

María Reyes Ibáñez Carreras

Aportación al estudio de la
correlación clínica,
semirradiológica y
anatomopatológica con la
evolución del tumor filodes
mamario

Departamento
Pediatría, Radiología y Medicina Física

Director/es
Amores Ferreras, Manuel
Ceballos Alonso, Concepción

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>



Reconocimiento – NoComercial – SinObraDerivada (by-nc-nd): No se permite un uso comercial de la obra original ni la generación de obras derivadas.

© Universidad de Zaragoza
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

**APORTACIÓN AL ESTUDIO DE LA
CORRELACIÓN CLÍNICA,
SEMIRRADIOLÓGICA Y
ANATOMOPATOLÓGICA CON LA
EVOLUCIÓN DEL TUMOR FILODES
MAMARIO**

Autor

María Reyes Ibáñez Carreras

Director/es

Amores Ferreras, Manuel

Ceballos Alonso, Concepción

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

Pediatría, Radiología y Medicina Física

1998

***Aportación al estudio de la correlación clínica,
semiorradiológica y anatomopatológica con la
evolución del tumor filodes mamario.***

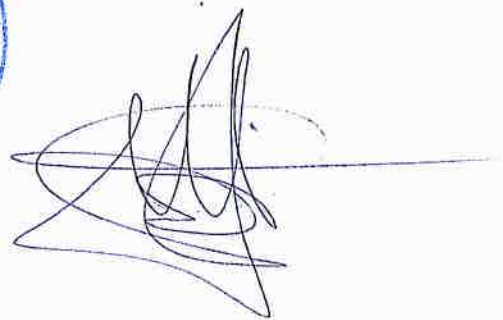
Reyes Ibáñez Carreras
Zaragoza, 1997

Don Manuel Amores Farreres, Profesor Asociado del Departamento de Medicina, Psiquiatría y Legal de la Universidad de Zaragoza.

Dña. Concepción Ceballos Alonso, doctora. en Medicina, especialista en Medicina Nuclear.

CERTIFICAN: Que el trabajo titulado “**Aportación al estudio de la correlación clínica, semiorradiológica y anatomopatológica con la evolución del tumor filodes mamario**”, ha sido realizado bajo nuestra dirección por Dña. Reyes Ibáñez Carreras, y reúne a nuestro juicio los requisitos para ser presentado y defendido ante la Comisión correspondiente con el fin de optar al Grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

Y para que conste a los efectos oportunos lo firmo en Zaragoza a dieciocho de noviembre de milnovecientosnoventa y siete.



Fdo:Dr. D. Manuel Amores Farreres

Fdo: Dra. Dña. Concepción Ceballos Alonso

A mi padre
(In memoriam)

A Pilar, mi madre
A Susana, César y Ana, mis hermanos

A Jose Luis

AGRADECIMIENTOS

A los directores de este trabajo.

Al Dr. D. Manuel Amores Ferreras por sus valiosos consejos y porque de su amor a la Medicina aprendí que el enfermo es lo único importante.

A la Dra. Dña. Concepción Ceballos Alonso, su ejemplo, su infatigable esfuerzo, su ilusión, han sido el motor de este trabajo. Sin su ayuda este trabajo no hubiera sido posible.

Al Prof. D. Fernando Solsona Motrel, por su innata capacidad docente y su apoyo constante, por las horas de su valioso tiempo que me ha dedicado siempre que lo he necesitado.

Al Dr. D. Alfredo Escartín, por su generosa ayuda y por ser capaz de hacer fácil lo difícil.

A todos los médicos del Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Miguel Servet por su labor en la realización de las historias clínicas que han sido la base de este trabajo y por aliviarme de mis tareas cuando de ellos he precisado. A las enfermeras y muy especialmente a Dña. M^a Paz Erdociain y a Dña. Virginia Pellejero.

A Dña Pilar Velázquez, por la ayuda para la obtención, a veces difícil, de las historias clínicas.

A Dña. Celia del Agua, por su colaboración en la revisión anatomopatológica, y especialmente a Dña. Pilar Elena Moneva por su ayuda amable y eficaz, a pesar de las prisas de los últimos momentos.

Al Dr. D. Luis Martínez Comín por su cordialidad siempre que acudes a él.

Al Dr. D Luis Ros Mendoza, siempre dispuesto a ayudar.

A Dña Elena Córdoba Díaz de Laspra, sin su ayuda todo hubiera sido distinto.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. DESARROLLO HISTÓRICO, DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DEL TUMOR FILODES.....	2
1.1.1. Concepto de tumor filodes.....	2
1.1.2. Desarrollo histórico del concepto de tumor filodes	
1.1.3. Distintas denominaciones	5
1.1.4. Definición	6
1.2. EPIDEMIOLOGÍA	8
1.2.1. Dimensión social del problema	8
1.2.2. Datos epidemiológicos del tumor filodes	9
1.2.3. Factores predisponentes	11
1.2.4. Genética	13
1.3. ANATOMÍA PATOLÓGICA	16
1.3.1. Desarrollo	16
1.3.2. Histología de las series importantes	20
1.3.3. Relaciones con el fibroadenoma y diagnostico diferencial	21
1.3.3.1. Fibroadenoma	22
1.3.3.2. Diagnostico diferencial.....	25
1.3.4. Datos macroscópicos	27
1.3.5. Datos microscópicos.....	28
1.3.5.1. Componente estromal	29
1.3.5.2. Componente epitelial	30
1.3.5.3. Grados de malignidad.....	32

1.3.5.4. Apariencia de sarcoma.....	34
1.3.5.5. Hallazgos ultraestructurales.....	35
1.3.5.6. DNA ploidía.....	36
1.3.5.7. Clasificación anatomopatológica.....	38
1.4. HISTORIA NATURAL	41
1.4.1. Aspectos anatomoclínicos de la recidiva	41
1.4.2. Formas de diseminación	42
1.4.3. Situaciones especiales.....	43
1.5. CLÍNICA.....	46
1.6 DIAGNÓSTICO	48
1.6.1. Diagnóstico por la imagen	48
1.6.1.1. Papel de la senografía	48
1.6.1.2. Papel de la ecografía.....	51
1.6.1.3. Papel de la termografía	52
1.6.1.4. Diafanoscopia	55
1.6.1.5. Resonancia magnética nuclear.....	55
1.6.1.6. Medicina nuclear	56
1.6.2. Diagnóstico anatomopatológico	57
1.6.2.1. PAAF.....	57
1.6.2.2. Core biopsia	58
1.6.3. Técnicas genéticas	60
1.6.4. Iconografía	61
1.7. CORRELACIÓN DE LOS HALLAZGOS HISTOLÓGICOS CON LA CONDUCTA CLÍNICA TUMORAL.....	64
1.8. CORRELACIÓN DE LOS DATOS RADIOLÓGICOS CON LA HISTOPATOLOGÍA	68
1.9. TRATAMIENTO.....	70
1.9.1. Quirúrgico.....	70
1.9.2. Radiante	73
1.9.3. Quimioterapia	74
2. HIPÓTESIS DE TRABAJO	76
3. MATERIAL Y MÉTODO.....	80
3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	81
3.1.1. Definición de la muestra	81
3.1.1.1. Población objeto de estudio	81
3.1.1.2. Tiempo de recogida	82
3.1.1.3. Localización geográfica de las pacientes.....	82

3.1.1.4. Criterios de selección.....	82
3.1.1.5. Criterios de pérdida y abandono.....	82
3.2. VARIABLES E INSTRUMENTOS DE EVALUACIÓN.	
RECOGIDA DE DATOS.....	83
3.2.1. Datos clínicos y epidemiológicos.....	83
3.2.2. Datos del diagnóstico por imagen.....	85
3.2.3. Datos anatomopatológicos.....	86
3.2.4. Datos del estudio genético.....	87
3.3 METODOS ESTADISTICOS.....	90
3.3.1. Análisis de la supervivencia. Kaplan Meier.....	90
3.3.2. Test paramétricos y no paramétricos.....	91
3.4. ALGORITMO DE LA METODOLOGÍA.....	94
4 RESULTADOS.....	95
5. DISCUSIÓN.....	156
5.1. ASPECTOS METODOLÓGICOS Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	157
5.1.1. Validez interna. Calidad de las fuentes de datos.....	157
5.1.2. Validez externa. Representatividad.....	158
5.1.3. Fiabilidad de los datos.....	158
5.2. COMENTARIOS AL ANALISIS DESCRIPTIVO DE LOS DATOS.....	159
5.2.1. Distribución de las variables pronósticas.....	159
5.2.2. Estimación de la probabilidad de supervivencia.....	161
5.3. FACTORES PRONÓSTICOS.....	161
5.3.1. Clínicos.....	161
5.3.2. Radiológicos.....	168
5.3.3. Anatomopatológicos.....	175
5.3.4. Tratamientos.....	176
6 CONCLUSIONES.....	186
7 BIBLIOGRAFIA.....	189
8 ANEXOS.....	204



“Existen aún muchos misterios que rodean esta interesante y curiosa entidad patológica y sólo a través del estudio y publicación, continuados e ininterrumpidos, podrán algunos de ellos ser resueltos en el futuro.”

Hafner, 1962

“Mucho se ha escrito sobre él, pero queda por descubrir la correlación clínico-histológica si es que existiera.”

Maroto, 1997

1. INTRODUCCIÓN

1.1. CONCEPTO, DESARROLLO HISTÓRICO Y DEFINICIÓN DE TUMOR FILODES

1.1.1. CONCEPTO DE TUMOR FILODES

El tumor filodes (TF) es un tumor mamario, en algunos aspectos histológicos afín al fibroadenoma (FA), del que se diferencia fundamentalmente por su peculiar disposición del componente tisular conjuntivo. Debido a su escasa frecuencia continúa siendo un tumor poco conocido. Todavía hay preguntas sin respuesta, (cuales sean los factores pronósticos que permiten predecir la conducta tumoral; tratamiento quirúrgico más recomendable).

Su aspecto, diferentes posibilidades evolutivas, capacidad de recidivar localmente y la discordancia entre histopatología y evolución clínica siguen siendo en la actualidad motivo de controversia.

1.1.2. DESARROLLO HISTÓRICO DEL CONCEPTO DE TUMOR FILODES

Para algunos autores, la primera descripción probable de TF fue la de Chelius¹ en 1828, cuando lo describe como un tumor mamario similar a “una gran hidátide quística”. Para otros, fue Cumin², un año antes, en 1827 quien describió por primera vez dicho tumor. Probablemente, también correspondan a TF las descripciones de Brodie y Astley Cooper³, pero, la primera detallada e inconfundible de este tipo de tumor fue la realizada por Johannes Müller⁴, gran estudioso y patólogo alemán, quien en 1838 denominó cistosarcoma filodes al tumor que nos ocupa, para lo cual se basó en sus características macroscópicas.

En la primera mitad del siglo XIX, la palabra sarcoma era un sustantivo que, viniendo del griego, se aplicaba a aquellas lesiones de aspecto carnososo ($\chi\alpha\mu\omicron\nu\varsigma$ =carne) y no como tumores del tejido conjuntivo de características malignas, término con el que se le conoce en la actualidad. Por otro lado, la presencia de cavidades quísticas dentro del tumor justificaba el empleo de “cistos” al tiempo, que la existencia dentro de la lesión de ramificaciones que, recordaban hojas o tallos vegetales, motivó el empleo de filodes (con forma de hoja o tallo). Para Johannes Müller⁴ el cystosarcoma phyllodes era un tumor básicamente benigno y diferente del adenocarcinoma mamario.

En la primera serie importante publicada en 1931 por Pack y Lee⁵ se recopilan 105 casos de la literatura. Los detalles más importantes extraídos de su análisis hacen referencia a un tumor que puede adquirir gran tamaño, que no invade el parénquima mamario, con un periodo inicial de quiescencia seguido de un crecimiento rápido, con una posible implicación de alteraciones ocurridas durante la lactancia, con la existencia de fibroadenomas previos, básicamente benigno, y que puede ser tratado con éxito mediante exéresis del tumor o mastectomía simple.

White⁶ en 1940 aporta un nuevo caso de TF que metastatiza en la mama contralateral, el mediastino anterior y en los pulmones. En 1943 Cooper y Ackerman⁷ aportan otro caso de TF con afectación axilar y en 1950 Stecker y Landman⁸ otro con afectación metastásica pulmonar. En estos últimos, las metástasis se originaron exclusivamente a partir del componente estromal, lo que orientará acerca de cambios neoplásicos dependientes del estroma.

En 1946 Foote y Stewart⁹ establecen de forma rotunda, que cuando el tumor es maligno, los cambios histopatológicos afectan al componente estromal y no al epitelio, pudiendo también los tumores pequeños presentar estas características.

En 1951 Treves y Sunderland¹⁰ establecen por primera vez criterios que permiten diferenciar las formas benignas de las malignas presentando 77 casos tratados

en el Memorial Hospital de Nueva York de los cuales 9 metastatizaron. Diferencian el TF del FA sobre la base del sobrecrecimiento estromal (*Fig. n°1*) del primero. Lester y Stout¹¹ hacen hincapié en la escasa relación existente entre la apariencia histológica y el comportamiento de dicho tumor.



Fig.n°1: TF, se aprecia el doble componente epitelial y estromal. Se observa el característico crecimiento del epitelio dentro del estroma en forma de ramificaciones.

Kessinger¹² en 1972, analiza 67 casos de TF metastásicos, destacando los estudios de Norris y Taylor¹³ que proponen y precisan lo que en su opinión podrían ser los criterios de benignidad y malignidad en estos tumores. Pietruska y Barnes¹⁴, realizan, en 1978, una clasificación basada en el contorno tumoral, atipia celular, número de mitosis, estudiando el comportamiento biológico de dichos tumores.

Oberman¹⁵ introduce un nuevo parámetro, al que considera requisito indispensable para que un TF pueda dar metástasis y, por tanto, considerarlo como maligno: el sobrecrecimiento estromal.

En 1986, Ward y Evans¹⁶ establecen como únicos criterios estadísticamente significativos de predicción de la conducta tumoral, la presencia de necrosis en el tumor y, sobre todo, el crecimiento estromal. En este mismo año Mc Daniel¹⁷ revisa unos 700 casos publicados hasta el momento.

1.1.3. DISTINTAS DENOMINACIONES

Este tumor ha recibido distintas denominaciones a lo largo de la historia, hasta 48 según Haagensen¹⁸, y cerca de un centenar según Zurrída¹⁹, ninguna de ellas plenamente satisfactoria (*Tabla 1*). Describimos algunas y las limitaciones observadas en las mismas:

1.CISTOSARCOMA FILODES: propuesta por Müller⁴, esta denominación implica asociación con enfermedad quística y ramificaciones en forma de hoja, que no siempre ocurren, y sugiriendo, además, un potencial maligno no siempre existente.

2.FA GIGANTE: implica que la lesión es idéntica al FA pero de gran tamaño, soterrando el potencial maligno.

3.FA CELULAR INTRACANALICULAR: término adoptado en 1968, sería una lesión similar al FA pero de mayor contenido celular.

4.FA FILODES: Aplicado a tumores recidivantes pero que raramente son malignos y muy semejantes al FA.

Tratando de evitar el equívoco surgido por las diversas denominaciones propuestas (Tabla 1.1), basadas en la rica morfología micro y macroscópica del tumor, en 1981 la OMS adoptó el término de TF para incluirlo en la clasificación internacional de enfermedades (9010/0-3)²⁰.

TABLA 1: Cuadro resumen de las denominaciones más frecuentes

SINONIMIA	AUTOR	AÑO
Cistosarcoma filodes	<i>Müller</i>	1838
Cistoadenoma	<i>Schimmelbusch</i>	1892
Tumor seroquístico o enfermedad de Brodie	<i>Brodie</i>	1846
Fibromixoma intracanalicular	<i>Bigelow</i>	1851
Adenosarcoma quístico	<i>Binaud y Braquehay</i>	1922
Adenomixoma	<i>Binaud y Braquehay</i>	1923
Fibroadenomixoma intracanalicular gigante	<i>Pack y Lee</i>	1931
Mixoma intracanalicular gigante	<i>Geschickter</i>	1943
Cistosarcomatoide filodes	<i>Horton y Baker</i>	1950
Cistosarcomatoide phyllodes	<i>Treves y Sunderland</i>	1951
Fibroadenomixoma phyllodes	<i>Funck y Bentrano</i>	1953
FA intracanalicular gigante	<i>Owens y Adams</i>	1941
FA intracanalicular celular	<i>Scarff y Torloni</i>	1968
Mixoma intracanalicular	<i>Virchow</i>	1959
TUMOR FILODES ¹⁹	<i>OMS</i>	1981

1.1.4. DEFINICIÓN

Neoplasia mamaria de estirpe fibroepitelial cuyo rasgo anatomopatológico más característico es la presencia de un estroma celular periductal muy superior al FA normal. Para poder emitir su diagnóstico no es requisito que el tamaño sea grande ni que presente un aspecto macroscópico determinado, puesto que no siempre al corte aparece el aspecto en forma de hoja (filodes). El doble componente epitelio/estroma presenta una relación 35/65 favorable al estroma.¹⁸

Seguimos sin conocer la pieza clave en el comportamiento potencialmente maligno de esta tumoración. Resulta difícil predecir la conducta clínica de este tumor a partir de los hallazgos histopatológicos²¹⁻²⁴, de tal manera que no todos los tumores histológicamente malignos metastatizan y, sin embargo, tumores de apariencia benigna pueden tener un curso agresivo. Sin duda, es un tumor desconcertante. Estudios previos

han destacado que varias características del estroma consideradas en su conjunto, parecen predecir el potencial maligno de esta neoplasia y que ninguna variable por sí sola permite la distinción entre benignidad y malignidad²²⁻²⁴.

1.2. EPIDEMIOLOGÍA

1.2.1. LA MAGNITUD DEL PROBLEMA: EPIDEMIOLOGÍA DESCRIPTIVA

El problema del cáncer es y seguirá siendo de enorme magnitud. Las estrategias propuestas por el “Cancer Research Working Party” que forman parte del programa “Europa contra el Cáncer” son básicamente tres:

- 1º) Mejoras diagnósticas y detección precoz.
- 2º) Mejoras de los tratamientos locales.
- 3º) Mejoras de los tratamientos sistémicos²⁵.

En el mundo se contabilizan 6.000.000 de nuevos casos de cáncer por año, y 4.000.000 mueren por esta causa²⁶. De acuerdo con los datos facilitados por la O.M.S., en los países industrializados, uno de cada cinco habitantes muere de dicha patología.

Respecto al cáncer de mama, es necesario acceder a la progresión cuantitativa de su morbilidad y mortalidad. El 4% del total de muertes femeninas lo es por cáncer de mama.

En términos absolutos el cáncer de mama causa 45.000 muertes por año en U.S.A.²⁷ y se sitúa en segundo lugar como causa de muerte por cáncer detrás de las neoplasias pulmonares. El número de muertes por cáncer de mama aumenta un 1% al año en el mundo y este aumento está siendo regular, sobre todo en mujeres postmenopáusicas²⁸. En nuestro país su tendencia es ascendente a partir de los primeros planes de desarrollo, afectando en la actualidad a una de cada once mujeres, diagnosticándose anualmente unos 8.600 casos nuevos, con una incidencia de 30 a 45 por 100.000 mujeres y año²⁷⁻²⁹.

Dentro de los distintos tipos de tumores que pueden afectar a la mama se encuentra el TF que, aunque generalmente tiene un comportamiento benigno, posee una

variedad maligna con gran capacidad para metastatizar a distancia³⁰⁻³³ y cuyo comportamiento biológico, como ya hemos comentado, es incierto.

1.2.2. DATOS EPIDEMIOLÓGICOS DEL TUMOR FILODES

La serie de Zurrída¹⁹ con 282 casos, constituye la más amplia hasta la fecha, Maroto³⁴, en 1997 recoge unos 1.700 casos de TF publicados en la literatura de lengua inglesa. Estos tumores, poco comunes, representan aproximadamente el 1,5% de los carcinomas mamarios³¹⁻³². Dyer³⁰ y Thomas afirman que constituyen menos del 1% de los tumores femeninos de mama. Representa entre el 0.3 al 0.9% de los procesos mamarios. Para Haagenesen¹⁸ suponen entre el 2 y 3% de los tumores fibroepiteliales de la mama. Para Moffat³³ supone el 1,5% de los carcinomas mamarios. Su incidencia aproximada es de 8 por cada 100.000 exploraciones radiológicas y supone el 2,5% de los tumores fibroepiteliales malignos demostrados por biopsia²².

Respecto a las diferencias entre razas, en el 87% de las pacientes de la serie de Norris¹³ eran de origen caucasiano, el 8% de raza negra como en la serie de Treves¹⁰. Kessinger¹² corrobora estos resultados presentando una incidencia del 85% de TF en caucásicas y un 13% en la raza negra.

A continuación mostramos las series más importantes (Tabla 2.1).

TABLA 2.1: Series más importantes de la literatura

INSTITUCIÓN	AUTOR	AÑO	n
Memorial Center for Cáncer Nueva York	Pack y Lee ⁵	1931	105
	Treves y Sunderland ¹⁰	1951	77
	Mc Divitt y Urban ²¹	1967	73
Universidad de Michigan	Oberman ¹⁵	1965	18
	Norris y Taylor ¹³	1967	94
	Pietruzka y Barnes ¹⁴	1974	42
Clínica Mayo	Lindquist ³⁵	1982	42
MD Anderson Houston	Ward y Evans ¹⁶	1986	26
Columbia	Haagenesen ¹⁸	1986	68
Roswell Park Memorial Institute Buffalo	Palmer ³⁶	1990	31
Instituto Tumores Milán	Bartoli ³⁷	1990	106
Sarcoma Unit of London	Hawkins ³⁸	1992	33

En 1989 Mc Daniel y Crichlow¹⁷ observaron que en la literatura se mencionan unos 700 casos de TF malignos. Entre un 14 y un 50% de los TF son malignos, habiendo sido estimada la incidencia de esta variedad en 2.1 por millón de mujeres adultas y año³².

La variedad maligna del TF es menos frecuente que la benigna o la fronteriza^{21-24,32}, es por ello que se conocen pocos datos epidemiológicos y no se dispone de una base de datos epidemiológicos descriptivos de esta variedad tumoral de la mama femenina. El rango de edad puede oscilar entre 14 y 82 años. La edad media de aparición es superiora a la del TF benigno.^{21-22,31-32.}

En 1993 un grupo de investigadores dirigido por Berstein³⁹ lleva a cabo el primer estudio epidemiológico de TF maligno en una población definida. La tasa de incidencia ajustada por edades para el TF maligno fue de 2.1 por millón en la población de Los Angeles durante los años 1972-1989. La mayor tasa se encontró entre las mujeres blancas de origen latino, seguidas de la raza blanca no latina, asiática y negra respectivamente. (*Tabla 2.2*)

El total de casos identificados durante este periodo fue de 154. La mayor incidencia de esta neoplasia se encontró en las mujeres de raza latina y el pico de edad media entre 45 y 49 años para decrecer gradual e irregularmente a medida que avanza la edad. En las mujeres de raza blanca no latina la enfermedad se presentaba unos cinco años mas tarde que en las de raza negra, ocho años más tarde que las blancas latinas y 21 años más tarde que en las mujeres asiáticas. De estas diferencias fueron consideradas significativas las siguientes:

1. -Se presentaba en edades más jóvenes en pacientes asiáticas respecto al resto de las razas
2. -Dentro de la raza caucasiana se presentaba en edades más jóvenes en mujeres latinas respecto a las no latinas.

3. -Los patrones de incidencia sugerían un incremento gradual más marcado en las mujeres de origen hispano y asiático. Las mujeres de origen latino que habían nacido fuera de Estados Unidos presentaron un riesgo mayor que las nacidas en Estados Unidos.

4. -La edad de presentación de la enfermedad varía en función de las razas. Los pacientes de origen chino tienen su pico de máxima incidencia de TF en la década de los 30 años³⁶.

TABLA 2.2: Incidencia ajustada por edades del TF maligno en Los Ángeles.

RAZA	EDAD MEDIA	1972-1989	1972-1981	1982-1989
Blanca	53,7	2.0	1.6	2.4
Latina	45,8	2.8	1.5	3.9
Negra	48,7	1.4	1.1	1.6
Asiática	32,9	1.9	0.5	2.6
Todas las razas	50,1	2.1	1.5	2.6

De Bernstein³⁹ et al.

Un fenómeno que puede explicar el aumento progresivo de la incidencia es el incremento del uso de las técnicas de diagnóstico mamográficas aunque, las diferencias encontradas entre las distintas razas no pueden explicarse exclusivamente sobre la base de datos socioeconómicos, Bernstein³⁹ et al sugieren factores de riesgo ligados a infecciones ocurridas durante la lactancia. Quizá pudieran jugar un papel etiológico importante³⁸.

1.2.3. FACTORES PREDISPONENTES

EDAD DE APARICIÓN

La edad de aparición es se sitúa entre 40 y 50 años^{12, 14-16}, claramente más tardía que la del fibroadenoma (FA), generalmente unos 15 años después. La edad de máxima incidencia se sitúa entre los 44-46 años¹⁵. Es más frecuente en premenopáusicas, pudiendo aparecer a cualquier edad. Menos del 5% se presentan por debajo de los 20 años. Aunque algunos autores consideran que la evolución es mejor en pacientes

jóvenes, siendo las formas malignas excepcionales en estas, otros como Treves¹⁰, discrepan. De cualquier forma, existen casos descritos en edades muy dispares, desde los 9 años, caso descrito por Zurrída¹⁹ ó los 12 años, citado por Gibbs⁴⁰, hasta los 87 años descrito por Haagensen¹⁸

En resumen, la edad de aparición del TF suele estar entre la cuarta y quinta década de la vida de la mujer, en general unos años mas tarde que el FA, y un poco antes que el carcinoma mamario. Por tanto, el diagnóstico de TF debe considerarse siempre en mujeres entre la tercera y quinta década de la vida con lesiones aparentemente similares al FA.

A partir de los 50 años, se igualan la incidencia entre procesos benignos y malignos comenzando un aumento de estos últimos y un descenso considerable de la patología benigna.

RAZA

Afecta con más frecuencia a mujeres de raza blanca y dentro de ésta principalmente latina.

EDAD DE LA MENARQUIA

Actualmente se discute si una edad temprana de la menarquia constituye un factor de riesgo para el desarrollo de tumores mamarios³⁴.

ESTADO HORMONAL

En general aparece en mujeres premenopáusicas. Se ha relacionado con la actividad estrogénica⁴⁰⁻⁴¹.

PARIDAD

Por todos es conocido que el embarazo llevado a término por debajo de los 30 años se ha barajado como un factor protector de la patología neoplásica mamaria. Algunos autores han encontrado mayor incidencia en nulíparas¹⁸.

INFECCIONES

Se han implicado factores infecciosos en la génesis de diferentes tumores. Recientemente se ha observado que el adenovirus humano 9 (Ad9) es capaz de desarrollar tumores estrógeno-dependientes cuando se inyecta en ratas hembra⁴². Tres tipos histológicos diferentes de tumores mamarios: fibroadenomas, TF, y sarcomas malignos sólidos han sido descritos en animales infectados por este virus, siendo el FA el más frecuente.

Estudios del Ad9 capaces de inducir el crecimiento de tumores mamarios en la rata llevarían a una detallada comprensión molecular del desarrollo de FA y del TF.

1.2.4. GENÉTICA

Dos grandes descubrimientos han hecho posible el rápido desarrollo de nuevos marcadores altamente informativos en Biología Molecular.

El primero se produjo en 1985, al describirse el método de amplificación *in vitro* de pequeños fragmentos de DNA por medio de una DNA polimerasa y del uso de ciclos de temperatura. Esto es lo que se conoce como Reacción en Cadena de la Polimerasa o PCR⁴³.

El segundo tuvo lugar en 1989⁴⁴⁻⁴⁷, cuando cuatro laboratorios utilizaron esta técnica de PCR para demostrar un alto grado de polimorfismo o de variación alélica en el número de repeticiones o "repeats" de las secuencias simples repetidas en tandem del DNA (Short Tandem Repeats o STRs), también denominadas microsatélites.

Los microsatélites son secuencias cortas y repetidas de nucleótidos que se encuentran frecuentemente a todo lo largo del genoma. Su unidad de repetición puede variar de uno a seis nucleótidos, siendo el tipo dinucleotídico el más común⁴⁸.

Su hipervariabilidad, su abundancia y amplia distribución al azar por todo el genoma, así como su fácil detección por PCR, han contribuido a hacer de estos marcadores unos de los más útiles en el mapeo genético, en el análisis de ligamiento y Últimamente en la investigación sobre el cáncer.

La naturaleza inestable de los microsatélites es bien conocida⁴⁹⁻⁵⁰ y da lugar a la expansión o contracción de los elementos repetitivos. Esta inestabilidad es particularmente frecuente en los STRs de tipo trinucleotídico que parecen ser especialmente proclives a la infidelidad en la replicación⁴⁵. El interés de estos hallazgos hizo que otros investigadores estudiaran el comportamiento de estos marcadores en otros cánceres humanos, relacionados y no relacionados con el síndrome HNPCC (cáncer colónico polipósico no hereditario)

De su labor se desprende que la inestabilidad de repeticiones tiene lugar en un amplio rango de tumores pertenecientes o no al fenotipo HPNCC. Hasta la fecha la inestabilidad de microsatélites ha sido descrita en el cáncer colorectal⁵¹, esófagico⁵², pancreático⁵³, endometrio⁵⁴, de pulmón⁵⁵, y menos frecuentemente en cánceres de vejiga⁵⁴, mama, hígado, ovario e intracraneal entre otros⁵⁶.

Se ha demostrado que la inestabilidad varía con el tejido de origen, y que en cánceres no relacionados con el síndrome HNPCC se caracteriza por presentar un patrón distinto al observado en el cáncer colorrectal⁵⁶. Así mientras la mayoría de los tumores colorrectales que exhiben inestabilidad en un microsatélite muestran también anormalidades en otro locus y habitualmente en muchos loci; en cánceres de otras estirpes, o de otras localizaciones, lo habitual es encontrar un único microsatélite

afectado para cada variedad de tumor⁵⁶. Se piensa que este otro patrón de inestabilidad sea resultado de procesos distintos de los que operan en el cáncer colorrectal y que tal vez no esté relacionado con la predisposición genética al cáncer.

Noguchi⁵⁷⁻⁵⁸, ha demostrado recientemente que el FA mamario tiene un origen policlonal y el TF monoclonal, tras realizar análisis clonal del DNA de una muestra de FA gigante en mujer de 21 años de edad. El método se basó en la detección del polimorfismo de trinucleótidos repetitivos ligados al gen del cromosoma X. La histogénesis del FA y el TF de mama están estrechamente unidas, pero todavía no está claro que el FA pueda progresar directamente a TF. Este estudio en FA y TF pertenecientes a una misma paciente reveló que el FA primario era monoclonal y el TF también. Se halló el mismo alelo un gen AR inactivado. Es razonable asumir que el TF tiene el mismo origen que el FA llegando incluso a identificar fibroadenomas monoclonales capaces de progresar a TF.

1.3. ANATOMÍA PATOLÓGICA

1.3.1. DESARROLLO

Un gran número de investigadores han intentado establecer las diferencias existentes desde el punto de vista anatomopatológico entre el TF benigno, potencialmente maligno (fronterizo) y maligno^{8-12,15}.

Treves y Sunderland¹⁰ en 1951 realizan la primera clasificación de los tumores filodes en benigno, maligno y fronterizo basándose en el tamaño, celularidad del estroma y grado de atipia. No pudieron establecer una correspondencia real entre la apariencia morfológica y el curso clínico.

Los primeros autores en establecer parámetros histológicos en un intento de separar los distintos tipos de tumores filodes en función de su potencial maligno fueron Norris y Taylor¹³. Determinaron los siguientes parámetros: a) márgenes del tumor, rechazados o infiltrados b) número de mitosis por 10 campos de gran aumento c) grado de atipia del estroma: Mínima, moderada o marcada (*Tabla 3.1*).

Para estos autores, el mayor porcentaje de recurrencias, metástasis y muertes por esta enfermedad se dio en los tumores que presentaron una atipicidad severa, y lo contrario en tumores con atipicidad mínima.

Este hecho llevó a Azzopardi³¹ a comparar los tumores que no recurrieron observando que eran lesiones con tejido circundante sano, frente a los que recurrieron con atipicidad mínima, que presentaban afectación de los márgenes de resección.

Observaron también que a medida que aumentaba el número de mitosis lo hacían también las recurrencias y metástasis y que en los casos con menos de 3 mitosis por 10

campos de gran aumento no sólo no existía enfermedad metastásica, sino que solamente recurrían el 17% de los casos¹⁰.

Azzopardi³¹ estableció que más de 3 mitosis por 10HPF (x400) es un indicador de potencial malignidad. Pietruzka y Barnes¹⁴ cuestionan esta opinión y consideran un TF como benigno cuando el número de mitosis se halla comprendido entre 0 y 4, potencialmente maligno entre 5 y 9, y maligno cuando excede el número de 10. Estos autores valoran además del número de mitosis, el grado de atipia y la afección o no de los márgenes tumorales tras la cirugía. (*Tabla 3.2.*)

Como contrapartida mencionar un caso de la serie de Ward¹⁶ con más de 20 mitosis que rehusó la mastectomía y a los 103 meses se encontraba viva y libre de enfermedad. Al revisar este caso comprobaron que apenas había sobrecrecimiento estromal y que, sin embargo, en los casos que recidivaban cerca del 80% presentaban este dato histopatológico. No obstante, no todos los tumores con sobrecrecimiento del estroma recurrían o metastatizaban y estudiando de forma más minuciosa aquellos con sobrecrecimiento estromal observaron que presentaban necrosis del componente estromal aquellos que recurrían. La conclusión fue que la necrosis del componente estromal era uno de los parámetros más importantes para evaluar la probabilidad de recurrencias o metástasis.

Mc Divitt²¹ propuso el estudio del área del tumor donde se concentra la mayor celularidad del componente estromal, porque al comparar los tumores que recurrían frente a los que no, observó que la mayor celularidad se concentraba alrededor de los vasos sanguíneos.

Por otro lado, Pietruzka¹¹ propuso el estudio del aspecto del componente epitelial del tumor, al observar que presentaban más frecuentemente componente epitelial normal o atrófico aquellos casos de tumores filodes que recurrían.

Tabla 3.1. Criterios de Norris y Taylor

	BENIGNO	BORDERLINE	MALIGNO
MÁRGENES	Rechazados	Rechazados o infiltran mínimamente	Infiltrantes
Nº MITOSIS	0-3	5-9	>10
ATIPIA	Mínima o moderada	moderada	marcada

Tabla 3.2. Criterios de Pietruzka y Barnes

	BENIGNO	BORDERLINE	MALIGNO
MÁRGENES	Libres	Libres o infiltrativos	Infiltrantes
Nº MITOSIS	0-4	5-9	>10
ATIPIA	Mínima o moderada	moderada	marcada

CRITERIOS DE MALIGNIDAD

Se basan en la clasificación de Norris y Taylor¹³, complementada por Azzopardi³¹:

1. Tamaño tumoral: Por debajo de 4 cm las probabilidades de malignidad son excepcionales. Por encima de ese tamaño la proporción es de un maligno por cada 10 benignos.

2. Contorno tumoral: Los tumores circunscritos raramente son malignos. Estos suelen tener en los bordes mayor tendencia a la infiltración.

3. Atipia celular: Si es acusada existe una alta probabilidad de tratarse de un TF maligno. Sin embargo, pueden darse formas malignas, sin especiales características atípicas.

4. Actividad mitótica: por debajo de tres mitosis implica benignidad. Por encima de 10 existe una alta probabilidad de malignidad (*Fig. nº 2*).

5. Hipercrecimiento del estroma: cuanto mayor sea el predominio del tejido conjuntivo sobre el epitelial mayor riesgo de malignidad.

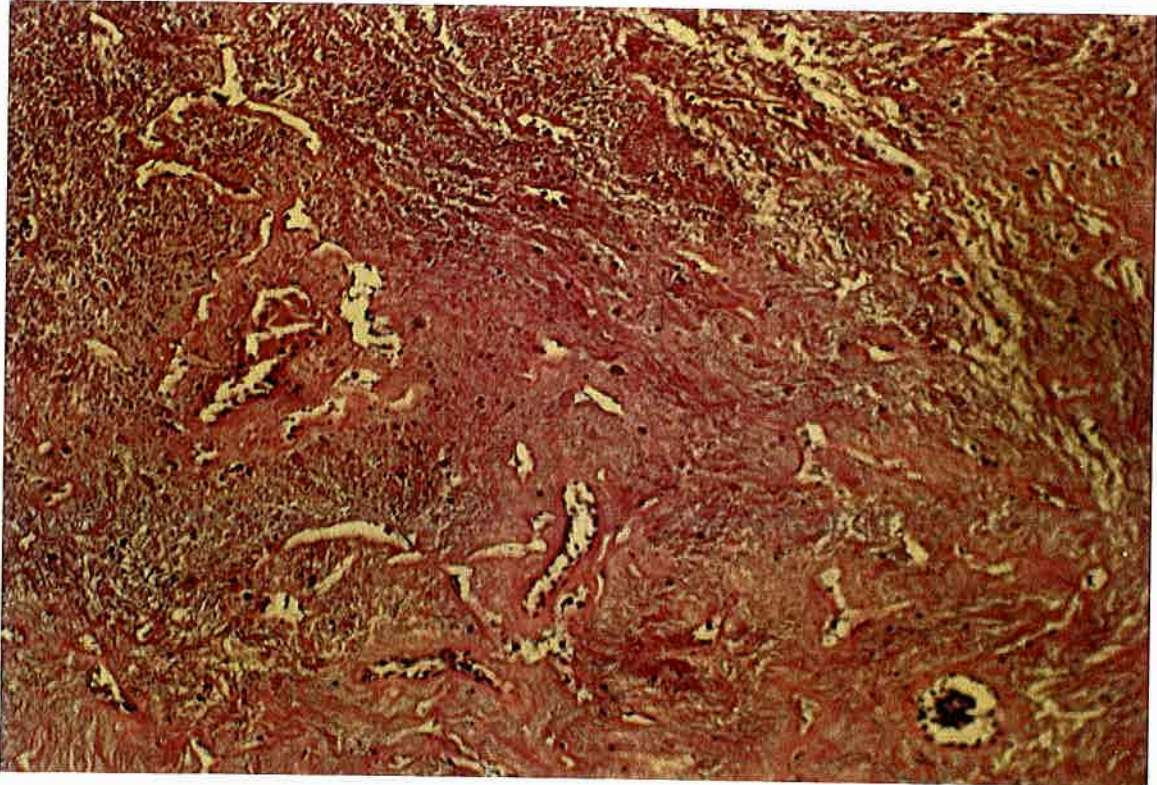


Fig. n°2: Estroma con áreas de necrosis tumoral

McDivitt²¹ encuentra más fácil establecer la diferenciación entre formas benignas y malignas y no cree necesaria una categoría que englobe a los casos dudosos.

Norris y Taylor¹³ creen que todos los criterios establecidos pueden fallar existiendo casos en los que no puede establecerse la distinción entre TF benigno y maligno, llegando a afirmar que quienes lo clasifican en benigno y maligno engloban los casos fronterizos en la variedad maligna.

Las recomendaciones de la OMS²⁰ son clasificarlos en tres tipos: benignos, malignos y borderline.

1.3.2. HISTOLOGÍA TUMORAL EN LAS DIFERENTES SERIES DE LA LITERATURA

Recogemos la histología tumoral de las distintas series importantes publicadas hasta la fecha, diferenciando los porcentajes según grado histológico. (Tabla 3.3).

TABLA 3.3: Distribución en % según grados de malignidad.

AUTORES	nº pacientes	Benigno	Bordeline	Maligno	Año
Chua y Thomas ⁵⁹	106	91.5	5.7	2.8	1988
Bassler Zahner ⁶⁰	47	36.2	14.9	48.9	1989
Salvadori ⁶¹	81	34.5	39.5	25.9	1989
Kario ⁶²	34	64.7	23.5	11.8	1990
Bartoli ³⁷	106	86.6	11.3	1.9	1990
Zurrida ¹⁹	216	64.8	21.3	13.9	1992
Ciatto ⁶³	59	37.3	20.3	42.4	1992
Bennet	30	46.5	17.0	36.5	1992
Grimes ⁶⁴	187	50.8	22.5	26.7	1992
Hart ⁶⁵	26	52		48	1978
Pietruzska y Barnes ¹⁴	41	43	14	43	1978
Grigioni ⁶⁶	20	50	30	20	1982
Reinfuss ⁶⁷	170	54.1	11.2	34.7	1992
Moffat ³³	32	71	12,5	16,5	1995
Modena ⁶⁸	17	15	2	0	1993
Villasmil Araujo ⁶⁹	25				1993
Hadju ⁷⁰	199	75.4		24.6	1976
Contarini ⁷¹	40	35		65	1978
Hines ²³	25	60		40	1982
Chua ⁵⁹	106	92.4	5.7	2.9	1988
Hart ⁶⁵	48	73		27	1988
Salvadori ⁷²	81	34.5	39.5	25.9	1972
Bassler ⁶⁰	134	35.8	10.4	54.8	1989
Mariño ⁷³	24	41.7	16.6	41.7	1990
Rama Rao ⁷⁴	17	58.8	11.8	29.4	1981
Zurrida ¹⁹	216	64.80	21.3	13.9	1992
Rowell ⁷⁵	18	61.1	22.2	16.7	1996
Zurridal ¹⁴⁵	286	66	20.3	10.7	1996
Sánchez Muñoz ⁷⁶	30	80	16.6	3.3	1997

1.3.3. RELACIONES CON EL FIBROADENOMA Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La estructura básica del TF es semejante a la del FA, ambas compuestas por tejido mesenquimatoso y epitelial con desequilibrio por parte del TF hacia el tejido conjuntivo que presenta importante densidad celular frecuentemente asociada a polimorfismo celular y mitosis.

Para Haagensen¹⁸ era indudable que en ocasiones el TF derivaba de un FA. La evidencia clínica estriba en que muchas mujeres con diagnóstico de TF habían tenido en algún momento un FA que podía haberse presentado en la mama opuesta, en un área diferente de la misma mama o incluso en la misma región mamaria (*Fig. n°3*).

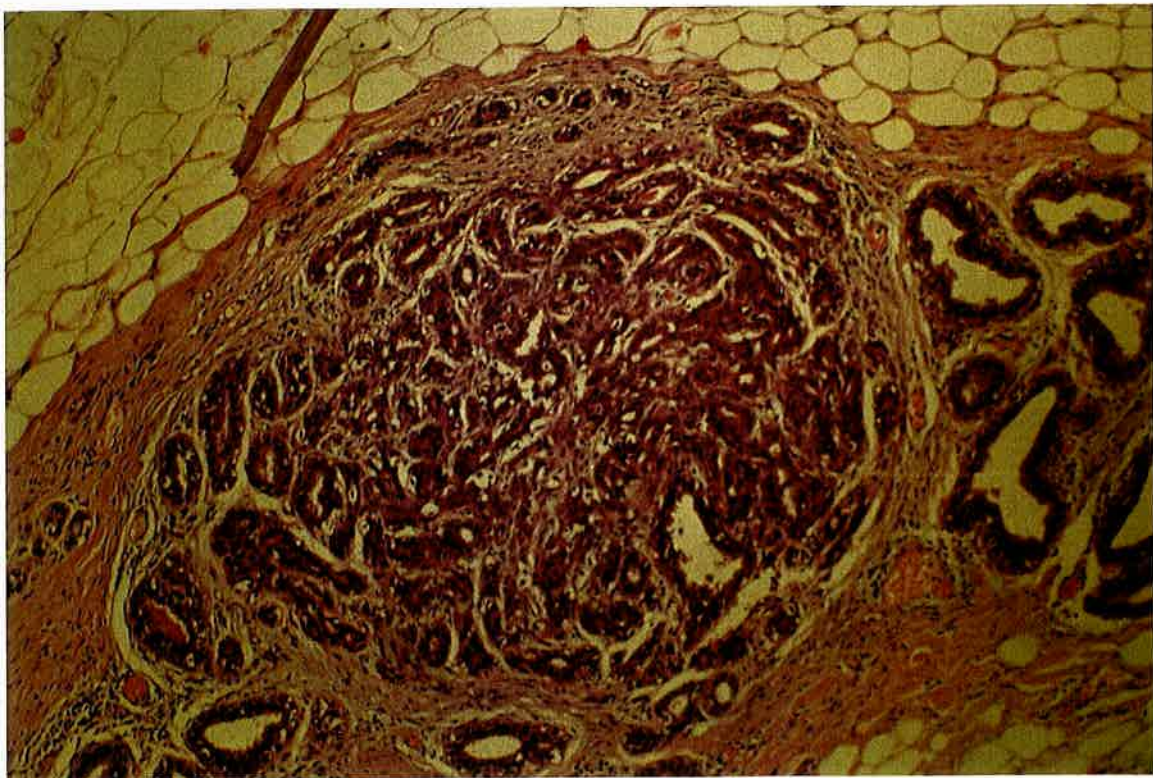


Fig. n° 3: FA adyacente a TF de características benignas.

El hecho de que el TF y el FA tengan un origen común es una cuestión teórica para este autor. Desde el punto de vista práctico importa que ambas lesiones aparecen asociadas. Estos hechos colocan al TF a caballo entre el FA y el sarcoma, pudiendo aparecer como un tumor primitivo o como transformación de un FA preexistente. Esta última posibilidad sospechada desde los primeros estudios de este tumor ha sido confirmada recientemente mediante el análisis clonal del DNA tumoral^{57, 58}.

1.3.3.1. FIBROADENOMA

El FA es la tercera causa de lesión mamaria detrás de la enfermedad fibroquística y el carcinoma, y la primera si se considera la mama antes de los 25-30 años. Su alta incidencia, frecuente multicentricidad, el posible papel hormonal en su génesis y la orientación diagnóstica y terapéutica siguen siendo motivos de estudio.

En 1923 Cheatele⁷⁷ encontró fibroadenomas en el 25% de los estudios postmortem realizados. Frantz⁷⁸ en 1951, examinó 225 autopsias encontrando un 9%. Ashikari afirmó que los fibroadenomas en general y especialmente la variante juvenil aparecen con más frecuencia en mujeres de raza negra⁷⁹.

El FA constituye un factor de riesgo medio para el desarrollo de un cáncer mamario. Oliver y Majors⁸⁰ realizaron el seguimiento de 175 pacientes diagnosticadas de FA durante 25 años; sólo una paciente desarrolló cáncer mamario. Otros autores, como Semb⁸¹, no hallaron ningún caso en el seguimiento de 142 casos. Kodlin⁸² publicó en 1977 sus resultados describiendo 16 cánceres en el seguimiento de 849 FA.

El FA es la neoplasia mamaria más frecuente en mujeres menores de 25 años. El pico máximo de la edad de aparición varía según razas, siendo de entre 20 y 24 años para la raza blanca y, entre 15 y 19 años para la negra. En la serie de Haagensen¹⁸ sólo el 2,5% aparecen en mujeres postmenopáusicas. Para este autor la edad media de aparición es de 31 años.

El desarrollo de esta neoplasia benigna está sometido a la influencia de los estrógenos si bien Zorzona⁸³ observó en 286 casos que las tasas de receptores hormonales ,siendo elevadas, los eran menos que en el cáncer mamario. Generalmente son neoplasias únicas, aunque, hasta en el 16% de los casos pueden ser múltiples¹⁸.

Suele ser un nódulo único, pequeño e indoloro que crece lentamente hasta llegar a los 2-3 cm. Los tumores grandes aparecen en mujeres jóvenes con más frecuencia¹⁸.

Su aspecto macroscópico es el de un tumor bien delimitado y a menudo encapsulado. Al corte muestra una superficie firme y blanquecina, variando su apariencia en función de la hialinización y cambios mixoides.

Su aspecto microscópico es el resultado de la proliferación de elementos mesenquimales y epiteliales (*Fig. n°4*). El estroma puede crecer alrededor o en el interior de los canaliculos. Los dos patrones de crecimiento pueden coexistir en una misma lesión pero predomina uno de ellos. Puede aparecer metaplasia apocrina en el 14-35% casos. El estroma puede presentar hiper celularidad focal o difusa con cambios mixoides o mucinosos. El estroma mixoide aparece fundamentalmente en mujeres menores de 40 años y se asocia con una alta tasa de recurrencia¹⁸.

El hecho de que el FA degenera en sarcoma es extremadamente raro y cuando ocurre es de una gran agresividad. Se diferencia del TF por la ausencia de procesos en forma de hoja en el componente bifásico³².

Crecimiento del epitelio, cambios proliferativos y atipia son datos anatomopatológicos que pueden ser observados en el FA. Puede asociarse también con cambios fibroquísticos o adenosis esclerosante en el 10% de los casos para Azzopardi³¹.

Respecto al TF, Pack y Lee⁵ en 1931 ya sugieren su posible desarrollo a partir de un FA preexistente. Treves y Sunderland¹⁰ afirman “el tumor suele ser solitario pero usualmente encontramos FA en la mama contralateral”.

Ambos tumores poseen gran similitud, tienen elementos epiteliales y conectivos de tal forma que el estroma crece en aposición a los espacios epiteliales. La diferencia básica recae en el sobrecrecimiento del estroma típico del TF. (Tabla 3.4)

El FA suele ponerse de manifiesto en mujeres más jóvenes, entre 20 y 30 años, mientras que el 80% de los tumores filodes se diagnostican entre los 30 y 60 años¹⁸.

Muchos tumores filodes muestran una considerable heterogeneidad en su apariencia, con focos discretos de relativa hiper celularidad que para algunos autores han sido interpretadas como fibroadenomas residuales, constituyendo para otros, un posible precursor del TF^{5, 10,18,19}.

En 1996 Noguchi⁵⁸, demuestra mediante análisis clonal que el TF puede desarrollarse a partir de un FA monoclonal. En un estudio publicado un año antes por este mismo autor confirma que el FA es policlonal en su origen y el TF monoclonal.

TABLA 3.4: FA vs TF

Características microscópicas	FA	TF
Ramificaciones foliáceas	-	+
Menores de 15 años	+	-
Metaplasia escamosa	-	+
Metaplasia condroide	-	+
Metaplasia ósea	-	+
Tejidos adiposo	-	+
Infiltración de márgenes	-	+

1.3.3.2. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En los casos dónde el sobrecrecimiento estromal es importante debemos diferenciarlos de los sarcomas. El diagnóstico diferencial del TF debe realizarse con las siguientes entidades:

- **Hipertrofia mamaria:** suele ser bilateral, aparece en mujeres prepúberes.
- **Lipoma:** tumoración compuesta por tejido adiposo, suele ser redonda y bien encapsulada.
- **Adenocarcinoma.:** la consistencia es más difusa, puede retraer el pezón por infiltración y/o fijarse a estructuras vecinas
- **Carcinoma papilar:** suele cursar con descarga por el pezón.
- **Carcinosarcoma:** en su crecimiento se ve implicado el componente estromal y el epitelial. Invade los ganglios linfáticos.
- **Sarcoma osteide:** de crecimiento rápido, es un tumor fijo que se adhiere a la piel ulcerándola. Son frecuentes las metástasis pulmonares (*Fig. nº5*).
- **Angiosarcoma:** aparece en mujeres jóvenes. Es el sarcoma de crecimiento más rápido. Puede ser secundario a radioterapia.
- **Liposarcoma:** muy poco frecuente.
- **Linfoma:** generalmente son tumores secundarios y ocurren en el contexto de la enfermedad general.

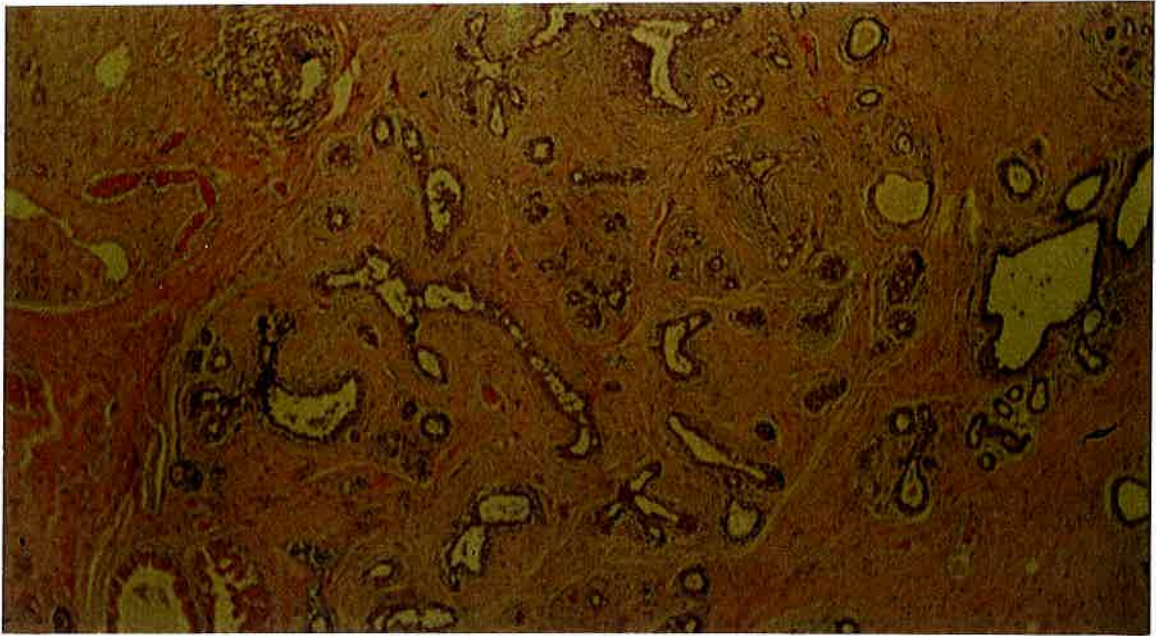


Fig. n° 4: FA típico.

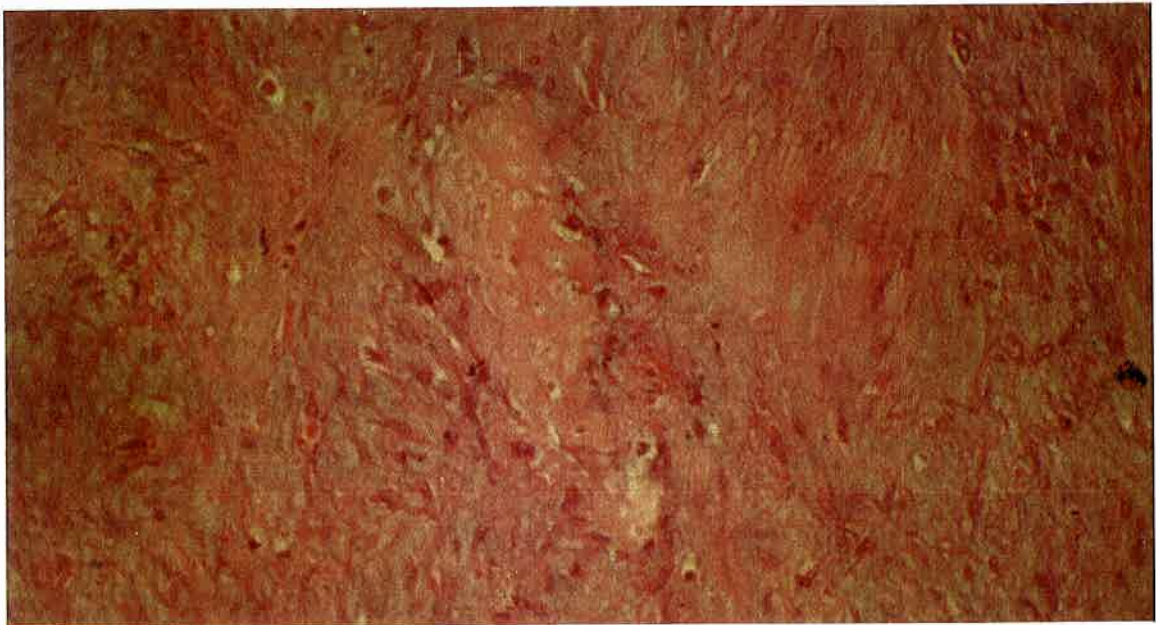


Fig. n°5: TF maligno con áreas de diferenciación osteosarcomatosa

1.3.4. DATOS MACROSCÓPICOS

Son masas de tamaño variable. Éste suele ser mayor en el TF que en el FA. El porcentaje de malignidad guarda relación con el tamaño; por debajo de 30 mm no hay apenas filodes malignos. Los menores de 5 cm suelen ser ovoideos o redondeados. El crecimiento suele ser rápido, progresivo o lento durante años para después hacerse rápido; en general no se ha observado relación entre la benignidad o malignidad con el patrón de crecimiento¹⁸.

Puede ser un tumor de gran tamaño, con frecuencia entre 10 y 20 cm. Conforme van creciendo se hacen lobulados con una palpación heteroconsistente característica. Pueden presentar pseudocápsula, el parénquima mamario puede aparecer rechazado por el tumor asemejando una falsa cápsula. Al corte, si son pequeños puede aparecer blanco-nacarados. Con mayor diámetro la sección muestra un aspecto brillante, propio de los tejidos fibrosos que alterna áreas hemorrágicas con zonas duras, separadas por zonas mixoides blancoamarillentas. Los de gran tamaño son blancogrisáceos con zonas pseudoamarillentas sembradas de cavidades quísticas de tamaño variable y son frecuentes las áreas de necrosis con o sin cavitación así como los infartos hemorrágicos³¹.

Al corte son más blandos que los fibroadenomas, con áreas de irregular dureza. Es característico de estos tumores la presencia de quistes en los que a veces aparecen formaciones foliáceas.

Generalmente es unilateral, apareciendo indistintamente en una u otra mama. En las distintas series la media de los diámetros es claramente mayor que la del FA. Esto puede justificarse primero por el crecimiento más rápido y segundo porque en ocasiones asientan sobre fibroadenomas preexistentes.

1.3.5. DATOS MICROSCÓPICOS

Desde el punto de vista microscópico es indispensable el hallazgo de ambos componentes, epitelial y estromal para poder emitir el diagnóstico, pero es el componente conjuntivo, fundamental en base a la diferenciación entre benignidad y malignidad de estos tumores. Azzopardi³¹, corroborado por otros autores^{10, 15, 18}, define los márgenes del tumor como:

- Delimitados: sí existe cápsula de tejido conectivo rodeando el tumor y no se observa tumor en el tejido mamario circundante.
- Infiltrantes: cuando existe tumor en el estroma mamario circundante.
- Indeterminados: cuando no existe una cápsula de tejido conectivo rodeando al tumor y no se observa estroma mamario circundante.



Fig. n°6: Bordes tumorales expansivos propios de tumores borderline o malignos.

1.3.5.1. Componente estromal

Aparecen células esparcidas a menudo en un estroma hialinizado o edematoso con un patrón arquitectural más complejo que el FA con estructuras ductales elongadas y espacios quísticos focales solamente donde se proyecta el estroma (*Fig. n°7*), las proyecciones muestran solamente ramificaciones con forma de tallo. Cuando se observa sobrecrecimiento estromal aunque sea en un sólo campo con canalículos dotados de epitelio en su interior nos hallamos ante un TF.

La sustancia de fondo presenta aspectos variables: mixoide, edematoso y a veces hialinizado con bandas de colágeno.



Fig. n°7: Ductos elongados que se proyectan en el estroma

Los elementos celulares del mesénquima tienen caracteres diferentes. Presenta pleomorfismo de los núcleos de las células del estroma, es decir, atipicidad celular que puede ser: mínima, moderada o severa. La presencia de mitosis es un dato importante

que puede indicar la potencial malignidad del tumor. Puede haber presencia o ausencia de necrosis, dependiendo del déficit de oxigenación. Es importante la presencia de elementos heterológicos del estroma con diferenciación hística, ósea, cartilaginosa ó grasa. Estas variaciones de los componentes histológicos del estroma maligno no tienen especial significación pronóstica.

1.3.5.2. Componente epitelial

El componente epitelial es semejante al del FA intracanalicular, caracterizado por la formación de túbulos glandulares de luz virtual, colapsados y con hendiduras secundarias a la compresión que sobre ellos efectúa el elemento estromal³¹. Con frecuencia las muestras epiteliales son escasas y se hace preciso el estudio de múltiples áreas de tumor, preferentemente de las zonas periféricas, puesto que la proliferación mesenquimatosa rechaza a los elementos epiteliales hacia la periferia del tumor. Lee⁵ señaló que la identificación del componente epitelial está en relación con el material examinado precisándose en general múltiples cortes para su estudio correcto.

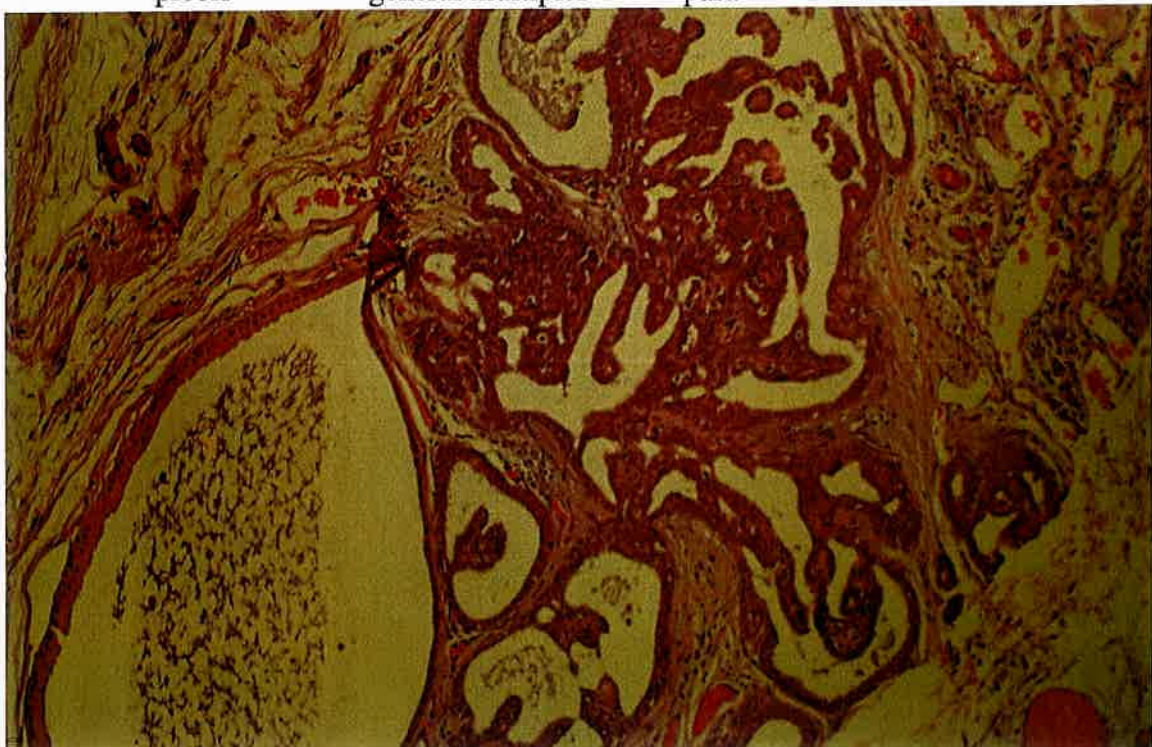


Fig. n° 8: Áreas de adenosis esclerosante en TF.

Haagensen¹⁸ observó cinco tipos de proliferación del componente epitelial en el TF que son:

1. -Pequeñas áreas diseminadas en las que el epitelio crece formando proyecciones papilares benignas que llenan parcialmente los conductos dilatados.

2. -Proliferación semejante a la adenosis (*Fig. n°9*).

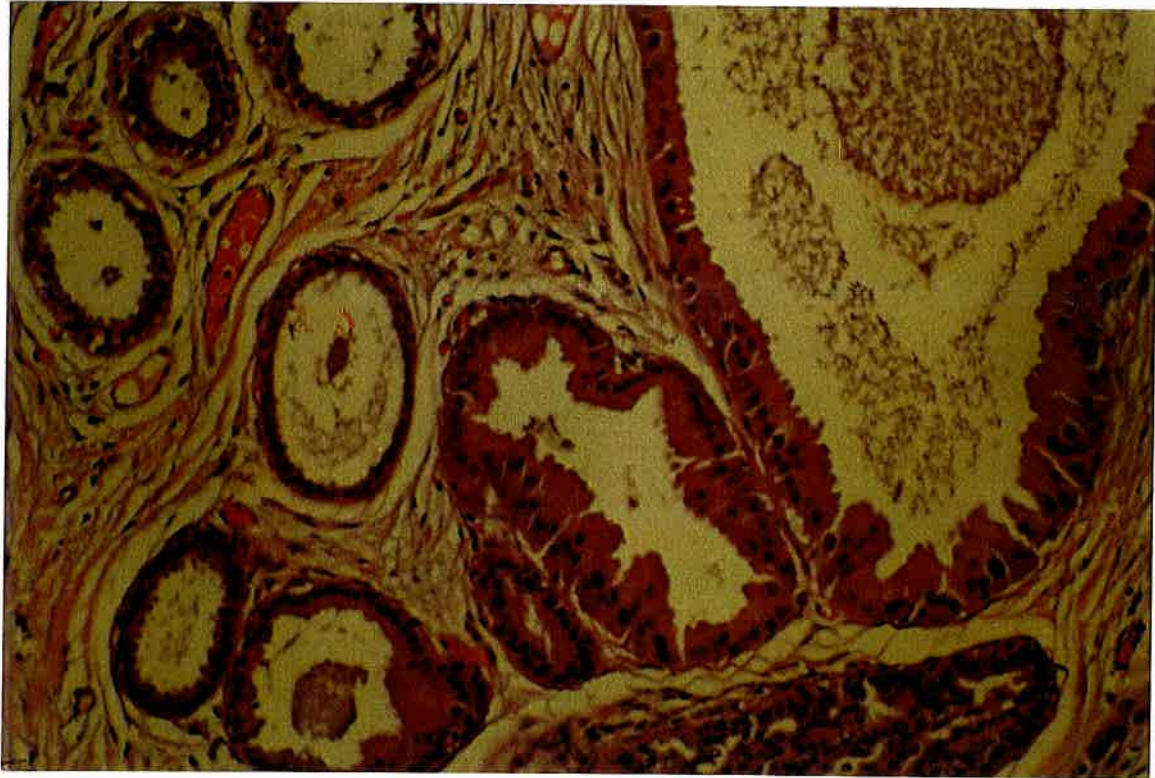


Fig. n° 9: Áreas de metaplasia escamosa en el interior de los ductos en TF.

3. -Ocasionalmente, áreas de metaplasia escamosa (*Fig. n°9*) en el epitelio de revestimiento de los conductos. Norris y Taylor¹³ observaron este fenómeno en 8 de sus 94 casos.

4. -Neoplasia lobulillar típica que puede observarse dentro del tumor, en la periferia, o en ambos.

1. -Carcinoma que puede hallarse junto al tumor o bien desarrollarse posteriormente, obligando a una vigilancia exhaustiva.

Otros autores³¹ clasifican el componente epitelial en tres tipos:

-Normal: ductos revestidos por una capa de células cúbicas altas y células mioepiteliales.

-Hiperplásico: aumento del número de ductos y del número de células en cada ducto (Fig. n°10).

-Atrófico: aplanamiento del epitelio superficial de revestimiento de los ductos con una

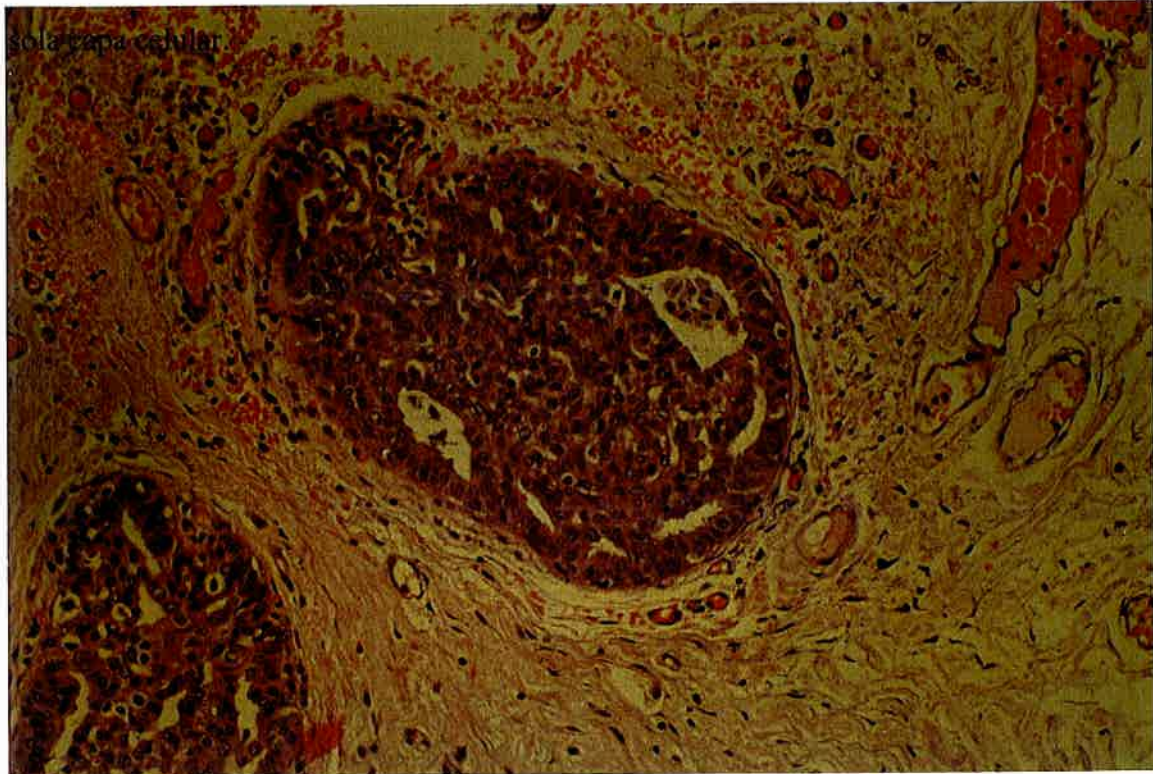


Fig. n°10: Hiperplasia ductal usual en TF

1.3.5.3. Grados de malignidad

El TF se divide en benigno, maligno y fronterizo o borderline. El histotipo tumoral es el principal factor pronóstico¹⁰.

Las formas benignas de TF se caracterizan por presentar la morfología de un FA intracanalicular con intensa proliferación fibroelástica formada por elementos celulares pequeños, fusiformes, levemente acidófilos. La sustancia intersticial, más o menos

cuantiosa y, con aspecto edematoso, presenta áreas mixoides o metaplásicas. La presencia de áreas amplias de tipo mixoide ayuda al diagnóstico de TF aunque por sí sola no constituye un signo de malignidad.

En las formas malignas se advierte un estroma denso con gran celularidad, siendo sus elementos celulares irregulares formando remolinos, atipias nucleares y áreas de mitosis .

Siguiendo a Contesso⁸⁴, Borner⁸⁵ propone, en 1973, la siguiente graduación en lo que respecta a la malignidad de los tumores filodes:

TIPO I: FA phyllodes simple, con características de FA intracanalicular, rico en células de pequeño tamaño que afecta principalmente a mujeres jóvenes.

TIPO II: FA phyllodes polimorfo. Se trataría de un TF por su arquitectura foliácea, con mezcla de áreas de infarto o necrosis, degeneración quística, mixoide o metaplasia de tipo condroide óseo. Tumores de talla media que asientan en mujeres menos jóvenes, pero sin signos de malignidad.

TIPO III: FA phyllodes sospechoso. Sería la forma más difícil de encuadrar. Engloba cualquiera de las formas anteriores en las que se aprecian áreas de proliferación de tipo fibroblástico sospechosas por la existencia de irregularidades citonucleares.

TIPO IV: fibrosarcoma phyllodes. Se trataría sin duda de un fibrosarcoma rico en colágeno, indiferenciado o pleomórfico. Toker⁸⁶ en un estudio ultraestructural de las formas malignas, confirmó que las anormalidades citoplasmáticas asientan en el estroma y no en los elementos ductales

1.3.5.4. Apariencia de variedades de sarcoma

Puede asemejar diferentes tipos de sarcoma, describiremos someramente cada uno de ellos:

- **Fibrosarcoma**

Muchos TF presentan una estructura similar al fibrosarcoma describiéndose como un tipo de FA intracanalicular muy celular con áreas muy celulares, similares a las del fibrosarcoma. Presentan células grandes con núcleos prominentes rodeadas de colágeno formando bandas paralelas o sinuosas³¹. Los núcleos presentan marcada hiperchromasia y exhiben cromatina pesada. El número de figuras mitóticas varía desde cinco o menos a más de diez. Algunos tumores presentan zonas fibrosarcoma-like de distintos grados de diferenciación esparcidas entre tejido edematoso o mixomatoso. También pueden presentar zonas de hialinización ocupadas por procesos polipoideos que se proyectan en el epitelio tumoral. En otros tumores aparecen zonas de mayor densidad fibrosa localizadas en un área determinada que hace pensar en el residuo de un FA que constituiría el nido a partir del cual se formase el TF.

- **Mixoxarcoma y liposarcoma**

En tumores especialmente malignos puede predominar un patrón mixoide que domina sobre el fibrosarcomatoso, y muchos de ellos presentan diferenciación liposarcomatosa. Esta sería la segunda línea de diferenciación más frecuente, ampliamente discutida por Qizilbash⁸⁷ en 1976.

- **Sarcoma anaplásico**

Es la variedad menos frecuente, y en ocasiones puede confundirse con un carcinoma indiferenciado¹⁸.

- **Condrosarcoma y osteosarcoma**

Poco frecuente. Mc Divitt²¹ encuentra dos casos de metaplasia cartilaginosa y ósea. Rossen y Urban¹³⁰ encuentran otros dos casos, aunque no parecen tener significación pronóstica.

- **Leiomioma y rhabdomioma**

Es raro. Pietruzka aporta un caso de diferenciación de músculo estriado¹⁴.

1.3.5.5. Hallazgos ultraestructurales

Papel de la endotelina inmunoreactiva

Las células del estroma de aspecto fusiforme son generalmente tipo miofibroblástico o fibroblástico, a menos que se desarrolle un tipo más específico de patrón sarcomatoso.

La ir ET-1 (endotelina inmunorreactiva) es un péptido vasoconstrictor de células endoteliales de vasos sanguíneos porcinos. Recientemente se ha demostrado que posee una actividad biológica capaz de estimular la síntesis de DNA en diferentes estirpes celulares. El TF se caracteriza por el sobrecrecimiento del componente estromal que es hiper celular respecto al FA⁸⁸.

Sabemos que es un tumor cuyo diagnóstico diferencial es difícil, en ocasiones condicionado por su rápido crecimiento, sin embargo, se desconoce el mecanismo por el cual el estroma crece rápidamente.

El tejido estromal mamario normal contiene células dendríticas intersticiales CD34+ y factor VIII a + de la coagulación⁸⁹.

Baley et al⁹⁰ observaron en 1990 que las células estromales exhibían receptores de superficie para la ET-1 y no las epiteliales del tejido mamario. Posteriormente se ha comprobado, que los tejidos procedentes de TF contienen una cantidad considerablemente mayor de ET-1 que los fibroadenomas y mucho mayor que el hallado en las del carcinoma mamario, lo que induce a pensar, que puede jugar un papel importante en la estimulación del crecimiento de las células estromales y, por tanto, en su rápido crecimiento.

Papel de los miofibroblastos

La presencia de miofibroblastos en el estroma del TF de la mama ha sido bien documentado en casos asilados mediante microscopía electrónica y técnicas de inmunohistoquímica. En esta última década se ha discutido acerca del origen de las células mesenquimales del TF y su relación con el mioepitelio. Al igual que otros tumores mamarios de origen fibroepitelial parece lógico pensar que el TF derive de fibroblastos especializados de los lóbulos mamarios.

Diversos estudios⁹⁶ han demostrado la presencia de células de músculo liso, miofibroblastos y células del mioepitelio en el estroma del TF⁹⁰⁻⁹⁵, estos datos se han interpretado como una clara evidencia de que existe diferenciación de los miofibroblastos en este tipo de tumor.

1.3.5.6. DNA Ploidia

Está ampliamente documentada la disparidad entre la apariencia histológica y la conducta clínica del TF. Grupos de estudios⁵⁻¹⁸ con series largas han dedicado sus esfuerzos para definir los criterios pronósticos.

Además de la tasa de mitosis, márgenes tumorales, densidad celular, sobrecrecimiento estromal y necrosis, recientemente, se ha aplicado el uso del análisis del flujo citométrico del DNA y la determinación de la fracción de Fase-S, mostrando correlación entre la aneuploidia y una alta proliferación celular con conducta clínica agresiva en algunos estudios^{96, 97}.

El Naggar^{98, 99}, realizan análisis de flujo citométrico del DNA y del ciclo celular para determinar el potencial de utilidad pronóstica de estos procedimientos. Un análisis multivariante de los resultados muestra que los hallazgos del DNA son un predictor significativo de la evolución clínica.

Grimes⁶⁴ en 1992, realiza un estudio de correlación histológico-clínico con análisis del flujo citométrico (*Tabla 3.5*). En el estudio se revisan 187 casos de TF y se realiza el estudio del DNA en 8 casos con resultados que pueden observarse en la tabla. Aunque la determinación de la fase S puede ser factor pronóstico, el contenido del DNA no se relaciona con la conducta clínica.

TABLA 3.5: Diagnóstico histológico, análisis del flujo citométrico y seguimiento clínico en 8 casos de TF.

Caso	Histología	DNA	Fase-s	Seguimiento
1	Benigno	Diploide	4,3%	No
2	Benigno	Diploide	8,6%	No
3	Benigno	Diploide	11,5%	No
4	Benigno	Aneuploide	17,5%	LE* 6 años
5	Borderline	Diploide	6,7%	No
6	Borderline	Diploide	26,3%	LE 6 años
7	Maligno	Diploide	10,6%	Muerte
8	Maligno	Diploide	16,6%	LE 4 años

*LE: libre de enfermedad

1.3.5.7. Clasificación

Desde el punto de vista anatomopatológico, la naturaleza de los márgenes tumorales se ha dividido en:

- Expansivos
- Infiltrativos
- Indeterminados

CELULARIDAD ESTROMAL

- 1: células esparcidas, a menudo en un estroma hialinizado o edematosa.
- 2: moderadamente celular.
- 3: células condensadas con poco material intercelular.

CRECIMIENTO ESTROMAL

- 1: patrón arquitectural levemente más complejo que el FA con estructuras ductales elongadas y espacios quísticos focales donde se proyecta el estroma, las proyecciones muestran solamente ramificaciones simples.
- 2: patrón arquitectural clásico con un complejo orden de células epiteliales y mesenquimales incluyendo numerosos espacios quísticos que contienen ramificaciones, y proliferaciones en forma de hoja del estroma.
- 3: el estroma contiene largas hojas que lo interrumpen. Los elementos epiteliales están presentes aunque a menudo se encuentran ausentes en algunos campos.

PLEOMORFISMO de los núcleos de las células del estroma

- 1: núcleos ovoideos con cromatina dispersa pero uniformes en apariencia.
- 2: moderado pleomorfismo con núcleos grandes aproximadamente 1.5 veces más grandes.
- 3: marcado pleomorfismo e hiperchromasia.

La heterogeneidad de estos tumores obliga, por tanto, a incluir como borderline tumores que son histológicamente benignos. y que muestran algunos hallazgos característicos de los tumores malignos.

1.4. HISTORIA NATURAL

Su conducta biológica es impredecible existiendo grandes variaciones en la evolución natural de estas lesiones. Aunque se han comunicado múltiples casos en el momento actual, la rareza del tumor y su comportamiento biológico impiden conocer adecuadamente el significado real de este cuadro con respecto a sus recurrencias y metástasis⁵⁻¹⁸.

En la serie de Haagensen¹⁸ la duración del tumor varió desde una semana a 42 años estando el tiempo medio en 24,4 meses.

El grado de crecimiento del estroma, los márgenes quirúrgicos del tumor y el grado histológico son factores pronosticos¹⁵. De las pacientes con tumor benigno tratado con cirugía, casi el 100% sobreviven a los cinco años, la cifra desciende al 80% en el caso del tumor borderline, siendo del 62% en los malignos. La causa más frecuente de progresión del tumor maligno son las metástasis (3-12%), siendo el órgano diana el pulmón, seguido del tejido óseo y cerebral¹⁰⁵ pudiendo también metastatizar en hígado, miocardio etc. En más del 90% de los casos las metástasis ocurren dentro de los tres primeros años tras el diagnóstico y tratamiento^{63,66-67,70}.

1.4.1. ASPECTOS ANATOMOCLÍNICOS DE LA RECIDIVA

Norris y Taylor¹³ obtienen una tasa de recurrencia del 30%, fundamentalmente en los dos primeros años tras el tratamiento primario. Haagensen¹⁸ presenta un 18% de recurrencia en las pacientes tratadas mediante excisión local que corresponden en general a las formas benignas y un 8% en las malignas justificado esto, por el tratamiento más radical al que son sometidas estas pacientes. Para Hadju y Espinosa⁷⁰ la tasa de recurrencia viene a ser de un 16%, similar a las obtenidas por Zurrída¹⁹ y Reinfuss⁶⁷ que son del 12% y 14% respectivamente .

Presentamos el tipo anatomopatológico y el porcentaje de recurrencias del TF en las series más importantes publicadas en los últimos 20 años (Tabla 4.1).

TABLA 4.1. Tasas de recidiva.

Autor	Año	n	Recurrencias
Hadju ⁷⁰	1976	199	32
Pietruzska ¹⁴	1978	42	4
Contarini ⁷¹	1982	40	3
Grimes ⁶⁴	1987	25	10
Chua ⁵⁹	1988	106	20
Hart ⁶⁵	1988	48	11
Salvadori ⁷²	1989	81	2
Bassler ⁶⁰	1989	134	21
Mariño ⁷³	1991	24	7
Rama Rao ⁷⁴	1992	17	
Zurrida ¹⁹	1992	216	27
Rowell ⁷⁵	1993	18	3
Zurrida ¹⁹	1993	286	33
Sanchez ⁷⁶	1995	30	4

Al carecer de cápsula, el TF cuando crece rechaza el parénquima vecino. Éste tiende a provocar una reacción colágena periférica que forma una pseudocápsula. Fuera de la masa principal del tumor pueden observarse lobulillos con iguales alteraciones histológicas pero sin contactar con la masa principal. Esta multifocalidad periférica al tumor es la causa de la recidiva¹⁰⁰.

Habitualmente la recidiva de un tumor benigno es también benigna, pero entre un 4-10% lo hace en la forma maligna. La posibilidad de malignizar aumenta con el número de veces que recidiva el tumor. Zurrida¹⁹ en las formas benignas refiere un 60% de recidivas benignas, un 34% de borderline y un 6% de malignas.

1.4.2. FORMAS DE DISEMINACIÓN

La tasa porcentual de diseminación se sitúa aproximadamente en el 5%.

El componente estromal es capaz de metastatizar vía hematogena. El TF metastatiza en el 3-12% de los casos, variando esta cifra según distintas series. Este

rango tan amplio puede ser debido a que autores con tasas bajas de enfermedad metastásica incluyen en éstas, tumores benignos. Para Yamamichi¹⁰³ el TF maligno, con potencial capacidad metastásica supone el 0,4% de todos los tumores mamarios malignos.

Las localizaciones metastásicas más frecuentes son pulmón y hueso^{12,66-67,73} (Tabla 4.2.). La afectación de la axila aparece en el 10% de las pacientes que han presentado enfermedad metastásica, así Rhodes¹⁰⁴ en 1978 describe 10 casos de afectación axilar en 84 pacientes con enfermedad diseminada.

TABLA 4.2. :Localizaciones metastásicas más frecuentes

Localización	%
Pulmón	66
Hueso	23,8
Corazón	9.4
Hígado	5,4

Reseñar entre las localizaciones infrecuentes: hueso maxilar, mandíbula, sistema nervioso central¹⁰², vulva¹⁰⁵ y cavidad oral¹⁰⁶. que en todos los casos las metástasis estaban formadas por componente estromal.

1.4.3. SITUACIONES ESPECIALES

Tumor filodes en el varón

Es extremadamente raro que el TF afecte al varón. Pack y Lee⁵ describen tres casos, Reingold¹⁰⁷ y Ascher un caso en un varón con ginecomastia y Pantoja¹⁰⁸ un único caso de un gigantesco tumor en un varón de 70 años de edad, que presentaba una moderada ginecomastia en la mama contralateral.

Tavasoli¹⁰⁹ describe: dos casos de bajo grado y un tercero de comportamiento muy agresivo con áreas de diferenciación leiomiomasarcomatosas en un varón negro de 40 años.

Se ha descrito la aparición de este tipo de tumor en la próstata masculina¹¹⁰. El primer caso encontrado en la literatura fue el de un tumor con estroma hiper celular con células alargadas y núcleos en forma de huso. Algunas células mostraban atipia celular pero no actividad mitótica por lo que fue catalogado como benigno. Se realizó prostatectomía suprapúbica, encontrándose libre de enfermedad a los tres años del tratamiento. El segundo, aunque también benigno recidivó a los dos años.

Tumor filodes en la adolescencia

Norris y Taylor¹³ describen tres casos en mujeres menores de 20 años, Mc Divitt²¹, otros tres y Haagensen¹⁸ cuatro. En general no suele ser altamente agresivo en niños⁴⁰ aunque se ha descrito casos de metástasis y muerte por el tumor¹¹⁴. La incidencia en menores de 20 años es del 5%⁵.

El crecimiento de este tipo de lesión en adolescentes y niñas apoya la teoría del factor hormonal como posible agente etiológico¹¹¹⁻¹¹³.

El diagnóstico diferencial de los tumores mamarios en la infancia incluye el FA, la hipertrofia virginal y el TF. En la hipertrofia virginal el aumento de la glándula mamaria suele ser bilateral; mientras que el FA suele ser más pequeño que el TF¹⁸.

El seguimiento debe ser exhaustivo para detectar de forma precoz cualquier indicio de conducta clínica agresiva.

Tumor filodes y cáncer mamario.

Excepcionalmente se han observado casos aislados en los que el componente epitelial del TF presentaba signos de malignidad^{10,13,18,114-118} (Tabla 4.5).

TABLA 4.5: Casos de carcinoma desarrollados sobre en TF

AUTOR	nº DE CASOS	Ca. ductal	Ca. Lobulillar
Norris y Taylor ¹⁴	2		
Treves ¹⁰	1		1
Haagenesen ¹⁸	7		2
Rosen y Urban ⁸⁷	6		4
Series Columbia	3		
Anthony S-Y ¹¹⁴	1	1	
Klausner ¹¹⁶	1	1	
Anni Grove ¹¹⁵	1	1	
Soriano ¹¹⁷	1	1	
Regueira ¹¹⁸	1		1

Todos los casos salvo el de Klausner¹¹⁶, Soriano¹¹⁷ y Regueira¹¹⁸ asentaban sobre tumores filodes benignos. A pesar de la extraordinaria complejidad del comportamiento biológico del TF, el hecho de que sobre él, se desarrolle un componente carcinomatoso induce a pensar que tenga una repercusión negativa con respecto al pronóstico de estas pacientes. Sin embargo, a este respecto, la literatura recoge un aparente buen pronóstico para dicha asociación, atribuible a la peculiar presentación clínica del TF.

En los casos de TF con componente carcinomatoso resultaron excepcionales las metástasis ganglionares y en todos los casos se desarrolló a partir de un componente sarcomatoso.

En la mayor parte de los casos la asociación es con el carcinoma lobulillar¹¹⁷⁻¹¹⁸, algo que ocurre también cuando se desarrollan a partir de fibroadenomas¹⁸.

1.5. CLINICA

Se presenta en mujeres de cualquier edad, entre la 4ª y 5ª década de la vida. La mayor parte de las veces, las pacientes acuden a la consulta mostrando un tumor redondeado, que bruscamente empieza a crecer, aumentando su tamaño de forma evidente en pocas semanas. Treves¹⁰ describe un caso que alcanzó 20 cm en tres meses. En el 95% de los casos lo detecta la propia paciente.

La duración de los síntomas puede oscilar de meses a años. Los patrones de crecimiento son: lento latente durante un largo periodo de tiempo, rápido o bifásico consistente en un crecimiento soterrado que de forma brusca comienza a aumentar su tamaño. Aunque no existen diferencias anatomopatológicas en cuanto a los patrones de crecimiento, se debe señalar que la forma más frecuente de presentación es la primera¹⁰.

El tamaño tumoral oscila de 2 cm a 40 cm. En los tumores de gran tamaño la piel puede sufrir cambios secundarios a la presión ejercida por el propio tumor como son modificaciones en la coloración cutánea ó prominencia de los vasos sanguíneos e incluso ulceración, lo cual no implica necesariamente un comportamiento maligno.

En casos de larga evolución se ha descrito retracción del pezón. La afectación axilar en tumores malignos no es frecuente siendo independiente de la localización del tumor dentro de la mama. Norris y Taylor¹³ observan un 17% de afectación clínica axilar y cambios reactivos de tipo inflamatorio en el total de TF.

La exploración de la mama permite encontrar tumoraciones generalmente mayores de 5 cm. , pudiendo llegar en los casos de los tumores filodes de 15 a 20 cm. Su consistencia es dura, delimitado y móvil deslizándose en el espesor de la glándula mamaria. Cuando el tumor es pequeño, hecho cada vez más frecuente, merced a un diagnostico más precoz gracias a las técnicas de diagnóstico actuales, la piel está libre y no adherida.

Conclusiones de Pack y Lee⁵.

El dolor suele estar ausente en las primeras fases de crecimiento para aparecer posteriormente por compresión, principalmente en los tumores con patrón de crecimiento rápido. Suele ser una masa grande, móvil, delimitada, con áreas de consistencia semielástica, siendo infrecuente la telorrea. No existe, generalmente afectación del estado general.

La lesión es siempre móvil respecto a la glándula y no posee el carácter infiltrante del carcinoma. Aunque la piel puede aparecer tensa y brillante, la ulceración de la misma es rara , siendo ésta debida a la presión ejercida por el tumor, no por infiltración tumoral. Se puede observar prominencia de venas y vénulas. La afectación axilar es muy rara, estos autores sólo encuentran un caso descrito en la literatura. La bilateralidad es un hallazgo poco común.

1.6. DIAGNÓSTICO

1.6.1. DIAGNÓSTICO POR LA IMAGEN

Ante el progresivo aumento de la incidencia de patología mamaria benigna y, sobre todo maligna en los países desarrollados (1% anual para el cáncer mamario)²⁸, se redoblan esfuerzos para conseguir diagnósticos más precoces.

Las técnicas tradicionales, mamografía, ecografía y citología, utilizadas conjuntamente, ofrecen buenos resultados, si bien dejan sin resolver de un 3-10% de falsos negativos¹¹⁹. La información que nos ofrecen está en relación con la posible malignidad vs. benignidad de una determinada lesión, pero pocas veces va más allá¹²⁰ (estirpe celular, posible respuesta a receptores etc.).

Se requieren, por tanto, nuevas técnicas que permitan acercarse al 100% de fiabilidad diagnóstica y ofrecer otra gama de información que pueda ser determinante en el enfoque terapéutico.

1.6.1.1. Papel de la senografía

En el pasado el diagnóstico del TF presentaba varios problemas: tumor grande, polilobulado, con consistencia elástica del parénquima y aumento de la red capilar en piel¹²¹.

La actual toma de conciencia, por parte de la mujer, de la necesidad de un diagnóstico precoz del cáncer de mama implica que los tumores filodes sean diagnosticados progresivamente con tamaños más pequeños³⁷ y, por tanto, más difíciles de diferenciar del FA¹²². En la actualidad nos encontramos con frecuencia ante nódulos mamarios de pequeñas dimensiones, por lo que el examen clínico instrumental (exploración, mamografía y aspiración con aguja fina) es de escasa ayuda para el

diagnóstico diferencial del TF¹²³ y el FA (*Fig. nº11*). TF y FA presentan muchas similitudes clínicas y radiológicas, y ocasionalmente pueden aparecer juntos. El hecho de que el diagnóstico resulte difícil repercute en la valoración del cirujano a la hora de planificar el acto operatorio.

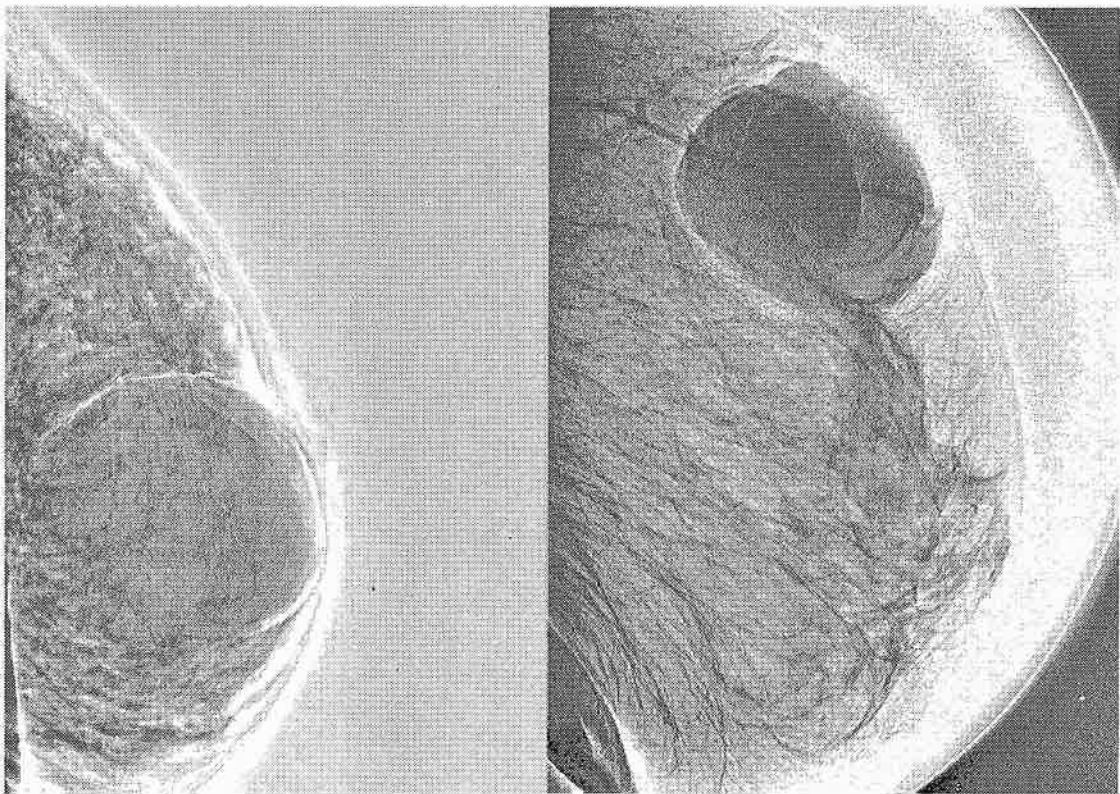


Fig. nº: 11: Xerografía lateral: nódulo radiopaco de contornos netos compatible con el diagnóstico de FA.

El aspecto mamográfico suele ser el de un nódulo único ó bien conjunto de varios nódulos de bordes lisos, dónde generalmente no se aprecian imágenes estrelladas ni microcalcificaciones, es decir, de apariencia benigna¹²⁴. Es infrecuente encontrar calcificaciones grumosas o corniformes^{115,124}. La piel aparece rechazada y excepcionalmente con edema visible. Destaca en la imagen de estos tumores la riqueza vascular que les acompaña¹²³.

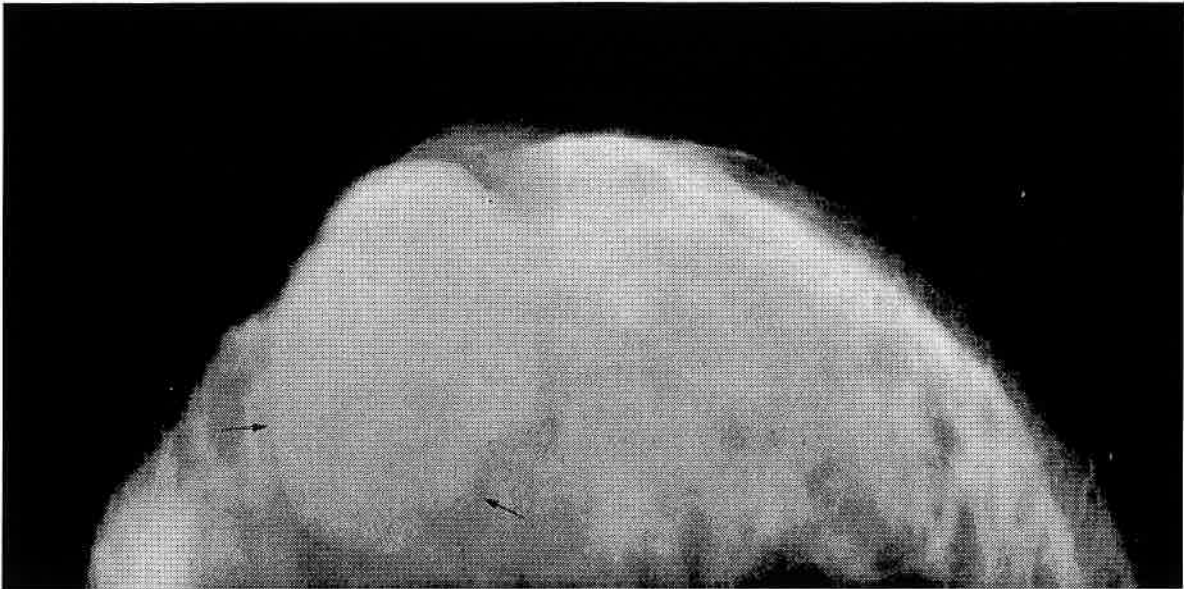


Fig. nº12.: Mamografía en proyección craneocaudal donde se aprecia tumoración de bordes nítidos compatible con TF.

La mamografía puede orientar hacia la benignidad o malignidad de este tumor. En algunos estudios el tamaño tiene importancia ya que tumores mayores de 30 mm tienen mayores probabilidades de ser malignos¹²¹. Suele ser mayor que el FA (Fig. nº 12), con aumento de la vascularización, detectable en mamografía si bien este dato no es específico. Los cambios que pueden ser apreciados en la piel dependen de la obstrucción linfática y no de la infiltración de la dermis por el tumor.

En general, la apariencia macroscópica se corresponde bien con los hallazgos clínicos y radiológicos¹²¹⁻¹²⁴. Los tumores bien definidos, pero sin una cápsula verdadera que producen compresión del parénquima adyacente pueden reflejar este hecho en forma de un halo peritumoral en la mamografía¹²⁴

Diversos estudios^{65,72,126} presentes en la literatura nos destacan que el examen clínico, la mamografía y la aspiración con aguja fina son de escasa ayuda en el difícil diagnóstico diferencial del TF y el FA.

Para el grupo italiano de Veronesi³⁷, solo la radioopacidad y los contornos del nódulo son de utilidad en el diagnóstico diferencial.

Por último, destacamos que el TF no presenta una apariencia mamográfica específica ni existen parámetros radiográficos para distinguir las formas malignas de las benignas^{123,125}. En términos generales, ante cualquier tumoración mamaria de crecimiento rápido, en mujeres con edades comprendidas entre los 30 y los 60 años y con pruebas diagnósticas poco concluyentes, debe sospecharse la posibilidad de un TF; el estudio histológico de la obligada intervención quirúrgica aclarará completamente la naturaleza del tumor.

1.6.1.2. Papel de la ecografía

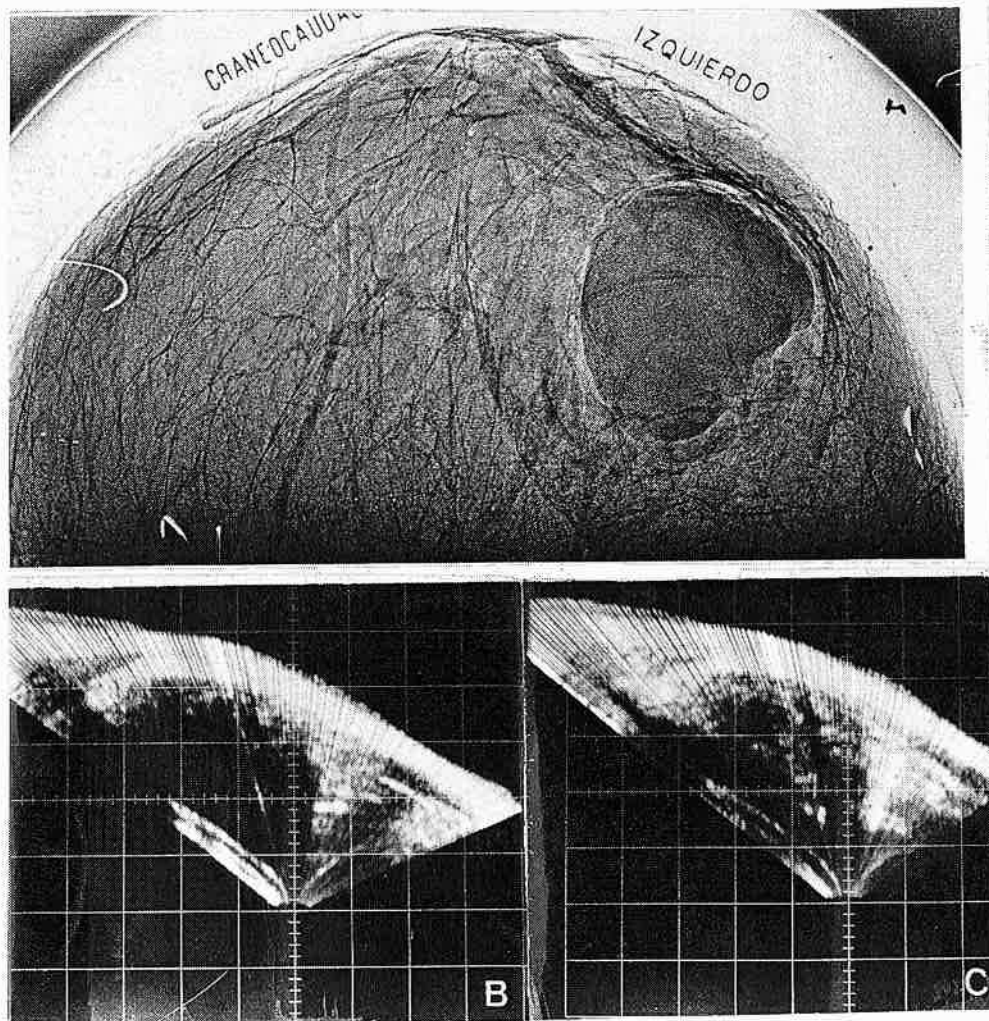


Fig. nº13: Imagen ecográfica del TF: lesión típicamente ovalada, polilobulada, sólida con márgenes lisos y bien definidos ecogénicamente.

Los hallazgos ultrasonográficos (*Tabla 6.1*) muestran una lesión típicamente ovalada o polilobulada, sólida con márgenes lisos y bien definidos ecogénicamente (*Fig n°13*). La lesión puede contener ecos débiles o intermedios, que pueden distribuirse homogénea o heterogéneamente^{119,124,127}.

En ocasiones pueden apreciarse espacios quísticos de contenido líquido que deben hacer sospechar la existencia de un TF¹²⁵.

En general, estos tumores no pueden diferenciarse del FA o de otro tipo de lesiones bien circunscritas. La presencia de prolongaciones quísticas es muy sugestiva de cistosarcoma filodes, pero esta imagen no es constante¹¹⁹.

TABLA 6.1: Criterios descriptivos ultrasonográficos

Imagen de masa	
Forma	Redonda Oval Polilobulada
Contornos	Netos Borrosos
Ecos Internos	
Fuerza	Débil Intermedia
Distribución	Uniforme Dispersa
Márgenes	Fuertes Débiles
Atenuación	Mínima Intermedia Grande

1.6.1.3. Papel de la termografía

La termografía mamaria consiste en un registro de la temperatura superficial de la mama mediante un equipo radiológico termosensible. Se basa en la emisión de rayos infrarrojos por la piel (*Fig n°14*). El calor radiante puede detectarse a distancia de la mama (teletermografía) o bien con un receptor aplicado a la piel (termografía de contacto). Es una exploración segura en la que no se emiten radiaciones ionizantes¹²⁸.

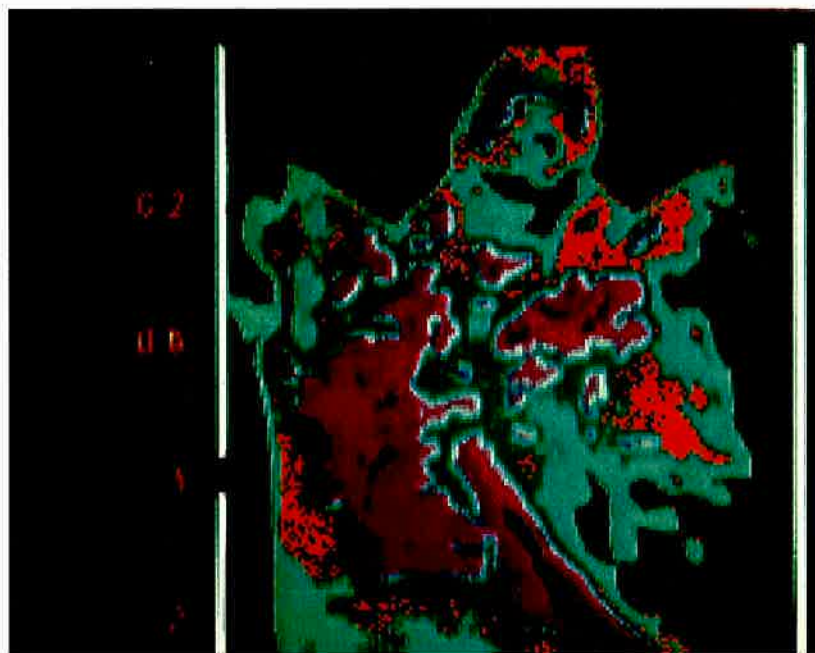


Fig. nº: 14: *Imagen de termografía que pone en evidencia la superficie anormalmente caliente, merced a la rica vascularización subcutánea y anárquica y que afecta a más de un cuadrante mamario.*

En el pasado, esta técnica fue prometedora como prueba de cribado preliminar en mujeres asintomáticas, a fin de detectar aquellas con mayor riesgo de cáncer mamario y así realizar después una mamografía. No obstante, posee escasa sensibilidad para la detección de lesiones pequeñas^{128,129}.

En 1984, el American College of Radiology afirma de forma taxativa que esta técnica debe considerarse experimental, y que “la adición de la termografía a las exploraciones diagnósticas conocidas proporciona escasa información suplementaria, aparte de incrementar de manera notable los costes de la atención médica”.

Destacar, en contraposición, como para el TF, el estudio termográfico aporta una imagen espectacular, permitiendo catalogar algunos tumores malignos de forma casi patognomónica^{124,129}.

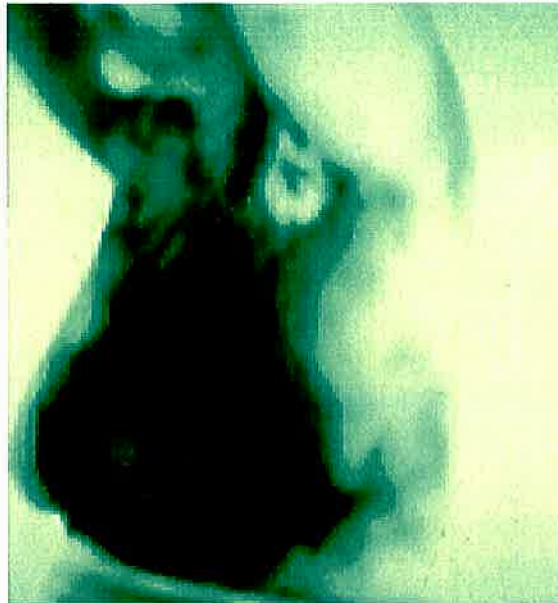


Fig. n°: 15: Imagen de teletermografía del Tumor filodes, variedad maligna.

La hipertermia encontrada, sobre todo en la variedad maligna oscila habitualmente entre 2 y 5 grados respecto a la mama contralateral. En los estudios de Spitalier y Amalric¹³⁰, sobre 12 casos de TF, se evidencia el gran interés de la exploración termográfica, antes incluso que otras exploraciones como la radiológica o la punción aspiración.

Se presentan claros gradientes de temperatura, superior incluso a los observados en los adenocarcinomas, llegando a 3°C entre la piel que cubre el tumor y la vecina normal y de una media de 5°C con el área mamaria contralateral simétrica. La superficie anormalmente caliente, merced a la rica vascularización subcutánea y anárquica, nunca aparece en un punto caliente o “hot-stop” sino en un área amplia que afecta frecuentemente a más de un cuadrante mamario¹²⁹.

1.6.1.4. Diafanoscopia o transiluminación

La transiluminación de la mama por luz visible o infrarroja es una técnica complementaria al examen físico de la mama. Una característica propia de los tejidos humanos es la transmisión preferente de ondas de longitud infrarroja, y esto, puede registrarse en películas de color sensible al infrarrojo.

La translucencia de la mama depende del tamaño de la misma, la cantidad de tejido graso y glandular, la composición y densidad óptica de la piel y de la vascularización.

1.6.1.5. Resonancia Magnética Nuclear

De entre los nuevos avances de la investigación médica en patología mamaria, destacamos la resonancia magnética nuclear (RMN). A través de esta técnica y utilizando contrastes paramagnéticos de gadolinio (fundamentalmente por la captación precoz, antes de los dos primeros minutos), se obtienen unos buenos resultados, aunque persiste cerca de un 1-3% de falsos negativos y un cierto número de falsos positivos que se van notificando, buscando para subsanarlos modificaciones técnicas, como son diferentes curvas de captación, nuevas secuencias, etc.

Existen ciertas dificultades en poder diferenciar el cáncer de mama de algunos casos de FA, hiperplasia epitelial, necrosis grasa, cicatriz radial, TF, que pueden provocar cierto número de falsos positivos. Es importante recordar que esta técnica no debe recomendarse hasta transcurridos 12 meses de una intervención quirúrgica sobre la mama, y de unos 18 meses tras quimio o radioterapia, ya que hasta entonces es difícil diferenciar los cambios post-terapia de las recurrencias¹³¹.

Autores como Farria¹³¹ ubica la utilidad de la RMN en el seguimiento de pacientes intervenidas con cirugía conservadora, screening de pacientes portadoras de prótesis mamaria, y en algunos casos para descartar multicentricidad del proceso.

La imagen de la RMN, en el caso de TF benigno, es una masa circunscrita con alta intensidad de señal en T2. Son ovales o polilobulados con septos internos. Ahora bien, esta imagen es ciertamente similar a la del FA.

Tras la inyección de contraste, los tumores benignos tienen un patrón de adquisición lento, pero en el caso del TF benigno la adquisición puede ser rápida debido a un alto metabolismo celular y/o abundante angiogénesis. Así pues el papel de la RMN estaría en una correcta localización del tumor para la posterior realización de una exéresis con amplios márgenes, pero es incapaz de distinguir entre la variedad malignas y la benigna. Se considera que el TF debe de incluirse en el diagnóstico de masas sólidas circunscritas mamarias de rápido crecimiento¹³¹.

1.6.1.6. Medicina Nuclear

Gammagrafía con sestamibi-Tecnecio-99m

Han sido múltiples los intentos de la Medicina Nuclear, para introducir una técnica no invasiva en el campo de la senología. Las gammagrafías mamarias fueron en un principio realizadas con P-32 y K-42. Diversos autores han estudiado la utilidad y validez del Ga-67¹³² como radiotrazador oncotropo en la patología mamaria. Los estudios más recientes en Medicina Nuclear han sido realizados mayoritariamente con Tl-201¹³³ y ^{99m}Tc-MIBI^{134,135}. Con respecto al uso de este último radiotrazador, los resultados ponen de manifiesto una sensibilidad y especificidad del 90%. La sensibilidad dependerá del tamaño de las lesiones. La especificidad queda justificada porque la captación del trazador está estrechamente relacionada con la capacidad de

angiogénesis y desdiferenciación tumorales, lo que explica que sean muy captantes las lesiones malignas y poco o nada las benignas.

Recientemente, Ohta et al¹³⁵ describen los resultados obtenidos en dos casos de TF mediante gammagrafía mamaria de dos fases utilizando ^{99m}Tc-sestamibi (MIBI), consistente en la adquisición de la imagen en dos tiempos,. Observan captación del trazador radioactivo en ambas adquisiciones, precoz y tardía, para TF maligno, mientras que el benigno presenta acúmulo de ^{99m}Tc-MIBI exclusivamente en la imagen adquirida precozmente. Así pues, la gammagrafía mamaria con ^{99m}Tc-MIBI parece tener, por tanto, el potencial de diferenciar entre TF benigno y maligno.

1.6.2. DIAGNÓSTICO ANATOMOPATOLÓGICO

1.6.2.1 PUNCIÓN-ASPIRACIÓN CON AGUJA FINA (PAAF)

La dificultad del estudio citológico del TF estriba en la similitud entre este y el FA, así como en la heterogeneidad del tumor^{126,136-139}.

Para poder hacer el diagnóstico de TF es imprescindible la presencia simultánea de los dos componentes, epitelial y conjuntivo, siendo muy importante la obtención de células epiteliales y del estroma, siendo estas últimas son las que manifiestan polimorfismo nuclear e incremento de la actividad mitótica¹³⁷. Ocurre, sin embargo, que el material obtenido carece, con frecuencia, de elemento estromal, pudiendo aparecer células representantes del componente epitelial semejantes a las de un FA común. El diagnóstico definitivo solo se puede obtener, en gran parte de las ocasiones, mediante el estudio anatomopatológico por biopsia excisión.

1.6.2.2. MICROBIOPSIA O “CORE BIOPSIA”

La microbiopsia es una práctica ya habitual en la radiología intervencionista mamaria, tanto en su vertiente guiada mediante ultrasonografía como en la estereotáxica.

La microbiopsia guiada mediante esterotaxia (CBXST) requiere de un ordenador conectado a un mamógrafo, que será el que nos indicará las coordenadas de la lesión con una precisión de décimas de mm. También es necesaria la utilización de unas “pistolas”, que son el soporte de la aguja de microbiopsia, que mediante un mecanismo automático desencadenan un recorrido de esta, momento en que se efectúa la toma de la muestra. Es importante tener en cuenta que la aguja debe efectuar un recorrido de unos 2 cm para tener la seguridad de conseguir abarcar la lesión, así como una zona pre y post lesional.

Se consigue una fiabilidad diagnóstica superponible a la biopsia quirúrgica^{140,141}, con una menor morbilidad, un importante ahorro económico y sin dejar secuelas ni en la piel ni en el tejido fibro-glandular. Además permite el estudio de receptores hormonales y anatomopatológicos, no tiene prácticamente contraindicaciones absolutas. Se estima que podrían evitarse hasta casi un 70-80% de intervenciones quirúrgicas y por último puede contribuir a disminuir la ansiedad de la paciente al poder ofrecer un dictamen fiable en unos dos o tres días.

INDICACIONES

En toda lesión sospechosa

En lesiones probablemente benignas, cuando se trate de nódulos sólidos, únicos y bien diferenciados, ya que un 1,8% de ellos corresponderán a un cáncer (*Tabla 6.2*).

TABLA 6.2 : Patología maligna detectada en 3718 mamografías con hallazgos catalogados como “probablemente benignos”

Hallazgos radiológicos	Nº mamografías	casos malignos	%
Microcalcificaciones	1338	5	0.4
Masa sólida	878	16	1.8
Asimetría focal	502	3	0.6
Micros generalizadas	619	1	0.2
Masas múltiples benignas	329	1	0.3
Miscelánea	52	0	0

De Sickels, 1994 (Conferencia Consenso Río de Janeiro)

En caso de malignidad su utilidad recae en la información que proporciona sobre el tipo histológico. La microbiopsia es la técnica de elección para abordar las imágenes mamográficas consideradas como sospechosas. Por su menor morbilidad, y su menor coste económico, tenderá a sustituir a la biopsia quirúrgica, reservando esta última para los casos de malignidad comprobada. Asimismo, dada su escasa morbilidad se irá extendiendo a algunos casos de lesiones probablemente benignas, siguiendo las directrices actuales de incrementar los esfuerzos encaminados a conseguir disminuir los falsos negativos¹⁴¹.

En una revisión multicéntrica realizada a finales de 1995 y promovida por Parker, tomando los resultados de más de 6000 microbiopsias realizadas en 20 de las más prestigiosas instituciones del mundo, se evidenció que esta técnica no dio ningún falso positivo y tan solo 25 casos de falsos negativos. Estos datos son los suficientemente demostrativos para alentar a la incorporación progresiva de esta técnica en la práctica médica diaria.

Subrayar, por tanto, que esta técnica es especialmente útil para diferenciar el FA del TF.

1.6.3. TECNICAS GENETICAS

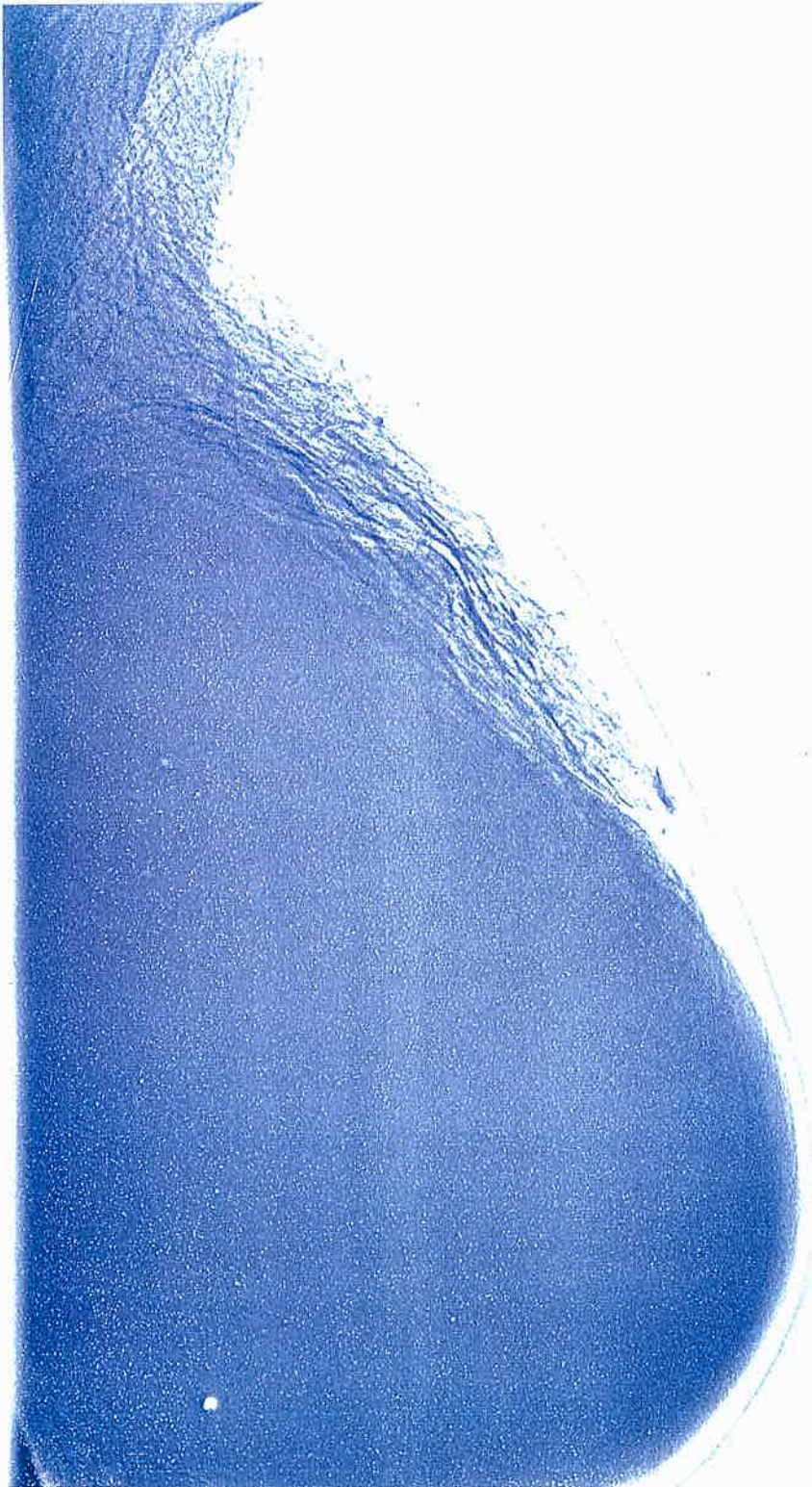
La evaluación histológica de este tumor es una de las labores más dificultosas para el patólogo y uno de los problemas que todavía siguen sin resolverse dentro de la patología tumoral de la mama femenina. La caracterización citogenética del tumor phyllodes se realizó por primera vez en 1992 por Birdsall et al.¹⁴² encontrando traslocaciones t(6;12), t(10;16)(q22;p11).

Dietrich et al¹⁴³, demuestran, por vez primera, cambios en el cariotipo de 5 tumores filodes. Estos autores observan similitudes citogenéticas entre el TF benigno y borderline, sugiriendo mecanismos patogénicos similares en ambas líneas tumorales.

A continuación se muestran distintas imágenes de TF:



Fig. nº 16: *Paciente con un nódulo que, siendo de 2 cm durante dos años, presenta un rápido crecimiento hasta 12 cm. AP: TF maligno*



BCHN

Fig. n° 17: Gran tumoración en mama derecha que creció rápidamente hasta ocupar la totalidad de la misma. Clínicamente edema de piel y aumento del retículo vascular con gradiente de 4° C. en teletermografía. La imagen ecográfica mostraba un patrón homogéneo con áreas quísticas en su interior. Se realizó mastectomía más radioterapia. La paciente, en la actualidad, está viva y libre de enfermedad.

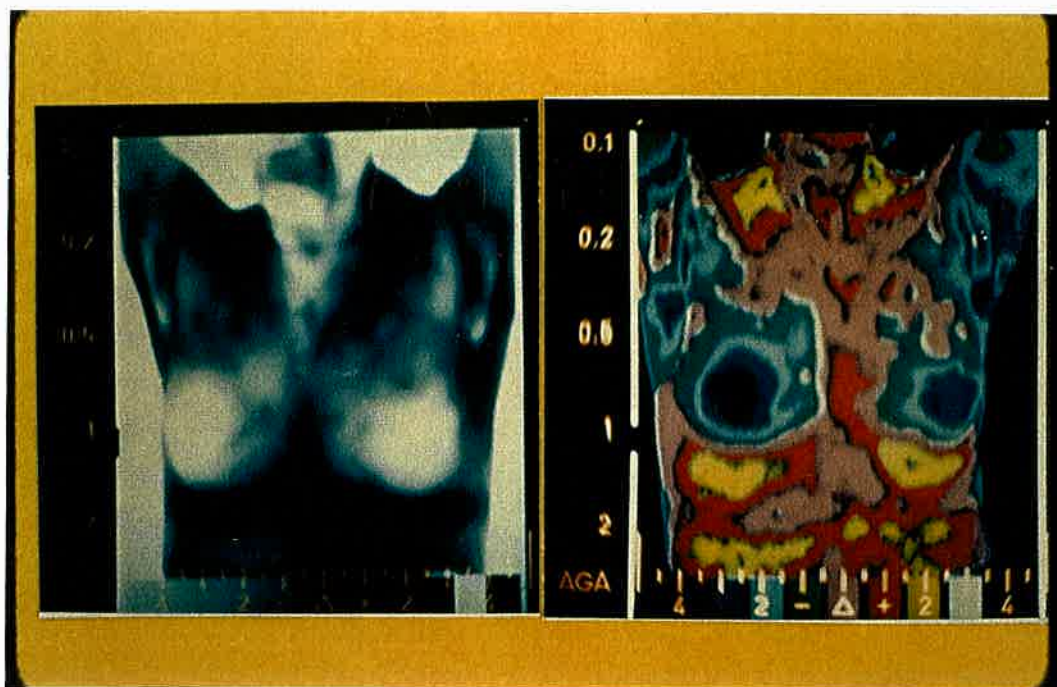


Fig. nº 18: Imágenes de termografía (sup.) y xerografía (inf.) de paciente de 59 años de edad.: Tumor Phyllodes . Nódulo polilobular de contornos borrosos, de alta densidad. Componente estromal fibroso y mucicoide.



Fig. nº 19: Imagen de xerografía del mismo caso. Se realizó mastectomía en 1988, siendo el diagnóstico anatomopatológico definitivo: Tumor Phyllodes maligno. Actualmente la paciente está viva y libre de enfermedad

1.7. CORRELACIÓN DE LOS HALLAZGOS HISTOLÓGICOS CON LA CONDUCTA CLÍNICA TUMORAL

Se ha escrito mucho sobre este tumor, pero queda por descubrir su correlación clínico-histológica^{10,14,18,21,31,34,35,67,75}.

El TF presenta distintos patrones de crecimiento:

- 1.-Tumor que crece despacio y progresivamente durante meses o años.
- 2.-Tumor que crece despacio durante meses o años y que en un momento determinado de su evolución comienza a crecer de forma brusca.
- 3.-Tumor que crece rápidamente alcanzando gran tamaño antes de que la paciente acuda en busca de tratamiento.

Así pues, puede presentarse como una tumoración de tamaño variable que puede crecer de forma rápida o lentamente durante años. Es una neoplasia que presenta gran variabilidad entre los distintos casos e incluso entre las diferentes áreas de un mismo tumor¹⁵.

En el caso de los tumores malignos es preciso estudiar que porcentaje de los que metastatizan y si fuese posible, predecir por su estructura microscópica si estas son probables.

Para Treves¹⁰ el criterio más fiable de malignidad es la presencia de áreas microscópicas de celularidad y anaplasia del estroma. Por el contrario, Lester y Stout¹¹ cuestionan este criterio. Norris y Taylor¹³ estudiaron tres características microscópicas y su correlación con la conducta clínica tumoral tras el tratamiento, que son: presencia de borde tumoral infiltrante, grado de atipia celular del estroma y número de mitosis siendo esta última, la variable con mayor correlación.

Aunque existan discrepancias en cuanto a la correlación clínico-histológica, lo que parece claro es que el grado de malignidad se halla ligado al sobrecrecimiento del componente estromal y al pleomorfismo del mismo

Mc Divitt²¹ estableció que la principal diferencia entre la variedad maligna y la benigna era el grado de pleomorfismo del estroma que fue significativamente menor en los tumores benignos de su serie. De 59 tumores estudiados, describe recurrencias locales en 10 pacientes, tratadas inicialmente mediante excisión local.

Hart et al⁶⁵ evaluaron 26 casos, considerando malignos aquellos que remedaban un patrón sarcomatoso. Ninguno de los catalogados como benignos malignizó aunque hubo dos recurrencias locales. De los 14 considerados como malignos, 4 tuvieron recurrencias y uno de ellos causó la muerte de la paciente por extensión directa al pulmón a través de la pared costal. Tres pacientes desarrollaron metástasis pulmonares, dos murieron por esta causa y la tercera permaneció libre de enfermedad durante 16 años tras la realización de una lobectomía pulmonar.

Norris y Taylor¹³, en 1967 establecen determinados criterios para evaluar la conducta clínica tumoral, estableciendo, después del estudio de 94 casos, que el tamaño tumoral, los márgenes tumorales, la atipia del estroma y el número de mitosis permitían una clasificación más detallada. Consideraron, además, que el *contorno tumoral* en aquellos con márgenes bien circunscritos, tuvieron mejor pronóstico que aquellos que presentaron márgenes infiltrantes.

De los TF con mínima *atipia citológica*, presentaron recurrencias en el 27% de los casos, mientras que aquellos con gran atipia, tuvieron una tasa de recurrencia del 40%.

A medida que existe una mayor *actividad mitótica*, aumentan las muertes por este tipo de tumor, de tal forma que aquellos tumores con menos de tres mitosis por campo no presentaron un curso fatal. El tamaño tumoral no parece tener correlación aunque bien es cierto que dos tumores menores de 4 cm recurrieron. Siguiendo a Norris y Taylor¹³, Salvadori⁶¹ hace la siguiente división (*Tabla 7.1*):

TABLA 7.1: Clasificación de Salvadori⁶¹.

TF DE BAJO GRADO	TF DE ALTO GRADO
< 3 mitosis por 10 HPF	> 10 mitosis por 10 HPF
moderada atipia estroma celular	atipia celular severa
márgenes desplazados	márgenes infiltrativos

Moffat³³ en 1995 tras revisar 32 casos de TF, sigue sin poder establecer factores histológicos que puedan predecir la conducta clínica de este tumor. No hay una implicación directa entre las características citológicas de malignidad y curso agresivo tumoral, en tanto que tumores aparentemente benignos o fronterizos pueden presentar tendencia para recidivar.

El estudio de determinados parámetros del estroma considerados en su conjunto, puede determinar el potencial maligno del tumor y, sin embargo, estas variables, por sí solas, no permiten distinguir entre los tres histotipos tumorales.

Considerando el pequeño número de pacientes que actualmente desarrollan metástasis y que la tasa de recurrencias sigue siendo alta, Salvadori⁶¹ propone denominar TF de baja malignidad a aquel cuyo riesgo de recurrencia es elevado y alto grado cuando lo es de metastatizar, puesto que no existen datos histológicos suficientes para poder predecir el comportamiento incierto de este tumor.

Pese a todo, debemos constatar que TF histológicamente malignos pueden tener un comportamiento benigno y, viceversa, tumores histológicamente benignos pueden comportarse como malignos.

1.8. CORRELACIÓN DE LOS DATOS POR IMAGEN CON LA HISTOPATOLOGÍA

Los ultrasonidos, y sobre todo la mamografía y la PAAF con un papel ampliamente acreditado en el diagnóstico del cáncer de mama, tienen un valor relativo en el diagnóstico de este tumor^{119,123,125}.

El TF suele presentarse como un tumor redondeado u oval, o bien como un conglomerado de varios nódulos. De bordes lisos y bien delimitados ni muestran imágenes en estrella, ni son frecuentes las microcalcificaciones; de igual modo que tampoco lo son las calcificaciones grandes y grumosas, típicas, por otro lado, de los fibroadenomas de larga evolución^{119,124}.

La piel aparece tensa en los tumores de gran tamaño engrosándose en algunos puntos como consecuencia de las alteraciones inflamatorias. La cara posterior cutánea presenta límites netos y el tejido graso subcutáneo no está invadido por infiltraciones reticulares lo que le otorga carácter diferencial de la infiltración carcinomatosa.

En la mama involutiva el tumor se halla rodeado de grueso parénquima, lo que lo diferencia del patrón clásico presente en las mujeres jóvenes.

El aspecto mamográfico del TF es el de una masa no espiculada que raramente asocia la presencia de microcalcificaciones. Parece ser que únicamente el tamaño tumoral está relacionado con la probabilidad de que malignice. La presencia o no de calcificaciones, así como la forma y disposición de las mismas, son independientes de la benignidad o malignidad del tumor¹²⁴.

Los hallazgos ecográficos han sido descritos como masas sólidas de forma redondeada u oval con márgenes lisos y regulares apareciendo sombras acústicas

periféricas y ecos internos finos de distribución homogénea. Todos estos signos sugieren benignidad y aparecen típicamente en el FA^{123,125}.

Se ha descrito un patrón ecográfico muy sugestivo de TF consistente en una masa bien delimitada de patrón mixto con múltiples quistes en su interior y un fuerte refuerzo acústico posterior, imagen superponible a la “hidátide quística” descrita por Chelius¹. Por tanto, es obligado el diagnóstico diferencial con el quiste hidatídico, extremadamente infrecuente en la glándula mamaria pero enfermedad endémica en nuestra región¹¹⁹.

El estudio ecográfico representa la imagen macroscópica del tumor. Las formaciones quísticas del estroma solo podrían ser demostradas por ultrasonidos en neoplasias de gran tamaño.

1.9. TRATAMIENTO

1.9.1. QUIRÚRGICO

En la actualidad, gracias al avance de los métodos diagnósticos que permiten una mayor aproximación al diagnóstico certero, la excisión amplia de la lesión es el tratamiento electivo en la mayoría de los casos de TF benigno y la mastectomía simple en el caso del TF maligno¹⁹.

A continuación recogemos diferentes conductas quirúrgicas, dado el comportamiento incierto del TF.

Treves y Sunderland¹⁰ en 1951 consideran la excisión local como tratamiento electivo en el TF benigno, especialmente cuando la lesión está totalmente encapsulada. Si dicha lesión afecta a la mama en su totalidad es necesario realizar una mastectomía simple. En esta situación debería extirparse la fascia del músculo pectoral mayor. Esta medida profiláctica debería, de forma muy efectiva disminuir la incidencia de la recidiva del TF. Por contra, el tratamiento electivo del TF maligno debería ser mastectomía radical.

Norris y Taylor¹³, en 1967, recomendaban mastectomía simple con disección axilar (sólo nivel I) para tumores mayores de 4 cm, siempre y cuando la biopsia mostrara que se trataba de un tumor histológicamente agresivo. En su serie, solo el 1% de los casos presentó metástasis ganglionares axilares.

Haagensen¹⁸ proponía la excisión de la lesión incluyendo 2 cm. de tejido mamario circundante y justificó este proceder aún cuando hubo de reexcisionar el 28% (12 casos). En los malignos fracasaron todos los métodos para controlar la enfermedad. Para este autor no tiene sentido realizar la disección axilar ya que el patrón de metastatización es sanguíneo hacia el lecho capilar pulmonar y, rara vez, hacia los

linfáticos axilares. En el caso de lesiones recurrentes en las que se objetiva una progresiva malignización del tejido estromal aconseja la mastectomía simple sin disección axilar.

Pietruszka y Barnes¹⁴ consideran que la linfadenectomía regional sistemática no es necesaria.

Así como la simple enucleación del tumor está contraindicada debido a la alta tasa de recidivas locales, también lo está la mastectomía radical, por ser altamente mutilante y no presentar beneficios en cuanto a supervivencia global (SG).

Lester y Stout¹¹ no hallando criterios suficientes para predecir que tumores metastatizarían, consideraron difícil justificar la mastectomía como tratamiento del TF, con la esperanza de evitar metástasis.

La recidiva local. es la forma que tiene este tipo de tumor de demostrar su agresividad, hecho altamente frecuente en la serie de Columbia, que observan que un 28% de las pacientes tratadas mediante exéresis local, recidivaron localmente en un intervalo de tiempo comprendido entre 2 y 204 meses. Ninguna de las tratadas mediante mastectomía simple recidivaron localmente.

La forma obvia de evitar tan alta tasa de recidiva es saber que nos enfrentamos a un TF y no a un FA, de tal forma que la excisión sea lo suficientemente amplia, extirpando un margen alrededor del tumor de aproximadamente dos cm. de tejido mamario circundante^{19,67,144}

No hay consenso en cuanto a la historia natural de esta extraña neoplasia por lo que no sorprende que el tratamiento quirúrgico más apropiado este todavía por establecer.

Capdevila-Torra et al.¹⁴⁵ resumen así las posibilidades terapéuticas del TF:

TABLA 9.1: Actitudes quirúrgicas ante el TF

TAMAÑO	BENIGNO	BORDERLINE	MALIGNO
<10-12 cm	Escisión local	Mastectomía simple o radical	Mastectomía radical
>10-12 cm	Escisión local o mastectomía simple	Mastectomía radical	Mastectomía radical

La radicalidad de la cirugía deberá aumentar en función de las dimensiones del tumor y el incremento del grado de malignidad histológica. Para estos autores en los tumores malignos es importante la escisión de los músculos pectorales mayor y menor para evitar la invasión por continuidad de la pared torácica.

Chua⁵⁹ en 1989, describe los cuatro factores que para él tienen siempre influencia en el manejo quirúrgico del TF. El primero es la interpretación de la enfermedad que hace el cirujano para determinar la extensión de la intervención; en segundo lugar las características dependientes de la paciente tales como edad, localización dentro de la mama etc.; en tercer lugar, los factores dependientes del propio tumor como son los hallazgos histológicos previos y su conducta clínica, y por último el diagnóstico preoperatorio.

En el pasado lo más frecuente era encontrarse ante un tumor de grandes dimensiones, lobulado y móvil. En el momento actual, aproximadamente el 75% de las lesiones son menores de 5 cm, por tanto es más difícil su diagnóstico diferencial. Sabemos que no encontramos hallazgos patognomónicos en las pruebas radiológicas, si bien pueden alertar de la presencia de un TF. Obviamente la respuesta definitiva está en el estudio de los tejidos, por lo que la core-biopsia se instaura como un método cada vez más atractivo para llegar a un diagnóstico preoperatorio. Es importante destacar que un diagnóstico erróneo puede, ocasionalmente, conducir a la realización de mastectomías innecesarias. En tanto que, exéresis incompletas pueden llevar a una alta tasa de recurrencias locales¹⁴.

Los defensores de la mastectomía^{13,21,113,130,146} reconocen que no tiene impacto en la supervivencia aunque parece que la recurrencia local es cuatro veces más frecuente cuando se realiza excisión simple.

La intervención ideal ante al TF benigno es la tumorectomía simple con margen de seguridad de 1 ó 2 cm.^{70,83,147,148,150,151} si se conoce el diagnóstico. En casos de primera recidiva también parece estar indicada la resección con márgenes alrededor de la misma. En los tumores gigantes que ocupen prácticamente toda la mama se puede hacer mastectomía subcutánea.

La mastectomía simple es un procedimiento válido como tratamiento inicial, cuando la tumoración es grande y afecta a más del 50% de la glándula, cuando se trata de una recidiva o cuando ya existe evidencia histológica de que el tumor es maligno^{83,152,153}.

1.9.2.RADIANTE

Algunos autores parecen estar de acuerdo en que los tratamientos adyuvantes tanto del tumor primario como de la enfermedad metastásica tienen pobres resultados^{35,149,150}.

El tratamiento quirúrgico puede ser conservador ó radical. En el caso de que haya afectación del músculo pectoral mayor esta indicada la radioterapia (RT) sobre pared costal con dosis de 50 Gy.

Para algunos autores^{59,67,72,104} la radioterapia parece ineficaz por sí sola para controlar el tumor a pesar de la eficacia demostrada en el control local del cáncer mamario tras cirugía conservadora.

1.9.3. QUIMIOTERAPIA

La quimioterapia (QT) ha sido empleada con éxito para el tratamiento de la enfermedad metastásica. Hawkins³⁸ aporta 4 casos, tratados con ifosfamida como droga única asociando en uno de ellos doxorubicina, de los que obtiene remisión completa en dos casos con seguimientos de 26 y 61 meses, respuesta parcial en un caso durante 13 meses, y escasa o nula en otro.

En 1975 Hoover¹¹³ observa remisión completa de metástasis pulmonares y subcutáneas en una paciente tratada con ciclofosfamida.

La doxorubicina y el Cis-platino han sido utilizadas con éxito en distintos tipos de sarcoma¹⁵⁴. Otros autores¹² obtienen resultados contrarios (Tabla 9.2).

Parece apropiado instaurar el tratamiento quimioterápico tan pronto como aparezca la enfermedad metastásica. El seguimiento debe incluir el control de pulmón, hueso e incluso abdomen.

TABLA 9.2: Distintos esquemas de QT usados en TF metastásico.

Autor	año	QT	
West ¹⁵⁵	1971	Dactinomicina	NR
Kessinger ¹²	1972	Ciclofosfamida	EP
Hoover ¹¹³	1975	Ciclo, 5-FU,MTX	RC
D'Orsi ¹⁵⁶	1981	Doxorrubicina	SC
Contarini ⁷¹	1982	Ciclo,doxo,vinc,DITC	CE
Allen ¹⁵⁴	1985	Doxo, CDDP	RC
Ward ¹⁶	1986	Ciclo, Doxo, DTIC	
Burton ¹⁵⁷	1989	CDDP,VP16	
Hawkins ³⁸	1992	Ifosfamida	RC

EP: enfermedad progresiva, SC: sin cambios, RC: respuesta completa, NR: no respuesta, CE: control enfermedad, RP: respuesta parcial

La aparición de enfermedad recurrente en forma de recidiva local parece aumentar el riesgo de metástasis³⁸ por lo que debiera considerarse como indicación de terapia adyuvante con QT siendo la ifosfamida, el fármaco a emplear en estos casos.

2. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS DE TRABAJO

2.JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS DE TRABAJO

El TF es poco frecuente. Resulta complejo establecer cuales son los factores pronósticos que influyen en su evolución dado que su comportamiento es incierto, además, las series no son amplias. Se impone, entonces, la necesidad de seguir investigando en formas menos conocidas de cáncer mamario, como es el caso del TF haciendo uso de las armas diagnósticas actuales que, sin duda, nos van a permitir adentrarnos en la histopatología y conducta clínica de este subtipo tumoral.

Desde enero de 1973 hasta diciembre de 1996 se han recogido 83 casos de TF mamario en el Departamento de Radioelectrología y Medicina Nuclear del hospital Miguel Servet de Zaragoza. Han sido estudiados clínica, radiológica y anatomopatológicamente y se ha realizado el seguimiento clínico. La muestra nos parece lo suficientemente importante como para a partir del estudio de las misma afirmar:

Que los datos semióticos de imagen del trípode diagnóstico compuesto por senografía, ecografía y termografía permiten el diagnóstico de TF y que determinados signos de la especificidad manifiesta en termografía tienen un gran valor, además, los parámetros obtenidos a través del estudio anatomopatológico (número de mitosis, hipercrecimiento estromal y pleomorfismo) influirán en la supervivencia de TF

Los tratamientos realizados: quirúrgico conservador, quirúrgico radical y radical con radioterapia asociada a la cirugía tendrán influencia en la supervivencia global y en la tasa de recidivas. La radioterapia como tratamiento radical complementario a la cirugía permitirá un mejor control de la enfermedad local.

El estudio de la inestabilidad de los microsátélites del DNA, parámetro no estudiado todavía en el TF, mostrará diferencias en cuanto a las distintas variedades

anatomopatológicas descritas permitiendo añadir datos a la caracterización molecular de este tumor permitirá la detección de aquellos tumores con predisposición para la recidiva local por lo que podremos en un futuro adecuar el tratamiento quirúrgico, individualmente para cada caso, a fin de predecir la mejor respuesta terapéutica

OBJETIVOS

1. -Hacer una revisión de conjunto del estado actual de los conocimientos acerca del TF mamario para que tras el estudio de una serie extensa se adecuen las pautas de diagnóstico y tratamiento.
2. -Identificar los datos semióticos del trípole diagnóstico propuesto que permita evaluar la relación de los mismos con el diagnóstico de certeza y evolución del proceso.
3. -Establecer una correlación clinicopatológica en nuestra serie analizando las complicaciones relacionadas con la historia natural de tumor en su variedad maligna, benigna y borderline, con realización de las curvas de supervivencia que permitan relacionar los datos clínicos, radiológicos y anatomopatológicos con la supervivencia. El análisis retrospectivo permitirá contrastar los distintos tipos de tratamiento quirúrgico así como la idoneidad de terapias asociadas.
4. -Caracterizar por técnicas de análisis clonal el patrón genético y la inestabilidad en los microsatélites del DNA para valorar la importancia de este último dato como factor pronóstico para la recidiva tumoral.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio de correlación, radiopatológica, histoclínica y de supervivencia, mediante el análisis de determinados parámetros y variables que consideramos factores pronósticos y, la posterior realización de curvas de supervivencia. Por su ejecución en el tiempo es un estudio retrospectivo y por las características de la muestra, poblacional.

Parte de los casos diagnosticados han sido objeto de estudios genéticos mediante análisis de la inestabilidad de los microsatélites del DNA tumoral. obtenido de las preparaciones de estudio anatomopatológico. Tras la puesta en marcha de esta novedosa técnica hemos seleccionado seis casos, elegidos en función de su anatomía patológica o peculiar historia natural. Serán resultados preliminares de un estudio de epidemiología molecular que se está llevando a cabo en la población aragonesa.

3.1.1. DEFINICIÓN DE LA MUESTRA

3.1.1.1. Población objeto de estudio

La muestra seleccionada para nuestro estudio procede de una serie consecutiva de pacientes cuyo reclutamiento se efectuó mediante un muestreo no probabilístico de casos consecutivos, consistente en elegir a cada paciente que cumplía los criterios de selección, es decir, aquellas que padecían un TF benigno, maligno o borderline según la clasificación de la OMS de 1981 y que habían sido sometidas a tratamiento quirúrgico.

3.1.1.2. Tiempo de recogida

Desde enero de 1973 hasta diciembre de 1996, ambos inclusive.

3.1.1.3. Localización geográfica de las pacientes

Las pacientes proceden del Área Sanitaria dependiente del Hospital Miguel Servet de Zaragoza (área III) que incluye parte de las provincias de Zaragoza, Huesca, Teruel, Soria, Logroño y parte de Navarra.

3.1.1.4. Criterios de selección

Se ha considerado caso a las mujeres diagnosticadas y posteriormente tratadas de TF mamario que acudieron al Departamento de Radioelectrología y Medicina Nuclear desde 1973 hasta 1997, de las cuales ha sido posible obtener el tiempo de supervivencia. El diagnóstico ha debido constar en la historia clínica bien documentada y/o existir mención expresa en un informe quirúrgico o anatomopatológico.

La identificación correcta de los casos fue posible al consignar datos de filiación. No poseemos ningún caso de enfermedad en el varón por lo que son mujeres con rango de edad entre 9 y 82 años y $40,36 \pm 14,79$ de media de edad.

3.1.1.6. Criterios de perdida y abandono

- 1.-Pacientes en los que no se han efectuado los estudios completos de diagnóstico por imagen.(2)
- 2.-Fallecimiento del paciente por causas ajenas al diagnóstico que impida una adecuada valoración del caso. (2)
- 3.-Cualquier otra causa que hiciese que los pacientes no volvieran a ser controlados por

el Servicios de Oncología Radioterápica y Cirugía.(5)

4.-Aquellos casos dónde la revisión de la anatomía patológica permitió diagnosticar de FA. (2). Tras los casos excluidos queda la muestra en 72 casos.

3.2. VARIABLES E INSTRUMENTOS DE EVALUACIÓN. RECOGIDA DE DATOS

Se intentará definir cuales son las variables histopatológicas y clinicorradiológicas que permitan predecir la conducta clínica del TF.

La inclusión de factores pronósticos como variables en nuestro estudio depende fundamentalmente de los factores estudiados por otros autores y reconocidos como tales en la bibliografía internacional. Los datos extraídos del análisis del estudio mamográfico, en el momento del diagnóstico, y los parámetros anatomopatológicos son variables de nuestro estudio junto con las determinaciones realizadas mediante técnicas genéticas. La variable supervivencia se entiende como el lapso de tiempo entre el diagnóstico y la fecha de defunción, de final del seguimiento o de pérdida de seguimiento. La fecha de cierre del estudio fue el 31 de diciembre de 1996.

3.2.1. A. DATOS CLÍNICOS Y EPIDEMIOLÓGICOS (Anexo 1)

Respecto a los datos clínicos y epidemiológicos se han recogido de la siguiente manera:

1. EDAD: se anotó la edad en el momento del diagnóstico. Se consigno como variable continua y se agrupo en dos intervalos: <50 y >50 años.

2. ANTECEDENTES PERSONALES: se recogieron los siguientes datos respecto a la historia gineco-obstétrica: edad de la menarquia cuya edad media fue de $12,80 \pm 1,3$ y de la menopausia con una edad media de $49,11 \pm 3,1$ fórmula catamenial, toma de

anovulatorios, edad del primer embarazo cuya media fue de $23,93 \pm 4,0$, meses de lactancia (< ó >6 meses) y mastitis de la lactancia (presencia ó ausencia).

Respecto al estatus menstrual, se consignó como premenopáusicas y postmenopáusicas. Se consideró postmenopáusica a toda mujer que llevaba un periodo de tres o más meses sin menstruar y no había tenido irregularidad previa en los ciclos. Si no había constancia del estado menstrual se considero postmenopáusica a la mujer mayor de 55 años

3. ANTECEDENTES DE ENFERMEDAD MAMARIA: se constató la existencia de antecedentes de: FA, mastopatía fibroquística, traumatismo, mastodinia telorrea y si estos procesos fueron en la misma mama o en la contralateral o bien bilaterales. La media en meses de la duración de los síntomas es de $38,61 \pm 84,76$

4. TRATAMIENTOS REALIZADOS

4.1. CIRUGÍA: se considera como tal cualquier proceder quirúrgico con fines ablativos que se realiza a la paciente tras conocer el diagnóstico. Si en algún caso se juzgó necesario ampliar la cirugía tras haber realizado una previa, se consideró a la segunda, siempre y cuando se realizara en un tiempo inferior a 45 días desde la primera intervención. Realizamos una doble clasificación:

- 1.- Existencia de cirugía: sí ó no
- 2.- Grado de *radicalidad de la intervención*

- MR.: mastectomía radical Halsted
- MRM: mastectomía radical modificada (Patey, Madden y Auchinclos)
- MRA: mastectomía radical ampliada
- MS + LA: mastectomía simple más vaciamiento axilar
- M: mastectomía sin especificar
- T: tumorectomía
- T + LA: tumorectomía más vaciamiento axilar

Las lumpectomías, segmentectomías y mastectomías parciales se agrupan como tumorectomías. Queda así la clasificación:

Radicales: MRH, MRM, MSLA, MLA, MR, TLA

No radicales: MS, M, T.

4.2. RADIOTERAPIA: se consignó si o no, y campos incluidos en el tratamiento, así como la dosis total recibida.

4.3. QUIMIOTERAPIA: se consigno como si ó no, y los esquemas más frecuentes: FEC, VAC, CMF. También la dosis de cada fármaco y el número de ciclos.

3.2.2. DATOS EXTRAÍDOS DEL ESTUDIO DE LAS DISTINTAS TÉCNICAS DE DIAGNOSTICO POR LA IMAGEN (Anexo 2)

1 **DATOS EXTRAÍDOS DEL ESTUDIO MAMOGRÁFICO:** se recogieron los siguientes datos, respecto a la anatomía radiológica: medidas, estructuras glandular y ductal. Respecto a los datos semiorradiológicos se tuvo en cuenta el estado de la piel, lámina anterior y parénquima. Se tuvo en cuenta la existencia de: nódulos, microcalcificaciones y/o calcificaciones groseras, trastornos vasculares, hipertransparencia y alteración de la arquitectura.

2 **DATOS EXTRAÍDOS DEL ESTUDIO ECOGRÁFICO:** se recogieron los siguientes datos, respecto a la anatomía: patrón sólido homogéneo, sólido heterogéneo, quístico y rotura de pared posterior.

3. DATOS EXTRAÍDOS DEL ESTUDIO TERMOGRÁFICO: se recogieron los siguientes datos, gradiente de temperatura..

3.2.3. DATOS EXTRAÍDOS DEL ESTUDIO DE LAS DISTINTAS TÉCNICAS ANATOMOPATOLÓGICAS (Anexo 3).

No siempre hemos hallado los datos establecidos para nuestro estudio, ya que, en dependencia del momento en que fueron realizados, los informes varían. Se pretende homogeneizar los datos y recabar la máxima información posible.

1 □ PARÁMETROS ANATOMOPATOLÓGICOS Y EVALUACIÓN.

Se identificarán el tamaño tumoral, el grado de celularidad del estroma, el pleomorfismo de los núcleos del estroma, la actividad mitótica del estroma, el grado de sobrecrecimiento del estroma, la presencia o ausencia de necrosis y si hay diferenciación hacia algún tipo de sarcoma.

En cuanto al **tamaño tumoral** se definió como el máximo diámetro transversal medido durante la observación al microscopio expresado en mm.

La celularidad del estroma se puntuó de la siguiente manera:

- 1: células esparcidas a menudo en un estroma hialinizado o edematosa.
- 2: moderadamente celular.
- 3 :células condensadas con poco material intercelular.

La escala expresa desde una celularidad escasa hasta una alta densidad celular.

El **sobrecrecimiento del estroma** se puntuó de la siguiente manera:

1: patrón arquitectural solamente levemente más complejo que el FA con estructuras ductales elongadas y espacios quísticos focales solamente donde se proyecta el estroma, las proyecciones muestran solamente ramificaciones simples.

2: patrón arquitectural clásico con un complejo orden de células epiteliales y mesenquimales incluyendo numerosos espacios quísticos que contienen ramificaciones, y proliferaciones en forma de hoja del estroma. Están ausentes largas hojas

3: el estroma contiene largas hojas que interrumpen el estroma. Los elementos epiteliales están presentes pero a menudo se encuentran ausentes en algunos campos

El **pleomorfismo de los núcleos** de las células del estroma se puntuó así:

1: núcleos ovoideos con cromatina dispersa pero uniformes en apariencia

2: moderado pleomorfismo con núcleos más grandes aproximadamente 1.5 veces mayor que los menores.

3: marcado pleomorfismo e hiperchromasia

El **número de mitosis/ 10 campos de gran aumento:** se contabilizan en las áreas de máxima actividad numero de figuras mitóticas por cada 10 HP x40

La **necrosis** es distinguida como presencia o ausencia de la misma, cuando produce destrucción de áreas de tumor. Presencia o ausencia de áreas de elementos heterólogos del estroma con los diferentes patrones: Fibroma, sarcoma, otros.

3.2.4. DATOS EXTRAÍDOS DEL ESTUDIO GENÉTICO (Anexo 4)

1. ANÁLISIS DE LA INESTABILIDAD DE LOS MICROSATÉLITES DEL DNA.

RECOGIDA DE MATERIAL

1.1.- ADN genómicos de muestras tumorales de enfermos diagnosticados de TF.

Obtenidas:

a- a partir de la pieza quirúrgica que incluye habitualmente márgenes de seguridad con lo que contaríamos con regiones de parénquima sano y tumor. En estos casos las piezas serán congeladas inmediatamente en nitrógeno líquido y conservadas a -80°C hasta su análisis.

b- muestras fijadas en parafina.

c- ADN extraído de las preparaciones fijadas para estudio anatomopatológico. Se tendrá en cuenta la zona anatómica de procedencia dentro de la glándula mamaria y las características histológicas, el grado de diferenciación tumoral, el grado de invasión, la existencia o no de metástasis y la clínica de cada uno de los casos.

1.2.- ADN genómico obtenido de sangre periférica de esos mismos enfermos para muestras control.

ANÁLISIS

I.-Extracción de ADN de las muestras tumorales.

II.-PCR

Microsatélites:

Analizaremos un n° amplio de loci polimórficos con localizaciones cromosómicas diversas, en vista del distinto patrón de inestabilidad que se ha descrito en neoplasias de origen estromal y epitelial como es el caso de TF.

Para nuestro estudio no sólo hemos seleccionado microsatélites de tipo dinucleotídico, sino también trinucleotídico y tetranucleotídico que parecen ser más proclives a la inestabilidad.

También se analizarán loci de tipo pentanucleotídico por haberse encontrado inestabilidad en algún tipo de cáncer. Para la mayoría de estos microsatélites se conoce la distribución de frecuencias alélicas en población sana.

Secuencias Dinucleótido polimórficas

D1SS117

D2S123

D6S89

D11S35

D16S413

D17S796

APOC2

D21S168

Secuencias Trinucleotído, tetranucleotído y pentanucleotído polimórficas

HUMVWA31/A12p12-pter	
HUMTH01	11p15-15.5
HUMF13A1	6p24-25
HUMFES/FPS	15q25-qter
HUMCD4	12p
HUMPLA2A	12
HUMDHFRP2	6
HUMCYARO3	15q21.1
HUMFIIDA	6
HUMFABP	4q28-q31
HUMGABARB1	4p12-13
HUMD21S11	21
HUMACTBP2	5/6
HUMAPOAI1	11Q23-qter

Primers: los primers a utilizar para cada microsatélite se encuentran descritos en la bibliografía que se aporta. Al no disponer de sintetizador de oligonucleótidos se contratará este servicio a una casa comercial como hacemos habitualmente. Se realizará amplificación de forma individualizada y Multiplex PCR agrupando los loci.

Los productos PCR se someterán a electroforesis en geles de poliacrilamida en condiciones denaturalizantes y se visualizaran por autorradiografía.

Se entenderá que existe inestabilidad cuando se aprecien bandas alélicas en el ADN tumoral que no sean visibles en el ADN de su correspondiente muestra control.

Dado que la amplificación puede generar en ocasiones bandas espurias, cada experimento en el que se detecte una banda alélica anormal se repetirá al menos en tres ocasiones.

3.3 MÉTODOS ESTADÍSTICOS

3.3.1. ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA. CURVAS DE SUPERVIVENCIA.

Entendemos como supervivencia global , el lapso de tiempo transcurrido entre el momento del diagnóstico y la fecha de la defunción. La fecha del diagnóstico clínico se obtiene de las historias clínicas, posteriormente se recoge la fecha del diagnóstico anatomopatológico. En cuanto a la fecha del óbito se obtiene también de la historia médica, así como la causa de muerte.

En la mayoría de los casos conocemos la evolución, salvo en aquellos donde el tiempo transcurrido es escaso y no permite una adecuada valoración. Las pacientes que fallecieron de TF de mama han sido seguidas hasta su defunción en el Departamento, tan solo en una pequeña proporción de casos se observó que el deterioro progresivo condicionaba las posibilidades de seguimiento.

Los tiempos de supervivencia que resultaban “censurados”(Censored Survival Times) fueron además de los supervivientes a los cinco, siete, doce y quince años:

- 1.- Paciente fallecidos por otra causa
- 2.- Pacientes fallecidos por causa desconocida
- 3.- Pacientes con seguimiento incompleto

Gracias al método estadístico de Kaplan-Meier. que permite estimar la supervivencia de un grupo de pacientes, aún cuando estén todavía vivos y su seguimiento sea incompleto, pudimos desarrollar este apartado.

A través de este método, la información de las observaciones incompletas que suponen los pacientes que siguen vivos al finalizar el estudio, contribuye a estimar las probabilidades de supervivencia sin necesidad de esperar la presencia del estado terminal o fallecimiento, por lo que evita un alargamiento innecesario del estudio como

ha reseñado Domenech, aun cuando en nuestro caso el intervalo de 20 años permite una correcta valoración de las supervivencias a los 5, 7 y 12 años.

Se utilizaron distintos procesos de ajuste para explorar el efecto de algunas variables siguiendo distintos criterios de categorización, presentándose finalmente aquellos que resultaron ser más predictores o descriptivamente más interesantes.

Una vez obtenidas las curvas de los pacientes con cada uno de los tres diagnósticos anatomopatológicos posibles, se realizara la comparación e las mismas. La prueba estadística más utilizada y recomendable, es la de Mantel-Haenszel, también conocida como la prueba de Logrank o prueba de Mantel-Cox. Su aplicación requiere inevitablemente el uso del ordenador por la laboriosidad de sus cálculos. Consiste en comparar con una prueba X^2 , el numero de fallecimientos observados en cada uno de los k grupos con el numero de fallecimientos esperados en el caso de la mortalidad fuera la misma en los dos grupos (hipótesis nula). Las curvas de supervivencia para cada variable a estudio se estimaron por el método de Kaplan-Meier, denominado también método del producto límite.

La homogeneidad de las curvas de supervivencia para dos o más categorías de una variable pronóstica considerada se valoró mediante la prueba de Log-Rank. El análisis de supervivencia y la estimación de los riesgos relativos (relative hazard) asociados a cada variable pronóstica se realizó utilizando el modelo de regresión de Cox.

3.3.2. TEST PARAMÉTRICOS Y NO PARAMÉTRICOS

Para evaluar la relación entre variables continuas se han utilizado test de comparación de medias paramétricas. Para estudiar la relación entre variables categóricas se emplearon pruebas de χ^2 . La asociación estadística entre diferentes características de la evolución clínica y los datos clínicos, radiológicos y anatomopatológicos se realizó utilizando el test de Fisher. Los estudios de correlación se han realizado mediante curvas de regresión.

MÉTODO ESTADÍSTICO

El estudio estadístico se ha realizado con el programa Stat View 4.5[®] (Abacus Concepts Inc) en un Power Macintosh 6500/ 250.

ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA. PRESENTACIÓN DE LOS DATOS

Los resultados se expresarán habitualmente como media \pm desviación estándar. Para la representación gráfica, se usarán principalmente líneas y barras.

ESTADÍSTICA INFERENCIAL

COMPARACIÓN DE MEDIAS: dado que nuestros grupos son pequeños no se puede presuponer que cumplan una distribución normal o de Gauss, por lo que hemos recurrido a las pruebas no paramétricas que no precisan la condición previa de normalidad. Se trata de pruebas de menor precisión, que solamente demostrarán como significativas diferencias mayores. Por ello, cuando tengamos evidencia de que las poblaciones son normales recurriremos a los test paramétricos tras realizar una prueba de Kolmogorov-Smirnov como test de la bondad de ajuste. Así pues, los tests empleados son:

- Pruebas no paramétricas:

Mann-Whitney: 2 muestras no apareadas.

Wilcoxon: 2 muestras apareadas.

Kruskal-Wallis: >2 muestras no apareadas.

Friedman: >2 muestras apareadas.

- Pruebas paramétricas:

Test t: 2 muestras.

ANOVA: > 2 muestras.

COMPARACIÓN DE VARIABLES CUALITATIVAS: Se realizará mediante tablas de contingencia y cálculo del χ^2 . En aquellas tablas 2x2 en las que una o más casillas

presenten menos de 5 individuos en la distribución teórica se aplicará la prueba exacta de Fisher.

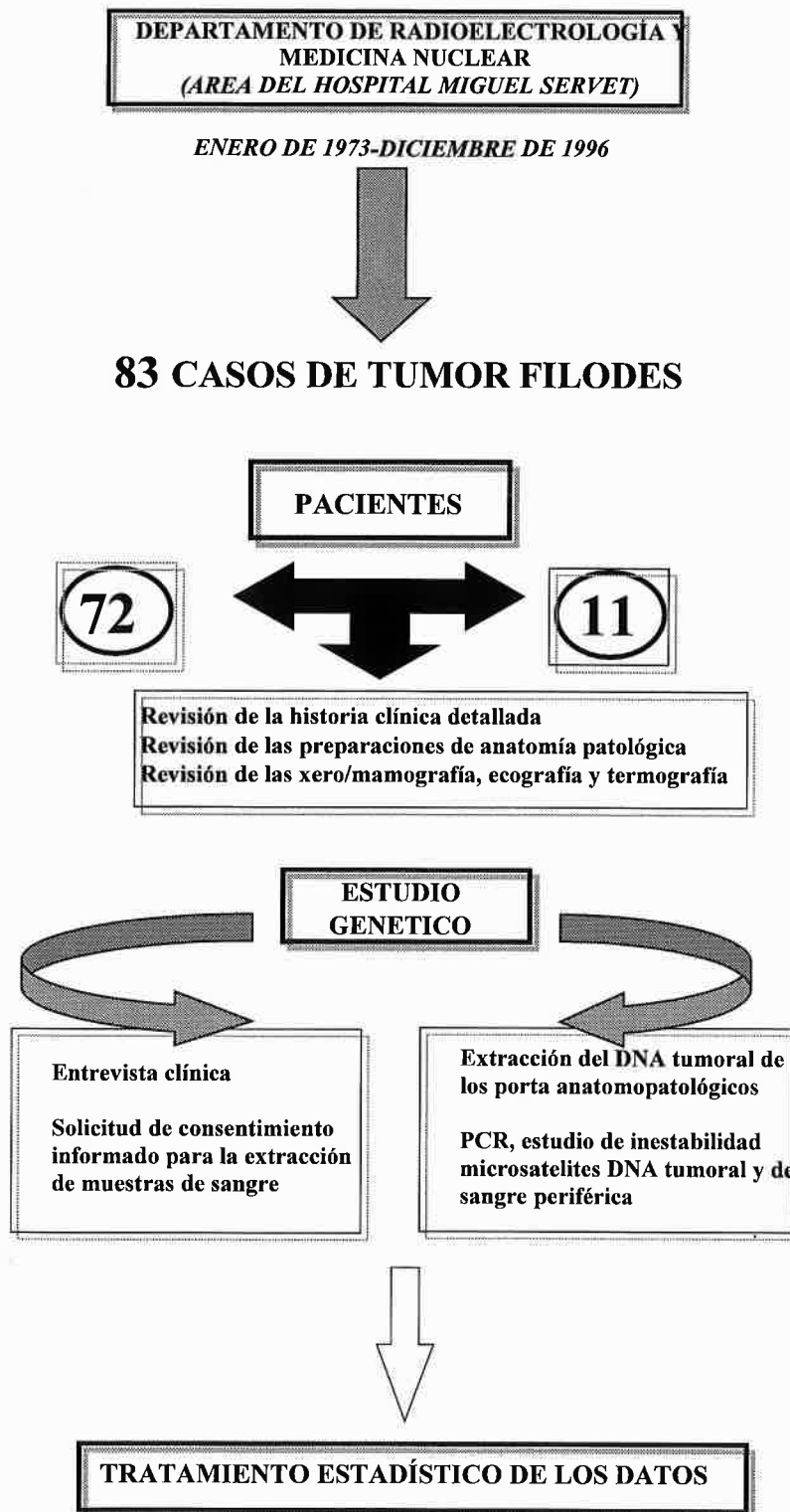
ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA: Se empleará el método de Kaplan-Meier para comparar la supervivencia en distintos grupos, con los tests estadísticos Cox-Mantel y Log-Rank

Se ha elegido como nivel de significación $\alpha=0,05$ debido a que es el que mejor se adapta a las pruebas de contraste de hipótesis en las ciencias biomédicas. Consideramos para los valores de probabilidad “p” como:

Estadísticamente significativos: $p<0,05$

Muy significativos: $p<0,01$

3.3.4. ALGORITMO DE LA METODOLOGÍA UTILIZADA



4. RESULTADOS

4. RESULTADOS

DATOS CLÍNICOS

- La distribución de frecuencias según la **anatomía patológica** de nuestra serie muestra un 70% de tumor filodes (TF) benigno, 18% de TF maligno y 11% de la variedad fronteriza. (Gráfico 4.1.)

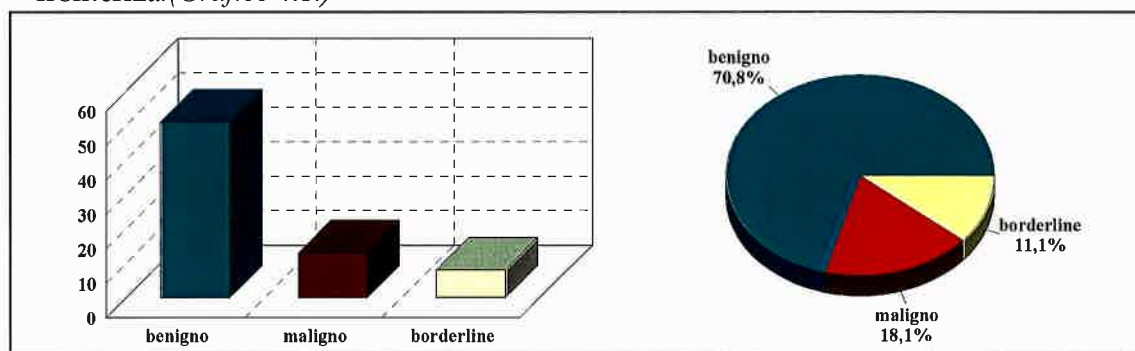


Gráfico 4.1: Distribución de frecuencias según AP.

- Respecto a la **edad de presentación** del tumor, según variedades anatomopatológicas, se han observado diferencias estadísticamente significativas, a expensas de una mayor edad en mujeres con diagnóstico de TF maligno ($p < 0.05$). No hemos encontrado sin embargo diferencias entre las variedades benigna-borderline y maligna-borderline.

	DF	F-Value	P<0.05
AP	2	5,085	,0087
Residual	69		

Tabla 4.1 : ANOVA para la edad:

	P<0.05
Benigno-maligno	,0028
Benigno-borderline	,2141
Maligno-borderline	,3015

Tabla 4.2: Test de Fisher para la edad:

- Se ha observado tanto **antecedentes familiares para neoplasias** en general, como **antecedentes familiares para enfermedad mamaria** frecuencia de presentación antecedentes de primer grado. (Ver gráfico 4.2)

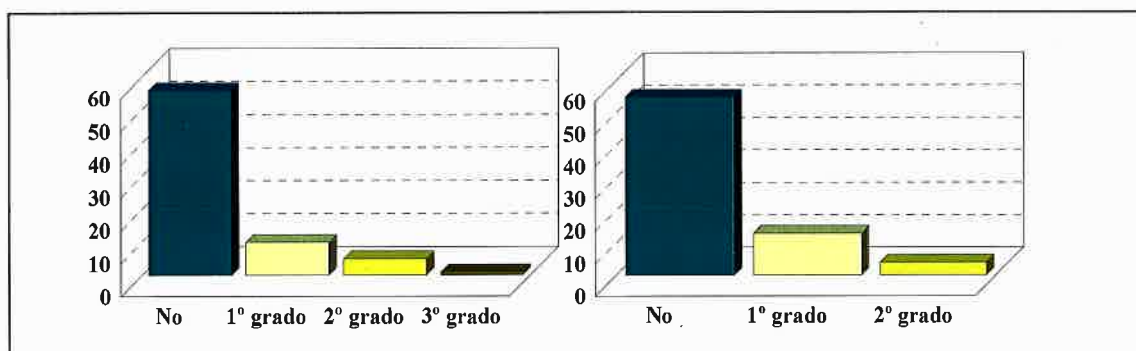


Gráfico 4.2: Antecedentes para neoplasias en general y para neoplasias de la glándula mamaria.

- Pasamos a los datos extraídos de la **historia gineco-obstétrica**. Respecto a la edad de presentación de la menarquia, la media ha sido de $12,87 \pm 1,3$ con un rango de 10-18. La mediana ha sido de 13 y la moda 12 años. No se ponen de manifiesto diferencias significativas si comparamos las distintas variedades anatomopatológicas.
- El **estatus menopáusico** se ha distribuido de la siguiente manera, 66,7% de postmenopáusicas frente a un 33,3% de premenopáusicas. (Ver gráfico 4.3)

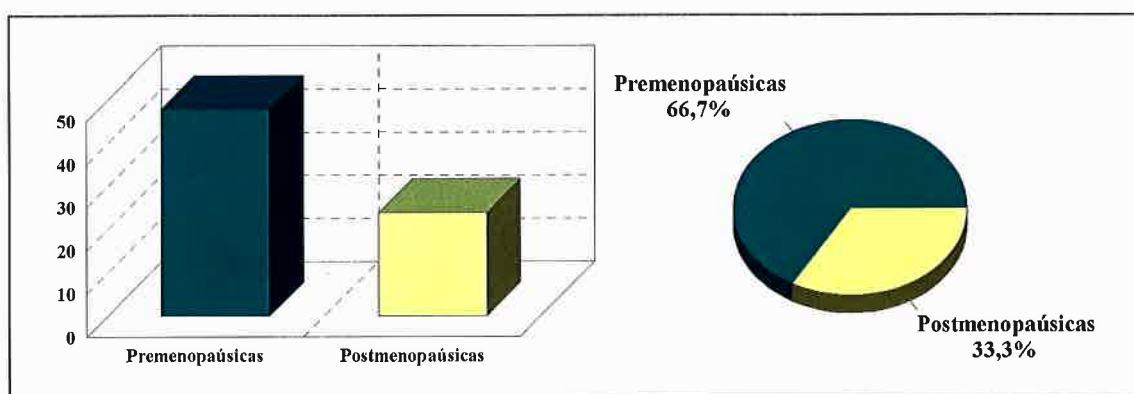


Gráfico 4.3.: Distribución de frecuencias según el estado menopáusico

Se observa una mayor frecuencia de mujeres premenopáusicas con TF anatomopatológicamente benigno, si bien, no hay diferencias significativas estadísticamente. (Ver Gráfico 4.4.) Destacamos una mayor frecuencia de presentación de TF maligno en mujeres postmenopáusicas. (53,84%)

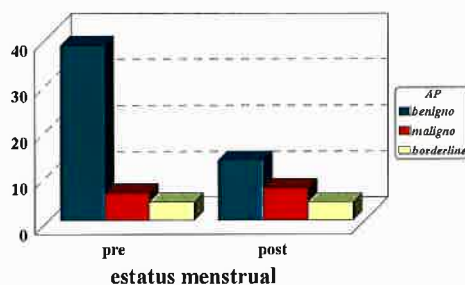


Gráfico 4.4 Distribución del estatus menstrual en función de la AP.

Respecto a la formula catamenial hemos hallado diferencias significativas entre la variedad benigna y borderline ($p < 0,05$).

	DF	F-Value	P-Value
AP	2	2,592	,00826
Residual	65		

Tabla 4.3. ANOVA para catamenia

	P-Value
Benigno-maligno	,0545
Benigno-borderline	,1407
Maligno-borderline	,9239

Tabla 4.4 Test de Fisher para la catamenia:

- No hemos hallado diferencias significativas en cuanto a la **edad del primer embarazo**. De las mujeres de nuestra población, 35 dieron **lactancia** a su primer hijo y de éstas un 30% durante más de 6 meses. (Ver gráfico 4.5.)

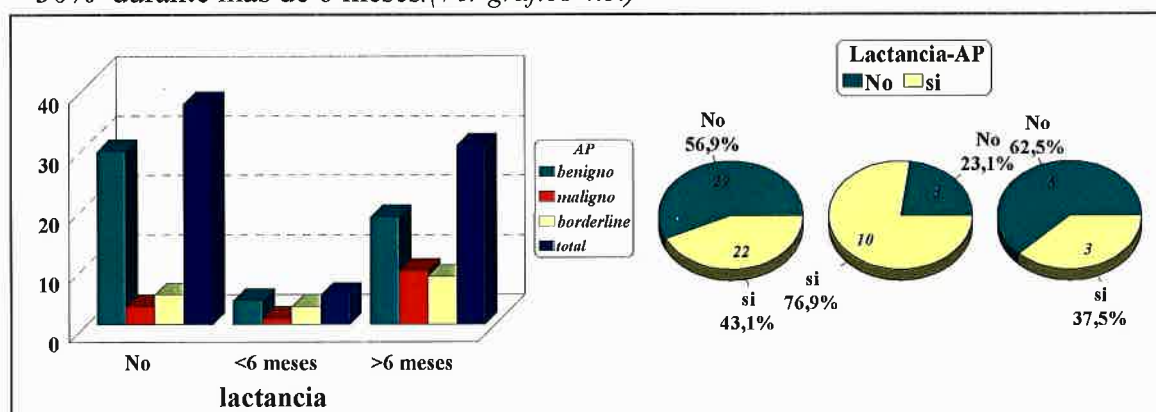


Gráfico 4.5.: Distribución y porcentajes de la lactancia mayor o menor de 6 meses en función de la anatomía patológica

Se observa una mayor frecuencia de presentación de TF variedad benigna entre aquellas pacientes que mantuvieron un periodo de lactancia superior a 6 meses (35,29%) frente a quienes mantuvieron un periodo inferior a 6 meses (7,84%). Destacamos una mayor frecuencia de presentación de la variedad maligna entre aquellas pacientes que mantuvieron un periodo de lactancia superior a 6 meses (69,23%), frente a quienes mantuvieron un periodo inferior a 6 meses (7,69%). Por otro lado, observamos una mayor frecuencia de presentación de TF borderline entre mujeres no lactantes.

No se han apreciado diferencias estadísticamente entre las frecuencias de presentación de lactancia en nuestra muestra, si bien es preciso señalar que dado el pequeño tamaño de la misma, y de haber sido superior dichas diferencias fueran significativas. Un hecho similar puede observarse con respecto a la frecuencia de presentación de las distintas variedades anatomopatológicas de la muestra con respecto a la lactancia.

- El antecedente de **mastitis** durante la lactancia supone un 24,61% de la serie estudiada. Del subgrupo con TF benigno mostraron antecedente de mastitis un 22,72% de las pacientes. Del grupo de pacientes con TF maligno mostraron dicho antecedente el 30,76% y por último, del grupo con diagnóstico de TF borderline la frecuencia observada fue 25%. No se han encontrado diferencias significativas estadísticamente entre los tres grupos. (Gráfico 4.6.)

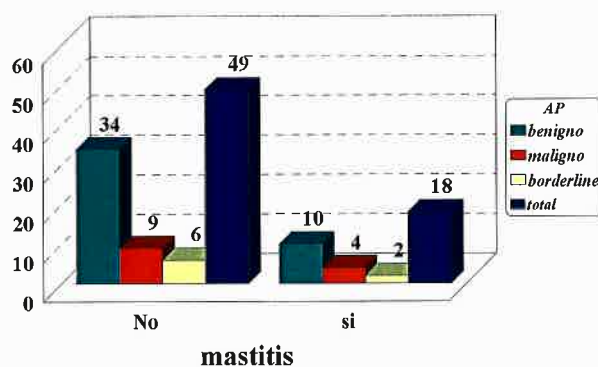


Gráfico 4.6 Distribución de la incidencia de mastitis según AP.

- El antecedente de **fibroadenoma** (FA) acontece en el 29,6% de los casos. Del total de pacientes de la muestra, 20,83% presentaron antecedente de FA homolateral, 4,16% contralateral y el 5,5% bilateral

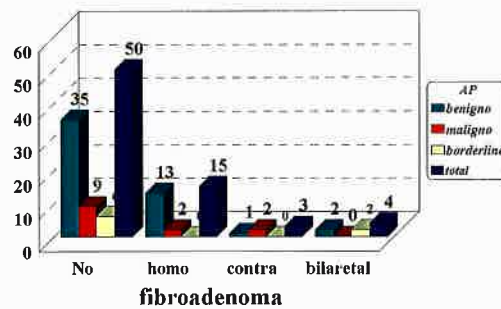
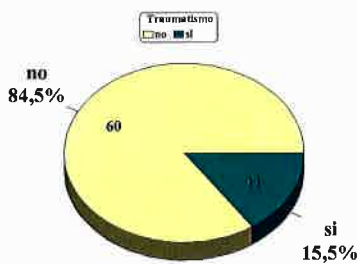


Gráfico 4.7. Antecedente de FA según AP.

Las diferentes variedades anatomopatológicas de TF presentes en la muestra han mostrado una frecuencia de presentación de FA de 30,4%, 30,6% y 25% para los tipos histológicos benigno, maligno y borderline respectivamente. (Ver gráfica 4.7.)

- El antecedente de **traumatismo** se observa en el 15,49% de nuestra muestra. (Ver gráfica 4.8.)



Con respecto a la **mastodinia**, destacar que un 31% de las pacientes relató historia de dolor mamario con mayor frecuencia en la mama dónde con posterioridad se desarrollaría el TF. (Ver gráfica 4.9.)

Gráfico 4.8: Porcentaje de antecedente de traumatismo.

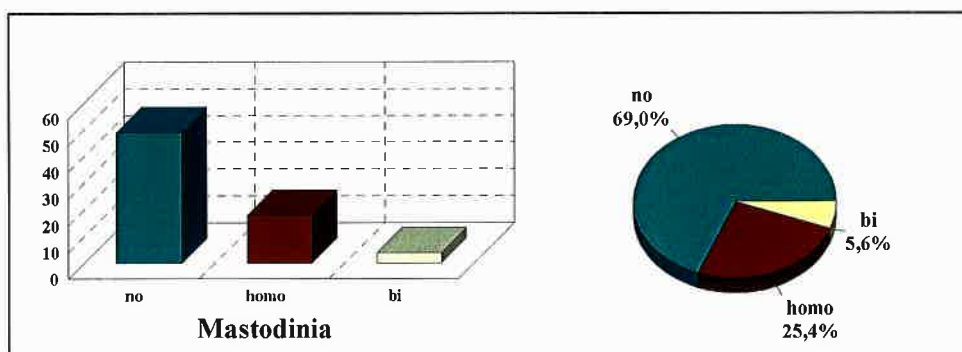


Gráfico 4.9. Antecedente de mastodinia

- La **telorrea** se puso de manifiesto en tan sólo el 1,4% de las pacientes con TF.
- Todas nuestras pacientes fueron sintomáticas, siendo la autopalpación del tumor el motivo de consulta más frecuente, queremos destacar la escasa frecuencia de **dolor**, parámetros que se distribuyen de la siguiente manera..(Ver gráfica 4.10.)

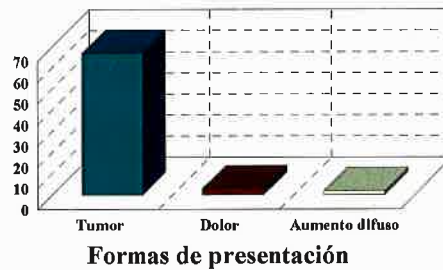


Gráfico 4.10: Distribución de frecuencias de la forma de presentación clínica

- Respecto al **tamaño del tumor**, hemos dividido el total de los tumores según fueran menores o mayores de 50 mm. La frecuencia de presentación de tumores mayores de 50 mm es superior.(Ver gráfica 4.11. y 4.12.)

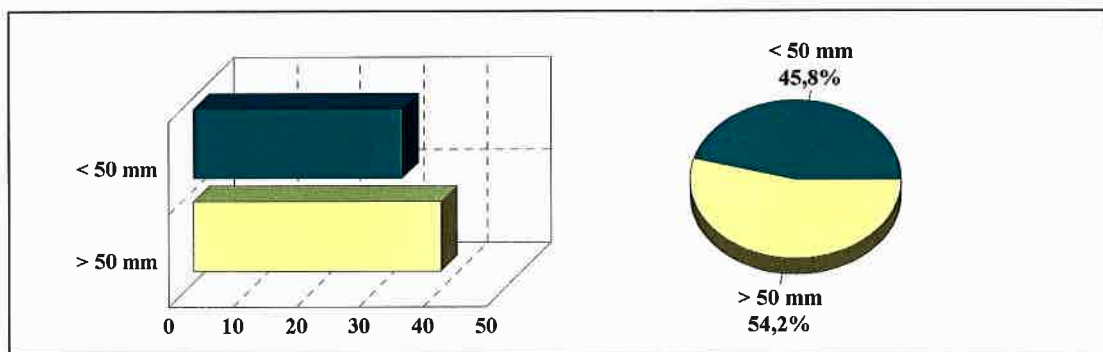


Gráfico 4.11: Distribución según el tamaño tumoral.

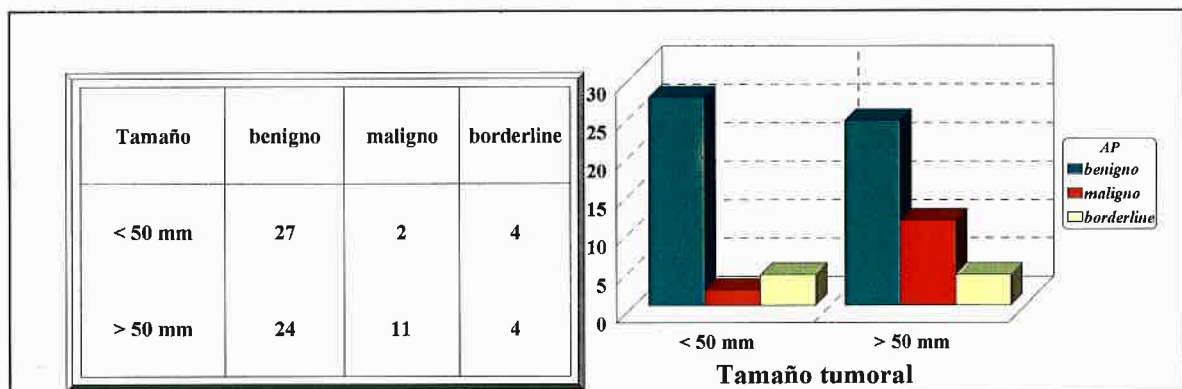


Gráfico 4.12 Distribución según AP de los tamaños tumorales.

Existen diferencias significativas estadísticamente siendo más frecuente que los tumores malignos sean mayores de 50 mm ($p= 0.03$). (Ver gráfica 4.13.)

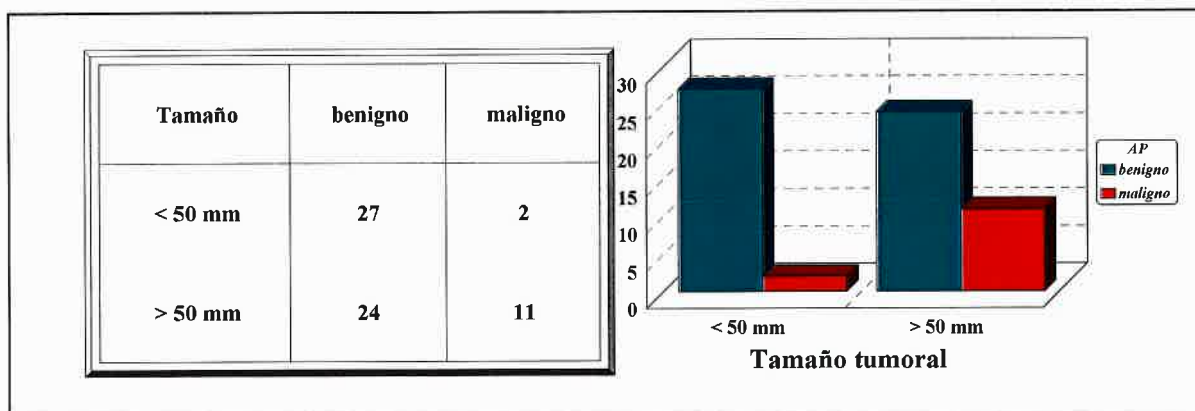
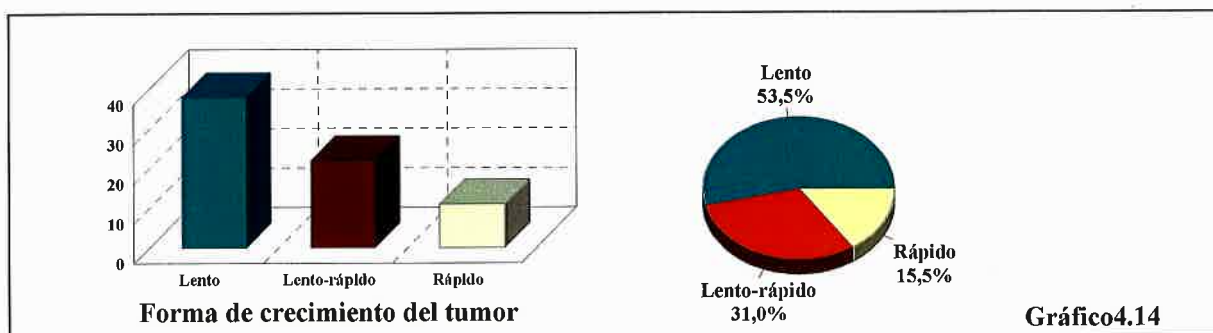


Gráfico 4.13 Diferencias entre benigno y maligno.

Respecto a la forma de crecimiento tumoral la más constante en su presentación ha sido la forma lenta durante muchos meses, seguido de la forma lenta que posteriormente se hace rápida. (Ver gráfica 4.14.)



Los diferentes patrones de crecimiento no muestran diferencias estadísticamente significativas según las distintas formas anatomopatológicas de presentación del TF, si bien es nuestro criterio que en una muestra de tamaño superior, éstas podrían ponerse de manifiesto.

- Respecto a la **duración de los síntomas** no hemos encontrado diferencias significativas, el rango va desde 1 mes hasta 280 meses.

DATOS RADIOLÓGICOS

Del estudio de los datos radiológicos recogidos en nuestra muestra se obtienen los siguientes resultados. El estado de la **piel** ha reflejado:

- **Retracción:** es un hallazgo poco frecuente, supone sólo el 4%. **Infiltración:** la encontramos en el 1,5% de los casos, igual que en el caso anterior. **Ulceración** se objetivó también en un sólo caso (Ver gráfica 4.15.)

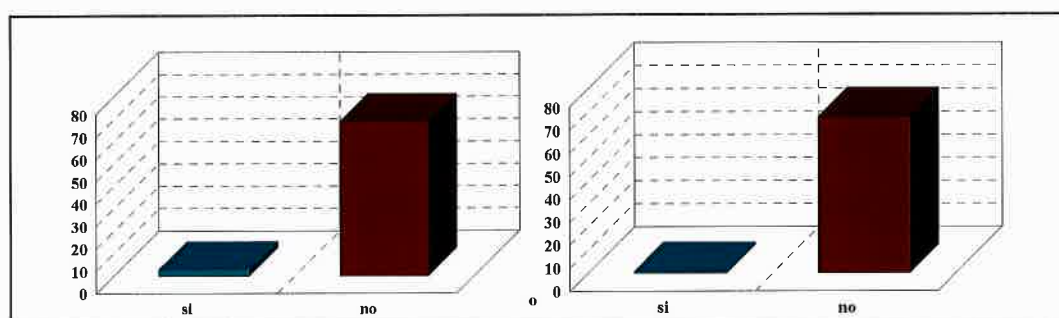


Gráfico 4.15 Casos de infiltración y retracción.

- **Nódulo:** en general, se observó la presencia de un nódulo único como manifestación radiológica más frecuente. Solamente en un caso encontramos más de 2 nódulos. (Ver gráfica 4.16.)

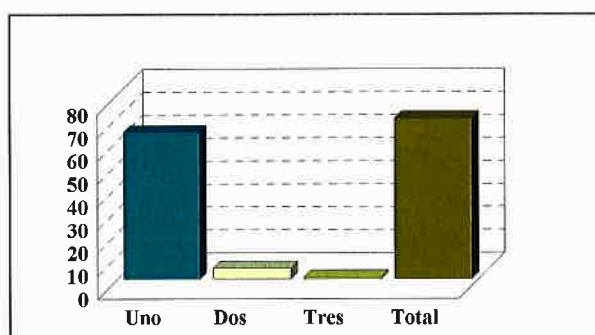


Gráfico 4.16 Número de nódulos mamarios hallados.

- **Localización:** la más frecuentemente observada dentro de la mama ha sido el cuadrante superior externo, seguido del inferior externo. Queremos destacar que, dado que los tumores han podido alcanzar gran tamaño, en general ocupaban más de un cuadrante. (Ver gráfica 4.17.)

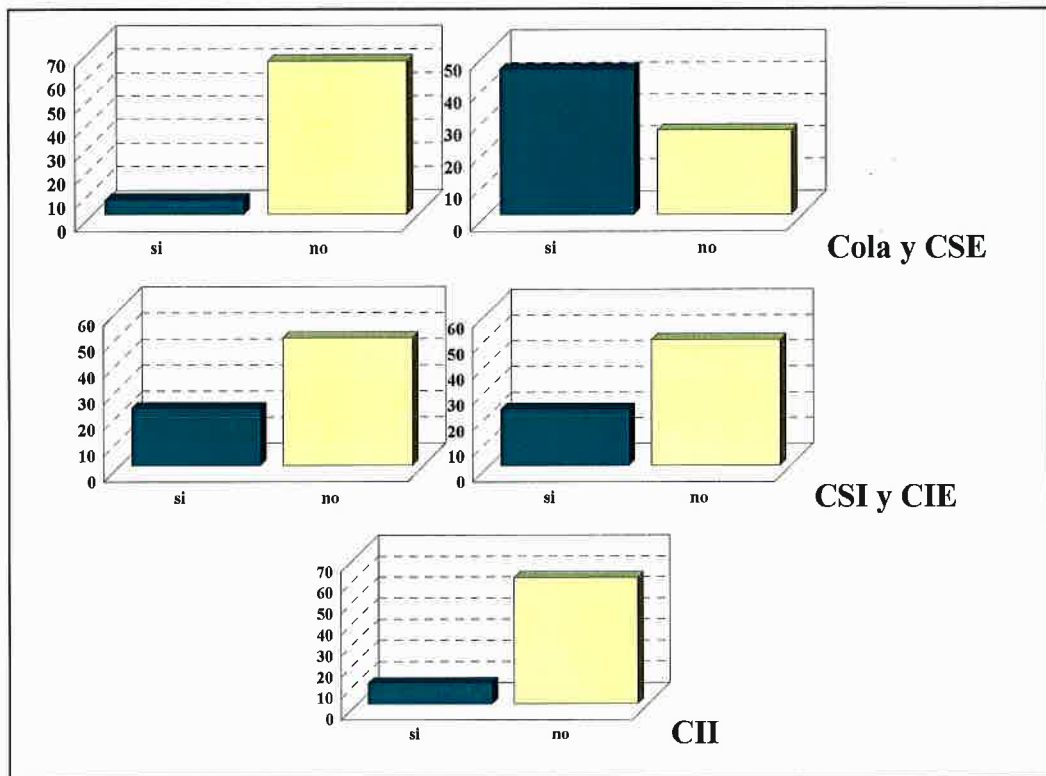


Gráfico 4.17 Localización tumoral por cuadrantes

- **Forma del tumor:** la más frecuente es la polilobular (44,4%), seguida de la oval (33,3%) y la redonda (22,2%).(Ver gráfica 4.18.)

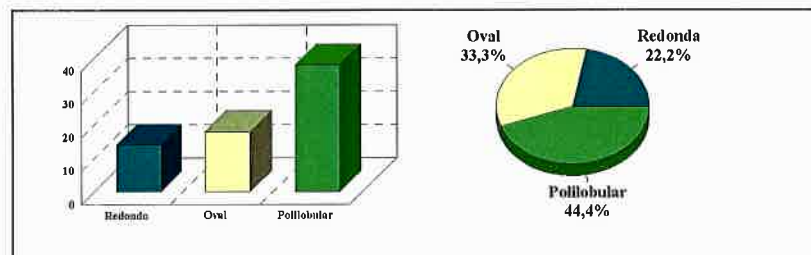


Gráfico 4.18 Distribución y porcentajes de la forma tumoral.

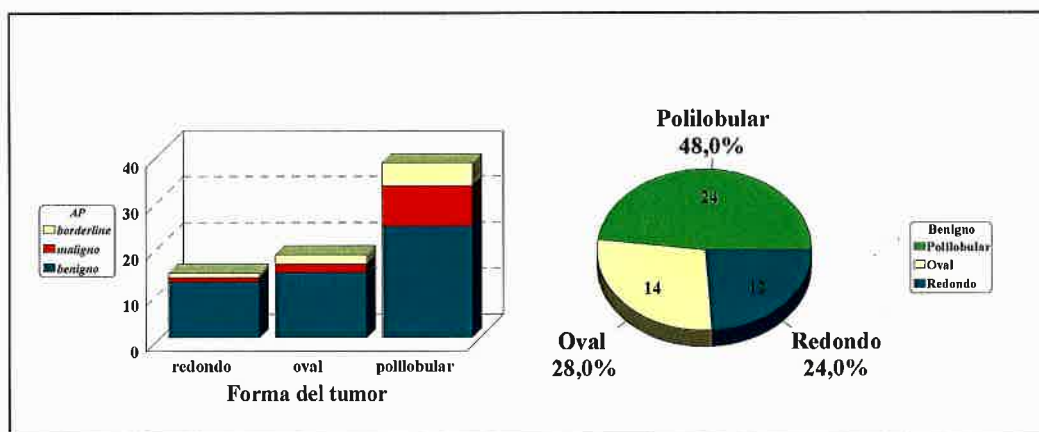


Gráfico 4.19 Formas tumorales en función de la AP.

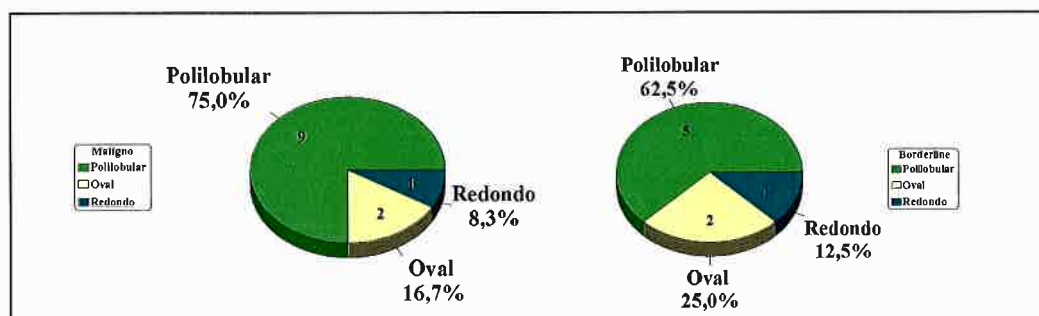


Gráfico 4.20: Comparación de las formas entre la variedad maligna y la borderline.

Del total de TF variedad benigna, un 48% se ha presentado con forma polilobular. En el caso de la variedad maligna, la forma polilobular ha supuesto un 75% del total y por último en la forma fronteriza el 62,5%. (Ver gráfica 4.20.)

➤ **Tamaño tumoral radiológico:** se aprecian diferencias estadísticamente significativas. Los tumores malignos se asocian a un mayor tamaño sobre todo a expensas del diámetro longitudinal. (Ver tablas 4.7 y 4.8)

	DF	F-Value	P
AP	2	4,578	0137
Residual	66		

Tabla 4.7. ANOVA para diámetro transversal

	P
Benigno-maligno	,0036
Benigno-borderline	,7576
Maligno-borderline	,0657

Tabla 4.8.: Test de Fisher para diámetro transversal

	DF	P
AP	2	,0018
Residual	66	

Tabla 4.9. ANOVA para diámetro anteroposterior

			P
Benigno-maligno	-38,791	20,795	,0004
Benigno-borderline	-7,416	24,619	,5496
Maligno-borderline	31,375	29,469	,0373

Tabla 4.10. Test de Fisher para diámetro anteroposterior

	DF	F-Value	P-Value
AP	2	4,578	0137
Residual	66		

Tabla 4.11. ANOVA para diámetro longitudinal

	P
Benigno-maligno	,0036
Benigno-borderline	,7576
Maligno-borderline	,0657

Tabla 4.12. Test de Fisher para diámetro longitudinal

- **Contornos del tumor:** son mayoritariamente netos, desde el punto de vista mamográfico, existiendo diferencias entre los subgrupos. El 23% de los tumores malignos han presentado contornos borrosos y el 37% de los tumores borderline. (Ver gráfica 4.21.)

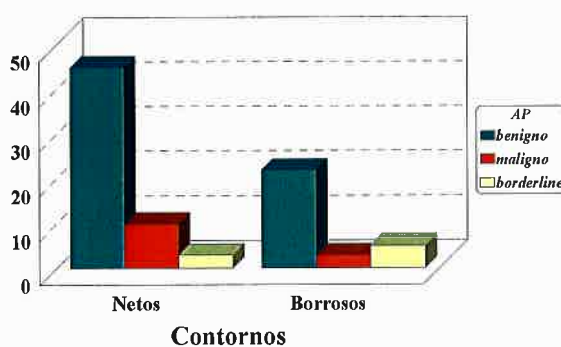


Gráfico 4.21.

- **Calcificaciones:** de ponerse de manifiesto, lo han hecho en forma de macrocalcificaciones de aspecto grosero y semióticamente similares a las que aparecen en los procesos benignos. (Ver gráfica 4.22.)

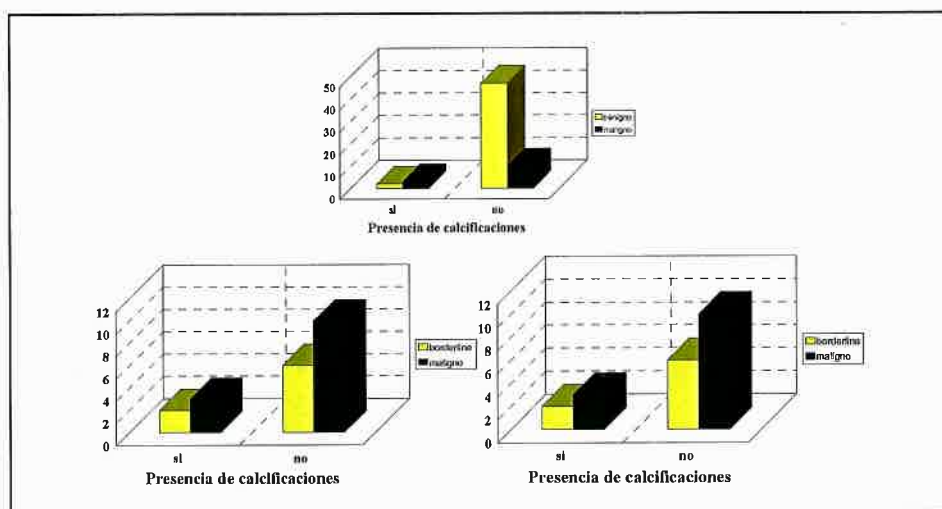


Gráfico 4.22: Distribución de la presencia de calcificaciones.

- **Alteración de la arquitectura:** se presenta en el 41% de nuestra población, encontrando diferencias estadísticamente significativas entre las diferentes variedades del TF. (Ver gráfica 4.23.)

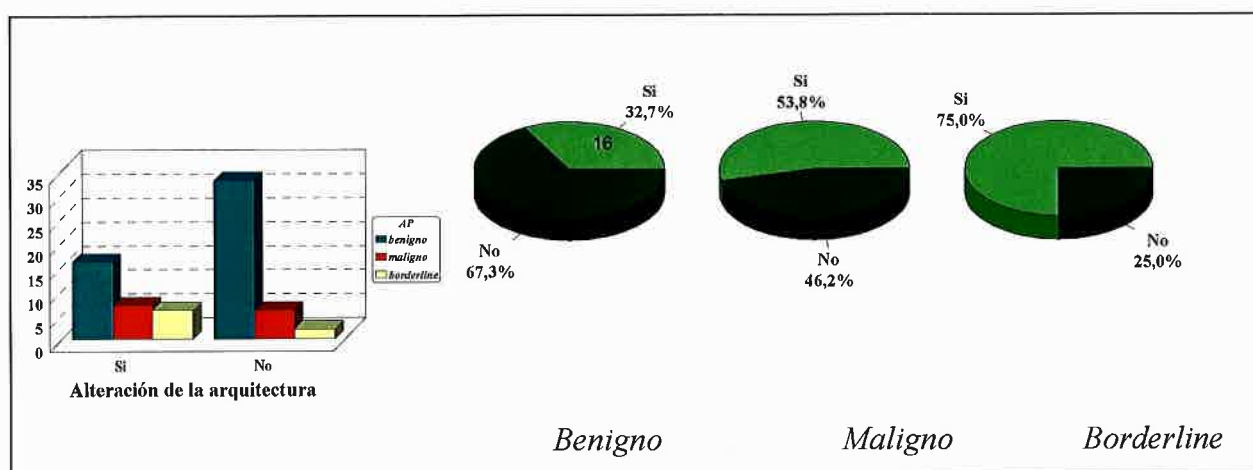


Gráfico 4.23 Distribución de la alteración de la arquitectura en función de la AP.

Es más frecuente que la variedad maligna (53,8%) y la borderline (75,0%) presenten distorsión de la arquitectura del parénquima mamario.

- **Tipo de alteración de la arquitectura:** observamos que es más frecuente para todas las variedades el rechazo de la glándula por el tumor.

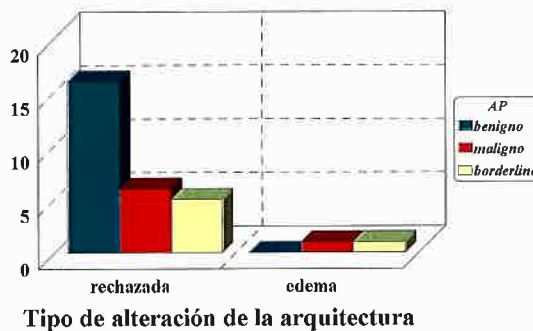


Gráfico 4.24: Distribución de los distintos tipos de alteración de la arquitectura en función de la AP.

En el 75% de los tumores fronterizos se pone de manifiesto alteración de la arquitectura, siendo esta diferencia significativa frente al resto de las variedades anatomopatológicas, con una p de 0.04.

- **Termografía:** se realizó en 53 de nuestros casos, con la distribución siguiente según gradiente: el más frecuente es el de 2 grados. La distribución según variedades anatomopatológicas queda así: (Ver gráfica 4.25.)

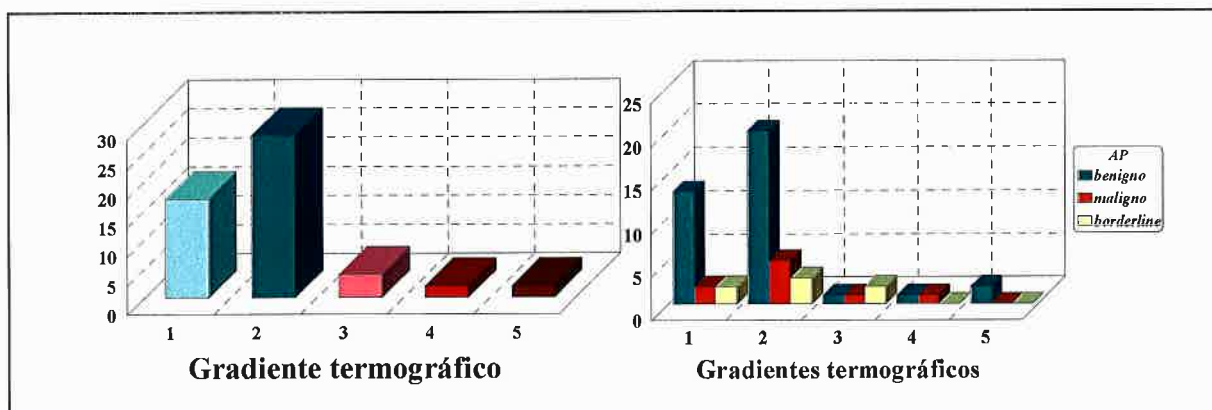


Gráfico 4.25 Distribución de los gradientes termográficos en la serie total y por AP.

No existen diferencias respecto de la termografía, si bien destacamos que en la totalidad de las pruebas realizadas encontramos alteración de la temperatura mamaria, siendo los gradientes más frecuentes de 1 y 2 grados.

- **Ecografía:** se ha realizado en 61 de los casos con la siguiente distribución de los hallazgos según anatomía patológica: No encontramos diferencias significativas. Destacar que 95% de los casos benignos el patrón ecográfico es sólido. La rotura de la pared posterior es más frecuente en las variedades maligna y borderline. El más frecuente es el de 2 grados. La distribución según variedades anatomopatológicas queda de la siguiente manera (Ver gráfica 4.26.)

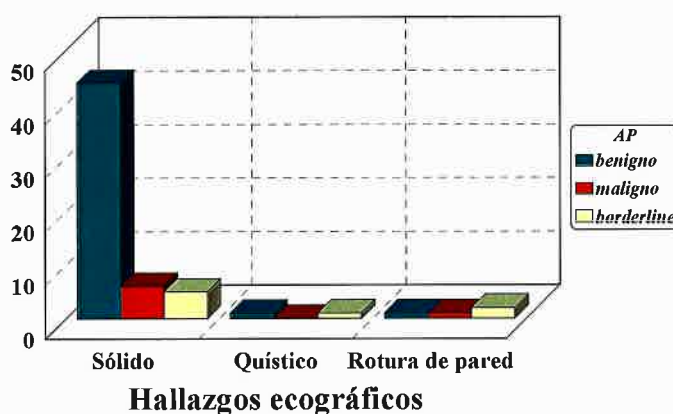


Gráfico 4.26 Distintos patrones ecográficos según AP.

- **PAAF:** se realizó en un total de 41 casos. De estos el 54% fueron positivas, es decir diagnósticas para TF (Ver gráfico 4.27)

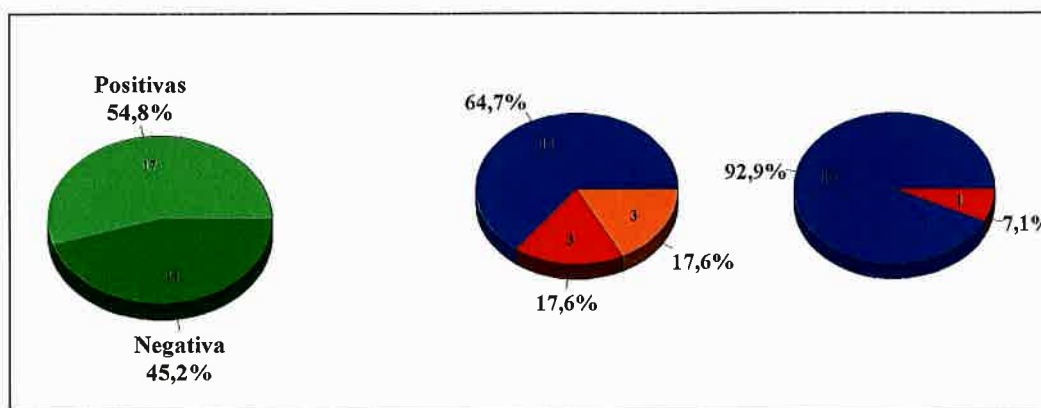


Gráfico 4.27. Distribución de la PAAF.

- **Afectación clínico-radiológica:** está prácticamente ausente de la axila en nuestra muestra. Tenemos 2 casos de afectación clínica axilar en la variedad benigna y que no corresponden a enfermedad locorregional. (Ver gráfico 4.28)



Gráfico 4.28 Frecuencia de afectación axilar.

- La afectación de la **mama izquierda** ha sido ligeramente más frecuente. En el 7% ha sido bilateral. (Ver gráfico 4.28)

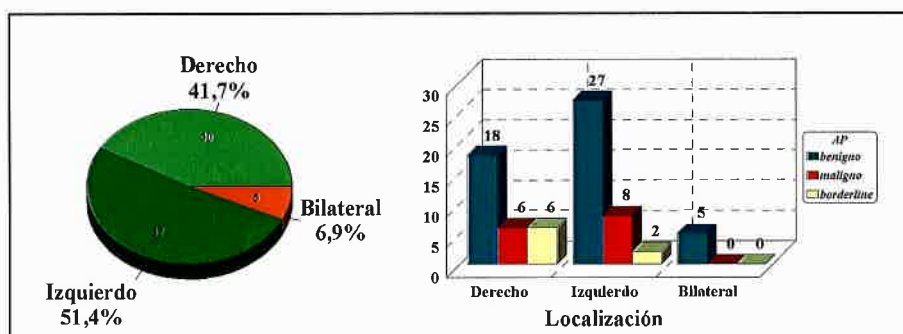


Gráfico 4.28 Lado mamario.

No hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas. Reseñar únicamente que la bilateralidad se ha producido exclusivamente en la variedad benigna, cinco casos que serán discutidos.

DATOS DE LA EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD

- El **tratamiento quirúrgico** efectuado en nuestra serie se ha distribuido de la siguiente manera: (Ver gráfico 4.28)

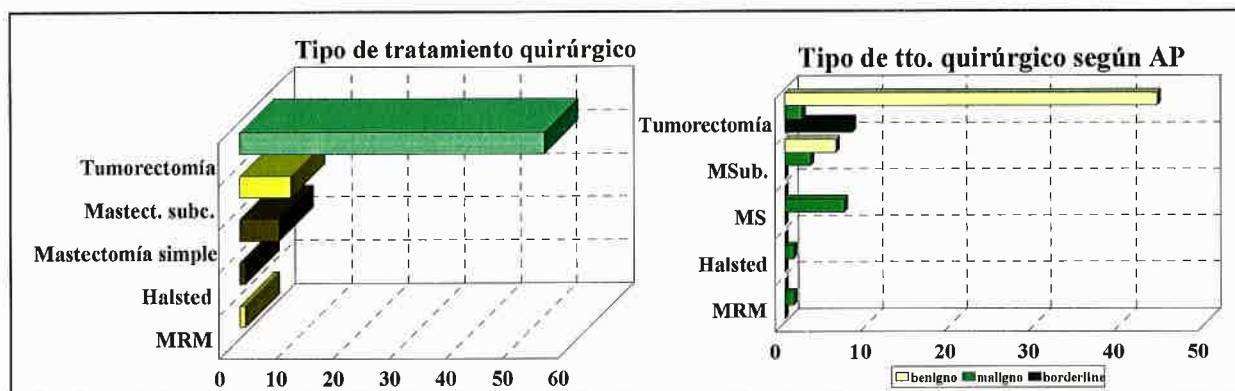


Gráfico 4.28: Distribución del tipo de cirugía por AP.

La cirugía conservadora ha sido la opción terapéutica más frecuente en nuestra serie y no hemos encontrado diferencias significativas en función del diagnóstico anatomopatológico.

Reseñamos que, en el caso del TF benigno, el tratamiento quirúrgico realizado ha sido tumorectomía en el 88% de los casos y mastectomía subcutánea en el 12% restante. Para la variedad maligna, el tratamiento más frecuente ha sido la mastectomía simple (50%); en el 14,2% se realizaron mastectomías radicales (Halsted y Madden), cirugía conservadora (14%) y mastectomía subcutánea (21%). El tumor borderline se trató mediante tumorectomía en el 100% de los casos.

- Se ha llevado a cabo tratamiento adyuvante con **radioterapia** en un 50% de los tumores de la variedad maligna. Queremos destacar que de éstos ninguno recidivó y, aunque los datos no siendo estadísticamente significativos ello sea debido al pequeño tamaño de la muestra, (Ver gráfico 4.29)

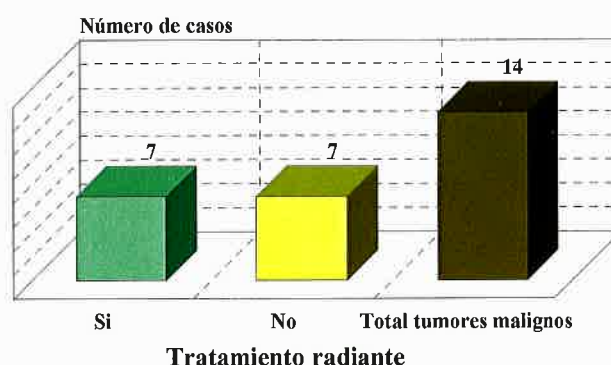


Gráfico 4.29: Distribución del tratamiento radiante.

- Con respecto a la **recidiva**, hubo 18 casos, que supone el 25% de nuestra serie, distribuidos de manera uniforme, por lo que no hemos observado diferencias significativas estadísticamente (Ver gráfica 4.30.)

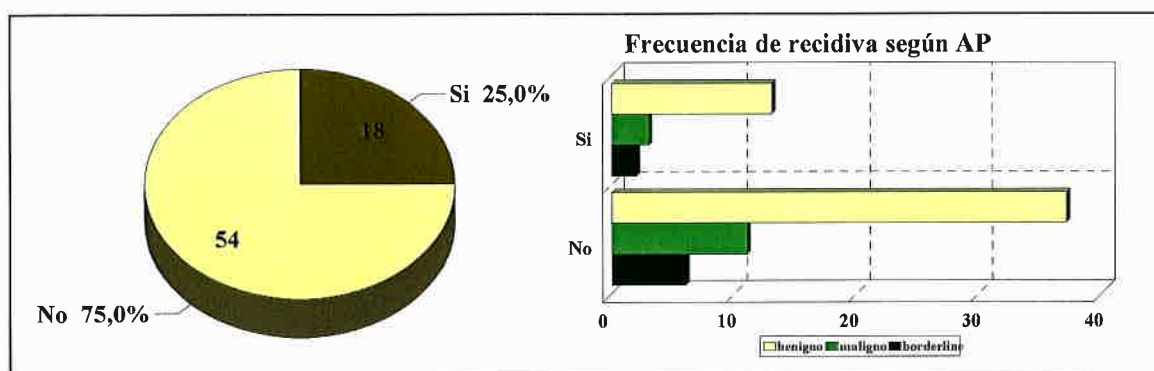


Gráfico 4.30: Frecuencia de recidiva según AP

- En cuanto al número de **recidivas**, reseñar que la mayoría de los tumores recidivaron una vez (83%), 2 casos en 2 veces y uno que lo hace en cuatro ocasiones (5%). No se han hallado diferencias significativas. No obstante, la mayor frecuencia de recidivas múltiples la encontramos en la variedad benigna. El 50% de los tumores borderline recidivan una sola vez y el otro 50% lo hacen en dos ocasiones. Los tumores que recibieron RT (sobre la glándula o pared costal y los territorios ganglionares axilosupraclaviculares y de la cadena mamaria interna) no recidivaron ninguno. (Ver gráfica 4.31.)

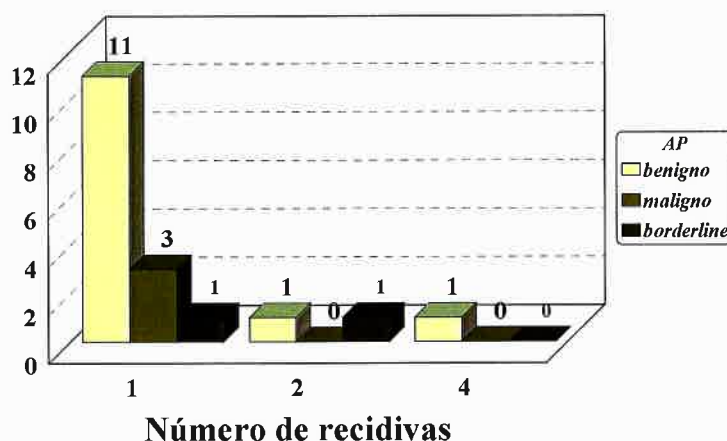


Gráfico 4.31. Distribución de las recidivas según AP.

- **Metástasis:** aparecen en el 2,77% del global de nuestra serie. Corresponden a tumores maligno y borderline. Subrayar que el tumor borderline que dio metástasis recidivó como maligno previamente. En cuanto a las localizaciones metastásicas: de los tumores que metastatizaron, el 100% lo hicieron en pulmón como lugar de preferencia seguido de hueso y SNC y por último, hígado. (Ver gráfica 4.32.)

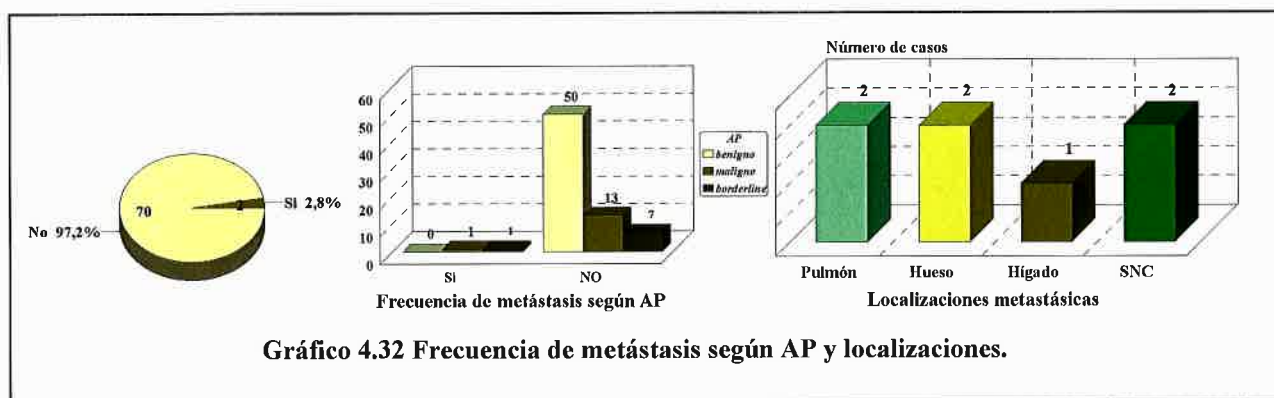


Gráfico 4.32 Frecuencia de metástasis según AP y localizaciones.

DATOS ANATOMOPATOLÓGICOS

- **Número de mitosis:** existen diferencias entre las tres variedades anatomopatológicas. No hemos encontrado correlación entre el número de mitosis y la supervivencia. (Ver tabla 4.13.)

mitosis AP	
DF	2
# Groups	3
# Ties	10
H	45,422
P-Value	<,0001
H corrected for ties	46,732
Tied P-Value	<,0001

mitosis AP			
	Count	Sum Ranks	Mean Rank
benigno	50	1276,000	25,520
maligno	14	889,500	63,536
borderline	8	462,500	57,812

Tabla 4.13 Estadística descriptiva de mitosis-AP

- La frecuencia de distribución del grado de **celularidad** ha sido la siguiente. (Ver gráfica 4.33.)

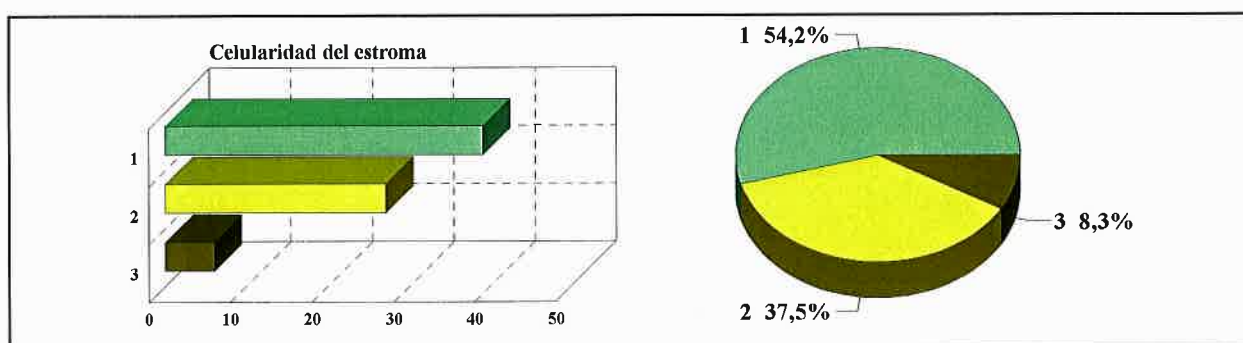
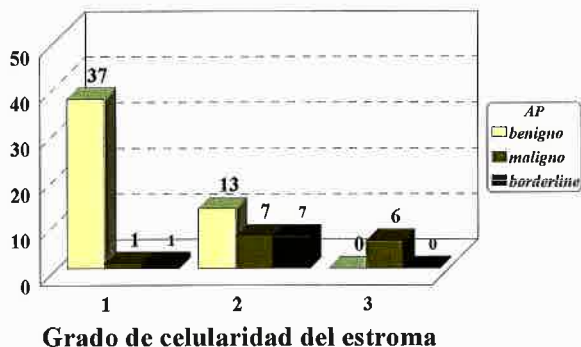


Gráfico 4.33.: Celularidad del estroma, distribución de frecuencias.

La distribución en función de cada variedad tumoral ha sido la siguiente:



74% de los tumores benignos, 7% de los malignos y 12,5% de los borderline presentan grado 1. El 92,8% de los tumores malignos presentan grados 2 y 3 y, el 87% de los borderline grado 2.

Las diferencias observadas en los tres subtipos no han sido consideradas válidas por el pequeño tamaño muestral. (Ver gráfica 4.34.)

Gráfico 4.34: Celularidad para cada variedad tumoral.

Para aumentar el rigor estadístico de la prueba hemos subdividido los grados de celularidad en 1 y >1 con lo cual se confirma la significación estadística ($p < 0.0001$)

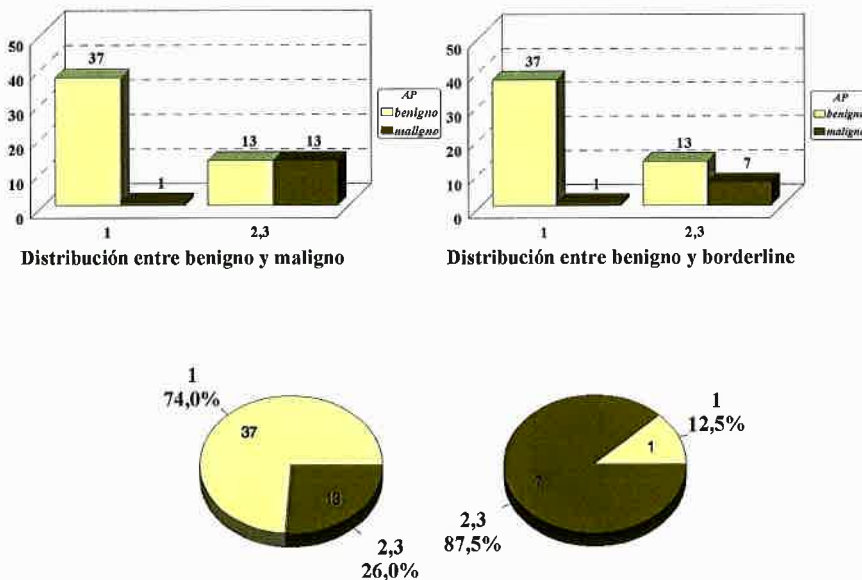
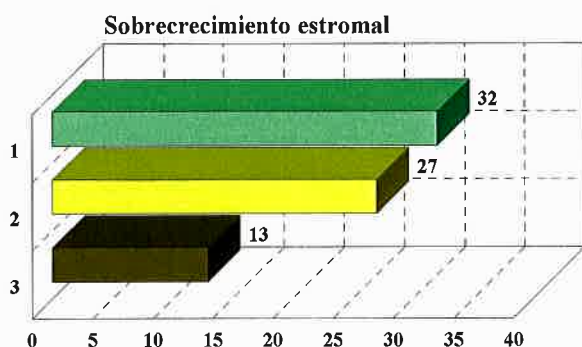


Gráfico 4.35: Distribución entre benigno y borderline.

- El **sobrecrecimiento del estroma** ha presentado diferencias estadísticas de los tres subgrupos entre sí. (Ver gráfica 4.36.)



Las tres formas se han distribuido de manera diferente. El grado 3 aparece sobre todo en los tumores malignos y borderline.

Gráfico 4.36: Distribución del sobrecrecimiento estromal.

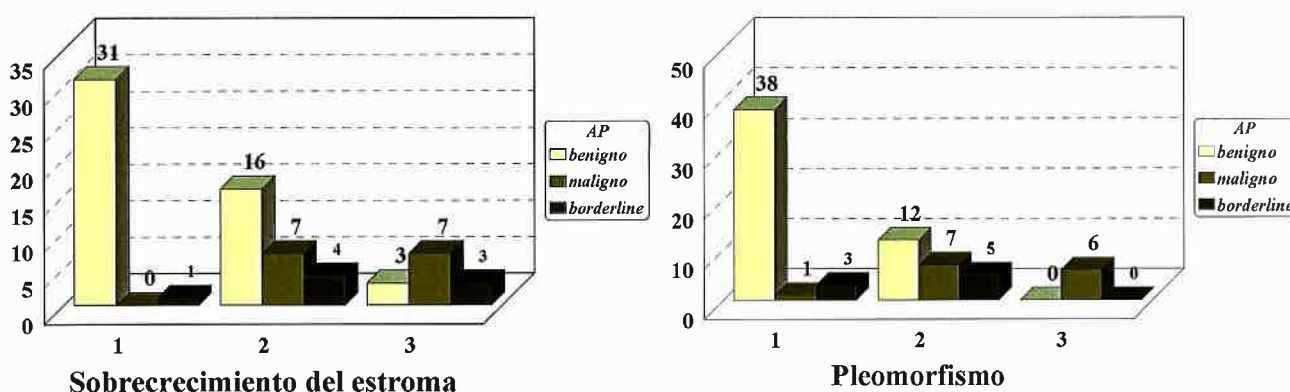
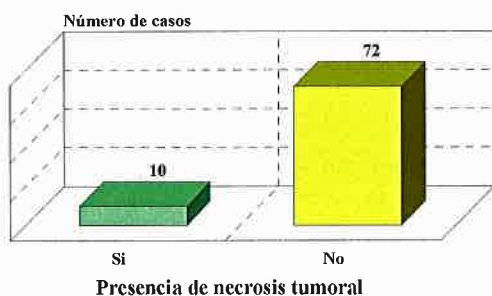


Gráfico 4.37 Distribución por anatomía patológica de sobrecrecimiento estromal y pleomorfismo

El pleomorfismo de las células estromales ha sido diferente entre las distintas variedades tumorales:

- No hemos encontrado diferencias en cuanto a la presencia o ausencia de **necrosis tumoral**



Quisimos comparar el tamaño tumoral con la presencia de necrosis. No encontramos datos significativos.

Gráfico 4.38: Distribución de la presencia o ausencia de necrosis tumoral.

- El **patrón heterólogo** del estroma similar al fibroma o al sarcoma presenta diferencias entre los tres subgrupos, la mitad de los tumores malignos han presentado patrón sarcomatoso frente al 98% de los tumores benignos, que han presentado patrón fibromatoso.

	Fibroma	Sarcoma	Total
total	64	8	72
	88.889	11.111	100.000
benigno	49	1	50
benigno	98.000	2.000	100.000
maligno	7	7	14
maligno	50.000	50.000	100.000
borderline	8	0	8
borderline	100.000	.000	100.000

Tabla 4.13 : Distribución según variedades tumorales de los patrones heterólogos.

Existen diferencias entre la variedad maligna y la benigna ($p < 0,0001$) ya que el patrón sarcomatoso se presenta con frecuencia en el TF maligno.

- Respecto al **tamaño tumoral microscópico**, según sea mayor o menor de 5 cm se aprecian diferencias entre la variedad benigna y maligna.

TABLA RESUMEN		PORCENTAJES SEGÚN AP		
Num. Missing	0			
DF	1			
Chi Square	6.962			
Chi Square P-Value	.0083			
G-Squared	7.682			
G-Squared P-Value	.0056			
Contingency Coef.	.313			
Phi	.330			
Ctv. Cor. Chi Square	5.451			
Ctv. Cor. P-Value	.0196			
Fisher's Exact P-Value	.0135			

	<5	>5	Totals
benigno	54.000	46.000	100.000
maligno	14.286	85.714	100.000
Totals	45.312	54.688	100.000

	<5	>5	Totals
benigno	27	23	50
maligno	2	12	14
Totals	29	35	64

FRECUENCIAS OBSERVADAS SEGÚN AP Y TAMAÑO CLÍNICO TUMORAL.

Tabla 4.14 Estadística descriptiva

DATOS DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

- Se ha pretendido correlacionar, en primer lugar, el grado de radicalidad del **tratamiento quirúrgico** con la aparición de recidiva, que ha sido más frecuente en pacientes tratadas mediante tumorectomía, de las cuales han recidivado 15 que suponen el 27% del total. Los tumores tratados con cirugía radical han recidivado en el 16% de los casos. *(Ver gráfica 4.39.)*

RECIDIVAS Y TIPO DE CIRUGIA	
Num. Missing	0
DF	1
Chi Square	,889
Chi Square P-Value	,3458
G-Squared	,945
G-Squared P-Value	,3310
Contingency Coef	,110
Phi	,111
Cty. Cor. Chi Square	,395
Cty. Cor. P-Value	,5297
Fisher's Exact P-Value	,5311

FRECUENCIAS OBSERVADAS		PORCENTAJES		
	Si	No	Totals	
Tumorectomía	15	39	54	Tumorectomía
Radical	3	15	18	Radical
Totals	18	54	72	Totals

	Si	No	Totals
Tumorectomía	27,778	72,222	100,000
Radical	16,667	83,333	100,000
Totals	25,000	75,000	100,000

Tabla 4.15 Recidiva y tipo de cirugía

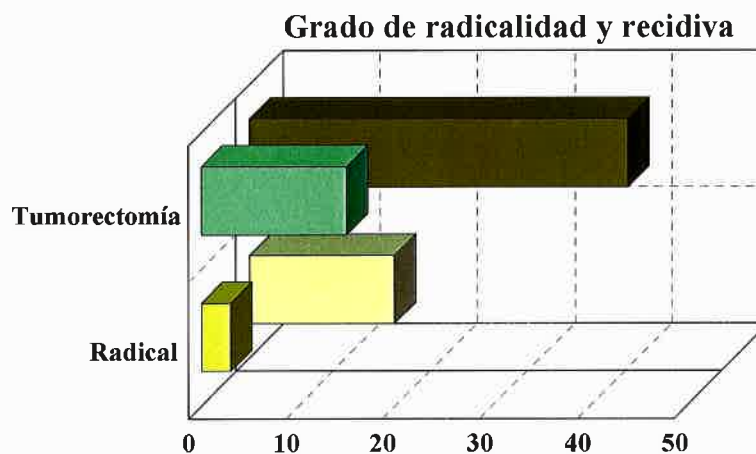


Gráfico 4.39: Grado de radicalidad y recidiva

Num Missing	54
DF	2
Chi Square	,720
Chi Square P-Value	,6977
G-Squared	.
G-Squared P-Value	.
Contingency Coef.	,196
Cramer's V	,200

	1	2	4	Totals
Tumorectomía	12	2	1	15
Radical	3	0	0	3
Totals	15	2	1	18

	1	2	4	Totals
Tumorectomía	80,000	13,333	6,667	100,000
Radical	100,000	,000	,000	100,000
Totals	83,333	11,111	5,556	100,000

Tabla 4.16 Tipo de cirugía y recidiva

El 80% de las pacientes que recidivaron una vez, fueron tratadas mediante tumorectomía. Cuando comparamos la recidiva con el tamaño clínico tumoral observamos que existen diferencias. Las pacientes con tumores menores de 50 mm han sido tratadas en el 80% de los casos mediante tumorectomía, frente a un 12% que lo han sido mediante cirugía radical. Los tumores > 50 mm se trataron con tumorectomía en el 64% y con cirugía más radical en el 35%.

Num. Missing	0
DF	1
Chi Square	5,389
Chi Square P-Value	,0203
G-Squared	5,680
G-Squared P-Value	,0172
Contingency Coef.	,264
Phi	,274
Cty. Cor. Chi Square	4,196
Cty. Cor. P-Value	,0405
Fisher's Exact P-Value	,0286

	Tumorectomía	Radical	Totals
< 5	29	4	33
> 5	25	14	39
Totals	54	18	72

	Tumorectomía	Radical	Totals
< 5	87,879	12,121	100,000
> 5	64,103	35,897	100,000
Totals	75,000	25,000	100,000

Tabla 4.17 Tipo de cirugía en función del tamaño tumoral

El 80% de las pacientes que recidivaron una vez, fueron tratadas mediante tumorectomía. Las pacientes tratadas con RT habían sido, en su totalidad, sometidas a tratamiento quirúrgico radical. .(Ver gráfica 4.40.)

Num. Missing	0	
DF	1	
Chi Square	23.262	
Chi Square P-Value	<.0001	
G-Squared	.	
G-Squared P-Value	.	
Contingency Coef.	.494	
Phi	.568	
Ctv. Cor. Chi Square	19.042	
Ctv. Cor. P-Value	<.0001	
Fisher's Exact P-Value	<.0001	

	Si	No	Totals
Tumorectomía	0	54	54
Radical	7	11	18
Totals	7	65	72

	Si	No	Totals
Tumorectomía	.000	100.000	100.000
Radical	38.889	61.111	100.000
Totals	9.722	90.278	100.000

Tabla 4.18 Tipo de cirugía y RT

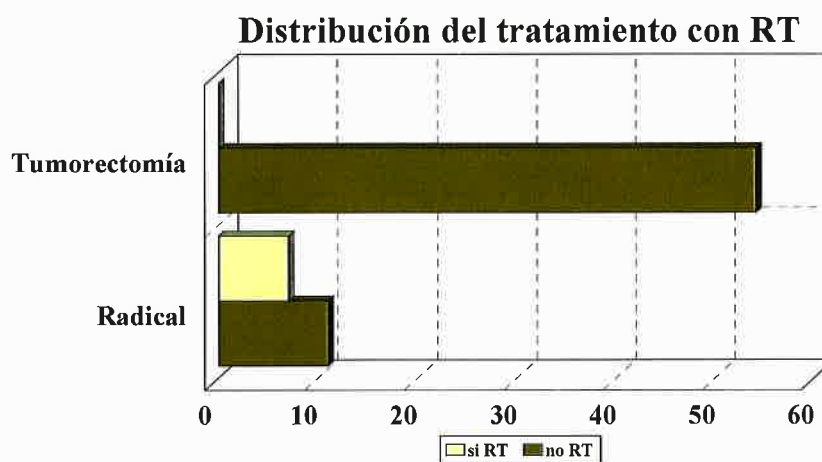


Gráfico 4.40 Cirugía y Radioterapia

Todos los tratamientos realizados con RT fueron adyuvantes a la cirugía radical.

4.2. RESULTADOS DE LAS CURVAS DE SUPERVIVENCIA

Las medias de supervivencia global para cada variedad tumoral en meses no han mostrado diferencias entre sí. Las pacientes con TF benigno han vivido una media de 105±66,41 meses, la variedad maligna 110± 77 meses y la variedad borderline 107±75 meses.

Las medias de supervivencia libre de enfermedad para cada variedad tumoral en meses no han mostrado diferencias entre sí. Las pacientes con TF benigno han vivido una media de 84±62 meses, la variedad maligna 90± 63 meses y la variedad borderline 86±78 meses.(Tabla 4.19)

El rango ha sido 6 y 300 meses. Han vivido igual los tumores benignos que los malignos.

Tabla 4.19 Estadística descriptiva

Supervivencia AP					Descriptive Statistics	
	Count	Mean	Std. Dev.	Std. Err.	Supervivencia	
benigno	50	105,940	66,417	9,393	Mean	107,000
maligno	14	110,500	77,402	20,687	Std. Dev.	68,567
borderline	8	107,500	75,159	26,573	Std. Error	8,081
					Count	72
					Minimum	6,000
					Maximum	300,000
					# Missing	0

Means Table for SLE					Descriptive Statistics	
	Count	Mean	Std. Dev.	Std. Err.	SLE	
benigno	50	84,480	62,300	8,811	Mean	85,889
maligno	14	90,714	63,601	16,998	Std. Dev.	63,527
borderline	8	86,250	78,685	27,819	Std. Error	7,487
					Count	72
					Minimum	1,000
					Maximum	252,000
					# Missing	0

Presentamos todos los datos de estadística descriptiva para el total de la muestra y para cada una de las variedades anatomopatológicas. (Tabla 4.20)

Tabla 4.20 Estadística descriptiva

	Supervivencia, Total	Supervivencia, benigno	Supervivencia, maligno	Supervivencia, borderline
Mean	107,000	105,940	110,500	107,500
Std. Dev.	68,567	66,417	77,402	75,159
Std. Error	8,081	9,393	20,687	26,573
Count	72	50	14	8
Minimum	6,000	6,000	15,000	24,000
Maximum	300,000	300,000	252,000	204,000
# Missing	0	0	0	0
Variance	4701,493	4411,241	5991,038	5648,857
Coef. Var.	,641	,627	,700	,699
Range	294,000	294,000	237,000	180,000
Sum	7704,000	5297,000	1547,000	860,000
Sum Squares	1158134,000	777315,000	248827,000	131992,000
Geom. Mean	80,773	80,578	82,628	78,806
Harm. Mean	51,346	49,587	56,625	54,532
Skewness	,529	,583	,593	,042
Kurtosis	-,351	,045	-,773	-1,625
Median	106,000	108,000	100,000	111,000
IQR	108,000	100,000	120,000	145,000
Mode	*	*	36,000	24,000
10% Tr. Mean	102,000	101,050	106,667	107,500
MAD	50,000	48,000	60,000	78,000

SUPERVIVENCIA A LOS 5 AÑOS

La probabilidad de estar viva a los cinco años tras el diagnóstico de un TF es de un 91%..(Tabla 4.21).

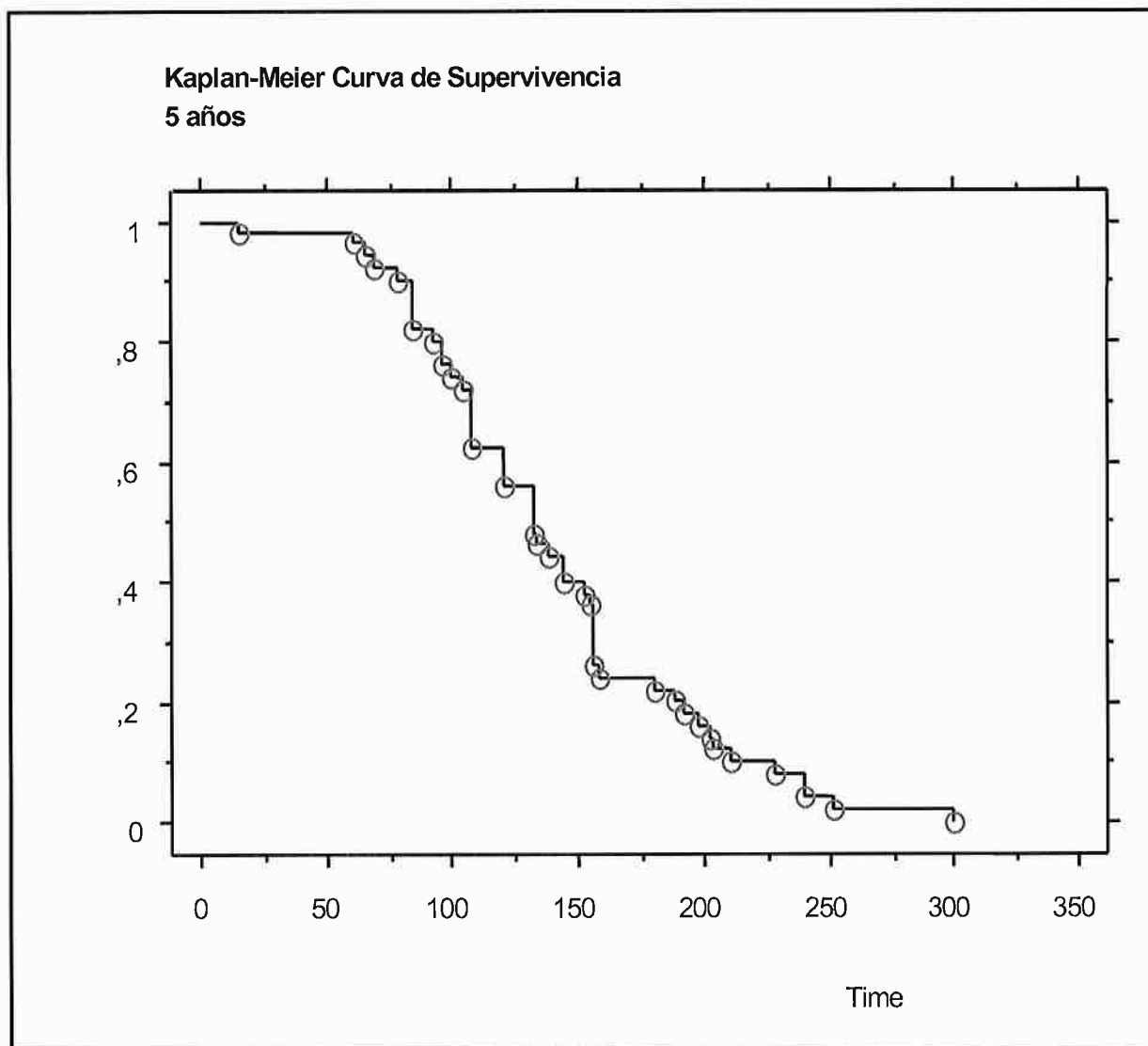


TABLA 4.21 Curvas de supervivencia a los 5 años para el total de nuestra serie

La probabilidad de no haber recidivado o lo que es lo mismo, estar libre de enfermedad a los 5 años es del 80%. La probabilidad de tener una recidiva es del 20% en los 5 primeros años del diagnóstico.(Tabla 4.22)

La SLE a los cinco años en función del diagnóstico anatomopatológico no ha mostrado diferencias significativas

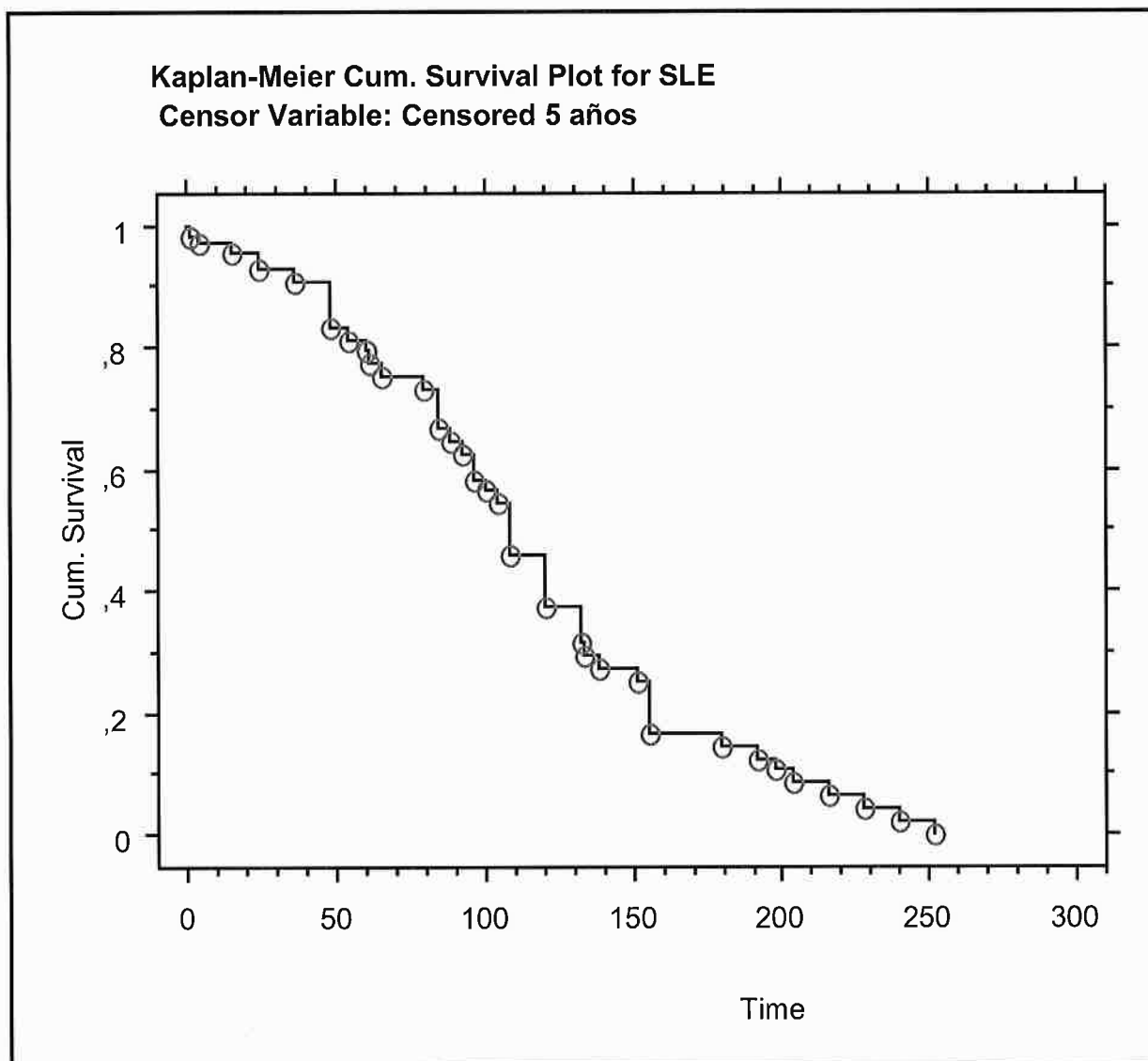


TABLA 4.22 Curvas de supervivencia a los 5 años para el total de nuestra serie

La comparación de las tres series según anatomía patológica no ha mostrado diferencias. (Tabla 4.23)

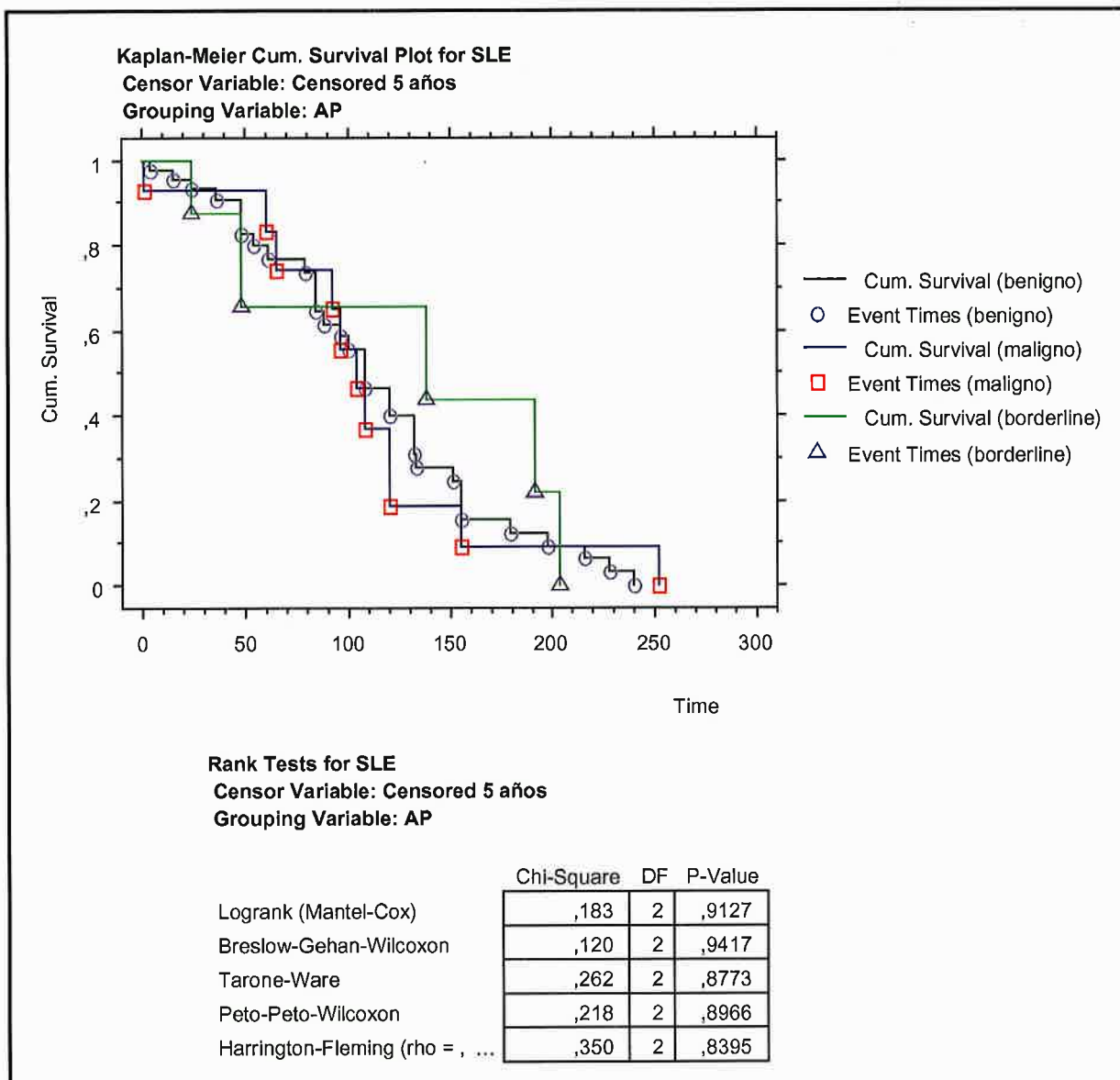


TABLA 4.23 Curvas de supervivencia a los 5 años en función de la AP.

SUPERVIVENCIA A LOS 12 AÑOS

A los 12 años no hemos encontrado diferencias. (Tabla 4.24)

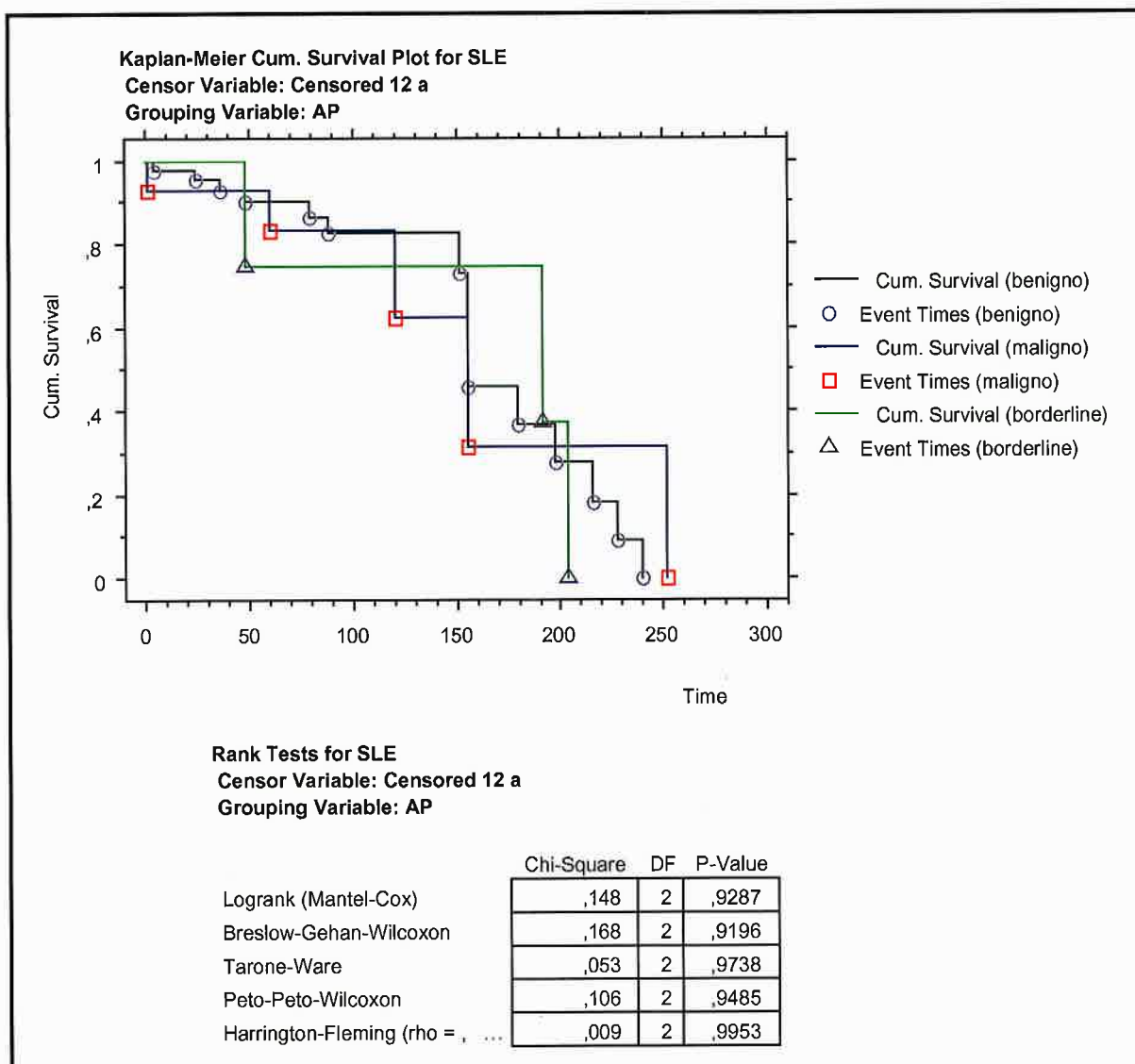


TABLA 4.24 Curvas de supervivencia a los 12 años para el total de nuestra serie

SUPERVIVENCIA A LOS 15 AÑOS

La probabilidad de estar libre de enfermedad, sin recidiva, a los 15 años en global, para nuestra serie, es del 75%, o lo que es lo mismo, la probabilidad de recidivar para el total de los TF es del 25%. (Tabla 4.25)

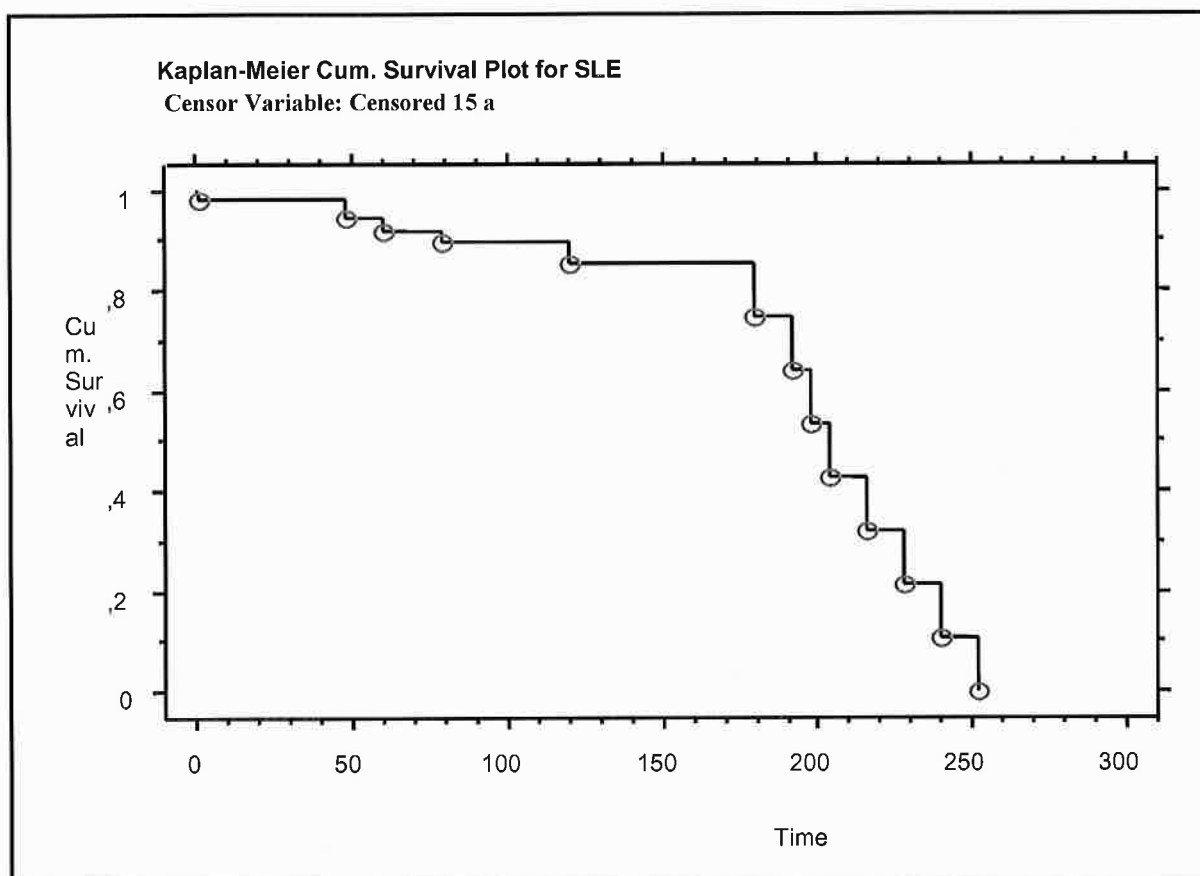


TABLA 4.25 Curvas de supervivencia a los 15 años para el total de nuestra serie

La curva de supervivencia a los 15 años no ha mostrado diferencias entre los tres subtipos tumorales. La probabilidad que tiene una mujer de nuestra serie de estar viva a los 15 años del diagnóstico de un TF benigno es del 100%, si no intervienen otras causas que le produzcan la muerte. Para la variedad maligna está cercana al 85% y para la borderline alrededor del 65%. Estas diferencias se deben al azar. (Tabla 4.26)

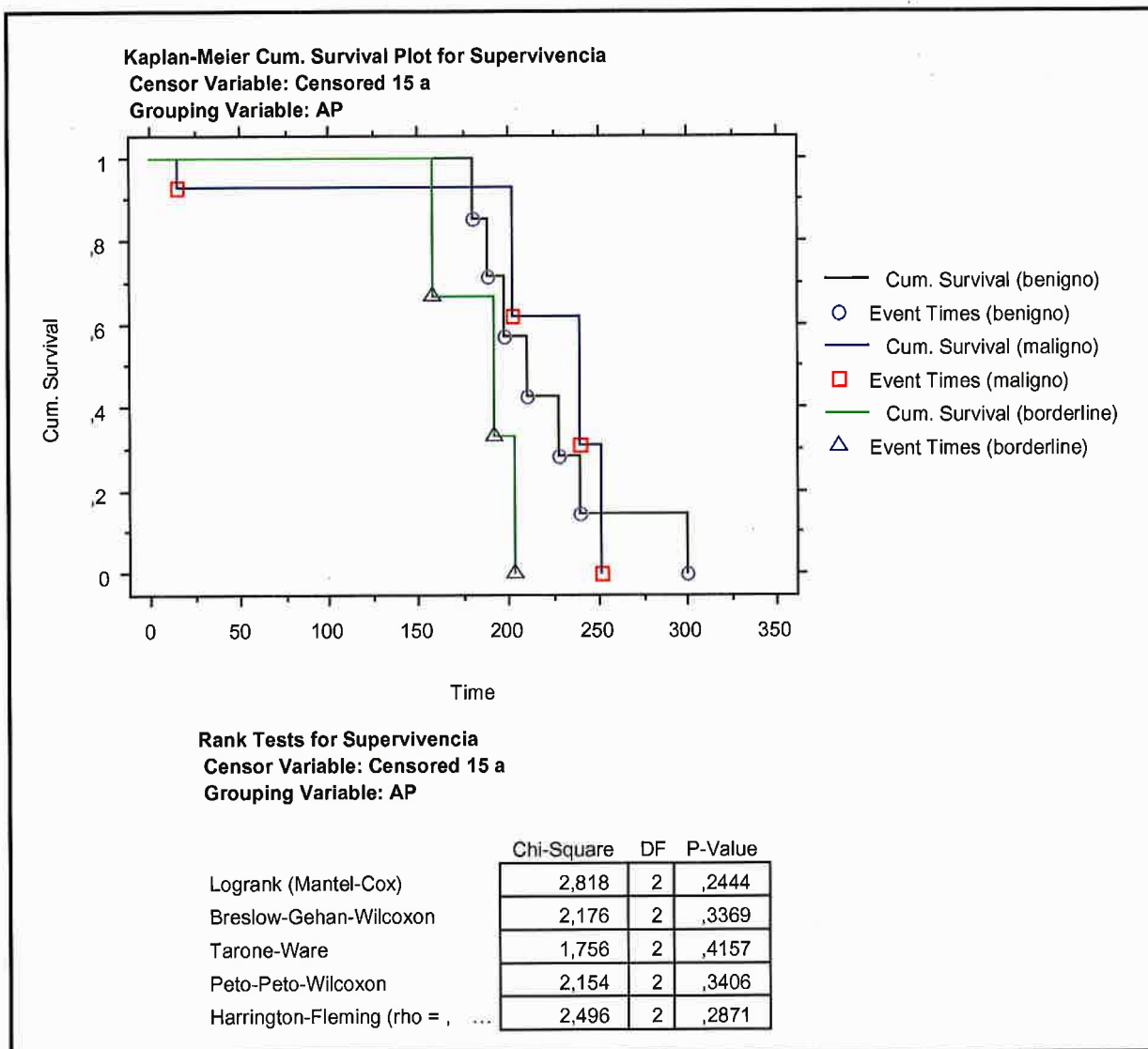
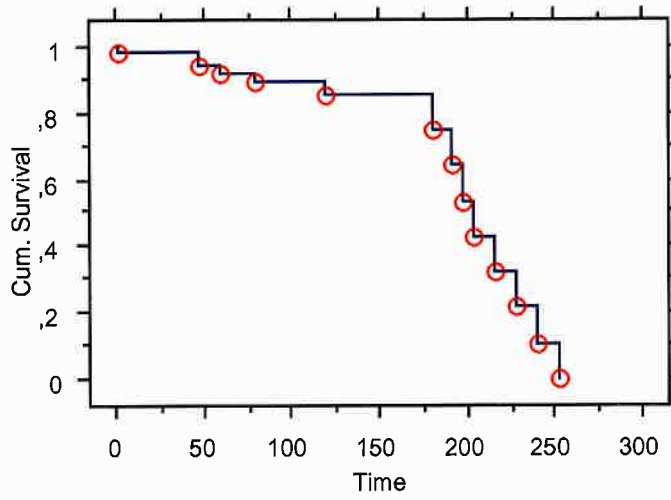
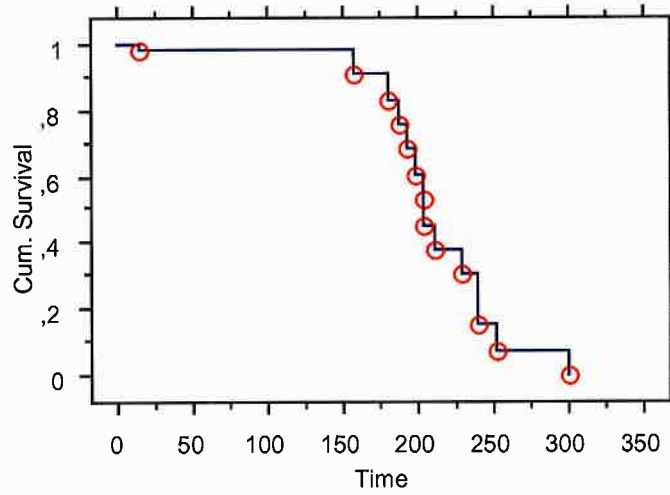


TABLA 4.26 Curvas de supervivencia a los 15 años según AP

Kaplan-Meier Cum. Survival Plot for SLE
Censor Variable: Censored 15 a



Kaplan-Meier Cum. Survival Plot for Supervivencia
Censor Variable: Censored 15 a



CORRELACION DE LOS PARÁMETROS CLÍNICOS CON LA SUPERVIVENCIA

Mostraremos las tablas de aquellos datos clínicos que pongan de manifiesto relación con la supervivencia a los 5, 12 o 15 años.

Existen diferencias en cuanto a la forma de crecimiento tumoral. Los tumores que crecen de forma rápida han mostrado una supervivencia más baja (Tabla 4.27)

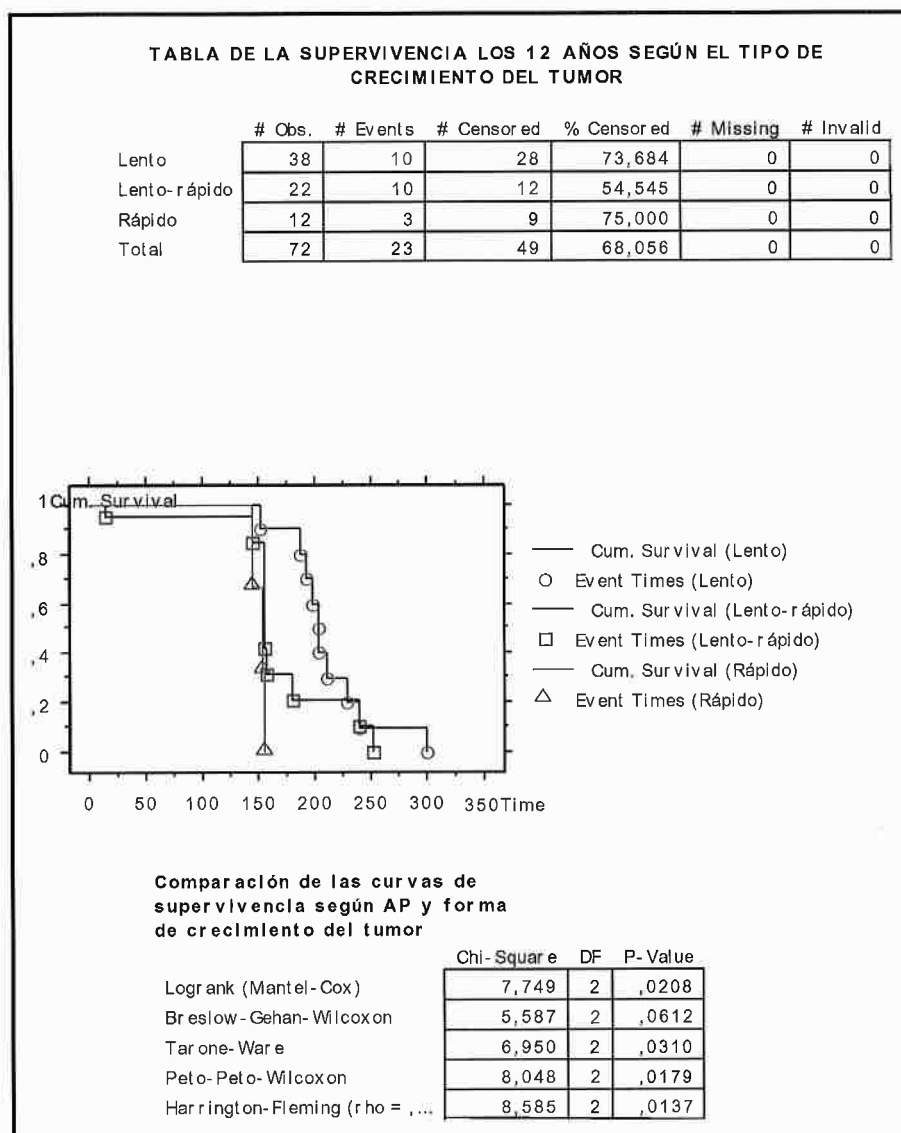


TABLA 4.27 Curvas de supervivencia a los 5 años para el total de nuestra serie

COMPARACIÓN DE LAS CURVAS DE SUPERVIVENCIA CON LOS DATOS RADIOLÓGICOS.

Hay diferencias en cuanto a la supervivencia a los cinco años entre las pacientes que presentaron espesamiento de la piel en la placa senográfica. (Tabla 4.28)

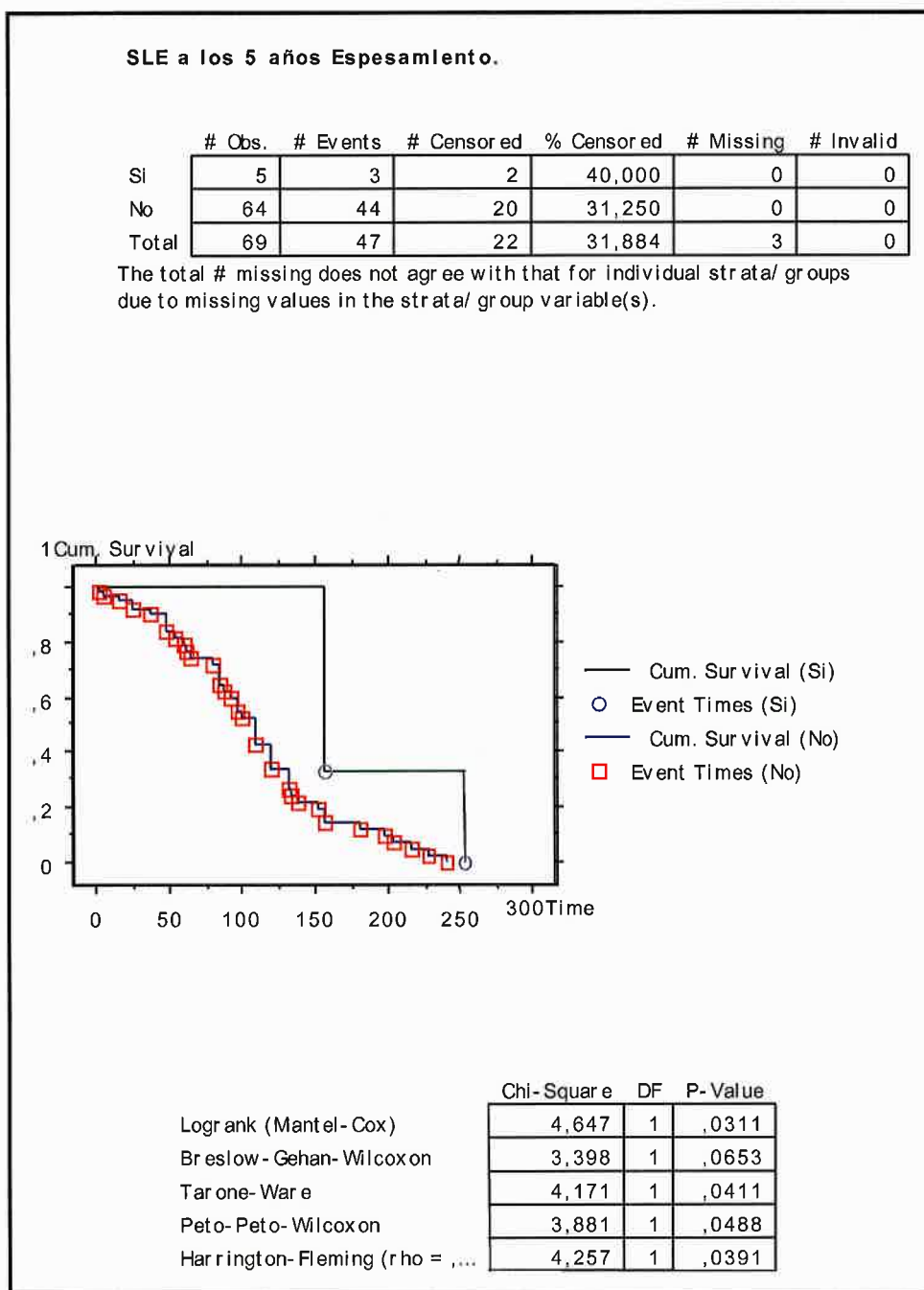
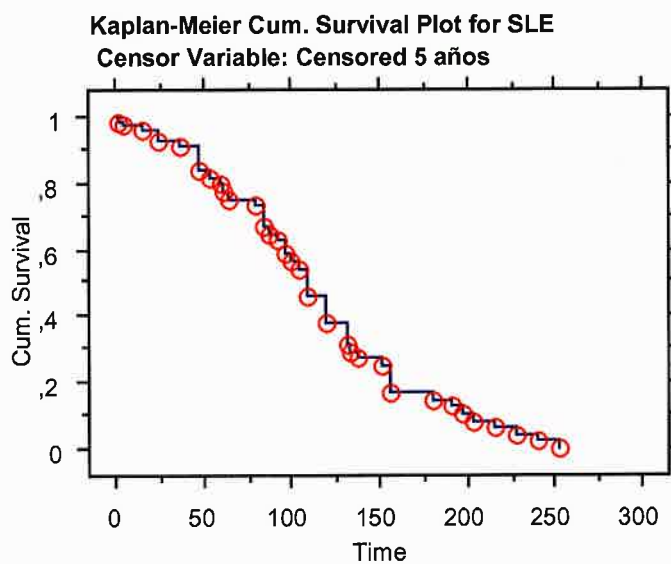


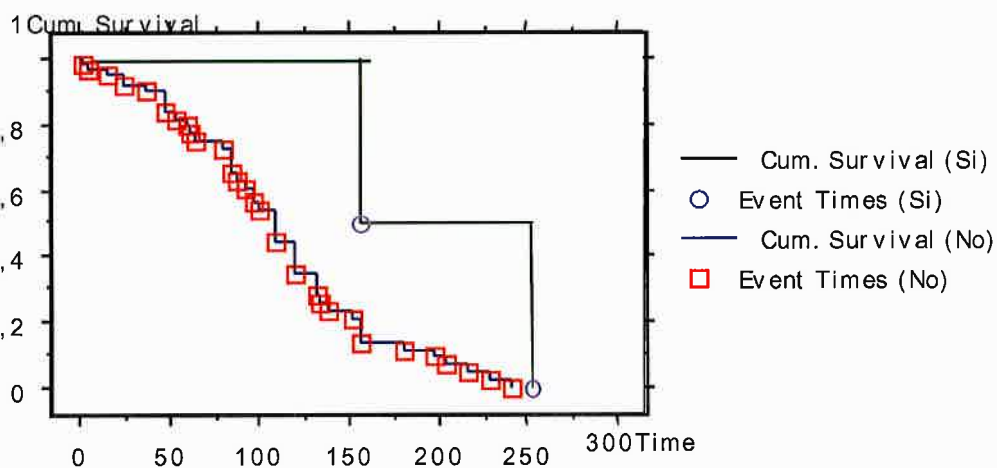
TABLA 4.28 Curvas de supervivencia a los 5 años para el total de nuestra serie

Ocurre lo mismo con la retracción y con la ulceración. (Tabla 4.29 y 4.30)



SLE
5 años
Retracción

	# Obs.	# Events	# Censored	% Censored	# Missing	# Invalid
Si	3	2	1	33,333	0	0
No	66	45	21	31,818	0	0
Total	69	47	22	31,884	3	0

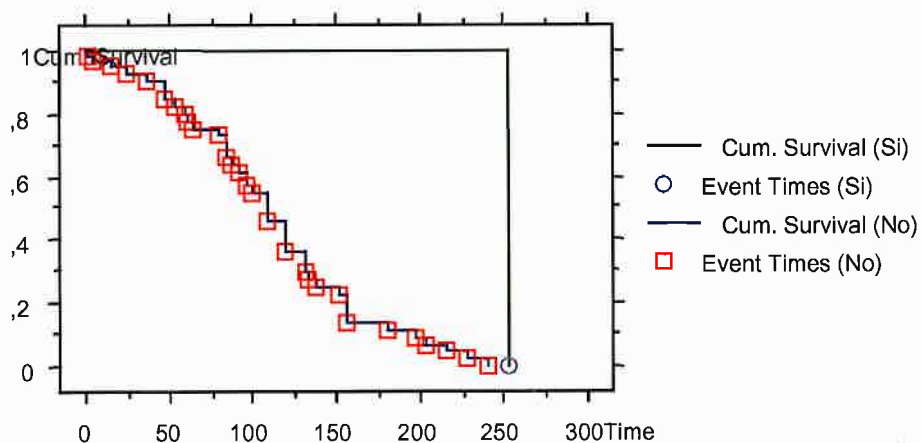


	Chi-Square	DF	P-Value
Logrank (Mantel-Cox)	4,284	1	,0385
Breslow-Gehan-Wilcoxon	2,508	1	,1132
Tarone-Ware	3,420	1	,0644
Peto-Peto-Wilcoxon	2,819	1	,0931
Harrington-Fleming (rho = , ...)	3,505	1	,0612

TABLA 4.29 Curvas de supervivencia a los 5 años para el total de nuestra serie

SLE
5 años
Ulceración

	# Obs.	# Events	# Censored	% Censored	# Missing	# Invalid
Si	1	1	0	,000	0	0
No	68	46	22	32,353	0	0
Total	69	47	22	31,884	3	0



	Chi-Square	DF	P-Value
Logrank (Mantel-Cox)	4,312	1	,0378
Breslow-Gehan-Wilcoxon	1,802	1	,1794
Tarone-Ware	3,018	1	,0824
Peto-Peto-Wilcoxon	1,921	1	,1657
Harrington-Fleming (rho = , ...)	3,099	1	,0783

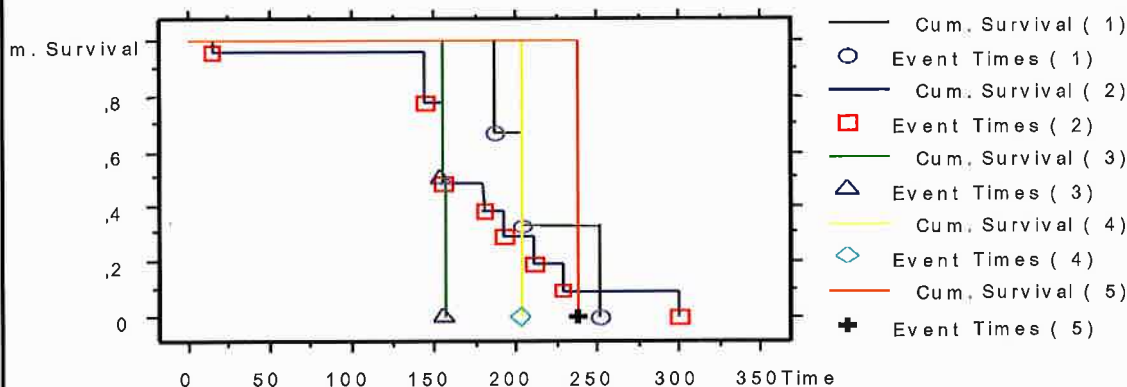
TABLA 4.30 Curvas de supervivencia a los 5 años para el total de nuestra serie

La termografía no influye en la supervivencia. (Tabla 4.31)

Supervivencia
12 años
Termografía

	# Obs.	# Events	# Censored	% Censored	# Missing	# Invalid
1	17	3	14	82,353	0	0
2	28	11	17	60,714	0	0
3	4	2	2	50,000	0	0
4	2	1	1	50,000	0	0
5	2	1	1	50,000	0	0
Total	53	18	35	66,038	19	0

The total # missing does not agree with that for individual strata/groups due to missing values in the strata/group variable(s).

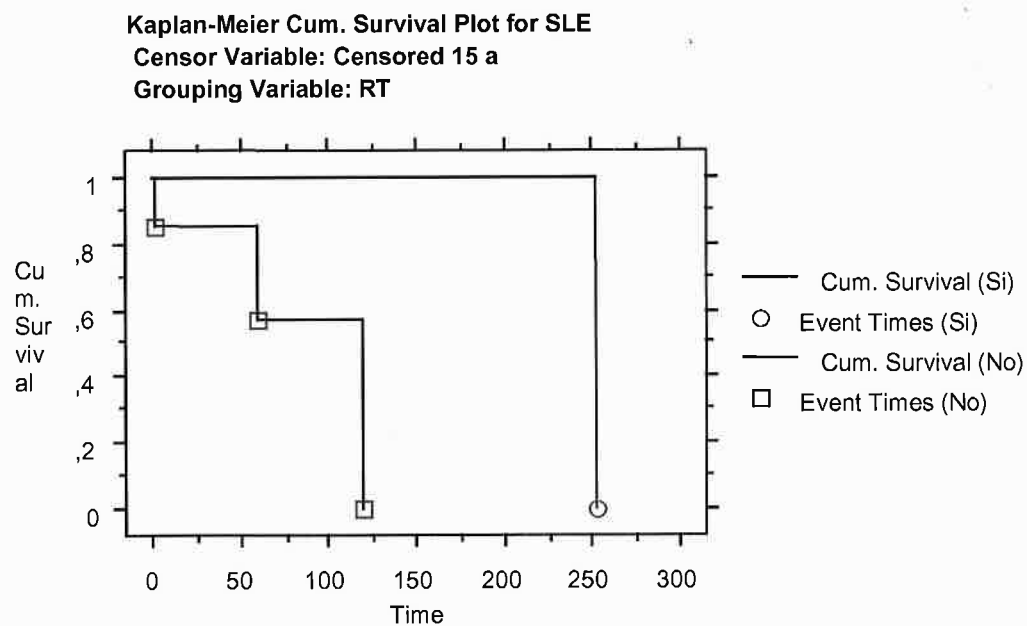


Rank Tests for Supervivencia
Censor Variable: Censored 12 a
Grouping Variable: Termografía

	Chi-Square	DF	P-Value
Logrank (Mantel-Cox)	2,961	4	,5644
Breslow-Gehan-Wilcoxon	3,288	4	,5108
Tarone-Ware	3,614	4	,4608
Peto-Peto-Wilcoxon	4,162	4	,3845
Harrington-Fleming (rho = , ...)	3,811	4	,4321

TABLA 4.31 Curvas de supervivencia a los 5 años para el total de nuestra serie

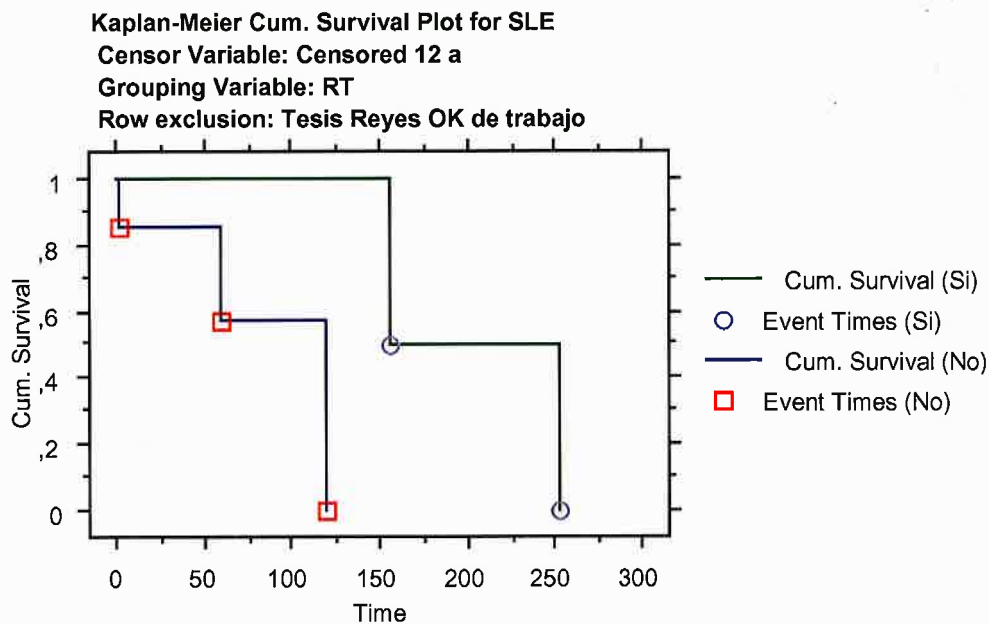
**COMPARACION DE LOS TRATAMIENTOS RECIBIDOS CON LA SUPERVIVENCIA
TUMORES MALIGNOS**



Rank Tests for SLE
Censor Variable: Censored 15 a
Grouping Variable: RT
Row exclusion: Tesis Reyes OK de trabajo

	Chi-Square	DF	P-Value
Logrank (Mantel-Cox)	5,873	1	,0154
Breslow-Gehan-Wilcoxon	3,959	1	,0466
Tarone-Ware	4,911	1	,0267
Peto-Peto-Wilcoxon	5,411	1	,0200
Harrington-Fleming (rho = , ...)	5,751	1	,0165

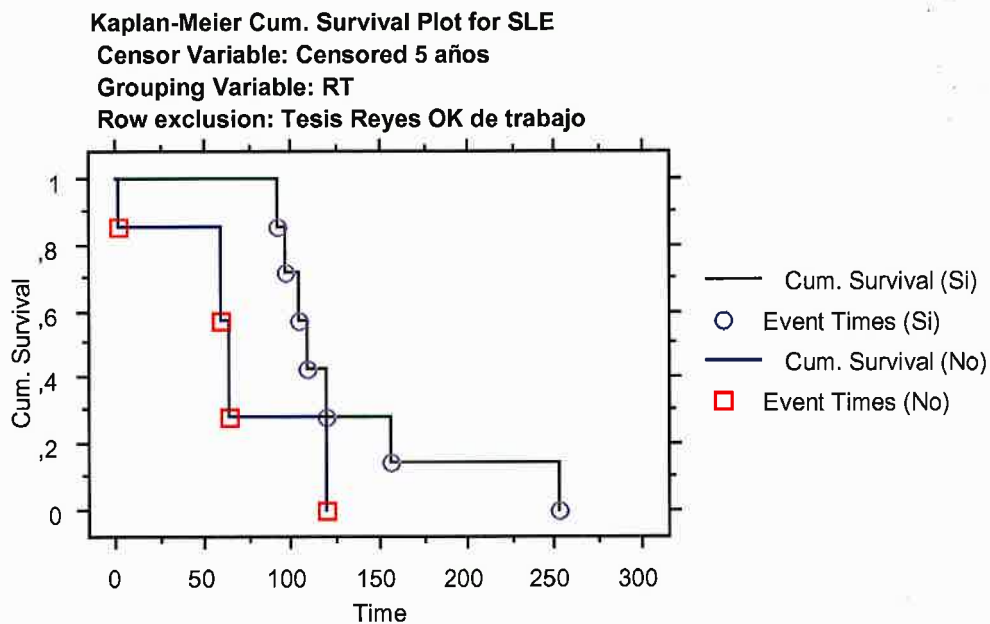
TABLA 4.32: Curvas de SLE a los 15 años para RT



Rank Tests for SLE
Censor Variable: Censored 12 a
Grouping Variable: RT
Row exclusion: Tesis Reyes OK de trabajo

	Chi-Square	DF	P-Value
Logrank (Mantel-Cox)	5,873	1	,0154
Breslow-Gehan-Wilcoxon	3,959	1	,0466
Tarone-Ware	4,911	1	,0267
Peto-Peto-Wilcoxon	5,411	1	,0200
Harrington-Fleming (rho = , ...)	5,751	1	,0165

TABLA 4.33: Curvas de SLE a los 12 años para RT



Rank Tests for SLE

Censor Variable: Censored 5 años

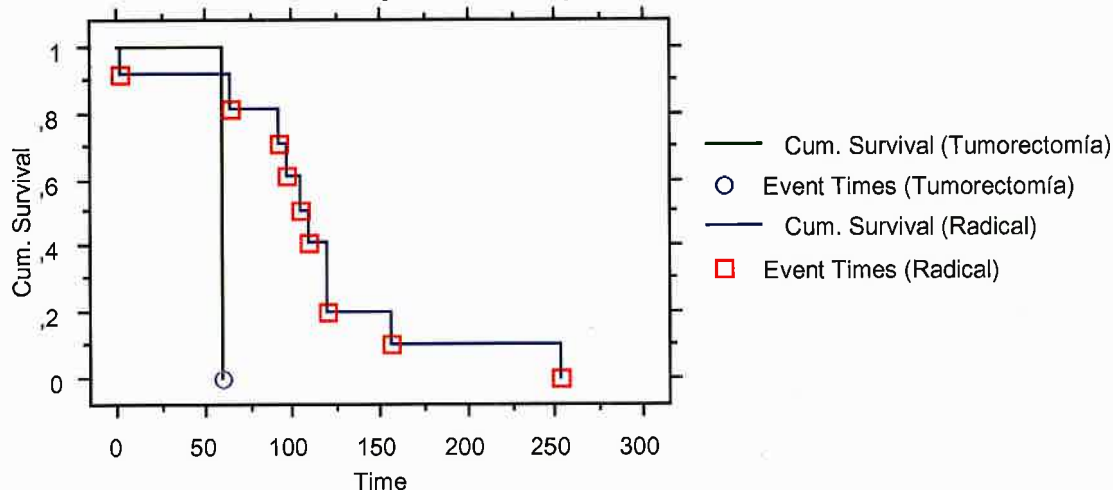
Grouping Variable: RT

Row exclusion: Tesis Reyes OK de trabajo

	Chi-Square	DF	P-Value
Logrank (Mantel-Cox)	2,404	1	,1211
Breslow-Gehan-Wilcoxon	3,282	1	,0701
Tarone-Ware	2,951	1	,0858
Peto-Peto-Wilcoxon	3,229	1	,0723
Harrington-Fleming (rho = , ...)	2,928	1	,0871

TABLA 4.34: Curvas de SLE a los 5 años para RT

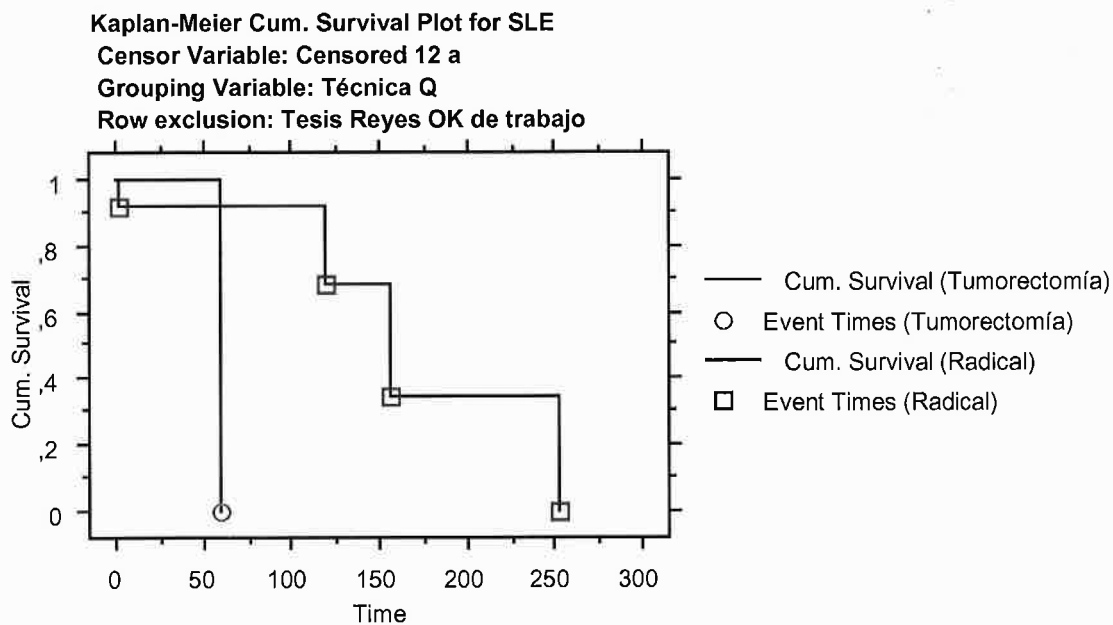
Kaplan-Meier Cum. Survival Plot for SLE
Cursor Variable: Censored 5 años
Grouping Variable: Técnica Q
Row exclusion: Tesis Reyes OK de trabajo



Rank Tests for SLE
Cursor Variable: Censored 5 años
Grouping Variable: Técnica Q
Row exclusion: Tesis Reyes OK de trabajo

	Chi-Square	DF	P-Value
Logrank (Mantel-Cox)	2,698	1	,1005
Breslow-Gehan-Wilcoxon	1,485	1	,2230
Tarone-Ware	2,044	1	,1528
Peto-Peto-Wilcoxon	2,317	1	,1280
Harrington-Fleming (rho = , ...)	2,547	1	,1105

TABLA 4.36: Curvas de SLE a los 5 años para tipo de cirugía



Rank Tests for SLE

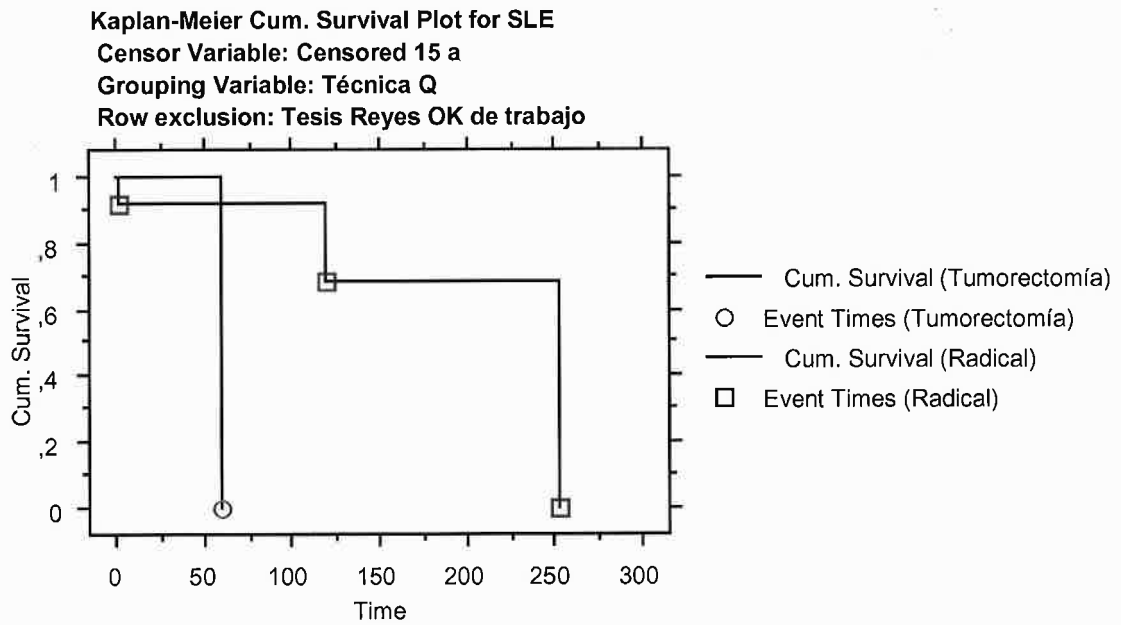
Censor Variable: Censored 12 a

Grouping Variable: Técnica Q

Row exclusion: Tesis Reyes OK de trabajo

	Chi-Square	DF	P-Value
Logrank (Mantel-Cox)	2,698	1	,1005
Breslow-Gehan-Wilcoxon	1,485	1	,2230
Tarone-Ware	2,044	1	,1528
Peto-Peto-Wilcoxon	2,317	1	,1280
Harrington-Fleming (rho = , ...)	2,547	1	,1105

TABLA 4.37: Curvas de SLE a los 12 años para tipo de cirugía



Rank Tests for SLE

Censor Variable: Censored 15 a

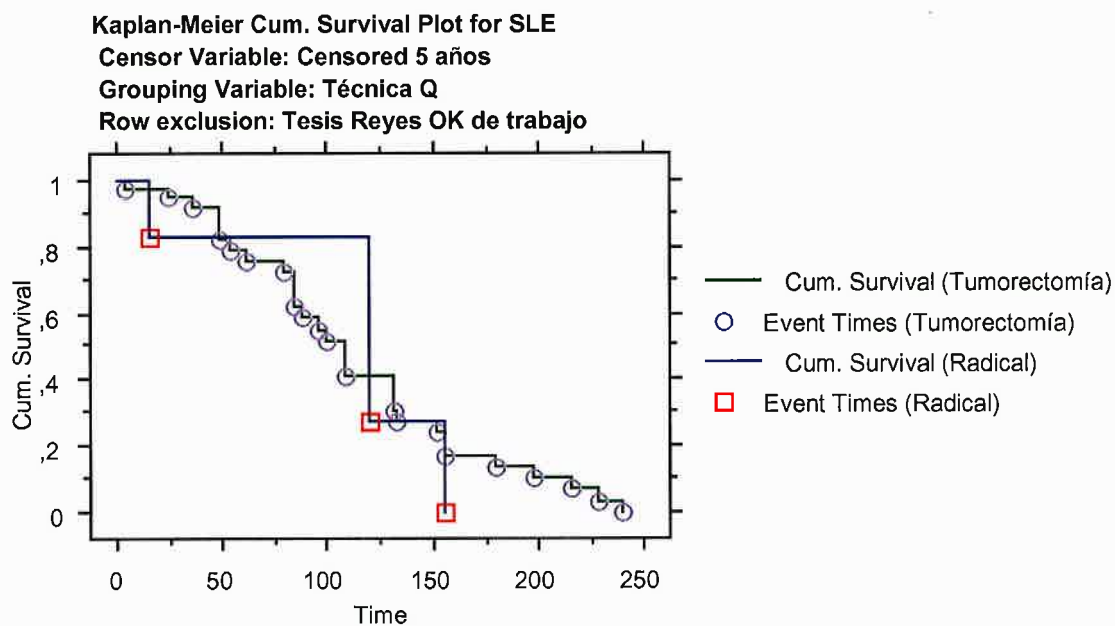
Grouping Variable: Técnica Q

Row exclusion: Tesis Reyes OK de trabajo

	Chi-Square	DF	P-Value
Logrank (Mantel-Cox)	2,698	1	,1005
Breslow-Gehan-Wilcoxon	1,485	1	,2230
Tarone-Ware	2,044	1	,1528
Peto-Peto-Wilcoxon	2,317	1	,1280
Harrington-Fleming (rho = , ...)	2,547	1	,1105

TABLA 4.37: Curvas de SLE a los 15 años para tipo de cirugía

TUMORES BENIGNOS



Rank Tests for SLE
Censor Variable: Censored 5 años
Grouping Variable: Técnica Q
Row exclusion: Tesis Reyes OK de trabajo

	Chi-Square	DF	P-Value
Logrank (Mantel-Cox)	,006	1	,9363
Breslow-Gehan-Wilcoxon	,008	1	,9300
Tarone-Ware	,004	1	,9501
Peto-Peto-Wilcoxon	,063	1	,8019
Harrington-Fleming (rho = , ...)	,015	1	,9038

TABLA 4.38: Curvas de SLE a los 5 años para tipo de cirugía

COMPARACION DE LOS PARAMETROS ANATOMOPATOLOGICOS CON LA SUPERVIVENCIA

Mitosis

Hemos encontrado diferencias en la supervivencia a partir de 7 mitosis en las curvas estimadas a 15 años de supervivencia libre de enfermedad (Tabla 4.32).

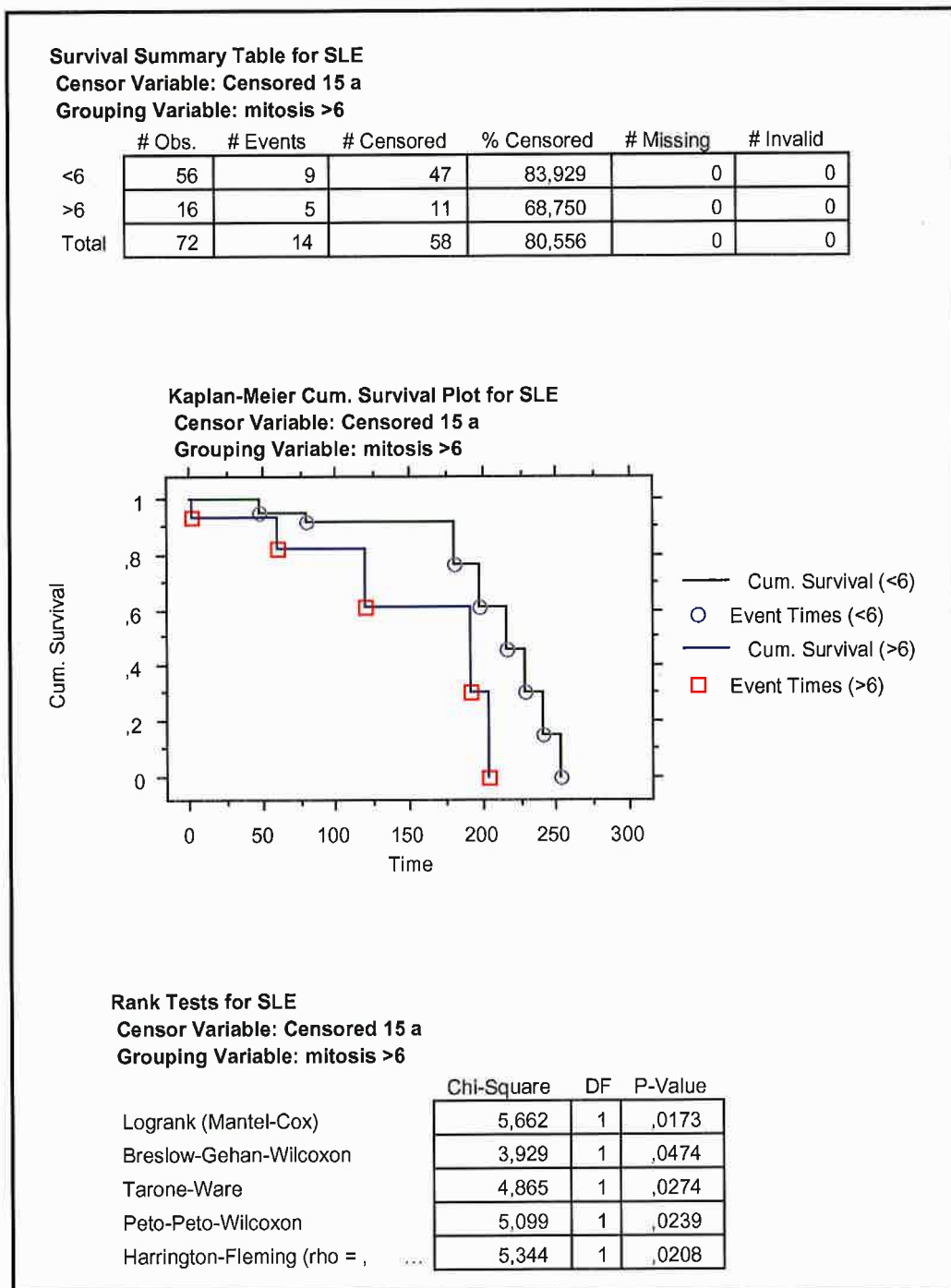


TABLA 4.39 Curvas de supervivencia a los 15 años para más de 6 mitosis.

Las pacientes con más de 7 mitosis tienen una probabilidad del 30% de estar libres de enfermedad frente a un 60% para aquellas con menos de 7 mitosis. Hemos hallado diferencias

entre las pacientes con más o menos de 10 mitosis y desciende hasta un 42% la probabilidad de estar libre de enfermedad a los 12 años (Tabla 4.33).

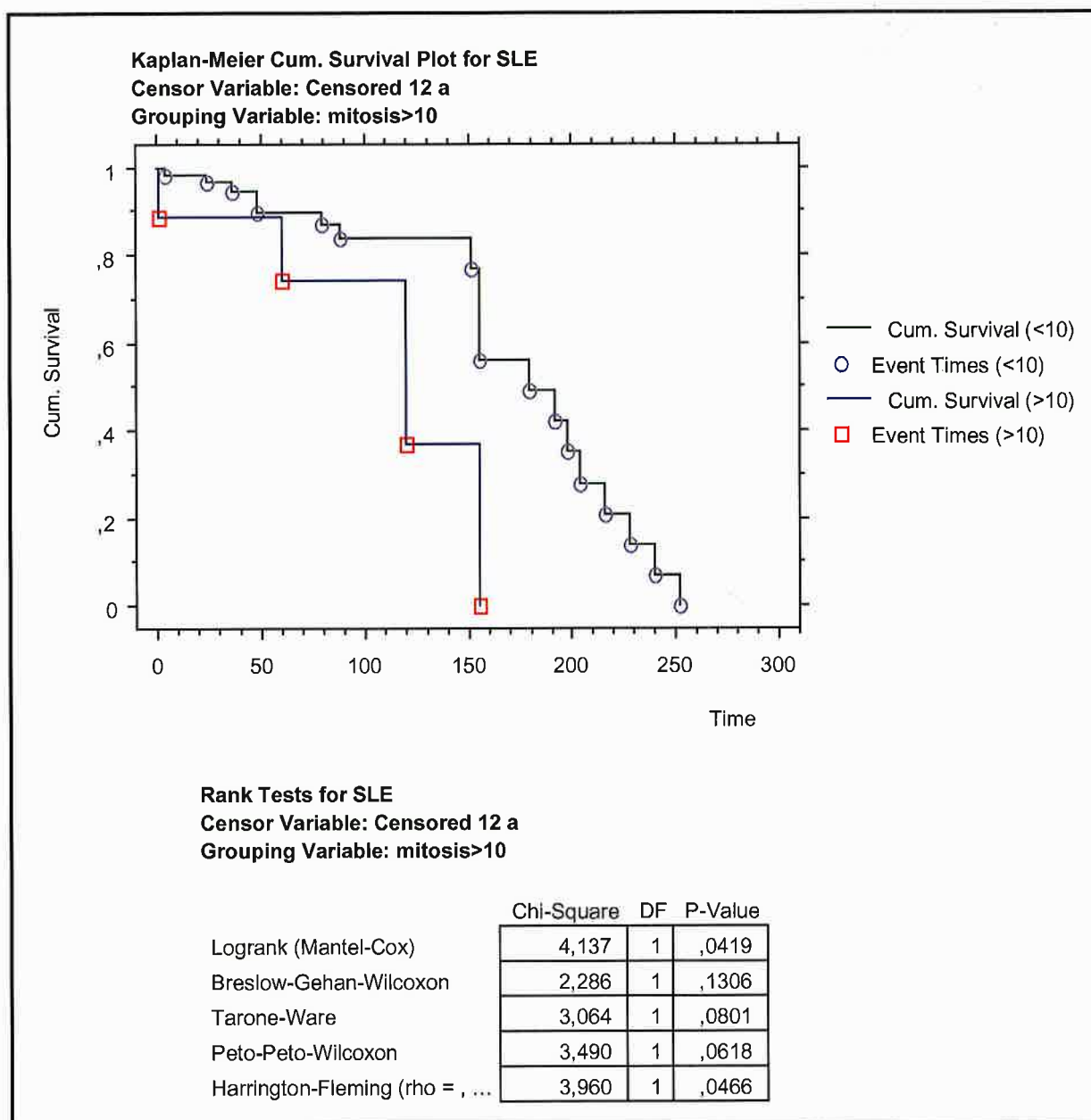


TABLA 4.40 Curvas de supervivencia a los 12 años para más de 10 mitosis

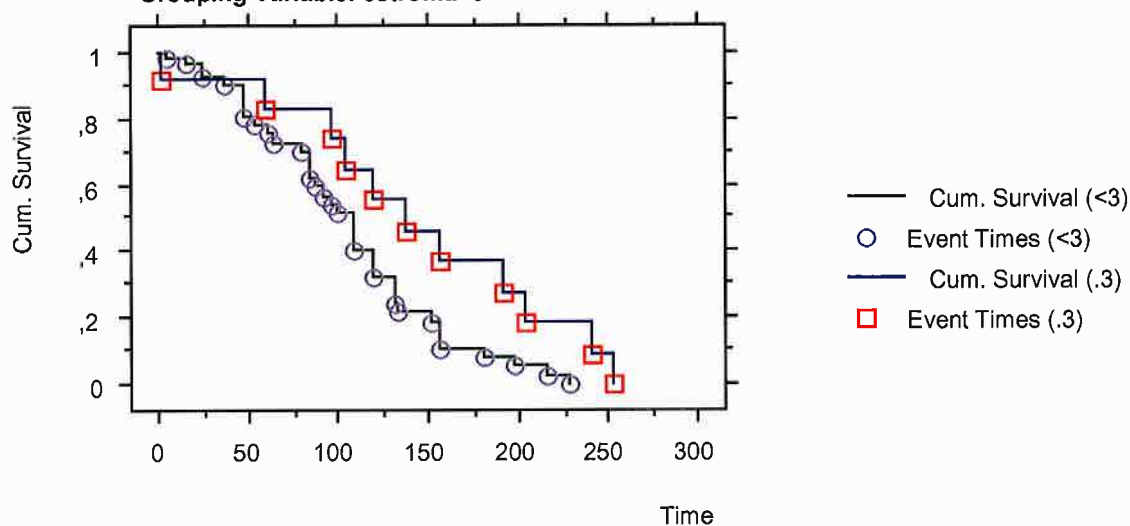
Sobrecrecimiento estromal

Existen diferencias entre los tumores con grado menor o igual a tres. A los cinco años la probabilidad de estar libre de enfermedad varía de un 60% a un 72% (Tabla 4.3.4).

Survival Summary Table for SLE
Censor Variable: Censored 5 años
Grouping Variable: estroma=3

	# Obs.	# Events	# Censored	% Censored	# Missing	# Invalid
<3	59	39	20	33,898	0	0
.3	13	11	2	15,385	0	0
Total	72	50	22	30,556	0	0

Kaplan-Meier Cum. Survival Plot for SLE
Censor Variable: Censored 5 años
Grouping Variable: estroma=3



Rank Tests for SLE
Censor Variable: Censored 5 años
Grouping Variable: estroma=3

	Chi-Square	DF	P-Value
Logrank (Mantel-Cox)	4,408	1	,0358
Breslow-Gehan-Wilcoxon	2,081	1	,1491
Tarone-Ware	3,207	1	,0733
Peto-Peto-Wilcoxon	2,412	1	,1204
Harrington-Fleming (rho = , ...)	3,463	1	,0627

TABLA 4.41 Curvas de supervivencia libre de enfermedad a los 5 años para estroma >2

Pleomorfismo del estroma

El pleomorfismo severo se comporta de forma diferente según sea escaso o moderado. Hay diferencias en las curvas de supervivencia libre de enfermedad los 15 años. (Tabla 4.35)

Survival Summary Table for SLE

Censor Variable: Censored 15 a

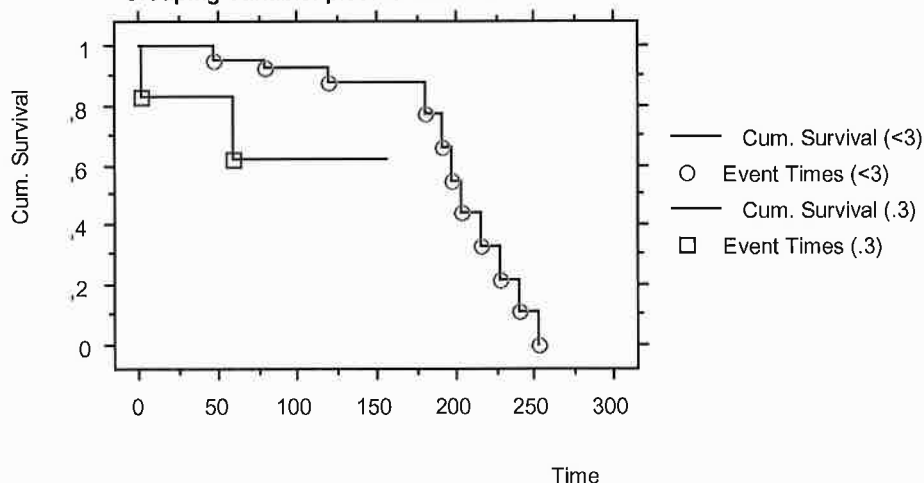
Grouping Variable: pleomorfismo =3

	# Obs.	# Events	# Censored	% Censored	# Missing	# Invalid
<3	66	12	54	81,818	0	0
.3	6	2	4	66,667	0	0
Total	72	14	58	80,556	0	0

Kaplan-Meier Cum. Survival Plot for SLE

Censor Variable: Censored 15 a

Grouping Variable: pleomorfismo =3



Rank Tests for SLE

Censor Variable: Censored 15 a

Grouping Variable: pleomorfismo =3

	Chi-Square	DF	P-Value
Logrank (Mantel-Cox)	5,311	1	,0212
Breslow-Gehan-Wilcoxon	8,064	1	,0045
Tarone-Ware	6,737	1	,0094
Peto-Peto-Wilcoxon	5,658	1	,0174
Harrington-Fleming (rho = , ...)	5,403	1	,0201

TABLA 4.42 Curvas de SLE a los 5 años para pleomorfismo >2

La SG se relaciona de manera directamente proporcional con la SLE en la variedad benigna. (Tabla 4.36)

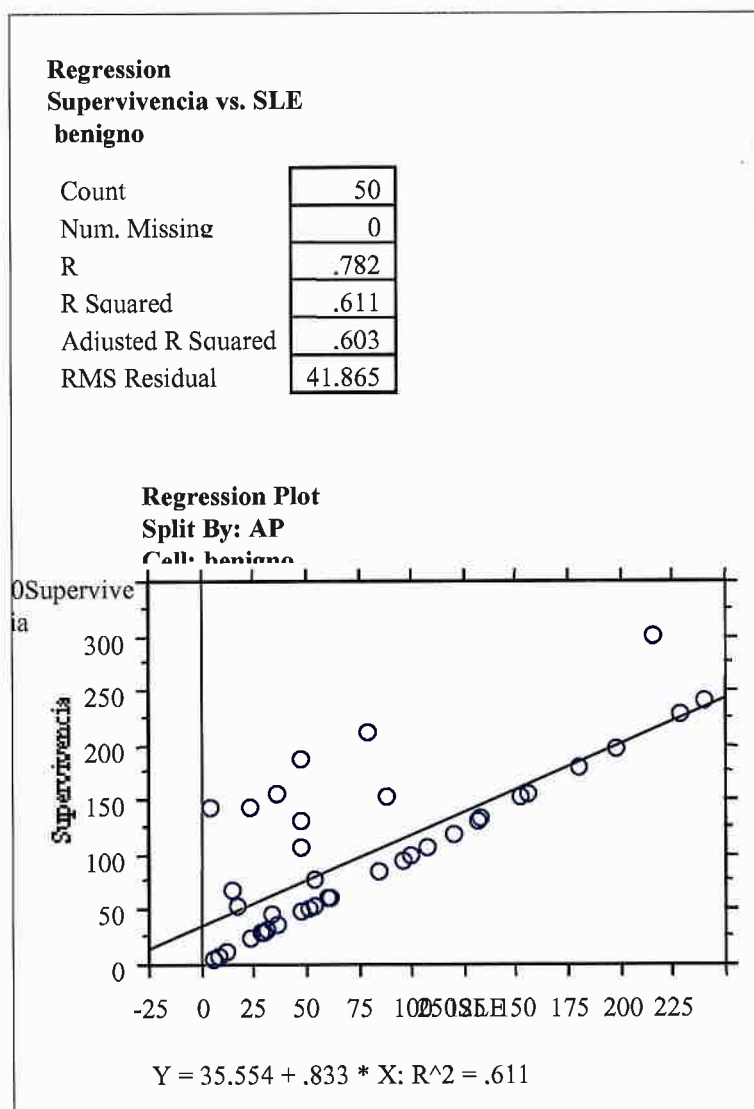


TABLA 4.43 Regresión para la SLE y la SG

La SG se relaciona de manera directamente proporcional con la SLE en la variedad borderline. (Tabla 4.37)

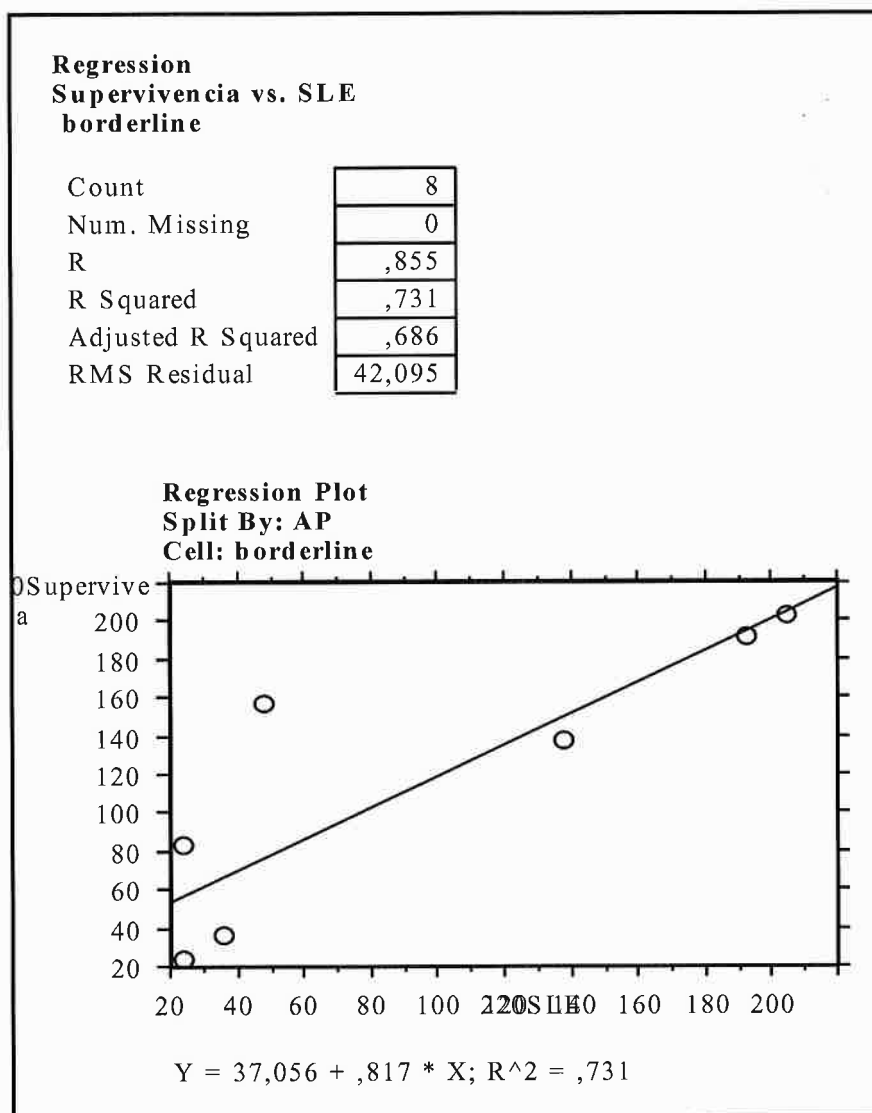


TABLA 4.44 Curvas de supervivencia a los 5 años para el total de nuestra serie

La SG se relaciona de manera directamente proporcional con la SLE en la variedad maligna. (Tabla 4.38)

TABLA 4.38 Curvas de supervivencia a los 5 años para el total de nuestra serie

Summary Table for AP, Edad >50

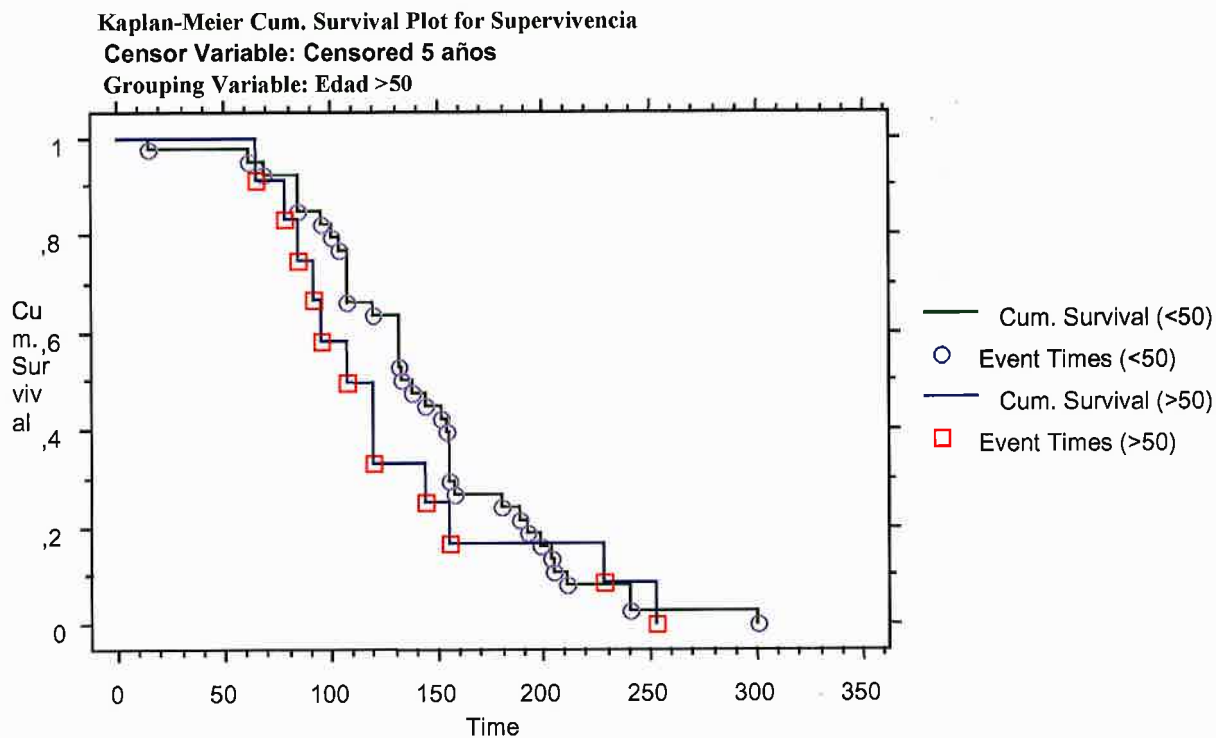
Num. Missing	0
DF	2
Chi Square	4,309
Chi Square P-Value	,1160
G-Squared	3,985
G-Squared P-Value	,1364
Contingency Coef.	,238
Cramer's V	,245

Observed Frequencies for AP, Edad >50

	<50	>50	Totals
benigno	39	11	50
maligno	7	7	14
borderline	6	2	8
Totals	52	20	72

Percents of Row Totals for AP, Edad >50

	<50	>50	Totals
benigno	78,000	22,000	100,000
maligno	50,000	50,000	100,000
borderline	75,000	25,000	100,000
Totals	72,222	27,778	100,000



Rank Tests for Supervivencia
Censor Variable: Censored 5 años
Grouping Variable: Edad >50

	Chi-Square	DF	P-Value
Logrank (Mantel-Cox)	,403	1	,5254
Breslow-Gehan-Wilcoxon	1,212	1	,2710
Tarone-Ware	,917	1	,3384
Peto-Peto-Wilcoxon	1,463	1	,2264
Harrington-Fleming (rho = , ...)	,979	1	,3224

TABLA 4.45: Curvas de SG para mayores y menores de 50 años

Por último, presentamos resumidamente los parámetros que han mostrado relación con la supervivencia a los 5, 12 y 15 años y por tanto son factores pronósticos en nuestra serie de tumores filodes.

DATOS ANATOMOPATOLÓGICOS

1. MITOSIS- SUPERVIVENCIA GLOBAL

	5 años	12 años	15 años
>4	No	No	No
>7	No	No	No

TABLA 4.46

La mitosis no ha mostrado relación con la supervivencia global. Para tumores de más de 4 y 7 mitosis comparados con aquellos con menos de 4 y 7 mitosis no existen diferencias.

2. MITOSIS- SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD

	5 años	12 años	15 años
>6	No	No	<0.05
>7	No	No	<0.001

TABLA 4.47

A partir de 7 ó más mitosis aparecen diferencias para la SLE. Por los datos de nuestra serie, afirmamos que tiene relación con la recidiva. Realizamos cortes hasta más o menos de 12 mitosis para comprobar si había diferencias a los 5 años que no confirmamos

3. SOBRECRECIMIENTO ESTROMAL-SLE

	5 años	12 años	15 años
<3	No	No	No
3	<0.05	No	No

TABLA 4.48

El sobrecrecimiento grave se relaciona con la recidiva a los 5 años. Dato de gran importancia.

4. PLEOMORFISMO SLE

	5 años	12 años	15 años
<3	No	No	No
3	No	No	<0.05

TABLA 4.49

A partir de los 15 años se correlaciona el pleomorfismo severo con la supervivencia.

3. NECROSIS- SUPERVIVENCIA

	5 años	12 años	15 años
SLE	No	No	no
SG	No	No	no

TABLA 4.50

La presencia de necrosis tumoral no tiene influencia sobre la recidiva ni sobre la supervivencia global.

4. NECROSIS-TAMAÑO TUMORAL

	5 años	12 años	15 años
SLE	No	No	no
SG	No	No	no

TABLA 4.51

La presencia de necrosis tumoral no se ha relacionado con el tamaño del tumor. Hay diferencias entre los benignos y los malignos.

5. ELEMENTOS HETEROLOGOS-AP

Benigno-	<0.001
Maligno	

Maligno- <0.05

Borderline

Benigno-	No
Borderline	

TABLA 4.52

La presencia de elementos heterólogos del estroma ha mostrado diferencias sobre todo entre la variedad benigna y maligna

PARAMETROS RADIOLOGICOS

1.ESPESAMIENTO, RETRACCION Y ULCERACIÓN DE LA PIEL

	5 años	12 años	15 años
SLE	<0.05	No	no
SG	No	No	no

TABLA 4.53

El espesamiento y la retracción son signos de mal pronóstico siendo mayor la probabilidad de recidiva a los 5 años.

- No existe relación entre el tamaño radiológico y la supervivencia, es decir, no influye en la supervivencia.

- No existen diferencias entre las curvas de supervivencia para las diferentes formas del tumor: polilobular, oval y redondeada.
- No existen diferencias en función de si los contornos son netos o borrosos.
- La presencia de calcificaciones no tiene influencia en la supervivencia
- La presencia de alteración vascular en mamografía no influye en la supervivencia.
- Las distintas formas de alteración de la estructura del parénquima glandular no presentan relación con la supervivencia
- Los distintos patrones ecográficos no han mostrado diferencias significativas.
- El resultado de la punción- aspiración por aguja fina no repercute en la supervivencia posterior.
- La recidiva no influye en la supervivencia global

PARAMETROS CLINICOS

TIPO DE CIRUGIA

- Todas las pacientes de la serie fueron intervenidas quirúrgicamente
- Si comparamos las distintas técnicas quirúrgicas con la recidiva no encontramos diferencias
- Sí comparamos el tipo de cirugía con la supervivencia no encontramos diferencias.

CIRUGÍA SUPERVIVENCIA

	5 años	12 años	15 años
SLE	No	No	no
SG	No	No	no

TABLA 4.54

- Se ha realizado cirugía conservadora a los tumores pequeños mostrando diferencias estadísticas.
- Se aplicó RT al 38% de los tratamientos radicales, siendo esta diferencia significativa respecto a la cirugía conservadora, ya que no se aplicó RT en los tumores tratados mediante tumorectomía
- No hay relación en cuanto al tipo de cirugía y la aparición de recidiva o metástasis.

GENETICA

Describimos, a continuación, los resultados preliminares hallados en cuatro de las muestras sometidas a estudios de PCR.

Podemos afirmar que han ocurrido cambios genéticos durante el desarrollo del TF, apareciendo distintos alelos a los que encontramos en el DNA de origen sanguíneo

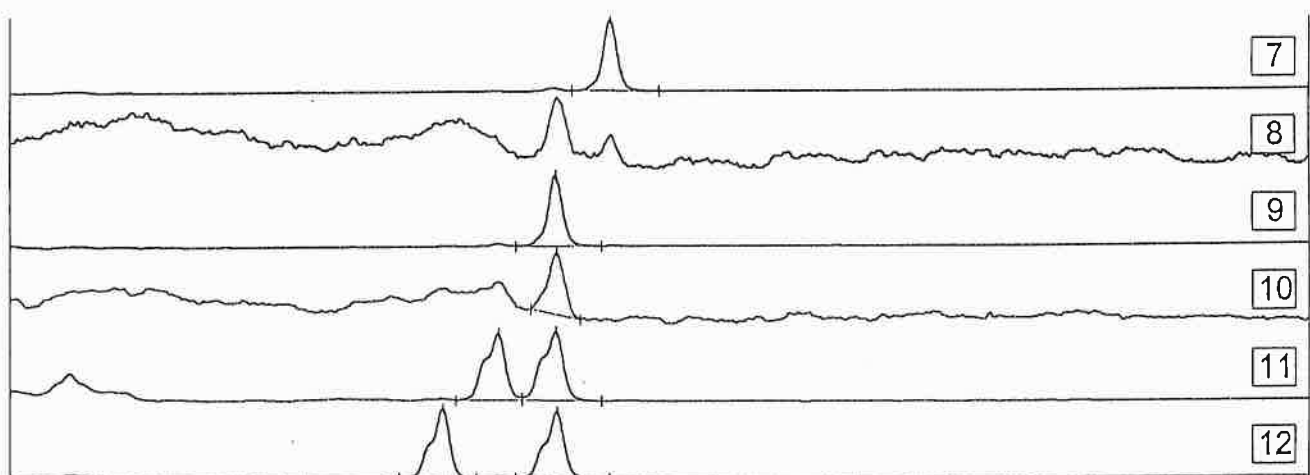
Inestabilidad microsátélites DNA

n	Diagnóstico	Edad	AF	SLE	SG	
1	Maligno	59	no	96	96	
2	<i>Benigno</i>	35	<i>no</i>	15	69	<i>Inestabilidad</i>
3	<i>Benigno</i>	28	<i>no</i>	29	29	<i>Inestabilidad</i>
4	Borderline	No	no	82	82	

TABLA 4.55

Presentamos los datos del estudio genético.

TABLA 4.56 Resultados de la inestabilidad microsatelear.



5. DISCUSIÓN

5.1. ASPECTOS METODOLÓGICOS Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Antes de entrar a discutir con detalle los principales resultados del presente trabajo parece apropiado considerar algunos aspectos referentes a la información recogida y al diseño del estudio.

5.1.1. Validez interna. Calidad de las fuentes de datos. Valores ausentes.

La historia clínica, fuente principal de nuestros datos, es considerada por muchos como una de las mejores fuentes de información para ser utilizada como modelo de referencia en la validación de otras fuentes. Sin embargo, en algunos casos, la calidad de los datos puede ser discutible o ser estos contradictorios. En cualquier caso, nuestro objetivo ha sido verificar y completar hasta averiguar, para el máximo número de pacientes de nuestra muestra, los datos sobre el diagnóstico, variables pronósticas y estatus vital.

La consulta y confirmación de los datos por varias fuentes, la exhaustividad en la búsqueda y la ausencia de un uso presuntivo de estas informaciones, han permitido averiguar con certeza en la gran mayoría de los casos el estado vital.

A pesar de los esfuerzos realizados, no se ha podido recoger información en un número determinado de pacientes. En este sentido, se han excluido del estudio 9 pacientes de las que no se encontró la historia clínica; por no existir información sobre la mayoría de variables pronósticas de dicho grupo aunque sí sabíamos habían sido diagnosticadas de TF. Eran pacientes cuya historia fue desechada en el hospital (normalmente por haber fallecido) y pacientes que requirieron una atención ocasional en nuestro centro (tratadas en otros) con una mínima historia referida al TF.

La edad está consignada en todos los casos, si bien se han observado ausencias de información para algunos factores pronósticos considerados de interés y que reseñaremos en cada caso.

La ausencia de datos sobre el grado histológico del tumor no se relaciona con mala calidad en la información, sino con la implantación escasa y tardía de algunos parámetros en el periodo de estudio, sobre todo en la primera década (1973-1987). Para suplir dicho defecto se han revisado las preparaciones histológicas de la mayoría de los casos.

5.1.2. Validez externa Representatividad.

La identificación de los casos a partir de la historia clínica, de una muestra importante, recogida durante 25 años, de una patología poco frecuente, como es el caso del tumor filodes (TF), puede ser garantía suficiente para obtener resultados válidos a partir de nuestro estudio, máxime si tenemos en cuenta que se han corregido y mejorado activamente los datos, bien a través de la revisión de las placas mamográficas, bien a través de las preparaciones, de la anatomía patológica, de la entrevista o del contacto telefónico, en cada una de las pacientes que han permitido un intercambio de información y validación de las variables encontradas en la historia clínica.

5.1.3. Fiabilidad de los datos

El diseño utilizado en la recogida de datos del estudio ha permitido controlar algunas fuentes de errores en la información buscada. Se anotaron las informaciones en el cuestionario, consignándola literalmente (sin interpretaciones) y se codificaron siguiendo una única clasificación cuando se dispuso de todos los datos de cada paciente. Por otro lado, hay que considerar la propia naturaleza de los datos. La mayoría pueden clasificarse de fiables por tratarse de datos objetivos: signos externos, datos biológicos, tratamientos efectuados, mediciones de anatomía patológica y anatomía radiológica,

entre otros. Finalmente, hay datos referidos por la propia paciente, como la demora en el diagnóstico, que se han recogido sólo a partir de lo relatado por ella y habiendo transcurrido algún tiempo desde la fecha del diagnóstico.

De nuestros 83 casos, dos resultaron finalmente diagnosticados como FA de tal forma que hubimos de excluirlos. Por otra parte, en 9 casos no se han podido obtener los tiempos de supervivencia ni algunas variables de interés, por lo que se decidió desestimarlos. Queda la muestra en 72 casos.

Nuestra serie es superior a muchas de ellas, por lo que nos parece interesante su estudio detallado y la búsqueda de factores que permitan conocer más acerca del comportamiento biológico de este tumor.

5.2. COMENTARIOS AL ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LOS DATOS

5.2.1. Distribución de variables pronósticas

Los grupos no son tan homogéneos como ocurre en las patologías de alta frecuencia. La validez de las conclusiones puede estar en la normalidad, en la independencia de las variables y en la homocasticidad de las mismas.

Se introduce un error de tipo β que es un error de segunda especie. El tamaño de la muestra limita la potencia del test. Este error no invalida el estudio ya que no existen diferencias significativas en las curvas de supervivencia para los tres tipos anatomopatológicos.

Existe un sesgo de selección inherente a la patología de la muestra estudiada.

La distribución del tipo histológico con un claro predominio de las formas benignas se asemeja mucho a la bibliografía revisada, sobre todo a las series de los últimos 20 años (Tabla 5.1).

TABLA 5.1: Series clásicas más importantes de la literatura

AUTORES	n° pacientes	Benigno	Borderline	Maligno	Año
Chua y Thomas ⁵⁹	106	91.5	5.7	2.8	1988
Zahner Bassler ⁶⁰	47	36.2	14.9	48.9	1989
Salvadori ⁶¹	81	34.5	39.5	25.9	1989
Kario ⁶²	34	64.7	23.5	11.8	1990
Bartoli ³⁷	106	86.6	11.3	1.9	1990
Zurrída ¹⁹	216	64.8	21.3	13.9	1992
Ciatto ⁶³	59	37.3	20.3	42.4	1992
Bennet	30	46.5	17.0	36.5	1992
Grimes ⁶⁴	187	50.8	22.5	26.7	1992
Hart ⁶⁵	26	52		48	1978
Pietruzska Barnes ¹⁴	41	43	14	43	1978
Grigioni ⁶⁶	20	50	30	20	1982
Reinfuss ⁶⁷	170	54.1	11.2	34.7	1992
Moffat ³³	32	71	12,5	16,5	1995
Modena ⁶⁸	17	15	2	0	1993
Villasmil Araujo ⁶⁹	25				1993
Hadju ⁷⁰	199	75.4		24.6	1976
Contarini ⁷¹	40	35		65	1982
Hines ²³	25	60		40	1987
Inoshita	45	53,3	8,9	37,8	
Hart ⁶⁵	48	73		27	1988
Salvadori ⁷²	81	34.5	39.5	25.9	1989
Bassler ⁶⁰	134	35.8	10.4	54.8	1989
Mariño ⁷³	24	41.7	16.6	41.7	1991
Rama Rao ⁷⁴	17	58.8	11.8	29.4	1981
Zurrída ¹⁵⁸	216	64.80	21.3	13.9	1991
Rowell ⁷⁵	18	61.1	22.2	16.7	1996
Zurrída ¹⁹	286	66	20.3	10.7	1993
Sánchez Muñoz ⁷⁶	30	80	16.6	3.3	1997

En cuanto al tamaño tumoral, se observa una tendencia actual a que los tumores sean menores en el momento del diagnóstico¹⁵⁸ atribuible, sin duda, a la mayor concienciación por parte de la mujer ante los problemas de origen mamario, lo cual lleva a una reducción importante del tiempo medio de duración de los síntomas.

El tipo de tratamiento quirúrgico practicado se corresponde con las tendencias propias de cada época, observándose una inclinación hacia la cirugía conservadora

desde el principio, aunque los casos agresivos ó de gran tamaño fueron tratados mediante cirugía radical.

5.2.2. Estimación de la probabilidad de supervivencia

El cálculo de esta probabilidad nos permite contestar a la pregunta que se plantea en uno de los objetivos. ¿Que probabilidad tiene una mujer diagnosticada de TF, en cada una de sus variedades histológicas, de sobrevivir “n” años a su enfermedad?

Comparando nuestro índice con el de otras series, la supervivencia global para las tres variedades anatomopatológicas, ha sido igual o superior^{33,67}.

5.3. FACTORES PRONÓSTICOS

5.3.1 FACTORES PRONÓSTICOS CLÍNICOS

En los últimos años, la investigación clínica y epidemiológica ha dado información acerca de las variables asociadas con la distribución de los tumores mamarios y sobre potenciales factores etiológicos.

Factores genéticos, fisiológicos y ambientales están implicados en la patogénesis tumoral. Ni aisladamente ni la combinación de alguno de ellos puede predecir con seguridad la aparición de un tumor o explicar su etiología.

De los datos clínicos, la edad de las pacientes es uno de los más estudiados por su fácil disponibilidad. La edad media global de nuestra serie es similar a series españolas como la de Mariño⁷³ que presenta una edad media de 39,2 años, la de Maroto³⁴ con 41,8 años. Haagensen¹⁸ tiene una edad media de 44,7 años para el TF

frente a 31 años para el FA. Azzopardi³¹, Norris y Taylor¹³ tienen una media de 45 años. Hawkins³⁸, de 44 años. La serie polaca de Reinfuss⁶⁷ tiene una edad media calculada en 52 años.

Como la mayoría de los autores coincidimos en que la variedad maligna aparece una media tres y diez años después que la variedad benigna, y aquellos tumores que dan metástasis unos siete años más tarde^{13,21,31}. Esta variedad se presenta entre los 40-45 años^{11,14,18,21,31}. Otros autores la sitúan en torno a los 50 años^{7,30,39}; algunos antes de los 40 años como Kario⁶², con una edad media de 38 años, llegando a situarla antes de los 30 años sobre todo si se trata de pacientes asiáticas^{17,103}. En estas últimas el TF debe sospecharse en mujeres menores de 30 años con tumores grandes, móviles y lobulados^{18,28,186}.

Como vemos la edad de aparición varía con las diferentes razas, hecho no constatable en nuestra serie ya que todas las pacientes son de raza caucásica mediterránea

Menos de un 5% se presentan por debajo de los 20 años. Algunos autores consideran que la evolución es mejor en pacientes jóvenes, siendo las formas malignas excepcionales en estas edades⁴⁹ si bien existen discrepancias a este respecto^{12,15}. Spitalier¹³⁰ tiene la edad más baja en 18 años. El caso de mayor juventud lo describe Zurrída¹⁹ en una niña de 9 años. La edad de aparición es claramente más tardía que para el fibroadenoma (FA), entre 40 y 50 años¹²⁻¹⁶.

La edad de la menarquia ha ido disminuyendo a lo largo de una centuria en todo el mundo. En 1971 Stazewsky¹⁶⁰ mostró que la menarquia precoz aumenta el riesgo de cáncer de mama. Los conocimientos actuales sobre una edad de la menarquia temprana como factor de riesgo han sido muy discutidos. La relación riesgo-edad no es consistente, pero la menarquia tardía supone menor riesgo. En nuestro estudio no se han constatado diferencias en cuanto a la edad de aparición de la menarquia entre las

pacientes con tumores benignos y malignos y, por tanto, no consideramos que tenga valor pronóstico.

Una tercera parte de las pacientes suele ser postmenopáusica^{27,31}, dato que se confirma en nuestro trabajo. Estamos de acuerdo con Zurrída¹⁹ en cuanto a la mayor frecuencia de la variedad benigna en las pacientes premenopáusicas.

En los últimos 20 años se ha sugerido que el pretendido efecto protector de uno o varios embarazos radicaba, sobre todo, en la temprana edad del primero de ellos llevado a término¹⁶¹. La hipótesis general de McMahon¹⁶¹ establece que las modificaciones hormonales por el embarazo disminuyen la sensibilidad mamaria para la cancerogénesis pero no existe estudio experimental que lo demuestre.

Ocurre en este tumor que contrariamente al cáncer de mama la lactancia parece tener un papel importante en su etiopatogenia.

Distintos trabajos han relacionado la paridad y la lactancia con el desarrollo del TF^{18,31,40}. El antecedente de mastitis durante la lactancia supone un 24,61%. Nuestros resultados concuerdan con los de Berstein³⁹ et al que sugieren factores de riesgo ligados a infecciones ocurridas durante la lactancia que podrían representar un papel etiológico importante.

Se confirma el interés del antecedente de FA ya que acontece en casi un tercio de nuestras pacientes. La patogénesis del TF ha sido ampliamente discutida en la literatura aunque pocos datos son concluyentes. Muchos autores^{10,30} defienden su génesis de novo a partir del parénquima mamario siendo su proceso de desarrollo similar al descrito para los fibroadenomas con proliferación simultánea del componente epitelial y estromal.

Al igual que algunos autores^{14,18,31,64}, hemos constatado la presencia de tumoraciones homo o contralaterales de varios años de evolución, en ocasiones, compatibles con el diagnóstico de FA y, en otras confirmado.

Es también posible que algún TF se desarrolle a partir de FA^{5,7,30} preexistente, sobre todo aquel con un patrón de crecimiento lento durante años que posteriormente crece de forma rápida. La histogénesis del FA y del TF aparecen estrechamente unidas y parece razonable admitir que ambos pueden tener el mismo origen. Así lo demuestra Noguchi⁵⁸, en 1995, mediante el estudio de clonalidad de un FA y un TF, ambos en la misma paciente, demostrando que el FA progresó a TF.

Hemos observado el antecedente de traumatismo en un 15,49% de nuestra muestra. El traumatismo podría favorecer el desarrollo de un tumor que ya existía. Además, hay que admitir, que el traumatismo permite adelantar muchos diagnósticos, pues es, ocasión propicia para la autoexploración.

Aunque la probabilidad de ser bilateral es menor que para el FA, destacamos cinco casos de TF bilateral, lo que supone un 6%, frecuencia superior a las obtenidas por Norris y Taylor¹³ que encuentran 1 caso de 94 pacientes estudiados, o Haagenzen¹⁸ que encuentra 1 de 84. Todos nuestros casos bilaterales han sido benignos, ya que la bilateralidad unida a malignidad es extremadamente rara.

TABLA 5.2 : Casos bilaterales en nuestra serie

n	Edad	Tipo Histológico	Recidiva
1	28	Benigno	No
2	58	Benigno	Sí
3	35	Benigno	No
4	35	Benigno	No
5	35	Benigno	No

En los casos de crecimiento rápido, la mama puede estar ocupada en su totalidad por una tumoración dura, lobulada. Por encima de ella, la piel, en tensión, se observa adelgazada aunque se mueve libremente sobre el tumor y en algunos puntos puede llegar incluso a ulcerarse¹⁶². Nosotros presentamos únicamente dos casos de estas características.

Todas las pacientes fueron sintomáticas, siendo la autopalpación del tumor, en la práctica totalidad de los casos, el motivo de consulta. Llama la atención la ausencia de dolor a pesar de alcanzar el tumor grandes dimensiones. Coincidimos así, con los porcentajes presentados por otras series^{33,67} con respecto al motivo de consulta.

Hemos contado con 5 casos que fueron diagnosticados durante la adolescencia y el caso de una niña de 9 años^{19,158} con antecedentes familiares de mastopatía fibroquística (MFQ) e hiperplasia típica en madre y tres hermanas, que presentó una masa axilar derecha cuyo diagnóstico anatomopatológico fue sugestivo de TF, y que 66 meses después desarrolló un TF en mama derecha interpretado como una recidiva. Estaríamos en la menor edad de presentación como la paciente de la serie de Zurrada^{19,158}. En la literatura revisada encontramos incidencias variables por debajo de los 20 años, desde el 5%³² hasta el 35% encontrado por Chua⁵⁹, si bien la cifra media se sitúa en torno al 20-25%¹⁸. En nuestra serie la incidencia en menores de 20 años supone el 8,3 %. Todos los tumores han sido benignos salvo un borderline que corresponde a la paciente de más edad de este subgrupo con 18 años.

Todas nuestras pacientes están vivas y libres de enfermedad (Tabla 5.2)

Tabla 5.2: Pacientes menores de 20 años y su evolución

	Edad	AP	Tto	Recidivas	SLE	SG
1	9	benigno	tumorectomía	1	88	154
2	14	benigno	tumorectomía	0	198	198
3	16	benigno	tumorectomía	0	180	180
4	15	benigno	tumorectomía	2	17	53
5	16	benigno	tumorectomía	0	60	60
6	18	borderline	tumorectomía	0	138	138

La paciente 4 era epiléptica tratada desde la infancia, hacemos referencia a este dato porque en 1996 Shiba¹⁶³ et al. publican dos casos de pacientes epilépticas que desarrollan TF. Realizan un estudio analítico de casos control revelando que no existen diferencias entre ellos y que el tratamiento anticonvulsivante es independiente del desarrollo posterior de TF.

Norris y Taylor¹³ describen sólo tres casos en mujeres menores de 20 años, Mc Divitt²⁸, otros tres y Haagensen¹⁸ cuatro. En general no suele ser altamente agresivo en niños pero se han descrito casos con metástasis. Gibbs⁴⁰ describió un caso de TF maligno en una niña en edad prepuberal. La incidencia en menores de 20 años es del 5%. El crecimiento de este tipo de lesión en adolescentes y niñas apoya la teoría del factor hormonal como posible agente etiológico. Su seguimiento debe ser exhaustivo para detectar tempranamente cualquier indicio de conducta clínica agresiva.

El TF se puede asociar con la aparición de carcinomas mamarios tanto ipsilaterales^{14,16,65,158}, como contralaterales^{60,116-118,164}. Este hecho ha inducido a pensar que algo ocurre en el tejido mamario de dichas pacientes que posibilita, con relativa frecuencia, una segunda neoplasia. Las cifras halladas en la literatura oscilan entre el 0,7%⁶⁰, 24%⁵⁹ y 25%¹⁶⁵. En nuestra serie supone el 4,2%. Consideramos que el TF no

predispone al cáncer mamario sino que son hechos aislados que acaecen quizá en el contexto previo de mamas hiperplásicas o mastopáticas.

Tabla 5.3: Casos de carcinoma desarrollados en TF

AUTOR	nº DE CASOS	Ca. Ductal	Ca. Lobulillar
Norris y Taylor ¹³	2		
Treves ¹⁰	1		1
Haagensen ¹⁸	7		2
Rosen y Urban ¹⁶⁶	6		4
Series Columbia	3		
Anthony SY ¹¹⁴	1	1	
Klausner ¹¹⁶	1	1	
Anni Grove ¹¹⁵	1	1	
Soriano ¹¹⁷	1	1	
Regueira ¹¹⁸	1		1

Excepcionalmente se han observado casos aislados en los que el componente epitelial del TF presentaba signos de malignidad (*Tabla 5.3*). Hemos destacado los casos encontrados en la literatura^{10,13,18,114-118,166}.

Todos los casos salvo el de Klausner¹¹⁶, Soriano¹¹⁷ y Regueira¹¹⁸ asentaban sobre tumores filodes benignos. A pesar de la extraordinaria complejidad en cuanto al comportamiento biológico del TF, el hecho de que sobre él se desarrolle un componente carcinomatoso, parece lógico tenga una repercusión aun más negativa con respecto al pronóstico de las pacientes; sin embargo, la literatura recoge un aparente buen pronóstico para estas asociaciones tumorales, atribuible quizá, a la peculiar presentación clínica del TF.

En los casos de TF con componente carcinomatoso resultaron excepcionales las metástasis ganglionares y, en ningún caso se han descrito a partir del componente epitelial, sino del sarcomatoso. En la mayor parte de los casos la asociación es con el

carcinoma lobulillar^{18,59}, algo que ocurre también cuando se desarrollan a partir de fibroadenomas^{5,7}.

No hemos encontrado ningún caso con componente epitelial maligno o asociación de carcinoma en el seno del tumor. Únicamente, destacar que tres pacientes desarrollaron posteriormente un carcinoma ductal infiltrante (c.d.i.) (Tabla 5.4).

Una de ellas, diagnosticada de TF maligno tratada mediante mastectomía simple que desarrolló un c.d.i. en la mama contralateral. Otro caso, diagnosticado como TF benigno mostró un c.d.i. en la mama homolateral, causa de su muerte 7 años más tarde. El tercero fue un TF benigno con c.d.i. de patrón papilar a los dos años de la tumorectomía. Esta última murió a los 5 años del diagnóstico del cáncer de mama y a los 7 del de TF.

Tabla 5.4 : Casos de carcinoma desarrollados en TF

Caso	Edad	Antecedentes	Tipo de Ca.	Histología TF	tiempo (meses)
1	58	FA	c.d.i.	maligno	12
2	28	Mastitis	c.d.i.	benigno	24
3	30	Mastodinia	c.d.i.	benigno	230

5.3.2. PARÁMETROS RADIOLÓGICOS

La apariencia mamográfica del TF no es específica. Suele observarse una opacidad redondeada o lobulada de características benignas y, en los tumores de pequeño tamaño debe realizarse el diagnóstico diferencial con quistes mamarios, fibroadenomas e incluso cánceres circunscritos¹³⁸.

La imagen radiológica más típica, está representada por una masa de elevada densidad^{123,125}, contornos netos cuando es de tamaño pequeño o mediano y que se hace

policíclico a medida que aumenta el tamaño tumoral, provocando el rechazo del parénquima mamario adyacente e incluso, espesamiento de la piel^{19,122-124}.

Respecto al estado de la piel, desde el punto de vista mamográfico, podemos decir que la retracción es poco frecuente, apareciendo solamente en el 4% de las pacientes. Destacamos que corresponde a tumores malignos con gran crecimiento. En un caso hemos observado infiltración tumoral de la piel, con ulceración cutánea. No hemos encontrado en la literatura revisada nada respecto a este punto, ya que es extremadamente raro que el TF invada la piel y, que este hecho tenga traducción mamográfica¹²².

Coincidimos con Liberman¹²³, en que la manifestación radiológica más frecuente es la presencia de un nódulo único no espiculado. Solamente en un caso se ha encontrado más de 2 nódulos y, tratándose, de tumores filodes independientes y bilaterales. La localización más frecuentemente observada dentro de la mama ha sido el cuadrante superior externo, seguido del cuadrante inferior externo. Queremos destacar que dado que los tumores han podido alcanzar gran tamaño, en general ocupaban más de un cuadrante.

Para el diagnóstico en mujeres menores de 30 años, la mamografía no es útil debido a la alta densidad de la glándula y el tumor¹²². Para estos casos consideramos indicada la ecografía, mostrando una imagen ovoide o polilobulada, sólida, con ecos bien definidos en los márgenes y ecos débiles o intermedios en el interior, a veces uniformes y en ocasiones con distribución difusa¹²⁷.

Existe un acuerdo respecto a la forma del tumor, siendo la forma más frecuente: masa polilobular en tumores de gran tamaño, seguida de la oval y por último redondeada en tumores más pequeños^{71, 123}.

Los tumores malignos que se asocian a un mayor tamaño lo hacen a expensas del diámetro longitudinal. Se confirma así una de nuestras hipótesis ya que en nuestro estudio los tumores malignos son mayores de 50 mm, por lo tanto el tamaño tumoral puede considerarse como factor pronóstico. Liberman¹²³ obtiene resultados similares, con tamaños superiores a 30 mm y afirma que los tumores mayores de 80 mm son todos malignos en su muestra, cuestión que no confirmamos, ya que hemos tenido tumores mayores de este tamaño y que, anatomopatológicamente han resultado benignos.

Los contornos del tumor, desde el punto de vista mamográfico, son mayoritariamente netos. Los contornos borrosos pueden asociarse a mayor grado de malignidad como han propuesto algunos autores⁶³, sin embargo, nuestros resultados no confirman al igual que los descritos por Liberman¹²³ que este dato posea valor pronóstico.

Las calcificaciones se han presentado en forma de macrocalcificaciones de aspecto grosero y semióticamente similares a las que aparecen en los procesos benignos^{128,124,167}. Queremos destacar que, comparando la variedad maligna con la borderline, no existen diferencias y que, cerca del 95% de los tumores benignos no presentan calcificaciones. No consideramos este dato de particular importancia. Las calcificaciones observadas, ocasionalmente, en algunos de nuestros casos, carecen de especificidad en su morfología, y por otro lado, las calcificaciones en una mama, independientemente de su tamaño, forma y distribución, son demasiado frecuentes, como para poder establecer que su origen guarde relación con el TF o se deban a factores ajenos al mismo. Al no ser de importancia diagnóstica y no excluir con su presencia la existencia de un TF, no creemos que su discusión tenga especial interés¹²⁴.

Respecto al tipo de alteración de la arquitectura, observamos que es más frecuente para todas las variedades el rechazo de la glándula por el tumor¹⁰. No hemos encontrado datos que nos permitan separar los tumores desde el punto de vista radiológico en benignos, malignos o borderline^{37,119,121,123,125}. Es más frecuente que la

variedad maligna y la borderline presenten distorsión de la arquitectura del parénquima mamario.

El radiólogo será quien alerte al clínico de la posible presencia de un TF pero el estudio histológico de la obligada intervención quirúrgica aclarará completamente la naturaleza del tumor.

Ecográficamente el TF se suele presentar como una masa sólida con ecos internos de escasa densidad y contornos que pueden ser difusos. La presencia de una lesión quística en el interior de una lesión sólida bien circunscrita debe hacernos sospechar la presencia de un TF^{125,127}. De acuerdo con las primeras descripciones realizadas, en la mayoría de los casos benignos, el patrón ecográfico es sólido y la imagen es de contornos bien definidos. El proceder ecográfico en nuestra serie pone de manifiesto una diferencia en cuanto a la resolución de las imágenes entre los primeros casos (hasta 1980) y los posteriores, debido sobre todo a las mejoras tecnológicas introducidas en las últimas generaciones de ecógrafos. En todos los casos el tumor se delimita bien, siendo visible en algunas ocasiones una línea ecogénica que remeda la pseudocápsula tumoral, mientras que el interior de la masa presenta aspectos diferentes.

Los patrones que hemos observado son en primer lugar, el multiquístico, muy típico de esta lesión pero también el menos frecuente¹¹⁹. Cuando aparece, es muy sugestivo de TF. Se trata de un patrón mixto con múltiples quistes en su interior y un fuerte refuerzo acústico posterior correspondiente a la “gran hidátide quística” descrita por Chelius¹. El patrón sólido homogéneo ha sido el más frecuente en nuestra serie, semejante a la imagen ecográfica del FA, y por último, el patrón sólido heterogéneo.

La rotura de la pared posterior es más frecuente en las variedades maligna y borderline^{124,125}. El patrón quístico con áreas sólidas, aunque es tremendamente sugestivo de TF y lo diferencia claramente del FA desde el punto de vista ecográfico, aparece con poca frecuencia¹¹⁹.

Coincidimos con Cole¹²⁵ y Buchberger¹³⁷ en que el aspecto ultrasonográfico de las lesiones es indistinguible de otros tumores sólidos y por sí misma no aporta datos acerca de la benignidad o malignidad de la lesión aunque, los hallazgos suelen ser constantes: ecos internos suaves, contornos netos y buena transmisión ecoica.

Si bien es cierto que solo uno de los patrones descritos, el multiquístico, tiene verdadera especificidad, el hecho de que aparezcan con más frecuencia los restantes, especialmente el sólido homogéneo, debe ponernos en guardia acerca del variable aspecto ecográfico de estos tumores, fundamentalmente en los casos, cada vez más frecuentes, de pequeño y mediano tamaño^{37,122,127}.

La termografía es prueba simple, rápida, inocua, repetible que a pesar de presentar un alto número de falsos positivos para el diagnóstico de otras patologías mamarias, es útil asociada a la senografía y a la ecografía en el diagnóstico del TF^{124,129,168}.

Al igual que los resultados observados por Spitalier y Almaric¹³⁰ se evidencian el interés de esta exploración ante la sospecha clínica de un TF. La teletermografía ha mostrado imágenes de un marcado predominio vascular sobre la hipertermia, de carácter muy llamativo, adoptando el aspecto de red o malla característico^{130,167}. Red que ha sido tanto más patente cuanto más grande era el tumor. Destacamos que encontramos alteración de la temperatura mamaria en la totalidad de las pruebas realizadas. Los casos con gran aumento de la vasculatura han presentado mayor gradiente, y han correspondido a tumores borderline y malignos, mostrando imágenes espectaculares. En los casos malignos, a la imagen vascular señalada hay que añadir áreas de hipertermia de superficie mayor a la del tumor, con un gradiente con relación a la zona simétrica, superior a 4° C^{124,128,168}.

El termograma del TF es mucho más rico en alteraciones que el del FA, mostrando hipertermias superiores a 2,5° C, extensas en superficie, con signos de anarquía y frecuentes hipervascularizaciones¹³⁰. Consideramos de gran apoyo esta prueba diagnóstica en cuanto a la especificidad que aporta, pero siempre en el contexto del triple estudio mamográfico, ecográfico y termográfico, ya que por sí sola tiene falsos positivos. Aunque sí podemos aseverar al igual que otros autores la rareza de un TF maligno con termografía normal¹⁶⁷.

Hemos analizado los hallazgos radiológicos en conjunto, y estamos de acuerdo con Cosmacini¹²¹ en que la opacidad del tumor, las dimensiones y el contorno son los datos más importantes. El resto de los parámetros no son específicos de TF. Destacamos que la apariencia mamográfica del tumor es de benignidad, por lo que el examen mamográfico por sí sólo no aporta datos acerca de la naturaleza del mismo^{121,125,137}.

Es obvio, que tras el examen de los datos iconográficos, no podemos prescindir de las consideraciones acerca del aspecto clínico del tumor como son la forma de crecimiento o la edad de la paciente, que inducen el diagnóstico de sospecha, ya que de acuerdo con otros autores, el aspecto del TF puede ser semejante al FA^{121,125}. Otras técnicas de diagnóstico por imagen, tales como la RMN¹³¹ y la gammagrafía mamaria con ^{99m}Tc-MIBI^{134,135} están obteniendo buenos resultados, siendo útiles al diagnóstico diferencial entre las variedades anatomopatológicas benigna y maligna.

En el pasado, el diagnóstico de TF presentaba escasos problemas: tumor grande, masa polilobulada y de consistencia elástica, con retículo venoso característico^{11,14}. Hoy, la necesidad de un diagnóstico temprano ha sido transmitida y la sociedad lo ha asumido de tal manera que cada vez nos encontramos ante tumores menores y cuyas características clínicas y radiológicas escasamente difieren del FA o de otros tumores mamarios sólidos¹²¹.

Consideramos, al igual que la mayoría de los autores, que mamografía, ultrasonidos y PAAF tienen bien acreditada su utilidad en el diagnóstico del cáncer de mama, sin embargo, en el diagnóstico de este tumor^{65,103,121,138} su valor es relativo.

Señalamos el valor de la termografía y, concretamente del signo de aspecto vascular, retícula de tractos rectos, como altamente sugestivo de TF. Un gradiente de temperatura superior a 4°C hace sospechar la malignidad del proceso.

La dificultad del estudio citológico del TF estriba en la similitud de éste con el FA, y en su heterogeneidad^{126,136,137}. Para poder hacer el diagnóstico de TF es imprescindible la presencia simultánea de los dos componentes, epitelial y conjuntivo, siendo muy importante la obtención de células del estroma, pues estas últimas son las que manifiestan polimorfismo nuclear e incremento de la actividad mitótica¹²⁶ y esto, excepcionalmente, se puede conseguir por la simple punción-aspiración mediante jeringa.

Estamos de acuerdo con Ciatto⁶³ en que la PAAF no es útil para diagnosticar el tipo histológico del tumor. En nuestro estudio se ha sugerido el diagnóstico de TF en 17 casos (54,8%). Se han comunicado cifras inferiores, entre el 3,5 y el 13%^{19,169} mientras hay quien obtiene muy buenos resultados con un porcentaje de aciertos desde el 50%⁶⁵ hasta el 80%⁷⁴.

La microbiopsia guiada mediante esterotaxia es una técnica radiológica intervencionista mamaria que obtiene una fiabilidad diagnóstica próxima a la de la cirugía^{140,141}. Actualmente se considera la técnica de elección para abordar las imágenes mamográficas sospechosas. Constituye una técnica especialmente útil para diferenciar TF y FA.

5.3.3. PARÁMETROS ANATOMOPATOLÓGICOS

La mayoría de los trabajos publicados hasta la fecha han intentado correlacionar determinados parámetros anatomopatológicos con la conducta clínica del tumor^{6-19,31-39,59-68}. En el presente estudio hemos dado, igualmente importancia, a los datos obtenidos de la anatomía patológica, en un intento de obtener más información acerca del comportamiento biológico del TF y de su tendencia a la recidiva.

A partir de estudios sobre la biología del TF^{57,58,100,101,170-174} nos hemos aproximado a criterios diagnósticos, y sobre todo, terapéuticos, de esta entidad.

De acuerdo con la mayoría de las series importantes^{33,67}, consideramos las formas benignas más frecuentes que las malignas y a ésta más frecuentes que a las variedades fronterizas.

Azzopardi³¹ estableció como criterio de potencial malignidad, la existencia de más de 3 mitosis por 10HPF (x400), Pietruszka¹⁴ lo consideró a partir de 4 mitosis. Nosotros consideramos que, a partir de 7 mitosis, los tumores tienen un comportamiento más agresivo que se pone de manifiesto a través de la recidiva local. Aunque la mitosis no influye en la supervivencia global tiene un papel importante en la aparición de recidivas, y, por tanto, considerada como factor pronóstico para la misma.

De acuerdo con Kario⁶², consideramos que los datos que se correlacionan con la recurrencia local son: más de 10 mitosis, marcada celularidad, importante pleomorfismo e hipercrecimiento del estroma. Como ellos, hemos observado que a medida que aumenta el número de mitosis lo hace también el riesgo de recidiva y metástasis. Como contrapartida mencionar un caso de la serie de Ward¹⁶ con más de 20 mitosis que rehusó la mastectomía y a los 103 meses se encontraba viva y libre de enfermedad. Estamos de acuerdo con este último autor en que el sobrecrecimiento estromal es un parámetro que se correlaciona con la recidiva. En nuestros casos diferenciamos aquellos que han

presentado un sobrecrecimiento importante de aquellos que lo han hecho de forma leve o moderada.

Al contrario que algunos autores, que consideran la presencia de necrosis tumoral como dato inequívoco de malignidad, nosotros no hemos apreciado que tenga influencia ni en la SLE ni en la SG.

Siguiendo la estela de los estudios de cinética celular en el cáncer de mama se han realizado mediciones mediante citometría de flujo^{93,130,116,100,101}, sin resultados concluyentes. Algo semejante ocurre con la determinación de receptores hormonales de estrógenos, progesterona y antígeno carcinoembrionario (CEA) en el TF. Aunque hay publicaciones que revelan una relación directa entre el grado de malignidad y altas concentraciones de receptores hormonales, y mayor posibilidad de recidiva que coincide con concentraciones elevadas de CEA²²⁰, aun son escasos los estudios y será preciso investigar más en este campo. En nuestra serie fueron pocas las pacientes a quienes se realizó seguimiento de actividad tumoral mediante determinación de CEA, fueron casos de la variedad maligna no incluidos entre las variables a estudio, por este motivo.

5.3.4. TRATAMIENTO

Consideramos que si la relación tamaño mamario-tamaño tumoral es adecuada, la resección amplia con un margen de tejido sano (1-2 cm) es el tratamiento para cualquiera de las variedades.

Zurrída¹⁵⁸ propone la extirpación de todos los tumores clínicamente benignos a partir de los 30 años, de tal forma que si inesperadamente se encuentra ante un TF sería suficiente con que los márgenes estén libres (sin margen de tejido sano) y seguimiento estrecho posterior. Nosotros consideramos que puesto que el trípode diagnóstico nos permite no sólo el diagnóstico de sospecha, sino, además, diferenciarlo del FA no

creemos, por tanto, necesario, extirpar todo nódulo mamario a partir de los 30 años. Además, la PAAF ó la microbiopsia pueden ayudar a confirmar el diagnóstico. En contraposición, nos hallamos en desacuerdo con Lindquist¹³⁰, quien defiende la mastectomía simple como tratamiento electivo. En un término medio estarían aquellos autores que propugnan la exéresis con amplio margen de los tumores benignos y la mastectomía en son malignos o borderline^{23,71-73,75}.

Ante una mujer joven con un tumor pequeño, no es infrecuente que se enuclea la lesión sospechando que se trate de un FA¹⁴. En la serie de Chua⁵⁹ ocurre en el 71% de las pacientes. En pacientes menores de 20 años, el TF parece ser especialmente benigno según Amerson¹¹². Compartimos la opinión de estos autores, por lo que la mastectomía de entrada en estos casos nos parece desaconsejable.

Habitualmente el cirujano se encuentra ante una neoformación de tamaño variable que puede haber comenzado a crecer poco tiempo atrás o bien, haber estado presente durante años^{11,21}. Hasta hace pocos años, la mastectomía total con disección axilar baja (nivel I de Berg) se consideraba el tratamiento de elección⁷⁰. Otros autores han reservado este tratamiento radical para aquellos casos con enfermedad localmente avanzada con el fin de realizar la resección de todo el volumen tumoral^{7,14,15,21}.

Nosotros no consideramos necesaria la limpieza axilar, porque aunque algunas de las primeras series^{5,10,11} eran defensores de la linfadenectomía axilar, hoy es sabido, que muy rara vez los ganglios axilares se ven afectados, y cuando hay adenopatías clínicamente palpables, suele tratarse, de una hiperplasia reactiva^{19,158}.

En el caso de mujeres post-adolescentes o mayores, tampoco es aconsejable adoptar una postura agresiva para todos los tumores filodes. Así, aunque algunos autores advocan la mastectomía^{113,130}, basándose en que la probabilidad de recidiva es cuatro veces mayor si se realiza cirugía conservadora, sabemos que la mastectomía simple no tiene repercusión sobre la tasa de metástasis y la supervivencia global. Además, series

tratadas mediante cirugía radical han presentado altas tasas de recidivas¹⁵⁵. Indicamos la mastectomía simple sí tras el análisis detallado del tamaño tumoral, tamaño de la mama a tratar, extensión de la enfermedad, agresividad histológica y deseo de la paciente, éste fuera el único tratamiento capaz de asegurar la completa resección tumoral.

En algún momento la enfermedad se ha creído relacionada con los sarcomas de partes blandas, con lo cual la propuesta de cirugía amplia estaba justificada¹⁷⁶. Hoy sabemos que son entidades diferentes dentro de los tumores bifásicos, por lo que creemos oportuno ser conservadores.

El tratamiento óptimo para los tumores fronterizos y malignos sigue siendo objeto de debate. De acuerdo con Cole²², Kario⁶², Rowell⁷⁵, Salvadori⁷², Contarini⁷¹, Kessinger¹² y Reinfuss⁶⁷ en los casos de tumores malignos o borderline el carácter de la cirugía va a depender del tamaño tumoral. Si éste lo permite, realizaremos la resección del tumor con un margen de tejido sano aproximado de 2 cm. Si el tamaño de la mama lo permite el tumor puede ser intervenido radicalmente mediante cirugía conservadora^{19,71,72}. Chua⁵⁹ y Salvadori⁷² consideran indicada la mastectomía en las recurrencias de tumores fronterizos y malignos

La controversia acerca del tratamiento más apropiado en este tipo de tumores sigue sin solución, ya que los tumores malignos pueden comportarse como benignos y, sin embargo, tumores histológicamente benignos, tener un comportamiento agresivo²⁶. Una sucinta observación que en algunos casos puede ser real: “su ladrido es generalmente peor que su mordedura”

Corroboramos que la afectación de la axila es extremadamente rara^{13,35,155} (nosotros no hemos tenido ningún caso) por lo que únicamente la sospecha clínica de invasión ganglionar justificará el vaciamiento de la axila.

De acuerdo con García-Vilanova¹⁵², pensamos que la reconstrucción inmediata de la mama, sin lugar a duda desde el punto de vista oncológico, puede ofrecerse a las pacientes que han sido sometidas a mastectomía simple o subcutánea, por ser el TF un tumor con alta tasa de supervivencia.

Queda por concretar el tratamiento quirúrgico de la variedad benigna recidivante.^{11,15,100,122,184} Varios autores han insistido en la importancia de la afectación microscópica de los márgenes a la hora de poder predecir la recidiva tumoral^{30,65,67,72,177}. En nuestra serie han recidivado el 26%, cifra similar a la serie de Columbia^{11,18} (27%) y mayor que la serie italiana¹⁵⁸ (8%). Aunque sabemos que la recidiva local no supone riesgo para la vida de la paciente, la excisión con amplio margen puede hacer disminuir el número de las mismas⁷⁰. Dado que nuestra tasa de recurrencia ha sido equivalente en las tres series anatomopatológicas, consideramos que los datos microscópicos no puedan ser utilizados como predictores de la conducta tumoral. Por tanto, durante el mismo acto quirúrgico el examen del nódulo puede sugerir el diagnóstico de TF, su consistencia, en ocasiones gelatinosa, la presencia de áreas hemorrágicas y la presencia de quistes dentro del tumor. Si esto ocurre, la exéresis debe ser amplia.

En cuanto al tratamiento quirúrgico de la recidiva tumoral, por un lado existen partidarios de adoptar una postura radical^{14,21,130,155}, por otro aquellos^{109,158,165} de no radicalizar la cirugía, creemos firmemente en la reexcisión con amplio margen tumoral en dependencia del tamaño de la recidiva, agresividad del tumor, edad de la paciente y de que la relación entre el tamaño mama-tumor lo permitan. Debemos pensar que, en ocasiones, el “tumor recurrente” puede ser un FA o hallarse en el contexto de enfermedad fibroquística¹⁸. Como contrapartida, algunos tumores han mostrado mayor agresividad en las recurrencias. En estos casos la mastectomía estaría justificada como mejor tratamiento.

Por último, señalamos que el tratamiento debe ser individualizado, en dependencia a las múltiples variables ya citadas.

El papel de los tratamientos adyuvantes a la cirugía es difícil de establecer. El tratamiento con RT ha sido discutido¹⁵⁵ pero, en series pequeñas es difícil contrastar los beneficios de esta terapia en la prevención de la recurrencia local.

Discrepamos con a mayoría de los autores parecen estar de acuerdo en que los tratamientos adyuvantes tanto del tumor primario como de la enfermedad metastásica tienen pobres resultados^{130,149}. En nuestra serie de TF maligno la RT aplicada de forma adyuvante a la cirugía radical, ha permitido un mejor control de la recidiva con diferencias significativas entre las pacientes que recibieron RT y las que no. A pesar de ser un tamaño muestral pequeño dada la infrecuencia de este tumor consideramos muy significativos estos resultados, ya que además el seguimiento realizado hasta de 12 años, Discrepamos con Al-Jurf¹⁴⁹ que considera que terapias adyuvantes a la cirugía, como, la RT, la QT o la HT tienen escaso papel. En 1978, su experiencia se limitó al tratamiento con rayos x (ortovoltaje), en un limitado número de casos con enfermedad residual o metástasis, obteniendo una respuesta escasa.

Thomas¹⁷⁹, en 1984, utiliza por primera vez terapia con neutrones en un caso de TF recidivado. El argumento dado por este autor se sustenta en el éxito obtenido con dicho tratamiento en sarcomas de partes blandas, tumores con áreas hipóxicas y necróticas donde los neutrones tienen mayor capacidad de penetración. La paciente presentó remisión total de la enfermedad a los cuatro años y había desarrollado calcificaciones de tipo benigno similares a las que encontramos en los FA.

En nuestro estudio se han tratado siete pacientes con RT que representan el 50% de las diagnosticadas de TF maligno sin que ninguno de ellos recidivara posteriormente. En todos los casos la RT se aplicó como terapia adyuvante tras cirugía radical sobre volúmenes ganglionares locorregionales y lecho tumoral.

El tratamiento con quimioterapia ha sido empleado con éxito en la enfermedad metastásica. Hawkins³⁸ obtiene remisiones completas con ifosfamida y doxorubicina. Hoover¹¹³ con ciclofosfamida. La doxorubicina y el Cis-platino han sido utilizadas con éxito en distintos tipos de sarcoma¹⁵⁴. Ahora bien, otros autores¹², obtienen resultados contrarios. Parece apropiado, sin embargo, instaurar el tratamiento quimioterápico tan pronto como aparezca la enfermedad metastásica. Los pacientes con riesgo de desarrollar metástasis deben ser seguidos estrechamente. La aparición de enfermedad recurrente en forma de recidiva local parece aumentar el riesgo de metástasis^{154,157} por lo que también debiera considerarse como indicación de terapia adyuvante con QT.

Las series más importantes de los últimos 20 años han presentado las siguientes tasas de recidiva:

Tabla 5.5: Tasas de recidiva de las distintas series.

Autor	%
Hadju ⁷⁰	16,1
Pietruzska ¹⁴	9,5
Contarini ⁷¹	7,5
Hines ²³	40
Chua ⁵⁹	18,9
Hart ⁶⁵	23
Salvadori ¹⁸⁴	2,5
Bässler ⁶⁰	16
Mariño ⁷³	29,2
RamaRao ⁷⁴	
Zurrida ¹⁹	12,5
Rowell ⁷⁵	16,7
Zurrida ¹⁵⁸	11,54
Maroto ⁷³	37,5
SanchezM ⁷⁶	13,3
Nuestra serie	25

Las cifras observados son dispares, con tasas que oscilan desde un 2,5% hasta el 40%.

El seguimiento realizado a nuestras pacientes ha permitido observar recidivas del tumor primario a los 10 años, luego a pesar de que la mayoría de los autores lo sitúan en los dos primeros años, y que en este periodo ocurren más de las dos terceras partes de

las recidivas^{14,19} (en la serie de Chua⁵⁹, todas las recidivas ocurren en los cuatro primeros años) el riesgo persiste durante un período de tiempo más prolongado, como se ha visto.

El origen de la recidiva puede estar en el tumor residual, por presencia de tejido tumoral en el, aparentemente, tejido sano de alrededor que persiste tras la cirugía o bien, generarse de novo. La recurrencia puede ser única o múltiple, llegando a suceder una segunda recidiva en el 34% de los casos y, hasta un 10%⁵⁹ puede hacerlo una tercera vez. Se han descrito casos de hasta 14 recurrencias¹⁴. De las recurrencias, un 16,6% han sido múltiples y, de éstas el 11,1% en dos ocasiones, un caso 4 veces y en otro 6.

La histología de la recidiva puede ser más agresiva, con un porcentaje de transformación en un grado superior que oscila entre el 7,1⁶⁰ y el 58%⁵⁹. En nuestra serie el porcentaje de transformación del grado histológico está en un 27,7%, en contra de lo que afirma Azzopardi³¹, para quien las características suelen ser semejantes, si bien pueden malignizarse tumores filodes benignos. Esta opinión es compartida por varios autores^{35,60,70,75,158}.

Desentrañar porque ocurren las recidivas significaría comprender la conducta biológica de este tumor, equivaldría a encontrar correlación entre la aparición de recurrencias y las características del tumor primario.

Norris y Taylor¹³ fueron los primeros en utilizar patrones histológicos para separar las formas benignas de las malignas. Incluyeron el tamaño tumoral, bordes del tumor, atipia del estroma y actividad mitótica. Esta tesis es compartida por Browder¹⁶⁴ que afirma que tumores menores de 4 cm y con menos de 3 mitosis difícilmente producirán la muerte. Salvo el tamaño, los mismos factores predictivos compartieron Pietruzka y Barnes¹⁴, que sugieren que todas las valoraciones han de centrarse en el estroma y dan más importancia al número de mitosis. Bassler⁶⁰ recomienda que el

número de mitosis no debe ser el valor medio, sino que debe hacerse referencia al máximo porcentaje de mitosis. Para otros autores^{16,75}, el sobrecrecimiento del estroma es la única variable que se correlaciona con el pronóstico del tumor. Junto a estos hallazgos, varios investigadores^{23,59,69,71} añaden la hiper celularidad del estroma, el crecimiento angioinvasivo^{23,60} o la presencia de necrosis. Villasmil⁶⁹ otorga especial transcendencia al componente epitelial, en el que pueden existir alteraciones como adenosis o hiperplasias e incluso, desarrollarse un carcinoma junto al TF.

Respecto a este último punto, queremos destacar que en varios casos hemos hallado otras alteraciones asociadas como son hiperplasia atípica, metaplasia escamosa, adenosis esclerosante, FA adyacente, etc.

Nuestros resultados de supervivencia son semejantes a los de Reinfuss⁶⁷. Obtiene supervivencias del 82% a los cinco años después del tratamiento quirúrgico. Para este autor, el histotipo tumoral es factor pronóstico, sin embargo, nuestro estudio no pone de manifiesto influencia pronóstica entre los diferentes tipos histológicos y la supervivencia. No obstante, coincidimos en atribuir al crecimiento estromal valor pronóstico.

De acuerdo con diversos investigadores^{31,61,62,69,72,75}, consideramos que la clasificación idónea para este tipo de tumores es en benignos, malignos y borderlinea pesar de que los criterios diagnósticos en determinados casos estén pobremente definidos, además de que la interpretación de los hallazgos histológicos puede variar y es ésta, una de las razones por la que hay discordancia entre distintas series sobre los criterios de diagnóstico de las variedades anatomopatológicas. Creemos que la división en tumores filodes benignos y malignos^{23,60,71,59} es insuficiente, al incorporarse tumores que no son completamente benignos ni definitivamente malignos. Algunos autores defienden que el tipo histológico está relacionado con el pronóstico^{13,14,60,138,180,69} mientras que otros consideran que el carácter pronóstico se establecería con un tratamiento quirúrgico insuficiente que favorecería la recurrencia^{16,164,70,69,150}. De

cualquier modo, persisten estudios que no hallan relación entre el histotipo^{61,71,100,142} y su evolución posterior ni de esta última con el tratamiento quirúrgico^{60,181}. No obstante, aunque nuestro estudio no ha puesto de manifiesto correlación entre histotipos y supervivencia, en este sentido sí hemos observado diferencias que probablemente se hubieran puesto de manifiesto con carácter estadísticamente significativo de ser mayor el tamaño de la muestra.

Señalar, por último, que el hecho de que las pacientes con TF variedad maligna hallan vivido tanto o más que aquellas con TF variedad benigna, quizá se deba a un correcto tratamiento del primer subtipo. Consideramos que en los casos con TF maligno y gran tamaño, la RT administrada de forma adyuvante a la cirugía ha permitido largas supervivencias.

Los tumores malignos y borderline pueden metastatizar. Nosotros no disponemos de tumores filodes benignos que hayan metastatizado si bien se han descrito casos en la literatura^{75,60,130,158}. Contrariamente, sólo el 25-48% de los tumores filodes malignos metastatizan^{14,75}.

La cirugía es el tratamiento de elección (Ver anexo VII). Es evidente que el TF puede curarse con excisión amplia de la lesión pero también puede recidivar independientemente de su histología.

De acuerdo con otros estudios^{72,158,37} nuestro trabajo ha puesto de manifiesto que el riesgo de recurrencia es menor para la variedad benigna que para las otras dos. En algunas series, sin embargo, la menor frecuencia de recidiva en los tumores malignos viene justificada por un tratamiento quirúrgico más radical.

Se han intentado buscar parámetros que pudieran identificar las pacientes con riesgo de recidiva o comportamiento maligno del tumor. Se ha encontrado positividad para la citokeratina¹⁸² en recurrencias. Para Kim^{183,184} la expresión de la proteína p53 y

la deposición de colágeno tipo IV alrededor de los vasos sanguíneos serían los únicos hallazgos que tienen correlación con los diferentes comportamientos tumorales. Respecto al análisis del flujo citométrico del contenido del DNA celular los resultados han sido contradictorios^{64,98,185}.

Gracias a los esfuerzos realizados en los últimos 20 años podemos concluir que los procesos de establecimiento y progresión de la mayoría de las neoplasias humanas requieren la acumulación de múltiples anomalías que afectan a la expresión ó función de proteínas que regulan la capacidad de las células para proliferar, diferenciarse ó interaccionar con otras células y estructuras.

La comprensión de estos mecanismos tiene implicaciones directas desde el punto de vista de aplicación en el diagnóstico y seguimiento clínicos.

6. CONCLUSIONES

En cuanto a diagnóstico:

1. De los datos radiológicos directos estudiados se confirma que: el tamaño del TF benigno es, con más frecuencia, menor de 50 mm y que el TF maligno es mayor de 5 mm ($p < 0.01$). La alteración de la arquitectura glandular consistente en desplazamiento parenquimal sin infiltración, aparece con más frecuencia en la variedad fronteriza ($p < 0.01$).

2. Los datos radiológicos indirectos cutáneos (espesamiento, infiltración o retracción) son, según nuestros resultados, factores de mal pronóstico por cuanto se asocian significativamente a menor supervivencia libre de enfermedad ($p < 0.05$).

En cuanto a evolución:

3. Los datos anatomopatológicos estudiados evidencian que los tumores clasificados como benignos son: menores de 50 mm, presentan menos de tres mitosis por cada 10 CGA y tanto la celularidad, como el sobrecrecimiento estromal son leves ($p < 0.01$). Los tumores malignos son mayores de 50 mm y presentan más de diez mitosis por cada 10 CGA, celularidad y sobrecrecimiento estromal graves. Los patrones heterólogos del estroma aparecen en la variedad maligna ($p < 0.05$).

4. La supervivencia a los cinco años es del 92%; la supervivencia libre de enfermedad es del 76%.

5. La forma de crecimiento tumoral (unifórmemente lento; lento un tiempo y que posteriormente se dispara el crecimiento; rápido desde el comienzo) es un dato clínico de mal pronóstico, ya que los tumores que crecen de forma rápida han mostrado una menor supervivencia global ($p < 0.05$).

6. Los datos histopatológicos que influyen en la supervivencia libre de enfermedad son:
a. Número de mitosis: a partir de siete mitosis la probabilidad de estar libre de enfermedad a los 15 años es significativamente menor para la variedad maligna. A

partir de diez mitosis aparecen diferencias en las curvas de supervivencia estimada a 12 años ($p < 0.01$).

- b. Pleomorfismo y sobrecrecimiento del estroma: nuestros resultados indican que el pleomorfismo grado 3 y el sobrecrecimiento estromal grado 3 tienen valor pronóstico, en cuanto que su presencia se asocia significativamente con un mayor riesgo de recidiva local a los cinco años.

En cuanto al tratamiento:

7. El tipo de cirugía realizado, conservador o radical, no influye en la supervivencia, por lo que consideramos como tratamiento de elección la tumorectomía ampliada sí la relación tamaño mama/tamaño tumoral lo permite.

8. El tratamiento radical mediante cirugía y RT en la variedad maligna permite un mejor control de la enfermedad, disminuyendo el riesgo para la recidiva ($p < 0.01$).

9. El análisis de la inestabilidad en los microsatélites del DNA tumoral ha mostrado diferencias en función del diagnóstico anatomopatológico. Queda por hallar la traducción clínica de las mismas, y aunque cada estudio individualmente, incluido éste, no presente una serie importante de casos y, por tanto, los resultados puedan ser considerados preliminares, son los primeros tras la puesta en marcha de un proyecto multidisciplinar, en el que se estudia la epidemiología molecular del cáncer en Aragón. El fin último será esclarecer la importancia clínica de la inestabilidad molecular en los distintos tipos de cánceres mamarios, y continuar así, una línea de investigación dirigida a su aplicación futura.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Chelius MJ. Teleangiectasie. Heidelberg Klin Ann 1828; 4: 499-502.
2. Cumin W. The general view of the diseases of the mammae with cases of some of the more important affections of the gland. Edim Med J 1827; 27: 225-240.
3. Brodie BC. Lectures on various subjects in Pathology and Surgery. Ed. Longmans Green & Co. London. 1846; p.148.
4. Muller J. Ueber den finern Bau and die Formen der Krankhaften Geschwielste. Ed. Reimer, Berlin. 1838; p.54-60
5. Lee B, Pack G. Giant intracanalicular fibroadenomyxoma of the breast. Am J Cancer 1931; 15: 2.583-2.609.
6. White JW. Malignant variant of cystosarcoma phyllodes. Am J Cancer 1940; 40: 458-460.
7. Cooper WG, Ackerman LV. Cystosarcoma phyllodes, with a consideration of its more malignant variant. Surg Gynecol Obstet 1943; 77: 279-283.
8. Stecker CM, Landman J. Cystosarcoma phyllodes with metastasis. New York State J Medical 1950; 50: 339-341.
9. Foote FW, Steward FW. A histologic classification of carcinoma of the breast. Surgery 1946; 19: 74-99.
10. Treves N, Sunderland DA. Cystosarcoma phyllodes of the breast: a malignant and benign tumor. Cancer 1951; 4: 1286-1332.
11. Lester J, Stout AP. Cystosacoma phyllodes. Cancer 1954; 7: 335-352.
12. Kessinger A, Foley JF, Lemon HM. Metastatic cystosarcoma phyllodes: a case report and review of the literature. J Surg Oncol 1972; 4: 131-142.
13. Norris HJ, Taylor HB. Relationship of histologic features to behavior of cystosarcoma phyllodes. Analysis on ninenty four cases. Cancer 1967; 20: 2090-2099.
14. Pietruszka M, Barnes L. Cystosarcoma phyllodes: a clinicopathological analysis of 42 cases. Cancer 1978; 41: 1974-83
15. Oberman HA. Cystosarcoma phyllodes. A clinicopathological study of hipercellular periductal stromal tumor of the bresat. Cancer 1965; 18: 597-610.
16. Ward RM, Evans HL. Cystosarcoma phyllodes: a clinicopathological study of 26 cases. Cancer 1986; 58: 2282-9.

17. Mc Daniel MD, Crichlow RW. Diseases of the breast. Ed:WB Saunders & Co. Philadelphia 1979; p.159.
18. Haagensen CD. Diseases of the breast. 3rd edn. Ed:WB Saunders. Philadelphia 1986; p.284-312.
19. Zurrída S, Galimberti V, Bono A, Delledonne V, Squiacciarini P, Salvadori B, et al. Tratamiento del tumor filodes. Experiencia en 286 casos. Rev Senología y Patol Mam 1993; 6: 13-8.
20. World Health Organization: Histological Typing of breast tumors. Ed 2 n° 2. Geneva, WHO. 1981.
21. Mc Divitt RW, Urban JA, Farrow JH. Cystosarcoma phyllodes. John Hopkins Med J 1967; 120: 33-45.
22. Cole C, Soriano R, Kurtz A, Meyer J, Kopans D, Golberg B. Ultrasound, X-ray, mammography and histopathology of cystosarcoma phyllodes. Radiology 1982; 146: 481-486.
23. Hines JR, Murad TM, Beal JM. Prognostic indicators in cystosarcoma phyllodes. Am J Surg 1997; 153: 276-280.
24. Katsohis CD, Fahandides E, Agurakis C, Aletras HA. Cystosarcoma phyllodes of the breast. Int Surg 1990; 75: 162-5.
25. Die Goyanes A. Epidemiología del cáncer de mama. Breast Cancer Course 1986, El Paular, Madrid.*
26. Harris JR, Lippman M, Veronesi U. Breast cancer. N England Med 1992; 5(2): 327- 319.
27. Glass A, Hoover RN. Changing incidence of breast cancer. J Natl Cancer Inst 1988; 80: 1076.
28. Martínez García C. Epidemiología y prevención primaria del cáncer. Feseo. Ed: Fernandez Ciudad S.L. Madrid 1995; p. 25-61.
29. Gonzalez Navarro A. Control del cáncer. En Noticias de Salud: Cancer. Monografico n° 4. Consejería de salud de la comunidad autonoma de Madrid 1994.
30. Dyer N.H, BridgerJE, Taylor RS. Cystosarcoma Phyllodes. Brit J Surg 1966; 53: 450-455.
31. Azzopardi JG. Problems in breast pathology. Ed: WB Saunders. Philadelphia 1979; p. 346-365.

32. Page DL, Anderson TJ. Diagnostic histopathology of the breast. Churchill Livingstone (eds). Edinburgh 1987, 341-350.
33. Moffat CJ, Pinder SE, Dixon AR, Elston CW, Blamey RW, Ellis IO. Phyllodes tumours of the breast: a clinicopathological review of thirty-two cases. *Histopathology* 1995; 27(3): 205-18.
34. Maroto C, Petrement J, Castaño A, Salmean JM. Tumor filodes: una neoplasia infrecuente y controvertida. *Rev Senología y Patol Mam.* 1997; 2:37-47.
35. Lindquist K, Van Heerden JA, Welland LH, Martin JK. Recurrent and metastatic cystosarcoma phyllodes. *Am J Surg* 1982; 144: 341-3.
36. Palmer ML, De Risi DC, Pelikan A. Treatment options and recurrence potential for cystosarcoma phyllodes. *Surg Gynecol Obstet* 1990; 170: 193-5.
37. Bartoli CS, Veronesi P, Bono A, Chiesa F, Cosmacini P. Small sized phyllodes tumor of the breast. *Eur J Surg Oncol* 1990; 16: 215-219.
38. Hawkins RE, Schofield JB, Fisher C, Wilthsaw E, McKinna A. The clinical angiohistologic criteria that predict metastasis from cystosarcoma phyllodes. *Cancer* 1992; 69(1): 141-147.
39. Berstein L, Deapen D, Ross RK. The descriptive epidemiology of malignant cystosarcoma phyllodes of the breast. *Cancer* 1993; 71: 3020-3024.
40. Gibbs BF, Roe DR, Thomas DF. Malignant cystosarcoma phyllodes in a pre-pubertal female. *Ann Surg* 1968; 167: 229-231.
41. Baader E, Isaacson C: Bilateral malignant cystosarcoma phyllodes. *Br J Surg* 1960; 48: 519-521.
42. Javier R, Shenk T. Mammary tumors induced by human adenovirus type 9: a role for the viral early region 4 gene. *Breast Cancer Res Treat* 1996; 39(1): 56-7.
43. Wooster R, Cleton-Jansen M, Collins N. Instability of short tandem repeats (microsatellites) in human cancers. *Nature Genetics* 1994; 6: 152-6.
44. Fuentes JJ, Banchs I, Volponi V, Estivill X. Genetic variation of microsatellite markers D1S117, D6S89, D11S35, APOC2 and D21S168 in the Spanish population. *Int J Leg Med* 1993; 105: 271-7.
45. Kimpton CP, Gill P, Walton A, Urquhart A, Millican ES, Adams M. Automated DNA profiling employing multiplex amplification of short tandem repeat loci. *PCR Methods and Applications* 1993; 3: 13-22.

46. Sharma V, Litt M. Dinucleotide repeat polymorphism at the D1S117 locus. *Nucleic Acids Res* 1991; 19: 1168-70.
47. Weissenbach J. A second generation linkage map of the human genome. *Nature* 1992; 359: 794-800.
48. Litt M, Luty JA. Dinucleotide repeat polymorphism at the D6S89 locus. *Nucleic Acids Res* 1990; 18: 4301-7.
49. Weber JL, May PE. Abundant class of human DNA polymorphisms which can be typed using the polymerase chain reaction. *Am J Hum Genet* 1989; 44: 388-396.
50. Guo Z, Sharma V, Patterson D, Litt M. Dinucleotide repeat polymorphism at the D21S168 locus. *Nucleic Acids Res* 1990; 18: 5924.
51. Kimpton CP, Walton A, Gill P. A further tetranucleotide repeat polymorphism in the vWF gene. *Hum Mol Genet* 1992; 1: 287-90.
52. Edwards A, Civitello A, Hammond HA, Caskey CT. DNA typing and genetic mapping with trimeric and tetrameric tandem repeats. *Am J Hum Genet* 1991; 49: 746-756.
53. Polymeropoulos MH, Xiao H, Rath DS, Merrill CR. Tetranucleotide repeat polymorphism at the human tyrosine hydrolase gene (TH). *Nucleic Acids Res* 1991; 19: 3753-60.
54. Polymeropoulos MH, Rath DS, Xiao H, Merrill CR. Tetranucleotide repeat polymorphism at the human coagulation factor XIII A subunit gene (F13A1). *Nucleic Acids Res* 1991; 19: 4036-40.
55. Polymeropoulos MH, Rath DS, Xiao H, Merrill CR. Tetranucleotide repeat polymorphism at the human c-fes/fps proto-oncogene (FES). *Nucleic Acids Res* 1991; 19: 4018-22.
56. Edwards MC, Clemens PR, Tristan M, Pizutti A, Gibbs RA. Pentanucleotide repeat length polymorphism at the human CD4 locus. *Nucleic Acids Res* 1991; 19: 4791-4801.
57. Noguchi S; Yokouchi H, Aihara T, Motomura K, Inaji H, Imaoka S, et al. Progression of fibroadenoma to phyllodes tumor demonstrated by clonal analysis. *Cancer* 1995; 76(10): 1779-85.
58. Noguchi S, Aihara T, Motomura K, Inaji H, Imaoka S, Koyama H, et al. Demonstration of polyclonal origin of giant fibroadenoma of the breast. *Virchows Arch* 1995; 427(3): 343-7.

59. Chua CL, Thomas A. Cystosarcoma phyllodes tumors. *Surg Gynecol Obstet* 1988; 166: 302-6.
60. Bassler R, Zahner J. Uber Rezidive und Metastasen des Cystosarcoma Phylloides (Phylloides tumor, WHO). *Geburtsh und Frauenheik* 1989; 49: 1-10.
61. Salvadori B, Cusumano F, Del Bo R, Delledonne V, Grassi M, Rovini D et al. Surgical treatment of phylloides tumors of the breast. *Cancer* 1989; 63: 2532-36.
62. Kario K, Maeda S, Minuzo Y, Makino Y, Tankawa H, Kitazawa S. Phyllodes tumor of the breast. A clinicopathological study of 34 cases. *J Surg Oncol* 1990; 45: 46-51.
63. Ciatto S, Bonardi R, Cataliotti L, Cardona G. Phyllodes tumor of the breast: a multicenter series of 59 cases. *Eur J Surg Oncol* 1992; 18: 545-549.
64. Grimes MM. Cystosarcoma phyllodes of the breast: histologic features. Flow cytometric analysis and clinical correlations. *Modern Pathology* 1992; 5: 232-239.
65. Hart J, Layfield W, Trumbull WE, Brayton D. Practical aspects in the diagnosis and management of cystosarcoma phyllodes. *Arch Surg* 1988; 123: 1079-83.
66. Gigrioni WF, Santini D, Grassigli A, Taffurelli M, Milani M, Vanzo M, et al. A clinicopathological study of cystosarcoma filodes. Twenty case reports. *Arch. Anat Cytol Path* 1982; 30: 303-306.
67. Reinfuss M, Mitús J, Duda K, Stelmach A, Rys J, Smolak K. The treatment and prognosis of patients with phyllodes tumor of the breast. *Cancer* 1996; 77(5): 916-20.
68. Modena S, Prati G, Mainente M, Massocco A, Montessor E, Pelosi G, et al. Phyllodes tumor of the breast: problems of differential diagnosis and therapeutic approach from an analysis of 17 cases. *Eur J Surg Oncol* 1993; 19: 70-73.
69. Villasmil Araujo V. Tumor filoides: histología y comportamiento. *Invest Clin* 1993; 34: 63-179.
70. Hadju SL, Espinosa MH, Robbins GF. Recurrent cystosarcoma phyllodes. *Cancer* 1976; 38: 1402-6.
71. Contarini O, Urdaneta LF, Hagan W, Stephenson SE. Cystosarcoma phyllodes of the breast. A new therapeutic proposal. *Am J Surg* 1982, 48: 157-66.
72. Salvadori B, Cusumano F. Phyllodes tumor of the breast: surgical approach. *Surg* 1989; 63: 2532-36.

73. Mariño ML, Polo A, Mendoza E, Carmean P, Barrena J, Barrena J. Cystosarcoma filodes de mama: estudio clínico y patológico. *Rev Senología y Patol Mam* 1991;5:256-270.
74. Rama Rao B, Meyer J, Fry CG. Most cystosarcomas phyllodes and fibroadenomas have progesterone receptor but lack estrogen receptor. *Cancer* 1981; 47: 2016-21.
75. Rowell MD, Perry RR, Hsiu JG, Barranco SC. Phyllodes tumor. *Am J Surg* 1996; 165 (3): 376-379.
76. Sánchez Muñoz A, Ibarrola C, De la Fuente P, Miranda P, Garzón A. Tumor filodes. Estudio clinicopatológico de 30 casos. *Prog Obst Gin* 1995; 38: 600-7.
77. Cheatele GL, Cutler M. Tumors of the breast. Their pathology symptoms. En: *Diagnosis and treatment*. Ed: Arnold&Co . London1931; pp.455-475.
78. Frantz VK, Pickren JW, Melcher GW. Incidence of chronic cystic disease in "so-called" normal breast. A study based on 225 postmortem examination. *Cancer* 1951; 4, 752-783.
79. Ashikari R, Farrow JH, O'Hara J. Fibroadenomas in the breast of juveniles. *Surg Gynecol Obstr* 1971; 132: 259-262.
80. Oliver RL, Major RC. Cyclomastopathy: A physiopathological conceptio of some benign breast tumor, analysis of four hundred cases. *Am J Cancer* 1934; 21: 1-8.
81. Semb C. Pathologico-anatomical and clinical investigation of fibroadenomatosis cystica mammae and its relation other pathological conditions in the mammae, especial cancer. *Acta Chir Scandinavia* 1928; 64 (10): 1-482.
82. Kodlin D, Winger EE, Morgestern NL. Crhonic mastopaty and breast cancer. A follow-up study. *Cancer* 1977; 39: 2603-2607.
83. Zorzona G, Ahenke A, Benito C, Albiach M, De Villa V, Hernández JL. Fibroadenoma de mama: casuística. *Rev Senologia y Patol Mam*. 1990; 3: 148-150.
84. Contesso G: *Confrontations radiocliniques des tumeurs phyllodes*. Ed: Thèse. Paris. 1973.
85. Borner B. *Confrontations radiocliniques des tumeurs phyllodes*. Ed: Thèse. Paris. 1973.
86. Qizilbash AH. Cystosarcoma phyllodes with liposarcomatous stroma. *Am J Clin Pathol* 1976; 65: 321-327.
87. Rosen PP, UrbanJA. Coexistent mammary carcinoma and cystosarcoma phyllodes. *Breast* 1975; 1: 9-15.

88. Yamashita J, Ogawa M, Egami H, Matsuo S, Kiyohara H, Inada K et al. Abundant expression of immunoreactive endothelin 1 in mammary phyllodes tumour: possible paracrine role of ET-1 in the growth of stromal cells in phyllodes tumor. *Cancer Res* 1992; 52: 4046-4049.
89. Silverman JS, Tamsen A. Mammary fibroadenoma and some phyllodes tumour stroma are composed of CD34+ fibroblasts and factor XIIIa+ dendrophages. *Histopathology* 1996; 29(5): 411-9.
90. Baley PA, Resink TK, Eppenberger U, Hahn AW. Endothelin messenger RNA and receptors are differentially expressed in cultured human breast epithelial and stromal cells. *J Clin Invest* 1990; 85: 1320-1323.
91. Ahmed A. The miofibroblast in breast pathology. *Pathol Annu* 1990, 2: 237-285.
92. Toker C. Cystosarcoma phyllodes (an ultrastructural study). *Cancer* 1968; 21: 1771-1775.
93. Aneiros J, Caballero T, O'Valle FO, Camera M. Cystosarcoma phyllodes: epithelial and mesenchimal changes. *Histopathology* 1990; 132: 229-233.
94. Auger M, Hanna W, Kanh HJ. Cystosarcoma phyllodes of the breast and its mimics. An immunohistochemical and ultrastructural study. *Arch Pathol Lab Med* 1989; 113: 1231-1235.
95. Harris M, Khan MK. Phyllodes tumor and stromal sarcoma of the breast: an ultrastructural comparison. *Histopathology* 1984; 8: 315-330.
96. Murad TM, Hines JR, Beal J, Bauer K. Histopathological and clinical correlations of cystosarcoma phyllodes. *Arch Pathol Lab Med* 1988; 112: 752-756.
97. Tsubura A, Shikata N, Inui T, Morii S, Hatano T, Oikawa T, et al. Immunohistochemical localization of myoepithelial cells and basement membrane is normal, benign and malignant human breast lesions. *Virchows Archiv A Pathol Anat* 1988; 413: 133-139.
98. Palko MJ, Wuang SE, Shackney SE, Cottington EM, Levitt SB, Hartsock RJ. Flow cytometric S fraction as a predictor of clinical outcome in cystosarcoma phyllodes. *Arch Pathol Lab Med* 1990; 114: 949-952.
99. Layfield LJ, Hart J, Neuwirth H, Bohman R, Trumbull WE, Giuliano AE. Relation between DNA ploidy and the clinical behavior of phyllodes tumour. *Cancer* 1989; 64: 1486-1489.
100. El Naggar AK, Ro JY, McLemore D, Garnsy L. DNA content and proliferative activity of cystosarcoma phyllodes of the breast. Potencial prognostic significance. *Am J Clin Pathol* 1990; 93: 480-485.

101. El Naggat AK, Mackay B, Sneige N, Batsakis JG. Stromal neoplasm of the breast: a comparative flow cytometric study. *J Surg Oncol* 1990; 44: 151-6.
102. Hlavín ML, Kaminsky H, Cohen M, Abdul-Karim F, Ganz E. Central nervous system complications of cystosarcoma phyllodes. *Cancer* 1993; 72(1): 126-130.
103. Yamamichi N, Hirota T, Itabashi H, Yamamoto T, Nanasawa T. Phyllodes tumour, a clinicopathological analysis of 55 cases. *Rhinso to Byori* 1985; 3: 76-7.
104. Rhodes RH, Frankel KA, Davis RL, Tattier D. Metastatic cystosarcoma phyllodes. A report of 2 cases presenting with neurological symptoms. *Cancer* 1978; 41: 1179-87.
105. Tbaki A, Cowan DF, Kyle D. Recurring phyllodes tumour in aberrant breast tissue of the vulva. *Am J Pathol* 1993; 17: 946-50.
106. Cooney BM, Ruth GM, Berhman DA, Bova GS, Berhman SJ. Malignant cystosarcoma phyllodes of the breast metastatic to the oral cavity: report a case and review of the literature. *Oral Surg* 1988; 66: 599-62.
107. Reingold IM, Ascher GS. Cystosarcoma filodes in a man with gynecomastia. *Am J Clin Pathol* 1970; 53: 852-856.
108. Pantoja E, Lobet RE, Lopez E. Gigantic cystosarcoma phyllodes in man with gynecomastia. *Arch Surg* 1976; 3: 1974-83.
109. Tavasoli FA. Classification of metaplastic carcinomas of the breast. In: Rosen PP Pathology Annual, Ed: Appleton & Leich. Fechner Rd (eds). Norwalk CT 1992; 27 p 2:89-119.
110. Cacic Mpetrovic D, Tentor D, Hutinec Z, Jelasic D. Cystosarcoma phyllodes of the prostate. *Scand J Urol Nephrol* 1996; 30: 5012-18.
111. Reich T, Solomon C. Bilateral cystosarcoma phyllodes, malignant variant, with a 14 year follow up. A case report. *Ann Surg* 1958; 147: 39-43.
112. Briggs J. Cistosarcoma phyllodes in adolescent females. *Ann Surg* 1970; 171: 849-855.
113. Hoover HC, Trestioreanu AS, Ketcham AS. Metastatic cystosarcoma phyllodes in an adolescent girl: an unusually malignant tumor. *Ann Surg* 1975; 181: 279-82.
114. Anthony SY, Leong MB, David J. Tubular carcinoma developing within a recurring cystosarcoma phyllodes of the breast. *Cancer* 1980; 46: 1863-1867.

115. Grove A, Kristensen LD. Intraductal carcinoma within a phyllodes tumor of the breast: A case report. *Tumori* 1986; 72: 187-190.
116. Klausner JM, Lelcuk S, Ilia B, Inbar M, Hammer B, Skornik Y, et al. Breast carcinoma originating in cystosarcoma phyllodes. *Clin Oncol* 1983; 9: 71-74.
117. Soriano MP, Navarro S, Pardo JD, Llombart A. Un caso inusual de carcinoma ductal invasor desarrollado sobre un tumor phyllodes maligno. *Rev Senología y Patol Mam* 1994; 7(1): 23-27.
118. Regueira FM, Diez Caballero A, Sierra A, Alava E, Zorzona G. Tumor filodes maligno asociado a carcinoma lobulillar infiltrante de la mama. *Rev. Senología y Patol. Mam* 1995; 8(3): 137-140.
119. Nieto Maestre M, Velasco A, Soto JM, Alfonso E. Cystosarcoma phyllodes: mamografía, ecografía e histopatología. *Radiología* 1986; 28(1): 17-21.
120. Wolfe JN. *Xeroradiography of the breast*. Ch. Ed: C. Thomas Publisher. Springfield, 1972.
121. Cosmacini P, Zurrada S, Veronesi P, Coopmans de Yoldi GK. Phyllodes tumor of the breast: mammographic experience in 99 cases. *Eur J Radiol* 1992; 1581: 11-14.
122. Craghi F, Sabolla L, Campani R, Meloni G. Diagnostic imaging of phyllodes tumors: preliminary observations. *Radiol Med Torino* 1996; 91(5): 585-9.
123. Liberman L, Bonaccio E, Hamele-Bena D, Abramson AF, Cohen MA, Dershaw DD. Benign and malignant phyllodes tumors: mammographic and sonographic findings. *Radiology* 1996; 198(1): 121-4.
124. Martínez Comín L, Pérez Lorenz C, Martínez Tello A, Ferreira V, Solsona F. Cystosarcoma phyllodes. Estudio radiológico, termográfico y ecográfico de 26 casos. *Radiologia* 1982; 24: 15-26.
125. Cole Beuglet, Soriano R Z, Kurtz AB. Fibroadenoma of the breast: sonnomamography correlated with pathology in 122 patients. *AJR* 1983; 140: 369-375.
126. Rao CR, Narashimhamurthy NK, Janagathan K, Mukherjee G, Hazarika D. Cystosarcoma phyllodes. Diagnosis by fine needle aspiration cytology. *Acta Cytol* 1992; 36(2): 203-207.
127. Jellins J, Hughes C, Ryan J, Reeve T, Kossoff G. A comparative evaluation of a case of cystosarcoma phyllodes. Ultrasound, xeroradiography and thermography. *Radiology* 1977; 124: 803-4.
128. Zorzona G, De Oca J, Lera M, Hernandez JL. Cystosarcoma Phyllodes. *Rev Med. Univ Navarra*. 1982; 28: 113-117.

129. Solsona F. Bosquejo histórico de la termografía médica. Actas II Congreso Europeo de termografía. Barcelona 1978; p. 9-12.
130. Spitalier JM, Amalric R, Ayme Y, Lieutaud R, Jaquemie J. Tumeurs phyllodes du sein. Aspects thermografiques et histologiques. *Senologia* 1977; 3: 11-15.
131. Farria DM, Gorczyca DP, Barsky SH, Sinha S, Bassett LW. Benign phyllodes tumor of the breast: MR imaging features. *AJR* 1996; 167(1): 187-9.
132. Miravete MI, Ceballos C, Isla C, Martínez Comín L, Baringo T, Sevilla G, et al. Diagnóstico por imagen en la patología mamaria. Aportación de la gammagrafía con Galio-67. *Rev Esp Med Nuc* 1995; 14(6): 414-421.
133. Miravete MI, Ceballos C, Martínez Comín L, Cardiel MJ, Baringo T, Navarro AL et al. Aportación de la gammagrafía mamaria con Tl-201 a otras técnicas de diagnóstico por imagen. Resultados preliminares. *Anales del Hospital Miguel Servet* 1995; 8: 87-99.
134. Lam WW, Yang WT, Chan YL, Stewart IE, King W, Metrewli C. Role of MIBI breast scintigraphy in evaluation of palpable breast lesions. *Br J Radiol* 1996; 69(828): 1152-8.
135. Ohta H, Komibuchi T, Nishio T, Kitai T, Yamamoto S, Ukikusa M, et al. Technetium-99m-sestamibi scintimammography of benign and malignant phyllodes tumors. *Ann Nucl Med* 1997; 11(1): 37-39.
136. Simi U, Moretti D, Laconi P, Arganini M, Roncella M, Miccoli P, et al. Fine needle aspiration citopathology of phyllodes tumor: differential diagnosis with fibroadenoma. *Acta Cytol* 1988; 32: 63-66.
137. Buchberger W, Strasse K, Muller E, Schröcknadel H. Phyllodes tumor: findings on mammography, sonography and aspiration cytology in 10 cases. *AJR* 1991; 157: 715-719.
138. Dusenbery D, Frable WJ. Fine needle aspiration cytology of phyllodes tumor. Potential diagnostic pitfalls. *Acta Cytol* 1992; 36: 215-21.
139. Shabb NS. Phyllodes tumor fine needle aspiration cytology of eight cases. *Acta Cytol* 1997; 41(2): 321-326.
140. Berg WA, Hruban RH, Kumar D, Singh HR, Brem RF, Gatewood OM. Lessons from mammographic-histopathologic correlation of large-core needle breast biopsy. *Radiographics* 1996, 16(5): 1111-30.
141. Florentine BD, Cobb CJ, Frankel K, Greaves T, Martin SE. Core needle biopsy. A useful adjunct to fine-needle aspiration in select patients with palpable breast lesions. *Cancer* 1997; 81(1): 33-9.

142. Birdsall SH, Stamps AC, Gusterson BA, Shipley JM, Gill SE, Cooper CS. No rearrangement of the CHOP and TLS/FUS genes in two cases of phyllodes tumor of the breast. *Cancer Genet Cytogenet* 1996; 87(1): 90-1.
143. Dietrich CU, Pandis N, Andersen JA, Heim S. Chromosome abnormalities in adenolipomas of the breast. Karyotypic evidence that the mesenchymal component constitutes the neoplastic stroma. *Cancer Genet Cytogenet* 1994; 72: 146-150.
144. Zurrida S, Bartoli C. Which therapy for unexpected phyllodes tumor of the breast? *Eur J Cancer* 1992; 28: 654-7.
145. Capdevila-Torra J, Fernández Cruz L, Vila J. Contribución al estudio del cistosarcoma filodes. *Med Clin* 1972; 58 (1): 6-10.
146. Minami A, Masuda K. Cystosarcoma phyllodes of the breast: a statistical study of 40 cases. *Arch Jpn Chir* 1968; 37: 571-80.
147. Halverson JD, Hori-Rubaina JM. Cystosarcoma phyllodes of the breast. *Am Surg* 1974; 40: 295-301.
148. Sheen-Chen SM, Chou FF, Chen WJ. Cystosarcoma phyllodes of the breast: a review of clinical, pathological and therapeutic option in 18 cases. *Int Surg* 1991; 76: 101-4.
149. Al-Jurf A, Hawk WA. Cystosarcoma phyllodes. *John Hopkins Med J* 1970; 120: 33-45.
150. Staren ED, Lynch G, Boyle C, Witt TR, Bines SD. Malignant cystosarcoma phyllodes. *Am Surg* 1994; 60: 583-5.
151. Molina García M, Fernández Serrano JL, Villagrasa López F, Martínez de la Ossa R, Hernández Aznar JF, Villalobos Talero JA. Cistosarcoma filodes. Revisión de 12 casos. *Cir Esp* 1989; 4: 523-528.
152. Garcia Vilanova Comas A, García Vilanova A, Fuster Diana C, Fuster Diana E, Peiró F. Tumor Filodes. *Oncología* 1996; 19(6): 259-269.
153. Molins L, Carreño R, Galofré M, Rodríguez-Méndez F. Cistosarcoma filodes. *Med Clin* 1983; 81: 506-508.
154. Allen R, Nixon D, York M, Coleman J. Successful chemotherapy for cystosarcoma phyllodes in a young woman. *Arch Intern Med* 1985; 145: 1127-31.
155. West TL, Weiland HL, Clagget OT. Cystosarcoma phyllodes. *Ann Surg* 1974; 173: 520-8.

156. D'Orsi CJ, Weissman BN, Berkowitz DM. Correlation of Xeroradiography and histology of breast diseases. *Crit Rev Diag Imaging* 1978; 11: 75-9.
157. Burton GV, Hart LL. Cystosarcoma phyllodes: effective therapy with cisplatin and etoposide chemotherapy. *Cancer* 1989; 63: 2088-92.
158. Zurrida S, Bartoli C, Galimberti V, Squicciarini P, Delledone V, Veronesi P, et al. Which Therapy for unexpected Tumour of the breast? *Eur J Cancer* 1992; 28(2/3): 654-657.
159. Cusumano F. Surgical treatment of phyllodes tumors of the breast. *Cancer* 1989; 63: 2532-5.
160. Stazewsky J. Age at menarche and breast cancer. *JNCI* 1967; 47: 935-940.
161. Mc Mahon, Cole P, Brown JB. Etiology of human breast cancer: a review. *JNCL* 1973; 50: 21-42.
162. Hoeffken. *Mamografía*. (Ed) Labor 1978.
163. Shiba E, Sakon M, Kambayashi JI, Takeda T, Kobayashi T, Yoshimura H, et al. Phyllodes tumor in epileptics: a report of two cases. *Surg Today* 1996; 26(2): 131-4.
164. Browder W, McQuitty JT, McDonald JC. Malignant cystosarcoma phyllodes. Treatment and prognosis. *Am J Surg* 1978; 136: 239-41.
165. D'Orto S, Bonomi G, Terraroli M, Galbusera M, Abogadri C, Peta C. Cistosarcoma filode. *Minerva Gincol* 1991; 42: 545-549.
166. Rosen PP, Oberman HA. Cystosarcoma phyllodes En: *Atlas of tumor pathology: tumors of the mammary gland, fasc 7, ser 3*. Wasinghton DC: Armes Forces Institute of Pathology 1993; p.107-114.
167. Fernandez Cid. Aspectos prácticos sobre patología mamaria benigna. Ed: Sandoz SAE. Barcelona 1987.
168. Solsona F. La termografía en la vigilancia del tratamiento del cáncer de mama. *Radiología* 1977; 19: 17-22.
169. Hopkins ML, McGowan TS. Phyllodes tumor of the breast: a report of 154 cases. *J Surg Oncol* 1994; 56: 108-12.
170. Dal Cin P, Moreman P, De Wever I, Van den Berghe H. Is i(1)(q10) a chromosome marker in phyllodes tumor of the breast?. *Cancer Genet Cytogenet* 1995; 83(2): 174-5.

171. Lewko WL, Rupa V, James R, Maleckar SH, Montgomery CA, Thurman GB, et al. Cultured breast cystosarcoma phylloides cells and applications in patient therapy. *Breast Cancer Res Treat* 1990; 17: 131-138.
172. Lang BA, Vermousek I, Simickova M, Cernoch M, Nekulova M, Pacovsky Z et al. Phylloid breast tumors and three steroid hormone receptors. *Neoplasma* 1997; 44(1): 53-7.
173. Visscher DW, Wallis T, Awussah S, Mohamed A, Crissman JD. Evaluation of MYC and chromosome 8 copy number in breast carcinoma by interphase cytogenetics. *Genes Chromosomes Cancer* 1997; 18(1): 1-7.
174. Ichikawa D, Hashimoto N, Hoshima M, Yamaguchi T, Sawai K, Nakamura Y et al. Analysis of numerical aberrations of specific chromosomes by fluorescent in situ hybridization as a diagnostic tool in breast cancer. *Cancer* 1996; 15(10): 2064-9.
175. Alberti O Jr, Brentani M, Goes JC, Lemos LB, Torloni H. Carcinoembriogenic antigen. A possible predictor for recurrence in cystosarcoma filodes. *Cancer* 1986; 57: 1042-45.
176. McGregor GI, Knowling MA, Este FA. Sarcoma and cystosarcoma phyllodes tumors of the breast. A retrospective review of 58 cases. *Am J Surg* 1994; 167: 477-80.
177. Moore-MP, Kinne-DW. Breast sarcoma. *Surg-Clin-North-Am.* 1996 Apr; 76(2): 383-92
178. Andersson A, Bergdahl L. Cystosarcoma phyllodes in young women. *Arch Surg* 1978; 113: 742-4.
179. Thomas AMK, Ashworth BM, Blake P. Regression of recurrent cystosarcoma phylloides tumour after neutron therapy with development of benign calcification. *British J Radiology* 1984; 57: 926-929.
180. De Leo G, Punzo C. Il cistosarcoma filloide della mammella: contributo clinico. *G Chir* 1993; 14: 363-7.
181. Rossi M, Finucci G, Cascini F, Bianchini P, Tassinari G. Il tumore filloide della mammella. *Minerva Chir* 1992; 47: 1047-52.
182. Christensen L, Schiodt T, Blichert N, Toft M. Sarcomatoid tumours of the breast in Denmark from 1977 to 1987. A clinicopathological and immunohistochemical study of 100 cases. *Eur J Cancer* 1993; 29A: 1824-31.
183. Kim WH, Kim CJ, Noh DY, Kim YL. Differential pattern of perivascular type IV collagen deposits in phyllodes tumors of the breast. *J Korean Med Sci* 1992; 7: 360-3.

184. Kim CJ, Kim WH. Patterns of p53 expression in phyllodes tumors of the breast. An immunohistochemical study. *J Korean Med Sci* 1993; 8: 325-8.
185. Keelan PA, Myers JL, Wold LE, Katzmann JA, Gibney DJ. Phyllodes tumor: clinicopathologic review of 60 patients and flow cytometric analysis in 30 patients. *Hum Path* 1992; 23: 1048-54

8. ANEXOS

ANEXOS

ANEXO 1.

DATOS CLÍNICOS

Ficha 1.

ANTECEDENTES FAMILIARES		
	1°	2°
Neoplasias en general		
Cáncer de mama		
Neoplasias mamarias benignas		

Ficha 2.

ANTECEDENTES PERSONALES			
Edad Menarquia			
Edad Menopausia			
Formula catamenial	n° días (Catamenia 1)		intervalo (Catamenia 2)
Toma de anovulatorios	si Meses		no
Edad del primer embarazo			
Lactancia	< 6 meses		> 6 meses
Mastitis lactancia	no	si	unilateral bilateral
Enf. Mamaria	no	homolateral	contralateral
FA			
Traumatismo			
Mastodinia			
Cirugía previa			

Ficha 3

CLÍNICA		
Tiempo duración síntomas (meses)		
Dolor	si	no
Tumoración	si	no
Telorrea	si	no
Presentación	Tumor	Dolor
Crecimiento	Lento y progresivo Lento y luego rápido Rápido	

Ficha 4.

EVOLUCIÓN CLÍNICA				
Tiempo recidiva (meses)	Tratamiento			Q°
2ª recidiva				QT
Más				RT
Tiempo metástasis (meses)				
Localización	Pulmón	Hueso	Hígado	SNC
SLE (meses)				
SG (meses)				

ANEXO 2.

DATOS RADIOLÓGICOS

Ficha 1.

DATOS MAMOGRÁFICOS						
<i>MAMA</i>		Izda		Dcha		
<i>PIEL</i>						
Espeamiento	si			no		
Retracción	si			no		
Infiltración	si			no		
Ulceración	si			no		
<i>PARÉNQUIMA GLANDULAR</i>						
Nódulo o masa	no	Si	1	2°	mas	
Localización						
CSE	CSI	CIE	CII	CENTRAL	COLA AXILAR	
Tamaño (mm)			TRANS	LONGIT	ANTPOS	
Forma	Redonda	Oval		Polilobular		
Contornos	Netos			Borrosos		
Alt. vascular	si			no		
Alt. arquitectura	no			si rechazada edema		
Microcalcificaciones			Macrocalcificaciones			

Ficha 2.

DATOS ECOGRÁFICOS			
<i>Imagen de masa</i>		si	no
<i>Forma</i>	Redonda	Oval	Polilobulada
<i>Contornos</i>		Netos	Borrosos
<i>Ecos Internos</i>			
Fuerza		Débil	Intermedia
Distribución		Uniforme	Dispersa
Márgenes		Fuertes	Débiles
Atenuación		Mínima	Intermedia
		Grande	

Fichas 3 y 4.

TERMOGRAFÍA
1
2
3
4
5

PAAF
negativa
positiva

ANEXO 3.

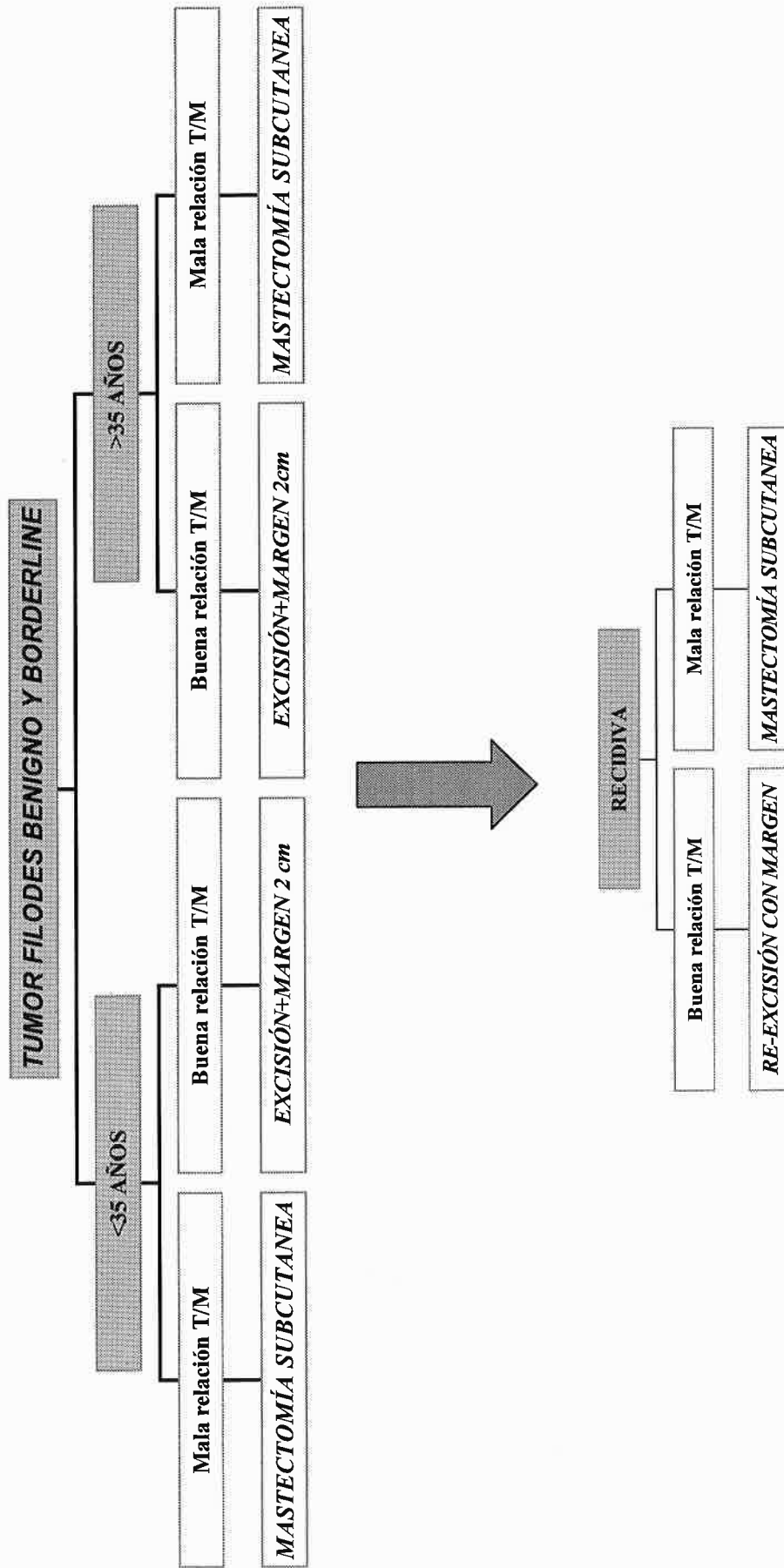
DATOS ANATOMOPATOLÓGICOS

Ficha 1.

ANATOMÍA PATOLÓGICA			
Tumor Filodes	benigno	maligno	borderline
Tamaño Tumoral (mm)	<50	>50	
Mitosis	0-4	5-9	>10
Celularidad	1	2	3
Crecimiento Estroma	1	2	3
Pleomorfismo	1	2	3
Necrosis	Si	No	
Patrón	Fibroma	Sarcoma	Otros

Anexo 4

ALGORITMO DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO I



Anexos 4

ALGORITMO DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO II

