

REVISIÓN

Tumor filoide. Estado del arte



Diego Corso^a, Daniel Contreras^a, Ángel Javier^a, Luis Guzmán^{a,*}, Sandra Díaz^a,
Oscar García^a, Carlos Lehmann^a, Mauricio García^a, Carlos Duarte^a y Messa Oscar^b

^a Clínica de Seno y Tejidos Blandos, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá D. C., Colombia

^b Patología Oncológica, Departamento de Patología, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá D. C., Colombia

Recibido el 18 de junio de 2015; aceptado el 8 de octubre de 2015

Disponible en Internet el 8 de mayo de 2016

PALABRAS CLAVE

Tumor filoide;
Neoplasias de la
mama;
Clasificación;
Patología;
Cirugía;
Quimioterapia;
Radioterapia

KEYWORDS

Phyllodes tumour;
Breast neoplasms;
Classification;
Pathology;
Surgery;
Drug therapy;
Radiotherapy

Resumen El tumor filoide (TF) es una neoplasia fibroepitelial con una baja incidencia a nivel mundial, lo que limita el poder contar con estudios prospectivos acerca de su abordaje diagnóstico y terapéutico. Se hace una revisión actualizada de su presentación, diagnóstico y tratamiento. Con las características histopatológicas disponibles actualmente se puede subdividir el TF en: de histología benigna, limítrofe y maligna. Esta subclasificación permite establecer el abordaje quirúrgico, que es la base del manejo terapéutico, la indicación de terapias adyuvantes, y finalmente establecer el pronóstico de la paciente.

© 2016 Instituto Nacional de Cancerología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Phyllodes tumour. State of the art

Abstract Phyllodes tumour is a fibroepithelial neoplasm of the breast, with a low world incidence, and with few prospective trials on its diagnosis and treatment. A review is presented of the available world medical literature on this topic. Phyllodes tumours can currently be classified as benign, borderline and malign. This classification helps to determine the surgical treatment, which is the cornerstone of the treatment of Phyllodes tumour, as well as the adjuvant treatment, and finally it helps to determine the patient's prognosis.

© 2016 Instituto Nacional de Cancerología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La primera descripción fue hecha por Johannes Müller en 1838, quien lo denominó Cystosarcoma Phyllodes. Inicialmente fue considerado un tumor benigno, hasta que

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: guzmanlucho@hotmail.com (L. Guzmán).

fueron reportados casos de metástasis en 1931¹. Recibió múltiples denominaciones, hasta que en 1981 la OMS las acuñó con el nombre de tumor filóide (TF), término que se debe acompañar del adjetivo que denota su comportamiento, basado en sus características histológicas: benigno, limítrofe ("borderline") o maligno¹⁻⁴; siendo el de histología benigna, el más frecuente y de mejor curso clínico y pronóstico⁴.

El término "Phyllodes" (derivado de la palabra griega *phullon*, que significa hoja) le fue dado por la apariencia que típicamente muestran sus proyecciones papilares al estudio histopatológico, lo que explica su apariencia agrietada³⁻⁵. Al igual que el fibroadenoma, es un tumor fibroepitelial de la mama, con características bifásicas, por la presencia de un componente epitelial y un componente estromal, de predominio fusocelular⁵, diferenciándose entre sí por algunas características histopatológicas^{4,5}. Asimismo, el componente epitelial del TF permite diferenciarlo de los sarcomas estromales⁶.

Tiene un comportamiento biológico amplio, pudiendo comportarse de forma poco agresiva cuando sus características histopatológicas son benignas; hasta llegar a comportarse como un tumor capaz de hacer metástasis a distancia cuando posee rasgos de sarcoma en su histopatología³.

Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda en las bases de datos de Pubmed y Lilacs con los términos MeSH y DeCS anotados previamente. Aceptando artículos de revisión, reportes de caso, series de casos y ensayos clínicos, la búsqueda se limitó a artículos publicados en idioma inglés, español y portugués. No se incluyeron artículos que solo tenían reporte del *abstract*, sea un poster o estudios en desarrollo. No hubo restricción en cuanto al año de publicación de los artículos.

Epidemiología

La frecuencia del TF es rara, representando el 0,3 al 1,0% de todos los tumores primarios de la mama^{5,7}, y el 2,5% de los tumores fibroepiteliales de la misma^{1,4}. La incidencia del TF de histología maligna es de 2,1 por 1 millón de mujeres⁶.

En Colombia, Rodríguez y Gutiérrez describieron la experiencia con 146 pacientes con diagnóstico de TF en el Instituto Nacional de Cancerología durante 10 años, correspondiendo al 3,6% de todos los tumores de la mama tratados en este centro de remisión nacional; presentándose con más frecuencia en la quinta década de la vida. Con una tasa de recurrencia del 13%, la supervivencia libre de enfermedad a 5 años dependió del tipo histológico, siendo del 94% en los tumores de histología benigna, 80% en los tumores de histología limítrofe y del 70% en tumores de histología maligna¹.

Existe un riesgo 3 a 4 veces mayor de desarrollar un TF entre mujeres asiáticas y latinas^{6,8}. La edad promedio, al momento del diagnóstico es de 40 años, con un rango entre los 14 y 82 años, y reportes de casos desde los 11 años de edad^{9,10}. En general el TF de histología maligna es diagnosticado en pacientes de mayor edad^{1,6} siendo raro en menores de 40 años¹¹.

En relación con la etiología, se han planteado varias hipótesis, algunas explicando su origen en factores higiénicos, otras en el contagio con agentes infecciosos⁶ y otras en asociación con la mutación del MED12, una subunidad del complejo mediador de la transcripción¹². Sin embargo, no se ha podido comprobar ninguna de ellas. Actualmente se considera que no existen factores etiológicos predisponentes, con excepción del síndrome de Li-Fraumeni, que se asocia al desarrollo de múltiples tumores, entre ellos los tumores de la mama^{13,14}.

Presentación clínica

Clásicamente, el TF se presenta como una gran masa mamaria, de superficie suave, macrolobulada, bien definida, de consistencia firme móvil, y no dolorosa, mostrando frecuentemente una piel suprayacente, brillante, estirada y con vasos venosos dilatados. El patrón de crecimiento es lento al inicio, y luego acelerado, lo que usualmente motiva la consulta. Puede alcanzar tamaños de hasta 41 cm, con un promedio de 4 a 7 cm, momento en el cual se percibe a la palpación y a la observación. Es poco frecuente la retracción del pezón, la multifocalidad, la ulceración, la fijación a la pared torácica, el compromiso axilar y el compromiso de la mama contralateral^{3,15,16}. Las adenopatías palpables se encuentran en el 44% de las pacientes con TF, siendo todas ellas inflamatorias, pues no se detectan metástasis a los ganglios axilares en la patología¹.

Diagnóstico

En el abordaje diagnóstico inicial con mamografía, el TF aparece como una masa de contornos bien definidos, macrolobulada, que semeja a un fibroadenoma. Así mismo, presenta características similares en la evaluación con ecografía mamaria, apareciendo como un nódulo o masa sólida e hipoeoica³. Los TF de histología limítrofe y maligna, no tienen características patognomónicas en la mamografía ni en la ecografía, que permitan su diferenciación, por medio de estas técnicas¹⁷. En series de casos publicadas, se ha encontrado que la evaluación con resonancia magnética podría distinguir los TF de histología limítrofe y maligna, identificando en ellas septos con baja señal interna y patrones similares a un sedimento, en las secuencias T2 perfeccionadas¹⁸.

La resonancia magnética permite distinguir algunas características que diferencian un fibroadenoma de un TF, tales como la presencia de un componente quístico, lobulaciones marcadas y la heterogeneidad en la fase tardía en las secuencias T1WI contrastadas perfeccionadas¹⁹.

El diagnóstico se confirma por medio de la biopsia con aguja gruesa (trucut), la cual tiene una sensibilidad del 63%²⁰, con falsos negativos reportados hasta en un 39% de los casos²¹; obteniendo una mejoría en la sensibilidad hasta del 76% al combinar estudios citohistológicos e imaginológicos^{7,20,22}. Ocasionalmente en las muestras obtenidas en la biopsia por trucut, no se observa el patrón bifásico característico de la lesión, lo que puede plantear la posibilidad de un carcinoma pobremente diferenciado u otros sarcomas. En estos casos, la inmunohistoquímica sería parcialmente útil, como con el uso de citoqueratinas que se

Tabla 1 Principales características histológicas de los 3 subgrupos del (TF)

	TF de histología benigna	TF de histología limítrofe	TF de histología maligna
Sobrecrecimiento estromal	Ausente	Ausente o muy focal	Frecuentemente presente
Elementos heterólogos sarcomatosos	Ausentes	Ausentes	Podrían estar presentes
Celularidad estromal	Usualmente leve, puede ser difusa	Usualmente moderada, puede ser difusa	Marcada y difusa
Actividad mitótica	Usualmente escasa (0-4 por 10 Campos de Alto Poder-CAP)	Usualmente frecuente (5-9 por 10 CAP)	Usualmente abundante (10 o más por 10 CAP)
Presencia de atipias en el estroma	Pocas	Moderadas	Abundantes
Bordes del tumor	Bien definidos	Bien definidos, pueden ser focalmente infiltrantes	Infiltrantes
Proporción relativa entre los tumores filoides	60-75%	15-20%	10-20%

Fuente: Modificado de Tan P.H., Tse G., Lee A., Simpon J.F. y Hanby A.M. Fibroepithelial Tumours en Lakhani S.R, Ellis I.O., Schnitt S.J., Tan P.H., van de Vijver M.J. WHO Classification of tumors of the Breast. IARC: Lyon 2012.

esperan sean positivas en el carcinoma sarcomatoide, o la positividad específica para cada uno de los sarcomas como en el caso de la desmina y la miogenina en los rhabdomyosarcomas, del EMA, BCL-2 y CD99 en el sarcoma sinovial, y del S100 y p16 en los liposarcomas.

Cuando persiste la sospecha clínica, a pesar de una biopsia que muestra un fibroadenoma o con patología equívoca para TF, se recomienda una biopsia escisional para el estudio completo del espécimen²¹.

Las características macroscópicas del espécimen quirúrgico corresponden a una masa protuberante, bien circunscrita, lobulada, de color blanco-grisáceo, con una pseudocápsula, a través de la cual pueden protruir lengüetas de estroma hacia el tejido mamario adyacente. Al corte se aprecia una superficie de color rosado grisáceo, de aspecto mucoide y con áreas de hemorragia y necrosis, especialmente en los tumores de gran tamaño^{3,4}.

Histológicamente, su morfología corresponde a un tumor bifásico (epitelial y estromal) que plantea la posibilidad de un fibroadenoma versus un TF. El fibroadenoma es una lesión circunscrita, hipocelular en su estroma y sin elementos heterólogos, que una vez se descarta histológicamente, se puede proceder a subclasificar el TF en 3 subgrupos: TF de histologías Benigna, Limítrofe y Maligna⁴. La asignación a cada uno de estos subgrupos se basa en la evaluación semicuantitativa de las características histológicas del componente estromal, tales como el sobrecrecimiento estromal, presencia de elementos histológicos heterólogos sarcomatosos, hiper celularidad estromal, conteo mitótico, presencia de atipias en el estroma y regularidad de los bordes del tumor^{23,24}. De los anteriores, el sobrecrecimiento estromal difuso o la presencia de elementos heterólogos (sarcomatosos), son características que de forma independiente hacen el diagnóstico de TF de histología maligna²⁴. Si bien la suma de estos criterios ayuda a subdividir estas neoplasias, es claro que es casi imposible predecir con certeza el comportamiento biológico de estas neoplasias con base

exclusivamente en la histopatología, de allí que se utilicen los términos de "Tumor filoide de *histología* benigna, limítrofe y maligna" (tabla 1).

Existen marcadores de inmunohistoquímica relacionados con el pronóstico, dentro de los cuales se destacan el p53, Ki67, CD117, EGFR, VEGF, p16, pRb, HOXB13 y los marcadores de densidad microvascular; sin embargo, ninguno ha probado su utilidad clínica aún²⁴.

La coexistencia de carcinoma ductal dentro de un TF es infrecuente. Existen pocos reportes de casos, en los que incidentalmente se encuentran focos de carcinoma ductal *in situ* o invasivo dentro del TF resecaado, con el potencial de comprometer los ganglios linfáticos de la axila^{25,26}.

El TF de histología limítrofe y maligna presentan compromiso pulmonar con mayor frecuencia, por lo que se recomienda su estudio con TAC torácico, que además es útil en la planeación quirúrgica; el compromiso hepático es poco frecuente, por lo que no se recomienda su estudio de manera rutinaria.

Tratamiento quirúrgico

Tumor filoide benigno

El principal objetivo del tratamiento quirúrgico es aumentar el control local de la enfermedad, la supervivencia libre de recaída, libre de enfermedad y la supervivencia global²⁷⁻³¹.

El pilar del tratamiento del TF de histología benigna es la cirugía conservadora, con una media de tasa de recurrencia local a 5 años del 4,5%. Se reporta en la revisión retrospectiva de 83 artículos que incluyó 5.530 pacientes hecha por el Instituto Oncológico de Milán, en donde a un 95% de las pacientes se les realizó cirugía conservadora con garantía de márgenes quirúrgicos negativos, una tasa de recaída local a 5 años del 8%; siendo menor que el 21% reportado para escisiones locales marginales, sin embargo, en el análisis

multivariado no se encontró que el margen quirúrgico fuese predictor de recurrencia en el TF de histología benigna²⁷. La tasa de recurrencia a distancia en esta revisión fue menor al 0,5%²⁷, que discrepa con los resultados de series pequeñas (algunas de 1 a 2 casos, sin criterios claros de benignidad y malignidad) donde reportan porcentajes de recurrencia de un 8% hasta un 33%, y de grandes series como la de Zurrída cuyos reportes no alcanzan el 4% a 7,9%³².

Los periodos libres de enfermedad para este tipo histológico son en promedio de 32 meses^{27,31,32}. Finalmente dada la baja tasa de recurrencia y progresión posterior a un tratamiento conservador, Zurrída recomienda la política de "esperar y mirar", para tomar mejores decisiones terapéuticas³².

Tumor filloide limitrofe

En este tipo de tumor el tratamiento es quirúrgico²⁹. Ha sido controvertido el tipo de procedimiento ideal, algunos autores planteaban procedimientos radicales, como mastectomías totales. Barth concluyó que procedimientos conservadores (escisiones locales amplias) en tumores con histología limitrofe y maligna confiere un riesgo de recurrencia local tres veces mayor que realizar una mastectomía; sin embargo, no reporta que el tipo de procedimiento quirúrgico impacte significativamente en la supervivencia global^{33,34}. El concepto conservador ha evolucionado; Asoglu reportó que el tipo de cirugía no es marcador pronóstico para recurrencia local, a distancia ni para supervivencia global en TF (con una $p=0,599$), en su seguimiento a 91 meses, de un grupo de tumores de histología limitrofe³⁵.

Igualmente el Mayo Clinic reportó una serie de casos de 67 pacientes con TF sometidos a tratamiento quirúrgico (15 de histología limitrofe y 52 de histología maligna), a 27 se les realizó escisión local amplia con margen >1 cm, a 5 similar procedimiento con márgenes <1 cm, y los restantes mastectomía (11% con histología limitrofe). La tasa de recurrencia local a 5 años fue del 25% para escisión local amplia y 23% para mastectomía ($p=0,84$). La tasa de recurrencia local en escisión local amplia con margen >1 cm fue 22% vs. 40% con margen <1 cm ($p=0,41$). La supervivencia libre de enfermedad a 5 años no mostró diferencia significativa entre escisión local amplia vs. mastectomía. La supervivencia específica por cáncer es significativamente peor en pacientes con mastectomía que en cirugía conservadora (HR = 3,86), debido a las características de mal pronóstico de los tumores llevados a mastectomía. La amplitud del margen en procedimientos conservadores no impacta significativamente la supervivencia libre de enfermedad ni la supervivencia específica por cáncer a 5 años³³.

Está descrita la seguridad de llevar a cabo tratamientos conservadores mediante escisiones locales. Actualmente no es clara la amplitud del margen quirúrgico en cirugía conservadora en este tipo de tumores.

Tumor filloide maligno

El tratamiento estándar de los tumores con histología maligna es la cirugía²⁹. Anteriormente el manejo consistía en cirugías radicales como mastectomía simple o radical modificada, logrando tasas libres de enfermedad a 5 años de hasta

95,5% y periodos libres de recurrencia local del 96,3%^{36,37}; sin embargo, con el paso del tiempo se han contemplado los tratamientos conservadores, con resultados equivalentes a la cirugía radical.

Series de casos comparan cirugía conservadora versus mastectomía en TF maligno; el Centro Oncológico de Krakow reportó 70 casos de TF maligno, 51,4% tratados con cirugía conservadora (adicionando radioterapia sí margen negativo <1 cm) y 48,6% con mastectomía. La tasa de supervivencia libre de enfermedad a 5 años fue del 82,3% en mastectomía versus 83,3% en cirugía conservadora con radioterapia o sin esta³⁸. En el Instituto Oncológico de Milán, las pacientes con TF maligno manejadas con cirugía conservadora tuvieron una tasa de recurrencia local del 13%, a distancia del 6,5% y una supervivencia global específica a 10 años del 92%²⁷. De forma similar, Macdonald *et al.* reportó 821 mujeres con TF maligno del programa SEER manejadas con mastectomía versus cirugía conservadora, encontrando mejores resultados con el tratamiento conservador, con tasas de supervivencia específica por cáncer a 5 años del 91%³⁹.

Actualmente, la cirugía conservadora con márgenes negativos garantiza el control local, algunos autores sugieren márgenes negativos de 1 cm, basados en la gran capacidad de recaída local y el potencial de transformación maligna y sobrecrecimiento sarcomatoso de estos tumores^{27,40}. Con márgenes de 1 cm la tasa de recaída a 5 años se reporta en 36%, que contrastan con el 69% en escisiones locales sin márgenes negativos²⁷. Sin embargo, Krakow propone la radioterapia adyuvante al no garantizar márgenes negativos de 1 cm, con mejoría en las tasas de recurrencia local⁴⁰.

En tumores >10 cm, con mala relación seno-tumor y sin garantía de márgenes negativos, se indica la mastectomía simple sin vaciamiento axilar; con tasas de recurrencia local reportadas entre 5% al 12%^{40,41}.

El compromiso axilar en el TF es menor al 5%, por tanto la estadificación axilar de manera electiva no es recomendada de rutina²⁷. Si existen adenopatías al examen clínico, se recomienda estudio histopatológico previo al tratamiento quirúrgico axilar con biopsia ACAF o trucut, donde un alto porcentaje de estas adenopatías son por procesos inflamatorios⁴².

Radioterapia

El uso y el beneficio de la radioterapia dentro del manejo convencional del TF es incierto debido a las pequeñas cohortes utilizadas para los estudios⁴². Reportes de casos muestran uso de la radioterapia en recurrencias locales, en pared torácica, metástasis sintomáticas y en la adyuvancia del TF maligno, pero con resultados heterogéneos con periodos libres de enfermedad que oscilan entre 5 a 84 meses²⁷. Su uso se basa en los resultados obtenidos en pacientes con sarcomas de tejidos blandos⁴². Chaney *et al.* reportan el uso de radioterapia adyuvante (dosis de 50-60 Gy) en tumores malignos con márgenes negativos <0,5 cm, en tumores >10 cm y posterior a resecciones de recaídas locales⁴³. Barth reporta tasas de recurrencia del 0% en tumores limitrofes y malignos que recibieron radioterapia adyuvante³⁴. Chaney *et al.* reportan tasas de recurrencia local del 9-13%, siendo mayor en márgenes positivos o desconocidos, demostrando

la utilidad de la radioterapia solo en márgenes quirúrgicos negativos⁴³. La Universidad de Chicago analizó 3.120 pacientes con TF maligno, tratadas con cirugía conservadora (57%) o mastectomía (42%), con radioterapia adyuvante en el 14,3% de las pacientes, mostrando tasas de recurrencia general del 14% y local del 5,9%, sin impacto en supervivencia libre de enfermedad ni supervivencia global⁴⁴. El periodo libre de recurrencia mejoró de 14 a 25 meses para la cirugía conservadora, mas no para la mastectomía. La supervivencia libre de enfermedad a 5 años es significativamente mejor cuando el tratamiento es cirugía conservadora con radioterapia versus sin radioterapia o mastectomía ($p=0,006$)^{44,45}. En cuanto a supervivencia global, no existe diferencia significativa entre los tres procedimientos⁴⁴, similar a lo reportado por el grupo oncológico de Milán donde la radioterapia adyuvante no impactó en supervivencia libre de metástasis a distancia y global²⁷.

No obstante, el uso de radioterapia adyuvante en TF ha aumentado. Se reportó un uso del 9,5% en el periodo de 1998-1999, que contrasta con un 19,5% en el periodo 2008-2009, siendo este aumento significativo ($p=0,0001$)^{27,36,44}.

Existe una falta de consenso en el mundo sobre el uso de la radioterapia adyuvante en TF. Actualmente está indicada en TF malignos asociado a algún factor de mal pronóstico como tamaño tumoral >10 cm con cirugía conservadora, compromiso ganglionar, y en las recaídas locales. En márgenes quirúrgicos positivos no es clara su utilidad. Su uso muestra beneficio en supervivencia libre de enfermedad a 5 años, mas no en supervivencia global²⁷.

Quimioterapia

Su uso y beneficio se basa en los resultados de la quimioterapia en el manejo de sarcomas³⁶. Se describen diferentes esquemas como: ifosfamida monoagente o con doxorubicina, cisplatino con doxorubicina y etopósido o FEC³⁷. Su mayor utilidad se describe en TF Maligno, en algunas series con resultados poco alentadores en mortalidad y progresión de la enfermedad, que contrasta con otras cohortes en que su uso logró prevenir el desarrollo de metástasis a distancia con respuesta completa del primario a los 20 a 61 meses, pero en TF malignos de tamaño pequeño^{37,43,46}. El estudio más significativo no mostró impacto en la tasa de supervivencia libre de enfermedad a 5 años para quimioterapia adyuvante con doxorubicina y dacarbazina, con respecto a quienes no la recibieron⁴⁷. Su limitado uso se describe en el escenario de enfermedad metastásica pulmonar, abdominal y en recurrencia local⁴². Hasta la fecha sigue sin poderse dilucidar cuál es el beneficio real de esta terapia sistémica.

Hormonoterapia

Un 20 a 84% de los TF sobreexpresan receptores de estrógenos positivos y casi un 100% expresan receptores de progesterona positivos⁴². Un estudio multicéntrico de 143 pacientes mostró que la frecuencia de expresión de receptores hormonales es diferente en los tres tipos histológicos: benigno (60,8%), limítrofe (25,9%) y maligno (13,3%), siendo la relación entre la expresión de los receptores hormonales y el grado histológico inversamente proporcional^{27,48,49}. La expresión de receptores hormonales en el 95% de los casos

es por el componente epitelial; sin embargo, en un 2,4% esta expresión se da nivel del componente estromal^{42,48}. No es claro cuál es el papel de las terapias anti-hormonales en estos tumores ya que su comportamiento está dado por el componente mesenquimal más que el epitelial⁴² (fig. 1).

Recurrencia, enfermedad a distancia y supervivencia global

Tumor filoide benigno

Es el tipo histológico de TF con comportamiento más favorable, la tasa libre de enfermedad a 5 años posterior a tratamiento primario es hasta del 95%, la tasa de recurrencia local a 5 años de hasta un 4,3% y de enfermedad a distancia hasta de un 1,2%^{41,49,50}. El tratamiento quirúrgico inicialmente planeado debe ser conservador, con intención curativa, la tasa de recurrencia local posterior a realizar una escisión local marginal es del 14 al 21%, para una escisión local amplia de un 0 - 6% y para una mastectomía de un 0%³⁵. Sin embargo, no se observó un impacto significativo en mortalidad entre los tres procedimientos, con tasas de supervivencia global a 60 meses de hasta el 99% como lo describe Barth³⁴.

Tumor filoide limítrofe

La tasa de recurrencia local a 5 años para el TF limítrofe posterior a tratamiento quirúrgico en general es del 14 al 17%, variando según el tipo de cirugía, siendo para escisiones marginales de hasta un 50%, escisiones locales amplias de 14 a 36,6% y para mastectomía de 8,3%. La tasa de metástasis a distancia es de 11,1%, en donde en el 50% de los casos es precedida de una recurrencia local^{42,49,50}. Debido a su baja incidencia, la mayoría de series de casos se han realizado en conjunto con grupos de tumores de histología maligna, por tanto los marcadores predictivos para recaída y supervivencia global son similares al filoides maligno.

Tumor filoide maligno

El tumor filoide maligno muestra tasas de recurrencia local cercanas al 21% (rango de 12 - 65%) y de metástasis de un 25%^{42,49,50}. En una serie de casos realizada en el Royal Marsden con 322 mujeres con tumor filoide maligno a quienes se realizó cirugía, se analizaron los factores predictivos de recurrencia local y sistémica a 9 años encontrando que los márgenes quirúrgicos positivos y el tamaño de la lesión son fuertes predictores de recurrencia, siendo siete veces mayor la probabilidad de recurrir en tumores >10 cm ($HR=11,1$, $p=0,006$) y cuatro veces mayor cuando no se garantiza márgenes negativos de enfermedad ($HR=4,9$, $p=0,008$)⁴². Otros factores como celularidad, número de mitosis, crecimiento estromal y tipo de cirugía realizada no han sido estadísticamente significativos en predecir riesgo de recurrencia local⁴².

La vía hematogena es mediante la cual el TF maligno presenta compromiso metastásico en un 10 a 15% de los casos. Los principales órganos comprometidos son: pulmón (70-80%), pleura (60-70%) y hueso (25 -30%)^{27,42}.

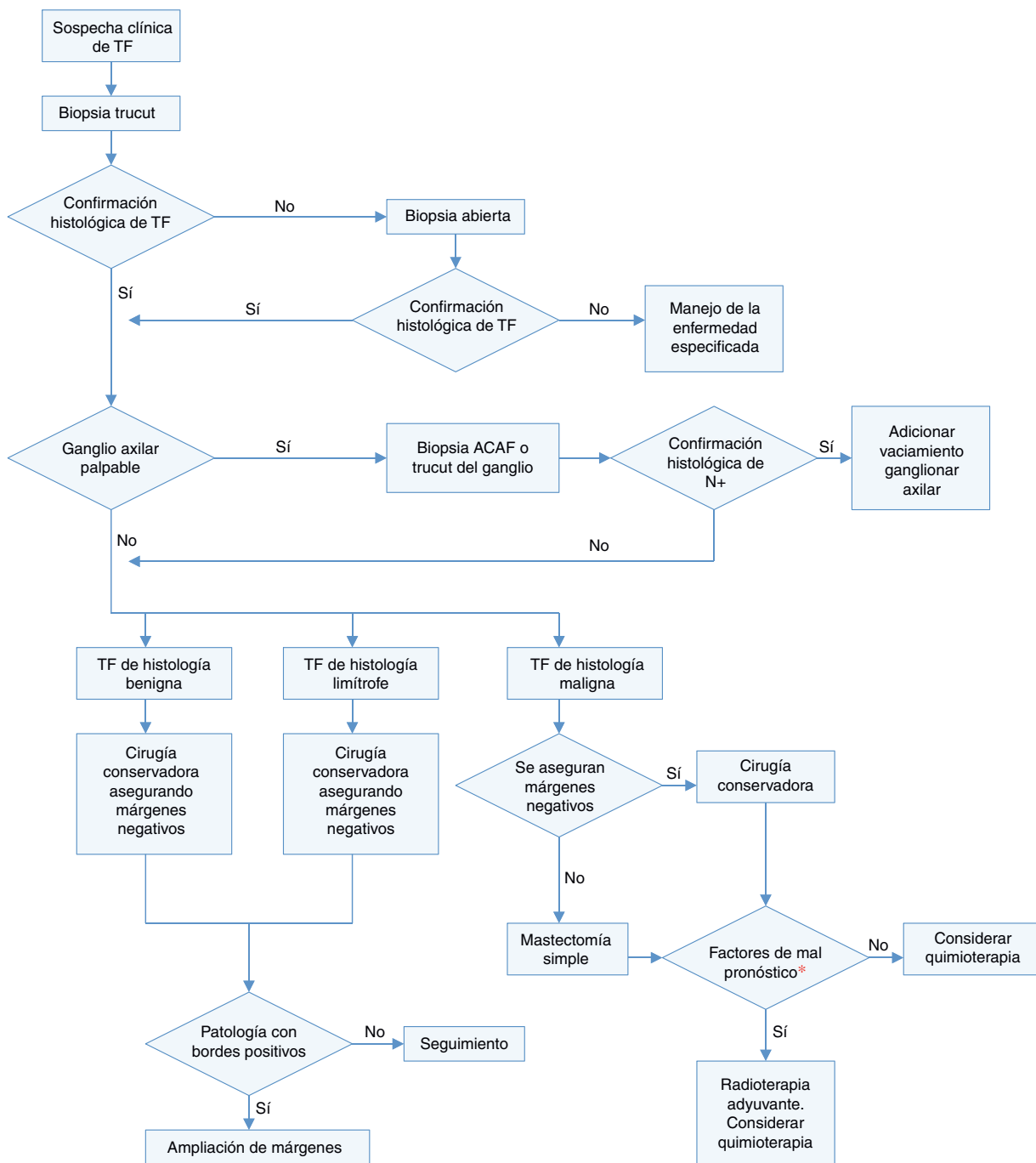


Figura 1 Flujograma del diagnóstico y tratamiento del tumor floide.

El presentar una recurrencia local da un riesgo del 50% de desarrollar posteriormente enfermedad a distancia (HR = 20), en un tiempo promedio de 4 meses (rango de 2 a 60 m)⁴².

La supervivencia global a 5 años descrita en la literatura es de un 54 a 65%, y a 10 años del 23%⁴¹. Son el tamaño tumoral y el compromiso positivo de los márgenes por enfermedad, con un HR = 2,5 (p = 0,001) y HR = 4,1 (p = 0,003) respectivamente, los principales factores pronóstico para este desenlace⁴².

En conclusión, considerando la ausencia de estudios prospectivos por la baja incidencia de esta enfermedad, se infiere que la piedra angular del tratamiento del TF se basa en la resección local amplia asegurando márgenes negativos, reservándose la mastectomía simple para los tumores con mala relación seno-tumor, y para los tumores de histología maligna con otros factores de mal pronóstico. El manejo adyuvante con radioterapia, quimioterapia y hormonoterapia, no se contempla dentro del manejo inicial, quedando indicados para los casos de TF de histología maligna,

tributario a cirugía conservadora, o tamaño mayor de 10 cm o con compromiso ganglionar y en los casos de recurrencia locorregional.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Financiación

Este trabajo ha sido desarrollado con apoyo financiero del Instituto Nacional de Cancerología E.S.E.

Bibliografía

- Rodríguez Rojas A, Gutierrez R. *Revista Colombiana de Cirugía*. 1994;9(3):157-62.
- Parker SJ, Harries SA. Phyllodes tumours. *Postgrad Med J*. 2001;77(909):428-35.
- Calhoun KE, Thomas J, Nam Kim J, Lehman CD, Anderson BO. Phyllodes Tumors. En: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK, editores. *Diseases of the Breast*. 4th Edition ed Lippincott Williams & Wilkins; 2010. p. 782-92.
- Belloq JP, Magro G. Fibroepithelial tumours. En: Tavassoli FA, Devilee P, editores. *World Health Organisation Classification of Tumours Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs*. Lyon: IARC Press; 2003. p. 99-103.
- 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.
- Bernstein L, Deapen D, Ross RK. The descriptive epidemiology of malignant cystosarcoma phyllodes tumors of the breast. *Cancer*. 1993;71(10):3020-4.
- Abdulcadir D, Nori J, Meattini I, Giannotti E, Boeri C, Vanzi E, et al. Phyllodes tumours of the breast diagnosed as B3 category on image-guided 14-gauge core biopsy: analysis of 51 cases from a single institution and review of the literature. *Eur J Surg Oncol*. 2014;40(7):859-64.
- Cabrera G, Monduy R, Frias O, Cabrera C. Tumor phyllodes de la mama. *Rev Ciencias Médicas*. 2011;15(4):22-31.
- Orea-Estudillo D, Jaimes-López L, Bernal-Cano J. Tumor phyllodes en un paciente pediátrico. Informe de un caso y revisión de la literatura. *Cirugía y Cirujanos*. 2008;76(2):165-8.
- Lewitan G, Goldberg C, Serro Rde S, Cabaleiro C, Espora SM. [Phyllodes tumor in an 11 years-old girl: Report of a case]. *Arch Argent Pediatr*. 2010;108(2):e41-3.
- Souza JA, Marques EF, Guatelli C, Girão DS, Queros T, Graziano L, et al. Malignant phyllodes tumor of the breast: case report. *Rev Assoc Med Bras*. 2011;57(5):495-7.
- Nagasawa S, Maeda I, Fukuda T, Wu W, Hayami R, Kojima Y, et al. MED12 exon 2 mutations in phyllodes tumors of the breast. *Cancer Med*. 2015;4(7):1117-21.
- Birch JM, Alston RD, McNally RJ, Evans DG, Kelsey AM, Harris M, et al. Relative frequency and morphology of cancers in carriers of germline TP53 mutations. *Oncogene*. 2001;20(34):4621-8.
- Orribo O, Rodríguez R, Melgar L, Fernández F, De La Torre F. Tumores Phyllodes de mama: clínica, tratamiento y pronóstico. *Hospital Universitario de Canarias, España. Rev chil obstet ginecol*. 2011;76(6):389-94.
- Grau AM, Chakravarthy AB, Chugh R. Phyllodes tumours of the breast. En: Rose BD, editor. *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate; 2014.
- Liuzzi J, Fernández A, Velásquez Y, Rincón N. Cistosarcoma phyllodes bilateral un raro caso. *Rev venez oncol*. 2010;22(3):187-93.
- Ibáñez G, Marambio A, Jans J, Gamboa J, Adonis P, Trehwela R, et al. Tumor filoides de la mama*. *Rev Chil Cir*. 2010;62(2):119-24.
- Tan H, Zhang S, Liu H, Peng W, Li R, Gu Y, et al. Imaging findings in phyllodes tumors of the breast. *Eur J Radiol*. 2012;81(1):e62-9.
- Kamitani T, Matsuo Y, Yabuuchi H, Fujita N, Nagao M, Kawanami S, et al. Differentiation between benign phyllodes tumors and fibroadenomas of the breast on MR imaging. *Eur J Radiol*. 2014;83(8):1344-9.
- Ward ST, Jewkes AJ, Jones BG, Chaudhri S, Hejmadi RK, Ismail T, et al. The sensitivity of needle core biopsy in combination with other investigations for the diagnosis of phyllodes tumours of the breast. *Int J Surg*. 2012;10(9):527-31.
- Dillon MF, Quinn CM, McDermott EW, O'Doherty A, O'Higgins N, Hill AD. Needle core biopsy in the diagnosis of phyllodes neoplasm. *Surgery*. 2006;140(5):779-84.
- Ricci MD, Amaral PG, Aoki DS, Oliveira Filho HR, Pinheiro Wda S, Filassi JR, et al. [Ultrasound-guided core needle biopsy for the diagnosis of fibroepithelial breast tumors]. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2011;33(1):27-30.
- Pietruszka M, Barnes L. Cystosarcoma phyllodes: a clinicopathologic analysis of 42 cases. *Cancer*. 1978;41(5):1974-83.
- Tan PH, Tse G, Lee A, Simpson JF, Harby AM. Fibroepithelial tumours. En: Lakhani SRIOE, Schnitt SJ, Tan PH, van de Vijver MJ, editores. *WHO Classification of Tumours of the Breast*. 4th ed. Lyon: IARC; 2012. p. 142-7.
- Parfitt JR, Armstrong C, O'malley F, Ross J, Tuck AB. In-situ and invasive carcinoma within a phyllodes tumor associated with lymph node metastases. *World J Surg Oncol*. 2004;2:46.
- Ghosh P, Saha K. Ductal carcinoma in situ in a benign phyllodes tumor of breast: A rare presentation. *J Nat Sci Biol Med*. 2014;5(2):470-2.
- 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.
- Guillot E, Couturaud B, Reyat F, Curnier A, Ravinet J, Laé M, et al. Management of phyllodes breast tumors. *Breast J*. 2011;17(2):129-37.
- 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.
- Telli ML, Horst KC, Guardino AE, Dirbas FM, Carlson RW. Phyllodes tumors of the breast: natural history, diagnosis, and treatment. *J Natl Compr Canc Netw*. 2007;5(3):324-30.
- Salvadori B, Cusumano F, Del Bo R, Delledonne V, Grassi M, Rovini D, et al. Surgical treatment of phyllodes tumors of the breast. *Cancer*. 1989;63(12):2532-6.
- Zurrida S, Bartoli C, Galimberti V, Squicciarini P, Delledonne V, Veronesi P, et al. Which therapy for unexpected phyllode tumour of the breast? *Eur J Cancer*. 1992;28(2-3):654-7.
- Onkendi EO, Jimenez RE, Spears GM, Harmsen WS, Ballman KV, Hieken TJ. Surgical treatment of borderline and malignant phyllodes tumors: the effect of the extent of resection and tumor characteristics on patient outcome. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(10):3304-9.
- Barth RJ. Histologic features predict local recurrence after breast conserving therapy of phyllodes tumors. *Breast Cancer Res Treat*. 1999;57(3):291-5.
- Asoglu O, Ugurlu MM, Blanchard K, Grant CS, Reynolds C, Cha SS, et al. Risk factors for recurrence and death after primary surgical treatment of malignant phyllodes tumors. *Ann Surg Oncol*. 2004;11(11):1011-7.

36. 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.
37. Hashimoto T, Okishiro M, Ishida T, Sato Y, Morimoto Y, Kusama H, et al. [A case of malignant phyllodes tumor after surgery for breast cancer]. *Gan To Kagaku Ryoho.* 2014;41(12):1927–9.
38. Mitúš J, Reinfuss M, Mitúš 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.
39. Macdonald OK, Lee CM, Tward JD, Chappel CD, Gaffney DK. Malignant phyllodes tumor of the female breast: association of primary therapy with cause-specific survival from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program. *Cancer.* 2006;107(9):2127–33.
40. August DA, Kearney T. Cystosarcoma phyllodes: mastectomy, lumpectomy, or lumpectomy plus irradiation. *Surg Oncol.* 2000;9(2):49–52.
41. 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.
42. Kapisir 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.
43. 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.
44. 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.
45. Barth RJ, Wells WA, Mitchell SE, Cole BF. A prospective, multi-institutional study of adjuvant radiotherapy after resection of malignant phyllodes tumors. *Ann Surg Oncol.* 2009;16(8):2288–94.
46. Hawkins RE, Schofield JB, Wiltshaw E, Fisher C, McKinna JA. Ifosfamide is an active drug for chemotherapy of metastatic cystosarcoma phyllodes. *Cancer.* 1992;69(9):2271–5.
47. Morales-Vásquez F, Gonzalez-Angulo AM, Broglio K, Lopez-Basave HN, Gallardo D, Hortobagyi GN, et al. Adjuvant chemotherapy with doxorubicin and dacarbazine has no effect in recurrence-free survival of malignant phyllodes tumors of the breast. *Breast J.* 2007;13(6):551–6.
48. 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.
49. 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.
50. 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.