

11209 31



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"  
DIVISIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN MÉDICA

**ANÁLISIS MULTIVARIADO PARA EL PRONÓSTICO DEL  
TUMOR PHYLLODES DE MAMA**

**TÉSIS DE POSGRADO  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**ESPECIALISTA EN CIRUGÍA GENERAL**

P R E S E N T A :

**DR. SERGIO CRUZ BARAJAS**

**ASESORES:**

**DR. ADRIÁN PAREDES LÓPEZ**

Cirujano Oncólogo Jefe de Servicio de Oncología mamaria  
Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 4 "Luis Castelazo Ayala" IMSS

**DR. ALEJANDRO FABIÁN ANDRANDE MANZANO**

Anatomopatólogo Jefe de Servicio de Patología  
Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 4 "Luis Castelazo Ayala" IMSS

**DR. URIBAN ISRAEL AGUILAR GALLEGOS**

Cirujano Oncólogo del Servicio de Oncología mamaria  
Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 4 "Luis Castelazo Ayala" IMSS

**MEXICO, D.F.**

**JUNIO 2001**

296549





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

# ÍNDICE

---

	página
I AGRADECIMIENTOS	4
II RESUMEN	5
III SUMMARY	6
IV INTRODUCCIÓN	7
V MATERIALES Y MÉTODOS	18
VI RESULTADOS	20
VII DISCUSIÓN	22
VIII CONCLUSIONES	25
IX BIBLIOGRAFÍA	26
ANEXOS	28

---

## I AGRADECIMIENTOS

*Le agradezco a mis padres el cariño y apoyo incondicional que me han brindado en todos los momentos de mi vida.*

*Le agradezco a todos los maestros que me han guiado y orientado marcado una huella profunda en mi espíritu.*

*Le agradezco a todos mis amigos con quienes compartí la alegría de vivir.*

## II RESUMEN

**Objetivo:** El tumor phyllodes es una rara neoplasia mamaria con un comportamiento impredecible. La recurrencia o muerte por metástasis se ha relacionado con factores histológicos de la neoplasia. El objetivo del estudio es determinar mediante un análisis multivariado cuales son los factores histológicos que influyen en el pronóstico del tumor phyllodes.

**Materiales y Métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo en 50 pacientes con tumor phyllodes evaluándose: tipo de cirugía, bordes del tumor, límites quirúrgicos, atipia celular, sobrecrecimiento estromal, celularidad e índice mitótico. Se realizó análisis univariado y multivariado y curvas de sobrevida de Kaplan-Meier.

**Resultados:** La media de edad de las pacientes fue de 44.9 años. Se realizó mastectomía en 16 pacientes y en 34 pacientes excisión amplia. La recurrencia se presentó en 14 pacientes (28%). Tres pacientes (6%) fallecieron por desarrollar metástasis pulmonares. El seguimiento tuvo una media de 56.1 meses. El análisis univariado mostró que los límites quirúrgicos, la atipia celular, el índice mitótico y el sobrecrecimiento estromal fueron estadísticamente significativos para el pronóstico. El análisis multivariado mostró que los límites quirúrgicos, los bordes, la celularidad, el sobrecrecimiento estromal, la atipia celular y el tipo de cirugía realizada fueron significativos para el pronóstico. Las curvas de sobrevida de Kaplan-Meier mostraron que los límites quirúrgicos, los bordes, la celularidad, el sobrecrecimiento estromal, y atipia celular tuvieron significancia estadística.

**Conclusiones:** Los límites quirúrgicos, el sobrecrecimiento estromal, las atipias celulares y la celularidad fueron estadísticamente significativos como factores pronósticos tanto en el análisis univariado, en el multivariado y en el de Kaplan-Meier. No hay un solo hallazgo histológico que pueda predecir la conducta del tumor pero una combinación de varias características es de mayor ayuda para el pronóstico y tratamiento.

**Palabras clave:** tumor phyllodes, factores pronósticos.

### III SUMMARY

**Background:** The phyllodes tumor is a rare neoplasm of breast which has an unpredictable behavior. Local recurrence or death caused by metastases are related with neoplasm histological factors. The purpose of this study is to determine through a multivariate analysis which histological factors influence the prognosis of phyllodes tumor.

**Patients and Methods:** We perform a retrospective study in fifty patients with diagnosis of phyllodes tumor and we evaluate the type of surgery, margins, surgical limits, cellular atypia, stromal overgrowth, hypercellularity, and mitotic index with an univariate, multivariate and Kaplan-Meier analysis.

**Results:** The median age of the patients was 44.9 years. In 16 patients was performed mastectomy and wide excision in 34 patients. Fourteen patients (28%) developed local recurrence. Three patients (6%) developed lung metastases and died. The follow-up had a median of 56.1 months. The univariate analysis show that surgical limits, mitotic figures, cellular atypia and stromal overgrowth were statistically significant. The multivariate analysis show that the margins, surgical limits, the hipercellularity, the stromal overgrowth, the cellular atypia and the type of surgery were statistically significant. The Kaplan-Meier analysis show that the surgical limits, the type of surgery, the hipercellularity, the cellular atypia and stromal overgrowth were statistically significant.

**Conclusions:** The surgical limits, stromal overgrowth and cellular atypias were statistically significant as prognostic factors both in the multivariate and univariate analysis and both in the Kaplan-Meier analysis. No single histologic feature could reliably predict the behavior of the lesions, but a combination of several features is of best help for the prognosis and treatment.

**Key words:** phyllodes tumor, prognostic factors.

## IV INTRODUCCIÓN

### Antecedentes Científicos

La Primera mención del *Tumor Phyllodes* fue hecha por Chelius en 1828, cuando describe una gran "hidatide quística" de la mama, pero es 10 años después cuando Johannes Müller en 1838 lo describe por primera vez, dándole un carácter benigno y asignándole el nombre de *Cistosarcoma Phyllodes*, que viene del prefijo griego  $\chi\iota\sigma\tau\epsilon$  (ciste) que indica relación con una vejiga, quiste o saco; sarcoma que antiguamente se le daba la acepción de tumor carnoso y que actualmente significa tumor maligno de origen mesenquimatoso; del prefijo griego  $\phi\iota\lambda\omicron\nu$  (filon) que indica relación con hoja y  $\epsilon\iota\delta\omicron\varsigma$  (eidos) que significa forma y se usó para describir tumores de aspecto lobulado. El término prevaleció por mucho tiempo. Así hasta 1931 en que Lewe y Pack hacen una publicación y relacionan los caracteres histológicos del tumor con un fibroadenoma intracanalicular y lo consideran metaplasia del estroma en un tejido mixomatoso y proponen el nombre del "fibroadenonoxoma intracanalicular gigante" y lo siguen considerando de naturaleza benigna. Diez años después en 1941 Owens y Adams proponen los cambios mixomatosos como una simple apariencia, considerando más correcto el nombre de "fibroadenoma intracanalicular gigante". Posteriormente, empiezan a aparecer publicaciones sobre la invasión local, recurrencias locales y otros de curso maligno con metástasis, por lo que se hizo evidente que existía una variedad maligna. White en 1941 reporta diseminación a los pulmones y al mediastino. Dos años más tarde Cooper y Ackerman describen por primera vez metástasis a los ganglios axilares. McDonald y Harrington estiman que un estroma sarcomatoso ocurre en 10% de los casos y concluyen que éstos deben ser considerados como grandes fibrosarcomas. Forte y Stewart en 1946 puntualizan que el tamaño no sólo es decisivo y que pueden existir cambios proliferativos en tumores pequeños. En 1951 Treves y Sunderland<sup>46</sup> del Memorial Hospital enfatizan el potencial maligno del tumor y hablan del crecimiento pronunciado del estroma como un elemento de criterio, relegando el tamaño a un segundo plano y los dividen en benignos, malignos y limitrofes. Más tarde Lester y Stout aplican estos criterios y encuentran una frustrante correlación entre los caracteres histológicos y el curso de estos tumores y describiéndolos "benignos" que metastatizan. En cambio no todos los que metastatizaron pudieron ser incluidos en el grupo de los malignos.<sup>3,18,31,40</sup>

Oberman<sup>29</sup> de la Universidad de Michigan en 1965 hace una correlación clínico-patológica entre la clasificación histológica y la ocurrencia de metástasis, pero West de la Clínica Mayo reporta 2 casos de "benignos" que dieron metástasis. En 1975 Blicher y Toft admiten una correlación entre el grado del tumor y el curso clínico y reportan 4 casos de tumores inicialmente benignos que recurren con estroma maligno. El cistosarcoma phyllodes ha recibido múltiples nombres y se le conocen por lo menos 25 distintos. Esta denominación dada por Müller debida a su aspecto macroscópico, quístico, carnoso y foliáceo se le considera en la actualidad que tiene severos defectos ya que en ocasiones ni es quístico ni foliáceo y en un porcentaje bajo llega a ser maligno. Algunos autores como Scarff y Torloni dicen que no se justifica el término de cistosarcoma phyllodes benigno y recomiendan para estos casos el término de "fibroadenoma phyllodes", como mucho más apropiado y dejan el "cistosarcoma phyllodes" para los casos malignos.<sup>3,18,31,40</sup>

Azzopardi en 1979 hace una serie de consideraciones respecto al comportamiento de este tumor y sus caracteres clínico e histopatológicos proponiendo el nombre de "Tumor Phyllodes" el cual en la actualidad es de mayor aceptación en los países europeos y en gran parte de la Unión Americana.<sup>40</sup>

### Hallazgos clínicos

El tumor phyllodes representa menos del 1% de la patología benigna de la mama y el 2.8% si se les relaciona con los carcinomas. La relación fibroadenomas/tumor phyllodes es de 23:1 aunque mucho depende del tipo de población asistida.<sup>18,40,45</sup>

Un hecho importante es que un grupo de tumores phyllodes se desarrollan en forma brusca a partir de un aparente fibroadenoma que llevaba varios años de evolución. De ahí que algunas series dividan al tumor phyllodes en los que tienen un comienzo directo como tales y los que se desarrollan a partir de un fibroadenoma.<sup>40,45</sup> Esta última posibilidad que no puede certificarse desde el punto de vista etiológico es una realidad clínica y se le debe tener en cuenta como otro de los fundamentos para resear cualquier aparente fibroadenoma clínico o mastográfico.<sup>40,45</sup>

Es una enfermedad que se puede encontrar antes de los 20 años<sup>34</sup> y después de los 70 años pero con mayor frecuencia entre los 40 y 50 años, con un promedio de edad de 45 años. Prácticamente todos los autores coinciden con esta cifra: 44.7 años para Haagensen,<sup>18</sup> 40 años para Hart,<sup>19</sup> 44 años en la serie de Salvadori.<sup>38</sup> Esta enfermedad es por lo general unilateral y con un leve predominio del lado izquierdo.<sup>45</sup>

Las mujeres con tumor phyllodes son 15 a 20 años mayores que aquellas con fibroadenoma. Aquéllas con tumores histológicamente malignos son cerca de 3 años mayores que las pacientes con variedades benignas. Las mujeres que mueren por enfermedad metastásica tienen una media de edad de 7 años mayor que la media para todas las pacientes con tumor phyllodes. El tumor phyllodes también se puede desarrollar en tejido accesorio mamario.<sup>45</sup> Raramente el tumor phyllodes puede aparecer en la mama masculina, así como en las vesículas seminales y la próstata.<sup>18,40,43,44,45</sup>

El origen racial de pacientes con tumor phyllodes ha sido reportado en varios estudios.<sup>4</sup> En las series de Norris y Taylor<sup>28</sup> el 87% de las pacientes son caucásicas, el 8% negras y el 5% de otras razas. Cerca del 8% de las pacientes en la serie de Treves y Sunderland<sup>46</sup> eran negras, el resto de las pacientes eran caucásicas. En una revisión de tumor phyllodes metastásico por Kessinger et al.<sup>21</sup> el 85% de la pacientes eran caucásicas, el 13% negras y el 1% indias de Alaska. Treves y Sunderland<sup>46</sup> encontraron que el 22% de los casos histológicamente malignos sucedían en negras.

Las pacientes se presentan con un tumor mamario. Algunas refieren la presencia de una tumoración dura y pequeña por varios años seguida de un súbito y rápido crecimiento; esto fue observado en más de un tercio de las pacientes con lesiones histológicamente malignas en las series de McDivitt et al.<sup>25</sup> Estos tumores pueden progresar rápidamente hasta alcanzar



proporciones masivas, desplazando el pezón; Treves y Sunderland<sup>46</sup> reportaron neoplasias benignas que llegaron a alcanzar 20 cm en 3 meses. Los tumores grandes pueden causar estiramiento de la piel y compresión de las venas superficiales. La ulceración puede ocurrir en algunas pacientes pero esto no es una indicación de malignidad. Muchas de las pacientes no se quejan de dolor.<sup>16</sup> El dolor de rápida inicio, el súbito incremento en el tamaño, los cambios en la piel y la retracción del pezón se han sugerido como hallazgos asociados a malignidad pero éstos cambios pueden ocurrir también en la totalidad de las lesiones benignas. Usualmente el tumor es multilobulado no fijo a la piel y con movimiento libre.<sup>45</sup>

## **Estudios de Imagen**

El tumor phyllodes generalmente se presenta bien circunscrito, algunas veces con densidad lobulada en las mastografías. Ultrasonográficamente el tumor phyllodes está bien definido como masa sólida con bajo nivel de sombra interna sin significado de atenuación acústica.<sup>45</sup> Los análisis retrospectivos de hallazgos de imagen en 51 tumores phyllodes revelaron masas de tejido blando no espiculado con calcificación en solo 4 casos, 3 de los cuáles eran benignos;<sup>45</sup> la ultrasonografía mostró masas sólidas e hiperecoicas en 28 de 30 casos evaluados.<sup>45</sup> La Resonancia Magnética dinámica del tumor phyllodes se caracteriza por apariencia multilobulada, la cual es marcadamente incrementada con los estudios dinámicos de contraste.<sup>45</sup> Un caso único de tumor phyllodes benigno mostró acumulación temprana de Tc-99m en la dos fases de la scintomografía pero en un tumor phyllodes maligno la acumulación fue notada tanto en la fase temprana como en la tardía, sugiriendo que la imagen tardía puede tener un potencial para distinguir tumores phyllodes benignos de malignos.<sup>45</sup>

En la Tomografía Computada el tumor phyllodes se presenta con una densidad heterogénea.<sup>45</sup> Una apariencia más variada se hace evidente en los estudios de imágenes T2-ampliadas sin embargo, las áreas estrechas de baja intensidad entre las áreas de baja intensidad reflejan la gruesa morfología del tumor phyllodes.<sup>45</sup> El tumor phyllodes no muestra una característica específica en la mastografía o ultrasonografía.<sup>45</sup>

## **Citología de Aspiración**

El exceso de células estromales bipolares forman la base de los racimos epiteliales del tumor phyllodes. Los núcleos desnudados, atípicos o con células sospechosas y cambios mixoides en los frotis citológicos sugieren un tumor bifásico.<sup>5</sup> Los núcleos expuestos de las células estromales son generalmente del doble de tamaño de un linfocito. Los fragmento de células estromales con atipia y figuras mitóticas pueden estar presentes en el aspirado de algunos casos por lo que facilitan el diagnóstico. La alta celularidad en el frotis, el intervalo del componente estromal del aspirado, la presencia de hiperplasia ductal atípica, dentro del tumor phyllodes y ocasionalmente la disociación de células estromales pueden permitir la mala interpretación del tumor phyllodes como un carcinoma. El aspirado de aguja fina fue inadecuado o mal diagnosticados en 86% de los casos en la serie de Salvadori et al.<sup>38</sup> Sin embargo el diagnóstico específico en base a la citología puede ser difícil dependiendo del contenido del aspirado en un adecuado marco clínico y el diagnóstico solo puede ser sugerido. Shimizu et al.<sup>41</sup>

identificaron que las células estromales bipolares tienen citoplasma en el tumor phyllodes, en contraste con los simples núcleos expuestos que dominan el fondo en los fibroadenomas.<sup>5</sup> En opinión de Stebbing y Nash<sup>44</sup> la mastografía, el ultrasonido y la citología de aspiración con aguja fina no son lo suficientemente exactos para hacer un diagnóstico preoperatorio o predecir si la lesión es de bajo grado o agresiva.

### **Hallazgos Macroscópicos**

El tumor phyllodes es altamente variable en su aspecto macroscópico pero la mayoría se presentan como una masa sólida de aspecto carnososo y áreas quísticas. En una serie de casos no seleccionados, muchas neoplasias median entre 3 y 5cm, y la media fue de 6.4 cm en otro.<sup>46</sup> Sin embargo, los tumores pueden ser completamente pequeños o masivos con rangos desde 1 a 45 cm. El promedio de tamaño de los tumores que metastatizan fue de 11.8 cm en una revisión de Kessinger et al.<sup>21</sup> pero lesiones muy pequeñas de 1.5cm también lo pueden hacer. Mientras algunos tumores phyllodes pueden tener el aspecto clásico carnososo foliáceo, otros aparecen más bien sólidos con quistes apenas visibles. La mayoría de estos tumores están bien circunscritos y tienen una coloración blanco-grisácea o amarilla con focos hemorrágicos y necróticos en lesiones más grades.<sup>45</sup> La consistencia varía desde carnososo hasta mucosoide y la superficie al corte generalmente protuye.<sup>45</sup>

### **Hallazgos Microscópicos**

Histológicamente el tumor phyllodes está compuesto de un componente epitelial y uno celular, el estroma de células en huso. El tumor se caracteriza por la formación de procesos en forma de hoja que protuyen hacia los espacios quísticos. Los elementos epiteliales que tapizan los conductos y los espacios en forma de hendidura y los procesos en forma de hoja consisten en dos tipos de células características del sistema de conductos mamarios, las células epiteliales lumbinales y las células mioepiteliales. Como regla el estroma es más celular que en los fibroadenomas y tiene apariencia fibrosarcomatosa. La formación de procesos en forma de hoja es un hallazgo crucial que ayuda a diferenciar al fibroadenoma del tumor phyllodes de bajo grado.<sup>18,40,45</sup>

Las células en forma de huso y las miofibroblásticas generalmente constituyen el estroma pero puede haber células altamente atípicas y multinucleadas. Una dominancia de diferenciación miofibroblástica en los elementos del estroma del tumor phyllodes ha sido reportada.<sup>1</sup> Puede haber metaplasia ósea o condroide en el tumor phyllodes<sup>28,45</sup>. En una revisión de 94 casos en la AFIP, Norris y Taylor<sup>28</sup> notaron áreas focales de diferenciación lipóide, condroides, óseas, rabdomioblásticas y de músculo liso en un relativo bajo número de casos. La diferenciación adiposa que varía desde grasa madura hasta liposarcoma fue notada en 14 tumores phyllodes; el liposarcoma puede ser bien diferenciado, mixoide o pleomórfico.<sup>33</sup> Varios ejemplos adicionales de diferenciación adiposa de similar grado han sido notados por otros autores. Sin embargo el componente estromal agresivo es casi siempre de apariencia fibrosarcomatosa. Otros tipos de sarcoma como el liposarcoma, condrosarcoma, osteosarcoma, rabdomiosarcoma, y hemangiopericitoma, así como el histiocitoma fibroso pueden desarrollarse en un tumor

phyllodes.<sup>28,45</sup> A lo largo de una serie de 22 casos de diferenciación osteosarcomatosa de tumor phyllodes reportados por Silver y Tavassoli<sup>45</sup> la media de edad para las pacientes fue de 60 años y la media del tamaño del tumor fue de 6.4cm y ninguna de las 11 mujeres con disección de ganglios axilares tuvieron evidencia de metástasis de nodos axilares. Nueve pacientes desarrollaron recurrencia o enfermedad metastásica y siete de esas mujeres murieron en el lapso de 12 meses posteriores a la metástasis inicial. Es más, no es raro encontrar más de un tipo de diferenciación dentro del componente sarcomatoso. Pietruszka y Barnes<sup>32</sup> defendieron la clasificación de componente sarcomatosa en base a su diferenciación. Algunos autores confirman esta recomendación en una relativa alta proporción de casos revisados en la AFIP y encontraron que el componente sarcomatoso desafía la clasificación como un sarcoma de tejidos blandos distinto a pesar de que muchos de los autores usan la experiencia del Departamento de patología de tejidos blandos en un intento para clasificar los sarcomas.

El sobrecrecimiento de los cambios sarcomatosos<sup>45</sup> sucede en algunos casos; el sobrecrecimiento estromal sólo ha sido cuantificado recientemente. Generalmente es el componente sarcomatoso que está presente en el margen de la neoplasia el que muestra un patrón de crecimiento empujante o infiltrante. Ya que el sobrecrecimiento sarcomatoso puede disminuir severamente los elementos epiteliales a unos escasos y minúsculos focos, una evaluación completa y toma de muestras de todos los sarcomas aparentemente puros se necesita para excluir su origen en un tumor phyllodes.

Las inclusiones digitales en forma de fibroma se observan ocasionalmente en el componente estromal de las lesiones tumorales fibroepiteliales y del tumor phyllodes. Estas inclusiones de actina son positivas y contienen agregados de miofibrillas.<sup>7</sup> El elemento epitelial del tumor phyllodes también muestra gran variedad de alteraciones. Tienen áreas de adenosis que ocasionalmente desarrollan cambios quísticos. También se han observado cambios metaplásicos que incluyen metaplasia apócrina y escamosa. Tampoco es rara la hiperplasia, que incluye áreas de atipia.<sup>25</sup>

### **Hallazgos Inmunohistoquímicos**

En una evaluación de 28 tumores phyllodes (14 benignos, 6 limitofes y 8 malignos) Aranda et al.<sup>1</sup> encontraron positividad para vimentina en el 100% de los miofibroblastos estromales. Cerca del 75% de las mismas células era positivas para actina específica de músculo y 25% eran positivas para desmina, las células estromales eran negativas para la proteína S-100, CAM5.2, EMA y AE1/AE3. La inmunexpresión de p53 ha sido encontrada en seis de siete tumores phyllodes malignos pero en ninguna de los ocho tumores phyllodes benignos evaluados en ese estudio. En otro estudio la expresión de p53 no se encontró en 12 tumores phyllodes benignos pero fue positiva en 5 de 9 tumores de alto grado. Las células subepiteliales estromales son inmunoreactivas para la tencina, una glucoproteína de la matriz extracelular que inhibe las interacciones de la célula con otras células y el estroma. A pesar de que esta glucoproteína se expresa también en la misma región de la mama normal y en los fibroadenomas se encuentra presente más extensamente en el tumor phyllodes.<sup>45</sup>

## Hallazgos Ultraestructurales, Receptores Hormonales y Ploidía del DNA

Las células en huso estromales del tumor phyllodes son generalmente del tipo de miofibroblásticas-fibroblásticas<sup>5</sup> a menos que un mejor tipo específico de sarcoma de tejido blando se desarrolle en el estroma. Los fibroblastos distorsionados y las inclusiones intracitoplasmáticas se han descrito así como la diferenciación del músculo liso.

El pequeño número de tumores phyllodes evaluados por ER y PR han dado positividad para PR más frecuentemente. El 40% de los tumores phyllodes estudiados por Giani et al fueron ER negativos y PR positivos. En 3 casos evaluados de tumor phyllodes por Mechttersheimer et al.<sup>45</sup> tenían un grado muy heterogéneo de expresión de PR y ER, permitiéndoles concluir que ni los estrógenos ni la progesterona juegan un papel mayor en la histogénesis del tumor phyllodes.

El valor de la ploidía y la fracción de la fase S como pronóstico de los resultados es controversial. En muchos estudios<sup>13</sup> sin embargo, la aneuploidía y la fase S fueron frecuentemente asociados con una conducta agresiva. El-Naggar et al.<sup>14,15</sup> realizaron fluorcitometría de DNA y análisis del ciclo celular en 30 tumores phyllodes para determinar la potencial utilidad pronóstica de este procedimiento. El análisis de regresión multivariado de sus resultados mostró que el contenido de DNA es un factor pronóstico significativo en los resultados clínicos de los pacientes. Ni el contenido del DNA ni la fase S se correlacionaron con los resultados del estudio de Keelan et al.<sup>45</sup> sin embargo la mayoría de los tumores evaluados fueron diploides y pocos fueron aneuploides, tetraploides o poliploides. De manera similar, Layfield et al.<sup>24</sup> y Grimes<sup>17</sup> encontraron que ni el DNA o la fracción de la fase S se correlacionan con los resultados.

## Hallazgos Moleculares

Los estudios moleculares de tumores phyllodes apoyan un origen clonal.<sup>39,50</sup> La citometría y el análisis de la hibridación in situ fluorescente (FISH) realizados en dos muestras tomados 4 semanas aparte, revelaron pérdida del cromosoma 21 en ambas muestras y la presencia de dos diferentes cromosomas 1 derivados; la primera muestra tuvo un dic(1;10)(q10;q24), y la segunda tuvo un i(i)(10). Utilizando cultivos a corto plazo la evaluación citogenética de 5 tumores phyllodes benignos mostró deleciones intersticiales en el brazo corto del cromosoma 3 del(3)(p12p14) y del(3)(p21p23) como las únicas aberraciones en dos casos.<sup>13</sup> El único tumor maligno evaluado tuvo una línea de descendencia cercana a triploide indicando que la complejidad del cariotipo es un marcador de la malignidad en el tumor phyllodes. La policlonalidad citogenética fue observada en 3 tumores phyllodes benignos.<sup>39</sup> Las anomalías cromosómicas clonales fueron encontradas tanto en el componente de tejido epitelial y conectivo del tumor phyllodes apoyando su naturaleza genuina bifásica.<sup>6</sup>

## Correlación de los hallazgos histológicos y el comportamiento clínico.

Las opiniones varían de acuerdo a la significancia pronóstica de los múltiples parámetros histológicos y macroscópicos. Muchos patólogos dividen al tumor phyllodes en benignos y malignos. McDivitt et al.<sup>25</sup> afirman que la principal diferencia entre los dos tipos es el grado de pleomorfismo y el crecimiento estromal (fibroso, mixoide y adiposo), el cual es mucho menor

en las lesiones benignas. De los 59 tumores benignos de en su serie las recurrencias locales se desarrollaron en 10 pacientes las cuales fueron inicialmente tratadas con excisión local. No se observó un curso clínico maligno en los tumores histológicamente benignos. Sólo 1 de 14 pacientes con un tumor histológicamente maligno desarrolló recurrencias y metástasis pulmonares múltiples y murió por diseminación del tumor; otra paciente desarrolló una recurrencia local. El resto de las 12 pacientes permaneció libre de enfermedad ya que en el tratamiento inicial que varió desde una excisión (4 casos) hasta la mastectomía de varias extensiones (4 simples, 4 radicales y 1 radical modificada). En su evaluación de 26 tumores phyllodes Hart et al.<sup>19</sup> observaron tumores con células estromales que tuvieron hallazgos microscópicos parecidos a sarcomas de tejidos blandos; las neoplasias con células estromales con apariencia menos amenazante fueron designadas como histológicamente benignas. Ninguno de los 12 tumores histológicamente benignos tuvieron metástasis pero 2 tuvieron recurrencia y uno de ellos provocó la muerte por extensión directa a los pulmones. Otras 3 pacientes desarrollaron metástasis pulmonares, dos de ellas murieron y la tercera sobrevivió 16 años después de una lobectomía pulmonar.

Norris y Taylor<sup>28</sup> reportaron que una justa estimación de la conducta del tumor phyllodes puede ser hecha evaluando varios hallazgos patológicos incluyendo el tamaño del tumor, bordes, atipia estromal y actividad mitótica. Ninguno de los 15 tumores que probaron ser fatales fue menor de 4 cm. Las lesiones menores de 4 cm de diámetro tuvieron una menor tasa de recurrencia (11%) que los tumores más grandes (37%). Los tumores con márgenes "empujantes" recurrieron en 15% de las pacientes y fueron letales sólo en 3% así como los tumores con márgenes "infiltrantes" tuvieron una tasa de recurrencia del 38% y fueron fatales en 35% de las pacientes. Un incremento en los grados de atipia celular se asoció con el incremento en la incidencia de la recurrencia y resultados fatales. De los 15 tumores que probaron ser fatales, sólo 5 (33%) tuvieron 3+ de atipia (escala de 1 a 3), así como de las 30 lesiones con 1+ de atipia, 27% recurrieron y 7% probaron ser fatales. Los tumores con 5 o más figuras mitóticas/10 cap (campos de alto poder) fueron de consideración en 11 de las 15 muertes. De los tumores con 0-2 figuras mitóticas/10 cap, 17% desarrollaron recurrencia, y 18% de ellos con sólo 3-4 figuras mitóticas/10cap murieron por los tumores, a pesar de la mastectomía radical en un caso.

Debido a la dificultad para predecir la conducta del tumor phyllodes y a que cualquier tumor histológicamente benigno es capaz de por lo menos producir recurrencia, en la AFIP la calificación de benigno no se utiliza después de la designación de tumor phyllodes. Las lesiones son designadas de bajo grado si tienen márgenes con crecimiento empujante, atipia leve + y menos de 3 figuras mitóticas/10cap; éstos tumores tienen un potencial para recurrencia local pero es muy poco probable que den metástasis. El término de "alto grado de tumor phyllodes" es usado para designar a un tumor con potencial para dar metástasis distantes y caracterizado por márgenes empujantes o invasivos, atipia moderada a severa (2+ a 3+), y 3 o más figuras mitóticas/10cap. Por supuesto si un sarcoma específico es identificado entonces éste se incluye en el diagnóstico, por ejemplo: *liposarcoma que se origina en un tumor phyllodes*. Una vez que el término "*sarcoma*" es usado no hay duda acerca de la naturaleza maligna de la lesión. A pesar de que ocasionalmente se encuentran lesiones que tienen características intermedias muchos autores por lo general les asignan la categoría de bajo grado ya que la recurrencia local es la principal preocupación para esas lesiones. En un estudio basado en la evaluación de los resultados de la enfermedad en 32 mujeres con tumor phyllodes (23 designadas como benignas,

4 como limitrofes y 5 como malignos) concluyeron que la presencia del tumor en el margen de resección es el mayor determinante, de la recurrencia local y que los hallazgos histológicos son de importancia secundaria.<sup>12</sup>

Basados en una evaluación compuesta del número de figuras mitóticas, atipia y bordes del tumor, numerosos investigadores han propuesto una subdivisión del tumor phyllodes en grupos benignos, intermedios y malignos.<sup>10,11,17,46</sup> Los criterios propuestos por varios investigadores sin embargo son diferentes. La diferencia es principalmente en el número de figuras mitóticas permitidas para cada subgrupo y en la carga de celularidad estromal y atipias como factores que influyen en la subdivisión; pero las diferencias también se encuentran en el tipo de casos estudiados, la extensión de la excisión quirúrgica, y la duración del seguimiento, contribuyendo a resultados variables para los diferentes grupos de pacientes en los diferentes estudios. Por ejemplo, en un estudio<sup>45</sup> no hubo recurrencias tanto en los grupos benignos y limitrofes es más, no hubo metástasis y sólo hubo recurrencias en 5 de 7 pacientes durante el seguimiento del grupo de malignidad. En otro estudio<sup>32</sup> 4 de los 18 tumores benignos desarrollaron recurrencias y 1 de las 3 pacientes observadas con un tumor limitrofe murió con extensión directa del tumor a los pulmones 23.5 años más tarde y después de 14 recurrencias. Es muy interesante que sólo 4 de las 16 pacientes con tumores malignos y con seguimiento desarrollaron 4 metástasis, 3 de las cuales murieron por los tumores. La paciente restante se encontraba viva y con buen estado de salud sin evidencia de enfermedad desde el primer mes hasta 23.5 años posteriores al diagnóstico, con excepción de una paciente quien murió por una causa no especificada 10 años más tarde sin evidencia de enfermedad. Otro estudio<sup>45</sup> de 49 pacientes (42 benignos, 4 limitrofes y 3 malignos) encontró 5 recurrencias entre las lesiones limitrofes y las malignas que eran mayores de 4 cm. Los investigadores concluyeron que el tamaño y las características histológicas eran factores independientes significativos para predecir el intervalo libre de enfermedad. Grimes<sup>17</sup> reportó resultados de 100 tumores phyllodes (55 benignos, 22 limitrofes, y 27 malignos) con recurrencia en 14 de los tumores benignos (27%), 7 de los limitrofes (32%), y 7 de los tumores malignos (26%). Tres de los 22 tumores limitrofes dieron metástasis, en contraste con 4 de las 27 lesiones malignas y ninguna de las lesiones benignas. Esta subdivisión de 3 categorías del tumor phyllodes no parece separar las categorías clínicamente distintas. Salvadori et al.<sup>38</sup> no encontraron diferencias entre los tumores malignos y los limitrofes en términos de recurrencia local o metástasis distantes.

El sobrecrecimiento estromal es otro factor pronóstico significativo. A pesar de que Hart et al.<sup>19</sup> observaron este hallazgo solo en los tumores phyllodes malignos, el sobrecrecimiento estromal ha sido cuantificado solo recientemente. Ward y Evans<sup>47</sup> encontraron que el sobrecrecimiento estromal tiene un componente sarcomatoso hasta el punto de que los elementos epiteliales están ausentes en por lo menos 1 campo de bajo poder (40x magnificado). En una revisión de 26 tumores phyllodes encontraron sobrecrecimiento estroma en 6 de 7 pacientes quienes murieron por el tumor incluyendo a 5 con metástasis; ellos concluyeron que el sobrecrecimiento estromal es un indicador morfológico de conducta maligna. Sin embargo aunque algunos autores están de acuerdo en que el sobrecrecimiento sarcomatoso es una variable pronóstica significativa, muchos autores creen que el umbral debería ser aumentado significativamente para referir sólo las neoplasias que muestren predominancia de un sarcoma puro en múltiples secciones con elementos residuales de tumor phyllodes apenas identificables. Tavassoli<sup>45</sup> encontró en su experiencia en la AFIP que el sobrecrecimiento de cualquier estroma

de apariencia suave que excluya el componente epitelial en 2 o más campos de bajo poder no es tan raro en tumores mayores de 5 cm.

Kokava et al.<sup>22</sup> encontraron una buena correlación entre la estadificación convencional del tumor phyllodes basados en los criterios histológicos y los índices MIBI (Anticuerpos monoclonales dirigidos contra las células proliferación, asociados al antígeno K167; los índices de MIBI expresa el porcentaje de células estromales MIBI positivas).

### Diagnóstico Diferencial

Cuando el sobrecrecimiento estromal es muy extenso la distinción del tumor de un sarcoma puro es muy importante. En dichos casos una adecuada toma de muestra del tumor (una sección de tejido por cada centímetro de diámetro máximo de tumor) es necesaria para identificar los elementos epiteliales, los cuales pueden estar reducidos a un foco ocasional a lo largo de la neoplasia. Es más, ya que algunos tumores phyllodes recurren como sarcomas puros es importante obtener una historia completa cuando se trata con aquello que parece ser un sarcoma puro y revisar biopsias previas para excluir la posibilidad de que se trate de un tumor phyllodes.<sup>3,18,26,31,40</sup>

### Recurrencias y Metástasis

La frecuencia de recurrencia del tumor phyllodes varia según los reportes desde un 7% a un 70%, dependiendo del número de casos en el estudio<sup>8,11,12,16,20,28,29,32,38,40,42,44,46,47</sup> y el porcentaje de lesiones agresivas. En el grupo de pacientes jóvenes menores de 25 años las recurrencias son más frecuentes (3/8 pacientes con seguimiento o 37%) y en el grupo de mujeres entre 20 y 24 años de edad que en el de 10 y 19 años de edad (3/28 mujeres con seguimiento, o 11%).<sup>34</sup> Sin embargo, aproximadamente el 30% de los tumores phyllodes desarrollan recurrencias y la mayoría lo hacen dentro del período de 2 años posteriores al diagnóstico.<sup>8,11,12,16,20,28,32</sup> Múltiples recurrencias –cerca de 14 en un período de 23 años- han sido documentadas.<sup>45</sup> Las recurrencias subsecuentes frecuentemente retienen hallazgos histológicos de la neoplasia original, pero pueden desarrollar un fenotipo mucho más agresivo con incremento en la celularidad, actividad mitótica y atipia celular.<sup>32</sup> Algunos autores han sugerido que un margen de resección positivo (excisión incompleta) se relaciona muy estrechamente con las recurrencias.<sup>19,29</sup> Las recurrencias locales se desarrollan en casi el 50% de las pacientes con tumores phyllodes metastásicos.<sup>32</sup> La mortalidad ocasionada por la extensión del tumor a órganos vitales en ausencia de metástasis distantes sucede con poca frecuencia.

Las metástasis aparecen en menos del 10% de los casos no seleccionados sin embargo hay un amplio rango reportado en la literatura. Las metástasis se diseminan a través del torrente sanguíneo.<sup>10</sup> Los nodos linfáticos metastásicos están generalmente ausentes pero se han descrito en cerca del 15% de las neoplasias metastásicas de algunas series.<sup>28</sup> La mayoría de los tumores metastatizan a los pulmones (66%),<sup>23</sup> luego al esqueleto (28%), al corazón (9.4%) y al hígado (5.6%) de los casos.<sup>45</sup> Pero las metástasis también han sido documentadas a otros órganos incluyendo el sistema nervioso central<sup>48</sup> e intraneural, glándulas suprarrenales, páncreas, bazo, epiplón, estómago, laringe, nodos linfáticos cervicales y paraaórticos, pleura, encía, piel

cabelluda, vulva e inclusive en la planta del pie.<sup>21,45</sup> Las metástasis en un caso provocaron paraplegia.<sup>45</sup> Un raro caso de metástasis a un tumor de ovario de Brenner ha sido descrito.<sup>45</sup> Con una raras excepciones los tumores metastásicos están exentos de elementos epiteliales. En general las metástasis son evidentes dentro de los dos primeros años del tratamiento inicial pero existen variaciones en dicho intervalo de tiempo. La supervivencia a 10 años después de haber metástasis es rara, pero se ha documentada.<sup>45</sup>

## Tratamiento

Hay divergencia en las recomendaciones para el tratamiento del tumor phyllodes. A pesar de que la mastectomía simple, modificada ó radical, ha sido utilizada en muchos casos en el pasado<sup>28</sup> y de que la mastectomía permanece como tratamiento inicial en muchos casos, últimamente se ha abogado por un tratamiento más conservador como la excisión local amplia para el tratamiento inicial con la meta principal de una excisión completa del tumor.<sup>8,9,11,12,16,30,34,35,36,37,42,43</sup> En la experiencia de Haagensen<sup>18</sup> la excisión local ha sido muy exitosa en el tratamiento del tumor phyllodes. Haggensen cuestiona a la mastectomía radical ya que la disección axilar incluida en la cirugía dice, es innecesaria ya que el tumor phyllodes casi nunca da metástasis a nodos linfáticos axilares y a que los tumores malignos muy agresivos han sido fatales a pesar de la extensión de la excisión. Norris y Taylor<sup>28</sup> también han abogado por la excisión total del tumor phyllodes y solo si el tumor es muy grande de tamaño o tiene márgenes invasivos recomiendan la mastectomía para su excisión total.

La extensión de la excisión quirúrgica está determinada en parte por el tamaño y el margen de la neoplasia.<sup>8,9,11,12,16,30,34,35,36,37,42,43</sup> Debido a las lobulaciones en los márgenes de muchas neoplasias la excisión del tumor con un margen de tejido mamario sano (excisión amplia) es preferible.<sup>8,9,11,12,16,28,32,45,46,47</sup> La excisión completa del tumor implica algunas veces la toma de por lo menos 1 cm de tejido mamario normal para prevenir recurrencia local.<sup>8,9,11,12,16,30,34,35,36,37</sup> Si el tumor tiene un margen inusual e irregular detectable en la mastografía vale la pena realizar una mastografía de la pieza para asegurarse de que se removió completamente la lesión antes de cortar el resto del tumor. La mastectomía simple debería reservarse para tumores invasivos o lesiones con márgenes infiltrantes con hallazgos histológicos agresivos que podrían contraponerse a una excisión total con un claro margen para un procedimiento menor. La mastectomía total esta indicada también para las recurrencias locales de las lesiones limítrofes o malignas. Chua et al.,<sup>10</sup> Grimes,<sup>17</sup> y Salvadori et al.<sup>38</sup> han sugerido la mastectomía para las recurrencias y los tumores phyllodes malignos y limítrofes. Buchanan<sup>8</sup> defiende la mastectomía simple para los tumores mayores de 5 cm o para tumores de cualquier tamaño (inclusive 3 cm) con características limítrofes o malignas; También sugiere el mismo manejo para las recurrencias.

La efectividad de otras modalidades de tratamiento no se ha establecido, pero la combinación de quimioterapia con Cisplatino y Etoposide con radioterapia se ha reportado muy efectiva en el manejo de 3 casos de metástasis sintomáticas. A pesar de que las metástasis pulmonares pueden ser extirpables, el manejo quirúrgico para la enfermedad metastásica ha sido desalentador. En su lugar, la Ifosamida, ya sea como un solo agente o en combinación con la Doxorubina, han mostrado algo de esperanza en el manejo del tumor phyllodes metastásico. En



muchos casos una gran variedad de manejos terapéuticos incluyendo la radioterapia, la manipulación hormonal y la quimioterapia, han fracasado para evitar las recidivas.<sup>45</sup>

El objetivo del presente estudio es determinar mediante un análisis multivariado cuales son los factores histopatológicos que influyen en el pronóstico del tumor phyllodes y puedan ayudar a determinar el mejor manejo quirúrgico de las pacientes.

## V MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo en 50 pacientes con diagnóstico de tumor phyllodes corroborado histopatológicamente. El periodo de estudio comprendió desde abril de 1991 hasta marzo del 2001 y se incluyó a pacientes atendidas en el Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 4 "*Luis Castelazo Ayala*" del IMSS en la Ciudad de México. Todas las pacientes fueron del sexo femenino y fueron intervenidas quirúrgicamente. Se evaluó primero la edad de las pacientes y se evaluaron parámetros quirúrgicos e histopatológicos que se obtuvieron de los expedientes clínicos y reportes definitivos de patología de las piezas quirúrgicas y además se realizó una revisión de todas las laminillas de todas las piezas quirúrgicas de las pacientes del estudio por un mismo patólogo. Se excluyeron del estudio todos los casos de pacientes que tuvieron diagnóstico preoperatorio de tumor phyllodes y que no fue corroborado en el estudio definitivo de patología, así como pacientes que tuvieron confirmado diagnóstico de tumor phyllodes en el estudio histopatológico pero no fue posible corroborar su estado actual de salud. Los datos obtenidos fueron: edad de la paciente, fecha de diagnóstico y diagnóstico preoperatorio, fecha de cirugía y tipo de cirugía realizada (excisión amplia, tumorectomía, mastectomía simple, mastectomía radical modificada y mastectomía subdérmica con preservación del pezón).

Los parámetros histopatológicos fueron los siguientes: tamaño del tumor expresando el diámetro mayor en centímetros, bordes del tumor, límites quirúrgicos; la celularidad se clasificó en 3 grados: leve +, moderada ++ ó severa +++; el sobrecrecimiento estromal se clasificó en 3 grados: leve +, moderado ++ ó severo +++; la atipia celular se clasificó en 4 grados: ausente 0, leve +, moderada ++ ó severa +++; y el índice mitótico (ó figuras mitóticas) por 10 cap (campos de alto poder) y se clasificó por el número de figuras mitóticas: 0, 1, 2, 3 ó más de 4 y se consideró de 0-1 figuras mitóticas como grado leve, 2-3 moderada y más de 4 severo; los límites quirúrgicos se consideraron libres (cuando había ausencia de tumor en los límites quirúrgicos) ó tomados cuando el tumor se encontraba en el límite quirúrgico o muy cerca de éste midiendo la distancia en milímetros (desde 1 a 7 mm) o si el tumor invadía planos profundos como por ejemplo la fascia del pectoral mayor; los bordes del tumor se clasificaron como empujantes o invasivos.

Se evaluó de manera general dos tipos de cirugía: excisión amplia (biopsia excisional con ampliación de bordes, tumorectomía o cuadrantectomía) ó mastectomía (mastectomía simple, radical modificada ó subdérmica con preservación del pezón). Se revisó si las pacientes presentaron recidiva y el tiempo en que lo presentaron posterior a la cirugía (intervalo libre de enfermedad) y el tratamiento que se empleó para la recidiva (si era quirúrgico se especificaba el tipo de cirugía) así como también si en las pacientes se utilizó terapia coadyuvante como la radioterapia.

Finalmente se midió la sobrevida de las pacientes expresado en meses desde la fecha de la cirugía hasta marzo del 2001 y se calculó entonces el periodo de seguimiento expresado en meses de la misma manera y en caso de que alguna paciente hubiera fallecido se consideraba aquella fecha como corte de su periodo de seguimiento y sobrevida. Para obtener esta información se revisaron los expedientes clínicos de sus consultas posteriores a la cirugía y para corroborar el estado actual de salud de la paciente se habló telefónicamente con todas las pacientes que estaban vivas. Si las pacientes habían fallecido se revisó en el expediente clínico

las causas de fallecimiento y si éstas eran por enfermedad general o se relacionaban con el tumor. Para el análisis estadístico univariado se utilizaron las siguientes pruebas: la prueba exacta de *Fisher*, la *chi cuadrada de Pearson* y el *análisis de varianza*; para el análisis multivariado se utilizó un modelo de regresión logística evaluando de manera integrada los parámetros quirúrgicos y los histológicos. Finalmente para el análisis de sobrevida se utilizaron las curvas de sobrevida de *Kaplan-Meier* y se compararon la prueba de *log rank*. Se consideró estadísticamente significativo si el valor de *P* era menor de 0.05

## VI RESULTADOS

Todas las pacientes fueron del sexo femenino. El rango de edad de las pacientes fue desde 25 años hasta 69 años con una media de 44.9 años de edad. Todas las pacientes fueron sometidas a cirugía y el diagnóstico preoperatorio fue en 17 pacientes de tumor phyllodes (34%), en 22 pacientes de fibroadenoma mamario (44%) y en 11 pacientes probable carcinoma mamario (22%). Las cirugías realizadas fueron en 34 pacientes excisión amplia ó tumorectomía (68%); a 16 pacientes (32%) se les realizó mastectomía (total en 9 pacientes (18%), subdérmica con preservación del pezón en 2 pacientes (4%) y radical modificada en 5 pacientes (10%) (Tabla No. 1). El tamaño del tumor tuvo un rango desde 1.5 cm hasta 28 cm con una media de 7.67 cm. Los bordes del tumor fueron rechazantes en 38 pacientes (76%), infiltrantes en 10 pacientes (20%) y en 2 no fueron valorables (4%). Los límites quirúrgicos estaban libres en 23 pacientes (46%), 10 pacientes presentaban límites quirúrgicos tomados por el tumor (20%), en 10 pacientes el tumor se encontraba entre 1 y 7 mm de los límites quirúrgicos (20%) y en 7 pacientes no fueron valorables (14%). Los parámetros histopatológicos evaluados: la celularidad en 28 pacientes fue de + (56%), en 11 pacientes de ++ (22%) y en 11 pacientes fue de +++ (22%); el sobrecrecimiento estromal en 25 pacientes fue de + (50%), en 18 pacientes fue de ++ (36%) y en 7 fue de +++ (14%); la atipia celular fue en 35 pacientes fue de 0 (70%), en 7 pacientes fue de + (14%) y en 8 pacientes fue de +++ (16%). El índice mitótico (IM) por 10 cap hubo 17 pacientes con 0 IM (34%), 23 pacientes con 1 IM (46%), 3 pacientes con 2 IM (4%), 1 paciente con 3 IM (2%) y 6 pacientes con +4 IM.(12%). (Tabla No.2) Hubo recurrencia en 14 pacientes (28%), 36 pacientes evolucionaron sin complicaciones (72%). El estado actual de las pacientes hasta marzo del 2001 se encontraban vivas y sin actividad tumoral 47 pacientes (94%), mientras que 3 pacientes fallecieron con actividad tumoral a consecuencia de enfermedad metastásica por el tumor (6%). De 14 pacientes que tuvieron recurrencia (28%), a 9 pacientes se les realizó mastectomía (18%) y a 2 de esas pacientes se les tuvo que ampliar a planos profundos realizando rodete de pectoral mayor (4%); a 4 pacientes se les realizó ampliación de bordes (8%) y sólo en una paciente (2%) no se realizó tratamiento quirúrgico debido al rápido y avanzado estado de enfermedad metastásica que presentó. A tres pacientes del estudio (6%) se les dio Radioterapia postquirúrgica. El periodo de seguimiento tuvo una media de 56.7 meses con un periodo seguimiento con rango desde 7 meses hasta 193 meses. El periodo de supervivencia tuvo una media de 56.76 meses y rango desde 7 meses hasta 193 meses.

Tres pacientes fallecieron (6%) todas ellas con metástasis pulmonares; la primera tuvo recidiva a los 6 meses de la cirugía inicial realizando ampliación de bordes, 3 meses después falleció teniendo un periodo de sobrevida de 9 meses. La otra paciente que falleció tuvo recidiva un mes después de la cirugía por lo que se amplió la cirugía a mastectomía radical modificada, falleciendo 7 meses después por metástasis pulmonares. y la otra paciente tuvo recidiva a los 6 meses ya no siendo posible realizar cirugía de rescate y dos meses después falleció por metástasis pulmonares. Dos de las 3 pacientes que fallecieron tuvieron patrones histopatológicos de alto grado con atipia celular de +++, sobrecrecimiento estromal de +++, índice mitótico de más de 4 figuras mitóticas por 10 cap y bordes infiltrantes además de límites quirúrgicos tomados por el tumor; la otra paciente tuvo celularidad de +++, sobrecrecimiento estromal de ++, IM de 1 y atipia celular de + con bordes infiltrantes y límites quirúrgicos no valorables.

El Análisis Univariado para la recurrencia con la prueba exacta *Fisher* mostró que en el tipo de cirugía hubo recurrencia en 11 pacientes (22%) con excisión amplia y en 3 pacientes (6%) con mastectomía y el valor de  $P < 0.258$  no tuvo significancia estadística. La prueba de *chi cuadrada de Pearson* encontró que hubo recurrencia en 7 pacientes cuando los límites quirúrgicos estaban tomados (14%); cuando el tumor de se encontraba de 1 a 7 mm de los límites quirúrgicos no hubo recurrencias y en 4 pacientes (8%) que estaban libres hubo recurrencia, el valor de  $P < 0.002$  tuvo significancia estadística. Hubo recurrencia en 5 pacientes (10%) que tuvieron los bordes infiltrantes y en 8 pacientes (16%) que tuvieron bordes rechazantes, el valor de  $P < 0.150$  no tuvo significancia estadística. Hubo recurrencia en 6 pacientes (12%) que tuvieron celularidad de +, en 3 pacientes (6%) con ++ y en 5 pacientes (10%) con +++ el valor de  $P < 0.322$  no tuvo significancia estadística. Hubo recurrencia en 6 pacientes (12%) con sobrecrecimiento estromal de +, en 4 pacientes (8%) con ++ y en 5 pacientes (10%) con +++, el valor de  $P < 0.022$  tuvo significancia estadística. Hubo recurrencia en 1 paciente (2%) con atipia celular de ++, en 6 pacientes (12%) con +++ y 7 pacientes (14%) atipia celular 0, el valor de  $P < 0.005$  tuvo significancia estadística. Se utilizó análisis de varianza para evaluar la recurrencia del Índice Mitótico (I.M.), la media del IM para las pacientes con recurrencia fue de 1.79 y el valor de  $P < 0.044$  tuvo significancia estadística.

La media de edad para las pacientes con recurrencia fue de 42.7 años con D.E. de 11.16 y para las pacientes sin recurrencias la media fue de 45.7 años de edad, el valor de  $P < 0.415$  no tuvo significancia estadística. La media para las pacientes con recurrencia respecto al tamaño del tumor fue de 8.69cm con D.E. de 7.60 y el valor de  $P < 0.478$  no tuvo significancia estadística. La prueba exacta de *Fisher* mostró que catorce pacientes (28%) presentaron recurrencia y 3 pacientes (6%) fallecieron por metástasis pulmonares, el valor de  $P < 0.019$  tuvo significancia estadística. El análisis de varianza mostró que la media de recurrencia del intervalo libre de enfermedad fue de 32.6 meses y el valor de  $P < 0.120$  no tuvo significancia estadística y del período de seguimiento tuvo media de 84.7 meses de recurrencia. (Tabla No. 3)

Para el análisis multivariado se utilizó un modelo de regresión logística y se compararon con la prueba de *log rank* con los siguientes resultados: los bordes del tumor tuvieron  $P < 0.026$  con significancia estadística; los límites quirúrgicos  $P < 0.001$  con significancia estadística; La celularidad  $P < 0.007$  con significancia estadística; el sobrecrecimiento estromal  $P < 0.017$  con significancia estadística; el índice mitótico  $P < 0.926$  no tuvo significancia estadística; la atipia celulares  $P < 0.001$  con significancia estadística y tipo de cirugía  $P < 0.002$  con significancia estadística. (Tabla No. 4)

Para la sobrevida se utilizaron las curvas de sobrevida de *Kaplan-Meier* y los resultados fueron: en relación a el tipo de cirugía la  $P < 0.73$  (Gráfica No.1), sin significancia estadística; los bordes del tumor la  $P < 0.0349$  (Gráfica No.2) con significancia estadística; los límites quirúrgicos la  $P < 0.002$  (Gráfica No.3) con significancia estadística; la celularidad  $P < 0.0392$  (Gráfica No. 4) con significancia estadística; el sobrecrecimiento estromal  $P < 0.007$  (Gráfica No. 5) con significancia estadística; las atipias celulares  $P < 0.005$  (Gráfica No. 6) con significancia estadística; y en relación a el Índice Mitótico  $P < 0.071$  (Gráfica No. 7) no tuvo significancia estadística.

## VII DISCUSIÓN

Los resultados mostraron que no hay diferencia en cuanto a la media de edad de aparición del tumor phyllodes respecto a otras series, en la serie de Staren et al.<sup>43</sup> la media fue de 54 años, la de Hopkins et al.<sup>20</sup> la media fue de 42 años, la serie de Modena et al.<sup>26</sup> la media fue de 32 años, la serie de Geisler et al.<sup>16</sup> la media fue de 57 años aunque hay una serie de Rajan et al.<sup>34</sup> de 45 pacientes jóvenes con tumor phyllodes con una media de 17.7 años. Algunos autores consideran que cuando se presentan recurrencias posterior a la cirugía, esto se puede deber en parte a un mal diagnóstico inicial (fibroadenoma) lo cual ocasiona que haya márgenes positivos; la serie de Roos et al.<sup>36</sup> de 38 pacientes encontró recurrencias por un inadecuado diagnóstico preoperatorio (fibroadenoma).

El tumor phyllodes de mama representa un reto para patólogos y cirujanos. Las dificultades incluyen el diagnóstico histológico, clasificación y la correlación de los parámetros histopatológicos y clínicos en los resultados. Muchos autores clasifican al tumor phyllodes en tres distintos tipos histológicos: benignos, limitrofes y malignos,<sup>2,28,29,32</sup> sin embargo el criterio para esta distinción está pobremente definida y muchas clasificaciones han sido propuestas. De acuerdo con la OMS, se considera útil diferenciar los casos de tumor phyllodes con los siguientes criterios: frecuencia de mitosis, márgenes infiltrativos, atipia celular y celularidad. Sin embargo, la falta de un estándar en la interpretación de los hallazgos histológicos es una de las razones por las que el balance entre benignos, limitrofes y malignos es diferente en varias series. La incidencia de tumor phyllodes maligno tiene un rango muy amplio desde 1.9% hasta 48.9%.<sup>2,12,28,29,32</sup>

Uno de los principales problemas del tumor phyllodes es que es impredecible su curso clínico y en ocasiones no se correlaciona exactamente con los parámetros histológicos.<sup>2,30,10,11,38</sup> Las metástasis ocurren principalmente en los tumores con características malignas, pero la diseminación metastásica de tumores histológicamente benignos ha sido descrita y contrariamente solo del 25 al 48% de los tumores histológicamente malignos dan metástasis.<sup>2,12,28,32</sup> Salvadori et al.<sup>38</sup> creen que los tumores limitrofes no difieren significativamente de las lesiones malignas en términos de conducta biológica. Algunos autores sugieren que la malignidad histológica se asocia con la presencia de dolor, cambios en piel, retracción del pezón y rápido crecimiento del tamaño del tumor, pero algunos autores han encontrado también estas características en los tumores histológicamente benignos.

La cirugía es el tratamiento de elección del tumor phyllodes. Es evidente que el tumor phyllodes puede ser curado con excisión amplia, pero es evidente que el tumor phyllodes puede tener recidiva independientemente del tipo histológico. El riesgo de recurrencia local aumenta cuando las características histológicas presentan mayor celularidad y sobrecrecimiento estromal y de atipia celular.<sup>11,38</sup> En nuestra serie la recurrencia fue de 14 de 50 pacientes (28%) y presentaron mayor recurrencia las pacientes a quienes inicialmente se manejaban con excisión amplia, es decir que en nuestro estudio el 32.3% del total de pacientes sometidas a excisión amplia tuvo recurrencia del tumor contra un 18.7% del total de pacientes sometidas a mastectomía tuvo recurrencia; muchos autores han encontrado similares hallazgos pero la mayoría argumentan que el manejo inicial debe ser excisión amplia. El análisis multivariado de nuestro estudio mostró que el tipo de cirugía empleado sí fue un factor pronóstico significativo

no así los mostró el análisis univariado. Esta discrepancia en los resultados quizás se explique más en las características histopatológicas, nuestro estudio encontró en el caso de los límites quirúrgicos que el 14% de las pacientes con límites tomados por el tumor tuvieron recurrencia y 4 pacientes (8%) con límites libres tuvieron recurrencia siendo estadísticamente significativo tanto en el análisis univariado y el multivariado. Se encontró que 5 pacientes (10%) con bordes infiltrantes tuvieron recurrencia (es decir el 50% de las pacientes con bordes infiltrantes. Ver Tabla No.2) mientras que 8 pacientes (16%) con bordes rechazantes tuvieron recurrencia. Tanto la celularidad, como el sobrecrecimiento estromal, la atipia celular tuvieron significancia estadística en el análisis univariado como en el multivariado no así lo tuvo el índice mitótico el cual solo tuvo significancia estadística en el análisis univariado. Como muchas otras series de otros autores no hubo significancia estadística en cuanto al tamaño del tumor. Muchos de los estudios como los de Norris y Taylor carecían de un análisis multivariado pero la importancia de sus estudios radicó en iniciar la correlación clínico patológica con el pronóstico. Hay mucha discrepancia en cuanto a otros estudios y sus hallazgos ya que varían tanto en el número de casos, factores que analizan, y algunos autores encuentran que el sobrecrecimiento estromal y la atipia celular como los factores más importantes. Otros como los de Norris y Taylor, Azzopardi, Pietruszka y Barnes encontraron en la actividad mitótica un factor más significativo.<sup>35</sup> Para poder realizar el estudio se realizó una revisión de todos las piezas quirúrgicas por un mismo patólogo para poder estandarizar todos los parámetros histológicos y poder realizar el análisis estadístico ya que en los reportes iniciales en algunos casos había discrepancia en cuanto a las observaciones y en otros simplemente no hacían mención de todos los parámetros que se evaluaban en el estudio, de ahí la importancia de establecer cual es la importancia estadísticamente hablando de cada uno de estos factores y su importancia para poder tomar una decisión quirúrgica.

En nuestra serie 3 pacientes (6%) fallecieron por desarrollar metástasis pulmonares en los meses siguientes a la cirugía a pesar de que a dos de ellas se le realizó mastectomía radical desde el inicio, los tumores que presentaban medían 10x7cm y el otro 26cm, y tenían además características histológicas malignas con atipia celular +++, +4 IM, sobrecrecimiento estromal de +++. La otra paciente que falleció se le realizó excisión amplia ya que tenía hallazgos histológicos con sobrecrecimiento estromal de + e IM de 1, pero evolucionó tórpidamente con recurrencia del tumor y se reintervino con mastectomía radical y posteriormente falleció a consecuencia de metástasis pulmonares. Estos casos se han reportado por otros autores<sup>28,45</sup> y continúan siendo un dilema tanto para su clasificación como para su tratamiento.

Suficientes casos para series más grandes se necesitarán en el futuro para continuar realizando estudios y poder determinar en base a esos resultados la mejor conducta quirúrgica.<sup>35</sup> Nosotros nos inclinamos a un manejo más conservador cuando las características histológicas tienen en conjunto celularidad leve, bordes rechazantes, límites quirúrgicos libres, sobrecrecimiento estromal de +, escasas atipias celulares y escasas figuras mitóticas y preferimos un manejo más agresivo cuando en conjunto estos factores tienen características más agresivas. No hay un solo factor pronóstico y consideramos que solo el conjunto de todos: bordes, límites quirúrgicos, tamaño del tumor, celularidad, sobrecrecimiento estromal, índice mitótico y atipias celulares puede ayudar a determinar el pronóstico del tumor. Respecto a esos casos de tumores que aparentemente no presentaban características tan agresivas quizás estudios enfocados al análisis clonal como el de Noguchi et al.<sup>49</sup> y de Sawyer et al.<sup>39</sup> que han identificado

fibroadenomas monoclonales que pueden progresar a tumor phyllodes puedan en el futuro explicar mejor el comportamiento del tumor.



## VIII CONCLUSIONES

Concluimos que de acuerdo a nuestros resultados del análisis multivariado y univariado que los bordes del tumor, los límites quirúrgicos, la celularidad, el sobrecrecimiento estromal, la atipia celular y el tipo de cirugía realizada son factores con significancia estadística para el pronóstico del tumor phyllodes no así lo fue el índice mitótico. Para la sobrevida de las pacientes los bordes del tumor, los límites quirúrgicos, la atipia celular, la celularidad, el sobrecrecimiento estromal tuvieron significancia estadística. Concluimos que no hay un solo factor pronóstico sino todos en conjunto tienen importancia para el pronóstico y que de esa manera se puede tomar mejor la decisión para el tratamiento quirúrgico de la paciente. En los tumores que tienen un comportamiento sin correlación clínico patológica, los estudios como el del análisis clonal podrán ayudar en el futuro a determinar mejor su pronóstico.

## X BIBLIOGRAFÍA

1. Aranda RI, Loforga JB, Lopez JI. Phylloides 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
2. Azzopardi JG. Problems in Breast Pathology. London: Saunders, 1979; 346-78
3. Benitez BL., Pacheco MLP., Alonso PV. Cistosarcoma Filoides. Estudio Estadístico y Correlación Clínico Patológica. *Rev. Inst. Nac. Cancer.* 1968;3:615-29
4. Bernstein L., Deapen D., Ross RK. The Descriptive Epidemiology of Malignant Cystosarcoma Phylloides Tumors of the Breast. *Cancer* 1993; 71:3020-4
5. Bhattarai S, Kapila K., Verma K. Phylloides Tumor of the Breast. A Cytohistologic Study of 80 cases. *Acta Cytol* 2000;44:790-6.
6. Birdsall SH, Summersgill BM, Egan M. Additional copies of 1a in sequential samples from a phylloides tumor of the breast. *Cancer Genet Cytogenet* 1995;83:141-4
7. Bittesini I. Dei Tos AP, Doglioni C. Fibroepithelial tumor of the breast with digital fibroma like inclusions in the stromal component. Case report with immunocytochemical analysis. *Am J Surg Pathol* 1994;18:296-301
8. Buchanan EB. Cystosarcoma Phylloides and its Surgical Management. *Am Surg* 1995;61:350-5
9. Chaney AW, Pollack A, Mcneese M, Zagars G, Pisters P, Pollock RE, Hunt KK. Primary Treatment of Cystosarcoma Phylloides of the Breast. *Cancer* 2000;1502-11
10. Chua CI, Thomas A. Cystosarcoma phylloides: A review of surgical options. *Surgery* 1989;105:141-7
11. Ciatto S, Bonardi R, Cataliotti L, Cardona G. Phylloides tumor of the breast: a multicenter series of 59 cases. *Eur J Surg Oncol* 1992;18:545-9
12. Cohn-Cedermark G, Rutqvist L, Rosendahl I, Silfverswärd C. Prognostic Factors in Cystosarcoma Phylloides. *Cancer* 1991;68:2017-22.
13. Dietrich CU, Pandis N, Bardi G. Cytogenetic findings in phylloides tumors of the breast: Karyotypic complexity differentiates between malignant and benign tumors. *Hum Pathol* 1997;23:1379-82
14. El-Naggar AK, Ro JY, McLemore D. DNA content and proliferative activity of cystosarcoma phylloides of the breast. Potential prognostic significance. *Am J Clin Pathol* 1990; 93:980-5
15. El-Naggar AK, McKay B, Sneige N. Stromal neoplasms of the breast: A comparative flow cytometric study. *J Surg Oncol* 1990;44:151-6
16. Geisler DP, Boyle MJ, Malnar KF, McGee JM, Nolewn MC, Fortner SM, Broughan TA. Phylloides Tumors of the Breast: A Review of 32 cases. *Am Surg* 2000;66:360-366
17. Grimes MM. Cystosarcoma phylloides of the breast. Histological features, flow cytometric analysis and clinical correlations. *Mod. Pathol* 1992;5:232-9
18. Haagensen CD. Diseases of the Breast. Philadelphia. WB Saunders. 1986:284-312
19. Hart J, Layfield LJ, Trumbull WE, Brayton D, Barker WF, Guiliano AE. Practical Aspects in the diagnosis and management of cystosarcoma phylloides. *Arch Surg* 1988; 123:1079-83
20. Hopkins ML, McGowan TS, Rawlings G, Fei H, Fyles AW, Lim JY, Manchui L, Levin W. Phylloides Tumor of the Breast: A Report of 14 Cases. *J Surg Oncol* 1994;56:108-112
21. Kessinger H, Foley JF, Lemon HM, Müller DM. Metastatic cystosarcoma phylloides; A case report and review of the literature. *J Surg Oncol* 1972;4:131-47
22. Kocava L, Skalova A, Fakan F, Rousarova M. Phylloides tumour of the breast. Immunohistochemical study of 36 tumors using MIB1 antibody. *Pathol Res Pract* 1998;194:97-104
23. Kracht J, Sapino A, Bussolati G. Malignant Phylloides Tumor of Breast with Lung Metastases Mimicking the Primary. *Am J Surg Path* 1998;22:1284-90
24. Layfield LJ, Hart J, Neuwirt H. Relation between DNA ploidy and the clinical behavior of phylloides tumors. *Cancer* 1989;64:1486-9
25. McDivitt RW, Urban JA, Farrow JH. Cystosarcoma phylloides. *John Hopkins Med J* 1967;120:33-45
26. Modena GP, Prati G, Maimente M, Massocco A, Montresor E, Pelosi G, Iannucci A. Phylloides tumor of the breast: problems of differential diagnosis and therapeutic approach from an analysis of 17 cases. *Eur J Surg Oncol* 1993;19:70-3
27. Naguchi S, Yokouchi H, Aihar T, Motomura K, Inaji H, Imaoka S, Koyama H. Progression of fibroadenoma to phylloides tumor demonstrated by clonal analysis. *Cancer* 1995;76:1779-85
28. Norris HY, Taylor H. relationship of histological features to behavior of cystosarcoma phylloides. Analysis of ninety-four cases. *Cancer* 1967;20:2090-9
29. Oberman HA. Cystosarcoma Phylloides. A Clinic pathological study of hipercellular periductal stromal neoplasms of the breast. *Cancer* 1965;18:697-710
30. Palmer ML, De Risi DC, Pelikan A, Patel J, Nemoto T, Rosner K, Dao TL. Treatment options and recurrence potential for cystosarcoma phylloides. *Surg Gynecol & Obstet* 1990;170:193-6.
31. Paredes LA, García KJ Cystosarcoma Phylloides. Análisis de 9 casos clínicos y revisión bibliográfica. *Cancerología* 1989;35:805-9
32. Pietruszka M, Barnes L. Cystosarcoma phylloides. A clinic pathological analysis of 42 cases. *Cancer* 1978; 1974-83

33. Powell CM, Rosen PP. Adipose differentiation in cystosarcoma phyllodes. A study of 14 Cases. *Am J Surg Pathol* 1994;18:720-7
34. Rajan PB, Cranor ML, Rosen PP. Cystosarcoma Phyllodes in Adolescent Girls and Young Women. A Study of 45 Patients. *Am J Surg Pathol* 1998;22:64-9.
35. Reinfuss M, Mitus J, Duda K, Stelmach A, Rys J, Smolak K. The Treatment and Prognosis of Patients with Phyllodes Tumor of the breast. An Analysis of 170 Cases. *Cancer* 1996;77:910-16
36. Roos WK, Daye P, Dent DM. Factors leading to local recurrence or death after surgical resection of phyllodes tumors of the breast. *Br J Surg* 1999;86:396-9.
37. Rowell MD, Perry RR, Hsiu JG, Barranco SC. Phyllodes Tumors. *Am J Surg* 1993;165:376-9
38. Salvadori B, Cusuman OF, Del Bo R. Surgical treatment of phyllodes tumors of the breast. *Cancer* 1989; 63:2532-6
39. Sawyer E, Hanby AM, Ellis P, Lakhani SR, Ellis IO, Boyle S, Tomlinson PM Molecular Analysis of Phyllodes Tumors Reveals Distinct Changes in the Epithelial and Stromal Components. *Am J Pathol* 2000; 156:1093-8.
40. Serrano MJ, Miranda HH, Sandoval GF, De la Garza NJ. Tumor phyllodes Comunicación de 110 casos. Revisión de la literatura. *Cancerologia* 1988;34:523-31
41. Shimizu K, Msawa N, Yamada T. Cytologic evaluation of phyllodes tumor as compared to fibroadenomas of the breast. *Acta Cytol* 1994;38:894-7
42. Smola MG, Ratzhek M, Amann W, Samonigg H, Mayers R. The impact of resection margins in the treatment of primary sarcomas of the breast. A clinic pathological study of 8 cases with review of literature. *Eur J Surg Oncol* 1993;19:61-9
43. Staren ED, Lynch G, Boyle C, Witt T, Bines SD. Malignant Cystosarcoma Phyllodes. *Am Surg* 1994; 60:583-5
44. Stebbing JF, Nash AG. Diagnosis and management of phyllodes tumor of the breast. Experience of 33 cases at a specialist center. *Ann R Coll Surg Engl* 1995;77:181-4
45. Tavassoli F. Biphasic tumors of the breast. Pathology of the Breast. *New York. McGraw Hill*. 1999; 598-634
46. Treves N, Sunderland DA. Cystosarcoma phyllodes of the breast. A malignant and benign tumor. A clinic pathological study of seventy-seven cases. *Cancer* 1951; 41:1286-1332
47. Ward RM, Evans HL. Cystosarcoma Phyllodes. A Clinic pathological study of 26 cases. *Cancer* 1986;58:2282-9
48. Hlavín ML, Kaminski JH, Cohen M, Abdul-Karim. Central Nervous complications of Cystosarcoma Phyllodes. *Cancer* 1993;72;126-30
49. Noguchi S, Yokouchi H, Aihar T, Motomura K, Inaji H. Progression of fibroadenoma to phyllodes tumor demonstrated by clonal analysis. *Cancer* 1995;76:1779-85

# **A N E X O S**

Tabla No. 1 Tipos de cirugía realizados en 50 pacientes con tumor phyllodes

<b>Tipo de Cirugía realizada</b>	<b>No. casos</b>	<b>%</b>
Excisión amplia	34	68
Mastectomía Simple	9	18
Mastectomía Radical Modificada	5	10
Mastectomía subdérmica con preservación del pezón	2	4
<b>TOTAL</b>	<b>50</b>	<b>100</b>

Tabla No. 2 Parámetros histológicos y quirúrgicos

Parámetro	No	%
<b>Bordes</b>		
rechazantes	38	76
invasivos	10	20
<b>Límites quirúrgicos</b>		
libres	23	46
de 1 a 7 mm	10	20
tomados	10	20
<b>Celularidad</b>		
+	28	56
++	11	22
++	11	22
<b>Sobrecrecimiento estromal</b>		
+	25	50
++	18	36
+++	7	14
<b>Atipia celular</b>		
0	35	70
+	7	14
++	0	0
+++	8	16
<b>Índice mitótico (No. mitosis por 10 cap)</b>		
0	17	34
1	23	46
2	3	6
3	1	2
+4	6	12

**Tabla No. 2 Análisis Univariado de factores histopatológicos y quirúrgicos**

Variable	Recurrencia		Prueba Estadística	valor P		
	si				no	
	n	%			n	%
<b>Tipo de Cirugía</b>			prueba exacta de Fisher	0.258		
Excisión amplia	11	(22)	23	(46)		
Mastectomía	3	(6)	13	(23)		
<b>Límites Quirúrgicos</b>			chi cuadrada de Pearson	0.002		
Tomados por el tumor	7	(14)	3	(6)		
De 1 a 7 mm.	0		10	(20)		
Libres	4	(8)	19	(38)		
<b>Bordes</b>			chi cuadrada de Pearson	0.150		
Infiltrantes	5	(10)	5	(10)		
Rechazantes	8	(16)	30	(60)		
<b>Celularidad</b>			chi cuadrada de Pearson	0.322		
+	6	(12)	22	(44)		
++	3	(6)	8	(16)		
+++	5	(10)	6	(12)		
<b>Sobrecrecimiento estromal</b>			chi cuadrada de Pearson	0.022		
+	5	(10)	20	(40)		
++	4	(8)	14	(28)		
+++	5	(10)	2	(4)		
<b>Atipia Celular</b>			chi cuadrada de Pearson	0.005		
Sin Atipia celular	7	(14)	28	(56)		
++	1	(2)	6	(12)		
+++	6	(12)	2	(4)		
<b>Índice Mitótico</b>			análisis de varianza	0.044		
Media	1.79		0.94			
Desviación Estándar	1.80		1.04			
<b>Edad</b>			análisis de varianza	0.415		
Media	42.7		45.7			
Desviación Estándar	11.1		11.4			
<b>Diámetro del tumor</b>			análisis de varianza	0.478		
Media	8.69		7.27			
Desviación Estándar	7.69		5.72			
<b>Estado salud actual hasta marzo 2001</b>			prueba exacta de Fisher	0.019		
Viva sin actividad tumoral	11	(22)	36	(72)		
Muerta con actividad tumoral	3	(6)	0			
<b>Intervalo libre de Enfermedad (meses)</b>			análisis de varianza	0.120		
Media	11		36			
Desviación estándar	3		0			
<b>Período de Seguimiento (meses)</b>			análisis de varianza	0.002		
Media	84.71		45.86			
Desviación Estándar	64.87		20.83			

**Tabla No.3** Análisis multivariado con un modelo de regresión logística con variables histológicas y quirúrgicas

<b>Efecto</b>	<b>-2 log de probabilidad del modelo de regresión</b>	<b>chi cuadrada</b>	<b>grados de libertad</b>	<b>valor de P</b>
Bordes del tumor	9.094	2.271	2	<b>0.026</b>
Límites quirúrgicos	25.484	23.661	3	<b>0.001</b>
Celularidad	11.761	9.938	2	<b>0.007</b>
Sobrecrecimiento estromal	9.930	8.107	2	<b>0.017</b>
Índice mitótico	2.695	0.871	4	<b>0.929</b>
Atipia celular	14.978	13.154	2	<b>0.001</b>
Tipo de cirugía realizada	18.972	17.148	4	<b>0.002</b>

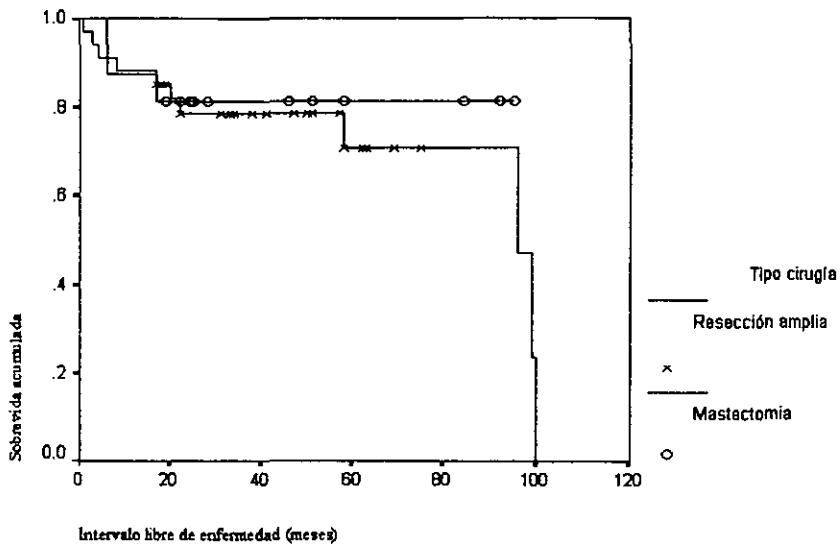


# Gráfica No.1 Curvas de sobrevivida de Kaplan-Meier en relación al tipo de cirugía realizado

SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD EN TUMOR PHYLLOIDES

EN RELACION A LA CIRUGIA

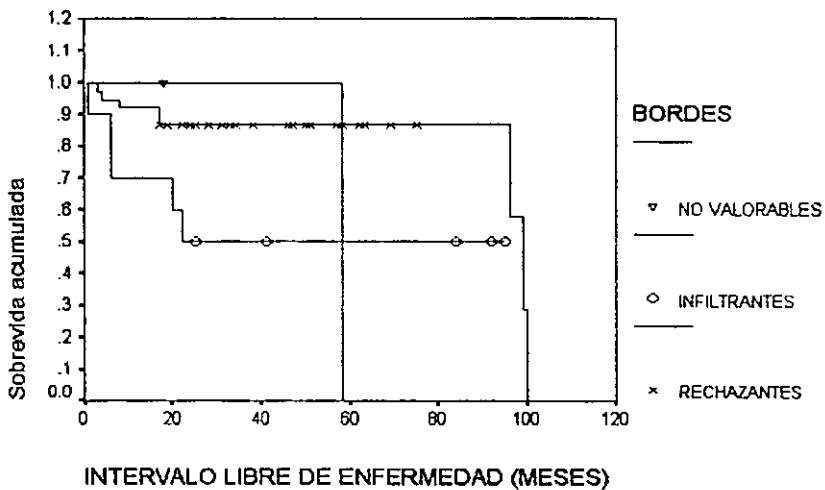
$p = 0.73$



**Gráfica No.2** Curvas de sobrevida de Kaplan-Meier en relación a los bordes del tumor

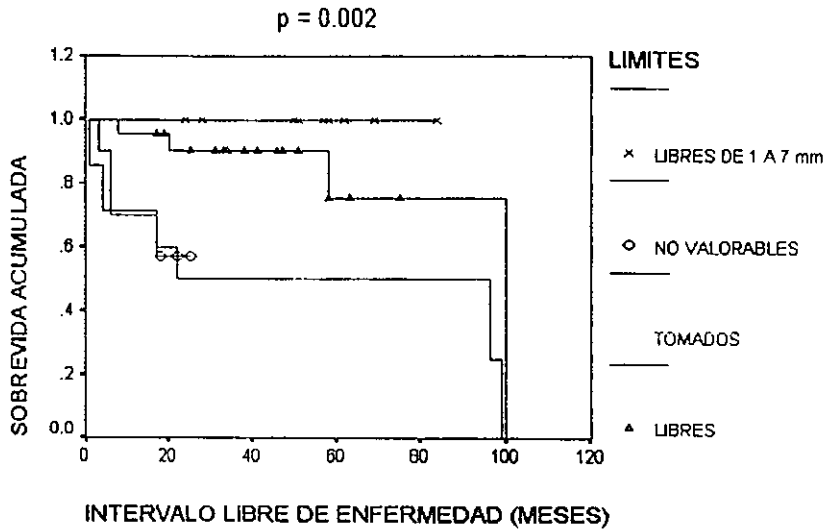
**SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD  
EN RELACION A LOS BORDES**

$p = 0.0349$



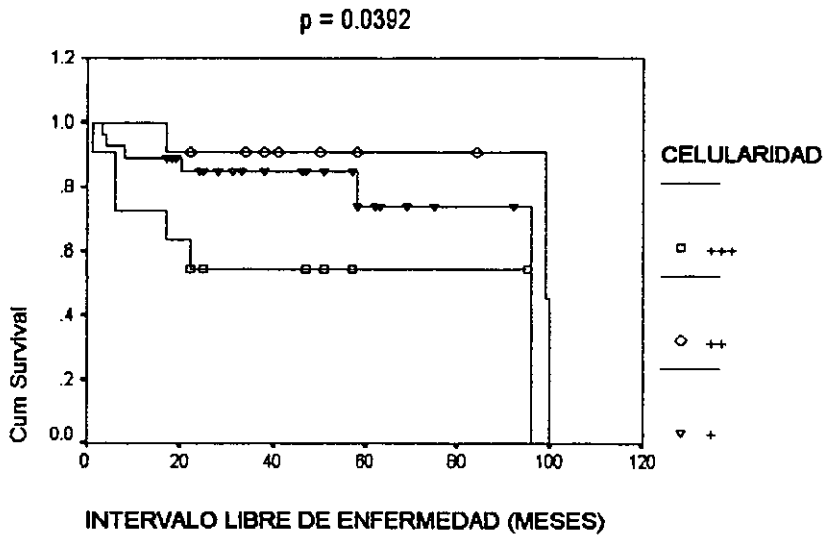
### Gráfica No.3 Curvas de sobrevida de Kaplan-Meier en relación a los límites quirúrgicos

#### SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD EN RELACION A LOS LIMITES QUIRURGICOS



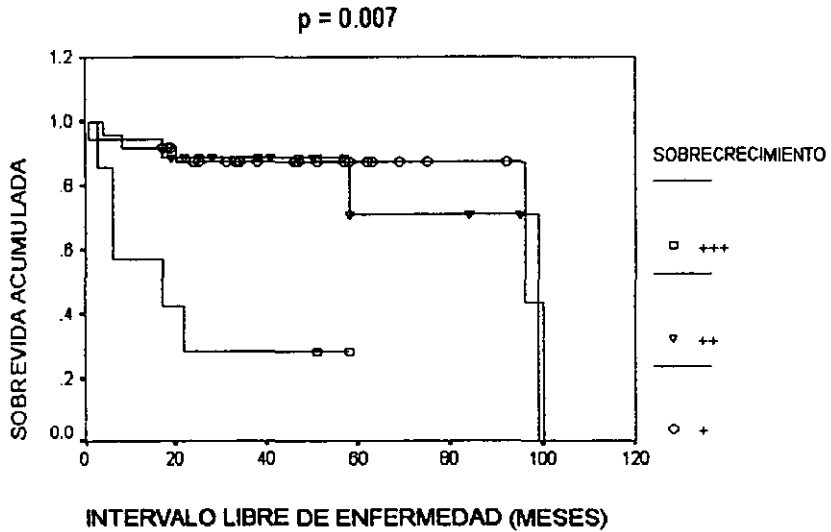
**Gráfica No.4** Curvas de sobrevida de Kaplan-Meier en relación a la celularidad

**SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD EN RELACION  
CELULARIDAD**



**Gráfica No.5** Curvas de sobrevida de Kaplan-Meier en relación al sobrecrecimiento estromal.

**SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD EN RELACION  
SOBRECRECIMIENTO ESTROMAL**

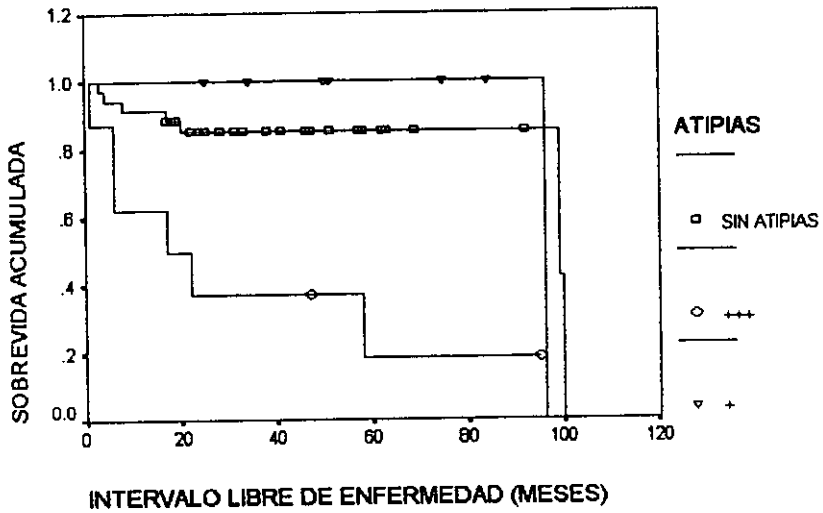


**Gráfica No.6** Curvas de sobrevida de Kaplan-Meier en relación a la atipia celular.

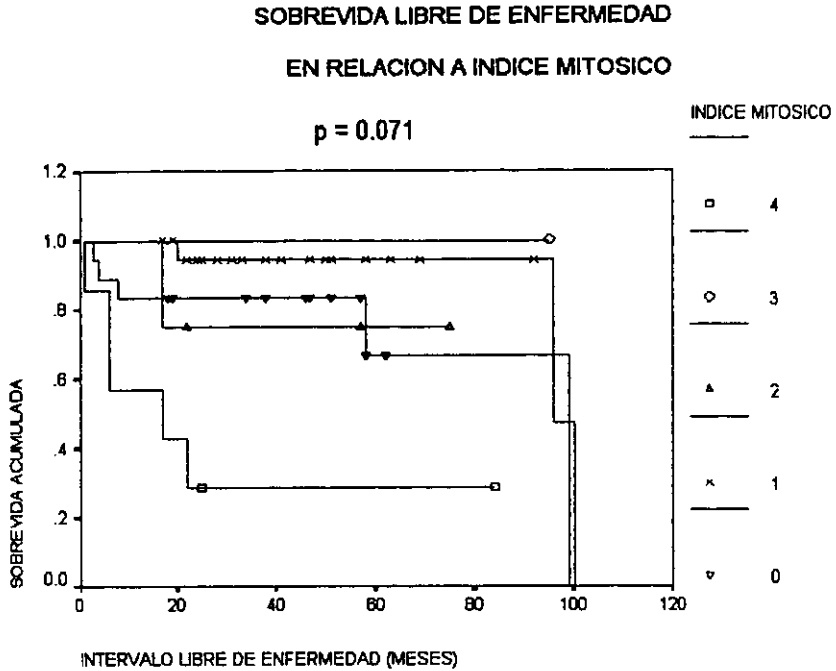
**SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD EN RELACION**

**A ATIPIAS**

$p = 0.005$



**Gráfica No.7** Curvas de sobrevida de Kaplan-Meier en relación al índice mitótico (figuras mitóticas x 10 cap)



ESTA TESIS NO SAJ <sup>LA</sup>  
DE LA BIBLIOTEC.