicha clasificación: mayor celularidad estromal, pleomorfismo nuclear, crecimiento del estroma<sup>1</sup>. Existen marcadores moleculares de proliferación como el Ki-67, la expresión de MIB1, factores angiogénicos VEGF, c-kit, Cd 10 CALA y EGFR. A mayor expresión de estos factores tendrá por lo general un comportamiento más agresivo y una mayor tendencia a la malignidad<sup>10</sup>.

La PAAF de la lesión es poco concluyente, como sucedió en nuestro caso. En muy pocos casos va a ser diagnóstica (9%). La BAG tiene un rendimiento del 44%, lo que en casos como el nuestro dificulta el diagnóstico, requiriendo el análisis de toda la pieza quirúrgica. Más aún, en una pieza quirúrgica pueden coexistir áreas de benignidad, *borderline* y malignidad<sup>3</sup>.

La supervivencia acumulada a los 10 años en este tipo de tumores es del 87%, mientras que en el resto de cánceres de mama la tasa de supervivencia es del 57%<sup>2</sup>. En los filodes malignos sin metástasis se han reportado supervivencias a los 10 años del 89%<sup>2</sup>.

Estos tumores tienen una tasa de recidivas del 20%<sup>9</sup>, en los benignos un 13%, en los *borderline* un 24% y un 20-40% para los malignos<sup>5,8</sup>. Las tasas de supervivencia libre de enfermedad a los 5 años para los *borderline* es del 74% y para los malignos del 66%<sup>4</sup>. Estas recidivas suelen ocurrir antes de los 2 años de seguimiento<sup>5,8</sup>.

El pronóstico es malo con enfermedad diseminada, siendo esta del 11% a los 2,2 años del diagnóstico de las metástasis. La tasa de metástasis es del 9-34% en los sarcomas filodes y en los *borderlines* del 2-4%<sup>5</sup>. Aunque nuestra paciente, hasta el momento de envío de este artículo permanece viva, la enfermedad ha ido progresando pese al tratamiento quirúrgico inicial y quimioterápico posterior.

En una revisión<sup>2</sup> de 15 casos con metástasis, el tiempo medio de diagnóstico de la metástasis desde la cirugía era de 17,3 (2 a 48) meses. En 14 de estos casos la vía de diseminación era hematogena, siendo los órganos más frecuentemente afectados el pulmón, el hueso y el hígado<sup>2</sup>. La vía de metástasis es en un 90% hematogena y por vía linfática en un 10%<sup>8</sup>.

El comportamiento natural de este tumor es tener un crecimiento invasivo a nivel local (expansivo), lo que crea una alta tasa de recurrencias. Por esto antes se realizaban tratamientos más agresivos con la mastectomía como estándar. Actualmente se tiende a una actitud más conservadora, sobre todo en tumores de menos de 3 cm, con la extirpación de la lesión con bordes quirúrgicos de seguridad para evitar la recidiva local<sup>2</sup>. Los márgenes de resección deben tener al menos 1 cm de tejido sano<sup>4,8,9</sup>, siendo este el único factor predictivo quirúrgico de recidiva<sup>3</sup>.

No se recomienda la disección de nódulos linfáticos axilares, salvo que haya una afectación patológica de los mismos<sup>4</sup> como era el caso de nuestra paciente.

Respecto al tratamiento de la enfermedad sistémica el papel de la quimioterapia y radioterapia adyuvante respecto a la supervivencia es escaso por la agresividad del tumor<sup>1,5,6,8</sup>. Para evitar las recidivas locales se ha propuesto el uso de radioterapia adyuvante.

En un estudio prospectivo<sup>5</sup> concluyen que la radioterapia adyuvante es eficaz para el control local de la enfermedad en la cirugía conservadora de mama en los casos de tumores filodes malignos y *borderline*, y disminuye la morbilidad asociada en hasta un 20-25% de una cirugía adicional en estas pacientes. También recomiendan la radioterapia en casos de mastectomía con tumores grandes que hayan quedado bordes próximos afectos, puesto que tienen una tasa de recidiva del 10%<sup>5</sup>.

Hay actualmente en marcha un estudio prospectivo multicéntrico sobre el papel de la radioterapia adyuvante con los resultados pendientes de publicar: <http://www.cancer.gov/clinicaltrials/search/view?cdrid=66410&version=HealthProfessional>

En cuanto al tratamiento sistémico, clásicamente se han usado regímenes basados en antraciclinas como la doxorubicina u otros con ifosfamida/ciclofosfamida con resultados muy variables<sup>4,8</sup>. Parece que la nueva línea de quimioterapia con ifosfamida es la más eficaz.

Debido a que en un 46% de los tumores malignos está presente la expresión del gen c-kit y en un 30% el VEGF, se han utilizado estas dianas en nuevas terapias biológicas. En el caso de nuestra paciente se realizó un diagnóstico muy tardío tras un año de clínica porque no consultó hasta que tenía una enfermedad muy localmente avanzada.

Dada la discordancia clínica con el diagnóstico anatopatológico de la biopsia de benignidad, se decidió realizar una mastectomía con vaciamiento axilar ipsilateral. Las adenopatías eran inflamatorias, sin signos de enfermedad, y posteriormente se identificaron en la PET-TAC las metástasis pulmonares. En nuestro estudio se confirma que la diseminación fue hematogena, habiendo constancia de la misma al mes y medio de la intervención quirúrgica. Posteriormente, pese a que se han administrado diferentes líneas de quimioterapia, la enfermedad ha seguido progresando.

Concluimos que el tumor filodes es una enfermedad muy poco frecuente, con un diagnóstico clínico difícil, cuyo manejo inicial debe ser quirúrgico, y en aquellas situaciones en las que aparecen metástasis el tratamiento adyuvante aporta escaso beneficio, a pesar de las múltiples líneas de tratamiento.

## Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Park IH, Kwon Y, Kim EA, Lee KS, Ro J. Major response to sunitinib (Sutene) in metastatic malignant filodes tumor of breast. *Invest New Drugs.* 2009;27:387-8.
2. Suzuki-Uematsu S, Shiraishi K, Ito T, Adachi N, Inage Y, Taeda Y, et al. Malignant filodes tumor composed almost exclusively of a fibrosarcomatous component: a case report and review of malignant filodes tumors with metastases. *Breast Cancer.* 2010;17:218-24.
3. Guillot E, Couturaud B, Reyal F, Curnier A, Ravinet J, Laé M, et al., 2011 Breast Cancer Study Group of the Institut Curie. Management of filodes breast tumors. *Breast J.* 2011;17:129-37.
4. Schwentner L, Kurzeder C, Kreienberg R, Wöckel A. Focus on haemogenous dissemination of the malignant cystosarcoma filodes: Institutional experience. *Arch Gynecol Obstet.* 2011;283:591-6.
5. Barth Jr RJ, Wells WA, Mitchell SE, Cole BF. A prospective, multi-institutional study of adjuvant radiotherapy after resection of malignant filodes tumors. *Ann Surg Oncol.* 2009;16:2288-94.
6. Macdonald OK, Lee CM, Tward JD, Chappel CD, Gaffney DK. Malignant filodes 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. Heron S, Guzman M, Martinez-Parrondo N, Martinez-Gomez E, Aranzaz F, Ramos P, et al. Tumor filodes de la mama. A propósito de dos casos. *Clin Invest Gin Obst.* 2011;40:29-32.
8. Kraemer B, Hoffmann J, Roehm C, Gall C, Wallwiener D, Krainick-Strobel U. Cystosarcoma filodes of the breast: A rare diagnosis: Case studies and review of literature. *Arch Gynecol Obstet.* 2007;276:649-53.
9. De Roos WK, Kaye P, Dent DM. Factors leading to local recurrence or death after surgical resection of filodes tumours of the breast. *Br J Surg.* 1999;86:396-9.
10. Tse GM, Niu Y, Shi HJ. Filodes tumor of the breast: An update. *Breast Cancer.* 2010;17:29-34.