

**DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA,
DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGIA
Y MEDICINA PREVENTIVA
UNIVERSIDAD AUTONOMA DE BARCELONA**

**FACTORES PRONOSTICOS DE RECIDIVA
EN EL CANCER DE MAMA**

Autor: Julio César Lacruz Uzcateguá

Febrero 2001

Director de Tesis Prof. Jordi. Xercavins

**A mi esposa, Moraima
Y mis hijos, por su ejemplo,
Amor y tolerancia**

AGRADECIMIENTOS

La realización de un trabajo intenso y prolongado como el requerido en una tesis doctoral, nos coloca en muchas ocasiones en situaciones que generan desconcierto, e incluso desmoralización. Para que estos estados se transformaran en ilusión y satisfacción personal fue necesaria la colaboración de personas que bien por su saber, bien por su trabajo en el anónimo, o bien por su ánimo, pusieron las condiciones necesarias para que este trabajo se pudiera realizar, y por ello, les quiero mostrar mi reconocimiento y admiración.

Al Prof. Jordi Xercavins Montosa por la maestría con la que ha sabido guiar esta tesis y por todos los conocimientos de él recibidos, en la presentación del presente trabajo de tesis doctoral.

A la Dra. M. D. Sabadell, por su doctrina, estilo, vocación y su gran dedicación, a la Unidad de Patología Mamaria del Hospital Vall d'Hebrón, además de, sus enseñanzas, tanto humanas como científicas.

A la Universidad de los Andes y al Departamento de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario de los Andes, Mérida Venezuela, al cual pertenezco y me han permitido el logro de esta meta.

Al comité de Patología Mamaria del Hospital Vall d'Hebrón por su labor docente.

A todo el personal médico de la unidad de Patología Mamaria, por su colaboración en la adquisición de conocimientos, no solo en la realización de la tesis, sino la posibilidad de tratar a las pacientes afectas de una patología mamaria.

Una mención especial para las secretarias de la unidad de Patología mamaria, y al personal de archivo de historias médicas, que han colaborado para la recogida de material.

Con especial referencia a María Asunción Esteva Cañellas, secretaria del Prof. Jordi Xercavins Montosa, por sus consejos y orientación en los momentos más difíciles.

Finalmente al Lic. Eduardo Hermsillo Pérez, perteneciente a la unidad de Bioestadística del servicio de Medicina Preventiva y Epidemiología del Hospital Vall d'Hebron, por sus innumerables tardes y noches empleadas contra mi empecinamiento estadístico, para la realización de esta tesis doctoral.

A todos mil gracias.

INDICE

I. INTRODUCCIÓN	1
1. Aspectos generales del cáncer de mama	1
2. Epidemiología del cáncer de mama	4
2.1. Incidencia	4
2.2. Mortalidad	6
3. Oncogénesis	7
4. Historia natural del cáncer de mama	15
4.1. Crecimiento tumoral	15
4.2. Diseminación	16
4.2.1. Axíla	16
4.2.2. Mamaria interna	17
4.2.3. Supraclavicular	18
4.3. Evolución	18
5. Factores de riesgo	20
5.1. Edad	20
5.2. Raza	21
5.3. Historia ginecológica	22
5.4. Patología mamaria benigna	26
5.5. Historia familiar de cáncer de mama	28
5.6. Patrón mamográfico	31
5.7. Anticonceptivos orales	32
5.8. Tratamiento hormonal sustitutivo (THS)	34
5.9. Tamaño corporal, peso y aumento de peso	37
5.10. Dieta	38
5.11. Vitaminas	40
5.12. Ejercicio	41
5.13. Alcohol	42
5.14. Tabaco	43
5.15. Radiaciones	44
5.16. Xenoestrogénos	45
5.17. Cuantificación del riesgo. Valoración individual	46
6. Resumen histórico del tratamiento del cáncer de mama	48
7. Características Morfológicas del Cáncer de Mama	54
7.1. Clasificación de las neoplasias de mama	54
7.1.1. Clasificación macroscópica del cáncer de mama	54

7.1.2. Clasificación microscópica del cáncer de mama	55
8. Factores Pronósticos.....	57
8.1. - Aspecto generales.....	57
8.2. - Clasificación de los factores pronósticos.....	58
8.3. - Factores pronósticos de primera generación ó clásicos.....	60
8.3.1. Variables clínicas.....	60
8.3.1.1. Edad y estado menstrual.....	60
8.3.1.2. Localización tumoral.....	62
8.3.2. Variables patológicas.....	63
8.3.2.1. Tamaño tumoral.....	63
8.3.2.2. Grado histológico y nuclear.....	65
8.3.2.3. Tipo histológico.....	67
8.3.2.4. Estado ganglionar axilar.....	68
8.3.2.5. Permeabilidad vascular ó linfática.....	71
8.3.2.6. Necrosis tumoral.....	72
8.3.2.7. Componente intraductal extenso.....	72
8.3.3. Variables biológicas.....	73
8.3.3.1. Características hormonales.....	73
8.4. - Factores pronósticos de segunda generación.....	76
8.4.1. Receptores hormonales.....	76
8.4.1.1. pS2.....	76
8.4.1.2. Heat Shock. Proteins.....	76
8.4.2. Medidas proliferativas.....	77
8.4.2.1. Índice mitótico.....	78
8.4.2.2. Citometría de flujo de ADN.....	79
8.4.2.3. KI67.....	80
8.4.2.4. Índice de marcaje por Timidina.....	80
8.4.2.5. Antígeno nuclear de células proliferativas.....	81
8.4.3. Factores de crecimiento y sus receptores.....	81
8.4.3.1. Her-2/NEU.....	82
8.4.3.2. Epidermal Growth. Factor receptor.....	83
8.4.4. Genes de supresión tumoral.....	84
8.4.4.1. p53.	84
8.4.4.2. n.m.23.	85
8.4.5. Medidas de la capacidad invasiva.....	85
8.4.5.1. Captepsina D.	86
8.4.5.2. Activadores e inhibidores del plasminógeno.....	87
8.4.5.3. Receptores de laminina.....	88
8.4.5.4. Angiogénesis.....	88
8.4.5.5. Otros.....	89
8.4.6. Marcadores tumorales.....	89
8.4.6.1. Antígeno carcinoembrionario (CEA).....	91
8.4.6.2. Antígeno carbohidratado 15.3 (CA 15.3)	92
8.4.6.3. Antígeno polipéptido tisular (TPA).....	92

II.	HIPOTESIS	93
III.	OBJETIVOS.....	94
	1. - Objetivos generales.....	94
	2. - Objetivos específicos.....	94
IV.	MATERIAL Y MÉTODOS.....	96
1.	Pacientes.....	96
	1.1. Selección de pacientes.....	96
	1.2. Criterios de inclusión.....	96
	1.3. Criterios de exclusión.....	97
2.	Estadificación.....	98
	2.1. Clasificación.....	98
3.	Tratamiento	103
	quirúrgico.....	
	3.1. Tratamiento conservador.....	103
	3.2. Tratamiento radical.....	106
4.	Protocolos	107
	terapéuticos.....	
	4.1. Estadios iniciales.....	107
	4.2. Estadios avanzados.....	109
5.	Radioterapia.....	112
6.	Tratamiento coadyuvante sistémico.....	113
	6.1. Hormonoterapia.....	114
	6.2. Quimioterapia.....	115
7.	Seguimiento.....	117
	7.1. Seguimiento de pacientes en el estudio.....	117
	7.2. Protocolo de seguimiento.....	119
8.	Manejo de las muestras obtenidas de piezas quirúrgicas	124
9.	Análisis estadístico.....	130
V.	RESULTADOS.....	131
	1. - Característica de la población	131
	estudiada.....	

1.1.	Datos generales.....	131
1.2.	Seguimiento.....	131
1.3.	Edad.....	134
1.4.	Estado hormonal.....	137
1.5.	Localización tumoral.....	139
1.6.	Tamaño tumoral.....	141
1.7.	Tipo histológico.....	141
1.8.	Componente intraductal extenso.....	144
1.9.	Grado histológico.....	144
1.10.	Receptor hormonal.....	144
1.10.1.	Receptor de estrógeno.....	144
1.10.2.	Receptor de progesterona.....	145
1.11.	Necrosis tumoral.....	146
1.12.	Afectación vascular.....	146
1.13.	Reacción inflamatoria.....	146
1.14.	Comedocarcinoma.....	146
1.15.	Afectación ganglionar.....	148
1.16.	Estadificación.....	152
1.17.	Recidiva.....	153
1.17.1.	Recidiva locorregional.....	154
1.17.2.	Recidiva a distancia.....	154
1.17.3.	Tipo de cirugía y recidiva.....	155
1.17.4.	Tipo de cirugía y tipo de recidiva.....	156
2. -	Estudio de la recidiva con los datos clínicos y analíticos.....	157
2.1.	Edad y recidiva.....	157
2.2.	Estado hormonal y recidiva.....	157
2.3.	Localización tumoral y recidiva.....	160
2.4.	Tamaño tumoral y recidiva.....	162
2.5.	Tipo histológico y recidiva.....	162
2.6.	Componente intraductal extenso y recidiva.....	165
2.7.	Grado histológico y recidiva.....	165
2.8.	Receptor hormonal y recidiva.....	165
2.8.1.	Receptor de estrógeno y recidiva.....	165
2.8.2.	Receptor de progesterona y recidiva.....	166
2.9.	Necrosis tumoral y recidiva.....	167
2.10.	Afectación vascular y recidiva.....	167
2.11.	Reacción inflamatoria y recidiva.....	168
2.12.	Comedocarcinoma y recidiva.....	168
2.13.	Afectación ganglionar y recidiva.....	170
2.14.	Estadificación y recidiva.....	172
3. -	Asociación con algunas variables clínicas e histopatológicas.....	173
3.1.	Edad y afectación ganglionar.....	173
3.2.	Estadio y estado hormonal.....	174

3.3.	Estadio y localización de recidiva.....	175
3.4.	Estadio y grado histológico.....	176
3.5.	Tamaño tumoral y afectación ganglionar.....	177
3.6.	Estado hormonal y afectación ganglionar.....	178
3.7.	Afectación ganglionar y necrosis tumoral.....	179
3.8.	Afectación ganglionar y afectación vascular.....	180
3.9.	Afectación ganglionar y reacción inflamatoria.....	181
3.10.	Afectación ganglionar y comedocarcinoma.....	182
3.11.	Afectación ganglionar y componente intraductal extenso.....	183
3.12.	Afectación ganglionar y receptores hormonales.....	184
3.13.	Afectación ganglionar y grado histológico.....	186
3.14.	Afectación ganglionar y localización de tumor en mama.....	187
3.15.	Afectación ganglionar y localización de recidiva.....	189
4. -	Tiempo libre de enfermedad y supervivencia global con los	
	parámetros clínicos e histopatológicos.....	190
4.1.	Tiempo libre de enfermedad general.....	190
4.2.	Supervivencia global general.....	190
4.3.	Edad y tiempo libre de enfermedad.....	193
4.4.	Edad y supervivencia global.....	193
4.5.	Estado hormonal y tiempo libre de enfermedad.....	196
4.6.	Estado hormonal y supervivencia global.....	196
4.7.	Localización tumoral y tiempo libre de enfermedad.....	199
4.8.	Localización tumoral y supervivencia global.....	199
4.9.	Tamaño tumoral y tiempo libre de enfermedad.....	203
4.10.	Tamaño tumoral y supervivencia global.....	203
4.11.	Tipo histológico y tiempo libre de enfermedad.....	206
4.12.	Tipo histológico y supervivencia global.....	206
4.13.	Componente intraductal extenso y tiempo libre de enfermedad.....	209
4.14.	Componente intraductal extenso y supervivencia global.....	209
4.15.	Grado histológico y tiempo libre de enfermedad.....	212
4.16.	Grado histológico y supervivencia global.....	212
4.17.	Receptor de estrógeno y tiempo libre de enfermedad.....	215
4.18.	Receptor de estrógeno y supervivencia global.....	215
4.19.	Receptor de progesterona y tiempo libre de enfermedad.....	218
4.20.	Receptor de progesterona y supervivencia global.....	218
4.21.	Necrosis tumoral y tiempo libre de enfermedad.....	221
4.22.	Necrosis tumoral y supervivencia global.....	221
4.23.	Afectación vascular y tiempo libre de enfermedad.....	224
4.24.	Afectación vascular y supervivencia global.....	224
4.25.	Reacción inflamatoria y tiempo libre de enfermedad.....	227
4.26.	Reacción inflamatoria y supervivencia global.....	227
4.27.	Comedocarcinoma y tiempo libre de enfermedad.....	230
4.28.	Comedocarcinoma y supervivencia global.....	230
4.29.	Afectación ganglionar y tiempo libre de enfermedad.....	233
4.30.	Afectación ganglionar y supervivencia global.....	233
4.31.	Localización de recidiva y tiempo libre de enfermedad.....	237

4.32.	Localización de recidiva y supervivencia global.....	237
5.-	Análisis multivariantes en el estudio de la recidiva.....	240
1.	Análisis multivariante.....	240
2.	Resultados.....	245
6.-	Análisis general de las variables utilizada en el método multivariante en relación al tiempo libre de enfermedad y supervivencia.....	249
1.	Análisis basal de las variables utilizadas como factores pronósticos	249
2.	Análisis de la edad.....	249
3.	Análisis del receptor de estrógenos.....	253
4.	Análisis del tipo histológico.....	253
5.	Análisis del grado histológico.....	257
6.	Análisis del tamaño tumoral.....	257
7.	Análisis de la afectación ganglionar.....	260
VI	DISCUSIÓN.....	262
1.-	Cáncer de mama y edad.....	262
2.-	Localización del carcinoma de mama.....	267
3.-	Tamaño tumoral.....	269
4.-	Estado hormonal.....	271
5.-	Afectación axilar ganglionar.....	273
6.-	Grado histológico.....	276
7.-	Tipo histológico.....	278
8.-	Receptores hormonales.....	280
9.-	Componente intraductal extenso.....	282
10.-	Necrosis tumoral.....	283
11.-	Reacción inflamatoria.....	284
VII	CONCLUSIONES.....	285
VIII	BIBLIOGRAFIA.....	287

FACTORES PRONOSTICOS DE RECIDIVA EN EL CANCER DE MAMA

I. - INTRODUCCIÓN

1. Aspectos Generales del Cáncer de Mama

Es conocido el hecho que el carcinoma de mama es el más frecuente y constituye la primera causa de muerte entre la población femenina en los países industrializados, encontrándose España en la misma situación¹.

En Catalunya representa la primera causa de mortalidad por cáncer en la mujer entre 35 y 64 años. La media de años potenciales de vida que teóricamente deja de vivir una paciente con cáncer de mama es de $23 \pm 10,4$ años. El cáncer de mama constituye un problema sanitario y social de primer orden². Es el cáncer más frecuente de la mujer y desde que a partir de los años treinta se empieza a recoger información de esta patología se constata un incremento progresivo de su incidencia³.

La probabilidad actual de que una mujer española adquiera un cáncer de mama antes de cumplir 75 años se aproxima al 7 %. Esto significa que 1 de cada 19 mujeres desarrollará un cáncer de mama antes de esa edad. Tanto la incidencia como la mortalidad por cáncer de mama muestra en nuestro país una tendencia creciente en las últimas décadas⁴.

El desarrollo de campañas de detección precoz del cáncer de mama, esta sufriendo un notable incremento para el diagnóstico precoz de esta patología que se viene practicando en mujeres asintomáticas mediante mamografía de cribado. Estos estudios han propiciado el hallazgo de alteraciones mamarias no palpables⁵, donde los procedimientos diagnósticos, han sufrido cambios, generalizándose algunas técnicas como la biopsia dirigida y propiciando una mayor utilización de la cirugía conservadora en base a diagnósticos más frecuentes^{6,7,8}.

Las campañas de cribaje (screening) general de la población de riesgo y el aumento global de mamografías ha producido un aumento progresivo de casos de cáncer de mama diagnosticados en fase inicial o carcinoma ductal in situ en los que no existe invasión, que son neoplasias de mejor pronóstico.

La mamografía continua siendo el **“patrón oro”** en el diagnóstico del cáncer de mama ya que se ha demostrado que el cribaje puede reducir la mortalidad en un 25-30% en las mujeres de más de 50 años y probablemente también tiene un efecto beneficioso en las mujeres con edades entre 40 y 50 años. Existen otras tecnologías que se van implantando progresivamente, como la ecografía-Doppler y la resonancia magnética (RM), como técnicas complementarias de la mamografía. La introducción de la estereotaxia y la punción guiada por estereotaxia o RM son muy importantes en el diagnóstico de los casos con lesiones mamarias no palpables, lo que nos permite mejorar el diagnóstico precoz.

Un tema de gran interés actual es la prevención del cáncer con el objetivo de interferir en el inicio y desarrollo por medios farmacológicos o sea la quimioprevención. Se ha estudiado el efecto de la quimioprevención con tamoxifeno y aunque los resultados son dispares en el estudio “National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP)” se ha observado una reducción del 45 % de cáncer invasivo en el grupo tratado ⁹. El raloxifeno es un modulador selectivo de los receptores de estrógenos que ha demostrado cuando se utiliza para el tratamiento de la osteoporosis un efecto protector frente al cáncer de mama con una reducción del 54 % de nuevos cánceres ⁹.

Existe acuerdo unánime en que la Patología Mamaria debe ser controlada y tratada en las Unidades de Patología Mamaria. Estas unidades deben ser multidisciplinarias estando integradas desde el punto de vista asistencial por ginecólogos, cirujanos, especialistas en diagnóstico por la imagen, oncólogos clínicos, patólogos, radioterapeutas, cirujanos plásticos, rehabilitadores, psicólogos y/o psiquiatras. El objetivo general de las unidades es ofrecer asistencia del mejor nivel, protocolizar los procedimientos y dar el soporte psicológico adecuado a cada paciente. Además de los clínicos las unidades deben contar con la presencia de médicos epidemiólogos y bioestadistas. La organización ideal debe ser aquella en que en Asistencia Primaria exista un médico especialista responsable de la Patología Mamaria que debe estar vinculado con las Unidades de Referencia para acortar el tiempo entre la aparición de los síntomas y el diagnóstico y que además debe estar vinculado o formar parte de las campañas de cribaje del cáncer de mama.

El uso de factores pronósticos permitiría delimitar el grupo de pacientes con mayor riesgo de recaída, subgrupo de alto riesgo, que se beneficiaría de un tratamiento adyuvante. Son muchos los factores pronósticos que se han estudiado; en 1825 Gompertz publicó su teoría del crecimiento tumoral y a finales del mismo siglo, en 1896 George Beatson explica su trabajo que contiene la primera confirmación práctica de la hipótesis de dependencia hormonal del cáncer de mama. La reciente identificación de los genes BRCA 1 y BRCA 2, nos ha permitido ampliar nuestros conocimientos sobre el cáncer de mama familiar. Desde entonces ha sido enorme el esfuerzo por encontrar el factor o factores que puedan predecir su pronóstico. Este es uno de los temas más controvertidos en el cáncer de mama, y es la valoración del pronóstico de la enfermedad, y aún más, la indicación de terapia adyuvante ^{10,11}.

2. Epidemiología del Cáncer de Mama

2.1. Incidencia

El cáncer de mama es un problema sanitario a nivel mundial, ocupa el primer lugar en incidencia más frecuente en las mujeres de los países industrializados, seguidos de cáncer de cérvix, colon y recto. En los países Latinoamericanos y africanos ocupa el segundo lugar detrás del cáncer de cérvix uterino y en los países Asiáticos es también segundo detrás del cáncer gástrico. Para 1998 ⁹ en EUA se estimaron 180.300 casos nuevos. La incidencia de la enfermedad está aumentando tanto en los países

industrializados como en los países en vías de desarrollo ². Las tasas más altas de cáncer de mama corresponden a EUA donde oscilan entre 103 y 86 x 100.000 mujeres año ¹².

Parkin y Cols., en un estudio epidemiológico de los cinco continentes, encontraron que para los años 90 la incidencia más alta del cáncer de mama se presentaba en la población caucasiana de EUA con tasas que oscilan, según los registros, entre 103,7 y 86,2 x 100.000 mujeres año ¹². En otro estudio en la misma década, da como resultado las tasas más altas entre la población europea de Zimbabwe (127,7) y Uruguay (92,6) ². Le siguen en incidencia Israel (90,47) y algunos países del norte de Europa como Francia (Isère) con una tasa de 85,9 y Dinamarca (73,3). La más baja incidencia de cáncer de mama se observa en los países asiáticos y Argelia con tasas inferiores a 20 x 100.000 mujeres/ año ².

El estudio de la Incidencia en España según la revisión de los distintos registros de tumores, nos da tasas ajustadas que varían entre 65,4 (Girona) y 37,4 (Granada) x 100.000 mujeres año ³. La tendencia de la incidencia revela en los estudios epidemiológicos de EUA que existe estabilización y/o ligero descenso; sin embargo, en nuestro país, los más recientes análisis demuestran un leve y progresivo aumento de la incidencia de tal manera que el riesgo de una mujer de padecer un cáncer de mama a lo largo de su vida es de uno sobre 19 a los 74 años. El aumento de la incidencia puede ser debido al aumento de los factores de riesgo y asimismo al número creciente de mujeres sometidas a mamografías y las campañas de cribado.

La tendencia de la incidencia es el aumento leve pero progresivo en la mayoría de países siendo más importante el incremento en aquellas poblaciones que tenían previamente las tasas más bajas, así se ha observado un aumento del 3,2 % anual en las mujeres chinas de Singapur ².

En los países con tasas más elevadas como EUA y Suecia se observa una estabilización o leve disminución de la incidencia en los últimos años ^{3,12}. En nuestro país se observa en los registros de tumores un aumento progresivo de la incidencia así en el registro de Girona la incidencia ha pasado de 48,7 x 100.000 mujeres-año en el período 1985-1989 a una tasa de 65,4 en el período 1994-1995 ³.

Se sabe que las tasas de incidencia del cáncer de mama aumentan rápidamente durante la cuarta década de la vida y continúan aumentando posteriormente, pero de forma más lenta, en la quinta, sexta y séptima décadas de la vida.

2.2. Mortalidad

El cáncer de mama representa la primera causa de muerte en las mujeres a nivel mundial, las estimaciones nos indican que para el año 1998 de los nuevos casos de cáncer de mama (180.300 casos) han fallecido 43.900 personas a causa de la enfermedad ⁹.

En EUA la tasa de mortalidad global en EUA durante 1992 de 26,2 x 100.000 ⁴, lo que nos indica un aumento progresivo de la mortalidad a causa de la enfermedad.

El estudio de la mortalidad por cáncer de mama en España ¹³ demuestra que existe variabilidad con unas tasas más elevadas en Las Palmas, Baleares, Catalunya, País Vasco, Navarra, Zaragoza, Sevilla y Valencia asociándose de manera positiva la mortalidad con la renta per capita. El estudio de la mortalidad por cáncer de mama en las mujeres de la ciudad de Barcelona nos indica que la tasa estandarizada en 1993 ha sido de 39,5 x 100.000 presentado una tendencia al aumento desde 1983 ¹⁴.

El análisis de la supervivencia presenta asimismo una amplia variabilidad como queda reflejado en el estudio EUROCORE ¹⁵ que es un análisis multivariable de los datos poblacionales de 25 estudios con un total de 119.139 mujeres diagnosticadas de cáncer de mama en Europa. La supervivencia más elevada a los 5 años corresponde a Suiza (78 %), Finlandia (74 %) e Italia y Francia (71 %) y la más baja se ha observado en Escocia (61 %), España y Estonia (62 %) e Inglaterra (64 %). Las mujeres con edades entre 40 y 49 años en el momento del diagnóstico tienen una supervivencia más elevada en todos los países a lo largo de todo el estudio.

El pronóstico del cáncer de mama depende de su estadio en el momento del diagnóstico; las tasas de supervivencia a los 5 años varían entre 84 % en las mujeres diagnosticadas con enfermedad en el estadio I y el 18 % en las mujeres diagnosticadas con enfermedad en estadio IV ^{2, 4}.

3. Oncogénesis.

Para que una célula normal se convierta en cancerosa, hace falta que se dañe su ADN o que ya esté alterado por mutaciones hereditarias y que además, éste no sea reparado o sea mal reparado. Pero esta célula cancerosa sola no llegará a constituir un tumor si no se multiplica o si es eliminada. Los oncógenes controlan el crecimiento celular normal, pero si están alterados, pueden dar lugar a un crecimiento celular anormal. Además, los genes de supresión tumoral que deben inhibir el crecimiento celular de las células anómalas, también pueden estar alterados teniendo una expresión proteica anómala.

También puede estar alterado el proceso de muerte celular programada (apoptosis) y no producirse ésta. Todas estas disregulaciones producen alteraciones en el ciclo celular normal. De todas formas, cuando las células se multiplican, consumen oxígeno y nutrientes y la única forma de conseguirlos es a través del aporte sanguíneo. Pero cuando el tumor alcanza 1-2 mm, los nutrientes ya no pueden difundir a través de este grosor. Por lo tanto, la única manera de poder alimentarse y continuar creciendo es a través de la formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de los ya existentes (angiogénesis), que serán anómalos ya que no siguen las vías de formación normales. La única manera de poder metastatizar es teniendo la capacidad de movilización, entrada en un vaso sanguíneo o linfático y adherirse a un nuevo tejido. Aquí vuelve a empezar el proceso de nuevo: debe ser capaz de multiplicarse en un nuevo entorno, de recibir

nutrientes, oxígeno,... Básicamente son factores polipeptídicos como el VEGF (vascular endothelial growth factor) los que regularán el mecanismo de formación de nuevos vasos.

La carcinogénesis es, por tanto, un proceso multisequencial y multifactorial. Las alteraciones deben producirse a distintos niveles en distintos momentos temporales. ¿Qué tejidos tendrán menos dificultades para transformarse en malignos? Pues aquéllos que tengan más reguladores intermediarios y que tengan mayor proliferación celular, como la mama. Además, la mama tiene la particularidad de seguir un ciclo hormonal, y estar su crecimiento, proliferación y maduración regulado por hormonas.

El principal tipo celular proliferativo en la glándula es la célula epitelial, y por ello la mayoría de cánceres se originan en el epitelio ¹⁶. En el sistema de ramificaciones glandulares, debemos identificar las yemas terminales (terminal end bud – TEB -) como el sitio de origen de los carcinomas mamarios ^{17,18}.

El desarrollo de un tumor es un proceso complejo en el que están implicados la heterogeneidad celular, la producción continua de líneas celulares y la interdependencia entre las distintas líneas.

Tanto los estrógenos como los progestágenos tienen receptores nucleares para modular la transcripción de los genes diana. El receptor estrogénico es un homodímero mientras que el progestagénico es una proteína heterodimérica. Los receptores de estrógenos y progestágenos son una superfamilia de receptores hormonales nucleares

con función de factores de transcripción cuando se unen a su respectivo ligando. Cada dímero está también asociado con otras proteínas, incluyendo las “heat shock proteins (hsps)”. En la unión con los estrógenos, el receptor forma homodímeros y se une al ADN con alta afinidad en sitios específicos, llamados elementos estrógeno-sensibles (estrogen-responsive elements o EREs) ^{19,20}. En 1994, Dana y colaboradores descubrieron nuevas secuencias que conteniendo cierta homología con ERE podían funcionar como EREs en células de mamífero ²¹. El receptor de estrógeno influye en la expresión de los genes sensibles a estrógenos, como el receptor de progesterona, que es importante en la señal mitogénica. La transcripción está estimulada a través de al menos dos dominios distintos de trans-activación localizados en la región amino-terminal y en la región carboxi-terminal del receptor que se une con la hormona ^{22,23}. Estas dos regiones parecen actuar para producir una actividad transcripcional completa en los genes sensibles a estrógenos. El gen del receptor estrogénico humano es muy grande y posee 8 exones. AF-1, AF-2 y AF-2a son nombres de dominios conocidos de los receptores de estrógeno. Éste último está relacionado también con la unión de la hsp90 que ayuda a modular la activación del receptor. Además, algunos factores de crecimiento como el insulin-like growth factor 1 (IGF1) pueden estimular la actividad del receptor estrogénico. Los receptores de estrógenos y progesterona han sido localizados mediante inmunohistoquímica en la subpoblación luminal de las células epiteliales ductales y lobulillares, pero no se encuentran en las células epiteliales de las yemas terminales, la zona más proliferativa de la glándula. No se conoce el papel de las células que tienen receptores hormonales para desarrollar el cáncer de mama, pero sí se considera que las hormonas esteroideas sexuales son necesarias para la mayoría de cánceres de mama en la

mujer y sus metástasis ^{16,18,24}. Se cree que quizás los fibroblastos del estroma y quizá otros tipos celulares modulan de forma positiva la regulación de esteroides, quizá a través de sistemas mediados por el citocromo P-450. Y además, las mismas hormonas y factores de crecimiento producidos por el cáncer pueden inducir enzimas P-450 responsables de la producción local de estrógenos (mecanismo paracrino). Los cánceres de mama sin receptores hormonales difieren en múltiples aspectos, como en altas tasas de proliferación e invasión, expresión alterada de ciertos receptores de factores de crecimiento (niveles altos de receptores de EGF y de erbB-2 pero bajos de receptores para IGF-I), expresión aumentada de enzimas de fase I y II de metabolismo de fármacos, mayor grado nuclear, aumento de la capacidad de invasión y pérdida de ciertos indicadores de diferenciación epitelial ¹⁶.

Otros estudios sugieren que las vías de trasducción de señal inducidas por factores de crecimiento y hormonas pueden directa o indirectamente regular la función del receptor esteroideo ^{18,25}. Estas vías (AMPC e IGF-1) también modulan la función del receptor estrogénico en las células de cáncer de mama.

Los esteroides son también bien conocidos por su habilidad para modular directamente la expresión de los proto-oncogenes nucleares a través de las vías de los factores de crecimiento. Estos hallazgos apoyan el papel de los factores de crecimiento en la expresión progresiva de un fenotipo más maligno y el escape en la expresión progresiva de un fenotipo más maligno y el escape del control hormonal normal ¹⁶.

Se han definido al menos cuatro vías de acción de los polipéptidos hormonales en las células mamarias epiteliales. La mejor conocida es la que usan principalmente los receptores tirosinquinasa (EGF –epidermal growth factor-, FGF –fibroblast growth factor- y la familia IGF –insulin-like growth factor-). El factor de crecimiento actúa a través de un receptor de superficie celular homo o heterodimérico para desencadenar la autofosforilación del residuo tirosina y la transfosforilación de una variedad de proteínas sustrato en el citoplasma. Muchas proteínas se unen a los residuos tirosina fosforilados en el receptor a través de dominios llamados “SH-2”. Otra proteína llamada Ras, se une para ayudar a anclar el complejo en desarrollo en la membrana. Las fosforilaciones serina-treonina de la quinasa Raf-1, quinasa proteínaquinasa mitógeno-activada (MAPKK), quinasa MAP (MAPK), factores de transcripción y la regulación de las quinasas del ciclo celular completan la cascada ^{18,26,27}. Una segunda vía es la estimulada por los miembros de la familia TGF- β cuando se unen a sus receptores heterodiméricos y estimulan la actividad serina-treoninquinasa ²⁸; se modulan las quinasas del ciclo celular. La tercera vía es la de la prolactina, la hormona del crecimiento y algunas citoquinas a través de la familia JAK tirosinquinasa citoplasmática ²⁹. Finalmente, los factores de crecimiento y ciertas citoquinas inflamatorias (como el factor de necrosis tumoral – TNF-) estimulan la fosfolipasa C, la quinasa PI3 y la proteinquinasa C (PKC)

30 .

Todos los procesos reguladores endocrinos, autocrinos y paracrinos de la proliferación epitelial mamaria convergen en una vía común: el ciclo celular. Consiste en

una serie de proteínas llamadas quinasas ciclina-dependientes (CDKs –cyclin dependent protein kinases-), sus subunidades activadoras (las ciclinas) y sus subunidades inhibitoras (las inhibitoras de CDKs).

La predisposición hereditaria al cáncer de mama y la progresión de la enfermedad desde lesiones benignas hasta la malignidad tienen su base en alteraciones genéticas. Las principales lesiones genéticas observadas incluyen amplificaciones génicas, mutaciones puntuales, deleciones, pérdida de heterocigosidad (LOH) y muchas aneuploidías. Los genes implicados en una alta proporción de lesiones son reconocidos como oncógenes y genes supresores e identificados en muchos otros cánceres.

Los receptores tirosinquinasa de los factores de crecimiento están entre los mejor estudiados y han sido subclasificados en nueve familias diferentes. El tipo I incluye a la familia del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). La familia del receptor de crecimiento epidérmico incluye al TGF- α (transforming growth factor α), AR (anfirregulina), HbEGF (heparin-binding EGF), β -celulina, las heregulinas, cripto-1, y ciertas proteínas vírico-codificadas. Además, incluye a los erbB-2, erbB-3 y erbB-4. El oncogén c-erbB-2 (HER-2/neu) es expresado a bajos niveles en las células epiteliales y mioepiteliales del tejido mamario normal y en más o menos el 50-60 % del carcinoma ductal in situ (CDIS), en el 14% del carcinoma ductal infiltrante, y en el 20-30 % de los cánceres invasivos primarios de mama y se han hallado relativamente bajos niveles en los tumores papilares y cribiformes in situ. Parece que su activación puede contribuir a que no haya inhibición del crecimiento celular, con un estímulo paracrino adecuado, en líneas

celulares de cáncer de mama ³¹; del mismo modo, parece que HER-2 podría inhibir la vía de la apoptosis ³² e incluso podría producir sobreexpresión del gen de la ciclina D1, aumentando su producción ³³; por último, otra función sugerida sería que produciría alteraciones en el citoesqueleto, asociándose a sucesos anormales en la vía C-gamma-1, reorganizándose las moléculas de actina y cambiando la formación de pseudópodos de la membrana celular, con lo que podría estar facilitada la penetración a través de las membranas, facilitándose el potencial metastásico ³⁴. De todas formas, faltan más estudios confirmatorios de estas atrayentes vías de actuación.

Las mutaciones en el gen p53 son los cambios genéticos más frecuentes encontrados en muchas enfermedades malignas. Las mutaciones son mayoritariamente prevalentes en cinco exones conservados, resultando en una conformación alterada y no funcional, pero aparentemente más estable, de la proteína nuclear. La proteína mutada se acumula hasta altas concentraciones. Las mutaciones en el gen supresor tumoral p53 han sido detectadas en un 13-15 % de los cánceres de mama primarios, resultando en una sobreexpresión del p53 mutante, que está asociado con un pronóstico pobre. Además, debe también haber una fuerte relación entre la sobreexpresión del p53 mutante y una alta actividad de la fase S. En su forma sin mutar, p53 actúa como un gen de supresión tumoral, cuyas funciones incluyen la regulación del ciclo celular, regulación transcripcional, diferenciación celular y apoptosis ^{27,34}.

Una de las funciones propuestas para BRCA 1 y 2 es la de actuar como supresores tumorales. Estudios recientes conducirían a que los productos de BRCA

estarían implicados en la reparación de la lesión de ADN; las líneas celulares con BRCA mutado son especialmente vulnerables al daño genético inducido por radiación, y parece que son menos capaces de reparar los cambios inducidos por la radiación; además, BRCA1 se ha encontrado en asociación con la proteína nuclear RAD51, homóloga de la proteína RecA bacteriana, que es importante para la reparación de daños en el ADN³⁵; también se ha asociado el nivel de expresión de estos genes con la resistencia al daño genético inducido por radiación en ratas Copenhague, F344 y Wistar Furth³⁶.

El gen del retinoblastoma (Rb-1) está mutado en aproximadamente el 50% de los casos. Produce una proteína nuclear que es inactiva cuando el gen está mutado en una de sus regiones específicas. La proteína también puede ser inactivada funcionalmente por fosforilación (catalizada por ciertas proteínquinasas ciclina-dependientes). Muchas proteínas reguladoras del ciclo celular (como Myc y ciclinas), además del factor de transcripción E2F-1, se unen e inactivan a la proteína Rb-1. La proteína Rb-1 parece unirse a E2F-1 y a una proteína llamada BRG1 para formar un complejo factor de transcripción que regula genes que intervienen en la progresión G₁-S^{18,27}.

4. Historia Natural del Cáncer de Mama

4.1. Crecimiento Tumoral

Se han descrito muchos modelos de crecimiento del cáncer de mama, pero todos están en controversia. Hay dos modelos de mayor peso. Una de las tasas de crecimiento tumoral más utilizadas^{37,38,39} es la del tiempo que tarda un tumor en doblar su diámetro, y ello equivale a aumentar su volumen ocho veces. Collins describió en 1956³⁸ un modelo de crecimiento exponencial con una división celular constante en el tiempo; según este modelo, una sola célula cancerosa puede llegar a ser una lesión de 1 mm de diámetro en 20 divisiones. Con otras 10 divisiones se podría producir aproximadamente un kilogramo de tejido tumoral. Sin embargo, otros autores prefieren un modelo Gompertziano de crecimiento tumoral para el cáncer de mama^{40,41} en este modelo, la constante de crecimiento disminuye de forma exponencial, es decir, a medida que la masa tumoral va aumentando, el tiempo para doblar su tamaño va siendo progresivamente más largo. En el modelo Gompertziano, descrito originalmente por Benjamin Gompertz en 1825 para diferentes aplicaciones, los cánceres preclínicos proliferan más rápidamente que los cánceres clínicos, que alcanzan una meseta de crecimiento. Algunas lesiones preneoplásicas, como los carcinomas ductales in situ de la mama, pueden crecer de forma muy lenta manteniéndose en estas mesetas durante largos periodos de tiempo⁴⁰. También es posible estimar el intervalo entre la lesión mamográficamente detectable y la clínicamente detectable de los datos obtenidos de programas mamográficos de cribaje⁴². Los datos varían entre 1,3 y 2,4 años³⁷.

4.2. Diseminación

La infiltración del parénquima mamario nos da las características ramificaciones tumorales observables en el espécimen o incluso en la mamografía. Si el cáncer no es tratado, puede producirse una afectación directa de la piel suprayacente y/o de la fascia pectoral subyacente. La diseminación intraductal puede implicar a un segmento entero de la mama.

La diseminación también puede ocurrir a través de los vasos linfáticos mamarios, y algunos autores enfatizan la extensión vertical hacia el plexo linfático de la fascia pectoral o/y de la región subareolar. Los lugares de mayor frecuencia de diseminación regional linfática son los ganglios axilares, los de la cadena mamaria interna y los supraclaviculares:

4.2.1. Axila:

Aproximadamente un 50% de los pacientes con cáncer de mama clínicamente palpable tienen afectación axilar ganglionar, y esta afectación está en relación directa con el tamaño del tumor primario. El programa SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) del NCI (National Cancer Institute) de EE.UU. examinó datos de supervivencia a cinco años de 24740 pacientes diagnosticadas entre 1977 y 1982 y con al menos 8 ganglios axilares analizados, relacionando el tamaño tumoral y la

afectación ganglionar ⁴³. Cuanto mayor era el tumor, mayor era el riesgo de afectación ganglionar axilar. Incluso en los tumores pequeños el riesgo de afectación axilar era de un 20 %. Los pacientes con cáncer microinvasivo eran el único subgrupo con un riesgo de afectación axilar menor al 5%. Existen diversos estudios que apoyan que la localización del tumor primario en la mama también influye en el riesgo de afectación ganglionar axilar, siendo mayor en los tumores localizados en los cuadrantes externos de la mama ³⁸.

4.2.2. Mamaria interna:

Handley ⁴⁴ estudió a 1000 pacientes que tenían realizada biopsia de la cadena mamaria interna y halló:

- a) Mayor afectación axilar que mamaria interna (54 % versus 22 %)
- b) Mayor frecuencia de afectación mamaria interna cuando existe afectación axilar (35 % vs 8 % cuando no está afectada)
- c) Mayor frecuencia de invasión mamaria interna cuando el cáncer primario está situado en los cuadrantes internos o en el central que en los externos.

Veronesi ⁴⁵ en una serie de 1119 pacientes no encontró relación con la localización del tumor pero halló:

- a) Afectación axilar en un 50 % y de mamaria interna en un 19 %.

- b) Relación directa de la afectación mamaria interna con la presencia de enfermedad axilar.
- c) Relación inversa de la afectación mamaria interna con la edad de la paciente.

Según este estudio, para una paciente de edad menor de 40 años, con afectación axilar ganglionar y con un tumor primario mayor de 2 cm, el riesgo de afectación de la cadena mamaria interna es del 44 %; para una paciente de más de 50 años sin afectación axilar y con un tumor menor de 2 cm, el riesgo de que la cadena mamaria interna esté afectada es del 7 %.

4.2.3. Supraclavicular:

La afectación de los ganglios linfáticos supraclaviculares está asociada con enfermedad ganglionar axilar extensa. En una serie de pacientes⁴⁶ a los que se les practicó disección supraclavicular de forma rutinaria, se encontró afectación ganglionar en un 18 % de las pacientes que tenían enfermedad axilar, y en ninguna de las que no tenían ningún ganglio axilar afectado.

Las metástasis a distancia vía sanguínea pueden ocurrir en diversos órganos, aunque las más frecuentes son en hueso, pulmón e hígado. Pueden pasar diez o más años desde el diagnóstico inicial hasta hallarse metástasis manifiestas.

4.3. Evolución

Existen muy pocas series bien documentadas de pacientes con cáncer de mama no tratado para poder evidenciar qué ocurriría dejando la enfermedad a su evolución natural. Una de estas series es inglesa, del Middlesex Hospital: Bloom ⁵⁰ describió un grupo de 250 pacientes vistas en este hospital entre 1805 y 1933 (hay que tener en cuenta que no eran admitidas en el hospital en los estadios iniciales del cáncer de mama, y que sólo eran incluidas en el estudio si existía necropsia) a las que no se realizó tratamiento alguno. Aproximadamente el 25 % de las pacientes vivas al inicio de un año habían muerto al final del mismo, manteniéndose esta tasa constante.

Fox ⁴⁸ publicó los resultados de la supervivencia de pacientes afectas de cáncer de mama tratado, corregidos para otras causas de muerte (End Results Section of the Biometry Branch of the National Cancer Institute): la curva obtenida tiene una forma bifásica, interpretándose que existen al menos dos subgrupos de pacientes: uno que se caracteriza por sobrevivir a los diez años, con una tasa de mortalidad de 2,5 % por año; el otro subgrupo incluiría al 40% del total y tendría una enfermedad más agresiva que no se afectaría con el tratamiento, con una tasa de mortalidad del 25 % al año, similar a la observada en el Middlesex Hospital sin tratamiento.

Se han propuesto múltiples definiciones de curación en el cáncer de mama, pero las más importantes son:

1. Curación clínica individual: aparente erradicación completa de la enfermedad para un sujeto determinado individual
2. Curación clínica para un grupo: el seguimiento a largo plazo del grupo nos demuestra que el riesgo de morir de cáncer de mama es el mismo que el de las mujeres de la misma edad en la población general
3. Curación personal: un paciente vive sin clínica de la enfermedad y muere por otras causas

5. Factores de Riesgo.

El cáncer de mama parece ser debido a una constelación de factores epidemiológicos más que a uno aisladamente y como muchas mujeres poseen más de un factor de riesgo lo ideal sería poder calcular el riesgo para cada paciente pero ello puede ser equívoco porque deberíamos conocer la interacción entre dichos factores.

Son pocos los factores de riesgo que tienen un prevalencia más alta del 10-15 % sin embargo algunos a pesar de ser poco prevalentes comportan un alto riesgo de padecer la enfermedad.

El estudio epidemiológico de los factores de riesgo de cáncer de mama tiene cada vez mayor interés porque su conocimiento e implicación nos puede ayudar en la prevención primaria y por otra parte, puede permitirnos establecer el riesgo individual para cada paciente.

Hay que tener en cuenta además que solo el 30 % de los cánceres pueden ser atribuibles a los factores de riesgo conocido ⁴⁹. A continuación se nombra los factores que en los estudios caso-control, estudios de cohortes y meta-análisis revisados se ha demostrado que pueden aumentar o disminuir el riesgo de cáncer de mama.

5.1. Edad

La edad es el factor de riesgo individual más importante ya que existe un riesgo en las mujeres que va aumentando a medida que avanza la edad. Andersen⁵¹, en 1974 concluye que hay una doble causa, al observar en su estudio una curva bimodal; la heredable por mutación genética en pacientes jóvenes y la adquirida por estímulos carcinogénicos en pacientes mayores, confirmados posteriormente por King en 1980⁵²

La incidencia anual de cáncer de mama en mujeres de 80-85 años en EUA es 15 veces más alta que entre el grupo de mujeres de 30-35 años⁵⁰. El número de casos estimados en Catalunya para el año 1996, a partir de los registros poblacionales de Girona y Tarragona, indican un riesgo de padecer un cáncer de mama de 1 de cada 19 mujeres hasta los 74 años⁵³.

No conocemos si estas diferencias en la incidencia de cáncer según la edad pueden ser debidas a la acumulación de factores a lo largo de la vida de la mujer o a un estímulo oncogénico que inicia el proceso con mayor frecuencia en la mujer con edad avanzada⁵⁴.

5.2. Raza

La raza y la etnia modifican el riesgo de cáncer de mama. Así el cáncer de mama es más frecuente en las mujeres afroamericanas con menos de 50 años con respecto a las mujeres blancas⁵⁰ se presenta en estadios más avanzados y la mortalidad es 1,41 veces mayor⁵⁵ y estas diferencias no son explicables y no son atribuibles a las diferencias

socioeconómicas ni el acceso a los recursos sanitarios ^{55,56}. Sin embargo para otros autores los factores raciales son significativos en el análisis univariable desapareciendo la significación cuando se controlan otros factores pronósticos ⁵⁷.

La importancia de la raza se observa en aquellas zonas en las que conviven diferentes etnias, así en Hawai ⁵⁸ se observa una mayor mortalidad en las mujeres nativas y las de origen filipino presentando las mujeres japonesas una mayor supervivencia a los 5 años. Un tema que ha despertado siempre gran interés es el cambio de riesgo que experimentan las mujeres que emigran desde zonas de baja prevalencia a países de alta prevalencia porque este cambio en la probabilidad de desarrollar un cáncer de mama debe asociarse a influencias ambientales y a un cambio en el estilo de vida. Así las mujeres japonesas tienen bajo riesgo de cáncer de mama sin embargo sus hijas nacidas en EUA tienen el mismo riesgo que las mujeres blancas ².

Un fenómeno similar se observa en las mujeres chinas, así la incidencia en las mujeres de origen chino en Singapur y Hong-Kong es el 50 % más alta que en la China ². En Singapur la incidencia fue para las mujeres chinas nacidas en Singapur de 29,5 % en el período 1968-1982 y para las mujeres no nacidas en Singapur de 18,2 % siendo las diferencias significativas ⁵⁹. En este colectivo de mujeres chinas de Singapur es donde observamos en estos momentos el mayor incremento anual en la incidencia: 3,2 % anual ².

5.3. Historia Ginecológica

La mayoría de factores de riesgo conocidos se asocian con la historia ginecológica de la mujer, con los fenómenos reproductivos y con las alteraciones endocrinológicas. Estos factores reproductivos pueden explicar hasta un 17 % de diferencias raciales en la incidencia de cáncer de mama en la postmenopáusia ⁶⁰.

La menarquia precoz es una variable que se ha asociado con un aumento del riesgo de cáncer de mama aunque no se ha observado en todos los estudios y es considerada una asociación débil ². Comparando con la menarquia a los 16 años las mujeres que la han tenido 2-5 años antes tienen un aumento del riesgo de cáncer de mama del 10-30 % ⁵⁴ a lo largo de su vida. Este aumento del riesgo en la menarquia precoz es especialmente importante en las mujeres nulíparas como se ha demostrado en un estudio caso control holandés ⁶¹ con un RR de 2,2 en las mujeres con menarquia antes de los 12 años.

La edad de la menarquia por otra parte esta influenciada por el peso, la talla, la actividad física y el balance energético y se acompaña de aumentos plasmáticos de FSH y del estradiol libre ⁶².

La edad de la menopausia actual es 49-50 años y para valoración de factores de riesgo se compara mujeres con menopausia entre 45-55 años como grupo control. Las mujeres con menopausia después de los 55 años tienen un 50 % de aumento del riesgo de

cáncer de mama con respecto al grupo control ⁶⁴. En un estudio combinado de 4 estudios caso-control italianos se ha encontrado un RR de 1,4 (IC 95 % 1,1-1,8) de cáncer de mama cuando la menopausia se produce después de los 53 años ⁶³.

Por otra parte las mujeres con menopausia antes de los 45 años tienen una disminución del riesgo de mama del 30 % ⁵⁴. La menopausia precoz pero especialmente la menopausia quirúrgica antes de los 40 años tiene un fuerte efecto protector frente al cáncer de mama con una OR 0,57 (IC 95 % 0,47-0,71) ⁶⁴. El riesgo producido por la menarquia precoz y la menopausia tardía nos indica que probablemente podríamos valorar el riesgo de cáncer de mama contando el número total de ciclos ovulatorios a lo largo de la vida de la mujer lo que nos esta traduciendo los niveles de estrógenos circulantes a los que esta sometida la mujer durante su vida reproductiva.

Las anomalías en el ciclo menstrual de la mujer se han estudiado también desde el punto de vista epidemiológico en relación con el cáncer de mama. El acortamiento (menos de 26 días) o los ciclos de más 39 días se han asociado con una disminución del riesgo de cáncer de mama ^{65,66} lo que puede atribuirse a que la reducida exposición a los ciclos ovulatorios tiene un efecto protector. Por otra parte los largos períodos menstruales en los 5 años posteriores a la menarquia y el acné durante la adolescencia se han asociado con un aumento significativo del cáncer de mama ⁶⁷.

La nuliparidad es otro factor de riesgo importante: el riesgo de cáncer de mama esta aumentado un 30-50 % ^{2, 68} en las mujeres nulíparas con respecto a aquellas que han

tenido hijos. Sin embargo este efecto de la nuliparidad podría desaparecer después de los 45 años ⁶⁹.

Se ha descrito que el embarazo a término puede producir un aumento transitorio del riesgo de cáncer de mama especialmente en los 3 años posteriores, lo que contrasta con los efectos beneficiosos descritos de la gestación ⁷⁰. El embarazo a término o con feto viable en la mujer joven, especialmente antes de los 20 años, reduce de manera significativa el riesgo de cáncer mamario en la mayoría de estudios revisados. El riesgo relativo es 1,9 ⁵⁴ si comparamos mujeres nulíparas o con gestación después de los 30 años con respecto a embarazo antes de los 20 años.

En un estudio caso control en España se ha observado al realizar la misma comparación que la OR es de 3,5 ⁷¹. En un meta-análisis danés se ha observado que existe un aumento del 40% de riesgo entre las mujeres con un primer parto después de los 35 años, con respecto a las mujeres que parieron antes de los 20 años ⁶⁸. El efecto protector de la gestación precoz estaría asociado a la paridad para algunos autores ⁷². Por otra parte en aquellos casos en que ha existido una gestación precoz y se detecta un cáncer de mama el pronóstico es peor ⁷³.

El número de hijos es una variable reproductiva que probablemente esta interrelacionada con las demás variables descritas ya que los resultados son dispares y están en relación con los grupos estudiados, así se ha observado un efecto protector frente al cáncer de mama en mujeres con más de 3 gestaciones a término ⁷¹ después de

homogeneizar las demás variables reproductivas. Otros estudios no encuentran asociación entre el número de hijos y el riesgo ⁷³.

El riesgo protector de la gestación a término no se observa en las gestaciones que terminan en aborto espontáneo o inducido ⁵⁴ produciéndose un leve aumento del riesgo especialmente en el aborto inducido ^{74,75} en algunos estudios caso control aunque en otros no se encuentra asociación. En un meta-análisis de 23 estudios, se observa un aumento global del riesgo con una OR de 1,3. Este aumento aunque muy leve debido a la alta incidencia de aborto inducido puede tener repercusión en algunos países en el aumento en la incidencia de cáncer de mama ⁷⁵.

La lactancia materna ha sido considerada durante muchos años como un factor protector frente al cáncer de mama siendo en la actualidad un tema de debate debido a los resultados contradictorios y a la probable asociación con otros factores reproductivos.

El interés de la lactancia materna deriva de que es una variable controlable en la prevención primaria del cáncer de mama. La lactancia materna podría modificar la biología de las neoplasias que aparecen posteriormente porque se ha observado que la lactancia prolongada (más de 25 semanas) se asocia con una reducción significativa de los tumores p53 positivos ⁷⁶. En algunos estudios caso control no se ha encontrado que la lactancia sea un factor protector ^{71,77,78}. En un estudio caso control en el Reino Unido, en mujeres con cáncer de mama antes de los 36 años, se ha observado que el riesgo

de cáncer de mama disminuye en relación con la duración de la lactancia y con el número de hijos que han lactado ⁷⁹. Otros estudios han encontrado asimismo que el efecto protector de la lactancia materna se produce en mujeres premenopáusicas ^{80,81,82} con una OR que varía entre 0,47-0,70.

5.4. Patología Mamaria Benigna.

El antecedente de patología mamaria benigna ha sido considerado como un factor de riesgo especialmente en aquellas pacientes que habían requerido una biopsia ⁸³. La clasificación universalmente aceptada de las lesiones mamarias benignas es la Dupont ⁸⁴ que las clasifica en proliferativas o no proliferativas con o sin atipia. Las lesiones mamarias no proliferativas: quistes, ectasia ductal e hiperplasia leve en la paciente sin historia familiar no presentan un aumento del riesgo (RR: 0.9-1,0). El antecedente de fibroadenoma en cambio es un factor independiente de riesgo de cáncer de mama con RR 1,7-2,1 pero que sería mínimo en aquellos casos en que no hay cambios proliferativos en el parénquima circundante al fibroadenoma ⁸⁵. En los casos de fibroadenoma complejo (fibroadenoma con grandes quistes, adenosis esclerosante, calcificaciones o cambios papilares apocrinos) el RR aumenta a 3,1⁸⁵

La paciente con lesiones proliferativas sin atipias presenta un aumento del riesgo con un RR que varía en las referencias bibliográficas entre 1,5-1,9 ^{54,86,87}. Este riesgo aumenta en los casos en que existe además historia familiar de cáncer de mama (RR: 2,4-2,7).

La existencia de un papiloma intraductal benigno ⁸⁸ produce un aumento del riesgo de desarrollar una neoplasia con RR de 1,9-2,3 pero que es más elevado en los casos en que el papiloma coexiste con cambios proliferativos ⁸⁵. La adenosis esclerosante es asimismo un indicador de riesgo con un RR de 1,7- 3,7 ^{85,89} pero que aumenta hasta 6,7 cuando se asocia a hiperplasia atípica.

La metaplasia apocrina tendría un origen lobulillar y probablemente tiene un bajo valor como marcador de malignidad. Se ha postulado que podría existir asociación entre cicatrices radiales y el desarrollo de carcinomas tubulares aunque el marcador de neoplasia sería el tejido epitelial existente en la zona. Recientemente en un estudio caso-control ⁷⁸ se ha demostrado que la existencia de una cicatriz radial es un factor de riesgo independiente del tipo histológico benigno detectado en la biopsia (R.R 1,8, IC 95 % 1,1-2,9).

En los casos de hiperplasia atípica (ductal o lobulillar) en una paciente sin historia familiar de cáncer de mama el riesgo descrito en la bibliografía varía entre 3,7 - 4,5 ^{54,86,87} siendo la asociación de especial importancia en la paciente premenopáusicas. Si en la paciente existe historia familiar de cáncer de mama el riesgo estimado se eleva a 11,0 ⁵⁴.

El carcinoma lobulillar “in situ” es un marcador de riesgo de la neoplasia con un aumento del riesgo de 8,0-10,0 ⁸⁵. Se incluye en la misma categoría al carcinoma ductal

“in situ” pero solo aquellas lesiones pequeñas, de bajo grado, sin fenómenos de comedonecrosis y en las que se ha descartado la microinvasión.

5.5. Historia Familiar de Cáncer de Mama.

Los factores hereditarios son decisivos en un 5-10 % del total de casos de cáncer de mama, alcanzando un 30% en los tumores diagnosticados antes de los 30 años⁷¹. Se han calculado los riesgos empíricos de cáncer de mama sobre la base de los antecedentes familiares; así, por ejemplo, con dos parientes de primer grado afectas de cáncer de mama, el riesgo oscila entre 2,5 y 9 en función de la edad de presentación de los cánceres⁹².

El Síndrome del cáncer de mama-ovario es debido a mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2, aunque hay un grupo de pacientes en los que no somos capaces de detectar ninguna alteración. Aproximadamente un 5%-10% de los cánceres de mama pueden ser atribuibles a una alteración a nivel del BRCA1 o del BRCA2⁹⁵. Las mutaciones germinales en BRCA1 son responsables de un 45% de los casos de agregación familiar exclusiva de cáncer de mama⁹⁶ y un 80% de los casos de herencia de cáncer de mama-ovario^{95,96,97} BRCA2 es el causante de otro 45% de los casos de agregación familiar de cáncer de mama exclusivamente, pero no parece estar relacionado con el desarrollo de la neoplasia ovárica⁹⁵. Sumando las contribuciones del BRCA1 y BRCA2 conseguimos explicar una cifra del 90 % de los casos de cáncer de mama hereditario. Nos queda un 10 % de casos por asignar un gen candidato. Se conoce la

existencia de unas pocas familias con una alta incidencia de cáncer de mama donde se ha descartado la implicación de BRCA1 y BRCA2. Algunos autores plantean la posibilidad de que pueda existir otro gran gen de susceptibilidad familiar al cáncer de mama (BRCA3), puesto que hallan menos mutaciones de las que cabría esperar según la probabilidad teórica ⁹⁸.

La confirmación de la anterior predicción fue alcanzada con el mapaje en el locus cromosómico 17q12-21 del gen de susceptibilidad BRCA1 ⁹⁶. Este gen fue descrito por Mary Claire King. Está formado por 100.000 pares de bases ⁹⁹. Se ha calculado que la frecuencia de mutaciones del gen BRCA1 es de 0.0006-0.0014; la frecuencia de mutaciones germinales en la población general no ha sido todavía determinada con precisión, pero se calcula que la incidencia de portadores sería de una de cada 800 mujeres ^{93,100}. Se han descrito frecuencias más altas del orden de 1/200-300 mujeres, pero éstas se han realizado a partir de análisis de segregación de cáncer de mama, y no a partir del BRCA1 específicamente ⁹³. Se estima que estas mujeres presentan un riesgo de desarrollar cáncer de mama a lo largo de su vida de un 90% en comparación con el 11% que presenta la población general ⁹¹ y de desarrollar cáncer de ovario de un 65 % ^{93,101}. Para una paciente ya afecta de cáncer de mama, el riesgo de desarrollar una segunda neoplasia primaria de mama es del 65 % hasta los 70 años ⁹³. Además van a presentar el cáncer en edades más precoces, apareciendo en el 51% de las mujeres antes de los 50 años a diferencia del 2 % antes de los 50 años en la población general ^{91,93}. Asimismo, va a diagnosticarse una enfermedad bilateral con mayor frecuencia ⁹³. La

agresividad de los tumores es mayor y se observan estadios más avanzados (Estadios III y IV) ⁹³.

La mayor parte de su secuencia no presenta homología con otras proteínas conocidas, a excepción de una zona del extremo amino-terminal que codifica para un "RING finger motif", una disposición estructural que permite interactuar con el ADN, lo que sugiere que el BRCA1 puede regular la expresión génica. Los ensayos de funcionalidad pueden medir el grado de inactivación producido a consecuencia de una mutación y puede ayudar en la clasificación de mutaciones "*missense*" como polimorfismos benignos o como implicados en el desarrollo de cáncer ¹⁰². Los análisis de segregación han demostrado que los cambios de secuencia que dan como consecuencia una proteína truncada del BRCA1 predisponen al individuo al cáncer de mama u ovario ¹⁰⁰. El producto del gen BRCA1 es una proteína fosforilada nuclear que, cuando está sobre-expresada en mama y/u ovario, provoca una inhibición del crecimiento de las células tumorales, tanto in vitro como in vivo, actuando como un gen de supresión tumoral ¹⁰³. Recientemente se ha publicado una posible nueva función de la proteína BRCA1 como reguladora de la muerte por apoptosis de las células de cáncer de mama en la mujer ¹⁰³.

El gen BRCA2 ha sido localizado en el brazo largo del cromosoma 13, en la región 13q12-13 ^{95,104}. Alteraciones en BRCA2 están asociadas a carcinomas mamarios de aparición precoz. El riesgo de cáncer de ovario atribuible al BRCA2 es inferior al BRCA1, estimándose del 63 % a los 70 años ⁹⁵. Por el contrario se halla un riesgo de

cáncer de mama en varones que no se halla para el BRCA1. Tras análisis de segregación se considera que la positividad del BRCA2 indica un riesgo del 87 % de haber padecido cáncer de mama a los 80 años, que es comparable a la penetrancia del BRCA1 ^{93,95}. Se consideran factores predictivos de mutación en BRCA2 la presencia de varones afectados, la historia familiar de cáncer pancreático y la aparición del cáncer de mama antes de los 35 años ¹⁰⁵.

A pesar de su mal pronóstico según criterios anatomopatológico, los cánceres asociados a mutaciones en BRCA1, tienen paradójicamente mayor tiempo libre de enfermedad que las no portadoras de mutaciones. En el caso de BRCA2 no se ha podido establecer relación con el periodo de supervivencia ¹⁰⁶. Algunos trabajos demuestran una dependencia hormonal diferente para los tumores en portadoras de mutación respecto a las pacientes con tumores esporádicos. Se puede observar que los cánceres asociados a BRCA1 o BRCA2 presentan significativamente menos receptores de progesterona y de ciclina D1. La menor frecuencia de expresión de receptores de estrógenos, receptores de progesterona, Ciclina D1 y pS2 en los tumores familiares indica que la mayoría de estos tumores son insensibles a los estrógenos y por tanto no responden a la manipulación hormonal ^{107,108}.

5.6. Patrón Mamográfico.

El patrón mamográfico es considerado por múltiples autores como un factor independiente de riesgo. Se han utilizado múltiples clasificaciones del patrón radiológico

mamario Wolf, Gómez, Velasco, pero la mas utilizada en los estudios por su estandarización es la propuesta por "The American College of Radiology": clasificación BIRADS (imaging Reporting And Data Sistem) de 1995 ¹⁰⁹.

Se han descrito otras clasificaciones como la de Tabar ¹¹⁰ que intenta una correlación mamográfica tridimensional-anatómica. La densidad mamaria ha sido asimismo evaluada por planimetría estableciendo un porcentaje de densidad, existiendo un aumento del riesgo (OR 4,3) en aquellos casos de densidad superior al 65 % ¹¹¹. La mamografía digital podrá probablemente ayudarnos a mejorar el diagnostico del patrón mamográfico.

La densidad de la mama sin embargo esta condicionada por una serie de variables como edad, factores genéticos, factores reproductivos, menopausia, administración de hormonas, perfil lipídico y exposición a carcinógenos ¹¹².

La asociación entre la densidad mamográfica y los demás factores de riesgo del cáncer de mama nos indica que estos factores pueden influenciar la actividad de los factores de crecimiento sobre el tejido mamario ¹¹³ por lo que probablemente el patrón mamográfico no es un factor independiente de riesgo. Por otra parte la elevada prevalencia de los patrones de riesgo limita su utilidad clínica.

5.7. Anticonceptivos Orales.

En las últimas décadas se han realizados múltiples estudios epidemiológicos sobre la asociación entre anticonceptivos orales (AO) y cáncer de mama ^{52,114} con resultados dispares. Se describió un aumento del riesgo en algunos subgrupos especialmente en mujeres diagnosticadas de cáncer de mama antes de los 35 años y en pacientes sometidas a tratamiento más de 10 años. El análisis de los estudios más recientes nos da asimismo resultados contradictorios y ello podría ser debido a los distintos criterios para controlar los demás factores de riesgo ¹¹⁴. Parecen existir diferencias entre esta asociación según los grupos de edad así Wingo ¹¹⁵ en un estudio caso-control encuentra un moderado aumento del riesgo en las mujeres sometidas a tratamiento con AO con edades entre 20-34 años (OR 1,4; IC 95 %: 1,0-2,1) efecto que desaparece en los demás grupos de edad. El inicio precoz del tratamiento (en los 5 años posteriores a la menarquia) se ha asociado también con un leve aumento del riesgo (OR 1,3; IC 95 %: 1,0-1,8) ¹¹⁶.

La larga duración del tratamiento presenta también resultados dispares aunque se observa un leve aumento del riesgo en tratamientos superiores a 10 años que no es significativo en algunos estudios ^{116,117}. El uso antes de la primera gestación o entre las nulíparas parece no asociarse a un aumento del riesgo ¹¹⁸. En la mayoría de estudios previos el riesgo parecía detectarse en pacientes usuarias en la actualidad o en el período inmediatamente posterior desapareciendo este riesgo a partir de los 10 años, así La Vecchia ¹¹⁹ ha encontrado una OR de 1,6 para las mujeres que han abandonado el

tratamiento entre 1-4 años y 1,7 entre 5-9 años, desapareciendo el riesgo a partir de los 10 años. Con respecto a la pauta hormonal utilizada parece no haberse detectado diferencias.

El estudio más importante sobre esta asociación proviene de un meta-análisis basado en 54 estudios con datos individuales de 53.297 mujeres con cáncer de mama y que comprende el 90 % de los estudios publicados hasta 1996 ¹²⁰ cuyas conclusiones son:

1. Existe un discreto pero significativo aumento del riesgo en usuarias actuales y en los 10 años posteriores a su uso. En usuarias en la actualidad el RR es 1,24 (IC 95 %: 1,15-1,33), en las mujeres que han terminado el tratamiento 1-4 años previamente el RR es 1,16 y cuando han transcurrido 5-9 años es de 1,07.
2. No existe aumento del riesgo de cáncer de mama en mujeres que tomaron AO dejándolos en los 10 años anteriores (RR 1,01; IC 95 %: 0,96-1,05).
3. Los cánceres de mama que aparecen en mujeres usuarias de AO tienen un mejor pronóstico por ser menos avanzados clínicamente.

Podríamos concluir diciendo que el riesgo de cáncer de mama asociado a los AO es pequeño y solo tiene interés epidemiológico en mujeres jóvenes y con uso prolongado.

No existen evidencias en la actualidad de que la no utilización de anticonceptivos podría tener un importante efecto en la incidencia de cáncer de mama ^{54,114}.

5.8. Tratamiento Hormonal Sustitutivo (THS).

El riesgo de cáncer de mama en las mujeres sometidas a THS después de la menopausia es uno de los temas más controvertidos y que ha generado un elevado número de estudios caso-control, estudios de cohortes y meta-análisis con resultados contradictorios. La difusión de estos resultados en la literatura no médica ha creado confusión y el que muchas mujeres decidan suspender o no iniciar el THS.

La asociación de gestágenos al tratamiento estrogénico tiene el objetivo de disminuir el riesgo de cáncer endometrial y la acción que tienen sobre la mama es controvertida ya que se ha visto en experimentación animal que la administración previa al agente carcinógeno inhibe el crecimiento tumoral ¹²¹. Por otra parte los gestágenos pueden estimular o inhibir el crecimiento tumoral según la dosis y el modelo animal. Se ha postulado que los gestágenos por su capacidad de aumentar la proliferación celular podrían acelerar el crecimiento de tumores ocultos, sin embargo en estudios de la actividad contraceptiva del acetato de medroxiprogesterona depot no se ha observado aumento del riesgo de cáncer de mama ¹²².

En la mayoría de los estudios caso-control y de cohortes se observa que las pacientes con antecedente de THS no presentan aumento del riesgo de cáncer de mama ^{123,126} y en otros se observa un leve aumento ¹²⁵. En los meta-análisis realizados se han observado asimismo resultados dispares con no asociación entre THS y cáncer de mama o un leve aumento del riesgo ^{128,131}.

Un subgrupo lo forman las pacientes que están en la actualidad sometidas a THS que presentan un aumento del riesgo durante el tratamiento que oscila entre 1,05-1,33 ^{124,126}.

Un tema asimismo muy controvertido es el incremento del riesgo al aumentar el número de años de THS. En el seguimiento de las pacientes del “Nurses' Health Study” hasta 1992 ¹²⁷ se observa que el RR es de 1,46 para las pacientes sometidas a tratamiento más de 5 años, igual que las que han efectuado más 10 años. Para otros autores ¹³³ el tratamiento durante más de 10 años produce un aumento del riesgo con una OR 2,6 (IC 95 %: 1,3-5,1). Steinberg ¹²⁸ en una meta-análisis encuentra que el riesgo no aumenta hasta los 5 años de tratamiento y existe un aumento del 30 % de riesgo (RR 1,3) a partir de los 15 años de tratamiento. El efecto de los años de duración del tratamiento se produce especialmente en las mujeres según la edad así Tavani ¹³³ encuentra relación significativa entre años de tratamiento y riesgo solo en el grupo de mujeres de 65-74 años.

El otro aspecto controvertido son las diferencias entre las diversas pautas utilizadas y especialmente la adición de gestágenos ya que estas sustancias incluyen una gran familia de moléculas caracterizadas por una diferente capacidad de unión a los receptores androgénicos por lo que deben ser considerados como agentes terapéuticos distintos.

La hipótesis inicial al añadir gestágenos a la pauta estrogénica es que podría disminuirse el riesgo de cáncer de mama lo que no ha podido demostrarse en un meta-análisis ¹³⁰.

Los diferentes estudios epidemiológicos dan resultados dispares sobre la adición de gestágenos desde un efecto protector, no diferencias o aumento del riesgo. Persson ¹³² al comparar la pauta de estrógenos-gestágenos con respecto a estradiol o estrógenos conjugados, en un estudio caso-control, encuentra una OR de 2,1 (IC 95 % 1,1-4,0). Colditz ¹²⁶ encuentra asimismo un aumento del riesgo con la pauta estrógenos-gestágenos (RR 1,54).

A pesar de este probable aunque leve aumento del riesgo asociado al THS cuando se analiza la mortalidad por cáncer de mama en pacientes sometidas a tratamiento se observa que las pacientes tratadas que presentan un cáncer de mama tienen una disminución del 16 % en la mortalidad ¹³⁴. Los cánceres aparecidos en mujeres que realizan o han realizado THS especialmente con pauta combinada son de menor tamaño, menor afectación ganglionar y mejor pronóstico lo que puede interpretarse por la detección precoz aunque se ha demostrado además que presentan una menor agresividad biológica ¹³⁵.

En la mujer con historia familiar de cáncer de mama el THS aumenta el RR a 3,4 en el estudio de Steinberg ¹²⁸ sin embargo Sellers ¹³⁶ no encuentra un aumento significativo de la incidencia pero sí una significativa reducción de la tasa de mortalidad.

En el momento actual son muchas las mujeres que llegan a la menopausia y que han estado previamente sometidas a tratamiento con anticonceptivos orales. Son escasos los estudios sobre esta doble exposición pero Brinton ¹³⁷ en un estudio caso-control encuentra que el uso durante 10 o más años de AO y posteriormente una pauta de THS durante 3 o más años se asocia a un RR de 3,2 (IC 95 % 1,4-7,4).

5.9. Tamaño Corporal, Peso y Aumento de Peso.

La revisión bibliográfica de estos índices como factores de riesgo nos da información discordante probablemente por la diversidad de parámetros utilizados en los diferentes estudios. El índice de masa corporal se asocia negativamente con el riesgo de cáncer de mama en la mujer premenopáusica en la mayoría de estudios epidemiológicos ^{138,139}. Ursin en un meta-análisis ¹⁴⁰ encuentra asimismo una asociación inversa en la mujer premenopáusica que difiere entre los estudios caso-control y los estudios de cohortes. En cambio en la mujer postmenopáusica la masa corporal aumentada es un factor de riesgo de cáncer de mama con una OR de 1,5 ^{138,139}.

La obesidad y la distribución de grasa también se han estudiado como factor de riesgo de cáncer de mama. Se ha descrito una asociación positiva entre el peso a los 30 años de edad y el riesgo de cáncer de mama ¹⁴². La ganancia de peso (más de 20 Kg) desde los 18 años es un factor de riesgo de cáncer de mama en la mujer postmenopáusica no sometida a THS ¹⁴³ con un RR: 1,99 (IC 95 %: 1,43-2,76).

5.10. Dieta.

La observación de las amplias diferencias en la incidencia de cáncer de mama entre distintos países llevó a la hipótesis de que el consumo de grasas sería un importante factor de riesgo. Sin embargo han sido muchos los estudios que no han encontrado asociación entre cáncer de mama y las grasas de la dieta ya que probablemente aparte de las grasas influyen los micronutrientes. Hunter ¹⁴⁴ en un meta-análisis de 7 estudios prospectivos no encuentra asociación entre el consumo de grasas en la dieta y el cáncer de mama. Existen evidencias sin embargo de que una moderada disminución del consumo de grasas podría disminuir el riesgo ¹⁴⁵. Por otra parte una dieta baja en grasas y rica en fibras puede reducir los niveles de estrona y de estradiol sin afectar la ovulación ¹⁴⁶. El efecto de las grasas se produciría porque algunos ácidos grasos poliinsaturados pueden servir de sustratos para la síntesis de prostaglandinas que están implicadas en la tumorigénesis. Sin embargo otros ácidos grasos (omega 3) pueden actuar como inhibidores de la carcinogénesis y ello explicaría el papel protector frente al cáncer de mama del aceite de oliva ^{145,146}. Martín ¹⁴⁷ encuentra comparando el cuartil más alto de consumo de aceite de oliva con el más bajo una OR de 0,66 (IC 95 %: 0,46-0,97) lo que indica un claro efecto protector.

El consumo de carne se ha asociado asimismo con riesgo de cáncer de mama así Toniolo ¹⁴⁹ en un estudio prospectivo encuentra que el quintil superior de consumo de carne comparado con el inferior da un RR de 1,87 (IC 95 % 1,09-3,21). El riesgo

producido por el consumo de carne es superior en aquellas mujeres que consumen carne muy cocinada, así Zheng ¹⁵⁰ encuentra en un estudio de cohortes que el comer carne muy cocinada produce un RR de 4,62 (IC 95 %: 1,36-15,70) comparando con las mujeres que comen carne roja o poco cocinada. Este efecto puede ser atribuido a las aminas heterocíclicas que se producen a altas temperaturas y que son mutágenas en animales.

El consumo de soja ha demostrado tener un efecto protector frente al cáncer de mama y se ha pensado que podría explicar las diferencias de riesgo por ejemplo de la población japonesa cuando emigra ya que entonces disminuye el consumo de este alimento. El efecto protector de la soja y otros alimentos vegetales sería debido a las isoflavonas contenidas en la proteína de soja que son fitoestrógenos. Los fitoestrógenos son estrógenos débiles derivados de las plantas que pueden interferir con el efecto promotor del cáncer de mama que poseen los estrógenos endógenos ¹⁵¹. Se ha observado en un estudio caso-control que el consumo de soja tiene un efecto protector frente al cáncer de mama en mujeres pre y postmenopáusicas ¹⁵². Este efecto probablemente es extrapolable a las dietas vegetales ricas en fibras efecto que podría ser explicable por las vitaminas contenidas en ellos.

La leche y los derivados podrían tener también un efecto protector así Knekt ¹⁵³ ha encontrado que el riesgo para el consumo de leche en tercil más alto, comparando con el más bajo es 0,42 (IC 95%: 0,24-0,74) lo que traduce un efecto protector después de controlar las demás variables.

Franceschi ¹⁵⁴ realizó un estudio sobre las distintas dietas en Italia, y el riesgo de cáncer de mama los alimentos que pueden tener un efecto protector son: leche y derivados, aves, pescado, vegetales crudos, patatas, café y té.

5.11. Vitaminas.

Las vitaminas antioxidantes A, C y E pueden tener empíricamente un papel importante en la prevención del cáncer de mama como se ha demostrado experimentalmente ². El efecto se produciría por la regulación de la diferenciación y proliferación de las células epiteliales siendo además potentes inductores de la apoptosis ¹⁵⁵. Sin embargo los estudios epidemiológicos nos revelan resultados dispares por la cantidad de variables a evaluar en la dieta y la dificultad de cuantificar solo un micronutriente. Hunter en un estudio prospectivo ¹⁵⁶ sobre el riesgo de estas vitaminas no encuentra asociación entre el consumo o los suplementos de vitaminas C y E, pero la ingesta de vitamina A tendría un efecto protector pero solo en mujeres con dietas bajas en dicha vitamina. Por otra parte el consumo de alimentos ricos en vitamina A (zanahorias y espinacas) tiene un efecto protector (OR: 0,56; IC 95 %: 0,34-0,91) ¹⁵⁷. En un meta-análisis de 12 estudios caso control sobre los factores de la dieta ¹⁵⁸ se ha encontrado un cierto efecto protector de la vitamina C en la dieta frente al cáncer de mama. London ¹⁵⁹ en un estudio caso control ha encontrado asimismo un cierto efecto protector de la vitamina E, procedente de la alimentación no siendo tan marcado si procedía de suplementos.

5.12. Ejercicio.

El ejercicio físico se ha asociado con una disminución del riesgo de cáncer de mama dependiendo de la intensidad y de la duración de la actividad. Este efecto podría producirse a través de la regularización de los ciclos ovulatorios, por cambios en la composición de la grasa corporal o mejorando la inmunidad natural. En los estudios realizados sobre esta asociación los resultados son dispares probablemente debido a la dificultad y variabilidad en la medida de la actividad física y al sesgo debido a las variables implicadas como alimentación y otros hábitos.

En el “Framingham Heart Study”¹⁶⁰ se ha encontrado un aumento no significativo del riesgo de cáncer de mama al aumentar la actividad física. Rockhill¹⁶¹ en un estudio prospectivo y Chen¹⁶² en un estudio caso-control no han encontrado asociación entre ejercicio y riesgo de cáncer de mama. Sin embargo en la mayoría de estudios se encuentra una disminución del riesgo que varía entre el 12 y el 60 %, en mujeres premenopáusicas y postmenopáusicas¹⁶³. Bernstein¹⁶⁴ en un estudio caso control encuentra que el promedio de horas empleadas por semana en actividad física desde la menarquia se asocia inversamente con el riesgo de cáncer de mama así la OR entre las mujeres que hacen ejercicio 3,8 horas o más por semana es 0,42 (IC 95 %: 0,27-0,64) comparando con las mujeres inactivas. Este efecto es más marcado en las mujeres que han tenido un embarazo a término. Por otra en un estudio caso-control¹⁶⁵ se ha observado que las mujeres cuyo trabajo requiere un esfuerzo físico importante tienen menor riesgo que las mujeres con

actividad sedentaria (OR 0,82; IC 95 %: 0,63-1.08) con un riesgo decreciente a medida que aumenta la actividad física y Mittendorf ¹⁶⁶ ha encontrado que el ejercicio vigoroso una vez al día por lo menos reduce en un 50 % el riesgo de cáncer de mama.

5.13. Alcohol.

El etanol podría aumentar el riesgo de cáncer por diversos mecanismos pero probablemente el efecto se produciría por el aumento de los niveles de estradiol en la fase periovulatoria ⁵⁴.

En la mayoría de estudios de cohortes y caso control revisados se observa un discreto aumento del riesgo de cáncer de mama. Los estudios pueden estar influenciados por la asociación del consumo de alcohol con otros hábitos tóxicos como el tabaquismo y las dietas pobres en vitamina C. Se ha sugerido que el riesgo podría asociarse al consumo diario, a la edad de inicio del hábito y la edad de la paciente (pre o postmenopáusicas). El riesgo se incrementa al aumentar la cantidad de alcohol diaria en la mayoría de estudios así Smith-Warner ¹⁶⁷ en un meta-análisis de estudios de cohortes encuentra que el riesgo aumenta de manera lineal y que un incremento de 10 g de alcohol comporta un aumento del riesgo (RR 1,09, IC 95 %: 1,04.1,1,13). Longnecker ¹⁶⁸ en un caso control ha analizado la influencia del consumo anterior y del inicio antes de los 30 años encontrando un aumento del riesgo al aumentar el consumo pero el inicio del hábito alcohólico antes de los 30 años no es un factor asociado de riesgo.

Por otra parte el consumo moderado de bebidas alcohólicas no se asocia con un aumento del riesgo de cáncer de mama ¹⁶⁹. El riesgo producido por altas dosis diarias de alcohol no difiere cuando analizamos entre mujeres pre y postmenopáusicas ¹⁷⁰. Los cánceres de mama que aparecen en mujeres con hábito alcohólico se presentan en estadios más avanzados ¹⁷¹ y los receptores de estrógenos aumentan al incrementarse el consumo diario de alcohol (más de 30 g/día) ¹⁷².

5.14. Tabaco.

En diversos estudios el hábito tabáquico se ha asociado con un aumento de riesgo sin embargo los resultados son contradictorios, así en 2 estudios caso control no se ha observado asociación entre riesgo de cáncer de mama y hábito de fumar, edad de inicio ni número de cigarrillos diarios ^{173,174}. Palmer ¹⁷⁵ en el análisis de 2 estudios caso control encuentra que el consumo de 25 o más cigarrillos al día produce un aumento del riesgo no significativo excepto para aquellas mujeres que iniciaron el tabaquismo antes de los 16 años probablemente porque los carcinógenos contenidos en el cigarrillo pueden actuar sobre la mama en desarrollo. Bennicke ¹⁷⁶ en un estudio de 6 variables encuentra un aumento significativo del riesgo asociado al tabaquismo durante más de 30 años (OR: 1,6; IC 95 %: 1,1-2,3).

Recientemente ha despertado gran interés el aumento de riesgo en individuos sometidos a tabaquismo pasivo así Lash ¹⁷⁷ en un estudio caso-control encuentra que los fumadores pasivos presentan una OR de 2,0 (IC 95 %: 1,1-3,7) cuando se comparan con

los no fumadores activos ni pasivos. Entre las mujeres expuestas a tabaquismo pasivo antes de los 12 años la OR es de 4,5 (IC 95 %: 1,2-16) para las no fumadoras activas y de 7,5 (IC 95 %: 1,6-36) para las fumadoras activas. Por tanto a pesar de los resultados son dispares parece que la exposición directa o ambiental al tabaco puede producir un aumento del riesgo de cáncer de mama.

5.15. Radiaciones.

La exposición a las radiaciones ionizantes es un factor de riesgo conocido de cáncer de mama y puede ser debida a la irradiación producida por las bombas atómicas, exposición a rayos X en las campañas de diagnóstico de la tuberculosis pulmonar, irradiación mamaria por mastitis puerperal, irradiación por carcinoma de mama y otras exposiciones producidas por la tecnología médica actual ⁵⁴. El RR de la exposición varía entre 1,2 y 2,4 dependiendo de la dosis total y de la edad de exposición. El riesgo producido por la irradiación puede aumentar hasta 6 veces en las mujeres portadoras del gen de ataxia-telangiectasia por lo que tendría interés la identificación de estos pacientes ⁵⁴.

La principal objeción a los programas de cribaje del cáncer de mama es el riesgo asociado a la irradiación. En los años 60 cuando se iniciaron los programas la irradiación asociada era de 50 mGy lo que limitó su difusión pero en la actualidad con los nuevos mamógrafos y la pantalla de refuerzo la dosis de irradiación en una mamografía de cribaje con doble proyección es de 4 mGy por lo que el riesgo es muy bajo en términos absolutos ¹⁷⁸.

Menos conocido es el riesgo que podrían producir las radiaciones no ionizantes procedentes de las nuevas tecnologías ¹⁷⁷. Dentro de la exposición ambiental tiene interés el estudio de la radiación cósmica ya que se ha especulado que el aumento de la radiación puede inducir cambios en las células germinales que podrían ser responsables del aumento actual del cáncer de mama ¹⁷⁸. Se ha estudiado asimismo el teórico riesgo sobre la exposición ambiental a campos magnéticos de alta frecuencia. Se han realizado 6 estudios caso-control sobre exposición residencial y riesgo de cáncer ¹⁷⁹ encontrando en 3 de los estudios asociación positiva con la leucemia pero no con el cáncer de mama.

5.16. Xenoestrógenos.

Existen evidencias experimentales que algunos productos con amplia difusión pueden actuar modificando la producción y el metabolismo de los estrógenos actuando como xenoestrógenos por lo que pueden ser responsables del aumento de cáncer de mama en las sociedades industrializadas ¹⁸².

Las sustancias involucradas mas frecuentemente son: plaguicidas organoclorados como el DDT, bifenilos policlorados utilizados como aislantes eléctricos, derivados de industrias de los plásticos como bisfenol A y detergentes como nonilfenol. El mecanismo teórico de actuación sería a través de interacción de los xenoestrógenos con los genes de susceptibilidad al cáncer de mama ¹⁸². Falk ¹⁸³ en un estudio piloto encuentra niveles elevados de bifenilos policlorados y metabolitos del DDT en la grasa mamaria de las mujeres con cáncer de mama.

Wolf¹⁸⁴ en un estudio basado en las muestras sanguíneas de un estudio caso-control encuentra asociación entre los niveles sanguíneos de DDE (principal metabolito del DDT) y riesgo de cáncer de mama ya que el riesgo es 4 veces superior en las mujeres con niveles plasmáticos de 19,1ng/ml (percentil 90) con respecto a concentraciones de 2,0 ng/ml (percentil 10). Aschengrau¹⁸⁵ en un estudio caso-control sobre exposición laboral encuentra una moderada asociación entre bifenilos policlorados (PCB) y cáncer de mama (OR 3,2, IC 95 %: 0,8-12,2). Estos hallazgos nos indican que la contaminación ambiental química con residuos organoclorados y bifenilos puede ser un importante factor etiológico en el cáncer de mama y dada su amplia difusión se requiere un mejor conocimiento para establecer medidas preventivas.

5.17. Cuantificación del Riesgo. Valoración Individual del Riesgo.

El análisis de los factores de riesgo tiene como objetivo detectar precozmente aquellas mujeres que tienen riesgo de cáncer de mama¹⁹⁰, especialmente en estos momentos en que pueden plantearse programas de quimioprevención. Se han propuesto diversos modelos matemáticos para realizar una valoración individual del riesgo inmediato y a largo plazo. El modelo más ampliamente utilizado es el de Gail⁸³ que ha sido empleado en el “Breast Cáncer Prevention Trial” y se basa en la cuantificación de 5 variables en un programa de cribaje del cáncer de mama y que demostraron su capacidad predictiva del riesgo: edad actual, edad de la menarquia, número de biopsias mamarias, edad en el primer parto con hijo vivo e historia familiar en

familiares de primer grado. Cada factor de riesgo se agrupa en 3 categorías determinando el riesgo relativo asociado para cada uno de ellos. Los riesgos relativos asociados se multiplican obteniendo un riesgo sumatorio. Sin embargo por la limitación del riesgo relativo⁵⁴, Gail ⁸³ desarrolla una formula para calcular la probabilidad de desarrollar un cáncer de mama con un RR inicial después de ajustar por causas de muerte, determinando un riesgo inicial y a los 10, 20 y 30 años. Entre las limitaciones de estas valoraciones están los aspectos éticos de la información que puede producir además de la sobrepredicción del riesgo.

6. Resumen Histórico del Tratamiento del Cáncer de Mama.

Las referencias históricas del cáncer de mama y su tratamiento se remontan a las antiguas civilizaciones. La primera publicación de la que se tiene referencia, es un papiro descubierto en Egipto (3000 - 2500 a.c.), en el que se describe varios casos de tumoraciones mamarias. Con posterioridad Cornelius Celsus (30 a.c.) y Galeno (s. II d.c.), ya en nuestra era, hacen referencia al cáncer de mama, aconsejando su extirpación mediante cauterio ¹⁸⁶.

En realidad, tenemos que esperar hasta el siglo XIX para encontrar el inicio del tratamiento quirúrgico reglado del cáncer de mama; hay que tener en cuenta que en el siglo XX se incorporan la anestesia (Morton, 1846) y el concepto de la antisepsia (Lister, 1867) ¹⁸⁷.

En relación a este período, concretamente en 1867, Charles Moore describe por primera vez la técnica reglada de la mastectomía ¹⁸⁸.

Es en 1894 cuando Willian Halsted describe la técnica quirúrgica de la mastectomía radical (extirpación de la glándula, pectoral mayor, pectoral menor, linfadenectomía axilar completa y linfadenectomía de las fosas supra e infra clavicular), convirtiéndose en la principal forma de tratamiento del cáncer de mama que ha persistido hasta nuestros días ¹⁸⁹.

En 1896 George Beatson es el pionero en publicar sobre factores pronóstico. Publicó su trabajo donde presenta la primera confirmación práctica de la hipótesis de dependencia hormonal del cáncer de mama ¹⁹⁰.

Coetáneamente, Willy Meyer describe una técnica de mastectomía radical, bastante similar a la descrita por Halsted. Meyer iniciaba la intervención practicando la linfadenectomía axilar y posteriormente la mastectomía, al contrario de Halsted que abordaba primero la mama y después el vaciaje axilar ¹⁹¹.

La importancia de la aportación científica de Halsted no se reduce solamente a la descripción de una nueva intervención quirúrgica, sino a la filosofía que comportaba su tratamiento del cáncer de mama, que era por extensión directa y que los ganglios linfáticos servían como filtro para detener las células malignas en su progresión hacia otros órganos a distancia.

Teniendo como base esta filosofía, Handley y Thackray describieron una técnica que denominaron mastectomía radical ampliada, consistente en añadir a la técnica descrita por los anteriores autores la linfadenectomía de la cadena mamaria interna ¹⁹².

Con posterioridad, Urban ¹⁹³, describió una técnica que se conoce con el nombre de mastectomía ultraradical, que consisten en realizar una mastectomía radical ampliada y añadiendo la linfadenectomía supraclavicular y la extirpación parcial de la clavícula, y la primera y segunda costillas.

La técnica de mayor agresividad en la cirugía del cáncer de mama la describió Prudente en 1960 ¹⁹⁴, quien propuso en los tumores localmente avanzados la amputación interescapulomanotorácica, consistente en una mastectomía radical, con extirpación de ambos pectorales y amputación del brazo desarticulado a nivel de la articulación escápula humeral.

A pesar de realizarse técnicas quirúrgicas cada vez más agresivas las tasas de supervivencias no mejoraron, por lo que la clásica hipótesis de Halsted se empezó a poner en duda, y los defensores empezaron a imponer sus criterios y de realizar una cirugía menos agresiva y mutilante; es por ello que en 1948, Patey - Dyson describen la mastectomía y la linfadenectomía modificada, consistente en realizar la mastectomía y la linfadenectomía axilar pero con la conservación del músculo pectoral mayor ¹⁹⁵.

En 1963, Auchinloss ¹⁹⁵ y en 1965 Madden ¹⁹⁷ describieron la mastectomía radical modificada pero conservando ambos músculos pectorales. Al cuestionarse la hipótesis de Halsted de que el cáncer de mama era una enfermedad local regional y aceptarse la concepción de que el cáncer de mama es una enfermedad sistémica, se produjo un gran cambio en la comprensión de esta patología y en el diseño de nuevas estrategias en el tratamiento. Todo ello originó la aparición de una cirugía conservadora frente al cáncer de mama si bien ineludiblemente deberá ir acompañada de un tratamiento complementario con radioterapia con el fin de obtener los mismos resultados que se obtenían con la mastectomía radical modificada.

Las primeras experiencias publicadas sobre tratamiento conservador las encontramos en 1937, y están referidas a un cirujano Londinense, Geoffrey Keynes ¹⁹⁹ quien practicaba una tumorectomía simple y posteriormente implantaba agujas de rádium en el lecho tumoral. A pesar de las limitaciones técnicas propias de la época, la tasa de supervivencia a los 10 años fue del 27 %, en comparación con el 26 % obtenido con la mastectomía radical.

En 1940, Sakari Mustakallio ^{199,200} en Helsinki, inicia un estudio en el que realiza tumorectomía simple más radioterapia en pacientes sin adenopatías palpables, presentando una importante casuística con buenos resultados de supervivencia, pero con un 20 % de recidivas locorregionales; hay que tener en cuenta que disponía de un equipo de radioterapia inadecuado (ortovoltage) por lo que administraba dosis insuficientes.

Un importante avance se produce con el desarrollo de la física atómica y nuclear. Durante la década de los años 50, se construyen las primeras unidades de radioterapia disponiendo como fuente de irradiación del Cobalto 60, lo que permitió una radiación gamma de mayor energía y una mayor uniformidad de la dosis en todo el campo de radiación con una menor afectación de piel. Como consecuencia de la aparición de nuevas unidades de radioterapia, se inician en diferentes centros, estudios sobre el tratamiento quirúrgico conservador más radioterapia adyuvante.

En Europa, Almaric y Spitalier²⁰¹,²⁰² observan que no existen diferencias en la supervivencia global entre las pacientes tratadas mediante cirugía conservadora más radioterapia externa a toda la glándula mamaria junto con una sobredosificación del lecho tumoral, y las tratadas mediante mastectomía radical.

Posteriormente, aparecen diferentes autores que confirman los resultados iniciales como: Calle del Instituto Curie²⁰³, Clark del Prin Margaret Hospital²⁰⁴, Montague del M.D. Anderson²⁰⁵. Pero en todos los casos se trata de estudios retrospectivos con defectos de diseño y carentes de randomización.

Los primeros estudios con un diseño correcto, prospectivos y randomizados, se iniciaron en Europa en 1972. Sarrazin et al²⁰⁶, en el Instituto Goustave Roussy, efectuó un estudio con 179 pacientes con tumores menores de 2 centímetros de diámetro mayor, con o sin ganglios palpables, y no encontró diferencias significativas en la supervivencia a los 5 años, entre el tratamiento radical y el tratamiento conservador.

En 1973, Veronesi, en el Instituto de Tumores de Milán, desarrolló un estudio con 701 pacientes con un tumor de hasta 2 centímetros de diámetro clínicamente sin ganglios palpables. El análisis de los resultados a los 8 años, no mostró ninguna diferencia en la supervivencia global; hubo una mayor tasa de recidivas locorregionales estadísticamente significativa en el grupo de pacientes con afectación axilar tratadas de forma conservadora.^{207, 208,209}

En Estados Unidos, en 1976, American Cancer Society propició el desarrollo de un estudio multicéntrico randomizado para valorar si el tratamiento conservador era una alternativa a la mastectomía, en los estadios iniciales del cáncer de mama. Este estudio recibió el nombre de National Surgical Adjuvant Breast Project y sus resultados fueron recogidos por Fischer y colaboradores ²¹⁰.

En este estudio, se incluyeron 1843 pacientes con un tumor de mama menor de 4 centímetros de diámetro, sin adherencias a piel ni planos profundos, y con o sin ganglios clínicamente palpables. Sobre las pacientes a las que se les practicó una cirugía conservadora, se estudiaron los márgenes de resección y en los casos en que se apreció infiltración tumoral se practicó una mastectomía.

El estudio de los resultados a los cinco años de seguimiento, permitió concluir que no hay diferencias significativas en la supervivencia global ni en la supervivencia libre de enfermedad entre el tratamiento radical y el tratamiento conservador frente al cáncer de mama.

Con posterioridad, Fischer y cols ²¹¹ publican los resultados a los ocho años de seguimiento que confirman la validez del tratamiento conservador.

A partir de este momento, se acepta que el tratamiento conservador del cáncer de mama en los estadios iniciales es una estrategia terapéutica correcta, válida y recomendable.

7. Características Morfológicas del Cáncer de Mama

7.1. Clasificación de las Neoplasias de Mama.

Toda clasificación basada en aspectos morfológicos, y principalmente las referentes a lesiones neoplásicas, tiene un verdadero sentido cuando comporta una evolución clínica distinta, según los diversos tipos clasificados. Si en la clasificación no existe esta intencionalidad, el realizar una clasificación de tipo morfológico, es igual que una lista de nombres carentes de sentido práctico.

Las clasificaciones de tipo morfológico, se pueden abordar desde un punto de vista macroscópico y microscópico.

7.1.1. Clasificación Macroscópica del Cáncer de Mama.

Tanto los patólogos clínicos, como los radiólogos distinguen dos tipos principales de cáncer según su carácter macroscópico: el tumor circunscrito y el tipo infiltrante ²¹². El primero es el que se halla bien delimitado, con bordes prácticamente redondeados y comporta entre el 3 - 12 % de los cánceres de mama; mientras que el resto corresponde a la forma infiltrante, con bordes estrellados e irregulares.

7.1.2. Clasificación Microscópica del Cáncer de Mama.

La clasificación microscópica más utilizada en la actualidad, es la clasificación Histológica de los Tumores de Mama, editada por la Organización Mundial de la Salud (OMS). La primera fue publicada en el año 1968 por R.W. Scarf y H. Torloni, que fue revisada y reclasificada en el año 1978²¹³ en la forma siguiente.

I. TUMORES EPITELIALES

A. Malignos:

1. No invasivos

- a) Carcinoma intraductal**
- b) Carcinoma lobular "in situ"**

2. Invasivos

- a) Carcinoma ductal invasivo**
- b) Carcinoma ductal invasivo con predominio de componente intraductal**
- c) Carcinoma lobular invasivo**
- d) Carcinoma mucinoso**
- e) Carcinoma medular**
- f) Carcinoma papilar**
- g) Carcinoma tubular**
- h) Carcinoma adenoide quístico**
- i) Carcinoma secretorio (Juvenil)**
- j) Carcinoma apocrino**
- k) Carcinoma con metaplasia:**

- De tipo escamoso
- De tipo fusocelular
- De tipo cartilaginoso y óseo
- De tipo mixto

3. Otros tipos:

- a) Enfermedad de Paget del pezón

II. TUMORES MIXTOS EPITELIALES Y DE TEJIDO CONECTIVO

- A. Fibroadenoma
- B. Tumor Phyllodes
- C. Carcinosarcoma

III. TUMORES VARIOS

- A. Tumores de tejidos blandos
- B. Tumores de piel
- C. Tumores de origen hematopoyético y linfoide

IV. TUMORES NO CLASIFICADOS

Los tumores malignos de mama de origen epitelial (Grupo I - B de la OMS), representan el 98,5 %, correspondiendo el 1,5 % restante a los tumores malignos de otros grupos.

8. Factores Pronósticos

8.1. Aspecto Generales.

El uso de factores pronósticos permitiría delimitar el grupo de pacientes con mayor riesgo de recaída, subgrupo de alto riesgo, y que se beneficiaría de un tratamiento adyuvante. En 1896 George Beatson ¹⁹⁰ publicó el primer estudio sobre factor pronóstico en el cáncer de mama. Desde entonces ha sido enorme el esfuerzo por encontrar el factor o factores que puedan predecir su pronóstico. Este es uno de los temas más controvertidos en el cáncer de mama, y es la valoración del pronóstico de la enfermedad, y aún más, la indicación de terapia adyuvante ¹⁹⁰.

Un factor pronóstico es una característica que, por si sola o en combinación con otras, es capaz de dar información sobre la evolución clínica de un paciente. La utilidad clínica de un factor pronóstico depende de una serie de requisitos que se puede resumir, como: su cuantificación ha de ser estandarizable y reproducible. Además los resultados deben ser fiables cuando se divide por categorías pronósticas y con aplicabilidad a todos los subgrupos de pacientes; su obtención no puede precisar de mucho material histológico y ha de tener una buena capacidad de discriminación pronóstica.

El tipo de estudio de donde se nos ofrece el posible factor pronóstico, es importante para evaluar su validez, así un “ estudio piloto ” puede servir de punto de partida, sin que de éste puedan extraerse conclusiones que tenga repercusión clínica, y es el “ estudio de confirmación ” el que dará el valor real del factor analizado, y del que ya se podrán extraer conclusiones con valor clínico. Otros determinantes a tener en

cuenta son el tamaño de la muestra, la metodología y el tipo de análisis estadístico que se aplica en el estudio, con una valoración adecuada de los posibles factores de sesgo, siempre con un análisis multivariado que incluya otros factores pronóstico ya conocidos, finalmente los resultados deben ser reproducidos por otros investigadores antes de establecer su utilidad clínica ¹⁹⁰.

8.2. Clasificación de los Factores Pronósticos.

Un elemento fundamental en cualquier sistema de clasificación por estadios consiste en la identificación de características tumorales y del huésped objetivas que permitan predecir la progresión del cáncer. Se han identificado numerosos factores clínicos e histopatológicos capaces de predecir la evolución a largo plazo después del tratamiento quirúrgico. Si bien históricamente se han utilizado parámetros clínicos para predecir las posibilidades de supervivencia, en épocas recientes la evaluación patológica del tumor primario y de los ganglios linfáticos locorreionales se han convertido en el **“patrón oro”**. Tanto los factores clínicos como los factores patológicos capaces de predecir la progresión del tumor y la supervivencia representan componentes esenciales para determinar el pronóstico y el tratamiento, y el sistema en el cual ambos tipos de factores han sido mejor combinados es el sistema de clasificación por estadios ²¹⁴.

. Existen factores pronósticos claramente probados, ganglios linfáticos, el tipo histológico, el tamaño tumoral, el grado histológico y los receptores hormonales, especialmente los que configuran la clasificación TNM del American Joint Committee on

Cancer. Con el desarrollo de la moderna biología celular y molecular, han surgido otros factores, que están estudiados de forma extensiva pero no están probados definitivamente (medidas de la proliferación - índice mitótico, fase S, Ki-67-, c-erb/B2, p53, angiogénesis por inmunohistoquímica, invasión vascular por histología). Por último, otros factores, solos o en combinación, nos diferencian qué pacientes recurrirán o morirán de aquellos que se curarán con sólo terapia local.

Los factores pronósticos que se aceptan universalmente, Ojeda ²¹⁵ los clasifica en :

A. Factores Pronósticos de Primera Generación ó Clásicos.

1. **Variables clínicas:** edad, menopausia, localización.
2. **Variables Patológicas:** tamaño tumoral, tipo y grado histológico o nuclear, necrosis tumoral, permeabilidad vascular o linfática.
3. **Variables Biológicas:** receptores hormonales de estrógenos y progesterona.

B. Factores de Segunda Generación.

Con los avances de la moderna biología celular y molecular, han surgido otros de “**Segunda Generación**”: contenido de ADN, proteínas celulares, factores de crecimiento, índice de proliferación, genes superiores y oncógenos, muchos pendientes aún de valoración definitiva.

8.3. Factores Pronósticos de Primera Generación ó Clásicos.

8.3.1. Variables Clínicas.

8.3.1.1. Edad y Estado Menstrual.

En relación a la edad y el estadio Rutqvist²¹⁶ encontró en un estudio realizado con 12.319 pacientes, que las pacientes de mayor edad se presentan con un cáncer de mama en estadios más avanzado. En un estudio realizado en pacientes para valorar la supervivencia libre de enfermedad, se observó, que son menores el porcentaje de supervivencia en los grupos de menor edad que los grupos de mayor edad²¹⁷. Es muy probable que el efecto de la edad sobre el pronóstico del cáncer de mama sea multifactorial. La edad inferior a los 35 años tiene una influencia negativa en el pronóstico, ya que son pacientes premenopáusicas y se asocian con una menor incidencia de tumores positivos para los receptores estrogénicos que las mujeres postmenopáusicas, de mayor edad. Además, la cinética de las células tumorales (velocidad de crecimiento) puede estar directamente relacionada con la edad de la paciente y afectar la supervivencia global^{224,225}. Robbins²¹⁹ observó, que el cáncer de mama rara vez se observa antes de los 25 años, después puede ocurrir a cualquier edad. En general se considera entre las pacientes premenopáusia / postmenopáusia, como de peor pronóstico a las pacientes premenopáusicas. Sigurdsson et al.²²⁶, encuentra una mayor supervivencia libre de enfermedad en el grupo postmenopáusico.

La edad en el momento del diagnóstico y el estado hormonal son puntos

controvertidos respecto a sus posibles características pronósticas. Algunos estudios sugieren que las pacientes más jóvenes tienen un pronóstico clínico peor que las pacientes mayores, mientras que otros han encontrado un mejor pronóstico y otros no han encontrado en relación con la edad y el estadio. Dos grandes estudios analizan la evolución clínica en mujeres jóvenes con cáncer de mama. Los dos concluyen que el cáncer de mama en pacientes menores de 35 años tiene un peor pronóstico que en pacientes mayores. Otros autores como Haagensen ²²³, en un estudio con 17.219 pacientes, encontró que la edad promedio fue menor de 60 años, inferiores a las descritas por Salom²²¹ y Seidman²²².

Dixon ²²⁷ encuentra una alta prevalencia de factores pronósticos de alto riesgo (grado histológico III, componente intraductal extensivo, invasión vascular linfática, necrosis tumoral, reacción inflamatoria de células mononucleares) que van disminuyendo a medida que aumenta la edad. De la Rochefordiere ²²⁵ también observa un aumento de afectación ganglionar, tamaño tumoral, negatividad de los receptores esteroideos, fracciones de la fase S y p53 anormales en pacientes menores de 35 años. Los análisis multivariados realizados concluyen que la edad joven es un factor significativo de recurrencia y muerte después de ajustar por otros factores pronósticos. Esto debería sugerir que el cáncer de mama en algunas mujeres jóvenes es biológicamente diferente que en las mujeres mayores. Alteraciones genéticas como la presencia de mutaciones en el gen BRCA1 y 2 están también implicadas. Veronesi ²²⁹ también encuentra una relación estadísticamente significativa en el análisis multivariable de edad joven con afectación de la cadena ganglionar mamaria interna.

Bartelink ²³⁰ en la valoración del tratamiento quirúrgico conservador muestra que las pacientes menores de 35 años tienen más incidencia de recurrencia cuando se les realiza un tratamiento conservador, y en el ensayo siguiente la edad menor a 40 años por sí misma es un factor pronóstico mayor para la recurrencia en el tratamiento conservador.

Lyman y cols realizaron un estudio retrospectivo de cohortes examinando las historias de 1267 pacientes con cáncer de mama locorregional, incluyendo a 374 mujeres mayores de 64 años; éstas tuvieron cánceres de mama más iniciales, con menor grado histológico, niveles más altos de receptores hormonales y fracciones menores de la fase S, al mismo tiempo que un mayor intervalo para la recurrencia y una supervivencia global mayor que las más jóvenes ²³¹.

8.3.1.2. Localización Tumoral.

Es el factor menos estudiado y la mayoría de autores no le concede valor. En el estudio realizado por Clemmesen con 17.219 pacientes y recopilado por Haagensen ²²³, observa una mayor incidencia en la mama izquierda, con un índice de izquierda/derecha de 1,07. Handley W ²³² y Veronesi ²³³ refieren una mayor proporción de recaídas y muertes cuando el tumor está situado en cuadrantes internos. La localización del tumor primario en cuadrantes internos (C.I) de la mama puede tener cierta importancia pronóstica en pacientes con ganglios linfáticos negativos. Si bien el riesgo de

metástasis en los ganglios linfáticos axilares es mayor en los cánceres mamarios localizados en los cuadrantes externos (C.E) que en los tumores localizados en los cuadrantes internos, dos estudios han revelado que las pacientes con cáncer de mama en cuadrantes internos evolucionan en forma más desfavorable que las pacientes con tumores mamarios localizados en cuadrantes externos, debido a un mayor riesgo de recurrencia local^{234,235}.

8.3.2. Variables Patológicas.

8.3.2.1. Tamaño Tumoral.

Muchos investigadores^{236,237,238} y estudios realizados por Surveillance, Epidemiology, and End Results –SEER–, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)/Intergroup, han demostrado que los pacientes con tumores pequeños (<0.5 cm) tienen una tasa de recurrencia de menos del 2 %, y una supervivencia superior al 90% a los cinco años en tumores menores de un centímetro²³⁹. Entre los pacientes con ganglios linfáticos negativos, el tamaño tumoral es el factor más consistente y poderoso que predice la recurrencia, en algunos estudios junto al grado histológico^{236,240,241}; así, la recurrencia a los cinco años varía desde el 11 % en tumores menores a dos centímetros, al 22 % para tumores de 2 a 5 centímetros y al 24 % para los tumores mayores a 5 cm²²⁸. Fisher²⁴⁶ en su serie, encuentran que los tumores T2 y T3, son los que muestran una mayor incidencia de metástasis ganglionares, aunque la diferencia entre ellos no es estadísticamente significativa.

Los datos del SEER, basados en 13.464 pacientes con ganglios axilares

negativos, muestran una recurrencia a los 5 años de 6,2 % para tumores menores de 2 cm., en tumores entre 2 a 5 centímetros un 11,4 % y para tumores mayores a 5 cm 17,8 % ⁴³. Los datos del ECOG/Intergroup, basados en 676 pacientes con ganglios negativos, muestran un periodo libre de enfermedad de 7 años del 81 % cuando los tumores eran menores a dos centímetros, y del 63 % cuando eran de dos o más centímetros. Las recurrencias generalmente aumentan con el tamaño tumoral ^{236,237,242} pero algunos estudios han demostrado que tumores extremadamente grandes tienden a tener mejor pronóstico que tumores de tamaño intermedio o pequeño ²⁴³.

Una hipótesis sería que los tumores que crecen mucho sin producir la muerte del paciente ni metastatizar a los ganglios linfáticos tienen un potencial metastásico más bajo. Sin embargo, Koscielny ²⁴⁴ ha demostrado que el tiempo libre de metástasis a distancia es mayor cuanto más pequeño es el tamaño tumoral primario.

Datos del University of Chicago Medical Center ²⁴¹ basados en 826 pacientes con ganglios negativos tratados con mastectomía radical o radical modificada muestran una ventaja en la supervivencia para tumores pequeños: con un seguimiento medio de 13,5 años, los pacientes con tumores menores a dos centímetros tuvieron una supervivencia a los 20 años del 79 %, comparado con el 64 % para los pacientes con tumores mayores a dos centímetros. Al estudiar el intervalo entre la cirugía y la aparición de recurrencias en el 10 %, el tamaño tumoral fue inversamente proporcional con el tiempo de recurrencia. Sin embargo, un estudio del National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) encontró un 25 % de recurrencia entre los pacientes **N0**, no

tratados hormonalmente por tener receptores de estrógenos negativos. Estos resultados confirman la necesidad de examinar otros factores importantes antes de estimar la probabilidad de recurrencia de enfermedad para pacientes individuales.

El diámetro del tumor primario se relaciona no solo con el riesgo de existencia de metástasis ganglionares, sino que por si mismo, es un factor independiente a la hora de predecir el riesgo de recurrencia en pacientes con y sin afectación ganglionar axilar^{245,247,249} Constituye uno de los principales factores para delimitar grupos de riesgo en cáncer de mama con ganglios negativos²⁵⁰. El tamaño tumoral está en relación inversa con la supervivencia global (**SG**) y supervivencia libre de enfermedad (**SLE**)^{251,252,253}.

Fisher²⁴⁶ y Clayton²⁴⁷ demostraron que la cantidad de ganglios linfáticos axilares afectados, es inversamente proporcional a la supervivencia de la paciente. Cuando mayor es la cantidad de ganglios linfáticos afectados, peor será el pronóstico, condicionando el tiempo de enfermedad y la supervivencia global.

No solamente es importante la cantidad de ganglios linfáticos afectados, sino el nivel de las metástasis ganglionares. Fisher²²⁸ publicó los resultados de 9 años de seguimiento; las pacientes que han presentado una recidiva tienen un riesgo 3,41 veces superior de desarrollar una metástasis a distancia, que las que no han presentado recidiva locorregional. Resultados similares han sido publicados con significación

estadística, donde la supervivencia global a los 5 años es mayor en las pacientes que han recidivado localmente, en comparación a las que han presentado recidivas a distancias²²⁹

8.3.2.2. Grado Histológico y Nuclear.

El modelo de gradación de la agresividad del tumor propuesto por **BLOOM y RICHARDSON** en 1957²⁵⁴ se basaba en características exclusivamente arquitecturales. Modificado posteriormente²⁵⁵, el grado histológico que se aplica en la actualidad (sistema de Scarff-Bloom-Richardson) se estima a partir de la media de puntuación sobre 3 datos patológicos: **grado de diferenciación arquitectural, pleomorfismo o anisonucleosis e índice mitótico**. El grado nuclear se define por características nucleares (pleomorfismo e índice mitótico) y parece tener una mayor importancia pronóstica, además de la ventaja de poder aplicarse sobre los diferentes subtipos histológicos de cáncer de mama, ya que el grado histológico sólo es aplicable en el carcinoma ductal infiltrante²⁵⁶. En la clasificación por grados corresponden los tumores de bajo grado (**Grado I**) a aquellos más diferenciados y con menor actividad mitótica que tiene mejor pronóstico que el **Grado II** y al grupo de alto grado (**Grado III**) los que presentan mayor anaplasia y número de células en división, por tanto, de peor pronóstico. El grado histológico o nuclear se ha convertido en uno de los pilares básicos de la evaluación pronóstica. Hoy día es aceptado de forma universal y recomendado por la OMS, dada su utilidad y fácil obtención. Es casi unánime en la literatura una relación significativa del grado histológico o nuclear con la SLE y SG. Su bajo coste, facilidad de

obtención y la necesidad de poca muestra de tejido para su estudio, es un factor pronóstico de gran importancia en la toma de decisiones clínicas.

En un estudio prospectivo recientemente publicado en el que se evaluó a 1036 pacientes afectas de cáncer de mama en estadio I, sólo el tamaño tumoral y el grado histológico tuvieron una influencia significativa en la recurrencia de la enfermedad a los 8 años²⁴⁰. Algunos estudios afirman que tumores grandes con un bajo grado histológico tienen menos recidivas que tumores pequeños con un alto grado histológico, al menos en un periodo de 2 a 5 años²⁵⁷. Fischer ha mostrado una supervivencia a los cinco años del 93% en pacientes con un bajo grado nuclear, comparado con el 79 % para pacientes con un grado nuclear pobre y sin ganglios afectados²⁴⁵.

Sin embargo, la falta de reproductibilidad interobservador ha reducido el uso del grado en ensayos clínicos^{236,238,259,260}. El sistema de gradación más utilizado en el cáncer de mama es la clasificación de **Scarff-Bloom-Richardson (SBR)** y el **grado nuclear de Fischer**, aunque ambos sistemas se usan habitualmente en versiones modificadas.

8.3.2.3. Tipo Histológico.

El carcinoma ductal infiltrante y el lobulillar infiltrante puros o en combinación predominante con otros tipos histológicos, son los tipos más comunes de cáncer de mama. Los pacientes con carcinoma ductal infiltrante generalmente tienen una mayor incidencia de adenopatías axilares afectadas y peor evolución que los pacientes con tipos histológicos menos frecuentes²³⁸. El carcinoma tubular, el mucinoso, el papilar y el adenoquístico son considerados de buen pronóstico, mientras que el carcinoma medular

también ha sido considerado clásicamente de buen pronóstico, aunque, esta opinión no es compartida por todos los autores. El micropapilar, que es una variedad rara, es considerado de muy mal pronóstico²³⁸.

Los tipos anatomopatológicos especiales (carcinoma papilar, tubular, coloide y medular puros) comprenden sólo un 10 % de los tumores de mama y tienen un mejor pronóstico, con una SLE a 10 años > 90 % cuando se presentan sin afectación axilar. Dentro de su rareza, el más frecuente es el carcinoma tubular, que en su forma pura es altamente improbable que sea origen de metástasis²⁶¹. Es evidente que los tumores no infiltrantes tienen mejor pronóstico que los infiltrantes, pero dentro de estos existen algunos subtipos histológicos (10 – 20 %) con una evolución más favorable y un curso clínico más benigno. Por el contrario, otras formas lo presentan especialmente desfavorable, como ocurre con el carcinoma inflamatorio o el de células en anillo de sello²³⁷.

8.3.2.4. Estado Ganglionar Axilar.

Es el factor pronóstico más importante en pacientes con cáncer de mama hasta el momento actual. La afectación ganglionar y el número de ganglios positivos en su caso son los factores pronóstico más claros^{242, 243,237}, empeorando el pronóstico a medida que aumenta el número de adenopatías afectas, marcando diferencias pronósticas por consenso entre los grupos formados por ningún ganglio afectado, de uno a tres ganglios, de cuatro a nueve, y más de diez ganglios afectos²³⁸. Aunque la presencia de ganglios

afectados está asociado con tumores grandes, es relativamente independiente de otros marcadores biológicos, incluyendo los receptores esteroideos y las medidas de proliferación, llegando a la conjetura de que el estado ganglionar axilar debe merecidamente reflejar la edad cronológica relativa del tumor ²⁶³. Sin embargo, sigue existiendo un 15-20 % de recurrencia a los 5 años en pacientes con ganglios axilares negativos ²⁶⁴ y un riesgo de afectación ganglionar del 15 % en tumores T1a²⁶². De todas formas, una vez ya ha aparecido la recurrencia, el pronóstico en cuanto a supervivencia parece depender más del intervalo libre de enfermedad que de la afectación ganglionar ²⁶⁵, aunque esté es un punto controvertido.

La supervivencia a 5 años en el estudio SEER ²⁶⁶, fue del 99,2 % en los casos en que el tumor medía menos de medio centímetro y sin afectación ganglionar axilar, y del 45,5 % cuando el tumor primario era mayor o igual a 5 centímetros y con 4 o más ganglios axilares afectados.

Algunos autores han sugerido que cuanto mayor sea la afectación ganglionar axilar, mayor es el riesgo de recurrencia si se realiza un tratamiento quirúrgico conservador con una radioterapia posterior ²⁶⁷. Sin embargo, la mayoría de los grupo no han llegado a esta conclusión; por ejemplo, las series del JCRT no han tenido diferencias en las recurrencias locales tras tratamiento conservador según los ganglios afectados fueran ninguno, de uno a tres, de cuatro a nueve o 10 o más²⁶⁸. Debemos recordar que la tasa de recurrencias locorregionales de los pacientes con ganglios positivos después de una mastectomía varía de un 10 a un 25 %, incluso con el uso de quimioterapia

adyuvante o terapia hormonal, siendo la mastectomía una opción relativamente menos efectiva que en pacientes sin afectación ganglionar axilar ²⁶⁹.

El caso de las micrometástasis ganglionares (afectación del ganglio menor a dos milímetros) es distinto. En una revisión reciente de la literatura (donde la definición de micrometástasis no era la misma en todos los estudios) se observa que el hecho de realizar múltiples cortes seriados e inmunohistoquímica de los ganglios aumenta la detección de las micrometástasis en un 9-33 %, al mismo tiempo que parece que existe una peor supervivencia en las pacientes con metástasis ocultas ²⁶⁴. El estudio exhaustivo del ganglio centinela en busca de micrometástasis probablemente nos aumentará la estadificación del cáncer de mama debido al aumento del diagnóstico de micrometástasis.

El valor pronóstico de la afectación de la cadena de la mamaria interna también es importante. Veronesi ²⁷⁰ estudió la evolución de 1085 pacientes tratadas con mastectomía radical con disección de la cadena ganglionar de la mamaria interna, llegando a la conclusión de que la afectación por sí sola de dichos ganglios empeoraba el pronóstico de forma similar a la afectación exclusiva de los ganglios de la axila. Sólo cuando la afectación ganglionar era de ambas cadenas el pronóstico era mucho peor con una supervivencia a los 10 años de sólo el 37,3 %.

La afectación supraclavicular representa un estadio avanzado de la enfermedad y tiene muy mal pronóstico, considerándose en la clasificación TNM como una metástasis a distancia (M1).

Se requiere un mínimo de 10 ganglios linfáticos examinados para asegurar un adecuado estadiaje tumoral clínicoquirúrgico. De este modo, pacientes sin afectación ganglionar axilar van a presentar un mejor pronóstico, con una supervivencia libre de enfermedad a los cinco años del orden del 88 %²⁷¹. Cuando la afectación oscila entre 1 y 5 ganglios linfáticos axilares la tasa de supervivencia disminuye del 67 % a 46 %, hasta 10 ganglios axilares metastásicos la tasa es del 37 %; cuando la cifra supera los 20 ganglios linfáticos afectados, la supervivencia es menor del 18 % a los cinco años²⁷². Igualmente tiene interés conocer a que nivel topográfico axilar están situados los ganglios invadidos, encontrándose diferencias en la supervivencia a los 10 años, siendo del 41 % en las pacientes con afectación de los ganglios del nivel I, del 30 % cuando están afectados el nivel II y sólo del 15 % en los que presentan invasión del nivel III, haciendo la salvedad que puede existir excepcionalmente un salto en la afectación ganglionar²⁷⁵.

Diversos estudios han puesto en evidencia la existencia de una estrecha correlación entre la afectación de los ganglios y el tamaño tumoral, de forma que cuanto mayor es el tumor, más posibilidad de afectación linfática existe, mientras que la correlación entre frecuencia de invasión axilar y topografía de la neoplasia, en los distintos cuadrantes de la mama, no está tan establecida²⁷⁶.

Desde el punto de vista de la probabilidad de recidiva, las mujeres con afectación ganglionar tienen entre un 45 a un 60 % de riesgo de presentar recidiva tumoral en los primeros cinco años, con un 75-80 % de riesgo a los 10 años²⁷⁷. Por tanto, es de

suponer que la mayoría de las mujeres con ganglios axilares invadidos no se “curaran” con la cirugía exclusivamente, debiendo considerarse la existencia de micrometástasis en el momento del diagnóstico. De ahí la necesidad de utilizar una terapia adyuvante con el intento de erradicar estas metástasis subclínicas ²⁷⁸.

8.3.2.5. Permeabilidad Vascolar.

Parece ser que la invasión vascular sólo se produce en las variedades infiltrantes del carcinoma ductal y lobulillar y se asocia a tumores de mayor tamaño. La invasión de los vasos linfáticos y venas peritumorales es infrecuente en pacientes **N0** (8 % linfática y 14 % venosa), teniendo ambos factores influencia significativas tanto en recidiva local como sistémica, y es también un reflejo de su biología, asociándose con otros factores como el alto grado y receptores estrógenicos (RE) negativos. También debe usarse en combinación con otros indicadores ^{279,280,281}.

La presencia de **invasión linfática y vascular peritumoral (PLBI – peritumoral lymphatic and blood vessel invasion -)** está asociada a un riesgo relativo de recurrencia del 4.7 en pacientes con ganglios negativos ^{236,238,283}, y parece un factor de mal pronóstico independiente del estado hormonal de la paciente y del tamaño tumoral en algunos estudios ^{236,284}. Lee revisó una serie de 221 pacientes a las que se les había realizado mastectomía radical modificada y que no tenían afectación ganglionar, y estimó una probabilidad de supervivencia libre de enfermedad a los 5 y 10 años del 60 y del 44 % respectivamente en las pacientes que tenían **PLBI**, y del 90 y del 88 % en las que no presentaban **PLBI** ²⁸³.

8.3.2.6. Necrosis Tumoral.

No se recoge en la mayor parte de las publicaciones y no se ha estudiado separadamente. La necrosis tumoral es un fenómeno que se observa en tumores de alto grado, poco diferenciados y por tanto de mal pronóstico. Se ha asociado a características desfavorable como grado histológico alto o aneuploidía, y las series que lo analizan encuentran una menor supervivencia a los 5 años ²⁸⁵, con aumento de las recidivas loco-regionales y sistémicas en los que hubo necrosis con una incidencia del 35 % a los cinco años ²⁸⁶.

La necrosis tumoral, la reacción celular inflamatoria mononuclear o el infiltrado linfocítico, o la presencia de neoplasia lobulillar han sido asociados con la evolución clínica en algunos estudios, pero en otros muchos no.

8.3.2.7. Componente Intraductal Extenso.

El componente Intraductal Extenso (CIE), se refiere a la identificación de carcinoma ductal in situ en más del 25 % del área del tumor infiltrante y en la periferia de éste, sin precisar su extensión.

Los pacientes con componente intraductal extenso (CIE) tienen mucha mayor frecuencia de márgenes afectos en la pieza quirúrgica que los pacientes sin CIE ²⁶⁷. Parece que aumenta la tasa de recidivas locales ²⁶⁹ incluso cuando se realizan excisiones

muy amplias del tumor, por afectación microscópica de los márgenes quirúrgicos en tratamiento conservador de la mama. En una serie del grupo de Milán en la que realizaba cuadrantectomía, el riesgo de recurrencia en el cuadrante tratado fue del 10,6 % en las pacientes con CIE, y de sólo el 5,3 % en las pacientes sin CIE, con una media de seguimiento de 10,5 años ²⁸⁸. El riesgo de recurrencia fuera del cuadrante fue de 2,8 y de 1,3 % en los dos grupos, respectivamente. Algunos estudios afirman que es el factor más importante en la recurrencia en el tratamiento conservador ²⁵⁷. Un margen es negativo cuando la distancia entre el límite del tumor y el límite de resección es de más de un milímetro, cercano cuando es menor o igual a un milímetro, y positivo cuando las células tumorales (invasivas o intraductales) están presentes en el margen de la pieza quirúrgica.

8.3.3. Variables Biológicas.

8.3.3.1. Características Hormonales.

El descubrimiento de los receptores hormonales data de los años setenta, si bien desde los trabajos de Horwitz et al ²⁸⁹ es cuando comenzamos a conocer la utilidad de la determinación de los receptores de estrógenos (**RE**) y progesterona (**RP**) en las fracciones citosólicas del cáncer de mama. Desde entonces son muchos los trabajos realizados en este campo estando actualmente confirmado que el 50-60 % de los cánceres de mama tienen en su citosol cantidades medibles de receptores estrogénicos (**RE**) y entre el 35--58 % receptores de progesterona (**RP**), donde se dispone de dos métodos de

determinación: enzimoimmunoanálisis e inmunohistoquímico, con una validez similar^{290,291,292,293}.

La presencia de receptores de estrógeno en los tumores está asociada con una diferencia favorable del 8-10 %^{236,294,295} a los cinco años en cuanto a período libre de enfermedad y supervivencia, al mismo tiempo que es un factor predictivo de la respuesta a la terapia hormonal^{236,238,242}²⁹⁴; la importancia de los receptores de progesterona no está clara. Teóricamente, el receptor de progesterona es un indicador de una vía intacta de respuesta al estrógeno, ya que está producido por estimulación estrogénica. En análisis multivariantes de pacientes con ganglios negativos, cualquiera de los dos tipos de receptores es un factor predictivo significativo del pronóstico clínico. A menudo, el receptor de estrógeno tiene mayor capacidad predictiva para el período libre de enfermedad, y el receptor de progesterona para la supervivencia global, quizás porque es mejor indicador de respuesta a la terapia hormonal que sigue a la recurrencia de la enfermedad. El significado pronóstico a largo plazo de los receptores de estrógeno fue examinado en un estudio prospectivo²⁹⁶ de 767 pacientes en estadio I o II de cáncer de mama tratado con mastectomía y disección axilar completa o muestreo ganglionar, con una media de seguimiento de 11 años. Los receptores de estrógenos fueron positivos en un 54 % de los tumores. La ausencia de receptores estrogénicos se asoció a tumores de alto grado histológico, pero no hubo relación con el estado ganglionar o el tamaño tumoral. El status de los receptores de estrógenos no predijeron la supervivencia del grupo como un todo.

La correlación entre la presencia de RE en tejido tumoral mamario y la respuesta clínica endocrina permite que la determinación de estos receptores tumorales se convierta en un importante factor pronóstico para el tratamiento y seguimiento de las neoplasias hormonodependientes²⁹⁷. En general, a mayor concentración de RE y RP, el pronóstico del cáncer de mama es mejor. Los tumores más diferenciados y menos agresivos son con frecuencia RE Y RP positivos, se encuentran relacionados entre si y con otros factores; además, los tumores con receptores negativos comparten otras características propias de tumores agresivos, como el alto grado histológico. Su valor pronóstico en ganglios negativos es controvertido. Las dos series más importantes por número de pacientes y seguimiento, la del NSABP²⁹⁸ y la de San Antonio²⁹⁹, demuestran diferencias significativas en SLE y SG entre RE positivos y negativos.

Recientemente se ha introducido el concepto de estimulación “intracrina” que hace referencia a la existencia en las propias células de cáncer de mama de la enzima aromatasa, y de toda la maquinaria enzimática necesaria para convertir andrógenos suprarrenales sulfatados en estradiol³⁰⁰. Por lo tanto, estas enzimas son capaces de autoabastecer a la célula de estrógenos y de favorecer su proliferación. Esta posibilidad ha abierto paso a la utilización de inhibidores de la aromatasa como alternativa al tratamiento del cáncer de mama, que está recibiendo una acogida favorable en medios oncológicos.

8.4. Factores Pronósticos de Segunda Generación.

8.4.1. Receptores Hormonales.

8.4.1.1. pS2.

El gen pS2, clonado y aislado en 21q, fue identificado en líneas celulares de cáncer de mama humano en respuesta a estimulación estrogénica. Su expresión podría reflejar el estatus funcional de los receptores estrogénicos, indicando mejor pronóstico ^{238,301} y siendo tanto un factor pronóstico como predictivo. La proteína producida es pequeña (6450Kd) y de función desconocida y está implicada en mantener la integridad del tracto gastrointestinal. En el cáncer de mama puede ser demostrada en al menos la mitad de los tumores y parece también implicada en la regulación del crecimiento ³⁰¹.

8.4.1.2. Heat Shock Proteins.

Las "proteínas de shock por calor" (hsps) están producidas en respuesta a estrés ambiental y fisiológico. Muchas hsps son normalmente expresadas en células y están diferencialmente expresadas o reguladas durante el ciclo celular mediante hormonas en diferentes fases de desarrollo y diferenciación. Los miembros de la familia hsp son identificados normalmente por sus pesos moleculares (hsp27, hsp60, hsp100,...).

Estudios iniciales de Chamness y Tandon sugirieron que hsp27, hsp70 y hsp90 podían ser factores pronóstico, especialmente para el tiempo de recurrencia en pacientes **N0**. La hsp27 y la hsp70 parecen ser las más importantes y son las más estudiadas. El grupo de la Universidad de Texas Health Science Center de San Antonio ³⁰² no ha encontrado valor pronóstico independiente para hsp27 en pacientes **N0**. Hsp70 continuaba siendo un factor predictivo de recurrencia de enfermedad en los análisis multivariables ³⁰³.

Love y King ³⁰⁴ midieron la hsp27 en 361 pacientes con cáncer de mama primario y encontraron una fuerte correlación con los receptores estrogénicos pero no con los progestágenos. En los análisis univariables, la hsp27 predecía un intervalo libre de enfermedad corto, pero una supervivencia más larga desde la primera recurrencia. En análisis multivariables, sin embargo, hsp27 no fue un factor predictivo independiente para el pronóstico clínico.

Los datos del grupo de Ciocca ^{302,303,305} sugieren que hsp27 debe estar implicada en la resistencia celular a drogas citotóxicas, particularmente la doxorubicina. Aunque no parece que sean un factor pronóstico independiente, podrían ser de utilidad clínica para predecir la respuesta a la terapia. Además, pueden ser dianas para nuevas estrategias terapéuticas.

8.4.2. Medidas de Proliferación.

La medición por citometría de flujo de DNA de la ploidía (contenido de DNA) y la fracción de la fase S son otros de los factores pronósticos ³⁰⁶. Hay datos conflictivos respecto al significado clínico de la ploidía, mientras que las medidas de la fracción de la fase S indican claramente una fuerte asociación con el periodo libre de enfermedad y la supervivencia global ²³⁶. Serían medidas de proliferación celular el índice mitótico, la mitosina e histonas, Ki67, índice de niveles de timidina, PCNA, FINORs, p120 ²³⁸. Diversos estudios han encontrado una buena correlación con el pronóstico de la enfermedad, así como una relación con la respuesta a la quimioterapia y a veces a la hormonoterapia ²⁹⁴.

8.4.2.1. Índice Mitótico.

El índice mitótico (IM) ha sido un componente importante de todos los sistemas histológicos de gradación. Se determina contando las figuras mitóticas usando un microscopio de luz en muestras de tumores en parafina teñidas mediante hematoxilina-eosina. Ha sido descrito como la más vieja, fácil, rápida y barata técnica de medir la proliferación. La actividad mitótica es usualmente expresada mediante el número de mitosis por campo de alta ampliación, aunque han sido sugeridos otros sistemas de contaje. Cada uno de estos sistemas ha sido correlacionado con el pronóstico clínico al menos en un análisis univariable. La expresión de la actividad mitótica dividiendo el número de mitosis por el número de células cancerosas elimina la variabilidad en el

tamaño del campo de un microscopio a otro, la variación en la celularidad tumoral, y la variación del tamaño tumoral.

El índice mitótico es un componente, en combinación con otros hallazgos histopatológicos de muchos índices pronósticos. Por ejemplo, el Índice Pronóstico de Nottingham y el Índice Pronóstico Multivariable de Baak combinan el índice mitótico con el estado ganglionar y la medida tumoral. Los dos índices han demostrado ser factores pronósticos más importantes que cualquiera de los componentes individuales.

8.4.2.2. Citometría de Flujo de ADN.

Esta técnica permite estimar el contenido total de ADN por núcleo (ploidía) y el porcentaje de células en las diversas fases del ciclo celular. Si el tumor tiene una cantidad “normal” de ADN, podemos decir que es diploide y si el contenido es anormal, es “aneuploide”. Existe una fuerte correlación entre una fracción fase S alta y otros factores pronósticos. Wenger³⁰⁷ ha encontrado correlaciones entre la fase S, la ploidía y los receptores esteroideos en más de 127000 pacientes con cáncer de mama. También encontró correlaciones con el número de ganglios linfáticos positivos, tamaño tumoral y edad del paciente.

La utilidad clínica de la citometría de ADN para el carcinoma de mama fue el motivo de una conferencia de consenso que revisó 43 publicaciones³⁰⁸. A pesar de la falta de estandarización en los métodos y de la medición subóptima de la fracción fase S, la literatura apoyó de forma clara una asociación entre una fracción alta y un aumento del

riesgo de recurrencia y mortalidad para pacientes con cáncer de mama infiltrante. Los investigadores remarcaron que cada laboratorio debe validar el significado pronóstico para sus propios valores de fase S. La separación óptima de los pacientes en diferentes grupos de riesgo mediante la fracción fase S no está establecida. Trabajos más recientes también confirman el valor pronóstico de la fracción fase S en la supervivencia global y en el periodo libre de recidivas ^{309,310}. Hay datos contradictorios respecto a si es un factor predictivo de la respuesta a la quimioterapia.

El Ki67 es un anticuerpo monoclonal desarrollado por Gerdes que es específico para un antígeno nuclear expresado sólo en las células en proliferación (G₂, S, M y el final de G₁). Los anticuerpos más nuevos, Ki67 policlonal y MIB1, han sido conseguidos de fragmentos recombinantes del gen para el antígeno. La tinción de Ki67 correlaciona directamente con el tamaño tumoral, grado histológico, invasión vascular y el estado ganglionar axilar linfático y de forma inversamente proporcional con los receptores esteroideos. Ki67 correlaciona bien con TLI pero de forma pobre con la fracción fase S y PCNA.

La mayoría de los estudios han encontrado una correlación con el pronóstico clínico en análisis univariados, aunque tienen relativamente pocos pacientes y que son heterogéneos, con ganglios positivos y negativos, que recibieron diferentes tratamientos y un corto periodo de seguimiento. La inspección de las curvas de supervivencia en pacientes con ganglios negativos sugiere que el incremento del riesgo de recurrencia en pacientes con alto Ki67 puede estar en el mismo rango que para los pacientes con alto

TLI o aumento de la fracción fase S ^{27, 311}. Se necesitan más estudios con análisis multivariados para definir el papel del Ki67 como factor pronóstico. Recientemente han sido publicados diversos estudios en los que MIB1y/o Ki67 han sido factores pronóstico independientes en el análisis multivariable ^{310,312,313}.

8.4.2.4. Índice de Marcaje por Timidina (*THYMIDINE LABELING INDEX –TLI*).

El Índice de marcaje por timidina (thymidine labeling index -TLI-) se determina autorradiográficamente contando el número de núcleos marcados en microsecciones autorradiografiadas siguiendo a la incubación de un espécimen tumoral con timidina tritiada. El índice es independiente de la extensión de la enfermedad en el momento del diagnóstico, afectación ganglionar axilar y del tamaño tumoral, pero es inversamente proporcional a los niveles de receptores esteroideos. La mayoría de los estudios hallan una ventaja en el periodo libre de enfermedad para los pacientes con tumores de baja proliferación ^{238, 311,314}. El riesgo relativo del intervalo basado en análisis multivariados en pacientes sin afectación ganglionar es aproximadamente de dos. El papel del índice de timidina como factor predictivo está todavía por determinar.

8.4.2.5. Antígeno Nuclear de Células Proliferantes.

(PROLIFERATING CELL NUCLEAR ANTIGEN –PCNA-)

El antígeno nuclear de células proliferantes (PCNA) es una proteína nuclear asociada con la polimerasa de DNA δ , que está presente durante el ciclo celular de las células proliferantes. El anticuerpo monoclonal PC10 reconoce un epítipo del PCNA

humano en tejido de cáncer de mama fijado. No está clara su independencia como factor pronóstico^{27, 238,315}, especialmente en pacientes con ganglios negativos.

8.4.3. Factores de Crecimiento y sus Receptores.

Las células epiteliales en cáncer de mama están bajo la influencia de una variedad de hormonas y factores de crecimiento. Los receptores del factor de crecimiento tirosinquinasa están entre los mejores estudiados y han sido subclasificados en nueve familias diferentes según la estructura de sus ligandos de unión extracelulares y los dominios quinasa intracelulares y la naturaleza de sus ligandos activantes. El tipo I incluye a la familia del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), que contiene muchos polipéptidos que son expresados en la mama y están implicados en el desarrollo del cáncer de mama. Miembros de esta familia son el EGFR (también conocido como c-erbB-1 o HER-1), HER-2/neu (también conocido como c-erbB-2), HER-3 (c-erbB-3) y HER-4 (c-erbB-4).

8.4.3.1 HER-2/NEU.

Los trabajos con suficiente poder estadístico para encontrar correlaciones pronósticas y predictivas significativas no apoyan el uso de HER-2/neu en la evaluación de pacientes con ganglios linfáticos negativos que es el grupo de pacientes con cáncer de mama para los que las estimaciones pronósticas son de mayor importancia. Sin embargo, HER-2/neu puede tener valor predictivo para la respuesta a ciertos tratamientos.

Los primeros estudios sobre la posible significación pronóstica del HER-2/neu midieron la amplificación génica, que generalmente fue predictiva de peor periodo libre de enfermedad y de supervivencia en los pacientes con ganglios positivos, pero rara vez en pacientes con ganglios negativos. Estudios posteriores midieron la expresión de la proteína, que correlaciona bien con la amplificación génica, pero uno podría plantear la hipótesis de que la expresión génica estaría más directamente relacionada con el comportamiento de las células tumorales. Se puede utilizar tanto tejido fresco, congelado y en parafina, con una concordancia del 95% entre los métodos.

Las evidencias clínicas indican que HER-2/neu debe ser un predictor de la resistencia al tratamiento. Benz³¹⁸ mostró que en modelos animales, la transfección de células tumorales mamarias con HER-2/neu resulta en una resistencia al tratamiento con tamoxifeno. Wright³¹⁹ estudió el efecto de la sobreexpresión de HER-2/neu en la resistencia al tamoxifeno en 65 pacientes con cáncer de mama metastásico recurrente. Las respuestas fueron del 7 % en los pacientes positivos y del 37 % en los negativos (p < 0,05).

Paradójicamente, Klijn encontró también que la sobreexpresión de HER-2/neu era predictivo de buena respuesta a la quimioterapia con CMF en pacientes con enfermedad metastásica³²⁰.

La presencia de este oncogén en alta proporción puede ser un marcador independiente de mal pronóstico útil y puede estar asociado con la resistencia a las drogas ³²¹. También puede estar correlacionado con la recurrencia y una supervivencia más corta ^{236,238,322,323}, aunque todavía debe ser validado en sus papeles pronóstico y predictivo ²⁸³, ya que aún existen datos contradictorios ³²⁴.

8.4.3.2. Epidermal Growth Factor Receptor. (EGFR)

El receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) es una glicoproteína de transmembrana de 170 kd con dominios tirosinquinasa citoplasmáticos, traducida desde mRNAs de 6 y 10 kb codificadas por un gen en el cromosoma 7q21. Está presente en células epiteliales de la mama normal y en otros tejidos incluyendo el hígado a bajos niveles. Aproximadamente del 35 al 60 % de los cánceres primarios de mama sobreexpresan EGFR. El nivel de su expresión se ha correlacionado de forma inversa con la expresión de la proteína receptora de estrógenos ^{236,238}, con una positividad de al menos el doble en tumores estrógeno o progesterona negativos. La mayoría de los estudios publicados han encontrado una relación directa con un peor grado tumoral e índices de proliferación aumentados. Otros sugieren que puede estar correlacionado con la sobreexpresión de un p53 anormal o con factores de angiogénesis ³¹⁶.

8.4.4. Genes de Supresión Tumoral.

8.4.4.1. p53.

La sobreexpresión de p53 es relativamente independiente del estado de los ganglios axilares y del estatus menopáusico, y suele estar relacionado con el tamaño tumoral, con la ploidía y las medidas de proliferación, y, en algunos estudios, con la ausencia de receptores esteroideos ^{325,326,327}. La incidencia de mutaciones en p53 detectados mediante SSCP es significativamente menor que la sobreexpresión detectada por inmunohistoquimia. Diversos estudios han examinado la significación pronóstico medida por inmunohistoquimia en pacientes sin afectación ganglionar. A pesar de usar una variedad de anticuerpos con diferentes sensibilidades, todos estos estudios demuestran el significado pronóstico del p53. En un trabajo ³²⁸ p53 pierde su significación estadística cuando la fracción fase S fue incluida en el análisis, pero en otros estudios, tanto p53 como los marcadores de proliferación fueron factores significativos en los análisis multivariados. Estos hallazgos sugieren que a pesar de una fuerte asociación directa entre la acumulación de p53 mutante y la proliferación, p53 tiene otras funciones biológicas en suma a la regulación del ciclo celular. No todos los tumores que exhiben tinción positiva con varios anticuerpos p53 tienen mutaciones del gen, ni todas las mutaciones tienen la misma contribución a la agresividad de los tumores de mama. Otros trabajos han encontrado relación entre la expresión de p53 y la existencia de mutaciones en BRCA1 ³²⁹.

Es un marcador biológico muy prometedor, pero que todavía necesita ser validado como factor pronóstico y predictivo independiente^{242,294}.

8.4.4.2. nm23.

Respecto al gen nm23 hay datos contradictorios. Fue originalmente identificado por Steeg mediante el cribaje de las librerías de ADNc de líneas celulares de melanoma murino de diferente potencial metastásico, creyendo que era un “gen antimetastásico”. Los investigadores proponen que el nm23 debe tener una función de gen supresor para las metástasis tumorales. El producto del gen nm23-H1 ha sido identificado como una quinasa nucleósido difosfato (NDPK) A. Originalmente se describieron correlaciones inversas con otros factores pronósticos, especialmente el estatus ganglionar y el grado histológico, aunque en estudios posteriores estos resultados no han podido ser confirmados³³⁰.

8.4.5. Medidas de la Capacidad Invasiva.

La invasión por células anómalas y la metástasis son procesos multifactoriales en los que hay implicadas interacciones complejas de una variedad de enzimas proteolíticos, factores de crecimiento y moléculas de adhesión célula-célula y célula-sustrato.

Conceptualmente, son marcadores atractivos para detectar la presencia de micrometástasis.

8.4.5.1. Catepsina D.

La catepsina D es una glicoproteína que ha sido propuesta como marcador de actividad estrogénica, y se ha sugerido que actúa como un factor de crecimiento a través del receptor II de la insulina. Juega un papel en la invasión tumoral ya que actúa como una proteasa degradando la membrana basal y promoviendo el procesado o liberación de factores de crecimiento peptídicos. Es un candidato como marcador pronóstico de invasión y metástasis.

Ravdin ³³¹ realizó una revisión del tema valorando estudios que evaluaban su utilidad pronóstica en el cáncer de mama. La revisión concluye que la catepsina D es un marcador pronóstico potencialmente importante cuya aplicación clínica espera mayor definición.

Têtu ³³² encontró que aunque la tinción de las células cancerosas no estaba asociada con el pronóstico, la tinción de elementos del estroma (macrófagos) se relacionaba con un periodo libre de metástasis más corto, sugiriendo que las células estromales jugarían un papel clave en la invasión local y la diseminación metastásica del tumor. La discrepancia entre la inmunohistoquímica y otras técnicas también ha sido notada por otros autores y es consistente con los hallazgos de Johnson ³³³, cuyo trabajo con líneas celulares también sugería que el mal pronóstico de algunos tumores con altos niveles de catepsina D es probablemente debida a altos niveles de catepsina D en los componentes estromales del tumor, así como de las células inflamatorias infiltrantes.

La mayoría de estudios con más de 3 años de seguimiento sugieren que los niveles altos de catepsina-D pueden indicar mal pronóstico, sobre todo en pacientes con afectación ganglionar, aunque continúan existiendo resultados contradictorios, incluso dados por el mismo grupo de investigación ³²¹. De todas formas, la catepsina D parece ser útil para predecir metástasis ganglionares.

8.4.5.2. Activadores e Inhibidores del Plasminógeno.

Los activadores e inhibidores del plasminógeno también parecen implicados en el proceso de invasión tumoral por su capacidad proteasa. La uPA (urokinase - tipe plasminogen activador) es una serinproteasa que cataliza la conversión del plasminógeno en enzima activo plasmina, que puede activar a la colagenasa tipo IV, degradando el colágeno y las proteínas de la membrana basal y promover la invasión. Se une a su receptor, que es una proteína de superficie celular formando uPAR. La uPA está controlada por dos inhibidores específicos, PAI-1 y PAI-2, los cuales han sido examinados como factores pronósticos potenciales en el cáncer de mama ^{334,335}.

En sistemas experimentales, PAI-1 y PAI-2 producen la inhibición de la invasión. Diversos autores ^{334,335,336,337} han publicados de los niveles elevados de uPA, así como de PAI-1; se han asociado, de forma independiente en algunos estudios, con un periodo libre de enfermedad y supervivencia global más corto, tanto en pacientes con enfermedad ganglionar como sin ella.

Bouchet ³³⁶ midió uPA, PAI-1 y PAI-2 en especímenes tumorales de 314 pacientes con cáncer de mama primario, concluyendo que PAI-1 proporciona información pronóstica similar a uPA, y no parece jugar un papel como inhibidor, y que, en contraste, PAI-2 aumenta el valor pronóstico de PAI-1 en mujeres sin afectación ganglionar. Resultados más recientes, confirman el valor pronóstico ^{338,339}.

8.4.5.3. Receptores de Laminina.

El receptor de laminina es una proteína de superficie celular de 67kd de la cual se ha sugerido que puede estar implicada en la invasión y penetración de las células cancerosas a través de la membrana basal de los vasos endoteliales. La expresión de receptores de laminina se ha asociado con ganglios linfáticos invadidos y con edad joven de la paciente, y podría existir una relación con el tamaño tumoral. Estudios in vitro sugieren que la expresión del receptor de laminina puede estar modulado por estrógenos y progestágenos. Los estudios de pronóstico dan datos contradictorios.

8.4.5.4. Angiogénesis.

Es la formación de vasos a partir de la vasculatura ya existente. La angiogénesis ha sido implicada como componente crítico del proceso de invasión y de metástasis, ya que son necesarios nuevos vasos para la nutrición de las células cancerosas que infiltran y/o que metastatizan, aproximadamente a partir de los 0,2 cm de tamaño. La densidad de microvasos intratumoral (IMD) se ha correlacionado con los ganglios axilares

metastásicos y la supervivencia, señalándose como factor pronóstico en el cáncer de mama primario. El principal punto es establecer un método universal para su medición, de forma que sea fácilmente reproducible. Se han realizado varias propuestas para ello.

El VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular) es un péptido mitógeno potente para las células endoteliales derivadas de arterias, venas y linfáticos, pero que está desprovisto de actividad mitógena apreciable para otros tipos celulares. Se ha estudiado ampliamente pareciendo un factor pronóstico de mal pronóstico^{321,340,341}. De todas formas, también existen datos contradictorios.

8.4.5.5. Otros.

Existe un sinnúmero de factores que están actualmente en estudio por su posible aportación pronóstica en el cáncer de mama, como pueden ser reguladores de la apoptosis (**bcl-2**,...), antígenos (**PSA o antígeno específico prostático**, etc), proteínas (**RHAMM**,...), **p21**, **p27**, **ciclina D1**, etc. Aunque hay una mayor comprensión del significado pronóstico de los factores individuales, el cómo usar en la práctica múltiples factores pronósticos todavía es un campo por descubrir.

8.4.6. Marcadores Tumorales Séricos.

De acuerdo con una reciente definición, se deben considerar marcadores tumorales "... todas aquellas sustancias cualitativa o cuantitativamente perceptibles, que tengan una conexión causal o de probabilidad con las neoplasias malignas...".

Tales sustancias pueden ser perceptibles en muestras del tejido tumoral por medio de técnicas inmunocito/histoquímicas. No obstante, siempre se presta una mayor atención al estudio y desarrollo de marcadores circulantes en los líquidos biológicos que permiten , por medio de una sencilla toma de muestras, revelar a distancias la presencia y la evolución de una neoplasia.

Los marcadores tumorales séricos son sustancias que proporcionan información cuantitativa y cualitativa entre pacientes con enfermedades malignas y la población sana. Sin embargo, no existe el marcador ideal capaz de distinguir ambos grupos, pero pueden ser útiles en la evaluación y en la monitorización de las pacientes tumorales.

Dentro de los marcadores séricos en el cáncer de mama, se encuentran:

A. Antígeno asociado al tumor.

- 1) CEA (Antígeno carcinoembrionario)
- 2) Moléculas Mucina-Like: CA 15.3; MAM-6; MSA (Antígeno mamario sérico);
- 3) CA549; MCA (Antígeno ca.mucinoso)
- 4) TPA (Antígeno polipeptido tisular)

B. Hormonas.

- 1) Calcitonina
- 2) Gonadotropina coriónica- β

C. Enzimas y productos de rutas metabólicas.

- 1) β -2 microglobulina
- 2) Ferritina

- 3) Fosfatasa alcalina
- 4) Hidroxiprolina
- 5) Osteocalcina

Aunque, no se ha descrito ningún marcador tumoral como específico del cáncer de mama, tras los trabajos de Kresbs et al³⁴², Pons-Anicet et al³⁴³, y Van Dalem et al³⁴⁴ relacionando los incrementos de los marcadores tumorales antígeno carcinoembrionario (CEA) ó el carcinoide (CA. 15.3) y antígeno polipeptídico tisular (TPA) como predictores del estado de enfermedad en pacientes afectas de cáncer de mama, se intenta no sólo confirmar está relación³⁴⁵ sino también emplearlos como predictores prequirúrgicos del cáncer de mama.

8.4.6.1. Antígeno Carcinoembrionario (CEA).

El CEA es el marcador tumoral más ampliamente utilizado en todo el mundo. Desde el punto de vista bioquímico, se trata de una glucoproteína de elevado peso molecular (180.000 a 220.000 dalton). Su aumento se presenta con estímulos de proliferación del epitelio, metaplasia y displasia, no obstante, valores significativamente elevados suelen ser atribuibles a una gran cantidad de cánceres de origen epitelial: colorrectal, páncreas, gástrico, pulmón y mama³⁴⁶. Según Kleist³⁴⁷, valores superiores a 10 ng/ml parecen estar asociados a una gran probabilidad de recidiva o metástasis. Su especificidad no es apropiada con fines de screening y su sensibilidad tampoco es alta en el diagnóstico del tumor locorregional, por lo que su determinación no es útil para el

diagnóstico precoz de la enfermedad y no debe utilizarse aisladamente para el diagnóstico ³⁴⁸. El CEA rara vez está elevado en las fases iniciales del cáncer de mama; su utilidad radica en el control evolutivo de las pacientes con cáncer de mama y en la detección de recidivas y metástasis ^{349,350}.

8.4.6.2. Antígeno Carbohidratado 15.3 (CA 15.3).

El CA 15.3 posee una considerable especificidad para las neoplasias mamarias³⁵¹. Los niveles de CA 15.3 se correlaciona estrechamente con la extensión de la enfermedad, lo cual sugiere que sus niveles circulantes estén relacionados con la masa tumoral ³⁵¹ y aumentan de forma gradual al avanzar los estadios del tumor ³⁵², su gran utilidad por tanto del CA 15.3 está en el seguimiento de las pacientes con cáncer de mama, el control del tratamiento y la detección precoz de recidivas, sobre todo de las metástasis a distancias. Bonfrer et al ³⁵³, demostraron en el seguimiento postoperatorio de pacientes con cáncer de mama que el CA 15.3 tenía una sensibilidad superior a la del CEA, TPA o ambos, con una sensibilidad en la enfermedad metastásica del 85 % y una especificidad del 95 %.

8.4.6.3. Antígeno Polipeptido Tisular (TPA).

Es una proteína de 47 Kd aislada en 1957 a partir de un conjunto de muestras tumorales y de sus respectivas metástasis hepáticas. El TPA se considera un marcador

de la proliferación celular; por lo tanto, no es específico de la patología tumoral. Su interés clínico se encuentra en el seguimiento de pacientes con cáncer de mama y vías urinarias postterapéutico, donde existe una correlación entre los niveles de TPA y el pronóstico de la enfermedad, donde es esencial referirse siempre a los valores precedentes. Un tratamiento eficaz lleva a la normalización de los valores en un plazo de 2 - 4 semanas. En asociación con otros marcadores como CEA y CA. 15,3 tiene un gran valor en el seguimiento del tratamiento y la identificación de las recidivas ya que aumenta su sensibilidad y su especificidad ³⁴⁷.

II. - HIPOTESIS

Dada la gran variabilidad de datos en la relación a la seguridad y fiabilidad pronóstica de los numerosos factores, la predicción de la evolución de la enfermedad en los pacientes con cáncer de mama continua siendo un problema difícil y un área de permanente investigación. A pesar de muchas investigaciones en la terapéutica solo ha habido pequeños cambios en el tiempo libre de enfermedad y supervivencia global, y su incidencia está aumentando.

Se pretende investigar la posible asociación de los factores denominados de Primera Generación " Clínicos e Histológicos " que eventualmente nos permitiera predecir cual asociación tiene mayor posibilidad de tener recidiva, por lo que nos abriría el camino hacia el empleo más racional e individualizarlo.

El análisis detallado de las características clinicopatológicas que se asocian con una mayor frecuencia de recidivas después del tratamiento quirúrgico, nos permitirán compararlos con los diferentes autores e identificar un subgrupo de mayor y menor riesgo de recidiva a priori, así como también, nos permitirá una mejor planificación del tratamiento adyuvante.

III.- OBJETIVOS

1. OBJETIVO GENERAL.

Determinar y cuantificar el número de recidivas en el cáncer de mama de acuerdo a su estadiaje postquirúrgico mediante análisis estadístico, analizando la correlación de los factores pronósticos y estimar la asociación entre el riesgo de recurrencia tumoral en relación a los factores clínicos e histológicos.

2. OBJETIVOS ESPECIFICOS.

1. Estudiar que grupos de edades afecta más el cáncer de mama de nuestra población y relacionarlo con los diferentes factores histológicos para verificar si es un factor dependiente o no de recidiva.
2. Analizar la relación existente entre el cáncer de mama y su estado hormonal, relacionarlo con la recidiva, la supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global y estudiar si estos factores son independientes o no de recidiva.
3. Comparar el tamaño tumoral con la invasión de los ganglios linfáticos para analizar si existe asociación entre ambas variables o si este factor es estadísticamente independiente de los otros factores.

4. Analizar si el número de ganglios invadidos tiene un valor pronóstico en la supervivencia hasta la fecha de seguimiento del estudio realizado.
5. Estudiar los grados histopronósticos de Scarff, Bloom y Richarson según el grado de diferenciación y el tipo histológico de cáncer de mama, y estudiar cuál es el más favorable para una mayor supervivencia y libre de enfermedad.
6. Analizar los receptores estrogénicos y los receptores de progesterona, para verificar que valor pronóstico presentan con respecto a la supervivencia y al riesgo de recidiva
7. Estudiar la invasión peritumoral linfática y vascular de los tumores, y valorar si es un indicador pronóstico para recidiva postquirúrgicas, del tiempo de supervivencia libre de enfermedad y del tiempo supervivencia general en el cáncer de mama.
8. Analizar si la presencia de comedocarcinoma y reacción inflamatoria, son factores predeictivos de recurrencia y verificar cual es el más favorable en la supervivencia libre y global de la enfermedad.
9. Estudiar los factores clínicos e histopatológicos, desde un punto de vista multivariante, para estimar las variables pronósticas, y así, conocer el riesgo de recidiva en el cáncer de mama, en la serie a estudiar.

IV.- MATERIAL Y MÉTODOS

1. PACIENTES.

1.1. Selección de pacientes.

Desde enero de 1995 hasta diciembre de 1999 se diagnosticaron y trataron 1115 pacientes de cáncer de mama en la Unidad de Patología Mamaria del Hospital Vall D'Hebrón. Se incluyeron en el estudio 952 pacientes, que fueron intervenidas (cirugía radical ó cirugía conservadora) con vaciamiento axilar en sus tres niveles de Berg y en los casos en que estaba indicado recibieron el tratamiento neoadyuvante o adyuvante con radioterapia, quimioterapia ó hormonoterapia indicado por el Comité de Patología Mamaria. El resto de pacientes se excluyen del estudio por no cumplir con los criterios de inclusión.

1.2. Criterios de inclusión.

En el presente estudio se incluyeron aquellas pacientes que se les diagnóstico un cáncer de mama y que cumplieron las siguientes condiciones:

1. Haber sido estudiadas y tratadas en la Unidad de Patología Mamaria del Hospital Vall D'Hebron.

2. Pacientes con diagnóstico histopatológico de cáncer de mama.
3. Compromiso de la paciente de realizar el seguimiento de la enfermedad, según el protocolo del Comité de Patología Mamaria del Hospital Vall D'Hebron.

1.3. Criterios de exclusión.

1. Se ha excluidos a todas aquellas pacientes que no aceptaron el Protocolo de la Unidad de Patología Mamaria del Hospital Vall D'Hebron
2. Pacientes a las que no se les realicen el protocolo completo.
3. Pacientes con cáncer de mama in situ y cáncer metastásico.
4. Pacientes gestantes.

2. ESTADIFICACIÓN.

2.1. Clasificación

La clasificación utilizada es la TNM, descrita según las normas de la International Union Against Cancer (U.I.C.C.) de 1990, que contiene 3 parámetros que coinciden con los principales factores pronósticos. En cada caso debe hacerse una valoración clínica preoperatoria y una clasificación histopatológica posterior.

- **T** = Extensión local del tumor primario.
- **N** = Ausencia o presencia de afectación ganglionar axilar.
- **M** = Ausencia o presencia de metástasis a distancia.

CLASIFICACION CLINICA T

- **Tx.** El tumor primario no puede ser valorado
- **T0.** No se evidencia tumor a la exploración física.
- **Tis.** Carcinoma “in situ”. Enfermedad de Paget del pezón sin tumor
- **T1.** Tumor de 2 cm o menor:
 - **T1a.** De 0,5 o menos
 - **T1b.** De más de 0,5 pero menos de 1 cm.
 - **T1c** De 1 a 2 cm.
- **T2.** Tumor de más de 2 cm pero menos de 5 cm.
- **T3.** Tumor de más de 5 cm.

- **T4.** Tumor de cualquier tamaño con afectación de pared costal o de piel

La afectación de la pared costal incluye afectación de las costillas, los músculos intercostales y serrato anterior, pero no la afectación de los músculos pectorales.

- **T4a.** Afectación de pared costal
- **T4b.** Edema o ulceración de piel de la mama o nódulos cutáneos (Letádiles)
- **T4c.** T4a + T4b
- **T4d.** Carcinoma inflamatorio

CLASIFICACION CLINICA N

- **Nx.** La afectación ganglionar no puede ser valorada
- **N0.** No se palpan adenopatias axilares
- **N1.** Adenopatias axilares móviles homolaterales
- **N2.** Adenopatias homolaterales fijas unas a otras o a otras estructuras
- **N3.** Afectación cadena ganglionar de mamaria interna

CLASIFICACION CLINICA M

- **Mx.** No puede valorarse la presencia de metástasis
- **M0.** Ausencia de metástasis
- **M1.** Metástasis a distancia. Los ganglios supraclaviculares se consideran M1.

CLASIFICACION HISTOPATOLOGICA pT

Las categorías pT se corresponden a las del tumor clínico, posterior al estudio histopatológico.

CLASIFICACION HISTOPATOLOGICA pN

Para su catalogación requiere al menos la exéresis del nivel I axilar de Berg y como mínimo el estudio de 10 ganglios. Lo ideal es la exéresis de los niveles axilares I - II y III de Berg.

- **pNx.** No puede valorarse. No ha sido extirpada, o lo ha sido con anterioridad
- **pN0.** No hay afectación ganglionar metastásica
- **pN1.** Ganglios móviles metastásicos.
 - **pN1a.** Sólo micrometástasis (menos de 0,2 cm)
 - **pN1b.** Afectación ganglionar superior a 0,2 cm.:
 - **pN1bi.** Metástasis en 1 a 3 ganglios. No superiores a 2 cm.
 - **pN1bii.** Metástasis en 4 o más ganglios, inferiores a 2 cm.
 - **pN1biii.** Rotura de la cápsula ganglionar. No superior a los 2 cm.
 - **PN1biv.** Adenopatías con diámetro superior a los 2 cm.
- **pN2.** Afectación metastásica. Ganglios fijos a otras estructuras
- **pN3.** Afectación ganglionar de la cadena de la mamaria interna

AFECTACION GANGLIONAR

La extirpación debe ser completa de los tres grupos de Berg. El Estudio debe dar el número de ganglios afectados del total extirpado, diámetro del mayor y si existe o no rotura capsular.

Cuando no hay afectación ganglionar en el vaciamiento axilar o "**ganglios negativos**" se subdivide en:

- de 0 a 10 ganglios negativos
- de 11 a 20 ganglios negativos
- de 21 a 30 ganglios negativos
- más de 30 ganglios negativos

Si hay afectación se subdivide en:

- de 1 a 4 ganglios afectados
- de 5 a 10 ganglios afectados
- más de 10 ganglios afectados

CLASIFICACION HISTOPATOLOGICA pM

Corresponden con las consideradas en la clasificación clínica.

AGRUPACION POR ESTADIOS

Esta clasificación depende de la valoración histopatológica TNM

<u>Estadio 0</u>	Tis	No	Mo
<u>Estadio I</u>	T1	No	Mo
<u>Estadio II a</u>	To T1 T2	N1 N1 No	Mo Mo Mo
<u>Estadio II b</u>	T2 T3	N1 No	Mo Mo
<u>Estadio IIIa</u>	To T1 T2 T3	N2 N2 N2 N1,N2	Mo Mo Mo Mo
<u>Estadio IIIb</u>	T4 Cualquier T	Cualquier N N3	Mo Mo

<u>Estadio IV</u>	Cualquier T	Cualquier N	M1

Breast cancer TNM staging. Donegan WL, Spratt JS: Cancer of the Breast, ed 3. Philadelphia, WB Saunders. 1988.

3. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO.

3.1. Tratamiento Conservador.

Tratamiento conservador = conservación de la mama

La cirugía conservadora es un método de tratamiento adecuado para la mayoría de mujeres con neoplasias de mama en estadios I y II. Siempre debe tener una intencionalidad radical y consiste básicamente en la extirpación local del tumor, disección ganglionar axilar y la administración de radioterapia postoperatoria.

La cirugía conservadora tiene como finalidad:

- ⇒ Mínima mutilación con buen resultado estético. A más extirpación, menor tasa de recidiva local
- ⇒ Máxima información oncológica
- ⇒ Máximo control local de la enfermedad

Las indicaciones de la cirugía conservadora en la unidad:

- ⇒ Ca. in situ. Tamaño no superior a 3 cm
- ⇒ Ca. microinvasor
- ⇒ T₁. Estadios I o II_a
- ⇒ T₂. Estadios II_a o II_b. Si T no superior a 3 cm
- ⇒ En protocolos de quimioterapia neoadyuvante. Si disminuye el tamaño tumoral inicial clínico y/o radiológico, si T no superior a 3 cm

La cirugía conservadora debe de tener las siguientes condiciones básicas:

- ⇒ Posibilidad de resección del tumor y linfadenectomía axilar con intencionalidad radical sin deformaciones estéticas importantes
- ⇒ Poder realizar radioterapia complementaria
- ⇒ Información y aceptación por parte de la paciente

Contraindicaciones de la cirugía conservadora:

- ⇒ Cualquier T superior a 3 cm.
- ⇒ Multifocalidad
- ⇒ Microcalcificaciones agrupadas, difusas, en un área extensa de la mama
- ⇒ Carcinoma de Paget con tumoración mamaria
- ⇒ Relación de tamaño inadecuada mama / tumor
- ⇒ Enfermedades generales que contraindiquen la radioterapia posterior
- ⇒ Conectivopatías que comprometan la estética
- ⇒ Rápido crecimiento clínico

Contraindicaciones relativas:

- ⇒ Localización retroareolar: hay que extirpar complejo areola-pezones
- ⇒ Pacientes de edad avanzada, con alteraciones sociales o geográficas
- ⇒ Gestación: debe valorarse cada caso según trimestre

⇒ Por el resultado anatómico-patológico :

- Componente intraductal extenso en tejido adyacente
- Afectación de márgenes quirúrgicos. Debe hacerse resección más amplia o mastectomía
- Infiltración vascular, linfática o perineural
- Presencia de extensas áreas de necrosis

Técnica de la cirugía sobre la mama en el tratamiento conservador:

- Tipos de extirpación :
 - Tumorectomía: Extirpación de la tumoración o zona de microcalcificaciones con intención de margen de seguridad de 2 cm.
 - Segmentectomía : Extirpación de un cuadrante mamario
 - Cuadrantectomía: Extirpación de un cuadrante mamario con la piel.

Linfadenectomía axilar.

- Siempre de los 3 niveles de Berg.
- Es aconsejable hacerla por una incisión distinta a la de la cirugía mamaria

⇒ **Fáscia pectoral.**

Extirpar siempre la porción adyacente a la tumoración, sobre todo en lesiones posteriores

⇒ **Musculatura.** Conservación de ambos pectorales

3.2. Tratamiento Radical

Tratamiento radical = extirpación total de la mama

Las indicaciones de la cirugía radical en la unidad:

- ⇒ Siempre que no se cumpla alguna de las condiciones básicas para realizar un tratamiento conservador
- ⇒ Contraindicación absoluta de tratamiento conservador
- ⇒ T superior a 3 cm.
- ⇒ En casos con quimioterapia primaria por T₃ , en los que no se ha podido demostrar una regresión clínica o radiológica de la enfermedad
- ⇒ En T₄ , tras quimioterapia neoadyuvante, si técnicamente es factible y M₀
- ⇒ Debe valorarse el resultado histológico de la pieza quirúrgica mamaria en todos los casos de tratamiento conservador. Valorar mastectomía para cada caso si :
 - Hay afectación de márgenes
 - Componente intraductal extenso
 - Infiltración linfática, perineural o vascular
 - Presencia de extensas áreas de necrosis
- ⇒ En todos los casos en que se ha realizado anteriormente un tratamiento conservador con radioterapia posterior y se ha diagnosticado una recidiva local de la enfermedad (infiltrante o in situ), si M₀

Técnica de la cirugía radical:

⇨ **Sobre la mama**

- Incisión. En huso, incluyendo la piel más próxima a la lesión, pezón y areola. Las incisiones más utilizadas en nuestra Unidad son las horizontales de Stevard y Orr.
- Tejido a extirpar. Debe extirparse toda la glándula mamaria, debiendo tener en cuenta la extensión de la misma sobre la pared torácica

⇨ **Linfadenectomía axila, fascia pectoral y musculatura :**

- Se realiza igual a la cirugía conservadora

La técnica utilizada en la cirugía radical, generalmente es la tipo Madden.

4. PROTOCOLOS TERAPÉUTICOS

4.1. Estadios Iniciales.

EVALUACIÓN INICIAL :

- ⇨ Anamnesis y síntomas guía de las posibles metástasis
- ⇨ Exploración física de ambas mamas y territorios ganglionares
- ⇨ Mamografía bilateral. Si precisa otros métodos de diagnóstico por la imagen

- ⇒ Diagnóstico de conformidad histológico de cáncer de mama
- ⇒ Analítica general (incluyendo biología hepática y calcemia)
- ⇒ Marcadores tumorales previos a la cirugía (CEA, Ca 15.3)
- ⇒ Radiografía de tórax (Posterior - Anterior y perfil)
- ⇒ Gammagrafía ósea si existe :
 - dolores óseos recientes
 - aumento de las fosfatasas alcalinas o de la calcemia
 - randomización en protocolos de tratamiento.
- ⇒ Ecografía hepática en los casos siguientes :
 - si se detecta hepatomegalia
 - si hay alteración de la biología hepática
 - randomización en protocolos de tratamiento

TRATAMIENTO.

- ⇒ Quirúrgico. Es el primer tratamiento. Es en los estadios iniciales en los que está indicada la cirugía conservadora del cáncer de mama. Valoración de la indicación, condiciones básicas y contraindicaciones en cada uno de los casos
- ⇒ Radioterapia posterior.
 - Sobre la mama.
 - Sobreimpresión del lecho tumoral.
- ⇒ Tratamiento coadyuvante sistémico. Se realiza en pacientes intervenidas por una neoplasia de mama, potencialmente curable y que en el momento de la evaluación no presentan evidencia clínica de enfermedad. Debe iniciarse antes de un mes, después

del tratamiento quirúrgico. El tipo de tratamiento dependerá de una valoración global de :

- Tamaño tumoral
- Tipo histológico
- Grado histológico
- Estado ganglionar axilar
- Estado de los receptores hormonales
- Estado hormonal de la paciente (pre o postmenopáusica)

El tratamiento puede ser con antiestrógenos y/o quimioterapia

4.2. Estadios Avanzados

Antes de cualquier tratamiento oncológico, siempre se realizan estudio de extensión.

ESTADIO III

⇒ **N₂ . Ganglios axilares fijos .**

- Quimioterapia de inducción .
- Valorar cirugía.
- Quimioterapia complementaria .

Si no hay respuesta a la quimioterapia de inducción, quimioterapia de rescate

⇒ **T₃ . Tumores de más de 5 cm. de diámetro .**

- Valorar cirugía. Si cirugía = mastectomía radical modificada
- Quimioterapia según pauta de afectación ganglionar (ver estadios I y II)
- Hormonoterapia según receptores

Dependiendo del tamaño y de la localización del tumor, si no está indicada la cirugía como primer tratamiento, hacer quimioterapia de inducción.

⇒ **N₃ . Afectación ganglionar cadena mamaria interna**

- Quimioterapia de inducción
- Cirugía : Mastectomía radical modificada
- Quimioterapia complementaria
- Hormonoterapia

⇒ **T_{4a}**

- ◇ Quimioterapia de inducción
- ◇ Radioterapia si quimioterapia no tiene respuesta o es escasa
- ◇ Cirugía. Mastectomía radical modificada
- ◇ Quimioterapia complementaria
- ◇ Hormonoterapia

⇒ **T_{4b} .**

Ante sospecha de afectación dérmica, debe realizarse siempre una biopsia de piel mediante punch cutáneo en la zona de mayor sospecha.

- Si la afectación clínica de piel es localizada (contigüidad de zona tumoral), no hay signos inflamatorios, y en estudio histológico de la piel no hay afectación de vasos linfáticos dérmicos :
 - Cirugía = Mastectomía radical modificada
 - Quimioterapia
 - Hormonoterapia

- Si la afectación clínica de dermis es extensa (un cuadrante o más), sin signos inflamatorios y sin afectación de los linfáticos dérmicos en la biopsia de piel:
 - Quimioterapia de inducción
 - Radioterapia si no respuesta o ha sido escasa de quimioterapia de inducción
 - Cirugía
 - Quimioterapia complementaria
 - Hormonoterapia

⇒ **T_{4c}**

- Quimioterapia de inducción
- Radioterapia si precisa, según la respuesta a la quimioterapia
- Cirugía. Valoración del momento óptimo de efectuarla según de la respuesta obtenida
- Quimioterapia complementaria
- Hormonoterapia

⇒ **T_{4d}** . Ver carcinoma inflamatorio.

ESTADIO IV

⇒ Quimioterapia. Protocolos

⇒ Radioterapia

⇒ Hormonoterapia

Según el número y localización de las metástasis, si tras el tratamiento se observa una estabilización de las mismas, y si el estado general de la paciente es satisfactorio, en algunos casos puede valorarse realizar cirugía de rescate.

5. RADIOTERAPIA

La radioterapia es el complemento imprescindible de la cirugía en el tratamiento conservador del cáncer de mama, tiene por objeto eliminar mediante la radiación ionizante la enfermedad subclínica existente en el resto de la glándula mamaria.

El tratamiento radioterápico deberá iniciarse a partir de la cuarta semana posteriores a la cirugía, ya que un retardo en su inicio aumentará el riesgo de recidiva locorregional.

La eliminación de la enfermedad subclínica precisará una dosis de 45 - 50 Gy de cobalto 60 administrados en 5 - 6 semanas, distribuida uniforme en toda la mama. Si se ha realizado una tumorectomía se aplicará una sobredosificación del lecho tumoral con 15 - 25 Gy mediante radioterapia con electrones, si los márgenes son dudosos y 10 Gy si márgenes son negativos. Si está recibiendo quimioterapia, se administran ambos tratamientos en forma secuencial.

Radioterapia externa.

La irradiación externa se ha llevado a cabo con una unidad de telegammaterapia por Cobalto. La radiación se administra de forma uniforme entre el tejido mamario y la piel, con la precaución de que los órganos adyacentes, concretamente el parénquima pulmonar reciban una dosis prácticamente nula.

La dosis que se administra es de 180 cGy/día durante 5 días a la semana hasta alcanzar 5000 cGy, con ello se consigue disminuir los efectos secundarios mejorando

la tolerancia al tratamiento y evitando fibrosis mamarias tardías y progresivas que comprometan en gran medida los resultados estéticos.

Las pacientes en las que el estudio anatomopatológico demuestre una alta afectación ganglionar (afectación metastásica de 4 o más adenopatías) o presencia de roturas capsulares e infiltración de la grasa adyacente o adenopatías de más de 2 cm., de diámetro, se incluyen en un grupo de mayor riesgo de recidiva locorregional, aplicándoseles telecobaltoterapia a una dosis de 5000 cGy sobre la axila, cadena mamaria interna y fosa supraclavicular. Si esta recibiendo quimioterapia coadyuvante, se dará en forma secuencial.

6. TRATAMIENTO COADYUVANTE SISTÉMICO

Se realizará en pacientes intervenidas de una neoplasia de mama, potencialmente curable y que no presenten en el momento de la evaluación evidencia clínica de enfermedad.

Es importante desmitificar los efectos tóxicos secundarios, insistiendo en que es un tratamiento preventivo y que puede evitar las posibles metástasis ó recidivas y aumentar la supervivencia.

La decisión de realizar un tratamiento sistémico vendrá dado por la presencia de factores pronósticos desfavorables, que conferirán a la paciente un elevado riesgo de desarrollar metástasis.

Los factores pronósticos tenidos en cuenta son tres:

1. Estado ganglionar axilar
2. Estado hormonal de la paciente
3. Estado de los receptores hormonales

El tratamiento sistémico se puede realizar mediante hormonoterapia o poliquimioterapia.

6.1. Hormonoterapia.

Para obtener una repuesta con la hormonoterapia el tejido debe tener receptores hormonales positivos. Es conocido el efecto inductor del crecimiento celular de los receptores de estrogénos en determinados tejidos.

El tratamiento con hormonoterapia se efectuá con Tamoxifeno en las 3 semanas después de la cirugía. La dosis es de 10 miligramos cada 12 horas vía oral o 20 miligramos por día, durante 5 años.

6.2. Quimioterapia.

El tratamiento quimioterápico se inicia a la 3 - 4 semanas posterior al tratamiento quirúrgico ya sea radical o conservador, siendo importante no retrasar su inicio.

El esquema depende de la severidad de los factores pronósticos y la respuesta al tratamiento, utilizándose:

- F A C

Fluoracilo 500 mgrs. / m²

Adriamicina 50 mgrs. / m²

Ciclofosfamida 500 mgrs. / m²

- C M F

Ciclofosfamida 600 mgrs. / m²

Metotrexate 40 mgrs. / m²

Fluoracilo 600 mgrs. / m²

Presentamos a continuación la clasificación en relación al riesgo de recidiva en caso de ganglios negativos:

- Bajo riesgo

- Tumores no invasivos

- Tumores de menos de 1 cm., de diámetro

- Carcinoma in situ y tumores malignos de buen pronóstico cuyo diámetro sea inferior a 2 cm.

- Riesgo moderado

- Tumores de 1 a 2 cm., de diámetro

- Tumores con receptores estrogénicos positivos

- Tumores con grado histológico bajo

- Alto riesgo
 - Tumores de más de 1 cm., con receptores estrogénicos negativos
 - Tumores de más de 2 cm., con grado histológico III

Tratamiento coadyuvante en caso de ganglios negativos

Premenopáusica:

Alto riesgo Quimioterapia

Si receptores estrogénico positivo, hormonoterapia después de
quimioterapia

Medio riesgo.....Hormonoterapia

Bajo riesgo.....Controles. Si receptores estrogénicos positivos hormonoterapia

Postmenopáusica:

Alto riesgo.....Si receptores estrogénico negativo, quimioterapia y valorar
hormonoterapia posterior.

Medio riesgo.....Hormonoterapia

Bajo riesgo.....Controles. Hormonoterapia en algunos casos.

Tipos de Quimioterapia según afectación ganglionar

- De 1 a 4 ganglios
 - 8 ciclos de C M F.

- De 5 a 9 ganglios
4 ciclos de adriamicina
8 ciclos de C M F.
- 10 o más ganglios. Protocolo SOLTI (solid tumor intensification)
6 ciclos F E C o F A C
Intensificación con C C T: ciclosfosfamida + carboplatino + tiotepa
Si la pacientes es menor de 60 años valorar TASPE (transplante de stem cells)

7. SEGUIMIENTO

7.1. Seguimiento de pacientes en el estudio.

El seguimiento de las pacientes se realizó, desde Enero de 1995 hasta el 1 de Junio del 2000, con un rango comprendido entre 5 meses la de menor seguimiento a 65 meses. Las pacientes que no acuden a la Unidad de Patología Mamaria del Hospital Vall D'Hebron en más de 6 meses, han sido localizadas por vía telefónica, si no se contacta por cambio de domicilio y/o otra causa, se incluirán como pacientes **"Perdidas"** del estudio a realizar.

Para el diagnóstico de la recidiva, se aplicó el protocolo de seguimiento de la Unidad de Patología Mamaria del Hospital Vall D'Hebrón. Una vez finalizado el tratamiento quirúrgico (cirugía radical o cirugía conservadora), adquiere

una gran importancia el seguimiento que se debe seguir en toda paciente que ha sido sometida a este tipo de tratamiento.

El protocolo debe tener tres objetivos:

1. Estudiar la mama tratada (en cirugía conservadora) para descubrir precozmente la posible recidiva, dado que es una mama de alto riesgo;
2. Estudiar la mama restante y/o contralateral (en cirugía radical o cirugía conservadora) ya que posee una mayor potencialidad de desarrollar un cáncer.
3. Realizar un estudio sistémico para descubrir la presencia de metástasis, haciendo mayor incapié en las localizaciones más frecuentes: ósea, pulmonares, pleurales y hepáticas.

En el protocolo de seguimiento de la unidad, previamente se realiza una evaluación oncológica. Ante cualquier lesión sospechosa clínica, radiológica o ecográfica (recidiva, letálide o mama contralateral) se realiza estudio histológico.

7.2. Protocolo de seguimiento.

PRIMER AÑO

⇒ Cada 3 meses

- Exploración clínica
- Analítica
- Marcadores tumorales

HASTA EL 5º AÑO

⇒ Cada 6 meses

- Exploración clínica
- Analítica
- Marcadores tumorales

⇒ Una vez al año

- Mamografía
- RX tórax

DE LOS 5 A LOS 10 AÑOS

⇒ Una vez al año

- Exploración clínica
- Analítica
- Marcadores tumorales
- Mamografía
- RX tórax

El protocolo de seguimiento debe abarcar los siguientes estudios:

Amnnesís y exploración clínica:

Los métodos más eficaces para la detección de enfermedad recurrente consisten en una buena evaluación clínica y el examen físico. En la consulta de control establecida

según el protocolo de seguimiento, hay que realizar una detallada historia clínica buscando cualquier síntoma de nueva aparición que refiera la paciente, si ha tenido pérdida de peso, aparición de alguna zona álgica sobre todo en lo referente al sistema músculo esquelético que nos hiciera sospechar la presencia de metástasis ósea, presencia de disnea etc. Se deben examinar con mucha atención las áreas ganglionares, huecos axilares y fosas supraclaviculares, en la confluencia de la vena yugular interna y de la subclavia.

Analítica:

El objeto de realizar sistemáticamente un análisis de sangre, es descubrir la existencia de metástasis antes que produzcan sintomatología, permitiendo así establecer un tratamiento sistémico lo más precozmente posible.

En la historia natural del cáncer de mama, se conoce que los principales órganos diana de las metástasis son los huesos y el hígado. Las pruebas bioquímicas séricas son utilizadas comúnmente en el seguimiento de las pacientes con cáncer de mama. El suero es un material de fácil obtención y las pruebas bioquímicas hepáticas de rutina son relativamente económicas.

En el análisis de sangre se debe estudiar de forma especial las fosfatasa alcalinas y las transaminasa, debido a que su nivel sérico son de parámetros bioquímico sensibles como indicadores de la presencia de metástasis hepáticas.

Ante una elevación de las enzimas hepáticas, la gammaglutamil transpeptidasa (GGT), trasaminasa glutámico oxalocética (SGOT) o la trasaminasa glutámico pirúvica (SGOP), se debe solicitar un estudio hepático (ecografía, TAC, etc..) para descartar la existencia de metástasis.

Marcadores Tumorales Séricos

La determinación de los marcadores carcinoembrionario (CEA) y carcinoide (CA 15,3) se hizo mediante la técnica de ELISA (Boehringer Monnheim) Abbott. En el carcinoembrionario (CEA) se consideró valor normal, las determinaciones incluidas en el rango 0 - 6 ng/ml y patológicas las superiores a este rango. Para el marcador tumoral carcinoide (CA 15.3), se determinó como valor normal por debajo de 40 U/ml y superiores a posible neoplasia maligna.

Estudio mamográfico

En la cirugía conservadora del cáncer de mama plantea un problema en controlar una mama que ha sufrido una cirugía y posteriormente ha sido irradiada con la dificultad que conlleva, sin olvidar el control de la mama contralateral. La mama tratada sufre unos cambios histológicos inducidos por la cirugía y por la radioterapia, produciéndose una distorsión de su arquitectura debido a la fibrosis que se va desarrollando paulativamente. En algunos casos, esta fibrosis puede ir progresando y reemplazando el parénquima mamario y al tejido graso, por consiguiente todos estos cambios hacen que el control de la mama tratada presente una gran dificultad resultando de gran valor el

estudio comparativo de mamografías anteriores y así controlar la evolución a lo largo del tiempo en los controles sucesivos. Los diferentes cambios observados de nueva aparición (aumento densidad radiológica, distorsión en la arquitectura o microcalcificaciones) debe hacer sospechar la formación de una recidiva local .

Además del estudio de la mama operada o en pacientes mastectomizadas es el estudio de la mama contralateral, dado que también posee un elevado riesgo de desarrollar un carcinoma.

La realización de la mamografía es bilateral, con dos proyecciones, una cráneo - caudal y otra medio - lateral y se realiza una vez por año de acuerdo al protocolo de la unidad.

Estudio radiológico del tórax

El control del tejido pulmonar y pleural es de gran importancia, dado que son órganos diana de las metástasis del cáncer de mama. En el protocolo de seguimiento se realiza el estudio radiográfico torácico anualmente, con las proyecciones antero - posterior y perfil. Como siempre en radiología es de sumo interés disponer de los estudios radiográficos previos con el objetivo de confirmar cualquier imagen que ofrezca la más mínima duda.

Otras pruebas selectivas

En ocasiones, se realizan diversas pruebas diagnósticas en función de las pruebas anteriormente expuestas. Cuando se aprecia una alteración de las transaminasas se solicita una ecografía o un T A C abdominal para valoración del tejido hepático. Si se observa una elevación de las fosfatasas alcalinas se solicitará una gammagrafía ósea para determinar la existencia de metástasis óseas. En ocasiones podrá ser preciso solicitar otras pruebas como tomografía axial computarizada, resonancia magnética etc...., pero siempre serán de forma selectiva y no rutinaria.

8. MANEJO DE LAS MUESTRAS OBTENIDAS DE PIEZAS QUIRURGICAS

Manejo de las piezas.

El material estudiado (mastectomía, tumorectomía y vaciaje axilar) es recibido en fresco y tras su exámen y descripción macroscópica, se fija en formalina al 4 % tamponada con acetato sódico a ph neutro, durante 24 - 48 horas.

Las secciones estudiadas en los casos de carcinoma han sido:

- Zona Tumoral
- Ganglios linfáticos axilares
- Fragmento tisular en fresco de la zona tumoral para determinación de receptores hormonales
- **Tamaño tumoral.**

Todas las lesiones se miden en material en fresco o en material fijado y sobre la preparación histológica. Si las medidas son discrepantes habría que indicar la medida obtenida al exámen histológico, cuando los tumores son lo bastante pequeños como para ser visualizados en un corte transversal. Las medidas se realizaron en milímetros.

- **Necrosis tumoral.**

La necrosis tumoral parece asociarse con grados nucleares altos y con crecimiento tumoral más rápido.

El informe anatomopatológico (AP) se describe como:

- **Ausente:** ausencia de necrosis
- **Focal:** pequeñas zonas en sólo 1 a 3 campos
- **Moderada :** pequeñas zonas en más de 3 campos
- **Intensa:** Leve a moderada en amplias zonas o casi todo el área en uno o más campos.

En el estudio se consideró como:

- 1.- **Ausencia de necrosis** = Ausente
- 2.- **Presencia de necrosis** = Presencia de necrosis focal, moderada o intensa.

- **Inflamación tumoral.**

El infiltrado inflamatorio tiene también un significado impreciso al igual que la necrosis. Presenta un componente linfoplasmocitario. Se indica el grado y el componente celular, linfoide o linfoplasmocitario y lo más significativo es la presencia de una inflamación intensa intratumoral o peritumoral.

En el informe anatomopatológico (AP) se describe como:

- **Ausente:** infiltrado linfoide ocasional

- **leve / moderada:** pequeñas focos de infiltrado inflamatorio
- **Intensa :** extensas áreas de infiltrado

En el estudio se ha valorado:

- 1.- **Ausencia de inflamación** = Ausente
- 2.- **Presencia de inflamación** = presencia de necrosis focal, moderada o intensa.

- **Componente intraductal extenso.**

El componente intraductal extenso (C.I.E.) se refiere a la presencia de un carcinoma ductal in situ (CDIS), de cualquier tipo histológico o grado nuclear, acompañando a un carcinoma infiltrante. Este componente intraductal también se refiere a la presencia de CDIS fuera del tumor infiltrante. También entra en este grupo el carcinoma microinvasor.

En el informe anatomopatológico (AP) se describe como:

- **Ausente :** ausencia de CDIS.
- **Focal :** indica la presencia de sólo algún conducto con CDIS en el tumor
- **Moderado:** indica la presencia de áreas de CDIS en menos del 25 % del tumor o la presencia de CDIS en zonas adyacentes al tumor (menos de 1mm)
- **Extenso:** indica la presencia de CDIS constituyendo más del 25 % del tumor infiltrante y la presencia también de áreas adyacentes de CDIS, sin precisar su extensión.

En el estudio se han considerado como:

1.- **Ausencia de componente intraductal extenso** = Ausente focal y moderada, presencia de CDIS en menos del 25 % del tumor.

2.- **Presencia de componente intraductal extenso** = Extensa, presencia de CDIS en más del 25 % del tumor infiltrante.

- **Invasión vascular.**

Dada la gran dificultad y la falta de certeza en la catalogación de la naturaleza venosa o linfática en la invasión de vasos pequeños, se entenderá generalmente que se trata de un vaso pequeño de categoría indefinida (linfática/venosa).

En el informe anatomopatológico (AP) se describe como:

- **Ausente.**
- **Yuxtatumoral:** es la invasión vascular en cortes en los que se encuentre tumor
- **Alejada del tumor:** se trata de la invasión en cortes en los que no encontremos tumor
- **Diseminada:** cuando se encuentre en forma dispersa en múltiples cuadrantes.

En el estudio hemos valorado:

1.- **Ausencia de invasión vascular:** = Cuando la invasión vascular se encuentre ausente, alejada del tumor y diseminada en los cuadrantes

2.- **Presencia de invasión vascular:** = Cuando la invasión vascular se encuentre yuxtatumoral.

- **Grado Histológico.**

Se valoran tres parámetros (diferenciación tubular, pleomorfismo nuclear y mitosis). Se sigue el esquema de Scarff-Bloom-Richardson con las modificaciones introducidas por Elston:

Grado I o bajo grado = 3 -5 puntos. Malignidad baja

Grado II o grado intermedio = 6 -7 puntos. Malignidad intermedia

Grado III o alto grado = 8 - 9 puntos. Malignidad elevada

En el estudio se han considerado las tres categorías.

- **Receptores hormonales.**

La detección inmunohistoquímica de los receptores hormonales se basa en la tinción positiva de los núcleos. La tinción del citoplasma no se valora.

Los receptores hormonales para estrógenos y progesterona pueden medirse con dos métodos de determinación con una validez similar:

Por bioquímica :

- **Negativo** = inferior a 3 fmol/mg
- **Dudoso** = de 3 a 10 fmol/mg
- **Positivo** = superior a 10 fmol/mg

Por inmunohistoquímica sobre 200 células tumorales :

- **Negativo** = menos del 20% de células teñidas
- **Positivo** = más del 20% de células teñidas

En nuestro estudio se realizaron en su totalidad por el método inmunohistoquímico para estrogénos y progesterona.

- **Vaciamiento axilar.**

En la afectación ganglionar se indicará el número de ganglios invadidos en cualquiera de las modalidades quirúrgicas (en bloque o por niveles). Se indicará el número de micrometástasis (metástasis de 2 mm., o menos). En los casos dudosos se recurre a tinción por inmunohistoquímica con citoqueratina o EMA. (En caso de ser positivo se indica el método de detección). Además se indicará el número de ganglios, si hay invasión extraganglionar, si existe o no rotura capsular y la valoración de la extensión de la grasa axilar. También se indicará la presencia y el número de metástasis mayores de 2 cm.

- **Tipos histológicos.**

Se incluyen los tipos histológicos de los carcinoma infiltrante de los tumores epiteliales, mixtos epiteliales y de tejido conectivo descrito anteriormente en la clasificación de la OMS (1).

9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

La recolección de la información de las historias clínicas se realizó por una base de datos de Microsoft Access - Sistyme MDN. Windows 98. Se ha aplicado el programa de SPSS 9.0. Para el análisis de la tendencia central y dispersión de variables, se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov. El análisis de la significación estadística se utilizó el test de Chi cuadrado y el test de Fischer (correlación de Yates), para estudiar la asociación entre las variables cualitativas. Se ha utilizado también el test de Student para la comparación de medias de las variables numéricas. Se hizo el análisis de la varianza para el estudio de las medias múltiples relacionadas con un solo factor por medio del test de Newman-Keuls. Luego se llevó a cabo el análisis de la supervivencia por el método de Kaplan-Meier y, posteriormente se compararon mediante la prueba de log-rank. Se identificaron los factores pronósticos (variables independientes) mediante la prueba de Log Rank Test. Para el análisis multivariante de las variables independientes, se ha utilizado el método por la regresión de riesgos proporcionales de Cox, que es un método lineal y aditivo. Para su aplicación, es necesario que las variables seleccionadas, no posean más de 3 categorías: en caso de haberlas, se acotarán, con su justificación de acuerdo a su comportamiento en el estudio. El nivel de significación establecido es del 95 % ($p < 0,05$).

V. RESULTADOS

1. CARACTERÍSTICA DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA

1.1. Datos generales.

De las 1115 pacientes diagnosticadas y tratadas en la Unidad de Patología Mamaria del Hospital Vall D'Hebron en el periodo de estudio desde Enero de 1995 hasta el cierre en Diciembre de 1999, se incluyeron en el estudio 952 pacientes, que corresponden al 85,4 %. El 14,6 % (163 pacientes) no se incluyen en el estudio por no cumplir con los criterios de inclusión. (**tabla 1**).

1.2. Seguimiento.

Se inició desde 01 de enero de 1995 hasta el 01 de Junio del 2000. En nuestro estudio se realizó el seguimiento en meses, con una media de 29,32 meses, una mediana de 25,43 meses, con una desviación típica de 17 meses. El mínimo en seguimiento fué 1 mes y el máximo 65 meses. (**tabla 2**)

Pacientes Vista en la Unidad de Patología Mamaria del Hospital Vall D'Hebron.

Entre Enero 1995 y Diciembre de 1999

Pacientes según su Tratamiento	T o t a l e s	
Pacientes a los que se le realizó el Tratamiento Completo Según Protocolo de la Unidad. (Pacientes que entraron en estudio)	952	85,4 %
Recibieron Quimioterapia Neoadyuvante	53	14,6 %
Solo se realizó Mastectomía Simple sin vaciamiento axilar	27	
Solo se realizó Tumorectomia sin vaciamiento axilar	53	
Mastectomía Simple con vaciamiento axilar	1	
No Aceptaron Intervención Quirúrgica (cirugía radical ó conservadora con vaciamiento axilar)	14	
Cirugía Paliativa	5	
Diagnósticadas y no volvieron por resultado ni conducta Terapéutica	3	
Diagnósticadas y se fueron a otro centro asistencial	7	
T o t a l e s	1115	

Tabla . 1

Seguimiento de pacientes en meses

Casos	Media	Mediana	Mínima	Máxima	Desviación típica
952	29,32	25,43	1	65	17

Tabla 2

1.3. Edad.

La edad mínima encontrada en el estudio, fue de 26 años y la máxima de 99 años. La edad media fue de 58,03 años, con una mediana de 58 años y una desviación estándar de 12,70 años. Al aplicar el percentil 25, se observó un promedio de 48 años, en el percentil 50 fue de 58 años y en el percentil 75, el promedio resultante fué de 67 años, como se observa en la **tabla 3**.

Al observar la distribución por edades, se ve que en el 28,4 % de las pacientes (n=270) tienen menos de 50 años. Pero, a partir de los 40 años de edad, aumenta de forma importante la incidencia, donde se encuentra el 92,8 % de la población de nuestra serie (n=884). Entre los 40 y 69 años se presenta la mayoría de los casos con el 72,4 % (n=689), como lo podemos observar en la **tabla 4 y figura I**.

Cantidad de Pacientes y Rango de edad (años)

Casos	Edad (años) Media	Edad (años) Mediana	Edad (años) Mínima	Edad (años) Máxima	Desviación (años) Estándar	Percentiles		
						25	50	75
952	58,03	58	26	99	12,70	48	58	67

Tabla 3

Cáncer de Mama. Distribución según Frecuencia de Edad en años

Edad en años	Casos	Total %
20 - 29 años	1	0,1
30 - 39 " "	67	7
40 - 49 " "	202	21,2
50 - 59 " "	234	24,6
60 - 69 " "	253	26,6
70 - 79 " "	155	16,3
80 y más " "	40	4,2
T o t a l	952	100 %

Tabla 4

Cáncer de Mama. Distribución por Edad

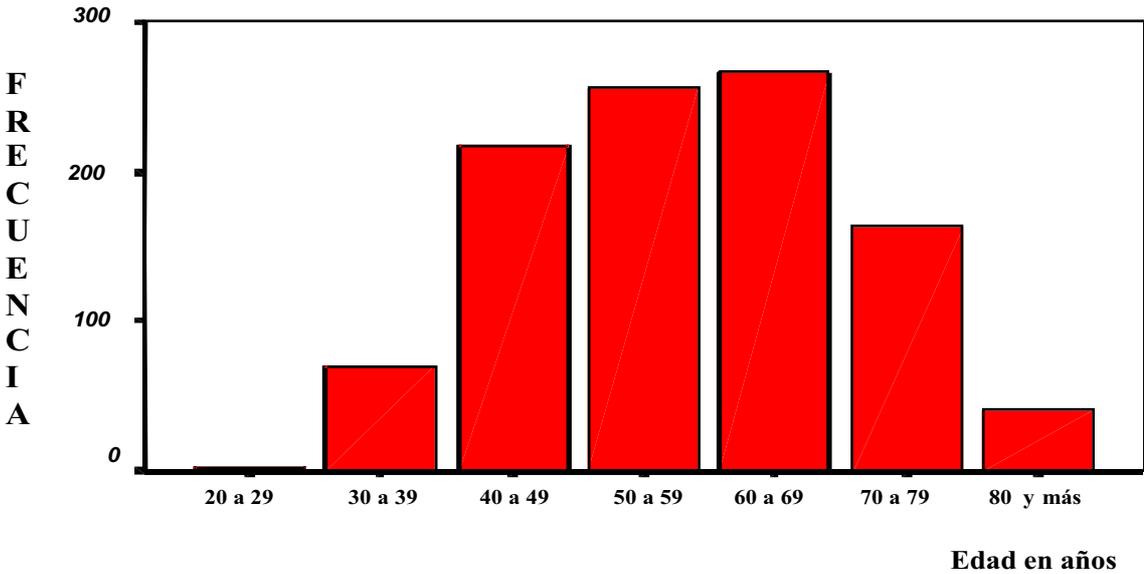


Figura I

1.4. Estado hormonal.

Un aspecto importante para poder establecer la estrategia terapéutica es conocer el estado hormonal de la paciente, si está en época premenopáusica o postmenopáusica.

Se considera que una paciente está en época postmenopáusica, cuando presenta una amenorrea, debido a un cese de la actividad ovárica durante un mínimo de 12 meses.

Según el estado hormonal se observa que del total de pacientes estudiadas, el 71 % (n=678) son pacientes postmenopáusicas y el 29 % (n=274) son premenopáusicas como hemos representado en la **tabla 5**.

Cáncer de Mama y Estado Hormonal

Estado Hormonal	Número de casos	%
Premenopáusicas	274	29
Postmenopáusicas	678	71
T o t a l	952	100

Tabla 5 Estado Hormonal

1.5. Localización tumoral.

Para la localización del tumor en la mama, se describen seis ubicaciones siguiendo el sistema SNOMED admitido por la OMS.

- 1. Cuadrante superior externo**
- 2. Cuadrante superior interno**
- 3. Cuadrante inferior externo**
- 4. Cuadrante inferior interno**
- 5. Retroareolar**
- 6. Cola de la Mama**

Según la localización tumoral, se aprecia que el cuadrante superior externo ocupó el primer lugar con 53,5 % (n=509), seguido del cuadrante superior interno con 16,5 % (n=157). El cuadrante inferior externo ocupó el tercer puesto con 14,2 % (n=135). Los que menos porcentajes dieron en orden descendiente son; el cuadrante inferior interno, retroareolar y cola de mama con 9,5 % (n=90), 5,7 % (n=54) y 0,7 % (n=7) respectivamente, como se representa en la **tabla 6**.

Cáncer de Mama. Distribución y Localización tumoral

Localización	Mama Derecha	Mama Izquierda	T o t a l e s	
			No	%
Cuadrante Superior Externo	246	263	509	53,5
Cuadrante Superior Interno	80	77	157	16,5
Cuadrante Inferior Externo	62	73	135	14,2
Cuadrante Inferior Interno	41	49	90	9,5
Retroareolar	28	26	54	5,7
Cola de mama	5	2	7	0,7
T o t a l e s	462	490	952	100 %

Tabla 6 Localización tumoral

1.6. Tamaño tumoral.

En nuestra serie, los tumores más frecuentes son los menores de 2 cm (T1) con 567 casos (59,6 %), seguidos por tumores entre 2 a 5 cm (T2) con 298 casos (31,3 %). En menores proporciones los carcinomas inflamatorios, tumores con afectación de pared costal o de piel edema o ulceración y letádiles (T4) con 58 casos (6,1 %) y en último, los tumores de más de 5 cm (T3) con 29 casos (3 %) como lo podemos ver en la **tabla 7**.

1.7. Tipos histológicos.

En el estudio realizado, podemos observar que el carcinoma ductal infiltrante es el que predomina con un alto porcentaje, ocupando el primer lugar con 69,1 % (n=658), le siguen en frecuencia, el carcinoma ductal infiltrante con componente intraductal extenso (CIE) 9,1 % (n=87). Posteriormente, el carcinoma lobulillar con el 5,2 % (n=50), carcinoma tubular 3,7 % (n=36), carcinoma papilar 3 % (n=29), carcinoma inflamatorio 2,9 % (n=28), carcinoma mixto D/L 2,1 % (n=20). Se detectó el carcinoma ductal infiltrante con microinvasión en un 2 % (n=19) y en menor proporción, con 0,3 % (n=3), el phyllodes maligno y el carcinoma en células en anillo de sello. Los carcinomas con características carcinoides, ductal + enfermedad paget, apocrino y carcinoma de paget, con 0,2 % (n=2), y por último carcinosarcoma con 0,1 % (n=1), como hemos representado en la **tabla 8**.

Tamaño del Tumor	Número de Casos	%
T1	567	59,6
T2	298	31,3
T3	29	3
T4	58	6,1
T o t a l	952	100

Tabla 7 Tamaño Tumoral

Cáncer de Mama. Distribución de Tipo Histológico

Tipo Histológico		T o t a l e s	
		No casos	%
1	Ca. Ductal Infiltrante	658	69,1 %
1 a	Comp. Intrad. Extenso	87	9,1 %
1 b	Ca. Microinvasivo	19	2 %
2	Ca. Lobulillar	50	5,2 %
3	Ca. Mixto D / L	20	2,1 %
4	Ca. Tubular	36	3,7 %
5	Ca. Cribiforme Infiltrante	3	0,3 %
6	Ca. Mucinoso	11	1,1 %
7	Ca. Papilar	29	3 %
8	Ca. Cél. en anillo de sello	3	0,3 %
9	Ca. Apocrino	2	0,2 %
10	Ca. Caract. Carcinoides	2	0,2 %
11	Ca. Ductal + Enf. Paget	3	0,3 %
12	Ca. Paget	2	0,2 %
13	Ca. Inflamatorio	24	2,5 %
14	Ca. Inflamatorio clínico	4	0,4 %
15	Phyllodes maligno	3	0,3 %
16	Carcinosarcoma	1	0,1 %
T o t a l e s		952	100 %

Tabla 8 Tipos Histológicos

1.8. Componente intraductal extenso.

Se observó que en el tumor primario, en el 9,1 % de los casos (n=87) se detectó componente intraductal extenso (C.I.E.), mientras que en el 90,9 % (n=865) no se observó. (**tabla 9**)

1.9. Grado histológico.

En el estudio de acuerdo al grado histológico, se detectó que el grado II, es el de mayor porcentaje con un 54,7 % (n=521), seguido por el grado III con 34,9 % (n=333) y por último el grado I con 10,4 % (n=98). (**tabla 9**)

1.10. Receptores hormonales.

1.10.1. Estrogénos.

En nuestra serie, se observó que del total de piezas quirúrgicas estudiadas, en el 66 % se detectaron receptores estrogénicos positivos con 632 casos, mientras que el 34 % fueron receptores estrogénicos negativos con 320 casos. (**tabla 9**)

1.10.2. Progesterona.

En nuestra serie se detectó que el 69,3 % resultaron ser receptores de progesterona positivos con 659 casos, mientras que el 30,7 % fueron receptores de progesterona negativos con 293 casos. (tabla 9)

Factor Pronóstico	Ausencia		Presencia	
	Casos	%	Casos	%
Componente Intraductal Extenso	865	(90,9)	87	(9,1)
Grado Histológico	---	---	952	(100)
Grado I	---	---	98	(10,4)
Grado II	---	---	521	(54,7)
Grado III	---	---	333	(34,9)
Receptores Estrógeno	---	---	952	(100)
Positivo	---	---	632	(66)
Negativo	---	---	330	(34)
Receptores Progesterona	---	---	952	(100)
Positivo	---	---	659	(69,3)
Negativo	---	---	293	(30,7)
Estado Hormonal	---	---	952	(100)
Premenopáusica	---	---	274	(29)
Postmenopáusica	---	---	678	(71)

Tabla 9 Factores Pronósticos

1.11. Necrosis tumoral.

Al estudiar la necrosis tumoral en el 87,5 % de los casos (n = 833) no se detectó necrosis tumoral en el tumor primario, mientras que en el 12,5 % (n = 119) se observó necrosis tumoral (**tabla 10**).

1.12. Afectación vascular.

Se observó en nuestra serie, que en el 82,6 % de los casos (n=786) no se detectó afectación vascular, en cambio en el 17,4 % (n=166) se detectó afectación vascular, tal como se observa en la **tabla 10**.

1.13. Reacción inflamatoria.

En nuestra serie, en el 91,1 % de los tumores primarios (n=867) no se detectó reacción inflamatoria, mientras el 8,9 % (n=85) presentaba con reacción inflamatoria. (**tabla 10**)

1.14. Comedocarcinoma.

En el estudio, el 79,6 % de los casos (n=758) no presentó comedocarcinoma en el tumor primario y en el 20,4 % (n= 194) detectamos áreas de comedocarcinoma. (**tabla 10**)

Factor Pronóstico	Ausencia		Presencia	
	Casos	%	Casos	%
Necrosis Tumoral	833	(87,5)	119	(12,5)
Afect. Vascular	786	(82,6)	166	(17,4)
Reac. Inflamatoria	867	(91,1)	85	(8,9)
Comedocarcinoma	758	(79,6)	194	(20,4)

Tabla 10

1.15. Afectación ganglionar.

En el estudio de los ganglios axilares, encontramos una media de 17 ganglios, con un rango entre 6 - 61 ganglios. La tasa de positividad ganglionar fue del 42,5 % (n=405) y en el resto con un 57,5 % (n=547) no se detectó afectación ganglionar como se observa en la **tabla 11**.

En los casos de ganglios negativos (n=547), el número de ganglios obtenidos varió entre 1 y 61 ganglios. Se pudo observar que entre 11 y 30 ganglios sin afectación ganglionar se encuentra el mayor porcentaje de pacientes con 82,8 % (n=453) como se representa en la **tabla 12**.

En los casos de ganglios positivos (n=405), el número de ganglios obtenidos se observó un rango entre 1 - 39 ganglios. En la afectación ganglionar el grupo de 1 - 4 ganglios afectados, se detectó el mayor número de pacientes, con un 28,1 % (n=267) y entre 5 - 10 ganglios y más de 10 ganglios afectados, disminuyen en 6,9 % (n=66) y 7,6 % (n=72) respectivamente, como se aprecia en la **tabla 13**.

Afectación Ganglionar		
Tipo de Ganglio	Número de casos	%
Positivo	405	42,5
Negativo	547	57,5
T o t a l	952	100

Tabla 11 Afectación Ganglionar Axilar

Ganglios Axilares Negativos		
Número de Ganglios Negativos	Número de casos	%
0 - 10	21	3,8
11 - 20	246	45
21 - 30	207	37,8
Más de 30	73	13,3
T o t a l	547	100

Tabla 12 Ganglios Axilares Negativos

Distribución de Ganglios Afectados Axilares Linfáticos

Afectación Ganglionar	Número de casos	%
- 0 -	547	57,4
1 - 4	267	28,1
5 - 10	66	6,9
Más de 10	72	7,6
T o t a l	952	100

Tabla 13

Afectación Ganglios Axilares

1.16. Estadificación.

Según la distribución de acuerdo al estadio, se encontró que el Estadio II (IIa + IIb) ocupa el primer lugar con 50 % de los casos (n=476), seguido del Estadio I 41,4 % (n=394). En tercer lugar el Estadio III (IIIa + IIIb) con 8,4 % (n=80). El Estadio IV es último con un 0,2 % (n=2), como podemos ver en la **tabla 14**.

Tipo Estadio	Número de casos	T o t a l %
Estadio I	394	41,4 %
Estadio II	476	50 %
E. II a	306	32,1 %
E. II b	170	17,9 %
Estadio III	80	8,4 %
E. III a	23	2,5 %
E. III b	57	5,9 %
Estadio IV	2	0,2 %
T o t a l	952	100

Tabla 14 **Distribución del cáncer de mama por estadios**

1.17. Recidiva.

En nuestra serie de 952 pacientes, se han detectado en el seguimiento 9 % (n=86) de recidivas. Las recidivas fueron diagnosticadas en el 62,8 % en pacientes asintomáticas (n=54) y en un 37,2 % (n=32) en pacientes sintomáticas como se observa en las **tabla 15 - 16**.

Cáncer de mama y Recidiva		
Recidiva	Número de casos	%
Presencia	86	9
Ausencia	866	91
T o t a l	952	100

Tabla 15 Recidiva General

Cuadro clínico de la recidiva		
Recidiva	Número de casos	%
Asintomática	54	62,8
Síntomática	32	37,2
T o t a l	86	100

Tabla 16 Tipo de Recidiva

1.17.1. Recidiva locorregional.

En nuestra serie, las recidivas locorregionales más frecuentes se detectaron en la mama ipsilateral en el 34,1 % de los casos (n=14), le siguen los nódulos cútaneos o letálides en un 26,8 % de las pacientes (n=11) y posteriormente, las recidivas en la cicatriz quirúrgica con un 12,3 % (n=5). En menor proporción se observaron con un 7,4 % (n=3) las recidivas de la mama contralateral y en los nódulos de la axila ipsilateral. Se detectó eritema de la piel y nódulos supraclavicular en 2 casos (4,8 %) y en un caso (2,4 %) máculas o pápulas en piel, tal como podemos ver en **la tabla 17**

1.17.2. Recidiva a distancia.

En nuestra serie se detectó la existencia de metástasis a distancia en algunas pacientes, fue en más de una localización simultáneamente. Las recidivas a distancias más frecuentes, se localizaron a nivel del hígado en un 38,7 % de las pacientes (n=24). Les siguen en orden de frecuencias las óseas con el 35,5 % (n=22) y las pulmonares en un 17,7 % (n=11). En menor proporción las cerebrales con 2 casos (3,2 %). En último lugar con un 1,6 % (n=1) las localizadas en el mediastino, área ginecológica y otras. (**Tabla 18**)

Recidiva locorregional en cáncer de mama

Recidiva Locorregional	Casos	%
Mama Ipsilateral	14	34,1
Nódulo cútaneo ó Letálides	11	26,8
Cicatriz	5	12,3
Nódulo Axilar Ipsilateral	3	7,4
Mama contralateral	3	7,4
Eritema de piel o colgajos	2	4,8
Nódulo Supraclavicular	2	4,8
Mácula o pápula en piel	1	2,3
T o t a l	41	100

Tabla 17 Recidiva Locorregional

Recidiva a distancia en cáncer de mama

Recidiva a distancia	Casos	%
Hepáticas	24	38,5
Oseas	22	35,5
Pulmón	11	17,7
Cerebral	2	3,2
Mediastino	1	1,6
Ginecológica	1	1,6
Otras	1	1,6
T o t a l	62	100

Tabla 18 Recidiva a distancia

1.17.3. Tipo de cirugía y recidiva.

La tasa global de recidivas en el tratamiento conservador fue del 33,7 % (n=29) y en los casos de cirugía radical del 66,3 % (n=57) tal como observamos en la **Tabla 19.**

Tipo de cirugía y recidiva en el cáncer de mama				
Tipo de Cirugía	Recidiva		No Recidiva	
	Casos	%	Casos	%
C. Conservadora	29	33,7	402	46,4
C. Radical	57	66,3	464	53,6
T o t a l	86	100	866	100

Tabla 19 Tipo de Cirugía y Recidiva

1.17.4. Tipo de cirugía y tipo de recidiva.

En nuestra serie, se pudo observar, que en las pacientes que se les realizó cirugía conservadora, se detectó la recidiva asintomática en un 72,4 % de los casos (n=21), en comparación a las pacientes con recidiva sintomáticas que fue del 27,6 % (n=8). En el grupo de pacientes que se les realizó cirugía radical, se observó que la recidiva asintomática se diagnosticó en un 57,9 % de los casos (n=33) y la recidiva sintomática en un 42,1 % (n=24), tal como se expresa en la **tabla 20**

Tipo De Cirugía	Tipo de Recidiva			
	Asintomática		Sintomática	
	Casos	%	Casos	%
Conservadora	21	72,4	8	27,6
Radical	33	57,9	24	42,1
T o t a l	54	62,8	32	37,2

Tabla 20 Tipo de Recidiva de acuerdo a la Cirugía

2. ESTUDIO DE LA RECIDIVA CON LOS DATOS CLINICOS ANALITICOS ESTUDIADOS

2.1. Edad y recidiva.

En la **tabla 21** presentamos la tasa de recidiva según los grupos de edad. La tasa más alta se ha detectado en el grupo de edad de 50 - 59 años (10,7 %) siguiéndole el grupo de edad de 30 - 39 años (10,4 %).

En el grupo de mayores de 80 años, la tasa es del 10 %. Le siguen en frecuencia los grupos de 60 - 69 años (9,1 %) y 70 - 79 años (7,7 %).

La tasa más baja (7,4 %) corresponde al grupo de pacientes con edades entre 40 - 49 años. No se ha detectado ninguna recidiva en el grupo de 20 - 29 años aunque el n es de 1 pacientes.

Al aplicar el análisis estadístico: Test Pearson chi-cuadrado se obtiene una $p = 0,917$, no observando pues diferencias estadísticamente significativas.

2.2. Estado hormonal y recidiva.

En el estudio realizado, se encontró que del total de pacientes postmenopáusicas, solamente el 9,3 % ($n=63$) presentaron recidiva, en comparación con el 8,3 % ($n=23$) del total de pacientes premenopáusicas con recidiva. El valor estadístico utilizado Pearson chi-cuadrado nos da un valor de $p = 0,623$, no siendo las diferencias estadísticamente significativas. (**tabla 22**)

Cáncer de Mama. Según Distribución de edad y Recidiva

Edad en años	Recidiva		No Recidiva	
	Casos	%	Casos	%
20 - 29 años	-----	-----	1	(100)
30 - 39 " "	7	(10,4)	60	(89,6)
40 - 49 " "	15	(7,4)	187	(92,6)
50 - 59 " "	25	(10,7)	209	(89,3)
60 - 69 " "	23	(9,1)	230	(90,9)
70 - 79 " "	12	(7,7)	143	(92,3)
80 y más " "	4	(10)	36	(90)
T o t a l	86	9	866	91

p=0,917

Tabla 21 Distribución de edades

Cáncer de Mama. Estado Hormonal Vs Recidiva

Estado Hormonal	T i p o R e c i d i v a			
	Recidiva		No Recidiva	
	Casos	%	Casos	%
Premenopáusica	23	8,3	251	91,7
Postmenopáusica	63	9,3	615	90,7
TOTALES	86	9	866	91

p = 0,623.

Tabla 22 Estado hormonal y recidiva

2.3. Localización tumoral del cáncer de mama y recidiva.

Tal como se observa en la tabla **tabla 23** , los tumores que presentan una tasa más alta de recidiva son aquellos que se localizan en la cola de la mama (14,3 %), siguiéndole en frecuencia los tumores en el cuadrante inferior interno con un 10 %. Posteriormente, se detectaron pequeñas diferencias en la recidiva entre los tumores que se localizaron en el cuadrante superior externo (9,6 %) y los que se localizaron en el cuadrante superior interno (8,3 %). La tasa más baja corresponde a los tumores que se localizaron en el cuadrante inferior externo y retroareolar con igual tasa de recidiva (7,4 %). Se utilizó el análisis estadístico Pearson chi-cuadrado obteniendo un valor de $p = 0,938$, no siendo estas diferencias estadísticamente significativas.

Cáncer de Mama. Localización Tumoral Vs Recidiva

Localización del tumor	Recidiva		No Recidiva	
	Casos	%	Casos	%
Cuadrante Superior Externo	49	9,6	460	90,4
Cuadrante Superior Interno	13	8,3	144	91,7
Cuadrante Inferior Externo	10	7,4	125	92,6
Cuadrante Inferior Interno	9	10	81	90
Retroareolar	4	7,4	50	92,6
Cola de mama	1	14,3	6	85,7
T o t a l e s	86	9	866	91

p = 0,938

Tabla 23 Recidivas según localización de tumor primario.

2.4. Tamaño tumoral y recidiva.

Se pudo observar, que la tasa de recidiva aumenta gradualmente a medida que aumenta el tamaño tumoral. Así tenemos que la tasa más alta de recidiva se detectó en las pacientes con tumores T4 (n=14) con un 24,1 %. Posteriormente, la recidiva se observó en pacientes con T3 (n=5) en un 17,2 %, le siguen los T2 (n=35) con un 11,7 % de los casos. La tasa más baja de recidiva se detectó en los T1 (n=32) con un 5,6 % de los casos. El análisis estadístico utilizado Pearson chi-cuadrado nos da un valor de $p < 0,001$ siendo las diferencias estadísticamente significativas. (tabla 24).

2.5. Tipo histológico y recidiva.

Al analizar las tasas de recidivas más frecuentes según los diferentes tipos histológicos del tumor primario de nuestra serie, observamos en primer lugar el carcinoma ductal infiltrante con un 53,4 % (n=46), seguido del carcinoma ductal infiltrante con componente intraductal extenso con el 20,9 % (n=18) y el carcinoma lobulillar con un 8,1 % (n=7). Posteriormente con menor frecuencia y con una tasa de recidiva igual, se encontraron los carcinomas mixto ductal / lobulillar, carcinoma ductal infiltrante con microinvasión y el carcinoma inflamatorio con un 3,5 % de los casos (n=3). En menor proporción le sigue el carcinoma con células en anillo de sello con un 2,3 % de los casos (n=2). De últimos y con una tasa de recidiva igual se encontraron los carcinomas tubular, papilar, phyllodes maligno y con características carcinoides con un 1,2 % de los casos (n=1). No se detecto ninguna recidiva en el restos de los tipos histológicos analizados. El análisis estadístico utilizado chi-cuadrado obteniendo un

valor de $p < 0,001$, siendo las diferencias estadísticamente significativas.

(tabla 25)

Tamaño Tumoral	Recidiva		No Recidiva	
	Casos	%	Casos	%
T1	32	5,6	535	94,4
T2	35	11,7	263	88,3
T3	5	17,2	24	82,8
T4	14	24,1	44	75,9
T o t a l	86	9	866	91

p < 0,001

Tabla 24 Tamaño Tumoral y Recidiva

Cáncer de Mama. Tipos Histológicos Vs Recidiva

Tipo Histológico	Recidiva		No Recidiva	
	Casos	%	Casos	%
1 Ca. Ductal Infiltrante	46	53,4	608	70,3
1 a Comp. Intrad. Extenso	18	20,9	69	7,9
1 b Microinvasión	3	3,5	15	1,8
2 Ca. Lobulillar	7	8,1	43	4,9
3 Ca. Mixto D / L	3	3,5	17	1,9
4 Ca. Tubular	1	1,2	35	4
5 Ca. Cribiforme Infiltrante	0	----	3	0,3
6 Ca. Mucinoso	0	----	11	1,3
7 Ca. Papilar	1	1,2	28	3,2
8 Ca. Cél. en anillo de sello	2	2,3	1	0,1
9 Ca. Apocrino	0	----	2	0,2
10 Ca. Caract. Carcinoides	1	1,2	1	0,1
11 Ca. Ductal + Enf. Paget	0	----	3	0,3
12 Ca. Paget	0	----	2	0,2
13 Ca. Inflamatorio	2	2,3	22	2,5
14 Ca. Inflamatorio clínico	1	1,2	3	0,3
15 Phyllodes Maligno	1	1,2	2	0,2
16 Carcinosarcoma	0	----	1	0,1
T o t a l e s	86	100	866	100

p < 0,001

Tabla 25 Tipos Histológicos y Recidiva

2.6. Componente intraductal extenso y recidiva

En las pacientes en que existía componente intraductal extenso en el tumor primario, la tasa de recidiva en las pacientes fue del 20,7 % (n=18) y del 7,9 % (n=69) en los casos que no se detectó recidiva. El análisis estadístico utilizado fue el chi-cuadrado con una $p < 0,001$, siendo las diferencias estadísticamente significativas. (**tabla 26**)

2.7. Grado histológico y recidiva.

Se observó, que a mayor grado histológico mayor porcentaje de recidiva. El grado histológico III, presentó una tasa de recidiva del 15,4 % (n=51), seguido del grado II con 6,3 % (n=33) y el grado I (n=2) con 1,8 %. Se aplicó el análisis estadístico del chi-cuadrado obteniendo un valor de $p < 0,001$, que es estadísticamente significativo. (**tabla 26**)

2.8. Receptores hormonales y recidiva.

2.8.1. Estrógenos y recidiva.

En las pacientes con receptores estrogénicos positivos, la tasa de recidiva fue del 6,1 % (n=39), en comparación con la tasa de recidiva de las pacientes con receptores estrogénicos negativos que fue del 14,2 % (n=47). El análisis

estadístico utilizado fue el chi-cuadrado con una $p < 0,001$, siendo las diferencias estadísticamente significativas. (**tabla 26**)

2.8.2. Progesterona y recidiva.

En el estudio de los receptores de progesterona del tumor primario, la tasa de recidiva fue del 16,7 % ($n=49$) en las pacientes en que se detectaron receptores negativos, en comparación con las pacientes con receptores positivos que fue del 5,5 % ($n=37$). El análisis estadístico utilizado chi-cuadrado, que nos dio un valor de $p < 0,001$, siendo este resultado estadísticamente significativo. (**tabla 26**)

Factor Pronóstico	Recidiva		No Recidiva		Significancia
	Casos	%	Casos	%	Valor p
Componente Intraductal					
Extenso	86	9	866	91	p<0,001
Presencia	18	20,7	69	79,3	
Ausencia	69	7,9	797	92,1	
Grado Histológico	86	9	866	91	p<0,001
Grado I	2	1,8	96	98,2	
Grado II	33	6,3	488	93,7	
Grado III	51	15,4	282	84,6	
Receptores Estrógeno	86	9	866	91,2	p<0,001
Positivo	39	6,1	593	93,9	
Negativo	47	14,2	273	85,5	
Receptores Progesterona	86	9	866	91,2	p<0,001
Positivo	37	5,5	622	94,5	
Negativo	49	16,7	244	83,3	

Tabla 26 Factores Pronósticos y Recidiva

2.9. Necrosis tumoral y recidiva.

La tasa de recidiva en los casos en que existía necrosis tumoral en el tumor primario, fue del 26,1 % (n=31) y del 6,6 % (n=55) en los casos en que no se detectó necrosis tumoral. Se utilizó el análisis estadístico chi-cuadrado, obteniendo un valor de $p < 0,001$, siendo las diferencias estadísticamente significativas.

(tabla 27)

2.10. Afectación vascular y recidiva.

Se pudo observar que la tasa de recidiva en las pacientes con ausencia de afectación vascular, resulto del 6,3 % (n=50), mientras que en las pacientes con presencia de afectación vascular fue del 21,7 % (n=36). El análisis estadístico utilizado fue el chi-cuadrado obteniendo un valor de $p < 0,001$, siendo la asociación estadísticamente significativas. (**tabla 27**)

2.11. Reacción inflamatoria y recidiva.

De las pacientes en las que se detectó presencia de reacción inflamatoria en el tumor primario, en el 28,2 % de los casos (n=24) se observó recidiva, en comparación con las pacientes en ausencia de reacción inflamatoria 7,2 % (n=62). El análisis estadístico utilizado fue el chi-cuadrado con una $p < 0,001$, siendo las diferencias estadísticamente significativas. (**tabla 27**)

2.12. Comedocarcinoma y recidiva.

La tasa de recidiva en las pacientes en las que existía comedocarcinoma en el tumor primario fue del 7,5 % (n=57) y del 14,9 % (n=29) en pacientes en los que no se detectó comedocarcinoma. Se aplicó el análisis estadístico del chi-cuadrado con una $p = 0,005$, siendo las diferencias estadísticamente significativas. (**tabla 27**)

Factor Pronóstico	Recidiva		No Recidiva		Significancia
	Casos	%	Casos	%	Valor p
Necrosis Tumoral	86	9	866	91	p<0,001
Presencia	31	26,1	88	73,9	
Ausencia	55	6,6	778	93,4	
Afect. Vascular	86	9	866	91	p<0,001
Presencia	36	21,7	130	78,3	
Ausencia	50	6,3	736	93,7	
Reac. Inflamatoria	86	9	866	91	p<0,001
Presencia	24	28,2	61	71,8	
Ausencia	62	7,2	805	92,8	
Comedocarcinoma	86	9	866	91	p<0,005
Presencia	29	14,9	165	85,1	
Ausencia	57	7,5	701	92,5	

Tabla 27

2.13. Afectación ganglionar y recidiva.

La tasa de recidiva en las pacientes con ganglios negativos fue del 6 % (n= 33) y del 13,1 % (n=53) en los casos que se detectó positividad ganglionar. Se utilizó el análisis estadístico de Pearson chi-cuadrado, obteniendo un valor de $p < 0,001$, siendo las diferencias estadísticamente significativas. (**tabla 28**)

Al correlacionar en las pacientes con ganglios negativos, el número de ganglios y la tasa de recidivas observamos que hasta 10 ganglios negativos la tasa de recidiva fue del 4,7 % (n=1), entre 11 y 20 ganglios negativos del 5,7 % (n=14), entre 21 y 30 ganglios negativos 6,8 % (n=14) y más de 30 ganglios negativos un 5,5 % (n=4). El análisis estadístico utilizado Pearson chi-cuadrado nos dio un valor de $p = 0,477$, no siendo estas diferencias estadísticamente significativas. (**tabla 29**)

En la afectación ganglionar según la recidiva, observamos que la tasa de pacientes con recidiva aumenta a medida que aumenta el número de ganglios afectados. En el grupo de pacientes sin afectación ganglionar, la tasa de recidiva fue del 6 % (n=33). Entre 1 y 4 ganglios afectados la tasa de recidiva fue del 10,1 % (n=27). Entre 5 y 10 ganglios se encontró en un 16,7 % (n=11) y en más de 10 ganglios afectados la tasa de recidiva se presentó en un 20,8 % de los casos (n=15). El análisis estadístico utilizado Pearson chi-cuadrado con un valor de $p < 0,001$, siendo estas diferencias estadísticamente significativas. (**tabla 30**)

Cáncer de Mama. Afectación Ganglionar Vs Recidiva

Tipo Ganglio	Tipo Recidiva			
	Recidiva		No Recidiva	
	Casos	%	Casos	%
Positivo	53	13,1	352	86,9
Negativo	33	6	514	94
T o t a l	86	9	866	91

p < 0,001

Tabla 28 Tipo de ganglios y recidiva

Cáncer de Mama. Afectación de Ganglios Negativos Vs Recidiva

Cantidad Ganglios	Recidiva		No Recidiva	
	Casos	%	Casos	%
0 - 10	1	4,7	20	95,3
11 - 20	14	5,7	232	94,3
21 - 30	14	6,8	193	93,2
> - 30	4	5,5	69	94,5
Total	33	6	514	94

p = 0,477

Tabla 29 Afectación ganglionar (Ganglios negativos) y recidiva

Cáncer de Mama. Afectación Ganglionar Vs Recidiva

Afectación Ganglios	Recidiva		No Recidiva	
	Casos	%	Casos	%
- 0 -	33	6	514	94
1 - 4	27	10,1	240	89,9
5 - 10	11	16,7	55	83,3
> - 10	15	20,8	57	79,2
Total	86	9	866	91

p < 0,001

Tabla 30 Afectación ganglionar y recidiva

2.14. Estadificación y recidiva.

Al estudiar las tasas de recidiva de las pacientes de acuerdo al estadio, se observó que a mayor estadio, mayor tasa de recidiva. Así encontramos, que la tasa de recidiva más baja se detectó en el estadio I con un 3,8 % de los casos (n=15). Le siguen el grupo de pacientes que se encontraron en el estadio II (II a + II b) con un 11,1 % (n=53). Posteriormente el estadio III (III a + III b) con un 21,3 % de los casos (n=17). La tasa más alta se observó en el estadio IV con un 50 % de los casos (n=1). El test estadístico utilizado fue chi-cuadrado con un valor de $p < 0,001$, siendo estas diferencias estadísticamente significativas. (**tabla 31**)

Cáncer de Mama. Estadiaje Vs Recidiva				
Tipo de Estadio	Recidiva		No Recidiva	
	Casos	%	Casos	%
Estadio I	15	(3,8)	379	96,2
Estadio II	53	(11,1)	423	88,9
II a	(31)	(10,1)	(275)	(89,9)
II b	(22)	(12,9)	(148)	(87,1)
Estadio III	17	(21,3)	63	78,7
III a	(3)	(13)	(20)	(87)
III b	(14)	(24,6)	(43)	(75,4)
Estadio IV	1	50	1	50
T o t a l	86	9	866	91
p < 0,001				

Tabla 31 Estadificación y Recidiva

3. Asociación con algunas variables clínicas e histopatológicas.

3.1. Edad y afectación ganglionar.

De acuerdo con la edad y la afectación ganglionar observamos, que en los grupos de edad entre 20 a 39 años y de 80 y más años, se detectaron los porcentajes más bajos en sus diferentes categorías de afectación ganglionar, en comparación a los grupos de pacientes entre 40 a 79 años que presentaron los porcentajes más altos en las diferentes categorías de afectación ganglionar. El análisis estadístico utilizado fue el Pearson chi-cuadrado, obteniendo un valor de $p = 0,114$, no siendo estas cifras estadísticamente significativas. (tabla 32)

Edad (años)	Afectación Ganglionar							
	- 0 -		1 - 4		5 - 10		> 10	
	Casos	%	Casos	%	Casos	%	Casos	%
20 - 29 años	1	0,2	----	----	----	----	----	----
30 - 39 años	29	5,3	26	9,7	6	9,1	6	8,3
40 - 49 años	104	19,1	66	24,7	14	21,2	18	2,5
50 - 59 años	138	25,2	61	22,8	21	31,8	14	19,4
60 - 69 años	155	28,3	64	23,9	15	22,7	19	26,4
70 - 79 años	88	16,1	47	17,6	8	12,1	12	16,7
80 y + años	32	5,8	3	1,3	2	3,1	3	4,2
T o t a l	547	100	267	100	66	100	72	100

$p= 0,114$

Tabla 32 Edad y Afectación Ganglionar.

3.2. Estadio y estado hormonal.

En la serie estudiada entre las pacientes premenopáusicas y postmenopáusicas en relación al estadio se observaron, que ambos grupos de pacientes presentaron el porcentaje más alto en el estadio I, con un 37,6 % (n=103) en pacientes premenopáusicas y del 42,3 % (n=287) para las postmenopáusicas. El porcentaje más bajo se detectaron en el estadio IV, con un 0,4 % en las premenopáusicas (n=1) y para las postmenopáusicas 0,1 % (n=1) . Se utilizó el test exacto de Fischer resultando una $p = 0,229$, no siendo estas diferencias estadísticamente significativas. (**tabla 33**)

Cáncer de Mama. Estadio Vs Estado Hormonal					
Tipo Estadio	Premenopáusica		Postmenopáusica		
	Casos	%	Casos	%	
Estadio I	103	37,6	287	42,3	
Estadio II a	83	30,3	224	33,1	
II b	61	22,3	111	16,3	
Estadio III a	10	3,6	14	2,1	
III b	16	5,8	41	6,1	
Estadio IV	1	0,4	1	0,1	
T o t a l	274	100	678	100	

p= 0,229

Tabla 33 Estadio y Estado Hormonal

3.3. Estadio y localización de recidiva.

En el estudio de los diferentes estadios según la localización de la recidiva se observaron, que el estadio IIa se presentó el mayor porcentaje en recidiva locorregional con un 48,8 % (n=20), le siguen en frecuencia los estadios I y IIb con igual porcentaje (19,5 %), posteriormente el estadio IIIb (9,8 %) y último el estadio IIIa (2,4 %). No se detectó ninguna paciente en el estadio IV con recidiva locorregional. Por otro lado, el estadio IIb resultó con el porcentaje más alto en recidiva a distancia, con un 28,9 % (n=13), le siguen en frecuencia los estadios IIa (24,4 %), estadio IIIb (22,2 %) y el estadio I (15,6 %). Los porcentajes más bajos en recidiva a distancia corresponden al estadio IIIa (6,7 %) y al estadio IV (2,2 %). Al aplicar el análisis estadístico de Pearson chi-cuadrado, se obtiene un valor de $p = 0,142$, no siendo estas diferencias estadísticamente significativas, tal como se expresa en la **tabla 34**.

Tipo Estadio	Locorregional		Distancia	
	Casos	%	Casos	%
Estadio I	8	19,5	7	15,6
Estadio II a	20	48,8	11	24,4
II b	8	19,5	13	28,9
Estadio III a	1	2,4	3	6,7
III b	4	9,8	10	22,2
Estadio IV	----	----	1	2,2
T o t a l	41	100	45	100

$p= 0,142$

Tabla 34 Estadio y localización de recidiva

3.4. Estadio y grado histológico.

Al analizar la relación entre estadio y el grado histológico, se encontraron que el estadio I es más frecuente el grado histológico I (66,3 %) y el menos frecuente fue el grado histológico III (24,6 %). En el estadio IIa, el mayor porcentaje se observó en el grado histológico III (35,2 %) y el menor porcentaje fue para el grado histológico I (23,4 %). En el estadio IIb el mayor porcentaje se encontró en el grado histológico III (27,3 %) y el menor fue del grado histológico I (6,1 %). En el estadio IIIa el porcentaje más alto se detectaron en los grado histológicos II y III, con igual porcentaje (2,7 %) y el más bajo fue para el grado histológico I (1,1 %). En el estadio IIIb el mayor porcentaje se encontró en el grado histológico III (9,9 %) y el menor fue para el grado histológico I (3,1 %). En el estadio IV el mayor porcentaje se observó en el grado histológico III (0,3 %) y el menor fue para el grado histológico II (0,2 %). En el estadio IV no se detectó ningún caso de grado histológico I. Al aplicar el test de chi-cuadrado obtenemos un valor de $p < 0,001$, siendo las diferencias estadísticamente significativas. (tabla 35)

Cáncer de Mama. Estadio Vs Grado Histológico

Tipo Estadio	Grado Histológico					
	Grado I		Grado II		Grado III	
	Casos	%	Casos	%	Casos	%
Estadio I	65	66,3	243	46,6	82	24,6
Estadio II a	23	23,4	167	32,1	117	35,2
II b	6	6,1	75	14,3	91	27,3
Estadio III a	1	1,1	14	2,7	9	2,7
III b	3	3,1	21	4,1	33	9,9
Estadio IV	---	---	1	0,2	1	0,3
T o t a l	98	100	521	100	333	100

$p < 0,001$

Tabla 35 Estadio y Grado Histológico

3.5 Tamaño tumoral y afectación ganglionar.

Al analizar el tamaño tumoral en relación a la afectación ganglionar observamos, que en 0 ganglios se detectó el mayor porcentaje en un 69,5 % de los casos (n=394) en los tumores T1. En el grupo entre 1 - 4 ganglios afectados, se ha detectado los más altos porcentajes en los tumores T2 (n=113) y T4 (n=22) en un 37,9 %. En las pacientes con afectación ganglionar entre 5 - 10 ganglios, los mayores porcentajes se observaron en los tumores T3 con un 20,7 % (n=6) y T4 con un 17,3 % (n=10). En el grupo en que se han detectado > 10 ganglios afectados, observamos que los tumores T3 (27,6 %) y T4 (22,4 %) presentaron los porcentajes más altos. Estas diferencias son estadísticamente significativas, al aplicar el test exacto de Fischer con un valor de $p < 0,001$ como se expresa en la **tabla 36**.

Cáncer de Mama. Tamaño Tumoral Vs Afectación ganglionar

Afectación de Ganglios	T1		T2		T3		T4	
	Casos	%	Casos	%	Casos	%	Casos	%
- 0 -	394	69,5	132	44,3	8	27,6	13	22,4
1 - 4	125	22,1	113	37,9	7	24,1	22	37,9
5 - 10	27	4,7	23	7,7	6	20,7	10	17,3
> 10	21	3,7	30	10,1	8	27,6	13	22,4
T o t a l	567	100	298	100	29	100	58	100

$p < 0,001$

Tabla 36 Tamaño Tumoral y Afectación Ganglionar

3.6. Estado hormonal y afectación ganglionar.

Según el estado hormonal y la afectación ganglionar observamos, que en las pacientes premenopáusicas el más alto porcentaje de afectación ganglionar resultó en el grupo de 0 ganglios en un 50,4 % (n=138) y el más bajo fue para el grupo entre con 5 - 10 ganglios afectados con un 7,7 %. En las pacientes postmenopáusicas, el mayor porcentaje de afectación ganglionar se encontró en el grupo de 0 ganglios en un 60,3 % (n=409) y el menor fue del 6,6 % (n=45), para las pacientes entre 5 - 10 ganglios afectados. El análisis estadístico utilizado fue de Pearson chi-cuadrado con un valor de $p = 0,058$, no siendo estas diferencias estadísticamente significativas. (tabla 37)

Cáncer de Mama. Estado Hormonal Vs Afectación Ganglionar

Afectación de Ganglios	Premenopáusica		Postmenopáusica	
	Casos	%	Casos	%
- 0 -	138	50,4	409	60,3
1 - 4	90	32,8	177	26,2
5 - 10	21	7,7	45	6,6
> 10	25	9,1	47	6,9
T o t a l	274	100	678	100

p= 0,058

Tabla 37 Estado Hormonal y Afectación Ganglionar

3.7. Afectación ganglionar y necrosis tumoral.

De acuerdo a la afectación ganglionar y necrosis tumoral, se pudo apreciar que en ausencia de necrosis tumoral, la afectación ganglionar más frecuente se detectó en 0 ganglios en un 59,8 % (n=498) y el menos frecuente entre 5 - 10 ganglios afectados con un 6 % de los casos (n=50). En presencia de necrosis tumoral, el porcentaje más alto se detectó en pacientes sin afectación ganglionar con un 41,2 % (n=49) y el más bajo porcentaje fue del 9 % (n=49) en pacientes con más de 10 ganglios afectados. El análisis estadístico utilizado fue de Pearson chi-cuadrado, nos dio un valor de $p < 0,001$, siendo estas diferencias estadísticamente significativas. (**tabla 38**)

Afectación Ganglionar	Necrosis Tumoral			
	Presencia		Ausencia	
	Casos	%	Casos	%
- 0 - Ganglios	49	41,2	498	59,8
1 - 4 Ganglios	39	32,8	228	27,4
5 - 10 Ganglios	16	13,4	50	6
> 10 Ganglios	15	12,6	57	6,8
T o t a l	119	100	833	100

p<0,001

Tabla 38 Afectación Ganglionar y Necrosis Tumoral

3.8. Afectación ganglionar y afectación vascular.

Al analizar la afectación ganglionar en relación a la afectación vascular observamos, que en presencia de afectación vascular el mayor porcentaje se ha detectado en pacientes con afectación ganglionar entre 1 - 4 ganglios, con un 40,4 % (n=67) y el menor porcentaje fue del 21,1 % (n=35) en pacientes con más de 10 ganglios afectados. En el grupo de pacientes con ausencia de afectación vascular el mayor porcentaje se observó en pacientes sin afectación ganglionar en un 65,4 % (n=514), en cambio el menor porcentaje se detectaron en pacientes entre 5 - 10 ganglios afectados con un 4,5 % (n=35) y más 10 ganglios afectados en un 4,7 % (n=37). El análisis estadístico utilizado Pearson chi-cuadrado, se obtiene un valor de $p < 0,001$ siendo estas diferencias estadísticamente significativas. (tabla 39)

Afectación Ganglionar	Afectación Vascular			
	Presencia		Ausencia	
	Casos	%	Casos	%
- 0 - Ganglios	33	19,8	514	65,4
1 - 4 Ganglios	67	40,4	200	24,4
5 - 10 Ganglios	31	18,7	35	4,5
> 10 Ganglios	35	21,1	37	4,7
T o t a l	166	100	786	100

p<0,001

Tabla 39 Afectación Ganglionar y Afectación Vascular

3.9. Afectación ganglionar y reacción inflamatoria.

Según la afectación ganglionar y reacción inflamatoria se ha observado, que en presencia de reacción inflamatoria el porcentaje más alto de afectación ganglionar se detectó en pacientes entre 1 - 4 ganglios afectados en un 36,1 % (n=31), en cambio el porcentaje más bajo fue del 13,9 % (n=12) en pacientes entre 5 - 10 ganglios afectados. En ausencia de reacción inflamatoria el mayor porcentaje de afectación ganglionar se observó en un 60,1 % (n=520) en pacientes sin afectación ganglionar y el menor porcentaje se detectaron en pacientes entre 5 - 10 ganglios afectados con un 6,2 % (n=54) y en más de 10 ganglios afectados en un 6,5 % (n=57). El análisis estadístico utilizado Pearson chi-cuadrado con un valor de $p < 0,001$, siendo estas diferencias estadísticamente significativas. (**tabla 40**)

Afectación Ganglionar	Reacción Inflamatoria			
	Presencia		Ausencia	
	Casos	%	Casos	%
- 0 - Ganglios	28	32,6	520	60,1
1 - 4 Ganglios	31	36,1	236	27,2
5 - 10 Ganglios	12	13,9	54	6,2
> 10 Ganglios	15	17,4	57	6,5
T o t a l	86	100	865	100

p<0,001

Tabla 40 Afectación Ganglionar y Reacción Inflamatoria

3.10. Afectación ganglionar y comedocarcinoma.

Al analizar la afectación ganglionar y comedocarcinoma se pudo observar, que en presencia de comedocarcinoma el porcentaje más alto de afectación ganglionar se detectó en un 49,5 % (n=96) en pacientes sin afectación ganglionar, en cambio el más bajo porcentaje se encontró en un 6,7 % (n=13) en pacientes con afectación ganglionar entre 5 - 10 ganglios. En ausencia de comedocarcinoma el mayor porcentaje de afectación ganglionar fue del 59,7 % (n=451) en pacientes sin afectación ganglionar y el menor porcentaje fueron entre 5 - 10 ganglios y más de 10 ganglios afectados en un 6,9 % de las pacientes con igual número de casos (n=53). El análisis estadístico utilizado de Pearson chi-cuadrado, obteniendo un valor de $p = 0,368$ no siendo estas diferencias estadísticamente significativas. (tabla 41)

Afectación Ganglionar	Comedocarcinoma			
	Presencia		Ausencia	
	Casos	%	Casos	%
- 0 - Ganglios	96	49,5	451	59,7
1 - 4 Ganglios	66	34	201	26,5
5 - 10 Ganglios	13	6,7	53	6,9
> 10 Ganglios	19	9,8	53	6,9
T o t a l	194	100	758	100

p=0,368

Tabla 41 Afectación Ganglionar y Comedocarcinoma

3.11. Afectación ganglionar y componente intraductal extenso (C.I.E)

En presencia de componente intraductal extenso el mayor porcentaje de afectación ganglionar se observó en un 64,4 % (n=56) en pacientes con 0 ganglios y el menor porcentaje fue del 4,6 % (n=4) con afectación ganglionar entre 5 - 10 ganglios. En el grupo de pacientes con ausencia de componente intraductal extenso, el porcentaje más alto de afectación ganglionar resultó en un 56,8 % (n=491) y el más bajo fueron en pacientes con afectación ganglionar entre 5 - 10 ganglios en un 7,2 % (n=62) y en más de 10 ganglios afectados con 7,5 % (n=65). Se aplicó el análisis estadístico de Pearson chi-cuadrado, se obtiene un valor de $p = 0,735$, no siendo estas diferencias estadísticamente significativas. (tabla 42)

Afectación Ganglionar	Componente Intraductal Extenso (C.I.E.)			
	Presencia		Ausencia	
	Casos	%	Casos	%
- 0 - Ganglios	56	64,4	491	56,8
1 - 4 Ganglios	20	22,9	247	28,5
5 - 10 Ganglios	4	4,6	62	7,2
> 10 Ganglios	7	8,1	65	7,5
T o t a l	87	100	865	100

p=0,735

Tabla 42 Afectación Ganglionar y Componente Intraductal Extenso

3.12. Afectación ganglionar y receptores hormonales.

Receptor de Estrógeno:

En relación a la afectación ganglionar y los receptores de estrógenos positivos, se ha detectado que el mayor porcentaje de afectación ganglionar se observó en un 58,4 % (n=369) en pacientes con 0 ganglios y el menor porcentaje fueron las pacientes entre 5 - 10 ganglios afectados con un 6 % (n=38) y más de 10 ganglios afectados en un 6,5 % de los casos (n=41). En el grupo de pacientes con receptores de estrógenos negativos el porcentaje más alto de afectación ganglionar se detectó en un 55,6 % (n=178) en pacientes con 0 ganglios y el más bajo porcentaje resultó en un 8,8 % (n=28), en pacientes entre 5 - 10 ganglios afectados. Se aplicó el análisis estadístico de Pearson chi-cuadrado con un valor de $p = 0,064$, no siendo estas diferencias estadísticamente significativas, tal como se expresa en la **tabla 43**.

Receptor de Progesterona:

Para los receptores de progesterona positivos se observó que el mayor porcentaje de afectación ganglionar se encontró en un 58,3 % (n=384) en pacientes sin afectación ganglionar y el menor porcentaje fue del 5,9 % (n=39) en pacientes entre 5 - 10 ganglios afectados. En el grupo de pacientes con receptores de progesterona negativos el mayor porcentaje de afectación ganglionar resultó en un 55,6 % (n=163) en pacientes sin afectación ganglionar y el menor porcentaje fue del 9,2 % (n=27) en pacientes entre 5 - 10 ganglios afectados. Se utilizó el análisis estadístico de Pearson chi-

cuadrado obteniendo un valor de $p = 0,032$, siendo estas diferencias estadísticamente significativas, tal como se expresa en la **tabla 44**.

Afectación	Receptor Hormonal De Estrogéno			
	Positivo		Negativo	
	Casos	%	Casos	%
0 Ganglios	369	58,4	178	55,6
1 - 4 Ganglios	184	29,1	82	25,6
5 - 10 Ganglios	38	6	28	8,8
> 10 Ganglios	41	6,5	32	10
T o t a l	632	100	320	100
				p=0,064

Tabla 43 Receptor de Estrógeno y Afectación Ganglionar

Afectación Ganglionar	Receptor Hormonal De Progesterona			
	Positivo		Negativo	
	Casos	%	Casos	%
0 Ganglios	384	58,3	163	55,6
1 - 4 Ganglios	193	29,3	73	24,9
5 - 10 Ganglios	39	5,9	27	9,2
> 10 Ganglios	43	6,5	30	10,3
T o t a l	659	100	293	100

p=0,032

Tabla 44 Receptor de Progesterona y Afectación Ganglionar

3.13. Afectación ganglionar y grado histológico.

En nuestra serie observamos que las pacientes sin afectación ganglionar, el mayor porcentaje de grado histológico se detectó en el grado I (77,6 %) y el menor fue para el grado III (45,7 %). En pacientes con afectación ganglionar entre 1 - 4 ganglios afectados, el más alto porcentaje de grado histológico se observó en el grado III (32,7 %) y el más bajo fue para el grado I (19,4 %). En el grupo de pacientes entre 5 - 10 ganglios afectados, el porcentaje más alto de grado histológico se observó en el grado III (9,3 %) y el más bajo fue para el grado I (2 %). En pacientes con más de 10 ganglios afectados el mayor porcentaje de grado histológico se detectó en el grado III

(12,3 %) y el menor porcentaje fue para el grado I (1 %). El análisis estadístico utilizado Pearson chi-cuadrado con una $p < 0,001$, siendo estas diferencias estadísticamente significativas. (**tabla 45**)

Afectación	Grado Histológico					
	Grado I		Grado II		Grado III	
	Casos	%	Casos	%	Casos	%
- 0 - Ganglios	76	77,6	319	61,2	152	45,7
1 - 4 Ganglios	19	19,4	139	26,7	109	32,7
5 - 10 Ganglios	2	2	33	6,3	31	9,3
> 10 Ganglios	1	1	30	5,8	41	12,3
T o t a l	98	100	521	100	333	100
						p< 0,001

Tabla 45 Afectación Ganglionar y Grado Histológico

3.14. Localización tumor en mama y afectación ganglionar.

Al analizar la localización del tumor según la afectación ganglionar, observamos, que las pacientes con tumor en el cuadrante superior externo el mayor porcentaje de afectación ganglionar se encontró en pacientes con 0 ganglios en un 59,5 % (n=303) y el menor porcentaje fue para pacientes entre 5 -10 ganglios afectados con un 5,9 % (n=30). En el grupo de pacientes con tumor en el cuadrante superior interno, el más alto porcentaje de afectación ganglionar se encontró en pacientes con 0 ganglios con un

64,3 % (n=101) y el más bajo porcentaje resultaron las pacientes con afectación ganglionar entre 5 - 10 ganglios y más de 10 ganglios afectados en un 5,1 % con igual número de casos (n=8). En pacientes con tumor en el cuadrante inferior externo el mayor porcentaje de afectación ganglionar se observó en el grupo de 0 ganglios, en un 54,1 % (n=73) y el menor porcentaje fue el grupo entre 5 - 10 ganglios afectados con un 6,7 % (n=9). En el grupo de pacientes con tumor en el cuadrante inferior interno el porcentaje más alto de afectación ganglionar se detectó en pacientes con 0 ganglios en un 67,8 % (n=61) y el más bajo porcentaje fue del grupo de pacientes entre 5 -10 ganglios afectados con un 3,3 % (n=3). En el grupo de pacientes con tumor retroareolar, el mayor porcentaje de afectación ganglionar resultó en pacientes con 0 ganglios con un 53,7 % (n=29) y el menor porcentaje fue el grupo de más de 10 ganglios afectados en un 11,2 % (n=6). En cambio, el grupo de pacientes con tumor en la cola de mama, el mayor porcentaje de afectación ganglionar fue del 42,8 % (n=3) en pacientes con 0 ganglios y el menor porcentaje resultaron en pacientes entre 1 - 4 ganglios y 5 - 10 ganglios afectados en un 28,5 % con igual número de casos (n=2). El análisis estadístico utilizado Pearson chi-cuadrado, se obtiene un valor de $p < 0,115$, no siendo estas diferencias estadísticamente significativas. (**tabla 46**)

3.15. Afectación ganglionar y localización de recidiva.

En el análisis de afectación ganglionar en relación a la localización de recidiva se detectó que en recidiva locorregional, el mayor porcentaje de afectación ganglionar resultó en un 43,9 % (n=18) en pacientes con 0 ganglios y el menor porcentaje fue del 4,9 % (n=2) en pacientes con afectación ganglionar entre 5 - 10 ganglios. En el grupo de pacientes con recidiva a distancia el porcentaje más alto de afectación ganglionar se observó en un 33,3 % (n=15) en pacientes con 0 ganglios y el porcentaje más bajo resultó en un 15,6 % (n=7) en pacientes con afectación ganglionar en más de 10 ganglios afectados. El valor estadístico utilizado fue el Pearson chi-cuadrado, se obtiene un valor de $p=0,199$, no siendo estas diferencias estadísticamente significativas. (tabla 47)

Afectación Ganglionar	Localización de Recidiva			
	Recidiva Locorregional		Recidiva a Distancia	
	Casos	%	Casos	%
- 0 - Ganglios	18	43,9	15	33,3
1 - 4 Ganglios	13	31,7	14	31,1
5 - 10 Ganglios	2	4,9	9	20
> 10 Ganglios	8	19,5	7	15,6
T o t a l	41	100	45	100

p= 0,199

Tabla 47 Afectación Ganglionar y Localización de Recidiva

4. Tiempo libre de enfermedad y supervivencia global con los parámetros clínicos e histopatológicos.

4.1. Análisis del tiempo libre de enfermedad del estudio.

El tiempo libre de enfermedad global en la serie (T.L.E.) en cinco años, fue del 84,28 %, con una desviación estándar de $\pm 1,79$ %, manteniéndose estable desde los 36 meses de seguimiento hasta el cierre del estudio. (**figura II**)

4.2. Análisis de la supervivencia global del estudio.

La supervivencia global (S G) en nuestro estudio a cinco años, fue del 93,13 %, con una desviación estándar $\pm 1,35$ %. La tasa de supervivencia global desciende hasta los 36 meses del seguimiento, posteriormente está estable hasta el cierre del estudio. (**Figura III**)

4.3. Edad y tiempo libre de enfermedad.

En la figura IV presentamos la representación gráfica del tiempo libre de enfermedad según la edad. Las tasa oscilaron entre 78,07 %, (D.S. $\pm 1,79$ %) y 89,98 % (D.S. $\pm 2,58$ %). Desde el inicio hasta los 18 meses del seguimiento no hay diferencias entre los diferentes grupos de edades. En el grupo de pacientes con edades entre 20 a 29 años no se observaron recidivas dando como resultado la tasa más elevada con un 100 % del tiempo libre de enfermedad, en cambio el grupo entre 30 a 39 años, se detectó la tasa del tiempo libre de enfermedad más baja con un 78 %. A partir de los 24 meses, se aprecian diferencias mínimas entre los distintos grupos de edades estudiadas.

El análisis estadístico utilizado fue el Log Rank con un valor de $p = 0,7801$, no siendo estas diferencias estadísticamente significativas. (**figura IV**)

4.4.. Edad y supervivencia global.

En el estudio de la supervivencia global de acuerdo a la edad, las tasas oscilaron entre 74,07 % (D.S. $\pm 10,23$ %) y 95,82 % (D.S. $\pm 1,87$ %). Podemos observar que a partir de los 12 meses, se aprecian diferencias en los diferentes grupos de edades, siendo más evidente entre el grupo de 20 a 29 años y el grupo de 80 y más años. A los 48 meses, en el grupo de 80 y más años, se observó una supervivencia global del 65 %, en cambio, el resto de grupos de edades en el estudio, están por encima del 85 %. Al aplicar el Long Rank se obtiene un valor de $p < 0,001$ que es estadísticamente significativo. (**Figura V**)

4.5. Estado hormonal y tiempo libre de enfermedad.

Al estudiar el tiempo libre de enfermedad según el estado hormonal observamos que para las pacientes postmenopáusicas es del 83,33 % (D.S. $\pm 2,22$ %) y las premenopáusicas fue del 87,12 % (D.S. $\pm 2,65$ %). Desde el inicio del seguimiento el tiempo libre de enfermedad fue similar, observando diferencias mínimas a partir de los 36 meses. A los 48 meses del seguimiento se detectó en las pacientes premenopáusicas una tasa del tiempo libre de enfermedad del 88 % y para las postmenopáusicas la tasa fue del 85 %. Al aplicar el Long Rank se obtiene una $p = 0,5703$ no siendo estas diferencias estadísticamente significativas, tal como se presenta en la **Figura VI**.

4.6. Estado hormonal y supervivencia global.

En la figura VII, presentamos la supervivencia global según el estado hormonal, en donde se encontró en las pacientes premenopáusicas una tasa de supervivencia global del 96,77 % (D.S. \pm 1,46 %) y para las postmenopáusicas fue del 91,77 % (D.S. \pm 1,75 %). La supervivencia desde el inicio del estudio en las pacientes pre y postmenopáusicas se comportaron de manera similar hasta los primeros 30 meses del seguimiento, posteriormente, se aprecian pequeñas diferencias hasta el final del estudio. El análisis estadístico utilizado fue el Long Rank con un valor de $p = 0,817$, no siendo estas diferencias estadísticamente significativas. (**Figura VII**)

4.7. Localización tumoral y tiempo libre de enfermedad.

El tiempo libre de enfermedad de acuerdo a la localización del tumor primario en mama, osciló en un rango entre 82,45 % (D.S. \pm 6,24 %) y 89,56 % (D.S. \pm 5,52 %). En el seguimiento se aprecian que en los primeros 12 meses se comportan de forma similar, posteriormente hasta el final del estudio las diferencias entre las distintas localizaciones del tumor son mínimas. Entre las diferencias de las distintas localizaciones del tumor en mama es más evidente la de los tumores que se encontraron en el cuadrante inferior externo (C.I.E.), que tienen un descenso del tiempo libre de enfermedad a los 12 meses hasta los 18 meses, para luego ser estable hasta el final del estudio, no siendo

estas diferencias estadísticamente significativas al utilizar el Long Rank que resultó con una $p = 0,9239$. (**Figura VIII**)

4.8. Localización tumoral y supervivencia global.

Las tasas de supervivencia global oscilaron en un rango, entre 83 % y 98 %. Sus diferencias son muy pequeñas en las distintas localizaciones del tumor en la mama desde el inicio del seguimiento hasta el final del estudio. La supervivencia global más alta se detectó en pacientes con tumor localizado en el cuadrante inferior externo con una tasa del 98 %. Las pacientes con localización del tumor retroareolar se comportaron de manera similar al resto del grupo hasta los 36 meses, posteriormente desciende la supervivencia y a partir de los 40 meses hasta el final del estudio se mantiene estable siendo la tasa de supervivencia global del 86 %. Por otro lado, en las pacientes con localizaciones del tumor en la cola de la mama, se observó en el seguimiento una disminución de la tasa de supervivencia a partir de los 30 meses hasta los 36 meses, luego la tasa de supervivencia se mantiene estable hasta el final del estudio en un 83 %, siendo esta tasa la más baja de nuestra serie. Se utilizó el Long Rank con un valor de $p = 0,6594$, no siendo estas diferencias estadísticamente significativas. (**Figura IX**)

Las tasas del tiempo libre de enfermedad en relación con el tamaño tumoral se observaron, que el tiempo libre de enfermedad más alto se encontró en pacientes con tumores T1 en un 89,32 % (D.S. $\pm 1,94$ %) , le siguen en frecuencia los T2 con un 78,13 % (D.S. $\pm 3,84$ %) y los T4 con un 64,97 % (D.S. $\pm 8,23$ %). El más bajo

porcentaje del tiempo libre de enfermedad fue para las pacientes con tumores T3 en un 62,55 % (D.S. \pm 18,96 %). Desde los 12 meses del seguimiento se aprecian diferencias entre los distintos tamaños tumorales y van aumentando hasta el fin del estudio. Se aplicó el análisis estadístico Long Rank obteniendo un valor de $p < 0,001$, siendo las diferencias estadísticamente significativas. (**Figura X**)

4.10. Tamaño tumoral y supervivencia global.

Las tasas de supervivencia global de acuerdo al tamaño tumoral, oscilaron entre 95 % y un 69 %. Las pacientes con tumores iniciales (T1 y T2), los primeros 36 meses del seguimiento se comportaron de manera similar, posteriormente, a los 48 meses se aprecian diferencias. La tasa de supervivencia global de los T1 fue del 95,70 % y para los T2 del 93,26 %. Por otro lado, en las pacientes con tumores T3, la tasa de supervivencia desciende desde el inicio hasta los 30 meses de seguimiento, posteriormente, se mantiene estable hasta el final del estudio con una tasa de supervivencia global del 74,69 %. En cambio, en las pacientes con tumores T4, la tasa de supervivencia desciende desde el inicio del estudio hasta los 48 meses, posteriormente se mantiene estable hasta el final del estudio, con una tasa de supervivencia global de 69 %. Al aplicar el Long Rank se obtiene un valor de $p < 0,001$, siendo estas diferencias estadísticamente significativas. (**Figura XI**)

4.11. Tipo histológico y tiempo libre de enfermedad.

En la figura XII presentamos la representación gráfica del tiempo libre de enfermedad de los tipos histológicos más frecuentes del estudio. En las pacientes que se detectó carcinoma ductal infiltrante, la tasa del tiempo libre de enfermedad fue del 93,01 % (D.S. \pm 1,24 %), mientras que en las pacientes con carcinoma lobulillar fue del 86 % (D.S. \pm 2,38 %). Desde el inicio del estudio se aprecian diferencias entre los carcinomas ductal infiltrante y lobulillar. Tanto en el carcinoma ductal como el lobulillar las tasas del tiempo libre de enfermedad desciende desde el inicio hasta los 36 meses del seguimiento, posteriormente se mantiene estable hasta el final del estudio. A los 48 meses del seguimiento, se encontró para el carcinoma ductal una tasa del tiempo libre de enfermedad del 88 %, en cambio, para el carcinoma lobulillar fue del 73 %. Se utilizó el método estadístico Long RankL, obteniendo un valor de $p = 0,009$, siendo estas diferencias estadísticamente significativas. (**figura XII**)

4.12. Tipo histológico y supervivencia global.

Las tasas de supervivencia global de los carcinomas ductal infiltrante y lobulillar se comportaron de manera similar hasta los 36 meses del seguimiento, posteriormente, se aprecian diferencias hasta el final del estudio. A los 48 meses del seguimiento, las pacientes con carcinoma ductal infiltrante presentaron una tasa de supervivencia global del 96 % y para el carcinoma lobulillar del 90 %. Se utilizó el análisis estadístico Long Rank obteniendo un valor de $p = 0,078$, no siendo estas cifras estadísticamente significativas (**figura XIII**)

4.13. Componente intraductal extenso (C.I.E.) y tiempo libre de enfermedad.

Las tasas del tiempo libre de enfermedad según el componente intraductal extenso, se observaron que en pacientes en presencia de C.I.E., la tasa del tiempo libre de enfermedad fue del 65,31 % (D.S. \pm 6,61 %) y en ausencia de C.I.E., fue del 87,08 % (D.S. \pm 1,74 %). El tiempo libre de enfermedad hasta los 24 meses en presencia y ausencia del componente intraductal extenso, se comportaron de manera similar, posteriormente se aprecian diferencias hasta el final del estudio. A los 48 meses del seguimiento la tasa del tiempo libre de enfermedad en ausencia de componente intraductal extenso se detectó en un 88 % y en presencia de C.I.E., fue del 65 %. El análisis estadístico utilizado Long Rank con un valor de $p = 0,001$, siendo estas diferencias estadísticamente significativas. (Figura XIV)

4.14. Componente intraductal extenso (C.I.E.) y supervivencia global.

Las tasas de supervivencia global en presencia y ausencia de componente intraductal extenso fueron muy similares a lo largo del estudio. En presencia del componente intraductal extenso la tasa de supervivencia global fue del 93,05 % (D.S. \pm 3,92 %) y en ausencia 93,27 % (D.S. \pm 3,92 %). A los 48 meses del seguimiento la tasa de supervivencia global en ausencia de componente intraductal extenso fue del 92 % y en presencia del 88 %. El análisis estadístico utilizado Long Rank nos da un valor de $p = 0,6988$ no siendo estas diferencias estadísticamente significativas. (Figura XV)

4.15. Grado histológico y tiempo libre de enfermedad.

Las tasas del tiempo libre de enfermedad según el grado histológico se observaron, que el tiempo libre de enfermedad más alto se encontró en pacientes con grado I en un 98,67 % (D.S. \pm 1,32 %), le siguen las pacientes con grado II en un 95,83 % (D.S. \pm 1,44 %) y el más bajo fue para las pacientes con grado III en 84,90 % (D.S. \pm 3,73 %). Los diferentes grados histológicos se comportaron iguales al inicio del estudio. A partir de los 12 meses del seguimiento, se aprecian diferencias entre los diferentes grados histológicos, posteriormente se mantienen estable a partir de los 48 meses hasta el final del estudio. El análisis estadístico utilizado Long Rank resultando un valor de $p < 0,001$, siendo estas diferencias estadísticamente significativas. (**Figura XVI**)

4.16. Grado histológico y supervivencia global.

Las tasas en la supervivencia global de acuerdo al grado histológico resultaron, para el grado I un 98,67 % (D.S. \pm 1,32 %), el grado II 95,83 % (D.S. \pm 1,44 %) y el grado III fue del 84,90 % (D.S. \pm 3,73 %). Los distintos grados histológicos se comportaron iguales hasta los 30 meses. Posteriormente, se aprecian diferencias entre los grados histológicos, manteniéndose estables a partir de los 48 meses del seguimiento hasta el final del estudio. El análisis estadístico utilizado Long Rank obteniendo un valor de $p < 0,001$. Estas diferencias son estadísticamente significativas. (**Figura XVII**)

4.17. Receptor de estrógeno y tiempo libre de enfermedad.

Las tasas del tiempo libre de enfermedad en pacientes con receptores de estrógenos negativos fueron del 79,33 % (D.S. \pm 2,86 %) y para los receptores de estrógenos positivos del 86,92 % (D.S. \pm 2,25 %). En los primeros 12 meses las pacientes con receptores de estrógenos positivos y negativos se comportaron iguales, luego se observaron diferencias y las tasas del tiempo libre de enfermedad descendieron. A partir de los 48 meses del seguimiento las pacientes con receptores de estrógenos positivos y negativos se mantienen estables hasta el final del estudio. A los 48 meses de seguimiento para las pacientes con receptores de estrógenos positivos se detectó una tasa del tiempo libre de enfermedad del 88 % y para las pacientes con receptores negativos fue del 79 % . El análisis estadístico utilizado Long Rank nos dio un valor de $p < 0,001$, siendo estas diferencias estadísticamente significativas. (**Figura XVIII**)

4.18. Receptor estrógeno y supervivencia global.

Las tasas de supervivencia global que presentaron las pacientes con receptores de estrógenos negativos fueron del 90,94 % (D.S. \pm 2,36 %) y para las pacientes con receptores de estrógenos positivos del 94,38 % (D.S. \pm 1,61 %). Las tasas de supervivencia global en las pacientes con receptores de estrógenos positivos y negativos se comportaron de manera similar hasta los 30 meses, posteriormente, descendieron y a partir de los 48 meses de seguimiento se mantienen estables hasta el final del estudio con diferencias mínimas entre ellos. El análisis estadístico utilizado Long Rank nos dio un

valor de $p = 0,0565$, no siendo estas diferencias estadísticamente significativas.

(**Figura XIX**)

4.19. Receptor de progesterona y tiempo libre de enfermedad.

En las pacientes con receptores de progesterona positivos las tasas del tiempo libre de enfermedad resultaron en un 87,78 % (D.S. \pm 2,16 %) y para las pacientes con receptores de progesterona negativos del 76,57 % (D.S. \pm 5,07 %). A partir de los primeros 12 meses de seguimiento, las tasas del tiempo libre de enfermedad en pacientes con receptores de progesterona positivos y negativos presentaron descensos y diferencias. A los 48 meses del seguimiento las pacientes con receptores de progesterona positivos presentaron una tasa del tiempo libre de enfermedad del 88 %, mientras que en las pacientes con receptores de progesterona negativos fue del 76 %. El análisis estadístico utilizado Long Rank con un valor de $p < 0,001$ siendo estas diferencias estadísticamente significativas. (**Figura XX**)

4.20. Receptor de progesterona y supervivencia global.

Las tasas de supervivencia global resultaron en pacientes con receptores de progesterona positivos del 95,99 % (D.S. \pm 1,33) y para las pacientes con receptores de progesterona negativos 87,30 % (D.S. \pm 3,06 %). Las pacientes con receptores de progesterona positivos y negativos se comportaron de manera similar en los primeros 24 meses. Posteriormente, se observaron diferencias, descendiendo la tasa de supervivencia global hasta los 48 meses de seguimiento para mantenerse estable hasta el final del

estudio. A los 48 meses de seguimiento, las pacientes con receptores de progesterona positivos presentaron una tasa del tiempo libre de enfermedad del 97 %, en comparación con el 87 % de pacientes con receptores de progesterona negativos. El análisis estadístico utilizado Long Rank $p = 0,0018$, siendo estas diferencias estadísticamente significativas. (**Figura XXI**)

4.21. Necrosis tumoral y tiempo libre de enfermedad.

Las tasas del tiempo libre de enfermedad en pacientes con ausencia de necrosis tumoral fueron del 88,20 % (D.S. $\pm 1,66$ %) y en presencia de necrosis tumoral del 52,56 % (D.S. $\pm 7,98$ %). Desde el inicio del seguimiento, entre ausencia y presencia de necrosis tumoral se observaron diferencias. A los 48 meses se encontró un tiempo libre de enfermedad en pacientes con ausencia de necrosis tumoral del 90 %, en cambio, en las pacientes con presencia de necrosis tumoral fue del 52 % de los casos, siendo estas diferencias estadísticamente significativas al aplicar el Long Rank con un valor de $p < 0,001$. (**Figura XXII**)

4.22. Necrosis tumoral y supervivencia global.

Las tasas de supervivencia global en pacientes con presencia y ausencia de necrosis tumoral, desde el inicio del seguimiento hasta el final del estudio presentaron diferencias. La tasa de supervivencia global en pacientes con ausencia de necrosis tumoral fue del 95,76 % (D.S. $\pm 1,15$ %) y en presencia fue del 73,21 %

(D.S. \pm 6,82 %). Se utilizó Long Rank obteniendo un valor de $p < 0,001$, siendo estas cifras estadísticamente significativas. (**Figura XXIII**)

4.23. Afectación vascular y tiempo libre de enfermedad.

En nuestra serie, las tasas del tiempo libre de enfermedad en relación a pacientes con ausencia y presencia de afectación vascular resultaron para ausencia del 89,16 % (D.S. \pm 1,62 %) y en presencia del 62,25 % (D.S. \pm 6,07 %). Desde el inicio del estudio hay diferencias entre pacientes con ausencia y presencia de afectación vascular con respecto al tiempo libre de enfermedad, que van aumentando a lo largo del seguimiento. A los 48 meses del seguimiento en pacientes con ausencia de afectación vascular se detectó una tasa del tiempo libre de enfermedad del 90 % de los casos, mientras que en presencia fue del 62 %. Se utilizó el análisis Long Rank, que nos da un valor de $p < 0,001$, siendo estas diferencias estadísticamente significativas. (**Figura XXIV**)

4.24. Afectación vascular y supervivencia global.

La tasa de supervivencia global en pacientes con presencia de afectación vascular resultó en un 89,28 % (D.S. \pm 5,02 %), y en ausencia de afectación vascular fue del 95,80 % (D.S. \pm 1,15 %). Las tasas de supervivencia en pacientes con presencia y ausencia de afectación vascular en los primeros 12 meses del seguimiento se comportaron iguales, posteriormente, las diferencias van aumentando con un descenso más evidente en la tasa de supervivencia de pacientes con presencia de afectación

vascular. Se utilizó el análisis Long Rank obteniendo un valor de $p < 0,001$ resultando estas diferencias estadísticamente significativas. (**Figura XXV**)

El tiempo libre de enfermedad desde el inicio del estudio se observaron diferencias en pacientes con presencia y ausencia de reacción inflamatoria. Las tasas del tiempo libre de enfermedad en pacientes con ausencia de reacción inflamatoria fueron del 87,26 % (D.S. \pm 1,73 %) y en presencia de reacción inflamatoria del 57,51 % (D.S. \pm 7,54 %). A los 48 meses de seguimiento, la tasa del tiempo libre de enfermedad en pacientes con presencia de reacción inflamatoria se observó en un 58 % y en ausencia de reacción inflamatoria del 88 %. El análisis estadístico utilizado Long Rank, obteniendo un valor de $p < 0,001$, siendo estas diferencias estadísticamente significativas. (**Figura XXVI**)

4.26. Reacción Inflamatoria y supervivencia global.

La tasa de supervivencia global en pacientes con ausencia de reacción inflamatoria fue del 95,24 % (D.S. \pm 1,13 %) y en presencia de reacción inflamatoria del 76,63 % (D.S. \pm 7,12 %). Las tasas de supervivencia en pacientes con presencia y ausencia de reacción inflamatoria, en el seguimiento se comportaron de manera similar hasta los 36

meses, posteriormente presentaron diferencias. A los 48 meses del seguimiento, los pacientes con presencia de reacción inflamatoria presentaron una tasa de supervivencia global del 70 %, mientras que en ausencia de reacción inflamatoria fue del 96 %. El análisis estadístico utilizado Long Rank, resultando un valor de $p < 0,001$, siendo estas diferencias estadísticamente significativas. (**Figura XXVII**)

4.27. Comedocarcinoma y tiempo libre de enfermedad.

El tiempo libre de enfermedad en pacientes con ausencia de comedocarcinoma, resultó en un 86,98 % (D.S. \pm 1,85), en cambio, en pacientes con presencia de comedocarcinoma fue del 72,66 % (D.S. \pm 5,07 %). En los primeros 12 meses de seguimiento, las tasas del tiempo libre de enfermedad en pacientes con presencia y ausencia de comedocarcinoma resultaron similares, posteriormente presentaron diferencias hasta el final del estudio. A los 48 meses del seguimiento, en pacientes con presencia de comedocarcinoma se observó una tasa del tiempo libre de enfermedad del 72 % y en ausencia de comedocarcinoma del 88 %. Se utilizó el Long Rank con un valor de $p = 0,0008$, siendo estas diferencias estadísticamente significativas. (**Figura XXVIII**)

4.28. Comedocarcinoma y supervivencia global.

La tasa de supervivencia global en nuestra serie resultó para pacientes con presencia de comedocarcinoma del 89,02 % (D.S. $\pm 3,72$ %) y en ausencia de comedocarcinoma fue del 94,11 % (D.S. $\pm 1,41$ %). En pacientes con presencia y ausencia de comedocarcinoma las tasas resultaron casi iguales a lo largo del seguimiento, con pequeñas diferencias que van aumentando a partir de los 24 meses del seguimiento. A los 48 meses del seguimiento, en pacientes con presencia de comedocarcinoma se detectó una tasa de supervivencia global del 87 %, en cambio en ausencia de comedocarcinoma fue del 93 %. Se utilizó el análisis estadístico Long Rank, obteniendo una $p = 0,0483$, siendo estas diferencias estadísticamente significativas. (**Figura XXIX**)

4.29. Afectación ganglionar y tiempo libre de enfermedad.

Las tasas del tiempo libre de enfermedad según los distintos grupos de afectación ganglionar, oscilaron entre 66,02 % (D.S $\pm 8,49$ %) y 89,71 % (D.S $\pm 1,96$ %). Desde el inicio del seguimiento las tasas del tiempo libre de enfermedad se observaron diferencias entre los distintos grupos de pacientes con afectación ganglionar. La tasa del tiempo libre de enfermedad más alta se encontró en pacientes con ganglios negativos en un 90 %, le siguen en frecuencia los grupos de pacientes con afectación ganglionar entre 1 - 4 ganglios con un 80 % y entre 5 - 10 ganglios afectados en un 78 %. La tasa más baja corresponden a pacientes con más de 10 ganglios afectados con un 66 %. El análisis estadístico se realizó con

Long Rank, obteniendo un valor de $p < 0,001$, siendo estas cifras estadísticamente significativas. (**Figura XXX**)

4.30. Afectación ganglionar y supervivencia global.

En nuestra serie, al estudiar la supervivencia global de acuerdo a la afectación ganglionar, las tasas oscilaron entre 78,48 % (D.S. \pm 7,81 %) y 96,21 % (D.S. \pm 1,24 %). Podemos observar que a partir de los 36 meses de seguimiento las tasas de supervivencias se aprecian diferencias en los distintos grupos de pacientes con afectación ganglionar. Posteriormente a los 48 meses de seguimiento, las tasas de supervivencias en los distintos grupos de pacientes con afectación ganglionar se mantienen estables hasta el final del estudio. La tasa de supervivencia global más alta se detectó en pacientes con ganglios negativos en un 96 %. Le siguen en frecuencia las pacientes con afectación entre 1 - 4 ganglios con un 90 % y entre 5 - 10 ganglios afectados con un 85 %. La tasa de supervivencia global más baja se observó en pacientes con más de 10 ganglios afectados en un 80 %. El análisis estadístico realizado Long Rank resultando un valor de $p = 0,0020$, siendo estas cifras estadísticamente significativas. (**Figura XXXI**)

4.31. Localización de recidiva y tiempo libre de enfermedad.

En la figura XXXII presentamos el tiempo libre de enfermedad en casos de recidiva a distancia y recidiva locorregional. Desde el inicio del estudio se detectaron en las pacientes recidivas locorregionales y a distancias. En el seguimiento las tasas del

tiempo libre de enfermedad de las pacientes con recidivas locorregionales y a distancias se comportaron similares. En ambos grupos de pacientes con recidivas, el tiempo máximo de diagnóstico fue a los 48 meses del seguimiento. El análisis estadístico fue el Long Rank, se obteniendo un valor de $p = 0,4414$, no siendo estas cifras estadísticamente significativas. (**Figura XXXII**)

4.32. Localización de recidivas y supervivencia global.

Las tasas de supervivencia global de acuerdo al sitio de recidiva resultaron en pacientes con recidivas locorregionales en un 97,80 % (D.S. \pm 2,47 %) y para pacientes con recidivas a distancia fue del 41,48 % (D.S. \pm 8,27 %). La tasa de supervivencia en pacientes con metástasis locorregional es igual desde el inicio del estudio hasta los 36 meses de seguimiento, posteriormente presenta un descenso hasta a los 48 meses, manteniéndose estable hasta el final del estudio con una tasa de supervivencia del 85 %. En cambio, en las pacientes con metástasis a distancia, la tasa de supervivencia desciende desde los primeros 12 meses del seguimiento, hasta los 48 meses, para luego ser estable hasta el final del estudio, con una tasa de supervivencia del 38 %, siendo estas diferencias estadísticamente significativas, al aplicar el análisis estadístico Long Rank con el resultado de una $p < 0,001$. (**Figura XXXIII**)

5. Análisis multivariantes en el estudio de la recidiva del cáncer de mama.

1. Análisis multivariante.

El análisis multivariante, se analizó por el método de regresión de Cox. Las variables que se tomaron en cuenta como modelo basal en el análisis multivariante, son descritas a continuación, en donde se justifica su elección:

- a) Edad, menor o igual a 50 años.
- b) Receptor de estrógeno positivo.
- c) Carcinoma ductal infiltrante.
- d) Grado histológico I.
- e) Tamaño del tumor T1.
- f) En afectación ganglionar, tener 0 ganglios afectados.

A. Edad:

A pesar que, el resultado ha presentado cifras no estadísticamente significativas en el estudio, se conoce que es un factor de riesgo importante para desarrollar un cáncer de mama. Se tomó como controlador por posibles diferencias de comportamiento de las distintas variables. Para la aplicación del análisis multivariable los diferentes grupos de edades analizadas en el estudio se resumen en dos categorías; menor e igual a 50 años y las mayores de 50 años.

B. Receptores hormonales:

La evaluación del status hormonal en los tumores del cáncer de mama, como factor pronóstico, radica en la importancia, como factor que permite predecir la respuesta al tratamiento hormonal. Es conocido que la expresión de los receptores de progesterona es regulada por el estrógeno. Siendo así, la mayoría de los tumores de progesterona positivos también lo son estrógeno positivo. En nuestra serie las pacientes con receptores de estrógenos y progesterona presentaron con cifras similares de recidivas y estadísticamente significativas. En el análisis multivariante, se tomó en cuenta los receptores de estrógenos en dos categorías; los valores de receptores de estrógenos positivos y negativos.

C. Tipo histológico:

Las mayoría de las publicaciones, indican que ciertos tipos histológicos de cáncer de mama, aunque invasores, son más favorables desde un punto de vista pronóstico, pero menos frecuentes, por ejemplo; (Tubular, Mucinoso, Papilar) que presentan un mejor pronóstico y un comportamiento poco agresivo. En nuestro estudio estos carcinomas infiltrantes de tipos histológicos menos frecuentes se presentaron un 7,9 % de los casos. Los de peor pronóstico como los carcinomas inflamatorio y células en anillo de sello, son menos frecuentes que los anteriores, encontrándose en el estudio en un 3,2 %. Entre los más frecuentes se encontraron los carcinomas ductal infiltrante, el

lobulillar y el carcinoma ductal infiltrante con componente intraductal extenso. En el estudio, estos tipos histológicos se detectaron en un 83,1 %.

En la serie realizada en las pacientes con recidiva se detectaron en mayor porcentaje los tipos histológicos más frecuentes que los menos frecuentes con cifras estadísticamente significativas. Para el análisis multivariante, se tomaron en cuenta los tipos histológicos con mayor frecuencia, y más representativos. Se incluyen cuatro categorías para la utilización del método estadístico; los carcinoma ductal, lobulillar, componente intraductal extenso, y otros que incluye el resto de tipos histológicos.

D. Grado histológico:

El grado histológico tiene como finalidad, determinar el grado de diferenciación histológica del tumor. Es un factor que se correlaciona con varios factores pronóstico a la vez. El que se utilizó en el estudio fue la clasificación de Scarff-Bloom y Richardson, con 3 grados. En nuestra serie, el grado histológico I y II, se comportaron de manera similar en el estudio de la recidiva, a diferencia del grado histológico III. Al utilizar el análisis estadístico hemos encontrado cifras que son estadísticamente significativas. Para la utilización del método estadístico multivariante, se cambió de tres categorías a dos; en donde, una categoría estaría formada por el grado histológico I y II y la segunda por el grado histológico III.

E. Tamaño tumoral:

En relación al tamaño tumoral; diversos estudios indican la existencia de una firme correlación con el pronóstico, con una clara disminución de la supervivencia cuanto mayor es el diámetro del tumor. En la serie estudiada esta variable en relación a la recidiva presentó diferencias estadísticamente significativas. Para el análisis multivariante, se cambió de cuatro categorías (T1, T2, T3 y T4), a tres categorías (" T1, T2 y T3 "). Las categorías T1 y T2 en el estudio se comportaron de manera similar, pero con diferencias entre ellas y con cifras estadísticamente significativas, correspondiendo a dos categorías en el análisis multivariante (T1 y T2). Los tumores T3 y T4 del estudio se comportaron iguales, pero son diferentes a T1 y T2, que correspondió a la tercera categoría (T3).

F. Afectación ganglionar:

El estado de los ganglios axilares, en los estudios de varios autores, es uno de los factores más importantes para predecir el pronóstico de recidiva. En nuestra serie, la afectación ganglionar en relación a la recidiva resultó con cifras estadísticamente significativas. En las pacientes con afectación ganglionar de 0 y de 1 a 4 ganglios afectados, las tasas de recidivas fueron similares pero diferentes en relación a los grupos de afectación ganglionar entre 5 a 10 ganglios y más de 10 ganglios afectados. De igual manera, en las pacientes con 5 a 10 y el grupo de más de 10 ganglios afectados las tasas de recidivas fueron similares pero diferentes a las pacientes con afectación

ganglionar de 0 y de 1 a 4 ganglios. Para el estudio multivariante, se tomó en cuenta tres categorías; la primera donde incluye la de 0 ganglios, la segunda de 1 a 4 ganglios afectados y la tercera, incluye de 5 a 10 ganglios y más de 10 ganglios.

En el análisis multivariante, al aplicar el método de regresión de Cox, se puede observar el riesgo relativo (**RR**) de las diferentes variables pronósticas del modelo basal, que representa un valor base del riesgo de recidiva en el tiempo de seguimiento, desde el inicio del estudio hasta los 48 meses.

En la **tabla 48**, se representa el valor del **RR** y la tasa de supervivencia hasta los 48 meses del tiempo libre de enfermedad, con un I.C. del 95 % según el tiempo de seguimiento de las diferentes variables pronósticas del modelo basal de nuestra serie.

Tiempo en meses	Exp. Riesgo R.R.	Supervivencia I.C. 95 %	Desviación standar
12 meses	0,0031	98,40 %	± 0,38
18 meses	0,0064	96,74 %	± 0,62
24 meses	0,0101	94,87 %	± 0,88
36 meses	0,0169	91,58 %	± 1,30
48 meses	0,0243	88,10 %	± 1,18

Tabla 48 Valores del riesgo relativo y supervivencia según el tiempo de seguimiento del cáncer de mama.

2. Resultados.

1. Edad.

Si en la paciente que presentamos como modelo basal, introducimos un cambio en la edad; de menos de 50 años a más de 50 años, el riesgo de recidiva aumenta **RR 1,6**, con un intervalo de confianza del 95 % en un rango entre 0,97 y 2,63. Ejemplo:

Una paciente que presente igual los factores pronósticos del modelo basal:

- Edad menor de 50 años.
- Tamaño del tumor T1.
- Grado histológico I.
- Receptor de estrógeno positivo.
- Carcinoma ductal infiltrante.
- No tener afectación ganglionar.

Al cambiar la variable edad, de menos 50 años a más de 50 años, el riesgo de recidiva aumenta en un **RR 1,6**. (I.C. 95 %: 0,97 - 2,63), tal como se observa en la **tabla 49**.

2. Receptor de estrógeno.

Siguiendo el ejemplo anterior y en este caso, el factor pronóstico a cambiar en la paciente, es el receptor de estrógeno de positivo a receptor de estrógeno negativo. La paciente tiene un **RR 2,15** riesgo de recidiva, (I.C. 95 %: 1,37 - 3,37), tal como se expresa en la **tabla 49**.

3. Tipo histológico.

Siguiendo el ejemplo; si la paciente presenta en el tipo histológico del tumor primario la presencia de componente intraductal extenso, la paciente tiene un riesgo de recidiva de **RR 3,09** (I.C. 95 %: 1,77 - 5,39).

En el caso de tener un carcinoma lobulillar el riesgo de recidiva aumenta **RR 3,26** (I.C. 95 %: 1,43 - 7,44).

En cambio, si se detectó otro tipo histológico, diferente al carcinoma ductal, sin componente intraductal extenso ó diferente al carcinoma lobulillar, el riesgo de recidiva es menor, **RR 1,86** (I.C. 95 %: 1,01 - 3,42), como podemos observar en la **tabla 49**.

4. Grado histológico.

Basándonos en el mismo planteamiento; si se detectó en el tumor primario un grado histológico I ó II y se cambia a un grado histológico III, la paciente tiene un **RR 2,69** de recidiva (IC 95 % : 1,70 - 4,26.), tal como se expresa en la **tabla 49**.

5. Tamaño tumoral.

Siguiendo el ejemplo; si el tumor primario es un T2 (diámetro entre 2 cm y 5 cm.), la paciente tiene un riesgo de recidiva de **RR 1,41**, (I.C. 95 %: 0,86 - 2,33). En cambio, si el tumor primario es de mayor diámetro; T3 ó T4 (diámetro mayor de 5 cm., ó se acompañan de signos inflamatorios, edema, nódulos cútaneos ó ulceración de piel), el riesgo de recidiva aumenta a **RR 2,81** (I.C. 95 %: 1,50 - 5,25), tal como se expresa en la **tabla 49**.

6. Afectación ganglionar.

Siguiendo el ejemplo; si en la afectación ganglionar se detectó entre 1 y 4 ganglios, la paciente tiene un riesgo de **RR 1,46** (I.C. 95 %: 0,86 - 2,48) de tener recidiva. En cambio si se detectan más de 5 ganglios afectados, el riesgo de recidiva aumenta a **RR 2,63** (I.C. 95 %: 1,50 - 4,61), como podemos observar en la **tabla 49**.

Análisis multivariante de la probabilidad de recidiva en el cáncer de mama

Variables pronósticas	Exp. Riesgo R.R.	I.C. 95 %	Valor de p
Edad. . - > 50 años.	1,60	0,97 - 2,63	p=0,0613
Receptor estrógeno . - Negativo	2,15	1,37 - 3,37	p=0,0008 *
Tipo histológico . - C. I. E.	3,09	1,77 - 5,39	p<0,0001 *
	3,26	1,43 - 7,44	p=0,0049 *

. - Lobulillar	1,86	1,01 - 3,42	p=0,0436 *
. - Otros			
Grado histológico			p<0,0001 *
. - III	2,69	1,70 - 4,26	p<0,0001 *
Tamaño tumoral			p=0,0053 *
. - T2	1,41	0,86 - 2,33	p=0,1701
. - T3 y T4	2,81	1,50 - 5,25	p=0,0012 *
Afect. Ganglionar			p=0,0031 *
. - 1 - 4 Ganglios	1,46	0,86 - 2,48	p=0,1555
. - > 4 Ganglios	2,63	1,50 - 4,61	p=0,0007 *

Tabla 49. * = p< 0,05

6. Análisis general de las variables utilizando en el método multivariante en relación al tiempo libre de enfermedad y supervivencia global.

6.1 Análisis global del modelo basal de los factores pronósticos en relación a la supervivencia y el tiempo libre de enfermedad.

En las pacientes que en el estudio se correspondieron con el modelo basal del análisis multivariante, se detectó que la tasa de supervivencia desciende poco y

lentamente a medida que transcurre el tiempo de seguimiento hasta el final del estudio. La tasa de supervivencia a los 12 meses del tiempo libre de enfermedad, fue del 98 %, posteriormente desciende y a los 48 meses del tiempo libre de enfermedad se observó una tasa de supervivencia del 88 %. (**Figura XXXIV**)

6.2 Análisis de la edad en relación a la supervivencia y el tiempo libre de enfermedad.

En la figura XXXV presentamos la representación gráfica de las pacientes según los grupos de edad. En el grupo de pacientes con menos o igual a 50 años, la tasa de supervivencia desciende desde el inicio del estudio hasta los 40 meses del seguimiento, posteriormente se mantiene estable hasta el final del estudio. La tasa de supervivencia en pacientes con menos o igual a 50 años a los 12 meses se observó en un 98 % y a los 48 meses fue del 88 %. En cambio la tasa de supervivencia en pacientes con más de 50 años en el estudio se comportaron de manera similar a las pacientes de menos o igual a 50 años, pero con la diferencia que las tasas eran inferiores. En el seguimiento de las pacientes con más de 50 años, la tasa de supervivencia a los 12 meses fue del 96 % y a los 48 meses del 82 %. (**Figura XXXV**)

6.3. Análisis de los receptores de estrógeno en relación a la supervivencia y el tiempo libre de enfermedad.

Observamos que las pacientes con receptores de estrógenos negativos y positivos, desde el inicio del seguimiento hasta el final del estudio presentan diferencias en la supervivencia acumulada. Las tasas de supervivencia acumulada de las pacientes con receptores de estrógenos negativos y positivos van descendiendo desde los primeros 12 meses del seguimiento. A los 48 meses del tiempo libre de enfermedad, se observó en las pacientes con receptores estrogénicos positivos una tasa de supervivencia acumulada del 88 %, y para a las pacientes con receptores estrogénicos negativos las tasas de supervivencia acumulada fue del 82 %. (**Figura XXXVI**).

6.4. Análisis de los tipos histológicos en relación a la supervivencia y el tiempo libre de enfermedad.

En la figura XXXVII presentamos la representación gráfica de las pacientes con diferentes tipos histológicos. En el grupo de pacientes que presentaron carcinoma ductal infiltrante y otros tipos histológicos se comportaron de manera similar, pero diferentes a los grupos con carcinoma lobulillar y carcinoma ductal infiltrante con componente intraductal extenso. A los 48 meses del seguimiento la tasa más alta de supervivencia acumulada se detectó en el grupo de pacientes con carcinoma ductal infiltrante con un 88 %. Le siguen en orden de frecuencia, el grupo de pacientes con otros tipos histológicos con un 83 %. Posteriormente el grupo de

pacientes con carcinoma ductal infiltrante con componente intraductal extenso con una tasa de supervivencia acumulada de 75 %. La tasa más baja de supervivencia acumulada se detectó en el grupo de pacientes con carcinoma lobulillar en un 71 %.

(**Figura XXXVII**)

6.5. Análisis del grado histológico en relación a la supervivencia y el tiempo libre de enfermedad.

En el estudio del grado histológico se observaron diferencias desde el inicio del seguimiento hasta el cierre del estudio entre los grupos de pacientes de grado histológico I - II y el grado histológico III. Las tasas de supervivencia acumulada descienden desde el inicio del seguimiento del estudio, en donde la tasa más alta a los 48 meses del tiempo libre de enfermedad se detectó para las pacientes con grados histológico I- II en un 88 %. La tasa más baja fue del 78 % para las pacientes con grado histológico III

(**Figura XXXVIII**).

6.6. Análisis del tamaño tumoral en relación a la supervivencia y el tiempo libre de enfermedad.

Las tasas de supervivencia acumulada de las pacientes con tumores T1 (menores de 2 cm.) y T2 (entre 2 a 5 cm.) se comportaron de manera similar con pequeñas diferencias en el seguimiento, a diferencia de las pacientes con T3 y T4. A los 48 meses del seguimiento, las pacientes con T1 presentaron la tasa más alta de

supervivencia acumulada con un 88 %, le siguen las pacientes con T2 con un 81 %. La tasa más baja de supervivencia acumulada a los 48 meses del seguimiento se observó en pacientes con tumores T3 y T4 con un 72 %. (**Figura XXXIX**)

6.7. Análisis de la afectación ganglionar en relación a la supervivencia y el tiempo libre de enfermedad.

En nuestra serie las tasas de supervivencia acumulada en los diferentes grupos de pacientes con afectación ganglionar, desde el inicio del seguimiento hasta el final del estudio presentaron diferencias. La tasa más alta de supervivencia acumulada a los 48 meses del seguimiento fue del 88 % en el grupo de pacientes con ganglios negativos (0 ganglios). Le siguen las pacientes con afectación ganglionar entre 1 - 4 ganglios, con una tasa de supervivencia acumulada del 82 %. La tasa de supervivencia acumulada más baja a los 48 meses del seguimiento se detectó en las pacientes con afectación de más de 5 ganglios con un 75 %. (**Figura XL**)

VI. DISCUSIÓN

Establecer el pronóstico a largo plazo del carcinoma de mama, presenta grandes dificultades, aunque no parece una tarea imposible. Una explicación a ésta dificultad

serían los constantes cambios en el fenotipo de las células neoplásicas en el transcurso de la enfermedad. Esta explicación puede encontrarse en las propias características que definen el tejido neoplásico. La carcinogénesis, es un proceso multisequencial y multifactorial en el que están implicados la heterogéneidad celular ^{16,17,18,19}.

Esquemáticamente, los indicadores pronósticos pueden dividirse en dos grupos. El primer grupo, hoy en día, se consideran básico e incluye a los factores clásicos anatomopatológicos o morfológicos y clínicos. Este grupo comprende; el tamaño tumoral y grado tumoral, afectación o no, de los ganglios axilares, tipo histológico, la presencia o no de los receptores hormonales, edad y estado menopáusico. Existe un segundo grupo que, con los avances en las ciencias básicas, están conduciendo a la identificación de genes, moléculas y proteínas así como a su cuantificación, tanto en tejido sano como tumoral. A este grupo se les llaman los biológicos, donde hay más de 90 factores, que con mayor o menor valor pronóstico, se están utilizando en investigación, siendo muchos de ellos, los que van pasando a su uso clínico.

1. Cáncer de Mama y Edad.

Desde hace tiempo, se conoce que la edad, es el factor de riesgo más importante para desarrollar un cáncer de mama (Andersen)⁵¹, conforme avanza la edad, aumenta el riesgo (a los 30 años de edad el riesgo es de 1/60.000/año; a los 40 años 1/1200/año; a los 50 años 1/590/año y a los 60 años 1/420/año (Dawson) ⁵⁰.

En éste estudio, la edad media de presentación, fue de 58,03 años. Esta media de edad, es similar a la descrita por Haagensen²²⁰, pero algo inferior a las descritas en otras series de la literatura: 60,6 años y 60,5 años^{221,222}. En otros trabajos, el mayor número de pacientes se encuentra entre 50 y 59 años^{150,220}. En nuestra serie, el 67,4 % de las pacientes, se encontraban en el momento de la intervención entre 50 y 79 años.

En el estudio realizado, la distribución de edad, no presentó claramente una curva bimodal, como encuentran otros autores Andersen⁵¹ y King⁵². La curva bimodal se interpreta, como una doble etiología del cáncer de mama. En las pacientes premenopáusicas serían por iniciación de la carcinogénesis mediante mutación genética heredable, en estos tumores son frecuentes un alto grado de malignidad, bilateralidad y receptores hormonales negativos. En el estudio, las premenopáusicas representaron un 29 %.

Los carcinomas en las pacientes postmenopáusicas, serían por estímulos carcinogénicos adquiridos a lo largo de la vida, lo que se vería favorecido por el aumento de la incidencia con la edad, al igual que los datos obtenidos en nuestra serie, en donde, el 71 %, resultaron ser postmenopáusicas, correspondiendo la mayoría de los casos, a mujeres postmenopáusicas en el momento del tratamiento quirúrgico.

El tiempo libre de enfermedad (84,28 % D.S. \pm 1,79 %) y la supervivencia global (93,13 % D.S. \pm 1,35 %) obtenidas en nuestro estudio a los cinco años, son similares a las publicadas por diversos autores:

Tiempo libre de enfermedad

	5 Años	8 Años	10 Años
Calle R. Y cols ²⁰³	-----	-----	51 %
Montague E.D. y cols ²⁰⁵	85 %	-----	78 %
Sarrazin D. Y cols ²⁰⁶	95 %	-----	80 %
Veronesi y Cols ²⁰⁹	93 %	88 %	-----
Fisher B. y cols ²¹¹	93 %	71 %	-----
Frierson H. Y cols ²⁵⁵	99,2 %	-----	-----
Fisher B. y cols ²⁷²	90 %	-----	88 %
Lacruz y cols., 2001	84,28 %	-----	-----

Supervivencia Global

	5 Años	8 Años	10 Años
Carter CL y cols ⁴³	99 %	-----	-----
Veronesi y Cols ²⁰⁹	84 %	-----	-----
Fisher B y cols ²¹¹	60 %	58 %	44 %

Robbins SL. y cols ²¹⁹	80 %	-----	62 %
Yuan J. Y Cols ²⁵¹	90 %	-----	-----
Page D. Y cols ²⁵⁷	99,2 %	-----	-----
Moore M. Y cols ²⁶²	88 %	-----	-----
Mitra I. y cols ²⁶³	70 %	-----	-----
Turrión F y cols., ²⁷¹	88 %	-----	-----
Lacruz y cols., 2001	93,13 %	-----	-----

El estudio de la edad como factor pronóstico es un tema controvertido, hay autores como Rosen¹⁹⁰, que no encuentran ninguna variación en el tiempo libre de enfermedad, situación que se repite en nuestros resultados, ó como Sigurdsson²²⁶, señala que las pacientes mayores de 60 y menores de 75 años tienen mejor pronóstico caso similar encontrada en nuestra serie. Por el contrario, autores como Callies²¹⁷, Winchester²²⁴ y De La Rochefordiere²²⁵, observan que las pacientes menores de 40 años, tienen peor pronóstico ya que presentan una menor incidencia de tumores positivos para los receptores estrogénicos, además la cinética de las células tumorales (velocidad de crecimiento) es mayor. En nuestra serie fue similar.

El cáncer de mama femenino, rara vez se observa antes de los 25 años de edad. Después puede ocurrir en cualquier edad, con frecuencia máxima

poco antes de la menopausia, durante la misma o después (Robbbins 1984)²¹⁹. En nuestra serie hemos tenido 1 caso por debajo de 30 años (0,1 %). En las series (Noyes ¹¹⁸. Winchester ²¹⁷) revisadas por debajo de esta edad, la tasa se hallaba entre el 0,24 y 2,7 %.

En nuestra serie, el factor edad, no se encontró como factor predictivo independiente para evaluar la recidiva tumoral. En el estudio realizado se observó que el mayor número de pacientes con recidivas se encontraron entre 50 a 79 años. En las pacientes entre 30 a 39 años presentaron una mayor recurrencia de la enfermedad que las pacientes de edad más avanzada (entre 60 a 79 años). En nuestra serie el riesgo de recidiva para pacientes mayores de 50 años fue de un RR 1,6 (I.C. 95 %: 0,97 - 2,63).

2. Localización del carcinoma de Mama.

Es el factor menos estudiado y la mayoría de autores no le concede valor. La mama más afectada en el estudio fue la izquierda, con 51,5 % (n=490) y un índice de izquierda/derecha de 1,06. Este dato, comparado con la serie descrita por Rosen ¹⁹⁰, está por debajo, ya que encuentra un índice de 1,26 y con una mayor incidencia en la mama izquierda, que coincide con lo hallado en nuestra serie. En otras series, con mayor número de casos, se observa un índice igual al encontrado por nosotros, con un índice de 1,06 en la serie de Haagensen ²²³ con 17.219 pacientes. Lo que indica que este valor se va acercando a la unidad, demostrando que posiblemente no existan diferencias significativas a nivel estadístico, en la incidencia de localización de una mama sobre otra.

Los datos acerca de la relación existente, entre localización del cáncer en la mama y el pronóstico no han sido uniformes. La mayoría de los datos publicados, sustentan el concepto: de que los tumores situados en los cuadrantes externos de la mama, se asocian con un mejor pronóstico que los localizados en la parte interna ³⁸.

El cuadrante con mayor afectación, al igual que en otras series, es el superno externo con 53,9 % y en conjunto los cuadrantes superiores en un 70 %, este dato, puede ser debido según Haagensen, a un mayor volumen del parénquima mamario en esta zona, y por tanto, la posibilidad de producirse una lesión tumoral, sería superior.

La propagación ganglionar es modificada en gran medida por la localización del carcinoma en la mama. Robbins²¹⁹ señala, que los tumores que se originan en los cuadrantes externos, afectan a los ganglios axilares, con una incidencia del 50 % de los casos. Solo un 15 % de los ganglios mamarios internos, se vieron afectados en este tipo de pacientes. En cambio, los carcinomas que nacen en cuadrantes internos y en el centro de la mama, afectan a la axila, alrededor de un 25 % de los casos. En un 40 % adicional, hay invasión de los ganglios mamarios internos, con participación a menudo, de los axilares. Las metástasis en ganglios supraclaviculares, ocupan el tercer lugar en frecuencia. En nuestra serie, la incidencia de afectación ganglionar fue superior, con 67,6 % para los cuadrantes externos y cuando se encontraban en los cuadrantes internos y centro de la mama fue del 31,6 %. En nuestro estudio, no se evaluó los ganglios de la mamaria interna. Actualmente en esta unidad, se está realizando el estudio del ganglio centinela, que entre los objetivos del trabajo se encuentra los ganglios de la cadena mamaria interna.

En la serie realizada las tasas más alta de recidiva se observaron en los tumores que se localizaron en la cola de mama en un 14,3 % y en los tumores del cuadrante inferior interno con un 10 % de los casos.

3. Tamaño Tumoral.

Varios conjuntos de datos y diversos estudios, indican la existencia de una firme correlación, entre el tamaño del tumor y el pronóstico, con una clara disminución de la supervivencia, cuanto mayor es el diámetro del tumor ^{43,236,237,238,240}.

El tamaño tumoral se dividió en cuatro grupos, siguiendo las normas del TNM, en la mayoría de los casos, se encontraron en T1 (menores de 2 cm) en un 59,6 % y T2 (entre 2 y 5 cm) un 31,3 %, mientras que sólo el 3 % y 6,1 %, corresponden a T3 (mayores de 5 cm) y T4 o cualquier tamaño. Estos datos, son similares a los de otras series consultadas (Fisher ²²⁸. Gasparini ²⁸²).

Uno de los factores más importantes a tener en cuenta, como pronóstico para la afectación ganglionar axilar, es el tamaño tumoral. El cual dependerá de la velocidad de crecimiento y del tiempo de evolución del tumor; situaciones que determinarán la capacidad de metastatizar.

El análisis del tamaño tumoral en relación a la afectación ganglionar, mostró en ganglios negativos que el mayor porcentaje se encontraban en T1, con 69,5 %. Entre 1 y 4 ganglios afectados, el mayor porcentaje se encontraron en un 37,9 % en T2 y T3. Entre 5 y 10 ganglios, se encontraron en T3 con un 20,7 % y T4 con un 17,3 %. Cuando se observó en más de 10 ganglios afectados, el grupo con más porcentaje fue el T3 con un 27,6 %. En nuestra serie son similares a las series

encontradas por Fisher ²²⁸ y Haagensen ²²³ en relación a los tamaños T2, más no con los T1 y T4. (tabla 36)

De acuerdo a la recurrencia, en nuestra serie, se encontró que a mayor diámetro, mayor porcentaje de recidiva. Estos resultados son similares, a los descritos por los autores Mansour ²³⁶, Rosen ²³⁷, Clark ²³⁸ y Quiet ²⁴¹.

La mayoría de estudios, han demostrado, que el porcentaje de desarrollar metástasis, tiene una relación exponencial, entre un aumento del volumen del tumor y el tiempo. Este aumento del volumen, estaría a la vez en relación con la agresividad del tumor y con el tiempo de desarrollo del tumor primario.

En la serie estudiada en relación al tamaño tumoral y recidiva, al aplicar el análisis multivariante mostró ser un factor predictivo independiente. Se encontró un riesgo de recidiva para los tumores T1 y T2 en un RR 1,41 (I.C. 95 %: 0,86 - 2,33) y para los tumores T3 y T4 el RR fue del 2,81 (I.C. 95 %: 1,50 - 5,25).

4. Estado Hormonal.

En nuestra serie, encontramos una incidencia del 71 % con cáncer de mama en pacientes postmenopáusicas y para las premenopáusicas fue del 29 %. En relación al estadio y el estado hormonal, Vioque¹³ encuentran a las pacientes postmenopáusicas en estadios más avanzados, en comparación con las premenopáusicas. En nuestra serie, las pacientes premenopáusicas y postmenopáusicas se encontraron en mayor porcentajes en estadios iniciales I - II. (tabla 33)

La recurrencia general observada, de acuerdo al estado menopáusico, en nuestro estudio fue mayor, en las pacientes postmenopáusicas, en comparación, con las premenopáusicas, pero en la distribución por edades, se observó una alta recurrencia en mujeres jóvenes "menores de 40 años" (Tabla 21). Caso similar encontrado por Sigurdsson²²⁶, Lyman²³¹, donde la recurrencia es mayor en mujeres jóvenes que en mujeres mayores. En nuestra serie se encontró un tiempo libre de enfermedad similar para ambas categorías, con cifras no significativas.

En relación a la afectación ganglionar axilar, se encontró en el estudio, que en pacientes premenopáusicas el mayor porcentaje de afectación ganglionar se encontraron en el grupo de " NO " o ganglios negativos (50,4 %) y entre 1 - 4 ganglios afectados (32,8 %). En el grupo de pacientes postmenopáusicas el mayor porcentaje se observó en el grupo de " NO " (60,3 %) y entre 1 - 4 ganglios afectados (26,2 %). (tabla 37)

Al estudiar en función de su estado hormonal, y ver que los tumores en las pacientes más jóvenes, presentan una mayor agresividad y los tumores de las pacientes postmenopáusicas, presentan una mayor hormonodependencia, cabría esperar, una mayor afectación axilar en las pacientes premenopáusicas, pero en la revisión de la bibliografías no hay ningún estudio que confirmen de forma concluyente dicha hipótesis, coincidiendo en ello nuestros resultados, al no encontrar tampoco ninguna diferencia estadísticamente significativa.

5. Afectación Axilar Ganglionar.

La presencia de ganglios linfáticos afectados, confirma la capacidad del tumor primario de metastatizar, siendo éste dato, el factor pronóstico más importante a tener en cuenta.

En la serie realizada, se encontró 57,5 % de casos con ganglios negativos y 42,5 % para ganglios positivos. Estas cifras de afectación ganglionar axilar, son contrarias a otras series, a las encontradas por Ferno²⁴², Page²⁴³, Moor²⁶², pero, similares a las reportadas por Robbins²¹⁹.

En pacientes portadoras de carcinomas de mama infiltrantes con ganglios linfáticos negativos, autores como Robbins²¹⁹. Turrión y cols.,²⁷¹ publicaron una supervivencia a los 5 años del 80 % y 88 %. En nuestra serie, la tasa de supervivencia a los 5 años fue similar con 96,21 % (D.S. \pm 1,24 %) a las descritas por Carter y cols⁴³, Page y cols²⁵¹.

Fisher y cols²⁷², registraron un índice de supervivencia a los 5 años en un rango entre 67 % que disminuye a 37 % en pacientes con ganglios positivos, a medida que el compromiso aumentaba desde 1 a más de 10 ganglios, y cuando supera los 20 ganglios, es menor de 18 %. La encontrada por nosotros, estuvo en un rango entre 96,21 % (D.S. \pm 1,24 %) y 78,48 % (D.S. \pm 7,81 %), siendo las diferencias estadísticamente significativas.

Carter y cols ⁴³, en una serie de 24.740 casos, encontró 13.464 pacientes con ganglios negativos y tumores menores de 0,5 c., observando que, la supervivencia global a los 5 años era del 99 %, cifra que disminuía al 82 %, en los tumores mayores de 5 cm., donde confirmó, que el tamaño tumoral es un factor pronóstico independiente. La encontrada en nuestra serie, confirma los resultados descritos por Carter, en donde los tumores T1, tuvieron a los 5 años una supervivencia de 95,70 % (D.S. \pm 1,55 %) y que desciende a 74,69 % (D.S. \pm 11,01 %) en T3 (mayores de 5 cm.).

La presencia de ganglios linfáticos afectados, así como su número, son los factores pronósticos más importantes, condicionando, tanto, la supervivencia global como el tiempo libre de enfermedad Fisher ²⁷² Clayton ²⁴⁷, datos que, también se confirman en nuestros resultados.

Fisher y cols²⁷³., publicaron los resultados a los 9 años de seguimiento, observando que las pacientes que han presentado una recidiva, poseen un riesgo 3,41 veces superior de desarrollar una metástasis a distancia, que las pacientes que no han presentado una recidiva locorregional.

Resultados similares han sido publicadas por Edwards y cols.,²⁷⁸, quienes encuentran que la supervivencia global a los 5 años es menor en las pacientes que han recidivado localmente, que las que han presentado recidivas a distancias, siendo las diferencias estadísticamente significativas.

Los datos de nuestra serie coinciden con los señalados por Edwards²⁷⁸, mostrando una disminución de la supervivencia global en las pacientes que han presentado una recidiva locorregional.

En el estudio SEER²⁶⁶, en tumores menos de 0,5 milímetros y sin afectación axilar ganglionar, la supervivencia fue del 99,2 % al igual en nuestra serie y disminuye a 45,5 % cuando el tumor era mayor o igual a 5 cm., con 4 o más ganglios axilares afectados. En nuestra serie en las pacientes con tumor mayor o igual a 5 cm., y con 4 más ganglios axilares afectados la supervivencia baja al 78,48 %. (Figura XXXI)

En relación a la afectación ganglionar axilar y el tamaño tumoral existe una estrecha correlación, de forma que cuanto mayor es el tumor, más posibilidad de afectación ganglionar existe, lo que fue descrito por Fisher²²⁸ y Haagensen²²³, quienes encontraron que los tumores T2 (entre 2 y 5 cm) y T3 (> 5 cm.) presentaron una mayor incidencia de metástasis ganglionares. En nuestra serie se detectó que la mayor incidencia de metástasis ganglionares se encontraron en los T2, T3 y T4, siendo las diferencias estadísticamente significativas (tabla 36).

En nuestro estudio, tras realizar el análisis multivariable, la afectación ganglionar mostró ser un factor predictivo independiente de recidiva. Se encontró un riesgo de recidiva del RR 1,46 (I.C. 95 %: 0,86 - 2,48) cuando existen entre 0 a 4

ganglios afectados, pero aumenta a 2,63 (I.C. 95 %: 1,50 - 4,61), si la afectación es de más de 4 ganglios.

6. Grado Histológico.

Unas de las recomendaciones establecidas en el NIH Consensus Conference, fue el de clasificar los tumores en función del grado nuclear. En un estudio realizado ¹⁰, se encontró que los tumores con grado nuclear III tienen peor pronóstico

Page ²⁵⁷ afirma, que tumores grandes con bajo grado histológico tienen menos recidivas que tumores pequeños con un alto grado histológico, al menos en un periodo de 2 a 5 años.

En nuestra serie, se encontró que la tasa más alta de grado histológico en los tumores se presentó en el grado histológico II en un 54,7 %, pero, la recurrencia en el seguimiento se detectó en mayor porcentaje en pacientes con grado histológico III en un 15,4 % de los casos (tabla 26).

Fisher²⁴⁶ encontró una supervivencia a los 5 años del 93 % con bajo grado nuclear y un 79 % con alto grado nuclear. En nuestra serie fue similar, con 98,67 % (D.S. \pm 1,32 %) con bajo grado nuclear ó grado histológico I y 84,90 % (D.S. \pm 3,73 %) para alto grado nuclear o de grado histológico III. Al aplicar el análisis multivariable, mostró ser un factor predictivo independiente, ya que,

el grado histológico III representa un riesgo de recidiva de RR 2,69 (I.C. 95 %: 1,70 - 4,26).

Diversos autores (Carter⁴³, Fisher²⁴⁵, Moore²⁶²), afirman que, tumores con bajo grado nuclear, se correlacionan con estadios iniciales, a diferencia de los de alto grado nuclear, que se correlacionan con estadios avanzados. En nuestra serie, concuerdan con los autores anteriormente citados, con cifras estadísticamente significativas. (Tabla 35).

7. Tipo Histológico.

La mayoría de las publicaciones indican, que ciertos tipos histológicos de cáncer de mama, aunque invasores, son más favorables desde un punto de vista de pronóstico cuando se presentan sin afectación ganglionar.

En nuestra serie, encontramos que el carcinoma ductal infiltrante y el carcinoma lobulillar son los tipos histológicos más comunes, resultado similar a lo encontrado por varios autores (Clark²³⁸, Fisher²⁴⁵, Simpson²⁶¹).

En el estudio, se encontraron que los tumores menos frecuentes pero muy agresivos (carcinomas con células en anillo de sello, inflamatorios y phyllodes maligno) presentaron una mayor incidencia de recidiva a los cinco años, en comparación a los carcinomas más frecuentes y de mejor pronóstico (carcinoma ductal infiltrante, tubular, mucinoso).

Elston²⁵² señala, que el estudio histológico de los tumores, permite observar que los carcinomas más frecuentes, los ductales y lobulillares, tienen un pronóstico más favorable, a diferencias de los carcinomas con pronóstico desfavorable y menos frecuentes como ocurre con el carcinoma inflamatorio o el de células en anillo de sello, hecho que también confirman nuestros resultados con significancia estadística.

En el estudio de la recidiva, al aplicar el análisis multivariable, mostró ser el tipo histológico un factor predictivo independiente, resultando para el carcinoma ductal infiltrante con componente intraductal extenso un RR 3,09 (I.C. 95 %: 1,77 - 5,39), carcinoma lobulillar RR 3,26 (I.C. 95 %: 1,43 - 7,44) y si presenta un tipo histológico diferente a los anteriores, disminuye el RR a 1,86 (I.C. 95 %: 1,01 - 3,42), teniendo en cuenta, como caso especial, los carcinomas pocos frecuentes y muy agresivos (carcinoma con células en anillo de sello).

8. Receptores Hormonales.

La presencia y el contenido de receptores hormonales, se incrementa conforme aumenta la edad de las pacientes. Las pacientes premenopáusicas presentan un menor contenido de receptores estrógenicos que las pacientes postmenopáusicas, mientras que los receptores de progesterona no presentaron diferencias en función del estado hormonal^{289,290,291,292}.

La presencia de receptores hormonales de estrógenos y progesterona permite identificar, aquellos tumores que poseen una mayor probabilidad, de responder a una terapia hormonal.

Los tumores con receptores hormonales positivos, responden a la terapia en el 60 % de los casos, cifra que aumenta al 70 - 75 %, cuando los receptores de progesterona también son positivos. Por el contrario, tan sólo el 10 % de los tumores responden a una terapia hormonal cuando los receptores de estrógenos son negativos²⁹⁴.

En la recurrencia en nuestra serie, en las pacientes con receptores estrógenicos positivos la tasa de recidiva fue menor (6,1 %) que en las pacientes con receptores estrógenicos negativos (14,2 %). Por otro lado, las pacientes con receptores de progesterona negativos presentaron la tasa más alta de recidiva con un 16,7 % y la tasa más baja fue del 5,5 % para las pacientes con receptores de progesterona positivos, con diferencias estadísticamente significativas (tabla 26).

En relación a la afectación ganglionar y los receptores hormonales, en nuestra serie, resultaron con pequeñas diferencias, entre receptores positivos y negativos, no siendo estas cifras estadísticamente significativas para receptores de estrógenos y significativas para los receptores de progesterona. (Tabla 43 y tabla 44)

Desde los trabajos realizados por Horwitz²⁸⁹ en 1975, quien observó que los tumores con receptores hormonales positivos tenían mejor pronóstico, son muchos los autores, que han confirmado que dichos tumores presentan una mayor supervivencia global y libre de enfermedad^{289,290,291}, situación que también se confirma en nuestro estudio, con cifras estadísticamente significativas. (Figura XX - XXI)

En nuestra serie, al aplicar el método multivariante, el factor pronóstico **" receptor hormonal "** mostró ser un factor predictivo independiente en relación a la recidiva tumoral, en donde, detectamos un riesgo de recidiva en un RR 2,15 (I.C. 95 %: 1,37 - 3,37).

9. Componente intraductal extenso.

El componente intraductal extenso indica la presencia de carcinoma ductal in situ, constituyendo más del 25 % del tumor infiltrante y la presencia también en áreas adyacentes. También se diagnostica en lesiones intraductales, en las que se aprecian focos microscópicos de cáncer infiltrante.

Lo único que está bien definido en la literatura y que aparece en algunos trabajos^{267,287,288}, como responsable de recidivas en el tratamiento conservador de la mama, por afectación microscópica de los márgenes quirúrgicos de la pieza quirúrgica.

En la serie realizada, encontramos una incidencia del 9,1 % (n=87) de pacientes con presencia de componente intraductal extenso en el tumor primario. La recidiva en pacientes con presencia del componente intraductal extenso fue del 20,7 % (n=18). El tiempo libre de enfermedad en presencia de componente intraductal extenso fue menor (65,31 % : D.S. \pm 6,61 %) en comparación con las pacientes en ausencia del componente intraductal extenso (87,08 % :D.S. \pm 1,74 %) siendo cifras estadísticamente significativas.

10. Necrosis tumoral.

En la mayor parte de las publicaciones hay poca información de la necrosis tumoral en el cáncer de mama. Algunos autores ^{285,286} han encontrado una relación con grados nucleares altos y con un crecimiento tumoral más rápido. La necrosis tumoral no se ha estudiado aisladamente. Las series que lo analizan encuentran una menor supervivencia a los 5 años²⁸⁵.

En nuestra serie, encontramos una incidencia del 12,5 % (n=119) en pacientes con necrosis tumoral en los tumores primarios a los 5 años. El porcentaje de recidiva en pacientes con presencia de necrosis tumoral fue del 26,1 % (n=31) y el tiempo libre de enfermedad del 52,56 % (D.S. \pm 7,98 %), siendo estas cifras estadísticamente significativas. Estos resultados, son inferiores a los encontrados por Shek ²⁸⁵ en 1988, quienes encuentran una incidencia de recidiva del 35 % y un tiempo libre de enfermedad del 64 % a los cinco años. Los resultados de la supervivencia global a los 5 años encontrados por Shek ²⁸⁵ son similares, siendo nuestra serie, con una tasa de supervivencia en un 73,21 % (D.S. \pm 6,82 %).

11. Reacción inflamatoria.

El infiltrado inflamatorio tiene también un significado impreciso. No se encuentra en la mayor parte de la bibliografía consultada, como factor pronóstico en el cáncer de mama. Está presente en cantidad importante en el carcinoma medular, con un componente linfoplasmocitario²¹³. Su significado pronóstico no está claramente dilucidado.

En nuestra serie, se encontró una incidencia de reacción inflamatoria en los tumores del 8,9 % (n=85). La recidiva en pacientes con presencia de reacción inflamatoria en el tumor primario fue del 28,2 % (n=24).

La tasa del tiempo libre de enfermedad, en pacientes con presencia de reacción inflamatoria, fue del 57,51 % (D.S. \pm 7,54 %), en cambio en el grupo de pacientes con ausencia de reacción inflamatoria fue del 87,26 % (D.S. \pm 1,73 %), siendo estas diferencias estadísticamente significativas.

La supervivencia global a los cinco años en nuestra serie fue del 95,24 %, en pacientes con ausencia de reacción inflamatoria, en cambio en presencia de reacción inflamatoria fue del 76,63 %, estos resultados son estadísticamente significativos.

VII. CONCLUSIONES.

1. La edad no ha sido un factor predictivo independiente en el estudio de la recidiva, pero sirve como controlador para evaluar la recidiva de los diferentes factores predictivos.
2. El estado hormonal no mostró ser un factor independiente predecible de la recidiva, además no condiciona el tiempo libre de enfermedad ni la supervivencia global.
3. El tamaño tumoral demostró ser un factor independiente predecible de recidiva y no condiciona el aumento de número de ganglios afectados, pero condiciona el tiempo libre de enfermedad y la supervivencia con cifras estadísticamente significativas.
4. La afectación ganglionar mostró ser un factor independiente predecible de la recidiva. La existencia de ganglios afectados aumenta las recidivas, en donde, a mayor número de ganglios afectados, mayor porcentajes de recidivas y con menor tiempo libre de enfermedad y supervivencia global.
5. El grado histológico nuclear demostró ser un factor independiente predecible de la recidiva. A mayor grado histológico, menor tiempo libre de enfermedad y supervivencia global.
6. El tipo histológico mostró ser un factor predictivo independiente de recidiva. Se observaron que los tipos histológicos de mejor pronóstico y más frecuentes (carcinoma ductal infiltrante, lobulillar y componente intraductal extenso) presentaron un tiempo libre de enfermedad y supervivencia global mayor en comparación con los de peor pronóstico y menos frecuentes (carcinomas en anillo de sello , inflamatorios, phyllodes maligno).

7. Las pacientes con receptores hormonales negativos tienen mayor porcentaje de recidivas que las pacientes con receptores hormonales positivos, siendo éste factor, independiente como factor predictivo de recidiva. Las pacientes con receptores hormonales positivos tienen un mayor tiempo libre de enfermedad y supervivencia global que las pacientes con receptores hormonales negativos.
8. En pacientes con presencia necrosis tumoral, reacción inflamatoria, comedocarcinoma e invasión vascular, presentaron un menor tiempo libre de enfermedad, pero con una elevada supervivencia global con cifras estadísticamente significativas
9. En el análisis de la serie estudiada en relación a la recidiva, se debe considerar dos subgrupos de pacientes.
 - A. **Un subgrupo como de bajo riesgo de recidiva:** paciente menor o igual a 50 años, con tumores T1, con receptor de estrógeno positivo, con carcinoma ductal infiltrante con grado histológico I y sin afectación ganglionar.
 - B. **Un subgrupo de alto riesgo de recidiva:** se incluyen pacientes de más de 50 años, con tumores T2 - T3 ó T4, grado histológico III, tipo histológico diferente al ductal, ser receptor estrogénico negativo y con más de 4 ganglios afectados.

Estos pacientes tienen una elevada probabilidad de recidiva y por ende, una menor supervivencia global.

BIBLIOGRAFIA

1. Parkin DM, Läärä E, Muir CS. Estimates of the worldwide frequency of sixte en major cancers in 1980. *Int J Cancer* 1988; 41: 184-97.
2. Boyle P, Maisonneuve P, Autier P. Towards cancer control in women. *J Epidem Biostat.* 1998; 3: 137-68.
3. Viladiu P, Izquierdo A, Marcos R. Informe epidemiològic sobre el càncer de mama a les comarques de Girona (1994-95). Unitat d'Epidemiologia i Registre de Càncer de Girona. Servei Català de la salut. 1998.
4. Breast Cancer Incidence and Mortality-United States, 1992. *MMWR.* 1996; 45: 835-7.
5. Canavesé G, Catturich A, Vecchio C, Tomei D, Estienne M, Moresco L et al. Preoperative Localization of non palpable lesions in breast cancer by charcoal suspension *Eur J Surg Oncol.* 1995; 21: 47-9.
6. San Julián M, Zarnoza A, Rotellar F, Espi A, Zornoza G. Imágenes mamarias anormales no palpables. *Rev. Senología y Patología Mamaria.* 1997; 10 (2): 106-21.
7. Prats Esteve M, Indications de la biopsy mammaire dans le bilan et l'orientation therapeutique des lesions. *Rev Senología y Patología Mamaria.* 1995; (5): 172-4.
8. Ciatto S, Del turco MR, Bonardi R, Cataliotti L, Distance V, Cardona G et al. Non palpable lesions of the breast screening. *Eur J Cancer.* 1994; (4): 538-47.
9. Horton J. Breast cancer care: Developments in 1998. *Cancer control: JMCC.* 1998; 5: 338-45.
10. NIH Consensus conference. Treatment of early-stage breast cancer. *JAMA* 1991; 265: 391-5.
11. McGuire WL. Breast cancer prognostic factors: evaluation guidelines. *J Nat Cancer Inst* 1991; 83: 154-5.
12. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Raymond L, Young J. Cancer Incidence in Five Continents. Vol VII. 1997. Lyon: International Agency for Research on Cancer. Scientific Publication N° 143.

13. **Vioque J, Ferrer PJ, Bolúmar F. Renta per capita, població rural femenina, promediu de fills i distribució provincial de la mortalitat per càncer de mama. Med Clin (Barcelona). 1997; 108: 41-4.**
14. **Programa de detecció precoç del càncer de mama. Servei Català de la Salut. Regió Sanitària Barcelona ciutat. Barcelona: 1996.**
15. **Sant M, Capocaccia R, Verdecchia A, Esteve J, Gata G, Micheli A et al Survival of women with breast cancer in Europe: variation with age, year of diagnosis and country. Int J Cancer. 1998; 77: 679-83.**
16. **Dickson RB. Biochemical control of breast development. En: "Diseases of the breast", editado por Harris JR, Lippman ME, Morrow M y Hellman S. Ed.: Lippincott-Raven Publishers. Philadelphia. 1996; 15-25.**
17. **Russo J, Russo IH. Biological and molecular bases of mammary carcinogenesis. Lab Invest. 1987; 57: 112-37.**
18. **Brooks SC, Puley RJ. Breast cancer biology. En: Encyclopedia of human biology. 2ª ed. Vol. 2. Academic Press. Londres. 1997; 261-74.**
19. **Klein-Hitpass L, Ryffel GU, Heitlinger E, Cato AC. A 13bp palindrome is a functional estrogen responsive element and interacts specifically with estrogen receptor. Nucleic Acids Res. 1988; 16: 647-63.**
20. **Kumar V, Chambon P. The estrogen receptor binds tightly to its responsive element as a ligand-induced homodimer. Cell. 1988; 55: 145-56.**
21. **Dana SL, Hoener PA, Wheeler DA, Lawrence CB, McDonnell DP. Novel estrogen response elements identified by genetic selection in yeast are differentially responsive to estrogen and antiestrogen in mammalian cells. Mol Endocrinol. 1994; 8: 1193-207.**
22. **Tora L, White J, Brou C, Tasset D, Webster N, Scheer E et al. The human estrogen receptor has two independent nonacidic transcriptional activation functions. Cell. 1989; 59: 477-87.**
23. **Gross GE, Clark GM, Chamness GC, McGuire WL. Multiple progesterone receptor assays in human breast cancer. Cancer Res. 1984; 44: 836-40.**
24. **Dulbecco R. Experimental studies in mammary development and cancer: relevance to human cancer. Adv Oncol. 1990; 5: 3.**

25. Aronica SM, Katzenellenbogen BS. Stimulation of estrogen receptor-mediated transcription and alteration in the phosphorylation state of the rat uterine estrogen receptor by estrogen, cyclic adenosine monophosphate, and insulin-like growth factor-I. *Mol Endocrinol.* 1993; 7: 743-52.
26. Hall A. A biochemical function for ras: at last. *Science.* 1994; 264: 1413-4.
27. Landberg G, Roos G. The cell cycle in breast cancer. *APMIS.* 1997; 105: 575-89.
28. Yan Z, Winawer S, Friedman E. Two different signal transduction pathways can be activated by transforming growth factor beta 1 in epithelial cells. *J Biol Chem.* 1994; 269: 13231-7.
29. Darnell JE Jr., Kerr IM, Stark GR. Jak-STAT pathways and transcriptional activation in response to IFNs and other extracellular signalling proteins. *Science.* 1994; 264: 1415-21.
30. Soderquist AM, Todderud G, Carpenter G. Elevated membrane association of phospholipase C-gamma 1 in MDA-468 mammary tumor cells. *Cancer Res.* 1992; 52: 4526-9.
31. Yu BW, Ramachandran S, Stinson G, Bowers MT, Chapman R, Aziz S et al. Transformation of MCF-10A breast epithelial cells through high overexpression of erbB-2 is independent of EGF and MAP kinase pathway, but still requires insulin signaling. 21st Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. *Breast Cancer Res and Treat.* 1998; 50: 294 (abst 374).
32. Roh H, Pippin J, Drebin JA. Her-2/neu-specific antisense oligodeoxynucleotides induce apoptosis in human breast cancer cells that overexpress Her-2/neu. 21st Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. *Breast Cancer Res and Treat.* 1998; 50: 294 (abst 374)
33. Friedrichs K, Gluba S, Eidtmann H, Graham S Hedley A, Ingleby H et al. Overexpression of p53 and prognosis in breast cancer. *Cancer.* 1993;72:3641-7.
34. Holstein M, Sidransky D, Vogelstein B. p53 mutations in human cancers. *Science.* 1991;253:49-53
35. Ross G, Tutt A, Bertwhistle D, Ashworth A. Genetic/biochemical approaches to the study of the BRCA2 using transgenic mice: implications for breast

- carcinogenesis and therapy. 21st Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. *Breast Cancer Res and Treat.* 1998; 50: 293 (abst 370).
36. Williams-Hill DM, Koehler EY, Hill CK. BRCA1 and BRCA2 regulation during development in three rat strains that differ in their genetic susceptibility to mammary cancer . 21st Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. *Breast Cancer Res and Treat.* 1998; 50: 294 (abst 372).
37. Harris JR, Hellman S. Natural history of breast cancer. En: "Diseases of the Breast", editado por Harris JR, Lippman ME, Morrow M y Hellman S. Ed. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia. 1996; 375- 391.
38. Collins V, Loeffler R, Tivey H. Observations on growth rates of human tumors. *Am J Roentgenol.* 1956; 76: 988-98.
39. Von Fournier D, Weber E, Hoeffken W, Bauer M, Kubli F, Barth V. Growth rate of 147 mammary carcinomas. *Cancer.* 1980; 45: 2198-207.
40. Norton L. A Gompertzian model of human breast cancer growth. *Cancer Res.* 1988; 48: 7067-71.
41. Gilewski T, Norton L. Cytokinetics and breast cancer chemotherapy. En: "Diseases of the Breast", editado por Harris JR, Lippman ME, Morrow M y Hellman S. Ed. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia. 1996: 751-68.
42. Walter SD, Day NE. Estimation of the duration of a preclinical disease state using screening data. *Am J Epidemiol.* 1983;118: 865-86.
43. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status and survival in 13.464 breast cancer cases. *Cancer.* 1989; 63: 181-7.
44. Handley RS. Carcinoma of the breast. *Ann R Coll Surg Engl.* 1975; 57: 59-66.
45. Veronesi U, Cascinelli N, Greco M, Bufalino R, Morabito A, Galluzzo D et al. Prognosis of breast cancer patients after mastectomy and dissection of internal mammary nodes. *Ann Surg.* 1985; 202: 702-7.
46. Dahl Iversen E. Recherches sur les metastases microscopiques des cancers du sein dans les ganglions lymphatiques parasternaux et susclaviculaires. *Mem Acad Clin.* 1952; 78: 651-5.

47. Bloom H, Richardson W, Harrier E. Natural history of untreated breast cancer (1805-1933). Comparison of untreated and treated cases according to histological grade of malignancy. *Br Med J*. 1962; 2: 213-21.
48. Fox M. On the diagnosis and treatment of breast cancer. *JAMA*. 1979; 241: 489-94.
49. Allen RH, Gottlieb M, Clute E, Pogsiri MJ, Sherman J, Obrams GI. Breast cancers and pesticides in Hawai: the need for further study. *Environ Health Perspective*. 1997; 105 (suppl 3): 679-83.
50. Dawson DA, Thompson GB. Breast cancer risk factors and screening: United States 1987. *Vital Health Statistics*. 1989; 172: 1-60.
51. Andersen DE. Genetic study of breast cancer identification of a high risk group. *Cancer* 1974; 34: 1090-7.
52. King MC, Elston RC. And allele increising susceptibility to human breast cancer may be linked to the GPT locus. *Science* 1980; 208: 406-8.
53. Izquierdo A, Viladiu P, Borràs J, Galceran J, Borràs JM, Dorca J et al. El riesgo de cáncer de mama en Cataluña. *Med Clin (Barc)*. 1996; 107: 410-3.
54. Vogel VG. Breast cancer risk factors and preventive approaches to breast cancer. En: *Cancer in women*. Kavanagh JJ, Singletary SE, Einhron N, De Petrillo AD. Massachusetts: Blackwell Science Inc.; 1998: 58-91.
55. Wojcik BE, Spinks MK, Optenberg SA. Breast carcinoma survival analysis for African American and white women in an equal-access health care system. *Cancer*. 1998; 82: 1310-8.
56. Lannin DR, Mathews HF, Mitchell J, Swanson MS, Edwards MS. Influence of socioeconomic and cultural factors on racial differences in late-stage presentation of breast cancer. *JAMA*. 1998; 279: 1801-7.
57. Perkins P, Cooksley CD, Cox JD. Breast cancer. Is ethnicity an independent prognostic factor for survival ? *Cancer*. 1996; 78: 1241-7.
58. Meng L, Maskarinec G, Wilkens L. Ethnic differences and factors related to breast cancer in Hawaii. *Int J Epidemiol*. 1997; 26: 1151-8.

59. Lee HP, Day NE, Shanmugaratnam K editors. Trends in cancer incidence in Singapore 1968-1982. International Agency for Research on Cancer Scientific Publications n° 91. Lyon: IARC, 1988.
60. Gilliland FD, Hunt WC, Baumgartner KB, Crumley D, Nicholson CS, Fetherolf J et al. Reproductive risk factors for breast cancer in Hispanic and non-Hispanic white women: the New Mexico Women's Health Study. *Am J Epidemiol.* 1998; 148: 683-92.
61. Peeters PH, Verbeek AL, Krol A, Matthyssen MM, de Waard F. Age at menarche and breast cancer risk in nulliparous women. *Breast Cancer Res Treat.* 1995; 33: 55-61.
62. Vihko RK, Apter DL. The epidemiology and endocrinology of the menarche in relation to breast cancer. *Cancer Sur.* 1986; 5: 561-71.
63. La Vecchia C, Negri E, Bruzzi P, Dardanoni G, Decarli A, Franceschi S et al. The role of age at menarque and at menopause on breast cancer risk: combined evidence from four case-control studies. *Ann Oncol.* 1992; 3: 625-9.
64. Titus-Ernstoff L, Longnecker MP, Newcomb PA, Dain B, Greenberg ER, Mittendorf R et al. Menstrual factors in relation to breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1998; 7: 783-9.
65. Parazzini F, La Vecchia C, Negri E, Franceschi S, Tozzi L. Lifelong menstrual pattern and risk of breast cancer. *Oncology* 1993; 50: 222-5.
66. Garland M, Hunter DJ, Colditz GA, Manson JE, Stampfer MJ, Spiegelman D et al. Menstrual cycle characteristics and history of ovulatory infertility in relation to breast cancer risk in a large cohort of US women. *Am J Epidemiol.* 1998; 147: 636-43.
67. Viladiu P, Izquierdo A, De Sanjosé S, Bosch X. A breast cancer case-control study in Girona, Spain. Endocrine, familial and lifestyle factors. *Eur J Cancer Prev.* 1996; 5: 329-35.
68. Ewertz M, Duffy SW, Adami HO, Kvale G, Lund E, Meirik O et al. Age at first birth, parity and risk of breast cancer: a meta-analysis of 8 studies from the Nordic countries. *Int J Cancer.* 1990; 46: 597-603.

69. Vatten LJ, Kvinnsland S. Pregnancy-related factors and risk of breast cancer in a prospective study of 29981 Norwegian women. *Eur J Cancer*. 1992; 28A: 1148-53.
70. Bruzzi P, Negri E, La Vecchia C, Decarli A, Palli D, Parazzini F et al. Short term increase in risk of breast cancer after full term pregnancy. *BMJ*. 1988; 297: 1096-8.
71. Ramon JM, Escriba JM, Casas I, Benet J, Iglesias C, Gavalda L et al. Age at first full-term pregnancy, lactation and parity and risk of breast cancer: a case-control study in Spain. *Eur J Epidemiol*. 1996; 12: 449-53.
72. Adami HO, Hansen J, Jung B, Rimsten AJ. Age at first birth, parity and risk of breast cancer in a Swedish population. *Br J Cancer*. 1980; 42: 651-8.
73. Kroman N, Wohlfahrt J, Andersen KW, Moridsen HT, Westergaard T, Melbye M. Parity, age at first childbirth and the prognosis of primary breast cancer. *Br J Cancer*. 1998; 78: 1529-33.
74. Newcomb PA, Storer BE, Longnecker MP, Mittendorf R, Greenberg ER, Willett WC. Pregnancy termination in relation to risk of breast cancer. *JAMA*. 1996; 275: 283-7.
75. Brind J, Chinchilli VM, Severs WB, Summy-Long J. Induced abortion as an independent risk factor for breast cancer: a comprehensive review and meta-analysis. *J Epidemiol Community Health*. 1996; 50: 481-96.
76. Van der Kooy K, Rookus MA, Peterse HL, Van Leeuwen FE. p53 protein overexpression in relation to risk factors for breast cancer. *Am J Epidemiol*. 1996; 144: 924-33.
77. Stuver SO, Hsieh CC, Bertone E, Trichopoulos D. The association between lactation and breast cancer in a international case-control study: a re-analysis by menopausal status. *Int J Cancer*. 1997; 71: 166-9.
78. Negri E, Brega C, La Vecchia C, Levi F, Talamini R, Franceschi S et al. Lactation and the risk of a breast cancer in a italian population. *Int J Cancer* 1996; 67: 161-4.
79. United Kingdom National Case-Control Study Group. Breast feeding and risk of breast cancer in young women. *BMJ*. 1993; 307: 17-20.

80. Newcomb PA, Storer BE, Longnecker MP, Mittendorf R, Greenberg ER, Clapp RW y cols. Lactation and a reduced risk of premenopausal breast cancer. *N Engl J Med.* 1994; 330: 81-7.
81. Katsouyanni K, Lipwoth L, Trichopolou A, Somoli E, Stuver S, Trichopulos D. A case control study of lactation and cancer of the breast. *Br J Cancer.* 1996; 73: 814-8.
82. Romieu I, Hernández-Ávila M, Lezcano E, López L, Romero-Jaime R. Breast cancer and lactation history in Mexican women. *Am J Epidemiol.* 1996; 143: 543-52.
83. Gail MH, Brinton LA, Byar DP, Corle DK, Green SB, Schairer C et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst.* 1989; 81: 1879- 86.
84. Dupont WD, Page DL. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med.* 1985; 312: 146-51.
85. Fitzgibbons PL, Henson DE, Hutter RVP. Benign breast changes and the risk for subsequent breast cancer. An update of the 1985 Consensus Statement. *Arch Pathol Lab Med.* 1998; 122: 1053-5.
86. Connolly JL, Schnitt SJ. Clinical and histologic aspects of proliferative and non proliferative benign breast disease. *J Cell Biochem Suppl.* 1993; 17G: 45-8.
87. London SJ, Connolly JL, Schnit SJ, Colditz Ga. A prospective study of benign breast disease and the risk of breast cancer. *JAMA* 1992; 267: 941-4.
88. Ciatto S, Andreoli C, Cirillo A, Bonardi R, Bianchi S, Santoro G et al. The risk of breast cancer subsequent to histologic diagnosis of benign intraductal papilloma follow-up study of 339 cases. *Tumori.* 1991; 77: 41-3.
89. Bodian CA, Perzin KH, Lattes R, Hoffmann P, Abernathy TG. Pronostic significance of benign proliferative breast disease. *Cancer.* 1993; 71: 3896-907.
90. Jacobs TW, Byrne C, Colditz G, Connolly JL, Schnitt SJ. Radial scars in benign breast-biopsy specimens and the risk of breast cancer. *N Engl J Med.* 1999; 340: 430-6.

91. Weitzel JN. Genetic testing for breast cancer predisposition. En: Ismail Jatoi. Breast Cancer Screening. FACS. Austin,Tx USA: Landes Bioscience; 1997.
92. Steel M: Cancer of the breast and female reproductive tract. En: Emery and Rimoin y cols. (eds): Principles and Practice of Medical Genetics.Vol 1. Churchill & Livingstone; 1997.
93. Ford D, Easton DF. The genetics of breast and ovarian cancer. Br J Cancer. 1995; 72: 805-12.
94. Andersen TI. Genetic heterogeneity in breast cancer susceptibility. Acta Oncol. 1996; 35: 407-10.
95. Wooster R, Neuhausen SL, Mangion J, Quirk Y, Ford D, Collins N et al. Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12-13. Science. 1994; 265: 2088-90.
96. Easton DF, Bishop DT, Ford D, Crockford GP. Genetic linkage analysis in familial breast and ovarian cancer: results from 214 families. The Breast Cancer Linkage Consortium. Am J Hum Genet 1993; 52, 678-701.
97. Hoskins KF, Stopfer JE, Calzone KA, Merajver SD, Rebbeck TR, Garber JE et al. Assessment and counselling for women with a family history of breast cancer: a guide for clinicians. JAMA. 1995; 273: 577-85.
98. Serova OM, Mazoyer S, Puget N, Dubois V, Tonin P, Shugart YY et al. Mutations in BRCA1 and BRCA2 in breast cancer families: are there more breast cancer-susceptibility genes? Am J Hum Genet. 1997; 60: 486-95.
99. Shattuck-Eidens D, McClure M, Simard J, Labrie F, Narod S, Couch F et al. A collaborative survey of 80 mutations in the BRCA1 breast and ovarian cancer susceptibility gene. JAMA. 1995; 273: 535-41.
100. Whittemore AS, Gong G, Itnyre J. Prevalence and contribution of BRCA1 mutations in breast cancer and ovarian cancer: results from three US population-based case-control studies of ovarian cancer. Am J Hum Genet. 1997; 60: 496-504.
101. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. Science. 1994; 266: 66-71.

102. Monteiro ANA, Humphrey JS. Yeast-based assays for detection and characterization of mutations in BRCA1. *Breast Dis.* 1998; 10: 61-70.
103. Wang H, Shao N, Ding QM, Cui J, Reddy ES, Rao VN. BRCA1 proteins are transported to the nucleus in the absence of serum and splice variants BRCA1a, BRCA1b are tyrosine phosphoproteins that associated with E2F, cyclins and cyclin dependent kinases. *Oncogene.* 1997;15: 143-57.
104. Wooster R, Bignell G, Lancaster J, Swift S, Seal S, Mangion J et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature.* 1995; 378: 789-92.
105. Phelan CM, Lancaster JM, Tonin P, Gumbs C, Cochran C, Carter R et al. Mutation analysis of the BRCA2 gene in 49 site-specific breast cancer families. *Nat Genet.* 1996; 13: 120-2.
106. Marcus JN, Page DL y cols. BRCA1 and BRCA2 hereditary breast carcinoma phenotypes. *Cancer.* 1997; 80: 543-56.
107. Osin P, Gusterson BA, Philp E, Waller J, Bartek J, Peto J et al. Predicted anti-oestrogen resistance in BRCA-associated familial breast cancers. *Eur J Cancer.* 1998; 34: 1683-6.
108. Robson M, Gilewski T, Haas B, Levin D, Borgen P, Rajan P et al. BRCA-associated breast cancer in young women. *J Clin Oncol.* 1998; 16: 1642-9.
109. American College of Radiology (ACR). Breast Imaging Reporting and Data System (BIRADS™). 2^a ed. Reston VA: ACR. 1995.
110. Gram IT, Funkhouser E, Tabar L. The Tabar classification of mammographic parenchymal patterns. *Eur J Radiol.* 1997; 24: 131-6.
111. Saftlas AF, Hoover RN, Brinton LA, Szklo M, Olson DR, Salane M et al. Mammographic densities and risk of breast cancer. *Cancer.* 1991; 67: 2833-8.
112. Boyd NF, Connelly P, Byng J, Yaffe M, Drapar H, Little L et al. Plasma lipids, lipoproteins, and mammographic densities. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1995; 4: 727-33.
113. Oza AM, Boyd NF. Mammographic parenchymal patterns: a marker of breast cancer risk. *Epidemiol Rev.* 1993; 15: 196-208.

114. Harlap S. Oral contraceptives and breast cancer. Cause and effect? *J Reprod Med.* 1991; 36: 374-95.
115. Wingo PA, Lee NC, Ory HW, Beral V, Peterson HB, Rhodes P. Age-specific differences in the relationship between oral contraceptive use and breast cancer. *Obstet Gynecol.* 1991; 78: 161-70.
116. White E, Malone KE, Weiss NS, Daling JR. Breast cancer among young U.S. women in relation to oral contraceptive use. *Obstet Gynecol.* 1991; 78: 161-70.
117. Ursin G, Ross RK, Sullivan-Halley J, Hanisch R, Henderson B, Bernstein L. Use of oral contraceptives and risk of breast cancer in young women. *Breast Cancer Res Treat.* 1998; 50: 175-84.
118. Newcomb PA, Longnecker MP, Storer BE, Mittendorf R, Baron J, Clapp RW et al. Recent oral contraceptive use and risk of breast cancer. *Cancer Causes Control.* 1996; 7: 525-32.
119. La Vecchia C, Negri E, Franceschi S, Talamini R, Amadori D, Filiberti R et al. Oral contraceptives and breast cancer: a cooperative Italian Study. *Int J Cancer.* 1995; 17: 163-7.
120. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53297 women with breast cancer and 100239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet.* 1996; 347: 1713-27.
121. Russo J, Tay LK, Russo IH. Differentiation of the mammary gland and susceptibility to carcinogenesis. *Breast Cancer Res Treat.* 1982; 2: 5-73.
122. Skegg DCG, Noonan EA, Paul C, Spears GF, Meirik O, Thomas DB. Depot medroxyprogesterone and breast cancer-a pooled analysis of the World Health Organization and new Zealand Studies. *JAMA.* 1995; 273: 799-804.
123. Kaufman DW, Palmer JR, de Mouzon J, Rosenberg L, Stolley PD, Warshauer ME et al. Estrogen replacement therapy and the risk of breast cancer: results from the case-control surveillance study. *Am J Epidemiol.* 1991; 134: 1375-85.

124. Newcomb PA, Longnecker MP, Storer BE. Long-term hormone replacement therapy and risk of breast cancer in postmenopausal women. *Am J Epidemiol.* 1995; 142: 788-95.
125. Buring JE, Henekens CH, Lipnick RJ, Willett W, Stampfer MJ, Rosner B et al. A prospective cohort study of postmenopausal hormone use and risk of breast cancer in US women. *Am J Epidemiol.* 1987; 125: 939-47.
126. Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Hunter DJ, Manson JE, Hennekens CH et al. Type of postmenopausal hormone use and risk of breast cancer: 12-year follow-up from the Nurses' Health Study. *Cancer Causes Control* 1992; 3: 433-9.
127. Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ, Willett WC, Manson JE, Stampfer MJ et al. The use of oestrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med.* 1995; 332: 1589-93.
128. Steinberg KK, Thacker SB, Smith SJ, Stroup DF, Zack MM, Flanders WD, et al. A meta-analysis of the effect of estrogen replacement therapy on the risk of breast cancer. *JAMA.* 1991; 265: 1985-90.
129. Le MG. Hormonal replacement therapy in menopause and the risk of breast cancer. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 1996; 25: 684-7.
130. Colditz GA, Egan KM, Stampfer MJ. Hormone replacement therapy and risk of breast cancer: results from epidemiologic studies. *Am J Obstet Gynecol.* 1993; 168: 1473-80.
131. Sillero-Arenas M, Delgado-Rodriguez M, Rodigues-Canteras R, Bueno-Cavanillas A, Galvez-Vargas R. Menopausal hormone replacement therapy and breast cancer: a meta-analisy. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 286-94.
132. Persson I, Thurfjell E, Bergstron R, Holmberg L. Hormone replacement therapy and the risk of breast cancer. Nested case-control study in a cohort of swedish women attending mammographic screening. *Int J Cancer.* 1997; 72: 758-61.
133. Tavani A, Braga C, La Vecchia C, Negri E, Franceschi S. Hormone replacement treatment and breast cancer risk: an age-specific analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1997; 6: 11-4.

134. Willis DB, Calle EE, Miracle-McMahill HL, Heath CW. Estrogen replacement therapy and risk of fatal breast cancer in a prospective cohort of postmenopausal women in the United States. *Cancer Causes Control*. 1996; 7: 449-57.
135. Holli K, Isola J, Cuzick J. Low biologic aggressiveness in breast cancer in women using hormone replacement therapy. *J Clin Oncol*. 1998; 16: 3115-20.
136. Sellers TA, Mink PJ, Cerhan JR, Zheng W, Anderson KE, Kushi LH et al. The role of hormone replacement therapy in the risk for breast cancer and total mortality in women with a family history of breast cancer. *Ann Intern Med*. 1997; 127: 973-80.
137. Brinton LA, Brogan DR, Coates RJ, Swanson CA, Potischman N, Stanford JL. Breast cancer risk among women under 55 years of age by joint effects of usage of oral contraceptives and hormone replacement therapy. *Menopause*. 1998; 5: 145-51.
138. Cleary MP, Maihle NJ. The role of body mass index in the relative risk of developing premenopausal versus postmenopausal breast cancer. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1997; 216: 28-43.
139. Taioli E, Barone J, Wynder EL. A case-control study on breast cancer and body mass. The American Health Foundation-Division of Epidemiology. *Eur J Cancer*. 1995; 31A: 723-8.
140. Ursin G, Longnecker MP, Haile RW, Greenland S. A meta-analysis of body mass index and risk of premenopausal breast cancer. *Epidemiology*. 1995; 6: 137-41.
141. Kaaks R, Van Noord PA, Den Tonkelaar I, Peeters PJH, Riboli E, Grobbee DE. Breast cancer incidence in relation to height, weight and body-fat distribution in the Dutch "DOM" cohort. *Int J Cancer*. 1998; 76: 647-51.
142. Kumar NB, Lyman GH, Allen K, Cox CE, Shapira DV. Timing of weight gain and breast cancer risk. *Cancer*. 1995; 76: 243-9.
143. Huang Z, Hankinson SE, Colditz GA, Stampfer MJ, Hunter DJ, Manson JE et al. Dual effects of weight and weight gain on breast cancer risk. *JAMA*. 1997; 278: 1407-11.

144. Hunter DJ, Spiegelman D, Adami HO, Beeson L, van den Brandt PA, Folsom AR et al. Cohort studies of fat intake and the risk of breast cancer-a pooled analysis. *N Engl J Med.* 1996; 334: 356-61.
145. Byers T. Nutritional risk factors for breast cancer. *Cancer.* 1994; 74: 288-95.
146. Bagga D, Ashley JM, Geoffrey SP, Wang HJ, Barnard RJ, Korenman S et al. Effects of a very low fat, high fiber diet on serum hormones and menstrual function. Implication for breast cancer prevention. *Cancer.* 1995; 76: 2491-6.
147. Martin-Moreno JM, Willett WC, Gorgojo L, Banegas JR, Rodriguez-Artalejo F, Fernandez-Rodriguez JC et al. Dietary fat, olive oil intake and breast cancer risk. *Int J Cancer.* 1994; 58: 774-80.
148. La Vecchia C, Negri E, Franceschi S, Decarli A, Giacosa A, Lipworth L. Olive oil, other dietary fats, and the risk of breast cancer (Italy). *Cancer Causes Control.* 1995; 6: 545-50.
149. Toniolo P, Riboli E, Shore RE, Pasternack BS. Consumption of meat, animal products, protein, and fat and risk of breast cancer: a prospective cohort study in New-York. *Epidemiology.* 1994; 5: 391-7.
150. Zheng W, Gustafson DR, Sinha R, Cerhan JR, Moore D, Hong CP et al. Well-done meat intake and the risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1724-9.
151. Horn-Ross PL. Phytoestrogens, body composition, and breast cancer. *Cancer Causes Control.* 1995; 6: 567-73.
152. Wu AH, Ziegler RG, Horn-Ross PL, Nomura AM, West DW, Kolonel LN et al. Tofu and risk of breast cancer in Asian-Americans. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1996; 5: 901-6.
153. Knekt P, Jarvinen R, Seppanen R, Pukkala E, Aromaa A. Intake of dairy products and the risk of breast cancer. *Br J Cancer.* 1996; 73: 687-91.
154. Franceschi S, Favero A, La Vecchia C, Negri E, Del Maso L, Salvini S et al. Influence of food groups and food diversity on breast cancer risk in Italy. *Int J Cancer.* 1995; 63: 785-9.
155. Sankaranarayanan R, Mathew B. Retinoids as cancer preventive agents. *IARC Sci Publ.* 1996; 139: 47-59.

156. Hunter DJ, Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, Rosner B, Hennekens CH et al. A prospective study of the intake of vitamins C, E, and A and the risk of breast cancer. *N Engl J Med.* 1993; 329: 234-40.
157. Longnecker MP, Newcomb PA, Mittendorf R, Greenberg ER, Willett WC. Intake of carrots, spinach, and supplements containing vitamin A in relation to risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1997; 6: 887-92.
158. Howe GR, Hirohata T, Hislop TG, Iscovich JM, Yuan JM, Katsouyanni K et al. Dietary factors and risk of breast cancer: combined analysis of 12 case-control studies. *J Natl Cancer Inst.* 1990; 82: 561-9.
159. London SJ, Stein EA, Henderson IC, Stampfer JM, Wood WC, Remine S et al. Carotenoids, retinol, and vitamin E and risk of proliferative benign breast disease and breast cancer. *Cancer Causes Control.* 1992; 3: 503-12.
160. Dorgan JF, Brown C, Barrett M, Splansky GL, Kreger BE, D'Agostino RB et al. Physical activity and risk of breast cancer in the Framingham Heart Study. *Am J Epidemiol.* 1994; 139: 662-9.
161. Rockhill B, Willett WC, Hunter DJ, Manson JE, Hankinson SE, Spiegelman D et al. Physical activity and breast cancer risk in a cohort of young women. *J Natl Cancer Inst.* 1998; 90: 1155-60.
162. Chen CL, White E, Malone KE, Daling JR. Leisure-time physical activity in relation to breast cancer among young women (Washington, United States). *Cancer Causes Control.* 1997; 8: 77-84.
163. Gammon MD, John EM, Britton JA. Recreational and occupational physical activities and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1998; 90: 100-17.
164. Bernstein L, Henderson BE, Hanisch R, Sullivan-Halley J, Ross JK. Physical exercise and reduced risk of breast cancer in young women. *J Natl Cancer Inst.* 1994; 86: 1403-8.
165. Coogan PF, Newcomb PA, Clapp RW, Trentham-Dietz A, Baron JA, Longnecker MP. Physical activity in usual occupation and risk of breast cancer (United States). *Cancer Causes Control.* 1997; 8: 626-31.

166. Mittendorf R, Longnecker MP, Newcomb PA, Dietz AT, Greenberg ER, Bogdan GF et al. Strenuous physical activity in young adulthood and risk of breast cancer (United States). *Cancer Causes Control*. 1995; 6: 347-53.
167. Smith-Warner SA, Spiegelman D, Yaun SS, van den Brandt PA, Folsom AR, Goldbohm RA et al. Alcohol and breast cancer in women: a pooled analysis of cohort studies. *JAMA*. 1998; 279: 535-40.
168. Longnecker MP, Newcomb PA, Mittendorf R, Greenberg ER, Clapp RW, Bogdan GF et al. Risk of breast cancer in relation to lifetime alcohol consumption. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 923-9.
169. Zhang Y, Kreger BE, Dorgan JF, Splansky GL, Cupples LA, Ellison RC. Alcohol consumption and risk of breast cancer: the Framingham Study revisited. *Am J Epidemiol* 1999; 149: 93-101.
170. Bowlin SJ, Leske MC, Varma A, Nasca P, Weintein A, Caplan L. Breast cancer risk and alcohol consumption: results from a large case-control study. *Int J Epidemiol*. 1997, 26: 915-23.
171. Vaeth PA, Satariano WA. Alcohol consumption and breast cancer stage at diagnosis. *Alcohol Clin Exp Res*. 1998; 22: 928-34.
172. Nasca PC, Liu S, Baptiste MS, Kwon CS, Jacobson H, Metzger BB. Alcohol consumption and breast cancer: estrogen receptor status and histology. *Am J Epidemiol*. 1994; 140: 980-8.
173. Baron JA, Newcomb PA, Longnecker MP, Mittendorf R, Storer BE, Clapp RW et al. Cigarette smoking and breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1996; 5: 399-403.
174. Braga C, Negri E, La Vecchia C, Filiberti R, Franceschi S. Cigarette smoking and the risk of breast cancer. *Eur J Cancer Prev*. 1996; 5: 159-64.
175. Palmer JR, Rosenberg L, Clarke EA, Stolley PD, Warshauer ME, Zauber AG et al.. Breast cancer and cigarette smoking: a hypothesis. *Am J Epidemiol*. 1991; 134: 1-13.
176. Bennis K, Conrad C, Sabroe S, Sorensen HT. Cigarette smoking and breast cancer. *BMJ*. 1995; 310: 1431-3.

177. Lash TL, Aschengrau A. Active and pasive cigarette smoking and the ocurrence of breast cancer. *Am J Epidemiol.* 1999; 149: 5-12.
178. Larsson LG. Controversies in breast cancer screening guidelines. En: *Cancer in women.* Kavanagh JJ, Singletary SE, Einhron N, De Petrillo AD. Massachusetts: Blackwell Science Inc.; 1998: 92-102.
179. American Academy of Pediatrics. Committee on Environmental Health. Risk of ionizing radiation exposure to children: a subject review. *Pediatrics.* 1998; 101: 717-9.
180. Juckett DA, Rosenberg B. Time series analysis supporting the hypothesis that enhanced cosmic radiation during germ cell formation can increase breast cancer mortality in germ cell cohorts. *Int J Biometeorol.* 1997; 40: 206-21.
181. Li CY, Theriault G, Lin RS. Epidemiological appraisal of studies of residential exposure to power frequency magnetic fields and adult cancers. *Occup Environ Med.* 1996; 53: 505-10.
182. Davis DL, Bradlow HL, Wolff M, Woodruff T, Hoel DG, Anton-Culver H. Medical hypothesis: xenoestrogens as preventable causes of breast cancer. *Environ Health Perspect.* 1993; 101: 372-7.
183. Falk F, Ricci A, Wolf MS, Godbold J, Deckers P. Pesticides and polychlorinated biphenil residues in human breast lipids and their relation to breast cancer. *Arch Environ Health.* 1992; 47: 143-6.
184. Wolff MS, Toniolo PG, Lee EW, Rivera M, Dubin N. Blood levels organochlorine residues and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1993; 85: 648-52.
185. Aschengrau A, Coogan PF, Quinn M, Cashins LJ. Occupational exposure to estrogenic chemicals and the occurrence of breast cancer: an exploratory analysis. *Ann J Ind Med.* 1998; 34: 6-14.
186. Banks, W.N.: A brief history of operations practiced for cancer of the breast. *Brit. Med. J.* 1962; 5 - 10.
187. Lain Entralgo. P.: *Historia de la Medicina.* Salvat Editores. Barcelona 1978.
188. Moore. Ch. On the influence of inadequate operations on the theory of the breast. *Revue Francaise Domnage Corporel.* 1984; 46. 746 - 9.

189. Halsted W.S.: The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns ...Hospital from June 1889 to January 1984. Johns Hopkings Hosp. Bull. 1894; 4: 297 - 350.
190. Mc Guire Wl. Breast cancer prognostic factors: evaluation guidelines. J nat Cancer Inst. 1991;83 154-5.
191. Meyer W.: An improved method for the radical operation for carcinoma of the breast. Brit Med. J. 1962; 5-10.
192. Handley R.S., Thackray A.C.: Invasion of the internal mammary Lymf nodes. Brit. Med. J. 1954; 61.
193. Urban. J.A.: Radical mastectomy in continuity with in bloc resection of the internal mammary lumf node chain. Cancer. 1952; 5: 992.
194. Prudente, A.: Interescapulomanothoracic amputation. Pact. G. T. Arrel in: treatment of cancer and allied disease. Vol 4. Paul B. Hoeber. New York. 1960; 4; 133.
195. Patey, D.H., Dyson, M.D.: Prognosis of carcinoma of the breast in relation to tipe of operation performed. Br. J. Cancer. 1948;2: 7 - 13.
196. Aunchinloss, H.: Significance of location and number of axillary metastasis in carcinoma of the breast: A justification for a conservative operation. Ann. Surg. 1963;158: 37 - 46.
197. Madden, J.L.: Modified radical mastectomy. Surg. Gynecol. Obstet. 1965;121: 1221 - 30.
198. Keynes, G.: Conservative treatment of cancer of the breast. Brit. Med. J. 1937;643.
199. Mustakallio.S.: Conservative treatment of breast carcinoma Review of 25 years of follow up. Clin. Radiol. 1972;23.: 110.
200. Mustakallio. S. Treatment of breast cancer by tumor extirpation and roengent therapy insted a radical operations. J. Fac. Radiologist. 1954;6: 23.
201. Almaric, R. Spitalier, J.M, Kurtz, J.M. Radiation therapy for operale breast cancer. A 20 years experience. Cancer. 1982;48: 30.

202. Spitalier A, Almaric, R., Santamaria, F, Robert, Kurtz JM, Levitt H et al :
Radiation with or without primary limited surgery foroperable breast cancer.
Cancer. 1982;49: 30.
203. Calle, R. Pilleron, J.P. Chliengen, P. Conservative management of operable
breast cancer. Cancer. 1978;42: 2045.
204. Clark R.M., Wilkinson R.H, Mahoney L.J., Cox RS, Redmond C, Ellerbroek
NA et al. Breast cancer a 21 years experience with conservative surgery and
radiation. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1982;8: 967.
205. Montague E.D.: Conservative surgery and radiation therapy in the treatment of
operable breast cancer. Cancer. 1984; 53: 700 - 04
206. Sarrazin. D., Le. M., Rovesse J., Arriagada R, Robert NJ, Clarke DH et al.
Conservative treatment versus mastectomy in breast cancertumors with
macroscopic diameter of 20 millimeters or less. Cancer. 1984;53: 1209 - 13.
207. Veronesi U., Banfi A., Sacozi R., Salvadori B., et al. Conservative treatment of
breast cancer. A trial in progress at the cancer Institute of Milan. Cancer.
1977;39: 2822 - 26.
208. Veronesi U., Sacozi R., del Vecchio M., Luini A, Salvadori B, Banfi A et al.
Comparing radical mastectomy with small cancers of breast. New England
Journal of Medicine. 1981;305, 6 - 11.
209. Veronesi U., Banfi A., del Vecchio M., Sacozi R, Salvadori B, Greco M et al.
Comparison of Halsted mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection
and radiotherapy in early breast cancer: Longterm results. Eu. J. Clin. Oncol.
1986; 9: 1085 - 89.
210. Fisher B., Baver M., Margolese R., et al. Five years results of a randomized
clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or
without radiation in the treatment of breast cancer. N. Engl. J. Med. 1985;312:
665.
211. Fisher B., Redmond C, Poisson R, Constantino J, Anderson S, Poisson R et
al. Eight years results at an randomized clinical trial comparing total
mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of
breast cancer. N. Engl. J. Med. 1989;320: 822 - 25.

212. Van Bogaert LJ, Maldaque P. Histological classification of pure primary epithelial breast cancer. *Am J Epidemiol*. 1991; 68: 455 - 57.
213. The World Health Organization. The word health organization histological typing of breast tumours. *Am J Clin Pathol* 1982; 78: 806 - 16.
214. Bland Copeland III. La mama. Manejo multidisciplinario de las enfermedades benignas y malignas. *Edit Med Panamericana* 1993; 407-25.
215. Ojeda B, Maroto P, Alonso MC, López López JJ. Factores pronósticos en el cáncer de mama con ganglios negativos. Revisión de la literatura. *Neoplasia*; 1997;14 (5): 175-80.
216. Rutqvist LE, Wallgren A, Nilsson B. Is breast cancer a curable disease? *Cancer* 1985; 56: 898-902.
217. Callies R, Regidor PA, Oberhoff C, Schindler AE. The role of age in the course of breast cancer. *Eur J Gynecol Oncol* 1997; 18: 353-60.
218. Noyes RD, Spanos J, Montague ED. Breast cancer in woman aged 30 and under. *Cancer* 1982; 49: 1302-7.
219. Robbins SL, Cotran RS. Glándula mamaria. Transtornos endocrinos. En *Patología Estructural Funcional*. Ed Madrid (2ª edición). Madrid. 1984: 1211-22.
220. Haagensen CD. The frequency of breast carcinoma. In: Haagensen CD, ed. *Diseases of the Breast*. (third edition). Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1986; (chapter 26): 394-7.
221. Salom JV, Navarro T, Muñoz M, Ferrer R, Vera FJ. Tumores malignos de mama. *Patología* 1981; (supl. Especial): 174-200.
222. Seidman H. Cancer of the breast. Statistical and epidemiological data. *Cancer* 1969; 24: 1355-78.
223. Haagensen CD. The natural history of breast carcinoma. In: Haagensen CD, ed. *Diseases of the Breast*. (Third edition). Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1986; (chapter 41): 635-718.
224. Winchester DP, Osteen RT, Menck HR. The National Cancer Base report on breast carcinoma characteristics and outcome in relation to age. *Cancer* 1996; 78 (8): 1838-43.

225. De La Rochefordiere A, Asselain B, Campana F, Scholl SM, Fenton J, Vilcoq JR et al. Age as prognostic factor in premenopausal breast carcinoma. *Lancet* 1993; 341: 1039-43.
226. Sigurdsson H, Baldertop B, Borg A, Dalberg M, Ferno M, Killander D et al. Indicators of prognosis in node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 1990; 322: 1045-53.
227. Dixon JM, Anderson TJ, Page DL, Lee D, Duffy W. Infiltrating lobular carcinoma of the breast. *Histopathol.* 1982; 6: 149-61.
228. Fisher ER, Gregorio RM, Fisher B. The pathology of invasive breast cancer. *Cancer* 1975; 36: 1-84.
229. Veronesi U, Cascinelli N, Bufalino R, Morabito A, Greco M, Galluzzo D y cols. Risk of internal mammary lymph node metastases and its relevance on prognosis of breast cancer patients. *Ann Surg.* 1983; 198: 681-4.
230. Bartelink H. The impact of local control in early breast cancer. Update of the EORTC trials. 1st European Breast Cancer Conference. *Eur J Cancer.* 1998; 34 supp 5: S38 (abst).
231. Lyman GH, Lyman S, Balducci L, Kuderer N, Reintgen D, Cox C et al. Age and the risk of breast cancer recurrence. *Cancer Control: JMCC.* 1996; 3: 421-7.
232. Handley WS. Paraesternal invasion of the thorax in breast cancer and its suppression by the use of radium tubes as an operative precaution. *Surg Gynecol Obstet* 1972; 45: 721-32.
233. Veronesi U, Salvadori B, Saccozzi R, Del Vecchio M, Cascinelli N, Greco M, et al. Radiotherapy after breast-preserving surgery in women with localized cancer of the breast. *N Engl J Med.* 1993;328:1587-91.
234. Cutter SJ, Zipin C, Asire AJ. The prognostic significance of palpable lymph nodes in breast cancer. *Cancer* 1969; 23: 243.
235. Recht A, Houlihan MJ. Axillary Lymph nodes and breast cancer. *Cancer* 1995; 76: 1491-512.
236. Mansour EG, Ravdin PM, Dressler L. Prognostic factors in early breast carcinoma. *Cancer.* 1994; 74 (suppl 1): 381-400.

237. Rosen PR, Groshen S, Saigo PE, Kinne DW, Hellman S. A long-term follow-up study of survival in Stage I (T1N0M0) and Stage II (T1N1M0) breast carcinoma. *J Clin Oncol.* 1989; 7: 355-66.
238. Clark GM. Prognostic and predictive factors. En: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Hellman S. *Diseases of the breast.* Lippincott-Raven Publishers. Philadelphia.1996; 461-85.
239. Namer M, Ramaioli A, Hery M, Ferrero JM. Facteurs pronostiques et strategie therapeutique du cancer du sein. *Rev Prat.* 1998; 48: 45-51.
240. Rauschecker HF, Sauerbrei W, Gatzemeier W, Sauer R, Schauer A, Schmoor C et al. Eight-year results of a non-randomised study on therapy of small breast cancer. The German Breast Cancer Study Group (GBSG). *Eur J Cancer.* 1998; 34: 315-23.
241. Quiet CA, Ferguson DJ, Weichselbaum RR, Hellman S. Natural history of node-negative breast cancer: a study of 826 patients with long-term follow-up. *J Clin Oncol.* 1995; 13: 1144-51.
242. Ferno M. Prognostic factors in breast cancer: a brief review. *Anticancer Res.* 1998; 18: 2167-71.
243. Page DL Vanderbilt. Prognostic indicators in breast cancer and who needs them. *Anat Pathol.* 1997; 2: 35-52.
244. Koscielny S, Tubiana M, Le MG, Valleron AJ, Mouriesse H, Contesso G et al. Breast cancer: relationship between the size of the primary tumor and the probability of metastatic dissemination. *Br J Cancer.* 1984; 49: 709-15.
245. Fischer B, Redmond C, Fischer ER, Caplan R. Relative worth of estrogen or progesterone receptor and pathologic characteristics of differentiation as indicators of prognosis in node negative breast cancer patients: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-06. *J Clin Oncol* 1988; 6: 1076-87.
246. Fisher B, Slack NH, Bross IDJ: Cancer of the breast. Size of neoplasms and prognosis. *Cancer* 1969; 24: 1071-80.
247. Clayton F, and Charlotte Lynn Hopkins. Pathologic correlates of prognosis in lymph node positive breast cancer. *Cancer.* 1993; 71: 1780-90.

248. Clayton F, Pathologic correlates of survival in 378 Lymph Node-Negative Infiltrating Ductal Breast Carcinoma. *Cancer*. 1991; 66: 1309-17.
249. Neville AM, Bettelheim R, Gelber RD. Factors predicting treatment responsiveness and prognosis in Node-Negative breast cancer. *J Clin Oncol* 1992; 10: 696-705.
250. Courdi A, Hery M, Dahan E, Gioanni J, Abbes M, Monticelli J et al. Factors affecting relapse in node negative breast cancer. A multivariate analysis including the labeling index. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989; 25: 351-6.
251. Yuan J, Hennessy C, Corbett P, Dykin R, Givan AI, Shenton BK et al. Node Negative breast cancer. The prognostic value of the DNA ploidy for long term survival. *Br J Surg* 1991; 78: 844-8.
252. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term-follow-up. *Histopathology* 1991; 19: 403-10.
253. Rosner D, Lane WW. Predicting recurrence in axillary node negative breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 1993; 25: 127-39.
254. Bloom HJG, Richardson WW. Histological grading and prognosis in breast carcinoma. *Br J Cancer*. 1957; 11: 359-77.
255. Frierson HF Jr, Wolber RA, Berean KW, Franquemont DW, Gaffey MJ, Boyd JC et al. Interobserver reproducibility of the Nottingham modification on the Bloom Richardson histologic grading scheme for infiltrating ductal carcinoma. *Am J Clin Pathol* 1995; 103: 195-8.
256. Le Doussal V, Tubiana-Hulin M, Friedman S, Hacene K, Spyrtos F, Brunet M. Prognostic value of histologic grade nuclear components of Scarff Bloom Richardson. An important score modifications based on multivariate analysis of 1262 invasive ductal breast carcinomas. *Cancer*. 1989; 64: 1914-21.
257. Page DL, Dupont WD, Roger LW. Intraductal carcinoma of the breast: Follow-up after biopsy only. *Cancer*. 1982;49:75-8.
258. Koscielny S, Tubiana M, Le MG, Valleron AJ, Mouriessse H, Contesso G et al. Breast cancer: relationship between the size of the primary tumor and the probability of metastatic dissemination. *Br J Cancer*. 1984; 49: 709-15.

259. **Roberti NE. The role of histologic grading in the prognosis of patients with carcinoma of the breast: is this a neglected opportunity? *Cancer.* 1997; 80: 1708-16.**
260. **Ladekarl M. Objective malignancy grading: a review emphasizing unbiased stereology applied to breast tumors. *APMIS.* 1998; 79 (suppl): 1-34.**
261. **Simpson JF, Page DL. Prognostic value of histopathology in the breast. *Semin Oncol* 1992; 19: 254-62.**
262. **Moore MP, Knne DW. Axillary lymphadenectomy: a diagnostic and therapeutic procedure. *J Surg Oncol.* 1997; 66: 2-6.**
263. **Mittra I, MacRae KD. A meta-analysis of reported correlations between prognostic factors in breast cancer: does axillary lymph node metastasis represent biology or chronology? *Eur J Cancer.* 1991; 27: 1574-83.**
264. **Dowlatshahi K, Fan M, Snider HC, Habib FA. Lymph node micrometastases from breast carcinoma: reviewing the dilemma. *Cancer.* 1997; 80: 1188-97.**
265. **Lyman GH, Kuderer NM, Lyman SL, Debus M, Minton S, Balducci L et al. Menopausal status and the impact of early recurrence on breast cancer survival. *Cancer Control: JMCC.* 1997; 4: 335-41.**
266. **Levine PH, Steinhorn SC, Ries IG. Inflammatory breast cancer: The experience of the Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) Origram. *J Natl Cancer Inst.* 1985; 74: 291-7.**
267. **Paterson DA, Anderson TJ, Jack WJ, Kerr GR, Rodger A, Chetty U. Pathological features predictive of local recurrence after management by conservation of invasive breast cancer: Importance of non-invasive carcinoma. *Radiother Oncol.* 1992; 25: 176-80.**
268. **Lingos TI, Nixon AJ, Connolly JL, Schnitt S, Schneider L, Silvery B et al. Risk of local failure in breast cancer patients with 4 or more positive lymph nodes treated with breast-conserving surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995; 32 (suppl 1): 263 (abstr).**
269. **Recht A, Connolly JL, Amalric R, Schnit S. Risk factor for breast recurrence in premenopausal and postmenopausal patients with ductal cancers treated by conservation therapy. *Cancer.* 1990;65:1867-78.**

270. Veronesi U, Luini A, Del Vecchio M, Greco M, Galimberti V, Merson M et al. Radiotherapy after breast preserving surgery in women with localized cancer of the breast. *N Engl J Med.* 1993;328:1587-91.
271. Turrión F, Albert J, Diaz-Miguel M, Ramos F, Medina C. Tratamiento del cáncer de mama con cirugía, radioterapia y antiestrógenos. *Oncologia.* 1996; 19 (2): 57-104.
272. Fischer B, Bauer M, Wickerman N, Redmond C, Poisson R, Margolese R et al. Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with breast cancer. *Cancer* 1983; 52: 1551-54.
273. Fisher B, Anderson S, Fisher E, Baver M, Wolmark N, Brown A et al. Significance of ipsilateral breast tumor recurrence after lumpectomy. *Lancet.* 1991; 338: 327-31.
274. Chauvet B, Reynaud-Bopugnoux A, Calais C. Prognostic significance of breast conserving surgery and radiotherapy: frequency, time course and prognosis. *Cancer.* 1989; 63: 1912-17.
275. Robbins G, Berg J. Long term survivals among primary lymph nodes at level III. *Cancer.* 1964;17 1501-27.
276. Velanovich V. Axillary lymph node dissection for breast cancer: a decision analysis of T1 lesions. *Ann Surg Oncol.* 1998; 5 (2): 131-39.
277. Bartelink H, Borger JH, Van Dongen JA, Peterse JL. The impact of tumor size and histology on local control after breast conserving therapy. *Radiother Oncol.* 1988;11:297-305.
278. Edwards MJ, Bonadonna G, Valagussa P, Gamel JW. End points in the analysis of breast cancer survival: relapse versus death from tumor. *Surgery* 1998; 124 (2): 197-202.
279. Lee Ak, DeLellis RA, Silverman ML, Heatley GJ, Wolfe HJ. Prognostic significance of peritumoral lymphatic and blood vessel invasion in node negative carcinoma of the breast. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1457-65.
280. Clemente CG, Boracchi P, Andreola S, Del Vecchio M, Veronesi P, O'Riike F. Peritumoral lymphatic invasion in patients with node negative mammary duct carcinoma. *Cancer* 1992; 69: 1396-403.

281. Mink D, Uhrmacher S, Heiss C, Villena-Heinsen C, Schmidt W, Quantitative determination with image analysis of immunohistochemically identified steroid hormone receptors in breast carcinoma. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1995; 55: 17-22.
282. Gasparini G, Weidner N, Bevilacqua P, Maluta S, Dalla PP, Caffo O et al. Tumor microvessel density, p53 expression, tumor size, and peritumoral lymphatic vessel invasion are relevant prognostic markers in node negative breast carcinoma. *J Clin Oncol* 1994; 12 (3): 454-66.
283. Magge B, Swindell R, Harris M, Banerjee SS. Prognostic factors for breast recurrence after conservative breast surgery and radiotherapy: Results from a randomised trial. *Radiother Oncol.* 1996;39:223-7.
284. Mascarel I, Bonichon F, Durand M, Mauriac L, MacGrogan G, Soubeyran I, et al. Obvious peritumoral emboli: an elusive prognostic factor reappraised, multivariate analysis of 1320 node-negative breast cancers. *Eur J Cancer.* 1998; 34: 58-65.
285. Shek LL, Godolphin W, Model for breast cancer survival: Relative prognostic roles of axillary nodal status, TNM stage, estrogen receptor concentration and tumor necrosis. *Cancer Research.* 1988; 48: 5.565-9.
286. Garcia Pravia C. Factores pronósticos en el cáncer de mama sin afectación ganglionar. Tesis Doctoral. Facultad de Medicina. Universidad de Oviedo. 1992.
287. Recht A. Selection of patients with early stage invasive breast cancer for treatment with conservative surgery and radiation therapy. *Semin Oncol.* 1996; 23 (suppl 2): 19-30.
288. Veronesi P, Zurrada S, Galimberti V, Banfi A, Clemente C, De Lena M et al. Conservative treatment in infiltrating lobular carcinoma of the breast. *European Society of Mastology; Venice, Italy, 1994: 110 (abst).*
289. Horwitz KB, McGuire WL, Pearson OH, Segaloff A. Predicting response to endocrine therapy in human breast cancer. An hypothesis. *Science.* 1975; 189: 726-27.

290. Fukushima H, Matsuda M, Kawakami H, Kudo A, Kuroki Y, Sakurai M et al. Immunocytochemical localization of estrogen and progesterone receptors (ER & PgR) in breast cancer. *Okajimas Folia Anat Jpn* 1995; 71: 365-70.
291. Fourquet A, Campana F, Zafrani B, Mosseri V, Vielh P, Durand J et al. Prognostic factor of breast recurrence in the conservative management of early breast cancer: 25 years follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1989;17:719-25.
292. Pervez S, Shaikh H, Aijaz F, Aziz SA, Naqvi M, Hasan SH. Immunohistochemical estrogen receptor determination in human breast carcinoma: correlation with histologic differentiation and age of the patients. *JAMA* 1994; 44: 133-36.
293. EORTC Breast Cancer Cooperative Group. Revision of the standards for the assessment of hormone receptors in human breast cancer. *Eur J Cancer* 1980;16: 1513-5.
294. Ravaioli A, Bagli L, Zucchini A, Monti F. Prognosis and prediction of response in breast cancer: the current role of the main biological markers. *Cell Prolif.* 1998; 31: 113-26.
295. Kaufmann M. Review of known prognostic variables. *Recent Results. Cancer Res.* 1996; 140: 77-87.
296. Winstanley J, Cooke T, George WD, Murray G, Holt S, Croton R et al. The long term prognostic significance of oestrogen receptor analysis in early carcinoma of the breast. *Br J Cancer.* 1991; 64: 99-101.
297. Bryan RM, Mercer RJ, Bennet RC, Rennie GC. Prognostic factors in breast cancer and the development of a prognostic index. *Br J Surg* 1986; 73: 267-71.
298. Fischer B, Anderson S, Redmond C, Wolmark N, Wickerham L, Croin W et al. Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Eng J Med.* 1995;333:1456-61.
299. McGuire WL, Clark GM, Dressler LG, Owens MA, Role of steroid hormone receptors as prognostic factors in primary breast cancer. *NCL* 1986; 1: 19-23.

300. Pasqualini JR, Chetrite G, Nguyen BL, Maoloché C, Delalonde M, Talbi M et al. Estrone sulfate-sulfatase and 17 β -hidroxisteroid dehydrogenase activities: a hypothesis for their role in the evolution of human breast cancer from hormone-dependence to hormone-independence. *Med and Bio Mol.* 1995; 53: 407.
301. Jansen RL, Hupperets PS, Arends JW, Joosten-Achjanie SR, Volovics A, Hillen HF et al. pS2 is an independent prognostic factor for post-relapse survival in primary breast cancer. *Anticancer Res.* 1998; 18: 577-82.
302. Oesterreich S, Hilsenbeck SG, Ciocca DR, Allred DC, Clark GM, Chamness GC et al. The small heat shock protein HSP27 is not an independent prognostic marker in axillary lymph node-negative breast cancer patients. *Clin Cancer Res.* 1996; 2: 1199-206.
303. Ciocca DR, Clark GM, Tandon AK, Fuqua SA, Welch WJ, McGuire WL. Heat shock protein hsp70 in patients with axillary lymph node-negative breast cancer: prognostic implications. *J Natl Cancer Inst.* 1993; 85: 570-4.
304. Love S, King RJ. A 27 kDa heat shock protein that has anomalous prognostic powers in early and advanced breast cancer. *Br J Cancer.* 1994; 69: 743-8.
305. Vargas-Roig LM, Gago FE, Tello O, Aznar JC, Ciocca DR. Heat shock protein expression and drug resistance in breast cancer patients treated with induction chemotherapy. *Int J Cancer.* 1998; 79: 468-75.
306. Weidner N, Cady B, Goodson WH 3rd. Pathologic prognostic factors for patients with breast carcinoma. Which factors are important. *Surg Oncol Clin N Am.* 1997; 6: 415-62.
307. Wenger CR, Beardslee S, Owens MA, Jammes H, Ban E, Haour F et al. DNA ploidy, S-phase and steroid receptors in more than 127,000 breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 1992; 28: 9-11
308. Hedley DW, Clark GM, Cornelisse CJ, Killander D, Kute T, Merkel D. Consensus review of the clinical utility of DNA cytometry in carcinoma of the breast. *Cytometry.* 1993; 14: 482-5.
309. Remvikos Y, Mossery V, Asselain B, Fourquet A, Durand JC, Pouillart P et al. S-phase fractions of breast cancer predict overall and post-relapse survival. *Eur J Cancer.* 1997; 33: 581-6.

310. Dettmar P, Harbeck N, Thomssen C, Pache L, Ziffer P, Fizi K, et al. Prognostic impact of proliferation-associated factors MIB1 (Ki-67) and S-phase in node-negative breast cancer. *Br J Cancer*. 1997; 75: 1525-33.
311. Rudas M, Gnant MF, Mittelbock M, Neumayer R, Kummer A, Jakesz R, et al. Thymidine labeling index and Ki-67 growth fraction in breast cancer: comparison and correlation with prognosis. *Breast Cancer Res Treat*. 1994; 32: 165-75.
312. Jansen RL, Hupperets PS, Arends JW, Joosten-Achjanie SR, Volovics A, Schouten HC, et al. MIB-1 labelling index is an independent prognostic marker in primary breast cancer. *Br J Cancer*. 1998; 78: 460-5.
313. Molino A, Micciolo R, Turazza M, Bonetti F, Piubello Q, Bonetti A, et al. Ki-67 immunostaining in 322 primary breast cancers: associations with clinical and pathological variables and prognosis. *Int J Cancer*. 1997; 74: 433-7.
314. Silvestrini R, Daidone MG, Luisi A, Boracchi P, Mezzetti M, Di Fronzo G, et al. Biologic and clinico-pathologic factors as indicators of specific relapse types in node-negative breast cancer. *J Clin Oncol*. 1995; 13: 697-704.
315. Imamura Y, Ishida M, Horita K, Fukuda M. Prognostic factors and proliferative activities in breast cancer. A comparative study between recurrent and non-recurrent cases of human breast carcinomas. *Acta Histochem Cytochem*. 1997; 30: 41-9.
316. De Jong JS, van Diest PJ, van der Valk P, Baak JP. Expression of growth factors, growth-inhibiting factors, and their receptors in invasive breast cancer. II: Correlations with proliferation and angiogenesis. *J Pathol*. 1998; 184: 53-7.
317. Fox SB, Smith K, Hollyer J, Greenall M, Hastrich D, Harris AL. The epidermal growth factor receptor as a prognostic marker: results of 370 patients and review of 3009 patients. *Breast Cancer Res Treat*. 1994; 29: 41-9.

318. Benz CC, Scott GK, Sarup JC, Johnson RM, Tripathy D, Coronado E, et al. Estrogen-dependent, tamoxifen-resistant tumorigenic growth of MCF-7 cells transfected with HER2/neu. *Breast Cancer Res Treat.* 1993; 24: 85-95.
319. Wright C, Nicholson S, Angus B, Sainsbury JR, Farndon J, Cairns J, et al. Relationship between c-erbB-2 protein product expression and response to endocrine therapy in advanced breast cancer. *Br J Cancer.* 1992; 65: 118-21.
320. Klijn JG, Berns EM, Bontenbal M, Foekens J. Cell biological factors associated with the response of breast cancer to systemic treatment. *Cancer Treat Rev.* 1993; (19 suppl B): 45-63.
321. Dhingra K, Hortobagyi GN. Critical evaluation of prognostic factors. *Semin Oncol.* 1996; 23: 436-45.
322. Perren TJ. c-erbB-2 oncogene as a prognostic marker in breast cancer. *Br J Cancer.* 1991; 63: 328-32.
323. Andrulis IL, Bull SB, Blackstein ME, Sutherland D, Mak C, Sidlofsky S, et al. neu/erbB-2 amplification identifies a poor-prognosis group of women with node-negative breast cancer. Toronto Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 1998; 16: 1340-9.
324. Hartmann LC, Ingle JN, Wold LE, Farr GH Jr, Grill JP, Su JQ, et al. Prognostic value of c-erbB2 overexpression in axillary lymph node positive breast cancer: Results from a randomized adjuvant treatment protocol. *Cancer.* 1994; 74: 2956-63.
325. Allred DC, Clark GM, Elledge R, Fuqua SA, Brown RW, Chamness GC, et al. Association of p53 protein expression with tumor cell proliferation rate and clinical outcome in node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1993; 85: 200-6.
326. Jacquemier J, Molès JP, Penault-Llorca F, Adelaide J, Torrente M, Viens P, et al. p53 immunohistochemical analysis in breast cancer with four monoclonal antibodies: comparison of staining and PCR-SSCP results. *Br J Cancer.* 1994; 69: 846-52.

327. Cervantes M, Zhou H, Sahin A, Brian F, Gage MD, Andria B, et al. p53 alterations show significant correlation with gene amplification and high S phase index in breast cancer. *Int J Oncol.* 1995; 6: 955-62.
328. Isola J, Visakorpi T, Holli K, Kallioniemi OP. Association of overexpression of tumor suppressor protein p53 with rapid cell proliferation and poor prognosis in node-negative breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst.* 1992; 84: 1109-14.
329. Sobol H, Stoppa-Lyonnet D, Bressac-de Paillerets B, Peyrat JP, Guinebretiere JM, Jacquemier J, et al. BRCA1-p53 relationship in hereditary breast cancer. *Int J Oncol.* 1997; 10: 349-53.
330. Kapranos N, Karaiossifidi H, Kouri E, Vasilaros S. Nm23 expression in breast ductal carcinomas: A ten year follow-up study in a uniform group of node-negative breast cancer patients. *Anticancer Res.* 1996; 16: 3987-90.
331. Ravdin PM. Evaluation of cathepsin D as a prognostic factor in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 1993; 24: 219-26.
332. Têtu B, Brisson J, Cote C, Brisson S, Potvin D, Roberge N. Prognostic significance of cathepsin-D expression in node-positive breast carcinoma: an immunohistochemical study. *Int J Cancer.* 1993; 55: 429-35.
333. Johnson MD, Torri JA, Lippman ME, Dickson RB. The role of cathepsin D in the invasiveness of human breast cancer cells. *Cancer Res.* 1993; 53: 873-7.
334. Duffy MJ, Reilly D, McDermott E, O'Higgins N, Fennelly JJ, Andreasen PA. Urokinase plasminogen activator as a prognostic marker in different subgroups of patients with breast cancer. *Cancer.* 1994; 74: 2276-80.
335. Jänicke F, Schmitt M, Pache L, Ulm K, Harbeck N, Hofler H, Graeff H. Urokinase (uPA) and its inhibitor PAI-1 are strong and independent prognostic factors in node-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 1993; 24: 195-208.
336. Bouchet C, Spyrtos F, Martin PM, Hacene K, Gentile A, Oglobine J. Prognostic value of urokinase-type plasminogen activator (uPA) and plasminogen activator inhibitors PAI-1 and PAI-2 in breast carcinomas. *Br J Cancer.* 1994; 69: 398-405.

337. Foekens JA, Schmitt M, Van Putten WL, Peters HA, Kramer MD, Janicke F, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 and prognosis in primary breast cancer. *J Clin Oncol.* 1994; 12: 1648-58.
338. Bouchet C, Spyrtos F, Hacene K, Durcos L, Becette V, Oglobine J. Prognostic value of urokinase plasminogen activator in primary breast carcinoma: comparison of two immunoassay methods. *Br J Cancer.* 1998; 7: 1495-501.
339. Kim SJ, Shiba E, Kobayashi T, Yayoi E, Furukawa J, Takatsuka Y, et al. Prognostic impact of urokinase-type plasminogen activator (PA), PA inhibitor type-1, and tissue-type PA antigen levels in node-negative breast cancer: a prospective study on multicenter basis. *Clin Cancer Res.* 1998; 4: 177-82.
340. Linderholm B, Tavelin B, Grankvist K, Henriksson R. Vascular endothelial growth factor is of high prognostic value in node-negative breast carcinoma. *J Clin Oncol.* 1998; 16: 3121-8.
341. Goede V, Fleckenstein G, Dietrich M, Osmers RG, Kuhn W, Augustin GH. Prognostic value of angiogenesis in mammary tumors. *Anticancer Res.* 1998; 18: 2199-202.
342. Krebs BP, Pons D, Ramaioli A, Rossi C, Namer M. Utilite du CA 15 . 3 dans le cancer du sein. *Cancer Comun* 1988; 2; 55-64.
343. Pons D, Krebs BP, Namer M. Value of CA 15 . 3 in the follow-up of breast cancer patients. *Br J Cancer* 1987; 55: 567-9.
344. Hayes DF, Zurawski VR, Kujfe DW. Comparison of circulating Ca 15.3 and carcinoembryonic antigen levels in patients with breast cancer. *J Clin Oncol.* 1986;4:1542-50.
345. Sacks N, Stacker S, Thompson C. Comparison of mammary serum antigen (MSA) and Ca 15.3 levels in the serum of patients with breast cancer. *Br J Cancer.* 1987;56:830-4.
346. Gold P, Freedman S. Demonstration of tumor specific antigen in human colonic carcinoma by immunological tolerance and absorption techniques. *J Exp Med.* 1965; 439-62.

347. Von Kleist S. CEA y sustancias relacionadas. Barcelona: I Symposium Internacional sobre Biología y Utilidad Clínica de los Marcadores Tumorales. 1986: 12.
348. NIH. Carcinoembrionic antigen screening study. Cancer 1974; 33: 583-90.
349. Lokich J, Zamcheck N, Loewenstein N. Secuential carcinoembryonic levels in the therapy of metastatic breast cancer. Ann Int Med 1981; 89: 902-6.
350. Goldenberg D. Radioimmunodetection in cancer workshop. Cancer Res 1980; 40: 2953-3087.
351. Tommassi M, Fantappie P, Distanti V, Catalitti C, Neri B. The role new assay antibody monoclonal in the detection of recurrent breast cancer. The Intern J Biol Markets 1987; 1 : 81-2.
352. Ruibal A, Genolla J, Rosell H, Gris JM, Colomer R. Niveles de CA 15.3 en enfermedades no tumorales y establecimiento de un umbral para actividad tumoral. Resultado en 1.219 pacientes. The Int J Biol Markers 1987; 1 : 159-60.
353. Bonfrer J, Van Dalen A, Nooijen W. Marcadores Tumorales en cáncer de mama. Barcelona: I Symposium Internacional sobre Biología y Utilidad Clínica de los Marcadores Tumorales, 1986; 7-11.
354. Fernández-Cid A. Patología mamaria. Derrames mamarios. Barcelona: Masson; 1993. 97-108.
355. Sobin LH, Witteking C. UICC. TNM. Classification of Malignant Tumours. 5^a ed. New York: Eiley-Liss; 1997.

Afectación Ganglionar	Localización del tumor en mama											
	Cuadrante Superior Externo		Cuadrante Superior Interno		Cuadrante Inferior Externo		Cuadrante Inferior Interno		Retroareolar		Cola de Mama	
	Casos	%	Casos	%	Casos	%	Casos	%	Casos	%	Casos	%
- 0 - Ganglios	303	59,5	101	64,3	73	54,1	61	67,8	29	53,7	3	42,8
1 - 4 Ganglios	138	27,1	40	25,5	45	33,3	19	21,1	12	22,2	2	28,5
5 - 10 Ganglios	30	5,9	8	5,1	9	6,7	3	3,3	7	12,9	2	28,5
> 10 Ganglios	38	7,5	8	5,1	8	5,9	7	7,8	6	11,2	----	----
T o t a l	509	100	157	100	135	100	90	100	54	100	7	100

p= 0,0115

Tabla 46 Afectación Ganglionar y Localización del tumor en mama.

TIEMPO LIBRE DE ENFERMEDAD

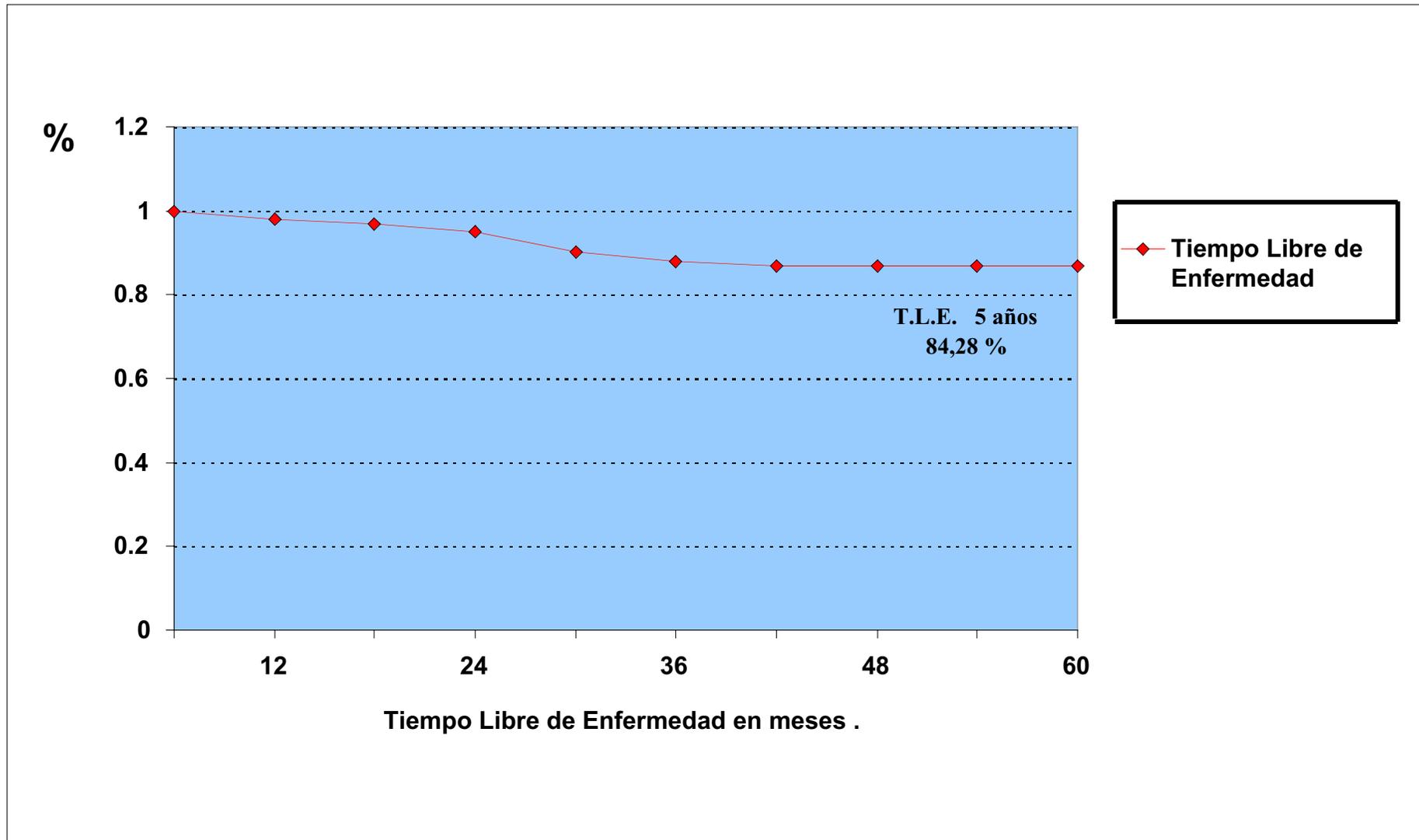


Figura II

SUPERVIVENCIA GLOBAL

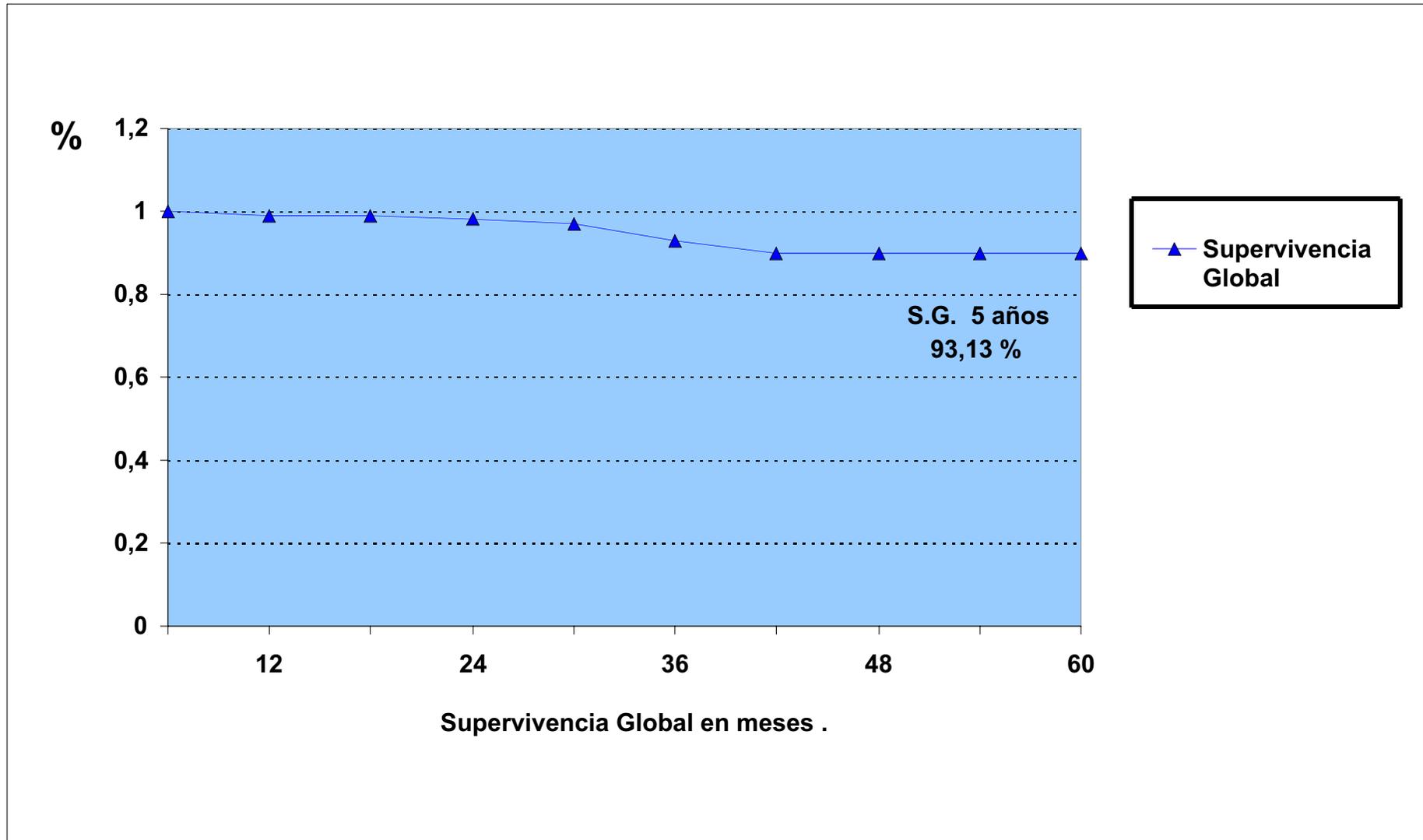


Figura III

TIEMPO LIBRE DE ENFERMEDAD - EDAD

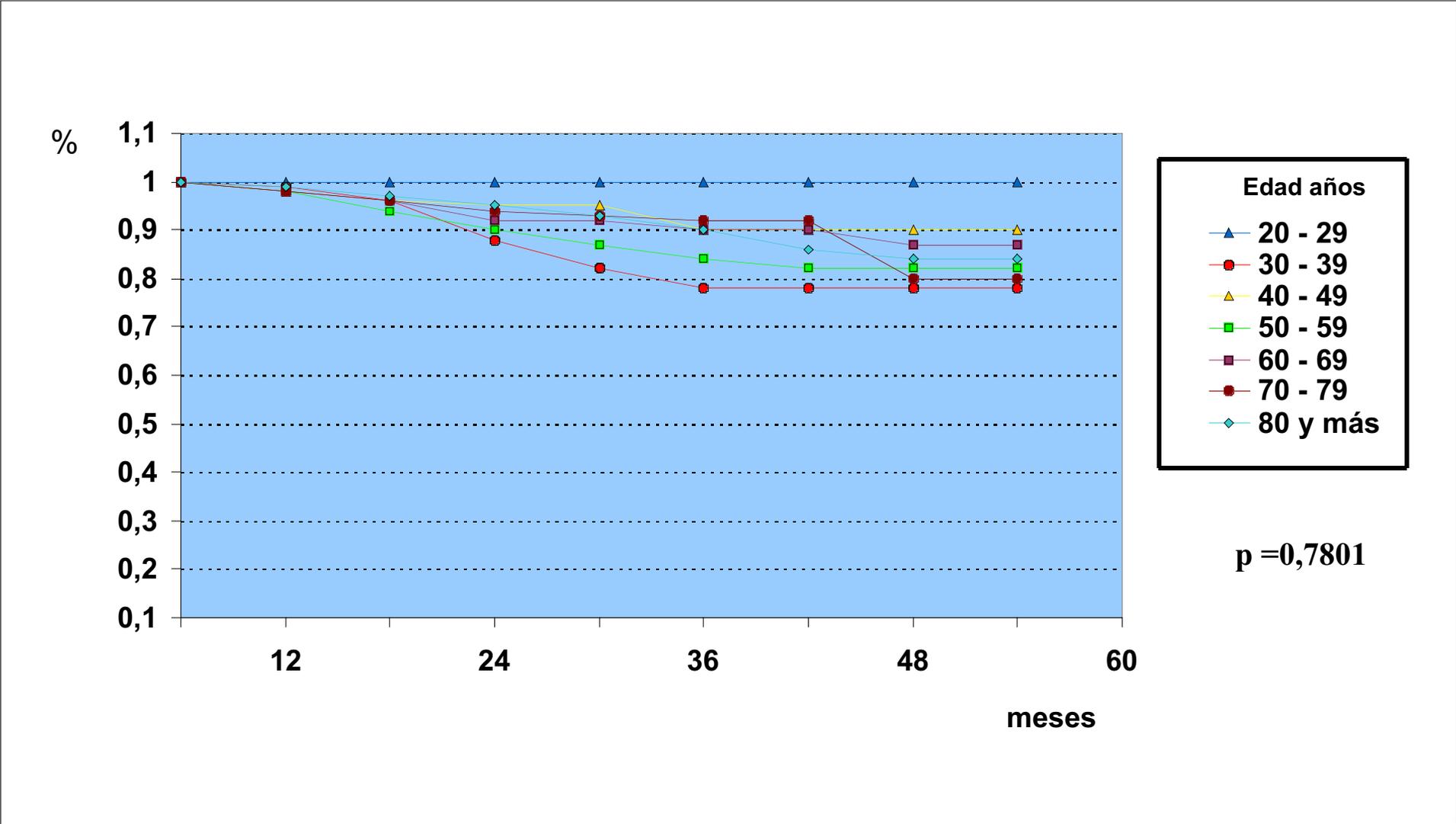


Figura IV

SUPERVIVENCIA GLOBAL - EDAD

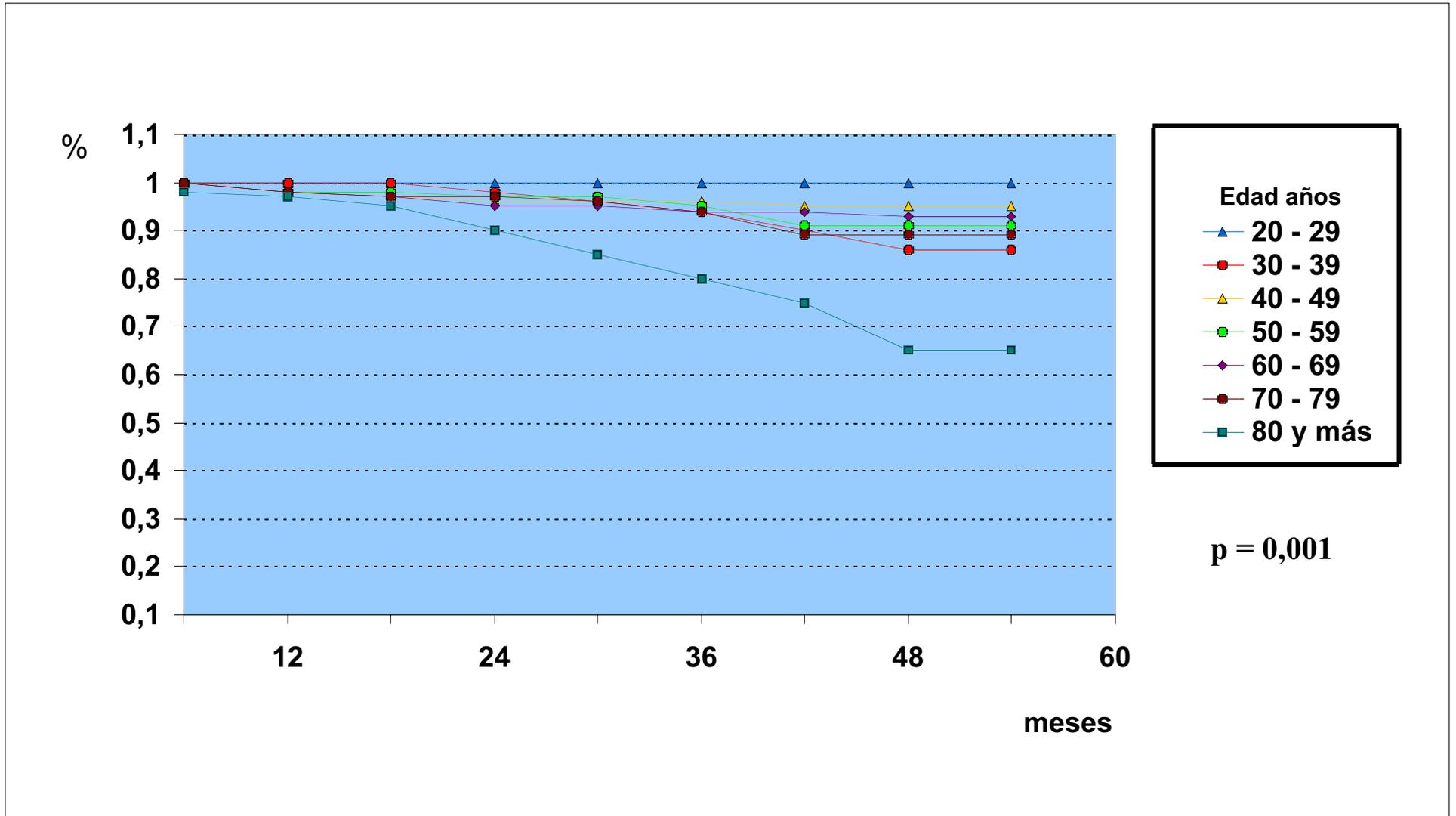


Figura V

TIEMPO LIBRE DE ENFERMEDAD - ESTADO MENSTRUAL

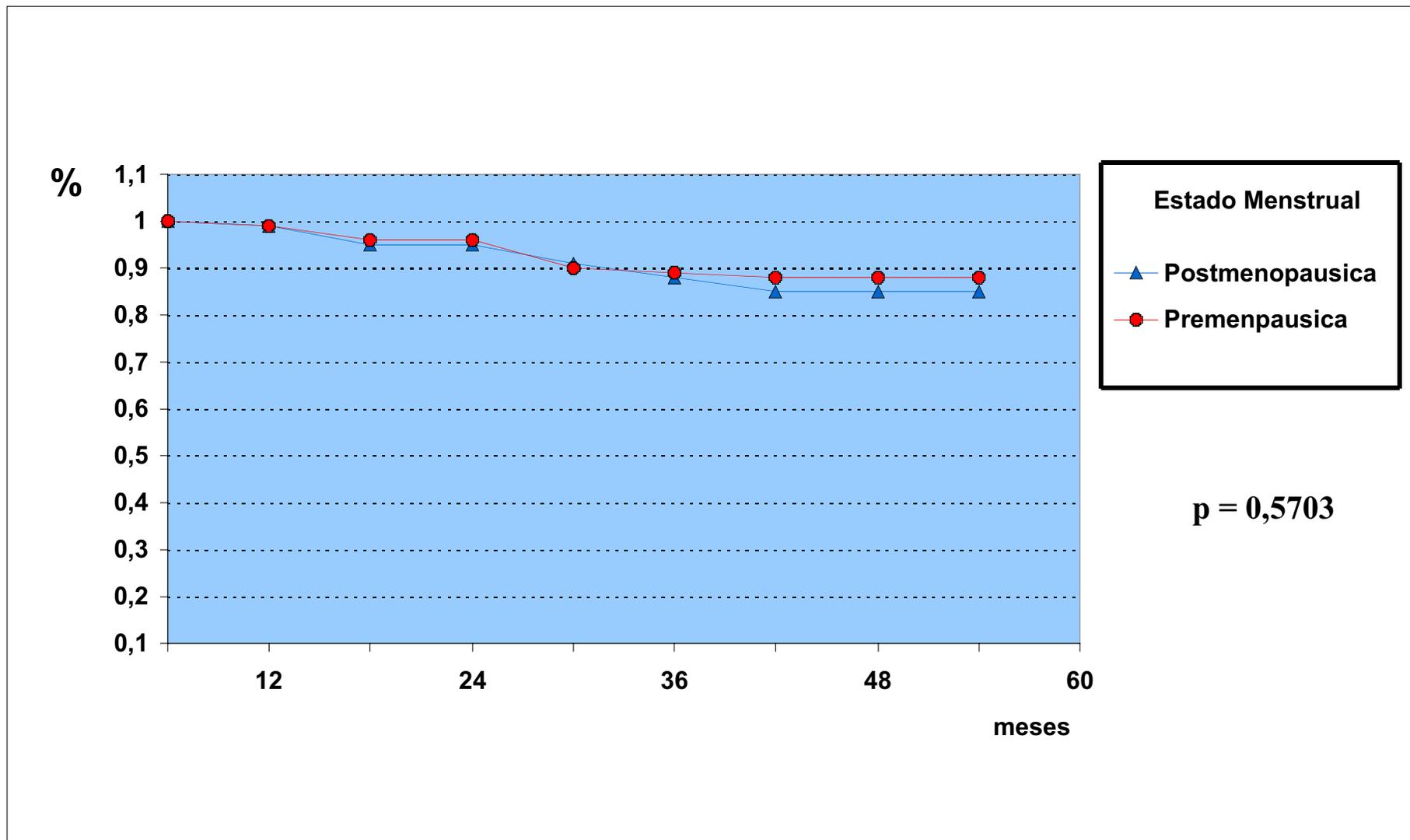


Figura VI

SUPERVIVENCIA GLOBAL - ESTADO MENSTRUAL

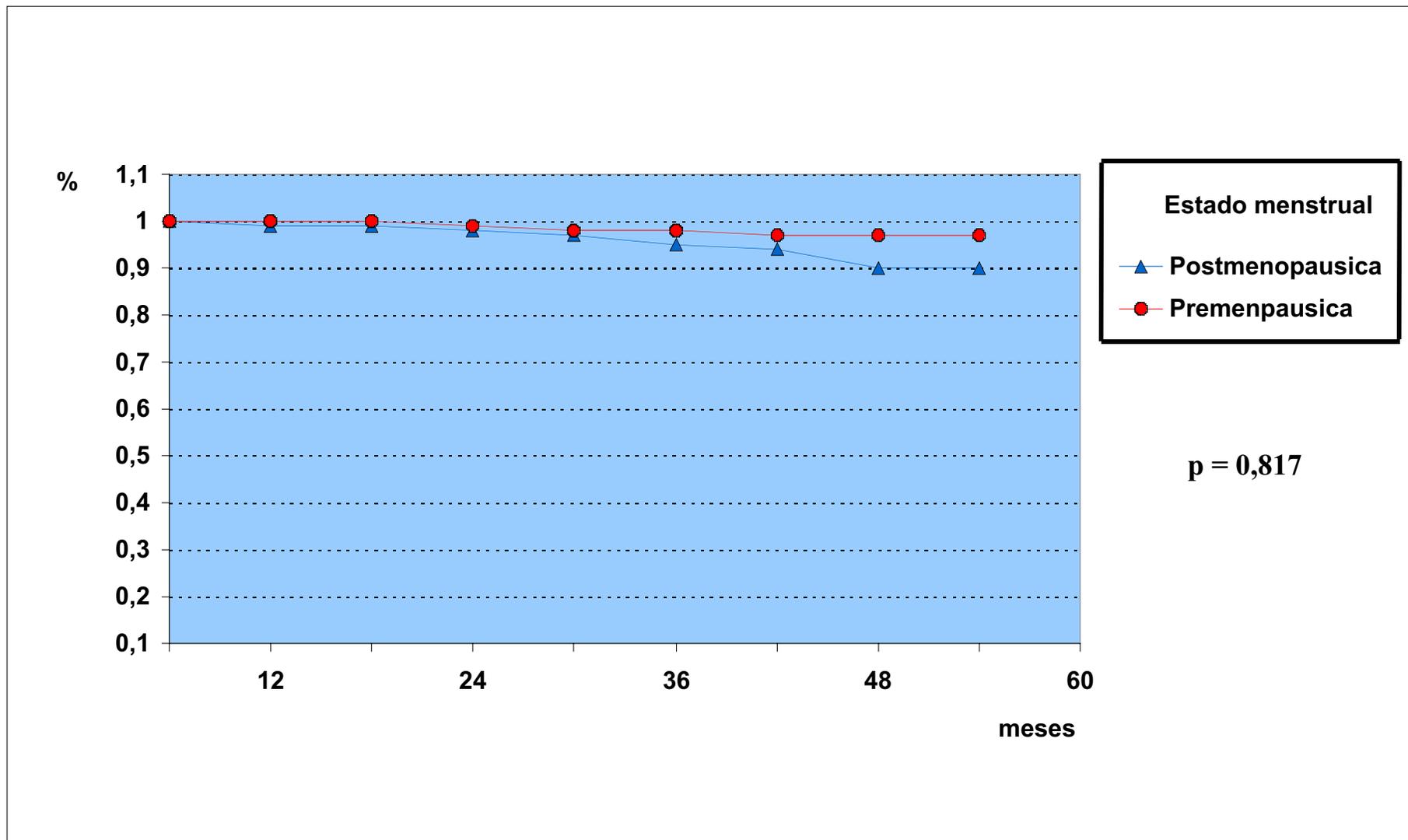


Figura VII

TIEMPO LIBRE DE ENFERMEDAD - LOCALIZACION TUMORAL

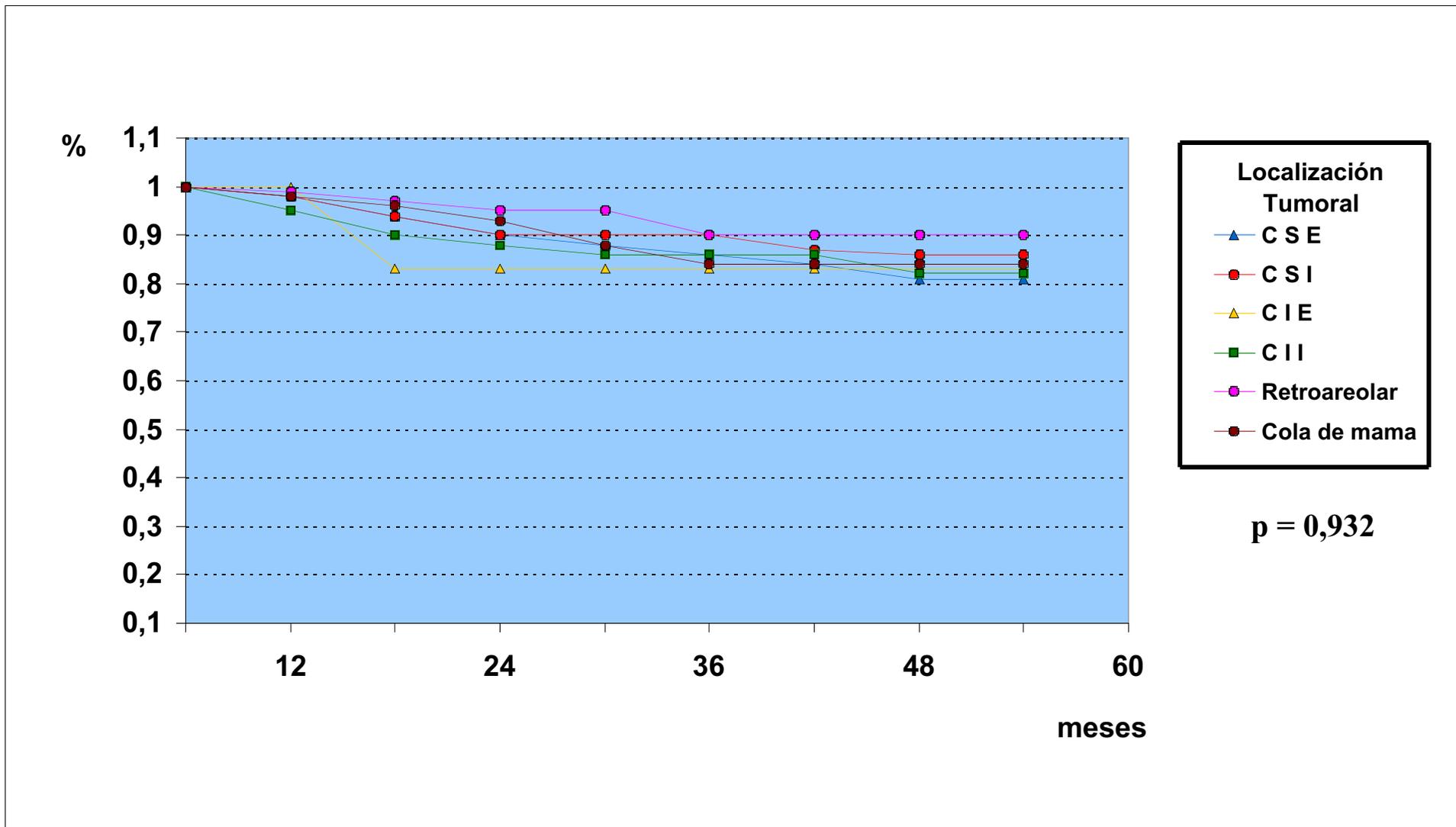


Figura VIII

SUPERVIVENCIA GLOBAL - LOCALIZACION TUMORAL

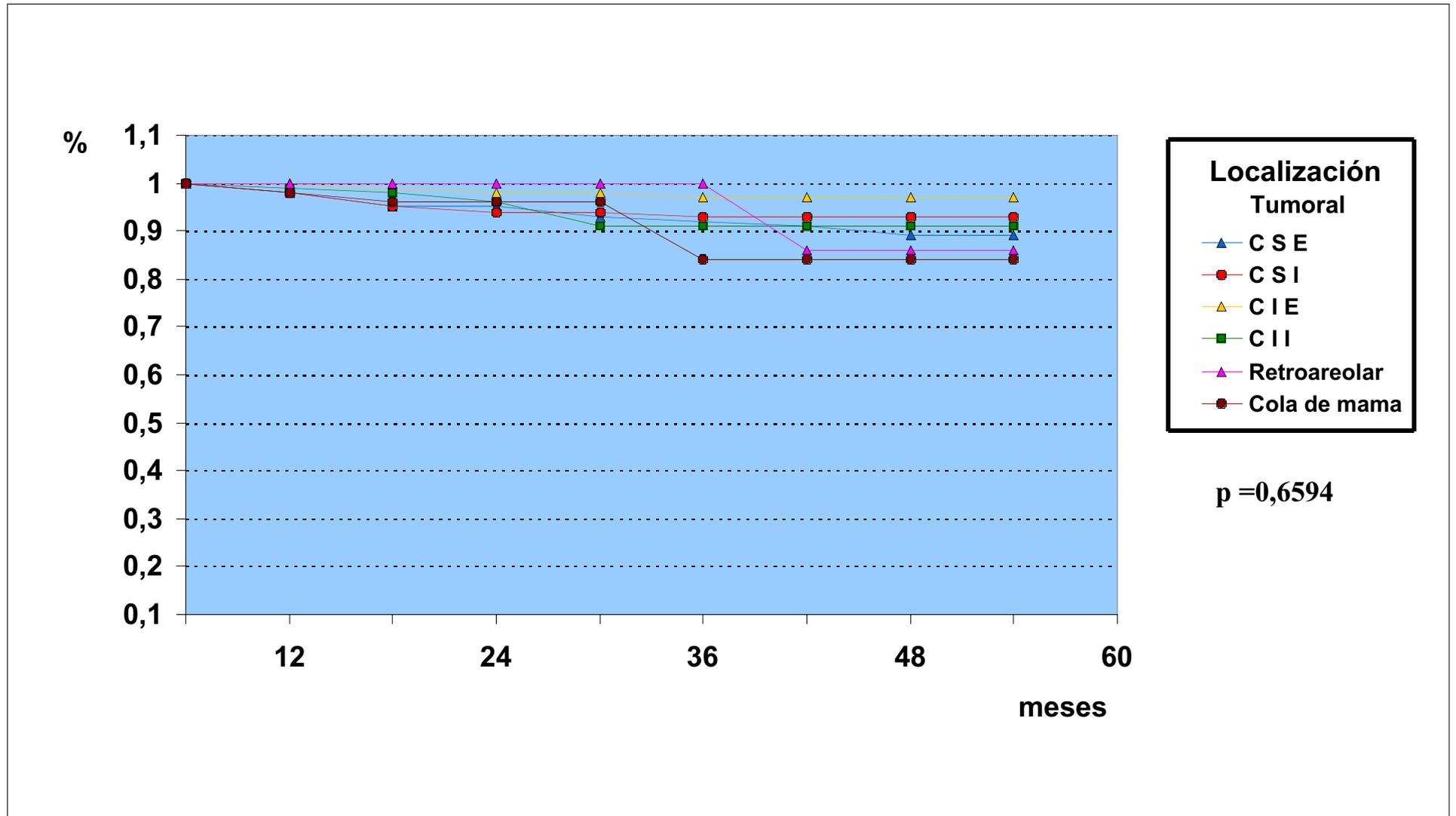


Figura IX

TIEMPO LIBRE DE ENFERMEDAD - TAMAÑO TUMORAL

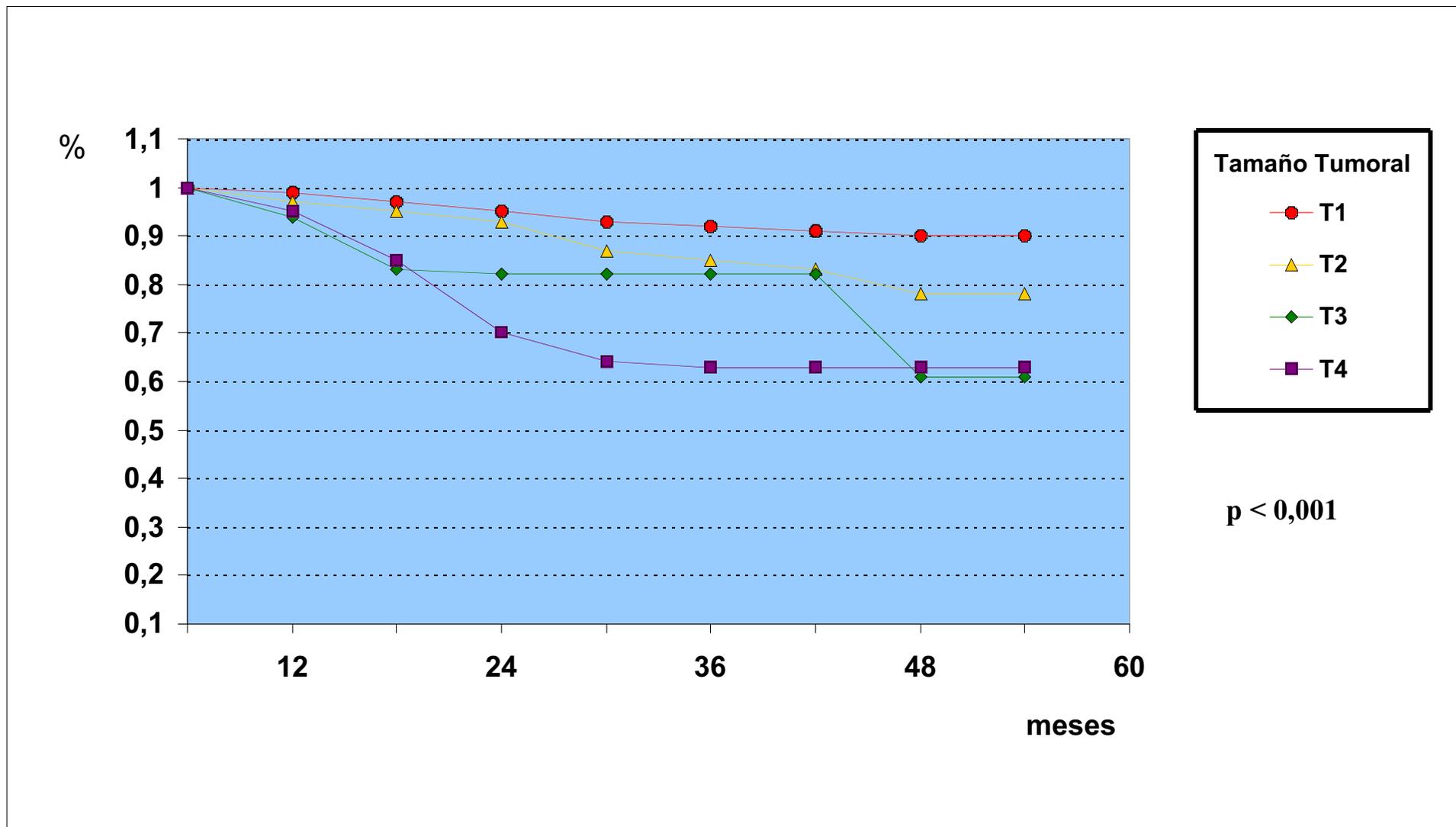


Figura X

SUPERVIVENCIA GLOBAL - TAMAÑO TUMORAL

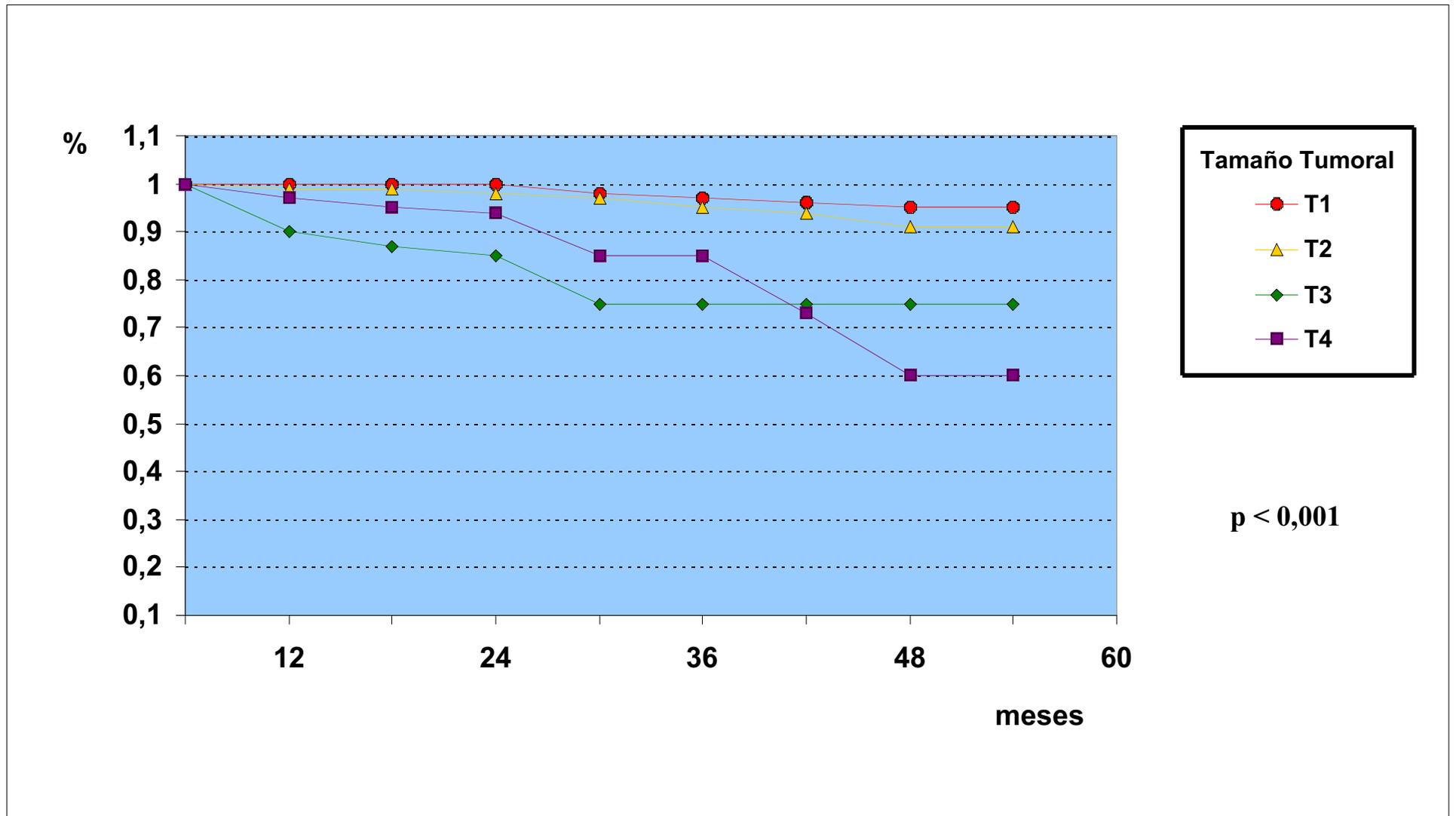


Figura XI

TIEMPO LIBRE DE ENFERMEDAD - TIPO HISTOLOGICO

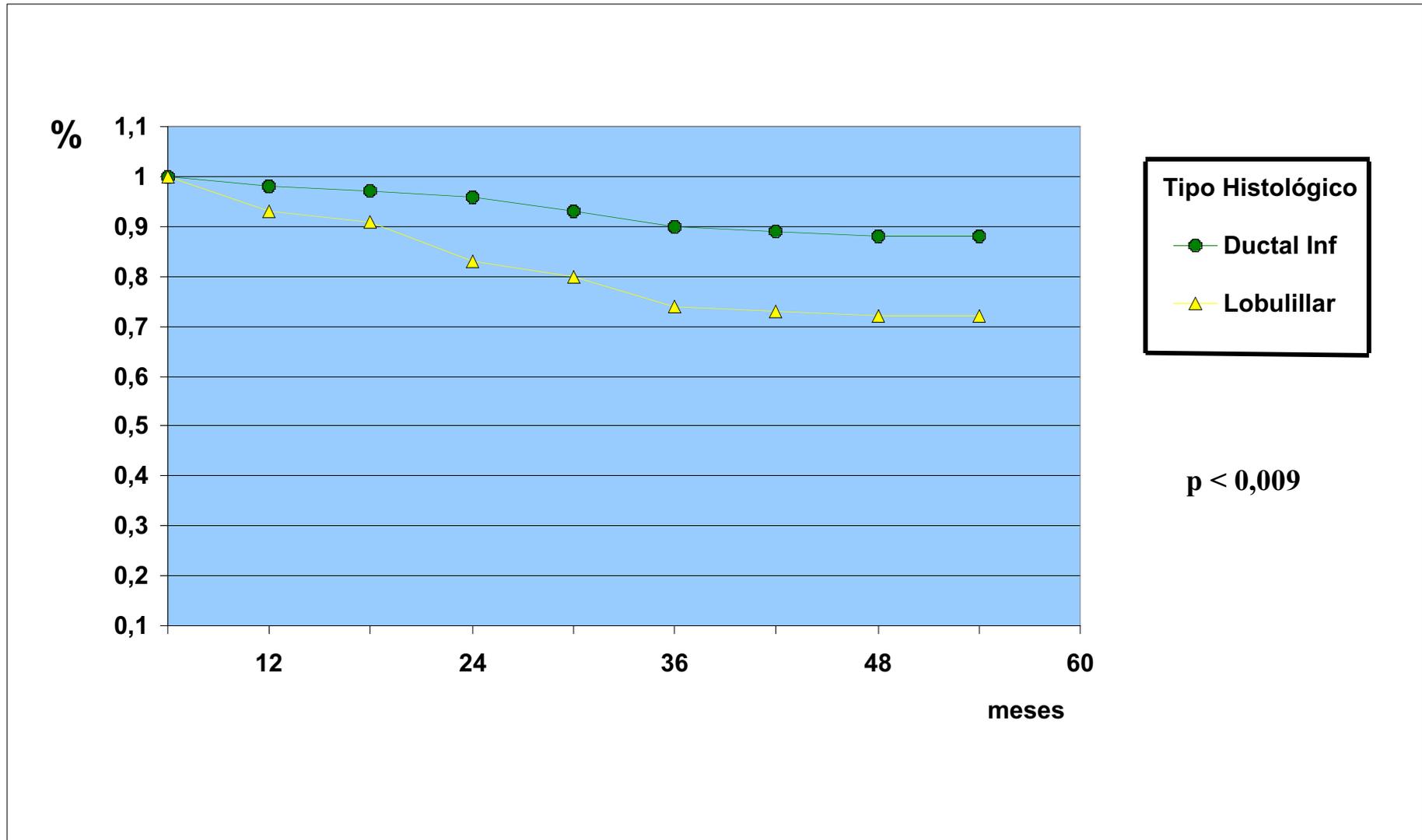


Figura XII

SUPERVIVENCIA GLOBAL - TIPO HISTOLOGICO

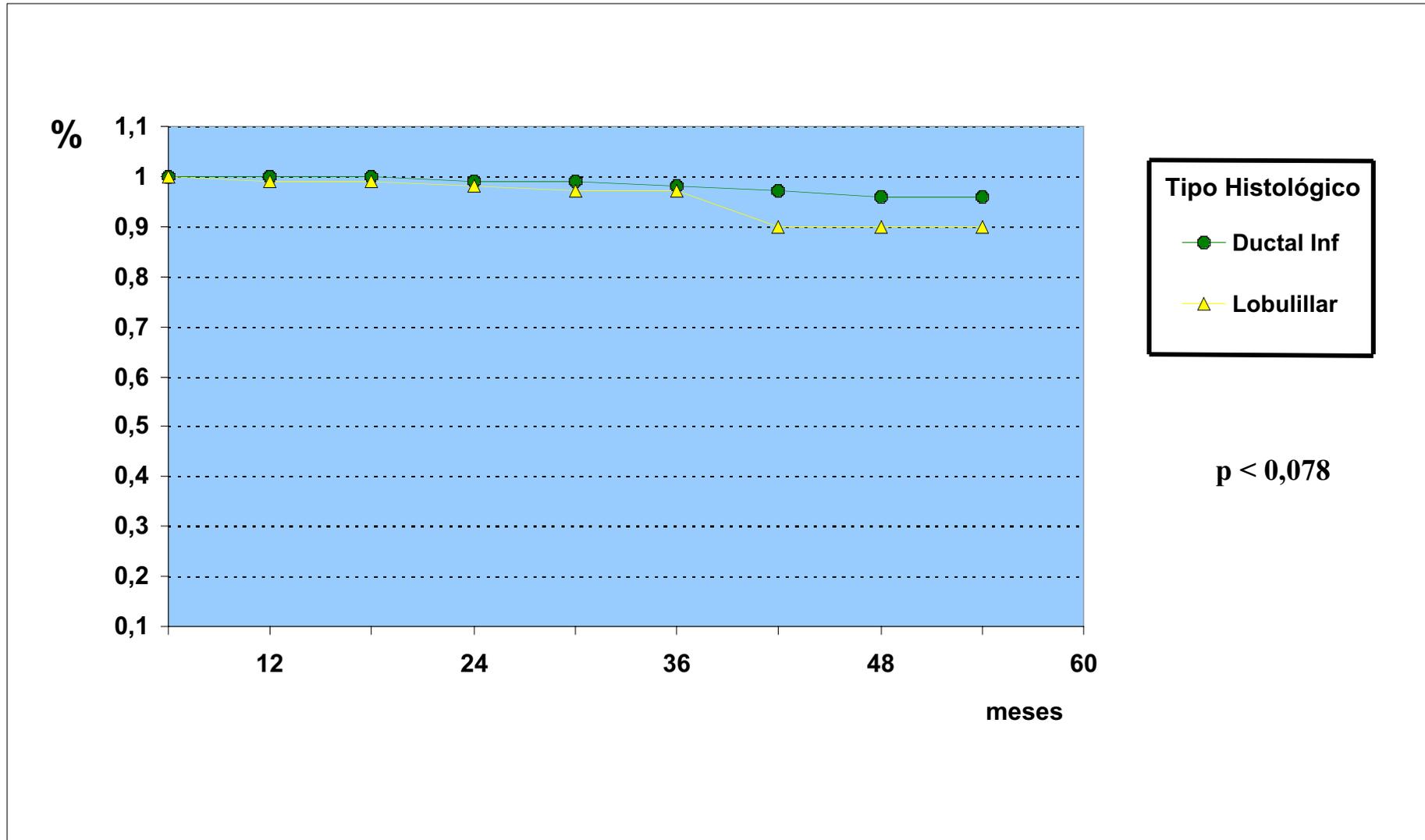


Figura XIII

TIEMPO LIBRE DE ENFERMEDAD - COMPONENTE INTRADUCTAL EXTENSO

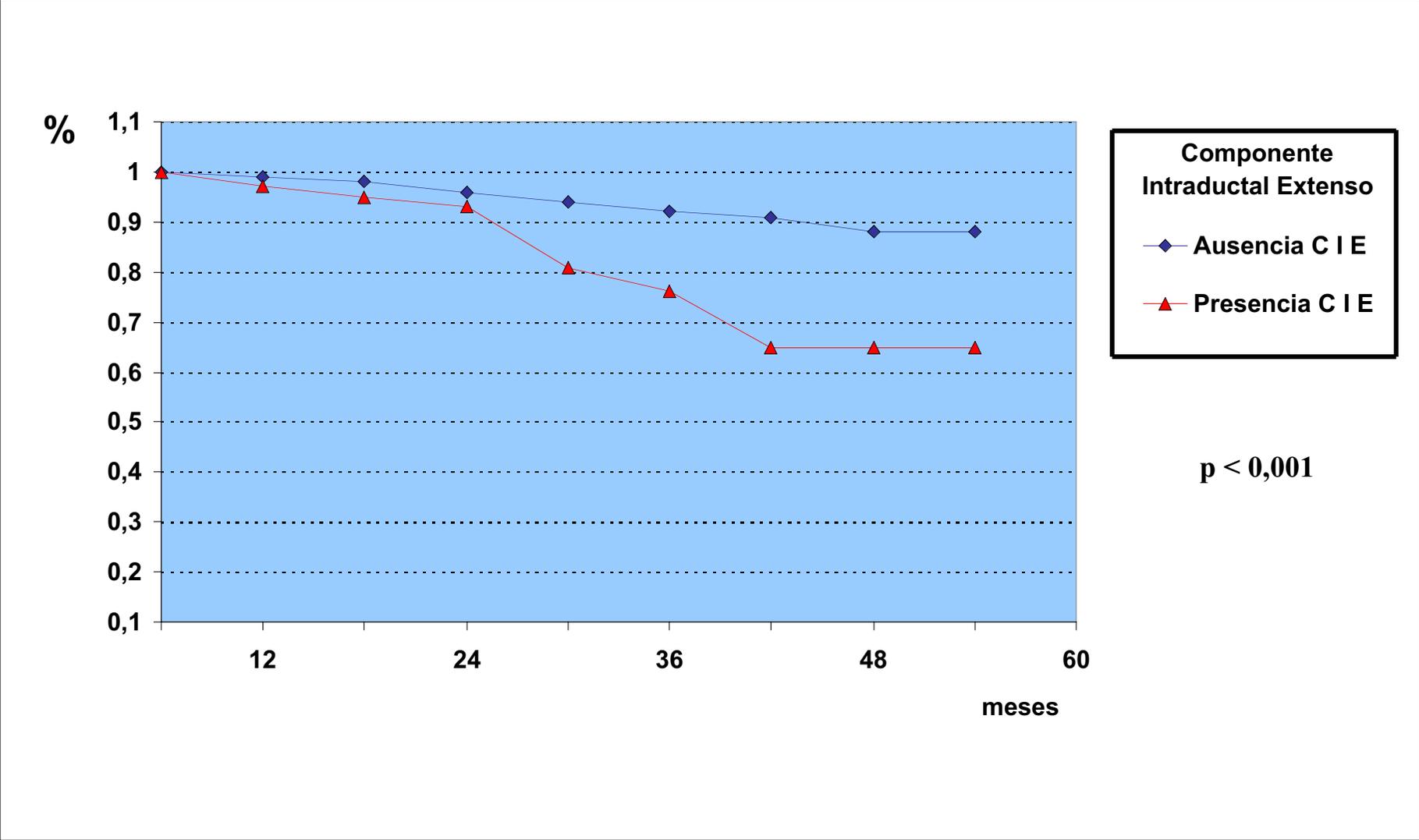


Figura XIV

SUPERVIVENCIA GLOBAL - COMPONENTE INTRADUCTAL EXTENSO

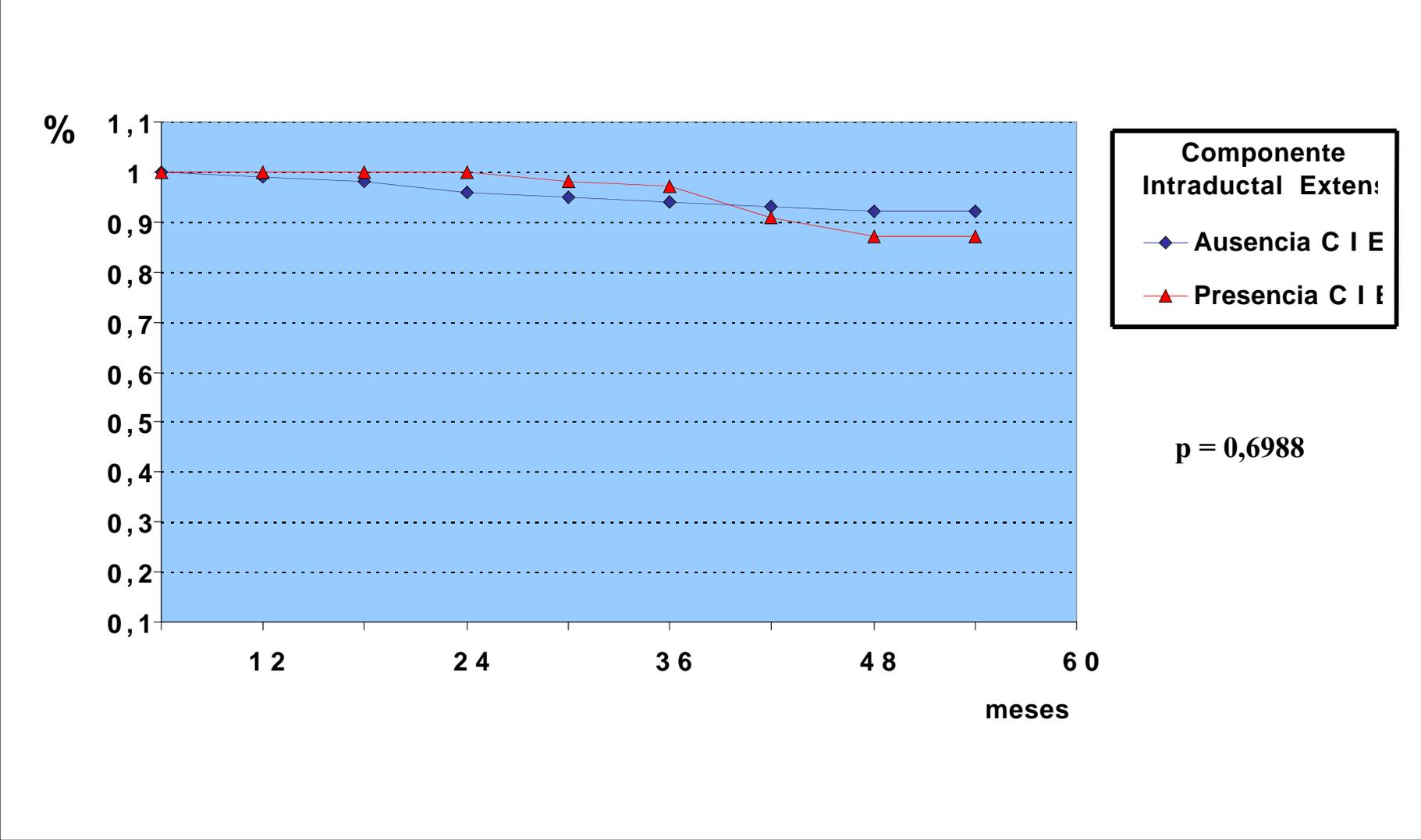


Figura XV

TIEMPO LIBRE DE ENFERMEDAD - GRADO HISTOLOGICO

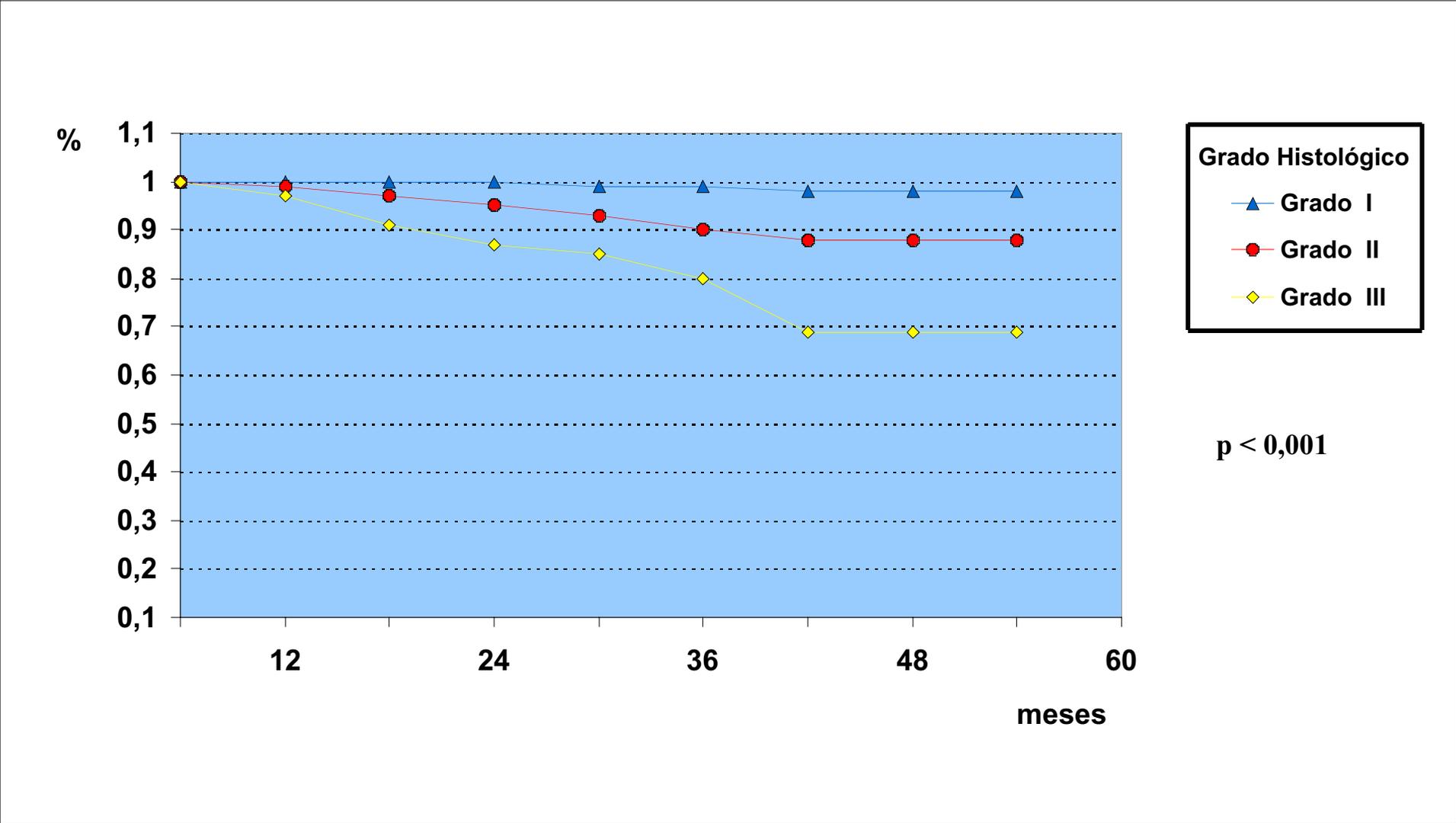


Figura XVI

SUPERVIVENCIA GLOBAL - GRADO HISTOLOGICO

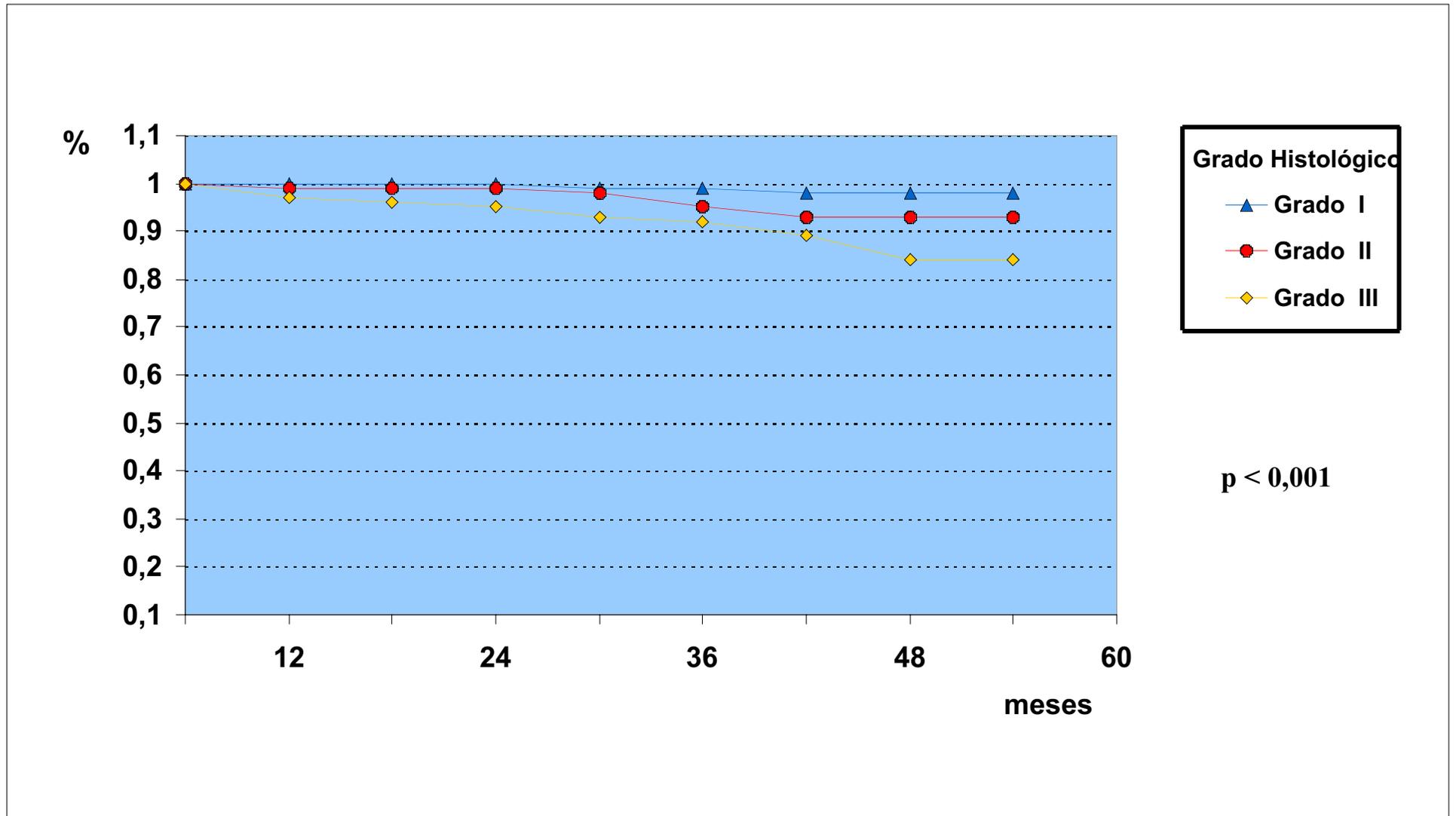


Figura XVII

TIEMPO LIBRE DE ENFERMEDAD - RECEPTOR DE ESTRÓGENO

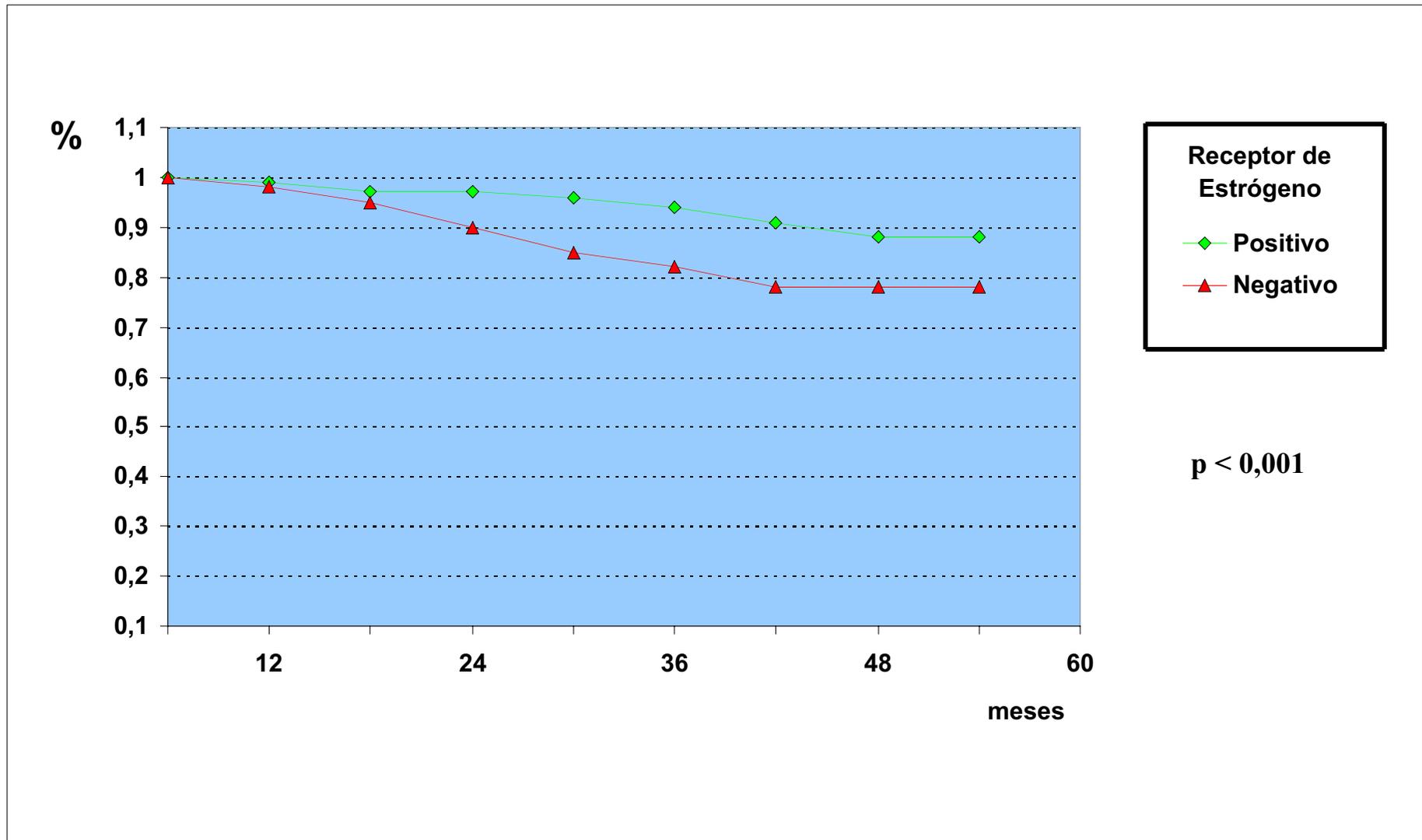


Figura XVIII

SUPERVIVENCIA GLOBAL - RECEPTOR DE ESTRÓGENO

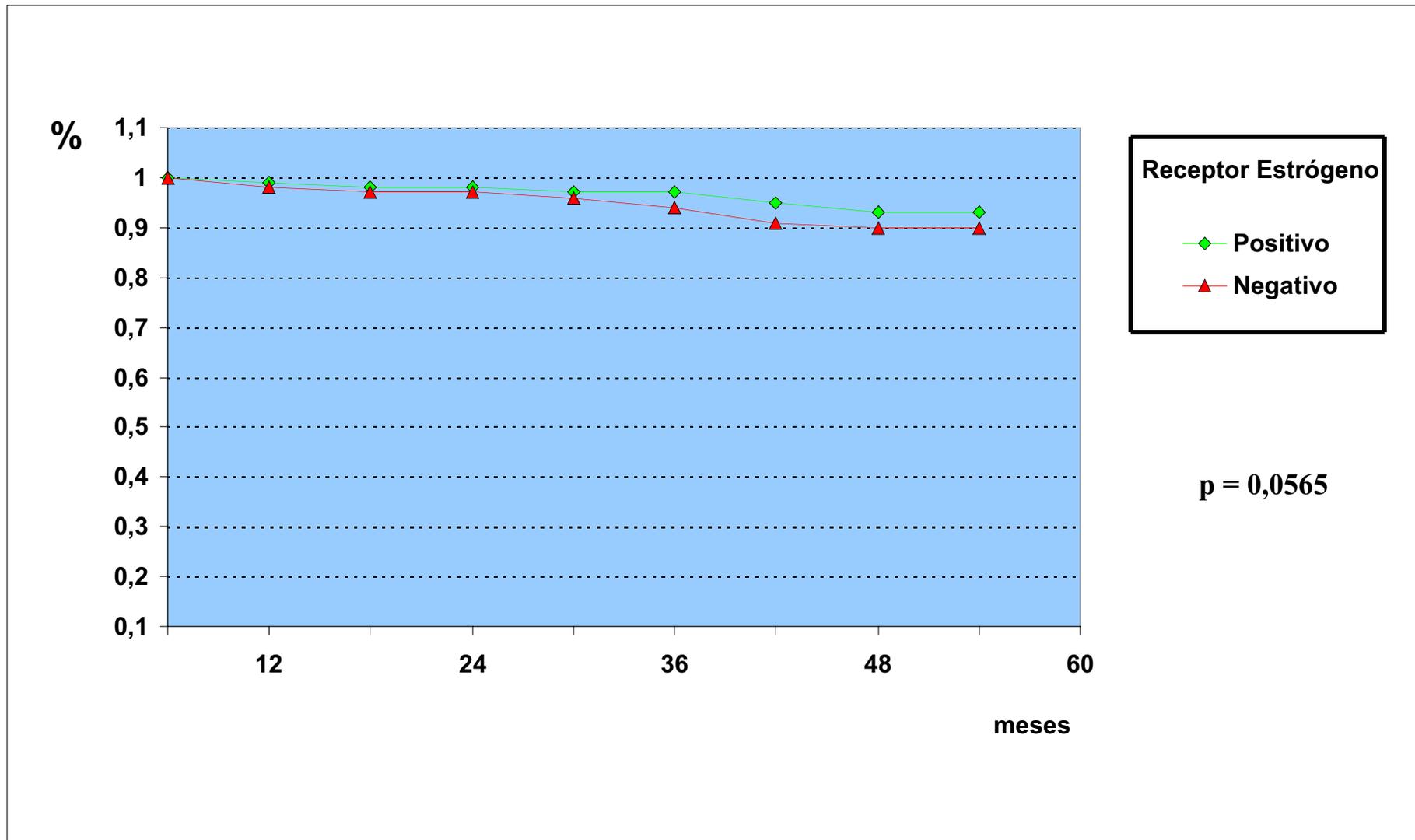


Figura XIX

TIEMPO LIBRE DE ENFERMEDAD - RECEPTOR DE PROGESTERONA

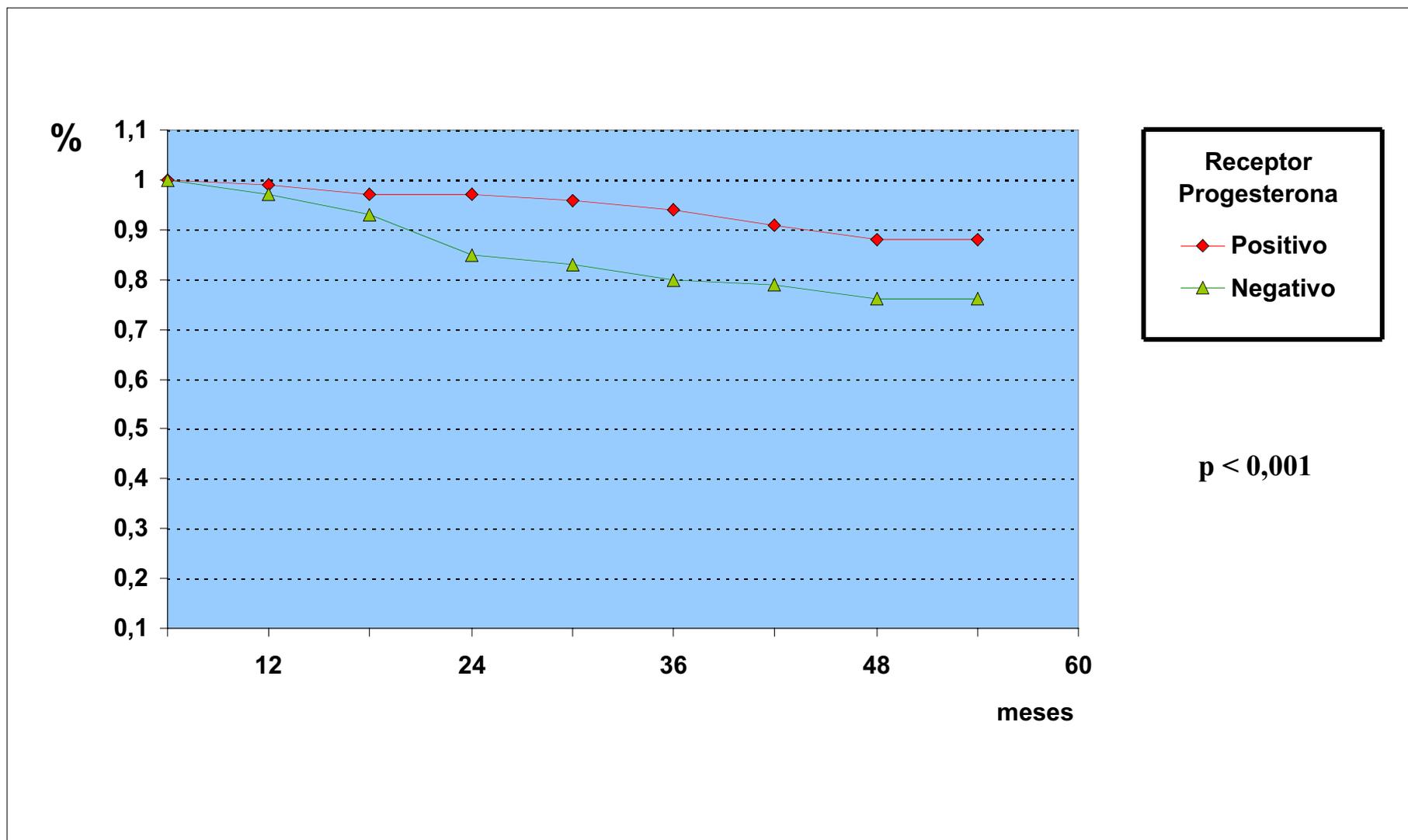


Figura XX

SUPERVIVENCIA GLOBAL - RECEPTOR DE PROGESTERONA

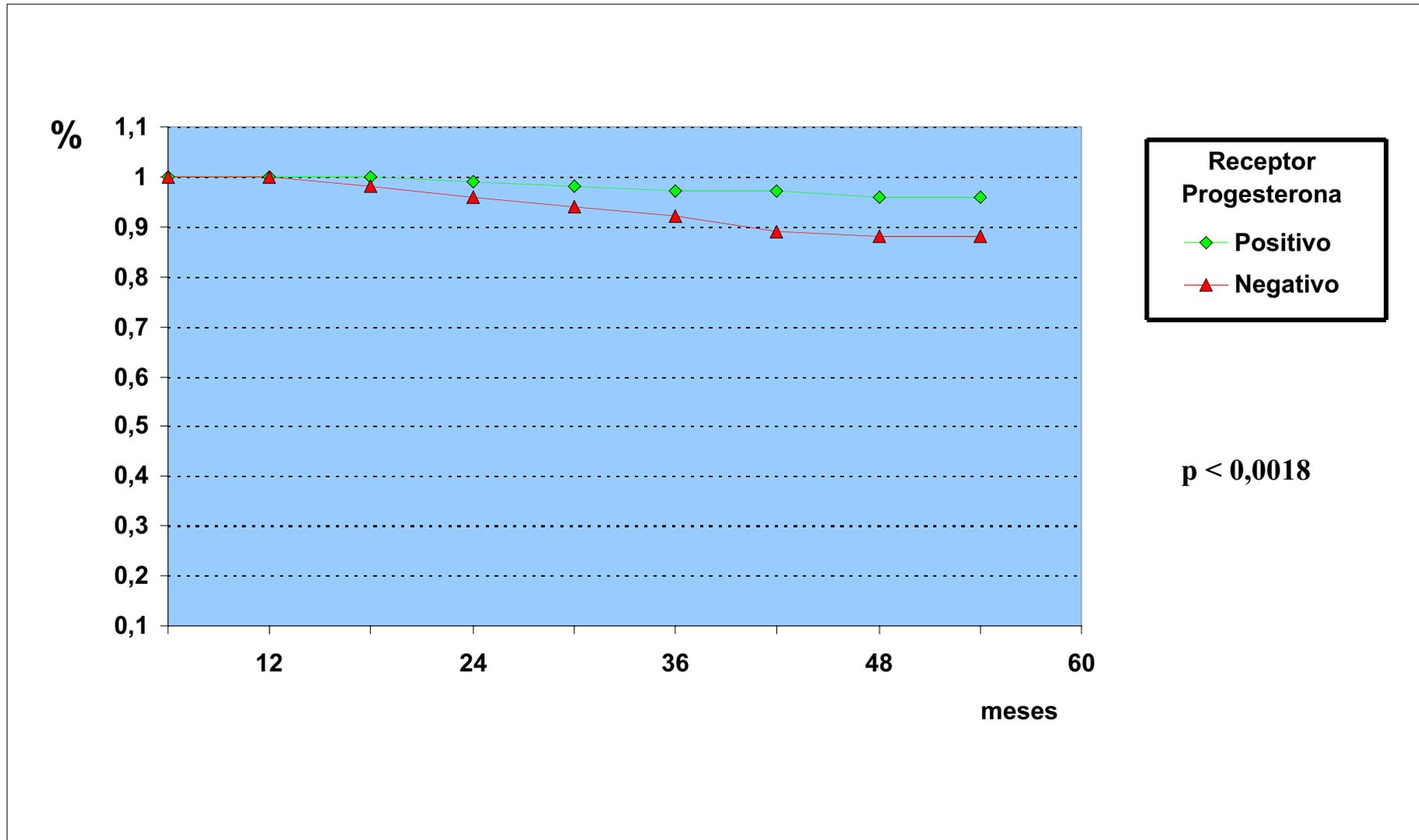


Figura XXI

TIEMPO LIBRE DE ENFERMEDAD - NECROSIS TUMORAL

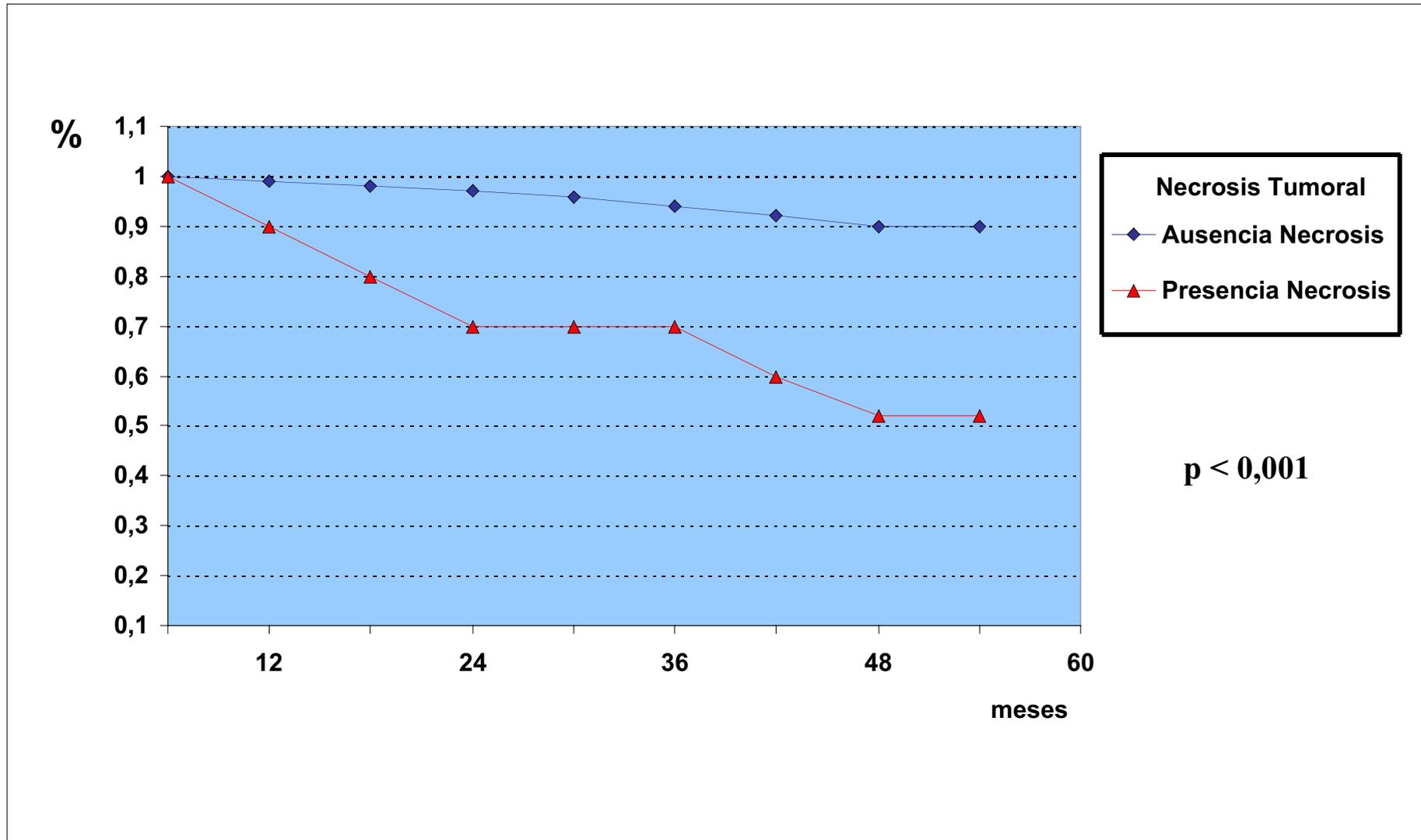


Figura XXII

SUPERVIVENCIA GLOBAL - NECROSIS TUMORAL

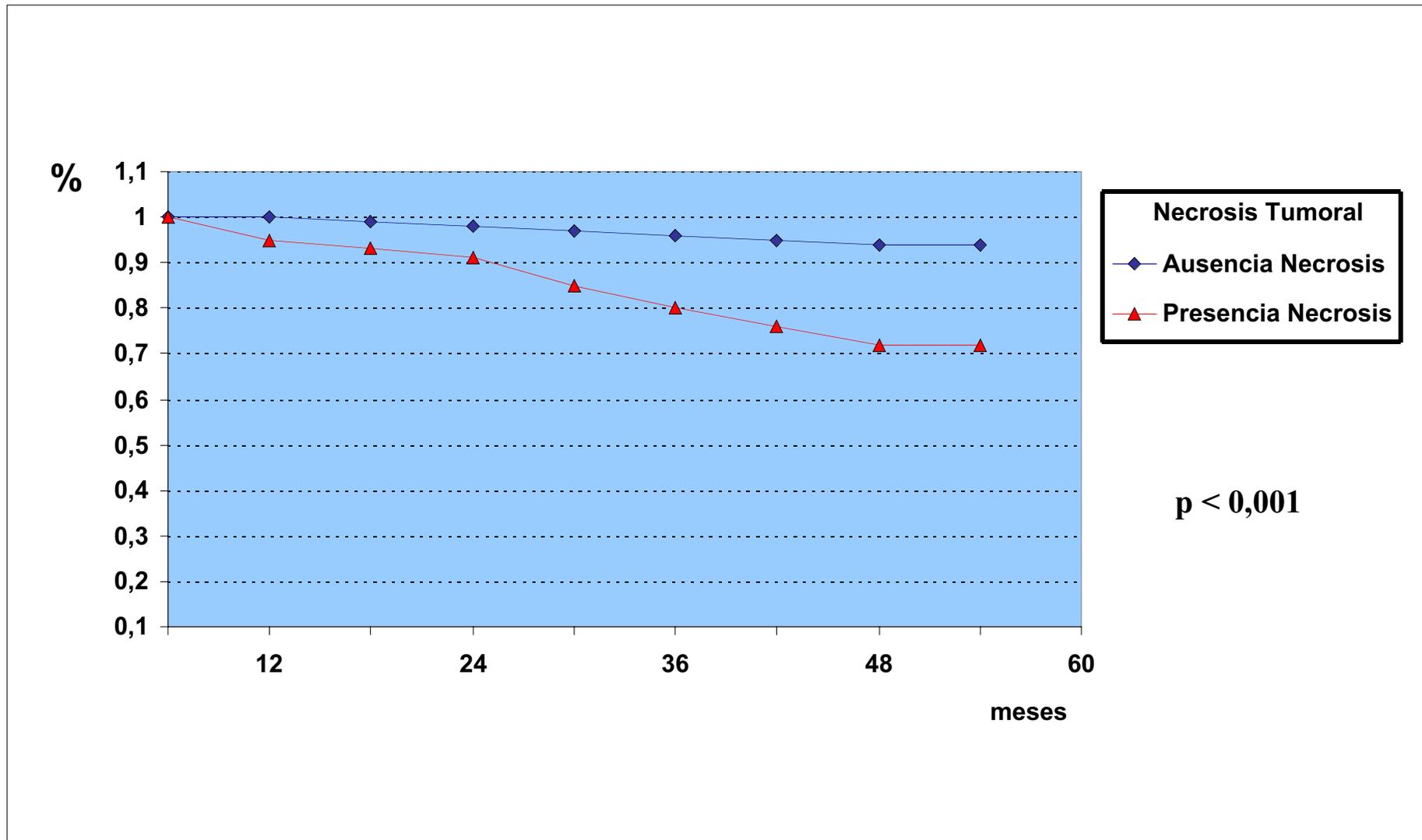


Figura XXIII

TIEMPO LIBRE DE ENFERMEDAD - AFECTACIÓN VASCULAR

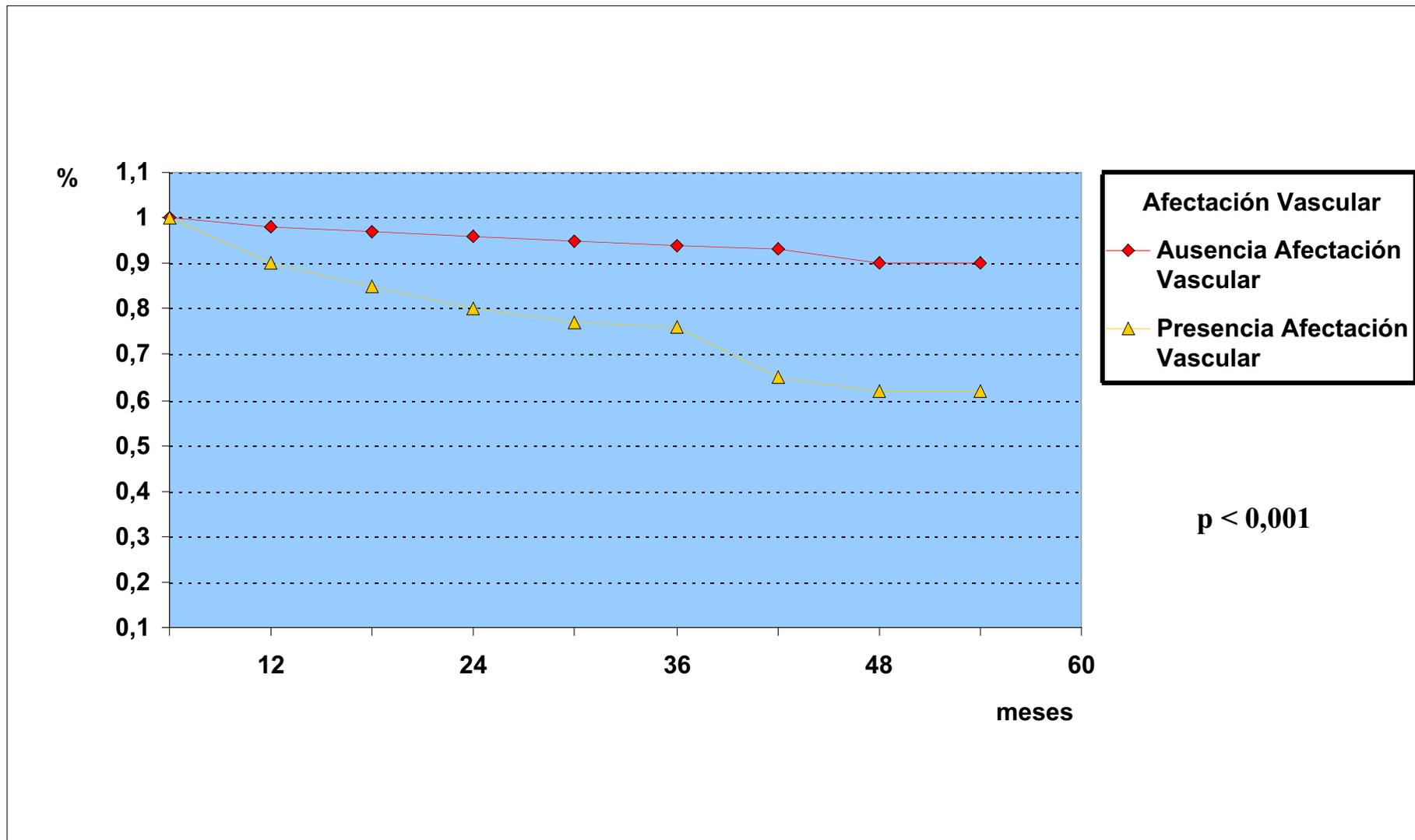


Figura XXIV

SUPERVIVENCIA GLOBAL - AFECTACIÓN VASCULAR

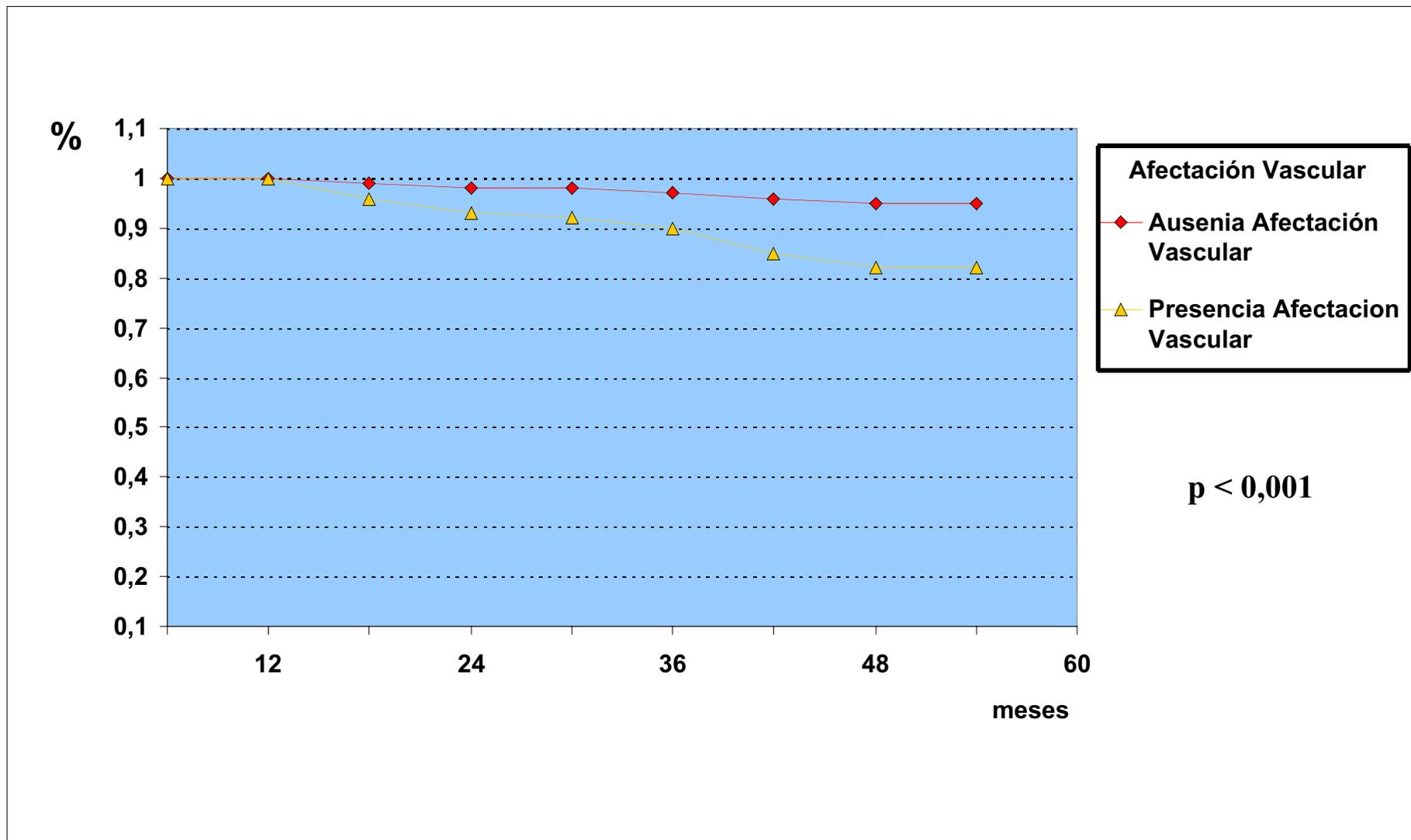


Figura XXV

TIEMPO LIBRE DE ENFERMEDAD - REACCIÓN INFLAMATORIA

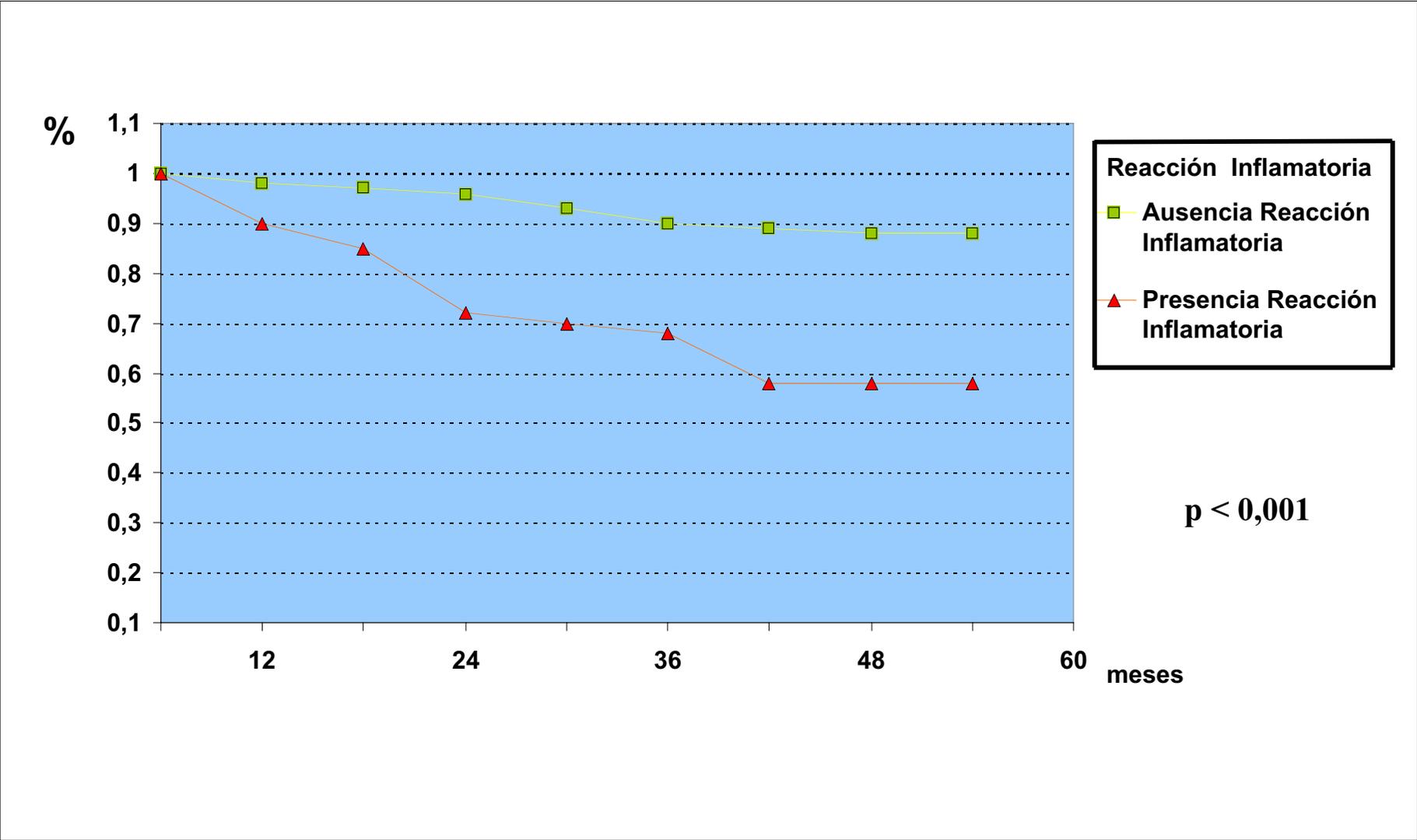


Figura XXVI

SUPERVIVENCIA GLOBAL - REACCIÓN INFLAMATORIA

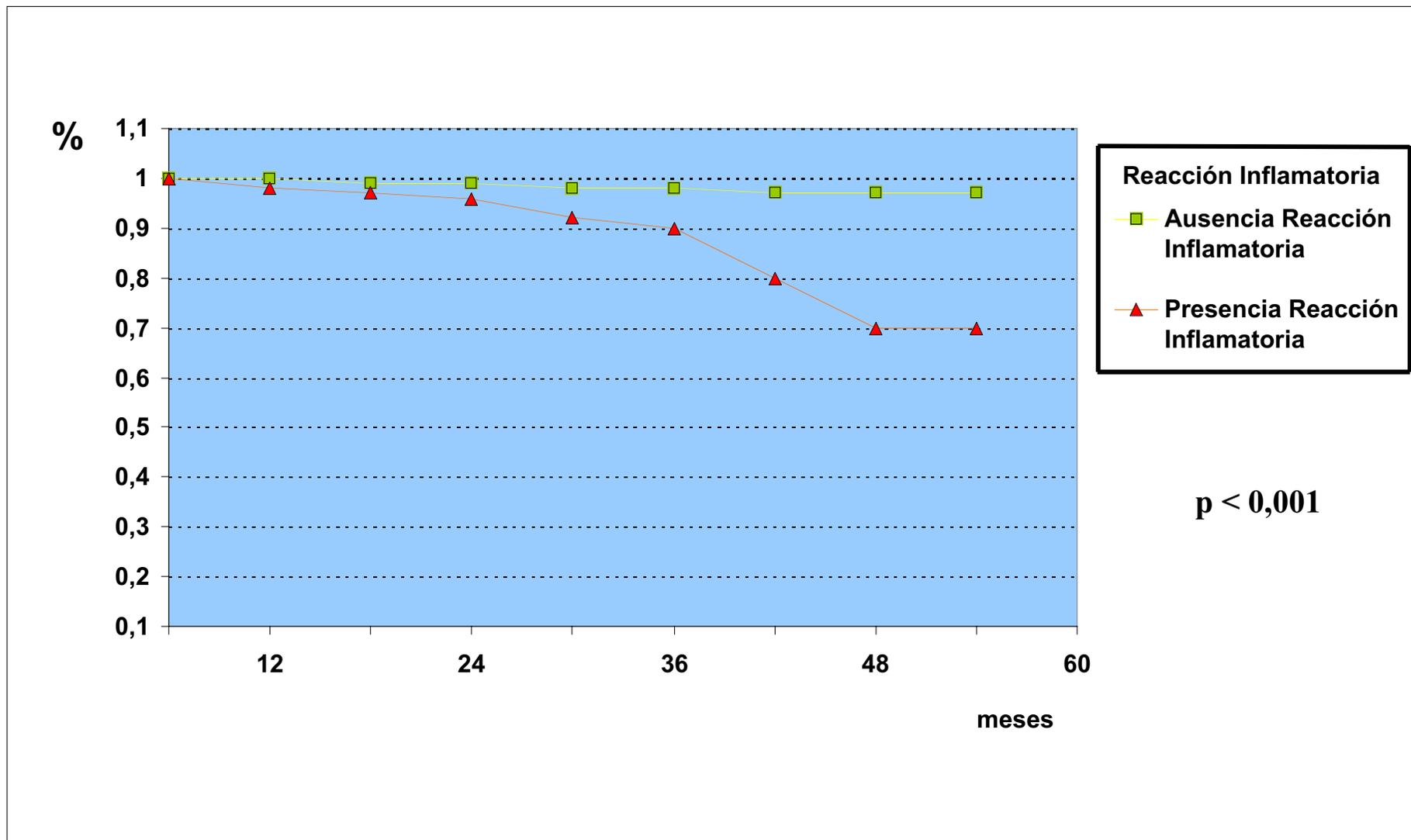


Figura XXVII

TIEMPO LIBRE DE ENFERMEDAD - COMEDOCARCINOMA

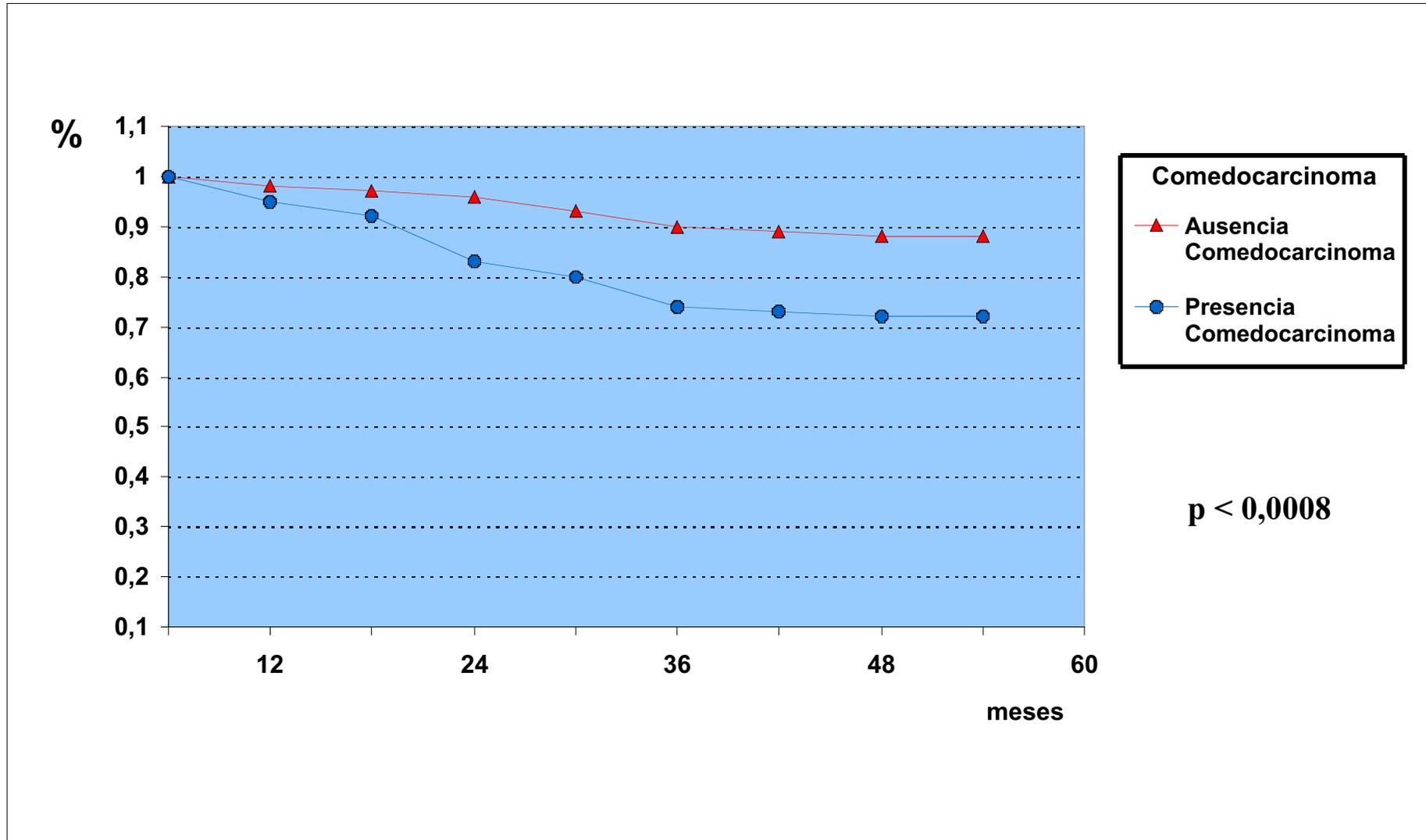


Figura XXVIII

SUPERVIVENCIA GLOBAL - COMEDOCARCINOMA

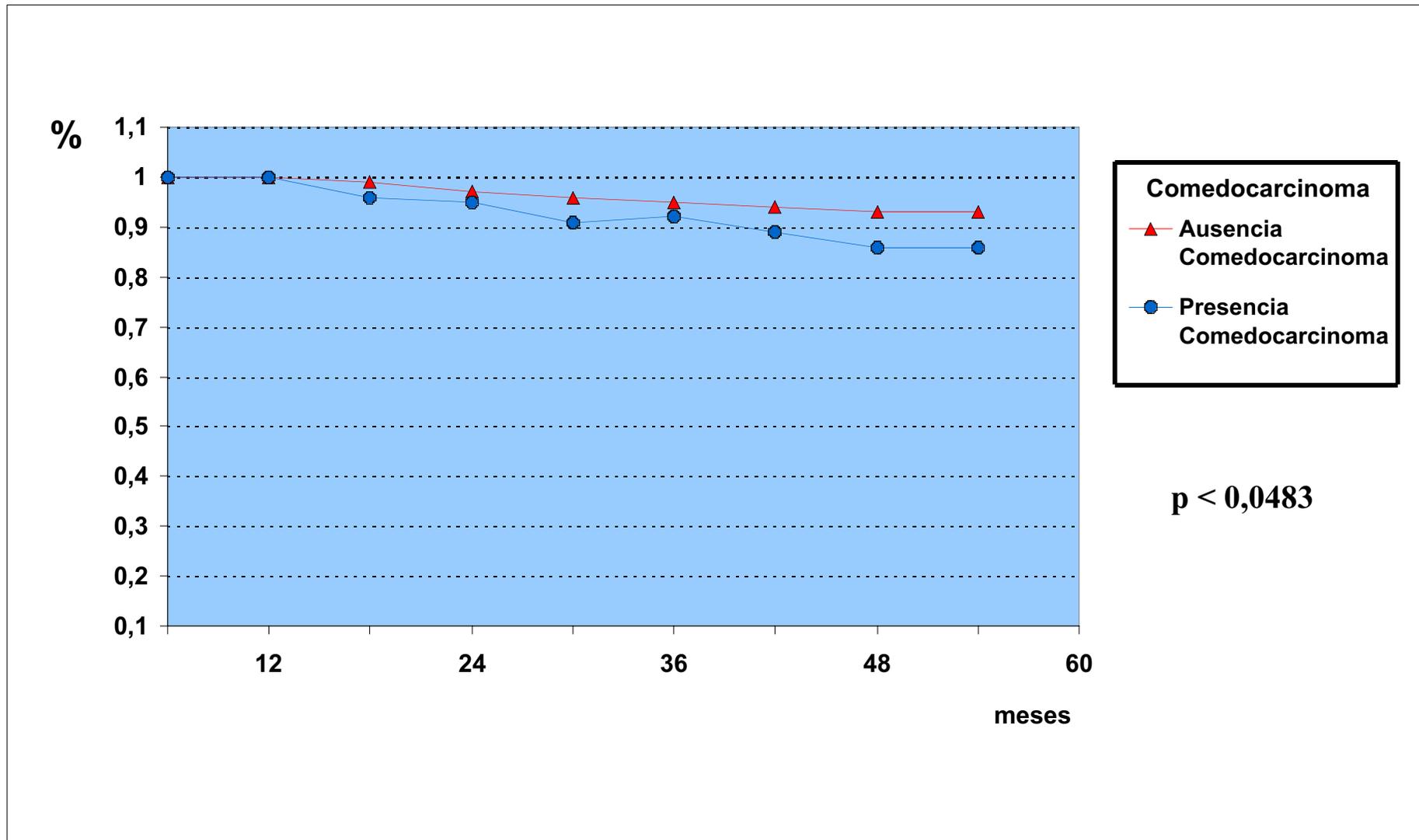


Figura XXIX

TIEMPO LIBRE DE ENFERMEDAD - AFECTACION GANGLIONAR

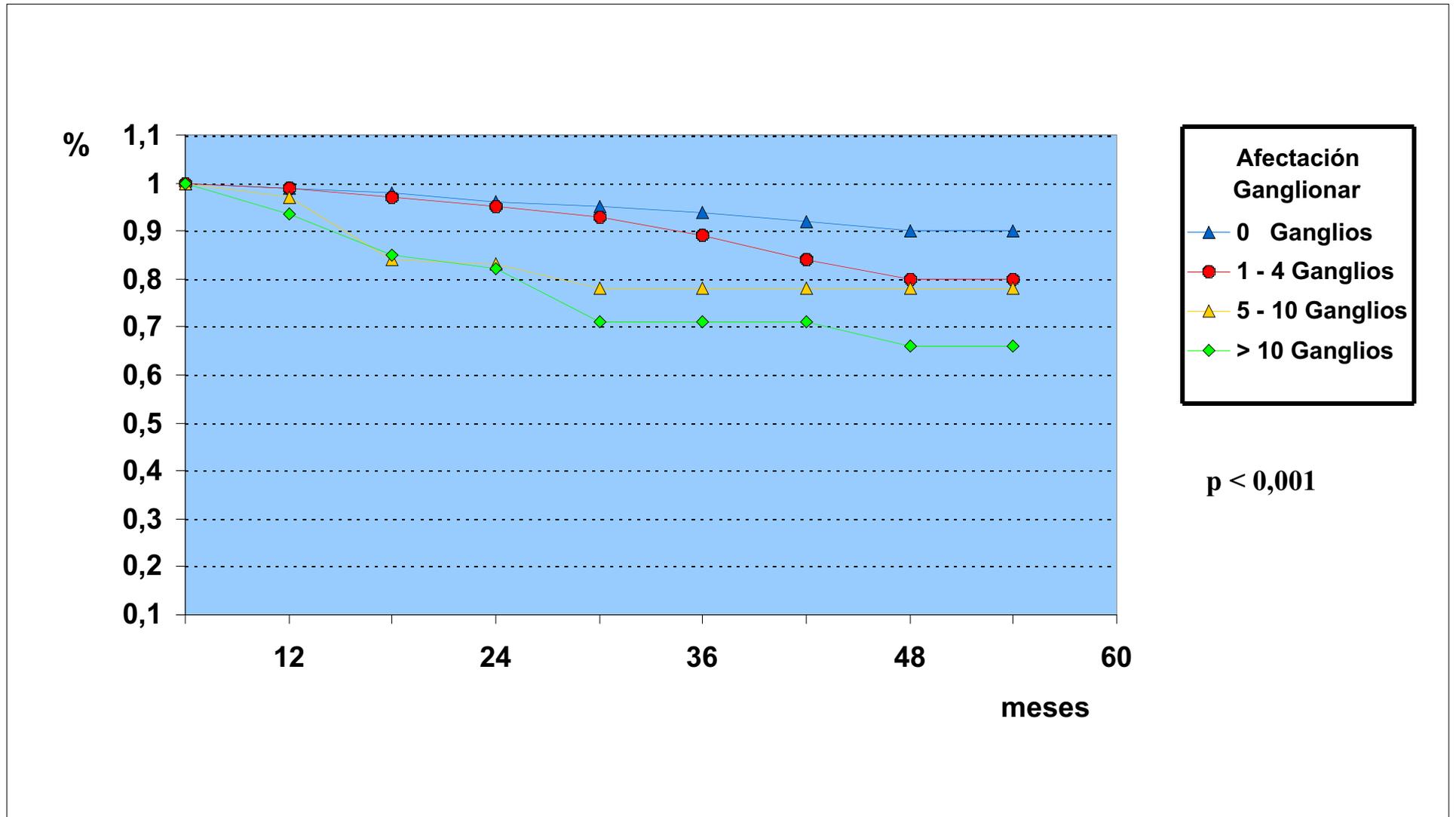


Figura XXX

SUPERVIVENCIA GLOBAL - AFECTACION GANGLIONAR

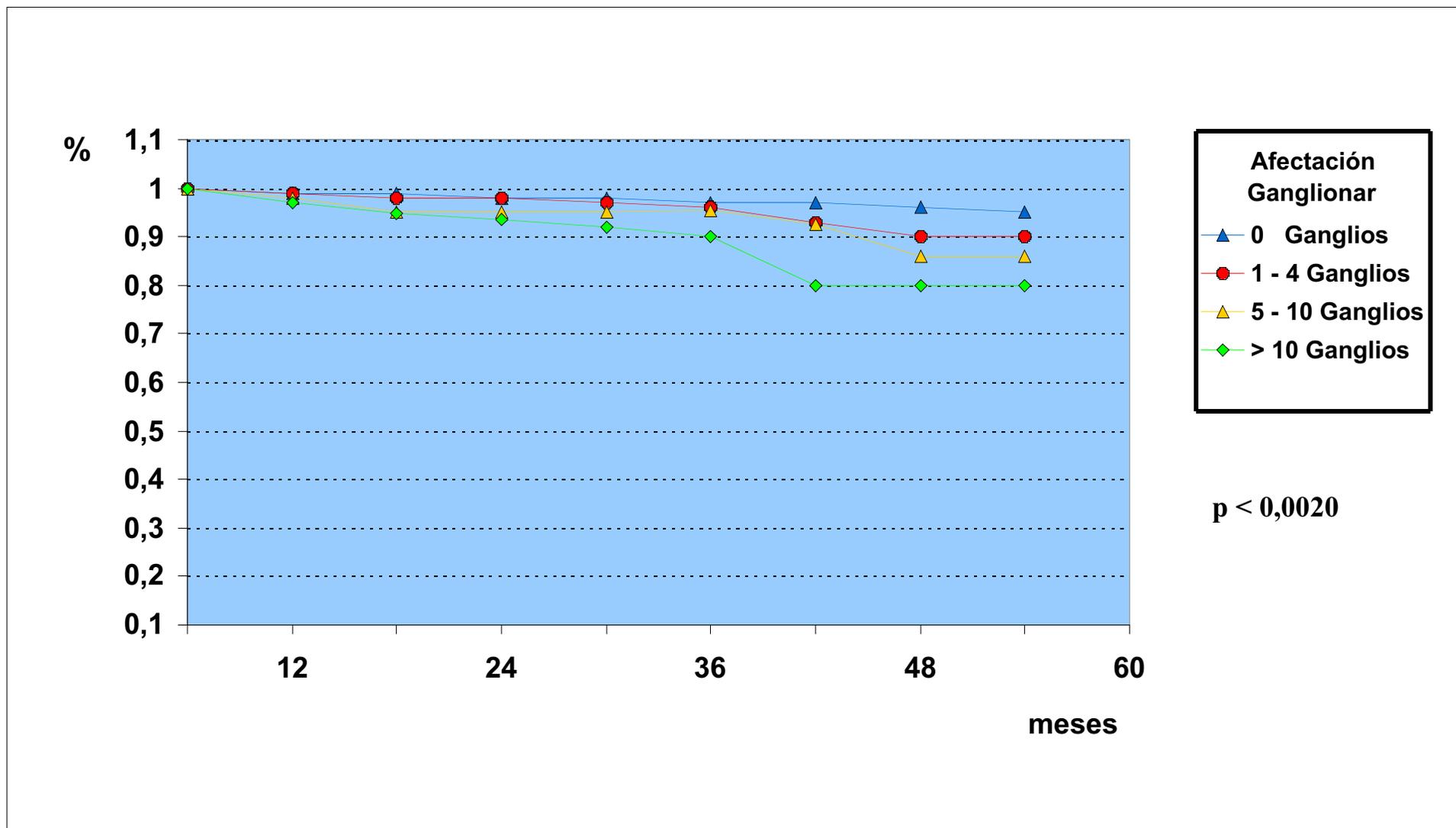


Figura XXXI

TIEMPO LIBRE DE ENFERMEDAD - LOCALIZACION DE RECIDIVA

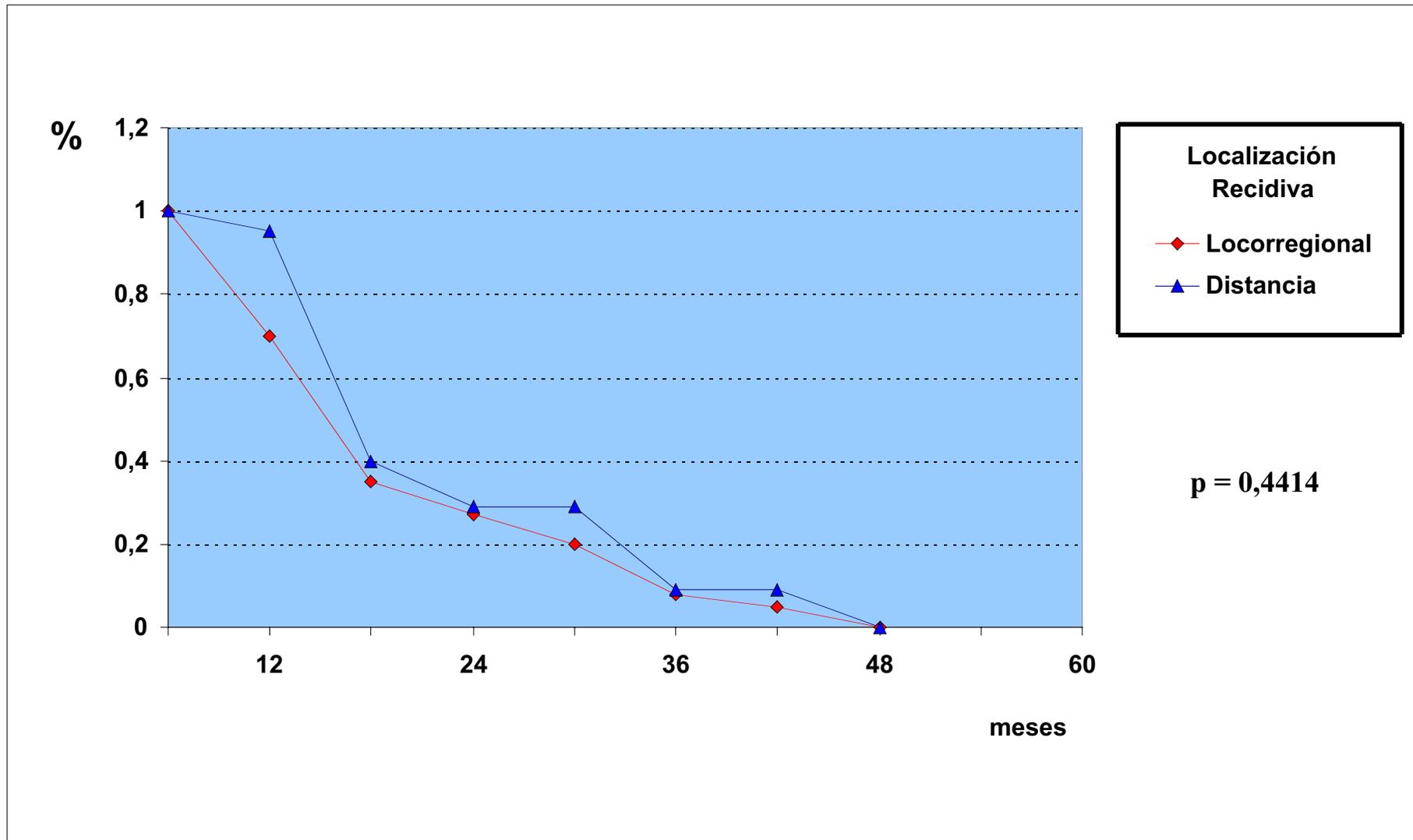


Figura XXXII

SUPERVIVENCIA GLOBAL - LOCALIZACION DE RECIDIVA

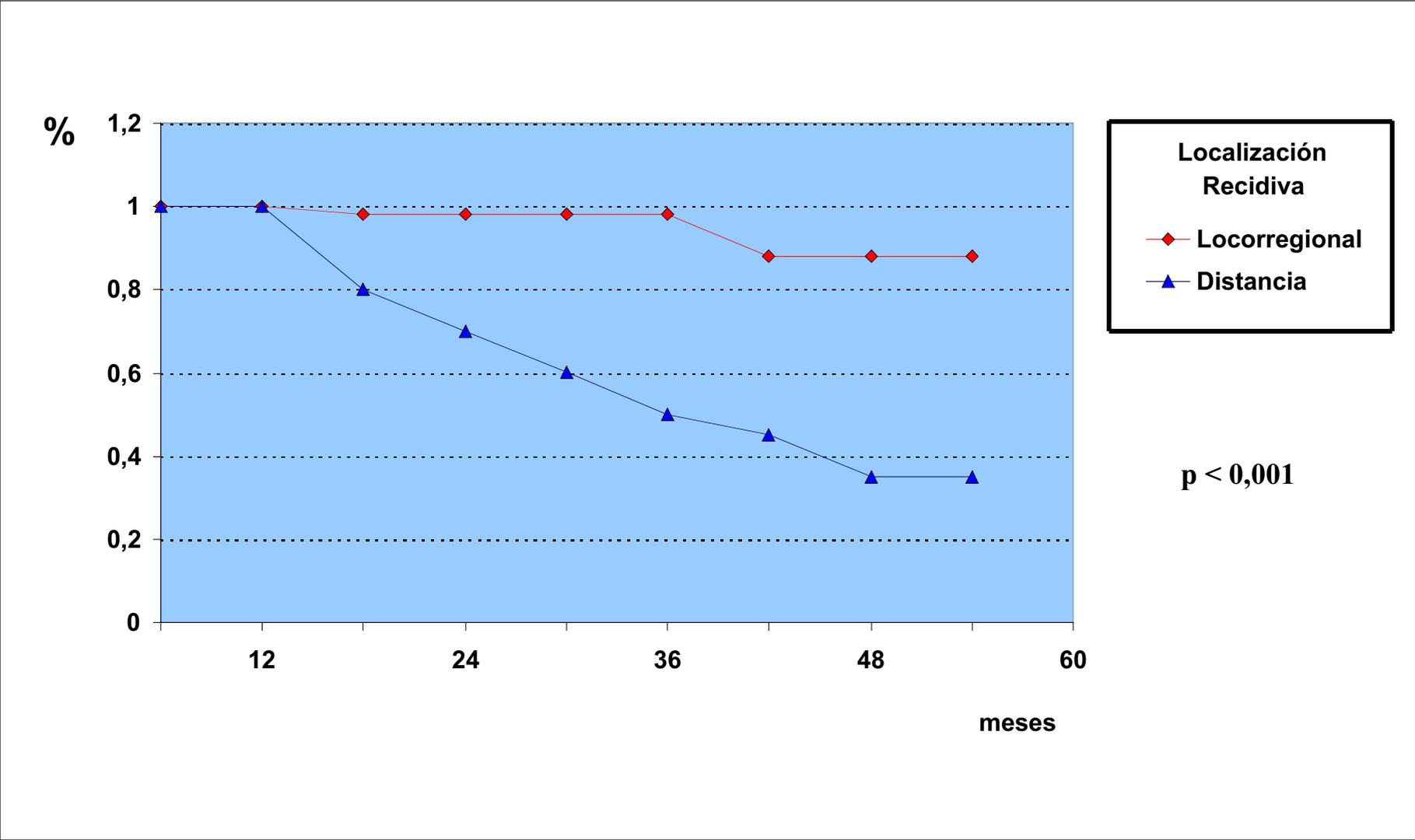


Figura XXXIII

ANÁLISIS MULTIVARIANTE - MODELO BASAL

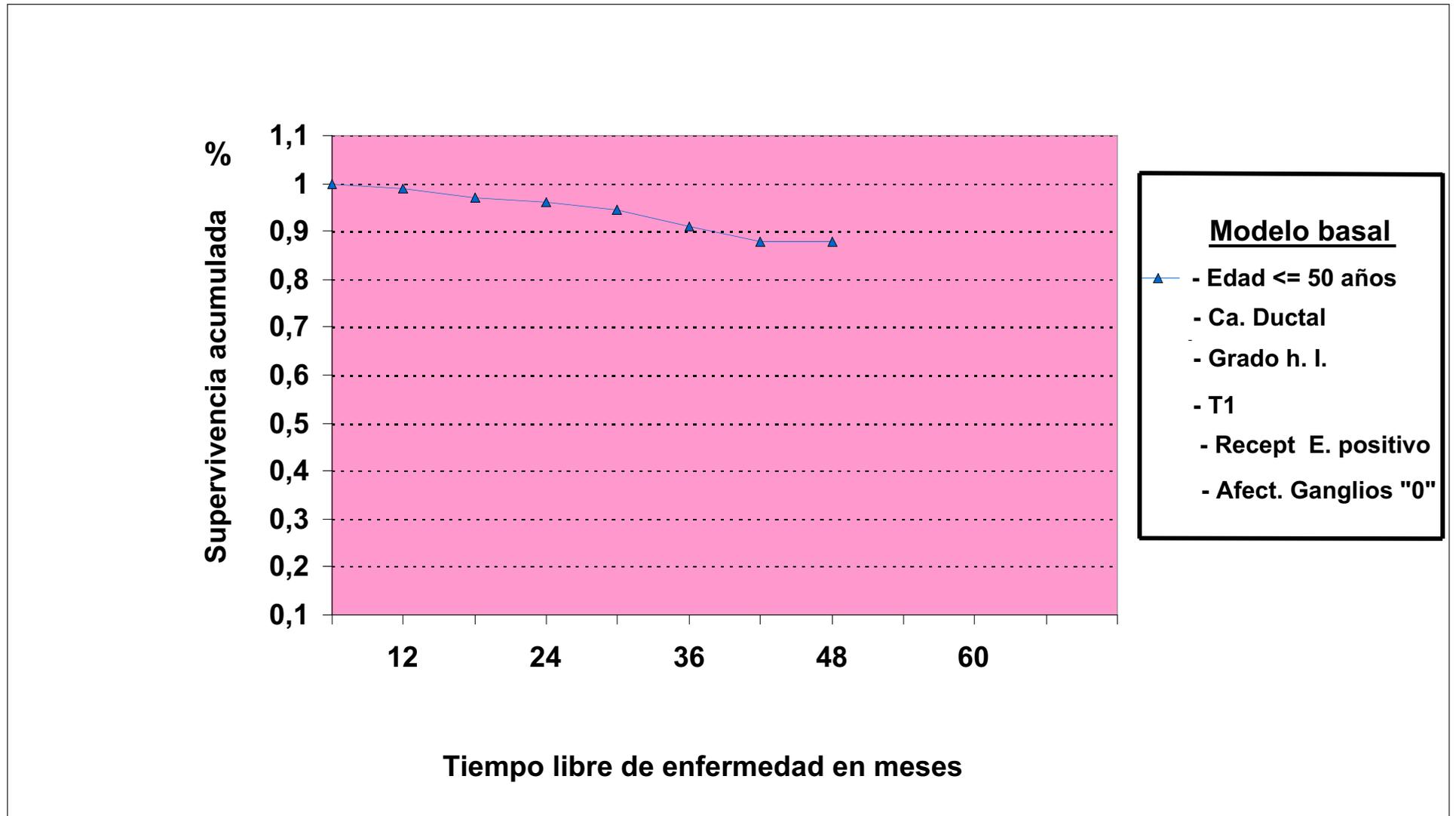


Figura XXXIV

ANÁLISIS MULTIVARIANTE - EDAD

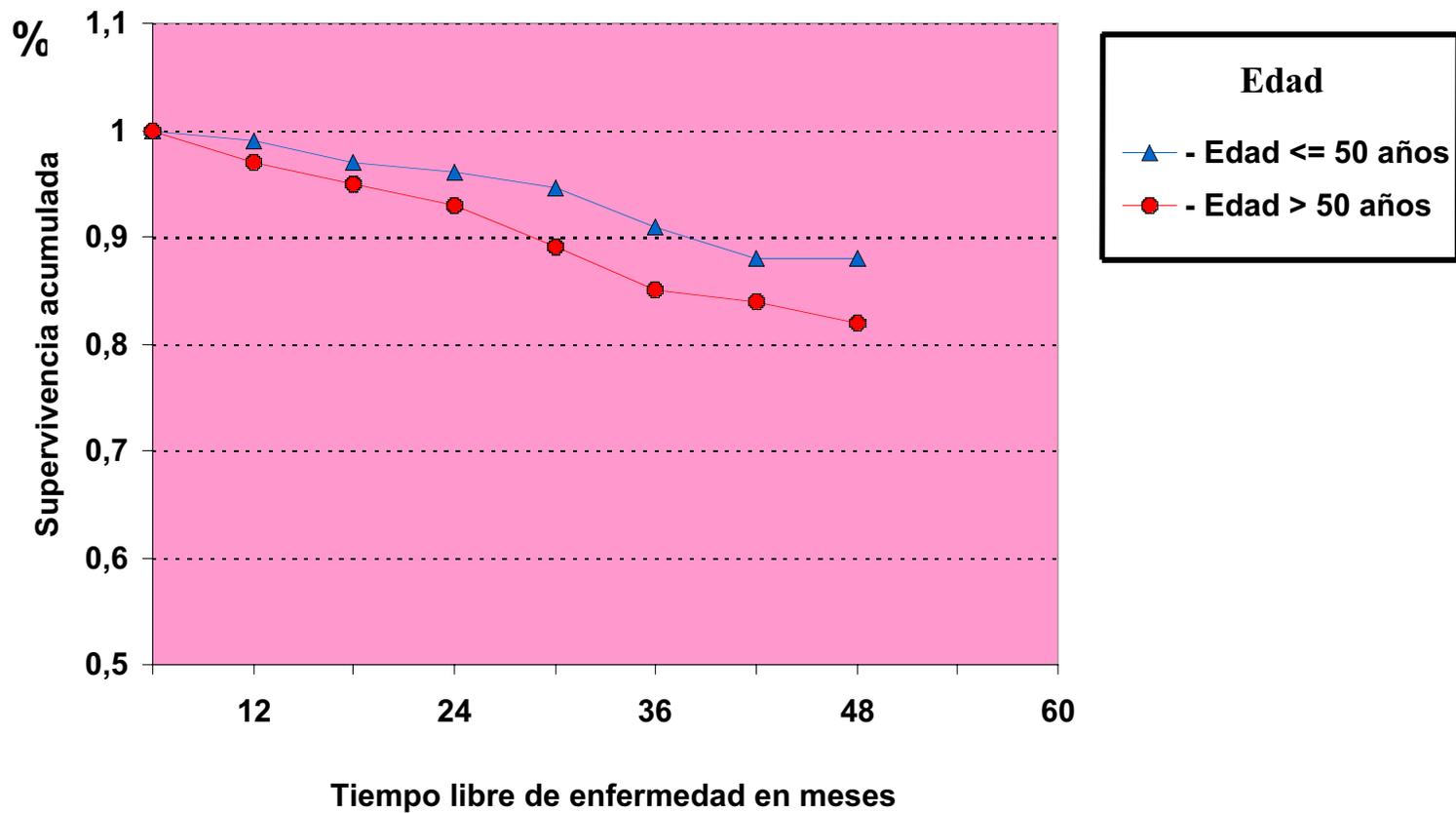


Figura XXXV

ANÁLISIS MULTIVARIANTE - RECEPTOR ESTRÓGENO

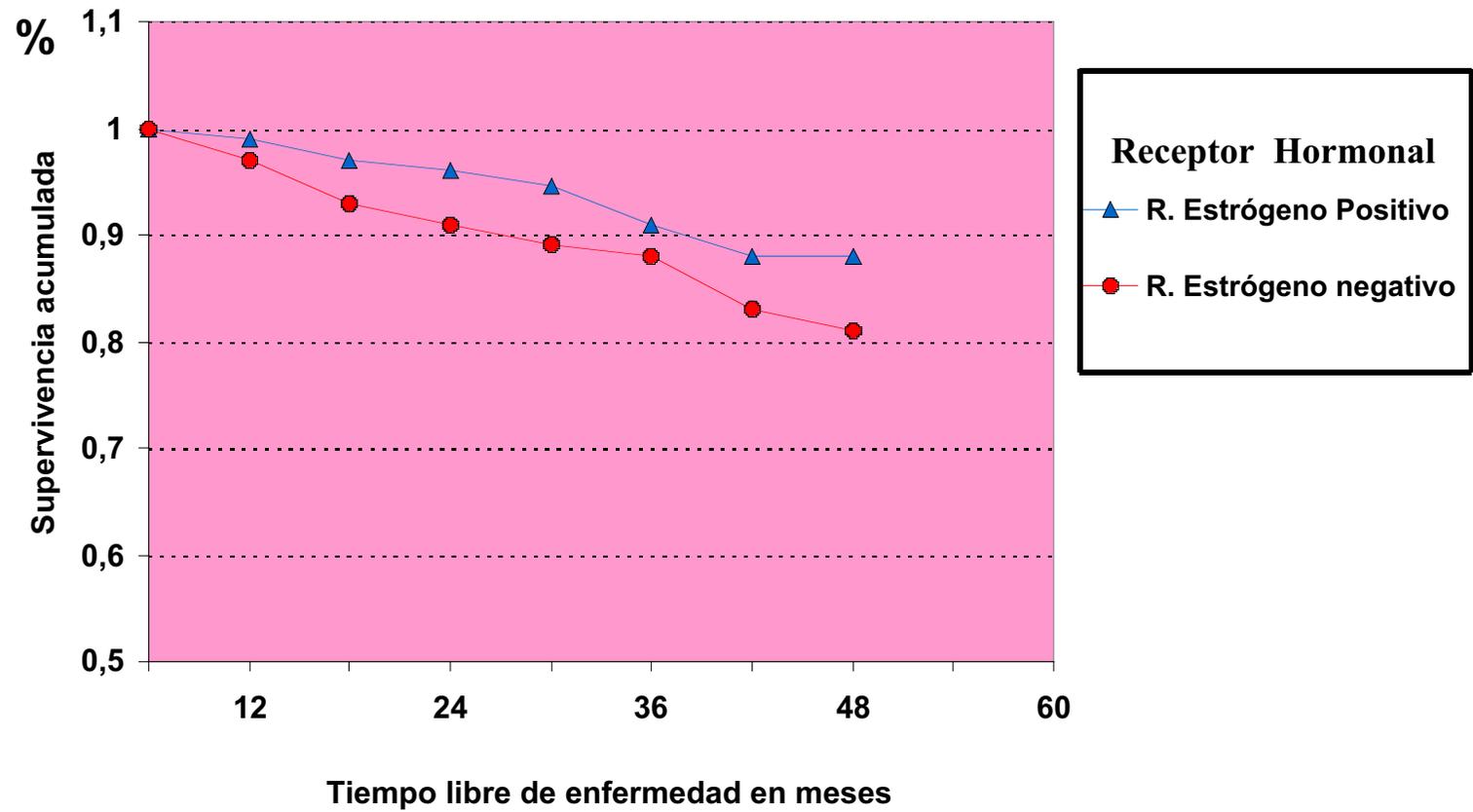


Figura XXXVI

ANÁLISIS MULTIVARIANTE - TIPO HISTOLÓGICO

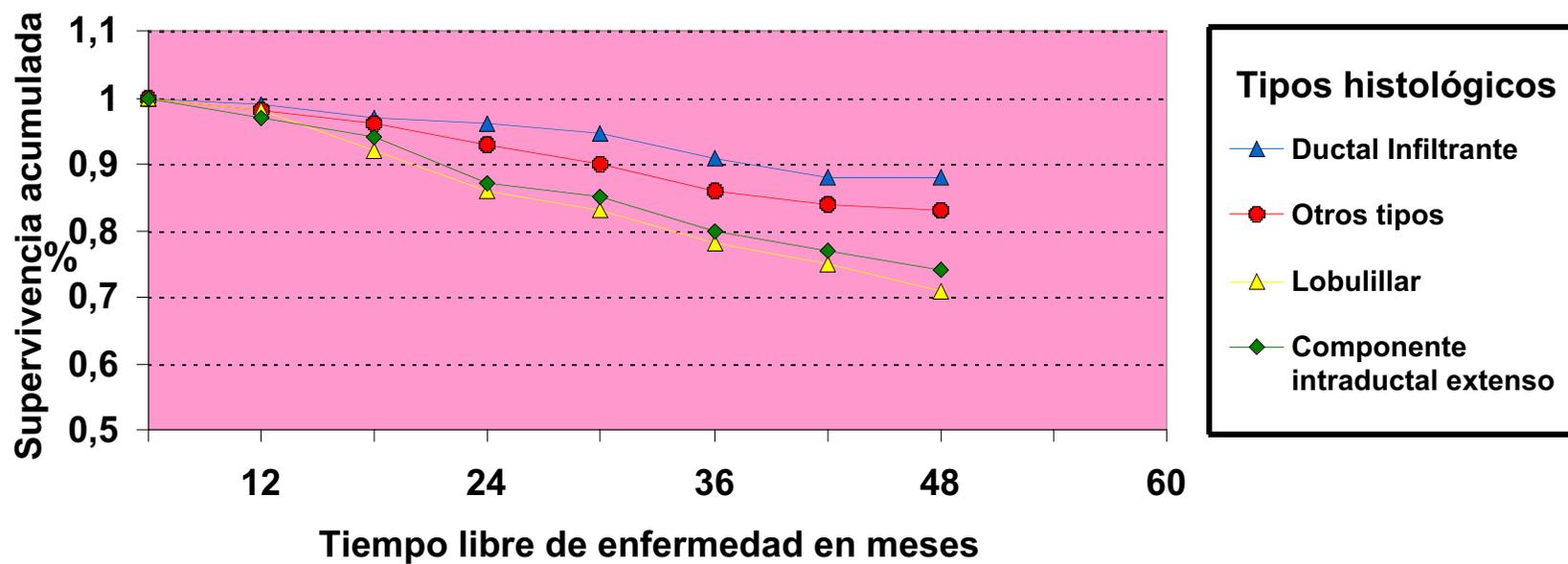


Figura XXXVII

ANÁLISIS MULTIVARIANTE - GRADO HISTOLÓGICO

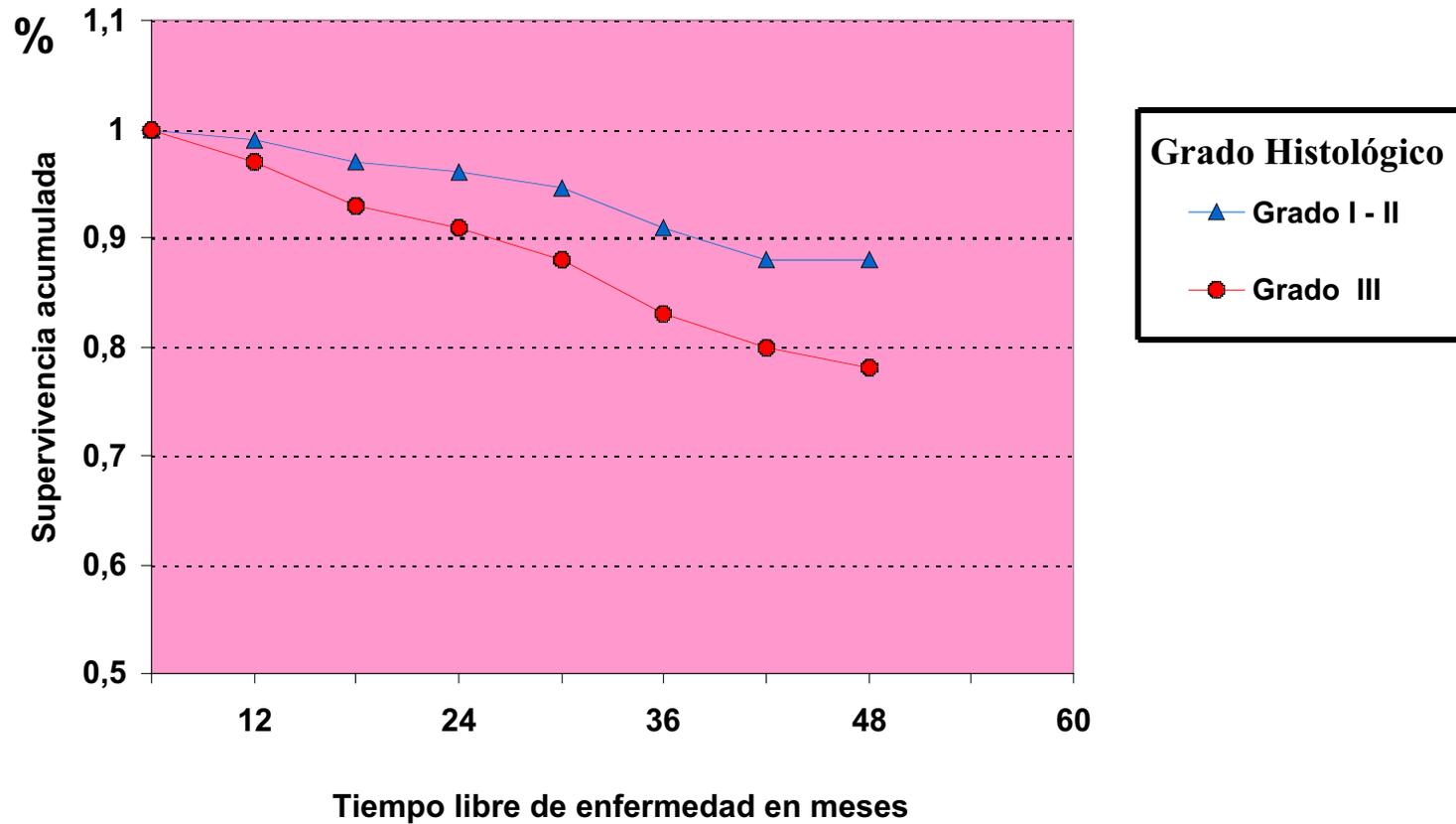


Figura XXXVIII

ANÁLISIS MULTIVARIANTE - TAMAÑO TUMORAL

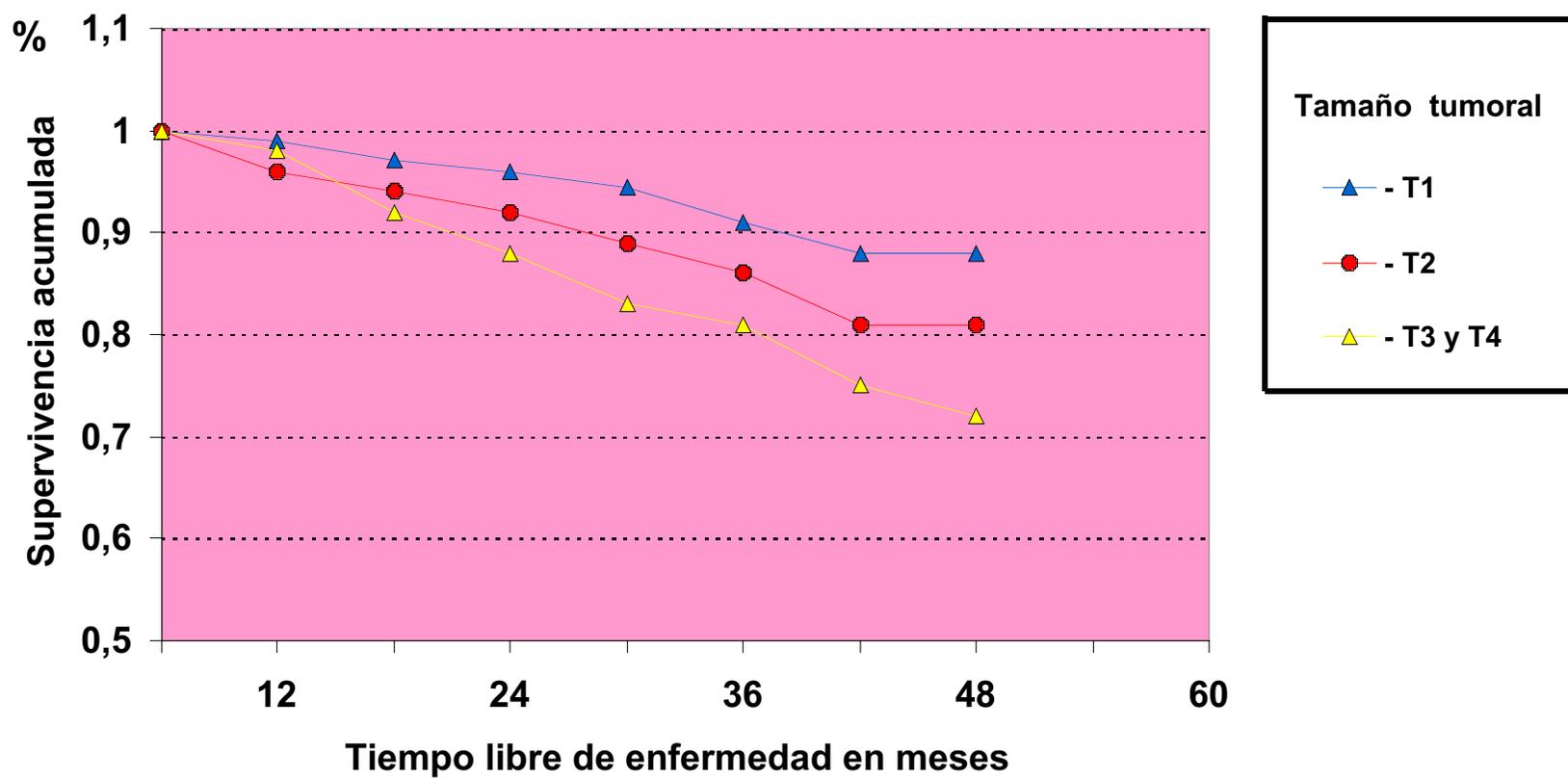


Figura XXXIX

ANÁLISIS MULTIVARIANTE - AFECTACIÓN GANGLIONAR

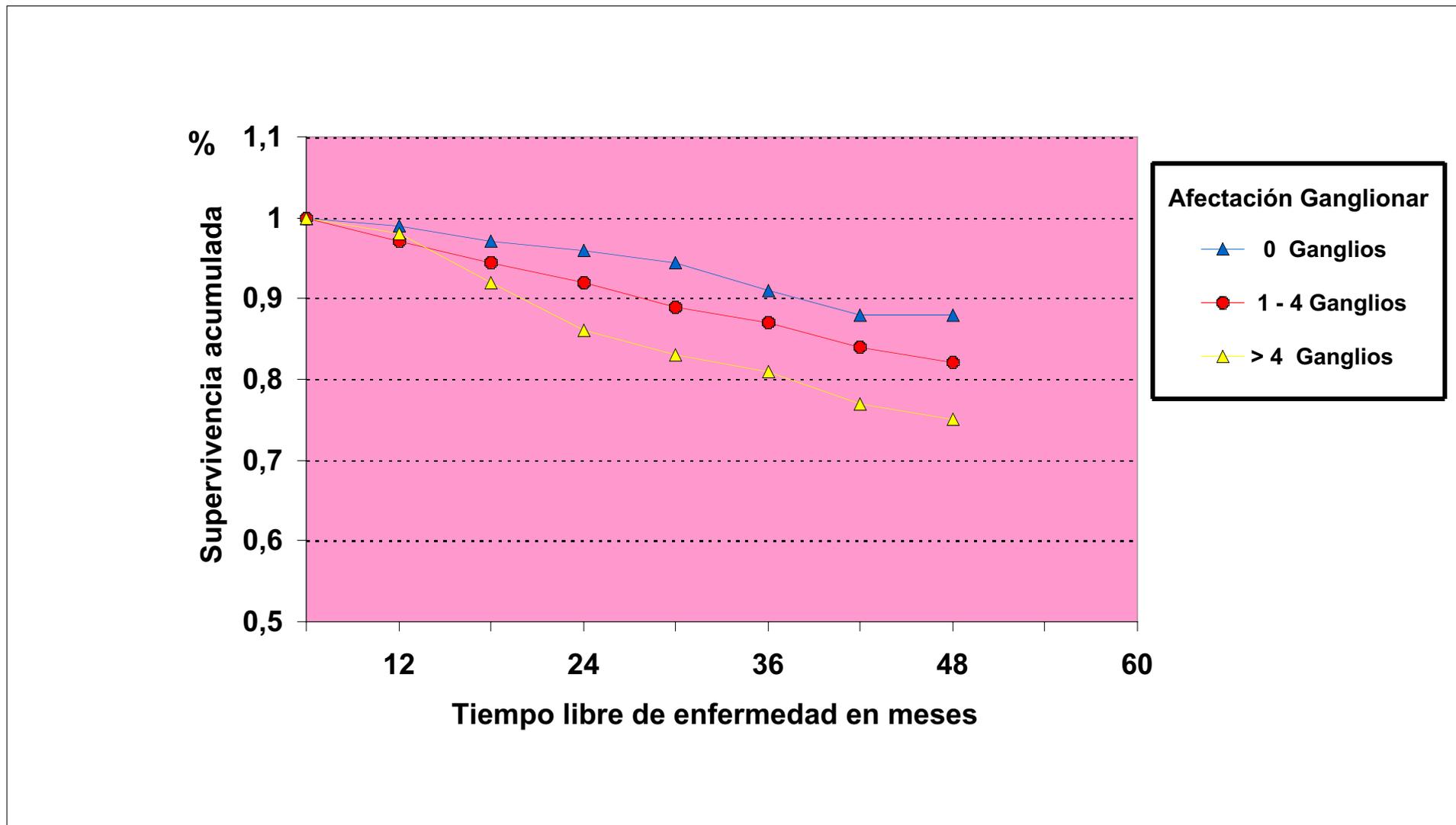


Figura XL