

11217



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA
"LUIS CASTELAZO AYALA"

**CORRELACIÓN DE Ki67 CON LOS FACTORES
PRONÓSTICOS HISTOLÓGICOS DEL TUMOR
PHYLLOIDES: UN ANÁLISIS DE
INMUNOHISTOQUIMICA**

**TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
E S P E C I A L I S T A E N
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA
P R E S E N T A :
DR. CRISTIAN EDGARDO MOJARRO BAZAN**

ASESOR: DR. URIBAN ISRAEL AGUILAR GALLEGOS



IMSS

MÉXICO, D.F.

2004



**DIVISION DE EDUCACION
E INVESTIGACION MEDICA
HGO. "LUIS CASTELAZO AYALA"
IMSS**



Universidad Nacional
Autónoma de México



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).

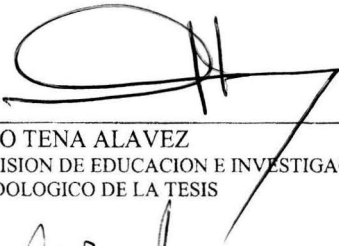
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
"LUIS CASTELAZO AYALA"**

**CORRELACION DE Ki67 CON LOS FACTORES PRONÓSTICOS HISTOLÓGICOS DEL
TUMOR PHYLLOIDES: UN ANALISIS DE INMUNOHISTOQUIMICA.**




DR. JUAN CARLOS IZQUIERDO PUENTE
DIRECTOR
PROFESOR TITULAR DEL CURSO



DR. GILBERTO TENA ALAVEZ
JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION E INVESTIGACION MEDICA
ASESOR METODOLOGICO DE LA TESIS



DR. URIBAN ISRAEL AGUILAR GALLEGOS
TUTOR DE TESIS



SECRETARÍA DE EDUCACIÓN PÚBLICA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE GRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.



DR. VICTOR OLGUIN CRUCES
TUTOR DE TESIS

INDICE

AGRADECIMIENTOS	4
RESUMEN	5
INTRODUCCION	6
MATERIAL Y METODOS	26
RESULTADOS	31
DISCUSION	32
CONCLUSIONES	36
TABLAS Y GRAFICAS	37
BIBLIOGRAFIA	43

AGRADECIMIENTOS

A mis padres y a mis maestros.

RESUMEN

Mojarro BC, Aguilar-Gallegos UI, Olguín CV. Correlación de Ki67 con los factores pronósticos histológicos del tumor phylloides: un análisis de inmunohistoquímica. Hospital de Ginecobstericia LCA.

INTRODUCCIÓN: El tumor phylloides es un tumor bifásico de comportamiento incierto, existen pocos trabajos que han determinado la relación de los factores histológicos del tumor phylloides con el marcador de proliferación celular Ki67. Se sabe en otros tumores que la presencia de este marcador se asocia con una tasa elevada de actividad proliferativa y con factores pronósticos desfavorables y mala sobrevida libre de enfermedad y global.

OBJETIVO: Establecer la relación que existe entre los factores pronósticos histopatológicos del tumor phylloides con Ki67.

MATERIAL Y METODOS: Se realizó un estudio de cohorte retrospectiva en 30 pacientes con diagnóstico histológico de tumor phylloides tratados en el HGO 4, en el periodo de 1993 a 1999. Se recabo información de los expedientes clínicos y las laminillas fueron revisadas por un patólogo del hospital. Se realizaron nuevos cortes de los bloques de parafina para realizar tinción con inmunohistoquímica para Ki67. Aplicando diferentes pruebas estadísticas se relacionaron los factores histológicos del tumor phylloides con Ki67.

RESULTADOS: Se realizó inmunohistoquímica para Ki67 en 30 pacientes. La edad media de los casos fue de 42.5 años y la media del tamaño del tumor fue de 7.2 cm. 21 casos tratados con escisión local amplia y 9 con mastectomía total. Ki67 estuvo negativo en 10 casos (33.3%), débilmente positivo en 10 caso (33.3%) y fuertemente positivo en 10 (33.3%). No se encontró correlación Ki67 con el tamaño del tumor, tipo de bordes, celularidad, atipias e índice mitótico. Las curvas de sobrevida libre de enfermedad no fueron estadísticamente significativas cuando se compararon los tres grupos de expresión de Ki67.

CONCLUSIONES: Ki67 es un marcador inmunohistoquímico de poca utilidad para predecir el comportamiento clínico y biológico del tumor phylloides.

INTRODUCCION

La Primera mención del *Tumor Phylloides* fue hecha por Chelius en 1828, cuando describe una gran “*hidátide 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 Phylloides*, que viene del prefijo griego Χιστε (ciste), que indica relación con una vejiga, quiste o saco ó sarcoma, que antiguamente se le daba la acepción de tumor carnososo y que actualmente significa tumor maligno de origen mesenquimatoso, del prefijo griego φιλον (filon), que indica relación con hoja y ειδος (eidos), que significa forma; y se usó para describir tumores de aspecto lobulado. El término prevaleció por mucho tiempo, hasta que en 1931, 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 “*fibroadenonomixoma 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 parecer 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. Mc Donald 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 Sunderland¹, 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 describen “benignos” que metastatizan. En cambio no todos los que metastatizaron pudieron ser incluidos en el grupo de los malignos.²

Oberman³ 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 phylloides ha recibido múltiples nombres y se le conocen por lo menos 25 distintos. Esta denominación dada por Müller, debido a su aspecto macroscópico, quístico, carnosos 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.⁴

Azzopardi, en 1979, hace una serie de consideraciones respecto al comportamiento de este tumor, su carácter clínico e histopatológicos, y propone 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.⁵

Los tumores phylloides representan menos del 1% de la patología benigna de la mama y el 2.8% si se les relaciona con los carcinomas. Con respecto a los fibroadenomas que es la patología benigna más frecuente de la mama, alcanza a un tumor phylloides por cada 23 fibroadenomas. Aunque mucho depende del tipo de población asistida.⁶ Un hecho importante es que un grupo de tumores phylloides se desarrollan en forma brusca a partir de un aparente fibroadenoma que llevaba varios años de evolución. De ahí que algunas series dividen al tumor phylloides en los que tienen un comienzo *de novo* y los que se desarrollan a partir de un fibroadenoma.⁷ 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. Es una enfermedad que se puede encontrar antes de los 20 años y después de los 70 años y con mayor frecuencia entre los 40 y 50 años, con un promedio de 41.2 años. Prácticamente todos los autores coinciden con esta cifra: 44.7 años para Haagensen, 40 años para Hart,⁸ 44 años en la serie de Salvadori.⁹ Esta enfermedad es por lo general unilateral y con leve predominio del lado izquierdo.¹⁰

El tumor phylloides es más frecuente en mujeres entre 45 y 49 años de edad.

La media de edad es de 45 años. Hay un amplio rango, sin embargo, ya que el tumor puede aparecer en la adolescencia¹¹ y raramente en mujeres octagenarias. Las mujeres con tumor phylloides tienen un promedio de 15 a 20 años mayor que aquéllas 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 phylloides. El tumor phylloides puede también desarrollar un tejido accesorio mamario. Raramente, el tumor phylloides puede aparecer en la mama masculina, así como en las vesículas seminales y la próstata.¹²

El tumor phylloides es altamente variable en su aspecto macroscópico pero la mayoría se presentan como una masa sólida, de aspecto carnoso 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 otro¹³. 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 al²¹, pero lesiones muy pequeñas de 1.5cm también lo pueden hacer. Mientras algunos tumores phylloides pueden tener el aspecto clásico carnoso foliáceo, otros aparecen más bien sólidos con quistes apenas visibles. La mayoría de estos tumores están bien circunscritos y tienen una coloración blanco-grisáceo o amarillo con focos de hemorragia y necrosis en lesiones más grades¹⁴. La consistencia varía desde carnoso hasta mucoide y la superficie al corte

generalmente protuye.⁴⁵

Histológicamente, el tumor phylloides 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 luminales 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 phylloides de bajo grado.¹⁵

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 phylloides ha sido reportada. Puede haber metaplasia ósea o condroide en el tumor phylloides.¹⁶ En una revisión de 94 casos en la AFIP, Norris y Taylor notaron áreas focales de diferenciación lipóide, condroides, condroides y 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 phylloides; el liposarcoma puede ser bien diferenciado, mixóide o pleomórfico.¹⁷ 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, rhabdomyosarcoma, y hemangiopericitoma, así como el histiocitoma fibroso pueden desarrollarse en un tumor phylloides. A lo largo de una serie de 22 casos de diferenciación osteosarcomatosa en el tumor phylloides reportados por Silver y Tavassoli¹⁸, la media de edad para las pacientes fue de 60 años, la media del tamaño del tumor fue de 6.4cm y ninguna de las 11 mujeres con disección de ganglios axilares tuvo evidencia de metástasis de nodos axilares. Nueve pacientes desarrollaron recurrencia o enfermedad metastásica, y siete de esas mujeres murieron dentro de los 12 meses de la metástasis inicial. Es más, no es raro encontrar más de un tipo de diferenciación dentro del componente sarcomatoso. Pietruszka y Barnes¹⁹ defendieron la clasificación de componente sarcomatoso en base a su diferenciación. Sin embargo algunos autores confirman esta recomendación, un 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 sarcomatosos²⁰ 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 phylloides. Las inclusiones digitales en forma de fibroma se observan ocasionalmente en el componente estromal de las lesiones tumorales fibroepiteliales y del tumor phylloides. Estas inclusiones de actina son positivas y contienen agregados de miofibrillas⁷.

El elemento epitelial del tumor phylloides 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.²¹

Las opiniones varían de acuerdo a la significancia pronóstico de los múltiples parámetros histológicos y macroscópicos. Muchos patólogos dividen al tumor phylloides en benignos y malignos. McDivitt et al.²² 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 escisión 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 escisión (4 casos) hasta la mastectomía de varias extensiones (4 simples, 4 radicales y 1 radical modificada). En su evaluación de 26 tumores phylloides, Hart et al.²³ 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 las cuáles murieron y la tercera sobrevivió 16 años después de una lobectomía pulmonar.

Norris y Taylor²⁴ reportaron que una justa estimación de la conducta del tumor phylloides 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. En consecuencia, se concluye que no hay un solo hallazgo histológico que puede realmente predecir la conducta de esta neoplasia y que una combinación del tamaño del tumor, márgenes, atipia, y actividad mitótica podrían ser de utilidad como guías para predecir la conducta de estas lesiones, pero claramente no de una manera absoluta.

Debido a la dificultad para predecir la conducta del tumor phylloides, y ya 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 phylloides. Las lesiones son designadas de: bajo grado, si tienen márgenes con crecimiento empujante, atipia leve (1+), y menos de 3 figuras mitóticas/10cap; estos tumores tienen un potencial para recurrencia local, pero es muy poco probable que den metástasis. El término de "alto grado de tumor phylloides" 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 phylloides. 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 phylloides (23 designadas como benignas, 4 como limítrofes 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.²⁵

Basados en una evaluación compuesta del número de figuras mitóticas, atipia y bordes del tumor, numerosos investigadores han propuesto una subdivisión del tumor phylloides en grupos benignos, intermedios y malignos.^{10, 11,17} 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 escisión 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, no hubo recurrencias tanto en los grupos benignos y limítrofes; es más, no hubo metástasis y sólo hubo recurrencias en 5 de 7 pacientes durante el seguimiento del grupo de malignidad. En otro estudio³², 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 pacientes 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 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. Grimes¹⁷ reportó resultados de 100 tumores phylloides (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 phylloides no parece separar las categorías clínicamente distintas.

El sobrecrecimiento estromal es otro factor con significancia pronostica. A pesar de Hart et al.²⁶ observaron este hallazgo solo en los tumores phylloides malignos, este hallazgo solo ha sido cuantificado recientemente. Ward y Evans 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 phylloides encontraron sobrecrecimiento estroma en 6 de 7 pacientes quienes murieron por el tumor, incluyendo a 5 con metástasis; ellos concluyeron que el sobrecrecimiento estroma es un indicador morfológico de conducta maligna. Sin embargo. Aunque algunos autores están de acuerdo en que el sobrecrecimiento sarcomatoso es una variable pronostica 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 phylloides apenas identificables.

Tavassoli 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.²⁷ encontraron una buena correlación entre la estadificación convencional del tumor phylloides 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).

La frecuencia de recurrencia del tumor phylloides varía según los reportes desde un 7% a un 70%, dependiendo del número de casos en el estudio, ^{8,11,12,16,20,28,29,32,3} 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%) 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%).²⁸ Sin embargo, en general, aproximadamente el 30% de los tumores phylloides desarrollan recurrencias, y la mayoría lo hacen dentro de los 2 años posteriores al diagnóstico.^{8,11,12,16,20,28,32} Múltiples recurrencias –cerca de 14 en un período de 23 años- han sido documentadas. Las recurrencias subsecuentes frecuentemente retienen hallazgos histológicos de la neoplasia original, pero pueden desarrollar un fenotipo mucho más agresivo, con incremento en la celularidad, en la actividad mitótica y en la atipia celular³². Algunos autores han sugerido que un margen de resección positivo (escisión incompleta) se relaciona muy estrechamente con las recurrencias^{19,29}, Las recurrencias locales se desarrollan en casi el 50% de las pacientes con tumores phylloides metastásicos³². 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 sanguíneo¹⁰. Los nodos linfáticos metastásicos están generalmente ausentes, pero se han descrito en cerca del 15% de las neoplasias metastásicas²⁸. La mayoría de los tumores (66%) metastatizan a los pulmones²³, luego al esqueleto en un 28%, al corazón en el 9.4% y al hígado en el 5.6% de los casos con metástasis. Pero las metástasis también han sido documentadas a todos los órganos, incluyendo el sistema nervioso central 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.²¹ Las metástasis en un caso provocaron paraplejia. Un raro caso de metástasis a un tumor de ovario de Brenner ha sido descrito. Con unas raras excepciones, los tumores metastáticos están exentos de elementos epiteliales. En general, las metástasis son evidentes dentro de los dos primeros años de tratamiento inicial, pero existen variaciones en dicho intervalo de tiempo. La supervivencia a 10 años después de haber metástasis es rara, pero se ha documentado.

Hay divergencia en las recomendaciones para el tratamiento del tumor phylloides. A pesar de que la mastectomia, simple, modificada ó radical, ha sido utilizada en muchos casos en el pasado²⁸, y de que la mastectomia permanece como tratamiento inicial en muchos casos, últimamente se ha abogado por un tratamiento más conservador, como la escisión local amplia, para el tratamiento inicial, con la meta principal de una escisión completa del tumor^{8,9,11,12,16,30,34,35}. En la experiencia de Haagensen, la escisión local ha sido muy exitosa en el tratamiento del tumor phylloides. Haggensen¹⁸ cuestiona a la mastectomia radical ya que la disección axilar incluida en la cirugía dice, es innecesaria, ya que el tumor phylloides 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 escisión. Norris y Taylor también han abogado por la escisión total del tumor phylloides, y solo si el tumor es muy grande de tamaño o tiene márgenes invasivos recomiendan la mastectomia para su escisión total.

La extensión de la escisión quirúrgica está determinada en parte por el tamaño y el margen de la neoplasia.^{8,9,11,12,16,30,34,35,36} Debido a las lobulaciones en el margen de muchas neoplasias, la escisión del tumor con un margen de tejido mamario sano (resección amplia) es preferible.^{8,9,11,12,16,28,32} La escisión completa del tumor implica algunas veces la toma de por lo menos 1 cm. de tejido mamario normal para prevenir recurrencia local.^{8,9,11,12,16,30,34,35,36} 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 contravenir una escisión 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 al¹⁰, Grimes¹⁷, y Salvadori et al³⁸, han sugerido la mastectomía para las recurrencias y los tumores phylloides malignos y limítrofes. Buchanan⁸ 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, ha mostrado algo de esperanza en el manejo del tumor phylloides metastático. En muchos casos, una gran variedad de manejos terapéuticos, incluyendo la radioterapia, la manipulación hormonal y la quimioterapia, han fracasado para evitar las recidivas.

La inmunohistoquímica se ha convertido en una parte importante en la evaluación de neoplasias humanas. En tumor phylloides es un tumor que se ha estudiado poco con inmunohistoquímica. La inmunohistoquímica tiene aplicabilidad extensa en la evaluación de tumores humanos, como la detección de antígenos de importancia pronóstica o terapéutica potencial, incluyendo los receptores del estrógeno y de la progesterona en los cánceres de mama, productos proteicos de oncogenes (tales como HER-2/*neu* o *c-erbB2* en cánceres de mama). Ki67 es un antígeno nuclear asociado con proliferación celular y esta expresado a lo largo de la mayoría del ciclo celular (fases G1, S, G2 y M) y ausente en la fase G0, es usado como una medida de la fracción de células que sufrieron división celular.²⁹ Reportes preliminares de series de sarcomas heterogéneos en adultos sugirieron que el índice de proliferación medido con la tinción nuclear de Ki67 correlaciona con el grado histológico pero no fue de significancia pronóstica cuando el grado histológico fue tomado en cuenta. Sin embargo otros estudios con un gran número de pacientes han demostrado que Ki67 es un factor pronóstico independiente. Un análisis inmunohistoquímico de 65 sarcomas de partes blandas y un subsecuente análisis de 132 sarcomas de tejidos blandos del French Federation of Cancer Centers Sarcoma

Group demostraron la significancia pronostica adversa de actividad incrementada de Ki67.³⁰ Shpitz y col.³¹ evaluaron factores clínico-patológicos y biomarcadores que pueden ser útiles en predecir el comportamiento del tumor phylloides; entre dichos marcadores evaluados encontraron que Ki67 correlacionó con las características malignas de dicho tumor; los tumores que recurrieron expresaron alta actividad proliferativa con Ki67. En otro estudio, Kleer y col.³² analizaron un grupo de 27 tumores phylloides con características histológicas y la expresión de Ki67 y p53 para distinguir tumores phylloides benignos de los malignos; veinte pacientes fueron benignos y 7 malignos, el rango de edad de las pacientes fue 13-71 años (mediana de 51 años); el Ki67 estuvo más presente en tumores de alto grado que en los de bajo grado con una diferencia estadísticamente significativa, sin embargo no fue predictor de recurrencia local. En el estudio de Niezabitowski y col.³³ los resultados de 118 pacientes con tumor phylloides el Ki67 fue un predictor independiente para sobrevida global pero no para sobrevida libre de enfermedad en el análisis multivariado.

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 phylloides.³⁴

Las células en huso estromales del tumor phylloides son generalmente del tipo de miofibroblásticas-fibroblásticas,³⁵ 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 phylloides evaluados para receptores de estrógenos (ER) y receptores de progesterona (PR) han dado positividad para PR más frecuentemente. 40% de los tumores phylloides estudiados por Giani et al fueron ER negativos y PR positivos. En 3 casos evaluados de tumor phylloides por Mechtersheimer et al. 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 phylloides.

El valor de la haploidía y la fracción de la fase S como un predictor de los resultados son controversiales. En muchos estudios, sin embargo, la aneuploidía y la fase S fueron frecuentemente asociados con una conducta agresiva. El-Naggar et al.³⁶ realizaron fluorcitometría de DNA y análisis del ciclo celular en 30 tumores phylloides para determinar la potencial utilidad pronóstico de este procedimiento. El análisis de regresión multivariado de sus resultados mostró que el contenido de DNA es un predictor significativo de 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.³⁷ sin embargo, la mayoría de los tumores evaluados, fueron diploides,

muy pocos aneuploides, tetraploides y poliploides. De manera similar, Layfield et al.³⁸ y Grimes³⁹ encontraron que ni el DNA o la fracción de la fase S se correlacionan con los resultados.

Los estudios moleculares de tumores phylloides apoyan el origen clonal. 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 phylloides 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. 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 phylloides. La policlonalidad citogenética fue observada en 3 tumores phylloides benignos. Las anomalías cromosómicas clonales fueron encontradas tanto en el componente de tejido epitelial y conectivo del tumor phylloides, apoyando su naturaleza genuina bifásica.⁴⁰

NUESTRO PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA FUE CONTESTAR A LA PREGUNTA: ¿Que relación existe con los factores histopatológicos del tumor phylloides y el marcador de proliferación celular Ki67?

OBJETIVOS GENERALES: El objetivo general de este estudio fue establecer la relación que existe entre los factores pronósticos histopatológicos del tumor phylloides con Ki67.

OBJETIVOS ESPECIFICOS: los objetivos específicos fueron determinar los factores histopatológicos del tumor phylloides de pacientes tratadas en el HGO 4 "Luis Castelazo Ayala" del IMSS y correlacionarnos con inmunohistoquímica Ki67 en bloques de parafina.

HIPÓTESIS: La expresión de Ki67 es un factor que influye negativamente en el pronóstico de pacientes con tumor phylloides y existe una relación directa entre los factores pronósticos desfavorables y la expresión de Ki67.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio de cohorte del 1 septiembre 2003 al 28 febrero 2004 en el Servicio de Oncología mamaria y Servicio de Patología del HGO 4 bajo los siguientes criterios de inclusión: pacientes con diagnóstico histológico de tumor phylloides y que se hayan tratado en el HGO-4 en el período de 1993 a 1999. Se excluyeron pacientes que se trataron después de 1999, pacientes que no tuvieron diagnóstico de tumor phylloides y pacientes con diagnóstico de fibroadenoma phylloides. De los pacientes seleccionados se eliminaron del estudio cuando no se encontró su expediente o las laminillas o bloques de parafina.

El protocolo fue presentado al Comité Local de Investigación y fue aprobado para su realización.

Se seleccionaron a 30 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión; para ello se uso un muestreo no probabilístico por cuota.

La variable dependiente fue el resultado de Ki67 y las variables independientes que se tomaron en cuenta para el estudio fueron tamaño del tumor, bordes, límites quirúrgicos, atipia celular, índice mitótico, sobrecrecimiento del estroma (tabla 1).

DISEÑO DE LA MANIOBRA: Se buscó en los registros del servicio de Patología pacientes que hayan sido operadas entre 1993 a 1999 por tumor phylloides. De 50

pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, 20 se eliminaron por no contar con el expediente o las laminillas o bloques de parafina para el estudio de Ki67. Se obtuvo información de los expedientes clínicos de la edad y tipo de procedimiento quirúrgico realizado y de todas las variables mencionadas previamente; se revisaron las laminillas por un patólogo del Servicio de Patología para establecer las características histopatológicas de cada tumor phylloides. De los bloques de parafina se realizaron nuevos cortes para la tinción con técnica de inmunohistoquímica para Ki67 y ser valoradas por un patólogo para establecer el porcentaje de positividad de Ki67.

El procedimiento para la técnica de inmunohistoquímica Ki67 que se realizó en cada corte de los bloques de parafina fue como sigue: Recuperación antigénica: se colocaron 5 mililitros de Target (10X) más 45 ml. de agua destilada. Esta solución se colocaba en un vaso de koplín en donde iban sumergidas las laminillas con los tejidos a estudiar. Después se colocaba el vaso en una olla de presión con medio litro de agua destilada y se ponía en baño María durante 20 minutos en el horno de microondas a potencia máxima durante 20 minutos. Después de la recuperación antigénica se desechaba la solución del vaso de Koplín. Se les ponía buffer para lavar las laminillas (TBS). Después se sacudían una por una y se secaban evitando llevarse el tejido. Se les ponía peróxido de hidrógeno hasta cubrir el tejido totalmente y se incubaban a temperatura ambiente por 5 minutos. Se lavaban con TBS por 5 minutos y se procedía como en el paso anterior. Se les adicionaba el anticuerpo correspondiente a cada una de las laminillas con la pipeta de 1100 microlitros y se

dejaban incubar a temperatura ambiente por 30 minutos. Después de la incubación se lavaban las laminillas con TBS por 5 minutos. Se les adicionaba el Link (frasco amarillo) y se dejaban incubar por 15 minutos. Se lavaban con TBS por 5 minutos y se adicionaba la Estreptavidina conjugada con peroxidasa (frasco rojo) y se incubaba por 15 minutos y luego se lavaba con TBS por 5 minutos. Se preparaba el cromógeno (1 mililitro de substrato y 1 gotas de DAB) mezclando suavemente hasta que se homogenizaba la solución y luego un poco más rápido hasta que totalmente uniforme la mezcla. Después se adicionaba la solución anterior con la pipeta de 100 microlitros en cada una de las laminillas previamente lavadas con TBS y se dejaban incubar por 5 minutos. Se observaban al microscopio para ver la reacción del cromógeno con el tejido que se estudiaba, colocándolas después en agua destilada para interrumpir la reacción y proceder inmediatamente a hacer la otra tinción de la siguiente manera.

- a. Se lavaba y contrateñía con hematoxilina de Harris por 3 minutos.
- b. Se lavaba con agua corriente y se pasaban por alcohol ácido al 2% por 1 segundo.
- c. Se lavaban con agua corriente y se deshidrataban hasta Xilol, luego cubrían las laminillas con una gota de resina sintética y observaban al microscopio. La dilución para Ki67 fue 2 laminillas, 300 microlitros 1:100 3 mcl ac + 297 dil.

La fuente de recolección de datos fue de una fuente PRIMARIA ya que los datos histológicos fueron por examen directo de laminillas de patología y también de una fuente SECUNDARIA ya que se revisaron expedientes clínicos.

La cédula de obtención de datos contiene información sobre: identificación de la paciente y de los bloques y laminillas de patología, fecha de la cirugía, cirugía realizada, y datos histopatológicos del tumor, así como el resultado de la medición de Ki67.

Una vez recopilados los datos por los instrumentos que se diseñaron para el protocolo se procesaron matemáticamente, para que la cuantificación y su tratamiento estadístico permitieran llegar a conclusiones en relación las hipótesis planteadas. Para el procesamiento de datos se utilizó el siguiente software: excel 2003 (Microsoft © Corporation 1983-2002), SPSS versión 10.0 (SPSS © Inc 1989-1999), Epi info versión 6.0 (CDC).

Los datos se transformaron en símbolos numéricos para poder ser tabulados y contados. Una vez manipulados y obtenidos los resultados, se realizó un análisis de datos para compararlos con las hipótesis propuestas. Se realizó un análisis descriptivo de las variables cualitativas en escala nominal, indicando sus atributos y su frecuencia de aparición. Se realizó un análisis descriptivo de las variables cualitativas en escala ordinal. Se realizó un análisis descriptivo de las variables cuantitativas en escala de intervalo o de razón calculando medidas de tendencia central como la media aritmética, y medidas de dispersión: rango y desviación estándar. Se realizó una prueba de hipótesis con el estadístico de Chi cuadrada de Pearson. La relación entre las variable dependiente (Ki67) con las variables independientes se estableció con análisis de varianza cuando la variable

independiente era cuantitativa y con Chi cuadrada de Pearson cuando dicha variable era nominal. Las curvas de sobrevida se calcularon con el método de Kaplan-Meier y se compararon con el método de *log-rang*. Un valor de p menor o igual a 0.05 fue considerado estadísticamente significativo.

RESULTADOS

Se estudiaron 30 pacientes con un promedio de edad de 42.5 años (rango de 25 a 65 años) y una media de diámetro mayor del tumor de 7.2 cm. (rango 1.5 a 26.0 cm.); El mayor número de casos fueron menores de 4 cm. hubo 5 casos de 3 cm (figura 1). La mayoría de los casos tuvieron factores pronósticos favorables, así 80.0 % de las pacientes tuvieron bordes rechazantes sobre 16.7% con bordes infiltrantes, 56.7 % tuvieron celularidad +, 23.3 % celularidad ++ y 20.% con celularidad +++; sobrecimiento estromal + estuvo presente en 46.7 % de las pacientes, ++ en 36.7 % y +++ en 16.6 %; sin atípias hubo 73.4 % de los casos, atípias +, 13.3 %, y atípias +++ 13.3 % de las pacientes; el índice mitótico 0 y 1 estuvo presente en 76.6 % de los casos y 2 a 4 en 23.4 % de las pacientes (tabla 2). En el mayor porcentaje de las pacientes se les realizó resección amplia y los márgenes estuvieron libres en 50 % de los casos, muy cercanos de 1 a 7 mm en 23.3 %, positivos en 16.7 % y no valorables en 10.0 % (tabla 2). El Ki67 estuvo negativo en 33.3 % de los casos, débilmente positivo (0-7 % de positividad) en 33.3 % de las pacientes y fuertemente positivo (>7 % de positividad) en 33.4 % de las pacientes (figura 2)

En el análisis bivariado de Ki67 (variable dependiente) con las diferentes variables histológicas (variables independientes) no se encontró ninguna relación entre este marcador inmunohistoquímico con ninguna de las variables independientes. La media del tamaño del tumor en los casos con Ki67 fuertemente positivo fue de 8.9 cm. mientras que en las pacientes con Ki67 débilmente positivo disminuyó a 5.1 cm y en los casos negativos tuvieron un tamaño medio de 7.77 cm.

al realizar la prueba de hipótesis con análisis de varianza se obtuvo un valor de p de 0.438 que no es estadísticamente significativo, es decir el tamaño del tumor no influyo en la presencia de Ki67 de las pacientes con tumor phylloides. Al relacionar los bordes hubo 6 casos con bordes rechazantes que tuvieron Ki67 fuertemente positivo, 10 casos débilmente positivo y 8 casos negativos, mientras que en los bordes infiltrantes dichas cifras fueron 3, 0 y 2 respectivamente y no hubo diferencia estadística significativa entre los bordes rechazantes e infiltrantes con la presencia de Ki67 con un valor de p de 0.215. Tampoco hubo relación entre el grado de celularidad y el porcentaje de expresión de Ki67 ni de sobrecrecimiento estromal, atipias e índice mitótico. Es decir no se encontró diferencia estadística entre la expresión y los diferentes grados de los factores histológicos del tumor phylloides (tabla 3).

En el análisis de sobrevida libre de enfermedad con las curvas de Kaplan-Meier se obtuvo un 80% de sobrevida libre de enfermedad a 100 meses de seguimiento en las pacientes que presentaron K-i67 de 0, lo mismo sucedió para los casos con Ki67 de 1 a 7 %, y la sobrevida disminuyo 60% cuando el marcador inmunohistoquímico se expreso de 8 o más por ciento. Sin embargo al comparar las curvas con el método de Log Rank no hubo diferenciada estadística significativa en la sobrevida entre los tres grupos con un valor de p de 0.9377 (figura 3).

DISCUSION

El tumor phylloides es una neoplasias bifásica, pero el elemento estromal es considerado como el componente neoplásico y consecuentemente, como el determinante de la actividad biológica. La naturaleza de las células neoplásicas es incierta y de hecho existe evidencia de diferenciación fibroblástica, miofibroblástica, mioepitelial, miogénica y a veces diferenciación epitelial, pero el origen de las células mesenquimatosas es incierto. La expresión de p53 ha sido previamente utilizada para identificar el componente neoplásico de otros tumores bifásicos.⁴¹ El tumor phylloides es un tumor que tiene actividad proliferativa importante.

La inmunohistoquímica se ha convertido en una parte importante en la evaluación de neoplasias humanas. En tumor phylloides es un tumor que se ha estudiado poco con inmunohistoquímica. La inmunohistoquímica tiene aplicabilidad extensa en la evaluación de tumores humanos, como la detección de antígenos de importancia pronóstica o terapéutica potencial, incluyendo los receptores del estrógeno y de la progesterona en los cánceres de mama, productos proteicos de oncogenes (tales como HER-2/*neu* o *c-erbB2* en cánceres de mama). Ki67 es un antígeno nuclear asociado con proliferación celular y que puede ser estudiado a través de técnicas de inmunohistoquímica, esta expresado a lo largo de la mayoría del ciclo celular (fases G1, S, G2 y M) y ausente en la fase G0, es usado como una medida de la fracción de células que sufrieron división celular.⁴² Reportes preliminares de series de sarcomas heterogéneos en adultos sugirieron que el índice de proliferación medido con la tinción nuclear de Ki67 correlaciona con el grado

histológico pero no fue de significancia pronostica cuando el grado histológico fue tomado en cuenta. Sin embargo otros estudios con un gran número de pacientes han demostrado que Ki67 es un factor pronóstico independiente. Un análisis inmunohistoquímico de 65 sarcomas de partes blandas y un subsecuente análisis de 132 sarcomas de tejidos blandos del French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group demostraron la significancia pronostica adversa de actividad incrementada de Ki67.⁴³ Shpitz y col.⁴⁴ evaluaron factores clínico-patológicos y biomarcadores que pueden ser útiles en predecir el comportamiento del tumor phylloides; entre dichos marcadores evaluados encontraron que Ki67 correlacionó con las características malignas de dicho tumor; los tumores que recurrieron expresaron alta actividad proliferativa con Ki67. En otro estudio, Kleer y col.⁴⁵ analizaron un grupo de 27 tumores phylloides con características histológicas y la expresión de Ki67 y p53 para distinguir tumores phylloides benignos de los malignos; veinte pacientes fueron benignos y 7 malignos, el rango de edad de las pacientes fue 13-71 años (mediana de 51 años); el Ki67 estuvo más presente en tumores de alto grado que en los de bajo grado con una diferencia estadísticamente significativa, sin embargo no fue predictor de recurrencia local. En el estudio de Niezabitowski y col.⁴⁶ los resultados de 118 pacientes con tumor phylloides el Ki67 fue un predictor independiente para sobrevida global pero no para sobrevida libre de enfermedad en el análisis multivariado.

En nuestro estudio de 30 pacientes con tumor phylloides encontramos positivo el Ki67 en un porcentaje importante de los casos, sin embargo no hubo correlación

los factores pronósticos histopatológicos ni con el intervalo libre de enfermedad. Es un tumor de comportamiento incierto que ni con medios inmunohistoquímicos se puede predecir su comportamiento. Nosotros diferimos en los hallazgos de otros autores, aunque reconocemos que el estudio tiene sus limitaciones, como es el número de pacientes incluidos.

IV. CONCLUSIONES

1. 1 de cada 3 casos de tumor phylloides presentaron Ki67 fuertemente positivo sin embargo no encontramos relación con esta expresión y los factores pronósticos adversos.
2. El marcador Ki67 no es de mucha utilidad para predecir el comportamiento clínico y biológico del tumor phylloides.

Tabla 1. ESCALA DE MEDICION DE LAS VARIABLES DEL PROTOCOLO DE ESTUDIO DE TUMOR PHYLLOIDES Y Ki67

VARIABLES	ESCALA DE MEDICION	OPERACIONALIZACION	INDICADOR
DEPENDIENTES			
Ki67	Ordinal	Porcentaje de estroma del tumor que se tiñe de color café su núcleo al realizar tinción con inmunohistoquímica.	Porcentaje
INDEPENDIENTES	Tamaño del tumor	Diámetro mayor del tumor reportado por el patólogo	En cm.
	Bordes	Tipo de infiltración del tumor	Empujantes Rechazantes
	Atipia celular		+, ++, +++
	Índice mitótico		
	Sobrecrecimiento estromal	Sobrecrecimiento del componente sarcomatoso al grado que los elementos epiteliales están ausentes en al menos 1 campo de bajo poder.	+, ++, +++
DE CONTROL	Límites quirúrgicos	Distancia del tumor al borde sano de la resección quirúrgica	Libres ó positivos
	Edad de la paciente	Edad que tiene la paciente al momento del diagnóstico del tumor phylloides	En años
	Cirugía realizada	Tipo de procedimiento realizado para tratamiento del tumor phylloides	mastectomía total ó resección amplia

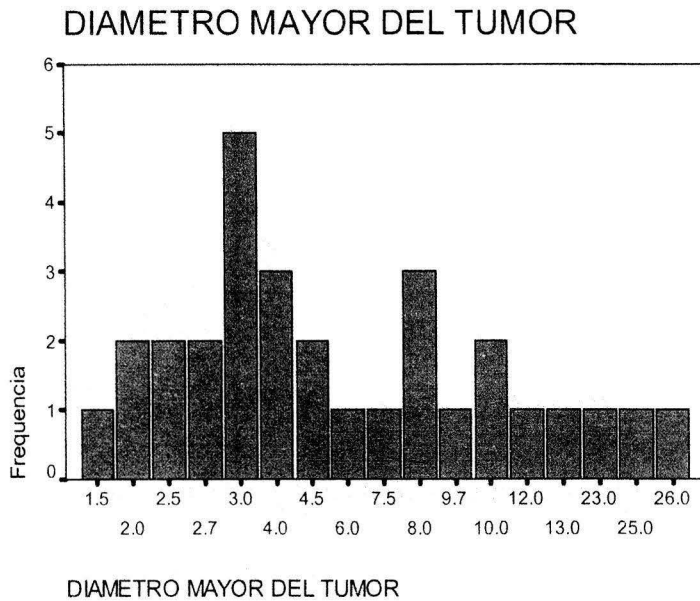


Fig. 1: Gráfica de la frecuencia del diámetro mayor del tumor en cm en 30 casos de tumor phylloides

Tabla 2 Características de 30 pacientes con tumor phylloides.

Característica	Num. pacientes	Porcentaje
Bordes		
Rechazantes	24	80.0
Infiltrantes	5	16.7
No valorables	1	3.3
Límites		
Libres	15	50.0
Muy cercanos (1-7 mm)	7	23.3
Positivos	5	16.7
No valorables	3	10.0
Celularidad		
+	17	56.7
++	7	23.3
+++	6	20.0
Sobrecrecimiento estromal		
+	14	46.7
++	8	36.7
+++	5	16.6
Atipias		
Sin atipias	22	73.4
+	4	13.3
+++	4	13.3
Índice mitótico		
0	13	43.3
1	10	33.3
2	2	6.7
3	1	3.3
4	4	13.3
Ki67 (% de positividad en células estromales)		
0	10	33.3
3	1	3.3
5	9	30.0
10	2	6.7
30	4	13.3
35	1	3.3
40	2	6.7
50	1	3.3
Tipo de cirugía		
Mastectomía	9	30.0
Resección amplia	21	70.0

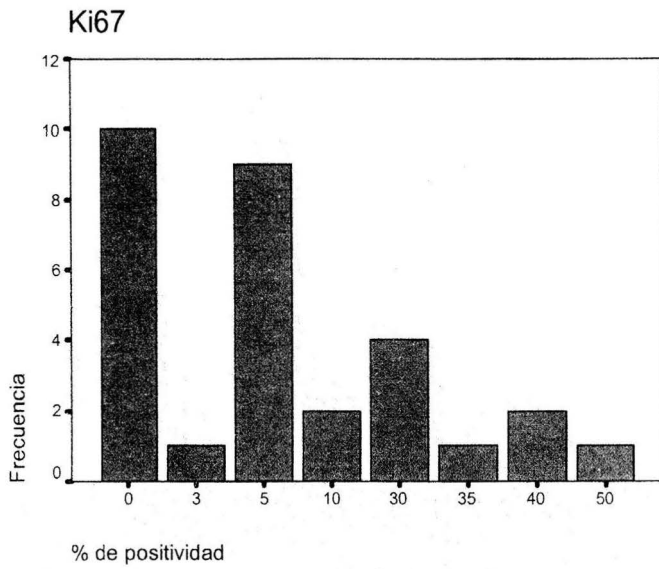


Fig. 2. Frecuencia de positividad de Ki67 en 30 casos de tumor phylloides

Tabla 3. Análisis bi-variado de Ki67 en relación con las variables histológicas de 30 casos de tumor phylloides

Variable	Ki67			Valor p
	Fuertmente Positivo	Débilmente positivo	Negativo	
Tamaño del tumor				
Media (cm.)	8.9	5.1	7.77	
Desviación estándar	8.5	2.2	7.03	0.438
Bordes				
Rechazantes	6	10	8	
Infiltrantes	3	0	2	0.215
Celularidad				
+	5	6	6	
++	3	3	1	
+++	2	1	3	0.688
Sobrecrecimiento estromal				
+	2	6	6	
++	7	2	2	
+++	1	2	2	0.124
Atipias				
Sin atipias	6	9	7	
+	1	1	2	
+++	3	0	1	0.327
Índice mitótico				
0	4	6	3	
1	2	3	5	
2	1	1	0	
3	1	0	0	
4	2	0	2	0.486

Tumor phylloides y Ki67

Sobrevida libre de enfermedad

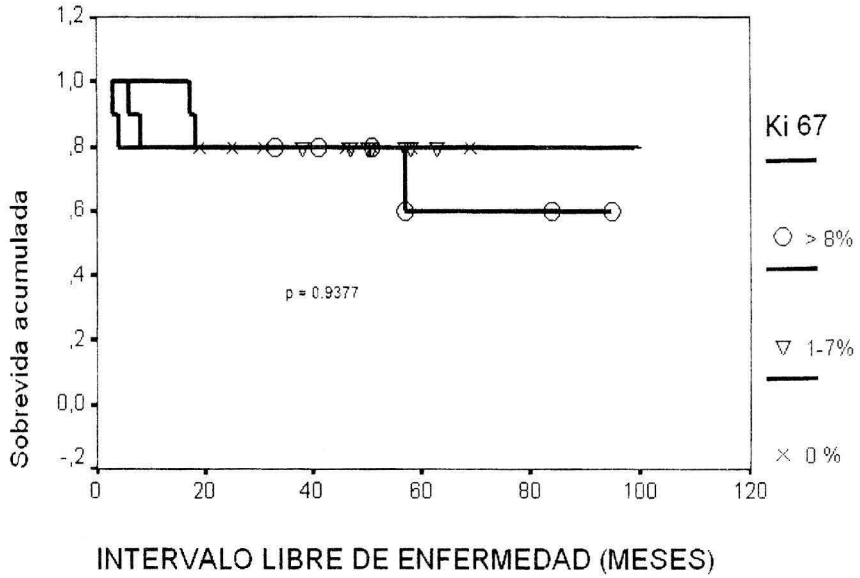


FIGURA 3. Análisis de supervida en 30 casos de tumor phylloides en 3 grupos de expresión de Ki67.

V. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- ¹ 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.
- ² Benitez BL., Pacheco MLP., Alonso PV. Cistosarcoma Filoides. Estudio Estadístico y Correlación Clínico Patológica. *Rev. Inst. Nac. Cancer.* 1968;3:615-29.
- ³ Oberman HA. Cystosarcoma Phyllodes. A Clinic pathological study of hipercellular periductal stromal neoplasms of the breast. *Cancer* 1965;18:697-710.
- ⁴ Benitez BL., Pacheco MLP., Alonso PV. Cistosarcoma Filoides. Estudio Estadístico y Correlación Clínico Patológica. *Rev. Inst. Nac. Cancer.* 1968;3:615-29.
- ⁵ Serrano MJ, Miranda HH, Sandoval GF, De la Garza NJ. Tumor phylloides Comunicación de 110 casos. Revisión de la literatura. *Cancerología* 1988;34:523-31.
- ⁶ Haagensen CD. Diseases of the Breast. *Philadelphia. WB Saunders.* 1986:284-312.
- ⁷ Tavassoli F. Biphasic Tumors of the breast. Pathology of the Breast. *Elsevier Science Publishing Co.* 2000; 598-634.
- ⁸ Hart J, Layfield LJ, Trumbull WE, Brayton D, Barker WF, Guiliano AE. Practical Aspects in the diagnosis and management of cystosarcoma phyllodes. *Arch Surg* 1988; 123:1079-83
- ⁹ 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.

-
- ¹⁰ 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.
- ¹¹ 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.
- ¹² 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.
- ¹³ Ward RM, Evans HL. Cystosarcoma Phyllodes. A Clinic pathological study of 26 cases. *Cancer* 1986;58:2282-9.
- ¹⁴ 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.
- ¹⁵ Haagensen CD. Diseases of the Breast. *Philadelphia. WB Saunders.* 1986:284-312.
- ¹⁶ Oberman HA. Cystosarcoma Phyllodes. A Clinic pathological study of hipercellular periductal stromal neoplasms of the breast. *Cancer* 1965;18:697-710.
- ¹⁷ Paredes LA, García KJ Cystosarcoma phylloides. Análisis de 9 casos clínicos y revisión bibliográfica. *Cancerología* 1989;35:805-9.
- ¹⁸ Ward RM, Evans HL. Cystosarcoma Phyllodes. A Clinic pathological study of 26 cases. *Cancer* 1986;58:2282-9

-
- ¹⁹ Pietruzka M, Barnes L. Cystosarcoma phyllodes. A clinic pathological analysis of 42 cases. *Cancer* 1978; 1974-83.
- ²⁰ Ward RM, Evans HL. Cystosarcoma Phyllodes. A Clinic pathological study of 26 cases. *Cancer* 1986;58:2282-9
- ²¹ Modena GP, Prati G, Mainente M, Massocco A, Montresor E, Pelosi G, Iannucci A. Phyllodes 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
- ²² McDivitt RW, Urban JA, Farrow JH. Cystosarcoma phyllodes. *John Hopkins Med J* 1967;120:33-45.
- ²³ 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.
- ²⁴ Norris HY, Taylor H. relationship of histological features to behavior of cystosarcoma phyllodes. Analysis of ninety-four cases. *Cancer* 1967;20: 2090-9.
- ²⁵ Cohn-Cedermark G, Rutqvist L, Rosendahl I, Silfverswärd C. Prognostic Factors in Cystosarcoma Phyllodes. *Cancer* 1991;68:2017-22.
- ²⁶ 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.
- ²⁷ Kocava L, Skalova A, Fakan F, Rousarova M. Phyllodes tumour of the breast. Immunohistochemical study of 36 tumors using M1B1 antibody. *Pathol Res Pract* 1998;194:97-104.

-
- ²⁸ 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.
- ²⁹ Gerdes J. Ki67 and other proliferation markers useful for immunohistological diagnostic and prognostic evaluations in human malignancies. *Semin Cancer Biol* 1990 Jun;1(3):199-206.
- ³⁰ Levine EA, Holzmayer T, Bacus S, Mechetner E, Mera R, Bolliger C, Roninson IB, Das Gupta TK. Evaluation of newer prognostic markers for adult soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 1997 Oct;15(10):3249-57.
- ³¹ Shpitz B, Bomstein Y, Sternberg A, et al. Immunoreactivity of p53, Ki67, and c-erbB-2 in phyllodes tumors of the breast in correlation with clinical and morphologic features. *J Surg Oncol* 2002; 79:86-92.
- ³² Kleer CG, Giordano J, Braun T, Oberman HA. Pathologic, immunohistochemical, and molecular features of benign and malignant phyllodes tumors of the breast. *Mod Pathol* 2001; 14:185-90.
- ³³ Niezabitowski A, Lackowska B, Rys J, Kruczak et al. Prognostic evaluation of proliferative activity and DNA content in the phyllodes tumor of the breast: immunohistochemical and flow cytometric study of 118 cases. *Breast Cancer Res Treat* 2001; 65:77-85.
- ³⁴ Ward RM, Evans HL. Cystosarcoma Phyllodes. A Clinic pathological study of 26 cases. *Cancer* 1986;58:2282-9.
- ³⁵ Bhattarai S, Kapila K., Verma K. Phyllodes Tumor of the Breast. A Cytohistologic Study of 80 cases. *Acta Cytol* 2000;44:790-6.

-
- ³⁶ El-Naggar AK, Ro JY, McLemore D. DNA content and proliferative activity of cystosarcoma phyllodes of the breast. Potential prognostic significance. *Am J Clin Pathol* 1990; 93:980-5.
- ³⁷ Ward RM, Evans HL. Cystosarcoma Phyllodes. A Clinic pathological study of 26 cases. *Cancer* 1986;58:2282-9.
- ³⁸ Layfield LJ, Hart J, Neuwirt H. Relation between DNA ploidy and the clinical behavior of phyllodes tumors. *Cancer* 1989;64:1486-9.
- ³⁹ Grimes MM. Cystosarcoma phyllodes of the breast. Histological features, flow cytometric analysis and clinical correlations. *Mod. Pathol* 1992;5:232-9.
- ⁴⁰ Birdsall SH, Summersgill BM, Egan M. Additional copies of 1a in sequential samples from a phyllodes tumor of the breast. *Cancer Genet Cytogenet* 1995;83:141-4.
- ⁴¹ Jeffers MD, Farquhuarson MA, Richmond JA, et al. P53 immunoreactivity and mutation of the p53 gene in smooth muscle tumours of the uterine corpus. *J Pathol*. 1995; 177:65-70
- ⁴² Gerdes J. Ki67 and other proliferation markers useful for immunohistological diagnostic and prognostic evaluations in human malignancies. *Semin Cancer Biol* 1990 Jun;1(3):199-206.
- ⁴³ Levine EA, Holzmayer T, Bacus S, Mechetner E, Mera R, Bolliger C, Roninson IB, Das Gupta TK. Evaluation of newer prognostic markers for adult soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 1997 Oct;15(10):3249-57.

⁴⁴ Shpitz B, Bomstein Y, Sternberg A, et al. Immunoreactivity of p53, Ki67, and c-erB-2 in phyllodes tumors of the breast in correlation with clinical and morphologic features. *J Surg Oncol* 2002; 79:86-92.

⁴⁵ Kleer CG, Giordano J, Braun T, Oberman HA. Pathologic, immunohistochemical, and molecular features of benign and malignant phyllodes tumors of the breast. *Mod Pathol* 2001; 14:185-90.

⁴⁶ Niezabitowski A, Lackowska B, Rys J, Kruczak et al. Pronostic evaluation of proliferative activity and DNA content in the phyllodes tumor of the breast: immunohistochemical and flow cytometric study of 118 cases. *Breast Cancer Res Treat* 2001; 65:77-85.