

## REVISTA ARGENTINA DE MEDICINA

ISSN 1515-3460

Buenos Aires

Alemán-Frías L, Fleitas-Moreno M, Muñoz-Medina C y col. Tumor filoides de la glándula mamaria. *Rev Arg Med* 2018;6[3]:173-181

Recibido: 3 de febrero de 2018.

Aceptado: 31 de marzo de 2018.

<sup>1</sup> Cirujanos oncológicos. Mastólogos.<sup>2</sup> Cirujana plástica y reconstructiva.<sup>3</sup> Médicos generalistas.<sup>4</sup> Cirujana general. Mastóloga.

Los autores manifiestan no poseer conflictos de intereses.

## AUTOR PARA CORRESPONDENCIA

Luis Daniel Alemán Frías. Estado Bolívar, Venezuela. Teléfono:(+5841) 4745-8415. Correo electrónico: alemanfrias@gmail.com.

## TUMOR FILOIDES DE LA GLÁNDULA MAMARIA

## PHYLLODES TUMOR OF THE MAMMARY GLAND

Luis D. Alemán-Frías,<sup>1</sup> Milvis P. Fleitas-Moreno,<sup>2</sup> Carlos E. Muñoz-Medina,<sup>3</sup> Lizbeth B. Tovar Duque,<sup>1</sup> Juan Francisco Liuzzi,<sup>1</sup> Evis Polanco,<sup>4</sup> Milgaris P. Fleitas-Moreno,<sup>3</sup> Oscar Alex Hurtado-Patiño,<sup>1</sup> Jairo Bascetta<sup>1</sup>

## RESUMEN

El tumor filoides es una neoplasia poco frecuente de la glándula mamaria, representa entre 0,3 y 0,9% de la totalidad de los tumores de la mama y de 1 a 2,5% de los tumores fibroepiteliales. Debido a la baja casuística y la poca experiencia en el diagnóstico y tratamiento de estas lesiones, comienzan a utilizarse numerosas nomenclaturas. Desde el punto de vista histopatológico, el comportamiento biológico del tumor filoides viene definido por el número de mitosis por 10 campos de gran aumento. Tienen un comportamiento biológico impredecible; hay algunas características histológicas que se solapan entre las lesiones fibroepiteliales y una tendencia a la progresión al fenotipo maligno. La mamografía y la ecografía son los pilares diagnósticos de rutina en los tumores de la glándula mamaria; el tumor filoides a menudo imita a un fibroadenoma en la mamografía. Por lo general la tumoración se presenta con bordes bien delimitados y no es dolorosa. El complejo areola pezón puede aplanarse por la presión que ejerce el tumor y es característica la presencia de una red venosa colateral por ectasia de las venas de la piel cercanas al tumor. El tratamiento usual de los tumores filoides es la cirugía con márgenes de 1 cm.

**PALABRAS CLAVE.** Neoplasia, fibroepitelial, inmunohistoquímica, tumor filoides, carcinoma.

## ABSTRACT

*Phyllodes tumor is a rare neoplasm of the mammary gland, representing between 0.3 and 0.9% of all tumors of the breast and 1 to 2.5% of fibroepithelial tumors. Due to the low casuistry and the little experience in the diagnosis and treatment of these injuries, numerous nomenclatures are beginning to be used. From a histopathological perspective, the biological behavior of the phyllodes tumor is defined by the number of mitosis by 10 high-power fields. They have an unpredictable biological behavior; there are some histological characteristics that overlap between these fibroepithelial lesions and a tendency towards a malignant phenotype progression. A mammography and an ultrasound are the routine diagnostic tools in mammary gland tumors; the phyllodes tumor often mimics a fibroadenoma on a mammography. In general, the tumor appears with well-defined edges and it is not painful. The nipple-areola complex can be flattened due to the pressure exerted by the tumor, the presence of a collateral venous network by ectasia of the veins of the skin near the tumor being characteristic. The standard treatment for phyllodes tumors is surgery with margins of 1 cm.*

**KEY WORDS.** Neoplasms, fibroepithelial, immunohistochemistry, phyllodes tumor, carcinoma.

## Introducción

El tumor filoides es una neoplasia poco frecuente de la glándula mamaria; representa entre el 0,3 y el 0,9% de los tumores de la mama y de 1 a 2,5% de los tumores fibroepiteliales. Con mayor frecuencia, se presenta en mujeres con edad superior a los 40 años; asimismo se describe que puede aparecer 10 o 20 años después que los fibroadenomas (1,2).

Se trata de una neoplasia fibroepitelial mamaria con un componente epitelial benigno y un componente mesenquimal que puede ser benigno o maligno (3).

La denominación "tumor filoides" procede del término griego *phyllos* que significa "hoja". Fue descrito por primera vez en 1838 por Johannes Müller, que lo llamó en ese momento "Cistosarcoma filodes", pero lo consideró siempre una lesión de tipo benigna. No fue sino hasta 1943 cuando Cooper y Ackermann comenzaron a informar sobre la presencia de tumores filoides malignos, con capacidad de causar metástasis a distancia (1).

Debido a la baja casuística y la poca experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de esas lesiones, comenzaron a utilizarse numerosas nomenclaturas y, sobre todo, diferentes clasificaciones histológicas. Por ejemplo, Treves y Sunderland estudiaron a un grupo de 77 pacientes y sostuvieron que el mejor criterio de malignidad de esos tumores no consiste en su tamaño macroscópico sino en la presencia de áreas microscópicas de focos de estroma celular subepitelial y anaplasia (3).

La clasificación histológica más aceptada es la propuesta por Norris, Tylor y luego Azzopardi, Petriuska y Barnes, que dividieron los tumores filoides en tres grupos: benignos, limítrofes y malignos, de acuerdo con la atipia estromal, la actividad mitótica, el crecimiento estromal excesivo y los márgenes (3).

El tumor filoides es un tumor bifásico infrecuente, constituido por elementos epiteliales y un estroma fusocelular denso. Representa entre el 0,3% y el 0,9% de las neoplasias en la mama femenina y del 2% al 3% de los tumores fibroepiteliales mamarios (3,4).

Entre el 10% y el 40% de los tumores filoides son malignos y estos últimos tienen una mayor tendencia a la recurrencia local y la diseminación generalizada. Pueden presentarse a cualquier edad; sin embargo, en promedio se registran en mujeres de más de 40 años. Es importante destacar que puede presentarse 10 o 20 años después que los fibroadenomas (3-5).

El comportamiento biológico del tumor filoides viene definido desde la perspectiva histopatológica por el número de mitosis por 10 campos de gran aumento (7).

Son lesiones que no tienen diferenciación de raza. Se presentan con frecuencia en el sexo femenino, y es muy raro observarlos en el hombre por la ausencia del estroma perilobulillar; aunque se ha informado el diagnóstico de tumor filoides asociado a la ginecomastia en el hom-

bre. La bilateralidad es rara tanto en los tumores benignos como en los malignos (5).

## Anatomía patológica

Los tumores filoides de la mama son, en general, neoplasias fibroepiteliales circunscritas que se asemejan en su histología al fibroadenoma intracanalicular y tienen un comportamiento biológico impredecible. Tienen un componente epitelial de doble capa que rodea el componente estromal hiper celular y, combinados, forman estructuras papilares (*phylloides*) similares a hojas. Las estructuras de filoides se proyectan en espacios quísticos de tipo hendidura (1,3).

## Características microscópicas del tumor filoides

El término *tumor phylloides* se utilizó por primera vez en la clasificación histológica de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 1981 con el prefijo benignas, limítrofes y malignas sobre la base de las características del estroma, incluyendo el grado de pleomorfismo, las mitosis, el crecimiento excesivo del estroma y la naturaleza de los márgenes tumorales (7).

La clasificación todavía no es ideal, ya que es difícil distinguir el tumor filoides benigno del fibroadenoma, e incluso la histología benigna puede estar asociada con un comportamiento biológico agresivo. Se describió una categoría indeterminada de "neoplasia fibroepitelial benigna" que, en el plano histológico, no encaja en la categoría de fibroadenoma o tumor filoides benigno: el tumor estromal periductal es otra lesión rara que puede progresar a tumor filoides. Tiene un comportamiento sarcomatoso de bajo grado, y ambos se consideran parte del mismo espectro de la enfermedad, pero tumor estromal periductal no está circunscripto y no muestra procesos similares a las hojas (9).

Hay algunas características histológicas que se solapan entre estas lesiones fibroepiteliales y hay una tendencia hacia la malignidad. Sin embargo, dadas las diferencias significativas en su comportamiento clínico, puede ser necesaria la extirpación completa de estas lesiones fibroepiteliales indeterminadas o sincrónicas en las biopsias con aguja, junto con la correlación clínica adecuada para la clasificación patológica precisa. En la literatura se ha reportado que los tumores filoides benignos así como los malignos pueden albergar carcinoma ductal, lobulillar *in situ* y también invasivos. Los estudios de clonalidad sugirieron que las células del estroma son monoclonales y las células epiteliales, policlonales. Por lo tanto, antes los tumores filoides se consideraban, en su mayoría, neoplasias del estroma, donde el estroma puede progresar a la malignidad; también se consideró posible que el

tumor filoides benigno provenga de los fibroadenomas, hipótesis que ha sido cuestionada (9).

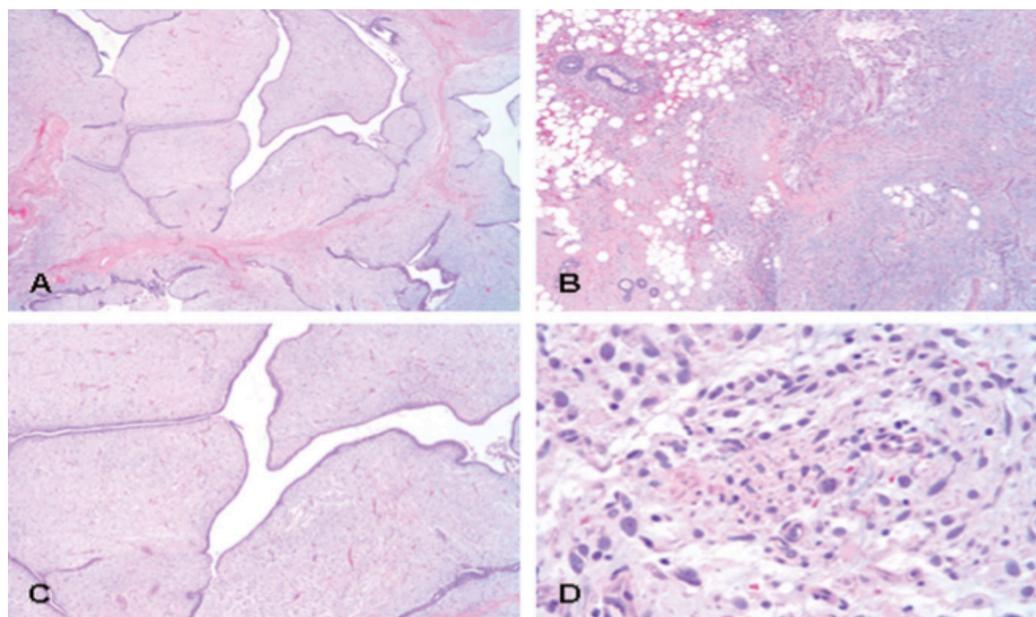
Estudios más recientes demostraron mutaciones oncogénicas tanto en el epitelio como en el estroma, lo cual sugiere que ambos pueden sufrir cambios neoplásicos. También hay interdependencia inicial o cruce entre los dos componentes. Además de la vía de señalización, los factores de crecimiento de la insulina estromal y la vía de la beta-catenina, existe una correlación inversa entre el epitelio y el estroma, como también una expresión excesiva de varios marcadores biológicos como el receptor de estrógeno p53, los c-kit y Ki-67, la endotelina-1, el receptor del factor de crecimiento epidérmico y el sulfato de heparán. Esto sugiere una interdependencia epitelial-estromal inicial en la fase benigna. Tras la progresión maligna, se postula que el estroma asume un crecimiento autónomo que sobrepasa cualquier influencia epitelial (9).

Las alteraciones genéticas frecuentes son ganancias cromosómicas del 1q y pérdidas en el cromosoma 13. La inmunohistoquímica, la citogenética y los estudios moleculares detectaron que la adquisición de mutaciones crea diferentes subclones en el tumor filoides histológicamente benigno, algo que contribuye a su comportamiento clínico impredecible (9).

Varios estudios han descrito la progresión del fibroadenoma a tumor filoides. Kuijper y colaboradores documentaron que el fibroadenoma no sólo progresa en dirección estromal a tumor filoides sino también en una dirección epitelial hacia el carcinoma *in situ*, ya que los tumores filoides benignos pueden coexistir con el fibroadenoma. Asimismo, la neoplasia ductal y lobulillar pueden surgir en el tumor filoides benigno; por lo tanto, se requiere un muestreo macroscópico adecuado del espécimen para detectar estos tumores (12).

Hasta la fecha, los estudios clínico-patológicos y moleculares con p53, Ki-67, c-kit, CD34 y actina no ayudaron mucho en la predicción del resultado clínico. Sin embargo, la resección amplia con margen de 1 cm mejora el pronóstico con independencia de la clasificación histológica; por ello, se la considera el tratamiento de elección (6).

En un estudio publicado por Zhang y Kleer donde se evaluó el valor pronóstico de varias características clínico-patológicas del tumor filoides y la inmunorreactividad, se evidencia que la positividad estromal para c-Kit y la negatividad a la endotelina epitelial 1 se asocian más a menudo con tumores filoides malignos; sin embargo, sólo el margen positivo está asociado de manera significativa con el comportamiento del tumor (7).



**Figura 1.** Características histológicas del tumor filoides límite (PT): (A) tumor bifásico similar al PT benigno; (B) márgenes infiltrativos con islas de células tumorales que invaden el tejido residual circundante del seno; (C) crecimiento excesivo del estroma con estroma celular y (D) pleomorfismo nuclear moderado y mitosis, con un promedio de 6 por 10 campos de alta potencia (HPF) en este caso (hematoxilina-eosina, aumentos originales: 340 [A y B], 3100 [C] y 3400 [D]).

## Hallazgos histológicos en la clasificación del tumor filoides

De acuerdo con los criterios de Norris y Taylor, complementados por Azzopardi, Petriuska y Barnes (1967) (3,8):

TUMOR FILOIDES BENIGNO	TUMOR FILOIDES LIMÍTROFE	TUMOR FILOIDES MALIGNO
<ul style="list-style-type: none"> <li>- 1 a 3 mitosis en 10 HPF.</li> <li>- Celularidad escasa.</li> <li>- Pleomorfismo escaso.</li> <li>- Uniformidad en el estroma.</li> <li>- Márgenes regulares bien circunscriptos.</li> <li>- Índice Ki 67 bajo.</li> <li>- IMP3 negativo.</li> <li>- Recurrencia 8-10%.</li> <li>- Sin mastectomía total (MT).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 4 a 9 mitosis en 10 HPF.</li> <li>- Celularidad moderada.</li> <li>- Pleomorfismo moderado.</li> <li>- Estroma heterogéneo.</li> <li>- Márgenes intermedios/circunscriptos o infiltrativos.</li> <li>- Índice Ki 67 intermedio.</li> <li>- IMP3 negativo.</li> <li>- Recurrencia 15-20%.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Más de 10 mitosis en 10 HPF.</li> <li>- Celularidad marcada.</li> <li>- Marcado pleomorfismo nuclear (atipia células estromales).</li> <li>- Crecimiento estromal excesivo.</li> <li>- Márgenes infiltrantes.</li> <li>- Índice Ki 67 alto.</li> <li>- IMP3 positivo.</li> <li>- Recurrencia 30-50%.</li> <li>- MT.</li> </ul>

Figura 2.

## Presentación clínica

Aunque pueden aparecer a cualquier edad, la mayor parte de los tumores filoides afectan a mujeres de más de 40 años, de diez a veinte años más que la presentación promedio del fibroadenoma. La prevalencia es mayor en poblaciones latinoamericanas blancas y asiáticas. El tumor filoides suele caracterizarse por ser una lesión de crecimiento acelerado, se ha descrito un período de crecimiento de semanas o meses. Suelen ser lesiones unilaterales, firmes, móviles, que no se fijan a estructuras profundas, de consistencia dura que alterna con áreas renitentes, sin compromiso de la piel ni tampoco del complejo aréola-pezones. Con frecuencia, cuando se presenta la lesión tumoral de un tamaño considerable, la piel suprayacente puede adelgazarse y llegar a ulcerarse, pero nunca por infiltración tumoral (3,6).

Por lo general, la tumoración se presenta con bordes bien delimitados y no es dolorosa; el complejo aréola-pezones puede aplanarse por la presión que ejerce el tumor y es característica la presencia de una red venosa colateral por ectasia de las venas de la piel cercanas al tumor. En la zona axilar pueden palparse ganglios con características de tipo inflamatorio y, si se trata de un tumor filoides maligno, en menos del 1% existirá afectación metastásica de los ganglios axilares ipsilaterales (3,4).



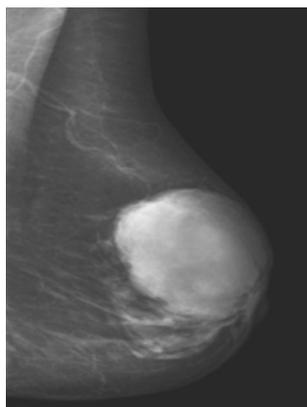
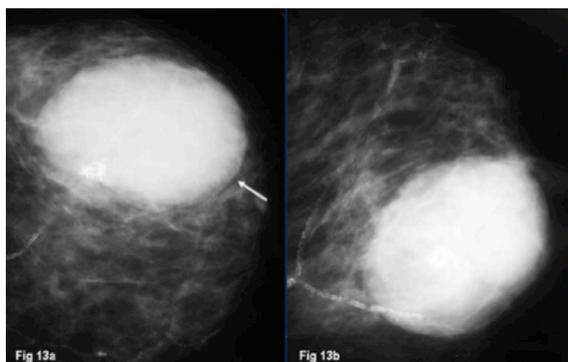
Figura 3. Presentación clínica de un tumor filoides donde se observan las características típicas.

## Diagnóstico

La introducción de la triple evaluación tipificó la manera de diagnosticar la patología de la mama, ya que permite combinar los resultados del examen clínico, las imágenes radiológicas y la citología por aspiración con aguja fina (FNAC) o la biopsia con aguja gruesa (BAG) (o ambas), para alcanzar así los niveles más altos de precisión diagnóstica en la enfermedad de la mama. Sin embargo, la eficacia de los componentes de ese proceso, tanto individual como en combinación, sigue siendo baja para diagnosticar el tumor filoides porque sus características se superponen con la enfermedad benigna en las tres categorías (12).

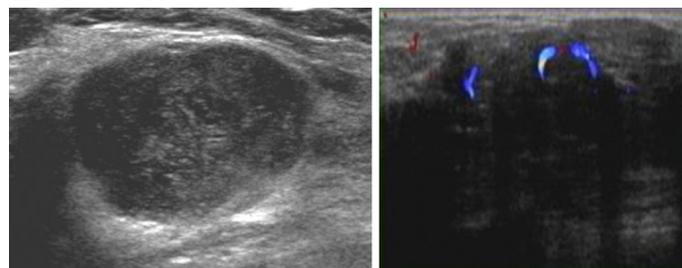
## Imágenes

La mamografía y la ecografía son los pilares del diagnóstico de rutina en los tumores de la glándula mamaria. El tumor filoides a menudo imita al fibroadenoma en la mamografía, ya que en general aparece como una lesión grande, bien circunscrita, ovalada o lobulada con bordes redondeados y puede mostrar un halo o microcalcificaciones gruesas (3,12).



**Figura 4.** Estudio mamográfico de un tumor filoides en mama derecha.

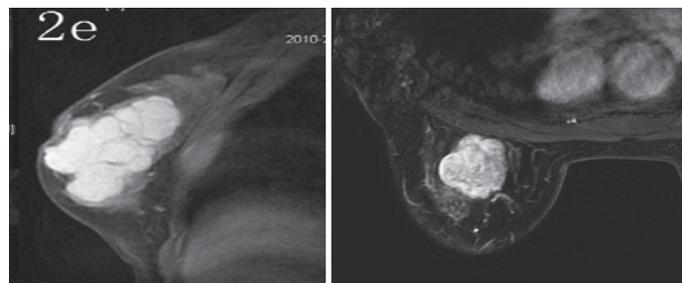
La ecografía suele mostrar una imagen hipoecoica, de forma ovalada bien delimitada, con bordes lisos o algo lobulados y límites nítidos. La identificación mediante el ultrasonido de un quiste dentro de una lesión sólida es muy sugestiva del tumor filoides. En el efecto *doppler* del ultrasonido se aprecia una vascularización dentro del tumor y se observan vasos de un calibre importante (3,12).



**Figura 5.** Nódulo sólido bien definido y vascularizado, característico del tumor filoides.

Aún no se ha determinado si la resonancia magnética es útil; sin embargo cuando se practica es para evaluar la extensión real de la cirugía y si existe compromiso de la pared torácica. En un estudio de 30 pacientes con diagnóstico de tumor filoides, Yabuuchi y colaboradores concluyen que en el futuro algunos hallazgos visibles por resonancia magnética podrían ayudar a determinar el grado histológico del tumor, algo que permitiría seleccionar de mejor manera el lugar de toma de la biopsia percutánea antes de cualquier intervención quirúrgica (3,12).

Asimismo, ciertas características como lesiones con márgenes bien definidos, con alta intensidad o isointensidad de la señal en el tiempo de relajación *spin-spin* (T2) y realce rápido en secuencias dinámicas con contraste, podrían sugerir tumor filoides benigno; mientras que una señal de tejido tumoral de mayor intensidad y cambios quísticos con paredes irregulares marcarían alta sospecha de filoides maligno. Sin embargo, en la actualidad muchos tumores filoides no pueden distinguirse de los fibroadenomas en terrenos radiológicos, ni tampoco las variantes benignas y malignas pueden diferenciarse de manera fiable, aunque un estudio reportó que los tumores de más de 3 cm de diámetro tienen mayor probabilidad de ser malignos (13).



**Figura 6.** Resonancia magnética de mama en donde se evidencia un tumor filoides.

<p><b>MAMOGRAFÍA:</b>          Similar apariencia al fibroadenoma.          Bien definido.          Redondeado u ovalado.          Frecuentemente gran tamaño.</p>
<p><b>ECOGRAFÍA:</b>          Apariencia similar al fibroadenoma.          Hipoeoico. Redondeado u ovalado. Bien definido.          Frecuentemente tiene focos quísticos y la transmisión del sonido es variable.</p>
<p><b>RM:</b>          Apariencia similar al fibroadenoma.          Márgenes bien definidos de morfología redondeada u ovalada.          Septos o señal interna heterogénea (quistes y hemorragia) causada por cambios regresivos durante el crecimiento del tumor.          Realce inicial rápido con posterior fase de lavado en más del 30% de los casos.</p>

Figura 7.

## Citología por punción-aspiración con aguja fina (PAAF)

Los fibroadenomas y los filoides comparten un patrón dismórfico con componentes epiteliales y estromales. Las principales características de diagnóstico se relacionan con el estroma, como la presencia de fragmentos estromales hiper celulares bien delimitados, atipia, células aisladas con núcleos desnudos y vasos sanguíneos que cruzan los fragmentos estromales. Sin embargo, el valor de PAAF en el diagnóstico del tumor filoides sigue despertando polémica, con una precisión diagnóstica del 63%. La sensibilidad-especificidad no son fácilmente aplicables en este contexto por dos cuestiones: se desconoce si las poblaciones seleccionadas de casos conocidos tuvieron controles de fibroadenoma (es difícil implementar un diseño prospectivo aleatorizado por la rareza del tumor) y cuando se presentó un desglose, en todos los casos hubo un grupo indeterminado (12).

La precisión de la PAAF depende de una muestra adecuada y representativa; los problemas de muestreo pueden surgir por el carácter heterogéneo de esos tumores y porque pueden faltar los fragmentos hiper celulares característicos, sobre todo si el muestreo del estroma es relativamente hipocelular, mixoide o hialinizado (12).

## Biopsia con aguja gruesa (BAG)

La introducción de la biopsia con aguja gruesa automatizada y el refinamiento de las técnicas guiadas por imágenes para el muestreo de lesiones no palpables en la mama lograron una rápida aceptación. Es el método de elección, ya

que se observó que con la PAAF en menos del 9% de los casos se obtiene un diagnóstico aproximado, comparado con la BAG, que se aproxima al 44%, con poder predictivo negativo del 93% y positivo del 83% (12).

El diagnóstico preoperatorio continúa desafiando al patólogo y al cirujano por igual. En la revisión de la literatura existente, se concluye que la BAG puede ser el método de biopsia más útil para el diagnóstico preoperatorio por ser rentable y mínimamente invasiva, en comparación con la biopsia por escisión. Los datos existentes justifican su uso cuando se plantea la sospecha clínica, aunque los problemas de muestreo siguen siendo una preocupación. Se propone el puntaje de sospecha clínico-patológica de Paddington (10,12).

## El puntaje de sospecha clínico-patológica de Paddington

**TABLA 1. LA BIOPSIA CON AGUJA GRUESA ES OBLIGATORIA ANTE DOS DE LAS CARACTERÍSTICAS MENCIONADAS**

<b>Hallazgos clínicos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aumento repentino del tamaño de una lesión en mama de larga duración.</li> <li>- Fibroadenoma aparente &gt;3 cm de diámetro en una paciente &gt;35 años.</li> </ul>
<b>Hallazgos imagenológicos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bordes redondeados/aspecto lobulado en la mamografía.</li> <li>- Atenuación o áreas quísticas dentro de una masa sólida en ultrasonografía.</li> </ul>
<b>Hallazgos del FNAC</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Presencia de fragmentos estromales hiper celulares.</li> <li>- Características indeterminadas.</li> </ul>

Ese puntaje esboza los criterios para ayudar en la selección de los pacientes para la biopsia BAG. Es obligatorio realizar la biopsia preoperatoria BAG ante la presencia de, al menos, dos de las características de la Tabla 1. El objetivo de desarrollar la puntuación es cristalizar los rasgos que el clínico ya valora intuitivamente, con el objetivo de mejorar las tasas de diagnóstico preoperatorio (12).

Aunque los resultados de la PAAF se incluyen en la monografía, no necesariamente forman parte del procedimiento de diagnóstico. Cuando las características clínico-radiológicas del tumor filoides están presentes, se prefiere la BAG debido a las altas tasas de falsos resultados negativos e indeterminados en la PAAF. El uso de pruebas inmunohistoquímicas u otras pruebas adyuvantes debe decidirse caso por caso. Esperamos la validación de métodos inmunológicos y otras técnicas para reducir la incertidumbre diagnóstica en casos difíciles y la comprensión más profunda de la histogénesis de este tumor poco común que surgirá como un resultado (12).

Existen marcadores inmunohistoquímicos relacionados con el pronóstico, dentro de los cuales se destacan el p53, el

Ki67, el CD117, el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), el inhibidor 2A de quinasa dependiente de ciclina (p16), la proteína del retinoblastoma (pRb), el HOXB13 y los marcadores de densidad microvascular; sin embargo, ninguno probó su utilidad clínica aún (7,12).

## Tratamiento

La cirugía es la base del tratamiento y es necesario intentar conocer la histopatología del tumor para establecerla. Asimismo debe valorarse bien la relación mama/tumor a fin de decidir la intervención quirúrgica que debe realizarse. Haagensen fue el primero en proponer que no obstante la histología del tumor, y más si se trata de lesiones benignas, su resección con tejido sano a su alrededor que sea mayor a 1cm es un tratamiento quirúrgico adecuado. En aquellos casos donde la relación mama/tumor no lo permite por márgenes inadecuados y por estética, se practicará una mastectomía simple que debe ir acompañada de algún procedimiento reconstructivo de la glándula mamaria (6,11).

## Tumor filoides benigno

El principal objetivo del tratamiento quirúrgico es aumentar el control local de la enfermedad; la supervivencia sin recaídas, sin la enfermedad y la supervivencia global. El pilar del tratamiento de la histología benigna es la cirugía conservadora, con una media de tasa de recurrencia local a 5 años del 4,5%. El Instituto Oncológico de Milán (6) llevó a cabo una revisión retrospectiva de 83 artículos que incluyó 5.530 pacientes y donde al 95% se les realizó una cirugía conservadora con garantía de márgenes quirúrgicos negativos. En la revisión se informa una tasa de recaída local a 5 años del 8%, menor que el 21% reportado para escisiones locales marginales. Sin embargo, en el análisis multivariado no se encontró que el margen quirúrgico fuese predictor de recurrencia (6).

La tasa de recurrencia a distancia en esta revisión fue menor al 0,5%, porcentaje que discrepa con los resultados de series pequeñas (algunas de 1 a 2 casos, sin criterios claros de benignidad y malignidad), donde se reportan porcentajes de recurrencia desde un 8% hasta un 33%, y de grandes series como la de Zurrída, cuyos reportes no alcanzan valores del 4% al 7,9%. El tratamiento ideal para el tumor filoides benigno podría ser una resección local amplia, que deje un margen de tejido mamario normal alrededor de la lesión de 1 ó 2 cm. Las lesiones recurrentes podrían controlarse mediante una nueva escisión local o una mastectomía. La mastectomía también podría considerarse como tratamiento inicial adecuado para aquellas pacientes con tumores grandes (3,4,6).

## Tumor filoides limítrofe

En este tipo de tumor, el tratamiento es quirúrgico. Hubo controversias sobre el tipo de procedimiento ideal, algunos autores planteaban procedimientos radicales como las mastectomías totales. Barth concluyó que los procedimientos conservadores (escisiones locales amplias) en tumores con histología limítrofe y maligna confiere un riesgo de recurrencia local tres veces mayor que realizar una mastectomía; sin embargo, no informa que el tipo de procedimiento quirúrgico impacte significativamente en la supervivencia global (6). El concepto conservador evolucionó: Asoglu (6) informó que el tipo de cirugía no es un marcador pronóstico para la recurrencia local, a distancia ni para la supervivencia global (con una  $p = 0,599$ ) en su seguimiento a 91 meses de un grupo de tumores de histología limítrofe.

Asimismo, el Mayo Clinic informó sobre una serie de casos de 67 pacientes sometidos a un tratamiento quirúrgico (15 de histología limítrofe y 52 de histología maligna). A 27 se les realizó escisión local amplia con margen  $>1$  cm, a cinco, un procedimiento similar con márgenes  $<1$  cm y a los restantes, una mastectomía (11% con histología limítrofe) (6). La tasa de recurrencia local a 5 años fue del 25% para la escisión local amplia y 23% para la mastectomía ( $p = 0,84$ ). La tasa de recurrencia local en la escisión local amplia con margen  $>1$  cm fue 22% contra 40% con margen  $<1$  cm ( $p = 0,41$ ). La supervivencia sin enfermedad a 5 años no mostró diferencia significativa entre la escisión local amplia vs. la mastectomía. La supervivencia específica por cáncer es significativamente peor en pacientes con mastectomía que en cirugía conservadora (HR = 3,86), debido a las características de un mal pronóstico de los tumores llevados a mastectomía (6).

## Tumor filoides maligno

El tratamiento convencional de los tumores con histología maligna es la cirugía. Antes el manejo consistía en cirugías radicales como la mastectomía simple o radical modificada, que lograba tasas sin enfermedad a 5 años de hasta 95,5% y períodos sin recurrencia local del 96,3%. Sin embargo, con el paso del tiempo se contemplaron los tratamientos conservadores, con resultados equivalentes a los de la cirugía radical (6).

El tratamiento óptimo para las formas limítrofes y malignas en el pasado era la mastectomía simple o radical pero muchos cirujanos están a favor de una amplia escisión local en lugar de la mastectomía. Los tumores filoides tienen una tendencia a presentar recurrencia local pero ésta no parece afectar al pronóstico. El riesgo de recurrencia local es bajo en las formas benignas (6% a 10%) y es mayor en las formas limítrofes y en las malignas (30% a 40%) (1,2,7). Las metástasis a distancia que pueden presentarse con mayor frecuencia se dan en el pulmón (60% a 70%) y en el sistema

esquelético (25% a 30%). La afectación de los ganglios linfáticos no es común (4).

## Radioterapia

El uso y el beneficio de la radioterapia dentro del manejo convencional del tumor filoides es incierto debido a las pequeñas cohortes utilizadas para los estudios. Existen informes de casos que muestran el uso de la radioterapia en recurrencias locales, en la pared torácica, las metástasis sintomáticas y en la adyuvancia del tumor filoides maligno pero con resultados heterogéneos, con periodos sin enfermedad que oscilan entre 5 y 84 meses. Su uso se basa en los resultados obtenidos en pacientes con sarcomas de tejidos blandos. Chaney y colaboradores informan el uso de radioterapia adyuvante (dosis de 50 a 60 Gray) en tumores malignos con márgenes negativos <0,5 cm, en tumores >10 cm y posterior a resecciones de recaídas locales. Barth reporta tasas de recurrencia del 0% en tumores limítrofes y malignos que recibieron radioterapia adyuvante. Chaney y colaboradores reportan tasas de recurrencia locales del 9 al 13%, que es mayor en márgenes positivos o desconocidos (6).

## Quimioterapia

Su uso y beneficio se basa en los resultados de la quimioterapia para el manejo de sarcomas. Se describen diferentes esquemas como: ifosfamida monoagente o con doxorubicina, cisplatino con doxorubicina y etopósido. Su mayor utilidad se describe para el tumor filoides maligno, en algunas series con resultados poco alentadores respecto de la mortalidad y progresión de la enfermedad, que contrasta con otras cohortes en que su uso logró prevenir el desarrollo de metástasis a distancia con respuesta completa del primario a los 20 a 61 meses, pero en tumores filoides malignos de tamaño pequeño. El estudio más significativo no mostró impacto en la tasa de supervivencia sin la enfermedad a 5 años para la quimioterapia adyuvante con doxorubicina y dacarbazina, con respecto a quienes no la recibieron. Su limitado uso se describe en el escenario de enfermedad metastásica pulmonar, abdominal y en recurrencia local. Hasta la fecha sigue sin poder dilucidarse cuál es el beneficio real de esta terapia sistémica (3,6).

## Hormonoterapia

De un 20 a un 84% de los tumores filoides (TF) sobreexpresan receptores de estrógenos positivos y casi un 100% expresan receptores de progesterona positivos. Un estudio multicéntrico (6) de 143 pacientes mostró que la frecuencia de expresión de los receptores hormonales es diferente en los tres tipos histológicos: benigno (60,8%), limítrofe (25,9%) y

maligno (13,3%) y la relación entre la expresión de los receptores hormonales y el grado histológico es inversamente proporcional. La expresión de los receptores hormonales en el 95% de los casos es por el componente epitelial; sin embargo, en un 2,4% esa expresión se da en el plano del componente estromal. No es claro cuál es el papel de las terapias antihormonales en estos tumores, ya que su comportamiento está dado por el componente mesenquimal más que el epitelial (3,6).

## Recurrencia. Enfermedad a distancia y supervivencia global

El tumor filoides benigno es el tipo histológico con comportamiento más favorable; la tasa sin enfermedad a 5 años posterior al tratamiento primario es hasta del 95%, la tasa de recurrencia local a 5 años es hasta de un 4,3% y de enfermedad a distancia, hasta de un 1,2%. El tratamiento quirúrgico inicialmente planeado debe ser conservador, con intención curativa; la tasa de recurrencia local posterior a realizar una escisión local marginal es del 14 al 21%, para una escisión local amplia, de un 0 a 6% y para una mastectomía, de un 0% (3,6).

La tasa de recurrencia local a 5 años para el tumor filoides limítrofe posterior al tratamiento quirúrgico en general está entre el 14 y el 17%, según el tipo de cirugía; para las escisiones marginales es de hasta un 50%, para las escisiones locales amplias es de 14 a 36,6% y para la mastectomía, de 8,3%. La tasa de metástasis a distancia es de 11,1%, donde en el 50% de los casos es precedida de una recurrencia local (3,6).

El tumor filoides maligno muestra tasas de recurrencia local cercanas al 21% (rango de 12% a 65%) y de metástasis de un 25%. En una serie de casos realizada en el Royal Marsden, se les practicó una cirugía a 322 mujeres con tumor filoides maligno. Se analizaron los factores predictivos de recurrencia local y sistémica a 9 años y se halló que los márgenes quirúrgicos positivos y el tamaño de la lesión son fuertes predictores de recurrencia. Además, la probabilidad de recurrir en tumores >10 cm (HR = 11,1;  $p = 0,006$ ) es siete veces mayor y cuatro veces mayor cuando no se garantiza márgenes negativos de enfermedad (HR = 4,9;  $p = 0,008$ ). Otros factores como celularidad, número de mitosis, crecimiento estromal y tipo de cirugía realizada no fueron estadísticamente significativos para predecir el riesgo de recurrencia local (6). [RAM](#)

## Referencias bibliográficas

1. Rosen PP. *Patología mamaria de Rosen*. 2a ed. Tomo II. New York: Amolca, Lippincot Williams & Wilkins; 2005. Cap. 38
2. Hernández Muñoz GA, Bernadello E, Pinotti JA. *Cáncer de mama*. 2a ed. McGraw-Hill; 2007. Cap. 9,4
3. Hernández Muñoz GA, Gómez A, Paredes R. *Lesiones benignas de la mama*. 1a ed. Editorial Panamericana; 2012. Cap. 27
4. Gómez A, Velásquez Y, Nasser S y col. Tumor Phyllodes maligno. *Rev Venez Oncol* 2008;20(3):161-4
5. Galvis LR, Bolívar E, Ruiz A y col. Factores clínico histológicos y pronóstico del tumor Phyllodes de mama análisis de datos de nuestra institución. *Rev Venez Oncol* 2014;26(1):9-15
6. Corso D, Contreras D, Javier A y col. Tumor Filodes. Estado del arte. *Revista Colombiana de Cancerología* 2016;20(2):79-86
7. Esposito NN, Mohan D, Brufsky A, et al. Tumor Phyllodes. A Clinicopathologic and Immunohistochemical Study of 30 Cases. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130
8. Zhang Y, Kleer CG. Phyllodes Tumor of the Breast: Histopathologic Features, Differential Diagnosis, and Molecular/Genetic Updates. *Arch Pathol Lab Med* 2016;140
9. Panda KM, Naik R. A Clinicopathological Study of Benign Phyllodes Tumour of Breast with Emphasis on Unusual Features. *J Clin Diagn Res* 2016;10(7):EC14-C17
10. Yang X, Kandil D, Cosar EF, et al. Fibroepithelial Tumors of the Breast. Pathologic and Immunohistochemical Features and Molecular Mechanisms. *Arch Pathol Lab Med* 2014;138
11. Huang CC, Liu TP, Cheng SP, et al (Taipei Medical University). Surgical Treatment of Phyllodes Tumor of the Breast with the Trend. 2014. Taiwan: Elsevier LLC.: 2014. 5 p. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1878331714001107>
12. Jacklin RK, Ridgway PF, Ziprin P, et al. Optimising preoperative diagnosis in phyllodes tumour of the breast. *J Clin Pathol* 2006;59:454-9
13. Santos S JA, García A J, Bonal G E y col. Tumor filodes de la mama: características clínicas, en imagen y anatomopatológicas a propósito de 18 casos. *Rev Chi Radiol* 2007;13(2):90-7