

TUMOR FILODES ASOCIADO A CARCINOMA. REPORTE DE DOS CASOS Y REVISIÓN DE LA BIBLIOGRAFÍA

RONALD CASTILLO GUZMÁN, VILMA MUÑOZ, FELIPE SALDIVIA, JOSÉ PRINCE, EDY V MORA, ALDO REIGOSA, CARLOS GADEA

SERVICIO DE PATOLOGÍA MAMARIA. INSTITUTO DE ONCOLOGÍA "DR. MIGUEL PÉREZ CARREÑO". VALENCIA, VENEZUELA

RESUMEN

La literatura ha reportado muy pocos casos de tumor filodes asociados a componente epitelial maligno, ductal *in situ* o lobulillar *in situ*. El carcinoma puede estar por dentro del tumor o alrededor del tejido neoplásico fibroepitelial. El componente epitelial de un tumor filodes, raramente puede transformarse en carcinoma. Los tipos de carcinoma publicados incluyen carcinoma *in situ*, y formas invasivas ductal, lobulillar, tubular y carcinoma escamoso. Es importante mencionar que este componente epitelial junto a los tumores filodes es usualmente menos agresivo que su forma única. **CASO CLÍNICO 1:** Tumor filodes asociado a carcinoma ductal *in situ*. **CASO CLÍNICO 2:** Tumor filodes asociado a carcinoma ductal infiltrante. La asociación del tumor filodes y carcinoma es muy rara. El 81 % de los casos están representados por carcinoma lobulillar *in situ*, usualmente con localización en el interior del tumor o en su adyacencia. En la literatura se han reportado un total de 33 casos. Otros subtipos de cáncer que han estado asociados al tumor filodes, son el carcinoma escamoso y el tubular. El pronóstico del carcinoma originado en un tumor filodes, es bueno por lo general. **CONCLUSIÓN:** El tumor filodes asociado a carcinoma ductal *in situ* o infiltrante es una entidad muy poco frecuente, por lo que la presentación, estudio y seguimiento de estos pacientes es imprescindible. Estos dos casos son los primeros reportados en nuestro país.

PALABRAS CLAVE: Mama, filodes, carcinoma, lobulillar, ductal.

SUMMARY

The literature has reported a few cases of the phyllodes tumor associated with malignant epithelial component, the ductal *in situ* or the lobulillar *in situ*. The carcinoma can be tucked around the tumor or the neoplastic tissue fibroepithelial. The epithelial component of phyllodes tumor, can rarely transform into carcinoma. The published rates include carcinoma *in situ* and invasive ductal forms, lobular, tubular and the squamous carcinoma. It is noteworthy that this epithelial component with the phyllodes tumors is usually less aggressive than its unique shape. **CLINICAL CASE 1:** The phyllodes tumor is associated with the ductal carcinoma *in situ*. **CLINICAL CASE 2:** The phyllodes tumor is associated with the invasive ductal carcinoma. The association of cancer and phyllodes tumor is very rare. The 81 % of the cases are represented by the lobulillar *in situ* carcinoma usually located inside the tumor or its adjacency. In the literature review we have reported a total of 33 cases. Other subtypes of cancer that have been associated with the phyllodes tumor are the squamous cell carcinoma and the tubular. The prognosis of carcinoma arising in phyllodes tumor, is usually good. **CONCLUSION:** The phyllodes tumor associated with the ductal carcinoma *in situ* or invasive is a rare entity, so the presentation, study and monitoring of these patients is essential. These two cases are the first reported in our country.

KEY WORDS: Breast, phyllodes, carcinoma, lobular, ductal.

Recibido: 18/02/2016 Revisado:12/03/2016

Aceptado para publicación:30/04/2016

Correspondencia: Dra. Vilma Muñoz. Hospital Miguel Pérez Carreño. Antigua Colonia Psiquiátrica de Bárbula,

Pabellón 15, Valencia, Estado Carabobo. Tel:+58-414-4147056. E-mail:vsmsusana@gmail.com

INTRODUCCIÓN

Los tumores filodes son neoplasias bifásicas, compuestas por elementos del estroma y epitelio. Estos conforman el 1 % de los tumores de mama, y 2 %-3 % de los tumores fibroepiteliales. El acompañamiento de estos tumores con neoplasias epiteliales malignas es muy raro ^(1,2). La primera denominación de este tumor fue dada por Johannes Muller en 1838 como cistosarcoma filodes, sin embargo, este término actualmente es inapropiado. Estos tumores ocurren en una edad mayor a los fibroadenomas, y menor al cáncer infiltrante de mama. La edad media es de 40-45 años. Los tumores filodes tienen un amplio rango de comportamiento biológico, desde su forma benigna, hasta variantes que pueden llegar a metastizar. Desde 1982 la OMS decide nombrar este tipo de tumor como tumor filodes, concepto que es ampliamente aceptado actualmente ^(3,4).

Tradicionalmente el tumor filodes se clasifica según los hallazgos histológicos en benigno, *borderline* y maligno, entre los parámetros que se toman en cuenta esta la actividad mitótica, la atipia celular estromal, sobrecrecimiento estromal y el borde del tumor ⁽⁵⁾.

El tumor filodes tiene un comportamiento biológico bastante amplio, en su forma menos agresiva, el comportamiento es bastante similar al de un fibroadenoma y en su forma más agresiva puede llegar a metastizar e inclusive puede desdiferenciarse histológicamente en una lesión sarcomatosa. Usualmente en el componente epitelial de estos tumores podemos encontrar hiperplasia, hiperplasia atípica o metaplasia ⁽⁶⁻⁸⁾. Los elementos del estroma son clave para diferenciar un fibroadenoma de los diferentes tipos de filodes (benigno, *borderline* o maligno). Desafortunadamente la clasificación histológica, no predice en la mayoría de los

casos, el comportamiento clínico. Sin embargo, el sobrecrecimiento estromal está asociado a recurrencia local y metástasis a distancia ⁽⁹⁾.

Se ha estudiado la expresión de marcadores biológicos, incluyendo p53, receptores hormonales, marcadores de proliferación, marcadores asociados con angiogénesis, c-kit, CD10 y receptor del factor del crecimiento epidérmico. Han sido explorados y se ha demostrado su presencia en los distintos grados del tumor, sin embargo, el valor en predecir el comportamiento y su respuesta a terapias dirigidas, como hormonales ha sido incierto ⁽¹⁰⁾.

El diagnóstico previo a la biopsia excisional o lumpectomía es poco común, porque es indistinguible de un fibroadenoma por mamografía, ecografía mamaria y resonancia magnética y es difícil diferenciarlo por punción con aguja fina y biopsia con aguja gruesa ⁽¹¹⁾.

El tratamiento del tumor filodes es la resección amplia con un margen libre de 1 cm. La mastectomía parcial es el abordaje preferido, la mastectomía total se recomienda cuando no se puede dar el margen libre con cirugía conservadora y el vaciamiento axilar no es recomendado de rutina, porque el tumor filodes raramente da metástasis a los ganglios linfáticos de la axila. Solo en casos en donde se palpen adenopatías axilares, el vaciamiento axilar está indicado ⁽¹²⁾.

El tratamiento adyuvante con radioterapia y quimioterapia no está claramente definido, y debe ser estudiado cuidadosamente para clasificar a nuestros pacientes e individualizar su tratamiento.

La literatura ha reportado muy pocos casos de tumor filodes asociado a componente epitelial maligno, ductal *in situ* o lobulillar *in situ*. El carcinoma puede estar por dentro del tumor o alrededor del tejido neoplásico fibroepitelial.

El tratamiento de estos tumores depende de las características del componente epitelial y fibroepitelial. La resección del tumor con

adecuado margen puede ser suficiente. Cuando el tumor filodes, es de gran tamaño, una mastectomía simple puede ser suficiente ⁽¹³⁾.

El componente epitelial de un tumor filodes, raramente puede transformarse en carcinoma. Los tipos de carcinoma publicados incluyen carcinoma *in situ*, y formas invasivas ductal, lobulillar, tubular y carcinoma escamoso. Es importante mencionar que este componente epitelial junto a los tumores filodes es usualmente menos agresivo que su forma única ⁽¹⁴⁾.

CASO CLÍNICO 1

Se trata de paciente femenino de 44 años de edad quien refiere inicio de enfermedad actual seis meses previos a su ingreso, presentando nódulo en mama derecha, acude a facultativo, realizan punción aspirado con aguja fina que reporta fibroadenoma, por lo que realizan biopsia excisional, con biopsia intraoperatoria que reporta tumor filodes y difieren si es de componente maligno, posteriormente es referida a nuestro centro. Menarquía 11 años. Nuligesta. Sin antecedentes familiares de cáncer de mama. Al examen físico de ingreso mamas asimétricas, cicatriz periareolar derecha sin evidencia de lesiones, no se palpan nódulos en mamas, axilas negativas, fosa supraclavicular sin adenopatías (Figura 1).

La biopsia definitiva reportó tumor filodes de 9 cm x 6 cm x 5 cm asociado a carcinoma intraductal de alto grado vs., carcinoma sarcomatoide (Figura 2 y 3).

La inmunohistoquímica reporta: carcinoma ductal *in situ*, multifocal, asociado a mastopatía fibroquística con áreas de filodes. Sin áreas de carcinoma infiltrante en el material remitido. Se realiza ecografía mamaria y en mama izquierda, unión de cuadrantes externos, 1 cm por fuera de la areola, imagen sólida, de bordes lisos, bien delimitada hipoecoica de 0,8 cm x 0,5 cm. Se realiza punción con aguja fina de la lesión en mama izquierda, células ductales sin atipias.



Figura 1. Paciente femenina con mamas asimétricas, sin nódulos palpables en mamas.

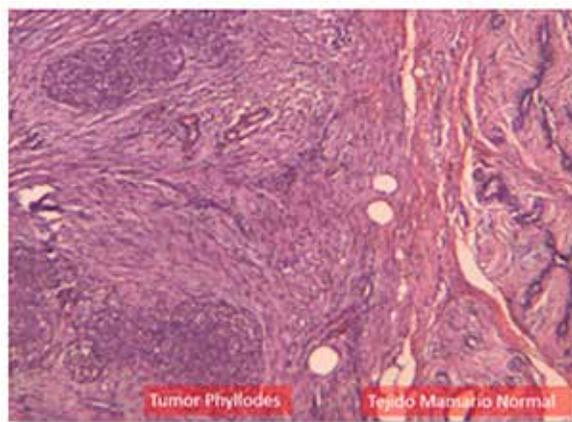


Figura 2. Histología del tumor filodes, mostrando componente epitelial normal.

Se solicitó tomografía de tórax y se observa pequeño granuloma calcificado de apariencia residual en el segmento anterior del lóbulo superior derecho. Se realizó una mastectomía total preservadora de piel en mama derecha, y adenomastectomía reductora de riesgo en la mama izquierda, con reconstrucción inmediata



Figura 3. Histología del tumor filodes y se muestra el componente epitelial maligno.

con colgajo del músculo dorsal ancho en región mamaria derecha y se coloca de prótesis mamaria bilateral (Figura 4).

La biopsia definitiva reporta hiperplasia ductal en ambas mamas, sin evidencia de malignidad.

CASO CLÍNICO 2

Se trata de paciente femenina de 48 años de edad, quien refiere masa palpable en mama derecha desde hace 4 años, que aumenta de tamaño progresivamente, por lo que acude a facultativo, y es evaluada. Al examen físico presenta gran masa que ocupa la totalidad de la mama derecha, dura, con áreas renitentes hacia cuadrantes externos midiendo en su totalidad 18 cm x 14 cm. En mama izquierda no se palpan nódulos. Se realiza mamografía y se observa en mama derecha aumento difuso de la densidad con imágenes macronodulares de bordes definidos que ocupa el cuadrante superior externo y región centro mamario (Figura 5).

Se realiza ecografía mamaria y se observan tres imágenes redondeadas de bordes lisos en unión de cuadrantes externos de mama derecha, de 10 cm x 9 cm la de mayor tamaño. Se realiza

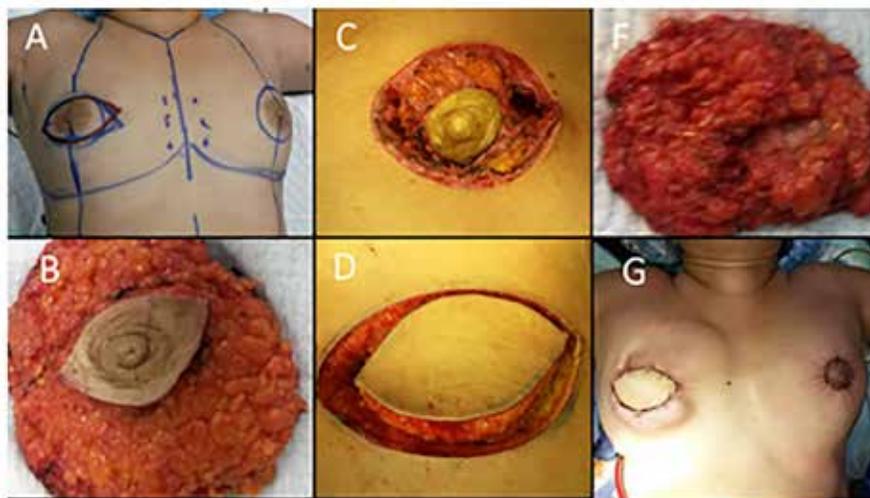


Figura 4. A. Planificación de abordajes. B. Mastectomía derecha preservadora de piel. C. Mastectomía izquierda reductora de riesgo. D. Colgajo del músculo dorsal derecho. E. Glándula mamaria izquierda. F. Glándula mamaria izquierda. G. Posoperatorio inmediato.

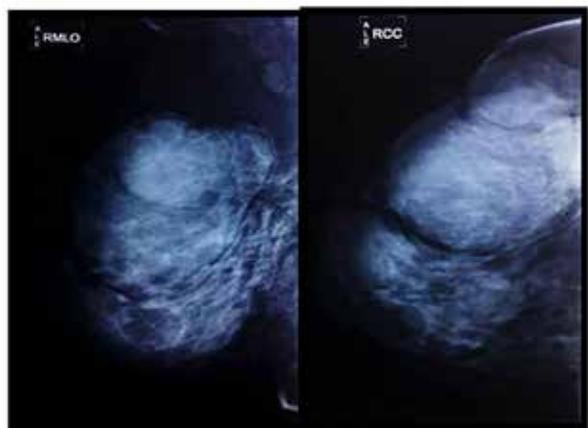


Figura 5. Mamografía. A. Proyección oblicua. B. Proyección cráneo caudal.



Figura 6. Paciente femenino del caso clínico número 2.

biopsia con aguja gruesa y reporta: tumor filodes benigno. Se planifica mastectomía simple de mama derecha, y la biopsia definitiva reporta foco de adenocarcinoma lobulillar infiltrante en tumor filodes. Tamaño tumoral 11,5 cm x 9 cm x 8,5 cm, con margen libre de neoplasia, profundo 0,3 cm. En vista de los resultados se realiza vaciamiento axilar derecho, de los niveles I-II, obteniendo 12 ganglios, sin presencia de enfermedad. Un mes después de esta cirugía es evaluada en nuestro centro. Al examen físico de ingreso, se observa ausencia de mama derecha, por antecedente quirúrgico, sin evidencia de enfermedad local y regional, axila sin adenopatías, mama izquierda sin alteraciones, fosa supraclavicular sin adenopatías (Figura 6).

Se solicita inmunohistoquímica que reporta receptor de estrógeno 60 %, receptor de progesterona 4 %, Ki67 28,75 %, Her2neu negativo. Se realizó revisión de la biopsia anterior (mastectomía), y se observa foco de adenocarcinoma ductal infiltrante dentro de tumor filodes, que no rebasa su cápsula (Figura 7).

Se realiza el diagnóstico de tumor filodes con adenocarcinoma ductal infiltrante poco

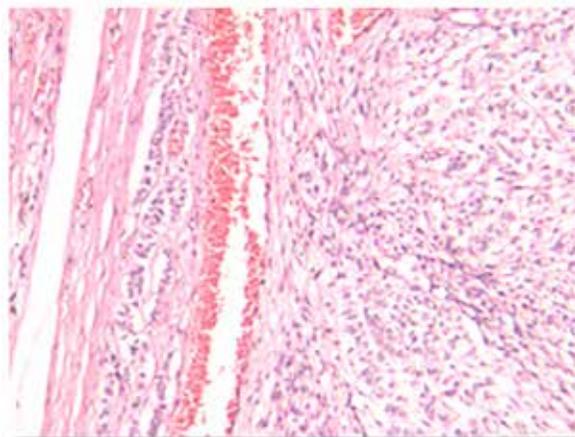


Figura 7. Foco de adenocarcinoma ductal infiltrante dentro de tumor filodes, que no rebasa su cápsula.

diferenciado, recibe tratamiento adyuvante con radioterapia externa a pared costal, 5 000 cGy con energía de fotones, y es valorada por el servicio de medicina oncológica y se indica tratamiento con acetato de goserelin y tamoxifeno por 5 años.

DISCUSIÓN

La metástasis del tumor filodes usualmente es por vía hematogena, y está presente en 13 % de los casos en tumores filodes malignos; por tanto, la disección axilar no es recomendada. La recurrencia local es común incluso en los casos benignos, y está presente en el 8 % de los casos, sin embargo, es importante mencionar que la recurrencia local es más frecuente en las formas *borderline* y maligno ⁽¹⁵⁾.

La asociación del tumor filodes y carcinoma es muy rara. El 81 % de los casos están representados por carcinoma lobulillar *in situ*, usualmente con localización en el interior del tumor o en su adyacencia. En la literatura se han reportado un total de 33 casos. Otros subtipos de cáncer que han estado asociados al tumor filodes, son el carcinoma escamoso y el tubular. El pronóstico del carcinoma originado en un tumor filodes, es bueno por lo general ⁽¹⁶⁾.

En casos sincrónicos e independientes, donde se encuentre el tumor filodes en una mama y el carcinoma en otra mama, se recomienda tratar el filodes según las características y estadio del carcinoma. Sin embargo, en el caso de que el carcinoma se encuentre en el interior del tumor filodes, en vista del buen pronóstico que tiene por lo general la lesión epitelial, el tratamiento orientado al tumor filodes es suficiente ⁽¹⁷⁾.

En el caso clínico número 1 la disección axilar derecha fue un tema controversial, en vista del gran volumen tumoral y la presencia del componente *in situ*. En nuestro caso no la realizamos por no palpar adenopatías axilares, sin embargo, se presentó la discusión del beneficio de una disección axilar o ganglio centinela.

En el caso clínico número 2, es importante mencionar que a pesar del componente epitelial infiltrante y el gran tamaño del tumor, el vaciamiento axilar de 12 ganglios, fue negativo para malignidad, lo que refuerza la teoría de la literatura revisada del buen pronóstico que

pueden tener los carcinomas asociados a tumor filodes.

Los pocos casos publicados hablan de tratar este tipo de lesiones como un tumor filodes, por lo que no recomiendan disección axilar al menos de que haya adenopatías palpables, pero es importante mencionar que los pocos casos publicados son insuficientes para plantear un protocolo.

En relación al tratamiento del tumor filodes, la cirugía generalmente es suficiente. Algunos autores han propuesto el tratamiento adyuvante con radioterapia y quimioterapia en algunos casos, la indicación y beneficios de estas no está bien clara.

La extirpación quirúrgica con un margen de 10 mm es suficiente, la mastectomía se recomienda en el caso de que no se pueda realizar una cirugía conservadora ⁽¹⁷⁾.

La extirpación del tumor en fragmentos no se recomienda, es frecuentemente realizada por su similitud con el fibroadenoma y la dificultad del diagnóstico histológico preoperatorio.

El tumor filodes asociado a carcinoma ductal *in situ* o infiltrante es una entidad muy poco frecuente, por lo que la presentación, estudio y seguimiento de estos pacientes es imprescindible. Estos dos casos son los primeros reportados en nuestro país.

REFERENCIAS

1. Sheen-Chen S, Hsu W, Eng H, Huang, Ko S. Intratumoral hemorrhage of mammary phyllodes tumor after menstrual induction: A puzzling presentation. *Tumori*. 2007;93(6):631-633.
2. Ribeiro-Silva A, Zambelli Ramalho L, Zucoto S. Phyllodes tumor with osteosarcomatous differentiation. A comparative immunohistochemical study between epithelial and mesenchymal cells. *Tumori*. 2006;92(4):340-346.
3. Chaney A, Pollack A, Mcneese M, Zagars G, Pisters P, Pollock R, et al. Primary treatment of cystosarcoma

- phyllodes of the breast. *Cancer*. 2000;89(7):1502-1511.
4. Tavassoli F, Devilee P, editores. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. World Health Organization Classification of Tumours. Lyons: IARC Press; 2003.
 5. Khosravi-Shahi P. Management of non metastatic phyllodes tumors of the breast: Review of the literature. *Surg Oncol*. 2011;20(4):e143-148.
 6. Isimbaldi G, Sironi M, Declich P, Galli, Assi A. A case of malignant phyllodes tumor with muscular and fatty differentiations. *Tumori*. 1992;78(5):351-352.
 7. Nomura M, Inoue Y, Fujita S, Sakao J, Hirota M, Souda S, et al. A case of noninvasive ductal carcinoma arising in malignant phyllodes tumor. *Breast Cancer*. 2006;13(1):89-94.
 8. Parfitt J, Armstrong C, O'malley F, Ross J, Tuck AB. In situ and invasive carcinoma within a phyllodes tumor associated with lymph node metastases. *World J Surg Oncol*. 2004;2:46.
 9. Kodama T, Kameyana K, Mukai M, Sugiura H, Ikada T, Okada Y. Invasive lobular carcinoma arising in phyllodes tumor of the breast. *Virchows Arch*. 2003;442(6):614-616.
 10. Fou A, Schnabel F, Hamele-Bena D, Wei X, Cheng B, El Tamer M, et al. Longterm outcomes of malignant phyllodes tumors patients: An institutional experience. *Am J Surg*. 2006;192(4):492-495.
 11. Gradishar W, Anderson B, Balassanian R, Blair S, Burstein H, Cyr A, et al. Breast cancer Version 2. 2015. *J Natl Compr Canc Netw*. 2015;13(4):448-475.
 12. Salvadori B, Cusumano F, Del Bo R, Delledonne V, Grassi M, Rovini D, et al. Surgical treatment of phyllodes tumors of the breast. *Cancer*. 1989;63(12):2532-2536.
 13. Auerbach L. Concomitant phyllodes tumour and homolateral breast cancer. *Lancet Oncol*. 2002;3(5):279.
 14. Parfitt J, Armstrong C, Omalley F, Ross J, Tuck A. In situ and invasive carcinoma within a phyllodes tumor associated with lymph node metastases. *World J Surg Oncol*. 2004;2:46.
 15. De rosa G, Ferrara G, Goglia P, Ghicas C, Zeppa P. In situ and microinvasive carcinoma with squamoid differentiation arising in a phyllodes tumor: Report of a case. *Tumori*. 1989;75(5):514-517.
 16. Chaney A, Pollack A, Meneese M, Zagars G, Pisters P, Pollock R, et al. Primary treatment of cystosarcoma phyllodes of the breast. *Cancer*. 2000;89(7):1502-1511.
 17. Zurrida S, Bartoli C, Galimberti V, Squicciarini P, Delledonne V, Veronesi P, et al. Which therapy for unexpected phyllodes tumor of the breast? *Eur J Cancer*. 1992;28(2-3):664-657.