

UNIVERSIDAD DE CARABOBO  
AREA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN EN:  
CIRUGÍA ONCOLÓGICA

**EXPRESION DEL ANTÍGENO Ki67 EN LOS TUMORES FILODES  
DE LA MAMA EN EL INSTITUTO DE ONCOLOGÍA “DR. MIGUEL  
PÉREZ CARREÑO” DE VALENCIA. ENERO 1986 – DICIEMBRE 2002**

AUTOR: José Luis Martínez H.

VALENCIA, OCTUBRE 2005

UNIVERSIDAD DE CARABOBO  
AREA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

**EXPRESION DEL ANTÍGENO Ki67 EN LOS TUMORES FILODES  
DE LA MAMA EN EL INSTITUTO DE ONCOLOGÍA “DR. MIGUEL  
PÉREZ CARREÑO” DE VALENCIA. ENERO 1986 – DICIEMBRE 2002**

ASESOR: Dr. Aldo Reigosa Yáñez.

**TRABAJO DE ESPECIALIZACIÓN PRESENTADO ANTE EL AREA DE  
ESTUDIOS DE POSTGRADO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS DE LA  
SALUD DE LA UNIVERSIDAD DE CARABOBO PARA OPTAR AL TITULO  
DE ESPECIALISTA EN:  
CIRUGIA ONCOLOGICA**

VALENCIA, OCTUBRE 2005



## ACTA DE DISCUSIÓN DE TRABAJO ESPECIAL DE GRADO

En atención a lo dispuesto en los Artículos 127, 128, 137, 138 y 139 del Reglamento de Estudios de Postgrado de la Universidad de Carabobo, quienes suscribimos como Jurado designado por el Consejo de Postgrado de la Facultad de Ciencias de la Salud, de acuerdo a lo previsto en el Artículo 135 del citado Reglamento, para estudiar el Trabajo Especial de Grado titulado:

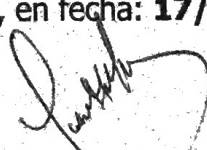
### EXPRESIÓN DEL ANTÍGENO Ki67 EN LOS TUMORES FILODES DE LA MAMA EN EL INSTITUTO DE ONCOLOGÍA DR. MIGUEL PÉREZ CARREÑO DE VALENCIA. ENERO 1986 - DICIEMBRE 2002.


Presentado para optar al grado de **Especialista en Cirugía Oncológica** por el (la) aspirante:


**MARTÍNEZ H., JOSÉ LUIS**  
C.I. V - 12044254

Habiendo examinado el Trabajo presentado, bajo la tutoría del profesor(a): Aldo Reigosa C.I. 4873929, decidimos que el mismo está **APROBADO**.

Acta que se expide en valencia, en fecha: **17/10/2005**

  
**Prof. José Gubaira (Pdte)**  
C.I. 4454772  
Fecha 17/10/2005

  
**Prof. Felipe Saldivia**  
C.I. 7323216  
Fecha 17/10/2005

  
**Prof. Eduardo Caleiras**  
C.I. 9527969  
Fecha 17/10/2005

TG: 41-05

## INDICE GENERAL

	PAG
<b>RESUMEN</b> .....	2
<b>CAPITULO I</b>	
1.1 Planteamiento del problema .....	4
1.2 Objetivos .....	6
<b>CAPITULO II</b>	
2.1.Bases Teóricas .....	8
2.1.1.Generalidades .....	8
2.1.2. Correlación Clínico Patológica.....	13
2.1.3. Utilidad del análisis Inmunohistoquímico .....	19
2.2. Variables e Indicadores .....	24
2.3. Definición de Términos .....	26
2.4. Limitaciones .....	27
<b>CAPITULO III</b>	
3.1. Tipo de Investigación .....	30

3.2. Población y muestra .....	30
3.3. Instrumentos y Técnicas de recolección de datos .....	31
3.4. Técnicas de análisis .....	32
3.5. Recursos .....	35

#### **CAPITULO IV**

Resultados .....	39
Discusión .....	45

#### **CAPITULO V**

Conclusiones y Recomendaciones .....	48
--------------------------------------	----

<b>BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>49</b>
---------------------------	-----------

## INDICE DE TABLAS

	PAG
<b><u>TABLA N°1</u></b> Distribución del índice proliferativo del antígeno Ki67 por técnica de Inmunohistoquímica en los tumores filodes de la mama .....39	
<b><u>TABLA N°2</u></b> Índice proliferativo del antígeno Ki67 por técnica de Inmunohistoquímica en tumores filodes de la mama según edad promedio .....40	
<b><u>TABLA N°3</u></b> Índice proliferativo del antígeno Ki67 por técnica de Inmunohistoquímica en tumores filodes de la mama según tamaño tumoral .....41	
<b><u>TABLA N°4</u></b> Expresión del antígeno Ki67 por técnica de Inmunohistoquímica en tumores filodes de la mama relacionada con los rasgos histológicos .....42	
<b><u>TABLA N°5</u></b> Índice proliferativo del antígeno Ki67 por técnica de Inmunohistoquímica en tumores filodes de la mama relacionados con la recidiva .....43	
<b><u>TABLA N°6</u></b> Índice proliferativo del antígeno Ki67 por técnica de Inmunohistoquímica en tumores filodes de la mama relacionada con la presencia de metástasis .....44	

## RESUMEN

### EXPRESION DEL ANTÍGENO Ki67 EN LOS TUMORES FILODES DE LA MAMA EN EL INSTITUTO DE ONCOLOGÍA “DR. MIGUEL PÉREZ CARREÑO” DE VALENCIA. ENERO 1986 – DICIEMBRE 2002

**AUTOR: Dr. José Luis Martínez**

El tumor filodes (TF) es una neoplasia mixta formada por un componente epitelial benigno y otro mesenquimal que puede ser benigno o maligno; es poco frecuente y constituye el 0,3 a 4% de la patología mamaria tumoral. Este tumor tiene potencial para recurrir y dar metástasis a distancia, su curso clínico no siempre se correlaciona con los hallazgos histopatológicos. Por lo tanto el tumor filodes es una neoplasia de comportamiento clínico imprevisible y aspecto histológico desconcertante, por lo cual se han usado diversos parámetros para predecir su comportamiento biológico. El presente estudio descriptivo y retrospectivo se analiza la expresión del antígeno ki67 como marcador de proliferación tanto en los tumores filodes benignos y malignos, tratando de establecer una posible relación entre los caracteres histopatológicos de los mismos y la cuantía en que se exprese el ki67 y así verificar la posible utilidad de este como un marcador pronóstico del comportamiento clínico del tumor. Se recurrió a la revisión de historias clínicas y a los bloques de parafina del servicio de Anatomía Patológica de pacientes con el diagnóstico de Tumor Filodes de la mama que se atendieron en el Instituto entre Enero de 1986 hasta Diciembre del 2002. Se encontraron 32 pacientes con el tumor, se analizaron 27 bloques de parafina para la expresión del k67 por inmunohistoquímica. Los resultados presentados en tablas de frecuencias absolutas y relativas y de asociación (se omitió el cálculo de la prueba  $\chi^2$  por presentar frecuencias esperadas menor a 5) para el cálculo de la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo. En el estudio realizado se concluye que la actividad proliferativa del antígeno Ki67, mediante técnicas de inmunohistoquímica, no está relacionada con valores significativamente estadísticos con la edad, tamaño tumoral ni con los rasgos histológicos de los tumores filodes de la mama de nuestro Instituto. Dado que el estudio se realizó con una muestra considerada pequeña (< 30), se sugiere aumentar el tamaño de la misma a través de la realización de estudios multicéntricos entre instituciones de referencia oncológica, para así poder obtener resultados que permitan mayor fiabilidad del método.

Palabras Claves: ki67, tumor filodes, factores pronósticos, inmunohistoquímica, marcador tumoral.

## **ABSTRACT**

### **EXPRESSION OF THE Ki67 ANTIGEN IN THE TUMORS FILODES OF THE BREAST IN THE INSTITUTE OF ONCOLOGY "DR. MIGUEL PÉREZ CARREÑO "OF VALENCIA. JANUARY 1986 - DECEMBER 2002**

**AUTHOR: Dr. José Luis Martínez**

The filodes tumor (TF) is a mixed neoplasm formed by a benign and a mesenchymal epithelial component that can be benign or malignant; is uncommon and constitutes 0.3 to 4% of tumoral breast disease. This tumor has the potential to recur and to distant metastases, its clinical course is not always correlated with the histopathological findings. Therefore, the phylogenetic tumor is a neoplasia with unpredictable clinical behavior and a disconcerting histological appearance. Several parameters have been used to predict its biological behavior. The present descriptive and retrospective study analyzes the expression of the Ki67 antigen as a proliferation marker in both benign and malignant pharyngeal tumors, trying to establish a possible relationship between the histopathological characteristics of the tumors and the amount in which the ki67 is expressed and thus verify the possible utility of this as a prognostic marker of the clinical behavior of the tumor. The review of clinical histories and the paraffin blocks of the Pathology Service of patients with the diagnosis of Tumor Filodes of the breast that were treated at the Institute between January 1986 and December 2002 were used. tumor, 27 paraffin blocks were analyzed for k67 expression by immunohistochemistry. The results presented in tables of absolute and relative frequencies and association (the calculation of the Chi2 test was not omitted due to the expected frequencies below 5) for the calculation of sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value. In the study, we conclude that the proliferative activity of the Ki67 antigen by immunohistochemistry techniques is not related to values statistically significant with age, tumor size or histological features of phylogenetic tumors of the breast of our Institute. Since the study was performed with a sample considered small (<30), it is suggested to increase the size of the sample through multicentric studies among institutions of cancer reference, in order to obtain results that allow greater reliability of the method.

Keywords: ki67, tumor filodes, prognostic factors, immunohistochemistry, tumor marker.



## **CAPITULO I**

## **EL PROBLEMA**

### **1.1. Planteamiento del problema**

Los tumores estromales periductales de la mama incluyen a los fibroadenomas y al tumor filodes de la mama (TF). Estos tumores crecen desde el componente epitelial y estromal de la unidad terminal ducto-lobular (Rosen, 1996).

La malignidad se desarrolla a partir del componente mesenquimal de los tumores filodes, mientras que el componente epitelial raramente exhibe cambios premalignos o malignos. Según el criterio básico histológico, los tumores filodes pueden ser clasificados como benignos y malignos y éstos a su vez se subdividen en tumores borderline o de bajo grado de malignidad y de alto grado de malignidad (Rosen, 1996).

Se acepta que el tratamiento inicial para todos los tipos histológicos es la excéresis con amplio margen de tejido mamario sano (1 – 2 cm), pero el tratamiento óptimo de las metástasis es desconocido, por lo que la mayoría de estudios insisten en identificar factores pronósticos tempranos de metástasis y recurrencia local. Una de las mayores dificultades en estos tumores es la

diferenciación de los tumores de bajo grado de malignidad llamados por algunos autores como borderline; por lo cual hallazgos diagnósticos adicionales podrían ser clínicamente útiles (Tavassoli, 1999).

El valor pronóstico de la celularidad estromal periductal de los tumores filodes de la mama, basados solamente en la clasificación histológica, continúa siendo problemática. Algunos tumores filodes histológicamente benignos, han reportado metástasis, mientras muchos tumores histológicamente malignos nunca han presentado recurrencias o metástasis. Intentar correlacionar los hallazgos macroscópicos y microscópicos de los tumores filodes de la mama con la conducta clínica no tiene un éxito uniforme en predecir el comportamiento clínico de estos tumores (Oberman, 1965).

Recientes estudios sugieren que el gen supresor P53, así como el marcador de proliferación Ki67, pueden tener importancia en predecir la evolución en los carcinomas de mama en general y en particular en los tumores filodes. (Chan – Chen 2004).

De lo anterior se desprende el presente estudio en el cual se analiza la expresión del antígeno ki67 como marcador de proliferación tanto en los tumores filodes benignos y malignos, tratando de establecer una posible relación entre los caracteres histopatológicos de los mismos y la cuantía en que se exprese el ki67 y

así verificar la posible utilidad de este como un marcador pronóstico del comportamiento clínico del tumor.

## **1.2. Objetivos de la investigación**

### **1.2.1 Objetivo General**

Determinar el índice proliferativo del antígeno ki67 en los tumores filodes de la mama, en las pacientes del Instituto de Oncología “Dr. Miguel Pérez Carreño “ de Valencia, en los años 1986-2002.

### **1.2.2. Objetivos Específicos**

- Determinar índice proliferativo del antígeno ki67, por medio de técnicas de inmunohistoquímica, de los tumores filodes de la mama.
- Establecer el índice proliferativo del antígeno ki67 en relación a la edad y el tamaño tumoral de las pacientes con tumores filodes de la mama.
- Relacionar el índice proliferativo del antígeno ki67 con los rasgos histológicos benignos y malignos de los tumores filodes de la Mama.
- Determinar el comportamiento clínico (recidiva y metástasis) de los tumores filodes de la mama en relación con el índice proliferativo del antígeno ki67.

## **CAPITULO II**

## **MARCO TEORICO**

### **2.1. Bases Teóricas**

#### **2.1.1. Generalidades**

El tumor filodes es una neoplasia fibroepitelial mamaria con un componente epitelial benigno y un componente mesenquimal benigno o maligno. Es poco frecuente y constituye el 0,3% de los tumores mamarios (Powell 1995). Es muy raro en hombres y solo se han descrito casos aislados.

El Tumor Filodes (TF) es el nuevo término recomendado por la Organización Mundial de la Salud para el tumor previamente denominado “Cystosarcoma Phyllodes” ( Strubery 1996). Desde que fue descrito por primera vez en 1838 por Johannes Muller, ha tenido cerca de 62 sinónimos. El término de Cystosarcoma no es el adecuado debido a que no existe ningún componente quístico y tampoco se trata de un sarcoma .

Su presentación puede establecerse en un rango amplio de edades con una media en la cuarta década de la vida, la edad promedio oscila entre los 45 y 50 años (Abugattas 1997, Hart 1988 ).

Si bien se estima que entre un 14 y 50% de los TF presentan caracteres histológicos de malignidad, su curso clínico no siempre se correlaciona con los

hallazgos histopatológicos, como recidiva local e infrecuentemente puede acompañarse de enfermedad metastásica (Abugattas 1997).

Probablemente la primera descripción fue la de Chelius en 1828 que lo definió como una gran “hidátide quística” de la mama y la calificó como una lesión totalmente benigna. Muller describió el tumor 10 años más tarde, asignándole su porfiado nombre (Cystosarcoma Phyllodes) y enfatizó nuevamente su naturaleza benigna y su tendencia a las grandes dimensiones. Desde entonces ha sido estudiado en numerosas series, en un intento por correlacionar las estructuras histopatológicas con factores pronósticos. Parámetros clínicos, histológicos inmunohistoquímicos y flujo citométricos; se han realizado, pero aún no se tienen conclusiones consistentes (DiSaia 1999).

Tiene potencial para recurrir localmente y dar metástasis a distancia, su curso clínico no siempre se correlaciona con los hallazgos histopatológicos (Hawikins 1992). Su frecuencia es menor del 1% de la patología mamaria de consultas especializadas, de localización casi siempre unilateral, presentándose en rango de edad amplio desde la adolescencia hasta la ancianidad, siendo la edad más afectada en la serie presentada por Bernardillo en Argentina , entre los 40 y 50 años de edad; mientras Castro Ribeiro en Brasil lo ubica una década más joven entre los 30 y 40 años. Para la serie de Haagensen el promedio de edad este en los 40 años (Donegan 1982, Haagensen 1987).

Su curso evolutivo generalmente es benigno, si bien se estima que entre un 14 y 50% de los tumores filodes caracteres histológicos de malignidad , pudiendo recidivar localmente y mas infrecuentemente producir diseminación metastásica (Donegan 1982).

Los criterios histológicos en los que se basan el establecimiento de malignidad de los tumores filodes han sido a menudo motivo de controversia, siendo usualmente clasificados como benignos, malignos y borderline llamados por otros autores malignos de bajo grado o como tumores filodes grados I,II y III. Desde que fue descrito en 1938 han sido estudiados en numerosas series, por un intento en definir factores pronósticos (Christensen 1993). Parámetros clínicos, histológicos, inmunohistoquímicos y flujo citométricos se han realizado, pero aún no se tiene conclusiones consistentes.

La malignización de estos tumores se establece fundamentalmente a expensas del componente estromal, siendo muy raro e infrecuente el desarrollo de un carcinoma mamario sobre un tumor filodes (Donegan 1982).

El tamaño del tumor filodes varia desde 1 cm hasta 40 cm de largo (Garcia-Ruiz 1999). Son mucho menos frecuentes que los fibroadenomas y se distinguen de ellos por la celularidad, el índice mitótico, el pleomorfismo, la pérdida del patrón bifásico habitual del estroma y el epitelio benigno asociado, y por los bordes infiltrantes.(Haagensen 1986)



Los más frecuentes son los tumores benignos y pueden recidivar localmente pero sólo rara vez metastizan. Las raras lesiones de alto grado se comportan agresivamente con frecuentes recidivas locales así como metástasis hematógenas a distancia. Como ocurre en los sarcomas las metástasis ganglionares son raras. (Palmer 1990).

Los tumores varían de tamaño, desde unos pocos centímetros a lesiones masivas que afectan a toda la mama. Las lesiones mayores con frecuencia están lobuladas debido a la presencia de nódulos de estroma proliferante revestido de epitelio ( phyllodes es un término griego que significa como una hoja). Este patrón de crecimiento puede verse también ocasionalmente en fibroadenomas gigantes y no es por sí mismo un indicador de malignidad. Histológicamente, las lesiones de bajo grado se parecen a fibroadenomas, pero con mayor celularidad y más imágenes de mitosis. Las lesiones de alto grado pueden ser difíciles de distinguir de otros tipos de sarcomas de partes blandas y pueden tener focos de diferenciación mesenquimatosas; por ejemplo diferenciación rabdomiosarcomatosa (Robins 1995). Macroscopicamente pueden medir de 1 cm hasta 15 o más cm. Y se presenta como nódulos lobulados, grisáceos o blanquecinos, a veces quísticos, adheridos por uno o varios bordes al tejido vecino, de consistencia blanda, si son mixoides o gelatinosos, o de consistencia firme.

**El examen histológico muestra:**

- a) Proliferación acentuada del estroma, constituido por células fusiformes, mayoritariamente fibroblásticas y miofibroblastos, a veces con mitosis, atipias nucleares y pleomorfismo, lo cual aumenta paralelamente con la celularidad y se correlaciona con la mayor incidencia de recurrencia. La mayor celularidad se relaciona también con el crecimiento estromal, el cual rebasa el epitelio y hace que éste sea escaso o ausente en uno ó más campos de 40x examinados, criterio éste utilizado por algunos autores como pronóstico de malignidad en los tumore filodes de alto grado.
- b) Ductos epiteliales aplanados, en forma de hendidura, revestidos usualmente por un epitelio cuboidal. Raras veces el epitelio presenta hiperplasia con atipias y ocasionalmente se han descrito carcinomas in situ ductales y lobulillares, aunque lo más frecuente es que sean infiltraciones de tumores adyacentes.
- c) Uno o varios márgenes de la lesión son pujantes o infiltrantes al tejido adyacente y usualmente esto ocurre en el borde o área más celular.
- d) Pueden presentar focos de metaplasma ósea, cartilaginosa, muscular o adiposa, con características benignas o malignas, pero más frecuentemente son las malignas en las lesiones sarcomatosas. También la parte epitelial puede tener cambios metaplásicos, apocrinos o escamosos.

La incidencia del tumor filodes es muy baja, este constituye el 0,3% de todos los tumores de la mama y aproximadamente el 2,5% de todos los tumores fibroepiteliales de la mama, (Lester y Stout, 1954). En Venezuela en la mayoría de las series revisadas estas cifras se mantienen mas o menos equiparables, por ejemplo en el Instituto de Oncología “Dr. Miguel Pérez Carreño” de Valencia, en una revisión realizada en el periodo 1986-2000, reportaron un total de 856 tumores Fibroepiteliales de los cuales 31 (3,61%) de ellos fueron diagnosticados como Tumores Filodes, (Mora 2001).

### **2.1.2. Correlación clínico patológica.**

La asociación de apariencia histológica con el curso clínico ha sido estudiada en numerosas series retrospectivas, incluyendo muchas revisiones recientes. Pietruszka y Barnes (1983) en un intento por relacionar con las características clínicas clasificaron al tumos en benigno (0 a 4 mitosis en 10 campos de alto poder), borderline (5 a 9 mitosis en 10 campos de alto poder, márgenes infiltrantes, atipia celular mínima del estroma) o maligno (10 o más mitosis en 10 campos de alto poder, márgenes infiltrados, atipia celular moderada o marcada del estroma) (García-Ruiz 1999).

El componente estromal y epitelial de estos tumores es similar al de los fibroadenomas, pero el componente estromal es a menudo mas celular e hiperplásico. Exactamente que grado de celularidad estromal se requiere para

calificar una lesión como un tumor filodes es difícil saberlo, en especial su límite menor. Esta capacidad se obtiene con la experiencia. El potencial agresivo de los tumores filodes de la mama es bien reconocido, pero es extremadamente difícil predecir el comportamiento de estos tumores sobre la base de sus rasgos histológicos, (Tavassoli, 1999). Interesantemente, hay series que reportan tumores histológicamente benignos que han producido metástasis, así como muchos tumores histológicamente malignos que no tienen recurrencias (Ackerman, 1956).

Estos tumores que generalmente se presentan en mujeres con una edad promedio de 45 años, con un amplio rango de edad, pudiendo afectar a las adolescentes, aunque raramente, y también mujeres octogenarias. Las pacientes que presentan estos tumores tienen edades entre 15 a 20 años mayores que las que presentan fibroadenomas, (McDivitt, 1967). Son más frecuentes en mujeres caucásicas (Norris y Taylor, 1967).

Los tumores filodes de la mama se presentan en pacientes como tumores de larga evolución, los cuales empiezan a crecer de forma rápida, esta característica se presenta hasta en una tercera parte de las pacientes con lesiones histológicamente malignas. Igualmente hay reportes de tumores histológicamente benignos que pueden crecer hasta 20 cm en tres meses (Treves y Sunderland, 1951). Estos grandes tumores pueden causar adelgazamiento de la piel con distensión de las venas superficiales, ocurriendo ulceración de la piel por isquemia y no por infiltración directa de la misma, usualmente son tumores multilobulados,

indoloros y móviles (Tavassoli, 1999). La afectación de los ganglios linfáticos axilares no es común, sin embargo hay series que reportan un 17% de pacientes con afectación de los mismos (Norris y Taylor, 1967). Este compromiso ganglionar generalmente es debido a cambios inflamatorios y no a afectación metastásica por el tumor. Estas neoplasias se presentan con mayor frecuencia unilateralmente.

Desde el punto de vista macroscópico estos tumores son altamente variables, pero la gran mayoría muestra al corte de los mismos, áreas de aspecto carnoso y sólido con zonas quísticas. El rango del tamaño va desde 1 a 45 cm. Observándose que el tamaño promedio de los tumores que tienen metástasis es de 11,8 cm (Kessinger, 1972). Sin embargo, puede haber tumores de pequeño tamaño que presenten metástasis a distancia (McDivitt, 1967).

Norris y Taylor, en una revisión de 94 casos del Instituto de Patología de las Fuerzas Armadas de Estados Unidos (AFIP), notaron áreas de diferenciación lipoidea, condroide, ósea, rabdiomioblástica y de músculo liso en un pequeño número de casos. El componente epitelial del tumor filodes puede también mostrar una variedad de alteraciones. Áreas de adenosis y cambios metaplásicos se pueden desarrollar ocasionalmente, áreas de hiperplasia incluso con atipias son infrecuentes, pero se pueden observar (McDivitt, 1967).

El curso clínico de los tumores filodes de la mama, en opinión de los expertos, tiene que ver con los parámetros histológicos y el tamaño del tumor. Muchos patólogos dividen estos tumores en benignos y malignos. Norris y Taylor, reportaron con una buena estimación el pronóstico de estos tumores, evaluando varios rasgos patológicos como son: tamaño tumoral, contorno, atipia estromal y actividad mitótica. Es así como ellos reportan que en la serie revisada por ellos, los tumores menores de 4 cm, presentan baja tasa de recurrencia (11%), tumores con bordes expansivos recurren en menor porcentaje y mueren menos del 3%, mientras que tumores con bordes infiltrantes tienen una tasa de recurrencia del 38% y mueren un 35%. El incremento del grado de atipia del estroma está asociado con un incremento de la incidencia de recurrencia y resultados fatales. Las figuras mitóticas en un número de 5 o más en 10 campos de gran aumento (cga), están relacionadas con la mayoría de las muertes por esta neoplasia. Sin embargo, ellos concluyen que no solo los hallazgos histológicos podrían predecir el pronóstico de estos tumores, sino que la combinación de estos podría ayudar como guía para predecir el comportamiento clínico de los mismos, pero destacan que no es el único camino para predecir el mismo.

Basado en la evaluación de estos rasgos clínico-patológicos, un grupo de investigadores (Chowdhury, 1984, Halverson, 1974, Pietruszka, 1978), propusieron dividir a los tumores filodes en benigno, intermedio (borderline) y maligno. Otro grupo de investigadores (Rosen, 1996) los clasifican en tumores

benignos y malignos de bajo y alto grado de malignidad, tomando en cuenta estos rasgos histopatológicos.

Tavassoli recomienda evitar el uso de los términos benigno y maligno en los diagnósticos, considerando el relativo número pequeño de pacientes que desarrollan metástasis, comparándolo con un alto número que si desarrollan recurrencias, sumado a esto la inhabilidad para predecir alguno de estos eventos. Lo mejor es separar el tumor filodes en 2 grupos: tumor filodes de bajo grado, que tiene un potencial para la recurrencia local y los tumores filodes de alto grado que tienen un potencial para dar metástasis. Utilizando los criterios de Norris y Taylor se pueden dividir a aquellos tumores que presenten menos de 3 mitosis por 10 cga, baja a moderada atipia, estroma celular y bordes predominantemente expansivos como tumores filodes de bajo grado y aquellos tumores con 3 o más mitosis por 10 cga, moderada a severa atipia, hiper celularidad estromal y bordes infiltrantes como tumores de alto grado.

El tumor filodes de la mama desarrolla recurrencias en un 30%, y la mayoría de ellas ocurren en los 2 primeros años después del tratamiento. Las metástasis ocurren en menos del 10% de los casos, existiendo un amplio rango de estos porcentajes en la literatura. La vía de diseminación es la sanguínea, la gran mayoría de éstas (66%) es al pulmón, mientras que las metástasis óseas se ven en un 28% de los casos. Todos los órganos se pueden ver afectados por esta neoplasia pero en un porcentaje bajo (Grimes , 1985).

Los tumores filodes pueden ser tratados, con un amplio rango de opciones quirúrgicas, que van desde una mastectomía parcial, hasta la mastectomía radical practicada en el pasado (Mangi, 1999).

Haagensen, fue uno de los primeros en sugerir la escisión amplia de estos tumores a cambio de la mastectomía. En la práctica corriente se acepta la escisión del tumor, con un centímetro de margen, si el tamaño de la mama lo permite. Tumores de gran tamaño son a menudo tratados con mastectomía simple por razones cosméticas (Mangi , 1999).

La conservación de la mama puede lograrse en estos tumores, sin el riesgo de incrementar la recurrencia local, como ocurre en otros tipos de neoplasias de la mama (Palmer , 1990, Reinfuss , 1993).

El uso de la radioterapia y quimioterapia como tratamiento adyuvante, al parecer no juega un rol significativo en el manejo del tumor filodes (Burton, 1989).

Sin embargo, en algunos centros, utilizan la radioterapia externa, cuando se diagnostican tumores histológicamente malignos (Mora , 2001).



### **2.1.3. Utilidad del análisis inmunohistoquímico**

La gran inconsistencia entre los hallazgos clínico-patológicos encontrados en la evaluación de los tumores filodes de la mama y su comportamiento biológico, es lo que ha llevado en los últimos años a diversos investigadores a buscar otros métodos, entre ellos los estudios de antígenos que se encuentran en las células tumorales y que se pueden poner en evidencia a través de procedimientos que utilizan la reacción antígeno-anticuerpo, llamados estudios inmunohistoquímicos. Parece ser que la presencia de estos antígenos en las células tumorales puede predecir de alguna manera el comportamiento biológico de los tumores filodes de la mama (Feakins, 1999).

Recientes estudios sugieren que el gen supresor P53, así como el marcador de proliferación Ki67, pueden estar implicados en predecir resultados en los carcinomas de mama en general y en particular los tumores filodes. La expresión de la proteína P53 y de algunos marcadores de proliferación, puede ser útil en distinguir aquellos tumores que puedan presentar un curso benigno de aquéllos que tengan un curso clínico agresivo (Shpitz 2002, Kuenen-Boumeester 1999).

El Ki67, es un antígeno nuclear humano de naturaleza proteica no histónica presente en todas las células con actividad proliferativa y ausente en las que no están proliferando. Su síntesis se inicia en la fase G1 del ciclo celular y aumenta durante la fase de síntesis (fase S), alcanzando su máxima expresión al final de la

misma o en las fases G2/M. Desde que en 1983, Verdes elaboró un anticuerpo anti-Ki67 útil en tejido congelado, distintos estudios han consolidado el estudio de IHQ como el método de evaluación más rápido y fidedigno de la actividad proliferativa celular en tumores sólidos (Thor, 1992).

Existen diversos trabajos de investigación en la bibliografía desde la década de los 90 donde podemos encontrar múltiples estudios que tratan de relacionar el comportamiento clínico de los tumores filodes de la mama, con la inmunexpresión de diversos genes, tales como el gen supresor P53, el marcador de proliferación Ki67, CD34, CD117 y muchos otros. Esta amplia gama de investigaciones pone de manifiesto la interrogante que tiene la gran mayoría de estos autores, de poder identificar alguno de estos marcadores que les permita conocer en un porcentaje elevado, cual va a ser el pronóstico de esta neoplasia de comportamiento clínico impredecible y hallazgos histológicos desconcertantes (Kim, 1993, Feakins, 1999, Shpitz 2002).

En cuanto al marcador objeto del presente estudio podemos mencionar como uno de los primeros estudios el realizado por Kuenen y cols en 1999 donde encontró correlación entre el índice proliferativo y tipo histopatológico del tumor filodes, de un total de 19 tumores, el índice proliferativo mayor del 20% (considerado alto) se presentó en el 10% de los tumores benignos, en el 37,5 % de los borderline o malignos de bajo grado y en el 100% de los de alto grado

encontrando significancia para la determinación de la malignidad histopatológica de estos tumores.

Más recientemente en el año 2001 Niczabitowski publicó un estudio de 117 tumores, de los cuales 52 se correspondían con benignos, 23 borderline y 42 malignos; reportando que el índice proliferativo alto (mayor del 20%) se encontró en el 4% de los primeros, el 17% en los segundos y en el 52 % de los malignos encontrando correlación directa entre la agresividad del tumor y la expresión del antígeno; más no pudo determinar su significancia en relación a la recurrencia ni la sobrevida.

En el mismo 2001 Kleer reporto un estudio con menor muestra, evidenciando que el mayor índice de proliferación del Ki 67 se encontraba en el 50% de los tumores de alto grado de malignidad, en el 16% de los de bajo de malignidad y 3,6% en los reportados como benignos, sin embargo no encontró significancia para ningún parámetro de comportamiento clínico, sólo indicando una tendencia clara a la mayor intensidad en la expresión del marcador mientras mayor sea el grado de agresividad histopatológica.

EN EL 2001 Gatalica, en un estudio donde combinó la expresión del gen P53 y el antígeno Ki67, en 25 casos estudiados, de los cuales 13 fueron lesiones benignas y 12 malignas. En este estudio como en otros, reportaron la sobreexpresión del gen P53 sólo en las neoplasias histológicamente catalogadas

como malignas, asociadas a un incremento del índice de proliferación (Ki67). El estudio concluye la utilidad de estos 2 marcadores, ya que pueden ser utilizados como una herramienta adjunta al estudio histológico, en aquellos casos de difícil diagnóstico de malignidad o cuando el tamaño de la muestra es limitada para su evaluación.

Existen dos estudios chinos publicados en el 2004; el primero por Jan-Show Chu de la Universidad de Taipei, con una muestra de 50 tumores benignos y 13 malignos, reporto correlación significativa ( $p$  menor 0,005) entre el grado histológico del tumor y la expresión del Ki67, encontrando un índice de proliferación mayor del 10% en el 85% de los malignos y sólo el 16 % de los benignos. En el estudio se evidenció que los tumores benignos con índice mayor del 10% tienen una alta frecuencia de recurrencia por lo que sugiere que aquellos tumores de este tipo con una expresión mayor del 10% deben ser tratados más agresivamente; no fue así en los tumores malignos donde no evidenció datos de significación para correlacionar el comportamiento clínico en cuanto a la recurrencia, la cual esta en relación indirecta con la amplitud de los márgenes; la presencia de metástasis axilares también se comportó independiente del +índice proliferativo del marcador.

El otro estudio chino publicado por Yu-Jan Chan incluyó 63 tumores filodes 50 y 13 benignos y malignos respectivamente, reportando al igual que los otros estudios correspondencia entre el grado histológico y la expresión del Ki 67; el

42% de los tumores benignos se ubicaron con un índice proliferativo hasta de 10%; en tanto que de los malignos el 56% expresaron un índice entre el 31 y 100%, ambos resultados fueron estadísticamente significativos. En cuanto a la recurrencia que se presentó en 5 tumores benignos se encontró un índice mayor del 10% de células proliferando lo cual fue significativo en este grupo; la recurrencia en el grupo de los tumores malignos se comportó con una tendencia al índice proliferativo mayor del 31%, pero no resulto significativo. En conclusión el hallazgo de comportamiento clínico hacia la recidiva y la transformación maligna en los tumores benignos es predecible en aquellos que expresan el marcador entre un 11 y 100%; sugiriendo entonces que aquellos tumores con hallazgos morfológicos de benignidad con estos índices de proliferación deben ser tratados más agresivamente para así evitar este curso clínico desfavorable.

En general, al realizar una revisión exhaustiva de la bibliografía en cuanto a la utilidad de los estudios del antígeno Ki67, en relación con el pronóstico de los tumores filodes de la mama, se encuentra que la mayoría tienen una limitante para evaluar la significación estadística de los mismos, esto debido al limitado número de casos que representan estos tumores en las estadísticas de la mayoría de los países, por lo cual sería de gran utilidad realizar estudios multicéntricos, para poder reunir una muestra de mayor tamaño y así, poder obtener resultados avalados por pruebas estadísticas y concluir con cierta certeza, la utilidad de este estudio como herramienta adjunta, a los estudios clínico-patológicos, para así poder tener un conocimiento pronóstico de los pacientes a largo plazo, como sería

clasificar aquellas pacientes que serian susceptibles de tratamiento adyuvante y un seguimiento más exhaustivo.

## 2.2. Variables e Indicadores

VARIABLE	DEFINICIÓN	INDICADOR	
EDAD	Se define como el tiempo en años, que tiene cada una de las pacientes desde su nacimiento.	< 0 = de 36 años. 37 a 47 años. > 48 años.	
DIAGNOSTICO HISTOLOGICO.	Se define como las características microscópicas del tejido neoplásico de acuerdo a la clasificación histológica.	Benigno. Maligno.	
GRADO HISTOLOGICO	Se define de acuerdo al número de mitosis, atipia celular e hiper celularidad del componente estromal de los tumores filodes malignos de la mama.	Bajo grado. Alto grado.	
TAMAÑO TUMORAL	Se define como el diámetro mayor del tumor, medido en centímetros.	Centímetros.	
LOCALIZACIÓN DEL TUMOR	Se define como la localización del tumor en las mamas	Mama derecha. Mama izquierda.	

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO	Se define como el tipo de cirugía realizada para extirpar el tumor primario.	Mastectomia Parcial. Mastectomia Total. Mastectomia Radica clásica.	
INDICE PROLIFERATIVO DEL ANTIGENO Ki67	Proteína localizada en el núcleo que varia su concentración dependiendo de la actividad proliferativa de la célula. Se expresa inmunohistoquímicamente durante la fase activa del ciclo y su determinación permite inferir las fracciones de proliferación de una cierta población celular.	Indice proliferativo bajo. Indice proliferativo intermedio. Indice proliferativo alto.	Porcentaje de células proliferando: Bajo: 0 a 9% Intermedio: 10 a 24%. Alto: 24 a 100%
SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD	Tiempo transcurrido desde que se establece una respuesta completa (cirugía) hasta que se evidencia una recaída.	No evaluable. Meses.	
SOBREVIDA GLOBAL	Tiempo que transcurre entre él diagnóstico y la muerte del paciente ocasionado por la enfermedad inicial.	No evaluable. Meses.	
RECAIDA	Reaparición de la enfermedad, luego de una respuesta completa.	No evaluable. Meses.	
METÁSTASIS A DISTANCIA	Se define como la proliferación de células tumorales, en una localización distinta a la del tumor primario.	No evaluable. Sí. No.	

TRATAMIENTO ADYUVANTE RECIBIDO.	Se define como el tipo de tratamiento medico; quimioterapia o radioterapia recibida, posterior a la extirpación del tumor primario.	No recibió. Radioterapia externa. Quimioterapia.	
---------------------------------	---	--	--

### 2.3. Definición de Términos

Marcador pronóstico: es cualquier marcador capaz de dar información sobre la evolución clínica del tumor primario, en el momento del diagnóstico del mismo. Este puede ser clínico, histológico ó inmunohistoquímico.

Ki67: Es una proteína nuclear de gran tamaño, con numerosos dominios repetidos, que interviene en el mantenimiento del ciclo celular. El antígeno Ki 67 es considerado como un marcador de proliferación de células neoplásicas. Existe una elevada relación entre el índice Ki67 y el grado histológico de malignidad.

Metástasis: implantes tumorales separados del tumor primario, que caracterizan inequívocamente como maligno a un tumor, debido a que las neoplasias benignas no dan metástasis.

Recaída: reaparición de la enfermedad, luego de una respuesta completa.



Respuesta completa: desaparición de cualquier masa tumoral y/o toda enfermedad conocida, sin la aparición de lesiones nuevas, durante 2 observaciones separadas con un mes como mínimo.

Sobrevida global: tiempo transcurrido desde que se hace el diagnóstico, y se inicia algún tratamiento hasta la muerte por la enfermedad que se está evaluando.

Sobrevida libre de enfermedad: tiempo transcurrido entre la fecha que se establece la respuesta completa y la recaída.

#### **2.4. Limitaciones**

La evaluación de los datos se dificultó en gran medida por la falta de un archivo adecuado para los estudios de biopsia (bloques de parafina).

En vista que el estudio se realizó de forma retrospectiva, se tuvo que utilizar bloques de parafina que tenían largo tiempo archivados, lo cual produjo daños físicos de los mismos, que dificultaban su procesamiento. (Daño de los antígenos nucleares), mencionando también el desconocimiento de la técnica de fijación de las muestras más antiguas, las cuales pueden influir en el resultado del estudio.

El procesamiento de las muestras de biopsia se tuvo que realizar fuera de la Institución, ya que el Servicio de Anatomía Patológica del Instituto de Oncología “Dr. Miguel Pérez Carreño” no cuenta con los recursos necesarios para realizar estudios de inmunohistoquímica.

### **CAPITULO III**

## **MARCO METODOLOGICO**

### **3.1. Tipo de investigación**

Se realizó un estudio descriptivo, ya que en el mismo se dan a conocer las características clínico-patológicas e inmunohistoquímicas (antígeno Ki67) de las pacientes con diagnóstico de tumor filodes de la mama. De la misma manera es retrospectivo porque se utilizaron las historias clínicas y los cortes histológicos (bloques de parafina) archivados en el Servicio de Anatomía Patológica de las pacientes conocidas con el diagnóstico.

### **3.2. Población y muestra**

La población estuvo representada por aquellas pacientes que asistieron a la consulta de patología mamaria del Instituto de Oncología “Dr. Miguel Pérez Carreño”, de Valencia, con el diagnóstico de tumor filodes de la mama, en el periodo comprendido entre Enero del año 1986 y Diciembre del 2002. En total se obtuvieron 32 pacientes con dicho diagnóstico, de las cuales se les pudo realizar el estudio de inmunohistoquímica a 27, ya que fue imposible conseguir los bloques de parafina de los otros 5 casos.

### **Criterios de Inclusión**

Pacientes con diagnóstico de tumor filodes de la mama evaluados por el Servicio de Patología Mamaria del Instituto de Oncología “Dr. Miguel Pérez Carreño” en el tiempo estipulado.

Comprobación histológica del diagnóstico por el Servicio de Anatomía Patológica de la institución.

Muestra histológica representativa para realizar el estudio inmunohistoquímico.

### **Criterios de Exclusión**

Pacientes sin confirmación histológica o sin muestra representativa para realizar estudio inmunohistoquímica.

Pacientes con datos incompletos o sin seguimiento en la institución.

### **3.3. Instrumentos y Técnicas de recolección de datos**

Los datos fueron recabados mediante la observación científica, siguiendo 2 pasos:

1. Observación documentada específicamente de los datos que estaban en las historias clínicas y de los reportes de las biopsias de los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, según el protocolo de estudio. Siendo comprobado el diagnóstico histológico por el personal médico del Servicio de anatomía patológica.
2. Procesamiento de los bloques de parafina correspondientes a las pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, con la finalidad de realizar el estudio de inmunohistoquímica del antígeno Ki67; la cual se realizó en la Unidad de Anatomía Patológica del Hospital Metropolitano del Norte de la ciudad de Valencia.

Las muestras se obtuvieron a través de la localización de los bloques de parafina correspondiente a cada uno de los pacientes, que se encontraban en los archivos del Servicio de anatomía patológica del Instituto de Oncología “Dr. Miguel Pérez Carreño”.

#### **3.4. Técnicas de análisis**

Los datos fueron procesados mediante el paquete informático SPSS-V12. Los resultados presentados en tablas de frecuencias absolutas y relativas y de asociación (se omitió el cálculo de la prueba  $\chi^2$  por presentar frecuencias esperadas menor a 5) para el cálculo de la sensibilidad, especificidad, valor

predictivo positivo y valor predictivo negativo. Para el análisis de varianza se utilizó la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis. La cuantificación del coeficiente de correlación fue realizada mediante la correlación de Spearman.

### **3.4.2 Técnica de Inmunohistoquímica empleada (ki67)**

Una vez obtenidos los datos de la historia médica, se procedió a buscar en el Servicio de Anatomía Patológica del Instituto de Oncología “Dr. Miguel Pérez Carreño”, los diferentes bloques de parafina a los cuales se les realizó la detección de la proteína ki67, con el anticuerpo Anti-ki67 ( Clone/klon DO-7, DAKO) mediante técnica de la avidina biotina peroxidasa con revelado con diaminobencidina que se describe a continuación.

1.- Las láminas para los cortes se preparan con poli-lisina en una dilución de 1:10. Se colocan en la estufa a 90°C por 2 a 4 horas. Se realizan cortes de dos a tres micras.

2.- Se colocan en la estufa por 30 minutos a 95°C, se desparafinan e hidratan los cortes hasta agua destilada.

3.- Se colocan los cortes en recuperador de antígeno por 30 minutos, cuando la temperatura alcanza los 95°C se deja enfriar manteniendo los cortes sumergidos en el recuperador, evitando que el corte quede expuesto al aire.

4.- Se colocan los cortes en los clips de la cámara húmeda para los tres lavados con buffer Cadensa. Las proteínas se bloquean con peróxido de hidrógeno al 3 % durante diez minutos, luego se lavan tres veces con el buffer mencionado.

5.- Se coloca el anticuerpo primario, 50 microlandadas durante toda la noche y se vuelve a lavar tres veces con el buffer Cadensa. Posteriormente se coloca una gota del anticuerpo secundario (Biotina) durante diez minutos para luego lavar nuevamente con buffer Cadensa.

6.- Se coloca una gota de Streptavidina durante diez minutos y se lava nuevamente tres veces con buffer Cadensa.

7.- Para el revelado con Diaminobencidina, se coloca una gota durante tres minutos la cual se prepara con 1cc de buffer sustrato más una gota de Diaminobencidina. Se lava con agua destilada y posteriormente se contrasta con hemaxtocilina de Meyer durante cinco minutos.

8.- Se lava con agua durante cinco minutos y se deshidrata con cinco cambios en alcohol isopropílico (un minuto cada cambio).



### **3.4.3. Técnica de cuantificación del ki67.**

La determinación de la expresión del marcador presente en cada muestra se realizó mediante un conteo manual sobre una foto digitalizada, centímetro a centímetro se cuantificaron el total de células de ahí el porcentaje correspondiente a las células que expresaron el marcador.

## **3.5. Recursos**

### **3.5.1. Recursos humanos**

Dr. Aldo Reigosa, Médico Anatomopatólogo clínico. Jefe del servicio de Anatomía Patológica del Instituto de Oncología “Dr. Miguel Pérez Carreño” de Valencia.

Dr. Eduardo Caleiras, Médico Anatomopatólogo clínico. Médico adjunto del servicio de Anatomía Patológica del Instituto de Oncología “Dr. Miguel Pérez Carreño” de Valencia.

Personal médico y de enfermería del Instituto de Oncología “Dr. Miguel Pérez Carreño” de Valencia.

Personal del departamento de archivo e historias medicas del Instituto de Oncología “Dr. Miguel Pérez Carreño” de Valencia.

Personal medico y técnico de la Unidad de Anatomía Patológica del Hospital Metropolitano del Norte, Valencia.

Personal técnico y administrativo del servicio de anatomía patológica del Instituto de Oncología “Dr. Miguel Pérez Carreño” de Valencia.

Asesores estadísticos, clínicos y metodológicos.

### **3.5.2. Recursos Económicos**

Los recursos económicos, fueron asumidos en su mayoría por el personal medico que realizo la investigación (Tesista y tutor).

### **3.5.3. Recursos Físicos e Institucionales**

Instituto de Oncología “Dr. Miguel Pérez Carreño” de Valencia.

Biblioteca de la escuela de medicina. Universidad de Carabobo.

Biblioteca del Servicio de Anatomía Patológica del Instituto de Oncología “Dr. Miguel Pérez Carreño” de Valencia.

Unidad de Anatomía Patológica del Hospital Metropolitano del Norte, Valencia

## **CAPITULO IV**

## RESULTADOS

**TABLA 1**

**DISTRIBUCIÓN DEL ÍNDICE PROLIFERATIVO DEL ANTÍGENO Ki 67  
POR TÉCNICA DE INMUNOHISTOQUÍMICA EN LOS TUMORES  
FILODES DE LA MAMA. INSTITUTO DE ONCOLOGÍA “Dr. MIGUEL  
PÉREZ CARREÑO” VALENCIA 1986-2002.**

ÍNDICE PROLIFERATIVO ANTÍGENO Ki67	F	%
BAJO	14	51.85
MEDIO	11	40.74
ALTO	2	7.41
TOTAL	27	100.0

Fuente: Datos propios de la investigación.

El 51.85 por ciento (14/27) de los pacientes con tumores filodes de mama resultó “bajo para la expresión del antígeno Ki 67, seguido del 40 (11/27). por ciento por el “medio” y 7.41 “alto” (2/27).

**TABLA 2**

**ÍNDICE PROLIFERATIVO DEL ANTÍGENO Ki 67 POR TÉCNICA DE INMUNOHISTOQUÍMICA EN TUMORES FILODES DE LA MAMA, SEGÚN EDAD PROMEDIO. INSTITUTO DE ONCOLOGÍA “Dr. MIGUEL PÉREZ CARREÑO” VALENCIA 1986-2002.**

ÍNDICE PROLIFERATIVO ANTÍGENO Ki167	EDAD(años)		
	Media	D.E	N
BAJO	45.14	7.51	14
MEDIO	40.64	10.95	11
ALTO	33.00	4.24	2
TOTAL	42.14	9.34	27

Fuente: Datos propios de la investigación.

Kruskal Wallis:

Edad:  $\text{Chi}^2_{(3.847; 2)} : P= 0.146$

La probabilidad ( $P= 0.146 > 0.05$ ) asociada a la prueba de Kruskal-Wallis resultó no significativa, de lo cual se infiere que la edad promedio no se modifica significativamente cuando se le diferencia por la proliferación del antígeno Ki 67. En términos absolutos, la edad promedio resultó inversamente proporcional al grado de la expresión del antígeno Ki 67.

**TABLA 3**

**ÍNDICE PROLIFERATIVO DEL ANTÍGENO Ki 67 POR TÉCNICA DE INMUNOHISTOQUÍMICA EN TUMORES FILODES DE LA MAMA, SEGÚN TAMAÑO TUMORAL. INSTITUTO DE ONCOLOGÍA “Dr. MIGUEL PÉREZ CARREÑO” VALENCIA 1986-2002.**

ANTÍGENO Ki67	TAMAÑO TUMORAL(cm)		N
	Media	D.E	
BAJO	7.81	3.00	14
MEDIO	11.82	5.90	11
ALTO	17.50	2.12	2
TOTAL	9.90	5.05	27

Fuente: Datos propios de la investigación.

Kruskal Wallis:

Tamaño tumoral:  $\text{Chi}^2_{(5.915; 2)} : P= 0.052$

La probabilidad ( $P= 0.052 > 0.05$ ) asociada a la prueba de Kruskal-Wallis resultó no significativa, de lo cual se infiere que el tamaño tumoral promedio no se modifica significativamente cuando se le diferencia por la expresión del antígeno Ki 67.

En términos absolutos, los resultados sugieren una relación directa entre el tamaño tumoral promedio y la expresión del antígeno Ki 67, es decir, a mayor tamaño tumoral al antígeno tiende a expresarse en mayor intensidad.

**TABLA 4**

**EXPRESIÓN DEL ANTÍGENO Ki 67 POR TÉCNICA DE  
INMUNOHISTOQUÍMICA EN TUMORES FILODES DE LA MAMA  
RELACIONADA CON LOS RASGOS HISTOLÓGICOS. INSTITUTO DE  
ONCOLOGÍA “Dr. MIGUEL PÉREZ CARREÑO” VALENCIA 1986-2002.**

Dx HISTOLÓGICO	ANTÍGENO Ki67			TOTAL
	BAJO	MEDIO	ALTO	
BENIGNO	13 <sup>(1)</sup> 68.42 <sup>(2)</sup> 92.85 <sup>(3)</sup>	5 26.32 45.45	1 5.26 50.00	19 70.38
BAJO GRADO	- - -	3 75.00 27.27	1 25.00 50.00	4 14.81
ALTO GRADO	1 25.0 6.15	3 75.00 27.27	- - -	4 14.81
<b>TOTAL</b>	<b>14 (51.85)</b>	<b>11 (40.74)</b>	<b>2 (7.41)</b>	<b>27 (100.0)</b>

Fuente: Datos propios de la investigación.

(1) Valor absoluto

(2) Porcentaje en la horizontal

(3) Porcentaje en la vertical

Observación: 7 celdas (77.78%) con  $fe < 5$ .

El 68.42 por ciento de los tumores filodes de mama con diagnóstico histológico “benigno” resultaron “bajo” para la expresión del antígeno Ki 67 (13/19 casos). Para el diagnóstico “bajo” como “alto grado” se reflejo en igual proporción, 75.00 por ciento (3/4 casos), una expresión del antígeno Ki 64 “medio”.



**TABLA 5**

**ÍNDICE PROLIFERATIVO DEL ANTÍGENO Ki 67 POR TÉCNICA DE INMUNOHISTOQUÍMICA EN TUMORES FILODES DE LA MAMA RELACIONADA CON LA RECIDIVA. INSTITUTO DE ONCOLOGÍA “Dr. MIGUEL PÉREZ CARREÑO” VALENCIA 1986-2002.**

ÍNDICE PROLIFERATIVO ANTÍGENO Ki 67	RECIDIVA		TOTAL
	SI	NO	
BAJO	2 <sup>(1)</sup> 18.18 <sup>(2)</sup> 66.67 <sup>(3)</sup>	9 81.82 45.00	11 47.83
INTERMEDIO	1 10.00 33.33	9 90.00 45.00	10 43.48
ALTO	-	2 100.0 10.00	2 8.69
<i>TOTAL</i>	<i>3 (13.04)</i>	<i>20 (86.96)</i>	<i>23 (100.0)</i>

Fuente: Datos propios de la investigación.

(1) Valor absoluto

(2) Porcentaje en la horizontal

(3) Porcentaje en la vertical

\*04 CASOS OMITIDOS

Independientemente del índice proliferativo del antígeno Ki 67 la mayor proporción de tumores filodes no recidivaron.

**TABLA 6**

**ÍNDICE PROLIFERATIVO DEL ANTÍGENO Ki 67 POR TÉCNICA DE INMUNOHISTOQUÍMICA EN TUMORES FILODES DE LA MAMA RELACIONADA CON LA PRESENCIA DE METASTASIS. INSTITUTO DE ONCOLOGÍA “Dr. MIGUEL PÉREZ CARREÑO” VALENCIA 1986-2002.**

METASTASIS	ANTÍGENO Ki67			TOTAL
	BAJO	MEDIO	ALTO	
SI	1 <sup>(1)</sup> 50.00 <sup>(2)</sup> 9.09 <sup>(3)</sup>	1 50.00 11.11	-	2 9.09
NO	10 50.00 90.91	8 40.00 88.89	2 10.00 100.0	20 90.91
<i>TOTAL</i>	<i>11 (50.00)</i>	<i>9 (40.91)</i>	<i>2 (9.09)</i>	<i>22(100.0)</i>

Fuente: Datos recolectados por el autor.

(1) Valor absoluto

(2) Porcentaje en la horizontal

(3) Porcentaje en la vertical

\*05 CASOS OMITIDOS

Obs.: 4 celdas con fe < 5

El 90.91 por ciento de los pacientes con filodes de mama no presentaron metástasis, los cuales corresponden a 50.0 por ciento con índice proliferativo bajo, el 40.0 por ciento con índice intermedio y el 10.0 por ciento alto.

## DISCUSIÓN

En la presente investigación , de todos los tumores filodes incluidos para detección de la actividad proliferativa del Ki67, en total 27 tumores: 19 benignos, 4 malignos de bajo grado y 4 malignos de alto grado; el 51,85% resultaron con actividad proliferativa baja, 40,74% con actividad intermedia y 7,41% con actividad proliferativa alta (Tabla 1); al relacionar estos tumores de acuerdo a sus rasgos histopatológicos (Tabla 4); los tumores filodes benignos presentan predominantemente (68,42%) un índice de células proliferando en el rango bajo; lo cual se corresponde con los estudios Chinos y los de Niczabitoski, Kleer y Gatalica ; al igual que los tumores malignos englobando tanto los de bajo y alto grado, en donde del total (8 tumores), el 87,5% presentaron un índice de proliferación del 10% o más; sin embargo ninguno de estos porcentajes resulto estadísticamente significativo; por otra parte de todos los filodes benignos el 31,58% presentaron un índice mayor del 10%, siendo esta frecuencia elevada si comparamos con la mencionada por los autores europeos y chinos. Si tomamos como tumores de mayor agresividad histopatológica los calificados como malignos de alto grado tampoco existe correspondencia con los datos por los investigadores mencionados, ya que ninguno de ellos en nuestro trabajo presentó un índice proliferativo alto como cabría esperar por los datos de la bibliografía.

En nuestro estudio tampoco encontramos significancia en cuanto a la posibilidad de que exista relación entre el índice proliferativo y la edad de las

pacientes con tumores filodes, aunque en términos absolutos existe una relación indirecta entre la menor edad con la tendencia a presentar un mayor índice de proliferación celular.

En la Tabla 3, se demuestra una tendencia clara muy cerca de la significancia entre el tamaño tumoral y su relación directa con el índice proliferativo del antígeno; por lo que cabría esperar una mayor actividad proliferativa en los tumores mayores de 15 cm y menor en los menores de 10 cm; es posible que nuestros valores pudieran mejorar estadísticamente si contásemos con un mayor número de muestras; en la bibliografía no hay datos reportados en relación al tamaño tumoral y la expresión del Ki67.

Al igual que en los estudios donde tratan de establecer relación entre la recurrencia, a excepción de los estudios chinos, con la expresión del antígeno Ki67, nosotros no encontramos valores que se puedan corresponder con la relación y poder predecir la recurrencia y/o metástasis, ya que en nuestro estudio los filodes recurrieron y dieron metástasis independiente de la actividad proliferativa evidenciada por el marcador.

## **CAPITULO V**

## **CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

En el estudio realizado se concluye que la actividad proliferativa del antígeno Ki67, mediante técnicas de inmunohistoquímica, no está relacionada con valores significativamente estadísticos con la edad, tamaño tumoral ni con los rasgos histológicos de los tumores filodes de la mama de nuestro Instituto. Por lo tanto resulta un método poco confiable como instrumento complementario para el diagnóstico y pronóstico de los tumores filodes de la mama.

Dado que el estudio se realizó con una muestra considerada pequeña (< 30), se sugiere aumentar el tamaño de la misma a través de la realización de estudios multicéntricos entre instituciones de referencia oncológica, para así poder obtener resultados que permitan mayor fiabilidad del método.

## BIBLIOGRAFIA

ACKERMAN LV, TAYLOR HB: **Seminar on lesions of the breast, in Proceedings of the American Society of Clinical Pathologists.** Chicago, 1956.

ARIEL L: **Skeletal metastases in cistosarcoma Filodes.** Arch Surg 1961; 82: 275-280.

BURTON GV, HART LL, LEIGHT GS, ET AL; **Cystosarcoma phyllodes: Effective therapy with cisplatin and etoposide chemotherapy.** Cancer 1989; 63: 2088.

CHOWDHURY C, CHATTOPADHYAY TK, PRAMANIK M Y COL: **Cystosarcoma Phyllodes, A clinicopathologic analysis of 32 cases.** Ind J of cancer 1984; 21: 23-30.

GATALICA Z, FINKELSTEIN S, LUCIO E, TAWFIK O, PALAZZO J, HIGHTOWER B, EYZAGUIRRE E. **p53 protein expression and gene mutation in phyllodes tumors of the breast.** Pathol Res Pract 2001; 197(3): 183-7.

GRIMES MM, LATTES R, LARETZKI A III: **Cystosarcoma Phyllodes. Report of an unusual case, with death due to intraneural extension to the central nervous system.** Cancer 1985; 56: 1691-1695.

HAAGENSEN CD: **Diseases of the breast**, 3 rd ed, Philadelphia: WB Saunders company 1986; 284-312.

HALVERSON JD, HORI-RUBAINA JM. **Cystosarcoma Phyllodes of the breast.** Am Surgeon 1974; 40: 295-301.

KESSINGER A, FOLEY JF, LEMON HM Y COL: **Metastatic cystosarcoma**

**phyllodes: A case report a review of the literature.** J Surg Oncol 1972; 4: 131-147.

KLEER CG, GIORDANO TJ, BRAUN T, OBERMAN HA. **Pathologic, immunohistochemical, and molecular features of benign and malignant phyllodes tumors of the breast.** Mod Pathol 2001 Mar; 14(3): 185 – 190.

KUENEN-BOUMEESTER V, HENZEN-LOGMANS SC, TIMMERMANS MM, VAN STAVEREN IL, VAN GEE A, PEETERSE HJ, BONNEMA J, BERNIS EM: **Altered expression of p53 and its regulated proteins in phyllodes tumours of the breast.** J Pathol 1999 Oct;189(2):169-75.

JAN – SHOW CHU, CHI – CHEN FAN, BE – FONG CHEN: **Expression of Ki67 antigen in Phyllodes Tumor of The Breast.** J Chin Med Assoc 2004: 34; 15-19.

LESTER J, STOUT AP: **Cistosarcoma Filodes.** Cancer 1954; 7 : 335-353.

MACDIVITT RW, URBAR JA, FARROW JH: **Cystosarcoma phyllodes.** Johns Hopkins Med J 1967; 120: 33-45.

MANGI AA, SMITH BL, GADD MA, ET AL; **Surgical management of Phyllodes tumors.** Arch surg 1999; 134: 487-93.

MORA AE, BETETA J, RUSSO M, REIGOSA A, COBOS M, CALEIRAS E, MORA V, GARCIA M, BERMÚDEZ O: **Tumor Phyllodes de la mama.** Rev Venez Oncol 2001; 13: 150-155.

MILLAR EK, BERETOV J, MARR P, SARRIS M, CLARKE RA, KEARSLEY JH, LEE CS. **Malignant phyllodes tumours of the breast display Increased stromal p53 protein expression.** Histopathology 1999 Jun; 34(6): 491-6.

MUELLER, J; **Ueber clen Feinern Bau und die Formen der Krankhaften Geschwuelste.** Berlin, G Reimer, 1838, p 56.



NORRIS HJ, TAYLOR HB: **Relationship of histologic features to behavior of Cystosarcoma phyllodes-analysis of 94 cases.** Cancer 22:22-28, 1967.

OBERMAN HA. **Cystosarcoma phyllodes. A clinicopathologic study of hypercellular periductal stromal neoplasms of breast.** Cancer 1965; 18: 697-710.

PALMER ML, DERISI DC, PELIKAN A, ET AL: **Treatment options and recurrence potential for cystosarcoma phyllodes.** Surg Gynecol Obstet 1990; 179: 193-6.

PIETRUSZKA M, BARNES L: **Cystosarcoma Phyllodes: A clinicopathologic analysis of 42 cases.** Cancer 1978; 1974-1983.

POWELL CM, ROSEN PP. **Adipose tissue differentiation in cystosarcoma phyllodes. A study of 14 cases.** Am J Surg Pathol 1994; 18: 720-7.

ROSEN PP. **Cystosarcoma phyllodes.** In: Rosen PP, editors. Rosen's breast pathology. New York: Lippincott-Raven Press; 1996; 155-72.

SHPITZ B, BOMSTEIN Y ET ALL: **Immunoreactivity of p53, Ki-67, and c-erbB-2 in phyllodes tumors of the breast in correlation with clinical and morphologic features.** J Surg Oncol 2002 Feb;79(2):86-92

TAVASSOLI; **Pathology of the Breast.** 2ª edición. Appleton y Lange. 1999. 598-611.

TREVES N, SUNDERLAND DA: **Cystosarcoma phyllodes of the breast: A malignant and a benign tumor.** Cancer 1951; 4: 1286-1332.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **INTERNATIONAL HISTOLOGICAL CLASSIFICATION OF TUMOURS.** 2nd ed. No. 2. Histological typing of breast tumors. Geneva, Switzerland: WHO, 1981.

**YU – JAN CHAN, BE – FONG CHEN: Expression of p53 and Ki67 antigen in Phyllodes Tumor of The Breast: J Chin Med Assoc 2004: 67; 3-8.**

## **CAPITULO II**

## **MARCO TEORICO**

### **2.1. Bases Teóricas**

#### **2.1.1. Generalidades**

El tumor filodes es una neoplasia fibroepitelial mamaria con un componente epitelial benigno y un componente mesenquimal benigno o maligno. Es poco frecuente y constituye el 0,3% de los tumores mamarios (Powell 1995). Es muy raro en hombres y solo se han descrito casos aislados.

El Tumor Filodes (TF) es el nuevo término recomendado por la Organización Mundial de la Salud para el tumor previamente denominado “Cystosarcoma Phyllodes” ( Strubery 1996). Desde que fue descrito por primera vez en 1838 por Johannes Muller, ha tenido cerca de 62 sinónimos. El término de Cystosarcoma no es el adecuado debido a que no existe ningún componente quístico y tampoco se trata de un sarcoma .

Su presentación puede establecerse en un rango amplio de edades con una media en la cuarta década de la vida, la edad promedio oscila entre los 45 y 50 años (Abugattas 1997, Hart 1988 ).

Si bien se estima que entre un 14 y 50% de los TF presentan caracteres histológicos de malignidad, su curso clínico no siempre se correlaciona con los

hallazgos histopatológicos, como recidiva local e infrecuentemente puede acompañarse de enfermedad metastásica (Abugattas 1997).

Probablemente la primera descripción fue la de Chelius en 1828 que lo definió como una gran “hidátide quística” de la mama y la calificó como una lesión totalmente benigna. Muller describió el tumor 10 años más tarde, asignándole su porfiado nombre (Cystosarcoma Phyllodes) y enfatizó nuevamente su naturaleza benigna y su tendencia a las grandes dimensiones. Desde entonces ha sido estudiado en numerosas series, en un intento por correlacionar las estructuras histopatológicas con factores pronósticos. Parámetros clínicos, histológicos inmunohistoquímicos y flujo citométricos; se han realizado, pero aún no se tienen conclusiones consistentes (DiSaia 1999).

Tiene potencial para recurrir localmente y dar metástasis a distancia, su curso clínico no siempre se correlaciona con los hallazgos histopatológicos (Hawikins 1992). Su frecuencia es menor del 1% de la patología mamaria de consultas especializadas, de localización casi siempre unilateral, presentándose en rango de edad amplio desde la adolescencia hasta la ancianidad, siendo la edad más afectada en la serie presentada por Bernardillo en Argentina , entre los 40 y 50 años de edad; mientras Castro Ribeiro en Brasil lo ubica una década más joven entre los 30 y 40 años. Para la serie de Haagensen el promedio de edad este en los 40 años (Donegan 1982, Haagensen 1987).

Su curso evolutivo generalmente es benigno, si bien se estima que entre un 14 y 50% de los tumores filodes caracteres histológicos de malignidad , pudiendo recidivar localmente y mas infrecuentemente producir diseminación metastásica (Donegan 1982).

Los criterios histológicos en los que se basan el establecimiento de malignidad de los tumores filodes han sido a menudo motivo de controversia, siendo usualmente clasificados como benignos, malignos y borderline llamados por otros autores malignos de bajo grado o como tumores filodes grados I,II y III. Desde que fue descrito en 1938 han sido estudiados en numerosas series, por un intento en definir factores pronósticos (Christensen 1993). Parámetros clínicos, histológicos, inmunohistoquímicos y flujo citométricos se han realizado, pero aún no se tiene conclusiones consistentes.

La malignización de estos tumores se establece fundamentalmente a expensas del componente estromal, siendo muy raro e infrecuente el desarrollo de un carcinoma mamario sobre un tumor filodes (Donegan 1982).

El tamaño del tumor filodes varia desde 1 cm hasta 40 cm de largo (Garcia-Ruiz 1999). Son mucho menos frecuentes que los fibroadenomas y se distinguen de ellos por la celularidad, el índice mitótico, el pleomorfismo, la pérdida del patrón bifásico habitual del estroma y el epitelio benigno asociado, y por los bordes infiltrantes.(Haagensen 1986)

Los más frecuentes son los tumores benignos y pueden recidivar localmente pero sólo rara vez metastizan. Las raras lesiones de alto grado se comportan agresivamente con frecuentes recidivas locales así como metástasis hematógenas a distancia. Como ocurre en los sarcomas las metástasis ganglionares son raras. (Palmer 1990).

Los tumores varían de tamaño, desde unos pocos centímetros a lesiones masivas que afectan a toda la mama. Las lesiones mayores con frecuencia están lobuladas debido a la presencia de nódulos de estroma proliferante revestido de epitelio ( phyllodes es un término griego que significa como una hoja). Este patrón de crecimiento puede verse también ocasionalmente en fibroadenomas gigantes y no es por sí mismo un indicador de malignidad. Histológicamente, las lesiones de bajo grado se parecen a fibroadenomas, pero con mayor celularidad y más imágenes de mitosis. Las lesiones de alto grado pueden ser difíciles de distinguir de otros tipos de sarcomas de partes blandas y pueden tener focos de diferenciación mesenquimatosas; por ejemplo diferenciación rabdomiosarcomatosa (Robins 1995). Macroscopicamente pueden medir de 1 cm hasta 15 o más cm. Y se presenta como nódulos lobulados, grisáceos o blanquecinos, a veces quísticos, adheridos por uno o varios bordes al tejido vecino, de consistencia blanda, si son mixoides o gelatinosos, o de consistencia firme.

### **El examen histológico muestra:**

- a) Proliferación acentuada del estroma, constituido por células fusiformes, mayoritariamente fibroblásticas y miofibroblastos, a veces con mitosis, atipias nucleares y pleomorfismo, lo cual aumenta paralelamente con la celularidad y se correlaciona con la mayor incidencia de recurrencia. La mayor celularidad se relaciona también con el crecimiento estromal, el cual rebasa el epitelio y hace que éste sea escaso o ausente en uno ó más campos de 40x examinados, criterio éste utilizado por algunos autores como pronóstico de malignidad en los tumore filodes de alto grado.
- b) Ductos epiteliales aplanados, en forma de hendidura, revestidos usualmente por un epitelio cuboidal. Raras veces el epitelio presenta hiperplasia con atipias y ocasionalmente se han descrito carcinomas in situ ductales y lobulillares, aunque lo más frecuente es que sean infiltraciones de tumores adyacentes.
- c) Uno o varios márgenes de la lesión son pujantes o infiltrantes al tejido adyacente y usualmente esto ocurre en el borde o área más celular.
- d) Pueden presentar focos de metaplasma ósea, cartilaginosa, muscular o adiposa, con características benignas o malignas, pero más frecuentemente son las malignas en las lesiones sarcomatosas. También la parte epitelial puede tener cambios metaplásicos, apocrinos o escamosos.



La incidencia del tumor filodes es muy baja, este constituye el 0,3% de todos los tumores de la mama y aproximadamente el 2,5% de todos los tumores fibroepiteliales de la mama, (Lester y Stout, 1954). En Venezuela en la mayoría de las series revisadas estas cifras se mantienen mas o menos equiparables, por ejemplo en el Instituto de Oncología “Dr. Miguel Pérez Carreño” de Valencia, en una revisión realizada en el periodo 1986-2000, reportaron un total de 856 tumores Fibroepiteliales de los cuales 31 (3,61%) de ellos fueron diagnosticados como Tumores Filodes, (Mora 2001).

### **2.1.2. Correlación clínico patológica.**

La asociación de apariencia histológica con el curso clínico ha sido estudiada en numerosas series retrospectivas, incluyendo muchas revisiones recientes. Pietruszka y Barnes (1983) en un intento por relacionar con las características clínicas clasificaron al tumos en benigno (0 a 4 mitosis en 10 campos de alto poder), borderline (5 a 9 mitosis en 10 campos de alto poder, márgenes infiltrantes, atipia celular mínima del estroma) o maligno (10 o más mitosis en 10 campos de alto poder, márgenes infiltrados, atipia celular moderada o marcada del estroma) (García-Ruiz 1999).

El componente estromal y epitelial de estos tumores es similar al de los fibroadenomas, pero el componente estromal es a menudo mas celular e hiperplásico. Exactamente que grado de celularidad estromal se requiere para

calificar una lesión como un tumor filodes es difícil saberlo, en especial su límite menor. Esta capacidad se obtiene con la experiencia. El potencial agresivo de los tumores filodes de la mama es bien reconocido, pero es extremadamente difícil predecir el comportamiento de estos tumores sobre la base de sus rasgos histológicos, (Tavassoli, 1999). Interesantemente, hay series que reportan tumores histológicamente benignos que han producido metástasis, así como muchos tumores histológicamente malignos que no tienen recurrencias (Ackerman, 1956).

Estos tumores que generalmente se presentan en mujeres con una edad promedio de 45 años, con un amplio rango de edad, pudiendo afectar a las adolescentes, aunque raramente, y también mujeres octogenarias. Las pacientes que presentan estos tumores tienen edades entre 15 a 20 años mayores que las que presentan fibroadenomas, (McDivitt, 1967). Son más frecuentes en mujeres caucásicas (Norris y Taylor, 1967).

Los tumores filodes de la mama se presentan en pacientes como tumores de larga evolución, los cuales empiezan a crecer de forma rápida, esta característica se presenta hasta en una tercera parte de las pacientes con lesiones histológicamente malignas. Igualmente hay reportes de tumores histológicamente benignos que pueden crecer hasta 20 cm en tres meses (Treves y Sunderland, 1951). Estos grandes tumores pueden causar adelgazamiento de la piel con distensión de las venas superficiales, ocurriendo ulceración de la piel por isquemia y no por infiltración directa de la misma, usualmente son tumores multilobulados,

indoloros y móviles (Tavassoli, 1999). La afectación de los ganglios linfáticos axilares no es común, sin embargo hay series que reportan un 17% de pacientes con afectación de los mismos (Norris y Taylor, 1967). Este compromiso ganglionar generalmente es debido a cambios inflamatorios y no a afectación metastásica por el tumor. Estas neoplasias se presentan con mayor frecuencia unilateralmente.

Desde el punto de vista macroscópico estos tumores son altamente variables, pero la gran mayoría muestra al corte de los mismos, áreas de aspecto carnoso y sólido con zonas quísticas. El rango del tamaño va desde 1 a 45 cm. Observándose que el tamaño promedio de los tumores que tienen metástasis es de 11,8 cm (Kessinger, 1972). Sin embargo, puede haber tumores de pequeño tamaño que presenten metástasis a distancia (McDivitt, 1967).

Norris y Taylor, en una revisión de 94 casos del Instituto de Patología de las Fuerzas Armadas de Estados Unidos (AFIP), notaron áreas de diferenciación lipoidea, condroide, ósea, rabdiomioblástica y de músculo liso en un pequeño número de casos. El componente epitelial del tumor filodes puede también mostrar una variedad de alteraciones. Áreas de adenosis y cambios metaplásicos se pueden desarrollar ocasionalmente, áreas de hiperplasia incluso con atipias son infrecuentes, pero se pueden observar (McDivitt, 1967).

El curso clínico de los tumores filodes de la mama, en opinión de los expertos, tiene que ver con los parámetros histológicos y el tamaño del tumor. Muchos patólogos dividen estos tumores en benignos y malignos. Norris y Taylor, reportaron con una buena estimación el pronóstico de estos tumores, evaluando varios rasgos patológicos como son: tamaño tumoral, contorno, atipia estromal y actividad mitótica. Es así como ellos reportan que en la serie revisada por ellos, los tumores menores de 4 cm, presentan baja tasa de recurrencia (11%), tumores con bordes expansivos recurren en menor porcentaje y mueren menos del 3%, mientras que tumores con bordes infiltrantes tienen una tasa de recurrencia del 38% y mueren un 35%. El incremento del grado de atipia del estroma está asociado con un incremento de la incidencia de recurrencia y resultados fatales. Las figuras mitóticas en un número de 5 o más en 10 campos de gran aumento (cga), están relacionadas con la mayoría de las muertes por esta neoplasia. Sin embargo, ellos concluyen que no solo los hallazgos histológicos podrían predecir el pronóstico de estos tumores, sino que la combinación de estos podría ayudar como guía para predecir el comportamiento clínico de los mismos, pero destacan que no es el único camino para predecir el mismo.

Basado en la evaluación de estos rasgos clínico-patológicos, un grupo de investigadores (Chowdhury, 1984, Halverson, 1974, Pietruszka, 1978), propusieron dividir a los tumores filodes en benigno, intermedio (borderline) y maligno. Otro grupo de investigadores (Rosen, 1996) los clasifican en tumores

benignos y malignos de bajo y alto grado de malignidad, tomando en cuenta estos rasgos histopatológicos.

Tavassoli recomienda evitar el uso de los términos benigno y maligno en los diagnósticos, considerando el relativo número pequeño de pacientes que desarrollan metástasis, comparándolo con un alto número que si desarrollan recurrencias, sumado a esto la inhabilidad para predecir alguno de estos eventos. Lo mejor es separar el tumor filodes en 2 grupos: tumor filodes de bajo grado, que tiene un potencial para la recurrencia local y los tumores filodes de alto grado que tienen un potencial para dar metástasis. Utilizando los criterios de Norris y Taylor se pueden dividir a aquellos tumores que presenten menos de 3 mitosis por 10 cga, baja a moderada atipia, estroma celular y bordes predominantemente expansivos como tumores filodes de bajo grado y aquellos tumores con 3 o más mitosis por 10 cga, moderada a severa atipia, hiper celularidad estromal y bordes infiltrantes como tumores de alto grado.

El tumor filodes de la mama desarrolla recurrencias en un 30%, y la mayoría de ellas ocurren en los 2 primeros años después del tratamiento. Las metástasis ocurren en menos del 10% de los casos, existiendo un amplio rango de estos porcentajes en la literatura. La vía de diseminación es la sanguínea, la gran mayoría de éstas (66%) es al pulmón, mientras que las metástasis óseas se ven en un 28% de los casos. Todos los órganos se pueden ver afectados por esta neoplasia pero en un porcentaje bajo (Grimes , 1985).

Los tumores filodes pueden ser tratados, con un amplio rango de opciones quirúrgicas, que van desde una mastectomía parcial, hasta la mastectomía radical practicada en el pasado (Mangi, 1999).

Haagensen, fue uno de los primeros en sugerir la escisión amplia de estos tumores a cambio de la mastectomía. En la práctica corriente se acepta la escisión del tumor, con un centímetro de margen, si el tamaño de la mama lo permite. Tumores de gran tamaño son a menudo tratados con mastectomía simple por razones cosméticas (Mangi , 1999).

La conservación de la mama puede lograrse en estos tumores, sin el riesgo de incrementar la recurrencia local, como ocurre en otros tipos de neoplasias de la mama (Palmer , 1990, Reinfuss , 1993).

El uso de la radioterapia y quimioterapia como tratamiento adyuvante, al parecer no juega un rol significativo en el manejo del tumor filodes (Burton, 1989).

Sin embargo, en algunos centros, utilizan la radioterapia externa, cuando se diagnostican tumores histológicamente malignos (Mora , 2001).

### **2.1.3. Utilidad del análisis inmunohistoquímico**

La gran inconsistencia entre los hallazgos clínico-patológicos encontrados en la evaluación de los tumores filodes de la mama y su comportamiento biológico, es lo que ha llevado en los últimos años a diversos investigadores a buscar otros métodos, entre ellos los estudios de antígenos que se encuentran en las células tumorales y que se pueden poner en evidencia a través de procedimientos que utilizan la reacción antígeno-anticuerpo, llamados estudios inmunohistoquímicos. Parece ser que la presencia de estos antígenos en las células tumorales puede predecir de alguna manera el comportamiento biológico de los tumores filodes de la mama (Feakins, 1999).

Recientes estudios sugieren que el gen supresor P53, así como el marcador de proliferación Ki67, pueden estar implicados en predecir resultados en los carcinomas de mama en general y en particular los tumores filodes. La expresión de la proteína P53 y de algunos marcadores de proliferación, puede ser útil en distinguir aquellos tumores que puedan presentar un curso benigno de aquellos que tengan un curso clínico agresivo (Shpitz 2002, Kuenen-Boumeester 1999).

El Ki67, es un antígeno nuclear humano de naturaleza proteica no histónica presente en todas las células con actividad proliferativa y ausente en las que no están proliferando. Su síntesis se inicia en la fase G1 del ciclo celular y aumenta durante la fase de síntesis (fase S), alcanzando su máxima expresión al final de la

misma o en las fases G2/M. Desde que en 1983, Verdes elaboró un anticuerpo anti-Ki67 útil en tejido congelado, distintos estudios han consolidado el estudio de IHQ como el método de evaluación más rápido y fidedigno de la actividad proliferativa celular en tumores sólidos (Thor, 1992).

Existen diversos trabajos de investigación en la bibliografía desde la década de los 90 donde podemos encontrar múltiples estudios que tratan de relacionar el comportamiento clínico de los tumores filodes de la mama, con la inmunexpresión de diversos genes, tales como el gen supresor P53, el marcador de proliferación Ki67, CD34, CD117 y muchos otros. Esta amplia gama de investigaciones pone de manifiesto la interrogante que tiene la gran mayoría de estos autores, de poder identificar alguno de estos marcadores que les permita conocer en un porcentaje elevado, cual va a ser el pronóstico de esta neoplasia de comportamiento clínico impredecible y hallazgos histológicos desconcertantes (Kim, 1993, Feakins, 1999, Shpitz 2002).

En cuanto al marcador objeto del presente estudio podemos mencionar como uno de los primeros estudios el realizado por Kuenen y cols en 1999 donde encontró correlación entre el índice proliferativo y tipo histopatológico del tumor filodes, de un total de 19 tumores, el índice proliferativo mayor del 20% (considerado alto) se presentó en el 10% de los tumores benignos, en el 37,5 % de los borderline o malignos de bajo grado y en el 100% de los de alto grado



encontrando significancia para la determinación de la malignidad histopatológica de estos tumores.

Más recientemente en el año 2001 Niczabitowski publicó un estudio de 117 tumores, de los cuales 52 se correspondían con benignos, 23 borderline y 42 malignos; reportando que el índice proliferativo alto (mayor del 20%) se encontró en el 4% de los primeros, el 17% en los segundos y en el 52 % de los malignos encontrando correlación directa entre la agresividad del tumor y la expresión del antígeno; más no pudo determinar su significancia en relación a la recurrencia ni la sobrevida.

En el mismo 2001 Kleer reporto un estudio con menor muestra, evidenciando que el mayor índice de proliferación del Ki 67 se encontraba en el 50% de los tumores de alto grado de malignidad, en el 16% de los de bajo de malignidad y 3,6% en los reportados como benignos, sin embargo no encontró significancia para ningún parámetro de comportamiento clínico, sólo indicando una tendencia clara a la mayor intensidad en la expresión del marcador mientras mayor sea el grado de agresividad histopatológica.

EN EL 2001 Gatalica, en un estudio donde combinó la expresión del gen P53 y el antígeno Ki67, en 25 casos estudiados, de los cuales 13 fueron lesiones benignas y 12 malignas. En este estudio como en otros, reportaron la sobreexpresión del gen P53 sólo en las neoplasias histológicamente catalogadas

como malignas, asociadas a un incremento del índice de proliferación (Ki67). El estudio concluye la utilidad de estos 2 marcadores, ya que pueden ser utilizados como una herramienta adjunta al estudio histológico, en aquellos casos de difícil diagnóstico de malignidad o cuando el tamaño de la muestra es limitada para su evaluación.

Existen dos estudios chinos publicados en el 2004; el primero por Jan-Show Chu de la Universidad de Taipei, con una muestra de 50 tumores benignos y 13 malignos, reporto correlación significativa ( $p$  menor 0,005) entre el grado histológico del tumor y la expresión del Ki67, encontrando un índice de proliferación mayor del 10% en el 85% de los malignos y sólo el 16 % de los benignos. En el estudio se evidenció que los tumores benignos con índice mayor del 10% tienen una alta frecuencia de recurrencia por lo que sugiere que aquellos tumores de este tipo con una expresión mayor del 10% deben ser tratados más agresivamente; no fue así en los tumores malignos donde no evidenció datos de significación para correlacionar el comportamiento clínico en cuanto a la recurrencia, la cual esta en relación indirecta con la amplitud de los márgenes; la presencia de metástasis axilares también se comportó independiente del +índice proliferativo del marcador.

El otro estudio chino publicado por Yu-Jan Chan incluyó 63 tumores filodes 50 y 13 benignos y malignos respectivamente, reportando al igual que los otros estudios correspondencia entre el grado histológico y la expresión del Ki 67; el

42% de los tumores benignos se ubicaron con un índice proliferativo hasta de 10%; en tanto que de los malignos el 56% expresaron un índice entre el 31 y 100%, ambos resultados fueron estadísticamente significativos. En cuanto a la recurrencia que se presentó en 5 tumores benignos se encontró un índice mayor del 10% de células proliferando lo cual fue significativo en este grupo; la recurrencia en el grupo de los tumores malignos se comportó con una tendencia al índice proliferativo mayor del 31%, pero no resulto significativo. En conclusión el hallazgo de comportamiento clínico hacia la recidiva y la transformación maligna en los tumores benignos es predecible en aquellos que expresan el marcador entre un 11 y 100%; sugiriendo entonces que aquellos tumores con hallazgos morfológicos de benignidad con estos índices de proliferación deben ser tratados más agresivamente para así evitar este curso clínico desfavorable.

En general, al realizar una revisión exhaustiva de la bibliografía en cuanto a la utilidad de los estudios del antígeno Ki67, en relación con el pronóstico de los tumores filodes de la mama, se encuentra que la mayoría tienen una limitante para evaluar la significación estadística de los mismos, esto debido al limitado número de casos que representan estos tumores en las estadísticas de la mayoría de los países, por lo cual sería de gran utilidad realizar estudios multicéntricos, para poder reunir una muestra de mayor tamaño y así, poder obtener resultados avalados por pruebas estadísticas y concluir con cierta certeza, la utilidad de este estudio como herramienta adjunta, a los estudios clínico-patológicos, para así poder tener un conocimiento pronóstico de los pacientes a largo plazo, como sería

clasificar aquellas pacientes que serian susceptibles de tratamiento adyuvante y un seguimiento más exhaustivo.

## 2.2. Variables e Indicadores

VARIABLE	DEFINICIÓN	INDICADOR	
EDAD	Se define como el tiempo en años, que tiene cada una de las pacientes desde su nacimiento.	< 0 = de 36 años. 37 a 47 años. > 48 años.	
DIAGNOSTICO HISTOLOGICO.	Se define como las características microscópicas del tejido neoplásico de acuerdo a la clasificación histológica.	Benigno. Maligno.	
GRADO HISTOLOGICO	Se define de acuerdo al número de mitosis, atipia celular e hiperplasia del componente estromal de los tumores filodes malignos de la mama.	Bajo grado. Alto grado.	
TAMAÑO TUMORAL	Se define como el diámetro mayor del tumor, medido en centímetros.	Centímetros.	
LOCALIZACIÓN DEL TUMOR	Se define como la localización del tumor en las mamas	Mama derecha. Mama izquierda.	

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO	Se define como el tipo de cirugía realizada para extirpar el tumor primario.	Mastectomia Parcial. Mastectomia Total. Mastectomia Radical clásica.	
INDICE PROLIFERATIVO DEL ANTIGENO Ki67	Proteína localizada en el núcleo que varia su concentración dependiendo de la actividad proliferativa de la célula. Se expresa inmunohistoquímicamente durante la fase activa del ciclo y su determinación permite inferir las fracciones de proliferación de una cierta población celular.	Indice proliferativo bajo. Indice proliferativo intermedio. Indice proliferativo alto.	Porcentaje de células proliferando: Bajo: 0 a 9% Intermedio: 10 a 24%. Alto: 24 a 100%
SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD	Tiempo transcurrido desde que se establece una respuesta completa (cirugía) hasta que se evidencia una recaída.	No evaluable. Meses.	
SOBREVIDA GLOBAL	Tiempo que transcurre entre el diagnóstico y la muerte del paciente ocasionado por la enfermedad inicial.	No evaluable. Meses.	
RECAIDA	Reaparición de la enfermedad, luego de una respuesta completa.	No evaluable. Meses.	
METÁSTASIS A DISTANCIA	Se define como la proliferación de células tumorales, en una localización distinta a la del tumor primario.	No evaluable. Sí. No.	

TRATAMIENTO ADYUVANTE RECIBIDO.	Se define como el tipo de tratamiento medico; quimioterapia o radioterapia recibida, posterior a la extirpación del tumor primario.	No recibió. Radioterapia externa. Quimioterapia.	
---------------------------------	---	--	--

### 2.3. Definición de Términos

Marcador pronóstico: es cualquier marcador capaz de dar información sobre la evolución clínica del tumor primario, en el momento del diagnóstico del mismo. Este puede ser clínico, histológico ó inmunohistoquímico.

Ki67: Es una proteína nuclear de gran tamaño, con numerosos dominios repetidos, que interviene en el mantenimiento del ciclo celular. El antígeno Ki 67 es considerado como un marcador de proliferación de células neoplásicas. Existe una elevada relación entre el índice Ki67 y el grado histológico de malignidad.

Metástasis: implantes tumorales separados del tumor primario, que caracterizan inequívocamente como maligno a un tumor, debido a que las neoplasias benignas no dan metástasis.

Recaída: reaparición de la enfermedad, luego de una respuesta completa.

Respuesta completa: desaparición de cualquier masa tumoral y/o toda enfermedad conocida, sin la aparición de lesiones nuevas, durante 2 observaciones separadas con un mes como mínimo.

Sobrevida global: tiempo transcurrido desde que se hace el diagnóstico, y se inicia algún tratamiento hasta la muerte por la enfermedad que se está evaluando.

Sobrevida libre de enfermedad: tiempo transcurrido entre la fecha que se establece la respuesta completa y la recaída.

#### **2.4. Limitaciones**

La evaluación de los datos se dificultó en gran medida por la falta de un archivo adecuado para los estudios de biopsia (bloques de parafina).

En vista que el estudio se realizó de forma retrospectiva, se tuvo que utilizar bloques de parafina que tenían largo tiempo archivados, lo cual produjo daños físicos de los mismos, que dificultaban su procesamiento. (Daño de los antígenos nucleares), mencionando también el desconocimiento de la técnica de fijación de las muestras más antiguas, las cuales pueden influir en el resultado del estudio.

El procesamiento de las muestras de biopsia se tuvo que realizar fuera de la Institución, ya que el Servicio de Anatomía Patológica del Instituto de Oncología “Dr. Miguel Pérez Carreño” no cuenta con los recursos necesarios para realizar estudios de inmunohistoquímica.



### **CAPITULO III**

## **MARCO METODOLOGICO**

### **3.1. Tipo de investigación**

Se realizó un estudio descriptivo, ya que en el mismo se dan a conocer las características clínico-patológicas e inmunohistoquímicas (antígeno Ki67) de las pacientes con diagnóstico de tumor filodes de la mama. De la misma manera es retrospectivo porque se utilizaron las historias clínicas y los cortes histológicos (bloques de parafina) archivados en el Servicio de Anatomía Patológica de las pacientes conocidas con el diagnóstico.

### **3.2. Población y muestra**

La población estuvo representada por aquellas pacientes que asistieron a la consulta de patología mamaria del Instituto de Oncología “Dr. Miguel Pérez Carreño”, de Valencia, con el diagnóstico de tumor filodes de la mama, en el periodo comprendido entre Enero del año 1986 y Diciembre del 2002. En total se obtuvieron 32 pacientes con dicho diagnóstico, de las cuales se les pudo realizar el estudio de inmunohistoquímica a 27, ya que fue imposible conseguir los bloques de parafina de los otros 5 casos.

### **Criterios de Inclusión**

Pacientes con diagnóstico de tumor filodes de la mama evaluados por el Servicio de Patología Mamaria del Instituto de Oncología “Dr. Miguel Pérez Carreño” en el tiempo estipulado.

Comprobación histológica del diagnóstico por el Servicio de Anatomía Patológica de la institución.

Muestra histológica representativa para realizar el estudio inmunohistoquímico.

### **Criterios de Exclusión**

Pacientes sin confirmación histológica o sin muestra representativa para realizar estudio inmunohistoquímica.

Pacientes con datos incompletos o sin seguimiento en la institución.

### **3.3. Instrumentos y Técnicas de recolección de datos**

Los datos fueron recabados mediante la observación científica, siguiendo 2 pasos:

1. Observación documentada específicamente de los datos que estaban en las historias clínicas y de los reportes de las biopsias de los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, según el protocolo de estudio. Siendo comprobado el diagnóstico histológico por el personal médico del Servicio de anatomía patológica.
2. Procesamiento de los bloques de parafina correspondientes a las pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, con la finalidad de realizar el estudio de inmunohistoquímica del antígeno Ki67; la cual se realizó en la Unidad de Anatomía Patológica del Hospital Metropolitano del Norte de la ciudad de Valencia.

Las muestras se obtuvieron a través de la localización de los bloques de parafina correspondiente a cada uno de los pacientes, que se encontraban en los archivos del Servicio de anatomía patológica del Instituto de Oncología “Dr. Miguel Pérez Carreño”.

#### **3.4. Técnicas de análisis**

Los datos fueron procesados mediante el paquete informático SPSS-V12. Los resultados presentados en tablas de frecuencias absolutas y relativas y de asociación (se omitió el cálculo de la prueba  $\chi^2$  por presentar frecuencias esperadas menor a 5) para el cálculo de la sensibilidad, especificidad, valor

predictivo positivo y valor predictivo negativo. Para el análisis de varianza se utilizó la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis. La cuantificación del coeficiente de correlación fue realizada mediante la correlación de Spearman.

### **3.4.2 Técnica de Inmunohistoquímica empleada (ki67)**

Una vez obtenidos los datos de la historia médica, se procedió a buscar en el Servicio de Anatomía Patológica del Instituto de Oncología “Dr. Miguel Pérez Carreño”, los diferentes bloques de parafina a los cuales se les realizó la detección de la proteína ki67, con el anticuerpo Anti-ki67 ( Clone/klon DO-7, DAKO) mediante técnica de la avidina biotina peroxidasa con revelado con diaminobencidina que se describe a continuación.

1.- Las láminas para los cortes se preparan con poli-lisina en una dilución de 1:10. Se colocan en la estufa a 90°C por 2 a 4 horas. Se realizan cortes de dos a tres micras.

2.- Se colocan en la estufa por 30 minutos a 95°C, se desparafinan e hidratan los cortes hasta agua destilada.

3.- Se colocan los cortes en recuperador de antígeno por 30 minutos, cuando la temperatura alcanza los 95°C se deja enfriar manteniendo los cortes sumergidos en el recuperador, evitando que el corte quede expuesto al aire.

4.- Se colocan los cortes en los clips de la cámara húmeda para los tres lavados con buffer Cadensa. Las proteínas se bloquean con peróxido de hidrógeno al 3 % durante diez minutos, luego se lavan tres veces con el buffer mencionado.

5.- Se coloca el anticuerpo primario, 50 microlandras durante toda la noche y se vuelve a lavar tres veces con el buffer Cadensa. Posteriormente se coloca una gota del anticuerpo secundario (Biotina) durante diez minutos para luego lavar nuevamente con buffer Cadensa.

6.- Se coloca una gota de Streptavidina durante diez minutos y se lava nuevamente tres veces con buffer Cadensa.

7.- Para el revelado con Diaminobencidina, se coloca una gota durante tres minutos la cual se prepara con 1cc de buffer sustrato más una gota de Diaminobencidina. Se lava con agua destilada y posteriormente se contrasta con hemaxtocilina de Meyer durante cinco minutos.

8.- Se lava con agua durante cinco minutos y se deshidrata con cinco cambios en alcohol isopropílico (un minuto cada cambio).

### **3.4.3. Técnica de cuantificación del ki67.**

La determinación de la expresión del marcador presente en cada muestra se realizó mediante un conteo manual sobre una foto digitalizada, centímetro a centímetro se cuantificaron el total de células de ahí el porcentaje correspondiente a las células que expresaron el marcador.

## **3.5. Recursos**

### **3.5.1. Recursos humanos**

Dr. Aldo Reigosa, Médico Anatomopatólogo clínico. Jefe del servicio de Anatomía Patológica del Instituto de Oncología “Dr. Miguel Pérez Carreño” de Valencia.

Dr. Eduardo Caleiras, Médico Anatomopatólogo clínico. Médico adjunto del servicio de Anatomía Patológica del Instituto de Oncología “Dr. Miguel Pérez Carreño” de Valencia.

Personal médico y de enfermería del Instituto de Oncología “Dr. Miguel Pérez Carreño” de Valencia.

Personal del departamento de archivo e historias medicas del Instituto de Oncología “Dr. Miguel Pérez Carreño” de Valencia.

Personal medico y técnico de la Unidad de Anatomía Patológica del Hospital Metropolitano del Norte, Valencia.

Personal técnico y administrativo del servicio de anatomía patológica del Instituto de Oncología “Dr. Miguel Pérez Carreño” de Valencia.

Asesores estadísticos, clínicos y metodológicos.

### **3.5.2. Recursos Económicos**

Los recursos económicos, fueron asumidos en su mayoría por el personal medico que realizo la investigación (Tesista y tutor).

### **3.5.3. Recursos Físicos e Institucionales**

Instituto de Oncología “Dr. Miguel Pérez Carreño” de Valencia.

Biblioteca de la escuela de medicina. Universidad de Carabobo.



Biblioteca del Servicio de Anatomía Patológica del Instituto de Oncología “Dr. Miguel Pérez Carreño” de Valencia.

Unidad de Anatomía Patológica del Hospital Metropolitano del Norte, Valencia

## **CAPITULO IV**

## RESULTADOS

**TABLA 1**

**DISTRIBUCIÓN DEL ÍNDICE PROLIFERATIVO DEL ANTÍGENO Ki 67  
POR TÉCNICA DE INMUNOHISTOQUÍMICA EN LOS TUMORES  
FILODES DE LA MAMA. INSTITUTO DE ONCOLOGÍA “Dr. MIGUEL  
PÉREZ CARREÑO” VALENCIA 1986-2002.**

ÍNDICE PROLIFERATIVO ANTÍGENO Ki67	F	%
BAJO	14	51.85
MEDIO	11	40.74
ALTO	2	7.41
TOTAL	27	100.0

Fuente: Datos propios de la investigación.

El 51.85 por ciento (14/27) de los pacientes con tumores filodes de mama resultó “bajo para la expresión del antígeno Ki 67, seguido del 40 (11/27). por ciento por el “medio” y 7.41 “alto” (2/27).

**TABLA 2**

**ÍNDICE PROLIFERATIVO DEL ANTÍGENO Ki 67 POR TÉCNICA DE INMUNOHISTOQUÍMICA EN TUMORES FILODES DE LA MAMA, SEGÚN EDAD PROMEDIO. INSTITUTO DE ONCOLOGÍA “Dr. MIGUEL PÉREZ CARREÑO” VALENCIA 1986-2002.**

ÍNDICE PROLIFERATIVO ANTÍGENO Ki167	EDAD(años)		
	Media	D.E	N
BAJO	45.14	7.51	14
MEDIO	40.64	10.95	11
ALTO	33.00	4.24	2
TOTAL	42.14	9.34	27

Fuente: Datos propios de la investigación.

Kruskal Wallis:

Edad:  $\text{Chi}^2_{(3.847; 2)} : P= 0.146$

La probabilidad ( $P= 0.146 > 0.05$ ) asociada a la prueba de Kruskal-Wallis resultó no significativa, de lo cual se infiere que la edad promedio no se modifica significativamente cuando se le diferencia por la proliferación del antígeno Ki 67. En términos absolutos, la edad promedio resultó inversamente proporcional al grado de la expresión del antígeno Ki 67.

**TABLA 3**

**ÍNDICE PROLIFERATIVO DEL ANTÍGENO Ki 67 POR TÉCNICA DE INMUNOHISTOQUÍMICA EN TUMORES FILODES DE LA MAMA, SEGÚN TAMAÑO TUMORAL. INSTITUTO DE ONCOLOGÍA “Dr. MIGUEL PÉREZ CARREÑO” VALENCIA 1986-2002.**

ANTÍGENO Ki67	TAMAÑO TUMORAL(cm)		N
	Media	D.E	
BAJO	7.81	3.00	14
MEDIO	11.82	5.90	11
ALTO	17.50	2.12	2
TOTAL	9.90	5.05	27

Fuente: Datos propios de la investigación.

Kruskal Wallis:

Tamaño tumoral:  $\text{Chi}^2_{(5.915; 2)} : P= 0.052$

La probabilidad ( $P= 0.052 > 0.05$ ) asociada a la prueba de Kruskal-Wallis resultó no significativa, de lo cual se infiere que el tamaño tumoral promedio no se modifica significativamente cuando se le diferencia por la expresión del antígeno Ki 67.

En términos absolutos, los resultados sugieren una relación directa entre el tamaño tumoral promedio y la expresión del antígeno Ki 67, es decir, a mayor tamaño tumoral al antígeno tiende a expresarse en mayor intensidad.

**TABLA 4**

**EXPRESIÓN DEL ANTÍGENO Ki 67 POR TÉCNICA DE  
INMUNOHISTOQUÍMICA EN TUMORES FILODES DE LA MAMA  
RELACIONADA CON LOS RASGOS HISTOLÓGICOS. INSTITUTO DE  
ONCOLOGÍA “Dr. MIGUEL PÉREZ CARREÑO” VALENCIA 1986-2002.**

Dx HISTOLÓGICO	ANTÍGENO Ki67			TOTAL
	BAJO	MEDIO	ALTO	
BENIGNO	13 <sup>(1)</sup> 68.42 <sup>(2)</sup> 92.85 <sup>(3)</sup>	5 26.32 45.45	1 5.26 50.00	19 70.38
BAJO GRADO	- - -	3 75.00 27.27	1 25.00 50.00	4 14.81
ALTO GRADO	1 25.0 6.15	3 75.00 27.27	- - -	4 14.81
<b>TOTAL</b>	<b>14 (51.85)</b>	<b>11 (40.74)</b>	<b>2 (7.41)</b>	<b>27 (100.0)</b>

Fuente: Datos propios de la investigación.

(1) Valor absoluto

(2) Porcentaje en la horizontal

(3) Porcentaje en la vertical

Observación: 7 celdas (77.78%) con  $fe < 5$ .

El 68.42 por ciento de los tumores filodes de mama con diagnóstico histológico “benigno” resultaron “bajo” para la expresión del antígeno Ki 67 (13/19 casos). Para el diagnóstico “bajo” como “alto grado” se reflejo en igual proporción, 75.00 por ciento (3/4 casos), una expresión del antígeno Ki 64 “medio”.

**TABLA 5****ÍNDICE PROLIFERATIVO DEL ANTÍGENO Ki 67 POR TÉCNICA DE INMUNOHISTOQUÍMICA EN TUMORES FILODES DE LA MAMA RELACIONADA CON LA RECIDIVA. INSTITUTO DE ONCOLOGÍA “Dr. MIGUEL PÉREZ CARREÑO” VALENCIA 1986-2002.**

ÍNDICE PROLIFERATIVO ANTÍGENO Ki 67	RECIDIVA		TOTAL
	SI	NO	
BAJO	2 <sup>(1)</sup> 18.18 <sup>(2)</sup> 66.67 <sup>(3)</sup>	9 81.82 45.00	11 47.83
INTERMEDIO	1 10.00 33.33	9 90.00 45.00	10 43.48
ALTO	-	2 100.0 10.00	2 8.69
<i>TOTAL</i>	<i>3 (13.04)</i>	<i>20 (86.96)</i>	<i>23 (100.0)</i>

Fuente: Datos propios de la investigación.

(1) Valor absoluto

(2) Porcentaje en la horizontal

(3) Porcentaje en la vertical

\*04 CASOS OMITIDOS

Independientemente del índice proliferativo del antígeno Ki 67 la mayor proporción de tumores filodes no recidivaron.

**TABLA 6**

**ÍNDICE PROLIFERATIVO DEL ANTÍGENO Ki 67 POR TÉCNICA DE INMUNOHISTOQUÍMICA EN TUMORES FILODES DE LA MAMA RELACIONADA CON LA PRESENCIA DE METASTASIS. INSTITUTO DE ONCOLOGÍA “Dr. MIGUEL PÉREZ CARREÑO” VALENCIA 1986-2002.**

METASTASIS	ANTÍGENO Ki67			TOTAL
	BAJO	MEDIO	ALTO	
SI	1 <sup>(1)</sup> 50.00 <sup>(2)</sup> 9.09 <sup>(3)</sup>	1 50.00 11.11	-	2 9.09
NO	10 50.00 90.91	8 40.00 88.89	2 10.00 100.0	20 90.91
<i>TOTAL</i>	<i>11 (50.00)</i>	<i>9 (40.91)</i>	<i>2 (9.09)</i>	<i>22(100.0)</i>

Fuente: Datos recolectados por el autor.

(1) Valor absoluto

(2) Porcentaje en la horizontal

(3) Porcentaje en la vertical

\*05 CASOS OMITIDOS

Obs.: 4 celdas con fe < 5

El 90.91 por ciento de los pacientes con filodes de mama no presentaron metástasis, los cuales corresponden a 50.0 por ciento con índice proliferativo bajo, el 40.0 por ciento con índice intermedio y el 10.0 por ciento alto.



## DISCUSIÓN

En la presente investigación , de todos los tumores filodes incluidos para detección de la actividad proliferativa del Ki67, en total 27 tumores: 19 benignos, 4 malignos de bajo grado y 4 malignos de alto grado; el 51,85% resultaron con actividad proliferativa baja, 40,74% con actividad intermedia y 7,41% con actividad proliferativa alta (Tabla 1); al relacionar estos tumores de acuerdo a sus rasgos histopatológicos (Tabla 4); los tumores filodes benignos presentan predominantemente (68,42%) un índice de células proliferando en el rango bajo; lo cual se corresponde con los estudios Chinos y los de Niczabitoski, Kleer y Gatalica ; al igual que los tumores malignos englobando tanto los de bajo y alto grado, en donde del total (8 tumores), el 87,5% presentaron un índice de proliferación del 10% o más; sin embargo ninguno de estos porcentajes resulto estadísticamente significativo; por otra parte de todos los filodes benignos el 31,58% presentaron un índice mayor del 10%, siendo esta frecuencia elevada si comparamos con la mencionada por los autores europeos y chinos. Si tomamos como tumores de mayor agresividad histopatológica los calificados como malignos de alto grado tampoco existe correspondencia con los datos por los investigadores mencionados, ya que ninguno de ellos en nuestro trabajo presentó un índice proliferativo alto como cabría esperar por los datos de la bibliografía.

En nuestro estudio tampoco encontramos significancia en cuanto a la posibilidad de que exista relación entre el índice proliferativo y la edad de las

pacientes con tumores filodes, aunque en términos absolutos existe una relación indirecta entre la menor edad con la tendencia a presentar un mayor índice de proliferación celular.

En la Tabla 3, se demuestra una tendencia clara muy cerca de la significancia entre el tamaño tumoral y su relación directa con el índice proliferativo del antígeno; por lo que cabría esperar una mayor actividad proliferativa en los tumores mayores de 15 cm y menor en los menores de 10 cm; es posible que nuestros valores pudieran mejorar estadísticamente si contásemos con un mayor número de muestras; en la bibliografía no hay datos reportados en relación al tamaño tumoral y la expresión del Ki67.

Al igual que en los estudios donde tratan de establecer relación entre la recurrencia, a excepción de los estudios chinos, con la expresión del antígeno Ki67, nosotros no encontramos valores que se puedan corresponder con la relación y poder predecir la recurrencia y/o metástasis, ya que en nuestro estudio los filodes recurrieron y dieron metástasis independiente de la actividad proliferativa evidenciada por el marcador.

## **CAPITULO V**

## **CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

En el estudio realizado se concluye que la actividad proliferativa del antígeno Ki67, mediante técnicas de inmunohistoquímica, no está relacionada con valores significativamente estadísticos con la edad, tamaño tumoral ni con los rasgos histológicos de los tumores filodes de la mama de nuestro Instituto. Por lo tanto resulta un método poco confiable como instrumento complementario para el diagnóstico y pronóstico de los tumores filodes de la mama.

Dado que el estudio se realizó con una muestra considerada pequeña (< 30), se sugiere aumentar el tamaño de la misma a través de la realización de estudios multicéntricos entre instituciones de referencia oncológica, para así poder obtener resultados que permitan mayor fiabilidad del método.

## BIBLIOGRAFIA

ACKERMAN LV, TAYLOR HB: **Seminar on lesions of the breast, in Proceedings of the American Society of Clinical Pathologists.** Chicago, 1956.

ARIEL L: **Skeletal metastases in cistosarcoma Filodes.** Arch Surg 1961; 82: 275-280.

BURTON GV, HART LL, LEIGHT GS, ET AL; **Cystosarcoma phyllodes: Effective therapy with cisplatin and etoposide chemotherapy.** Cancer 1989; 63: 2088.

CHOWDHURY C, CHATTOPADHYAY TK, PRAMANIK M Y COL: **Cystosarcoma Phyllodes, A clinicopathologic analysis of 32 cases.** Ind J of cancer 1984; 21: 23-30.

GATALICA Z, FINKELSTEIN S, LUCIO E, TAWFIK O, PALAZZO J, HIGHTOWER B, EYZAGUIRRE E. **p53 protein expression and gene mutation in phyllodes tumors of the breast.** Pathol Res Pract 2001; 197(3): 183-7.

GRIMES MM, LATTES R, LARETZKI A III: **Cystosarcoma Phyllodes. Report of an unusual case, with death due to intraneural extension to the central nervous system.** Cancer 1985; 56: 1691-1695.

HAAGENSEN CD: **Diseases of the breast**, 3 rd ed, Philadelphia: WB Saunders company 1986; 284-312.

HALVERSON JD, HORI-RUBAINA JM. **Cystosarcoma Phyllodes of the breast.** Am Surgeon 1974; 40: 295-301.

KESSINGER A, FOLEY JF, LEMON HM Y COL: **Metastatic cystosarcoma phyllodes: A case report a review of the literature.** J Surg Oncol 1972; 4: 131-147.

KLEER CG, GIORDANO TJ, BRAUN T, OBERMAN HA. **Pathologic, immunohistochemical, and molecular features of benign and malignant phyllodes tumors of the breast.** Mod Pathol 2001 Mar; 14(3): 185 – 190.

KUENEN-BOUMEESTER V, HENZEN-LOGMANS SC, TIMMERMANS MM, VAN STAVEREN IL, VAN GEE A, PEETERSE HJ, BONNEMA J, BERNIS EM: **Altered expression of p53 and its regulated proteins in phyllodes tumours of the breast.** J Pathol 1999 Oct;189(2):169-75.

JAN – SHOW CHU, CHI – CHEN FAN, BE – FONG CHEN: **Expression of Ki67 antigen in Phyllodes Tumor of The Breast.** J Chin Med Assoc 2004: 34; 15-19.

LESTER J, STOUT AP: **Cistosarcoma Filodes.** Cancer 1954; 7 : 335-353.

MACDIVITT RW, URBAR JA, FARROW JH: **Cistosarcoma phyllodes.** Johns Hopkins Med J 1967; 120: 33-45.

MANGI AA, SMITH BL, GADD MA, ET AL; **Surgical management of Phyllodes tumors.** Arch surg 1999; 134: 487-93.

MORA AE, BETETA J, RUSSO M, REIGOSA A, COBOS M, CALEIRAS E, MORA V, GARCIA M, BERMÚDEZ O: **Tumor Phyllodes de la mama.** Rev Venez Oncol 2001; 13: 150-155.

MILLAR EK, BERETOV J, MARR P, SARRIS M, CLARKE RA, KEARSLEY JH, LEE CS. **Malignant phyllodes tumours of the breast display Increased stromal p53 protein expression.** Histopathology 1999 Jun; 34(6): 491-6.

MUELLER, J; **Ueber den Feinern Bau und die Formen der Krankhaften Geschwulste.** Berlin, G Reimer, 1838, p 56.

NORRIS HJ, TAYLOR HB: **Relationship of histologic features to behavior of Cistosarcoma phyllodes-analysis of 94 cases.** Cancer 22:22-28, 1967.

OBERMAN HA. **Cystosarcoma phyllodes. A clinicopathologic study of hypercellular periductal stromal neoplasms of breast.** Cancer 1965; 18: 697–710.

PALMER ML, DERISI DC, PELIKAN A, ET AL: **Treatment options and recurrence potential for cystosarcoma phyllodes.** Surg Gynecol Obstet 1990; 179: 193-6.

PIETRUSZKA M, BARNES L: **Cystosarcoma Phyllodes: A clinicopathologic analysis of 42 cases.** Cancer 1978; 1974-1983.

POWELL CM, ROSEN PP. **Adipose tissue differentiation in cystosarcoma phyllodes. A study of 14 cases.** Am J Surg Pathol 1994; 18: 720–7.

ROSEN PP. **Cystosarcoma phyllodes.** In: Rosen PP, editors. Rosen's breast pathology. New York: Lippincott-Raven Press; 1996; 155–72.

SHFITZ B, BOMSTEIN Y ET ALL: **Immunoreactivity of p53, Ki-67, and c-erbB-2 in phyllodes tumors of the breast in correlation with clinical and morphologic features.** J Surg Oncol 2002 Feb;79(2):86-92

TAVASSOLI; **Pathology of the Breast.** 2ª edición. Appleton y Lange. 1999. 598-611.

TREVES N, SUNDERLAND DA: **Cystosarcoma phyllodes of the breast: A malignant and a benign tumor.** Cancer 1951; 4: 1286-1332.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **INTERNATIONAL HISTOLOGICAL CLASSIFICATION OF TUMOURS.** 2nd ed. No. 2. Histological typing of breast tumors. Geneva, Switzerland: WHO, 1981.

YU – JAN CHAN, BE – FONG CHEN: **Expression of p53 and Ki67 antigen in Phyllodes Tumor of The Breast:** J Chin Med Assoc 2004: 67; 3-8.