

ORIGINAL TEXT**JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY (JCO) PODCAST**

[HTTP://JCOPODCAST.JCOPODCAST.LIBSYNPRO.COM/THE-PATHOLOGIST-THE-SURGEON-AND-THE-RARE-PHYLLODES-TUMOR](http://jcopodcast.jcopodcast.libsynpro.com/the-pathologist-the-surgeon-and-the-rare-phyllodes-tumor)

The Pathologist, the Surgeon And the Rare Phyllodes Tumor

This multi-institutional study highlights the heterogeneity of Phyllodes tumors of the breast and the importance of accurate pathology assessment and individualized surgical approaches.

LEE WILKE: This JCO podcast provides observations and commentary on the JCO article, Contemporary Multi-institutional Cohort of 550 Cases of Phyllodes Tumors from 2007 to 2017 Demonstrates a Need For More Individualized Margin Guidelines by Rosenberger, et al. My name Lee Wilke and I am a professor of surgery and the Hendrix chair in breast surgery research at the University of Wisconsin School of Medicine and Public Health in Madison, Wisconsin. My oncologist specialty is breast surgical oncology. I have no relationships to disclose related to these studies.

As medical students we are asked to adopt an expanded vocabulary to describe a multitude of diseases. The word phyllodes is frequently one of those memorable medical school terms whose origin is Greek and describes a leaf-like growth. Phyllodes are rare tumors accounting for less than 1% of breast malignancies, with just over 2,000 patients diagnosed annually in the United States.

Originally, the phyllodes tumor was described as cyst like and, therefore, the historic term cystosarcoma phyllodes was applied. Though these tumors are of connective tissue and fibroepithelial origin, they are infrequently cystic and not a true sarcoma. And therefore, the World Health Organization now classifies them as simply phyllodes tumors. They are importantly, for treatment approaches, sub-categorized into benign, borderline, and malignant

based on detailed pathologic review of cellularity, atypia, overgrowth, mitotic rate, and the borders of the tumor.

Phyllodes tumors are listed in the National Institute of Health's genetic and rare diseases program. On the center's website, surgery is described as the primary treatment for these rare malignancies and 1 centimeter margins or greater are recommended for all subtypes of phyllodes tumors, with a note that these tumors are quote, "often treated with mastectomy", unquote. As specialists caring for patients with breast malignancies, we are rapidly learning that the one-size-fits-all approach is not appropriate, and the same is true for those individuals with phyllodes tumors.

In the article that accompanies this podcast, to support a shift towards more individualized treatment, Dr. Laura Rosenberger from Duke University in North Carolina assembled a group of key collaborators from 11 US academic cancer centers to pool and evaluate their treatment approaches and outcomes for patients with phyllodes tumors. The investigators identified a total cohort of 550 patients with phyllodes tumors treated between 2007 and 2017.

Consistent with systematic reviews of phyllodes tumor data sets, such as that by Lu et al in Annals of Surgical Oncology, with this JCO publication being the largest, the patients have a median age of 44. The malignant cohort is approximately 10%. And median tumor size is three centimeters, with a range to as high as 29 centimeters. Key facts found within this analysis are that 2% of patients underwent nodal evaluation, all with negative nodes.

The addition of either a sentinel node or axillary surgery is not without risks to the patient. And unless the pre-surgical diagnosis raises the question of a simultaneous adenocarcinoma, patients undergoing surgery for a phyllodes tumor should not undergo nodal mapping or axillary surgery as these tumors are primarily local malignancies and do not metastasize via the

lymphatic network. This is the first key takeaway from this paper, supporting the work of others that nodal surgery in phyllodes tumors is unnecessary.

The second notable finding is the heterogeneity, even among academic medical centers, regarding the surgical approach. Approximately 38% of patients, or 209, proceeded to a second surgical intervention. 51 of these patients, or nearly 10% of the entire cohort, had negative margins at their first surgery. Of the group that underwent a second surgery, only six patients, or 3% of those proceeding to a second intervention, had residual disease.

On the opposite end of the spectrum, of those patients with a positive surgical margin, which was 42% of the entire group, 74, or 32% of those with positive margins, did not proceed with a second surgery. These outcomes highlight that even among patients being treated at centers that one would assume would function similarly, patients could have everything from positive margins to additional surgery in the setting of negative margins.

What is vital to note at this point, however, is that the recurrence rate for this cohort was only 3.3% or 18 patients-- 15 with a local recurrence and three with a distant recurrence. The recurrences were differentially associated with the phyllodes subtypes, with 1.3% in benign, 5.6% in borderline, and 6.9% in malignant phyllodes. In univariate logistic regression analysis, however, margin status and margin width did not predict for a recurrence and neither did type of surgery or patient age.

Clearly, a one centimeter margin for a phyllodes tumor is not needed, just as we are likely finding is true for our adenocarcinomas of the breast. The authors don't go so far as to state that a positive margin is acceptable, but highlight the need for a national registry to evaluate an individualized surgical approach in this rare patient population.

A final and third key point from this retrospective but important pooled patient analysis is the primary role the pathologist plays in determining the patient outcome. As I frequently comment

to my cancer patients, the pathologist is the most important doctor you never meet. In Dr. Rosenberger's analysis, factors that were influential for local recurrence were all pathological variables-- grade, extent of atypia and overgrowth and tumor size.

Currently, there are no College of American Pathologists guidelines for reporting phyllodes tumors. With this and other patient data sets highlighting the importance of these pathologic factors in patient outcomes, perhaps a standardization and education program for identifying each of these key findings within a phyllodes tumor should be developed. Without a good pathologist or team of pathologists, oncologic surgeons lack the tools they need to advise the patient on additional surgery and potentially adjuvant therapy.

As the use of adjuvant therapy was small in this data set, conclusions could not be provided for or against radiation therapy. Thus, as with all rare tumors, a collaborative and team approach with development of a national registry is needed across community and academic institutions to standardize and evaluate the outcomes for these patients with the eventual goal of providing a more tailored treatment approach. This concludes this JCO podcast. Thank you for listening.

TEXTO TRADUCIDO

Podcast de la Revista de Oncología Clínica

El patólogo, el cirujano y el infrecuente tumor filodes

Este estudio multi-institucional remarca la heterogeneidad del tumor filodes de la mama, y la importancia de la adecuada evaluación anatomopatológica y de las estrategias quirúrgicas personalizadas.

Lee Wilke: Este podcast de la Revista de Oncología Clínica (JCO, por sus siglas en inglés) brinda observaciones y comentarios acerca del artículo de la misma revista, llamado *Cohorte contemporánea multi-institucional de 550 casos de tumores filodes entre 2007 y 2017*

demuestra la necesidad de guías clínicas individualizadas sobre los márgenes quirúrgicos, de Rosenberger, et al. Soy Lee Wilke, profesora de cirugía y presidente del fondo Hendricks de investigación en cirugía mamaria de la Escuela de Medicina y Salud Pública de la Universidad de Wisconsin-Madison. Soy cirujana oncológica mamaria. No tengo ninguna declaración de intereses que hacer sobre estos estudios.

Como estudiantes de medicina se nos insta a adoptar un amplio vocabulario para describir una multitud de enfermedades. Filodes es uno de esos términos memorables de la escuela de medicina, cuyo origen es griego, y que describe el crecimiento en patrón de hoja. Los tumores filodes son infrecuentes, sin llegar al 1% de los tumores malignos mamarios; en los Estados Unidos se diagnostican sólo alrededor de 2000 pacientes por año.

Originalmente, el tumor filodes fue descrito como de tipo quístico, por lo que se lo denominaba con el término histórico cistosarcoma filodes. A pesar de que estos tumores están constituidos por tejido conectivo y su origen es fibroepitelial, raramente son quísticos, y tampoco son verdaderos sarcomas. Es por esto que, en la actualidad, la Organización Mundial de la Salud los clasifica como tumores filodes. A los fines de su abordaje terapéutico, es importante su subcategorización en benignos, intermedios o borderline y malignos, de acuerdo con una detallada revisión anatomopatológica de la celularidad, atipia, sobrecrecimiento, índice mitótico y los bordes tumorales.

Los tumores filodes están enumerados en el programa de enfermedades genéticas y raras del Instituto Nacional de Salud. En el sitio web del Instituto se describe que la cirugía es el tratamiento primario para estos tumores poco frecuentes, con márgenes quirúrgicos recomendados mayores a un centímetro para todos los subtipos, con una nota aclaratoria de que estos tumores son: «Muy frecuentemente tratados con mastectomía». Como especialistas al cuidado de pacientes con tumores malignos mamarios, seguimos aprendiendo que un único abordaje no es apropiado y esto se aplica también a aquellas pacientes con tumores filodes.

En el artículo que acompaña a este podcast, que apoya el cambio hacia un tratamiento más personalizado, la Dra. Laura Rosenberger, de la Universidad de Duke, en Carolina del Norte, reúne a un grupo de importantes colaboradores de once centros oncológicos académicos de los Estados Unidos, que comparten y evalúan sus propios abordajes terapéuticos y la evolución de pacientes con tumores filodes. Los investigadores identificaron una cohorte total de 550 pacientes tratadas entre 2007 y 2017.

En forma consistente con las revisiones sistemáticas sobre las bases de datos de tumores filodes, como la de Lu et al publicada en Anales de Cirugía Oncológica, en esta publicación de JCO, que es la que presenta más casos recopilados, la mediana de edad es de 44 años. La cohorte de tumores malignos es del 10%, aproximadamente. Y la mediana de tamaño tumoral es 3 centímetros, con un rango variable de hasta 29 centímetros. Un dato importante hallado en este análisis es que el 2% de las pacientes fueron sometidas a evaluación ganglionar, todas ellas con ganglios negativos.

La adición, ya sea de una biopsia de ganglio centinela u otra cirugía axilar, no están exentas de riesgo para las pacientes. Y a menos que la evaluación prequirúrgica hiciera sospechar de la coexistencia de un adenocarcinoma, las pacientes que sean sometidas a cirugía por un tumor filodes no deben ser sometidas a cirugías de mapeo ganglionar u otras técnicas de cirugía axilar, ya que estos tumores generan compromiso local y no metastatizan por vía linfática. Esta es la primera enseñanza de este estudio, que apoya el trabajo de otros grupos en cuanto a que la cirugía ganglionar en estos tumores es innecesaria.

El segundo hallazgo de importancia es la heterogeneidad en cuanto al abordaje quirúrgico, incluso entre centros médicos académicos. Aproximadamente del 38% de las pacientes (209) fueron sometidas a una segunda intervención quirúrgica; 51 de estas pacientes (un 10 % de la cohorte total) presentaron márgenes negativos en sus primeras cirugías. Sólo 6 pacientes (el 3% de las sometidas a una segunda intervención) presentaban enfermedad residual.

En el extremo opuesto, de aquellas pacientes con márgenes quirúrgicos positivos, que representaban el 42% de la muestra, 74 (32% de aquellas con márgenes positivos) no fueron sometidas a una segunda cirugía. Estos hallazgos remarcan que incluso aquellas pacientes que son tratadas en centros que parecieran funcionar de modo similar, pueden presentar desde márgenes positivos hasta cirugías adicionales cuando esos márgenes son negativos.

Sin embargo, es importante remarcar que la tasa de recurrencia de esta cohorte fue de sólo el 3,3% o 18 pacientes —15 con recurrencias locales y 3 con recaídas a distancia. Las recurrencias fueron asociadas en forma diferencial con los subtipos de tumores filodes: 1,3% para los benignos, 5,6% para los intermedios o borderline y 6,9% para los malignos. Así mismo, en el análisis univariado de regresión logarítmica, el estado de los márgenes y el grosor del margen quirúrgico no fueron predictivos de recurrencia; tampoco lo fueron el tipo de cirugía ni la edad de las pacientes.

Claramente, el margen de un centímetro no es necesario para los tumores filodes, tal como pareciera ser para nuestros adenocarcinomas mamarios. Los autores no llegan al punto de indicar que el estado de que el margen positivo es aceptable, pero remarcan la necesidad de un registro nacional para evaluar el abordaje quirúrgico personalizado para esta rara población de pacientes.

El tercer y último punto a remarcar de este estudio retrospectivo, pero con tan importante análisis conjunto de pacientes, es el rol determinante que juegan los anatomopatólogos en la evolución de estas pacientes. Tal como con frecuencia les indico a mis pacientes oncológicas, el patólogo es el doctor más importante, al que nunca conocen. En el análisis de la Dra. Rosenberger, los factores que tuvieron influencia en la recurrencia local fueron todas variables patológicas: grado, extensión de atipia y sobrecrecimiento y tamaño tumoral.

Actualmente no hay guías del Colegio Americano de Patólogos para el informe de los tumores filodes. Con esta y otra información sobre pacientes, se destaca la importancia de estos factores patológicos en la evolución de las pacientes; quizás deban desarrollarse programas de estandarización y de formación que permitan identificar estos hallazgos principales en un tumor filodes. Sin un buen patólogo o equipo de patólogos, los cirujanos oncológicos carecen de las herramientas que necesitan para indicar cirugías adicionales o potenciales tratamientos adyuvantes.

Como el uso de tratamientos adyuvantes fue escaso en esta base de datos, no se han podido proporcionar conclusiones acerca de la recomendación de la terapia radiante. Por consiguiente, y como sucede con todos los tumores raros, el abordaje colaborativo y en equipos, junto al desarrollo de un registro nacional, son necesarios para instituciones tanto comunitarias como académicas, con el fin de estandarizar y evaluar la evolución de estas pacientes y con el objetivo de proveer un abordaje de tratamiento más a la medida.

Con esto concluye este podcast de JCO. Gracias por escucharnos.