

Transformação de tumor filóide benigno em maligno

Transformation of benign phyllodes to malignant phyllodes tumor

Adrienne Pratti Lucarelli¹, Maria Marta Martins¹, Maria Antonieta Longo Galvão², José Mendes Aldrighi³

RESUMO:

Importância: tumor filóide da mama é uma neoplasia fibroepitelial rara na qual as características clínicas permanecem insuficientes para determinação de um diagnóstico pré-operatório e com comportamento clínico imprevisível para determinação do tratamento ideal. Há poucos casos publicados envolvendo a transformação maligna de tumor filóide benigno. Esses tumores devem ser suspeitados em pacientes com nódulos de crescimento rápido para evitar uma abordagem inapropriada. Objetivo: Documentar um caso de transformação de tumor filóide benigno em maligno. Metodologia: mulher de 23 anos apresentou há 2 meses história de massa palpável na mama esquerda com rápido crescimento há poucos meses. Não possuía antecedente pessoal ou familiar de câncer de mama. A paciente foi submetida à setorectomia de mama esquerda há um ano e meio, onde o exame físico apresentava massa palpável e regular com 5x6cm e com diagnóstico histopatológico de tumor filóide benigno com realização de setorectomia mamária com incisão periareolar. Resultados: retorna com exame físico apresentando massa palpável bem definida ocupando todo quadrante superior de mama esquerda de 4,5x2,0cm. Sinais de envolvimento cutâneo ou linfonodos palpáveis não foram evidenciados. Durante a investigação diagnóstica, a paciente foi submetida a mamografia e ultrassom. Em virtude da extensão das lesões foi realizada mastectomia preservadora de pele com colocação de prótese e sem dissecação axilar. As margens cirúrgicas estavam livres de tumor. A macroscopia evidenciou lesão de 4,5x 3,0cm e o espécime cirúrgico confirmou o diagnóstico de tumor filóide maligno. Comentários: em nosso estudo, a transformação maligna ocorreu um ano após a cirurgia, resultados de casos com história de fibroadenoma ou tumor filóide benigno são significativamente melhores que aqueles casos sem história prévia de tumor benigno, mas pacientes com tumor filóide maligno que exibem rápido crescimento em 6 meses necessitam de tratamento mais agressivo.

Palavras-chaves: Tumor Filoide. Expressão Gênica. Progressão da Doença. Transformação Celular Neoplásica.

ABSTRACT

Importance of the problem: Malignant phyllodes tumors are rare fibroepithelial neoplasm in which clinical findings remain insufficient to determine a proper preoperative diagnoses and therefore has an unpredictable clinical outcome for optimal treatment. Few cases have been published involving malignant transfor-

1. Doutora e médica assistente do Departamento de Obstetria e Ginecologia da Irmandade da Santa Casa de São Paulo, São Paulo.
2. Doutora e médica assistente do Departamento de Anatomia Patológica da Irmandade da Santa Casa de São Paulo, São Paulo.
3. Doutor e professor titular do Departamento de Obstetria e Ginecologia da Irmandade da Santa Casa de São Paulo, São Paulo.

Correspondencia
Adrienne Pratti Lucarelli
Departamento de Obstetria e Ginecologia.
Santa Casa de São Paulo
Rua Cesário Motta Junior, 61 Santa Cecília
CEP:01221-020 - São Paulo-SP

Artigo recebido em 10/03/2014
Aprovado para publicação em 07/07/2015

mation of benign phyllodes to a malignant phyllodes tumor. These tumors should be suspected in patients with rapid-growing breast nodules to avoid incorrect treatment. Aims: Document a case of a transformation of benign to malignant phyllodes. Methods: A 23-year-old female patient presented a two-month history of palpable mass on the left breast, with accelerated growth in last month. There was no personal or family history of breast Cancer. This patient was submitted to the removal of a nodule in the left breast a year and a half prior. The physical exam presented a protruding and hardened palpable mass with a diameter of 5x6 cm and a histologically diagnosis of benign phyllodes tumor and an areolar incision was made. Results: At that time, the physical exam presented the palpable mass occupying the upper quadrants of the left breast with the dimensions of 4.5x2.0 cm. Signs of skin involvement or axillary lymphadenomegaly were not found. During the diagnostic investigation, the patient was submitted to mammogram and ultrasound. Because of the extension of the lesions, the patient underwent a skin-sparing mastectomy with protests without axillary dissection. Surgical margins were free of any signs of the tumor. Macroscopy evidenced a lesion measuring 4,5x3,0 cm, and the anatomopathologic analysis of the surgical specimen confirmed the diagnosis of malignant phyllodes tumor. Comments: In our study, malignant transformation was determined one year after operation. The outcome of cases with history of fibroadenoma or benign phyllodes are significantly better than that of cases without history of benign tumor however, patients with malignant phyllodes tumors who exhibit rapid growth within six months require aggressive treatment.

Keywords: Phyllodes Tumor. Gene Expression. Disease Progression. Cell Transformation, Neoplastic.

Introdução

O tumor filóide é um tumor fibroepitelial incomum da mama que representa 0,3 a 1% dos tumores de mama na mulher.¹ Em contra partida, os fibroadenomas são os tumores benignos mais freqüentes da mama após a doença fibrocística. A histogênese do fibroadenoma e do tumor filóides parecem ser relacionadas.² Se todos os tumores filóides se originam como fibroadenomas ou podem surgir sem um fibroadenoma pré-existente é motivo de discussão. A histogênese do fibroadenoma e do tumor filóide parece estar intimamente relacionada, mas ainda não está claro se fibroadenoma pode progredir diretamente para um tumor filóide. Análise de clonalidade de cada componente celular demonstrou que tanto as células epiteliais e de estroma eram policlonais em fibroadenomas e que no tumor filóide as células epiteliais eram policlonais mas, as células do estroma eram monoclonais. Mesmo no caso de células estromais distantes do tumor filóide, essas apresentavam células monoclonais. Dessa maneira, transformação do componente estromal de células monoclonais benignas em malignas é fenômeno raro e poucos casos são relatados na literatura.^{1,3} Os tumores filóides malignos são infreqüentes e podem ser suspeitados em pacientes com nódulos de crescimento rápido e o tratamento dependerá de suas características clínicas. A técnica de biologia molecular vem sendo investigada para prever recidiva e prognóstico dessa doença. Os tu-

more filóides de grande volume geralmente estão associados a cirurgias radicais onde é difícil a preservação da mama e por isso mutiladora em pacientes jovens.⁴ Neste estudo, relatamos uma transformação maligna de tumor filóide benigno no qual o tratamento definitivo realizado foi mastectomia preservadora de pele com resultado estético satisfatório.

Relato de caso

Paciente LRO de 23 anos, solteira, branca, do lar, procedente de Ibiúna, São Paulo. Refere história de setorectomia em outro serviço há um ano e meio por apresentar nódulo de mama esquerda com dimensões de 6cm X 5cm, por incisão peri areolar. O resultado do anátomo patológico da peça mostrou diagnóstico de tumor filóide benigno com margens cirúrgicas livres. Após sete meses apresentou novo nódulo endurecido de 3 cm em quadrante superior lateral de mama esquerda. Durante a investigação a paciente foi submetida a mamografia e ultrassonografia. A mamografia mostrou massa hiperdensa com margens bem definidas de 3 cm. O ultra-ssom evidenciou, na mesma topografia, uma massa bem definida e com contornos regulares, textura heterogênea e áreas císticas em seu interior. Devido à grande suspeita de tumor filóide e sendo a biópsia percutânea procedimento diagnóstico de difícil diferenciação entre filóide benigno e maligno, a paciente foi submetida a novo procedimento cirúrgico conhecido como setorectomia

com incisão radial sem dissecação axilar por recidiva por novo nódulo mamário na mesma região da mama esquerda. O exame histopatológico mostrou novo tumor de 2,8 e 2,6 cm com estroma hipocelular, leve pleomorfismo celular e margens tumorais expansivas com características de tumor filóides benigno e margens livres.

Relata que há 2 meses notou aparecimento novamente de nódulo na mesma região porém com crescimento rápido. Ao exame físico apresentava nódulo de 4,5cm X 3cm, fibroelástico e não aderido a planos profundos com sinais de vascularização na região, onde havia incisão peri-areolar prévia e sem sinais de linfonodos axilares palpáveis (Figura 1). Ao exame ultrassonográfico, notou-se duas áreas nodulares, uma com 3,5 cm x 1,9 cm e outra com 1,2 cm x 1,1 cm, nódulos heterogêneos, arredondados, lobulados, de contornos bem definidos, com reforço acústico posterior e componente sólido e líquido associado. À mamografia se mostravam como lesões com maior densidade em relação ao tecido mamário. A paciente foi submetida a novo procedimento cirúrgico com retirada de toda mama e preservação da pele, ou seja, mastectomia preservadora de pele com colocação de prótese submuscular peitoral e as incisões usadas foram radial e peri areolar associadas (figura 2). O laudo anátomo patológico mostrou proliferação epitelial e estromal com aparência de folha além de atividade mitótica aumentada, margens infiltrativas, necrose tumoral e células estromais atípicas compatível com tumor filóides maligno. As margens cirúrgicas estavam livres na microscopia. O marcador de proliferação Ki67 era de 30% e os receptores hormonais negativos.

Discussão

A maioria dos tumores filóides são descritos como benignos (35–64%), o maligno é encontrado em 25-30% e o restante se apresentam como subtipo borderline⁵. As três formas conhecidas: benigna, borderline e maligna são classificadas de acordo com o grau de atipias celulares, crescimento, número de mitoses, características das margens e crescimento estromal. Estudos têm sugerido que alto crescimento estromal, tamanho do tumor maior que 5 cm e margens cirúrgicas

comprometidas podem prever recidiva local e a distância.^{6,7,8} A biópsia por agulha grossa pode diferenciar o tumor filóide do carcinoma, mas, com frequência não discrimina a variante benigna da maligna, sendo necessária a avaliação anatomopatológica de todo o tumor. O tumor filóide apresenta crescimento rápido, porém quando não tem grandes dimensões é difícil sua diferenciação com fibroadenoma. Cerca de 20% a 30% dos casos de tumor filóide maligno começa como fibroadenoma e esses têm melhor prognóstico quando se inicia dessa forma.^{7,8} A malignização do tumor filóide pode acontecer em cerca de 10% dos casos de tumor filóide benigno.^{7,8} A sobrevida da variante maligna em 10 anos é descrita ao redor de 87.4%.⁸ Os exames complementares que podemos dispor inicialmente são a mamografia, que geralmente descreve a presença de um nódulo semelhante a



Figura 1: Pré-operatório



Figura 1: Pós-operatório

um fibroadenoma, redondo ou oval, com margens lisas e lobuladas, que pode deslocar o tecido mamário normal e raramente essas margens são irregulares sugerindo invasão local;^{2,5-8} a ultrassonografia auxilia no diagnóstico quando demonstra características de um tumor grande e bem delimitado, podendo ocorrer cistos com conteúdo líquido em uma massa sólida.⁹ Porém, não se pode determinar o padrão de malignidade somente pelos achados mamográficos e ultrassonográficos, sendo necessária uma biópsia excisional ou incisional para confirmação histopatológica. A PAAF (punção aspirativa com agulha fina) não demonstra as características histológicas necessárias para a confirmação. Na macroscopia pode-se observar cavidades císticas com substâncias gelatinosas.¹⁰ À microscopia o tumor filóides apresenta protrusão de parte do estroma em forma de folha para dentro do lúmen ductal. O envolvimento de linfonodos axilares e metástases à distância são raros, predominando assim a recidiva local. As metástases geralmente são por via hematogênica e principalmente para os pulmões.¹¹ Foi demonstrado que a maioria das recorrências apresentava o mesmo tipo histológico, entretanto a mudança histológica foi observada em 25% das recidivas. Os tumores borderline e maligno tendem a recorrer em curto intervalo de tempo e são responsáveis por menor sobrevida. Foi observado que as recorrências locais não dependem apenas do tipo histológico, mas também de adequada margem cirúrgica, além da heterogeneidade intratumoral que se encontra em tumores que possuem focos de estroma maligno muito pequenos para serem identificados histologicamente na primeira apresentação.¹² Além disso, mudanças genéticas são adquiridas em recorrências de tumores benignos que são associados ao fenótipo borderline e maligno e a recorrência desses mostra aquisição de novas mudanças genéticas que podem influenciar o comportamento do tumor. A transformação do tumor filóide envolve interação entre estroma e epitélio. Quando ocorre perda de equilíbrio desses dois componentes, o estroma torna-se independente do epitélio, aumentando a proliferação estromal e angiogênese progredindo para malignidade.¹³ Marcadores biológicos têm demonstrado maior número de mudanças em tumores malignos e borderline comparado com a variante benigna. Marcadores de proliferação são considerados indicadores úteis de progressão do tumor e do prognóstico em tumores filóides, e estes têm mostrado resultados relacionados com p53 e o Ki-67.^{14,15,16} Correlação inversa en-

tre a superexpressão epitelial e estromal para vários marcadores biológicos como receptor de estrogênio, p53, c-kit, Ki-67, endotelina-1, o receptor do fator de crescimento epidérmico, o sulfato de heparano, em adição aos achados de sinalização Wnt epitelial com fatores de crescimento de insulina estromais e beta-catenina, sugerem uma interdependência epitélio-estromal inicial na fase benigna. Após a progressão para malignidade, o estroma assumiria um crescimento autônomo substituindo qualquer influência epitelial.¹⁴ Os estudos atuais constataram que novas mudanças genéticas podem desenvolver dentro de um mesmo tumor. Esta aquisição de novas mutações, sugerindo a possibilidade de sub-clones é a explicação mais atual de progressão maligna e a recorrência de tumores filóides.¹⁵

A supressão da expressão do gene TP53 é associada com características histológicas malignas, entretanto não é bom marcador para prever recorrência.^{16,17} A expressão de C-kit (CD117) tem sido observada no estroma de tumor filóide maligno e na recorrência. A superexpressão de *epidermal growth factor receptor* (EGFR) parece estar acompanhada de maior grau de malignidade.^{16,17,18} Há a hipótese de que o EGFR é parte de um mecanismo envolvido na transformação de fibroadenoma em tumores filóides, pois a via de EGFR é frequentemente ativada após a progressão de fibroadenoma para tumor filóide e na transformação maligna do tumor.¹⁷ Porém, estudos de hibridização genômica mostraram que o tumor filóide borderline e maligno apresenta como alteração mais frequente o ganho de cromossomo 1q, embora esse ganho não apareça em todos os tumores dessas variantes.^{16,17,18} Esse fenômeno corresponde a uma translocação desequilibrada do braço do cromossomo 1q e é também uma das alterações mais comuns observadas em tumores sólidos malignos pediátricos e adultos.^{16,17,18}

A deleção do cromossomo 13 e 9p foi observada em alguns tumores borderline e malignos assim como o ganho de cromossomo 7 e 8 foram associados com variante maligna quando comparada com a borderline.^{16,17,18}

A identificação de novos marcadores pode ser útil para identificação de um diagnóstico preciso além do prognóstico e da efetividade da terapêutica. No momento, o tratamento do tumor filóide continua sendo cirúrgico com exérese da lesão e recomendação que o tumor seja retirado com um centímetro de margem a fim de reduzir as taxas de recorrência, poden-

do essa conduta variar até 2cm, e na recorrência tumoral, esta deve ser superior a três centímetros^{1,19}. Em tumores volumosos, que comprometem toda a glândula mamária, pratica-se a mastectomia total ou a adenomastectomia com reconstrução imediata^{19,20}.

Como a proporção de metástases axilares nas variantes malignas é da ordem de 10% a linfadenectomia não é recomendada de rotina sendo indicada apenas nas pacientes que apresentarem suspeita clínica de acometimento axilar.²⁰ Em relação ao tratamento da doença sistêmica a conduta é controversa, sendo que alguns autores obtiveram sucesso com radioterapia e quimioterapia no controle de casos sintomáticos, e outros classificaram este tumor como sendo quimioresistentes e radioresistente²¹. A hormonioterapia não é usada, pois os receptores positivo para estrogênio e progesterona se encontram no componente epitelial e a recidiva acontece no componente estromal.²² Hoje em dia há uma preocupação e intenção de manter a imagem corporal de pacientes submetidas a mastectomia e isto se reflete no aprimoramento de técnicas de reconstrução mamária. A biologia do tumor filóide não é alterada pela reconstrução imediata, e esta não compromete o adequado tratamento da doença. Além de não aumentar o índice de recidiva local e não interferir na detecção de recorrência local, a reconstrução simultânea traz benefícios psicológicos à paciente, pois preserva sua imagem corporal.^{22,23}

Conclusão

Concluímos através dessa revisão de literatura que há dificuldade diagnóstica no diagnóstico do tumor filóide principalmente quando ocorre sua malignização. A transformação maligna é rara e a suspeição acontece quando há recidiva do tumor em um intervalo de tempo menor que seis meses. Porém, marcadores biomoleculares vêm sendo estudados para melhor classificação e predição de recidiva, para que a terapêutica definitiva para evitar recorrência da doença possa ser determinada não só pelas margens, mas também por fatores relacionados a alterações moleculares presentes no estroma do tecido mamário restante.

A conduta cirúrgica poderá envolver cirurgias mais radicais desde que apresente benefício no prognóstico ou caso, não haja condições de manter tecido mamário suficiente para obter margens livres, a reconstrução imediata deve sempre ser uma opção para essas pacientes.

Referências

1. Mituce JW, Blecharz P, Reinfuss M, Kulpa JK, Skotnicki P, Wysocki WM. Changes in the clinical characteristics, treatment options, and therapy outcomes in patients with phyllodes tumor of the breast during 55 years of experience. *Med Sci Monit.* 2013;19:1183-7.
2. Valdes EK, Boolbol SK, Cohen J-M, Feldman SM. Malignant transformation of a breast fibroadenoma to cystosarcoma phyllodes: case report and review of the literature. *Am Surg.* 2005;71:348-53.
3. Macdonald OK, Lee CM, Tward JD, Chappel CD, Gaffney DK. Malignant phyllodes tumors 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.
4. J Barth R Jr. Margin negative, breast conserving resection: adequate for benign phyllodes tumors, but inadequate therapy for borderline and malignant phyllodes tumors. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;142:463-4.
5. Fou A, Schnabel FR, Hamele-Bena D, Wei XJ, Cheng B, Tamer ME, et al. Long-term outcomes of malignant phyllodes tumors patients: an institutional experience. *Am J Surg.* 2006;192:492-5.
6. Wei J, Tan YT, Cai YC, Yuan ZY, Yang D, Wang SS, Peng RJ, Teng XY, Liu DG, Shi YX. Predictive factors for the local recurrence and distant metastasis of phyllodes tumors of the breast: a retrospective analysis of 192 cases at a single center. *Chin J Cancer.* 2014. 33: 492-500 [Epub ahead of print]
7. Pacchiarotti A1, Selman H, Gentile V, Pacchiarotti A, Milazzo GN, Lanzilotti G, Lofino S, Frati P. First case of transformation for breast fibroadenoma to high-grade malignant phyllodes tumor in an in vitro fertilization patient: misdiagnosis of recurrence, treatment and review of the literature. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013;17:2495-8.
8. Chen W-H, Cheng S-P, Tzen C-Y, Yang T-L, Jeng K-S, Liu C-L, et al. Surgical treatment of phyllodes tumors of the breast: retrospective review of 172 cases. *J Surg Oncol.* 2005;91:185-94.
9. Tan EY, Hoon TP, Yong WS, Wong HB, Hui HG, Yeo AWY, et al. Recurrent phyllodes tumors of the breast: pathological features and clinical implications. *ANZ J Surg.* 2006;76:476-80.
10. Abe M1, Miyata S, Nishimura S, Iijima K, Makita M, Akiyama F, Iwase T. Malignant transformation of breast fibroadenoma to malignant phyllodes tumor: long-term outcome of 36 malignant phyllodes tumors. *Breast Cancer.* 2011;18:268-72.
11. Foxcroft LM, Evans EB, Porter AJ. Difficulties in the pre-operative diagnosis of phyllodes tumors of the breast: a study of 84 cases. *Breast.* 2006;27:27-37.
12. Yang X1, Kandil D, Cosar EF, Khan A. Fibroepithelial tumors of the breast: pathologic and immunohistochemical features and molecular mechanisms. *Arch Pathol Lab Med.* 2014;138:25-36.
13. Ang MK, Ooi AS, Thike AA, Tan P, Zhang Z, Dykema K, Furge K, The BT, Tan PH. Molecular classification of breast phyllodes tumors: validation of the histologic grading scheme and insights into malignant progression. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;129:319-29.
14. Jara-Lázaro AR, Tan PH. Patogênese molecular de progressão e recorrência em tumores de mama phyllodes. *Am J Transl Res.* 2009; 1: 23-34.

15. Tan PH1, Ellis IO. Myoepithelial and epithelial-myoepithelial, mesenchymal and fibroepithelial breast lesions: updates from the WHO Classification of Tumours of the Breast 2012. *J Clin Pathol.* 2013;66:465-70.
16. Hodges KB, Abdul-Karim FW, Wang M, Lopez-Beltran A, Montironi R, Easley S, Zhang S, Wang N, MacLennan GT, Cheng L. Evidence for transformation of fibroadenoma of the breast to malignant phyllodes tumor. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2009;17:345-50.
17. Kersting C, Kuijper A, Schmidt H, *et al.* Amplifications of the epidermal growth factor receptor gene (egfr) are common in phyllodes tumors of the breast and are associated with tumor progression. *Lab Invest.* 2006;86:54-61.
18. Laé M, Vicent-Salomon A, savignoni A, Huon I, Fréneaux P, Sigal-Zafrani B, Aurias A, Sastre-Garau X, Couturier J. Phyllodes tumors of the breast segregate in two groups according to genetic criteria. *Mod Pathol.* 2007;20:435-44.
19. Akin M, Irkorucu O, Koksall H, Gonul II, Gultekin S, Kurukahvecio-glu O *et al.* Phyllodes tumor of the breast; a case series. *Bratisl Lek Listy.* 2010;111:271-4.
20. Sing G, Sharma RK. Immediate breast reconstruction for phyllodes tumors. *Breast.* 2008;17:296-301.
21. Souza JA, Marques EF, Guatelli C, Girão DS, Queroz T, Graziano L, Macedo M, Iyeyasu H, Chojniak R. Malignant phyllodes tumor of the breast: case report. *Rev Assoc Med Bras.* 2011; 57:495-7
22. Guillot E, Couturaud B, Reyal F, Curnier A, Ravinet J, Laé M *et al.* Management of phyllodes breast tumors. *Breast J.* 2011;17:129-37.
23. Uchman P, Samulak D, Wilczak M, Michalska MM, Mojs E, Sajdak S. Difficulties in diagnosing and treating phyllodes tumor of the breast – case report. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2011;32:111-3.
24. Farias-Eisner GT, Small K, Swistel A, Ozerdem U, Talmor M. Immediate implant breast reconstruction with acellular dermal matrix for treatment of a large recurrent malignant phyllodes tumor. *Aesthetic Plast Surg.* 2014;38:373-8.