

11217
83



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

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

**CORRELACION DE *c-erbB2* CON LOS FACTORES
PRONOSTICOS HISTOLOGICOS DEL TUMOR
PHYLLOIDES: UN ANALISIS DE
INMUNOHISTOQUIMICA**

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

P R E S E N T A :

RAFAEL LOPEZ TORRES

ASESOR: DR. URBAN ISRAEL AGUILAR GALLEGOS

MEXICO, D.F.



2003

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DIVISION DE INVESTIGACION
E INNOVACION TECNOLÓGICA
HOSP. LUIS CASTELAZO AVILA

1



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso


DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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


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

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

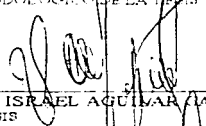
CORRELACION DE c-erbB2 CON LOS FACTORES PRONOSTICOS HISTOLOGICOS
DEL TUMOR PHYLLOIDES: UN ANALISIS DE INMUNOHISTOQUIMICA.




DR. JUAN CARLOS IZQUIERDO PUENTE
DIRECTOR
PROFESOR TITULAR DEL CURSO




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



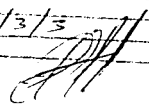
DR. URIBAN ISRAEL AGUILAR GALLEGOS
TUTOR DE TESIS



DR. VICTOR OLGUIN CRUZES
TUTOR DE TESIS


SUBDIVISION DE EVALUACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U. N. A. M.

Adjunto a la Direccion General de Bibliotecas,
UNAM a difundir en formato electronico a los
contenidos de este trabajo de tesis.

NUMERO: Profa. Cruzes
Tena
FECHA: 6/3/13
FIRMA: 

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INDICE

AGRADECIMIENTOS	4
RESUMEN	5
INTRODUCCION	6
MATERIAL Y METODOS	16
RESULTADOS	22
DISCUSION	26
CONCLUSIONES	27
BIBLIOGRAFIA	29

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

AGRADECIMIENTOS

A MIS PADRES CON TODO CARIÑO.

RESUMEN

López TR, Aguilar-Gallegos UI, Olguín CV. Correlación de *c-erbB2* con los factores pronósticos histológicos del tumor phylloides: un análisis de inmunohistoquímica. Hospital de Ginecobstetricia 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 *c-erbB2*. Se sabe en otros tumores que la presencia de este marcador se asocia con factores pronósticos desfavorables y mala supervivencia libre de enfermedad y global.

OBJETIVO: Establecer la relación que existe entre los factores pronósticos histopatológicos del tumor phylloides con *c-erbB2*.

MATERIAL Y METODOS: Se realizó un estudio transversal en 27 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 *c-erbB2*. Aplicando diferentes pruebas estadísticas se relacionaron los factores histológicos del tumor phylloides con *c-erbB2*.

RESULTADOS: Se realizó inmunohistoquímica para *c-erbB2* en 27 pacientes. La edad media de los casos fue de 44,8 años y la media del tamaño del tumor fue de 6,2 cm. 20 casos tratados con escisión local amplia y 7 con mastectomía total. *c-erbB2* estuvo negativo en 26 casos (96.3%) y presente en 1 caso (3.7%). No se encontró correlación *c-erbB2* con el tamaño del tumor, tipo de bordes, celularidad, atipias e índice mitótico.

CONCLUSIONES: Muy pocos casos de tumor phylloides expresan *c-erbB2* sin embargo no hay relación con los factores histológicos del tumor phylloides.

INTRODUCCION

La Primera mención del *Tumor Phyllodes* fue hecha por Chelius en 1828, cuando describe una gran "fibroide 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 *κυστε* (ciste), que indica relación con una vejiga, quiste o saco ó *σάρcoma*, 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, Lewis 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 "*Fibroadenomatosis intracanalicular infantil*" 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 infantil*". Posteriormente, empiezan a aparecer publicaciones sobre la invasión local, recurrencias locales y otros de curso maligno con metástasis, por lo que se hizo evidente que existía una variedad maligna. White, en 1941 reporta diseminación a los pulmones y al mediastino. Dos años más tarde Cooper y Ackerman describen por primera vez metástasis a los ganglios axilares. Mc Donald y Harrington estiman que un estroma sarcomatoso ocurre en 10% de los casos y concluyen que estos deben ser considerados como grandes fibrosarcomas. Forte y Stewart en 1946, puntualizan que el tamaño no solo es decisivo, y que pueden existir cambios proliferativos en tumores pequeños. En 1951, Treves y Sunderland, 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 limitrofos. Mas 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.¹

Oberman² 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 Toffi, 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 *ciistosarcoma phyllodes* 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 Scarr³ y Torloni, dicen que no se justifica el término de *ciistosarcoma phyllodes* benigno y recomiendan para estos casos el término de "*fibroadenoma phyllodes*", como mucho más apropiado y dejan el "*ciistosarcoma 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 *Phylloides*", el cual en la actualidad es de mayor aceptación en los países europeos y en gran parte de la Unión Americana.²

Los tumores phylloides representan menos del 1% de la patología benigna de la mama y el 2.8% si se los 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.³ 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.⁴ 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 reseñar 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,⁵ 44 años en la serie de Salvadori.⁶ Esta enfermedad es por lo general unilateral y con leve predominio del lado izquierdo.^{1,2}

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 adolescencia⁷ y raramente en mujeres octogenarias. Las mujeres con tumor phylloides tienen un promedio de 15 a 20 años mayor que aquellas con fibroadenoma. Aquellas 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.^{1,2}

El tumor phylloides es altamente variable en su aspecto macroscópico pero la mayoría se presentan como una masa sólida, de aspecto carnosos 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 otro.⁷ Sin embargo, los tumores pueden ser completamente pequeños o masivos, con rangos desde 1 a 45 cm. El promedio de tamaño de los tumores que metastatizan fue de 11,8 cm. en una revisión de Kessinger et al.⁸, pero lesiones muy pequeñas de 1,5 cm también lo pueden hacer. Mientras algunos tumores phylloides pueden tener el aspecto clásico carnosos 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 grades.^{2,4} La consistencia varía desde carnosos hasta mucoso y la superficie al corte generalmente protuye.^{4,5}

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 fibrosa comatoso. La formación de procesos en forma de hoja es un hallazgo crucial que ayuda a diferenciar al fibroadenoma del tumor phylloides de bajo grado.¹⁷

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.¹⁷ En una revisión de 94 casos en la AFIP, Norris y Taylor notaron áreas focales de diferenciación lipóide, condroide, condroide y ósea, rabdomioblasticas 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, mixoide o pleomorfo.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 fibrosa comatoso, otros tipos de sarcoma, como el liposarcoma, condrosarcoma, osteosarcoma, rabdomiosarcoma, 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 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 este 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 desafiaba 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 solo 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 miofibrillas.¹

El elemento epitelial del tumor phylloides también muestra gran variedad de alteraciones. Tienen áreas de adenomas que ocasionalmente desarrollan cambios quísticos. También se han observado cambios metaplasicos 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 pronostica 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, mixido 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 los 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 menor 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 cuales 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 fatales solo 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, solo 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 solo 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.^{12, 26, 27} 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 estudio²⁷, 4 de los 18 tumores benignos desarrollaron recurrencias y 1 de las 3 pacientes observadas con un tumor limítrofe 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 limítrofes y 3 malignos) encontró 5 recurrencias entre las lesiones limítrofes 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 limítrofes, y 27 malignos), con recurrencia en 14 de los tumores benignos (27%), 7 de los limítrofes (32%), y 7 de los tumores malignos (26%). Tres de los 22 tumores limítrofes 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.²⁶ observan este hallazgo solo en los tumores phylloides malignos, este hallazgo¹⁰

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 muestran predominancia de un sarcoma puro en múltiples secciones con elementos residuales de tumor phylloides apenas identificables.

Tavassoli encontro en su experiencia en la AFTP, 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.²¹ encontraron una buena correlación entre la estadificación convencional del tumor phylloides basadas en los criterios histológicos y los índices MIB1 (Anticuerpos monoclonales dirigidos contra las células proliferación, asociados al antígeno Ki67, los índices de MIB1 expresan el porcentaje de células estromales MIB1 positivas).

La frecuencia de recurrencia del tumor phylloides varia según los reportes desde un 7% a un 70%, dependiendo del número de casos en el estudio,^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21} 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%).²² 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.^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21} Múltiples recurrencias - cerca de 14 en un período de 23 años - han sido documentadas. Las recurrencias subsiguientes 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 celular.²² Algunos autores han sugerido que un margen de resección positivo (excisión incompleta) se relaciona muy estrechamente con las recurrencias.^{19,22} Las recurrencias locales se desarrollan en casi el 50% de las pacientes con tumores phylloides metastásicos.²³ La mortalidad ocasionada por la extensión del tumor a órganos vitales en ausencia de metástasis distantes sucede con poca frecuencia.

Las metástasis aparecen en menos del 10% de los casos no seleccionados, sin embargo hay un amplio rango reportado en la literatura. Las metástasis se diseminan a través del torrente sanguíneo.²⁴ Los nodos linfáticos metastásicos están generalmente ausentes, pero se han descrito en cerca del 15% de las neoplasias metastásicas.²⁵ La mayoría de los tumores (66%) metastatizan a los pulmones,²⁶ 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, epíplon, estomago, 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 11

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.

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 pasado²⁷, 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.^{28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35} En la experiencia de Haugensen, la escisión local ha sido muy exitosa en el tratamiento del tumor phylloides. Haugensen³⁴ 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 recomendar 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.^{36, 37, 38, 39, 40, 41, 42} 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.^{37, 38, 39, 40, 41, 42} La escisión completa del tumor implica algunas veces la toma de por lo menos 1 cm. de tejido mamario normal para prevenir recurrencia local.^{37, 38, 39, 40, 41, 42} 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 está indicada también para las recurrencias locales de las lesiones limítrofes o malignas. Chua et al.³⁷, Gimmes³⁸ y Salvadori et al.³⁹, han sugerido la mastectomía para las recurrencias y los tumores phylloides malignos y limítrofes. Buchanan⁴ 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 Ifosanida, ya sea como un solo agente o en combinación con la Doxorubina, ha mostrado algo de esperanza en el manejo del tumor phylloides metastásico. En muchos casos, una gran variedad de manejos terapéuticos, incluyendo la radioterapia, la manipulación hormonal y la quimioterapia, han fracasado para evitar las recidivas.

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). El *c-erbB2* es un oncogén que altera los mecanismos normales del control del crecimiento dentro de una célula y que puede dar lugar a la división incontrolada de la célula y al desarrollo del cáncer. Tal transformación celular ocurre con la activación de oncogenes, pérdida o mutación de los genes del supresor del tumor, o ambos. Las contrapartes normales de oncogenes, llamadas los proto-oncogenes, funcionan como reguladores de crecimiento en células normales. La activación de *c-erbB2* se asocia con tumores de peor pronóstico y más alta tasa de actividad proliferativa de los tumores. En una evaluación de 28 tumores phylloides (14 benignos, 6 límites 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 inmunexpresión de *c-erbB2* 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 *c-erbB2* no se encontró en 12 tumores phylloides benignos, pero fue positiva en 5 de 9 tumores de alto grado. Aproximadamente 30% de los cánceres sobre expresan *c-erbB2*.

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.²³

Las células en huso estromales del tumor phylloides son generalmente del tipo de miofibroblásticas-fibroblásticas,²⁴ 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 Giuni 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.

El valor de la haploidia y la fracción de la fase S como un predictor de los resultados son controversiales. En muchos estudios, sin embargo, la aneuploidia y la fase S fueron frecuentemente asociados con una conducta agresiva. El-Naggar et al.³² realizaron fluorocitometría 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.³³ sin embargo, la mayoría de los tumores evaluados, fueron diploides, muy pocos aneuploides, tetraploides y poliploides. De manera similar, Layfield et al.³⁴ y Grimes³⁵ 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 t(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.³⁶

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

OBJETIVOS GENERALES:

Establecer la relación que existe entre los factores pronósticos histopatológicos del tumor phylloides con *c-erbB2*.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

1. Determinar los factores histopatológicos del tumor phylloides de pacientes tratadas en el HGO 4 "Luis Castelazo Ayala" del IMSS.
2. Medir *c-erbB2* en bloques de parafina de pacientes con tumor phylloides.

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 Oncología 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 27 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión; para ello se uso un muestreo no probabilístico por cuota.

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

VARIABLE DEPENDIENTE

- c-erbB2

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
DEPENDIENTES	c-erbB2	Nominal	Positiva: Tinción café del núcleo de la célula al realiza inmunohistoquímica.	Positivo Negativo
INDEPENDIENTES	Tamaño del tumor	Continúa	Diámetro mayor del tumor reportado por el patólogo	En cm.
	Bordes	Nominal		Empujantes 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.	+, ++, +++
	Limites 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 phyllóides	En años

INSTITUTO VENEZOLANO DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS
 PATALIA DE ORIENTE

DISEÑO DE LA MANTOBRA

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 3 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 fyllloides
4. Se buscarón los bloques de parafina para realizar cortes y realizar aplicación de inmunohistoquímica para c-erbB2 (en la tabla 2 se describe el procedimiento que se realizó para medir c-erbB2).
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 c-erbB2.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

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

- 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:

- Prevaleció 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 *c-erbB2* 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 1100 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 sustrato 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 está 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 *c-erbB2* es 2 laminillas, 300 microlitros 1:100 3 mcl ac + 297 dil.

RESULTADOS

Se estudiaron 27 pacientes con una media de edad de 44.78 años (rango de 25 a 65 años), con una media de diámetro mayor del tumor de 6.2 cm. (rango 2 a 23.0 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 85.2 % de las pacientes tuvieron bordes rechazantes sobre 14% con bordes infiltrantes, 59.3 % tuvieron celularidad -, 22.2% celularidad ++ y 18% con celularidad +++, sobrecimiento estromal + estuvo presente en 51.9% de las pacientes, ++ en 29.6 % y +++ en 18.5 %; sin atipias hubo 77.8% de los casos, atipias +, 11.1%, y atipias +++ 11.1% de las pacientes; el índice mitótico 0 y 1 estuvo presente en 77.8% de los casos y 2 a 4 en 22.2% de las pacientes. Otras características relacionadas al tipo de cirugía, en el mayor porcentaje de las pacientes se les realizó resección amplia y los márgenes estuvieron libres en 59.3% de los casos, positivos en 37% y no valorables en 3.7%. El c-erbB2 estuvo expresado en solamente un caso (3.7%) y negativo en los restantes 26 casos (96.3%).

En la tabla 4 se presenta el análisis entre la variable dependiente que es la c-erbB2 con los factores histopatológicos del tumor phyllóides. La media del tamaño del tumor en los casos con c-erbB2 positivo fue de 12.0 cm mientras que en las pacientes con c-erbB2 negativo tuvieron un tamaño medio de 6.0 cm. (DE 4.6), al realizar la prueba de hipótesis con análisis de varianza se obtiene un valor de p de 0.211 que no es estadísticamente significativo, es decir el tamaño del tumor no influyó en la presencia o ausencia de mutación de la c-erbB2 de las pacientes con tumor phyllóides. Los bordes fueron rechazantes en 1 casos de c-erbB2 positiva y en 22 casos de c-erbB2 negativo e infiltrantes en 0 y 4 casos respectivamente, la diferencia no fue estadísticamente significativa ya que el valor de p que se obtuvo fue de 0.852. El mismo efecto se obtuvo en el caso de la celularidad ya que 0, 0 y 1 casos de celularidad -, ++ y +++ tuvieron c-erbB2 3 positivo mientras que 16, 6, y 4 casos tuvieron c-erbB2 negativo con una diferencia estadística no significativa (p = 0.102). La c-erbB2 estuvo expresada en 0 pacientes con sobrecimiento estromal +, en 0 con ++ y en 1 con +++, y estuvo negativa en 14, 8 y 4 casos respectivamente, también con una diferencia no significativa por tener un valor de p de 0.102. Tampoco las atipias ni el índice mitótico influyeron en la presencia de c-erbB2 (tabla 4).

En el análisis de regresión logística múltiple ninguna de las variables histopatológicas demostraron influir en la expresión de c-erbB2 (tabla 5).

Tabla 3: Características de 27 pacientes con tumor phyloides.

CARACTERISTICA	NUM. PACIENTES	PORCENTAJE	
Bordes	Rechazantes	23	85.2
	Infiltrantes	4	14
Límites	Libres	16	59.3
	Positivos	10	37.0
	No valorables	1	3.7
Celularidad	+	16	59.3
	++	6	22.2
	+++	5	18.5
Sobrecrecimiento estromal	+	14	51.9
	++	8	81.5
	+++	5	18.5
Atipias	Sin atipias	21	77.8
	+	3	11.1
	+++	3	11.1
Índice mitótico	0	10	37.0
	1	11	40.7
	2	3	11.1
	3	1	3.7
	4	2	7.4
c-erbB2	Positivo	1	3.7
	Negativo	26	96.3
Tipo de cirugía	Mastectomía	7	25.9
	Resección amplia	20	74.1

Tabla 4. Análisis bi-variado de *c-erbB2* en relación con las variables histológicas de 27 casos de tumor *phyllóides*

VARIABLE	<i>C-ERBB2</i>		VALOR P
	Positivo	Negativo	
Tamaño del tumor			
Media (cm.)	12.0	6.0	
Desviación estándar		4.6	0.211
Bordes			
Rechazantes	1	22	
Infiltrantes	0	4	0.852
Celularidad			
+	0	16	
++	0	6	
+++	1	4	0.102
Sobrecrecimiento estromal			
+	0	14	
++	0	8	
+++	1	4	0.102
Atipias			
Sin atipias	0	21	
+	1	2	
+++	0	3	0.672
Índice mitótico			
0	0	10	
1	1	10	
2	0	3	
3	0	1	
4	0	2	0.825

Tabla 5. Análisis de regresión logística múltiple de los factores histopatológicos del tumor phylloides y *c-erbB2*

VARIABLE	VALOR DE P
Tamaño del tumor	0.211
Bordes	NS
Celularidad	1.00
Sobrecrecimiento estromal	NS
Índice mitótico	0.410
Atípicus	NS

DISCUSION

Las células normales responden a señales externas e internas que les indican cuando se deben dividir y cuándo deben dejar de dividirse. La capacidad para ignorar estas señales constituye una propiedad fundamental de la célula neoplásica. El cáncer parece ser el resultado de una acumulación de muchas alteraciones genéticas y epigenéticas, que afectan prácticamente a toda la vía reguladora conocida. Uno de los primeros acontecimientos genéticos específicos asociados al desarrollo del cáncer fue el descubrimiento de que ciertos virus pueden producir tumores en animales de experimentación. La mayoría de estos virus están formados por ARN y pueden expresar sus genes únicamente cuando son transcritos de forma inversa en el ADN, e integrados en el genoma de la célula del animal de experimentación, por lo que se denominan "retrovirus". Los genes de transformación clonados a partir de retrovirus oncogénicos (cuya denominación incluye el prefijo v-) presentan homólogos celulares denominados proto-oncogenes (denominados con el prefijo c-). Los oncogenes que son homólogos a los receptores del factor de crecimiento tirosina-cinasa de la membrana, también desempeñan presumiblemente un papel en la alteración de la capacidad de las células tumorales para responder a las señales extracelulares. El oncogen *c-erbB1* codifica los receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGF) mientras que el oncogen *c-erbB2* (también denominado HER2/*neu*) codifica un gen que fue originalmente aislado a partir de neuroblastomas de ratas en virtud a su similitud estructural con el receptor de EGF. En el neuroblastoma de la rata, una mutación en la región transmembrana del *neu* dio lugar a una activación constitutiva, aunque en estudios humanos a gran escala no se han identificado mutaciones sino una amplificación del oncogen *c-erbB2*. Esta amplificación constituye un factor pronóstico negativo en el carcinoma de mama, que es donde ha sido más estudiado este oncogen, y se correlaciona con una menor supervivencia de los pacientes.¹⁷

El *c-erbB2* es localizado en cromosoma 17 q11-q12 y codifica una 185-kD glicoproteína transmembrana (p185HER2) que tiene actividad intracelular tirosina-cinasa y un dominio extracelular que es muy similar al receptor de EGF.¹⁸ La amplificación del gen HER2 resulta en la sobreexpresión de mRNA y proteínas con una secuencia normal. Ninguna mutación ha sido identificada en células neoplásicas de cáncer de mama. Aunque el mecanismo de amplificación genética no es conocido, datos experimentales muestran que HER2 actúa como un potente oncogen in vitro y in vivo.¹⁶ El gen HER2 es amplificado en aproximadamente 20% a 25% de los cánceres de mama invasores. Una correlación ha sido notada entre amplificación del gen HER2 y/o sobreexpresión proteica y pobre supervivencia libre de enfermedad. Sobreexpresión HER2 también ha sido asociado con resistencia a la quimioterapia y hormonoterapia. Sin embargo las implicaciones clínicas de esas asociaciones aún son controversiales.

El tumor phylloides es una neoplasia 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.⁴⁰

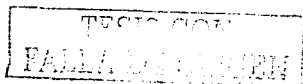
Feakins y col⁴⁰ estudiaron una población de 57 tumores phylloides y encontraron relación entre los bordes del tumor, sobrecrecimiento estromal, mitosis y pleomorfismo nuclear con la sobreexpresión de c-erbB2, hecho que en este estudio no se refuerza porque no se encontró relación con dichos factores histológicos con c-erbB2. Sin embargo Feakins y col. no encontraron asociación con la sobrevida libre de enfermedad y c-erbB2 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. En nuestro estudio llama la atención que el paciente que expresó c-erbB2 tiene factores pronosticos desfavorables y que el mayor porcentaje de pacientes con factores de buen pronóstico tuvieron c-erbB2 negativo.

IV. CONCLUSIONES

1. Muy pocos casos de tumor phylloides expresan *c-erbB2* sin embargo no existe relación con esta mutación y los factores pronósticos adversos.
2. La inmunohistoquímica para *c-erbB2* tiene un papel limitado en pacientes con tumor phylloides.

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 Benítez BL, Pacheco MLP., Alonso PV. Cistosarcoma Filoides. Estudio Estadístico y Correlación Clínico Patológica. *Rev Inst. Nac. Cáncer*. 1968;3:615-29.
- ³ Oberman HA. Cystosarcoma Phylloides. A Clinic pathological study of hipercellular periductal stromal neoplasms of the breast. *Cancer* 1965;18:697-710.
- ⁴ Benítez BL, Pacheco MLP., Alonso PV. Cistosarcoma Filoides. Estudio Estadístico y Correlación Clínico Patológica. *Rev. Inst. Nac. Cáncer*. 1968;3: 615-29.
- ⁵ Serrano MJ, Miranda III, 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, Stehlich A, Rys J, Smolak K. The Treatment and Prognosis of Patients with Phylloides Tumor of the breast. An Analysis of 170 Cases. *Cancer* 1996;77:910-16.
- ¹² Stebbing JF, Nash AG. Diagnosis and management of phylloides tumor of the breast. Experience of 43 cases at a specialist center. *Ann R Coll Surg Engl* 1995;77:181-4.
- ¹³ Ward RM, Evans III. Cystosarcoma Phylloides. 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 Phylloides. A Clinic pathological study of hipercellular periductal stromal neoplasms of the breast. *Cancer* 1965;18:697-710.
- ¹⁷ Paredes LA, García EJ. Cystosarcoma phylloides. Análisis de 9 casos clínicos y revisión bibliográfica. *Cancerología* 1989;35:805-9.
- ¹⁸ Ward RM, Evans III. Cystosarcoma Phylloides. A Clinic pathological study of 26 cases. *Cancer* 1986;58:2282-9.
- ¹⁹ Pietrzuka 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, Innucci 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 McDevitt 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, Silfverward 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, Fakar E, Kousarova M. Phyllodes tumour of the breast. Immunohistochemical study of 36 tumors using MIB1 antibody. *Pathol Res Pract* 1998;77:97-104.

²⁸ Reinfuss M, Mitus J, Duda K, Stelmach A, Rys J, Smolak E. The Treatment and Prognosis of Patients with Phyllodes Tumor of the breast. An Analysis of 170 Cases. *Cancer* 1996;77:910-16.

²⁹ Aranda RI, Loforgia JB, Lopez JJ. 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.

³⁰ Ward RM, Evans HL. Cystosarcoma Phyllodes. A Clinic pathological study of 26 cases. *Cancer* 1986,58,2282-9.

³¹ Bhattarai S, Kapila K., Verma K. Phyllodes Tumor of the Breast. A Cytohistologic Study of 80 cases. *Acta Cytol* 2000;44:790-6.

³² El-Naggar AE, 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.

³³ Ward RM, Evans HL. Cystosarcoma Phyllodes. A Clinic pathological study of 26 cases. *Cancer* 1986,58,2282-9.

³⁴ Layfield LJ, Hart J, Neuwirth H. Relation between DNA ploidy and the clinical behavior of phyllodes tumors. *Cancer* 1989;64:1486-9.

³⁵ Grimes MM. Cystosarcoma phyllodes of the breast. Histological features, flow cytometric analysis and clinical correlations. *Mod Pathol* 1992;5:232-9.

³⁶ 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.

³⁷ Naidu R, Hortobagyi NG, Esteva FJ. Growth Factor Receptors in Breast Cancer: Potential for Therapeutic Intervention. *Oncologist* 2003; 8:5-17.

³⁸ Chantale F, Guay J, Robert D, Cardiff J., William J. Muller. Activated *neu* Induces Rapid Tumor Progression. *JBC Online*. Volume 271, Number 13, Issue of March 29, 1996 pp. 7673-7678.

³⁹ Jeffers MD, Farquharson 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

⁴⁰ Feakins RM, Mulcahi HE, Nickols CD, Wells CA. p53 expresión in phyllodes tumours is associated with histological features of malignancy but does no predict outcome. Histopatology 1999; 35:162-69.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN