



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL GENERAL DE MORELIA
“DR. MIGUEL SILVA”**

**EXPRESIÓN DE E-CADHERINA EN TUMORES
PHYLLODES DE COMPORTAMIENTO MALIGNO
DE MAMA Y SU ASOCIACIÓN CLÍNICO
PATOLÓGICA**

TESIS

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE MÉDICO ESPECIALISTA EN ANATOMÍA
PATOLÓGICA

PRESENTA:

DRA. LETICIA CASIMIRO GUZMÁN

ASESORES:

DRA. LINA URANIA HERNÁNDEZ ROMÁN
DRA. LORENA VILLAGRÁN MEJORADA

MORELIA, MICHOACÁN, MÉXICO

JUNIO 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DIRECTORIO

DR. JESÚS ANGEL VILLAGRÁN URIBE

Director del Hospital General “Dr. Miguel Silva” y profesor titular de la especialidad de Anatomía Patológica.

DR. JOSÉ LUIS ZAVALA MEJÍA

Jefe de enseñanza e investigación del Hospital General “Dr. Miguel Silva”

DRA. MARIA LEILANIE ARIAS GONZÁLEZ

Jefa del Departamento de Anatomía Patológica del Hospital General “Dr. Miguel Silva” y profesora adjunta de la especialidad de Anatomía Patológica.

DRA. MARIA TERESA SILVIA TINOCO ZAMUDIO

Doctora en investigación en el Hospital General “Dr. Miguel Silva”

DRA. LINA URANIA HERNÁNDEZ ROMÁN

Médico especialista adscrito en el departamento de Anatomía Patológica del Hospital General “Dr. Miguel Silva”

DRA. LORENA VILAGRÁN MEJORADA

Médico especialista adscrito en el departamento de Anatomía Patológica del Hospital General “Dr. Miguel Silva”

QFB. VERÓNICA GÓMEZ RUIZ

Químico farmacobiólogo en el Departamento de Anatomía Patológica del Hospital General “Dr. Miguel Silva”

DRA. LETICIA CASIMIRO GUZMÁN

Médico residente de tercer año de la especialidad de Anatomía Patológica en el Hospital General “Dr. Miguel Silva”

DEDICATORIA:

*A mis padres:
Ofelia Guzmán Guzmán y Nicolás Casimiro
Parra*

*A mis hermanos:
Nicolás, Armando, Arturo y Hugo*

AGRADECIMIENTOS

A mis asesores:

Dra. Lina Urania Hernández Román y **Dra. Lorena Villagrán Mejorada** por hacer posible el proyecto, por todas sus recomendaciones y consejos.

A mis profesores:

Dr. J. Ángel Villagrán Uribe, **Dra. Ma. Leilanie Arias González**, **Dra. Graciela Velázquez Delgado**, **Dra. Jazmín Alejandra Ramírez Muñoz**, **Dra. Paola Rojas Villanueva** y **Dra. Sareni Chávez Martínez**.

A **Dra. María Teresa Silvia Tinoco Zamudio** por su gran apoyo con la metodología y estadística del proyecto.

A **QFB Verónica Gómez Ruiz**, **René Martínez Palencia**, **María Esperanza Morán Díaz Barriga**, **Mariana Elizabeth Piña Romero** por brindar su ayuda con la búsqueda de bloques de parafina y estudio de inmunohistoquímica.

A **MC Alberto Flores García** y a **DC Mariana Álvarez Navarrete** por el apoyo con el estudio estadístico.

A **Dra. María Dolores Concepción Nava Espinal**, compañera de especialidad, en las buenas y en las malas, manteniendo el equilibrio y compartiendo una buena amistad.

A **mis compañeros residentes**, gracias por mantener un ambiente tan agradable de trabajo.

ÍNDICE

1.0 Resumen.....	7
2.0 Introducción.....	8
3.0 Marco teórico.....	9
3.1 Antecedentes.....	9
3.2 Epidemiología.....	9
3.3 Etiología.....	10
3.4 Cuadro clínico.....	10
3.5 Estudios de imagen.....	11
3.6 Histopatología.....	11
3.7 Citología.....	14
3.8 Microscopía electrónica.....	14
3.9 Inmunohistoquímica.....	15
3.10 Tumor phyllodes y e-cadherina.....	16
3.11 Tratamiento y pronóstico.....	17
4.0 Planteamiento del problema.....	19
5.0 Justificación.....	20
6.0 Objetivos.....	22
6.1 Objetivo general.....	22
6.2 Objetivos específicos.....	22
7.0 Hipótesis.....	23
8.0 Material y métodos.....	23
8.1 Universo o población.....	23
8.2 Muestra.....	23
8.3 Definición de las unidades de observación.....	24

8.4 Criterios de inclusión.....	24
8.5 Criterios de exclusión.....	24
8.6 Criterios de eliminación.....	24
8.7 Definición de variables y unidades de medida.....	25
8.8 Selección de las fuentes, métodos, técnicas y procedimientos de recolección de la información.....	26
9.0 Definición del plan de procesamiento y presentación de la información.....	27
10.0 Aspectos éticos.....	28
11.0 Resultados.....	28
12.0 Discusión.....	48
13.0 Conclusiones.....	53
14.0 Recomendaciones.....	54
15.0 Organización de la investigación.....	55
15.1 Programa de trabajo.....	55
15.2 Recursos humanos.....	56
15.3 Recursos materiales.....	56
15.4 Plan de difusión y publicación de resultados.....	56
16.0 Referencias.....	57
17.0 Anexos.....	61

1.0 RESUMEN

OBJETIVO: Analizar los tumores phyllodes de mama en el Hospital General “Dr. Miguel Silva” en el periodo de 1º de enero del 2009 a 31 de diciembre del 2014, y conocer su expresión de e-cadherina en el componente epitelial.

METODOLOGÍA: Estadística descriptiva con medidas de tendencia central y dispersión, estadística inferencial de t de student y Chi², se procesó la información en el programa estadístico SSPS versión 22 y el programa estadístico Statistica versión 7 y se presentó la información en cuadros y gráficos.

RESULTADOS: 43 pacientes con diagnóstico de tumor phyllodes o compatibles con tumor phyllodes. La edad media de presentación fue 42 años, la lateralidad más frecuente fue la mama izquierda (52.2%); el diámetro mayor de los tumores variaba de 3 a 27cm con una media de 10.5cm. La concordancia interobservador fue sólo del 44.2%. Se encontraron 29 casos benignos (76.3%), 5 casos limítrofes (13.1%) y 4 casos malignos (10.5%). De 24 casos para estudio de inmunohistoquímica, 15 casos (62.5%) fueron e-cadherina positivos 3+; 8 (33.3%) 2+ y 1 (4.2%) 1+. De los tumores phyllodes benignos 14 se encontraron vivos sin recurrencias ni metástasis y 4 con recurrencias (16.6%); Tumor phyllodes limítrofe 2 se encontraron vivos sin recurrencias ni metástasis y 1 (4.1%) con recurrencias; Tumores phyllodes malignos, 2 tuvieron una evolución favorable sin recurrencias ni metástasis y una de las pacientes tenía metástasis pulmonares.

CONCLUSIONES: La intensidad 3+ de la expresión de e-cadherina en tumores phyllodes correlaciona con el mayor número de recurrencias y metástasis; sin embargo, también se observa el mayor porcentaje en tumores benignos sin recurrencias ni metástasis.

2.0 INTRODUCCIÓN

El tumor phyllodes de mama es una neoplasia fibroepitelial poco frecuente, corresponde a menos de 1% de todas las neoplasias primarias de la mama. Es una neoplasia ampliamente estudiada, en la que las pautas de diagnóstico y clasificación se encuentran bien establecidos; sin embargo, la relación entre el diagnóstico histopatológico y la evolución clínica de la paciente no está bien establecido.

En el Hospital General “Dr. Miguel Silva” no existen estudios que analicen la frecuencia, las características clínicas y la evolución de la paciente, el presente proyecto tiene como objetivo analizar características clínicas, así como reanalizar diagnósticos previos y actuales con el fin de clasificar los tumores de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud en benignos, limítrofes y malignos. Además, se incursiona en el uso de e-cadherina, un marcador de inmunohistoquímica que actualmente se ha relacionado con tumores phyllodes malignos y con datos de mal pronóstico de la paciente.

Éste estudio pretende dar pauta para estudios posteriores del inmunomarcador e-cadherina en tumores phyllodes.

3.0 MARCO TEÓRICO

3.1 Antecedentes

El tumor phyllodes es una lesión fibroepitelial bifásica de la mama, caracterizado por la proliferación de componentes estromales y epiteliales (1). Se incluye en la clasificación de neoplasias fibroepiteliales de la mama donde también se encuentran los fibroadenomas. Fue descrito por primera vez en 1838 por Johannes Müller que eligió el término cistosarcoma phyllodes por la presencia de hendiduras y quistes que delimitaban segmentos del tumor en forma de hojas (2) (3). Desde entonces, varios términos se han propuesto para éste tumor, entre ellos se encuentran, fibroadenoma gigante, fibroadenoma intracanalicular celular, fibroadenoma phyllodes y tumores phyllodes. La variedad entre la nomenclatura se debe a su amplio rango de patrones histológicos y su comportamiento clínico (4). En 1982, la Organización Mundial de la Salud declaró el término “tumor phyllodes” como el más adecuado entre más de 60 sinónimos (3) (4) (5).

3.2 Epidemiología

El tumor phyllodes es una neoplasia poco frecuente y su incidencia va desde 0.5 a 1% de todos los tumores de mama y representa 2.5% de todas las neoplasias fibroepiteliales (4) (6) (7). Un estudio poblacional realizado en California en Estados Unidos, reveló una incidencia anual de tumores phyllodes de 2.1 por millón de habitantes mujeres con incidencia más alta en latinas y asiáticas (2) (4) (8). A diferencia de los tipos más comunes de cáncer de mama (carcinoma ductal y lobulillar infiltrantes), estos tumores ocurren con mayor frecuencia en mujeres de entre 30 a 55 años de edad con edad promedio de 45 años (4), aunque

existen casos de pacientes entre edades comprendidas desde los 10 a 85 años (2). Sólo cinco casos se han reportado en hombres con el antecedente de ginecomastia (6) (9).

3.3 Etiología

La etiología de ésta lesión es aún desconocida (9), aunque se ha propuesto que los tumores phyllodes pueden desarrollarse de novo o asociados a fibroadenomas, en ocasiones se puede demostrar la presencia de un fibroadenoma preexistente hasta en el 40% de los casos (10), incluso, se ha propuesto que el fibroadenoma puede convertirse en tumor phyllodes (2), también se ha asociado el tumor phyllodes al síndrome de Li Fraumeni (11), aunque ésta asociación aún no se encuentra bien establecida.

3.4 Cuadro clínico

Usualmente las pacientes se presentan con un tumor de consistencia firme a duro, palpable, unilateral, usualmente doloroso, móvil ya que no se encuentra unido a piel ni a planos profundos y característicamente son de rápido crecimiento, con un tamaño promedio al momento del diagnóstico de 4 a 5cm (3), sin embargo, llegando a medir hasta más de 10cm (10). Generalmente son tumores únicos, aunque se han detectado tumor phyllodes multifocal en una misma mama, o incluso ser bilaterales (2). En ocasiones la piel suele verse afectada, no por infiltración, sino por efecto de masa y observarse clínicamente como úlcera y necrosis (3). Se ha descrito además la salida de sangre por el pezón causado por infarto espontáneo del tumor (10).

3.5 Estudios de imagen

A través de estudios de imagen es difícil hacer el diagnóstico de tumor phyllodes y suelen presentar características similares a los fibroadenomas. A través de mastografía se aprecia como un nódulo de densidad agua, homogénea y de bordes bien definidos, ocasionalmente con calcificaciones en su interior, incluso se pueden apreciar escotaduras, lobulaciones y áreas quísticas (11).

En el ultrasonido se observa como un tumor sólido bien delimitado, de forma oval, con bordes anterior y posterior nítidos, generalmente con ecogenicidad homogénea, variando cuando presenta áreas quísticas (12).

3.6 Histopatología

Macroscópicamente suelen ser tumores de gran tamaño que pueden afectar, en ocasiones, los cuatro cuadrantes de la mama. Son tumores bien circunscritos pero no encapsulados, al corte se aprecian de componente sólido, firme, de color gris a café, con hendiduras prominentes características de ésta lesión, en tumores de gran tamaño se aprecian focos de degeneración, necrosis e infarto, raramente hay quistes presentes que pueden contener restos queratósicos (2). El pezón puede apreciarse aplanado pero la piel usualmente no se encuentra afectada (8).

Histopatológicamente los tumores phyllodes se piensa que derivan de estroma especializado periductal, se caracterizan por presentar un componente epitelial y estromal, exhiben un patrón de crecimiento intracanalicular con proyecciones en forma de hoja, el componente epitelial consiste en células epiteliales luminares y mioepiteliales.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el tumor phyllodes se clasifican histológicamente en tumores benignos, limítrofes y malignos, los tumores benignos se caracterizan por tener un componente estromal celular, escasas mitosis (<5mitosis en 10 campos de alto poder) con pleomorfismo citológico de leve a moderado, puede observarse metaplasia lipomatosa, cartilaginosa u ósea y los márgenes suelen estar bien delimitados. El tumor phyllodes maligno microscópicamente se caracteriza por tener márgenes infiltrantes, cambios sarcomatoides, diferenciación heteróloga con sobrecrecimiento del estroma hipercelular, pleomorfismo celular marcado y más de 10 mitosis en 10 campos de alto poder, en cuanto al tumor phyllodes limítrofe o de bajo grado de malignidad usualmente muestran al microscopio un borde invasor, un promedio de mitosis de 2-5 por 10 campos de alto poder y celularidad moderada en el estroma (10). La gradificación se basa principalmente en la celularidad del componente estromal, pleomorfismo nuclear, índice mitótico e involucro de márgenes (5) (Fig. 1). Ésta clasificación es actualmente el mejor método para tratar de predecir la evolución clínica, así como la recurrencia, metástasis o ambos. Aunque éste sistema también tiene sus limitaciones, no todos los tumores malignos recurren o metastatizan y en ocasiones los tumores limítrofes si lo hacen (13).

El componente epitelial puede tener una apariencia proliferativa marcada, a menudo representada por un aumento variable del grosor del epitelio cuboidal o cilíndrico que delimita los espacios glandulares (2), semejante al componente epitelial de los fibroadenomas (8). Hay tendencia general a que la severidad de la hiperplasia epitelial sea directamente proporcional a la proliferación del estroma,

en ocasiones los cambios epiteliales suelen ser atípicos lo que llega a confundir con un carcinoma intraductal (2).

El porcentaje de frecuencia de acuerdo a su clasificación histológica varia de manera significativa en los estudios, algunos autores han propuesto la presentación de tumores phyllodes benignos son los más frecuentes y abarcan cerca del 52% (5), los malignos corresponden 1.9-48% (14) y los limítrofes corresponden al resto.

Figura 1. Características histológicas principales en los tres subgrupos de tumor phyllodes. OMS

	BENIGNO	LIMÍTROFE	MALIGNO
HIPERCELULARIDAD ESTROMAL	Moderado	Moderado	Abundante
PLEOMORFISMO CELULAR	Poco	Moderado	Abundante
MITOSIS	Poco o ninguno	Intermedio	Numerosas (más de 10 por 10 campos de alto poder)
MÁRGENES	Bien circunscritos, bordes empujantes	Intermedio	Invasores
PATRÓN ESTROMAL	Distribución estromal uniforme	Expansión estromal heterogénea	Crecimiento estromal marcado
ELEMENTOS HETERÓLOGOS	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Común
DISTRIBUCIÓN	60%	20%	20%

3.7 Citología

La citología puede sugerir una neoplasia benigna en la mayor parte de los casos si se reúnen los elementos epiteliales y células bipolares de estroma en el fondo; sin embargo, estos datos no discriminan un fibroadenoma de un tumor phyllodes, el diagnóstico específico se puede plantear si los elementos estromales son muy celulares y con hiperplasia de las células epiteliales, por lo que el diagnóstico por biopsia por aspiración de aguja fina es poco confiable (15).

3.8 Microscopia electrónica

Ultraestructuralmente, las características del tumor son semejante a las de los fibroblastos, acompañado por diferenciación mioide focal, células que se presentan en el estroma mamario habitual. Algunos autores han descrito como hallazgo adicional los cuerpos citoplasmáticos densos, algunas veces con forma de luna creciente y que son más frecuentes en tumores malignos (2), otros autores comentan que los cambios morfológicos de los fibroblastos son muy marcados en el tumor phyllodes benigno en relación con el fibroadenoma, los fibroblastos suelen mostrar alteraciones nucleares con indentaciones en la membrana nuclear, mitocondrias con alteraciones y pérdida de la periodicidad axial de las fibras colágenas (16). Otros datos importantes son las vacuolas citoplasmáticas y filamentos intermedios y cuerpos densos en las células miofibroblásticas. En el componente epitelial no se han descrito hallazgos inusuales.

3.9 Inmunohistoquímica

Inmunohistoquímicamente el estroma de los tumores phyllodes son vimentina positivos, hay una expresión frecuente a actina, desmina, CD34 y BCL-2, similar a otros tumores estromales de la mama y a diferencia de los carcinomas sarcomatoides. CD117 se expresa en cerca de una tercera parte de todos los casos y en casi la mitad de los malignos, los receptores de estrógeno y progesterona son positivos en variable medida, característica que es frecuente también en los fibroadenomas. La distribución del antígeno Ki67 se correlaciona con la diferenciación entre los tumores phyllodes benigno y maligno, siendo la positividad en mayor porcentaje en éste último. La sobreexpresión de P53 suele presentarse en tumores phyllodes limítrofes y malignos; sin embargo, es poco frecuente en tumores de características benignas.

Otros inmunomarcadores que pueden ser útiles para la distinción con fibroadenomas son la endotelina 1, péptido vasoconstrictor que estimula la síntesis de ADN en las células musculares lisas vasculares y en las del estroma mamario y la tenascina que es una glucoproteína de la matriz extracelular y se ha observado que se distribuye de manera difusa en el estroma de los tumores phyllodes. Son negativos para S-100 y Citoqueratinas (2) (8).

Citogenéticamente, los tumores phyllodes malignos tienen mayor cantidad de alteraciones y de complejidad con tendencia a una línea triploide (8).

3.10 Tumor phyllodes y e-cadherina

La clasificación de los tumores phyllodes como benigno o maligno refleja un estimado del probable curso clínico. El comportamiento de los tumores phyllodes benignos se caracterizan por una tendencia a recurrir y raramente presentan metástasis, los tumores histopatológicamente clasificados como malignos tienen cierto potencial maligno, tendiendo a metastatizar hasta en el 3-12%, aunque algunos autores han descrito metástasis hasta en el 25% de estas neoplasias (2) (8).

Varios autores difieren de la utilidad de la clasificación histopatológica e incluso mencionan que los tumores phyllodes tienen un comportamiento impredecible, e incluso sugieren un tratamiento quirúrgico agresivo a cualquier tumor phyllodes por tratarse de tumores potencialmente malignos (13) (17) (18). Numerosos estudios se han propuesto para determinar si los marcadores de inmunohistoquímica pueden ser útiles para predecir la evolución clínica de los pacientes, además el identificar un marcador específico sería extremadamente importante para identificar puntos de ataque de los medicamentos ya que esta neoplasia es quimiorresistente (5).

Un inmunomarcador estudiado recientemente en el componente epitelial de los tumores phyllodes es la e-cadherina. La e-cadherina es una molécula de adhesión celular que normalmente se expresa en células epiteliales y regula la diferenciación, proliferación y apoptosis celular (19). La alteración de e-cadherina en varias neoplasias malignas está relacionada con la adquisición de fenotipos agresivos y correlaciona con la evolución clínica del paciente (20). Habitualmente éste marcador se utiliza en el estudio histopatológico de neoplasias malignas de

mama para diferenciar carcinoma ductal infiltrante que resulta ser positivo en la membrana citoplasmáticas del carcinoma lobulillar, el cual pierde su expresión (20).

Existen estudios recientes que evalúan la presencia de e-cadherina en carcinomas de mama y su valor predictivo en tratamiento quimioterápicos preoperativos (19). Éste inmunomarcador se afecta secundario a la vía de señalización Wnt, el cual juega un rol pivote en la regulación del crecimiento y desarrollo celular, su activación anormal se encuentra además en los tumores phyllodes. En algunos estudios se ha observado expresión de e-cadherina en el citoplasma y membrana celular del componente epitelial de estas neoplasias y se ha relacionado con el sobrecrecimiento estromal y con el mayor número de mitosis, por lo tanto, consecuentemente con recurrencias y mal pronóstico (18).

3.11 Pronóstico y tratamiento

Las recurrencias de los tumores phyllodes varían entre el 6 al 40% (14) y ocurren tanto en benignos, limítrofes y malignos y generalmente aparecen dentro de los primeros dos años (3) (10), aunque se han descrito que parecen en menor período de tiempo en los tumores malignos. La recurrencia ésta fuertemente asociada a la excisión incompleta con lesión en bordes quirúrgicos. Las metástasis pueden ocurrir a cualquier órgano y tejido del cuerpo pero son más frecuentes a los pulmones y a hueso, otros órganos de metástasis son hígado y cerebro (21) (11), en menos del 1% las metástasis a ganglios axilares en tumores de alto grado. Sitios excepcionales de metástasis incluyen la mandíbula y el maxilar superior (2).

La mayoría de los tumores phyllodes curan con cirugía, teniendo un excelente pronóstico si la excisión es completa, siendo las tasas de supervivencia a 5 años para tumores histológicamente malignos del 82% y del 91% de los benignos y limítrofes (11).

La muerte puede ocurrir dentro de los primeros cinco años posterior al diagnóstico y suele ser secundaria a metástasis o a compresión mediastinal secundaria a extensión torácica (10).

El tratamiento quirúrgico es el principal en los tumores phyllodes, la excisión del tumor con márgenes amplios para evitar recurrencias es el tratamiento de elección, se ha sugerido márgenes libres de 1 a 2 cm, aunque si hay dudas de invasión a la fascia se sugiere remover el músculo adyacente (8), la mastectomía está indicada en pacientes con tumores de grandes dimensiones en los que el procedimiento permita un resultado cosmético aceptable, aunque algunos médicos prefieren ésta cirugía para todos los tumores phyllodes malignos (14). Debido a la escasa afectación a ganglios linfáticos, la disección axilar no está recomendada y es poco frecuente que se realice (17). No existe terapia adyuvante que muestre eficacia para prevenir recurrencia local y metástasis a distancia. De acuerdo a la literatura, la radioterapia puede estar indicada en pacientes con tumores malignos y márgenes positivos en las cuales no puede realizarse excisión amplia (5); sin embargo, el uso de la doxorrubicina, cisplatino y etopósido parecen tener beneficios en el manejo de metástasis viscerales (14). El diagnóstico diferencial principal es con los fibroadenomas, tanto clínica, imagenológica e histopatológicamente, es importante tomar en cuenta el término de fibroadenoma gigante, éstos tienen la característica de aparecer en edades

tempranas y de medir más de 10 cm (10) (22), otras neoplasias son los sarcomas y el carcinoma sarcomatoide que pueden semejar a los tumores phyllodes malignos, en estos la presencia del componente epitelial y el uso de la inmunohistoquímica son necesarios para hacer el diagnóstico diferencial (1) (10).

4.0 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

El tumor phyllodes en mama es una neoplasia fibroepitelial poco frecuente, histopatológicamente se clasifica en benigno, limítrofe y maligno; sin embargo, el comportamiento clínico del tumor como la presencia de recurrencias y metástasis no tiene correlación con el grado histológico de la neoplasia. En la actualidad se han utilizado marcadores de inmunohistoquímica en un intento por clasificar las neoplasias, en estudios más recientes se ha observado que la expresión de la e-cadherina en el componente epitelial de los tumores phyllodes se asocia a recurrencias y mal pronóstico. En el Departamento de Anatomía Patológica del Hospital “Dr. Miguel Silva” los tumores phyllodes no todos los tumores han sido clasificados de acuerdo a la clasificación internacional de la OMS actual, es necesario reclasificar las lesiones y hacer correlación con la evolución clínica de las pacientes, además se cuenta con el marcador de inmunohistoquímica e-cadherina el cual no se ha analizado en los tumores phyllodes de mama, éste estudio dará pauta al uso de e-cadherina y en retrospectiva, su relación con el mal pronóstico de estas lesiones.

¿Los tumores phyllodes con expresión de e-cadherina están asociados al mal pronóstico de las pacientes, en el periodo del 1º de enero del 2009 al 31 de diciembre del 2014?

5.0 JUSTIFICACIÓN

En el departamento de anatomía patológica del Hospital General “Dr. Miguel Silva” se reciben biopsias, excéresis de tumores de mama y productos de mastectomía de pacientes de la propia institución y del Centro Estatal de Oncología de Michoacán, por ser un hospital de referencia en el Estado. Cada uno de estos especímenes es analizado macro y microscópicamente, se emite un diagnóstico definitivo el cual es archivado en una base de datos.

Hasta hoy en día no existen en el Hospital General “Dr. Miguel Silva” estudios que analicen la frecuencia y distribución de los tumores phyllodes de mama, éste análisis es importante debido a que aportará un estudio retrospectivo epidemiológico, además, no todos los tumores phyllodes del departamento de anatomía patológica se encuentran clasificados histológicamente de acuerdo a la clasificación de la Organización Mundial de la Salud como benignos, limítrofes y malignos, realizar una reclasificación de los mismos asociado al conocimiento de la evolución clínica del paciente, permitirá conocer si los cambios histológicos del tumor se relacionan con el comportamiento clínico en las pacientes analizadas. Adicionalmente, en la actualidad se ha tratado de establecer la relación entre la expresión del inmunomarcador e-cadherina en el componente epitelial de los tumores phyllodes malignos con su comportamiento clínico maligno, éste inmunomarcador se encuentra disponible en el departamento de anatomía patológica y no ha sido utilizado en los tumores phyllodes de mama del Hospital General y del Centro Estatal de Oncología, su estudio y análisis permitirá conocer si existió relación en las pacientes estudiadas. En el futuro, éste estudio ayudará

a predecir el comportamiento de los tumores phyllodes y aportar información útil a los médicos clínicos para ofrecer un tratamiento y seguimiento adecuado para evitar recurrencias y metástasis en las pacientes.

El departamento de anatomía patológica del Hospital General “Dr. Miguel Silva” cuenta con archivo de laminillas desde el año 1954 y bloques de parafina desde el año 2009. El laboratorio cuenta con equipo técnico y material necesario para el proceso de biopsias y estudios de inmunohistoquímica, además de personal capacitado como químicos farmacobiólogos, histotecnólogos y médicos anatomopatólogos para emitir diagnósticos confiables.

6.0 OBJETIVOS

6.1 Objetivo general:

- Analizar los tumores phyllodes de mama en el Hospital General “Dr. Miguel Silva” en el periodo de 1º de enero del 2009 a 31 de diciembre del 2014, y su expresión de e-cadherina en el componente epitelial, asociada a mal pronóstico del paciente.

6.2 Objetivos específicos:

1. Conocer la frecuencia y distribución de casos diagnosticados como tumor phyllodes en el Hospital General “Dr. Miguel Silva” en el periodo de 1º de enero del 2009 al 31 de diciembre del 2014.
2. Conocer la concordancia interobservador con el diagnóstico previo y la lectura interobservador, su tipo histológico en tumores phyllodes.
3. Clasificar los tumores phyllodes de acuerdo a la clasificación de la Organización Mundial de la Salud actual.
4. Determinar la presencia e intensidad de e-cadherina en el componente epitelial de los tumores phyllodes por medio de inmunohistoquímica.
5. Conocer la evolución del paciente al momento actual.

7.0 HIPÓTESIS

Hipótesis metodológica:

Los tumores phyllodes de mama malignos con expresión de e-cadherina en el componente epitelial están asociados a mal pronóstico del paciente.

8.0 MATERIAL Y MÉTODOS

Se trató de un estudio descriptivo, observacional, analítico, retrospectivo, transversal.

8.1 Universo o población

Todos los tumores diagnosticados histopatológicamente como tumores phyllodes o compatibles con tumor phyllodes de mama en el departamento de anatomía patológica del Hospital General “Dr. Miguel Silva” en el período de 1º de enero del 2009 al 31 de diciembre del 2014, que cuenten con laminillas, bloques de parafina y muestras con suficiente tejido para realizar el estudio de inmunohistoquímica, así como expedientes clínicos.

8.2 Muestra.

No probabilística a conveniencia por periodo del 1º de enero del 2009 al 31 de diciembre del 2014.

8.3 Definición de las unidades de observación:

- Material de bloques de parafina y laminillas, biopsias, excéresis y mastectomías simples y radicales del departamento de anatomía patológica en pacientes diagnosticados como tumor phyllodes o compatibles con tumor phyllodes en el Hospital General “Dr. Miguel Silva” en el periodo de 1º de enero del 2009 a 31 de diciembre del 2014.
- Expedientes clínicos del archivo del Centro Estatal de Oncología.

8.4 Criterios de inclusión:

- Diagnóstico histopatológico de tumor phyllodes o compatibles con tumor phyllodes que cuenten con laminillas, bloques de parafina y expedientes clínicos.

8.5 Criterios de exclusión:

- Tumor phyllodes mal diagnosticado

8.6 Criterios de eliminación:

- Diagnóstico histopatológico de tumor phyllodes o compatible con tumor phyllodes sin bloques de parafina o muestras pequeñas que impidan el estudio de inmunohistoquímica.
- Tumores phyllodes sin expedientes clínicos o sin seguimiento posterior al diagnóstico.

8.7 Definición de variables y unidades de medida:

OBJETIVO ESPECÍFICO	VARIABLE DE ESTUDIO	CLASIFICACIÓN DE VARIABLE	UNIDADES DE MEDIDA
Conocer la frecuencia y distribución de casos diagnosticados como tumor phyllodes en el Hospital General “Dr. Miguel Silva” en el periodo de 1º de enero del 2009 al 31 de diciembre del 2014.	Edad	Cuantitativa	Años cumplidos
	Tamaño del tumor	Cuantitativa continua	Centímetros
	Lateralidad	Cualitativa dicotómica	Izquierda Derecha
Conocer la concordancia interobservador con el diagnóstico previo y la lectura interobservador, su tipo histológico en tumores phyllodes	-Concordancia de ambos patólogos con el diagnóstico inicial -Difieren ambos patólogos del diagnóstico inicial - Difiere uno de los patólogos con diagnóstico inicial	Cualitativa nominal	Marcar con una x
Clasificar los tumores phyllodes de acuerdo a la clasificación de la Organización Mundial de la Salud actual	<p>Benignos *Escasa celularidad estroma, ausencia de pleomorfismo nuclear, mitosis <5 mitosis por 10 campos de alto poder, bordes bien definidos, sin elementos heterólogos.</p> <p>Limítrofes *Celularidad estromal moderada, pleomorfismo nuclear moderado, mitosis 5-10 en 10 campos de alto poder, bordes bien o mal definidos, sin elementos heterólogos.</p> <p>Malignos *Alta celularidad estromal, pleomorfismo nuclear marcado, >10 mitosis en 10 campos de alto poder, bordes mal definidos, con o sin elementos heterólogos.</p>	Cualitativa nomina	Marcar con na x

OBJETIVO ESPECÍFICO	VARIABLE DE ESTUDIO	CLASIFICACIÓN DE VARIABLE	UNIDADES DE MEDIDA
Determinar la presencia e intensidad de e-cadherina en el componente epitelial de los tumores phyllodes por medio de inmunohistoquímica.	Positiva - 1x - 2x - 3x Negativa	Cualitativa dicotómica	Si No
Conocer la evolución del paciente al momento actual	.Vivo sin recurrencias ni metástasis .Recurrencia (6 meses - 5 años) .Metástasis (6 meses – 5 años)	Cualitativa nominal	Marcar con una x

8.8 Selección de las fuentes, métodos, técnicas y procedimientos de recolección de la información

La recolección del diagnóstico histopatológico de tumor phyllodes o compatible con tumor phyllodes se realizó a través del archivo del departamento de anatomía patológica del Hospital General “Dr. Miguel Silva”, entre el periodo 1º de enero del 2009 a 31 de diciembre del 2014.

De las pacientes diagnosticadas se recolectaron del archivo de anatomía patológica las laminillas con tinción de hematoxilina eosina y bloques de parafina. Posteriormente se analizaron las laminillas de manera interobservador, sin conocer el diagnóstico inicial y sin conocer el diagnóstico del otro investigador, si el diagnóstico previo concordaba con el diagnóstico emitido por ambos patólogos y se reclasificaron los diagnósticos de tumor phyllodes de acuerdo a la clasificación actual de Organización Mundial de la Salud.

Se eligieron bloques de parafina adecuados para la tinción de inmunohistoquímica con e-cadherina y se evaluó la positividad en el componente epitelial.

Posteriormente se realizó la búsqueda de expedientes clínicos en el archivo del Centro Oncológico Estatal en el que se analizó la evolución clínica del paciente, si se encuentra vivo, con recurrencia o metástasis o muertos por la enfermedad, dentro de 6 meses a 5 años de seguimiento.

Por último se realizó correlación entre la expresión positiva de la e-cadherina con la evolución clínica de las pacientes.

9.0 DEFINICIÓN DEL PLAN DE PROCESAMIENTO Y PRESENTACIÓN DE LA INFORMACIÓN:

Se conformó una base de datos en Microsoft Office Excel 2010. Se realizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central y dispersión, estadística inferencial de t de student y Chi², se procesó la información en el programa estadístico SPSS versión 22 con las variables del estudio y se presentó la información en cuadros y gráficos. Para el análisis de correlación entre la expresión de e-cadherina con la evolución de la paciente y la correlación de la expresión de e-cadherina con el diagnóstico final y la evolución de la paciente se utilizó el programa estadístico Statistica versión 7 (StatSoft, Inc., Tulsa, OK, USA). En la presentación de resultados se utilizaron tablas simples, gráficas de pastel y barras.

10.0 ASPECTOS ÉTICOS

Según la declaración 23 de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, la investigación médica que se realizó respeta el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información personal de las pacientes incluidas. De igual forma se tomaron toda clase de precauciones para resguardar la confidencialidad de su información personal y reducir al máximo las consecuencias de la investigación sobre su integridad física, mental y social.

Es importante mencionar que el estudio propuesto es de mínimo riesgo para el paciente.

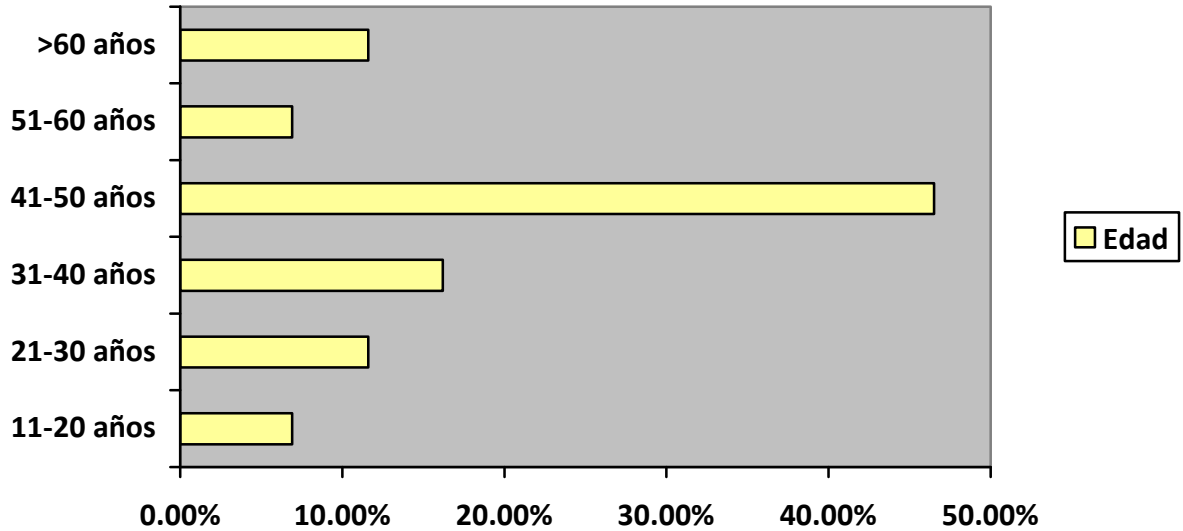
De igual manera éste estudio no conlleva cualquier propósito de lucro de ninguna de las partes involucradas.

11.0 RESULTADOS

Del archivo del departamento de anatomía patológica se encontraron 43 diagnósticos patológicos finales de tumor phyllodes de mama o compatibles con tumor de mama phyllodes. Las muestras analizadas de estas pacientes fueron revisión de laminillas, biopsia con aguja de corte, biopsias excisionales, mastectomías simples y mastectomías radicales.

Las edades de las pacientes al momento del diagnóstico tuvieron un rango de 13 a 77 años. La media de edad fue de 42.37 años. La mediana fue de 44 años y la moda de 47 años. En el rango de edad de 41-50 años se encontraron 19 pacientes que corresponde al 46.5%, el mayor entre grupos de edades (gráfica 1).

Gráfica 1. Porcentaje entre grupos de edades.



El lado con mayor frecuencia fue el izquierdo con 23 (57.5%) casos y en el lado derecho se presentaron 17 (42.5%) casos. 3 casos no contaron con esta información (Tabla 1 y gráfica 2).

Tabla 1. Lateralidad, frecuencias.

Lateralidad				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Derecha	17	42.5	42.5
	Izquierda	23	57.5	100.0
	Total	40	100.0	100.0

Gráfica 2. Lateralidad, porcentaje.



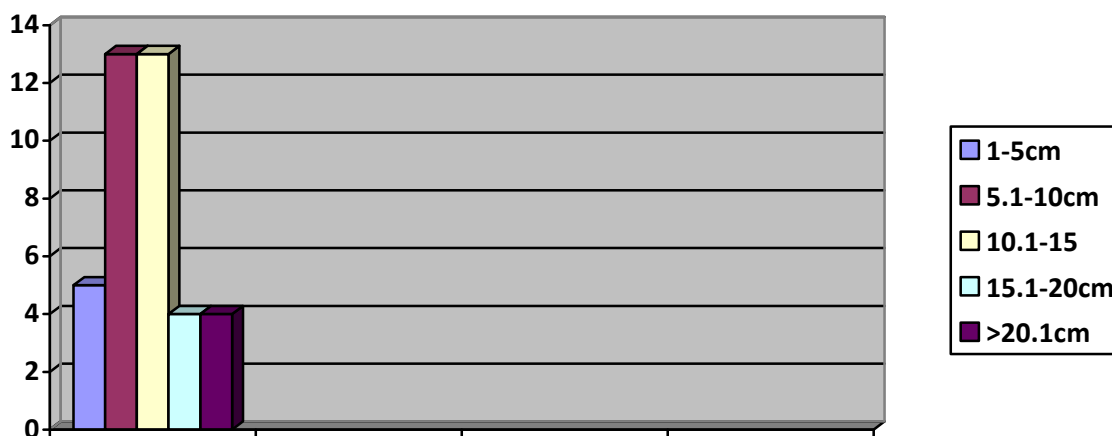
El rango del tamaño del tumor osciló entre 3 y 27cm con media de 10.5cm, mediana de 10cm y moda de 15cm, (Tabla 2), 4 pacientes no contaron con ésta información. El grupo por tamaño que más frecuencia se encontró fue entre 5-15cm, con 13 casos aquellos que midieron de 5.1 a 10 cm y 13 casos con medidas mayores de 10.1 a 15cm (gráfica 3).

Tabla 2. Tamaño del tumor

Estadísticos descriptivos

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Tamaño del tumor	39	3.0	27.0	10.5	5.9011
N válido (según lista)	39				

Gráfica 3. Grupos por tamaño de diámetro mayor.



En cuanto a la concordancia interobservador, dos patólogos reanalizaron a manera de doble ciego, las laminillas teñidas con hematoxilina eosina que fueron recuperadas del archivo de laminillas del departamento de anatomía patológica del Hospital General “Dr. Miguel Silva”, con el diagnóstico de tumor phyllodes o compatible con tumor phyllodes, ninguno de los dos patólogos conoció el diagnóstico inicial, así como tampoco el resultado del otro patólogo.

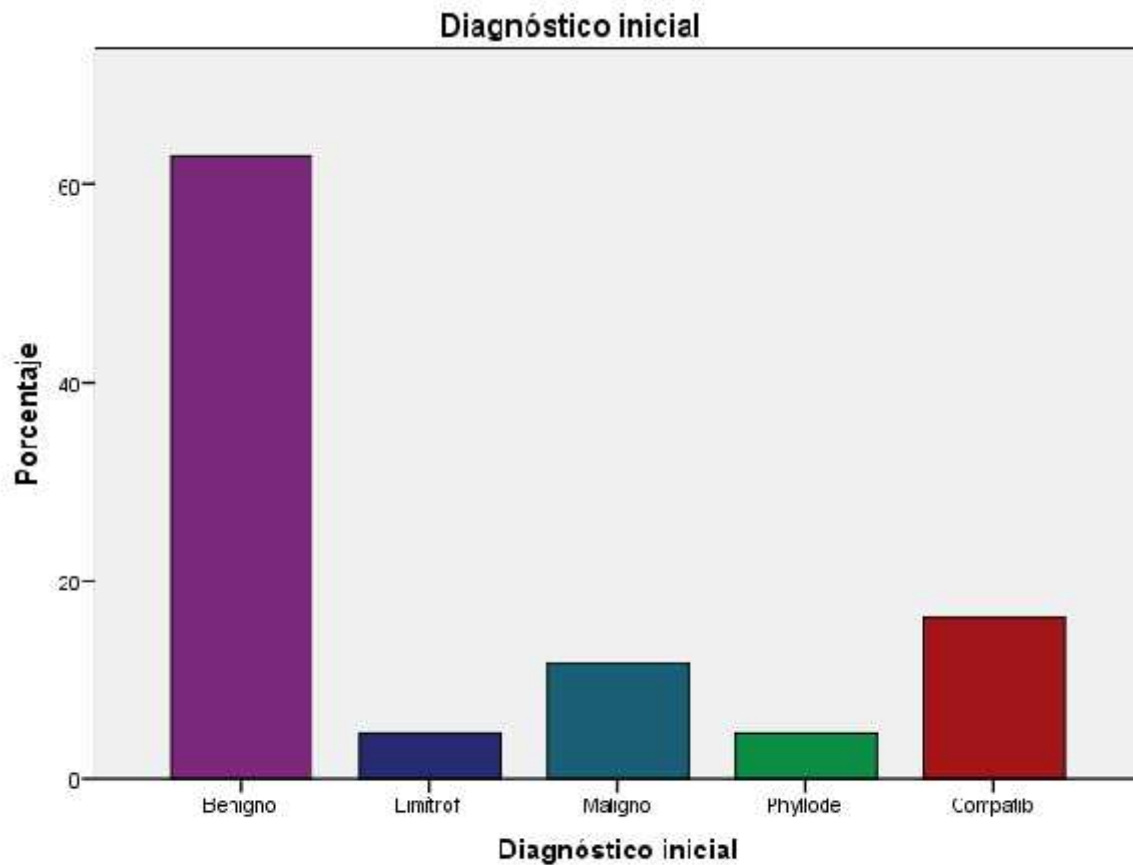
En cuanto a los diagnósticos iniciales éstos incluían compatibles con tumor phyllodes, tumor phyllodes benigno, limítrofe, maligno y tumor phyllodes

probablemente maligno. Se encontraron 27 casos (62.8%) como tumor phyllodes benigno, 2 (4.7%) Limítrofes, 5 casos (11.6%) Malignos, 2 casos (4.7%) diagnosticados solamente como tumor phyllodes y 7 casos (16.3%) como compatibles con tumor phyllodes (Tabla 3, gráfica 4).

Tabla 3. Frecuencia de diagnóstico inicial.

Diagnóstico inicial					
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado	
Válidos	Benigno	27	62.8	62.8	62.8
	Compatible con tumor phyllodes	7	16.3	16.3	79.1
	Limítrofe	2	4.7	4.7	83.7
	Maligno	5	11.6	11.6	95.3
	Tumor phyllodes	2	4.7	4.7	100.0
	Total	43	100.0	100.0	

Gráfico 4. Porcentajes de diagnóstico inicial.



Los resultados de la concordancia interobservador se aprecian en la tabla 4.

Existió correlación con el diagnóstico histopatológico en 19 casos (44.2%) y no hubo correlación en 24 casos (55.8%) (gráfica 5), en los casos en los que no existió correlación entre patólogos y el diagnóstico inicial, se tomaron en cuenta los resultados, no concuerda uno de los patólogos o no concuerdan ambos patólogos.

Tabla 4. Resultados concordancia interobservador y diagnóstico final

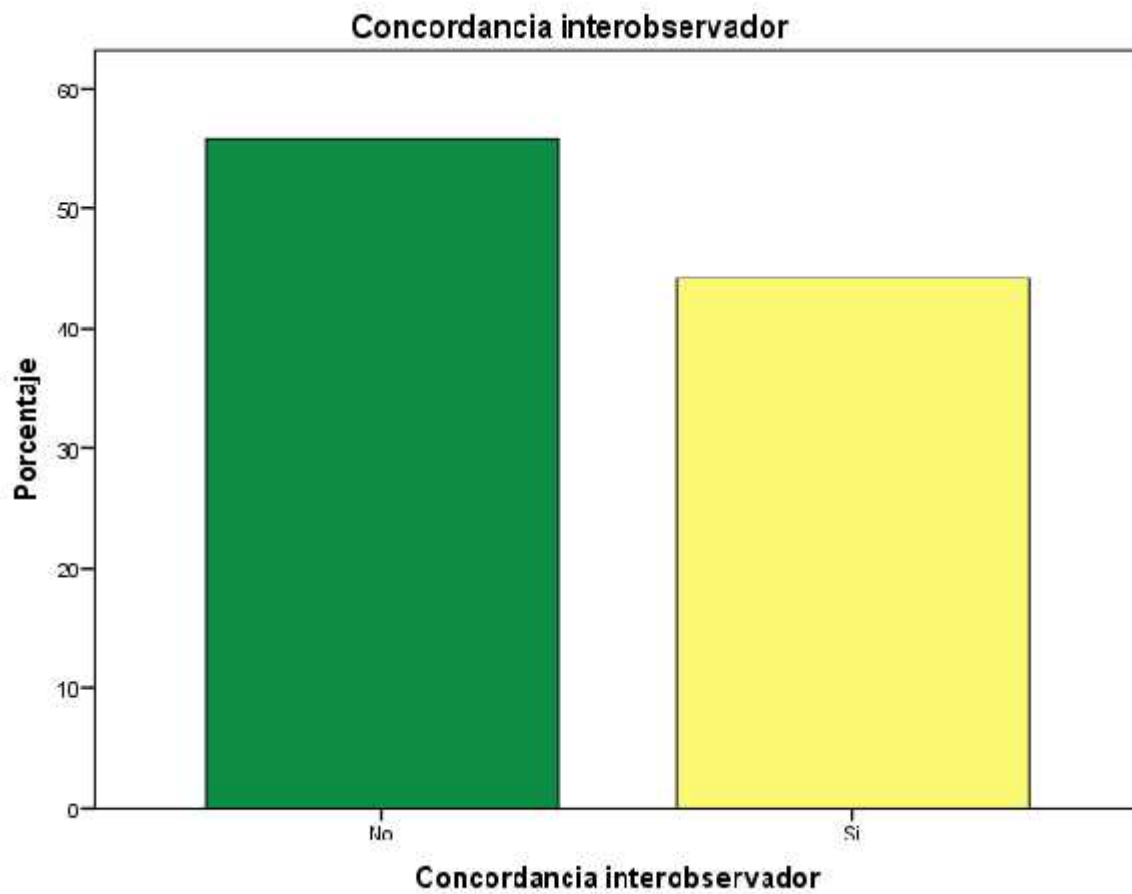
No	Diagnóstico inicial de tumor phyllodes	Concuerta 1 patólogo	Concuerdan ambos patólogos	No concuerdan ambos patólogos	Diagnóstico final OMS
1	Benigno			X	FIBROADENOMA
2	Benigno			X	LÍMITROFE
3	Benigno		X		BENIGNO
4	Benigno		X		BENIGNO
5	Benigno			X	LÍMITROFE
6	Benigno		X		BENIGNO
7	Tumor phyllodes con necrosis y degeneración mixoide				BENIGNO
8	Compatible con tumor phyllodes maligno		X		MALIGNO
9	Benigno		X		BENIGNO
10	Benigno			X	LÍMITROFE
11	Benigno		X		BENIGNO
12	Benigno		X		BENIGNO
13	Benigno		X		BENIGNO
14	Limitrofe	X			BENIGNO
15	Tumor phyllodes				LÍMITROFE
16	Benigno		X		BENIGNO
17	Compatible con tumor phyllodes				NO VALORABLE*
18	Benigno		X		BENIGNO
19	Benigno	X			BENIGNO
20	Benigno		X		BENIGNO
21	Maligno			X	LÍMITROFE
22	Compatible con tumor phyllodes			X	FIBROADENOMA
23	Maligno	X			MALIGNO
24	Benigno		X		BENIGNO
25	Benigno	X			BENIGNO
26	Limitrofe			X	BENIGNO
27	Benigno		X		BENIGNO
28	Maligno			X	BENIGNO
29	Benigno		X		BENIGNO
30	Compatible con tumor phyllodes	X			BENIGNO
31	Benigno	X			BENIGNO
32	Benigno	X			BENIGNO
33	Compatible con tumor phyllodes maligno			X	NO VALORABLE*
34	Maligno		X		MALIGNO
35	Benigno			X	BENIGNO
36	Compatible con tumor phyllodes Benigno				NO VALORABLE*
37	Benigno	X			BENIGNO
38	Compatible con tumor phyllodes				BENIGNO
39	Benigno		X		BENIGNO
40	Benigno		X		BENIGNO
41	Benigno		X		BENIGNO
42	Benigno	X			BENIGNO
43	Maligno		X		MALIGNO

*Tumores no valorables, debido a escasa cantidad de tejido.

Tabla 5. Frecuencia y porcentaje de concordancia interobservador.

Concordancia interobservador				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	No	24	55.8	55.8
	Si	19	44.2	100.0
	Total	43	100.0	100.0

Gráfica 5. Porcentajes de concordancia interobservador.

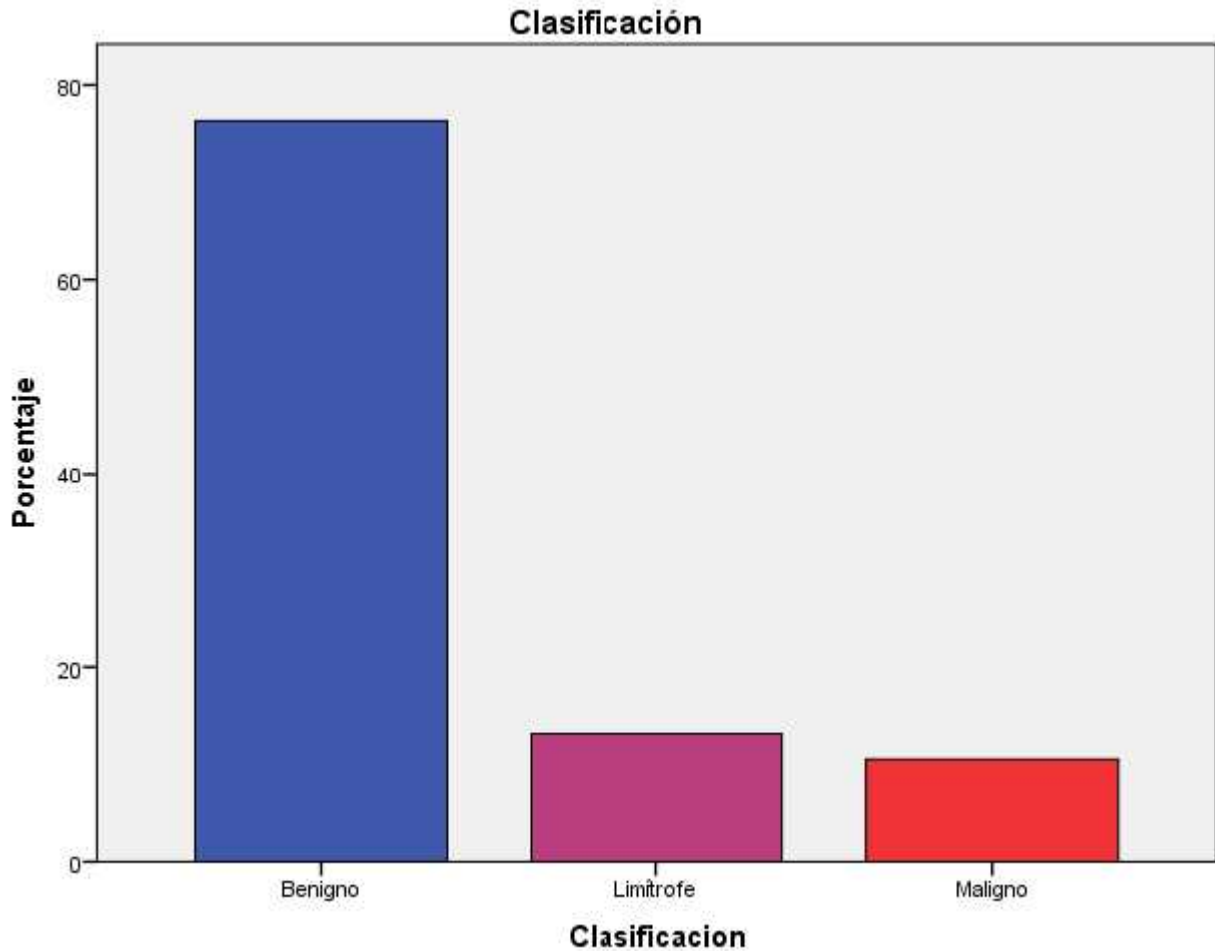


Dos de los tumores fueron reanalizados y diagnosticados como fibroadenoma, uno de ellos había sido diagnosticado como tumor phyllodes benigno y otro como compatible con tumor phyllodes. Tres de los tumores no fueron valorables para un análisis diagnóstico debido al escaso tejido que mostraban las laminillas, los tres habían sido diagnosticados en un inicio como compatibles con tumor phyllodes. Por lo tanto, 5 de los tumores no fueron reclasificados como tumor phyllodes. De los 38 tumores valorables, 29 (76.3%) fueron reclasificados como tumor phyllodes benigno, 5 (13.2%) como tumor phyllodes limítrofe y 4 (10.5%) como tumor phyllodes maligno (tabla 6, gráfica 6).

Tabla 6. Clasificación final interobservador, de acuerdo a la OMS.

Clasificación final de la OMS				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Benigno	29	76.3	76.3
	Limítrofe	5	13.2	89.5
	Maligno	4	10.5	100.0
	Total	38	100.0	100.0

Gráfica 6. Porcentaje de tumores phyllodes clasificados de acuerdo a la OMS



Se encontraron 43 casos, de los cuales 2 fueron revalorados de nuevo y diagnosticados por dos patólogos como fibroadenoma, 2 de ellos no contaban con bloque de parafina o la muestra era muy pequeña en las que no era posible valorar el estudio de inmunohistoquímica, 11 no contaban con expediente clínico y 4 no tenían seguimiento después de la cirugía. Por lo que la muestra final para correlacionar la expresión de e-cadherina con la evolución del paciente fue de 24 pacientes.

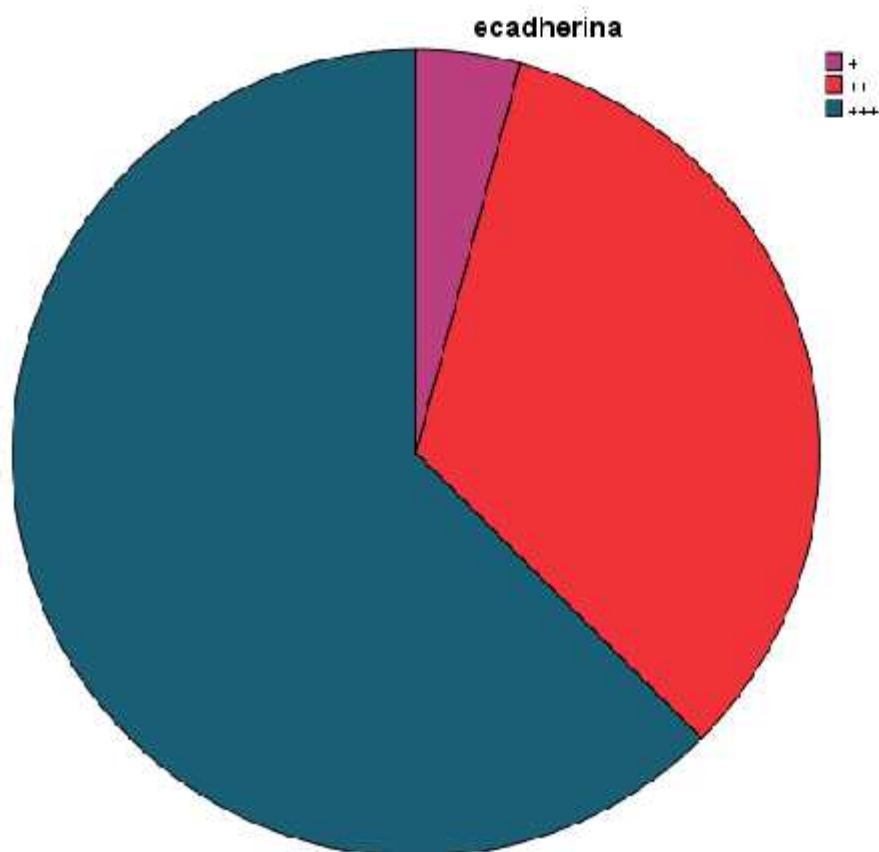
El estudio de inmunohistoquímica fue interpretado por dos patólogos. La positividad de e-cadherina fue valorada de acuerdo a la expresión por inmunohistoquímica en la membrana citoplasmática y en el citoplasma del componente epitelial de los tumores phyllodes. Los casos positivos fueron analizados según su intensidad en 1+ (tinción débil); 2+ (tinción moderada); 3+ (tinción intensa). Los tumores considerados e-cadherina negativos no mostraron tinción en la membrana ni en citoplasma del componente epitelial de los tumores phyllodes.

1 de los tumores mostró tinción débil (1+) (4.2%), 8 casos mostraron tinción moderada (2+) en el componente epitelial (33.3%) y 15 casos (62.5%) mostraron tinción intensa (3+) en membrana y citoplasma del componente epitelial de los tumores phyllodes (tabla 7 y gráfica 7).

Tabla 7. Resultados de expresión de e-cadherina en el componente epitelial de los tumores phyllodes

e-cadherina				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
+	1	4.2	4.2	4.2
++	8	33.3	33.3	37.5
+++	15	62.5	62.5	100.0
Total	24	100.0	100.0	

Gráfica 7. Porcentaje de tumores e-cadherina positivos de acuerdo a intensidad.



La evolución de las pacientes fue obtenida durante un periodo de 6 meses a 5 años, fue determinada de acuerdo a si en su última nota de evolución, la paciente se encuentra viva sin recurrencias ni metástasis, si ha tenido recurrencias o metástasis de tumor phyllodes. Los resultados se observan en la tabla 8.

Tabla 8. Resultados de expresión de e-cadherina en el componente epitelial, diagnóstico final y evolución de la paciente.

e-cadherina +	e-cadherina ++	e-cadherina +++	e-cadherina negativa	DIAGNÓSTICO FINAL	EVOLUCIÓN
		X		LIMÍTROFE	Viva sin recurrencias ni metástasis
		X		BENIGNO	Recurrencia
		X		LIMÍTROFE	Viva sin recurrencias ni metástasis
		X		BENIGNO	Viva sin recurrencias ni metástasis
	X			BENIGNO	Viva sin recurrencias ni metástasis
	X			BENIGNO	Viva sin recurrencias ni metástasis
		X		BENIGNO	viva sin recurrencias ni metástasis
		X		LIMÍTROFE	Recurrencia
		X		BENIGNO	Viva sin recurrencias ni metástasis
	X			BENIGNO	Viva sin recurrencias ni metástasis
		X		MALIGNO	Viva, Sin recurrencias ni metástasis
		X		BENIGNO	Viva sin recurrencias ni metástasis
	X			BENIGNO	Recurrencia
	X			BENIGNO	Viva sin recurrencias ni metástasis
	X			BENIGNO	Viva sin recurrencia ni metástasis
	X			BENIGNO	Viva sin recurrencias ni metástasis
		X		BENIGNO	Recurrencia
		X		MALIGNO	Metástasis
		X		BENIGNO	Viva sin recurrencia ni metástasis
		X		BENIGNO	Recurrencia
	X			BENIGNO	Viva sin metástasis ni recurrencia
X				BENIGNO	Viva sin recurrencia ni metástasis
		X		BENIGNO	Viva sin recurrencia ni metástasis
		X		MALIGNO	Viva sin recurrencia ni metástasis

Posteriormente se realizó un análisis estadístico de correspondencia entre el resultado de la expresión de e-cadherina y la evolución de la paciente. Además se realizó un análisis entre el resultado de e-cadherina, el diagnóstico final del tumor y la evolución del mismo (tabla 9 y 10).

Se encontró un caso de e-cadherina + (tinción débil) con evolución favorable, 8 casos e-cadherina ++, una de ellas con recurrencia y 15 casos e-cadherina +++, cuatro de ellos con recurrencia y uno con metástasis (gráfica 8).

Tabla 9. Relación de expresión e-cadherina y evolución clínica de la paciente

E-CADHERINA/EVOLUCIÓN	V*	R*	M*	Margen activo
e-cadherina +	1	0	0	1
e-cadherina++	7	1	0	8
e-cadherina+++	10	4	1	15
e-cadherina negativa	0	0	0	0
Margen activo	18	5	1	24

* V: Vivo sin recurrencias ni metástasis; R: Recurrencias; M: Metástasis

Gráfica 8. Relación e-cadherina y evolución de la paciente (2D)

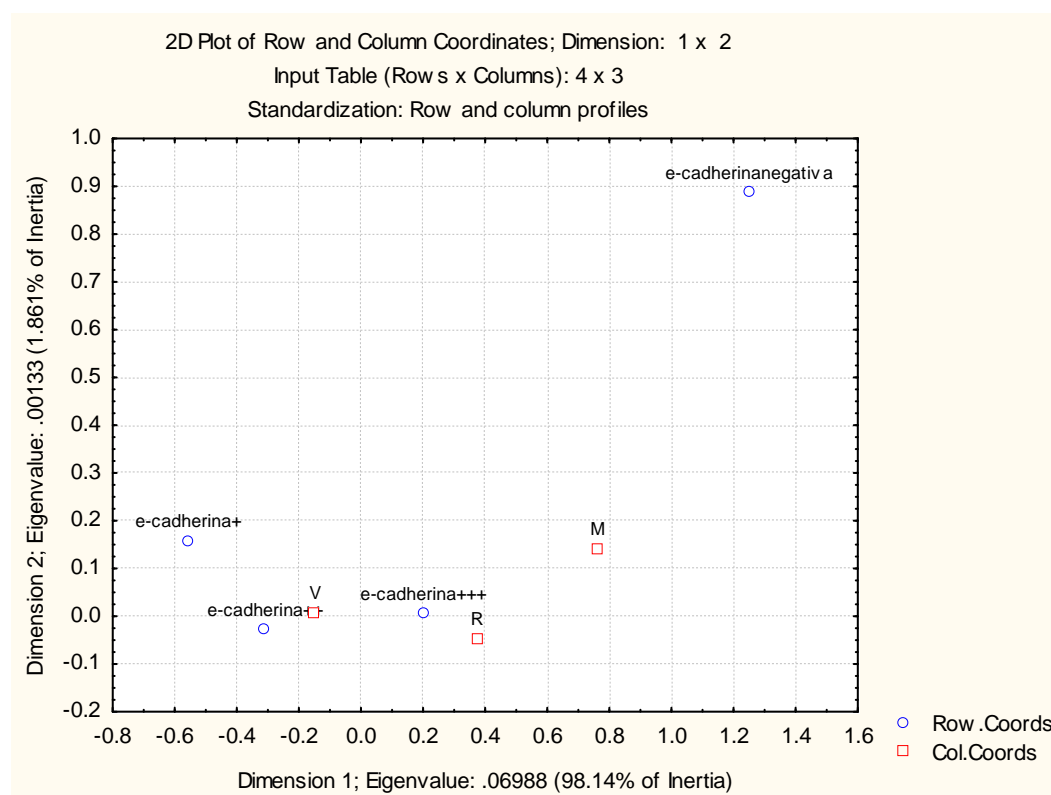


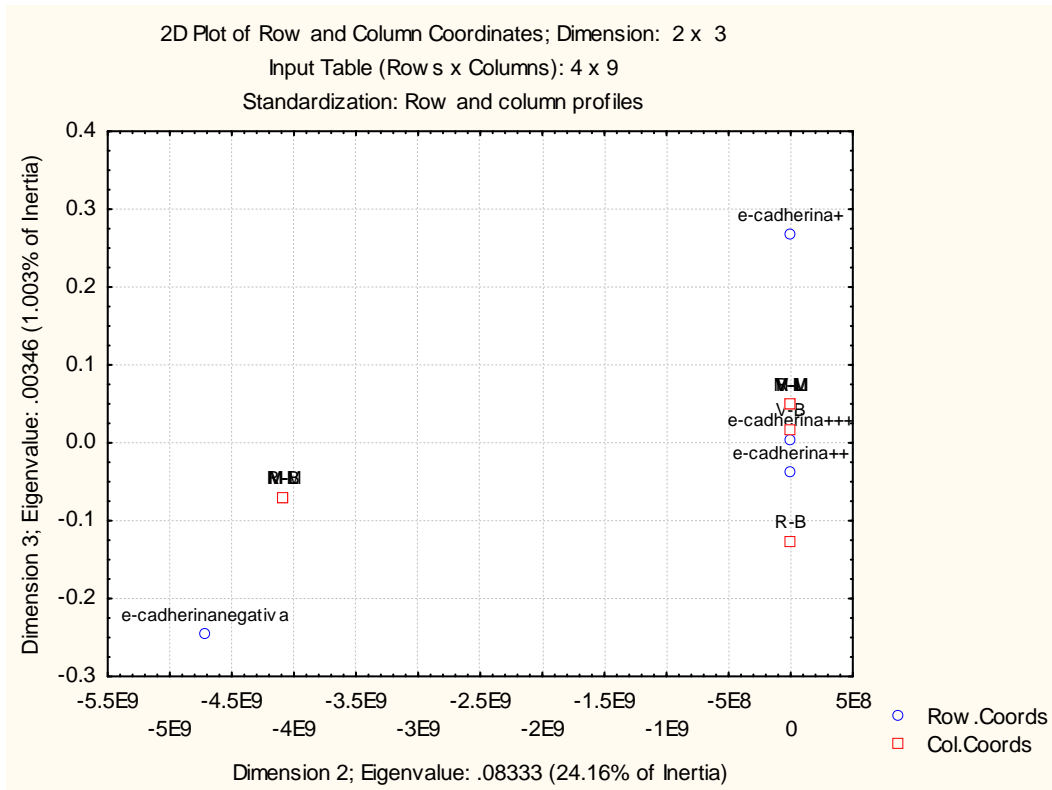
Tabla 10. Relación expresión e-cadherina con evolución y diagnóstico final.

EVOLUCIÓN/ DIAGNÓSTICO FINAL	E-CADHERINA +	E-CADHERINA ++	E-CADHERINA +++	E- CADHERINA NEGATIVA	MARGEN ACTIVO
V/B*	1	7	6	0	14
V/L**	0	0	2	0	2
V/M***	0	0	2	0	2
R/B****	0	1	3	0	4
R/L*****	0	0	1	0	1
R/M*****	0	0	0	0	0
M/B*****	0	0	0	0	0
M/L*****	0	0	0	0	0
M/M*****	0	0	1	0	1
MARGEN ACTIVO	1	8	15	0	24

*V-B: Viva sin recurrencia ni metástasis/Benigno
 **V/L: Viva sin recurrencia ni metástasis/Limítrofe
 ***V/M: Viva sin recurrencia ni metástasis/Maligno
 ****R/B: Recurrencia/Benigno
 *****R/L: Recurrencia/Limítrofe
 *****R/M: Recurrencia/Maligno
 *****M/B: Metástasis/Benigno
 *****M/L: Metástasis/Limítrofe
 *****M/M: Metástasis/Maligno

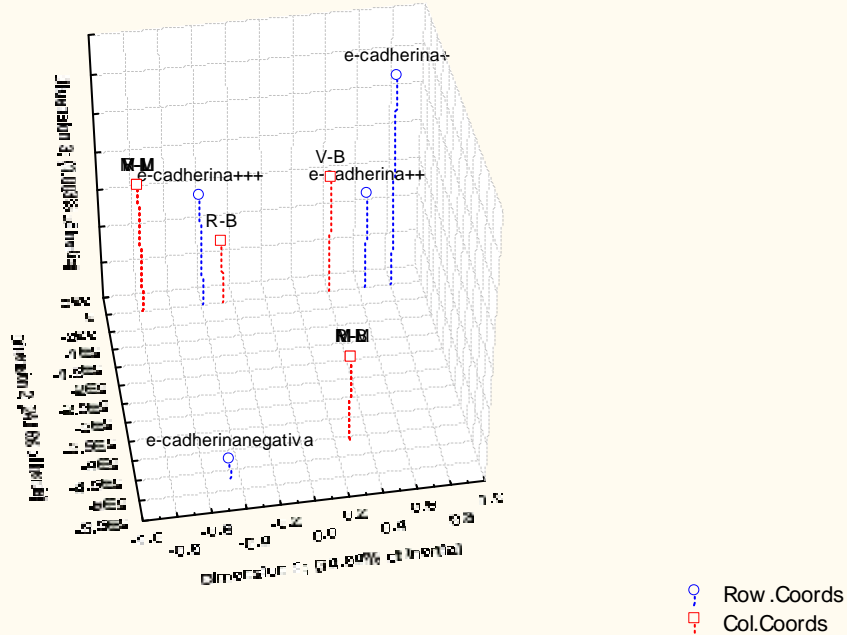
De las pacientes diagnosticadas como tumores phyllodes benignos 14 se encontraron vivas sin recurrencias ni metástasis y 4 con recurrencias (16.6%); de las diagnosticadas como tumor phyllodes limítrofe 2 se encontraron vivas sin recurrencias ni metástasis y 1 (4.1%) con recurrencias, de los tumores phyllodes malignos, 2 tuvieron una evolución favorable sin recurrencias ni metástasis y una de las pacientes tenía metástasis pulmonares un año posterior al diagnóstico.

Gráfico 9. e-cadherina, diagnóstico y evolución (2D)



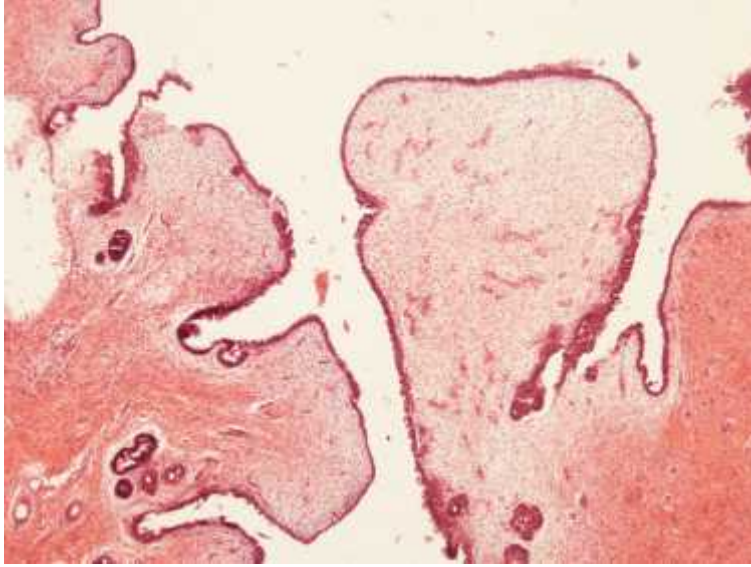
Gráfica 10. e-cadherina, diagnóstico y evolución (3D)

3D Plot of Row and Column Coordinates; Dimension: 1 x 2 x 3
 Input Table (Rows x Columns): 4 x 9
 Standardization: Row and column profiles

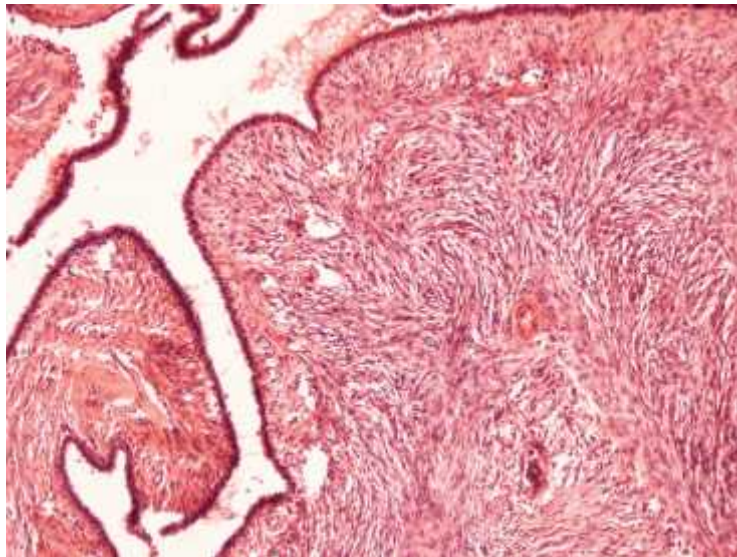


Las pruebas estadísticas demuestran la mayor correlación de pacientes con recurrencias y metástasis con la expresión de e-cadherina 3+ (intensa); ya que de 5 pacientes que presentaron recurrencias, 4 (80%) de ellas tuvieron expresión de e-cadherina positiva 3+. Sin embargo, de 15 pacientes con tinción e-cadherina 3+, 10 (66.6%) de ellas tuvieron una evolución favorable, sin recurrencias ni metástasis.

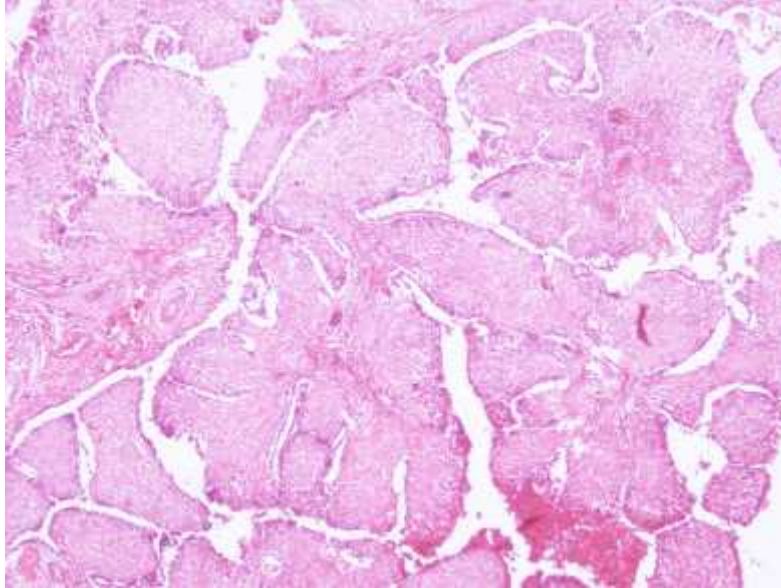
Una paciente desarrolló metástasis pulmonares de tumor phyllodes después de un año posterior al diagnóstico, ésta paciente se diagnosticó histopatológicamente como tumor phyllodes maligno.



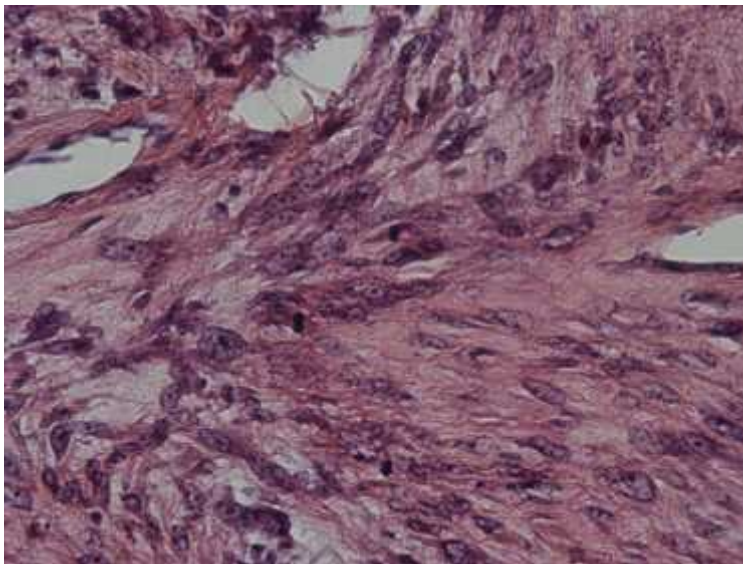
Tumor phyllodes benigno (HE.50x)



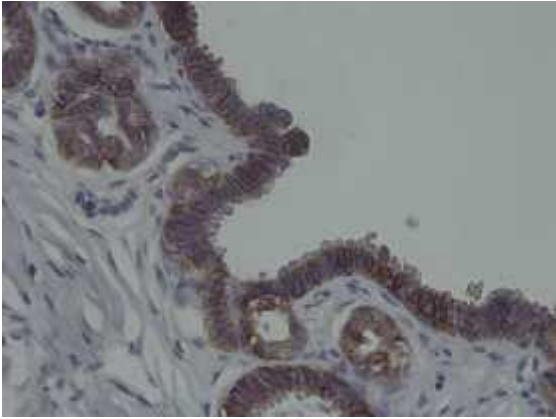
Tumor phyllodes limítrofe (HE.50x)



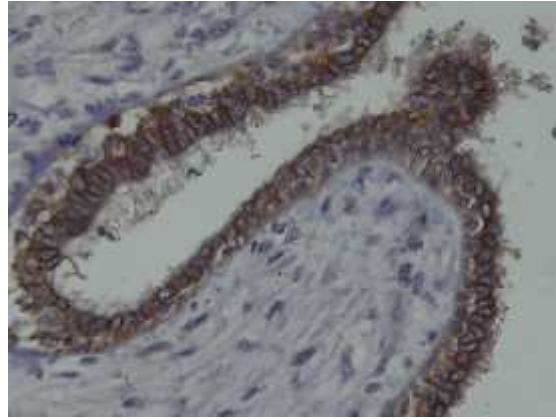
Tumor phyllodes maligno (HE.50x)



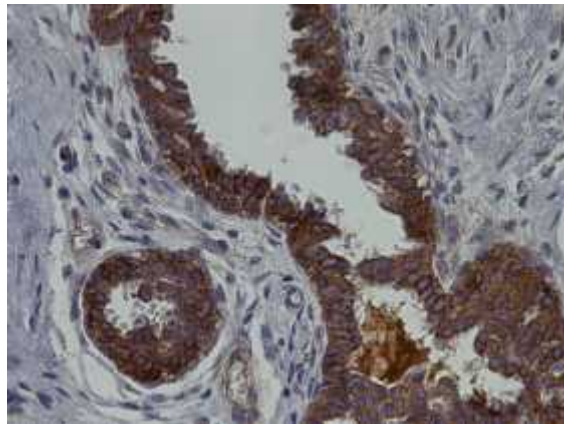
Tumor phyllodes maligno (HE.400x)



E-cadherina + (Tinción débil) en membrana citoplasmática y citoplasma del componente epitelial de tumor phyllodes (400x).



E-cadherina ++ (Tinción moderada) En membrana y citoplasma (400x).



E-cadherina +++ (Tinción intensa) en membrana y citoplasma (400x)

12.0 DISCUSIÓN

El tumor phyllodes de mama es una neoplasia poco frecuente que tiene una incidencia menor a 1% de todos los tumores primarios de mama. En el departamento de Anatomía Patológica del Hospital General “Dr. Miguel Silva” se encontraron 43 casos diagnosticados como tumores phyllodes o compatibles con tumores phyllodes en una revisión desde el 1º de enero del 2009 al 31 de diciembre del 2014.

Aunque se han descrito casos en hombres, en éste estudio todas las pacientes eran mujeres. El rango de edad de las pacientes fue desde 13 a 77 años y la media de edad de las pacientes fue de 42 años al momento del diagnóstico. Según Spitaleri y cols. Analizaron 172 pacientes en un periodo de 10 años, de los cuales, uno de ellos se presentó en un hombre y el resto en mujeres, el rango de edad en ese estudio fue de 11 a 82 años con una media de 44 años. Rosen reporta un rango de edad entre 10 y 86 años con media de edad de 45 años. En éste estudio el rango y la media de edad es similar a la literatura universal.

La lateralidad más frecuente fue la izquierda con 23 casos (57.5%), la derecha con 17 casos (42.5%). Hassouna y cols. analizaron 107 pacientes con tumor phyllodes en un periodo de 15 años, la lateralidad más frecuente fue la izquierda con un 52.2% y un caso fue bilateral. En algunos estudios retrospectivos comentan la poca diferencia significativa entre la lateralidad y en otros ésta variable no ha sido analizada.

El rango del tamaño del diámetro mayor del tumor fue entre 3 y 27cm con media de 10.5cm. Karim y cols. realizaron un estudio clinicopatológico de 62 pacientes con tumor phyllodes en el Hospital Royal Prince Alfred de Sydney, Australia, donde encontraron un rango de tamaño de 0.7 a 8.5cm con media de 3.6cm. Spitaleri reporta en su análisis un rango de tamaño de 0.4 a 29cm con una media de tamaño de 7.3cm. Rosen comenta una media de tamaño de 4 a 5 cm. En el Hospital General “Dr. Miguel Silva” el promedio de tamaño es mayor al reportado en la literatura, esto puede deberse al tipo de población que acude a atención médica tanto al Hospital General como al Centro Estatal de Oncología, que mantiene costumbres de pobre autoexploración, miedo o falta de confianza del personal de salud, aunado a la falta de servicios médicos y detección oportuna de los tumores en comunidades alejadas.

En años anteriores el diagnóstico de tumor phyllodes emitido por el departamento de anatomía patológica del Hospital General “Dr. Miguel Silva” no era clasificado según la clasificación del 2003 de la Organización Mundial de la Salud (OMS) como tumores phyllodes benigno, limítrofe y maligno, según sus características histopatológicas, debido a la pobre correlación que se encontraba entre el diagnóstico histopatológico y su comportamiento clínico. Sin embargo, no existen estudios anteriores que analicen la correlación en ésta institución. Las laminillas teñidas con hematoxilina eosina de los tumores diagnosticados en un inicio como tumor phyllodes fueron recuperadas del archivo del departamento de patología, posteriormente fueron reanalizados por dos médicos patólogos en un estudio doble ciego y fueron reclasificados según la clasificación de la OMS. La

correlación entre el diagnóstico de ambos patólogos con el diagnóstico inicial fue de 44.2% y hubo discordancia entre ambos o un patólogo en 55.8%. Entre estas discordancias ambos patólogos concordaron que dos de los tumores diagnosticados en un inicio fueron fibroadenomas debido a que no cumplían con el sobrecrecimiento estromal ni a las características histopatológicas típicas de los tumores phyllodes. Tres de los tumores no fueron reanalizados debido al escaso tejido que mostraban las laminillas.

El diagnóstico final emitido en concordancia con ambos patólogos fue reportado de acuerdo a la clasificación para tumores phyllodes de la OMS. Se encontraron 29 casos benignos (76.3%), 5 casos limítrofes (13.1%) y 4 casos malignos (10.5%). Según la OMS la distribución general es de 60% de tumores phyllodes benignos, 20% en limítrofes y 20% en malignos. Lenhard y cols. realizaron un estudio clínico de 33 pacientes con tumor phyllodes de los cuales encontraron 40% de tumores benignos, 20% limítrofe y 33% malignos. El Instituto Europeo de Oncología en Milán reportó de un análisis de 172 pacientes 39.5% tumores phyllodes benignos, 24.5% tumores limítrofes y 36% malignos. En el Hospital General "Dr. Miguel Silva" se encontraron mayor porcentaje de tumores phyllodes benignos comparados con el resto de la literatura, sin embargo el orden de frecuencia es similar, siendo los benignos más frecuentes, seguidos de los limítrofes y malignos en un porcentaje semejante.

De los casos diagnosticados como tumor phyllodes, sólo 24 de ellos contaban con bloques de parafina y expediente con seguimiento clínico. Se realizó estudio

de inmunohistoquímica con e-cadherina e interpretada por dos patólogos de acuerdo a su positividad e intensidad. Posteriormente se correlaciono el resultado de inmunohistoquímica con el diagnóstico y la evolución clínica de la paciente.

De las pacientes diagnosticadas como tumores phyllodes benignos 14 se encontraron vivas sin recurrencias ni metástasis y 4 con recurrencias (16.6%); de las diagnosticadas como tumor phyllodes limítrofe 2 se encontraron vivas sin recurrencias ni metástasis y 1 (4.1%) con recurrencias, de los tumores phyllodes malignos, 2 tuvieron una evolución favorable sin recurrencias ni metástasis y una de las pacientes tenía metástasis pulmonares un año posterior al diagnóstico. Según Lenhard y cols. en el análisis de 33 pacientes, en una media de seguimiento de 87 meses encontraron 1 recurrencia (3.3%) en un tumor phyllodes benigno, 2 recurrencias (6.6%) en tumores phyllodes limítrofes y 4 recurrencias (13.3%), además de una metástasis en pacientes diagnosticadas histopatológicamente como tumor phyllodes maligno. En éste estudio existe mayor porcentaje de tumores phyllodes diagnosticados histopatológicamente como benignos y que presentan posteriormente recurrencias.

Se interpretaron 15 casos (62.5%) como e-cadherina positivo +++ (intenso), 8 casos ++ (intensidad moderada) (33.3%) y 1 caso e-cadherina + (tinción débil) (4.2%). 10 de los casos e-cadherina positivos +++, tuvieron comportamiento clínico benigno; sin embargo, también correspondían al mayor porcentaje de pacientes con recurrencias (80%) y la única con metástasis (100%).

Según Tsang, Mendoza y cols. analizaron 155 casos de tumores phyllodes, incluyendo 92 benignos (59%), 42 limítrofes (27%) y 21 malignos (14%) a los cuales se les realizó estudio de inmunohistoquímica con e-cadherina, la cual relacionó los casos de positividad intensa (+++) en el citoplasma del componente epitelial de los tumores phyllodes con características estromales y mitosis características de tumor phyllodes malignos y se relacionó con posteriores recurrencias de las pacientes.

En éste estudio se encontró solamente un caso de metástasis pulmonar (4.1%) en una paciente previamente con diagnóstico histopatológico de tumor phyllodes maligno. Rowe y Prayson mencionan que los tumores phyllodes presentan metástasis en 6.2 al 25% de los casos y los sitios más frecuentes incluyen pulmón, hueso e hígado, lo que concuerda con el sitio de metástasis de ésta paciente.

13.0 CONCLUSIONES

- En el departamento de anatomía patológica del Hospital General “Dr. Miguel Silva” se analizaron 43 pacientes diagnosticadas como tumores phyllodes o compatibles con tumores phyllodes en el periodo de 1º de enero del 2009 al 31 de diciembre del 2014, la edad de las pacientes al momento del diagnóstico va de 13 a 77 años con una media de edad de 42 años. La lateralidad más frecuente fue la mama izquierda (52.2%) y el diámetro mayor de los tumores variaba de 3 a 27cm con una media de 10.5cm.
- La concordancia interobservador en la que ambos patólogos concordaban con el diagnóstico inicial fue sólo del 44.2%.
- De los 43 casos, se reclasificaron 38 casos según la Organización Mundial de la Salud. Se encontraron 29 casos benignos (76.3%), 5 casos limítrofes (13.1%) y 4 casos malignos (10.5%).
- De los 43 casos, sólo se realizó estudio de inmunohistoquímica con e-cadherina a 24 casos y se interpretó la positividad en el componente epitelial de los tumores phyllodes. 15 casos (62.5%) fueron e-cadherina positivos +++ (tinción intensa), 8 (33.3%) ++ (tinción moderada) y 1 (4.2%) + (tinción débil).
- De las pacientes diagnosticadas como tumores phyllodes benignos 14 se encontraron vivas sin recurrencias ni metástasis y 4 con recurrencias (16.6%); de las diagnosticadas como tumor phyllodes limítrofe 2 se encontraron vivas sin recurrencias ni metástasis y 1 (4.1%) con

recurrencias, de los tumores phyllodes malignos, 2 tuvieron una evolución favorable sin recurrencias ni metástasis y una de las pacientes tenía metástasis pulmonares un año posterior al diagnóstico.

14.0 RECOMENDACIONES

- El presente estudio dará pauta para emitir diagnósticos de tumores phyllodes de acuerdo a la clasificación de la Organización Mundial de la Salud en el departamento de anatomía patológica del Hospital General “Dr. Miguel Silva” y así estandarizar características histopatológicas y diagnósticos.
- Analizar en estudios posteriores la correlación de tumores phyllodes recurrentes y márgenes de excisión positivos, uno de los factores de riesgo más importantes para recurrencia de dichos tumores.
- Realizar estudio de inmunohistoquímica y seguimiento clínico en una muestra mayor de pacientes para identificar si la expresión de e-cadherina con una tinción intensa (+++) se encuentra relacionada a recurrencia y metástasis y es estadísticamente significativa.

15.0 ORGANIZACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

15.1 Programa de trabajo:

2015						
Actividad	Marzo	Abril	May	Jun	Jul	Ago
Aprobación por el comité			X			
Revisión bibliográfica	X	X	X			
Redacción del marco teórico		X	X			
Selección de laminillas y bloques de parafina			X			
Análisis interobservador			X			
Revisión con asesores			X			
Estudio de inmunohistoquímica			X	X		
Recolección de datos clínicos				X		
Tabulación, análisis e interpretación de los datos					X	
Revisión con asesores					X	
Escritura de tesis					X	
Impresión y entrega						X
Presentación de tesis						X

15.2 Recursos humanos:

- Dra. Leticia Casimiro Guzmán, residente de tercer año de la especialidad de anatomía patológica.
- Dos médicos especialistas anatomopatólogos del departamento de Anatomía Patológica del Hospital General “Dr. Miguel Silva”
- Médico especialista en investigación.
- Histotecnólogos y quimicofarmacobiólogos
- Personal del archivo clínico del Centro Estatal de Oncología

15.3 Recursos materiales:

- Computadora con Excel y Word
- Programa estadístico SSPS versión 22 y STADISTICS versión 7.0
- Laminillas y bloques de parafina
- Tinción de inmunohistoquímica e-cadherina, concentración 1:100 – 1:500, marca Bio SB.
- Microscopio óptico
- Expedientes clínicos

15.4 Plan de difusión y publicación de resultados:

- Publicaciones
- Presentación en congresos

16.0 REFERENCIAS

1. Muller KE, Tafe LJ, Abreu FB, Peterson JD, Wells WA, Barth RJ, et al. Benign phyllodes tumor of the breast recurring as a malignant phyllodes tumor and spindle cell metaplastic carcinoma. *Hum Pathol.* 2014; 46 (2015): 327-333.
2. Rosen PP. *Patología Mamaria de Rosen.* 2ª ed. Nueva York, EUA: Amolca;2005.
3. Fou A, Schnabel FR, Hamele-Bena D, Wei XJ, Cheng B, Tamer ME, et al. Long-term outcomes of malignant phyllodes tumors patients: an institutional experience. *Am J Surg.* 2006;192 (2006): 492-495.
4. Pimiento JM, Gadgil PV, Santillan AA, Lee C, Esposito NN, Kiluk JV, et al. Phyllodes Tumors: Race-Related Differences. *J Am Coll Surg.* 2011; 213(4):537-542.
5. Spitaleri G, Toesca A, Botteri E, Bottiglieri L, Rotmensz N, Boselli S, et al. Breast phyllodes tumor: A review of literatura and a single center rtrospective series analysis. *Crit Rev Oncol Hemat.* 2013; 88 (2013): 427-436.
6. Hassouna JB, Damak T, Gamoudi A, Chargui R, Khomsi F, Mahjoub S, et al. Phyllodes tumors of the breast: a case series of 106 patients. *Am J Surg.* 2006; 192 (2006): 141-147.
7. Karim RZ, Gerega SK, Yang YH, Spillane A, Carmalt H, Scolyer RA, et al. Phyllodes tumours of the breast: A clinicopathological analysis of 65 cases from a single institution. *Breast.* 2009; 18: 165-170.

8. Rosai J, Ackerman. Surgical Pathology. 10th ed. New York USA: Mosby; 2011.
9. Lenhard MS, Kahlert S, Himsl I, Ditsch N, Untch M, Bauerfeind I. Phyllodes tumour of the breast: clinical follow-up of 33 cases of this rare disease. Eur J Obstet Gyn R B. 2008; 138: 217-221.
10. Bellocq JP, Magro G. Fibroepithelial Tumours. (Editores). Tavassoli FA, Devilee P. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. Lyon: IARC Press; 2003. pp. 100-103.
11. Gonzalo I, Fernández A, Meneses M. Tumor phyllodes de mama. Clin Invest Gin Obst. 2010; 37 (2): 82-84.
12. Cubells Ma, Uixera I, Miranda V, Gil de Ramales V, Bulto JA, Mendez M, et al. Tumores filodes de mama. Radiologia-Madrid. 1999; 41 (4): 267-270.
13. Roberts N, Runk D. Aggressive malignant phyllodes tumor. Int J Surg Case Rep. 2015; 8:161-165.
14. Bhargav PRK, Mishra A, Agarwal G, Agarwal A, Verma AK, Mishra SK. Phyllodes tumour of the breast: Clinicopathological analysis of recurrent vs non-recurrent cases. Asian J Surg. 2009; 32 (4): 224-228.
15. Pérez J, Sánchez G, Bohle J, Poblete MT, Hernández M, Massri D. Tumores filodes de la mama. Caracterización clínica e histopatológica de 39 casos. Rev Chil Cir. 2007; 59(3): 185-190.
16. Ballesteros JS, Rodríguez R, De Armas S, Sainz S, Rios M, Rodríguez L. Tumores phyllodes benigno. Variables histopatológicas. VII Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica y I Congreso de Preparaciones Virtuales por Internet. 2005.

2.

17. Huang CC, Liu TP, Cheng SP, Chang YC. Surgical treatment of phyllodes tumor of the breast with the trend. *J Exp Clin Med.* 2014; 6(5): 161-165.
18. Tsang J, Mendoza O, Putti T, Karim R, Scolyer R, Lee CS, et al. E-cadherin expression in the epithelial components of mammary phyllodes tumors. *Hum Pathol.* 2012; 43: 2117-2123.
19. Hofmann G, Balic M, Dandachi N, Resel M, Schippinger W, Regitnig, et al. The predictive value of serum soluble e.cadherin levels in breast cancer patients undergoing preoperative systemic chemotherapy. *Clin Biochem.* 2013; 46: 1585-1589.
20. Dabbs D. *Diagnostic Immunohistochemistry.* 2^a ed. Pittsburgh, USA: Churchill Livingstone: 2006.
21. Rowe JJ, Prayson RA. Metastatic malignant phyllodes tumor involving the cerebellum. *J Clin Neurosci.* 2015; 2:226-227.
22. Gould D, Salmans J, Lassinger BK, Contreras A, Gutierrez C, Bonefas E, et al. Factors associated with phyllodes tumor of the breast after core needle biopsy identifies fibroepithelial neoplasm. *J Surv Res.* 2012; 178: 299-303.
23. Ward ST, Jewkes AJ, Jones BG, Chaudhri S, Hejmadi RK, Ismail T, et al. The sensitivity of needle core biopsy in combination with other investigations for the diagnosis of phyllodes tumours of the breast. *Int J Surg.* 2012; 10: 527-531.

24. De Valle C, Fernández L, Martínez E, Cajal R, Ramos P, García V, et al.
Tumor filodes maligno: a propósito de un caso y revisión de la literatura.
Clin Invest Gin Obst. 2014; 41(4): 179-182.
25. Pérez JA, Poblete MT, Butte JM. Caracterización de 22 pacientes con
tumores filodes de mama. Cuad Cir. 2002; 16 (1): 31-40.

17.0 ANEXOS

Tabla 1. Recolección de datos

No. de registro	Nombre de la paciente	Edad	Lateralidad	Tamaño del tumor (cm)	Tipo de muestra	Diagnóstico inicial

Tabla 2. Recolección de hallazgos histopatológicos de los tumores phyllodes

No de registro	Celularidad estromal	Pleomorfismo celular	Mitosis	Márgenes	Patrón estromal	Elementos heterólogos	Clasificación final

Tabla 3. Concordancia interobservador

Diagnóstico inicial	Concuera un patólogo	Concuerdan ambos patólogos	No concuerdan ambos patólogos	Diagnóstico final (OMS)

Tabla 4. Resultado de expresión e-cadherina

No. de registro	e-cadherina +	e-cadherina ++	e-cadherina +++	e-cadherina negativo	Sitio de tinción epitelial
					Membrana /citoplasma

Tabla 5. Correlación de expresión de e-cadherina con evolución de la paciente

e-cadherina +	e-cadherina ++	e-cadherina +++	e-cadherina negativa	DIAGNÓSTICO FINAL	EVOLUCIÓN

Morelia, Michoacán, a 25 de Mayo del 2015.

ASUNTO: Autorización para acceso de expedientes clínicos.

Dr. Jorge E. Barajas Echartea.
Director del Centro Estatal de Atención Oncológica.

Por este conducto me dirijo a usted de la manera más atenta para pedir su autorización para el acceso a los expedientes clínicos de las pacientes con tumores phyllodes, con el objetivo de realizar un protocolo de investigación con el cual pretendo alcanzar el diploma de la Especialidad de Anatomía Patológica. Dicho trabajo es titulado “EXPRESIÓN DE E-CADHERINA EN TUMORES PHYLLODES DE COMPORTAMIENTO MALIGNO Y ASOCIACIÓN CLÍNICO PATOLÓGICA”.

Sin más por el momento me despido de usted de la manera más atenta, no sin antes enviarle un cordial saludo.

ATENTAMENTE.

Dra. Leticia Casimiro Guzmán

Dra. María Leilanie Arias González.

Residente de 3er grado de Anatomía Patológica.

Jefa del Departamento de Anatomía Patológica.

Director del Centro Estatal de Atención Oncológica.

FIRMA DE AUTORIZACION.