

Tumor Phyllodes: revision de la literatura

Phyllodes tumor: literature review

Leyla Priscilla Rockbrand Campos ¹, Stefanos Koutsowris Sáenz ², María Alejandra García Carranza ³, Maripaz Castro González ⁴ y Dauber Andrés Sibaja Matamorros ⁵

¹ Hospital Monseñor Sanabria de la Caja Costarricense del Seguro Social, Puntarenas, Costa Rica. Médica General. Universidad de Ciencias Médicas. Correspondencia: leypriscilla@hotmail.com Celular: 8932-0313 ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2392-5789> - Autor de Correspondencia

² Trabajador Independiente, San José, Costa Rica. Médico general. Universidad de Costa Rica. Correspondencia: stek25@gmail.com Celular: 8892-1389 ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1858-7754>

³ Hospital Metropolitano. San José, Costa Rica. Médico general. Universidad de Costa Rica. Correspondencia: alegc14@gmail.com Celular: 8596-7238

⁴ Médico Interno. Universidad de Ciencias Médicas. San José, Costa Rica. Correspondencia: paz.cg08@gmail.com Celular: 8848-5402

⁵ Médico asistente Cirugía General. Servicio de Cirugía General. Hospital de la Anexión, Caja Costarricense del Seguro Social. Nicoya, Guanacaste. Correspondencia: dbsibaja1987@gmail.com

Recibido: 07-01-2020

Aceptado: 05-II-2020

Resumen

El tumor phyllodes de mama es un tumor fibroepitelial raro, pero clínicamente importante, que representa menos del 1% de las neoplasias de mama. Histológicamente, los tumores phyllodes se clasifican en tres; como: benignos, limítrofes o malignos, basándose en una combinación de criterios histológicos y patológicos. Esta clasificación del tumor phyllodes de mama es precisamente relevante en su clínica. Si bien la recurrencia local del tumor phyllodes puede ocurrir en todos los grados, la metástasis se limita principalmente a casos malignos y pocos casos limítrofes, por lo general siendo estos dos últimos los que presentan un peor pronóstico de la enfermedad. El tratamiento es principalmente quirúrgico ya que los tumor phyllodes no responden bien a la terapia sistémica. Esta revisión del tumor phyllodes de mama permite orientar a toda la comunidad médica, con base en la evidencia más reciente, a diagnosticar y así poder manejar esta patología, evitando sus complicaciones.

Palabras claves

Tumor filoides, neoplasias de la mama, cirugía
Fuente: DeCS (Descriptores en Ciencias de la Salud)

Abstract

Phyllodes tumor of the breast is a rare, but clinically important fibroepithelial tumor, accounting for <1% of breast tumors. Histologically, phyllodes tumor is classified into three; as: benign, borderline or malignant, based on a combination of histological and pathological criteria. This classification of the phyllodes breast tumor is precisely relevant in the clinic. While local recurrence of phyllodes tumor may occur in all grades, metastasis is mostly limited to malignant and few borderline cases, usually the latter two types having a worse prognosis of the disease. Treatment is mainly surgical as phyllodes tumor doesn't respond well to systemic therapy. This review of the phyllodes tumor allows to guide the entire medical community based on the most recent evidence to diagnose and thus be able to manage this pathology, avoiding its complications.

Key words

Phyllodes tumor, breast neoplasms, surgery
Source: DeCS (Descriptors in Health Sciences)

Introducción

El tumor phyllodes (TP) es una neoplasia de mama descrita por primera vez por Johannes Müller en 1838. Desde entonces, su denominación ha presentado constantes variantes, por lo que este tumor históricamente presenta desafíos considerables con respecto a su nomenclatura, diagnóstico histopatológico, presentación clínica y riesgos de tratamiento de recurrencia y metástasis. Su nomenclatura en la actualidad fue reasignada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1982; siendo así tumor phyllodes [1,2].

El TP es una enfermedad mamaria rara e inusual que representa un 2.5% de los tumores fibroepiteliales y un 1% de todas las neoplasias de mama [3,4]. Inicialmente se creía que era un tumor específicamente de tipo benigno, pero posteriormente se reportaron casos de metástasis e infiltraciones, esto determinó que contienen potencial de malignidad. Por lo anterior, esta neoplasia ha sido estudiada para delinear las diversas características clínico-patológicas del TP que sugieren potencial maligno o metastásico. Los investigadores han evaluado las características histológicas, como el crecimiento del estroma, la actividad mitótica, el tamaño del tumor y la atipia celular para predecir el potencial maligno.

El objetivo de la siguiente revisión es educar a la población médica en la patología, su diagnóstico temprano, manejo terapéutico y seguimientos, para la disminución de incidencia en complicaciones y mortalidad.

Metodología

Se realizó una revisión bibliográfica mediante búsqueda de información electrónica de varias bases de datos: SIBDI, BINASSS, ScienceDirect, JAMA, Elsevier, NEJM, Medline, Uptodate, y PUBMED. En estas se indaga en diferentes publicaciones sobre tumor phyllodes, con enfoque diagnóstico y de manejo. Se utilizaron las palabras claves: tumor phyllodes, manejo, diagnóstico, cirugía, neoplasias fibroepitelial, con el objetivo de encontrar referencias posibles que permitieran dar base a esta revisión. Se incluyeron artículos, publicados entre los años 2013-2019, tanto en idioma inglés y español. Posterior a la recopilación informativa y a la integración de los datos provenientes de las fuentes indagadas, se procedió con el análisis y la organización acá desarrollada.

Clasificación

Los TP se clasifican en categorías de grado benigno, limítrofe y maligno en función de una constelación de parámetros histológicos, es decir, el grado de celularidad del estroma y atipia, recuento mitótico, sobrecrecimiento del estroma y la naturaleza de sus bordes tumorales. Cabe destacar que el TP puede contener focos con características benignas, limítrofe y malignas entremezcladas dentro de la misma neoplasia, lo que hace que el examen macroscópico cuidadoso y el muestreo histológico sean particularmente importantes. Por lo tanto, dada la heterogeneidad histológica de TP, se requiere escisión para clasificar con precisión [5].

Epidemiología y Genética

El TP es un tumor raro, representa cerca del 0.3 al 1% de los tumores primarios de mama y se desarrolla más comúnmente en mujeres entre los 35 y 55 años, con una media de 45 años. Por lo general, la histología maligna se presenta en mujeres de mayor edad, siendo raro en menores de 40 años. Existe un riesgo de 3 a 4 veces mayor de desarrollar TP en mujeres asiáticas y latinas y muy pocos casos han sido reportados durante el embarazo [3,6].

En cuanto a su etiología, ésta es poco clara; se han planteado varias hipótesis, algunas de las cuales involucran factores higiénicos, contagio con agentes infecciosos y aspectos genéticos como la mutación del MED 12 (una subunidad del complejo mediador de la transcripción); sin embargo, no ha sido posible comprobar ninguna de ellas [3].

Hasta la fecha no se han identificado factores de riesgo que demuestren una clara asociación con el desarrollo del TP, a excepción del síndrome de Li-Fraumeni (mutación en la línea germinal TP53), el cual se ha ligado a un incremento en el riesgo de varios tumores, incluido el TP [7].

Presentación clínica

El TP se manifiesta como una masa mamaria de superficie suave, macro lobulada y bien definida, móvil, indolora y sin adenopatías [3]. Su crecimiento es lento al inicio, pero conforme avanza, éste se ve acelerado, puede llegar a tener un tamaño máximo de hasta 41cm; sin embargo, el promedio que se presenta en la consulta es de 4-7 cm, el cual se da cuando la masa se hace notar en el examen físico [8]. Es poco frecuente observar ulceraciones, retracción del pezón, fijación a la pared torácica, adenopatías axilares o bilateralidad (menos del 1% son bilaterales) [3,9]. La piel subyacente se muestra brillante, estriada, atrofiada y con vasos venosos dilatados [3,6].

Los tumores benignos tienen una alta tasa de recidiva (principalmente si al extraerlos se dejan bordes positivos), y los tumores malignos presentan metástasis [10]. Las metástasis se muestran en un 22% de los casos, su diseminación se da vía hematógena principalmente, y su principal sitio es el pulmón y el hueso [6,8,9,11]. Un índice mitótico alto se relaciona con edad avanzada, metástasis a ganglios linfáticos regionales y diseminación distante [2].

Técnicas diagnósticas

El abordaje inicial del TP se realiza mediante mamografía, donde se muestra una masa de contornos bien definidos, macro lobulada, hipoeoica, que semeja a un fibroadenoma. No obstante, esta técnica no permite diferenciar entre un TP benigno, maligno o limítrofe; es por esto por lo que se continua el diagnóstico con una biopsia [3]. El diagnóstico definitivo se realiza por medio de una biopsia por aguja gruesa, ya que por una biopsia por aspiración con aguja fina presenta un 40% de falsos negativos [12].

Microscópicamente el TP se caracteriza por tener un epitelio de doble capa dispuesto en hendidura, rodeado por estroma hiper celular que a menudo sobresale del revestimiento epitelial creando una forma de hoja. Es por esta razón que se le da el nombre “phyllodes” que en griego significa hoja. Este tumor presenta seis principales características: grado de hiper celularidad del estroma, sobrecrecimiento estromal, atipia nuclear,

número de mitosis, cantidad de estroma en relación con el epitelio glandular y bordes tumorales infiltrativos [6].

La presencia de gran celularidad estromal es clave para el diagnóstico diferencial del tumor, ya que en el fibroadenoma esta no es tan marcada [13]. La presencia de 3 o más mitosis por 10 HPF favorece al diagnóstico de TP benigno en vez de fibroadenoma. A su vez la presencia de más de 10 mitosis por 10 HPF hace pensar en TP maligno. Este último se diferencia por la presencia de elementos sarcomatosos heterólogos (liposarcoma, condrosarcoma y osteosarcoma), lo cual lo hace confundirse con sarcomas mamarios. Por otro lado, el TP limítrofe se define según la OMS como un TP que no posee todas las características de malignidad, su crecimiento estromal no está marcado y presenta de 5 a 9 mitosis por 10 HPF [5,11].

Otro método diagnóstico es el ultrasonido, donde se clasifica como un tumor BIRADS IV y donde se observa una masa hipocóica con bordes lisos, con quistes intramurales y ausencia de reforzamiento acústico posterior. También se puede observar necrosis dentro del tumor, que es indicativo de TP maligno. Sin embargo, éste al igual que la mamografía, no muestra los datos suficientes para realizar el diagnóstico, por lo cual se acude a los exámenes histopatológicos [12,14]. En el caso de ser un tumor maligno se recomienda hacer TAC de tórax, ya que estos son los que están más relacionados con la metástasis a pulmón [3]. La tomografía por emisión de positrón (PET) es útil en el estadiaje del tumor, pero tiene un valor limitado en el tratamiento [8]. La resonancia magnética muestra el grado de invasión de la pared torácica pues, tanto en T1 como T2 se muestran masas hiperintensas con áreas hemorrágicas [15].

Se ha visto que el crecimiento del TP se debe a factores de crecimiento producido por el epitelio mamario, así como a ciertas mutaciones como el gen MDM12 (mediador de la transcripción de ARN polimerasa II) que también está presente en el fibroadenoma, dándonos a entender que tanto el TP y el fibroadenoma tienen un origen común [12,15,16]. La expresión de b-catenina, factores de crecimiento similares a la insulina (IGF-I y II) y la sobreexpresión epitelial de Wnt es característico de los TP benigno y limítrofe [11]. Así mismo, la expresión de PAX3 y SIX1 es característica de los TP limítrofe y maligno, donde en ambos existe correlación con mal desarrollo clínico de la enfermedad [11].

También se ven otros factores implicados como traumatismos, lactancia, embarazo y aumento de la actividad estrogénica, los cuales continúan favoreciendo el crecimiento de este tumor [3].

Existen marcadores de inmunohistoquímica relacionados con el pronóstico, pero aún no se ha probado su utilidad clínica, entre estos están: p53, Ki67, CD117, EGFR, VEGF, p16, pRb, HOXB13 y los marcadores de densidad microvascular [3,14]. Se demostró que cuanto mayor es el grado de malignidad, mayores serán los cambios cromosómicos y en particular el gen HOXB13, el cual se asocia con hiper celularidad estromal y atipia [8]. Existe la posibilidad de que una mutación en TP53 también se relacione con este tumor, ya que se presentó un caso en Brasil donde madre e hija lo presentaban [13].

Manejo terapéutico

La escisión quirúrgica completa es el estándar de atención para los TP. Estos tumores deben extirparse por completo debido a que la mayoría de los estudios han asociado márgenes positivos con tasas de recurrencia local inaceptablemente altas. Los márgenes positivos a menudo se producen cuando los TP se diagnostican erróneamente como fibroadenomas y se enuclean o se extirpan localmente sin prestar atención a los márgenes. Un margen positivo requiere una nueva escisión [16,17].

Sin embargo, el margen mínimo aceptable es tema de controversia y claramente depende del grado tumoral. Si bien buscamos un margen de 1 cm para los TP en general, se pueden obtener márgenes más estrechos en los tumores benignos, pero no limítrofes o malignos. La evidencia emergente sugiere que un margen quirúrgico positivo de los TP benignos puede no estar relacionado con la recurrencia local [16,18]. Un metaanálisis de 54 estudios observacionales también encontró que un margen positivo solo se correlaciona con un mayor riesgo de recurrencia local para TP malignos, pero no para benignos y limítrofes [19]. En consecuencia, se ha generado controversia de literatura en si se debe obtener estrictamente un margen

negativo para un TP benigno [20,21]. Sin embargo, independientemente del debate en curso, lo que sí es seguro es que se puede aceptar tener un margen limpio a pesar de ser más estrecho que 1 cm, en lugar de exigir una nueva escisión para los TP benignos. Los márgenes quirúrgicos de ≥ 1 cm se han asociado con una tasa de recurrencia local más baja en TP limítrofes y malignos [19].

Por lo anterior, la mastectomía generalmente no está indicada para TP benignos, a menos que no se puedan lograr márgenes negativos y/o si el tumor es tan grande que la cirugía conservadora de la mama daría como resultado resultados estéticos no óptimos. Siempre que se puedan lograr márgenes adecuados, la cirugía conservadora de la mama y la mastectomía son igualmente efectivas en el tratamiento de los TP malignos [22].

Se ha observado que, en comparación con la mastectomía, la escisión local amplia se asocia con una supervivencia específica de causa equivalente o mejorada, independientemente del tamaño del tumor. A pesar de los mejores esfuerzos quirúrgicos, se sabe que los TP recurren localmente con tasas que varían según el grado del tumor [23].

La afectación de los ganglios linfáticos axilares por TP rara vez se presenta ($< 2\%$), incluso cuando los tumores son malignos. Por lo tanto, no se realiza de rutina la biopsia de ganglio centinela y la cirugía axilar rara vez está indicada [2,6,24]. La reconstrucción mamaria con colgajos miocutáneos profundos o superficiales es una opción estética y se recomienda inmediatamente posterior a la cirugía de resección; sin embargo, requiere un mayor nivel de experiencia en cirugía reconstructiva y microcirugía, un tiempo quirúrgico más prolongado y aumento de la estancia hospitalaria [25,26].

El uso de la radioterapia se da por lo general cuando no se pueden lograr márgenes quirúrgicos adecuados debido a la ubicación del tumor. Sin embargo, cuando se pueden lograr márgenes quirúrgicos adecuados, hay controversia sobre la necesidad de esta terapia adyuvante. Por lo anterior, se basan en el grado que presente el tumor; en TP benignos que se extirpan ampliamente no se sugiere el uso de radioterapia, pero en los casos de TP limítrofes o malignos se administra radioterapia después de la escisión quirúrgica. La radioterapia como terapia adyuvante en los TP ha demostrado una reducción de la recurrencia local de los TP limítrofes o malignos, pero no ha demostrado mejoría sobre la supervivencia global o libre de enfermedad [3,6,15,23,27].

El papel de la quimioterapia sistémica en los TP es limitado. En la mayoría de los casos de TP benignos o limítrofes, la cirugía es curativa; por lo que, no se les ofrece quimioterapia, a menos que desarrollen metástasis irresecables [27]. El uso de quimioterapia adyuvante en los TP malignos es controvertido. Los TP malignos son patológica y clínicamente más similares a los sarcomas de tejidos blandos; sin embargo, los TP malignos localizados tienen un mejor pronóstico que la mayoría de los sarcomas de alto grado de estadio similar [23,27,28].

No se han realizado estudios aleatorizados de quimioterapia adyuvante específicamente para TP, así que hasta la fecha se sigue sin poder dilucidar cuál es el beneficio real de esta terapia sistémica. La mayoría de los pacientes con metástasis no responden a la quimioterapia estándar y mueren dentro de los 3 años posteriores al tratamiento inicial [3,6,15].

Según la experiencia y los datos limitados, recomiendan la quimioterapia adyuvante solo a una pequeña minoría de pacientes con TP malignos recurrentes o de alto riesgo (> 10 cm) que tienen un excelente estado funcional y comorbilidades mínimas. Cuando la quimioterapia sistémica está indicada, los TP malignos deben tratarse de acuerdo con los protocolos diseñados para el sarcoma de tejidos blandos, en lugar de los cánceres de seno [27,28].

Pronóstico

El pronóstico varía según el grado histológico del tumor. Los tumores benignos y los limítrofes tienen un excelente pronóstico con la extirpación quirúrgica completa con márgenes negativos. La recurrencia local ha sido descrita en casi todas las variantes histológicas y se han identificado diversos factores asociados con recurrencia tumoral y metástasis, dentro de los que se incluyen: margen tumoral, sobrecrecimiento estromal

(principal factor pronóstico), número de mitosis y atipias celulares. Se ha visto que la recurrencia es mayor para los tumores malignos, en los cuales es cercana al 30%, mientras que para los benignos es de aproximadamente 15% [14,29].

Por otro lado, la diseminación metastásica es poco frecuente, y ocurre en el 5 – 20% de los casos. En los TP malignos las metástasis ocurren por vía hematológica (por lo que es rara la afectación de nódulos linfáticos) y afectan principalmente pulmón (66-84.5%) y hueso (28-39%), aunque se han reportado casos de metástasis a hígado, cerebro, piel, cavidad nasal y oral, laringe, tiroides, pleura, entre otros. La mayoría de las pacientes en quienes se detectan metástasis mueren dentro de los primeros 3 años posterior al diagnóstico del tumor primario y una vez que se desarrollan metástasis, la sobrevida promedio es de 30 meses [6,14,29].

Seguimiento

Debido al riesgo de recurrencia, se recomienda un periodo de seguimiento cercano. Sin embargo, no existen directrices claras con respecto al seguimiento postoperatorio. Según Amer et al, el seguimiento reportado en estudios con más de 50 pacientes de los últimos 10 años varía de 12.6 a 106 meses. A pesar de que es esperable que el seguimiento esté relacionado con la naturaleza del tumor, se deben considerar también factores como la resección incompleta de los márgenes del tumor y la posibilidad de progresión de las recurrencias a un tipo biológico más agresivo. Por lo general, el seguimiento se realiza utilizando la valoración clínica junto con estudios radiológicos como ultrasonido y/o mamografía [29].

En la mayoría de los estudios consultados en esta revisión, el seguimiento se realiza basado en las pautas de seguimiento para sarcomas de tejidos blandos y en recomendaciones dadas por la NCCN (National Comprehensive Cancer Network). Debido a que la mayoría de las recurrencias ocurren en los dos primeros años posteriores al tratamiento, se recomienda el seguimiento con valoración clínica cada 6 meses los primeros dos años y luego de forma anual, acompañado de mamografía anual en mujeres que no han sido sometidas a mastectomía. En aquellos casos donde el tamaño tumoral sea mayor a 5 cm, se recomienda un seguimiento más estrecho acompañado de la realización de radiografía o tomografía computarizada de tórax ya que estos tumores presentan un mayor riesgo de presentar metástasis [16,28].

Conclusiones

Los TP son tumores raros que ocurren en su mayoría en mujeres relativamente jóvenes. Se puede clasificar en benignos, limítrofes o malignos. Tienen tendencia a alcanzar tamaños grandes con ausencia de metástasis ganglionares. El diagnóstico se realiza por medio de una biopsia de aguja gruesa o excisional. Aunque la cirugía es la base del tratamiento, existen terapias adyuvantes; la radioterapia postoperatoria parece disminuir las tasas de recurrencia local en ciertas presentaciones, con respecto al uso de la quimioterapia no se ha documentado su beneficio real. El pronóstico del paciente varía de acuerdo con la clasificación y presentación del TP. El seguimiento post-quirúrgico se realiza con diferentes estudios radiológicos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses en la realización de este documento.

Bibliografía

1. Torres Aja L, Caballero Aja N, Puerto Lorenzo J. Tumor phyllodes benigno de la mama. Revisión de la literatura y presentación de un caso. *Revista Finlay*. 2017;7(4):290-293.
2. Bumpers H, Tadros T, Gabram-Mendola S, Rizzo M, Martin M, Zaremba N et al. Phyllodes tumors in African American women. *The American Journal of Surgery*. 2015;210(1):74-79.

3. Corso D, Contreras D, Javier Á, Guzmán L, Díaz S, García O et al. Tumor filoide. Estado del arte. *Revista Colombiana de Cancerología*. 2016;20(2):79-86.
4. de Valle Corredor C, Fernández Muñoz L, Martínez Gómez E, Cajal Lostao R, Ramos Guillén P, García Pineda V et al. Tumor filodes maligno: a propósito de un caso y revisión de la literatura. *Clínica e Investigación en Ginecología y Obstetricia*. 2014;41(4):179-182.
5. Makhija D, Shah H, Bothra J, Jayaswal S. An adolescent with a phyllodes tumor: A case report and review. *International Journal of Pediatrics and Adolescent Medicine*. 2016;3(4):180-183.
6. Amir R, Rabah R, Sheikh S. Malignant Phyllodes Tumor of the Breast with Metastasis to the Pancreas: A Case Report and Review of Literature. *Case Reports in Oncological Medicine*. 2018;2018(6491675):1-5.
7. Morante Z, Araujo J, Fuentes H, Neciosup S, Mas L, Gomez H. Tumor filoides de la mama, características y pronóstico en una cohorte retrospectiva con 7 años de seguimiento. *Carcinos*. 2015;5(1):10-19.
8. Schultzel M, Kalsi R, Goldman F. Fungating malignant phyllodes tumor. *Cancer Treatment Communications*. 2014;2(2-3):30-33.
9. Jimenez J, Marquez G, Olaya E, Gomez D, Arteaga A. Tumor phyllodes. *Perinatología y Reproducción Humana*. 2013;27(2):106-112.
10. Demian G, Fayaz S, El-Sayed Eissa H, Nazmy N, Samir S, George T et al. Phyllodes tumors of the breast: Analysis of 35 cases from a single institution. *Journal of the Egyptian National Cancer Institute*. 2016;28(4):243-248.
11. Zhang Y, Kleer C. Phyllodes Tumor of the Breast: Histopathologic Features, Differential Diagnosis, and Molecular/Genetic Updates. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 2016;140(7):665-671.
12. Jiménez-Ibáñez LC, Soberano-Almeida JG, García-Padrón OA. Evolución natural del tumor filodes de mama. Reporte de un caso. *Ginecol Obstet Mex*. 2018 agosto;86(8): 548-553. DOI: <https://doi.org/10.24245/gom.v86i8.1479>
13. Tan B, Acs G, Apple S, Badve S, Bleiweiss I, Brogi E et al. Phyllodes tumours of the breast: a consensus review. *Histopathology*. 2015;68(1):5-21.
14. Melo-Uribe M, Cajiao G, Valenzuela N, Cajiao V, Parra-Medina R. Tumor filoide en una mujer indígena colombiana. *Repertorio de Medicina y Cirugía*. 2016;25(3):178-182.
15. Ruiz L, Ebuoma L, Benveniste M, Nagi C, Ortiz T, Benveniste A. Case Report: Metastatic Phyllodes Tumor. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI*. 2018;39(1):122-126.
16. Leraas H, Rosenberger L, Ren Y, Ezekian B, Nag U, Reed C et al. Pediatric phyllodes tumors: A review of the National Cancer Data Base and adherence to NCCN guidelines for phyllodes tumor treatment. *Journal of Pediatric Surgery*. 2018;53(6):1123-1128.
17. Mylvaganam S, Toro C, Frank L, Vestey S, Thrush S. Phylloides tumours of the breast: best practice for follow-up. *Updates in Surgery*. 2015;67(1):91-95.
18. Ouyang Q, Li S, Tan C, et al. Benign Phyllodes Tumor of the Breast Diagnosed After Ultrasound-Guided Vacuum-Assisted Biopsy: Surgical Excision or Wait-and-Watch? *Ann Surg Oncol* 2016; 23:1129.
19. 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. *Ann Surg Oncol* 2019; 26:1263.

20. Moo TA, Alabdulkareem H, Tam 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* 2017; 24:3088.
21. Cowan ML, Argani P, Cimino-Mathews A. Benign and low-grade fibroepithelial neoplasms of the breast have low recurrence rate after positive surgical margins. *Mod Pathol* 2016; 29:259.
22. Onkendi EO, Jimenez RE, Spears GM, et al. 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; 21:3304.
23. Shah-Patel L. Malignant phyllodes breast tumor. *Radiology Case Reports*. 2017;12(4):645-647.
24. Roberts N, Runk D. Aggressive malignant phyllodes tumor. *International Journal of Surgery Case Reports*. 2015; 8:161-165.
25. Wang Q, Su J, Lei Y. Recurrent malignant phyllodes tumor of the breast. *Medicine*. 2017;96(49): e9069.
26. Câmara S, González-Farré X, Vargas-Moniz J. Giant phyllodes tumour – Case report, oncoplastic treatment and literature controversies. *Revista de Senología y Patología Mamaria*. 2017;30(2):79-84.
27. Ditsatham C, Chongruksut W. Phyllodes tumor of the breast: diagnosis, management and outcome during a 10-year experience. *Cancer Management and Research*. 2019; 11:7805-7811.
28. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines). Soft Tissue Sarcoma. Version 2.2016. www.nccn.org
29. Amer A, Ainley P, Thompson R, Mathers H. Postoperative follow-up practice of phyllodes tumour in the UK: Results from a national survey. *The Surgeon*. 2018;16(2):74-81.



Attribution (BY-NC) - (BY) You must give appropriate credit, provide a link to the license, and indicate if changes were made. You may do so in any reasonable manner, but not in any way that suggest the licensor endorses you or your use. (NC) You may not use the material for commercial purposes.