

Considerații clinice și terapeutice asupra unui caz de tumora phyllodes benignă

G.R. Chebac, Șt. Chicoș, V. Ardeleanu

Clinica I-a Chirurgie Generală, Spitalul Clinic Județean de Urgență "Sf. Apostol Andrei" Galați, România

Rezumat

Tumorile phyllodes mamare reprezintă o patologie destul de rar întâlnită, acestea putând fi: benigne, cu risc mare de malignizare (border-line) sau maligne. În proporție de peste 50% tumorile phyllodes sunt benigne și apar la femei în jurul vârstei de 45 de ani. Am dorit să prezentăm acest caz datorită unor particularități clinice pe care le-a prezentat, existând elemente atât pro benignitate cât și pro malignitate, conduita fiind total diferită în cele două cazuri, ceea ce a ridicat problema tratamentului ce urma să îl aplicăm. Vă prezentăm cazul unei paciente de 57 ani, care s-a internat pentru o tumoră mamară dreaptă, de aproximativ 50/40 mm, ce ocupa cadranele mamare inferioare, cu suprafața boselată și contur neregulat, cu zone de necroză și hemoragie, mobilă pe peretele toracic, cu adenopatie axilară homolaterală, în grupul latero-toracic, de 1/2 cm., mobilă, cu aspect clinic netumoral. Tumora a apărut în urmă cu aproximativ 1-2 ani, dar, s-a dezvoltat foarte mult în ultimele 2 luni, când au apărut zonele de necroză; cu 3-4 zile înaintea prezentării la medic au apărut și sângerări. Intraoperator, tumora era imobilă față de planul profund, având caracter de invazivitate, iar ganglionii axilari erau conglomerati, sugerând infiltrarea neoplazică. Examenul histopatologic postoperator cu preparare la parafină, a evidențiat prezența unui adenomixofibrom, cu zone parcelare de necroză, cu infiltrat inflamator. Biopsiile recoltate din ganglionii axilari au evidențiat adenopatie satelită cu caracter inflamator.

Cuvinte cheie: tumoră, border-line, phyllodes

Abstract

Clinical and therapeutic considerations on a case of benign phyllodes tumor

Mamary phyllodes tumours represent a fairly rare met pathology, being: benign, with a high risk of getting malignant (border line) or already malignant. More than 50% of phyllodes tumours are benign and usually appear with women around 45 years old. We wished to present this case due to some peculiarities with it, existing elements in favour of either benign and also malignant, behavior is totally different in the two cases, which raised the issue of the treatment was to apply it. This is the case of a 57 years old female patient, that had been admitted with a right mamary tumour, of approximately 40/50 mm that occupied the lower breast quadrants, with irregular and an irregular outline, with necrosis and hemorrhaging zones, mobile on the thorax wall, with right axillary adenopathy, in the latero-thorax group, of 1/2 cm wide, mobile and with a non-tumour aspect. The tumour appeared 1-2 years before and developed very much in the last 2 months when necrosis zones appeared; 3-4 days before presentation to the doctor and bleeding occurred. Intraoperator, the tumour was fix compared with the back plan, with axillary ganglions being conglomerated, being almost invasive, thus suggesting neoplastic infiltration. The postoperative histopathological exam with parafine preparation, highlighted the presence of an adenomixofibrom, with parcelled necrosis zones, with inflammatory infiltrate. The harvested biopsies from the axillary ganglions have highlighted a companion adenopathy with inflammatory character.

Key words: tumour, border-line, phyllodes

Correspondență: Dr. Chebac Gica Rumina
Clinica I-a Chirurgie Generală
Spitalul Clinic Județean de Urgență "Sf. Apostol Andrei"
Galați, România
E-mail: gicachebac@yahoo.com

Introducere

Tumora phyllodes sau adenomixofibromul este o tumoră rară,

putând fi: benignă, malignă sau cu risc mare de malignizare (tumori border-line). Tumorile phyllodes maligne reprezintă mai puțin de 1% dintre cancerele de sân (1). De cele mai multe ori este o leziune benignă, apărută exclusiv la sexul feminin, cu o incidență maximă în decada a cincea de vârstă (1). Numele acestei tumori derivă de la grecescul “phyllo” = frunză. Tumora phyllodes este o entitate particulară prin structura histopatologică complexă (macroscopic este asemănătoare unui sarcom care pe secțiune seamănă cu o frunză, iar microscopic are aspectul unui chist epitelial), de cele mai multe ori fiind foarte greu de clasat, prin aspectul clinic variabil și prin evoluția imprevizibilă. Foarte frecvent, această tumoră reprezintă evoluția unui adenofibrom mamar și poate ajunge la dimensiuni gigante (2,3).

Are determinism endocrin, hiperfolliculinic și se poate dezvolta pe un sân sănătos sau, în aceeași măsură, pe un sân afectat de un fibroadenom obișnuit. După menopauză, tumora poate regresa, dar în același timp se poate sarcomatiza. În perioada de sarcină sau de lactație, evoluția ei se accelerează.

Riscul de malignizare este cuprins între 15-25%. Fiind tumori cu risc mare de malignizare, metoda de diagnosticare cea mai fidelă rămâne puncția biptică, cu o sensibilitate de 95% și o specificitate de 97% (4). Dacă efectele chimioterapiei și radioterapiei sunt discutabile, tratamentul chirurgical rămâne însă metoda de elecție în aceste cazuri și constă în tumorectomie, sectorectomie, quadrantectomie sau mastectomie totală simplă (fără evidare ganglionară) (5,6).

Prezentarea cazului

Pacienta A.V. de 57 ani se internează în Clinica Chirurgie Generală I, Spitalul Clinic Județean de Urgență “Sf. Apostol Andrei” Galați, în noiembrie 2008 pentru tumoră mamară dreaptă, de aproximativ 50/40 mm, ce ocupa cadranele mamare inferioare, cu suprafața boselată și contur neregulat, cu zone de necroză și hemoragie, mobilă pe peretele toracic, cu adenopatie axilară homolaterală, în grupul latero-toracic, de 1/2 cm, mobilă, cu aspect clinic netumoral. Tumora a apărut în urmă cu aproximativ 1-2 ani dar s-a dezvoltat foarte mult în ultimele 2 luni când au apărut zonele de necroză; cu 3-4 zile înaintea prezentării la medic au apărut și sângerări (Fig. 1).

Sânul și regiunea axilară stângă au fost normale clinic, și fără adenopatii supraclaviculare.

Din antecedentele personale fiziologice reținem: menarha la 14 ani, 3 nașteri (2 pe cale naturală, 1 operație cezariană), 2 avorturi și menopauză fiziologică instalată la 45 ani. Antecedentele personale patologice: colecistectomie pentru litiază veziculară, osteosinteză pentru fractură gamba dreaptă, diabet zaharat tip II insulinoindependent, obezitate gradul II.

Probele biologice la internare: hemoglobina 12,9 g.%; hematocritul 39,2%; leucocitele $18.000/\text{mm}^3$ cu formula leucocitară: N=80; L=14; E=5; M=1; VSH 56, glicemia 175 mg.%.

Preoperator s-au recoltat markeri tumorali CEA, CA 19,9 și CA 125, care au fost în limite normale.

Intraoperator am constatat prezența unei tumori mamare



Figura 1. Aspect preoperator al tumorii



Figura 2. Aspect tumorii după ablația sânelui drept



Figura 3. Aspect tumorii după ablația sânelui drept (secțiune prin piesa de excizie)

de consistență dură, cu un diametru transvers de circa 6-7 cm și un diametru antero-posterior de circa 8-10 cm, bine delimitată, imobilă (Fig. 2,3). Grupul ganglionar interpectoral (Rotter) era nepalpabil iar la nivelul axilei s-a constatat prezența a două mase ganglionare, în grupul mamar și cel central, de circa 2/3 cm fiecare, cu ganglioni conglomerati, renitenți la palpare, ușor fluctuenți, și fixată față de planurile profunde.

Am decis recoltarea unui fragment biptic, cu examen histopatologic extemporaneu, care a precizat prezența unei tumori phyllodes benigne. Neavând totuși siguranță totală că este o tumoră benignă sau una border-line am decis efectuarea unei mastectomii totale de tip Madden cu evidare ganglionară axilară.

Evoluția postoperatorie a fost favorabilă, cu evoluția simplă a plăgii și externarea pacientei la 12 zile postoperator.

Examenul histopatologic postoperator cu preparare la parafină, a evidențiat prezența unui adenomixofibrom, cu zone parcelare de necroză, cu infiltrat inflamator. Biopsiile recoltate din ganglionii axilari au evidențiat adenopatie satelită cu caracter inflamator (Fig. 4-7).

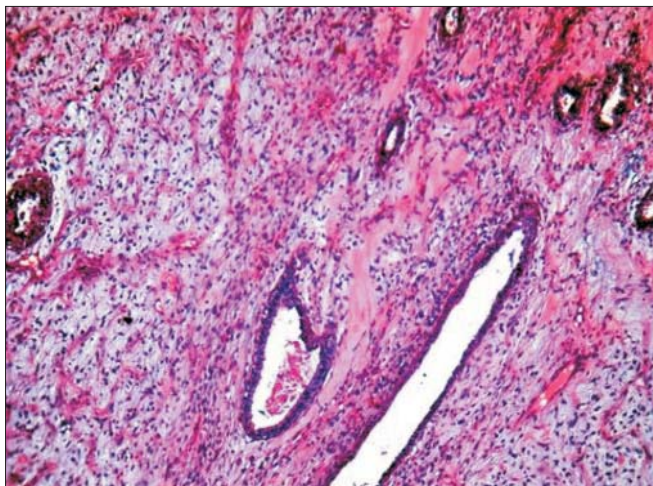


Figura 4. Tumora phyllodes benigna, HE, 10x



Figura 5. Tumora phyllodes benigna, HE, 10x

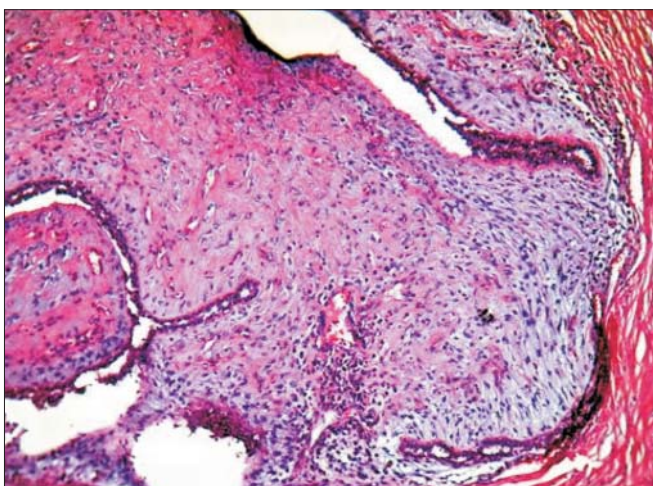


Figura 6. Tumora phyllodes benigna, HE, 10x

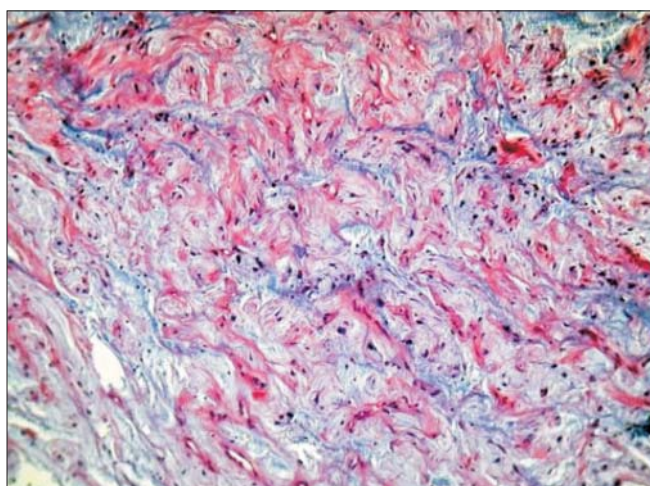


Figura 7. Tumora phyllodes benigna, HE, 20x

Discuții

Am dorit să prezentăm acest caz datorită unor particularități clinice pe care le-a prezentat, existând elemente atât pro beniginitate cât și pro malignitate, conduita fiind total diferită în cele două cazuri, ceea ce a ridicat problema tratamentului ce urma să îl aplicăm. Majoritatea studiilor recomandă ca și tratament de elecție, mastectomia cu o limită de siguranță de 1-2 cm în tumorile benigne, și de minim 5 cm în cele maligne. Fiind tumori cu determinare endocrină, evidarea ganglionară axilară se impune doar în tumorile phyllodes maligne (7). Pentru tumorile border-line majoritatea autorilor recomandă tratarea lor ca și tumori maligne (8).

După o primă evaluare clinică, tumora prezentată în această lucrare, părea a fi benignă. Se cunoaște însă faptul, că tumorile phyllodes în proporție de circa 12-22% sunt maligne (high risk), circa 18-35% sunt considerate tumori border-line, iar mai mult de jumătate dintre ele sunt benigne (low risk) (9). În plus, tumorile benigne necrozează rar,

sângerările sunt și mai rare, iar adenopatiile nu sunt foarte des întâlnite (10).

Pentru beniginitatea acestei tumori au pledat următoarele elemente: delimitarea netă a tumorii, mobilitatea sa pe planul profund și adenopatia axilară cu caracter inflamator. În literatura de specialitate sunt descrise tumori phyllodes benigne care pot ajunge până la aproape 40 de cm diametru și o greutate de peste 8 Kg (11).

Elementele care sugerau posibila malignitate a tumorii, au fost: creșterea bruscă în volum, mărimea mică a tumorii, la care a apărut necrozarea și sângerările, precum și zonele de necroză și sângerările din tumoră.

Tumorile maligne phyllodes pot apare la orice vârstă, cu două pick-uri de ascensiune, primul în jurul vârstei de 45 și respectiv după vârsta de 85 de ani. Tumorile maligne phyllodes reprezintă mai puțin de 1% dintre neoplasmele maligne, 20-30% dintre ele cresc brusc în volum în momentul apariției, iar diametrul cel mai frecvent întâlnit este de 4-5 cm. Mortalitatea la 5 ani este de circa 12%, în timp ce circa 75 %

prezintă metastaze la distanță (10). O eventuală analiză genetică a pacientei ar fi putut fi utilă, știute fiind o serie de modificări genetice care prezintă determinism în tumorile phyllodes, respectiv cromozomii 16q23, 17q12, 17q25, și 22q13 – în malignizările cu componentă stromală. Au fost raportate și cazuri de cancer ductal invaziv dezvoltat într-o tumoră phyllodes malignă (12). Studii recente asociază prezența determinismului genetic, BRCA-1 și BRCA-2 și în tumorile phyllodes, asemeni adenocarcinomului mamar (13), precum și a factorilor endodermali EGFR, P53 și MIB-1, responsabili de recidivele locale și diseminările metastatice (14). Implicarea altor factori comuni, cu adenocarcinomul mamar, precum HER2 sau CD117 nu a fost demonstrată (14). Prezența factorului endotelial de creștere (VEGF), un peptid angiogenic puternic care stimulează angiogeneza, considerată unul dintre mecanismele importante de diseminare metastatică, care scade semnificativ suprațetuirea postoperatorie pe intervale medii de timp (mai mari de 5 ani), nu a fost demonstrată în tumorile phyllodes benigne, și doar sporadic în cele maligne (15).

Conduita operatorie este cu atât mai importantă cu cât, studii recente au arătat faptul că rata de recidivă după excizia tumorală se situează între 14-21% (16,17).

Datorită faptului că tumora prezenta zone de necroză, cu mici hemoragii, a prevalat suspiciunea de tumora phyllodes malignă, context în care am decis mastectomia totală, efectuată cu o linie de siguranță la circa 5-6 cm în afara ariei tumorale, completată cu eviderare ganglionară axilară, fără a mai efectua puncția bioptică. Această metodă de diagnostic, deși cu o specificitate și o sensibilitate bună, are o rată de uzanță în tumorile phyllodes de circa 50-70%, iar examenul extemporanu este folosit cu o rată de circa 20% din cazuri (18).

În final, cel care a certificat diagnosticul final a fost examenul histopatologic. Diagnosticul diferențial între tumorile phyllodes și fibroadenoamele mamare este dificil de realizat, în ambele cazuri având loc o proliferare a stromei și epiteliului. Activitatea mitotică este crescută, și apar atipii stromale, care în cazul tumorilor phyllodes pot ajunge până la necroze. Rareori poate apare și pleomorfism nuclear nespecific. Diagnosticul diferențial între cele două afecțiuni se face astfel, de la caz la caz, combinând examinarea morfologică cu profilul citogenetic care poate fi heterozigotic. Aprecierea gradului de diferențiere se face plecând de la aria cea mai bolnavă, și dacă această este egală sau mai mare cu 10% din volumul tumorii. În fibroadenoame apare o creștere a raportului stromă/epiteliu, iar în tumorile phyllodes borderline țesutul stromal își pierde autonomia, invadând țesutul epitelial, caracterul de invazivitate, alături de atipiile celulare și de numărul crescut al mitozelor, fiind elementele sugestive pentru tumorile phyllodes border-line (19,20).

Bibliografie

1. Foxcroft LM, Evans EB, Porter AJ. Difficulties in the pre-operative diagnosis of phyllodes tumours of the breast: a study of 84 cases. *Breast*. 2007;16(1):27-37. Epub 2006 Jul 28.
2. Marin I, Lupu L, Vegliach Mitrut E. Tumora phyllodes gigantă suprainfectată. *Terapeutică, Farmacologie și Toxicologie Clinică*. 2008;12(4):568-70.
3. Belkacémi Y, Bousquet G, Marsiglia H, Ray-Coquard I, Magné N, Malard Y, et al. Phyllodes tumor of the breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;70(2):492-500. Epub 2007 Oct 10.
4. Amaral P, Calvano D, Ricci M, Pompei L, Filassi Melo N, Baracat E. Core needle biopsy as a diagnostic of phyllodes tumor and J. fibroadenoma. Poster presentations. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2009;107S2:S413-S729.
5. Angelescu N. Actualități în diagnosticul și tratamentul cancerului mamar. În: Dragomirescu C, Popescu I, editors. *Actualități în chirurgie*. București: Ed. Celsius; 1998. p. 48-59.
6. Vidu V, Hortopan M, Aldea C, Velican G, Liscu B. Considerații clinico-terapeutice asupra unui caz de sarcom phyllodes voluminos. *Chirurgia (Bucur)*. 2003;98(1):57-61.
7. Walravens C, De Greef C. Giant phyllodes tumour of the breast. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2008;61(10):e9-11. Epub 2007 Nov 26.
8. Haberer S, Laé M, Seegers V, Pierga JY, Salmon R, Kirova YM, Dendale R, Campana F, Reyat F, Miranda O, Fourquet A, Bollet MA. Management of malignant phyllodes tumors of the breast: the experience of the Institut Curie. *Cancer Radiother*. 2009;13(4):305-12. Epub 2009 Jun 12. [Article in French]
9. Karim RZ, Gerega SK, Yang YH, Spillane A, Carmalt H, Scolyer RA, et al. Phyllodes tumours of the breast: a clinicopathological analysis of 65 cases from a single institution. *Breast*. 2009;18(3):165-70. Epub 2009 Mar 28.
10. Fou A, Schnabel FR, Hamele-Bena D, Wei XJ, Cheng B, El Tamer M, Klein L, Joseph KA. Long-term outcomes of malignant phyllodes tumors patients: an institutional experience. *Am J Surg*. 2006;192(4):492-5.
11. Walravens C, De Greef C. Giant phyllodes tumour of the breast. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2008;61(10):e9-11. Epub 2007 Nov 26.
12. Macher-Goeppinger S, Marme F, Goeppert B, Penzel R, Schirmacher P, Sinn HP, et al. Invasive ductal breast cancer within a malignant phyllodes tumor: case report and assessment of clonality. *Hum Pathol*. 2010;41(2):293-6. Epub 2009 Nov 6.
13. Rhiem K, Flucke U, Engel C, Wappenschmidt B, Reinecke-Lüthge A, Büttner R, et al. Association of the BRCA1 missense variant R1699W with a malignant phyllodes tumor of the breast. *Cancer Genet Cytogenet*. 2007;176(1):76-9.
14. Yonemori K, Hasegawa T, Shimizu C, Shibata T, Matsumoto K, Kouno T, et al. Correlation of p53 and MIB-1 expression with both the systemic recurrence and survival in cases of phyllodes tumors of the breast. *Pathol Res Pract*. 2006;202(10):705-12. Epub 2006 Aug 2.
15. Tse GM, Lui PC, Lee CS, Kung FY, Scolyer RA, Law BK, et al. Stromal expression of vascular endothelial growth factor correlates with tumor grade and microvessel density in mammary phyllodes tumors: a multicenter study of 185 cases. *Hum Pathol*. 2004;35(9):1053-7.
16. Shabahang M, Franceschi D, Sundaram M, Castillo MH, Moffat FL, Frank DS, et al. Surgical management of primary breast sarcoma. *Am Surg*. 2002;68(8):673-7; discussion 677.
17. Sotharan W, Domjan J, Jeffrey M, Wise MH, Perry PM. Phyllodes tumours of the breast—a retrospective study from 1982–2000 of 50 cases in Portsmouth. *Ann R Coll Surg Engl*. 2005;87(5):339-44.
18. Bouhafa T, Masbah O, Bekkouch I, Afqir S, Mellas N, Ismaili N, et al. Phyllodes tumors of the breast: analysis of 53 patients. *Cancer Radiother*. 2009;13(2):85-91. Epub 2008 Dec 31. [Article in French]
19. Jones AM, Mitter R, Springall R, Graham T, Winter E, Gillett C, et al. A comprehensive genetic profile of phyllodes tumours of the breast detects important mutations, intra-tumoral genetic heterogeneity and new genetic changes on recurrence. *J Pathol*. 2008;214(5):533-44.
20. Moffat CJ, Pinder SE, Dixon AR, Elston CW, Blamey RW, Ellis IO. Phyllodes tumours of the breast: a clinicopathological review of thirty-two cases. *Histopathology*. 1995;27(3):205-18.