

## REPORTE DE CASO

# Osteosarcoma de alto grado originado en un tumor filodes maligno

High grade osteosarcoma originated in a malignant phyllodes tumor

Patricia López<sup>a</sup>, Juan Carlos Vergel-Martínez<sup>b</sup>, Luis Guzmán<sup>b</sup>, Carlos Lehmann<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Patología Oncológica, Departamento de Patología, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia

<sup>b</sup> Clínica de Seno y Tejidos Blandos, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia

Autor para correspondencia: Juan Carlos Vergel-Martínez Correo electrónico: jcv88@hotmail.com

Fecha de sometimiento: 06/11/2018 Fecha de aprobación: 09/04/2019

Disponible en Internet el 6 de diciembre de 2019

### PALABRAS CLAVE:

Tumor filoide;  
Osteosarcoma;  
Cirugía;  
Quimioterapia

### KEYWORDS:

Phyllodes tumor;  
Osteosarcoma;  
Surgery;  
Chemotherapy

### Resumen

El tumor filodes maligno con componente estromal (sic) de osteosarcoma es un tumor de muy baja incidencia. La identificación de esta enfermedad se ha convertido en un desafío para la medicina actual debido a su difícil diagnóstico histopatológico, imagenológico y clínico. El tratamiento principal se basa en el manejo quirúrgico y las opciones de terapia adyuvante aún no presentan un sustento científico sólido para su utilización como tratamiento estándar. Su pronóstico no es bueno y la variante osteoblástica presenta un comportamiento muy agresivo, con un riesgo del 38% para compromiso metastásico y riesgo de muerte debido a la enfermedad del 33%. Se presenta el caso de una paciente y se describe cómo se diagnosticó y se trató la enfermedad.

### Abstract

Malignant phyllodes tumor with osteosarcomatous differentiation has a very low incidence. The assessment of this tumor has become a challenge for current medicine due to its difficult histopathological, imaging and clinical diagnosis.

The main treatment is based on surgical management, and the options of adjuvant therapy have not yet presented a solid evidence for its use as standard of care. Its prognosis is not good. The osteoblastic subtype, especially, has a very aggressive behavior, with a risk of 38% for metastatic compromise and risk of death due to pathology of 33%.

We present the case of a patient and describe how the disease was diagnosed and treated.

## Introducción

El tumor filodes fue descrito por Johannes Müller en 1838 bajo la denominación de cistosarcoma filodes caracterizado por tener un crecimiento de apariencia carnosa de comportamiento biológico variado, con incidencia menor del 1% entre todos los tumores mamarios (1). La Organización Mundial de la Salud (OMS) define tres tipos de variantes histológicas: benigna, limítrofe y maligna (2). La variante

maligna se diagnostica más frecuentemente en pacientes mayores de 40 años y puede llegar a presentarse hasta en un tercio de los casos (3), confiriéndole mayor agresividad y riesgo de recurrencia local y a distancia (4).

A nivel mundial se han descrito 37 casos de tumor filodes maligno con diferenciación osteosarcomatosa, de los cuales: 11 presentaban componente osteoblástico; 9 componente osteoclástico; 12 componente fibroblástico, y los

restantes 5 sin reporte de componente (5). El componente de osteosarcoma tiene una incidencia del 1,3% de los tumores filodes y los subtipos osteoblástico y osteoclástico tienen el peor pronóstico (6).

El diagnóstico imagenológico de los tumores filodes se realiza mediante mamografía y se identifican como masas de aspecto benigno semejante a un fibroadenoma de gran tamaño, sin existir alguna característica específica que pueda diferenciar una variante benigna de una maligna (7).

Mediante ecografía mamaria se logran describir como nódulos sólidos, hipococicos, redondeados, de márgenes bien circunscritos que pueden presentar regiones quísticas dispersas (8, 9).

En resonancia magnética los tumores filodes exhiben un patrón típico de tumores benignos, mostrando realce lento en la fase inicial, con realce continuo y progresivo en la fase retardada, siendo útil para la planeación del abordaje quirúrgico y definiendo la extensión tumoral (10, 11).

Para realizar el estudio histológico inicial se debe tomar biopsia Tru-Cut®, y obtener muestras de tejido que ofrezcan más información. En el contexto del tumor filodes maligno este tipo de muestras proveen una aproximación diagnóstica y ayudan a definir la conducta a seguir, por lo que es necesario realizar un muestreo extenso en el espécimen quirúrgico para poder identificar el componente epitelial del tumor filodes, que en ocasiones puede ser de tipo focal (12).

Histológicamente, los tumores filodes muestran una distribución en forma de folias. La variante maligna se caracteriza por el hallazgo de: acentuada proliferación celular y sobrecrecimiento del componente del estroma; pleomorfismo nuclear; aumento de la actividad mitótica (más de 10 por campo de mayor aumento), y bordes infiltrantes; la sola presencia de elementos heterólogos sarcomatosos con diferenciación a liposarcoma (la más frecuente), rhabdomyosarcoma, condrosarcoma y osteosarcoma los clasifica como tumor maligno (13, 14). Uno de sus diagnósticos diferenciales es el carcinoma metaplásico que presenta elementos epiteliales malignos, en contraste, el tumor filodes maligno forma folias recubiertas por epitelio benigno. Su diagnóstico se puede aclarar mediante técnicas de inmunohistoquímica, dado que el tumor filodes maligno presenta negatividad en un 95% para las citoqueratinas AE1/AE3, CK5/6, 34bE12, CAM 5.2 y en un 43% para el marcador miopitelial P63, mientras que el carcinoma metaplásico tiene expresión de estas proteínas (15).

En tumores filodes malignos en los análisis de expresión génica e inmunohistoquímica se han identificado la expresión de *PAX3* y *SIX1* (16, 17), confiriéndoles un pobre pronóstico clínico. Se ha propuesto una clasificación molecular de estos tumores basada en pruebas de hibridación genómica comparativa para identificar las inestabilidades cromosómicas. En la variante maligna, las más frecuentes son la ganancia en 1q y la pérdida en 13q, sin embargo, estas aberraciones cromosómicas no son específicas de los tumores filodes (18). En los perfiles de expresión génica, estos tumores se clasifican como bajos en claudina y basaloides (19). Se han descrito mutaciones en los genes *RB1*, *NF1*, *PIK3CA*, *ERBB4*, *IGF1R* y *EGFR* como de gran relevancia para la oncogénesis y la progresión de los tumores filodes (20).

El manejo quirúrgico es el pilar fundamental en el tratamiento de estos tumores (21). Históricamente se ofrecían tratamientos radicales con mastectomía simple o radical modificada logrando tasas de supervivencia libre de enfermedad a 5 años de hasta el 95,5% (22).

Actualmente se dispone de técnicas quirúrgicas conservadoras equivalentes a los tratamientos radicales con tasas de supervivencia libre de enfermedad a 5 años del 82,3% vs. 83,3%, respectivamente (23).

Los estudios del grupo de Milán mostraron en las pacientes que fueron sometidas a cirugía conservadora tasas de recurrencia local del 13%, recurrencia a distancia del 6,5% y supervivencia global específica a 10 años del 92%. Para el control de márgenes se sugiere la obtención de márgenes mayores de 1 cm, con una tasa de recaída a 5 años del 36% vs. 69% en escisiones con compromiso de bordes quirúrgicos (24).

Para tumores de gran tamaño (mayores a 10 cm) se prefiere ofrecer manejo radical con mastectomía simple y logrando tasas de recurrencia local del 5% al 12% (25, 26).

En el paciente con tumor filodes maligno no se recomienda realizar el manejo de la axila de forma rutinaria debido al bajo compromiso ganglionar que presenta esta enfermedad (menor al 5%) (24).

Por otro lado, no se ha logrado un consenso para el tratamiento adyuvante con radioterapia en los tumores filodes malignos debido a que los resultados obtenidos en los diferentes estudios realizados no ofrecen evidencia sólida y tienen un poder estadístico limitado (24), por lo que su administración se basa en la extrapolación de las terapias ofrecidas a pacientes con sarcomas de tejidos blandos (27). Los estudios de la Universidad de Chicago (28) y del grupo de Milán (24) no mostraron mejoría en cuanto a supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global en las pacientes a las que se les ofreció tratamiento adyuvante con radioterapia. A pesar de esto, hoy en día hay una tendencia creciente para su uso, con indicaciones puntuales en pacientes con factores de mal pronóstico como el tamaño tumoral mayor a 10 cm en pacientes con cirugía conservadora, el compromiso ganglionar y los bordes de sección cercanos o comprometidos.

Con respecto al tratamiento sistémico con quimioterapia no se ha podido definir su utilidad ya que los esquemas propuestos son igualmente derivados de estudios en pacientes con sarcomas (22). Mayormente se ofrece esta alternativa terapéutica a pacientes con compromiso metastásico pulmonar y abdominal o con recurrencias locales (27).

Debido a la alta expresión de receptores hormonales mostrada por el componente epitelial de los tumores filodes (27), la manipulación hormonal se muestra como una alternativa de tratamiento, aunque su utilidad es dudosa debido a dos principios fundamentales: que en la variante maligna la expresión de estos receptores solamente se identifica en el 13,3% de los casos y que el componente del estroma solamente expresa receptores hormonales en un 2,4% de los casos y este componente es el que rige el comportamiento biológico tumoral más que el componente epitelial (24, 29, 30).

Con relación al pronóstico del tumor filodes maligno, se han reportado tasas de recurrencia local del 21% y de

metástasis del 25% (27, 30, 31). En cuanto a factores de riesgo para recurrencia local y sistémica, las márgenes de sección positivas y el tamaño tumoral mayor a 10 cm proveen un riesgo cuatro (HR = 4,9,  $p = 0,008$ ) y siete (HR=11,1;  $p = 0,006$ ) veces mayor, respectivamente (27). La tasa de supervivencia global a 5 años es del 54% al 65% y a 10 años del 23% (26).

El estudio colombiano publicado por Rodríguez *et al.* en 1994 mostró una tasa de recurrencia del 13% para los tumores filodes, con supervivencia libre de enfermedad a 5 años del 70% para la variante maligna (32).

El compromiso metastásico se presenta en un 10% al 15% de los casos, se da mediante vía hematológica y afecta los pulmones (70-80%), la pleura (60-70%) y los huesos (25-30%) (19, 22).

En la serie de casos de Silver y Tavassoli publicada en 1999, que incluyó 22 individuos, el 38% de las pacientes presentó compromiso metastásico y el 33% de ellas murieron por causa relacionada con el tumor filodes (33).

Para el seguimiento de las pacientes con tumores filodes malignos se recomienda realizar control imagenológico y clínico semestral durante los primeros 5 años luego del tratamiento quirúrgico y continuar de forma anual posteriormente, haciendo énfasis en la localización del lecho tumoral (25).

Se presenta el caso de una paciente con osteosarcoma de alto grado originado en un tumor filodes maligno. Se describe la aproximación diagnóstica y terapéutica, y el pronóstico para estos tumores basados en los hallazgos histopatológicos.

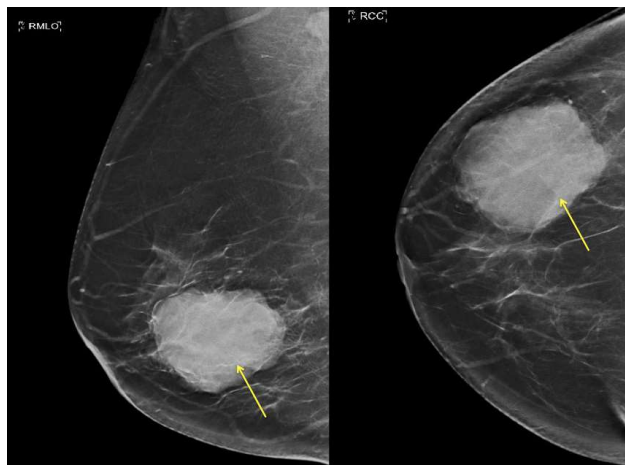
## Presentación del caso

Mujer de 56 años con un cuadro clínico de cuatro meses de evolución consistente en la aparición de una masa en la mama derecha con crecimiento progresivo sin ninguna otra sintomatología asociada.

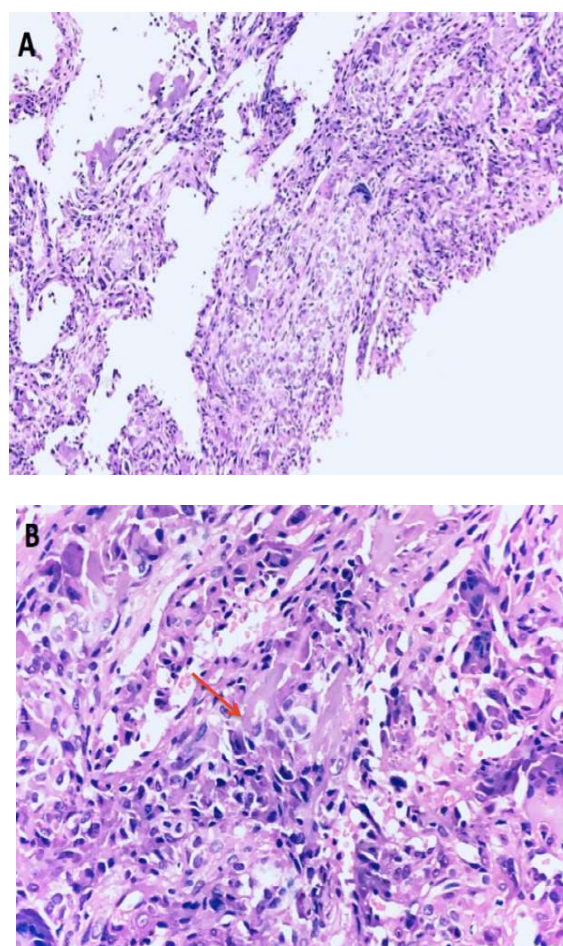
La mamografía fue reportada BI-RADS 6 (*Breast Imaging Report And Data System 6*) dado el hallazgo de una masa densa en cuadrante inferoexterno de la mama derecha, de morfología redondeada y contornos lobulados, con dimensiones de 55 x 56 x 54 mm, sin describir adenopatías axilares (fig. 1). La ecografía mamaria complementaria reportó BI-RADS 6 por masa en mama derecha en relación con hallazgo mamográfico.

Se tomó biopsia Tru-Cut® de la masa en la mama derecha y se observó un tumor maligno con células fusocelulares y pleomorfas atípicas con frecuentes mitosis, necrosis y escasas células multinucleadas con material eosinófilo similar al osteoide. No se identificó componente epitelial (fig. 2).

Las tinciones de inmunohistoquímica fueron negativas para las citoqueratinas AE1/AE2, CK5/6, CAM5.2, 34BE12, CD10, los receptores de estrógeno y de progesterona, *HER2*, mientras que se evidenció reactividad focal para *GATA3* y *P63*, con un índice de proliferación celular *Ki67* del 20%. Con los anteriores hallazgos histopatológicos descritos, se consideró que la paciente cursaba con una neoplasia fusocelular y pleomorfa sin componente epitelial con presencia de material similar al osteoide, lo que



**Figura 1.** Proyecciones mediolateral oblicua y craneo-caudal en mamografía de la mama derecha que permitió la sospecha de un tumor filodes maligno (flechas) en el cuadrante inferoexterno.



**Figura 2.** A. Proliferación neoplásica de células fusocelulares y pleomorfas con frecuentes figuras mitóticas. Hematoxilina y eosina, 4X. B. Material eosinófilo similar al osteoide (flecha). Hematoxilina y eosina, 40X.

planteó dos posibles diagnósticos diferenciales: tumor filodes maligno vs. sarcoma primario de la mama, siendo requerida la resección completa de la lesión para obtener un diagnóstico definitivo.

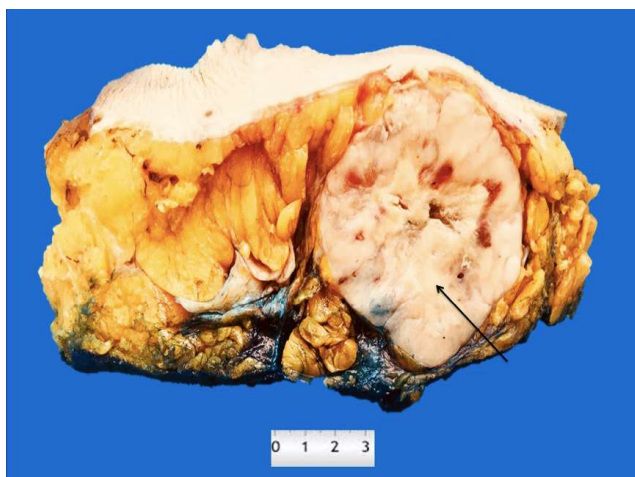
Se solicitaron estudios de extensión (tomografía axial computarizada torácica y abdominopélvica, gammagrafía ósea) reportados como negativos para compromiso metastásico.

Dentro de este escenario planteado y los diagnósticos presuntivos anteriormente mencionados, la paciente fue llevada a mastectomía simple de la mama derecha sin presentar complicaciones durante el procedimiento, con hallazgo intraoperatorio de un tumor en cuadrante inferoexterno de 60 x 50 mm, móvil, no adherido a planos profundos.

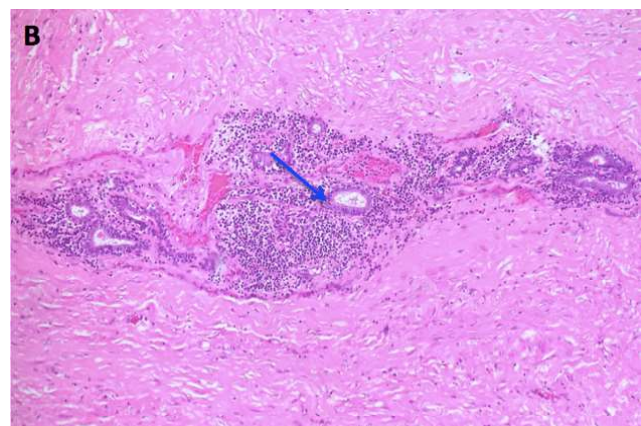
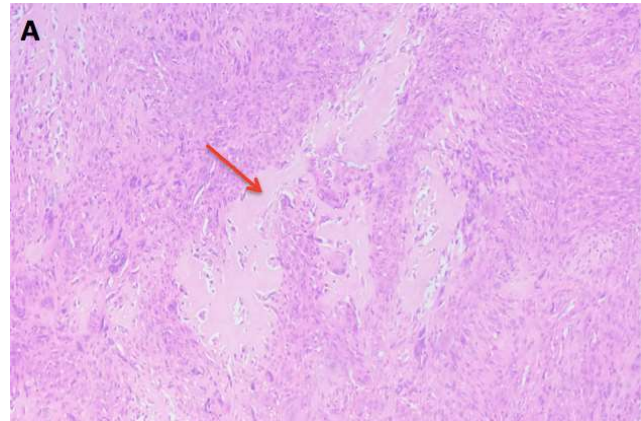
En el estudio de patología se observó macroscópicamente una lesión nodular, parcialmente circunscrita de aspecto carnoso, de color blanquecino con zonas induradas, de 60 x 60 x 25 mm (fig. 3).

En los cortes histológicos del espécimen quirúrgico se pudo identificar una lesión tumoral maligna con: proliferación celular aumentada del estroma; formada por células fusocelulares y pleomorfas atípicas; con frecuentes mitosis atípicas (hasta 16 por campo de mayor aumento); presencia de matriz osteoide con componente osteoblástico y fibroblástico; focos de necrosis (menos del 50%) y escaso componente epitelial benigno, sin invasión linfovascular ni perineural y con las márgenes de sección libres de tumor. A partir de estos hallazgos se realizó el diagnóstico definitivo de tumor filodes maligno con componente estromal (sic) de osteosarcoma osteoblástico y fibroblástico (fig. 4).

Como tratamiento adyuvante se administró radioterapia conformada tridimensional a nivel de la reja costal derecha en 25 fracciones de 2 Gy con buena tolerancia por parte de la paciente. Además, la paciente fue valorada por el Servicio de Oncología Clínica que consideró que no se beneficiaba al recibir quimioterapia y dejaron abierta la posibilidad de ofrecer este tratamiento al momento de llegar a presentar recurrencia local o sistémica.



**Figura 3.** Lesión nodular parcialmente circunscrita (flecha) y de aspecto carnoso con zonas induradas.



**Figura 4.** Características histológicas del tumor filodes maligno: estroma con aumento de la proliferación celular, células fusocelulares y pleomorfas con frecuentes mitosis. A. Matriz osteoide (flecha roja). Hematoxilina y eosina, 10X. B. Escaso componente epitelial benigno (flecha azul). Hematoxilina y eosina, 10X.

Durante el seguimiento postoperatorio, la paciente presentó adecuada evolución y manifestó un buen control analgésico y satisfacción con el resultado estético obtenido.

## Discusión

Este caso es de interés científico debido a que el osteosarcoma de alto grado originado en tumor filodes maligno es un tumor de muy baja incidencia.

Teniendo en cuenta su composición, diferenciación y biología tumoral, es mandatorio diagnosticarlo de forma acertada. Por tal razón fue necesario someter a la paciente a mastectomía simple para conseguir la resección total del tumor y poder identificar el componente epitelial tumoral que ayudara a descartar los diagnósticos diferenciales (sarcoma primario de la mama y carcinoma metaplásico) y obtener el diagnóstico definitivo de tumor filodes maligno con componente estromal (sic) de osteosarcoma osteoblástico y fibroblástico.

Debido al comportamiento agresivo de este tumor se consideró el manejo quirúrgico radical como pilar fundamental del tratamiento y se obtuvieron márgenes de

sección libres mayores de 1 cm y así disminuir el riesgo de recurrencia local, regional y sistémica.

Como tratamiento adyuvante se administró radioterapia conformada tridimensional a la reja costal con muy buena tolerancia por parte de la paciente y sin efectos secundarios mayores.

Se decidió no ofrecer manejo sistémico con quimioterapia debido a la no disponibilidad de evidencia sólida que recomendara dicha opción de tratamiento, sin embargo, se dejó abierta la posibilidad de administrarlo en caso de recurrencia local o sistémica.

## Conflicto de interés

Los autores declaramos no presentar ningún conflicto de interés.

## Bibliografía

- Müller J. *Über den feineren Bau und die Form der krankhaften Geschwülste*. Berlin, Germany: G Reimer; 1838.
- Tavassoli FA, Devilee P. World Health Organization classification of tumors: tumors of the breast and female genital organs. IARC Press, 2003:99-103.
- Pietruszka M, Barnes L. Cystosarcoma phyllodes: a clinicopathologic analysis of 42 cases. *Cancer*. 1978; 41(5):1974-83. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(197805\)41:5<1974::AID-CNCR2820410543>3.0.CO;2-C](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197805)41:5<1974::AID-CNCR2820410543>3.0.CO;2-C)
- Chaney AW, Pollack A, McNeese MD, Zagars GK, Pisters PW, Pollock RE, et al. Primary treatment of cystosarcoma phyllodes of the breast. *Cancer*. 2000; 89(7):1502-11. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(20001001\)89:7<1502::AID-CNCR13>3.0.CO;2-P](https://doi.org/10.1002/1097-0142(20001001)89:7<1502::AID-CNCR13>3.0.CO;2-P)
- Yilmaz E, Sal S, Lebe B. Differentiation of phyllodes tumors versus fibroadenomas. *Acta Radiol*. 2002; 43(1):34-9. <https://doi.org/10.1080/028418502127347619>
- Tsubochi H, Sato N, Kaimori M, Imai T. Osteosarcomatous differentiation in lung metastases from a malignant phyllodes tumour of the breast. *J Clin Pathol*. 2004;57:432-4. <https://doi.org/10.1136/jcp.2003.012336>
- Nieto-Coronel T, Salazar-Campos JE, León D, Díaz-Molina R, Vázquez-Romo R, Bargalló-Rocha E. Tumor phyllodes con transformación a osteosarcoma. *Rev. méd. Chile*. 2017;145(8):1076-82. <https://doi.org/10.4067/s0034-98872017000801076>
- Lieberman L, Bonaccio E, Hamele-Bena D, Abramson AF, Cohen MA, Dershaw DD. Benign and malignant phyllodes tumors: mammographic and sonographic findings. *Radiology* 1996;198(1):121-4. <https://doi.org/10.1148/radiology.198.1.8539362>
- Chao TC, Lo YF, Chen SC, Chen MF. Sonographic features of phyllodes tumors of the breast. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2002;20(1):64-71. <https://doi.org/10.1046/j.1469-0705.2002.00736.x>
- Wurdinger S, Herzog AB, Fischer DR, Marx C, Raabe G, Schneider A, et al. Differentiation of phyllodes breast tumors from fibroadenomas on MRI. *AJR Am J Roentgenol*. 2005;185(5):1317-21. <https://doi.org/10.2214/AJR.04.1620>
- Yabuuchi H, Soeda H, Matsuo Y, Okafuji T, Eguchi T, Sakai S, et al. Phyllodes tumor of the breast: correlation between MR findings and histologic grade. *Radiology*. 2006;241(3):702-9. <https://doi.org/10.1148/radiol.2413051470>
- Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Kent Osborne C. *Diseases of the breast: Fifth edition*. Wolters Kluwer Health Adis, 2014. 1224p.
- Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt, SJ, Tan, PH, van de Vijver, MJ. *WHO Classification of Tumours, Volume 4*. 2012.
- Huang CC, Liu TP, Cheng SP, Chang YC. Surgical treatment of phyllodes tumor of the breast with the trend. *Journal of Experimental & Clinical Medicine*. 2014;6(5):161-5. <https://doi.org/10.1016/j.jecm.2014.08.002>
- Zhang Y, Kleer CG. Phyllodes tumor of the breast: histopathologic features, differential diagnosis, and molecular/genetic updates. *Arch Pathol Lab Med*. 2016;140(7):665-71. <https://doi.org/10.5858/arpa.2016-0042-RA>
- Tan WJ, Thike AA, Bay BH, Tan PH. Immunohistochemical expression of homeoproteins Six1 and Pax3 in breast phyllodes tumours correlates with histological grade and clinical outcome. *Histopathology*. 2014;64(6):807-17. <https://doi.org/10.1111/his.12329>
- Jones AM, Mitter R, Poulson R, Gillet C, Hanby AM, Tomlinson IP, et al. mRNA expression profiling of phyllodes tumours of the breast: identification of genes important in the development of borderline and malignant phyllodes tumours. *J Pathol*. 2008;216(4):408-17. <https://doi.org/10.1002/path.2439>
- Lae M, Vincent-Salomon A, Savignoni A, Huon I, Fréneaux P, Sigal-Zafrani B, et al. Phyllodes tumors of the breast segregate in two groups according to genetic criteria. *Mod Pathol*. 2007;20(4):435-44. <https://doi.org/10.1038/modpathol.3800756>
- Vidal M, Peg V, Galván P, Tres A, Cortés J, Ramón y Cajal S, et al. Gene expression-based classifications of fibroadenomas and phyllodes tumours of the breast. *Mol Oncol*. 2015;9(6):1081-90. <https://doi.org/10.1016/j.molonc.2015.01.003>
- Tan J, Ong CK, Lim WK, Ng CC, Thike AA, Ng LM, et al. Genomic landscapes of breast fibroepithelial tumors. *Nat Genet*. 2015;47(11):1341-5. <https://doi.org/10.1038/ng.3409>
- Chen WH, Cheng SP, Tzen CY, Yang TL, Jeng KS, Liu CL, et al. Surgical treatment of phyllodes tumors of the breast: retrospective review of 172 cases. *J Surg Oncol*. 2005;91(3):185-94. <https://doi.org/10.1002/jso.20334>
- Guerrero MA, Ballard BR, Grau AM. Malignant phyllodes tumor of the breast: review of the literature and case report of stromal overgrowth. *Surg Oncol*. 2003;12(1):27-37. [https://doi.org/10.1016/S0960-7404\(03\)00005-7](https://doi.org/10.1016/S0960-7404(03)00005-7)
- Mituś J, Reinfuss M, Mituś JW, Jakubowicz J, Blecharz P, Wysocki WM, et al. Malignant phyllodes tumor of the breast: treatment and prognosis. *Breast J*. 2014;20(6):639-44. <https://doi.org/10.1111/tbj.12333>
- 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(2):427-36. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2013.06.005>

25. August DA, Kearney T. Cystosarcoma phyllodes: mastectomy, lumpectomy, or lumpectomy plus irradiation. *Surg Oncol.* 2000;9(2):49-52. [https://doi.org/10.1016/S0960-7404\(00\)00022-0](https://doi.org/10.1016/S0960-7404(00)00022-0)
26. Abdalla HM, Sakr MA. Predictive factors of local recurrence and survival following primary surgical treatment of phyllodes tumors of the breast. *J Egypt Natl Canc Inst.* 2006;18(2):125-33.
27. Kapiris I, Nasiri N, A'Hern R, Healy V, Gui GP. Outcome and predictive factors of local recurrence and distant metastases following primary surgical treatment of high-grade malignant phyllodes tumours of the breast. *Eur J Surg Oncol.* 2001;27(8):723-30. <https://doi.org/10.1053/ejso.2001.1207>
28. Gnerlich JL, Williams RT, Yao K, Jaskowiak N, Kulkarni SA. Utilization of radiotherapy for malignant phyllodes tumors: analysis of the National Cancer Data Base, 1998-2009. *Ann Surg Oncol.* 2014;21(4):1222-30. <https://doi.org/10.1245/s10434-013-3395-6>
29. Sapino A, Bosco M, Cassoni P, Castellano I, Arisio R, Cserni G, et al. Estrogen receptor-beta is expressed in stromal cells of fibroadenoma and phyllodes tumors of the breast. *Mod Pathol.* 2006;19(4):599-606. <https://doi.org/10.1038/modpathol.3800574>
30. Wang H, Wang X, Wang CF. Comparison of clinical characteristics between benign borderline and malignant phyllodes tumors of the breast. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(24):10791-5. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2014.15.24.10791>
31. Lightner AL, Shurell E, Dawson N, Omidvar Y, Foster N. A single-center experience and review of the literature: 64 cases of phyllodes tumors to better understand risk factors and disease management. *Am Surg.* 2015;81(3):309-15.
32. Rodríguez-Rojas A, Gutiérrez R. *Revista Colombiana de Cirugía.* 1994;9(3):157-62.
33. Silver SA, Tavassoli FA. Osteosarcomatous differentiation in phyllodes tumors. *Am J Surg Pathol* 1999;23:815-21. <https://doi.org/10.1097/00000478-199907000-00010>