

Casos Clínicos

TRANSFORMACIÓN OSTEOSARCOMATOSA DE TUMOR PHYLLODES MAMARIO

Alejandra Martínez RM ¹, David Hardisson H ², Mar Muñoz M ¹, Francisco Gómez P ¹, Javier de Santiago G ¹.

¹ Servicio de Ginecología, ² Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

RESUMEN

Antecedentes: El tumor phyllodes (TP) es un tumor poco común y aunque el 34,5-63,7% son benignos, el resto tienen un comportamiento borderline o maligno. *Caso clínico:* Paciente de 47 años derivada a nuestro centro para valoración por TP recidivante operado previamente tres veces con el resultado de TP de bajo grado con márgenes afectados. Al llegar a nuestro centro presenta un nódulo subcicatricial que se trata mediante escisión con el diagnóstico anatomopatológico de osteosarcoma osteoblástico de alto grado III/IV. Al estar con los márgenes afectados se trata posteriormente con cuadrantectomía más quimioterapia. Al terminar el tratamiento se objetivan en el TC torácico múltiples nódulos pulmonares compatibles con metástasis y se decide iniciar quimioterapia con otro esquema pero la paciente no responde y fallece por complicaciones derivadas de la progresión de su enfermedad pulmonar. *Discusión:* La cirugía es la base del tratamiento del TP, siendo la escisión local con márgenes suficientes, superiores a 1-2 cm, el tratamiento de elección. La enucleación tumoral se considera insuficiente. La afectación tumoral de la axila ocurre en menos de 5-10% de las pacientes por lo que la exploración quirúrgica de la axila no se recomienda de rutina. *Conclusión:* La transformación osteosarcomatosa es una situación poco común, pero una cirugía incompleta en un TP maligno permite la desdiferenciación del componente estromal en sarcoma, incluso si el tumor inicial es de bajo grado. El pronóstico se ensombrece mucho, sobre todo si la transformación sarcomatosa contiene componentes heterólogos, como en este caso.

PALABRAS CLAVE: *Tumor phyllodes, osteosarcoma de mama, metástasis*

SUMMARY

Background: Phyllodes tumor (TP) is a rare tumor. The majority of them have been described as benign, with the remainder divided between borderline and malignant tumors. *Case description:* 47-year-old patient derived to our hospital to evaluate a recurrent TP after three local failures. Surgical removal of tumor had positive margins in the previous surgeries. She presented to our service with a nodule in the scar that was resected. The pathology diagnosis revealed a poor differentiated osteosarcoma. As surgical margins were close, the treatment was completed with a wide local reexcision and adequate surgical margins plus chemotherapy. Multiple pulmonary nodules compatible with metastasis were targeted in the thoracic TC during follow-up and another chemotherapy scheme was initiated. The patient did not respond and died due to the progression of her pulmonary disease. *Discussion:* Surgical removal is the mainstay of TP treatment and wide excision with adequate margins superior to 1-2 cm remains the treatment of choice. Lymphatic spread is uncommon and axillary metastases occur in less than 5-10% of patients, and therefore routine axillary dis-

section is not necessary. *Conclusion:* An incomplete resection in a malignant TP favours stromal overgrowth and sarcomatous transformation, which has very poor prognostic features.

KEY WORDS: *Phyllodes tumor, breast osteosarcoma, metastases*

INTRODUCCIÓN

El tumor phyllodes (TP) es un tumor poco común con un comportamiento impredecible (1,2) y constituye entre el 0,3-0,9% de las neoplasias de mama (1,2,3-6). El 34,5-63,7% son benignos, mientras que el resto tienen un comportamiento borderli-ne o maligno (2,3), que aumenta con la edad (4).

Caso Clínico

Paciente de 47 años derivada a nuestro centro para valoración por TP recidivante. Entre sus antecedentes familiares destaca una abuela y tía materna con cáncer de mama. En 2001 presenta un nódulo de 4 cm en mama derecha por lo que se realiza una escisión local, que resulta un TP maligno de bajo grado con bordes de resección afectados. En 2003 tiene una recaída local y se realiza una escisión amplia de un TP maligno de bajo grado, pero los márgenes siguen afectados por tejido tumoral. En 2005 se vuelve a realizar tumorectomía ampliada de una nueva recidiva de TP maligno de bajo grado, con márgenes afectados.

En noviembre de 2006 es remitida a nuestro centro al presentar un nódulo subcicatricial en cola de mama derecha que se trata mediante escisión local. El estudio macroscópico de la pieza quirúrgica muestra una tumoración redondeada, bien delimitada por una pseudocápsula fibrosa, de consistencia muy aumentada. Al corte, el tumor está

formado por un tejido blanquecino-amarillento, con aspecto trabeculado (Figura 1 A-B). El tumor se encuentra relativamente bien delimitado y rodeado por un margen de tejido fibroadiposo sano con un espesor que oscila entre 3 y 6 mm, aunque en zonas se aprecia que llega a contactar focalmente con el límite de resección quirúrgica. Histológicamente, el tumor corresponde a una neoplasia de naturaleza mesenquimal de aspecto heterogéneo. En la periferia, el tumor muestra una baja densidad celular y aspecto laxo, con un patrón vascular prominente; en estas zonas, las células tumorales presentan morfología fusiforme y núcleo alargado con distribución relativamente homogénea de la cromatina y ocasional nucleolo puntiforme. En las zonas centrales del tumor, coincidiendo con las áreas de aspecto trabeculado descritas macroscópicamente, se observa una mayor densidad celular, con células neoplásicas de morfología fusiforme y marcada atipia celular, con nucleolo prominente, y frecuentes mitosis atípicas (índice mitótico de 15 mitosis por 10 campos de gran aumento). Las células tumorales se disponen formando fascículos entrecruzados en diferentes direcciones (Figura 2). En estas zonas destaca la presencia de abundante osteoide neoplásico con formación de trabéculas de morfología y espesor irregulares (Figura 3). No se identifica componente epitelial en ninguna de las múltiples secciones histológicas del tumor. El tumor está parcialmente rodeado por una pseudocápsula fibrosa, aunque en muchas zonas las células neoplásicas

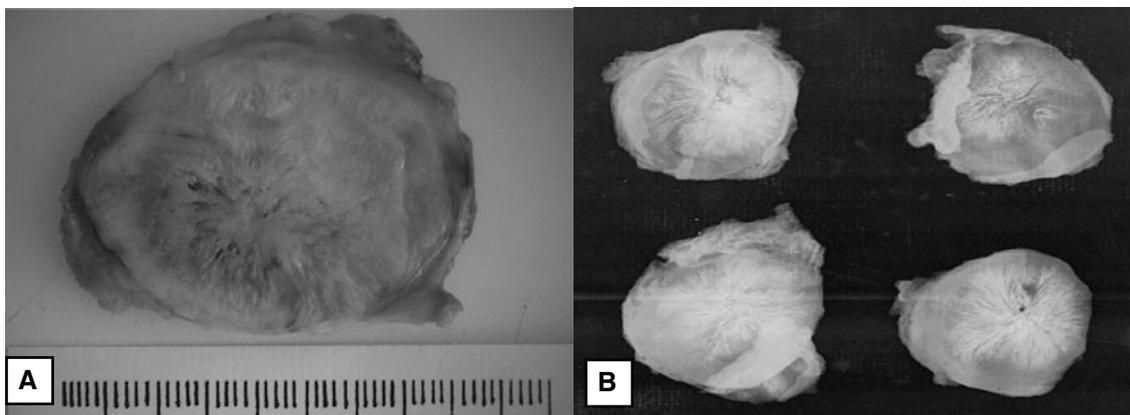


Figura 1. (A) Aspecto macroscópico de la pieza resecada. (B) Radiografía de la pieza quirúrgica. Se observa la presencia de abundante tejido óseo con disposición radial en el interior del tumor.

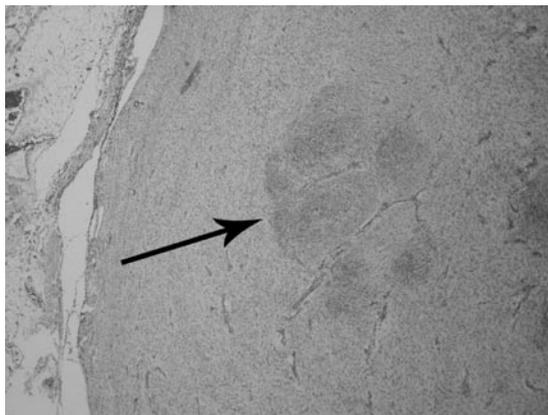


Figura 2. Osteosarcoma osteoblástico. Tumoración relativamente bien delimitada, con zonas periféricas de aspecto laxo y una zona central (flecha) en la que llama la atención la presencia de abundante osteoide neoplásico (hematoxilina-eosina, 20x).

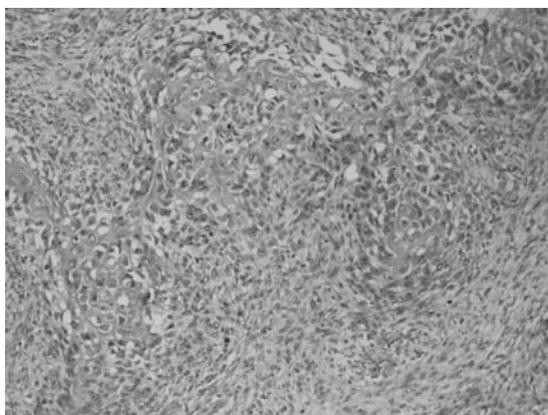


Figura 3. Osteosarcoma osteoblástico. Proliferación de células tumorales pleomórficas con formación de trabéculas irregulares de osteoide neoplásico (hematoxilina-eosina, 100x).

infiltran esta pseudocápsula y se extienden por el tejido fibroadiposo adyacente llegando a contactar con el borde quirúrgico. El diagnóstico anatomopatológico es de osteosarcoma osteoblástico de alto grado III/IV, con márgenes afectados. Se reinterviene a la paciente y se reseca todo el cuadrante supero-externo llegando a músculo tóraco-braquial y tejido graso axilar adyacente. La histología revela ausencia de tumor residual. En el TC torácico del estudio de extensión aparecen nódulos pulmonares milimétricos de significado incierto. En consenso con el Servicio de Oncología Médica se decide administración de 6 ciclos de quimioterapia con un esquema a base de ifosfamida más epirrubicina y

radioterapia adyuvante. Al terminar el tratamiento se objetivan en el TC torácico múltiples nódulos pulmonares compatibles con metástasis y se decide iniciar quimioterapia con metrotrexate a dosis altas y vincristina. Tras el tercer ciclo, el TC muestra una falta de respuesta y se cambia a gemcitabina y docetaxel pero la paciente fallece después de la administración del segundo ciclo por complicaciones derivadas de la progresión de su enfermedad pulmonar.

DISCUSIÓN

Cirugía: En el manejo del TP la cirugía es la base del tratamiento (1-10). La escisión local con márgenes suficientes es el tratamiento de elección (1,2,5,7,8), y consigue en un 90% de los casos un adecuado control local (1). Los márgenes quirúrgicos deben ser superiores a 1-2 cm, y la enucleación tumoral se considera insuficiente (1,4,7). En lesiones superiores a 10 cm muchos autores recomiendan la realización de una mastectomía, sin necesidad de reseca la fascia o el músculo pectoral salvo su afectación (3), y otros extienden este tipo de cirugía a tumores borderline amplios o a los TP malignos (4). Sin embargo, otros grupos propugnan la realización de una excisión local amplia en TP alto grado, y reservan la mastectomía para las recurrencias locales en tumores malignos (9). La mastectomía previene la recurrencia local (RL), pero no la aparición de metástasis (MTS) (7), e incluso hay autores que defienden una mayor supervivencia con excisión local que con mastectomía, y una tasa inferior de MTS (6% vs 33%) (9). En la actualidad se considera que la mastectomía disminuye la tasa de RL, lo que no se traduce en un aumento de la supervivencia global frente a las pacientes tratadas con excisión local y márgenes amplios (2).

Aunque un 10-15% de las pacientes pueden presentar adenopatías axilares palpables, en general es consecuencia de una hiperplasia reactiva (4,7), la afectación tumoral de la axila ocurre en menos de un 5-10% de pacientes (3,5). Es por ello que la exploración quirúrgica de la axila no se recomienda de rutina (3,4,6,7).

Tratamiento adyuvante: La radioterapia (RT) y la quimioterapia (QT) no forman parte del eje terapéutico habitual en el TP (2,3,5,7,10). Se ha propuesto la aplicación de RT cuando la cirugía no deja un margen de tejido sano superior a 1 cm (7), o cuando existe sobrecrecimiento estromal y un tumor superior a 5 cm. En tumores con diferenciación sarcomatosa sin evidencia de metástasis, la RT postquirúrgica parece aumentar la supervivencia libre de enfermedad en algunos estudios (3,5). Su apli-

cación sistemática tras la excisión tumoral es controvertida, hay autores que defienden que el uso de RT adyuvante disminuye el riesgo de recidiva local (8), mejorando la supervivencia, mientras que otros grupos no justifican su uso cuando el margen es adecuado (1). Es una opción terapéutica a considerar en tumores grandes, recurrencias locales, sobrecrecimiento estromal o en caso de MTS (3). Generalmente el empleo de QT se reserva para el tratamiento de las MTS y de las RL irresecables (8). Su uso debe valorarse en las pacientes que presentan sobrecrecimiento estromal (1,7), sobre todo cuando el tumor es mayor a 5 cm (1). La doxorubicina y la ifosfamida constituyen una opción inicial aceptable para el tratamiento de la enfermedad metastásica (1,9).

La presencia de receptores hormonales es de un 20-40% para receptores estrogénicos y casi de un 100% para receptores de progesterona, sin embargo, este tipo de tumor no responde a la hormonoterapia (3).

Pronóstico: Los TP tanto benignos como malignos tienen tendencia a la RL (1-5,8), en un 21% (3) y 43% (8), respectivamente, sobre todo en los dos primeros años tras el tratamiento. Los factores predictivos más importantes para la RL son el tamaño tumoral superior a 10 cm (4) (incidencia 7 veces superior que los tumores más pequeños) (3), y la afectación de los márgenes quirúrgicos (3,4,8), así como el sobrecrecimiento estromal, la necrosis y el índice mitótico (4,8).

El TP se caracteriza por su diseminación hematológica (1-10), pero la tasa global de MTS es inferior al 5%, y para los TP malignos oscila entre 4,2-27% (3,10). Las MTS se localizan con mayor frecuencia en huesos y pulmón (3,4,6,7,10), y generalmente semejan el componente sarcomatoso del tumor (10). Han de diferenciarse de la invasión local, que puede afectar a la pared torácica y a la pleura (7). El sobrecrecimiento estromal (1,3,7,9,10), los márgenes quirúrgicos (4,7), el tamaño tumoral (4,9), el índice mitótico (4,7,9), son indicadores del potencial metastático tumoral.

La supervivencia libre de enfermedad es a 5, 10, y 15 años, 91%, 89%, 89%, respectivamente (2). La supervivencia global a 5 y 10 años es de 84% y 77%, respectivamente (2). El margen quirúrgico (4,8), el tamaño tumoral (4,9) se asocian de forma significativa a la supervivencia.

La diferenciación sarcomatosa es una situación poco común, de la que no se conoce bien el comportamiento clínico, ni el tratamiento de elección, ni el pronóstico (3). La diferenciación osteosarcomatosa ocurre en torno al 1,3% de los TP (10), y confiere una mayor agresividad tumoral, sobre todo el subtipo osteoblástico y el osteoclastico (10). Cuan-

do el TP tiene diferenciación osteosarcomatosa el riesgo de MTS aumenta al 38% y el de muerte al 33% (10). Hay estudios que abogan por equiparar el TP maligno con los sarcomas primarios de mama (excepto los angiosarcomas), y tratarlos de acuerdo con las guías de práctica clínica para sarcomas de partes blandas y osteosarcomas (5). La quimioterapia es una buena opción terapéutica en los osteosarcomas, ya que parece aumentar su supervivencia (6).

La realización de una cirugía incompleta en un TP maligno permite la desdiferenciación del componente estromal en sarcoma, incluso si el tumor inicial es de bajo grado. El pronóstico se ensombrece mucho, sobre todo si la transformación sarcomatosa contiene componentes heterólogos, como en este caso.

CONCLUSIÓN

El tratamiento de elección es la escisión local con márgenes amplios. La linfadenectomía axilar no es necesaria. No hay evidencia suficiente para apoyar el uso de radioterapia o quimioterapia, por lo que se requieren estudios prospectivos amplios para determinar mejor su papel.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chaney A, Pollack A, McNeese MD, *et al.* Primary treatment of cystosarcoma phyllodes of the breast. *Cancer* 2000;89:1502-10.
2. Macdonald OK, Lee CM, Tward CM, Chappel CD, Gaffney DK. Malignant phyllodes tumor of the female breast. *Cancer* 2006;107:2127-33.
3. Guerrero MA, Ballard, Grau AM. Malignant phyllodes tumor of the breast: review of the literature and case report of stromal overgrowth. *Surg Oncol* 2003;12:27-37.
4. Hassouna JB, Damak T, Gamoudi A, *et al.* Phyllodes tumors of the breast: a case series of 106 patients. *Am J Surg* 2006;192:141-7.
5. Confavreux C, Lurkin A, Mitton N, *et al.* Sarcomas and malignant phyllodes tumors of the breast-A retrospective study. *Eu J Cancer* 2006;42:2715-21.
6. Alabassi A, Fentiman IS. Sarcomas of the breast. *Int J Clin Pract* 2003;57(10):886-9.
7. Chen WH, Cheng SP, Tzen CY, *et al.* Surgical treatment of phyllodes tumors of the breast: retrospective review of 172 cases. *J Surg Oncol* 2005;91:185-94.
8. Pandey M, Mathew A, Kattoor J, *et al.* Malignant phyllodes tumor. *Breast J* 2001;7(6):411-6.
9. Fou A, Schnabel FR, Hamele-Bena D, *et al.* Long term outcomes of malignant phyllodes tumors patients: an institutional experience. *Am J Surg* 2006;192:493-5.
10. Tsubochi H, Sato N, Kaimori M, Imai T. The breast metastases from a malignant phyllodes tumour of osteosarcomatous differentiation in lung. *J Clin Pathol* 2004;57:432-4.