

M. L. Mariño,
A. Polo,
E. Mendoza,
P. Camean,
J. Barrera,
J. Barrena

Cystosarcoma phyllodes de mama: Estudio clínico y patológico

SUMMARY

A retrospective clinicopathologic evaluation of 24 patients with phyllodes tumor was undertaken. 10 benign, 4 borderline and 10 malignant tumors were diagnosed. The tumors occurred in women averaging 38.6 years of age, who most often presented with a palpable occasionally painful mass; malignant tumors also presented sudden increase in tumor size, involvement of the skin, nipple discharge and axillary lymph nodes. The median size of all tumors was 5 cm; the gross tumor margins were well circumscribed. All the patients had received surgical treatment. Follow-up ranged from 7 months to 20 years. 7 patients developed local recurrences; one patient which border-line tumor and other with malignant tumor, which presented distant metastasis after local recurrence, have died from disease. No relationship between tumor size and clinical behaviour could be demonstrated, only degree of stromal atypia and mitotic activity showed a positive correlation with prognosis.

Hospital Universitario Virgen del Rocio de Sevilla.

Correspondencia:

M. L. Mariño.
Avda. Reina Mercedes, 21,7.º F.
41012 Sevilla.

Palabras clave

Tumor phyllodes, TP.

Key words

Phyllodes tumor, TP.

INTRODUCCION

El cystosarcoma phyllodes, descrito por Müller en 1838,¹ y hoy denominado tumor phyllodes (TP), según la última clasificación de la OMS,² es un tumor raro, que representa 2,5% de todas las lesiones fibroepiteliales de la mama,³ e incluye variedades benignas y malignas. Se presenta generalmente como una tumoración mamaria en mujeres de 40-50 años,⁴ se caracteriza por su tendencia a la recidiva local⁵ y por la ausencia de parámetros morfológicos en relación a su comportamiento biológico.

Actualmente existe una clasificación de Petruszka y Barnes⁶ basada en la de Norris y Taylor⁷ en la que se proponen criterios morfológicos para determinar el pronóstico y tratamiento adecuados de estas neoplasias:

invasión de los márgenes, grado de atipia estromal y actividad mitótica. En este trabajo hemos evaluado estos parámetros mediante un análisis retrospectivo clínico y patológico de 24 pacientes con cystosarcoma phyllodes para determinar si son capaces de predecir su comportamiento clínico.

MATERIAL Y METODOS

Hemos realizado una revisión clinicopatológica de 24 pacientes con tumor phyllodes. Se trataba de 10 casos benignos, 4 borderline y 10 malignos.

Se estudiaron las siguientes características morfológicas: tamaño, márgenes, color, consistencia y la presencia de quistes, áreas hemorrágicas o necróticas.

Muestras de todos los casos se procesaron y tiñeron con la técnica histológica de hematoxilina-eosina. Especial atención se prestó a los márgenes y a la apariencia del componente epitelial. Como proponen Norris y Taylor,⁷ el estroma se clasificó desde 1+ a 3+, dependiendo de si el grado de atipia era leve, moderado o marcado. También se valoró el número de mitosis por 10 campos de gran aumento (CGA). Los tumores se clasificaron según los siguientes criterios:

- Benignos: 0-4 mitosis/10 CGA, márgenes con tejido sano, 1+ ó 2+ de atipia estromal.
- Borderline: 5-9 mitosis/10 CGA, márgenes con tejido sano o infiltrado, 2+ atipia estromal.
- Malignos: 10 o más mitosis/10 CGA, márgenes predominantemente infiltrantes, generalmente 3+ atipia estromal u ocasionalmente 2+.

RESULTADOS

Clínica

La edad de las pacientes osciló entre los 15 y los 65 años, con una edad media de 38,6 años (36,6, 42,5 y 39,2 años para los tumores benignos, borderline y malignos, respectivamente). Sólo en un caso se trataba de una paciente adolescente (tabla I). Entre los antecedentes cabe destacar la asociación con fibroadenomas en 5 casos. La mayoría de los tumores se localizaron en mama izquierda.

Se presentaron como una tumoración mamaria móvil, en ocasiones dolorosa, que en los tumores malignos se acompañó de crecimiento rápido en un caso; secreción por el pezón, dolor y alteraciones cutáneas en otro caso; gestación concomitante en una paciente y adenopatías axilares en otra.

Como pruebas complementarias se practicaron senografías, ecografías mamarias y punciones-citologías de las tumoraciones. En las senografías el hallazgo más frecuente consistió en masas bien delimitadas, homogéneas, que se distinguen fácilmente del resto del parénquima mamario. En las ecografías se observaron formaciones bien delimitadas, homogéneas e hipocogénicas (fig. 1).

Anatomía patológica

Su tamaño varió entre 2 y 17 cm con una media de 6 cm. Los tumores benignos, borderline y malignos te-



Fig. 1. Ecografía en tumoración subareolar, que afecta a ambos cuadrantes, con características de tumoración sólida.

nían 6, 9,1 y 12 cm (tabla I). En general se trataba de tumores bien delimitados, de superficie lisa, lobulada, grisácea, consistencia elástica y de superficie de corte homogénea. En los tumores malignos abundaban las áreas de necrosis, hemorragia, mixoides y quísticas.

El estroma de estos tumores está compuesto esencialmente de fibroblastos, aunque ocasionalmente se observan tejido adiposo maduro o áreas de esclerosis (fig. 2). En el grupo de los tumores malignos el estroma tiende a ser más pleomórfico (fig. 3). No hemos observado casos asociados a carcinomas mamarios. En el tejido adyacente al tumor no hemos encontrado cambios notorios.

Evaluación de los parámetros morfológicos

1. *Tamaño.* Los tumores malignos eran mayores que los benignos y borderline, pero el tamaño solo no constituía un indicador valorable de recurrencias ni metástasis.

2. *Número de mitosis.* No se correlaciona con el desarrollo de recurrencias locales, pero sí con el de metástasis, que sólo aparecieron en los tumores malignos.

3. *Grado de atipia estromal.* Las recurrencias locales aparecen independientemente del grado de atipia

TABLA I
TUMOR PHYLLODES

Caso	Edad	Tamaño	Histología	Tratamiento	Evolución	Estado actual
1	47	3,0 c	Benigno	Extirpación	Buena	VS y LE
2	40	2,0 c	Benigno	Extirpación	Buena	VS y LE
3	40	6,0 c	Benigno	Extirpación	Fibroadenoma	VS y LE
4	44	9,5 c	Benigno	Extirpación	Buena	VS y LE
5	23	4,5 c	Benigno	Extirpación	Buena	VS y LE
6	42	6,5 c	Benigno	Extirpación	Buena	VS y LE
7	44	3,0 c	Benigno	Extirpación	Buena	VS y LE
8	44	9,5 c	Benigno	Extirpación	Recurrencias Locales: 2	VS y LE
9	15	3,5 c	Benigno	Extirpación	Buena	VS y LE
10	27	9,5 c	Benigno	Extirpación	Buena	VS y LE
11	60	17,0 c	Borderline	M. S.	Recurrencias	Exitus
12	36	5,4 c	Borderline	M. S.	Buena	VS y LE
13	46	8,0 c	Borderline	Extirpación	Recurrencias Locales: 3	VS y LE
14	28	6,0 c	Borderline	Extirpación	Recurrencias Locales: 1	VS y LE
15	44	12,0 c	Maligno	M. S.	Recurrencias y metástasis	Exitus
16	53	14,0 c	Maligno	M. R.	Buena	VS y LE
17	32	7,0 c	Maligno	M. S.	Buena	VS y LE
18	65	14,0 c	Maligno	M. S.	Buena	VS y LE
19	44	10,0 c	Maligno	M. R.	Buena	VS y LE
20	38	7,5 c	Maligno	Extirpación	Buena	VS y LE
21	40	17,0 c	Maligno	Extirpación	Buena	VS y LE
22	28	15,0 c	Maligno	M. S.	Buena	VS y LE
23	24	12,0 c	Maligno	M. Sub.	Metástasis	VS y LE
24	24	12,0 c	Maligno	Extirpación	Recurrencias Locales: 1	VS y LE

M.S.: Mastectomía simple. M.R.: Mastectomía radical. M. Sub.: Mastectomía subcutánea. VS y LE: Vive sana y libre de enfermedad.

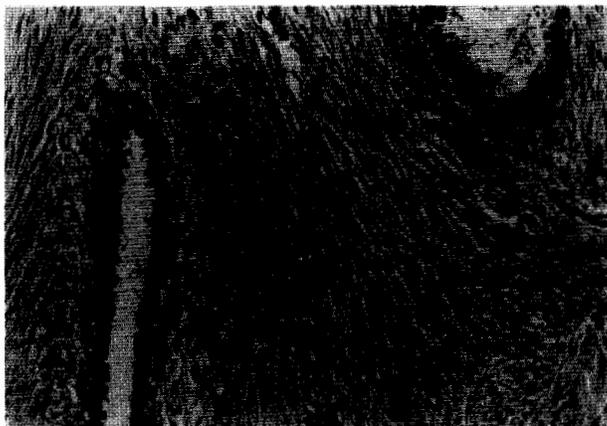


Fig. 2. Tumor phyllodes benigno: Doble componente glandular bien diferenciado y estroma con alta densidad celular, pero sin atipias y con escasas mitosis. HE x 50.



Fig. 3. Tumor phyllodes maligno: Doble componente glandular bien diferenciado y estroma con alta densidad celular y núcleos hiper cromáticos, con diversos tamaños y formas, algunos múltiples. HE x 50.

estromal, no así las metástasis, que sólo ocurrieron con un grado 3+.

4. *Contorno.* La mala delimitación de los márgenes tumorales se asocia con recurrencias y metástasis.

Tratamiento y evolución

En todas las pacientes el tratamiento practicado fue quirúrgico (extirpación, mastectomía simple, mastectomía subcutánea, mastectomía radical). El período de seguimiento ha oscilado entre 7 y 20 años.

En 2 casos de tumores benignos ocurrieron recurrencias locales; fueron tratadas quirúrgicamente y en la actualidad se encuentran sanas y libres de enfermedad. De las 4 pacientes con tumores borderline, una falleció a los 11 meses con un cuadro de insuficiencia respiratoria (caso 11, tabla I); a los 5 meses había sufrido una recidiva que infiltraba pleura y costillas. En otros dos casos se produjeron recidivas locales. Una paciente con tumor maligno falleció a los 11 años con metástasis pulmonares y en glúteo derecho; había sufrido previamente 3 recidivas locales (caso 15, tabla I). Las restantes pacientes se encuentran vivas y libres de enfermedad, habiendo presentado recidivas locales sólo una de ellas.

DISCUSION

A pesar de haberse publicado amplias series de TP no se han establecido criterios uniformes para la evaluación pronóstica de estos tumores.^{3, 8, 9, 10}

La incidencia aceptada para los tumores benignos, borderline y malignos es del 63, 12 y 25%, respectivamente.^{3, 8, 9, 10, 11} En nuestra revisión la incidencia (41,6, 16,6 y 41,6%) no es demostrativa por tratarse de un centro de referencia, interviniéndose varias pacientes con tumores benignos en otros centros.

La edad media de las pacientes, 38,6 años, fue ligeramente inferior a la observada en algunas series^{6, 12, 13} y bastante superior a otras.¹⁴ Aunque no hay diferencias significativas, la edad de las pacientes con tumores borderline y malignos es ligeramente superior a la de las pacientes con tumores benignos. Sólo un 5% de los casos se dan en mujeres jóvenes.⁵ Para muchos autores la edad es un factor importante en el comportamiento de estos tumores, siendo distinto en mujeres de hasta 18 años que en el grupo de edad superior; de

hecho, en la adolescente rara vez recurre o es maligno.^{15, 16, 17}

El tamaño del tumor fue propuesto por Norris y Taylor⁷ como un factor pronóstico en cuanto al comportamiento clínico; pero nosotros, de acuerdo con Pietruszka y Barnes,⁶ opinamos que no existe correlación directa con el desarrollo de recurrencias o metástasis. En general suelen ser menores de 5 cm,^{8, 14} aunque se han descrito algunos mucho mayores.

Su aspecto ecográfico se corresponde con el descrito por Jellins¹⁸ y Kobayashi:¹⁹ masas sólidas, hipoeocogénicas y de distribución no homogénea.

La actividad mitótica parece ser el factor más importante para determinar el pronóstico.⁶ También parece existir una correlación entre contorno tumoral, atipia estromal y número de mitosis. Estos 3 parámetros juntos constituyen las bases de la clasificación de Pietruszka y Barnes.⁶

La influencia pronóstica de varios tipos de sarcomas originados en un TP es desconocida, ya que hasta ahora no se prestaba atención a diagnosticar las células de origen. Actualmente se tiende a identificar cada uno de los componentes de estos tumores.⁶

Debido a la coexistencia frecuente con fibroadenomas, algún autor ha sugerido la posibilidad de que ambos compartan un origen mesenquimal común, o sean diferentes estadios de la evolución de la misma lesión.²⁰ Pero la mayoría de los autores piensan que la marcada celularidad estromal lo diferencia del fibrosarcoma. Su distinción es importante ya que el pronóstico es diferente.

El tratamiento debe ser individualizado teniendo en cuenta factores tales como la edad, tamaño del tumor, localización, extensión y el tamaño de los senos de la paciente. Las lesiones grandes requieren mastectomía simple, mientras que los tumores pequeños pueden ser extirpados con un amplio margen de tejido sano. La extirpación de la fascia pectoral y/o el músculo no está justificada, a menos que estén envueltos por el tumor o los márgenes de resección estén muy próximos. Los ganglios axilares raramente se encuentran afectados y a menos que se sospeche su afectación no se justifica un vaciamiento axilar.²¹ Cuando ocurren recidivas locales, o el tumor extirpado en una primera intervención es borderline o maligno, no hay acuerdo: unos autores aconsejan la reexcisión^{15, 16, 17} y otros la mastectomía simple.⁶ Estamos de acuerdo con los autores que optan por una mastectomía total en los tumores de gran tamaño y en las recidivas locales de los

tumores borderline o malignos.^{9, 14, 21, 22, 23} En las adolescentes, la exéresis tumoral amplia es el mejor tratamiento inicial, huyendo de la amputación mamaria, si es posible, y con seguimiento postoperatorio exhaustivo y prolongado.

Otras formas de tratamiento han dado respuestas variables. Aunque el tumor es a menudo receptor hormonal positivo, la respuesta a la manipulación hormonal no ha podido demostrarse.^{7, 24, 25} Respecto a la quimioterapia, hay raras respuestas a agentes citotóxicos únicos o asociados.^{26, 27, 28} Ultimamente se han descrito respuestas a la asociación de cisplatino y etoposido.²⁹ La mayoría de los autores están de acuerdo en que la radioterapia es inefectiva,^{24, 25, 28} aunque algunos refieren respuestas excelentes o control de la enfermedad metastásica.^{24, 27, 30}

Las recurrencias locales pueden aparecer hasta después de 17 años o más de la primera intervención,⁶ pero en general la mayoría aparecen dentro de los 2 primeros años;⁸ sin embargo, en nuestras pacientes las recurrencias se han espaciado hasta 8 años tras la enfermedad primaria. El desarrollo de estas recurrencias no parece tener relación con el tipo histológico.^{6, 13, 31} Parecen más frecuentes tras resección local, pero como no ensombrecen el pronóstico no aconsejamos la mastectomía.

La probabilidad de desarrollar metástasis es del 9,7% aproximadamente.^{3, 8, 9, 19, 11} En los malignos este porcentaje puede elevarse hasta el 28,7%.^{3, 8, 9, 10, 11} En nuestro trabajo desarrollaron metástasis el 8,3% de las pacientes (el 20% de los malignos); su localización fue glútea y axilar, aunque las localizaciones más frecuentes referidas son pulmonares, pleurales, óseas y hepáticas. Se han descrito algunas localizaciones atípicas, como la cavidad oral.³²

La mortalidad global tras el período de seguimiento ha sido del 8,3%, cifras comparables a las ofrecidas por varios estudios.⁶ Por lo general, las pacientes fallecen dentro de los 5 primeros años,^{3, 9} pero una de nuestras pacientes falleció a los 11 años, lo que apoya el interés del seguimiento prolongado de estas pacientes.

RESUMEN

Hemos realizado una revisión clinicopatológica de 24 pacientes con tumor phyllodes. Se trataba de 10 casos benignos, 4 borderline y 10 malignos. La edad

media de las pacientes ha sido 38,6 años. En general se presentaron como tumoraciones mamarias móviles, en ocasiones dolorosas, que en los casos malignos se acompañaba de crecimiento rápido, alteraciones cutáneas, secreción por el pezón y adenopatías axilares. Su tamaño medio fue 6 cm, tratándose de tumores bien delimitados y superficie lisa. El tratamiento practicado ha sido quirúrgico en todos los casos, con un período de seguimiento que osciló entre 7 meses y 20 años. En 7 pacientes se produjeron recidivas locales: dos de estas pacientes fallecieron, una con tumor borderline y otra con un tumor maligno que presentó metástasis tras las recidivas locales. Creemos que el tamaño no se relaciona con la evolución, constituyendo los factores pronóstico más importantes la actividad mitótica y la atipia estromal.

REFERENCIAS

1. Müller J. Über den feineren ball und die formen der krankheiten geschwielste. Lft 1. Berlín. Reimer 1838; 54-60.
2. World Health Organization. Histological Typing of Breast Tumors 1982; 68: 181-198.
3. Lester J, Stout AP. Cystosarcoma phyllodes. Cancer 1954; 7: 335-353.
4. Klinkert P. Cystosarcoma phyllodes of the breast. Arch Neerld 1976; 28: 161-165.
5. Mollit DL, Golladay ES, Gloster ES, Jiménez JF. Cystosarcoma phyllodes in the adolescent female. J Ped Surg 1987; n.º 10, 22: 907-910.
6. Pietruszka M, Barnes L. Cystosarcoma phyllodes. A clinicopathologic analysis of 42 cases. Cancer 1978; 41: 1974-1983.
7. Norris HJ, Taylor HB: Relationship of histologic features to behaviour of cystosarcoma phyllodes —Analysis of ninety-four cases—. Cancer 1967; 20: 2090-2099.
8. McDivitt RW, Urban JA, Farrow JP. Cystosarcoma phyllodes. Johns Hopkins Med J 1967; 120: 33-45.
9. Treves N, Sunderland DA: Cystosarcoma phyllodes of the breast. A malignant and benign tumor. A clinicopathologic study of seventy-seven cases. Cancer 1951; 4: 1286-1332.
10. Treves N. A study of cystosarcoma phyllodes. Ann N Y Acad Sci 1964; 114: 922-936.
11. Halverson JD, Hori-Rubiana, J. Cystosarcoma phyllodes of the breast. Am Surg 1974; 40: 295-301.
12. Pick PW, Jossifides JA. Occurrence of breast carcinoma within a fibroadenoma. A review. Arch Pathol Lab Med 1984; 590-594.
13. Hangelsen CD. Cystosarcoma phyllodes. En: Diseases of the breast, ed. 3. Philadelphia. WB Saunders, 1986; 284-312.
14. Chua CL, Thomas A, NG BK. Cystosarcoma phyllodes. A review of surgical options. Surgery 1989; 105 (2): 141-147.
15. Brigs RM, Walters M, Rosenthal D. Cystosarcoma phyllodes in adolescent female patients. Am J Surg 1983; 146: 712-714.

16. Iverson RE, Hegg SI. Cystosarcoma phyllodes presenting as massive unilateral breast hypertrophy in an adolescent. *Ann Plast Surg* 1980; 4: 315-322.
17. Singh R, Singh A, Chopra HL et al: Cystosarcoma phyllodes: A review of 22 patients plus a case report of the youngest patient recorded in the literature. *Aust N Z J Surg* 1982; 52: 158-160.
18. Jelling J, Hughes C, Ryan J, Reeve T, Kossov G. A comparative evaluation of a case of cystosarcoma phyllodes: Ultrasound, xeroradiography and thermography. *Radiology* 1977; 124: 803-804.
19. Kobayashi T. *Clinical ultrasound of the breast*. New York: Plenum Medical Book Co 1978; 50: 130-132.
20. Dyer NH, Bridger JE, Taylor RS, et al. Cystosarcoma phyllodes. *Br J Surg* 1966; 53: 450.
21. Salvadori B, et al. Surgical treatment of phyllodes tumors of the breast. *Cancer* 1989; 63: 2532-2536.
22. Lindquist KD, Van Heerden JA, Weiland LM, Martin LH Jr. Recurrent and metastatic cystosarcoma phyllodes. *Am J Surg* 1982; 144: 341-343.
23. Contarini O, Urdaneta LF, Hagan W, Stephenson, SE. Cystosarcoma phyllodes of the breast: a new therapeutic proposal. *Am Surg* 1982; 48: 157-166.
24. Kessinger A, Foley JF, Lemon HM, Miller DM. Metastatic cystosarcoma phyllodes: A case report and review of the literature. *J Surg Oncol* 1972; 4: 131-147.
25. Vorherr H, Vorherr UF, Kutvirt AM, Key CR. Cystosarcoma phyllodes: epidemiology, pathohistology, pathobiology, diagnosis, therapy and survival. *Arch Gyencol* 1985; 236: 173-181.
26. William SD, Einhorn LH: Etoposide salvage therapy for refractory germ cell tumors. An upelate. *Cancer Treat Rev* 1982; 9 (suppl A): 67-71.
27. Allen R, Nixon D, York M, Loleman J: Successful chemotherapy for cystosarcoma phyllodes in a young woman. *Arch Intern Med* 1985; 145: 1127-1128.
28. Turalba CIC, El-Mahdi AM, Ladaga L. Fatal metastatic cystosarcoma phyllodes in an adolescent female: case report and review of treatment approaches. *J Surg Oncol* 1986; 33: 176-181.
29. Burton GV, Hart LL et al. Cystosarcoma phyllodes. Effective therapy with cisplatin and etoposide chemotherapy. *Cancer* 1989; 63: 2088-2092.
30. Thomas AMK, Ashworth BM, Blake P. Regression of recurrent cystosarcoma phyllodes after neutron therapy with development of benign calcification. *Br J Radiol* 1984; 57: 926-929.
31. Hajdu SI, Espinosa MH, Robbins GF. Recurrent cystosarcoma phyllodes: A clinicopathologic study of 32 cases. *Cancer* 1976; 38: 1402-1406.
32. Cooney BM, Ruth GJ, Behrman DA, Bova GS, Behrman SJ. Malignant cystosarcoma phyllodes of the breast metastatic to the oral cavity: report of a case and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1988; 66: 599-604.