

UNIVERSIDAD  
**NACIONAL**  
DE COLOMBIA

# **Aplicación de los criterios AMOS para la clasificación histopatológica de una serie de casos de tumor filodes**

**Madelyn Guadalupe Vallejo Bolaños**

Universidad Nacional de Colombia  
Facultad de Medicina, Departamento de Patología  
Bogotá D.C., Colombia

2023

# **Aplicación de los criterios AMOS para la clasificación histopatológica de una serie de casos de tumor filodes**

**Madelyn Guadalupe Vallejo Bolaños**

Tesis o trabajo de investigación presentada(o) como requisito parcial para optar al  
título de: **Especialista en Patología Anatómica y Clínica**

Director (a):

Doctora Jinneth Acosta Forero

Grupo de Investigación:

Anatomopatología y Patología Molecular

Universidad Nacional de Colombia  
Facultad de Medicina, Departamento de Patología  
Bogotá D.C., Colombia

2023

*A mis padres y a mi hermano por enseñarme el verdadero sentido del amor y la felicidad.*

## **Agradecimientos**

A los doctora Jinneth Acosta Forero, mi tutora, por su paciencia, comprensión y dedicación en el desarrollo de este trabajo.

Al laboratorio Patología Ltda., por permitirme el acceso al material de histopatología.

A mis profesores y compañeros del programa de patología por contribuir de manera tan asertiva a mi formación como persona y profesional.

## Resumen

**Introducción:** El tumor filodes (TF) pertenece al grupo de las neoplasias fibroepiteliales de la mama, junto con el fibroadenoma (FA), representa entre el 0,3% y el 1% de todos los tumores primarios de la mama. La clasificación de la OMS en benignos, limítrofes y malignos, presenta desafíos inherentes a la reproducibilidad. Se han creado herramientas como el nomograma de Singapur, utilizando los criterios AMOS (atipia estromal, tasa mitótica, sobrecrecimiento estromal y margen quirúrgico) para establecer una clasificación más objetiva, que permita establecer un pronóstico individualizado, con excelente concordancia en la validación en varios países.

**Objetivos:** Describir la distribución por edad, correlacionar los hallazgos macroscópicos e histopatológicos en las categorías de la OMS. Evaluar los criterios AMOS y establecer el puntaje que se correlaciona con cada categoría histopatológica de la OMS.

**Métodos:** Estudio descriptivo, retrospectivo, tomando los casos de TF de la base de datos del proyecto “EXPLORANDO LA PATOLOGÍA MAMARIA A TRAVÉS DE UNA BASE DE DATOS DE UN LABORATORIO DE PATOLOGÍA - Experiencia de 11 años 2008-2019”. Se incluyeron 53 casos, de los cuales se recopilaron los datos de los reportes de patología, y fueron analizados utilizando estadística descriptiva. Además, se estableció el valor de los criterios AMOS en cada caso.

**Resultados:** La edad media de presentación fue de 43.3 años (15-68), el tamaño medio fue de 3.6 cm (0.8-12). Según la clasificación histológica de la OMS, el más frecuente fue el tipo benigno con 51% (n:27), seguido del limítrofe con 47%(n:25) y maligno con 2% (n:1). Todos fueron unifocales, ninguno presentó características degenerativas ni presencia de elementos heterólogos malignos. Los criterios AMOS en los TF benignos, limítrofes y malignos tuvieron un rango entre 0-41, 11-65 y 38 respectivamente. Y al aplicar los criterios AMOS excluyendo el margen quirúrgico se encontraron rangos de 0-1, 1 y 25 y 38 para cada categoría en orden ascendente, respetivamente. Únicamente este último parámetro tuvo una diferencia estadísticamente significativa al relacionarlo con las categorías de la OMS.

**Conclusión:** el valor de los criterios AMOS es útil para realizar una clasificación más objetiva del TF que la establecida en las categorías benigno, limítrofe y maligno por el grupo de trabajo de la OMS.

**Palabras clave:** *mama, tumor filodes, nomograma, criterios AMOS.*

# Abstract

## **Application of the AMOS criteria for the histopathological classification of a series of phyllodes tumor cases**

**Introduction:** Phyllodes tumor (FT) belongs to the group of fibroepithelial neoplasms of the breast, together with fibroadenoma (FA), it represents between 0.3% and 1% of all primary tumors of the breast. The WHO classification into benign, borderline, and malignant presents inherent reproducibility challenges. Tools such as the Singapore nomogram have been created, using the AMOS criteria (stromal atypia, mitotic rate, stromal overgrowth, and surgical margin) to establish a more objective classification, which allows establishing an individualized prognosis, with excellent concordance in validation in several countries.

**Objectives:** Describe the distribution by age, correlate the macroscopic and histopathological findings in the WHO categories. To evaluate the AMOS criteria and establish the score that correlates with each histopathological category of the WHO.

**Methods:** Descriptive, retrospective study, taking TF cases from the database of the project "EXPLORANDO LA PATOLOGÍA MAMARIA A TRAVÉS DE UNA BASE DE DATOS DE UN LABORATORIO DE PATOLOGÍA - Experiencia de 11 años 2008-2019". 53 cases were included, of which the data from the pathology reports were collected and analyzed using descriptive statistics. In addition, the value of the AMOS criteria was established in each case.

**Results:** The mean age of presentation was 43.3 years (15-68), the mean size was 3.6 cm (0.8-12). According to the histological classification of the WHO, the most frequent was the benign type with 51% (n:27), followed by borderline with 47% (n:25) and malignant with 2% (n:1). All were unifocal, none presented degenerative characteristics or the presence of malignant heterologous elements. AMOS criteria in benign, borderline, and malignant TFs ranged from 0-41, 11-65, and 38, respectively. And when applying the AMOS criteria excluding the surgical margin, ranges of 0-1, 1 and 25 and 38 were found for each category in ascending order, respectively. Only this last parameter had a statistically significant difference when related to the category of the WHO.

**Conclusion:** the value of the AMOS criteria is useful for carrying out a more objective classification of FT than that established in the benign, borderline and malignant categories by the WHO working group. **Keywords:** *breast, phyllodes tumor, nomogram, AMOS criteria*

# Contenido

<b>Agradecimientos</b> .....	<b>3</b>
<b>Resumen</b> .....	<b>4</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>4</b>
<b>Contenido</b> .....	<b>6</b>
<b>Lista de figuras</b> .....	<b>8</b>
<b>Lista de Tablas</b> .....	<b>9</b>
<b>Lista de abreviaturas</b> .....	<b>10</b>
<b>1. Introducción</b> .....	<b>11</b>
<b>2. Justificación</b> .....	<b>12</b>
<b>3. Planteamiento del problema de investigación</b> .....	<b>13</b>
<b>4. Objetivos</b> .....	<b>14</b>
4.1. Objetivo General .....	14
4.2. Objetivos específicos .....	14
<b>5. Marco teórico</b> .....	<b>15</b>
Tumor filodes .....	15
5.1. Definición y generalidades .....	15
5.1. Epidemiología .....	15
5.2. Presentación clínica.....	16
5.4. Etiología.....	18
5.5. Características macroscópicas .....	18
5.6. Características microscópicas.....	19
5.6.1 Tumor filodes benigno .....	22
5.6.2. Tumor filodes limítrofe .....	24
5.6.3. Tumor filodes maligno .....	25
5.6.4. Tumor del estroma periductal .....	28
5.6.5. Diagnósticos diferenciales .....	29
5.7. Citología .....	31
5.8. Patogénesis .....	32
5.9. Patología molecular diagnóstica .....	34
5.10. Inmunohistoquímica .....	34
5.10. Tratamiento .....	36
5.11. Factores pronósticos y predictivos.....	37
<b>6. Hipótesis</b> .....	<b>41</b>
<b>7. Metodología</b> .....	<b>42</b>
7.1. Tipo de estudio .....	42

7.2.Población.....	42
7.3.Criterios de selección.....	42
7.3.1 Criterios de inclusión .....	42
7.3.2 Criterios de exclusión .....	43
7.4.Procedimientos y recolección de la información.....	43
7.5.Análisis de información .....	45
<b>8. Consideraciones éticas.....</b>	<b>47</b>
<b>9. Resultados.....</b>	<b>48</b>
<b>10. Discusión .....</b>	<b>56</b>
<b>11.Conclusiones.....</b>	<b>63</b>
<b>12.Bibliografía .....</b>	<b>64</b>



# Lista de figuras

	<b>Página</b>
<b>Figura 1.</b> Tumor filodes, mamografía y ecografía.....	17
<b>Figura 2.</b> Características macroscópicas de los tumores filodes.....	19
<b>Figura 3.</b> Evaluación de la celularidad del estroma en tumor filodes.....	21
<b>Figura 4.</b> Evaluación de la atipia del estroma en tumor filodes.....	21
<b>Figura 5.</b> Tumor filodes benigno.....	22
<b>Figura 6.</b> Tumor filodes benigno. Variantes.....	23
<b>Figura 7.</b> Tumor filodes limítrofe.....	24
<b>Figura 8.</b> Tumor filodes limítrofe.....	26
<b>Figura 9 y 10.</b> Tumor filodes maligno.....	27
<b>Figura 11.</b> Tumor del estroma periductal.....	29
<b>Figura 12.</b> Diagnósticos diferenciales del tumor filodes.....	30
<b>Figura 13.</b> Citología en tumor filodes.....	32
<b>Figura 14.</b> Nomograma para predecir la supervivencia libre de recurrencia (SLR) de pacientes con TF.....	40
<b>Figura 15.</b> Flujograma de la metodología del proyecto.....	46
<b>Figura 16.</b> Población de estudio.....	48
<b>Figura 17.</b> Distribución por edad.....	49
<b>Figura 18.</b> Distribución por tamaño.....	50
<b>Figura 19.</b> Distribución por categoría histopatológica de la OMS.....	51
<b>Figura 20.</b> Diferencias entre celularidad, atipia estromal y actividad mitótica en la presente serie de casos de TF.....	52
<b>Figura 21.</b> Patrón de crecimiento en la presente serie de casos de TF.....	53

## Lista de Tablas

<b>Tabla 1.</b> Características histológicas de fibroadenoma y tumores filodes benignos, limítrofes y malignos.....	20
<b>Tabla 2.</b> Variables de estudio .....	43
<b>Tabla 3.</b> Distribución de la variables demográficas, características macroscópicas e histopatológicas en las categorías de TF de la OMS.....	54
<b>Tabla 4.</b> Series de casos de tumor filodes en Latinoamérica.....	56
<b>Tabla 5.</b> Series de casos de tumor filodes para validación del nomograma con los criterios AMOS.....	62

## Lista de abreviaturas

- **CAP:** campo de alto poder
- **FA:** fibroadenoma
- **IHQ:** inmunohistoquímica
- **IMP3:** Insulin-like growth factor mRNA binding protein 3 (Proteína 3 de unión al ARNm del factor de crecimiento similar a la insulina)
- **MBI:** Molecular Breast Imaging (Imágen mamaria molecular)
- **PASH:** hiperplasia estromal pseudoangiomatosa
- **RE:** receptor de estrógenos
- **RP:** receptor de progesterona
- **TEM:** transición epitelio-mesenquimatosa
- **TF:** tumor filodes

# 1. Introducción

El tumor filodes (TF) pertenece al grupo de las neoplasias fibroepiteliales de la mama, junto con el fibroadenoma (FA). El TF representa en series mundiales entre el 0,3% y el 1% de todos los tumores primarios de la mama (2,3), sin embargo, en la mayor serie de Colombia realizada en el Instituto Nacional de Cancerología en 1994, asciende a 3.6% (8). La clasificación actual de los TF en benignos, limítrofes y malignos, propuesta por el Grupo de Trabajo de la OMS, se basa en la integración histológica de múltiples parámetros sobre una base semicuantitativa, que involucra el borde del tumor, y otras únicamente del componente estromal como celularidad, atipia, actividad mitótica, sobrecrecimiento y presencia de elementos heterólogos, los cuales les confieren un pronóstico diferente (27). Esta clasificación presenta desafíos inherentes a la reproducibilidad. En este afán se han realizado consensos de criterios histológicos más claramente definidos, sin embargo, persiste la dificultad al integrar varios parámetros en un grado histopatológico final (108).

Además, estas categorías no pueden predecir el comportamiento clínico en un paciente individual con diagnóstico de TF. Se ha determinado en varias series de casos presencia de altas tasas de recurrencia en tumores benignos y metástasis en limítrofes (4,27,116-118,132). Debido a esas dificultades en la clasificación del TF y su relación con el pronóstico, se diseñó un nomograma que predice la supervivencia libre de recurrencia a 1, 3, 5 y 10 años en estos pacientes; este nomograma utiliza los criterios AMOS (atipia estromal, tasa mitótica, sobrecrecimiento estromal y márgenes quirúrgicos) (4). Este modelo ha sido validado en varios países y ha demostrado tener mayor rendimiento como predictor clínico que la clasificación histopatológica de la OMS (5,33,129-131).

## 2. Justificación

En nuestro país es difícil clasificar los TF por su perfil genético, debido a que los estudios de secuenciación y perfiles de expresión génica son muy costosos y elaborados, y además no existe un panel genético validado. Por tal razón, decidimos realizar un estudio retrospectivo utilizando la base de datos del estudio “EXPLORANDO LA PATOLOGÍA MAMARIA A TRAVÉS DE UNA BASE DE DATOS DE UN LABORATORIO DE PATOLOGÍA - Experiencia de 11 años 2008-2019”. En este estudio se caracterizará estos tumores en cuanto a la edad de las pacientes; las características macroscópicas y microscópicas; la aplicación de los criterios AMOS para determinar su puntaje y su correlación con el grado tumoral establecido por la OMS.

Este es el primer estudio en nuestro país que evaluará los criterios AMOS en un grupo de pacientes con TF y los correlacionará con el grado tumoral de la OMS (benigno, limítrofe y maligno), que podría tener utilidad para el proceso de diagnóstico y pronóstico de estas pacientes.

### **3. Planteamiento del problema de investigación**

El TF hace parte del grupo de las neoplasias fibroepiteliales de la mama junto con el FA, y representa hasta el 2.5% de estas neoplasias, y entre el 0.3 y el 1% de todas las neoplasias primarias de la mama. Sin embargo, a pesar de su baja frecuencia a diferencia del FA presenta alta tasa de recurrencia (21% de los casos) y metástasis (3-10% de los casos malignos) (27).

La clasificación histopatológica establecida por la OMS en grado benigno, limítrofe y maligno es indispensable para predecir su comportamiento biológico y por lo tanto para establecer el manejo (27). Esta clasificación presenta limitaciones relacionadas con su reproducibilidad al integrar estos parámetros en un grado histopatológico definido (108).

Esta serie de casos pretende explorar una herramienta de clasificación histopatológica más objetiva mediante la aplicación de los criterios AMOS (atipia estromal, tasa mitótica, sobrecrecimiento estromal y márgenes quirúrgicos).

## **4. Objetivos**

### **4.1. Objetivo General**

Estudiar el tumor filodes aplicando los criterios AMOS para la clasificación histopatológica comparándolos con la clasificación de la OMS de una serie de casos que surge luego del proyecto “EXPLORANDO LA PATOLOGÍA MAMARIA A TRAVÉS DE UNA BASE DE DATOS DE UN LABORATORIO DE PATOLOGÍA - Experiencia de 11 años 2008-2019”.

### **4.2. Objetivos específicos**

4.2.1. Describir la distribución por edad en las diferentes categorías histopatológicas de la OMS de los tumores filodes.

4.2.2. Correlacionar los hallazgos macroscópicos e histopatológicos de los tumores filodes en las diferentes categorías histopatológicas de la OMS.

4.2.3. Evaluar los criterios AMOS y establecer el puntaje que se correlaciona con la categoría histopatológica de los tumores filodes de la OMS.

## **5. Marco teórico**

### **Tumor filodes**

#### **5.1. Definición y generalidades**

El tumor filodes (TF) pertenece al grupo de las neoplasias fibroepiteliales de la mama. Se caracterizó por primera vez en 1838 por Johannes Müller (1). Inicialmente fue llamado cistosarcoma filodes (del griego phyllo, 'hoja'), para enfatizar el patrón microscópico en forma de hoja. Entre muchos otros nombres que se aplicaron posteriormente al tumor, los únicos que se utilizan actualmente son tumor filodes y tumor del estroma periductal; este último término se propuso para enfatizar el origen probable del estroma periductal especializado.

El TF usualmente es una masa bien delimitada con un patrón arquitectural intracanalicular prominente con formación de frondas estromales que recuerdan hojas, histológicamente formado por capas de células epiteliales lumbales y células mioepiteliales, acompañado por un estroma hiper celular. El diagnóstico de TF siempre debe incluir una subclasificación como TF benigno, limítrofe y maligno. La distinción entre estos tres subgrupos se basa en las características histológicas de los tumores y es predictiva del probable curso clínico.

#### **5.1. Epidemiología**

Los TF en poblaciones de ascendencia europea corresponden del 0.3% al 1% de todas las neoplasias primarias de la mama y hasta el 2.5% de las neoplasias fibroepiteliales de la mama. En la población asiática la incidencia es mayor (2,3). El TF benigno es el más común (60 - 75%), seguido de los tumores limítrofes (15 - 26%) y malignos (8 - 20%); la tasa de incidencia anual de este último es de 2.1 por 1 millón de mujeres. Se han notificado TF en pacientes con edades comprendidas entre los 6 y los 86 años; pero se presentan mayoritariamente en mujeres entre 40 y 50 años, entre 15 a 20 años más tarde que los fibroadenomas (FA) (4,5,6). Los TF malignos ocurren con más



frecuencia en poblaciones hispanas de Sur y Centro América (3,7).

En Colombia, hay escasa bibliografía de las características de los TF. La serie más grande se describió en 1994 y fue de 146 pacientes con este diagnóstico, realizada en el Instituto Nacional de Cancerología durante 10 años (1981-1990), 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 depende del tipo histológico, siendo del 94% en los tumores benignos, 80% en los tumores de limítrofes y del 70% en los malignos (8). En el 2015 se publicó otra serie de 77 casos diagnosticados en el Instituto Cancerológico de Medellín, el 33,8% tenía tumor benigno, el 31,2% limítrofe y el 35% tumor maligno; la supervivencia libre de enfermedad fue del 85,8% y la supervivencia global del 94,5% (9). En 2020 se describió una serie de 28 casos (15 benignos, 7 malignos y 6 limítrofes) en un periodo de 6 años, realizado en el Hospital San José de Bogotá, con mediana de edad de 49.3 años, sin reporte de fallecimientos (10). Y finalmente, en 2021 se realizó otra serie de 43 casos, realizada en centros de referencia de Medellín, en la que se determinó una prevalencia de 1,3%, edad media de 42 años y tasa de recaída del 9,3% de los casos (11).

## 5.2. Presentación clínica

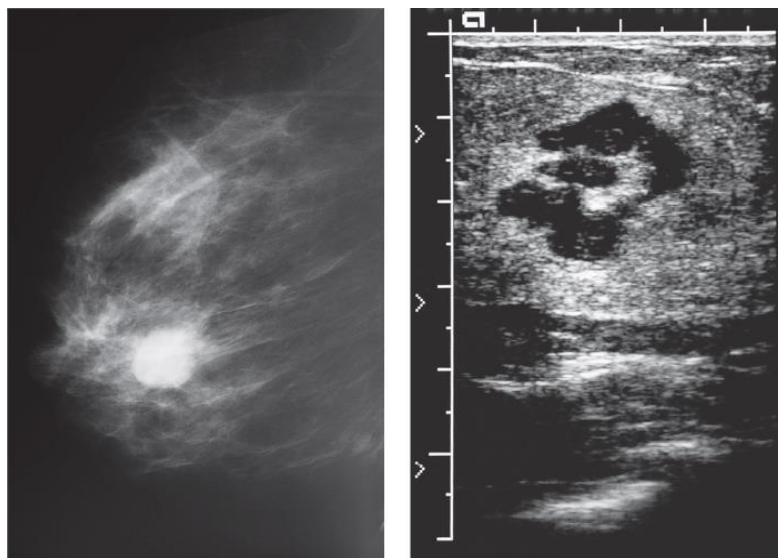
Los TF clínicamente se presentan como una masa firme, móvil, unilateral e indolora. Es raro encontrar lesiones multifocales o bilaterales (4). Se pueden originar en cualquier parte de la glándula mamaria, esto incluye el pezón (12) e incluso el tejido mamario ectópico (13). Aproximadamente el 28% de los TF malignos involucran el cuadrante superior externo, el 8% el área central y el 7% el cuadrante superior interno (14).

No existen características clínicas específicas que distingan de manera confiable entre un FA, un TF benigno y un TF maligno (15). El diagnóstico de TF puede favorecerse clínicamente si el tumor mide más de 4 cm o si hay antecedentes de crecimiento rápido. El tamaño medio de los TF es de 4 a 5 cm y los de mayor tamaño pueden superar los 20 cm y causar distorsión en la mama incluso llegando a ulcerar la piel. La presencia de ulceración no implica necesariamente malignidad, los TF benignos o

límitrofes de gran tamaño pueden causar isquemia en la piel y erosiones secundarias.

Se debe tener en cuenta que los tumores que se extienden a través de la piel como formaciones polipoides carnosas siempre son malignos. En cuanto a las secreciones hemorrágicas por el pezón, pueden relacionarse a infarto tumoral y crecimiento intraductal (16). También hay casos en los que se han presentado síndromes paraneoplásicos que se manifiestan como hipoglucemia (17) y osteoartropatía hipertrófica (18). Es común que se presente linfadenopatía axilar reactiva secundaria a necrosis o infección de la masa (19); sin embargo, las metástasis a ganglios linfáticos son infrecuentes (20).

La ecografía, la mamografía y la imagen molecular diagnóstica (Molecular Breast Imaging (MBI)) muestran masas redondeadas, bien circunscritas con quistes, hendiduras y en ocasiones calcificaciones gruesas (21,22) (Figura 1). No es posible diferenciar por imágenes diagnósticas entre FA y TF, de igual forma tampoco es confiable usar imágenes para predecir el grado tumoral en TF (23,24).



**Figura 1. Tumor filodes, mamografía y ecografía. A.** Esta mamografía muestra un tumor bien circunscrito, que resultó ser un TF maligno con diferenciación leiomiomascomatosa. **B.** Se ilustra la transmisión ecográfica no homogénea en un TF parcialmente quístico. Tomado de Rosen's Breast Pathology. 5ª edición. Filadelfia: Lippincott; 2020 (25).

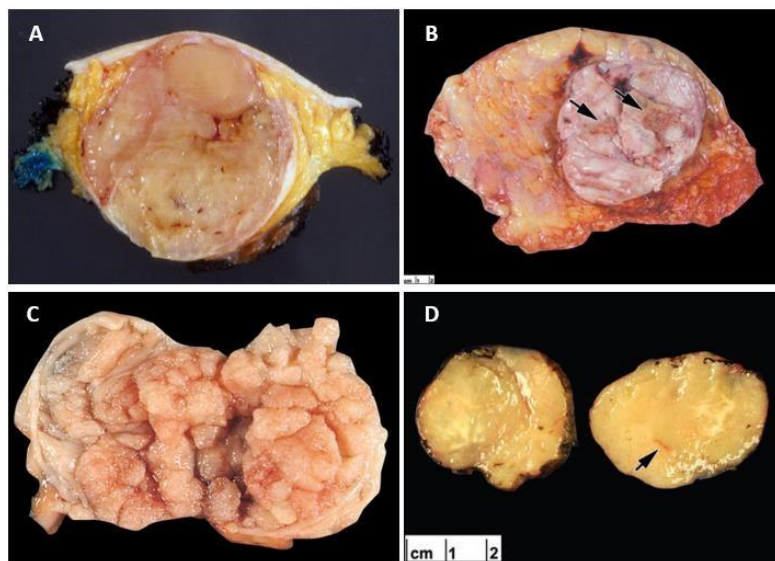
## 5.4. Etiología

No es clara una etiología de los TF, en gran parte se desconocen los factores genéticos que llevan a la génesis de estos tumores, sin embargo, se han descrito TF en mujeres con mutación de la línea germinal p53 (síndrome de Li-Fraumeni) y se ha establecido que tienen un riesgo significativamente mayor de desarrollar TF maligno (26,27).

## 5.5. Características macroscópicas

Los TF forman una masa bien circunscrita, única o multinodular, no encapsulada; incluso aquellos con bordes microscópicamente invasivos suelen parecer circunscritos a simple vista. Al corte el tumor se compone de tejido firme de color tostado o rosado a gris (Figura 2A) y ocasionalmente presenta focos de degeneración, necrosis e infarto que pueden parecer gelatinosos o hemorrágicos; estas características son más comunes en tumores malignos, sin embargo, pueden ocurrir en lesiones benignas grandes (25) (Figura 2B).

Existen dos variantes inusuales de TF, una de ellas tiene un gran componente quístico que da como resultado un aspecto macroscópico que es difícil de distinguir de un papiloma quístico (Figura 2C), y la otra variante se presenta con un componente lipomatoso extenso, por lo tanto, se ven amarillos y con consistencia macroscópica grasa (25). (Figura 2D).



**Figura 2. Características macroscópicas de los tumores filodes.** **A. Tumor filodes benigno.** Masa bien circunscrita con consistencia firme. El tumor puede ser multinodular, como se ve aquí. Por lo general, la piel suprayacente se mueve libremente sobre el tumor. **B. Tumor filodes maligno.** Los focos de necrosis (flechas) sobresalen de la superficie carnosa y reluciente. **C. Tumor filoides quístico.** El tumor incidido consta de numerosos nódulos papilares. **D. Tumor filoides con componente lipomatoso extenso.** Este TF benigno mostró una amplia diferenciación lipomatosa. También es visible el tracto lineal de un sitio de biopsia central previa (flecha). Tomado de Rosen's Breast Pathology. 5ª edición. Filadelfia: Lippincott; 2020 (25).

## 5.6. Características microscópicas

Los TF típicamente presentan un patrón de crecimiento intracanalicular, con proyecciones en forma de hoja que se extienden hacia una luz alargada dilatada de forma variable. Ocasionalmente también se puede observar un patrón pericanalicular. El componente epitelial consiste en células epiteliales luminales y mioepiteliales que usualmente son benignas, sin embargo, pueden presentar metaplasia apocrina o escamosa, hiperplasia ductal usual, y en raras ocasiones hiperplasia ductal atípica / carcinoma ductal in situ, neoplasia lobulillar y el carcinoma invasivo (28,29).

Los TF se clasifican en benignos, limítrofes y malignos, de acuerdo con características histopatológicas como el borde del tumor, y otras únicamente del componente estromal como celularidad, atipia, actividad mitótica, sobrecrecimiento y presencia de elementos heterólogos (Tabla 1), los cuales les confieren un pronóstico diferente.

**Tabla 1. Características histológicas de fibroadenoma y tumores filodes benignos, limítrofes y malignos**

Característica histológica	Fibroadenoma	Tumores filodes		
		Benigno	Limítrofe	Maligno <sup>a</sup>
<b>Borde de tumor</b>	Bien definido	Bien definido	Bien definido, puede ser focalmente infiltrante	Infiltrante
<b>Celularidad estromal</b>	Variable, escasa a poco celular, usualmente uniforme	Celular, usualmente leve puede ser no uniforme o difusa	Celular, usualmente moderado, puede ser no uniforme o difusa	Celular, usualmente marcada y difusa
<b>Atipia estromal</b>	Ausente	Leve a ausente	Leve o moderada	Marcada
<b>Actividad mitótica</b>	Usualmente ausente, raramente baja	Usualmente bajo: < 2.5 mitosis/ mm2 (< 5 por 10 CAP)	Usualmente frecuentes: 2.5 a < 5 mitosis/ mm2 (5-9 por 10 CAP)	Usualmente abundantes: ≥ 5 mitosis/mm2(≥10 por 10 CAP)
<b>Sobrecimiento estromal</b>	Ausente	Ausente	Ausente (o focal)	A menudo presente
<b>Elementos heterólogos malignos</b>	Ausente	Ausente	Ausente	Pueden estar presentes
<b>Distribución relativa de todos los tumores de mama</b>	Común	Poco común	Raro	Raro
<b>Proporción relativa de todos los tumores filodes</b>	N/A	60-75%	15-26%	8-20%

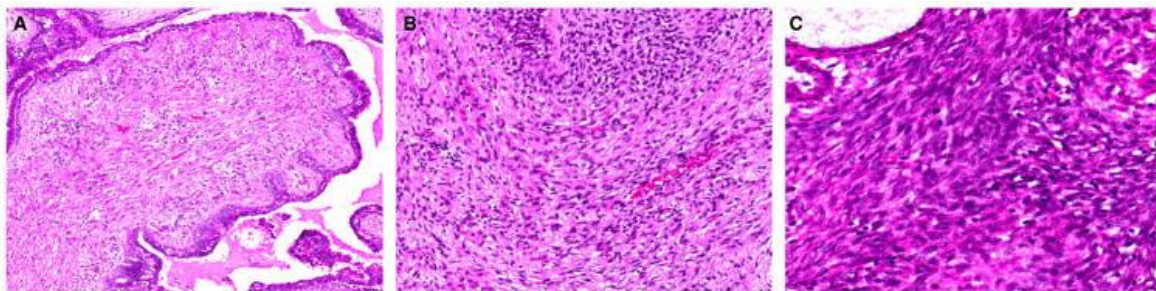
Adaptado de WHO Classification of Tumours Editorial Board. (2019). Breast Tumours: WHO Classification of Tumours (Medicine) (5th ed.). World Health Organization (27).

<sup>a</sup> Aunque estas características a menudo se observan en combinación, es posible que no siempre estén presentes simultáneamente. La presencia de un elemento heterólogo maligno (aparte del liposarcoma) determina la designación como tumor filodes maligno, sin necesidad de otros criterios histológicos.

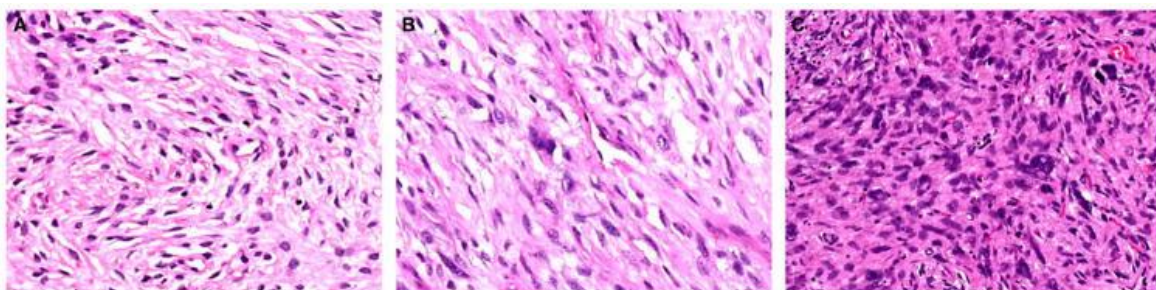
Se ha realizado un consenso para tratar de establecer más objetivamente estos parámetros (20). El crecimiento excesivo del estroma se define como ausencia de elementos epiteliales en un campo microscópico de baja potencia (aumento de 40x: objetivo de 4x y ocular 10x) que contiene solo estroma. Es importante, reconocer que no existen criterios objetivos para separar los grados mínimos / leves de los moderados y marcados de hiper celularidad estromal y atipia, y esto puede confundir los intentos de clasificación. Para evaluar la celularidad del estroma se debe centrarse en las zonas más celulares de la lesión, con una leve hiper celularidad caracterizada por un ligero aumento de las células del estroma en comparación con el estroma perilobulillar normal, con

núcleos uniformemente espaciados que no se tocan ni se superponen, la celularidad estromal marcada muestra áreas confluentes de núcleos densamente superpuestos, mientras que la celularidad estromal moderada tiene hallazgos que son intermedios, con algunos núcleos estromales superpuestos (Figura 3).

La atipia estromal leve muestra núcleos con poca variación de tamaño, con contornos nucleares lisos, la atipia moderada muestra alguna variación en el tamaño nuclear, con membranas nucleares arrugadas, en un grado superior al de la atipia leve, pero menor que al de la atipia marcada y la atipia marcada muestra una variación marcada en el tamaño nuclear, cromatina gruesa y membranas nucleares irregulares con nucléolos discernibles (Figura 4) (20).



**Figura 3. Evaluación de la celularidad del estroma en tumor filodes.** **A.** Hipercelularidad leve con celularidad ligeramente aumentada, donde los núcleos del estroma no se superponen. **B.** Hipercelularidad moderada con algunos núcleos estromales superpuestos. **C.** Hipercelularidad marcada con muchos núcleos estromales superpuestos. Tomado de Phyllodes tumours of the breast: a consensus review. Histopathology. 2016 Jan;68(1):5-21 (20).

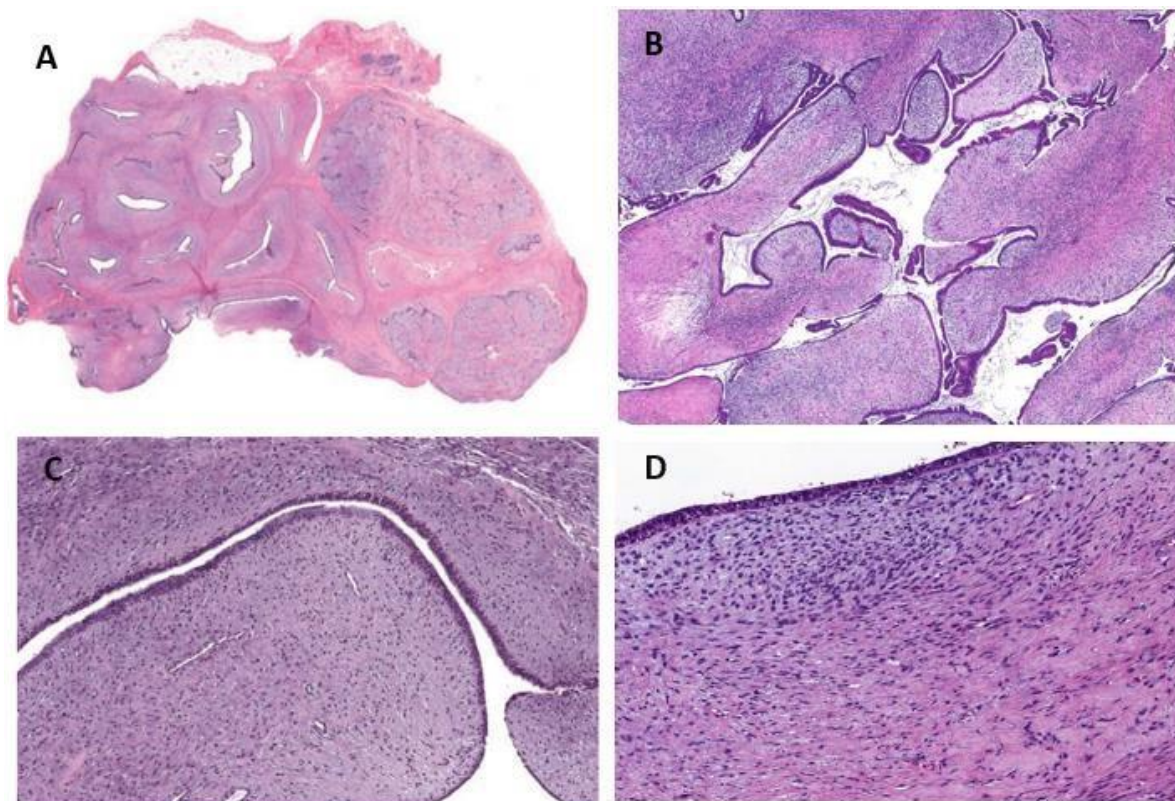


**Figura 4. Evaluación de la atipia del estroma en tumor filodes.** **A.** La atipia nuclear leve muestra una variación mínima en el tamaño nuclear con cromatina uniforme y contornos nucleares suaves. **B.** Atipia nuclear moderada con más variación en el tamaño nuclear, y membranas nucleares irregulares. **C.** Atipia nuclear marcada con pleomorfismo nuclear marcado, hiper cromasia y contornos nucleares irregulares. Tomado de Phyllodes tumours of the breast: a consensus review. Histopathology. 2016 Jan;68(1):5-21 (20).



### 5.6.1 Tumor filodes benigno

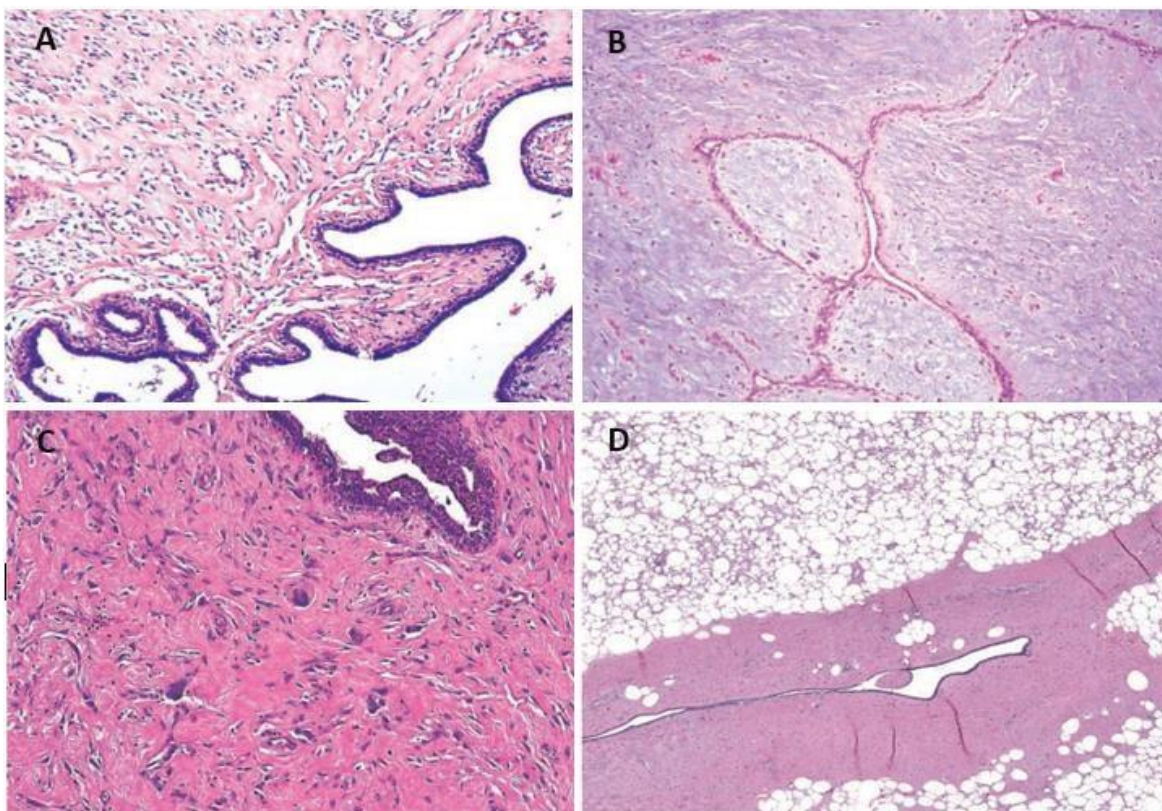
Es el más frecuente, corresponde a aproximadamente el 60-75% de todos los TF. Por definición está bien circunscrito, tiene un estroma que suele ser más celular que en los FA. La celularidad del estroma puede ser mayor en la zona inmediatamente adyacente al epitelio, y a menudo se la denomina acentuación periepitelial o subepitelial de la celularidad del estroma. No es infrecuente que el estroma sea heterogéneo con áreas de celularidad estromal escasa, hialinización o cambio mixoide (30). Estas áreas pueden confundirse con FA en especímenes de biopsia. Los núcleos de las células estromales fusiformes son monomórficos y las mitosis son raras, por lo general tienen  $< 2,5$  mitosis /  $\text{mm}^2$  (que corresponden a  $< 5$  mitosis por 10 campos de gran aumento de  $0,5 \text{ mm}^2$ ) (Figura 5) (29).



**Figura 5. Tumor filodes benigno.** **A.** Con bajo aumento se enfatiza la arquitectura en forma de hoja y la heterogeneidad intratumoral. **B.** Se observan las características de un tumor bifásico y consiste en un estroma hipercelular debajo de los espacios en forma de hendidura revestidos por epitelio glandular benigno. **C.** los conductos están rodeados por un estroma homogéneo. **D.** Condensación estromal, con aumento de la

celularidad estromal subyacente al epitelio; la actividad mitótica puede identificarse en esta zona. La condensación estromal puede ser subjetivo para evaluar, pero apoya un diagnóstico de TF. Tomado de Rosen's Breast Pathology. 5ª edición. Filadelfia: Lippincott; 2020 (25).

Entre otras características histopatológicas menos comunes de los TF benignos están la presencia de células gigantes multinucleadas estromales, que no debe interpretarse como un marcador de malignidad (31,32). Además, se ha informado metaplasia lipomatosa, cartilaginosa y ósea benigna. Los márgenes de los TF benignos suelen estar bien delimitados, aunque las yemas tumorales muy pequeñas pueden sobresalir en el tejido circundante y, si se dejan después de la cirugía, pueden ser la fuente de recidiva local (Figura 6).

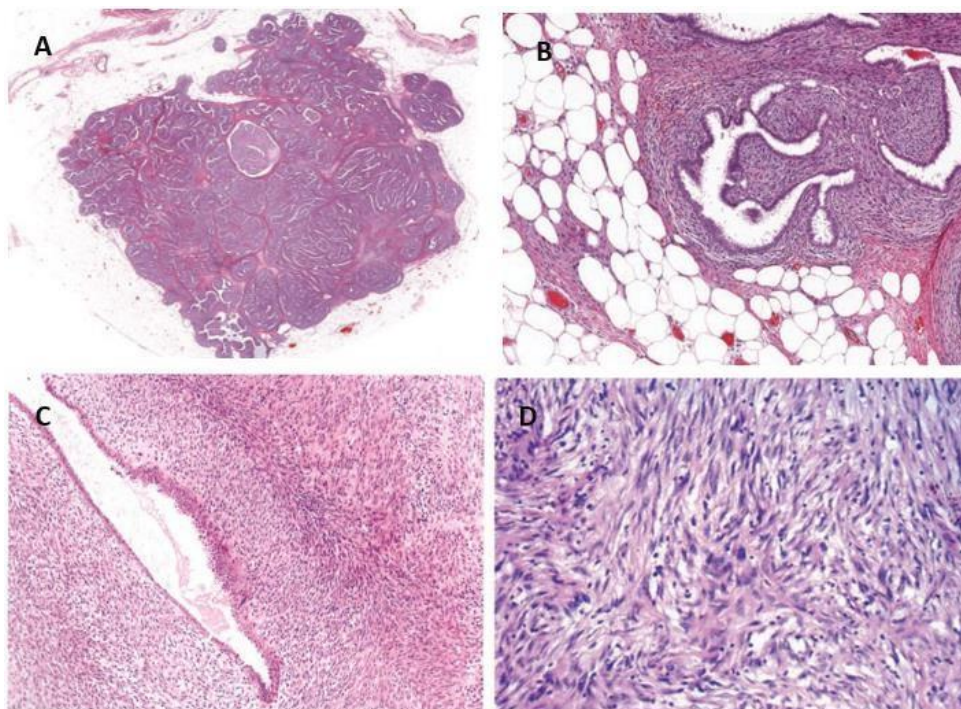


**Figura 6. Tumor filodes benigno. Variantes.** **A.** Estroma en un TF benigno con patrón pseudoangiomatoso. **B.** Estroma mixoide pseudoangiomatoso en un TF benigno que se asemeja a miofibroblastoma mixoide. **C.** TF benigno con hiperplasia estromal pseudoangiomatosa y células estromales gigantes. **D.** TF benigno con metaplasia lipomatosa (tumor lipofilodes) Tomado de Rosen's Breast Pathology. 5ª edición. Filadelfia: Lippincott; 2020 (25).

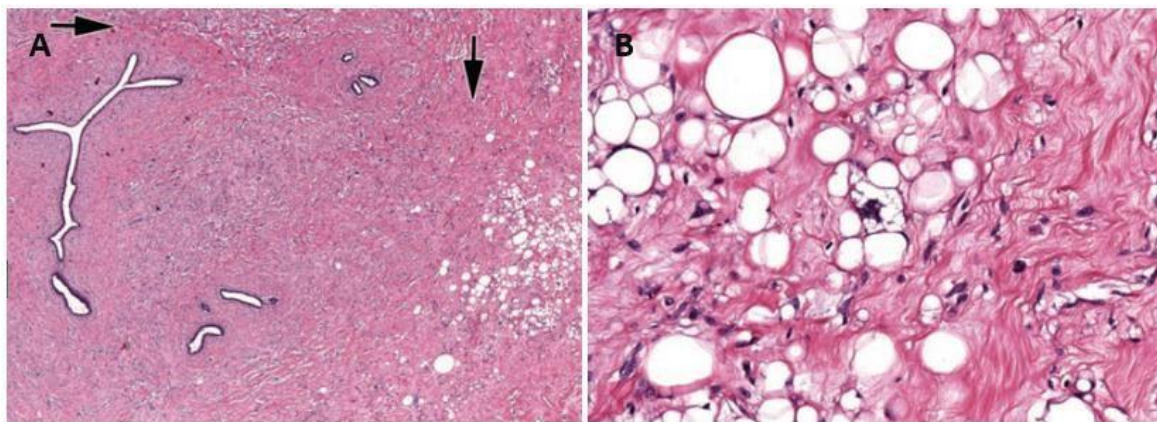


### 5.6.2. Tumor filodes limítrofe

Es el segundo más frecuente de todos los TF, corresponde a aproximadamente el 15-26%. Sus criterios diagnósticos no están tan bien definidos como en TF benignos y malignos, por el contrario, son más difusos y de forma general se diagnostica un TF limítrofe cuando se encuentran algunas, pero no todas las características histológicas de malignidad. Por ejemplo, tiene un borde microscópicamente circunscrito, pero usualmente puede ser invasivo con nódulos satélites; tiene 2.5 a  $< 5$  mitosis/ $\text{mm}^2$  que corresponde a 5-9 mitosis por 10 CAP y la celularidad del estroma es moderada, a menudo heterogénea distribuida en medio de áreas hipocelulares (Figura 7). El estroma de células fusiformes en muchos TF limítrofes se asemeja a la fibromatosis, el fibrosarcoma de bajo grado o hiperplasia estromal pseudoangiomatosa (PASH). Y se han encontrado casos poco frecuentes de metaplasia cartilaginosa, ósea y lipomatosa, así como áreas focales de necrosis (Figura 8). Estas características le confieren a esta categoría mayor probabilidad de una recurrencia local, con un mayor riesgo de una recurrencia maligna de alto grado y el desarrollo de metástasis. Aunque los criterios histológicos actualmente en uso han demostrado correlación con resultados específicos, su impacto relativo sigue siendo tema de controversias (30, 33).



**Figura 7. Tumor filodes limítrofe.** **A.** Este tumor muestra un crecimiento periductal con una estructura papilar exagerada. El estroma de las frondas neoplásicas es hipercelular. **B.** La infiltración en los adipocitos circundantes es evidente en la periferia del tumor. **C.** Hiper celularidad estromal. El componente epitelial permanece benigno, con una capa de células mioepiteliales intacta. **D.** estroma celular con patrón estoriforme y moderada atípia citológica. Tomado de Rosen's Breast Pathology. 5ª edición. Filadelfia: Lippincott; 2020 (25).



**Figura 8. Tumor filodes limítrofe.** **A.** El tumor muestra expansión estromal y un área liposarcomatosa. Hay áreas de PASH presentes (flechas). **B.** se muestra un lipoblasto. Tomado de Rosen's Breast Pathology. 5ª edición. Filadelfia: Lippincott; 2020 (25).

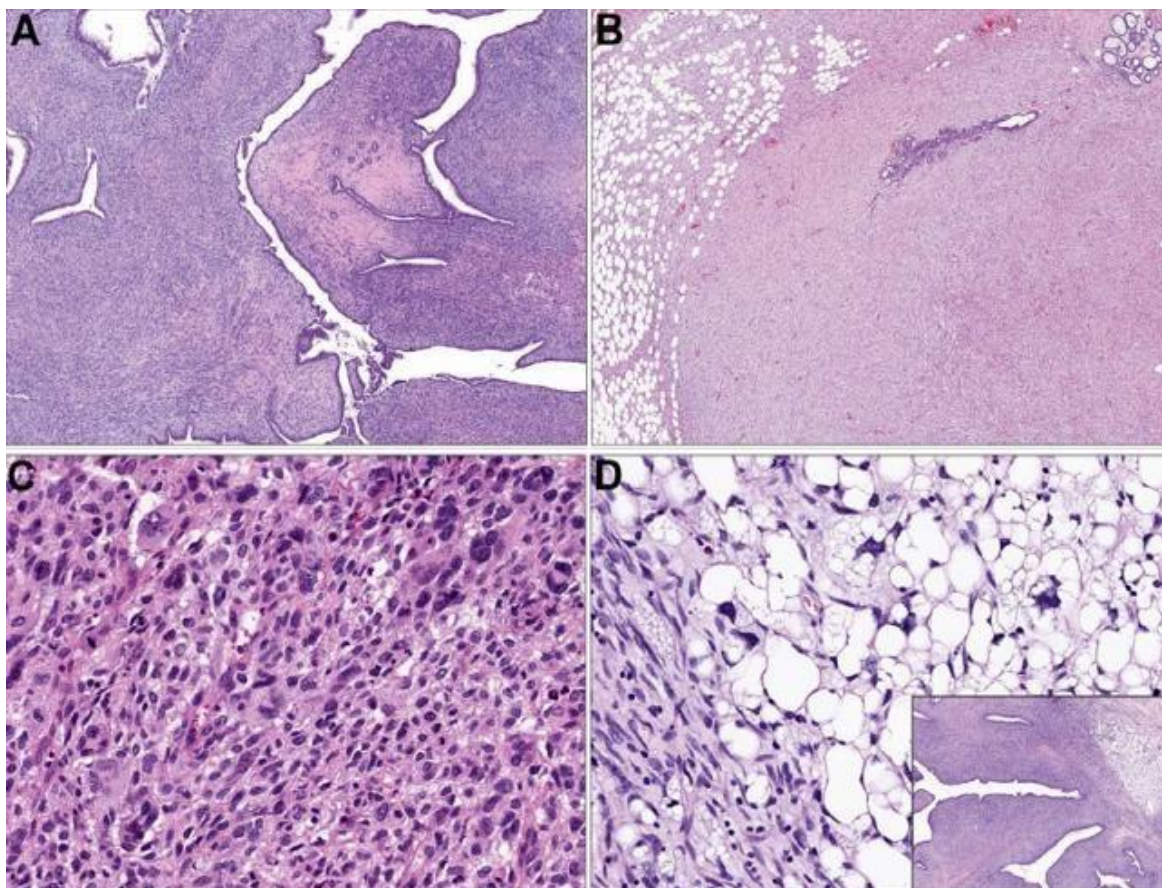
### 5.6.3. Tumor filodes maligno

Es el menos frecuente de los TF, corresponde a aproximadamente el 8-20%. Se diagnostican cuando están presentes todas las siguientes características: ausencia de elementos epiteliales en un campo microscópico de baja potencia (aumento de 40x: objetivo de 4x y ocular 10x) que contiene solo estroma; aumento de mitosis ( $\geq 5$  mitosis /  $\text{mm}^2$ ;  $\geq 10$  mitosis por 10 campos de alta potencia de  $0,5 \text{ mm}^2$ ); aumento de la celularidad del estroma, que suele ser difusa; y un borde infiltrativo (Figura 9). Además, se han encontrado áreas de necrosis en aproximadamente el 40% de los TF malignos (29).

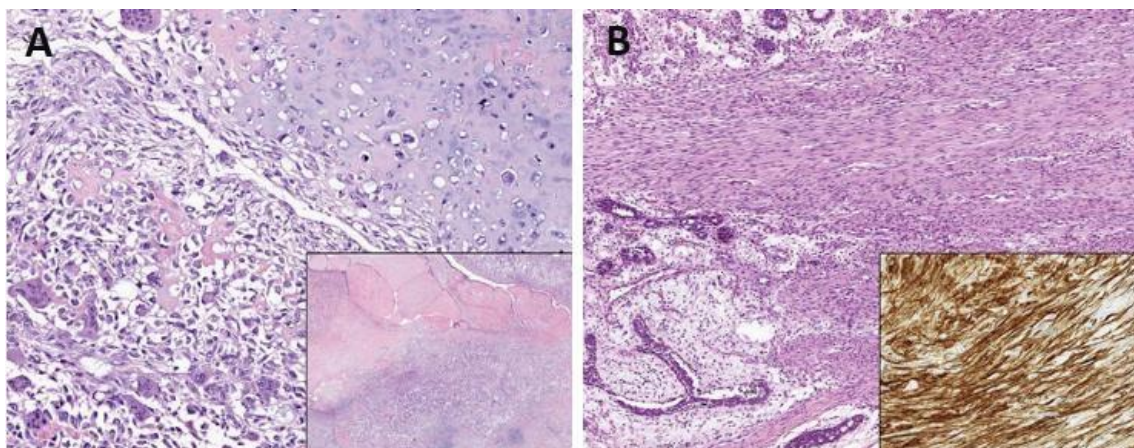
Estos tumores también se diagnostican cuando están presentes elementos heterólogos malignos incluso en ausencia de otras características (Figura 10) (20). Aunque el liposarcoma se consideraba tradicionalmente como un componente heterólogo maligno, como único elemento heterólogo en un tumor filoides, estos adipocitos anormales



dentro de los TF carecen de amplificaciones MDM2 o CDK4, en contraste con el liposarcoma extramamario bien diferenciado; por lo tanto, se recomienda que el diagnóstico de TF maligno no se haga basándose únicamente en el hallazgo de un liposarcoma bien diferenciado. Los liposarcomas pleomórficos en los tumores filoides han mostrado resultados más adversos (34).



**Figura 9. Tumor filodes maligno.** **A.** El estroma marcadamente hiper celular es evidente a baja potencia, que retiene un crecimiento similar a una hoja. **B.** En otros casos, el componente epitelial es escaso debido a un crecimiento excesivo del estroma marcado. Observe también el borde tumoral marcadamente infiltrante. **C.** El aumento de alta potencia revela un estroma marcadamente celular y una marcada tipia citológica con núcleos pleomórficos y abundante actividad mitótica (10 mitosis / 10HPF). **D.** La diferenciación liposarcomatosa es el tipo más común de diferenciación heteróloga maligna. Tomado de Fibroepithelial lesions; The WHO spectrum. Semin Diagn Pathol. 2017 (35).



**Figura 10. Tumor filodes maligno.** A. Diferenciación mixta osteosarcomatosa y condrosarcomatosa en TF maligno. Obsérvese la arquitectura fibroepitelial de fondo en el recuadro. B. Diferenciación leiomiosarcomatosa en TF maligno, respaldada por la expresión de desmina por las células tumorales malignas del músculo liso (recuadro). Tomado de Fibroepithelial lesions; The WHO spectrum. Semin Diagn Pathol. 2017 (35).

Aunque las pautas para clasificar los TF en benignos, limítrofes y malignos pueden parecer sencillas, su aplicación puede estar cargada de ambigüedad. Además, la forma en que las subdivisiones de cada parámetro microscópico interactúan para constituir la calificación final es subjetiva. Tampoco es infrecuente que los TF muestren heterogeneidad intratumoral y alberguen características que tipifican lesiones benignas en algunas áreas y características de lesiones limítrofes y malignas en otros focos. Por ejemplo, algunos patólogos pueden considerar que un TF con atipia estromal marcada y actividad mitótica enérgica, pero sin márgenes permeables o crecimiento excesivo del estroma, está en el límite, mientras que otros pueden considerar el tumor como maligno, debido a la diferente ponderación de la relevancia de cada característica, con la priorización de la atipia estromal (20).

Un estudio retrospectivo de una sola institución (30) que incluyó 133 TF (63 benignos, 41 limítrofes y 29 malignos), encontraron edad > 50 años, crecimiento excesivo del estroma, atipia marcada difusa, necrosis y mitosis  $\geq 10$  por 10 CAP, para predecir metástasis a distancia; se observó un borde infiltrante en todos los grados, aunque los bordes ampliamente infiltrativos (>2 focos de infiltración en el estroma mamario adyacente) fueron más frecuentes en el TF límite (17 %) y el TF maligno (35 %). Curiosamente, los autores afirmaron que no se observaron bordes infiltrantes en aproximadamente el 40% de los tumores diagnosticados como TF malignos en esa institución, y que cuando estaban presentes, dicha infiltración a menudo era solo focal (1 o 2 focos de infiltración).

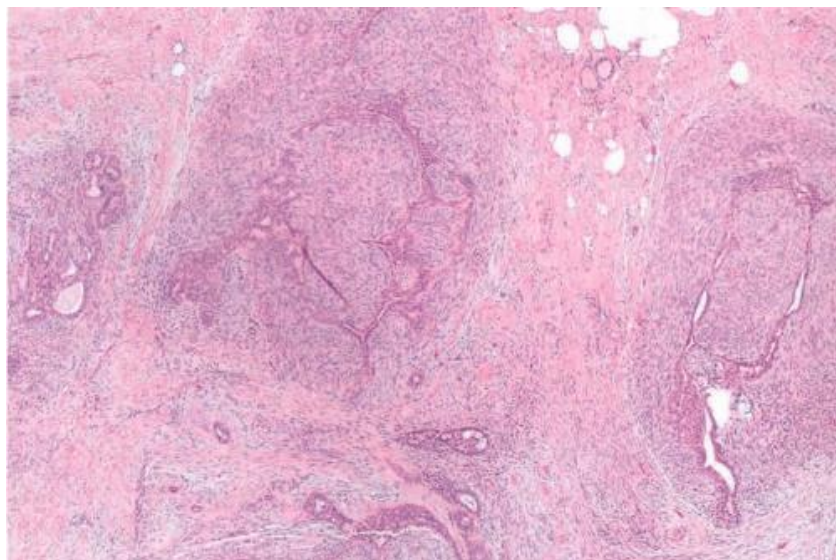
Los mismos autores propusieron incluir la necrosis como criterio adicional para el diagnóstico de TP maligno. Un metaanálisis de 9234 casos de TF (133) encontró necrosis tumoral, mitosis ( $\geq 10/10$  CAP), un borde tumoral infiltrante, celularidad estromal moderada/severa, atipia estromal severa, sobrecrecimiento estromal, tipo de cirugía (cirugía de conservación de mama por malignidad) y el estado del margen quirúrgico positivo como predictores de recurrencia local. El tamaño del tumor ( $\leq 5$  y  $> 5$  cm) y la edad ( $< 40$  y  $\geq 40$ ) no fueron factores significativos. Otro estudio de 241 casos de TF (134) encontró que el grado de TF, el aumento de mitosis, la necrosis, los márgenes infiltrativos, la atipia estromal y los componentes heterólogos se correlacionaron con resultados adversos.

En un esfuerzo por comprender qué parámetros microscópicos son más influyentes en la determinación del comportamiento clínico de los tumores filoides, un estudio de 605 casos concluyó que la atipia estromal, las mitosis, el sobrecrecimiento y los márgenes quirúrgicos (criterios AMOS) fueron de importancia independiente para predecir el comportamiento, siendo el estado de los márgenes quirúrgicos el más importante. Se desarrolló un nomograma mediante el uso de una fórmula matemática que podría aplicarse para aconsejar a los pacientes sobre su riesgo individual de recurrencia (4) (Ver factores pronósticos y predictivos)

#### **5.6.4. Tumor del estroma periductal**

Se considera como subtipo de TF, debido a que es frecuente encontrar coexistencia de este tumor en algunos TF y características focales de TF en las recidivas. Este tumor se caracteriza por tener un patrón bifásico de elementos ductales benignos en un estroma con células fusiformes que muestran diversos grados de atipia y actividad mitótica (Figura 11) (35).





**Figura 11. Tumor del estroma periductal.** Muestra un estroma hipercelular alrededor de los elementos epiteliales. Tomado de Fibroepithelial lesions; The WHO spectrum. Semin Diagn Pathol. 2017 (35).

### 5.6.5. Diagnósticos diferenciales

#### 1. Fibroadenoma de patrón de crecimiento intracanalicular prominente

Es el principal diagnóstico diferencial del TF benigno. Los TF tienden a tener más estromacelular y procesos similares a hojas bien desarrollados. En ausencia de frondas estromales, la presencia de ductos alargados, ramificados y en forma de hendidura dentro del estroma celular puede servir como una pista histológica para el diagnóstico de TF. El grado de hiper celularidad del estroma para el TF benigno es difícil de definir, pero debe ser bastante uniforme en toda la lesión o acompañando de cerca a las frondas. A menudo se observa un aumento de la celularidad del estroma adyacente al epitelio, en la interfaz epitelio-estromal.

Los **FA intracanaliculares** también pueden mostrar procesos similares a hojas, pero son menos y están mal formados, sin aumento de la celularidad del estroma. Los **FA celulares** pueden tener una actividad mitótica de hasta 3,57 mitosis / mm<sup>2</sup> (7 mitosis por 10 campos de gran aumento) (36).

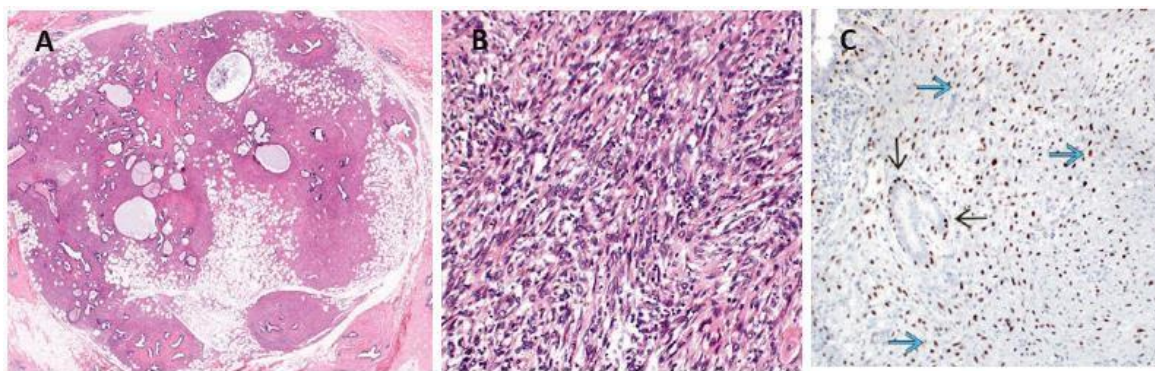
Aunque los FA y los TF benignos pueden presentar riesgos de recurrencia similares, su distinción es importante en el contexto de la biopsia debido a las diferencias en el tratamiento posterior. En caso de duda, es preferible un diagnóstico de tumor fibroepitelial benigno, especialmente en especímenes de biopsia (Figura 12A) (37).

## 2. Sarcomas primarios o metastásicos

Los TF malignos pueden confundirse con sarcomas primarios o metastásicos. En tales casos, el diagnóstico de TF depende de encontrar estructuras epiteliales residuales mediante un muestreo extenso. Sin embargo, los resultados clínicos de los sarcomas de mama primarios y los tumores filoides malignos parecen ser similares (38, 39). El conocimiento de la historia clínica puede ayudar a distinguir entre el sarcoma primario y el metastásico.

## 3. Carcinoma metaplásico

Es otra consideración diferencial para el TF maligno, pero la demostración inmunohistoquímica de diferenciación epitelial difusa en el primero y las distintas alteraciones genéticas (40) en el segundo ayudan a confirmar el diagnóstico. Se debe tener precaución al interpretar la expresión de queratina muy focal y la positividad de p63 en muestras limitadas, porque se ha informado de positividad en TF (en particular, los malignos) (Figura 12B y C) (41,42).



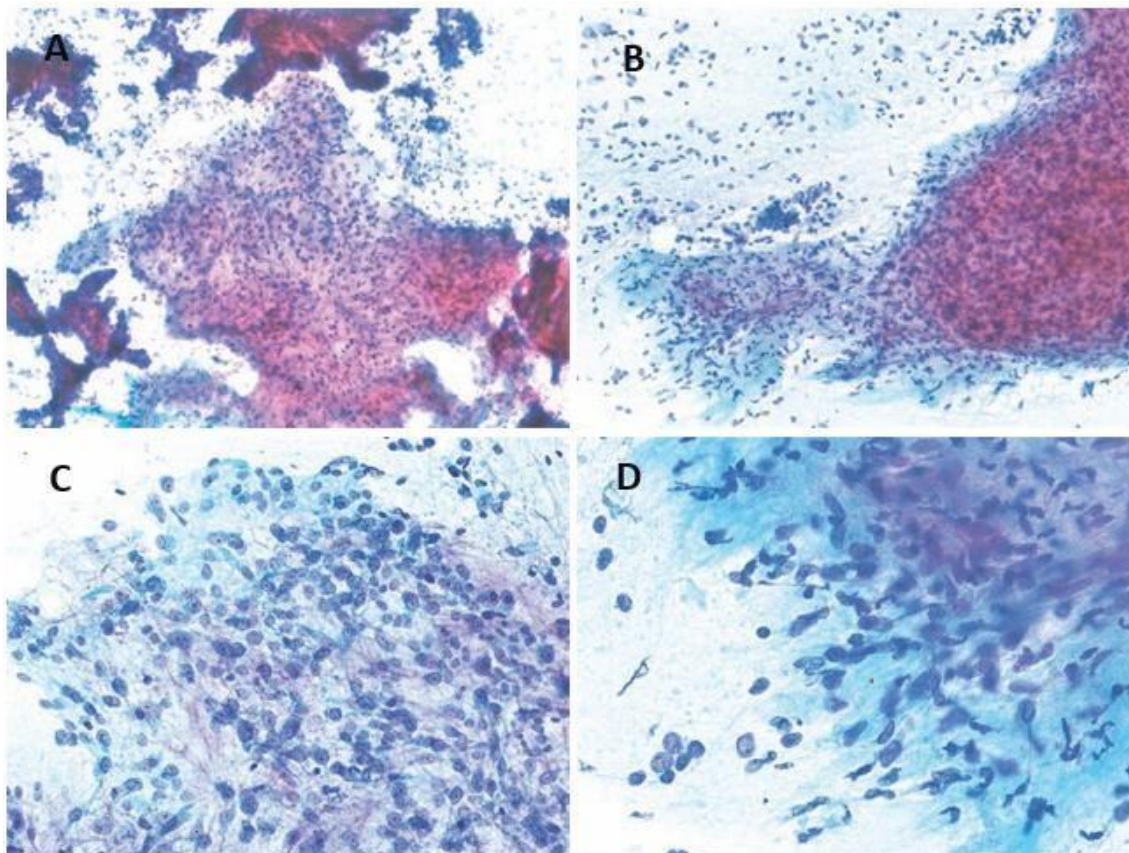
**Figura 12. Diagnósticos diferenciales del tumor filodes.** A. Metaplasia lipomatosa en fibroadenoma celular. Obsérvese la falta de crecimiento foliar en toda la circunscripción de la lesión, con grasa confinada

dentro de los bordes redondeados, en contraste con el crecimiento infiltrativo que se puede observar en los TF. **B.** Algunos carcinomas metaplasicos (o de células fusiformes) consisten en su totalidad en células fusiformes y se parecen mucho al TF y los sarcomas de alto grado. A menudo se requieren estudios inmunohistoquímicos para identificar estas lesiones como carcinomas. **C.** Los carcinomas metaplasicos solo pueden ser positivos para un subconjunto de marcadores epiteliales. Aproximadamente 1/3 muestra inmunorreactividad para p63 (flechas azules), posiblemente debido a la similitud con las células mioepiteliales y / o las células escamosas. Las células mioepiteliales normales también son positivas (flechas negras). Tomado de Fibroepithelial lesions; The WHO spectrum. Semin Diagn Pathol. 2017 (35).

## 5.7. Citología

Los TF en los aspirados citológicos contienen fragmentos de estroma celular y láminas de células epiteliales y mioepiteliales benignas; características que se superponen con las de los FA (33,34). Sin embargo, entre las pistas de diagnóstico que favorecen TF están, la presencia de grandes fragmentos de estroma hipercelular, cantidades moderadas a grandes de células estromales disociadas mezcladas con material fibromixoide, una relación epitelio-estromal más baja, fragmentos epiteliales redondeados con atipia leve y células columnares con citoplasma intacto (Figura 13) (35,36,37). La clasificación citológica de los TF es difícil, y los casos malignos muestran un mayor grado de atipia nuclear del estroma, actividad mitótica, células individuales más atípicas y elementos sarcomatosos (38, 39, 40).





**Figura 13. Citología en tumor filodes.** A. Gran fragmento de tejido estromal que muestra hiper celularidad leve uniforme y fragmentos de tejido epitelial de un TF limítrofe (PAP x 10). B. Mismo TF limítrofe que muestra un gran fragmento de estroma hiper celular con el aumento de núcleos estromales que se extienden hasta el margen del fragmento (PAP x 10). C. Alto poder para mostrar el aumento de celularidad y leve agrandamiento nuclear y atipia de los núcleos estromales en este TF limítrofe (PAP x 20). D. Estroma levemente hiper celular que muestra agrandamiento nuclear leve y atipia de un TF limítrofe (PAP x 40). Tomado de The International Academy of Cytology Yokohama System for Reporting Breast Fine Needle Aspiration Biopsy Cytopathology (1st ed. 2020 ed.). Springer (43)

## 5.8. Patogénesis

Los TF se originan en el estroma intralobulillar y periductal. Las correlaciones moleculares del grado histológico y el comportamiento maligno y las alteraciones genéticas que impulsan el desarrollo del TF no están claras. La teoría más favorecida sobre la patogenia de los TF son las interacciones epitelio-estromales (44); la asociación morfológica de las frondas en forma de hojas con la condensación del estroma subepitelial insinúa la estrecha relación entre los elementos epiteliales y estromales, esta observación está apoyada por los hallazgos de la expresión estromal

de  $\beta$ -catenina y factores de crecimiento similares a la insulina (IGF-I y II) y la sobreexpresión epitelial de WNT5a en TF benigno / limítrofe. Además, la activación de la vía de señalización WNT en el epitelio puede promover el crecimiento excesivo del estroma (45,46,47). Durante la progresión maligna, el estroma se vuelve independiente de las interacciones epiteliales, lo que da como resultado un crecimiento estromal autónomo.

En la actualidad, no se han identificado alteraciones cromosómicas específicas de los TF, estos han demostrado ser genéticamente complejos y pueden estar implicados múltiples mecanismos en la patogénesis y progresión de estas lesiones, con heterogeneidad genética intratumoralmente. Aunque algunas alteraciones moleculares se han correlacionado con la recurrencia de los TF y el comportamiento agresivo, estos hallazgos no han sido completamente validados.

La expresión epitelial de algunos biomarcadores se asocia con características estromales indicativas del grado del tumor y puede ser importante en el desarrollo neoplásico (48,49,50). La sobreexpresión / aberraciones genéticas de EGFR, KIT (c-KIT) y TP53 se asocian con malignidad en TF (51,52,53).

Las mutaciones recurrentes de MED12 en las células estromales están presentes en los TF, lo que respalda una patogénesis compartida con los FA, aunque los tumores TF malignos tienen una tasa más baja de mutaciones en MED12 que los tumores benignos y limítrofes (54,55). Mutaciones similares en FA y TF sincrónicos, subsiguientes de los mismos pacientes indican que algunos tumores TF pueden surgir de FA a través de una vía mutante MED12 (56-59). Se informa que histológicamente se encuentran áreas similares a FA en el 35,9% de los TF, y el 15,4% de los TF se acompañan de FA que ocurren por separado en la mama ipsilateral o contralateral (60). Los TF malignos / limítrofes sin mutaciones de MED12 y los FA acompañantes muestran más alteraciones en los genes relacionados con el cáncer, lo que indica un mecanismo patogénico adicional (MED12 de tipo silvestre) independiente de los FA (58).

Además de las mutaciones de MED12, estudios genómicos recientes también han implicado mutaciones en RARA, TERT, FLNA, SETD2 y KM72D (MLL2) en el impulso del desarrollo de los TF. La alteración de los genes impulsores del cáncer como PIK3CA, RB1, TP53, NF1, PTEN, BRAF y EGFR promueve la progresión de los tumores TF a grados limítrofes y malignos (54). El espectro de anomalías genéticas puede ser útil en

la clasificación de los TF.

Las anomalías cromosómicas aumentan con un grado tumoral más alto. La ganancia de 1q y la pérdida de 13q se asocian con TF limítrofes y malignos (51,61). También se identificaron la delección de 9p21 y la pérdida de expresión de p16 (51,62,63).

## 5.9. Patología molecular diagnóstica

Las mutaciones del promotor TERT favorece el diagnóstico de TF sobre FA (64,65,66). Se ha desarrollado un ensayo de PCR de cinco genes (ABCA8, APOD, CCL19, FN1, y PRAME) en una prueba clínica molecular que puede ayudar a distinguir el TF del FA en una biopsia preoperatoria, obteniendo una sensibilidad del 82,9% y una especificidad del 94,7%. (67). También se ha propuesto un panel de 16 genes (MED12, promotor TERT, KMT2D, RARA, SETD2, FLNA, NF1, EGFR, RB1, TP53, PIK3CA, BCOR, PTEN, ERBB4, MAP3K1, y IGF1R) para mejorar la precisión del diagnóstico preoperatorio en muestras de biopsia (68). Ninguno de estos ensayos se encuentra validado, pero podrían convertirse en una herramienta complementaria para distinguir estos tumores (137).

## 5.10. Inmunohistoquímica

Se han realizado intensas investigaciones de la inmunohistoquímica (IHQ) de los TF para identificar marcadores pronósticos y predictivos como la probabilidad de recurrencia locorregional, de lesiones recurrentes de mayor grado y la propensión a desarrollar metástasis a distancia. Se ha encontrado que la expresión de algunos antígenos se correlaciona con el grado y / o la recurrencia, o con ninguno, y diferentes estudios han informado hallazgos no concordantes (48).

Entre los marcadores estromales, el más estudiado ha sido el **CD34**, que se expresa constantemente en TF benignos, pero se reducen en TF malignos (69,70,71). En cuanto a los marcadores epiteliales, la reactividad estromal de **MNF116 y 34βE12** se ha visto disminuida significativamente con el aumento del grado de TF (72). En el grupo de los marcadores hormonales, la expresión del receptor de estrógenos (**RE**) se ha correlacionado con el grado tumoral (67% en TF benignos, 43% en TF limítrofes y 47%

en TF malignos) siendo independiente del recuento mitótico. La tinción de **RE** y receptor de progesterona (**RP**) demostró una fuerte correlación inversa con las mitosis estromales, y la positividad combinada de RE y RP disminuyó significativamente con el aumento del grado tumoral (73,74).

En el grupo de los marcadores de la vía de señalización WNT, se ha reportado la inmunorreactividad de  **$\beta$ -catenina** nuclear en el estroma, pero no en el epitelio del 72% de tumores benignos y limítrofes, pero fue ausente en la mayoría de los tumores malignos (45). La **ciclina D1**, se reporta en la mitad de los TF y muestra además una correlación significativa con la expresión nuclear de  $\beta$ -catenina en el estroma.

Otro tema importante en los TF es la transición epitelio-mesenquimatosa (TEM), este es un proceso de transformación biológica que permite a las células transformadoras adquirir funciones mesenquimales que incluyen la capacidad de migración, invasividad y resistencia elevada a la apoptosis (75). Muchos estudios sobre TEM han identificado biomarcadores para células epiteliales y mesenquimales como **E-cadherina, Vimentina, Snail, TWIST y Slug** (76). Entre ellos, TWIST es el marcador emergente más importante; en TF se ha determinado que su expresión nuclear estromal se asoció significativamente con el grado tumoral, la recaída del tumor, tiempo más corto de recurrencia y la metástasis (77).

El **p53** en los TF ha sido uno de los marcadores más estudiados y con menos discordancia en las diferentes series de casos. Se ha observado expresión diferencial de p53 en tumores fibroepiteliales, con la mayor actividad en el estroma periepitelial de los TF malignos de alto grado (78). La expresión de p53 se ha correlacionado con un grado más alto (40, 78-85). La reactividad de p53 en TF se correlacionó con una reducción de la supervivencia en al menos dos estudios (84, 86), pero no fue predictiva de recurrencia tumoral en otras series (74, 79).

La marcación inmunohistoquímica por **Ki67** es muy útil no solo en la distinción entre FA y TF, sino también en su clasificación. Se ha encontrado que la inmunorreactividad de Ki67 se correlaciona con el grado del TF en múltiples estudios (83, 85, 87-89, 91) y se ha encontrado una diferencia significativa si se usa un índice del 10 % o más en 10 CAP (90).

Recientemente se han estudiado dos marcadores emergentes de inmunohistoquímica en los TF. El primero, el **PAX3**, que se sobreexpresa en varios tipos de tejidos cancerosos y líneas celulares como neuroblastomas, glioblastomas, melanomas y cánceres gástricos, lo que sugiere que puede funcionar como un oncogén en estos cánceres (92-97). En los TF se ha asociado positivamente con la expresión citoplásmica estromal y negativamente con la expresión nuclear epitelial. La expresión de PAX3 se correlaciona significativamente con el grado tumoral, parámetros clínico-patológicos desfavorables y peor resultado clínico, lo que sugiere que esta proteína puede jugar un papel en la progresión maligna (47). El segundo, el **IMP3** (Insulin-like growth factor mRNA binding protein 3/Proteína 3 de unión al ARNm del factor de crecimiento similar a la insulina) cuyas acciones incluyen alteraciones genómicas, control epigenético y transcripcional, y modificaciones / interacciones postraduccionales, su expresión en los TF se ha visto aumentada significativamente en los TF malignos, períodos más cortos de supervivencia libre de metástasis y libre de enfermedad (98,99).

## 5.10. Tratamiento

La escisión quirúrgica completa es tratamiento de elección para los TF. Un margen quirúrgico positivo se asocia con un riesgo casi cuatro veces mayor de un evento relacionado con el tumor, como una recurrencia local o una enfermedad a distancia (100). El margen mínimo es controvertido y depende del grado del tumor (101-103). Para los TF benignos se recomienda que el borde esté libre, sin un margen de exigencia específico (104). Para los TF limítrofes o malignos, se busca un margen de 1 cm, teniendo en cuenta que la tasa de recidiva en tumores con márgenes menores de 1 cm varía entre 33-60% versus 9-28% en tumores con márgenes mayores a 1cm (105-108). Cuando se pueden lograr márgenes adecuados y se puede administrar radioterapia adyuvante, la cirugía de conservación de la mama es tan eficaz como la mastectomía total en el tratamiento de los TF malignos (79). Por lo general, la mastectomía no está indicada para TF benignos, a menos que el tumor sea tan grande que la cirugía para conservar la mama dé como resultado resultados estéticos subóptimos.

No es necesaria la disección de los ganglios linfáticos axilares, debido a que rara vez se encuentran comprometidos (1.6 % de los casos), incluso cuando los tumores son malignos(109). En cuanto a la radioterapia (RT) adyuvante, se recomienda administrar para todas las pacientes que se someten a cirugía conservadora de mama por un TF limítrofe o maligno, ya que reduce sustancialmente las tasas de recurrencia local (110-112) y más aún cuando no se logran márgenes quirúrgicos adecuados debido a la ubicación del tumor, incluso después de la mastectomía.

El uso de quimioterapia (QT) adyuvante se recomienda solo a una pequeña minoría de pacientes con TF malignos (> 10 cm), recurrentes, o metástasis, que tengan un excelente estado funcional y comorbilidades mínimas. Cuando está indicada la QT sistémica, los TF malignos deben tratarse de acuerdo con los protocolos diseñados para el sarcoma de tejidos blandos. Entre los protocolos aprobados están el de doxorubicina más dacarbazina (112). La terapia hormonal no es eficaz contra los TF (113,114).

Respecto a la vigilancia posterior al tratamiento, dado que la mayoría de las recurrencias ocurren en los primeros dos años después del tratamiento, se debe realizar un examen físico cada seis meses durante los primeros dos años, luego anualmente. Las pacientes que no se han sometido a una mastectomía deben reanudar la vigilancia con mamografía anualmente. Si se encuentran lesiones sospechosas en la mamografía o el examen físico, es posible que se requieran más imágenes y / o biopsia. Los pacientes con TF grandes ( $\geq 5$  cm) o malignos tienen mayor riesgo de desarrollar enfermedad metastásica. Para estos pacientes, la vigilancia se puede realizar con mayor frecuencia y con radiografía de tórax o tomografía computarizada (TC) de tórax (115).

## **5.11. Factores pronósticos y predictivos**

Mayoritariamente los TF son benignos. Las recurrencias locales ocurren por lo general

en los 2 a 3 años siguientes al diagnóstico con una tasa general del 21% y rangos que van de 11-17% para TF benignos, 14-25% para tumores limítrofes y 23-30% para tumores malignos. Cuando ocurren recurrencias, estas pueden ser del mismo grado que el tumor original y se ha reportado que hasta en 31.5% de los casos pueden ser de un grado superior. El estado de los márgenes en la resección al parecer es el factor predictor más confiable de recurrencia, excepto en tumores benignos, en los cuales parecer ser menos relevante.

Las metástasis a ganglios linfáticos axilares son de rara ocurrencia (20). La metástasis a distancia ocurre en un 3-10% de los casos aproximadamente en TF malignos, sin embargo, se han reportado en TF limítrofes. Por lo general estas ocurren en los 5 a 8 años posteriores al diagnóstico. Casi en todos los órganos se han reportado metástasis, sin embargo, el pulmón y el esqueleto y corazón son los sitios más comúnmente afectados (4,116). Mayoritariamente las metástasis constan solo de componente estromal. El tamaño del tumor y la presencia de elementos heterólogos malignos se asocian a metástasis (117).

La mayoría de los pacientes con TF benignos y limítrofes se curan mediante cirugía. La tasa de supervivencia general a tres años para los TF benignos fue del 95- 100% y de los TF limítrofes fue del 85-91%. La tasa de supervivencia general a cinco años para los TF malignos varía del 54% al 82%, similar a la de los sarcomas de mama primarios sin angiosarcoma (60%) (118).

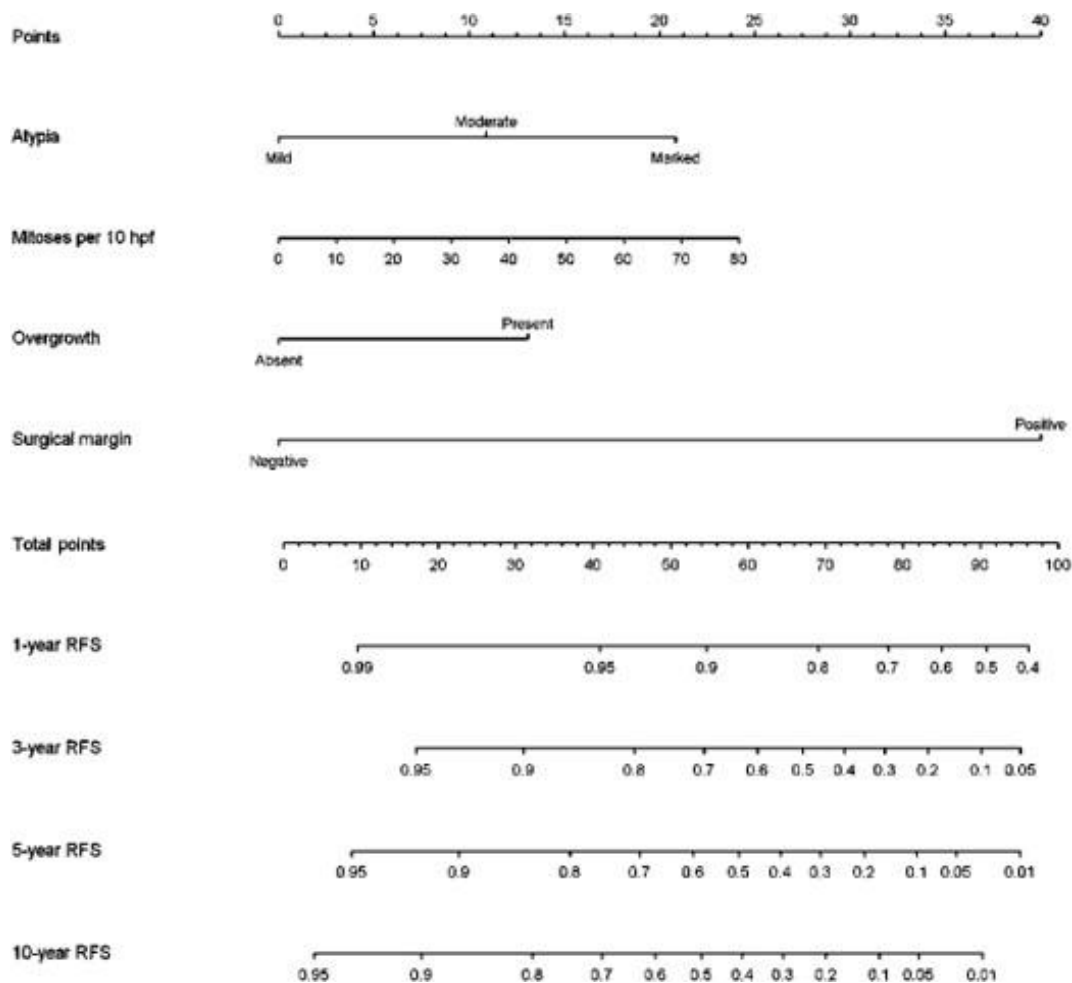
Se han establecido que para tumores limítrofes y malignos con características patológicas incluida la celularidad del estroma, el crecimiento excesivo del estroma, los bordes infiltrativos y  $\geq 10$  mitosis por cada 10 CAP, que se identificaron en el 20 %, tienen una supervivencia específica de la enfermedad de 10 años del 63% vs el 100% para tumores sin estas características.

Para la predicción del comportamiento clínico de los TF de mama se definió un nomograma basado en 3 parámetros histológicos y el estado de los márgenes quirúrgicos, que hacen el acrónimo AMOS; la atipia del estroma (A) se clasificó como

leve, moderada y marcada; la tasa mitótica (M) se debe evaluar en 10 CAP; el sobrecrecimiento estromal (O: stromal overgrowth ) se define como ausencia de elementos epiteliales en un campo microscópico de baja potencia (aumento de 40x: objetivo de 4x y ocular 10x) que contiene solo estroma; y los márgenes quirúrgicos (S: surgical margins) se definieron como negativos o positivos.

El análisis multivariado reveló que la atipia estromal, el crecimiento excesivo del estroma y los márgenes quirúrgicos, eran predictivos de forma independiente del comportamiento clínico, y las mitosis alcanzaron una importancia cercana ( $p = 0,058$ ), las características de los bordes tumorales y la hiper celularidad del estroma no resultaron ser estadísticamente significativas (4). Se determinó que estos criterios AMOS podrían predecir la supervivencia libre de recurrencia a 1, 3, 5 y 10 años y que fue superior a una puntuación histológica total derivada de la suma de valores asignados a cada uno de los cinco parámetros histológicos: la hiper celularidad y la atipia estromal se denominaron como leve, moderada y marcada y se puntuaron cada una de 1 a 3, respectivamente. Las tasas mitóticas de 0-4, 5-9 y 10 por 10 CAP recibieron puntuaciones de 1 a 3, respectivamente. La ausencia o presencia de sobrecrecimiento del estroma y los márgenes de empuje versus permeabilidad se consideraron como 1 y 2 en sus respectivas categorías. Osciló entre un mínimo de cinco y un máximo de 13. El método que empleó de los criterios AMOS se define a continuación en la Figura 14.





**Figura 14. Nomograma para predecir la supervivencia libre de recurrencia (SLR) de pacientes con TF.** Para usar el nomograma, ubique la primera variable. Dibuje una línea recta hacia arriba hasta el eje de Puntos para determinar el número de puntos recibidos por la variable. Repita este proceso para las otras tres variables y sume los puntos obtenidos para cada variable. La suma de estos números se ubica en el eje de Puntos Totales, y se traza una línea hacia abajo a los ejes de supervivencia para determinar la probabilidad de SLR de 1, 3, 5 o 10 años. Por ejemplo, una mujer con un TF que muestra atipia estromal moderada (11 puntos), mitosis de 10 por 10 CAP (3 puntos), sin sobrecrecimiento estromal (0 puntos) y margen quirúrgico positivo (40 puntos) tiene una SLR (basada en un total de 54 puntos) de poco más de 0,9 a 1 año, 0,7 a 3 años, 0,58 a 5 años y 0,5 a 10 años. Tomado de Predicting clinical behaviour of breast phyllodes tumours: a nomogram based on histological criteria and surgical margins. *Journal of Clinical Pathology* 2012 (4).

## **6. Hipótesis**

Los criterios AMOS (atipia estromal, tasa mitótica, sobrecrecimiento estromal y márgenes quirúrgicos) son útiles para realizar una clasificación histopatológica más objetiva del tumor filodes que la establecida en las categorías benigno, limítrofe y maligno por el grupo de trabajo de la OMS.

## **7. Metodología**

### **7.1. Tipo de estudio**

Esta es una serie de casos descriptiva y retrospectiva.

### **7.2. Población**

Pacientes con diagnóstico histopatológico de tumor filodes tomadas de la base de datos “EXPLORANDO LA PATOLOGÍA MAMARIA A TRAVÉS DE UNA BASE DE DATOS DE UN LABORATORIO DE PATOLOGÍA - Experiencia de 11 años 2008-2019”. Esta base de datos fue realizada por la Doctora Jinneth Acosta Forero (tutora del presente proyecto), como trabajo de su año sabático, con el objetivo secundario de proveer información para el desarrollo de proyectos de investigación para los residentes; fue aprobado por la Resolución 1113 de 2019 de la Facultad de Medicina, se desarrolló entre el 29 de julio de 2019 hasta el 28 de julio de 2020, su socialización se realizó el viernes 28 de agosto de 2020 de manera virtual, reunión a la que asistieron aproximadamente 60 personas.

### **7.3. Criterios de selección**

#### **7.3.1 Criterios de inclusión**

- Pacientes con diagnóstico histopatológico de tumor filodes
- Fecha de diagnóstico comprendida entre 01 de enero de 2008 a 31 de diciembre de 2019, que se encuentren en la base de datos “EXPLORANDO LA PATOLOGÍA MAMARIA A TRAVÉS DE UNA BASE DE DATOS DE UN LABORATORIO DE PATOLOGÍA - Experiencia de 11 años 2008-2019”.

- Pacientes con material histológico (láminas de Hematoxilina- Eosina) disponible y con tejido tumoral suficiente para presentes y futuros análisis.

### 7.3.2 Criterios de exclusión

- Pacientes sin disponibilidad de láminas histopatológicas.
- Casos cuyo material histopatológico presente defectos de preservación.
- Especímenes de biopsia

## 7.4. Procedimientos y recolección de la información

La ejecución de este proyecto empezó con la búsqueda de los pacientes con diagnóstico de tumor filodes que cumplieron con los criterios de inclusión, en el proyecto “EXPLORANDO LA PATOLOGÍA MAMARIA A TRAVÉS DE UNA BASE DE DATOS DE UN LABORATORIO DE PATOLOGÍA - Experiencia de 11 años 2008-2019”. Posteriormente, se evaluó la edad como variable demográfica, las características macroscópicas y microscópicas. La información de la edad y de las características macroscópicas se obtuvo a través de la base de datos los informes de patología previos. Para la evaluación de las características microscópicas se revisaron las láminas de Hematoxilina- Eosina de cada caso seleccionado para la clasificación en las categorías histopatológicas de la OMS y el establecimiento del puntaje con los criterios AMOS de acuerdo con la Figura 14. Las variables que se tuvieron en cuenta se describen en la **Tabla 2**.

**Tabla 2. Variables de estudio**

Variable	Definición	Tipo de variable	Categorías
<b>DEMOGRÁFICAS</b>			
<b>Edad</b>	Años cumplidos por la paciente	Cuantitativa ordinal	Número de años cumplidos por la

			paciente
<b>CARACTERÍSTICAS MACROSCÓPICAS</b>			
<b>Focalidad del tumor</b>	Localización de la lesión tumoral	Cualitativa nominal	Unifocal Multifocal Bilateral
<b>Tamaño del tumor</b>	Tamaño en centímetros (cm) del diámetro mayor de la lesión tumoral, de acuerdo con lo reportado en la descripción macroscópica	Cuantitativa ordinal	Tamaño del diámetro mayor de la lesión en centímetros (cm)
<b>Características degenerativas</b>	Presencia de características en la descripción macroscópica de focos de degeneración (áreas gelatinosas o hemorrágicas), necrosis, o infarto	Cualitativa nominal	Si No
<b>CARACTERÍSTICAS MICROSCÓPICAS</b>			
<b>Atipia estromal</b>	Evaluación de las células estromales de acuerdo con los siguientes criterios: <b>Leve:</b> núcleos con poca variación de tamaño, con contornos nucleares lisos. <b>Moderada:</b> alguna variación en el tamaño nuclear, con membranas nucleares arrugadas, en un grado superior al de la atipia leve, pero menor que al de la atipia marcada. <b>Marcada:</b> variación marcada en el tamaño nuclear, cromatina gruesa y membranas nucleares irregulares con nucléolos discernibles.	Cualitativa nominal	Leve Moderada Marcada
<b>Actividad mitótica</b>	Número de mitosis en 10 CAP.	Cuantitativa ordinal	< 5 5-9 ≥10
<b>Sobrecimiento del estroma</b>	Ausencia de elementos epiteliales en un campo microscópico de baja potencia (aumento de 40x: objetivo de 4x y ocular 10x) que contiene solo estroma.	Cualitativa nominal	Si No
<b>Margen</b>	Contacto del tumor con la tinta	Cualitativa nominal	Positivo Negativo
<b>Patrón de crecimiento</b>	Forma en la que se dispone el tumor en el frente de avance con relación al tejido adyacente	Cualitativa nominal	Expansivo Focalmente infiltrativo Infiltrativo
<b>Hipercelularidad Estromal</b>	Evaluación de las zonas más celulares de la de acuerdo con los siguientes criterios: <b>Leve:</b> ligero aumento de las células del estroma en comparación con el estroma perilobulillar normal, con núcleos uniformemente espaciados que no se tocan ni se superponen. <b>Moderada:</b> hallazgos que son intermedios, con	Cualitativa nominal	Leve Moderada Marcada

	algunos núcleos estromales superpuestos <b>Marcada:</b> áreas confluentes de núcleos densamente superpuestos.		
<b>Elementos heterólogos malignos</b>	Presencia de elementos malignos (aparte del liposarcoma) por ejemplo osteosarcoma, condrosarcoma, etc.	Cualitativa nominal	Si No
<b>Categorías histopatológicas de la OMS</b>	Ver Tabla 1.	Cualitativa nominal	Benigno Limítrofe Maligno

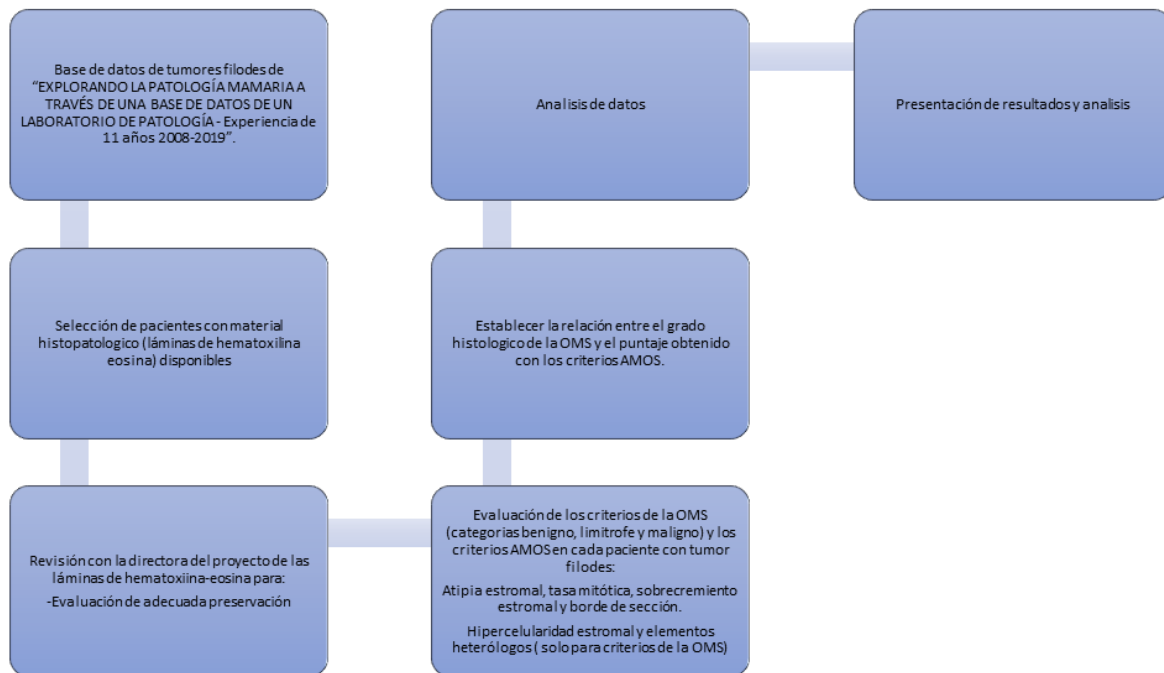
## 7.5. Análisis de información

Después de la recolección de los datos, se realizó un análisis univariado para determinar la distribución de las variables, a través de las medidas de tendencia central y sus medidas de dispersión; siendo para las variables cuantitativas con distribución normal por promedios y rangos, y en caso de no tener distribución normal, por mediana, y para las variables cualitativas por frecuencias y porcentajes.

Posteriormente, se realizó un análisis multivariado utilizando el sistema de programación PYTHON, para evaluar posibles asociaciones, de cálculo del coeficiente estadístico de Chi-Cuadrado de Pearson para las variables categóricas y el T-Student para las variables numéricas. Se considerará un valor de  $p < 0,05$  para definir significancia estadística en todas las pruebas.

A continuación, se presenta un esquema de la metodología del proyecto.

**Figura 15. Flujograma de la metodología del proyecto**



## 8. Consideraciones éticas

En conformidad con la Resolución N° 008430 del 4 de octubre de 1993 del Ministerio de Salud de la República de Colombia, este estudio se desarrollará de acuerdo con los siguientes criterios:

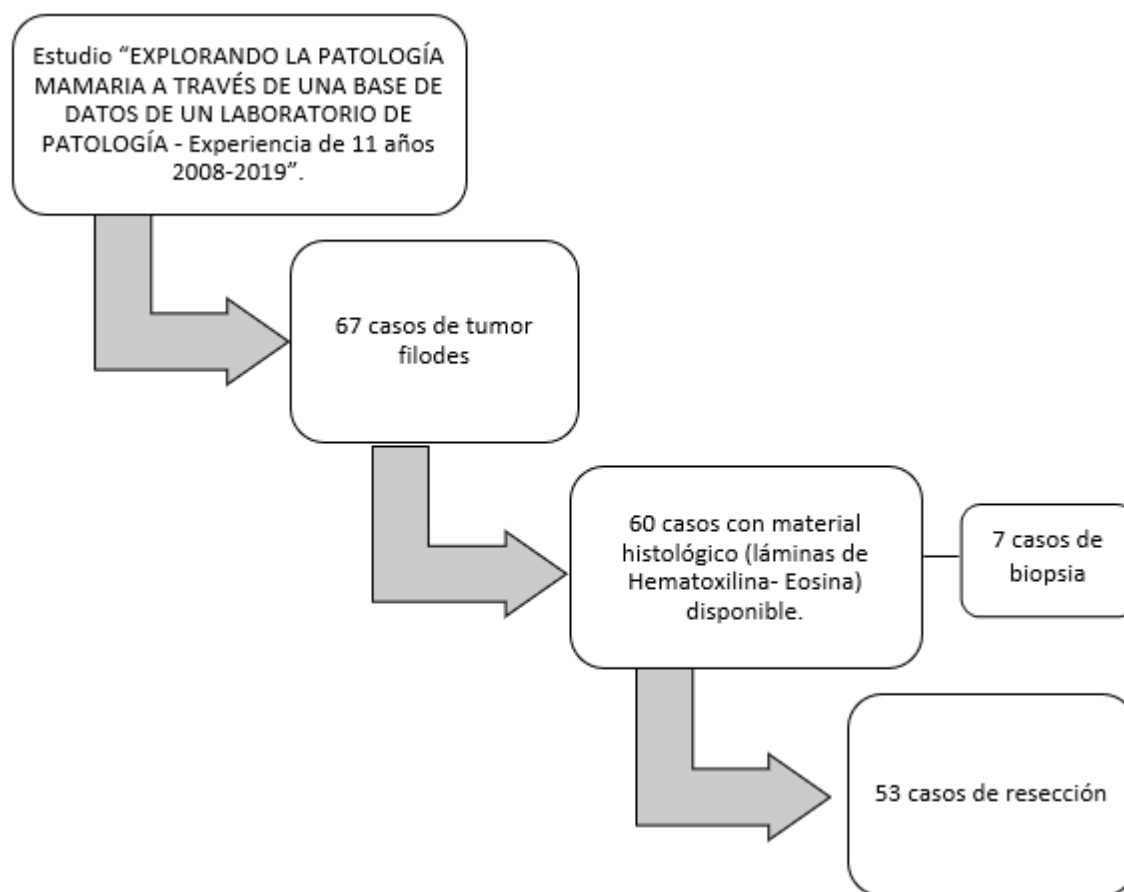
- Este trabajo está considerado como “Investigación sin riesgo” de acuerdo con el Artículo 10 de la Resolución 008430 de 1993, ya que emplea técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos como son las historias clínicas y no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables mencionadas en dicho artículo: biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio.
- Esta investigación se desarrollará únicamente con el aval del Comité de Ética Médica de la Universidad Nacional de Colombia a través de la aprobación del proyecto.
- Todas las actividades de investigación serán realizadas de acuerdo con los protocolos institucionales y las intervenciones aprobadas por el Comité de Ética de la institución.
- Se protegerá la confidencialidad de la información relacionada con la privacidad de las personas involucradas en el estudio, revisando las historias clínicas dentro de la institución donde se lleva a cabo el proyecto.
- Nuestro plan es publicar los resultados de la investigación en una revista científica. Los datos también pueden ser presentados en actividades científicas en diferentes formas (Abstract, poster). Ningún dato de identificación de paciente será utilizado en la publicación.
- La investigación se realizará de manera que reduzca al mínimo el posible daño al medioambiente.
- Este trabajo no presenta conflicto de intereses por los autores.



## 9. Resultados

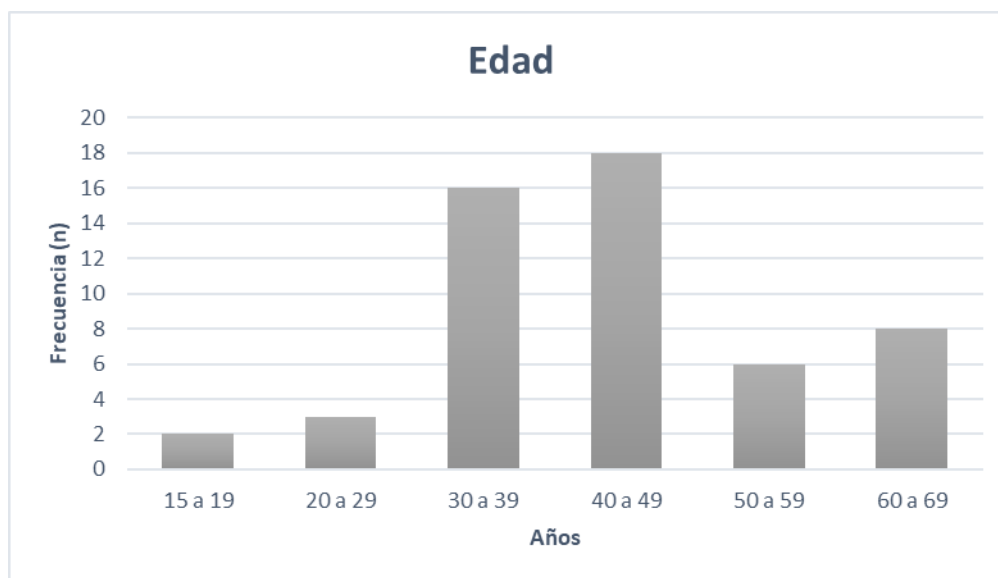
De la base de datos del estudio “EXPLORANDO LA PATOLOGÍA MAMARIA A TRAVÉS DE UNA BASE DE DATOS DE UN LABORATORIO DE PATOLOGÍA - Experiencia de 11 años 2008-2019”, se identificaron 67 casos de tumor filodes, a los cuales se les aplicó los criterios de inclusión y exclusión. En 60 casos se tenía disponibilidad del material histológico (láminas de Hematoxilina- Eosina), sin embargo, 7 de estos casos eran biopsias y se excluyeron. Por lo tanto, 53 casos constituyen la población utilizada para el presente estudio. Figura 16.

Figura 16. Población a estudio



En cuanto a la edad, como única variable demográfica estudiada, se encontró un promedio de presentación de los TF de 43.3 años, la edad mínima fue de 15 años y la máxima de 68 años. La distribución por grupos de edad se presenta en la figura 17. Se encontró que el 34% de las pacientes (n:18) tenían entre 40 y 49 años, seguido del grupo de edad entre los 30 y 39 años, con 30.1% de los casos (n:16) es decir, la mayoría de los casos de tumor filodes (64.1%) se presentaron entre los 30 y 49 años; el 26.4% (n:14) se presentaron entre los 50 y 69 años y únicamente el 9.4% de los casos (n:5) entre los 15 y 29 años, es decir el 90.6% de los casos se presentaron en mayores de 30 años. Además, se estableció la distribución por edad en las diferentes categorías de los TF de la OMS; el promedio en los TF benignos fue de 38.2 años, con edades de presentación entre 15 y 68 años; para los TF limítrofes, la edad promedio de presentación fue de 46 años, con edades entre 19 y 67 años. La paciente con TF maligno tenía 60 años. Aunque en el promedio la pacientes con TF limítrofes tenían 8 años más, respecto a las pacientes con TF benignos, la edad de presentación en las diferentes categorías TF de la OMS, no constituye una variable estadísticamente significativa ( $p$ : 0.10) (Tabla 3).

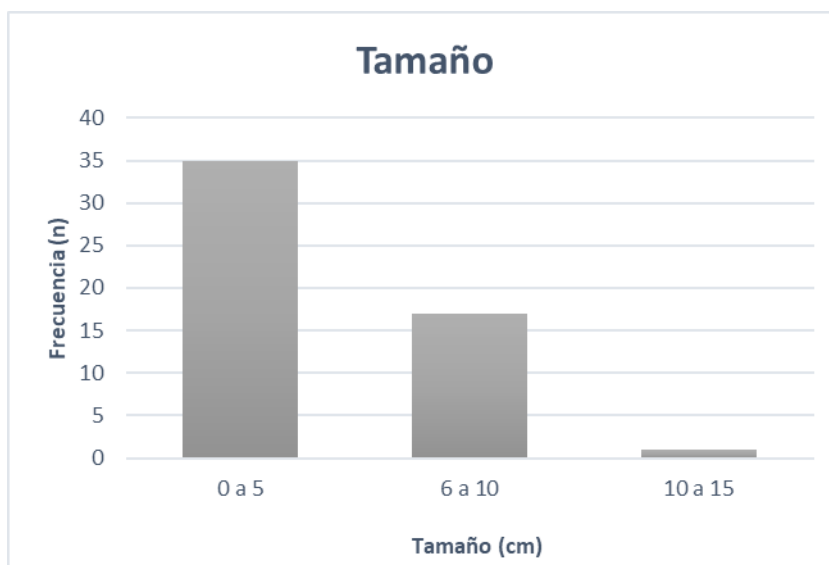
**Figura 17. Distribución por edad**



Todos los casos (n:53) fueron unifocales, sin ser una variable estadísticamente significativa con relación a las categorías histopatológicas de la OMS ( $p$ : 0.52). El

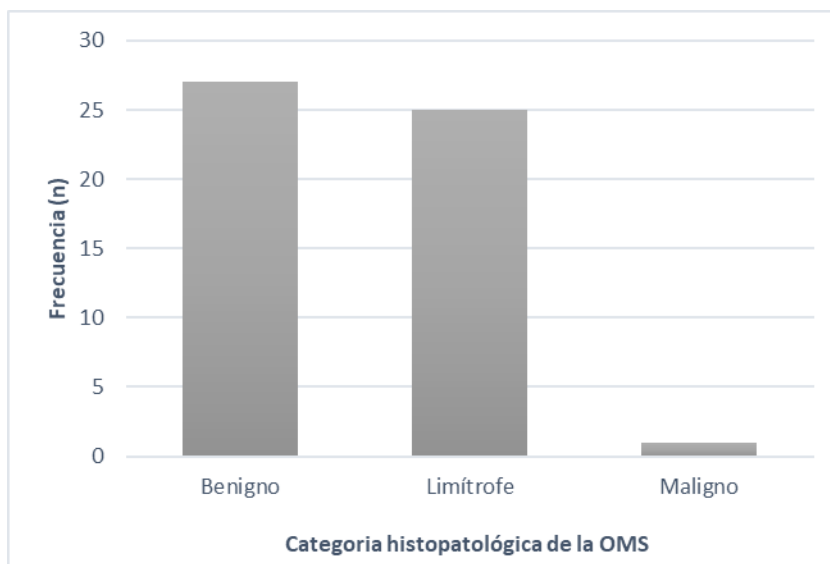
tamaño tumoral promedio fue de 3.6 cm, el valor mínimo encontrado fue de 0.8 cm y el máximo de 12 cm. La distribución por tamaño se muestra en la figura 18. El 66% de los tumores filodes (n:35) midieron menos de 5 cm, seguido del 32% (n:17) con tamaño entre 6 y 10 cm y un solo caso (5.3%) midió más de 10 cm. Además, se estableció la distribución por tamaño en las diferentes categorías de los TF de la OMS; el promedio en los TF benignos fue de 4.4 cm, con tamaños entre 0.8 y 12 cm; para los TF limítrofes, el promedio fue de 5.1 cm, con tamaños entre 2 y 11 cm. El tamaño del TF maligno fue de 9 cm. La distribución es similar en las diferentes categorías, por lo tanto, el tamaño no constituye una variable estadísticamente significativa ( $p$ : 0.44) (Tabla 3).

**Figura 18. Distribución por tamaño**



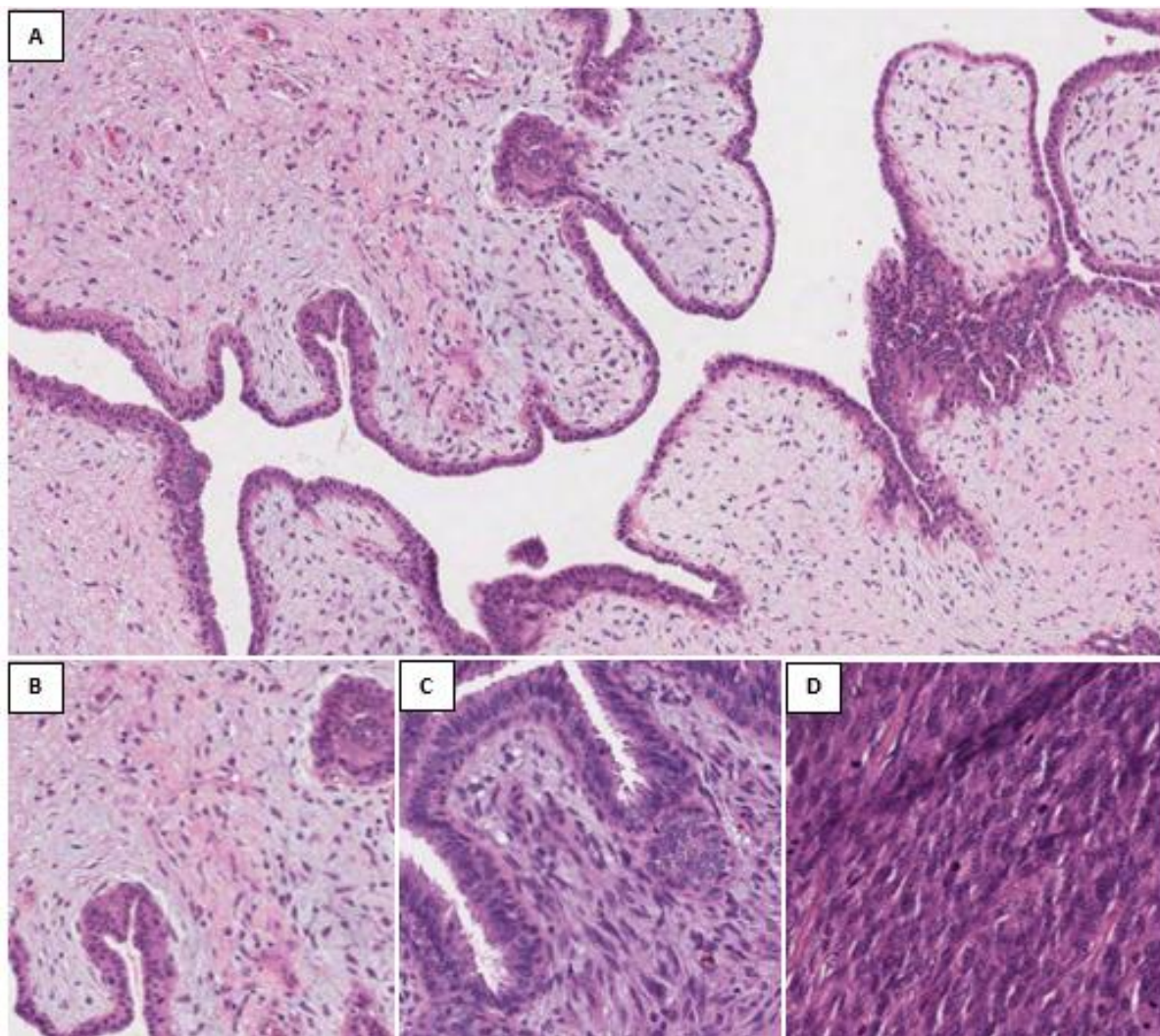
En la distribución en las diferentes categorías de la OMS, se encontró que los TF benignos constituyeron el 51% de los casos (n: 27), limítrofes en el 47% (n: 25) y malignos 2% (n: 1), se representan en la figura 19.

**Figura 19. Distribución por categoría histopatológica de la OMS**



Se realizó la correlación de los hallazgos macroscópicos e histopatológicos de los TF en las diferentes categorías histopatológicas de la OMS, y se representan en la tabla 3. Las variables de edad, focalidad y tamaño ya se describieron previamente. Las características degenerativas como variable macroscópica se presentaron en el 11% (n:3) de los TF benignos, en el 36% (n:9) de los TF límitrofes y en el caso de TF maligno, con una  $p$  que no fue estadísticamente significativa ( $p: 0.07$ ).

Respecto a las características histopatológicas, todos los TF benignos (n:27) por definición tienen atipia estromal leve, menos de 5 mitosis, tienen patrón de crecimiento expansivo, leve hiper celularidad estromal, no presentan sobrecimiento estromal, ni elementos heterólogos malignos. Algo similar ocurre con el caso de TF maligno, el cual por definición tiene atipia y celularidad estromal marcada, más de 10 mitosis, presenta sobrecimiento estromal y patrón infiltrativo (figura 20). Los TF límitrofes presentan algunas características de malignidad, por ejemplo, el 32% (n:8) tenía hiper celularidad estromal, el 8% (n:2) sobrecimiento estromal, el 8% (n:2) tenía un patrón de crecimiento focalmente infiltrativo, el 4% (n:1) presentaba atipia estromal marcada y el 4% (n:1) tenía más de 10 mitosis. (figura 20). Ninguno de los parámetros presentó una diferencia estadísticamente significativa (tabla 3).



**Figura 20. Diferencias entre la celularidad, atipia estromal y actividad mitótica en la presente serie de casos de TF.**

**A.** Este **TF benigno** es un ejemplo clásico, corresponde a una mujer de 49 años, con masa palpable lobulada en mama izquierda de 5 cm de diámetro (Caso 4296-2015). En lugar de la arquitectura pericanalicular o intracanalicular que se observa en los fibroadenomas, existen grandes hendiduras epiteliales con una zona periepitelial de celularidad estromal aumentada. El crecimiento similar a una hoja es evidente. El componente epitelial consiste en células epiteliales luminales y mioepiteliales benignas.

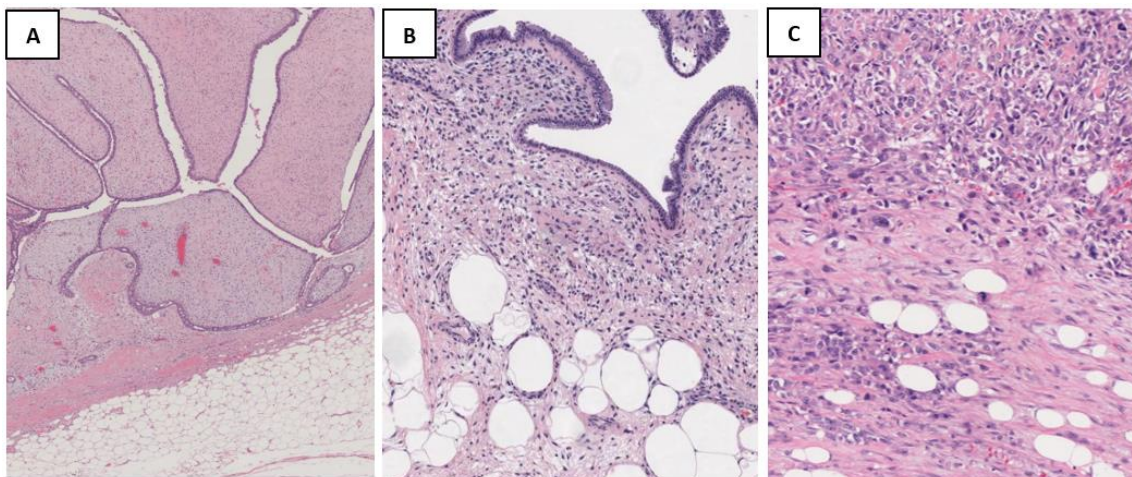
**B.** Un acercamiento a la figura A, se observa celularidad ligeramente aumentada en comparación con el estroma perilobulillar normal, con núcleos uniformemente espaciados que no se tocan ni se superponen. La atipia nuclear es leve, con poca variación de tamaño, con contornos nucleares lisos. No se observan figuras mitóticas.

**C. TF limítrofe.** Mujer de 39 años con masa palpable en mama derecha de 3.5 cm de diámetro (Caso 1988-



2011). Se observa celularidad moderada con algunos núcleos estromales superpuestos. Atipia estromal moderada con alguna variación en el tamaño nuclear, algunas membranas nucleares arrugadas. En este caso se observaron 3 figuras mitóticas en 10 campos de 40 x (aquí no se observan).

**D. TF maligno.** Mujer de 60 años con masa palpable en mama derecha de 9 cm de diámetro (Caso 12958-2018). Este caso presenta todas las características propias de malignidad. La celularidad es marcada con áreas confluentes de núcleos densamente superpuestos. La atipia también es marcada, con variación en el tamaño nuclear, cromatina gruesa y membranas nucleares irregulares. La tasa mitótica es alta, aquí se observan 4 figuras mitóticas.



**Figura 21. Patrones de crecimiento observados en la presente serie de casos de TF.**

**A. TF benigno.** Mujer de 68 años, con masa palpable en mama izquierda de 3.5 cm de diámetro (Caso 18141-2018). Presenta la características típica de patrón foliado con celularidad leve con crecimiento expansivo.

**B. TF limítrofe.** Mujer de 19 años con masa palpable en mama izquierda de 4.5 cm de diámetro (Caso 12958-2018). Se observa características clásicas de este categoría como celularidad y atipia moderada; en este caso en particular se observa patrón infiltrativo focalmente.

**C. TF maligno.** Mujer de 60 años con masa palpable en mama derecha de 9 cm de diámetro (Caso 12958-2018). Presenta celularidad y atipia marcada con patrón de crecimiento infiltrativo.

Ninguno de los casos (n:53) presentó elementos heterólogos malignos, sin ser una variable estadísticamente significativa con relación a las categorías histopatológicas de la OMS ( $p:0.74$ ). La variable de positividad o negatividad del margen no hace parte de los parámetros que se tienen en cuenta para la clasificación en las categorías de la OMS, sin embargo, se incluye, debido a que hace parte de los criterios AMOS. El 26% (n:7) de los TF benignos y el 48%(n:12) de los TF limítrofes tenían margen positivo, mientras que el caso de TF maligno no estaba en contacto con el borde de sección.

El valor de los criterios AMOS en los TF benignos tuvo un promedio de 9.2, con rango entre 0 y 41; para los TF limítrofes fue de 31.7 con rango entre 11 y 65 y el valor del TF maligno fue de 38, sin presentar una diferencia estadísticamente significativa al relacionarse con las categorías histopatológicas de la OMS ( $p$ : 1.06). El valor de los criterios AMOS que excluyen el margen quirúrgico, en los TF benignos tuvo un promedio de 0.32 con rango entre 0 y 1, en los TF limítrofes fue de 12.5, con rango entre 1 y 25 y el valor del TF maligno fue el mismo de los criterios AMOS, siendo el único parámetro que tuvo una diferencia significativa ( $p$ : 0.0001)

**Tabla 3. Distribución de la variables demográficas, características macroscópicas e histopatológicas en las categorías de TF de la OMS**

VARIABLES	CATEGORÍA OMS			Valor $p$	
	BENIGNO (n:27) (n/%)	LIMITROFE (n:25) (n/%)	MALIGNO (n:1) (n/%)		
<b>DEMOGRÁFICAS</b>					
Edad(años)	15-19	1	1	0	0.10
	20-29	2	1	0	
	30-39	9	7	0	
	40-49	12	7	0	
	50-59	2	4	0	
	60-69	1	5	1	
	70-79	0	0	0	
	Promedio: 38.2 (15-68 años)	Promedio: 46 (19-67 años)	Edad: 60 años		
<b>CARACTERÍSTICAS MACROSCÓPICAS</b>					
Focalidad	Unifocal	27/100	25/100	1/100	0.52
	Multifocal	0/0	0/0	0/0	
	Bilateral	0/0	0/0	0/0	
Tamaño(cm)	0-5	19/ 70.3	15 (60)	0/0	0.44
	6-10	7/ 26	9 (36)	1/100	
	10-15	1 /3.7	1 (4)	0/0	
		Promedio: 4.4 (0.8-12)	Promedio: 5.1 (2- 11)	Tamaño: 9	
Características degenerativas	Si	3/ 11	9/36	1/100	0.07
	No	24/ 89	16/64	0	
<b>CARACTERÍSTICAS MICROSCÓPICAS</b>					
Atipia estromal	Leve	27/100	1/4	0/0	0.7
	Moderada	0/0	23/92	0/0	
	Marcada	0/0	1/4	1/100	
Actividad mitótica	< 5	27/100	21/84	0/0	0.29
	5-9	0/0	3/12	0/0	
	≥10	0/0	1/4	1/100	
Sobrecimiento del estroma	Si	0/0	2/8	1/100	0.49
	No	27/100	23/92	0/0	
Margen	Positivo	7/26	12/48	0/0	0.08
	Negativo	20/74	13/52	1/100	
Patrón de crecimiento	Expansivo	27/100	23/92	0/0	0.25
	Infiltrativo	0/0	0/0	1/100	

	Focalmente infiltrativo	0/0	2/8	0/0	
<b>Hiper celularidad estromal</b>	Leve	27/100	3/12	0/0	2.33
	Moderada	0/0	14/56	0/0	
	Marcada	0/0	8/32	1/100	
<b>Elementos heterólogos malignos</b>	Si	0/0	0/0	0/0	0.74
	No	27/100	25/100	1/100	
<b>Puntaje AMOS</b>	0-1	20	0	0	1.066
	2-30	0	13	0	
	31-70	7	11	1	
	70-100	0	1	0	
		Promedio: 9.2 (0-41)	Promedio: 31.7 (11-65)	38	0.0001
<b>Puntaje AMOS sin margen quirúrgico</b>	0-1	27	0	0	
	2-30	0	25	0	
	31-70	0	0	1	
			Promedio: 0.32 (0-1)	Promedio: 12.5 (1-25)	



## 10. Discusión

Las neoplasias fibroepiteliales de la mama se componen de los FA y los TF, son neoplasias mamarias bifásicas caracterizadas por la proliferación de elementos tanto epiteliales como estromales. Los FA son lesiones benignas comunes, mientras que los TF comprenden entre el 0,3 y el 1 % de los tumores de mama primarios (27) y hasta el 3.6% en la mayor serie de casos en Colombia (8).

Desde la descripción del TF en 1838 por Johannes Müller (1), grandes series han acumulado información durante muchos años, como Tan y col. en Singapur durante 18 años con 605 pacientes (4), o Wei y col. en China con 342 casos (127). Algunas instituciones latinoamericanas han reportado su experiencia, generalmente con pocos pacientes durante mucho tiempo (Tabla 4).

**Tabla 4. Series de casos de tumor filodes en Latinoamérica**

Referencia	País	Año	No. de casos	Edad (años)	Tamaño del tumor (cm)	Clasificación histopatológica OMS		
						Benigno (%)	Limítrofe (%)	Maligno (%)
<b>Rodríguez y col. (8)</b>	Colombia	1994	146 (en 10 años)	44 (13-84)	7.6(2-40)	70	14	16
<b>Meneses y col (121)</b>	México	2000	45 (en 12 años)	44	NI (5-18)	49	18	33
<b>Rodríguez y col. (124)</b>	Venezuela	2003	55 (en 16 años)	39.4	NI (1.5-60)	63.6	0	36.3
<b>Pérez y col. (125)</b>	Chile	2007	39 (en 21 años)	44.4 (20-66)	8.3 (2-28)	82.1	7.7	10.2
<b>Aranda y col. (122)</b>	México	2009	16 (en 11 años)	35 (14-50)	6.1 (1.3-15)	87.5	0	12.5
<b>Ibañez y col. (126)</b>	Chile	2010	11 (en 8 años)	42 (16-64)	NI (2.3-18)	60	20	20
<b>Velásquez y col.</b>	México	2013	22	42	7.4 (1-21)	59	4.5	36.5

<b>(2013)</b>			(en 13 años)	(18-75)				
<b>Ossa y col. (9)</b>	Colombia	2015	77 (en 11 años)	47.2	4.5	35	31.2	33.8
<b>Ruvalcaba y col. (120)</b>	México	2016	307 (en 11 años)	41.7 (16-69)	4.5 (3.7-10)	72.3	16.2	11.5
<b>Guio y col. (10)</b>	Colombia	2020	28 (en 7 años)	49.3 (27-74)	12.3 (1.5-42)	53.6	25	21.4
<b>Bonilla y col. (11)</b>	Colombia	2021	43 (en 4 años)	42 (17-85)	8.6 (2.1-20)	34.9	34.9	30.2
<b>Pinedo y col. (119)</b>	México	2022	37 (en 13 años)	39.4 (20-60)	4.2 (1.5-15)	60	20	20
<b>Presente estudio</b>	Colombia	2023	53 (en 11 años)	43.3 (15-68)	3.6 (0.8-12)	51	47	2

NI: no informa

La graduación de los TF, tal como lo recomienda la OMS, en tumores benignos, limítrofes y malignos (27), se realiza mediante una evaluación histológica de múltiples parámetros microscópicos de manera semicuantitativa del componente estromal, a saber, la valoración del grado de celularidad, actividad mitótica, atipia, presencia o ausencia de sobrecrecimiento estromal, la naturaleza de los bordes lesionales y la presencia o ausencia de elementos estromales heterólogos malignos. Esta graduación tradicionalmente se correlaciona con el resultado (72). Las tasas informadas de recurrencia local son del 10 al 17 %, del 14 al 25 % y del 23 al 30 %, respectivamente, para los TP benignos, limítrofes y malignos (27). Las recurrencias pueden ser de mayor grado que el tumor original hasta en un 31,5 % de los casos (4). Las tasas de metástasis reportadas son del 0,88, 1,74 y 5,18 para el TF benignos, limítrofes y malignos, respectivamente (132).

A pesar de las pautas, existe una variabilidad significativa entre observadores en la interpretación y aplicación de los criterios, incluso entre patólogos experimentados (37,60,108). Las recomendaciones actuales de la OMS asignan el mismo peso a cada uno de los criterios histológicos enumerados que se utilizan en la clasificación (27). Sin embargo, muchos patólogos pueden sopesar los criterios de manera diferente al asignar un grado de TF, ignorar ciertos parámetros y/o incluir otros en sus algoritmos de diagnóstico personal (108).

Según la clasificación de la OMS en las diferentes series de casos descritas en la tabla 4 y en otras internacionales (4,7, 33, 107,127-130) se han notificado TF benignos, limítrofes y malignos en rangos amplios, de 24.2 a 87.5 %, 0 a 45.5% y 5.4 a 36.4%, respectivamente. En nuestros casos, el TF benigno (51%) no fue superior al informado por la mayoría de los autores; el TF limítrofe (47%) estuvo por encima del rango informado y con TF maligno (2%) ocurrió lo contrario. La razón probable es el uso estricto de los criterios establecidos por la OMS, es decir cuando un TF no cumplía todas las características para TF benigno o maligno consignadas en la tabla 1, se clasificaba como TF limítrofe, sin dar jerarquía a ningún parámetro. Esto demuestra la heterogeneidad en la asignación de una categoría de la OMS, manifestado en el párrafo anterior.

Los TF suelen aparecer mayoritariamente en mujeres entre los 40 y 50 años; nuestro estudio cayó dentro del rango publicado (promedio 43.3 años). Se han notificado casos en pacientes muy jóvenes: a los 9 años en Italia (135), así como pacientes mayores de 84, 85 y 96 años en dos estudios previos de nuestro país y Australia (11,8,130). El rango de edad en el presente estudio fue de 15 a 68 años, sin encontrarse una diferencia estadísticamente significativa con respecto a cada categoría histopatológica, similar a estudios como el de Rodríguez y col. (8) en nuestro país con 146 pacientes; Barrio y col. (107) en E.E.U.U con 293 pacientes o Wei y col. (127) en China con 342 pacientes. Sin embargo, estudios como el de Ruvalcaba y col. (120) en México, Tan y col. (4) en Singapur y Choi y col. (131) en Corea, quienes establecen el parámetro demográfico de la edad como factor de peor pronóstico con verdadera significancia estadística.

El tamaño medio de los TF es variable (3-12.3 cm), con un amplio rango (0,3-60 cm) (8-11, 119-126). En el presente estudio, el rango de tamaño del tumor estuvo entre 0.8 y 12 cm, y el tamaño medio fue de 3.6 cm, más pequeño que en otras poblaciones latinoamericanas. Uno de los TF más grandes fue un caso con un TF maligno de 60 cm (124) en Venezuela. En nuestro estudio el tamaño tumoral medio para TF benigno, limítrofe y maligno fue de 4.4, 5.1 y 9 cm, respectivamente, sin encontrarse una diferencia estadísticamente significativa con respecto a cada categoría histopatológica, en contraste con estudios como el de Rodríguez y col. (8) en nuestro país, con 146

pacientes, encontrando valores medios del tamaño tumoral de 6.4 cm para TF benignos, 9.2 cm para TF limítrofes y 11.9 para TF malignos; en la mayor serie mexicana con 307 pacientes realizada por Ruvalcaba y col. (120), el tamaño tumoral medio para TF benigno, limítrofe y maligno fue de 4.2, 5.4 y 8.7 cm, respectivamente y la mayor serie de TF hasta el momento en Singapur por Tan y col. (4), establecieron que si existe un riesgo estadísticamente significativo más alto de malignidad entre más aumenta el tamaño tumor. No encontramos concordancia con estos estudios, probablemente debido a la baja representación de TF malignos (n:1 con 9 cm), y a la presencia de TF benignos y limítrofes con tamaños mayores.

Otras características macroscópicas estudiadas en nuestra serie de casos fueron la focalidad tumoral y la presencia de características degenerativas. Todos los casos fueron unifocales, por lo tanto, no tuvieron una diferencia estadísticamente significativa con relación a las características histopatológica de la OMS; similar a lo encontrado por Guio y col. (10) en nuestro país y Lin y col. (128) en Taiwán. Sin embargo, en las series en las cuales se ha encontrado casos con multifocalidad, esto no se ha relacionado con riesgo aumentado de recurrencia o peor pronóstico, realizadas por Ruvalcaba y col. (120) en México, con 0,6% (n:2) de los casos con multifocalidad; Tan y col. (4) con 0.3%(n:2), Wei y col. (127) con resultados muy similares con el 0.6% (n:2). Las características degenerativas reportadas en la descripción macroscópica se encontraron tanto en los TF benignos, como limítrofes en 11% y 36% respectivamente y en el caso de TF maligno, sin encontrarse diferencia con significancia estadística; se encontró que todos los tumores con estas características median más de 5 cm, lo cual explica estos cambios.

En las series de casos revisadas, no se muestra la distribución de la mayoría de las características histopatológicas que se utilizan para la clasificación final en una categoría definida de la OMS (atipia estromal, actividad mitótica, sobrecrecimiento estromal, hiper celularidad estromal). De esta manera, en el estudio de Ossa y col. (9) en nuestro país con 77 casos, se manifiesta que el 36.5% de los casos, tenían entre 0 y 4 figuras mitóticas, el 33.8% entre 5 y 10 y el 29.7% tenían más de 10, sin especificar la distribución de los dos últimos valores en las categorías limítrofe y maligno. Sin embargo, otras características como la positividad o negatividad del margen, así como de los elementos malignos si se especifican en algunas series. En nuestro estudio encontramos que el margen era positivo en el 26% de los TF benignos, en el 48% de los TF limítrofes

y negativo en el TF maligno, siendo de características expansivas en todos los TF benignos y en la mayoría de TF limítrofes, con únicamente 3 casos en esta última categoría con crecimiento focalmente infiltrativo (12%), y siendo ampliamente infiltrativo en el TF maligno. Conocer este parámetro es importante porque en estudios como el de Chng y col. (33) en Singapur con 240 pacientes, se estableció que un margen positivo es estadísticamente significativo en el riesgo de recurrencia; encontraron que el 74.2% (n:178) tenían margen expansivo y 25.8% (n:62) con margen infiltrativo, con positividad del margen en el 4.6% (n:11). Estas conclusiones fueron similares a las encontradas por Barrio y col. (107) y Bonilla y col. (11) en nuestro país.

En nuestra serie de casos no encontramos elementos heterólogos malignos, en contraste con estudios como de nuestro país con hallazgos de 3.9% (n:3) y 11.6% (n:5) en TF malignos, encontrados por Ossa y col. (9) y Bonilla y Col. (11), respectivamente. En las series Latinoamericanas, Velázquez y col. (123) en México, encontraron un caso (4.3%) con rhabdomyosarcoma; Pérez y col. (125) en Chile con 4 casos (10.2%). Y en la serie internacional más grande de Singapur por Tan y col. (4) de 12 casos (2%), todos por definición encontrados en TF malignos.

Ya hemos manifestado previamente a lo largo del estudio, las dificultades que tienen los TF para ser definidos en una categoría y por consiguiente para predecir su comportamiento biológico, el cual es una limitante en varias entidades oncológicas. En este afán se han creado los nomogramas, que son herramientas de pronóstico ampliamente utilizados y se derivan de fórmulas matemáticas complejas mediante la integración de variables biológicas y clínicas, y en el campo médico se utilizan para generar probabilidades de eventos clínicos como la recurrencia del cáncer o la muerte de pacientes individuales (136). Tan y col. (4) desarrollaron en Singapur, el nomograma para predecir la recurrencia de los TF mediante el uso de coeficientes de regresión de Cox multivariados de cuatro variables histológicas (Los criterios AMOS; atipia estromal, actividad mitótica, sobrecrecimiento estromal y margen quirúrgico), e informaron que la atipia estromal, el sobrecrecimiento estromal y el estado del margen quirúrgico afectaron significativamente la SLR mediante análisis multivariante, mientras que la actividad mitótica alcanzó una significancia marginal. Con base en los resultados obtenidos, incorporaron estos cuatro parámetros en un nomograma. Además, es importante destacar que Tan y col. también generaron puntuaciones histológicas totales

simplemente sumando las puntuaciones de los cinco parámetros histológicos utilizados para clasificar el TF y compararon estas puntuaciones con las puntuaciones del nomograma. Posteriormente, la comparación mostró que las puntuaciones del nomograma tenían un índice C más alto para la predicción de SLR que puntuaciones histológicas totales (índice C= 0,79 y 0,65, respectivamente).

En el presente estudio se aplicaron los criterios AMOS (atipia estromal, actividad mitótica, sobrecrecimiento estromal y margen quirúrgico) y los criterios AMOS sin el margen quirúrgico en cada caso (n:53), obteniéndose en el primero con los TF benignos un promedio de 9.2 con rango entre 0-41, en los TF limítrofes un promedio de 31.7 con rango de puntuaciones entre 11 y 36, el TF maligno tenía un valor de 38, estos valores no fueron estadísticamente significativos al correlacionarlos con la categoría histopatológica de la OMS, puesto que en ésta clasificación no se tiene en cuenta el margen quirúrgico, el cual es variable en las diferentes categorías como lo manifestamos previamente.

En la aplicación de los criterios AMOS sin tener en cuenta el margen quirúrgico, se encontró en los TF benignos un promedio de 0.32 con rango entre 0 y 1; en los TF limítrofes el promedio fue de 12.5 con rango entre 1 y 25, sin tener cambios en el TF maligno (valor de 38) puesto que su margen era negativo. Estos valores si fueron estadísticamente significativos al relacionarlos con las categorías histopatológicas de la OMS, probablemente debido a que se emplean definiciones objetivas de cada parámetro, sin embargo, en términos prácticos no es útil para definir el pronóstico de estos tumores debido a que no tiene en cuenta el margen quirúrgico que ha sido tan ampliamente estudiado en otras series, con resultados concluyentes como factor de mal pronóstico para recurrencia y metástasis.

La población de nuestro estudio es adecuada, sin embargo, la principal limitación es no contar con las historias clínicas de las pacientes, por dos razones principales, la primera al impedir evaluar antecedentes patológicos y familiares que nos permitan establecer la relación con el aumento de malignidad en los TF; y la segunda y principal razón, debido a que no se cuenta con un seguimiento de los casos, para establecer la tasa de recurrencia de estos tumores, de esta forma habría sido útil para realizar la validación del nomograma con los criterios AMOS tal como se ha hecho en varios países como Japón por Nishimura y col. (129) con 43 pacientes, Australia por Chng y col. (130) con 34

pacientes, Korea por Choi y col. (131) con 124 pacientes y en China con Zho y col. y Wei y col. (5, 127) con 407 y 342 pacientes respectivamente; todos han concluido que el nomograma de Singapur es útil para predecir el resultado de los TF de mama en sus poblaciones (Tabla 5). Observamos que no existe ninguna cohorte Latinoamericana para validar esta herramienta tan importante.

**Tabla 5. Series de casos de tumor filodes para validación del nomograma con los criterios AMOS.**

Ref.	País	Año	No. de casos	Edad (años)	Tamaño del tumor (cm)	Clasificación histopatológica OMS			Desenlaces
						B	L	M	
<b>Tan y col. (4)</b>	Singapur	2011	605	42 (15-74)	5.2 (0.3-25)	72.7	18.4	8.9	RECURRENCIA: 13.8 % (n:80) -Local: 85% (B:70.5%. L: 23.5%. M: 6%) -Metástasis: 8.7% (M:100%) - Ambos: 6.3 % (M: 100%).  MUERTE: 2% (n:12)
<b>Nishimura y col. (129)</b>	Japón	2014	43	45 (28-67)	NI	67	38	7	RECURRENCIA: - Local: 14% (n:6) (L y M) - Metástasis: 0  MUERTE: 4.6% (n:2)
<b>Chng y col. (130)</b>	Australia	2016	34	54 (25-96)	NI	38.2	41.2	5.9	RECURRENCIA: 17.6 % (n: 6). MUERTE: 8.8 % (n:3)
<b>Chng y col. (33)</b>	Singapur	2018	240	37.7 (15-75)	NI	81.6	11.3	7.1	RECURRENCIA: 5.4% (n:13) (B: 69.2%, L:15.4%. M:15.4%).  MUERTE: 2.4 % (n: 1)
<b>Zhou y col. (5)</b>	China	2018	404	NI	NI	41.6	45.5	12.9	RECURRENCIA: 13.6% (n:55) (B:3.6%, L: 14.1%. M: 42.3%).  MUERTE: 1.23 % (n:5).
<b>Korea y col. (131)</b>	Korea	2022	124	39 (16-63)	1-18 (4.3)	47	40	13	RECURRENCIA: 20.2% (n:25). (B:15.8%, L:18%, M:41.2%)

**Abreviaturas:** B: benigno. L: limítrofe. M: maligno. NI: no informa.

## 11. Conclusiones

Los criterios establecidos para la clasificación del TF se basan en un espectro histológico, lo que lleva a una variabilidad interobservador en su interpretación y aplicación. Los TF a menudo exhiben heterogeneidad morfológica intralesional, lo que contribuye a los desafíos en la clasificación. Aunque un enfoque semicuantitativo hacia la clasificación, como la asignación de un valor numérico a cada categoría de un criterio histológico, con un valor sumativo general que transmita el potencial biológico adverso de un tumor, puede parecer una forma sistemática y de bajo costo de riesgo estratificación; Se ha demostrado que tal “puntuación histológica total” es inferior al nomograma para transmitir el riesgo de recurrencia, lo que sugiere que el impacto biológico de cada criterio es más complejo de lo que puede comunicar una simple escala lineal aditiva.

Nuestro estudio nos permitió caracterizar por edad, características morfológicas e histopatológicas, una población con TF. Aunque sabemos que no es la muestra más grande del país, es la única que hasta el momento pretendió evaluar la clasificación histopatológica con el puntaje utilizando los criterios del nomograma con los criterios AMOS en Colombia.

Por lo tanto, aunque en el presente estudio no tenemos las herramientas para establecer el riesgo de recurrencia en nuestra población, el empleo de un valor objetivo mediante el empleo de los criterios AMOS, si pudiera contribuir a evaluar mejor el comportamiento biológico de estos tumores y al enfoque individualizado de estas pacientes.

Esta serie también es importante puesto que constituye el sustrato de futuros estudios para categorizar estos tumores mediante inmunohistoquímica o paneles genéticos emergentes para la categorización más objetiva de estos tumores.



## 12. Bibliografía

1. Fiks A. Cystosarcoma phyllodes of the mammary gland? muller's tumor. Virchows
2. Archiv A Pathological Anatomy and Histology. 1981;392(1):1–6.
3. Chua CL, Thomas A. Cystosarcoma phyllodes tumors. Surg Gynecol Obstet. 1988;166(4):302–6
4. Bernstein L, Deapen D, Ross RK. The descriptive epidemiology of malignant cystosarcoma phyllodes tumors of the breast. Cancer. 1993;71(10):3020–4.
5. Tan PH, Thike AA, Tan WJ, Thu MMM, 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. Zhou Z-R, Wang C-C, Sun X-J, Yang Z-Z, Chen X-X, Shao Z-M, et al. Prognostic factors in breast phyllodes tumors: a nomogram based on a retrospective cohort study of 404 patients. Cancer Med. 2018;7(4):1030–42.
7. Co M, Chen C, Tsang JY, Tse G, Kwong A. Mammary phyllodes tumour: a 15-year multicentre clinical review. J Clin Pathol. 2018;71(6):493–7.
8. Pimiento JM, Gadgil PV, Santillan AA, Lee MC, Esposito NN, Kiluk JV, et al. Phyllodes tumors: race-related differences. J Am Coll Surg. 2011;213(4):537–42.
9. Rojas R, Gutierrez A. Gutierrez R. Tumor Filodes. Experiencia quirúrgica del Instituto Nacional de Cancerología. Revista Colombiana de Cirugía. 1994;9(3):157–62.
10. Ossa CA. Phyllodes tumor of the breast: a clinicpathologic study of 77 cases in a Hispanic cohort. Colombia Médica. 2015;46(3):104–8.
11. Guio-Ávila JI, Parra-Medina R, Fajardo-Cuellar AM, Velasco-Plazas NS, Skinner R-. Tumor filodes de la mama: experiencia en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de 28 casos en Colombia. Ginecol Obstet Mex. 88(5):283–92.
12. Bonilla-Sepúlveda ÓA. Características clínico-patológicas, tratamiento y pronóstico de tumor filodes en centros de referencia en Medellín, Colombia. Rev peru ginecol obstet. 2021;67(1).
13. Wilsher M, McKessar M, Mak C. Phyllodes tumour of the nipple presenting with nipple discharge. Pathology. 2014;46(5):455–7.
14. Oshida K, Miyauchi M, Yamamoto N, Takeuchi T, Suzuki M, Nagashima T, et al. Phyllodes tumor arising in ectopic breast tissue of the axilla. Breast Cancer. 2003;10(1):82–4.

15. 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: Association of primary therapy with cause-specific survival from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program. *Cancer*. 2006;107(9):2127–33.
16. Cohn-Cedermark G, Rutqvist LE, Rosendahl I, Silfverswärd C. Prognostic factors in cystosarcoma phyllodes. A clinicopathologic study of 77 patients. *Cancer*. 1991;68(9):2017–22.
17. Lian D, Cheah E, Tan PH, Thng CH, Tan SM. Phyllodes tumour with intraductal growth: a rare cause of nipple discharge. *Histopathology*. 2007;50(5):666–9
18. Pacioles T, Seth R, Orellana C, John I, Panuganty V, Dhaliwal R. Malignant phyllodes tumor of the breast presenting with hypoglycemia: a case report and literature review. *Cancer Manag Res*. 2014;6:467–73.
19. Landrum ML, Ornstein DL. Hypertrophic osteoarthropathy associated with metastatic Phyllodes tumor. *Am J Clin Oncol*. 2003;26(2):146–50.
20. Gullett NP, Rizzo M, Johnstone PAS. National surgical patterns of care for primary surgery and axillary staging of phyllodes tumors. *Breast J*. 2009;15(1):41–4.
21. Tan BY, Acs G, Apple SK, Badve S, Bleiweiss IJ, Brogi E, et al. Phyllodes tumours of the breast: a consensus review. *Histopathology*. 2016;68(1):5–21.
22. 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.
23. Yilmaz E, Sal S, Lebe B. Differentiation of phyllodes tumors versus fibroadenomas: Mammographic and sonographic features. *Acta Radiol*. 2002;43(1):34–9.
24. Kalambo M, Adrada BE, Adeyefa MM, Krishnamurthy S, Hess K, Carkaci S, et al. Phyllodes tumor of the breast: Ultrasound-pathology correlation. *AJR Am J Roentgenol*. 2018;210(4):W173–9.
25. 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.
26. Rosen PP. *Rosen's Breast Pathology*. 5<sup>a</sup> edition. Philadelphia: Lippincott; 2020.
27. 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.
28. WHO Classification of Tumours Editorial Board. (2019). *Breast Tumours: WHO Classification of Tumours (Medicine) (5th ed.)*. World Health Organization.
29. Co M, Tse GM, Chen C, Wei J, Kwong A. Coexistence of ductal carcinoma within mammary Phyllodes tumor: A review of 557 cases from a 20-year region-wide database in Hong Kong and southern China. *Clin Breast Cancer*. 2018;18(3):e421–

5.

30. Tan P-H, Jayabaskar T, Chuah K-L, Lee H-Y, Tan Y, Hilmy M, et al. Phyllodes tumors of the breast: the role of pathologic parameters. *Am J Clin Pathol*. 2005;123(4):529–40.

31. Slodkowska E, Nofech-Mozes S, Xu B, Parra-Herran C, Lu F-I, Raphael S, et al. Fibroepithelial lesions of the breast: a comprehensive morphological and outcome analysis of a large series. *Mod Pathol*. 2018;31(7):1073–84.

32. Powell CM, Cranor ML, Rosen PP. Multinucleated stromal giant cells in mammary fibroepithelial neoplasms. A study of 11 patients. *Arch Pathol Lab Med*. 1994;118(9):912–6.

33. Tse GM, Law BK, Chan KF, Mas TK. Multinucleated stromal giant cells in mammary phyllodes tumours. *Pathology*. 2001;33(2):153–6.

34. Chng TW, Gudi M, Lim SH, Li H, Tan PH. Validation of the Singapore nomogram for outcome prediction in breast phyllodes tumours in a large patient cohort. *J Clin Pathol*. 2018;71(2):125–8.

35. Bacchi CE, Wludarski SC, Lamovec J, Ben Dor D, Ober E, Salviato T, et al. Lipophyllodes of the breast. A reappraisal of fat-rich tumors of the breast based on 22 cases integrated by immunohistochemical study, molecular pathology insights, and clinical follow-up. *Ann Diagn Pathol*. 2016; 21:1–6.

36. Krings G, Bean GR, Chen Y-Y. Fibroepithelial lesions; The WHO spectrum. *Semin Diagn Pathol*. 2017;34(5):438–52.

37. Tay TKY, Guan P, Loke BN, Nasir NDM, Rajasegaran V, Thike AA, et al. Molecular insights into paediatric breast fibroepithelial tumours. *Histopathology*. 2018;73(5):809–18.

38. Tan BY, Tan PH. A diagnostic approach to fibroepithelial breast lesions. *Surg Pathol Clin*. 2018;11(1):17–42.

39. Lim SZ, Selvarajan S, Thike AA, Nasir NDBM, Tan BKT, Ong KW, et al. Breast sarcomas and malignant phyllodes tumours: comparison of clinicopathological features, treatment strategies, prognostic factors, and outcomes. *Breast Cancer Res Treat*. 2016;159(2):229–44.

40. Wang F, Jia Y, Tong Z. Comparison of the clinical and prognostic features of primary breast sarcomas and malignant phyllodes tumor. *Jpn J Clin Oncol*. 2015;45(2):146–52.

41. Yeong J, Thike AA, Young Ng CC, Md Nasir ND, Loh K, Teh BT, et al. A genetic mutation panel for differentiating malignant phyllodes tumour from metaplastic breast carcinoma. *Pathology*. 2017;49(7):786–9.

42. Chia Y, Thike AA, Cheok PY, Yong-Zheng Chong L, Man-Kit Tse G, Tan PH. Stromal keratin expression in phyllodes tumours of the breast: a comparison with other spindle cell breast lesions. *J Clin Pathol*. 2012;65(4):339–47.

43. Cimino-Mathews A, Sharma R, Illei PB, Vang R, Argani P. A subset of malignant

phyllodes tumors express p63 and p40: a diagnostic pitfall in breast core needle biopsies. *Am J Surg Pathol*. 2014;38(12):1689–96.

44. Field AS, Kurtycz DFI, Raymond WA, Schmitt F. The International Academy of Cytology Yokohama System for Reporting Breast Fine Needle Aspiration Biopsy Cytopathology: Analysis and discussion of the response to a web-based survey. *Cancer Cytopathol*. 2021;129(6):450–9.

45. Sawhney N, Garrahan N, Douglas-Jones AG, Williams ED. Epithelial–stromal interactions in tumors. A morphologic study of fibroepithelial tumors of the breast. *Cancer*. 1992;70(8):2115–20.

46. Sawyer EJ, Hanby AM, Rowan AJ, Gillett CE, Thomas RE, Poulson R, et al. The Wnt pathway, epithelial-stromal interactions, and malignant progression in phyllodes tumours. *J Pathol*. 2002;196(4):437–44.

47. Sawyer EJ, Hanby AM, Poulson R, Jeffery R, Gillett CE, Ellis IO, et al. Beta-catenin abnormalities, and associated insulin-like growth factor overexpression are important in phyllodes tumours and fibroadenomas of the breast: Expression of IGF-I and IGF-II in phyllodes tumours and fibroadenomas. *J Pathol*. 2003;200(5):627–32.

48. Tsang JYS, Mendoza P, Lam CCF, Yu AMC, Putti TC, Karim RZ, et al. Involvement of  $\alpha$ - and  $\beta$ -catenins and E-cadherin in the development of mammary phyllodes tumours: Wnt pathways in phyllodes tumour. *Histopathology*. 2012;61(4):667–74.

49. Karim RZ, O'Toole SA, Scolyer RA, Cooper CL, Chan B, Selinger C, et al. Recent insights into the molecular pathogenesis of mammary phyllodes tumours. *J Clin Pathol*. 2013;66(6):496–505.

50. 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.

51. Tawasil J, Go EML, Tsang JYS, Ni Y-B, Ko C-W, Tse GM. Associations of epithelial c-kit expression in phyllodes tumours of the breast. *J Clin Pathol*. 2015;68(10):808–11.

52. Laé M, La Rosa P, Mandel J, Reyat F, Hupé P, Terrier P, et al. Whole-genome profiling helps to classify phyllodes tumours of the breast. *J Clin Pathol*. 2016;69(12):1081–7.

53. Liu J, Liu X, Feng X, Liu J, Lv S, Zhang W, et al. C-kit overexpression correlates with KIT gene copy numbers increases in phyllodes tumors of the breast. *Breast Cancer Res Treat*. 2015;149(2):395–401.

54. Tan WJ, Thike AA, Tan SY, Tse GM-K, Tan M-H, Bay BH, et al. CD117 expression in breast phyllodes tumors correlates with adverse pathologic parameters and reduced survival. *Mod Pathol*. 2015;28(3):352–8.

55. Tan J, Ong CK, Lim WK, Ng CCY, Thike AA, Ng LM, et al. Genomic landscapes of breast fibroepithelial tumors. *Nat Genet*. 2015;47(11):1341–5.

56. Piscuoglio S, Ng CK, Murray M, Burke KA, Edelweiss M, Geyer FC, et al.

Massively parallel sequencing of phyllodes tumours of the breast reveals actionable mutations, and TERT promoter hotspot mutations and TERT gene amplification as likely drivers of progression. *J Pathol.* 2016;238(4):508–18.

57. Hodges KB, Abdul-Karim FW, Wang M, Lopez-Beltran A, Montironi R, Easley S, et al. Evidence for transformation of fibroadenoma of the breast to malignant Phyllodes tumor. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2009;17(4):345–50.

58. Noguchi S, Yokouchi H, Aihara T, Motomura K, Inaji H, Imaoka S, et al. Progression of fibroadenoma to phyllodes tumor demonstrated by clonal analysis. *Cancer.* 1995;76(10):1779–85.

59. Pareja F, 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.

60. Piscuoglio S, Geyer FC, Burke KA, Murray MP, Ng CK, Mota A, et al. Massively parallel sequencing analysis of synchronous fibroepithelial lesions supports the concept of progression from fibroadenoma to phyllodes tumor. *NPJ Breast Cancer.* 2016;2(1):16035.

61. Tan PH. Fibroepithelial lesions revisited: implications for diagnosis and management. *Mod. Pathol.* 2021; 34; 15–37.

62. 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.

63. Cimino-Mathews A, Hicks JL, Sharma R, Vang R, Illei PB, De Marzo A, et al. A subset of malignant phyllodes tumors harbors alterations in the Rb/p16 pathway. *Hum Pathol.* 2013;44(11):2494–500.

64. Jones AM, Mitter R, Springall R, Graham T, Winter E, Gillett C, et al. Phyllodes Tumour Consortium. A comprehensive genetic profile of phyllodes tumours of the breast detects important mutations, intra-tumoral genetic heterogeneity and new genetic changes on recurrence. *J Pathol.* 2008;214(5):533–44.

65. Liu S-Y, Joseph NM, Ravindranathan A, Stohr BA, Greenland NY, Vohra P, et al. Genomic profiling of malignant phyllodes tumors reveals aberrations in FGFR1 and PI-3 kinase/RAS signaling pathways and provides insights into intratumoral heterogeneity. *Mod Pathol.* 2016;29(9):1012–27.

66. Lissidini G, Mulè A, Santoro A, Papa G, Nicosia L, Cassano E, et al. Malignant phyllodes tumor of the breast: a systematic review. *Pathologica.* 2022;114(2):111–20.

67. Tsang JYS, Hui Y-K, Lee MA, Lacambra M, Ni Y-B, Cheung S-Y, et al. Association of clinicopathological features and prognosis of TERT alterations in phyllodes tumor of breast. *Sci Rep.* 2018;8(1).

68. Tan WJ, Cima I, Choudhury Y, Wei X, Lim JCT, Thike AA, et al. A five-gene reverse transcription-PCR assay for pre-operative classification of breast fibroepithelial lesions. *Breast Cancer Res.* 2016;18(1).

69. Sim Y, Ng GXP, Ng CCY, Rajasegaran V, Wong SF, Liu W, et al. A novel genomic panel as an adjunctive diagnostic tool for the characterization and profiling of breast Fibroepithelial lesions. *BMC Med Genomics*. 2019;12(1):142.
70. Noronha Y, Raza A, Hutchins B, Chase D, Garberoglio C, Chu P, et al. CD34, CD117, and Ki-67 expression in Phyllodes tumor of the breast: An immunohistochemical study of 33 cases. *Int J Surg Pathol*. 2011;19(2):152–8.
71. Chen CM, Chen CJ, Chang CL, Shyu JS, Hsieh HF, Harn HJ. CD34, CD117, and actin expression in phyllodes tumor of the breast. *J Surg Res*. 2000;94(2):84–91.
72. Moore T, Lee AH. Expression of CD34 and bcl-2 in phyllodes tumours, fibroadenomas and spindle cell lesions of the breast: CD34 and bcl-2 in phyllodes and fibroadenomas. *Histopathology*. 2001;38(1):62–7.
73. Cheo FF, Tan YB, Tan PH. An update on the classification of phyllodes tumours of the breast. *Diagn. Histopathol*. 2022; 28; 119–125.
74. Tse GMK, Lee CS, Kung FYL, Scolyer RA, Law BKB, Lau T-S, et al. Hormonal receptors expression in epithelial cells of mammary phyllodes tumors correlates with pathologic grade of the tumor: a multicenter study of 143 cases. *Am J Clin Pathol*. 2002;118(4):522–6.
75. Shpitz B, Bomstein Y, Sternberg A, Klein E, Tiomkin V, Kaufman A, et al. Immunoreactivity of p53, Ki-67, and c-erbB-2 in phyllodes tumors of the breast in correlation with clinical and morphologic features. *J Surg Oncol*. 2002;79(2):86–92.
76. Kalluri R, Weinberg RA. The basics of epithelial-mesenchymal transition. *J Clin Invest*. 2009;119(6):1420–8.
77. Parvani JG, Gujrati MD, Mack MA, Schiemann WP, Lu ZR. Silencing beta3 Integrin by Targeted ECO/siRNA Nanoparticles Inhibits EMT and Metastasis of Triple-Negative Breast Cancer. *Cancer Res*. 2015;75:2316–25.
78. Feng X, Zhao L, Shen H, Liu X, Yang Y, Lv S, et al. Expression of EMT markers and mode of surgery are prognostic in phyllodes tumors of the breast. *Oncotarget*. 2017;8(20):33365–74.
79. Millar EK, Beretov J, Marr P, Sarris M, Clarke RA, Kearsley JH, et al. Malignant phyllodes tumours of the breast display increased stromal p53 protein expression. *Histopathology*. 1999;34(6):491–6.
80. Tan P-H, Jayabaskar T, Yip G, Tan Y, Hilmy M, Selvarajan S, et al. p53 and c-kit (CD117) protein expression as prognostic indicators in breast phyllodes tumors: a tissue microarray study. *Mod Pathol*. 2005;18(12):1527–34.
81. Korcheva VB, Levine J, Beadling C, Warrick A, Countryman G, Olson NR, et al. Immunohistochemical and molecular markers in breast phyllodes tumors. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2011;19(2):119–25.
82. Kleer CG, Giordano TJ, Braun T, Oberman HA. Pathologic, immunohistochemical, and molecular features of benign and malignant phyllodes tumors of the breast. *Mod Pathol*. 2001;14(3):185–90.

83. Tse GMK, Lui PCW, Scolyer RA, Putti TC, Kung FYL, Law BKB, et al. Tumour angiogenesis and p53 protein expression in mammary phyllodes tumors. *Mod Pathol*. 2003;16(10):1007–13.
84. Erhan Y, Zekioglu O, Ersoy O, Tugan D, Aydede H, Sakarya A, et al. P53 and ki-67 expression as prognostic factors in cystosarcoma Phyllodes. *Breast J*. 2002;8(1):38–44.
85. Kuijper A, de Vos RAI, Legendijk JH, van der Wall E, van Diest PJ. Progressive deregulation of the cell cycle with higher tumor grade in the stroma of breast phyllodes tumors. *Am J Clin Pathol*. 2005;123(5):690–8
86. Gatalica Z, Finkelstein S, Lucio E, Tawfik O, Palazzo J, Hightower B, et al. P53 protein expression and gene mutation in Phyllodes tumors of the breast. *Pathol Res Pract*. 2001;197(3):183–7.
87. Yonemori K, Hasegawa T, Shimizu C, Shibata T, Matsumoto K, Kouno T, et al. Correlation of p53 and MIB-1 expression with both the systemic recurrence and survival in cases of phyllodes tumors of the breast. *Pathol Res Pract*. 2006;202(10):705–12.
88. Esposito NN, Mohan D, Brufsky A, Lin Y, Kapali M, Dabbs DJ. Phyllodes tumor: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 30 cases. *Arch Pathol Lab Med*. 2006;130(10):1516–21.
89. Dacic S, Kounelis S, Kouri E, Jones MW. Immunohistochemical profile of cystosarcoma Phyllodes of the breast: A study of 23 cases. *Breast J*. 2002;8(6):376–81.
90. Kocová L, Skálová A, Fakan F, Rousarová M. Phyllodes tumour of the breast: immunohistochemical study of 37 tumours using MIB1 antibody. *Pathol Res Pract*. 1998;194(2):97–104.
91. Chan Y-J, Chen B-F, Chang C-L, Yang T-L, Fan C-C. Expression of p53 protein and Ki-67 antigen in phyllodes tumor of the breast. *J Chin Med Assoc*. 2004;67(1):3–8.
92. Ridgway PF, Jacklin RK, Ziprin P, Harbin L, Peck DH, Darzi AW, et al. Perioperative diagnosis of cystosarcoma phyllodes of the breast may be enhanced by MIB-1 index. *J Surg Res*. 2004;122(1):83–8.
93. Xia L, Huang Q, Nie D, Shi J, Gong M, Wu B, et al. PAX3 is overexpressed in human glioblastomas and critically regulates the tumorigenicity of glioma cells. *Brain Res [Internet]*. 2013;1521:68–78.
94. Fang W-H, Wang Q, Li H-M, Ahmed M, Kumar P, Kumar S. PAX3 in neuroblastoma: oncogenic potential, chemosensitivity and signalling pathways. *J Cell Mol Med*. 2014;18(1):38–48.
95. Plummer RS, Shea CR, Nelson M, Powell SK, Freeman DM, Dan CP, et al. PAX3 expression in primary melanomas and nevi. *Mod Pathol*. 2008;21(5):525–30.
96. Frascella E, Toffolatti L, Rosolen A. Normal and rearranged PAX3 expression in human rhabdomyosarcoma. *Cancer Genet Cytogenet*. 1998;102(2):104–9.
97. Schulte TW, Toretsky JA, Ress E, Helman L, Neckers LM. Expression of PAX3

in Ewing's sarcoma family of tumors. *Biochem Mol Med*. 1997;60(2):121–6.

98. L. Zhang, L. Xia, L. Zhao et al., "Activation of PAX3-MET pathways due to miR-206 loss promotes gastric cancer metastasis," *Carcinogenesis*, vol. 36, no. 3, pp. 390–399, 2014.

99. Bellezza G, Prosperi E, Del Sordo R, Colella R, Rulli A, Sidoni A. IMP3 is strongly expressed in malignant Phyllodes tumors of the breast: An immunohistochemical study. *Int J Surg Pathol*. 2016;24(1):37–42.

100. Takizawa K, Yamamoto H, Taguchi K, Ohno S, Tokunaga E, Yamashita N, et al. Insulin-like growth factor II messenger RNA-binding protein-3 is an indicator of malignant phyllodes tumor of the breast. *Hum Pathol*. 2016; 55:30–8.

101. 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.

102. 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: Association of primary therapy with cause-specific survival from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program. *Cancer*. 2006;107(9):2127–33.

103. Jang JH, Choi M-Y, Lee SK, Kim S, Kim J, Lee J, et al. Clinicopathologic risk factors for the local recurrence of phyllodes tumors of the breast. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(8):2612–7.

104. Moutte A, Chopin N, Faure C, Beurrier F, Ho Quoc C, Guinaudeau F, et al. Surgical management of benign and borderline Phyllodes tumors of the breast. *Breast J*. 2016;22(5):547–52.

105. Li GZ, Raut CP, Hunt KK, Feng M, Chugh R. Breast sarcomas, Phyllodes tumors, and desmoid tumors: Epidemiology, diagnosis, staging, and histology-specific management considerations. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2021;41(41):390–404.

106. 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.

107. Moo T-A, Alabdulkareem H, Tam A, Fontanet C, Lu Y, Landers A, et al. Association between recurrence and re-excision for close and positive margins versus observation in patients with benign Phyllodes tumors. *Ann Surg Oncol [Internet]*. 2017;24(10):3088–92.

108. Barrio AV, Clark BD, Goldberg JI, Hoque LW, Bernik SF, Flynn LW, et al. Clinicopathologic features and long-term outcomes of 293 phyllodes tumors of the breast. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(10):2961–70.

109. Tan, Benjamin Yongcheng et al. "Survey of recurrent diagnostic challenges in breast phyllodes tumours." *Histopathology* vol. 82,1 (2023): 95-105. doi:10.1111/his.14730

110. 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.

111. Barth RJ Jr, 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.

112. Zeng S, Zhang X, Yang D, Wang X, Ren G. Effects of adjuvant radiotherapy on borderline and malignant phyllodes tumors: A systematic review and meta-analysis. *Mol Clin Oncol*. 2015;3(3):663–71.

113. 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: Chemotherapy for Phyllodes tumors. *Breast J*. 2007;13(6):551–6.

114. 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.

115. Tse GMK, Lee CS, Kung FYL, Scolyer RA, Law BKB, Lau T-S, et al. Hormonal receptors expression in epithelial cells of mammary phyllodes tumors correlates with pathologic grade of the tumor: a multicenter study of 143 cases. *Am J Clin Pathol*. 2002;118(4):522–6.

116. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines). Soft Tissue Sarcoma. Version 2.2016. Available at: [www.nccn.org](http://www.nccn.org) (Accessed on February 22, 2016).

117. Schwentner L, Kurzeder C, Kreienberg R, Wöckel A. Focus on haematogenous dissemination of the malignant cystosarcoma phylloides: institutional experience. *Arch Gynecol Obstet*. 2011;283(3):591–6.

118. Koh VCY, Thike AA, Nasir NDM, Yip GWC, Bay BH, Tan PH. Size, and heterologous elements predict metastases in malignant phyllodes tumours of the breast. *Virchows Arch*. 2018;472(4):615–21.

119. Confavreux C, Lurkin A, Mitton N, Blondet R, Saba C, Ranchère D, et al. Sarcomas and malignant phyllodes tumours of the breast--a retrospective study. *Eur J Cancer*. 2006;42(16):2715–21.

120. Pinedo-Vega AD, Orea-Estudillo D, Hernández-Bernal PA, Pérez-Soriano A, Sánchez-Vázquez B, Pinedo-Vega ME. Tumor filodes: experiencia de 12 años en la Unidad de Oncología del Hospital General de Puebla. *Ginecol Obstet Mex* 2022; 90 (12): 951-958.

121. Ruvalcaba-Limón, Eva et al. "Phyllodes Tumor of the Breast: 307 Treated Cases, the Largest Mexican Experience at a Single Breast Disease Institution." *Iranian journal of pathology* vol. 11,4 (2016): 399-408.

122. Meneses, A et al. "Prognostic factors on 45 cases of phyllodes tumors." *Journal of experimental & clinical cancer research* : CR vol. 19,1 (2000): 69-73.

123. Aranda FC, Olaya GEJ, Colín VA, Miguel PPS. Tumor phyllodes: experiencia institucional. *Ginecol Obstet Mex* 2009; 77(12):567-72.

124. Velázquez-Dohorn M, Gamboa-Domínguez A, Medina-Franco H. Phyllodes tumor of the breast: clinicopathologic analysis of 22 cases. *Rev Invest Clin* 2013; 65(3):214-20.
125. Rodríguez A JC, Gómez A, Rennola A. Tumor filodes de la mama: revisión de 55 casos en el Hospital Oncológico "Padre Machado". *Rev Venez Oncol* 2003; 15(1):28-37.
126. Pérez PJA, Sánchez CG, Bohle OJ, Poblete SMT, Hernández HM, Massri ED. Tumor filodes de la mama. Caracterización clínica e histopatológica de 39 casos. *Rev Chil Cir* 2007; 59(3):185-90.
127. Ibáñez RG, Marambio GA, Jans BJ, Gamboa GJ, Adonis PP, Trehwela NR, et al. Tumor filoides de la mama. *Rev Chil Cir* 2010; 62(2):119-24.
128. Wei, Yufan et al. "Predicting the recurrence-free survival of phyllodes tumor of the breast: a nomogram based on clinicopathology features, treatment, and surgical margin." *Gland surgery* vol. 12,2 (2023): 152-164. doi:10.21037/gs-22-542
129. Lin C-C, Chang H-W, Lin C-Y, Chiu C-F, Yeh S-P. The clinical features and prognosis of phyllodes tumors: a single institution experience in Taiwan. *Int J Clin Oncol*. 2013;18(4):614- 20. doi:10.1007/s10147-012-0442-4
130. Nishimura, Rieko et al. "Utility of the Singapore nomogram for predicting recurrence-free survival in Japanese women with breast phyllodes tumours." *Journal of clinical pathology* vol. 67,8 (2014): 748-50. doi:10.1136/jclinpath-2014-202215
131. Chng, Tze Wei et al. "Validation of the Singapore nomogram for outcome prediction in breast phyllodes tumours: an Australian cohort." *Journal of clinical pathology* vol. 69,12 (2016): 1124-1126. doi:10.1136/jclinpath-2016-203951.
132. Choi, Jung Eun et al. "Recurrence prediction for breast phyllodes tumours: validation of the Singapore nomogram in Korean women." *Journal of clinical pathology* vol. 75,3 (2022): 159-163. doi:10.1136/jclinpath-2020-207093.
133. Toussaint A, Piaget-Rossel R, Stormacq C, Mathevet P, Lepigeon K, Taffe P. Width of margins in phyllodes tumors of the breast: the controversy drags on?-a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res. Treat.* 2021; 185; 21–37.
134. Lu Y, Chen Y, Zhu L et al. Local recurrence of benign, borderline, and malignant phyllodes tumors of the breast: a systematic review and meta-analysis. *Oncologia* 2019; 26; 1263–1275.
135. Mihai R, Callagy G, Qassid OL et al. Correlations of morphological features and surgical management with clinical outcome in a multicentre study of 241 phyllodes tumours of the breast. *Histopathology* 2021; 78; 871–881.
136. 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.
136. Balachandran VP, Gonen M, Smith JJ, et al. Nomograms in oncology: more than meets the eye. *Lancet Oncol* 2015;16:e173–80.
137. Tsang, Julia Y et al. "Analysis of recurrent molecular alterations in phyllodes tumour of breast: insights into prognosis and pathogenesis." *Pathology* vol. 54,6 (2022): 678-685