



La quimioterapia induce respuesta completa en tumor *phyllodes* maligno de mama metastásico a pulmón

Julio H. Noriega-Díaz^{1*} y Claudia H. Arce-Salinas²

¹Oncología Médica; ²Departamento de Tumores Mamarios. Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México, Méx., México

Resumen

El tumor *phyllodes* de mama es una neoplasia rara, que representa menos del 1% de los tumores mamarios. Se presenta el caso de una mujer de 73 años con tumor *phyllodes* de 7 x 6 x 4 cm y metástasis pulmonares. La paciente recibió seis ciclos de adriamicina, con respuesta completa, y quedó en vigilancia. El tumor *phyllodes* se presenta con una mediana de edad de 45 años. Las metástasis a distancia en tumores benignos, limítrofes y malignos representan el 3.2, 11.1 y 28.6% respectivamente, siendo pulmón, hueso y abdomen los sitios más comunes. Las metástasis indican un mal pronóstico, con una supervivencia media de menos de dos años.

Palabras clave: Tumor *phyllodes*. Respuesta completa. Adriamicina. Metástasis pulmonar.

Chemotherapy induces complete response in malignant breast *phyllodes* tumor metastatic to lung

Abstract

Phyllodes tumor of the breast is a rare neoplasm, representing < 1% of mammary tumors. We report the case of a 73-year-old woman with *phyllodes* tumor of 7 x 6 x 4 cm with pulmonary metastasis, who received six cycles of adriamycin, with complete response, and remained under surveillance. Breast *phyllodes* tumor presents with a median age of 45 years. Distant metastases in benign, borderline and malignant tumors represent 3.2%, 11.1% and 28.6% respectively, with lung, bone and abdomen being the most common sites. Metastases indicate a poor prognosis with an average survival of less than two years.

Key words: *Phyllodes* tumor. Complete response. Adriamycin. Lung metastasis.

Introducción

El tumor *phyllodes* de mama es una neoplasia rara, que representa menos del 1% de los tumores mamarios y del 2 al 3% de las neoplasias fibroepiteliales de mama¹. Fue descrito por primera vez por Johannes Müller en 1838 bajo el nombre de *cystosarcoma phyllodes* y en total se han reportado 60 sinónimos^{1,2}. Hoy en día la Organización

Mundial de la Salud los clasifica en benignos, *borderline* y malignos de acuerdo con parámetros histológicos (p. ej., grado de celularidad estromal y atipia, conteo mitótico, sobrecrecimiento estromal)³, aun así el tipo histológico es un factor independiente de la supervivencia¹.

El diagnóstico histológico se basa en los siguientes hallazgos: la arquitectura fibroepitelial muestra patrón intracanalicular exagerado con patrón *leaf-like*; en su

Correspondencia:

*Julio H. Noriega-Díaz
E-mail: jhnoriega@ufm.edu

Fecha de recepción: 01-07-2019
Fecha de aceptación: 15-08-2019
DOI: 10.24875/j.gamo.19000317

Disponible en internet: 13-05-2020
Gac Mex Oncol. 2020;19(Suppl):41-44
www.gamo-smeo.com

2565-005X/© 2019 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

espectro benigno, morfológicamente es similar al fibroadenoma intracanalicular, pero con mayor celularidad estromal³, en otro espectro, el tumor *phylloides* maligno puede confundirse con sarcoma primario de mama o carcinoma metaplásico de células fusiformes⁴.

La relevancia de la gradificación histológica es predecir el comportamiento clínico: los tumores benignos tienen el potencial de recurrir de manera local, los tumores *borderline* de recurrir localmente y bajo riesgo de metástasis a distancia, y los tumores malignos tienen alto riesgo de metástasis a distancia, que eventualmente puede ser fatal⁴. Para esto se utilizan los criterios de AMOS (atipia estromal mitosis, crecimiento y márgenes quirúrgicos), que predicen la recurrencia y el periodo libre de recurrencia⁵.

Reporte del caso

Mujer de 73 años, con historia de autodetección de tumor en mama derecha, tratado con mastectomía radical derecha el 26 de abril de 2017. Se reporta como tumor *phylloides* maligno de 7 x 6 x 4 cm, con áreas de sobrecrecimiento estromal y diferenciación heteróloga condrosarcomatosa, sin invasión linfovascular ni perineural, piel, pezón y bordes quirúrgicos libres de neoplasia, axila con 21 ganglios negativos.

Como parte de los estudios de extensión se le realiza una tomografía computarizada (TC) que reporta nódulos sólidos bilaterales, con el mayor de ellos en segmento apical lóbulo superior izquierdo de 10 mm (Fig. 1). La biopsia confirma neoplasia fusocelular maligna y epiteloide de grado alto, metastásico.

Se programa a la paciente para realizar lobectomía superior derecha y resección en cuña de lesiones izquierdas, sin embargo estudios previos al procedimiento quirúrgico demuestran derrame pleural, además de nuevos nódulos pulmonares; por lo tanto no es candidata a resección. Se inicia adriamicina a 50 mg/m² cada 21 días.

Posterior al sexto ciclo se le realiza TC que reporta respuesta parcial, con disminución del tamaño del tumor en un 40% según criterios RECIST 1.1 (Fig. 2); completa ocho ciclos de tratamiento, con respuesta completa al finalizar este. Al momento en vigilancia desde septiembre 2019.

La dosis acumulada de adriamicina fue de 400 mg/m². La paciente presentó: náuseas grado 2, vómitos grado 2, estreñimiento grado 1, ventriculografía nuclear de inicio y finalización de tratamiento con un 58.8%.

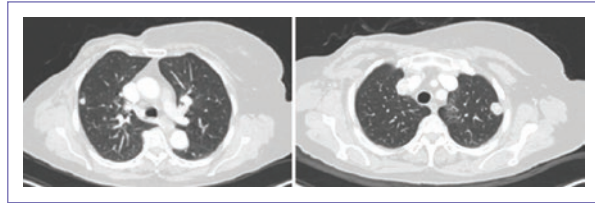


Figura 1. Tomografía computarizada previa a tratamiento con nódulos sólidos bilaterales en ambos campos pulmonares.

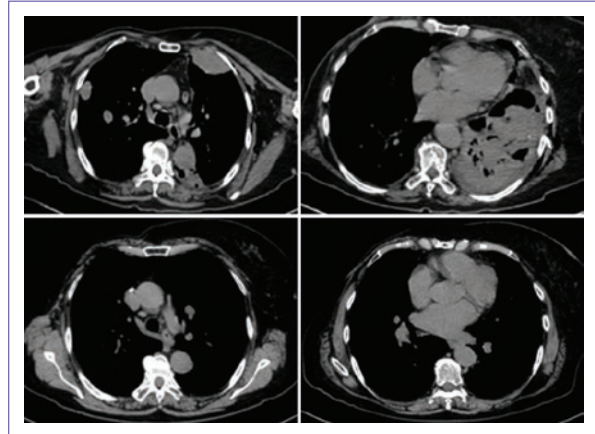


Figura 2. Imágenes lado izquierdo: tomografías sin medio de contraste previo al inicio del tratamiento sistémico. Imágenes lado derecho: tomografías de respuesta posterior a seis ciclos de tratamiento sistémico.

Discusión

El tumor *phylloides* de mama se presenta con una mediana de edad de 45 años, 20 años después que los fibroadenomas; es raros en la adolescencia y prevalece en población latina blanca y asiática², se asocia a fibroadenomas o *de novo*, esto aún por definir. También se ha postulado que puede resultar del crecimiento estromal inducido por factores de crecimiento epitelial como la endotelina-1². En hombres se han reportado pocos casos y en estos casos se han asociado a la presencia de ginecomastia; son tumores de rápido crecimiento, en los que el tamaño y el crecimiento *per se* son predicadores de pobre pronóstico. Generalmente se encuentran en cuadrante superoexterno y pueden ocurrir en ambas mamas, la ulceración es poco común; se ha reportado linfadenopatía axilar en el 20% de los casos².

Abdalla, et al. y Chaney, et al. han descrito las metástasis a distancia, en las cuales los tumores benignos, *borderline* y malignos representan un 3.2, 11.1 y 28.6% respectivamente⁴, siendo pulmón, hueso y vísceras abdominales los sitios más comunes, y

ocurriendo incluso en ausencia de adenopatías axilares y con elementos estromales en la histología². Las metástasis indican un pobre pronóstico, con una mediana de supervivencia menor de dos años⁶.

El tratamiento es objeto de debate, ya que debido a la rareza del tumor la efectividad del tratamiento se desconoce⁷.

Se ha descrito la expresión de receptores de estrógeno y progesterona en el 58 al 75% en los tumores *phylloides*, pero no se ha definido el beneficio en el tratamiento anti-hormonal. Desafortunadamente, el receptor betaestrogénico es el predominante en comparación con el receptor alfa, que es el que se presenta con mayor frecuencia en los tumores típicos de carcinoma ductal de mama⁸.

Con doxorubicina y dacarbazina en monoterapia no se consiguen respuestas satisfactorias, pero su administración con cisplatino o ifosfamida han reportado ser efectivas⁸. Burton, et al. describieron el uso de cisplatino y etopósido, con dos o tres pacientes, con respuesta parcial, y se ha utilizado el esquema MAID (doxorubicina, dacarbazina, ifosfamida y mesna) con respuesta favorable, ocho respuestas parciales, pero con mayor toxicidad que la monoterapia y la asociación de ifosfamida y doxorubicina.

Entre 1986 y 2010, 22 pacientes con metástasis pulmonares fueron tratados de la siguiente manera: diez pacientes con monoquimioterapia (ifosfamida [cuatro pacientes] o doxorubicina [seis pacientes]) y diez pacientes con poliquimioterapia (doxorubicina + cisplatino [cinco pacientes], doxorubicina + ifosfamida [tres pacientes] o doxorubicina + ciclofosfamida [dos pacientes])⁶. La supervivencia media (EM) desde el diagnóstico de metástasis a distancia en los pacientes del estudio fue de 7 meses (2,6,7,9) y la mediana de 8 meses. En 24 pacientes con metástasis pulmonares: remisión completa en tres pacientes (EM: 9.1 meses), remisión parcial en diez pacientes (EM: 8.2 meses) y ninguna remisión en 11 pacientes (EM: 4.3 meses)^{6,9,10}.

Los pacientes que presentan o desarrollan metástasis a distancia tienden a tener un pronóstico sombrío, lo que a menudo conduce a la muerte. El tiempo del desarrollo de metástasis es variado y puede ir desde de tan solo dos meses después del tratamiento local hasta una década después⁹⁻¹¹.

Se ha reportado la mortalidad desde un 50 a un 100% en varias series de estudios; el tiempo hasta la muerte es relativamente corto, con un rango de 1 a 41 meses desde el diagnóstico a distancia¹².

A nivel molecular se ha reportado que el tumor *phylloides* maligno puede desarrollarse de dos maneras evolutivas diferentes:

- En el contexto de la ruta del mutante *MED12*, los tumores *phylloides* limitrofes y malignos podrían derivarse de un fibroadenoma preexistente y progresar a un fenotipo maligno tras la adquisición de alteraciones genéticas adicionales, incluidas las mutaciones del promotor *TERT* y la amplificación del *TERT*.
- En el contexto de la vía independiente de *MED12*, pueden surgir *de novo* tras la adquisición temprana de alteraciones genéticas, incluidas no solo las alteraciones genéticas del *TERT*, sino, lo que es más sorprendente, la activación de oncogenes, como el *EGFR*, y/o la pérdida de la función del tumor genes supresores, como *RB1* y *TP53*.

Se ha observado que los tumores que albergan mutaciones de *MED12* tienen una tasa de recurrencia más baja que aquellos sin mutaciones de *MED12*. Sobre la base de estos hallazgos, se podría afirmar que los tumores *phylloides* con un historial previo de fibroadenomas y con mutación de *MED12* pueden asociarse a un resultado clínico más favorable¹³.

Dentro de la caracterización genómica del tumor *phylloides* se ha descrito la mutación de *NRAS*. La mutación de Q61L se ha demostrado que notablemente atenúa la hidrólisis de GTP manteniendo *NRAS* en un estado de GTP activo. La activación de esta proteína causa el crecimiento, la diferenciación y la supervivencia celular principalmente a través de la vía RAF/MAPK/ERK¹⁴.

Otros hallazgos descritos son la expresión de *TLE3* y *SPARC* en el tumor *phylloides*, en donde la expresión de *TLE3* se asocia con una mejor respuesta a la terapia basada en taxanos. La positividad de *SPARC* indica que puede haber una mayor administración de paclitaxel unido a albúmina, ya que *SPARC* es un facilitador que permite que más agentes quimioterapéuticos se concentren en el microentorno tumoral circundante. Las respuestas tumorales al paclitaxel unido a la albúmina ya se han relacionado con la expresión de *SPARC* en algunos tumores^{14,15}.

Conclusiones

El tumor *phylloides* metastásico es una entidad clínica poco frecuente, con pobre pronóstico, en el cual las opciones terapéuticas son limitadas. Mayormente son tratados con quimioterapia basada en monoterapia y antraciclinas. El presente caso, a pesar de haber tenido una progresión rápida de la enfermedad, alcanzó respuesta completa con el tratamiento sistémico, lo que contribuye a su rareza.

Financiamiento

Los autores no recibieron patrocinio para llevar a cabo este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Bibliografía

1. Belkacémi Y, Bousquet G, Marsiglia H, Ray-Coquard I, Magné N, Malarid Y, et al. Phyllodes tumor of the breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;70(2):492-500.
2. Parker SJ, Harris SA. Phyllodes tumors. *Postgrad Med J*. 2001;77:428-35.
3. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, van de Vijver MJ. *World Health Organization Classification of Tumours of the Breast*. Lyon: IARC Press; 2012.
4. Tan PH, Acs G, Apple SK, Badve S, Bleiweiss IJ, Brogi E, et al. Phyllodes tumors of the breast: a consensus review. *Histopathology*. 2016; 68(1):5-21.
5. Tan PH, Thike AA, Tan WJ, Thu MM, Busmanis I, Li H, et al. Predicting clinical behaviour of breast phyllodes tumours: a nomogram based on histological criteria and surgical margins. *J Clin Pathol*. 2012;65(1):69-76.
6. Mitúš JW, Blecharz P, Walasek T, Reinfuss M, Jakubowicz J, Kulpa J. Treatment of patients with distant metastases from phyllodes tumor of the breast. *World J Surg*. 2016;40(2):323-8.
7. Mouna B, Rhizlane B, Boutayeb S, Errihani H. The efficacy of chemotherapy against metastasis malignant phyllodes tumors of the breast. *J Clinic Case Reports*. 2012;2:122.
8. Storde M, Khoury T, Mangieri C, Takabe K. Update on the diagnosis and management of malignant phyllodes tumors of the breast. *Breast*. 2017; 33:91-6.
9. Ganesh V, Lee J, Wan BA, Rakovitch E, Vesprini D, Slodkowska E, et al. Palliative treatment of metastatic phyllodes tumors: a case series. *AME Case Rep*. 2017;1:9.
10. Spitaleri G, Toesca A, Botteri E, Bottiglieri L, Rotmensz N, Boselli S, et al. Breast phyllodes tumor: A review of literature and a single center retrospective series analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013; 88:427-36.
11. Adesoye T, Neuman HB, Wilke LG, Schumacher JR, Steiman J, Greenberg CC. Current trends in the management of phyllodes tumors of the breast. *Ann Surg Oncol*. 2016;23:3199-205.
12. Koh VC, Thike AA, Tan PH. Distant metastases in phyllodes tumors of the breast: an overview. *Applied Cancer Research*. 2017;37:15.
13. F Pareja, Geyer FC, Kumar R, Selenica P, Piscuoglio S, Ng CKY, et al. Phyllodes tumors with and without fibroadenoma-like areas display distinct genomic features and may evolve through distinct pathways. *NPJ Breast Cancer*. 2017;3:40.
14. Jardim DL, Conley A, Subbiah V. Comprehensive characterization of malignant phyllodes tumor by whole genomic and proteomic analysis: biological implications for targeted therapy opportunities. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:112.
15. Ng CCY, Tan J, Ong CK, Lim WK, Rajasegaran V, Nasir ND, et al. MED12 is frequently mutated in breast phyllodes tumours: a study of 112 cases. *J Clin Pathol*. 2015;68(9):685-91.