

11217 35



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"

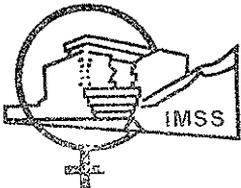
**CORRELACIÓN DE LA P53 CON LOS
FACTORES PRONOSTICOS
HISTOLOGICOS DEL TUMOR
PHYLLOIDES**

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:
CLAUDIA VANESSA BRICEÑO GUZMÁN

ASESOR:
DR. URIBAN ISRAEL AGUILAR GALLEGOS



MÉXICO, D.F.



2002

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

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 LA P53 CON LOS FACTORES PRONOSTICOS HISTOLOGICOS
DEL TUMOR PHYLLOIDES**

DR. JUAN CARLOS IZQUIERDO PUENIE
DIRECTOR
PROFESOR TITULAR DEL CURSO

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

DR. URBANI ISRAEL AGUILAR GALLEGOS
TUTOR DE TESIS

DR. VICTOR OLGUID CRUCES
TUTOR DE TESIS



SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA

INDICE

AGRADECIMIENTOS	4
RESUMEN	5
INTRODUCCION	6
MATERIAL Y METODOS	16
RESULTADOS	21
DISCUSION	26
CONCLUSIONES	27
BIBLIOGRAFIA	30

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

*Le dedico este trabajo a mis papás y a mis
hermanas, a quienes les doy las gracias
por su amor y apoyo.*

A Ricardo por su apoyo y comprensión

A Caro y Moy por su tiempo invertido.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESUMEN

Briceño GC, Aguilar-Gallegos UI, Olguín CV. Correlación de la p53 con los factores pronósticos histológicos del tumor phylloides. Hospital de Ginecobsteria 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 p53. Se sabe en otros tumores que la mutación de este gen se asocia 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 la proteína p53.

MATERIAL Y METODOS: Se realizó un estudio transversal en 25 pacientes con diagnóstico histológico de tumor phylloides tratados en el HGO 4, en el período 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 p53. Aplicando diferentes pruebas estadísticas se relacionaron los factores histológicos del tumor phylloides con la p53.

RESULTADOS: Se realizó inmunohistoquímica en 25 pacientes. La edad media de los casos fue de 42.8 años y la media del tamaño del tumor fue de 5.1 cm. en 21 casos tratados con escisión local amplia y 4 con mastectomía total. La p53 estuvo negativa en 15 casos (60%) y mutada en 10 casos (40%). No se encontró correlación de la mutación de p53 con el tamaño del tumor, tipo de bordes, celularidad, atipias e índice mitótico.

CONCLUSIONES: Algunos casos de tumor phylloides expresan p53 mutada sin embargo no hay relación con los factores histológicos del tumor phylloides.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INTRODUCCION

La Primera mención del *Tumor Phyllodes* 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 Phyllodes*, que viene del prefijo griego *Χιστη* (ciste), que indica relación con una vejiga, quiste o saco ó sarcoma, que antiguamente se le daba la acepción de tumor carnoso y que actualmente significa tumor maligno de origen mesenquimatoso, del prefijo griego *φυλον* (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 "*fibroadenomixoma 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 Tofft, 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, 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.⁴

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

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 *Phylloides*", 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 octogenarias. 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 5 cm, 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 mucoso y la superficie al corte generalmente protuye.⁴⁵

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

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 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 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, rhabdomioblásticas 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 6.4 cm 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

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

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

En una evaluación de 28 tumores phylloides (14 benignos, 6 limítrofes y 8 malignos), Aranda et al.²² encontraron positividad para vimentina en el 100% de los miofibroblastos estromales. Cerca del 75% de las mismas células eran positivas para actina específica de músculo; 25% eran positivas para desmina. Las células estromales eran negativas para la proteína S-100, CAM5.2, EMA y AE1/AE3. **La inmunoexpresión de p53 ha sido encontrada en seis de siete tumores phylloides malignos, pero en ninguna de los ocho tumores phylloides benignos evaluados en ese estudio.** En otro estudio, la expresión de p53 no se encontró en 12 tumores phylloides benignos, pero fue positiva en 5 de 9 tumores de alto grado. El supresor tumoral p53 es un importante regulador de la apoptosis, tanto durante la progresión tumoral como tras el tratamiento del cáncer. La pérdida de la función de la p53, que se produce en más del 50% de los cánceres humanos, se asocia a tumores biológicamente agresivos y de mal pronóstico.²³ La p53 suprime de forma directa la formación tumoral al promover la muerte celular por apoptosis. El gen del supresor tumoral p53 es el que tiene una más amplia mutabilidad en los cánceres humanos. El gen p53 es inhabitual, ya que tanto sus mutaciones dominantes (activadoras) como las recesivas (que producen la pérdida de la función) pueden contribuir a la transformación oncogénica.

Las células subepiteliales estromales son inmunoreactivas para la tenascina, 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.²⁴

Las células en huso estromales del tumor phylloides son generalmente del tipo de miofibroblásticas-fibroblásticas,²⁵ 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 Mechttersheimer 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.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

El valor de la haploidía y la fracción de la fase S como un predictor de los resultados es controversial. En muchos estudios, sin embargo, la aneuploidía y la fase S fueron frecuentemente asociados con una conducta agresiva. El-Naggar et al.²⁶ 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.²⁷ sin embargo, la mayoría de los tumores evaluados, fueron diploides, muy pocos aneuploides, tetraploides y poliploides. De manera similar, Layfield et al.²⁸ y Grimes²⁹ 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(1)(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.³⁰

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.³¹ 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.³² 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 Taylor³³ 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 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.³⁴

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

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 limitrofes; es más, no hubo metástasis y sólo hubo recurrencias en 5 de 7 pacientes durante el seguimiento del grupo de malignidad. En otro estudio³³, 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 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 pronóstica. A pesar de Hart et al.³⁵ 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 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 phylloides apenas identificables.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

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.³⁶ 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%).³⁷ 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 sanguíneo¹⁶. 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 paraplejía. Un raro caso de metástasis a un tumor de ovario de Brenner ha sido descrito. Con unas raras excepciones, los tumores metastásicos 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.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Hay divergencia en las recomendaciones para el tratamiento del tumor phylloides. A pesar de que la mastectomía, simple, modificada ó radical, ha sido utilizada en muchos casos en el pasado²⁸, y de que la mastectomía 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 mastectomía 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 mastectomía 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.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

OBJETIVOS GENERALES:

Establecer la relación que existe entre los factores pronósticos histopatológicos del tumor phylloides con la proteína p53.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

1. Determinar los factores histopatológicos del tumor phylloides de pacientes tratadas en el HGO 4 "Luis Castelazo Ayala" del IMSS.
2. Medir la proteína p53 en bloques de parafina de pacientes con tumor phylloides.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio transversal, retrospectivo, comparativo y observacional del 1 de octubre al 31 de noviembre de 2001 en el Servicio de Ontología mamaria y Servicio de Patología del HGO 4 bajo los siguientes criterios de definición de las unidades de observación:

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes con diagnóstico histológico de tumor phylloides.
- Que se hayan tratado en el HGO-4 en el período de 1993 a 1999

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes que se hayan tratado después de 1999
- Que no tengan diagnóstico de tumor phylloides
- Pacientes con diagnóstico de fibroadenoma phylloides

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Que no se encontrara su expediente
- Que no se encontrara las laminillas y bloques de parafina.

Se seleccionaron a 25 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión; para ello se uso un muestreo no probabilístico por cuota.

DEFINICIÓN DE VARIABLES: Las variables que se estudiaron se clasificaron de la siguiente manera (tabla 1):

VARIABLE DEPENDIENTE

- P53

VARIABLES INDEPENDIENTES

- Tamaño del tumor
- Bordes
- Límites quirúrgicos
- Atipia celular
- Índice mitótico
- Sobrecrecimiento estromal



VARIABLES DE CONTROL

- Edad de la paciente
- Cirugía realizada

Tabla 1. ESCALA DE MEDICION DE LAS VARIABLES

VARIABLES	ESCALA DE MEDICION	OPERACIONALIZACION	INDICADOR
P53	Nominal	Positiva: Tinción café del núcleo de la célula al realiza inmunohistoquímica.	Positivo Negativo
Tamaño del tumor	Continúa	Diámetro mayor del tumor reportado por el patólogo	En cm.
Bordes	Nominal		Empujantes o rechazantes
Atipia celular	Ordinal		+, ++, +++
Índice mitótico	Discreta		
Sobrecrecimiento estromal	Ordinal	Sobrecrecimiento del componente sarcomatoso al grado que los elementos epiteliales están ausentes en al menos 1 campo de bajo poder.	+, ++, +++
Límites quirúrgicos	Nominal	Distancia del tumor al borde sano de la resección quirúrgica	Libres ó positivos
Edad de la paciente	Discreta	Edad que tiene la paciente al momento del diagnóstico del tumor phyloides	En años
Cirugía realizada	Nominal	Tipo de procedimiento realizado para tratamiento del tumor phyloides	mastectomia total ó resección amplia

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

DISEÑO DE LA MANIOBRA

1. Se buscó en los registros del servicio de Patología una lista de 30 pacientes que hayan sido operados entre 1993 a 1999 de los cuales 5 se eliminaron por no cumplir con criterios de inclusión
2. Se obtuvo información de los expedientes clínicos de la edad y tipo de procedimiento quirúrgico realizado.
3. Se revisaron las laminillas por un patólogo del Servicio de Patología para establecer las características histopatológicas de cada tumor phylloides
4. Se buscaron los bloques de parafina para realizar cortes y realizar aplicación de p53 (en la tabla 2 se describe el procedimiento que se realizó para medir p53).
5. Estas laminillas fueron revisadas por otro de los patólogos del Servicio de patología.
6. Se obtuvo la información y se proceso para su análisis estadístico.

La fuente de recolección de datos se realizó de una fuente PRIMARIA ya que se realizó examen directo de bloques y laminillas de patología y 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 la p53.

ANALISIS ESTADISTICO

Una vez recopilados los datos por los instrumentos que se diseñaron para el protocolo se procesaron, es decir, se elaboraron matemáticamente, para que la cuantificación y su tratamiento estadístico permitan llegar a conclusiones en relación las hipótesis planteadas. Para el procesamiento de datos se utilizó el siguiente software.

- √ Excel XP
- √ SPSS V. 10.0
- √ Epi info V.6.0

Codificación: Los datos se transformaron en símbolos numéricos para poder ser tabulados y contados. Se clasificaron todos los datos en base a las variables independientes y dependientes relacionadas con la investigación; es decir, todas las manipulaciones que se hicieron con los datos numéricos de tales variables para descubrir los resultados de esas manipulaciones. 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

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- 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.

CONSIDERACIONES ETICAS: En la presente investigación el ser humano fue sujeto de estudio por lo que:

- Prevalció el criterio de respeto a la dignidad de los participantes y la protección de sus derechos y bienestar.
- Se fundamentó en la experimentación previa realizada en animales de laboratorio o en otros hechos científicos
- El presente trabajo no representó riesgos a la población de estudio, ya que en ningún momento se realizaron intervenciones, ni se vio amenazada su integridad física, por lo que no se requirió autorización escrita con consentimiento informado, se les invitó a participar voluntariamente, previa explicación, solicitando su autorización verbal. La investigación guardó absoluta discreción y se cuidó la confidencialidad del paciente.

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



Tabla 2. Procedimiento para la realización de la técnica de inmunohistoquímica de p53 en cortes de tejidos humanos.

1. Recuperación antigénica: se colocan 5 mililitros de Target (10X) más 45 ml. de agua destilada.
2. Esta solución se coloca en un vaso de koplín en donde van a ir sumergidas las laminillas con los tejidos a estudiar.
3. Después se coloca el vaso en una olla de presión con medio litro de agua destilada y se pone en baño María durante 20 minutos en el horno de microondas a potencia máxima durante 20 minutos.
4. Después de la recuperación antigénica se desecha la solución del vaso de koplín.
5. Se les pone buffer para lavar las laminillas (TBS)
6. Después se sacuden una por una y se secan evitando llevarse el tejido
7. Se les pone peróxido de hidrógeno hasta cubrir el tejido totalmente y se incuban a temperatura ambiente por 5 minutos
8. Se lavan con TBS por 5 minutos y se procede como en el inciso anterior.
9. Se les adiciona el anticuerpo correspondiente a cada una de las laminillas con la pipeta de 100 microlitros y se dejan incuban a temperatura ambiente por 30 minutos
10. Después de la incubación se lavan las laminillas con TBS por 5 minutos.
11. Se les adiciona el Link (frasco amarillo) y se dejan incuban por 15 minutos
12. Se lavan con TBS por 5 minutos y se adiciona la Estreptavidina conjugada con peroxidasa (frasco rojo) y se incuban por 15 minutos y luego se lava con TBS por 5 minutos
13. Se prepara el cromógeno (1 mililitro de substrato y 1 gotas de DAB) mezclando suavemente hasta que se homogenice la solución y luego un poco más rápido hasta que totalmente uniforme la mezcla.
14. Después se adiciona la solución anterior con la pipeta de 100 microlitros en cada una de las laminillas previamente lavadas con TBS y se dejan incuban por 5 minutos.
15. Se observan al microscopio para ver la reacción del cromógeno con el tejido que se esta estudiando, colocándolas después en agua destilada para interrumpir la reacción y proceder inmediatamente a hacer la otra tinción de la siguiente manera
 - a. Lavar y contrateñir con hematoxilina de Harris por 3 minutos.
 - b. Lavar con agua corriente y pasarlas por alcohol ácido al 2% por 1 segundo.
 - c. Lavar con agua corriente y deshidratar hasta Xilol, luego cubrir las laminillas con una gota de resina sintética y observar al microscopio

La dilución para p53 es 2 laminillas, 300 microlitros 1:100 3 ml ac + 297 dil

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESULTADOS

Se estudiaron 25 pacientes con una media de edad de 42.8 años (rango de 25 a 65 años) con una media de diámetro mayor del tumor de 5.1 cm. (rango 1.5 a 12.0 cm.). En la tabla 3 observamos las características histopatológicas de estas 25 pacientes así como el tipo de tratamiento recibido. De dicha tabla destaca el siguiente hecho: 1) de todas las características predominan factores histológicos de menor agresividad que los de más agresividad, así 88 % de las pacientes tuvieron bordes rechazantes sobre 12% con bordes infiltrantes, 60 % tuvieron celularidad +, 24% celularidad ++ y 16 con celularidad +++; Sobrecrecimiento estromal + estuvo presente en 56% de las pacientes, ++ en 32 % y +++ en 12 %; sin atipias hubo 74% de los casos, atipias +, 11% y atipias +++ 4% de las pacientes; el índice mitótico 0 y 1 estuvo presente en 84% de los casos y 2 a 4 en 16% de las pacientes. Otras características relacionadas el tipo de cirugía, en el mayor porcentaje de las pacientes se les realizó resección amplia y los márgenes estuvieron libres en 76% de los casos, positivos en 24% y no valorables en 8%.

En la tabla 4 se presenta el análisis entre la variable dependiente que es la p53 con los factores histopatológicos del tumor phylloides. La media del tamaño del tumor en los casos con p53 positiva fue de 5.8 cm. (DE 3.4) mientras que en las pacientes con p53 negativa tuvieron un tamaño medio de 4.7 cm. (DE 2.9), la realizar la prueba de hipótesis con análisis de varianza se obtiene un valor de 0.403 que no es estadísticamente significativo, es decir el tamaño del tumor no influyo en la presencia o ausencia de mutación de la p53 de las pacientes con tumor phylloides. Los bordes fueron rechazantes en 10 casos de p53 positivo y en 12 casos de p53 negativo e infiltrantes en 0 y 3 casos respectivamente, la diferencia no fue estadísticamente significativa ya que el valor de p que se obtuvo fue de 0.132. El mismo efecto se obtuvo en el caso de la celularidad ya que 7, 2 y 1 casos de celularidad +, ++ y +++ tuvieron p53 positivo mientras que 8, 4, y 3 casos tuvieron p53 negativo con una diferencia estadística no significativa ($p = 0.683$). La p53 estuvo mutada en 6 pacientes con sobrecrecimiento estromal +, en 2 con ++ y en 2 con +++, y estuvo negativa en 8, 6 y 1 casos respectivamente, también con una diferencia no significativa por tener un valor de p de 0.425. Tampoco las atipias ni el índice mitótico influyeron en la presencia de p53 (tabla 4).

En el análisis de regresión logística múltiple ninguna de las variables histopatológicas demostraron influir en la mutación de la p53 (tabla 5).

En la imagen 1 presentamos un corte histológico de un tumor phylloides con tinción de H.E que muestra aumento de la celularidad del estroma y en la imagen 2 presentamos una tinción con inmunohistoquímica para p53, las células teñidas de café indican positividad para p53.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 3: Características de 25 pacientes con tumor phylloides.

CARACTERISTICA	NUM. PACIENTES	PORCENTAJE
Bordes		
Rechazantes	22	88
Infiltrantes	3	12
Límites		
Libres	19	76
Positivos	4	16
No valorables	2	8
Celularidad		
+	15	60
++	6	24
+++	4	16
Sobrecrecimiento estromal		
+	14	56
++	8	32
+++	3	12
Atipias		
Sin atipias	21	74
+	3	12
+++	1	4
Índice mitótico		
0	12	48
1	9	36
2	2	8
3	1	4
4	1	4
P53		
Positivo	10	60
Negativo	15	40
Tipo de cirugía		
Mastectomía	5	20
Resección amplia	20	80

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 4. Análisis bi-variado de p53 en relación con las variables histológicas de 25 casos de tumor phylloides

VARIABLE	P53		VALOR P
	Positivo	Negativo	
Tamaño del tumor			
Media (cm.)	5.8	4.7	
Desviación estándar	3.4	2.9	0.403
Bordes			
Rechazantes	10	12	
Infiltrantes	0	3	0.132
Celularidad			
+	7	8	
++	2	4	
+++	1	3	0.683
Sobrecrecimiento estromal			
+	6	8	
++	2	6	
+++	2	1	0.425
Atipias			
Sin atipias	9	12	
+	3	2	
+++	1	1	0.672
Índice mitótico			
0	6	6	
1	3	6	
2	1	1	
3	0	1	
4	0	1	0.720

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

Tabla 5. Análisis de regresión logística múltiple de los factores histopatológicos del tumor phylloides y p53

VARIABLE	VALOR DE P
Tamaño del tumor	0.220
Bordes	NS
Celularidad	1.00
Sobrecrecimiento estromal	NS
Índice mitótico	0.410
Atipias	NS

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Ilustración 1. Corte histológico de tumor phylloides con tinción de H.E que muestra aumento de la celularidad del estroma.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

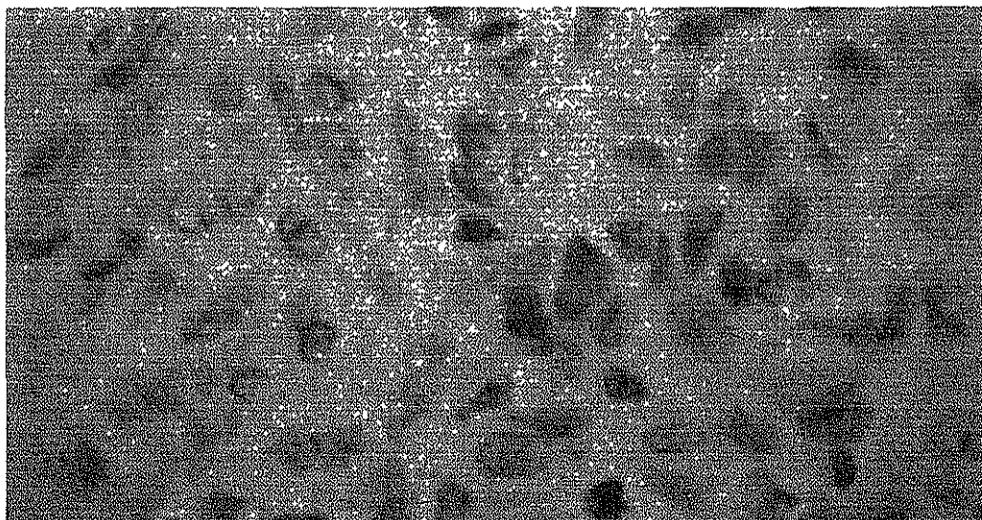


Ilustración 2. Inmunorreactividad nuclear de p53. Las células teñidas de color café indican positividad a p53.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

DISCUSION

El gen supresor de tumor p53 es un blanco frecuente para mutaciones recesivas en muchas neoplasias malignas en humano y roedores. La pérdida de expresión de p53 en células del tumor proporciona ventaja de crecimiento selectivo a estas células, y mucho esfuerzo se dirige actualmente a entender el papel de p53 en la regulación de crecimiento y supresión del tumor. El gen supresor de tumor p53 es un importante regulador de la apoptosis o muerte celular programada, tanto durante la progresión tumor como tras el tratamiento del cáncer.³⁸ La pérdida de la función de la p53 que se produce en más del 50% de los cánceres humanos, se asocia a tumores biológicamente agresivos y de mal pronóstico.³⁹ La p53 suprime de forma directa la formación tumoral al promover la muerte celular por apoptosis (p. Ej, la activación de oncogenes) que promueven el crecimiento tumorogénico también pueden sensibilizar las células a la apoptosis dependiente de p53. La apoptosis se ve muy favorecida por circunstancias ambientales tales como la privación de factores de crecimiento, diferenciación terminal y exposición a sustancias citotóxicas que inhiben el normal crecimiento celular. Debido a que las células que expresan oncogenes continúan proliferando incluso hasta que mueren, la p53 participa como parte del mecanismo que destruye las células aberrantes en crecimientos.

El gen supresor de tumor p53 es el que tiene una más amplia mutabilidad en los cánceres humanos.⁴⁰ El gen p53 es inhabitual, ya que tanto sus mutaciones dominantes (activadoras) como las recesivas (las que producen pérdida de la función) pueden contribuir a la transformación oncogénica. La proteína suele ser activada en forma de tetrámero y las formas oncogénicas de la p53 contienen mutaciones que carecen de sentido, capaces de inhibir la función del complejo sistema, de una forma dominante negativa. Estas mutaciones suelen aumentar la estabilidad de la proteína y, como consecuencia, la mayoría de las subunidades son del tipo mutante. Las mutaciones dominantes negativas no suprimen por completo la actividad de la p53 de tipo original, aunque favorecen la expansión de poblaciones celulares en las cuales pueden aparecer células con actividad nula. Por tanto, las mutaciones puntuales suelen ir seguidas por pérdida del alelo original restante durante la progresión tumoral.⁴¹

La facilidad con la que se puede inactivar genéticamente la p53 contribuye sin duda a la amplia ocurrencia de mutaciones de la p53 en los cánceres humanos. Algunas formas mutantes de la p53 pueden poseer actividades oncogénicas dominantes no relacionadas con su capacidad para suprimir el tipo original de la p53, ya que las células a la que les falta p53 endógena han mostrado un aumento del potencial tumorogénico tras la transferencia de estos genes p53 mutantes.⁴²

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

El cáncer representa una sucesión de patologías neoplásicas que suelen progresar de una forma definida clínicamente. Durante la progresión de la enfermedad, los tumores adquieren propiedades biológicas que afectan de forma adversa al pronóstico. En los últimos años, centenas de estudios han analizado las mutaciones de p53 en los cánceres humanos para comprender mejor el papel de la supresión tumoral en la progresión de la enfermedad y en el pronóstico. En general, estos esfuerzos se ven complicados por la heterogeneidad tumoral y las ambigüedades que se producen con el establecimiento del estadio histopatológico. Además los tumores pueden perder la función p53 a través de otras vías, entre las que se encuentran las interacciones con proteínas celulares y virales. Diversos estudios se basan en la inmunotinción para detectar el p53 mutante, no que no siempre es fiable.⁴³

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.⁴⁴

Feakins y col⁴⁵ estudiaron una población de 57 tumores phylloides y encontraron relación entre los bordes del tumor, sobrecrecimiento estromal, mitoses y pleomorfismo nuclear con la mutación de p53, hecho que en este estudio no se refuerza porque no se encontró relación con dichos factores histológicos con p53. Sin embargo Feakins y col. no encontraron asociación con la sobrevida libre de enfermedad y la mutación de p53 lo cual en nuestro análisis no fue posible determinar por la naturaleza del estudio. A pesar del costo y lo laborioso de estos estudios es necesario realizar un protocolo de investigación con un mayor número de pacientes.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

IV. CONCLUSIONES

1. Algunos casos de tumor phylloides expresan p53 mutada sin embargo no existe relación con esta mutación y los factores pronósticos adversos.
2. Es necesario realizar un estudio para determinar la sobrevida de las pacientes con esta neoplasia y p53 expresada.

TESIS CON
YALLA DE ORIGEN

ESPAÑA EN EL SIGLO XXI
EN LA SOCIEDAD

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. *Cancerologia* 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. *Cancerologia* 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.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- 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 Aranda RI, Loforga JB, Lopez JL. Phyllodes 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.
- ²³ Harris CC, Hollstein M. Clinical implications of the p53 tumor suppressor gen. *N Engl J Med* 1993, 329:1318-1327
- ²⁴ Ward RM, Evans HL. Cystosarcoma Phyllodes. A Clinic pathological study of 26 cases. *Cancer* 1986;58:2282-9.
- ²⁵ Bhattarai S, Kapila K., Verma K. Phyllodes Tumor of the Breast. A Cytohistologic Study of 80 cases. *Acta Cytol* 2000;44:790-6.
- ²⁶ 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.
- ²⁷ Ward RM, Evans HL. Cystosarcoma Phyllodes. A Clinic pathological study of 26 cases. *Cancer* 1986;58:2282-9.
- ²⁸ Layfield LJ, Hart J, Neuwiert H. Relation between DNA ploidy and the clinical behavior of phyllodes tumors. *Cancer* 1989;64:1486-9.
- ²⁹ Grimes MM. Cystosarcoma phyllodes of the breast. Histological features, flow cytometric analysis and clinical correlations. *Mod. Pathol* 1992;5:232-9.
- ³⁰ 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.
- ³¹ McDivitt RW, Urban JA, Farrow JH. Cystosarcoma phyllodes. *John Hopkins Med J* 1967;120:33-45.
- ³² 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.
- ³³ Norris HY, Taylor H. relationship of histological features to behavior of cystosarcoma phyllodes. Analysis of ninety-four cases. *Cancer* 1967;20: 2090-9.
- ³⁴ Cohn-Cedermark G, Rutqvist L, Rosendahl I, Silfverswård C. Prognostic Factors in Cystosarcoma Phyllodes. *Cancer* 1991;68:2017-22.
- ³⁵ 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.
- ³⁶ Kocava L, Skalova A, Fakan F, Rousarova M. Phyllodes tumour of the breast. Immunohistochemical study of 36 tumors using MIB1 antibody *Pathol Res Pract* 1998;194:97-104.
- ³⁷ 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.
- ³⁸ Oren M. Relationship of p53 to the control of apoptotic cell death. *Semin Cancer Bio* 1994; 5:221-7

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN