



Recibido: 03 de marzo de 2013

Aceptado: 26 de marzo de 2013

Tumor *phyllodes*

Josefina Jiménez-López,* Gonzalo Márquez-Acosta,† Emilio José Olaya Guzmán,* Daniella Gómez-Pue,* Ana Cristina Arteaga Gómez§

* Médico adscrito al Servicio de Oncología.

† Coordinador Servicio de Oncología

§ Jefe del Servicio de Ginecología.

Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes.

RESUMEN

El tumor *phyllodes* es una neoplasia fibroepitelial rara; constituye el 0.3 al 0.9% de tumores de mama y 2-3% de los tumores fibroepiteliales de mama. Puede presentarse a cualquier edad y no hay características confiables para predecir su comportamiento clínico. Se deben evaluar varios parámetros, incluyendo la celularidad estromal, atipia, mitosis, crecimiento estromal excesivo, infiltración de bordes y presencia o ausencia de necrosis. La mayor parte de estos tumores son benignos, pero hasta 30% pueden presentar tejido conectivo maligno. Las metástasis generalmente son hematógenas más que linfáticas y se presentan en un 13% de los casos. La disección de ganglios axilares generalmente no se recomienda. El tumor *phyllodes* benigno y maligno recurre de manera local en el 25%, por lo que se recomienda el seguimiento de los casos.

Palabras clave: Tumor, *phyllodes*.

ABSTRACT

Phyllodes tumors is a rare fibroepithelial neoplasm; constitute about 0.3-0.9% of breast tumors and 2-3% of fibroepithelial breast tumors. They usually occur in middle-aged to elderly women but can occur at any age. No single feature is reliable to predict clinical behavior of *phyllodes* tumors. Several histological parameters should be evaluated, including stromal cellularity, atypia, mitoses, stromal overgrowth, infiltrative borders, and presence or absence of necrosis. Most of these tumors are benign, but up to 30% show malignant stroma. Metastases usually are hematogenous rather than lymphatic have been reported to occur at a rate of 13% as malignant *phyllodes* tumors usually spread by a hematogenous rather than a lymphatic route; axillary lymph node dissection is generally not recommended. The benign and malignant tumors *phyllodes* resort locally in 25% and follow up of patients is recommended.

Key words: *Phyllodes*, tumours.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama afecta a una de cada nueve mujeres y es la segunda causa de muerte en relación al cáncer en la mujer. La mayoría de estos casos corresponde a la estirpe epitelial y el más frecuente es el carcinoma ductal. Los tumores no-epiteliales son linfomas, sarcomas y melanomas. Uno de los tumores más raros es el *phyllodes*, que constituye menos del 1% de todos los tumores de mama y 2 a 3% de las neoplasias fibroepiteliales.^{1,2}

DEFINICIÓN

Es un tumor bifásico con un componente epitelial y tejido conectivo (con células en forma de uso y apariencia de hojas),³ descrito por primera vez por Johannes Müller en 1838.⁴ En 1931 se describió el primer caso de tumor *phyllodes* metastásico,⁵ aunque la literatura en el pasado describe más de 62 diversas denominaciones para definir a este tumor.⁶

En 1981, la Organización Mundial de la Salud adoptó el término de tumor *phyllodes* y la subclasi-

ficación como benignos, *borderline* o malignos. Entre un 35 a 64% de los tumores *phyllodes* son benignos y el resto subdividido en *borderline* y malignos.^{7,8}

El término tumor *phyllodes* exhibe una amplia gama de comportamiento clínico y patológico; se debe considerar como un espectro entre las neoplasias fibroepiteliales, más que como una sola enfermedad.⁹

EPIDEMIOLOGÍA

El tumor *phyllodes* es una lesión fibroepitelial rara que explica del 0.3 al 0.9% de los tumores de mama.^{1,10} El índice de incidencia es de uno en 100,000 habitantes.¹¹

Se presenta generalmente en las mujeres entre 35 a 55 años y su incidencia máxima ocurre 10 años más tarde que los fibroadenomas de mama.^{12,13} Sin embargo, el tumor *phyllodes* puede ocurrir en los extremos de la vida; se han descrito casos a la edad de 10 años y en la novena década.¹⁴ En el hombre también se han reportado algunos casos,^{15,16} asociados a la presencia de ginecomastia.¹⁷

Las mujeres latinas tienen mayor riesgo de tumor *phyllodes* que otros grupos étnicos. Las mujeres nacidas en México, Centroamérica y Sudamérica tienen tres veces mayor riesgo de padecerlo.¹²

Las investigaciones indican que no hay relación entre el desarrollo del tumor *phyllodes* y los estados premenopáusico o postmenopáusico, ni con el uso de anticonceptivos orales.¹⁸ Los tumores benignos son del 35 al 65% y los malignos entre el 15 y 35% de los casos. Tiene un riesgo total de malignidad de 2.1 por millón de mujeres.¹² Del 4 al 27% de los pacientes con tumores malignos desarrollan una enfermedad metastásica; no obstante, la tasa de metástasis total es menor al 5%.^{4,6}

El potencial maligno se determina por las características del tejido conectivo. La extensión metastásica es principalmente hematogena a pulmón, con implicación linfática infrecuente.^{1,19}

HISTOPATOLOGÍA

El tumor *phyllodes*, por su naturaleza, crece radialmente, comprime el parénquima mamario y crea una pseudocápsula a través de la cual sobresalen lengüetas. El examen del tejido conectivo en secciones

múltiples es obligatorio, ya que el *phyllodes* maligno puede estar presente solamente en una porción del tumor.²⁰ Estos tumores presentan un tamaño de entre uno a 40 cm, con un promedio de 5 cm.²¹ El 73% de tumores *phyllodes* benignos son menores a 5 cm, mientras que los mayores de 7 cm se relacionan con malignidad.²²

Macroscópicamente, los tumores más pequeños semejan fibroadenomas con un aspecto fibroso gris-blancos, mientras que los más grandes semejan sarcomas.²¹ Tanto los tumores benignos como los malignos son descritos como lesiones firmes, grises y/o amarillas con áreas gelatinosas enquistadas.²² La superficie al corte es mucoide, con áreas fibrosas que se alternan con áreas carnosas suaves y algunas veces con quistes llenos de líquido.²³ Se considera que el tumor *phyllodes* puede ser derivado de fibroblastos intralobulares de la mama, mientras que otros opiniones se inclinan a la preeexistencia de fibroadenoma.^{22,23}

Microscópicamente, el epitelio se compone de células epiteliales más que de células mioepiteliales y puede también presentar cambios hiperplásicos y displásicos. El epitelio cuboidal alinea los pequeños canales que aparecen como espacios ductales. Las salientes papilares alineadas del tejido fino conectivo estromal se extienden en áreas enquistadas que forman estructuras con características de hoja.²¹ El tumor de *phyllodes* histológicamente se asemeja a elementos epiteliales y del mesenquima de un fibroadenoma, pero se diferencia por el potencial de crecimiento y celularidad del estroma.^{22,24} Sin embargo, se ha observado que los fragmentos del estroma hipercelular también aparecen en fibroadenomas, así que no puede utilizarse esta condición como criterio único para el diagnóstico.²⁵

La presencia de elementos epiteliales y estromales es necesaria para confirmar el diagnóstico. El componente neoplásico del tejido conectivo determina el diagnóstico y las células estromales determinan el potencial metastásico.²⁶

La diferenciación sarcomatosa es extremadamente rara; de 1979 hasta el momento se han reportado 30 casos; el tipo histológico más común es el liposarcoma y sólo se ha reportado un caso de rabdomiosarcoma y otro de leiomiosarcoma.²⁷

De acuerdo a los criterios propuestos por Azopardi, el tumor *phyllodes* se clasifica en tres grupos, a saber: benigno, *borderline* y maligno, y tiene como base los siguientes parámetros:

1. Márgenes del tumor. Un margen bien delimitado de forma microscópica se ha considerado como buen indicador pronóstico. Los márgenes infiltrantes se asocian con frecuencia a un alto índice mitótico y se correlacionan con alto riesgo de recurrencia tumoral.
2. Crecimiento de tejido conectivo. El tumor *phyllodes* puede demostrar áreas de diferenciación sarcomatosa. La celularidad del tejido conectivo es muy alta en tumores malignos y *borderline*.
3. Mitosis. En tumores benignos, con cero a cuatro mitosis por 10 campos. Potencialmente malignos, con cinco a nueve mitosis por 10 campos y malignos con 10 o más mitosis.
4. Atipia celular. La atipia celular severa se relaciona con tumores malignos.^{4,7,9}

CUADRO CLÍNICO

Los pacientes presentan, típicamente, un tumor de mama, en ocasiones doloroso, liso, móvil y bordes circunscritos. El tumor presenta crecimiento progresivo lento, pero puede también aumentar rápidamente de tamaño. Esto puede dar lugar a piel brillante, la cual llega a ser translúcida, con presencia de una red venosa como resultado de la distensión y de la presión creciente; las ulceraciones atenuadas de la piel son secundarias a la isquemia.⁹

Sin embargo, se ha observado que el dolor, la retracción del pezón y la fijación de la piel ocurren en tumores benignos así como en malignos, de modo que los síntomas no indican necesariamente la naturaleza del tumor.²²

Se ha reportado fijación a la piel o a los músculos del pectoral pero la ulceración es infrecuente, incluso en pacientes con necrosis.²⁸ Las linfadenopatías axilares palpables se pueden identificar en el 20% de pacientes pero las metástasis ganglionares son infrecuentes.²⁹ Existe una proporción significativa de pacientes que han tenido previamente un fibroadenoma.^{16,30,31}

El tumor de *phyllodes* se encuentra más comúnmente en la mama derecha, siendo bilateral en una tercera parte de los casos.^{5,19} El 35% de los tumores se localiza en el cuadrante superior externo, 15% en el superior interno, del 10 al 25% en el inferior externo y menos del 10% en el cuadrante inferior interno.²² En el 35% de los pacientes se presenta de forma multicéntrica.⁹

DIAGNÓSTICO

Un problema importante de diagnóstico que implica el tumor *phyllodes* es que la biopsia por aspiración con aguja fina, mamografía y los estudios del ultrasonido no son capaces de distinguir entre fibroadenoma y tumor *phyllodes*.¹ El fibroadenoma y el tumor *phyllodes* muestran, mamográficamente, masas bien definidas con bordes lisos o lobulados y presencia de un halo radiolúcido alrededor de la lesión debido a la compresión del estroma mamario.³² El diagnóstico definitivo ocurre sólo en un tercio de los estudios mamográficos.^{1,33}

En el ultrasonido, los tumores *phyllodes* demuestran a menudo contornos lisos con ecos internos homogéneos, quistes intramurales y ausencia de reforzamiento acústico posterior.³⁴ Se ha observado una masa hipoecóica con un patrón ecográfico heterogéneo, necrosis dentro del tumor y distorsión de la arquitectura de la mama. La necrosis dentro del tumor es la característica principal del tumor *phyllodes* maligno; no obstante, la confirmación histopatológica es obligatoria.³⁵

En la biopsia por aspiración con aguja fina, los tumores benignos se caracterizan por la mezcla de células estromales y epiteliales, además de celularidad moderada y pleomórfico ausente. El tumor *phyllodes borderline* presenta fragmentos estromales con celularidad moderada, células estromales, pleomorfismo moderado y mitosis ocasionales. Los tumores malignos se han encontrado con marcada celularidad estromal, un alto cociente estromal/epitelial, mitosis frecuentes, células estromales anormales y un pleomorfismo más alto.³⁶ Se ha demostrado que la aspiración con aguja fina no es diagnóstica¹ y es difícil de distinguir entre un tumor *phyllodes* y un fibroadenoma.^{37,38} La presencia de componentes celulares bifásicos es imprescindible para el diagnóstico.³⁹ La tasa alta de falsos negativos se debe a la presencia de racimos de células epiteliales y a la presencia limitada de células sarcomatosas aisladas, fácilmente evidentes. Por otra parte, un número de células epiteliales con una morfología aprocrina y la presencia de núcleos bipolares dificultan el diagnóstico.^{38,39}

La biopsia por aspiración con aguja fina diagnóstica se realiza en sólo el 70% de los tumores *phyllodes*⁶ y tiene una tasa de falsos-negativos cercana al 40%. La biopsia con aguja Trucut se considera un método

altamente exacto para descartar malignidad con una sensibilidad de los aproximadamente 95 a 97%;⁴⁰ por ello, y para evitar errores de diagnóstico, se recomienda la biopsia con aguja Trucut.^{6,40}

Algunos autores señalan que el estudio transoperatorio no es recomendable, ya que la diferenciación entre tumor *phyllodes* benigno y fibroadenoma es difícil. Además, los elementos sarcomatosos se pueden confundir con un carcinoma indiferenciado conduciendo a un tratamiento radical innecesario; es importante, primero, obtener una biopsia adecuada, con especial atención a la morfología de los núcleos en el estroma.⁵

TRATAMIENTO

Se recomienda una biopsia excisional apropiada con por lo menos márgenes de 2 cm, si el diagnóstico se sospecha o se ha confirmado después de la biopsia de base. La excisión local amplia con márgenes de 2 cm es la opción principal para tumores pequeños. Se sugiere mastectomía total para los tumores mayores de 5 cm o tumores malignos, aunque se debe considerar la relación entre el tamaño de la lesión y el tamaño de la mama. No está indicada la disección de ganglios regionales.^{1,5,11} La primera meta del tratamiento es alcanzar los márgenes negativos.⁴¹

La mastectomía no es el tratamiento de primera opción para los tumores *phyllodes* malignos cuando es factible una adecuada resección con márgenes libres. La recurrencia local puede ser tratada con escisión local adicional o mastectomía.^{1,6,42}

El retiro de la fascia del pectoral o el músculo no se indica rutinariamente a menos que este tejido esté implicado. Si la escisión inicial del tumor no tiene el margen > 1 cm, se recomienda hacer una reescisión para obtener un margen adecuado y prevenir recurrencia local. En el caso de recurrencia local, se recomienda la reescisión con márgenes > 2-3 cm.¹¹

En la mayoría de casos, la escisión amplia con márgenes adecuados puede ser alcanzada sin mastectomía. La mastectomía total (sin disección de ganglios axilares) está reservada para las lesiones demasiado grandes donde se pueda alcanzar un margen de 1 cm sin deformar la mama, o para las recurrencias locales recidivantes, a pesar de márgenes adecuados.⁴

Las metástasis a ganglios linfáticos axilares se presentan en menos de 5% de pacientes; por lo tanto, no

se recomienda la extirpación de cadenas ganglionares regionales, a menos que el estudio transoperatorio revele la presencia de tumor.^{4,11} Debido a los componentes variables del tumor *phyllodes*, es posible que en algunos casos los ganglios linfáticos axilares estén afectados, pero la disección axilar debe ser reservada para los casos con implicación clínica evidente.⁶

RADIOTERAPIA

El papel de la radioterapia en el tratamiento de los tumores *phyllodes* es incierto, aunque puede ser útil en casos seleccionados.¹ Su uso está indicado en casos de enfermedad recurrente regional y metástasis sintomáticas.⁴³

Además, se ha utilizado radioterapia como adyuvante en tumores mayores de 5 cm, porque disminuye la recurrencia local y mejora la supervivencia.^{21,42}

Se recomienda la radioterapia externa adyuvante para los tumores *phyllodes borderline* y malignos, cuando se ha utilizado tratamiento conservador o mastectomía en donde el riesgo de recurrencia es alto en tumores mayores de 10 cm, con márgenes inciertos o menores de 0.5 cm y en casos recurrente. La necesidad de radiotherapy en tumores benignos debe ser considerada en márgenes menores de 0.5 cm o en márgenes positivos después de la mastectomía o cirugía conservadora.^{42,43}

QUIMIOTERAPIA

El papel de la quimioterapia en el tratamiento primario y adyuvante no está definido; si acaso se puede utilizar como tratamiento paliativo. La ifosfamida sola o en combinación con doxorrubicina o cisplatino pueden prolongar la supervivencia y retrasar el progreso de metástasis en casos de tumor *phyllodes* de alto grado.^{7,11}

Hasta el 40% de tumores *phyllodes* tienen receptores hormonales a estrógenos; sin embargo, no se ha demostrado el papel de la terapia hormonal.^{11,44}

FACTORES PRONÓSTICOS

La utilidad de marcadores como predictores del comportamiento en tumores *phyllodes* ya ha sido

estudiada; sin embargo, tanto una predisposición genética como el grado histológico no han podido predecir la recurrencia o las metástasis.^{20,45} La citometría de flujo y la actividad de telomerasa se han descrito como factores predictores de recurrencia.⁴⁶

No sólo los parámetros microscópicos se han correlacionado con el pronóstico; diversos estudios sugieren que tumores con aneuploidía son clínicamente agresivos.⁷ La aneuploidía del ADN ha sido señalada como predictor de recurrencia, por tener una fracción más alta de fase-S.¹⁵

La expresión del factor inductor de hipoxia (HIF-1 α) está asociado a la supervivencia y al período libre de enfermedad, y desempeña un papel importante en la progresión estromal del tumor *phyllodes*. La transición de los tumores *borderline* a tumores *phyllodes* malignos se ha relacionado con un aumento en la expresión estromal de p53, similar a la expresión estromal de HIF-1 α .⁴⁷ También la expresión de p53 se puede asociar a las características histológicas de malignidad pero no predice el comportamiento maligno.⁴⁸

El gen 1q está implicado en la progresión del cáncer de origen epitelial y mesenquimatoso; el aumento de 1q es un indicador para el tratamiento radical del tumor *phyllodes*.⁴⁹

La edad, la duración de los síntomas, el tamaño del tumor, la nuliparidad, ulceración de la piel y el dolor no tienen valor pronóstico. El factor pronóstico más confiable es la presencia del crecimiento estromal excesivo, el cual influye en la presencia de metástasis.⁷

PRONÓSTICO

El crecimiento excesivo estromal es el factor más significativo para el desarrollo de metástasis sistémica. Algunos autores señalan que el tamaño del tumor, la necrosis, la celularidad marcada y las células pleomórficas corroboran el diagnóstico de malignidad.^{11,42,50}

En la mayoría de casos, los ganglios axilares no son palpables. Una razón es que la extensión metastática de estos tumores es por vía hematogena. Entre el 10 y 15% de los pacientes desarrollarán adenopatía axilar, pero ésta generalmente corresponde a una hiperplasia reactiva de un tumor infectado o necrótico, más que a metástasis.¹ Las metástasis más frecuentes afectan

pulmón, pleura y huesos.¹⁹ Del 3 al 12% de pacientes mueren debido a recurrencia local o secundaria a metástasis a distancia.²¹ Las metástasis aparecen en un lapso de cinco años posterior al diagnóstico.⁵¹

Los tumores *phyllodes* benignos y malignos recurren localmente en el 25% y teniendo esta última variante el potencial de metástasis principalmente por vía hematogena.¹

La probabilidad de recurrencia por histología sigue siendo indeterminada. Los datos demuestran que gran parte de los tumores mayores de 10 cm tienen un índice de recurrencia siete veces mayor, mientras los márgenes positivos un riesgo cuatro veces mayor de recurrencia.¹⁹

La recurrencia ocurre los dos primeros años con intervalo medio de 32 meses para tumores benignos y de 22 para tumores malignos.²¹ El 10% de pacientes con tumor *phyllodes* desarrollan metástasis distantes y éstos ocurren en aproximadamente 20% de pacientes con histología maligna; la mayoría de las metástasis distantes se presentan sin evidencia de recurrencia local.^{52,53}

También se ha demostrado que hay una correlación entre la mortalidad y el tamaño y grado histológico del tumor.^{54,55} La tasa de supervivencia a cinco años es del 90%.¹⁸ Todos los tumores *phyllodes* pueden recurrir, sin importar su histología.⁶

SEGUIMIENTO

Se indica examen semestral de mama, en conjunto con ultrasonido mamario y según sea la edad, también mastografía. Otros estudios de imagen como la tomografía o la resonancia magnética se solicitan según sea la evolución clínica de la paciente.¹¹

CONCLUSIÓN

En el tumor *phyllodes* el pronóstico está determinado por la biología del tumor y los márgenes adecuados de resección, este último como factor pronóstico más importante de recurrencia. Las recurrencias locales no parecen afectar la supervivencia; por consiguiente, la resección amplia debe ser el tratamiento primario, asociado a una vigilancia estrecha y permanente.

REFERENCIAS

- Rowell MD, Perry RR, Hsiu JG, Barranco SC. Phyllodes Tumors. *Am J Surgery*. 1993; 165: 376-9.
- Guray M, Sahin A. Benign breast diseases: classification, diagnosis, and management. *The Oncologist*. 2006; 11: 435-49.
- Chen W, Cheng S, Tzen C, Yang T, Jeng K, Liu C et al. Surgical treatment of phyllodes tumors of the breast: retrospective review of 172 cases. *J Surg Oncol*. 2005; 91: 185-94.
- August D, Kearney T. Cystosarcoma phyllodes: mastectomy, lumpectomy, or lumpectomy plus irradiation. *Surgical Oncology*. 2000; 9: 49-52.
- Guerrero M, Ballard B, Grau A. Malignant phyllodes tumor of the breast review of the literature: and case report of stromal overgrowth. *Surgical Oncology*. 2003; 12: 27-37.
- Salvadori B, Cusumano F, Del Bo R, Delledonne V, Grassi M, Rovini D. Surgical treatment of phyllodes tumors of the breast. *Cancer*. 1989; 63: 2532-6.
- Reinfus M, Mitus J, Duda K, Stelmach A, Rys J, Smolak K. The treatment and prognosis of patients with phyllodes tumor of the breast. *Cancer*. 1996; 77: 910-6.
- World Health Organization. *Histologic typing of breast tumors*, vol. 2. 2nd ed. Geneve Switzerland: Healt Organization; 1981: 22.
- Parker S, Harries S. Phyllodes tumours. Review. *Postgrad Med J*. 2001; 77: 428-35.
- Buchanan E. Cystosarcoma phyllodes and its surgical management. *Am Surg*. 1995; 61: 350-5.
- Mangi A, Smith B, Gadd M, Tanabe K, Ott M, Souba W. Surgical management of phyllodes tumors. *Arch Surg*. 1999; 134: 487-93.
- Bernstein L, Deapen D, Ross R. The descriptive epidemiology of malignant cystosarcoma phyllodes tumors of the breast. *Cancer*. 1993; 71: 3020-4.
- Adachi Y, Matsushima T, Kido A. Phyllodes tumor in adolescents. Report of two cases and review of the literatura. *Breast Dis*. 1993; 6: 285-293.
- Vorherr H, Vorherr U, Kutvrit D, Kay C. Cystosarcoma phyllodes. Epidemiology, pathohistology, pathobiology, diagnosis, therapy and survival. *Arch Gynecol*. 1985; 236: 173-81.
- Keelan P, Myers J, Wold L, Katzmann J. Phyllodes tumours: clinicopathologic review of 60 patients and floor citometric analysis in 30 patients. *Hum Pathol*. 1992; 23: 1048-54.
- Rajan P, Cranor M, Rosen P. Cystosarcoma phyllodes in adolescent girls, young women. *Am J Surg Pathol*. 1998; 229: 64-9.
- Pantoja E, Llobert R, Lopez E. Gigant cystosarcoma phyllodes in a man with gynecomastia. *Arch Surg*. 1976; 111: 611-9.
- Lindquist KD, van Heerden JA, Weiland LH, Martin JK. Recurrent and metastatic cystosarcoma phyllodes. *Am J Surg*. 1982; 144: 341-3.
- Kapiris I, Nasiri N, A'Hern R, Healy V. Outcome and predictive factors local recurrence and distant metastases following primary surgical treatment of high-grade malignant phyllodes tumours of the breast. *EJSO*. 2001; 27: 723-30.
- Carter B, Page D. Phyllodes tumor of the breast: local recurrence versus metastatic capacity. *Hum Pathol*. 2004; 35: 1051-2.
- Pandey M, Mathew A, Kattoor J, Abraham E, Mathew B, Rajan B. Malignant Phyllodes Tumor. *Breast J*. 2001; 7: 411-6.
- Kario K, Maeda S, Mizuno Y, Tankawa H, Kitazawa S. Phyllodes tumor of the breast: a clinicopathologic study of 34 cases. *J Surg Oncol*. 1990; 45: 46-51.
- Moffat C, Pinder S, Dixon A, Elston C, Blamey M, Ellis I. Phyllodes tumors of the breast: a clinicopathological review of 32 cases. *Histopathology*. 1995; 27: 205-18.
- Birdsall S, Summershill B, Egan M, Fentiman I, Gusterson B, Shipley J. Additional copies of 1q in sequential samples from a phyllodes tumor of the breast. *Can Gen Cytogen*. 1995; 83: 111-4.
- Atherton A, Monaghan P, Warburton MJ, Robertson D, Kenny AF, Gudterson BA. Dipeptidyl peptidase IV expression identifies functional sub-population of breast fibroblasts. *Int J Cancer*. 1992; 50: 15-9.
- Aranda FI, Laforga JB, Lopez JL. Phyllodes tumor of the breast. An immunohistochemical study of 28 cases with special attention to the role of myofibroblast. *Pathol Res Pract*. 1994; 190: 474-81.
- Satou T, Matsunami N, Fujiki C, Tanaka K, Hayashi, Hashimoto S. Malignant phyllodes tumor with liposarcomatous components: a case report with cytological presentation. *Diagnostic Cytopathology*. 2000; 22: 364-69.
- Chua CL, Thomas A. Cystosarcoma phyllodes: a review of surgical options. *Surgery*. 1989; 105: 141-7.
- Zisis C, Apostólikas N, Konstantinidou A. The extent of surgery and prognosis of patients with phyllodes tumor of the breast. *Breast Cancer Res Treat*. 1998; 48: 205-10.
- Hopkins M, McGowan T, Rawlings G, Liu F, Fyles A, Yeho J et al. Phyllode tumor of the breast: a report of 14 cases. *J Surg Oncol*. 1994; 56: 108-12.
- Modena S, Prati G, Mainente M, Massocco A, Montresor E, Pelosi G et al. Phyllodes tumor of the breast: problems of differential diagnosis and therapeutic approach from an análisis of 17 cases. *EJSO*. 1993; 19: 70-3.
- Page J, Williams J. The radiological features of phyllodes tumour of the breast with clinico-pathological correlation. *Clin Radiol*. 1991; 44: 8-12.
- Buchberger W, Strasser K, Heim K, Muller E, Schrocksnadel H. Phyllodes tumor: findings on mammography, sonography and aspiration cytology in 10 cases. *Am J Roent*. 1991; 157: 715-19.
- Cole-Beuglet C, Soriano R, Kurtz AB. Ultrasound, X-ray mammography and histopathology of cystosarcoma phyllodes. *Radiology*. 1983; 146: 121-4.
- Villafañe N, Villaseñor Y. Imaging evaluation of phyllodes tumor at the National Institute of Cancer logy: 86 patient series. *BMC Cancer*. 2007; 7: A4-A8.
- Bhattarai S, Kapila K, Verma K. Phyllodes tumor of the breast. A cytohistologic study of 80 cases. *Acta Cytologica*. 2000; 44: 790-6.
- Krishnamurthy S, Ashfaq R, Shin H, Sneige N. Distinction of phyllodes tumor from fibroadenoma: a reappraisal of an old problem. *Cancer*. 2000; 90: 342-9.
- Shimizu K, Masawa N, Yamada T, Okamoto K, Kanda K. Cytologic evaluation of phyllodes tumor as compared to fibroadenomas of the breast. *Acta Cytol*. 1994; 38: 891-7.
- Vladescu T, Klijanienko J, Caillaud J, Lagacé R, Vielh P. Fine-needle sampling in malignant phyllodes tumors: clinicopathologic study of 22 cases seen at the Institut Curie. *Diagn Cytopathol*. 2004; 31: 71-6.
- Dillon M, Quinn C, Mc Dermott E, O'Doherty A, O' Higings N, Hill A. Needle core biopsy in the diagnosis of phyllodes neoplasm. *Surgery*. 2006; 5: 779-84.
- Confavreux C, Lurkin A, Mitton N, Blondet R, Saba C, Ranchère D. Sarcomas and malignant phyllodes tumours of the breast. A retrospective study. *EJC*. 2006; 42: 2715-21.

42. Chaney A, Pollack A, McNeese M, Zagars G, Pisters P, Pollock R et al. Primary treatment of cystosarcoma phyllodes of the breast. *Cancer*. 2000; 89: 1502-10.
43. Stockade A, Leader M. Phyllodes tumor of the breast: response to radiotherapy. *Clin Radiol*. 1987; 38: 287.
44. Rao B, Meyer J, Fry C. Most cystosarcoma phyllodes and fibroadenomas have progesterona receptors but lack estrogen receptor: stromal localization of the progesterona receptor. *Cancer*. 1981; 47: 2016-21.
45. Kleer C, Giordano T, Braun, Oberman H. Pathologic, immunohistochemical and molecular features of benign and malignant phyllodes tumors of the breast. *Mod Pathol*. 2001; 14: 185-90.
46. Lester J, Layfield J, Neuwirth H, Bohman R, Trumbull W. Relation between DNA ploidy and the clinical behavior of phyllodes tumors. *Cancer*. 1989; 64: 1486-9.
47. Kuijper A, van der Groep P, van der Wall E, van DiesTP. Expression of hypoxia-inducible factor 1 alpha and its downstream targets in fibroepithelial tumors of the breast. *Breast Cancer Res*. 2005; 7: 808-18.
48. Feakins R, Mulcahy H, Nickols C, Wells C. P53 expression in phyllodes tumours is associated with histological features of malignancy but does not predict outcome. *Histopathology*. 1999; 35: 162-9.
49. Lu Y, Birdsall S, Osin P, Gusterson B, Shipley J. Phyllodes tumours of the breast analyzed by comparative genomic hybridization and association of increased 1q copy number with stromal overgrowth and recurrent. *Genes Chromosomes Cancer*. 1997; 20: 275-81.
50. Ladesich J, Damjanov I, Persons D, Jeweell W, Arthur T, Rogana J. Complex kayotype in a low grade phyllodes tumor of the breast. *Cancer Gent Cytogenet*. 2002; 132: 149-51.
51. Cohn CG, Rutqvist L, Rosendahl I, Silversward C. Prognostic factors in Cystosarcoma Phyllodes. A clinicopathologic Study of 77 Patients. *Cancer*. 1991; 68: 2017-22.
52. Staren E, Lynch G, Boyle C, Witt T, Bines S. Malignant cystosarcoma phyllodes. *Am Surg*. 1994; 60: 583-5.
53. Hopkins M, McGowan T, Rawlings G, Liu F, Fyles A, Yeoh J et al. Phyllodes tumor of the breast: a report of 14 cases. *J Surg Oncol*. 1994; 56: 108-12.
54. de Ross W, Kaye P, Dent D. Factors leading to local recurrente or death alter surgical resection of phyllodes tumours of the breast. *Br J Surg*. 1999; 86: 396-9.
55. Hawkins R, Skokfield J, Wiltskaw E, Fisher C, Mckinna J. Ifosfamide is an active drug for chemotherapy of metastatic cystosarcoma phyllodes. *Cancer*. 1992; 69: 2271-5.

Correspondencia:

Dra. Josefina Jiménez López
Servicio de Oncología
Instituto Nacional de Perinatología
Tel: 5312 7082
E-mail: drajosefina@yahoo.com.mx