

Tumor Phyllodes de la mama

Gabriela Calderón V.^{1, 2, 3, 6}

Alberto Pajuelo M.^{1, 2, 6}

Henry Guerra M.⁴

Miguel de la Cruz S.^{1, 2, 6}

Rowena Hammond C.^{5, 6}

RESUMEN

Introducción: El tumor phyllodes (TP) es un tumor raro de la mama, representa menos del 1% de todas las neoplasias de la mama (1) y el 2 a 3 % de los tumores fibroepiteliales (7). Esta neoplasia se clasifica en: TP Benigno, TP Borderline y TP Maligno (Norris y Taylor-OMS) (9).

Objetivo: Realizar una revisión acerca del diagnóstico y tratamiento del tumor phyllodes.

Desarrollo: Los TP son neoplasias fibroepiteliales que de acuerdo a la celularidad estromal, atipia nuclear, tasa mitótica, elementos heterólogos son clasificados como: benignos, borderline y malignos (1). La máxima incidencia se da entre los 35-55 años. El diagnóstico por imágenes se basa en el uso de mamografía, ecografía, resonancia magnética y biopsia core radioguiada. El óptimo manejo quirúrgico constituye la herramienta fundamental en TP. Existe controversia acerca del uso de tratamiento adyuvante con radioterapia y quimioterapia.

Conclusiones: TP es una neoplasia benigna de la mama, la cirugía es el tratamiento de elección. El borde libre mayor de 1 cm recomendado por la NCCN es predictivo para un menor porcentaje de recurrencia local. Los tratamientos complementarios con radioterapia y quimioterapia son controversiales.

Abstract

Introduction Phyllodes tumor (PT) is a rare tumor of the breast, representing less than 1% of all breast neoplasms (1) and 2 to 3% of fibroepithelial tumors (7). This neoplasm is classified as: Benign PT, Borderline PT and Malignant PT (Norris and Taylor-WHO) (9).

Objective To carry out a review about the diagnosis and treatment of phyllodes tumor.

Development PTs are fibroepithelial neoplasms that according to stromal cellularity, nuclear atypia, mitotic rate, heterologous elements are classified as: benign, borderline and malignant (1). The maximum incidence occurs between 35-55 years. Imaging diagnosis is based on the use of mammography, ultrasound, magnetic resonance imaging and radioguided core biopsy. Optimal surgical management is the fundamental tool in PT. There is controversy about the use of adjuvant treatment with radiotherapy and chemotherapy.

Conclusions: PT is a benign neoplasm of the breast, surgery is the treatment of choice.

The free edge greater than 1 cm recommended by the NCCN is predictive of a lower percentage of local recurrence. Complementary treatments with radiotherapy and chemotherapy are controversial.

Palabras clave: Tumor phyllodes, cuadrantectomía, mitosis

Key words: phyllodes tumor, quadrantectomy, mitotic rate

1. Cirugía Oncológica de Mamas, Departamento de Oncología, Clínica Internacional, Lima, Perú
2. Departamento de Cirugía Oncológica de Mamas y Tejidos Blandos, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Lima, Perú
3. Unidad de Postgrado, Facultad de Medicina Humana, Universidad de Ciencias Aplicadas, Lima, Perú
4. Departamento de Patología, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Lima, Perú
5. Unidad de Diagnóstico de Imágenes Mamarías (UDIM) Clínica Internacional
6. Unidad de Mama, Clínica Internacional

Cómo citar el artículo: Calderón G, Pajuelo A, Guerra H, De la Cruz M, Hammond R. Tumor Phyllodes de la Mama. Interciencia méd. 2022; 12(2):18-25. DOI: <https://doi.org/10.56838/icmed.v12i2.91>

Introducción

El TP de la mama es una neoplasia de naturaleza fibroepitelioide, poco frecuente (2,5%)⁽⁶⁾. Fue descrito por primera vez por Johannes Müller en 1938 con el nombre de “Cystosarcoma phyllodes de la mama”, Cisto: debido a las cavidades quísticas ocasionadas por la necrosis generada por su rápido crecimiento; Sarcoma: por su color grisáceo, de aspecto brillante tipo carne de pescado; Phyllodes: por el aspecto foliáceo generado por el crecimiento del estroma⁽¹⁴⁾. En 1982 la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁽⁸⁾ propone la clasificación de Norris y Taylor modificada por Azopardi basada en el sobrecrecimiento estromal, el pleomorfismo nuclear, el índice mitótico, la celularidad y los márgenes del tumor estableciendo tres tipos de TP: benigno, borderline y maligno.

Clínicamente se diferencia del fibroadenoma por su rápido crecimiento, su tendencia a la recidiva y la eventual transformación maligna, con capacidad de producir metástasis a distancia, un importante componente estromal y posibilidad de transformación sarcomatosa. Si bien la localización más frecuente del tumor phyllodes es la glándula mamaria, también se han descrito raros casos en el varón, en la próstata y en las vesículas seminales. Se han descrito casos en mujeres en las glándulas mamarias supernumerarias en axila y vulva. La edad promedio de presentación es entre los 35 a 55 años, más raramente es diagnosticado en adolescentes y mujeres ancianas.

Generalmente se presenta como una masa unilateral y única, de aparición brusca y rápido crecimiento. El tamaño promedio al momento del diagnóstico es de 4 a 5 cm. A la palpación se presenta como un tumor de consistencia firme, bordes lisos, superficie regular, móvil dentro de la glándula, sin infiltrar la piel, aunque ésta a veces puede presentar compromiso (edema, eritema, úlceras) por la compresión que la masa ocasiona a sus estructuras vasculares, sin que esto último implique un comportamiento infiltrativo. Pese a que el TP tiene aspectos clínicos e imagenológicos que le son distintivos, el diagnóstico diferencial con el fibroadenoma solo se puede determinar mediante el

estudio anatomopatológico. Sólo en un 20% de las veces está descrito su modo de presentación como masa no palpable⁽¹³⁾.

Morante et. al. realizaron una revisión retrospectiva de 157 casos diagnosticados entre los años 2005-2010 en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) la cual reportó una mediana de presentación de 42 años, el diagnóstico fue realizado por biopsia trucut preoperatoria, 100 casos (63,7%) fueron benignos, 35 casos (22,3%) fueron borderline y 22 casos (14%) malignos⁽⁶⁾. 112 pacientes (71,3%) fueron sometidas a cirugía de conservación y 45 pacientes (28,7%) a mastectomía. Se describieron bordes libres (mayores de 1 cm) en 63 pacientes (54,8%) y bordes comprometidos en 52 pacientes (45,2%), en 42 casos no se reportó el estado de los márgenes. Luego de la cirugía ningún paciente recibió tratamiento con radioterapia y 4 pacientes (2,5%) recibieron tratamiento con quimioterapia con el esquema ifosfamida-adriamicina por 6 cursos. Con una mediana de seguimiento de 6.9 años, 10 pacientes presentaron recurrencia local, 2 pacientes recurrencia a distancia (pulmón, cerebro) y 1 paciente recurrencia sincrónica. La histología, el grado de pleomorfismo y necrosis tumoral fueron factores pronósticos para la sobrevida global⁽⁶⁾.

Diagnóstico radiológico

Los TP tienen características de imagen similares a las de los fibroadenomas, suelen presentarse como una masa circunscrita ovalada, redonda o lobulada, de rápido crecimiento y de grandes dimensiones en mamografía, ecografía y resonancia magnética (RM). La ecografía puede mostrar patrones de eco quísticos y sólidos hipoecoicos, heterogéneos o complejos. La RM suele mostrar un realce interno heterogéneo debido a la presencia de quistes, necrosis o tabiques, que pueden estar relacionados con el rápido crecimiento del tumor. Las imágenes se pueden utilizar para el diagnóstico diferencial con otras masas mamarias, para la estadificación locorregional y para guiar las biopsias percutáneas. Los TP benignos, borderline y malignos tienen características de imagen similares; sin embargo, algunos hallazgos de la resonancia magnética pueden ayudar a determinar el riesgo de malignidad. Los márgenes no delimitados, los componentes quísticos,

las paredes irregulares del quiste, el edema peritumoral, la baja intensidad de señal en las imágenes potenciadas en T2 y el coeficiente de difusión aparente (ADC) bajo se correlaciona con un mayor grado histológico, presencia de hiper celularidad estromal, infarto hemorrágico y necrosis en histopatología ⁽¹⁵⁾

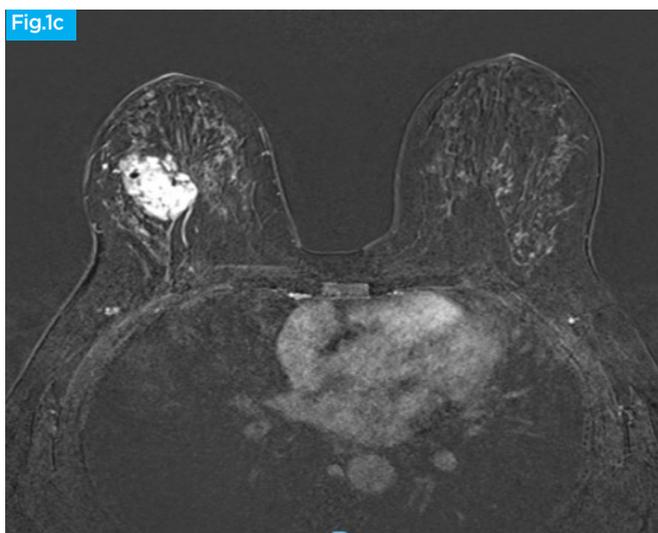
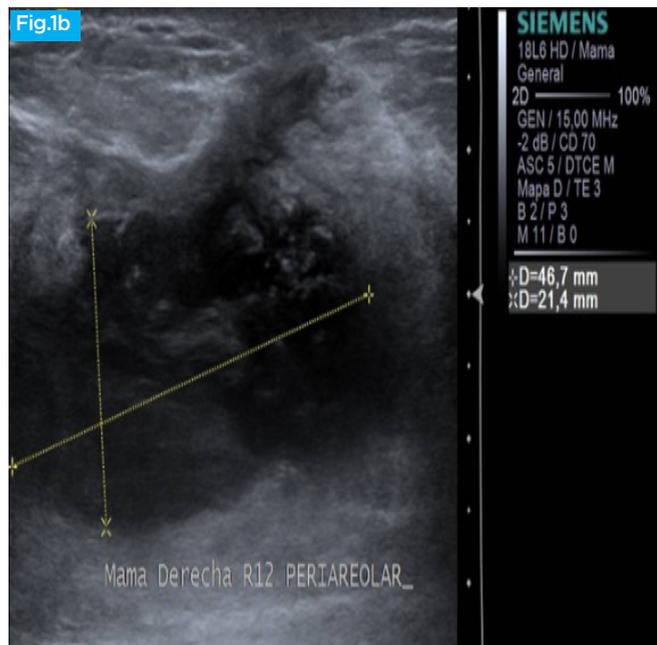


Figura 1a, 1b, 1c: Son las imágenes de mamografía, ecografía y resonancia magnética de una mujer de 48 años quien presenta una segunda recurrencia por TP benigno luego de ser tratada con cirugía de conservación. En la mamografía se describe la presencia de un nódulo en el tercio medio de la región retroareolar y hacia intercuadrantes superiores, de márgenes irregulares de 3,8 cm asociado a retracción del complejo areola pezón, ecográficamente la lesión es hipoecogénica, de bordes no circunscritos, no vascularizada. La RMN con contraste muestra la presencia de una masa hiperintensa de 4,5 cm entre los intercuadrantes superiores de la mama derecha.

Características patológicas

El TP es una neoplasia del estroma de la glándula mamaria donde el componente epitelial es un acompañante intrínseco benigno y secundario. Las células en huso malignas sólo se observan en los TP malignos. El estroma del TP generalmente tiene un aspecto fibroso o mixoide y las células tienen aspectos de fibroblastos o miofibroblastos. La diferenciación lipomatosa, condroide u ósea se ha informado de manera ocasional. El componente ductal puede sufrir procesos hiperplásicos. El carcinoma in situ puede coincidir dentro de un tumor phyllodes como un hallazgo ^(2,13).

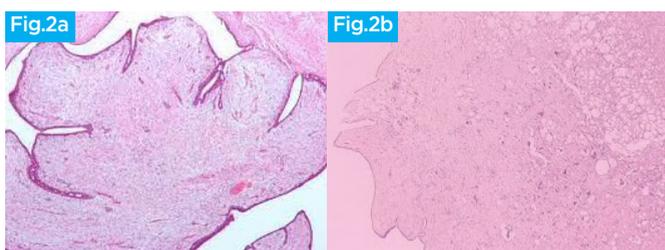


Figura 2a y 2b: Son microfotografías de biopsia core, con coloración de hematoxilina-eosina. La figura 2a muestra un TP benigno, véase la celularidad estromal moderada, sin atipia, con arquitectura foliácea y la figura 2b un TP maligno, véase mayor celularidad con atipia y pleomorfismo nuclear, incluso diferenciación heteróloga adiposa.

Los TP se clasifican como benignos, borderline o malignos según las características histológicas. De acuerdo con la última edición de la Clasificación de tumores de mama de la Organización Mundial de la Salud (OMS-2019) ⁽⁸⁾, los criterios morfológicos para clasificar estas lesiones incluyen el borde tumoral, la celularidad del estroma, la atipia de las células del estroma, la actividad mitótica de las células del estroma, la presencia de sobrecrecimiento del estroma y la presencia de elementos heterólogos malignos. La evaluación de algunas de estas características puede ser algo subjetiva, aunque la distinción entre TP benigno y maligno suele ser sencilla, sin embargo, para los TP borderline los criterios de diagnóstico no son tan claros. Cabe señalar que la identificación de elementos heterólogos malignos es suficiente para el diagnóstico de TP maligno, incluso si no se observan otros parámetros de malignidad, con la excepción del liposarcoma bien diferenciado. Los TP pueden mostrar áreas con características benignas, borderline y malignas entremezcladas dentro de la misma neoplasia, lo que hace que el examen microscópico y el muestreo histológico sean más relevantes ⁽¹⁵⁾.

Tabla 1
Características patológicas de los TP (Norris y Taylor-OMS)
modificada por Azopardi

| | Benigno | Borderline | Maligno |
|---------------------------------------|-----------------------------------|--|--------------------------------|
| Bordes Tumorales | Bien definidos | Bien definidos, pueden ser focalmente infiltrantes | Infiltrantes |
| Celularidad Estromal | Usualmente leve, puede ser difusa | Usualmente moderada, puede ser difusa | Marcada y difusa |
| Actividad Mitótica | Usualmente escasa (<5 CAP) | Usualmente frecuente (5-9 CAP) | Usualmente abundante (>10 CAP) |
| Sobrecrecimiento Estromal | Ausente | Ausente o muy focal | Frecuentemente presente |
| Elementos Heterólogos Malignos | Ausente | Ausente | Podrían estar presentes |

Hallazgos Genéticos y Moleculares

Las lesiones fibroepiteliales mamarias están respaldadas por mutaciones somáticas recurrentes en el exón 2 de MED 12 en las células del estroma (59 a 67 % de los fibroadenomas y 45 a 67 % de los TP benignos). De hecho, las mutaciones de MDM2 parecen ser un evento fundador temprano en la patogenia de ambas entidades. Mientras que los fibroadenomas carecen de cambios en el número de copias, la mayoría de los TP muestran inestabilidad cromosómica, como pérdida recurrente en los cromosomas 1q, 4p, 10, 13q, 15q, 16, 17 p, 19 y X, lo que implica la pérdida de loci de TP53 y CDH1 y aumento recurrente del número de copias en 1q, 2p, 3q, 7p, 8q, 16q y 20.

Se han informado muchos desequilibrios cromosómicos en TP mediante hibridación genómica comparativa de matriz (array-CGH) como: ganancias frecuentes en 1q, 5p, 7 y 8 y pérdidas en 6, 9p, 10p y 13, con una tasa creciente de alteración genéticas (TP benignos y malignos). Las mutaciones en el exón 2 de MED 12 y TERT son las alteraciones más frecuentes en el TP (70% de los casos). Se han informado mutaciones en PIK3CA, RB1, TP53, NF1, ERBB4 y EGFR en TP maligno y podrían promover la progresión de TP borderline a maligno. Las mutaciones activadoras en EGFR y la sobreexpresión de EGFR se asociaron con la progresión en el grado de TP.

El perfil genómico de los TP reveló aberraciones en las vías de señalización de FGFR1 y PI-3 quinasa/RAS en el 80 % de los TP malignos, incluida la activación de mutaciones de punto crítico en FGFR1 identificadas en 2 de cada 10 TP malignos (2/10), en el promotor TERT (6/10), TP53 (4/10), PIK3CA (3/10), MED12 (3/10), SETD2 (2/10) y KMT2D (2/10). Las mutaciones accionables activadoras de FGFR1, PIK3CA y BRAF V600E, la mutación inactivante de TSC2, la amplificación de EGFR y la pérdida de PTEN representan objetivos potenciales para la oncología de precisión en el TP avanzado (4,15).

Tratamiento Quirúrgico

Según las pautas de la NCCN, el tratamiento quirúrgico para los TP es una escisión quirúrgica completa con márgenes de 1 cm sin evaluación de la región axilar. La baja incidencia de metástasis ganglionares en estudios previos apoya la recomendación de no realizar cirugía axilar en estos casos.

Los márgenes quirúrgicos afectan el riesgo de recurrencia. La OMS reporta que la recurrencia local de los TP ocurre sobre una tasa de 21% con un rango de 10-17%

para TP benignos, 14-25% para TP borderline y 23-30% para TP malignos (3,4). En un estudio previo con 48 casos de TP maligno de alto grado la resección local amplia con márgenes mayores de 1 cm resultó en menos recurrencias locales (60% versus 28%) dentro de un período de seguimiento de 9 años en comparación con márgenes menores de 2 mm. Finalmente, en una revisión sistemática y metanálisis de 9234 casos individuales, el 18 % de estos pacientes con TP malignos el margen quirúrgico positivo se asoció significativamente con un mayor riesgo de recurrencia local (OR 6,85; IC 95 % 1,58-29,64).

La mastectomía solo se recomienda en casos en los que no se puedan obtener márgenes de 1 cm de manera adecuada o si los cambios estéticos en la mama serían inaceptables para la paciente. Estas recomendaciones se basan en estudios previos en los que no se encontró que la mastectomía proporcionará un beneficio en términos de mortalidad específica por cáncer en comparación con la escisión amplia (4,5,15).



Figura 3a y 3b: Corresponden a una paciente mujer de 41 años portadora de una tumoración de 9 x 7 cm, en radio 12 a 2 cm del pezón, con retracción inducida de la piel. Se le realiza cuadrantectomía de mama izquierda con técnica oncoplástica: patrón lateral de doble rama, el resultado anatomopatológico es: TP maligno, bordes quirúrgicos libres, a más de 1 cm. A los 24 meses de seguimiento la paciente se encuentra sin signos de recurrencia local ni sistémica.

Biopsia por Aspiración al Vacío Guiada por ecografía (UGVAB)

Es un procedimiento mínimamente invasivo para la completa remoción de enfermedades benignas basadas en imágenes, puede ser usada como alternativa de tratamiento. Gardy et. al. reportaron un 15% de tasa de recurrencia para pacientes con fibroadenoma tratados por UGVAB con un periodo de seguimiento de 22 meses. Quian et. al reportan una tasa de recurrencia de 4% con cualquier enfermedad benigna (n: 1578) después del tratamiento con UGVAB. Park y colaboradores reportaron una tasa de 3,2% de recurrencia para 53 pacientes con TP benigno después de UGVAB, los pacientes tenían tumores menores de 3 cm y un seguimiento de 24 meses ^(1,12).

Tratamiento con Quimioterapia y Radioterapia

El TP maligno merece una consideración especial por su elevada recurrencia locorregional y a distancia. Las recurrencias pueden ocurrir en cerca del 50% de casos durante los primeros tres años. El riesgo de recurrencia local varía entre 15 y 40% y el riesgo de recurrencia metastásica varía entre 17 y 26%. La cirugía es la piedra angular en el tratamiento del TP maligno, el tipo de cirugía ha sido ampliamente estudiado (conservación vs mastectomía). Un reciente metanálisis muestra que la cirugía de conservación es considerada de baja recurrencia cuando es realizada en tumores pequeños (menores de 5 cm), en tumores mayores de 5 cm se recomienda la mastectomía como tratamiento quirúrgico. En cuanto a los márgenes de resección: se recomienda un margen quirúrgico amplio mayor de 1 cm, algunos estudios no muestran beneficios de un margen quirúrgico amplio (>10 mm) en la sobrevida global (OS) o en la sobrevida libre de enfermedad (DFS) comparada con una cirugía R0 sin márgenes de seguridad.

De acuerdo a estudios recientes la radioterapia adyuvante es usada de manera frecuente, aunque no se ha probado beneficio en la sobrevida, en pocos estudios se ha demostrado beneficio en el riesgo de recurrencia local (HR 0.49, rango 0.19-0.95).

Los factores asociados con una mejor LRFS (sobrevida libre de recurrencia local) en el análisis univariado de un estudio multicéntrico retrospectivo de 13 centros del French Sarcoma Group (GSF-GETO) tratados entre el 1 de enero 2000 y 1 septiembre 2016 (212 pacientes)

fueron: diagnóstico de TP maligno en la biopsia pre cirugía, mastectomía como cirugía de inicio o cirugía final, radioterapia y quimioterapia adyuvantes. La cirugía de conservación sin radioterapia mostró ser inferior comparada con otros grupos en la LRFS ($p < 0,001$). En el análisis multivariado la mastectomía como primera o segunda cirugía fue un factor pronóstico independiente para una mejor LRFS. Los factores asociados con una pobre MFS (sobrevida libre de metástasis) fueron: la edad > 50 años, el diagnóstico de TP maligno en la biopsia preoperatoria, la mastectomía como primera cirugía, necrosis intraluminal y márgenes de 0/1/2 mm sin SS (segunda cirugía). La quimioterapia adyuvante no mejoró la MFS.

Los factores asociados con una pobre sobrevida global (OS) en el análisis univariado fueron: la edad > 50 años, el diagnóstico de TP maligno en la biopsia preoperatoria, la presencia de metástasis al momento del diagnóstico, recurrencia metastásica y 0/1/2 mm de margen sin SS ^(1,5). Una segunda cirugía (SS) para obtener márgenes libres provee LRFS, MFS y OS idénticas a los casos con cirugía óptima de inicio. Los pacientes que experimentan una cirugía con margen amplio >3 mm no muestran significativa mejor MFS o OS comparada con pacientes con 0,1,2 mm de margen en la cirugía inicial y sin SS. La recurrencia local no se encuentra asociada a pobre sobrevida, aunque pacientes sometidos a BCS (cirugía de conservación) reportan más recurrencias locales comparados con pacientes tratadas con mastectomía, sin embargo en un estudio de 235 pacientes con TP maligno se observó el incremento en seis veces en la recurrencia metastásica después de la recurrencia local. El efecto de la quimioterapia adyuvante no es claro. Se encontró un beneficio de la radioterapia en términos de LRFS en el análisis univariado, la radioterapia fue propuesta en pacientes con grandes tumores, ulcerados, necróticos. La quimioterapia también fue indicada en tumores grandes y necróticos y no se correlacionó con la sobrevida, como se documenta en estudios previos ^(1,5).

Conclusión

Los TP son neoplasias benignas poco frecuentes, su diagnóstico histológico es fundamental de manera preoperatoria (cirugías óptimas), se recomienda la resección local amplia con márgenes de 1 cm tal como lo recomienda la NCCN. Si los tumores son mayores de

5 cm y/o el efecto estético no es óptimo (por ejemplo: mamas pequeñas) se recomienda la mastectomía total sin evaluación quirúrgica de la región axilar por el bajo compromiso de los ganglios linfáticos. La OMS reporta recurrencia local para TP benignos en un rango de 10-17%, 14-25% para TP borderline y 23-30% para TP malignos ^(1,4). El efecto de la quimioterapia adyuvante no es claro. Se encontró un beneficio de la radioterapia en términos de LRFS en el análisis univariado, la radioterapia fue propuesta en pacientes con tumores grandes, ulcerados, necróticos. La quimioterapia también fue indicada en tumores grandes y necróticos y no se correlacionó con la sobrevida, como se documenta en estudios previos ^(1,5).

Ayudas o fuentes de financiamiento

Ninguna declarada por los autores.

Conflictos de interés

Los autores no reporta conflictos de interés respecto del presente manuscrito.

Bibliografía

1. Jessica Bogach, Saad Shakeel, Frances C. Wright et. al. Phyllodes Tumors: A Scoping Review of Literature. *Annals of Surgical Oncology* (2022) 29:446-459
2. Laura H. Rosenberg, Liza M. Quintana, Samantha M.Thomas et. al. Limited Reported of Histopathologic Details in a Multi-Institutional Academic Cohort of Phyllodes Tumors: Time for Standardization. *Annals of Surgical Oncology* (2022) 28: 7404-7409
3. Richard J. Barth Jr. Borderline and Malignant Phyllodes Tumors: How Often do They Locally Recur and is There Anything we can do About it?.*Annals of Surgical Oncology* (2019) 26:1973-1975
4. Yiwen Lu, Yanbo Chen, Liling Zhu, Paul Cartwright, Erwei Song et. al. Local Recurrence of Benign, Borderline, and Malignant Phyllodes Tumors of the Breast: A Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of Surgical Oncology* (2019) 26: 1263-1275
5. Mathias Neron, Christophe Sajous, Simon Thezenas, Sophie Piperno-Neumann et. al. Surgical Margins and Adjuvant Therapies in Malignant Phyllodes Tumors of the Breast: A Multicenter Retrospective Study. *Annals of Surgical Oncology* (2020) 27: 18181-1827
6. Zaida Morante, Jhajaira Araujo, Hugo Fuentes, Silvia Neciosup, Luis Mas, Henry Gómez. Tumor filoides de la mama, características y pronóstico en una cohorte retrospectiva con 7 años de seguimiento. *Carcinos Volumen 5, Número 1, Julio 2015*
7. Krishnamurthy S, Ashfaq R, Shin HJ, et al. Distinction of phyllodes tumor from fibroadenoma: a reappraisal of an old problem. *Cancer*. 2000; 90:342-9.
8. Parker SJ. Harries SA. Phyllodes tumors. *Postgrad Med J* 2001; 77 (909): 428-35 World Health Organization. *Histologic Typing of Breast Tumors*. 2nd ed. Geneva, Switzerland: WHO; 1981.
9. Strobe, M y col. Update on the diagnosis and management of malignant phyllodes tumors of the breast. *The Breast*, 33, 91-96. doi:10.1016/j.breast.2017.03.001
10. Telli ML, Horst KC, Guardino AE, Dirbas FM, Carlson RW. Phyllodes tumors of the breast: natural history, diagnosis, and treatment. *Journal National Comprehensive Cancer Network* 2007;5(3):324e30.
11. Noori C, Kyubo K, Yumi K, The Characteristics of Local Recurrence After Breast-Conserving Surgery Alone for Malignant and Borderline Phyllodes Tumors of the Breast. *Clinical Breast Cancer* October 2019. Pag 346
12. Qian Ouyang, MD, Shunrong Li, MD, Cui Tan, MD. Benign Phyllodes Tumor of the Breast Diagnosed After Ultrasound-Guided Vacuum-Assisted Biopsy: Surgical Excision or Wait-and-Watch?. *Annals Of Surgical Oncology* (2016) 23:1129-1134
13. G. Cortese, J. Itala, D. Lange, S. Provenzano. Enfermedades de la glándula mamaria. Manejo Integral de la patología benigna y maligna. Editorial Panamericana 1a edición (2014) 12: 115-117
14. Gregor Krings, Gregory R.Been, Yunn-Yi Chen. Fibroepithelial lesions; The WHO spectrum. *Seminars in Diagnostic Pathology* (2017) Vol.34: 438.452 <https://doi.org/10.1053/j.semdp.2017.05.006>
15. Souza R., Doi M., De Brot et. al. Malignant Phyllodes Tumor of the Breast: A Practice Review. *Clinics and Practice* (2022) Vol. 11: 205-215 <https://doi.org/10.3390/clinpract11020030>

Correspondencia:

Gabriela Calderón Valencia
Av. Guardia Civil 421 San Borja

E-mail: gcalderon@cinternacional.com.pe